



LE SERATE DELL'ORDINE

6 Marzo 2014

LE IPERAMILASEMIE

Dott. Alessandro D'Alessandro

U.O. C. Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva

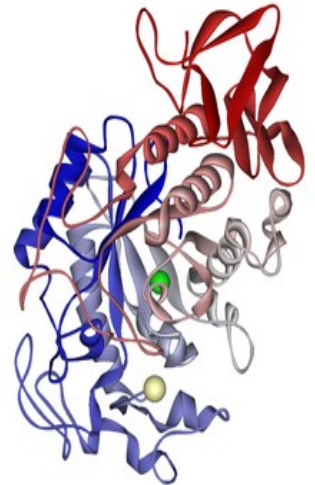
O.C. San Bortolo Vicenza



IPERAMILASEMIA

AMILASI PANCREATICA

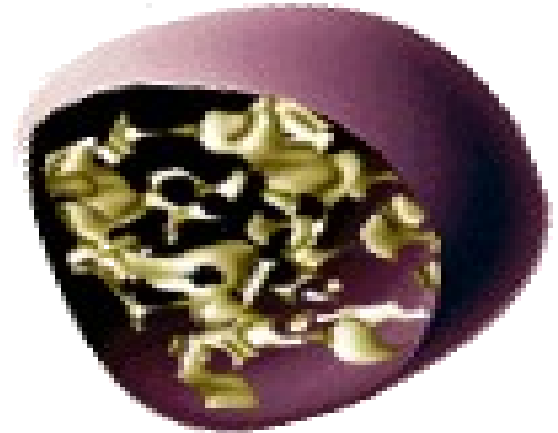
- La α -amilasi è un **enzima** appartenente alla classe delle **idrolasi**, che catalizza l'endoidrolisi dei legami 1,4- α -D-glucosidici in **oligosaccaridi** e **polisaccaridi** contenenti tre residui o più.
- L'enzima agisce in modo casuale su **amido**, **glicogeno** e molecole ad esse correlate. Il termine α si riferisce alla configurazione degli zuccheri prodotti (che presentano infatti una configurazione α), e non al tipo di legame glucosidico che viene scisso.
- La α -amilasi è principalmente prodotta nel **pancreas** (isoamilasi P) e nelle **ghiandole parotidiche** (isoamilasi S) ma anche dal **fegato**, dall'**intestino tenue** e dai **reni**. Il catabolismo dell' α -amilasi è in parte a carico del sistema reticolo-endoteliale ed in parte (25%) per via renale. Il glomerulo filtra liberamente la molecola per il suo peso molecolare relativamente basso (circa 50 kDa) ma il tubulo la riassorbe poi quasi interamente.





IPERAMILASEMIA

- **In acinar cells** digestive enzymes, synthesized in the endoplasmic reticulum, **are transported by zymogen granuli** as inactive pro-enzymes
- the enzymes are transported **into the duodenum** via the ductal system and activated after contact with the brush-border enzyme **enterokinase (enteropeptidase)** in the lumen of the small intestine





IPERAMILASEMIA

- Which serum pancreatic enzyme should be measured in order to diagnose acute pancreatitis?
- **Answer:** Although amylase is widely available and provides an acceptable level of accuracy in diagnosis, lipase estimation, where available, is preferred for the diagnosis of acute pancreatitis (recommendation A)

Practical Guidelines for Acute Pancreatitis

R. Pezzilli A. Zerbi V. Di Carlo C. Bassi G.F. Delle Fave
and the Working Group of the Italian Association for the Study of the
Pancreas on Acute Pancreatitis *Pancreatology* 2010;10:523–535



IPERAMILASEMIA

...technical difficulties have limited **lipase** assays in the past, but reliable techniques are now available which **may offer improved sensitivity and greater specificity** than estimations of serum amylase.

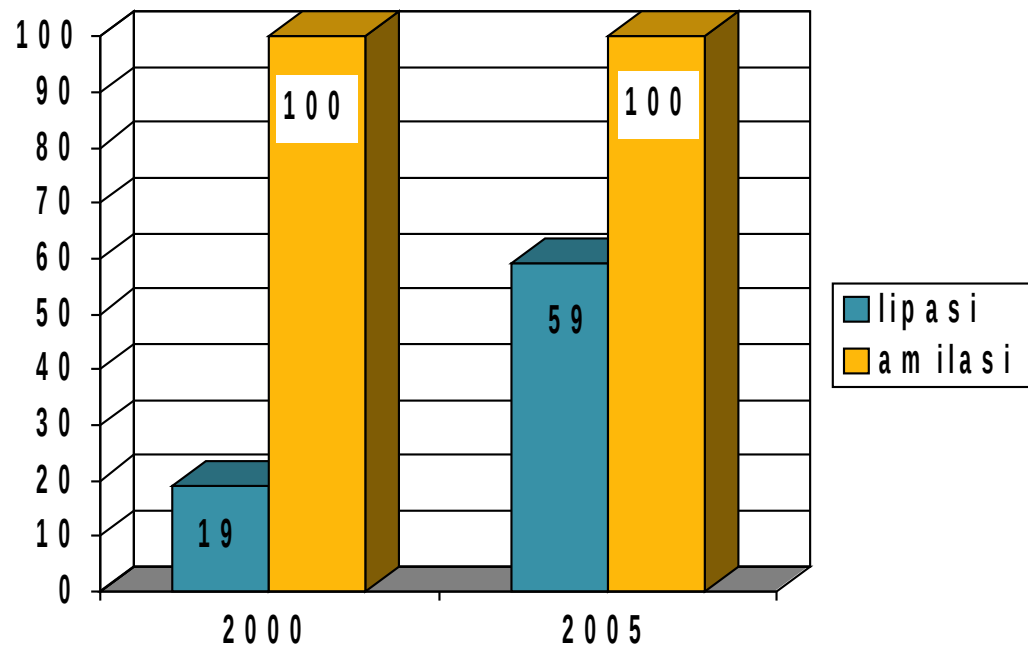
*Misiewicz, Pounder and Venables "Disease of the Gut and Pancreas" 1995 Pag 431
Blackwell Science*

IPERAMILASEMIA



Multicentrica italiana AISP

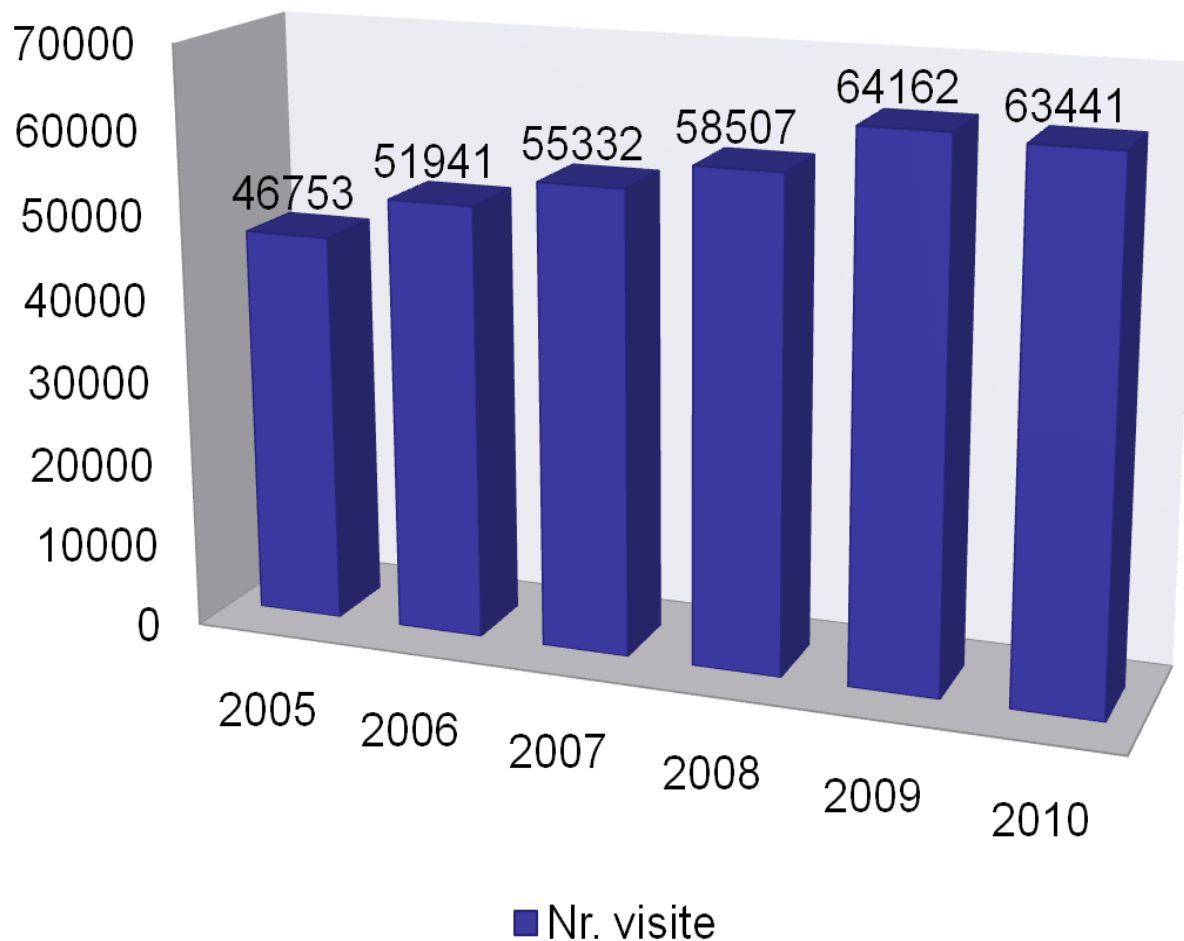
(56 centri)



Dig Liver Dis 39 (2007)

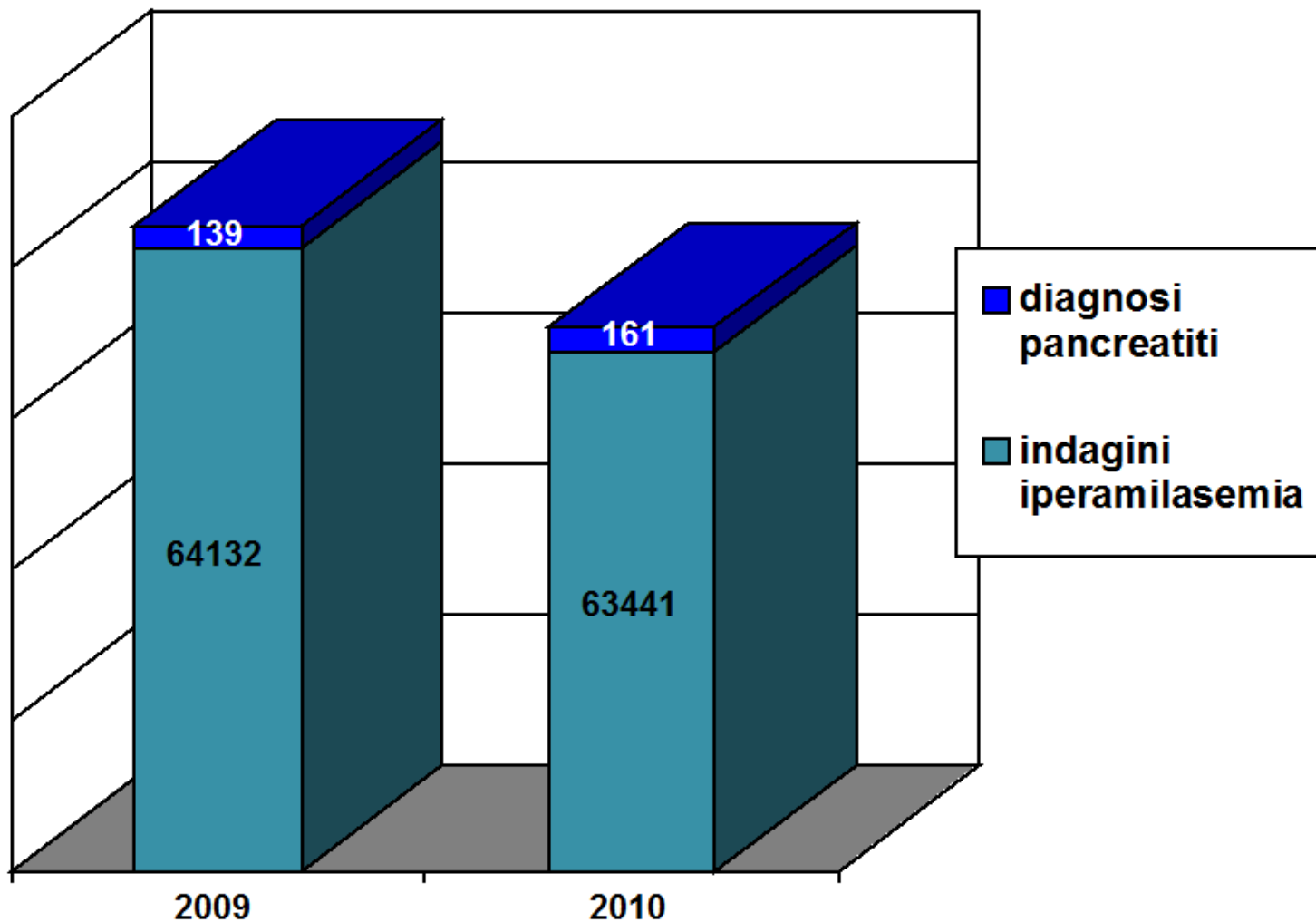
IPERAMILASEMIA

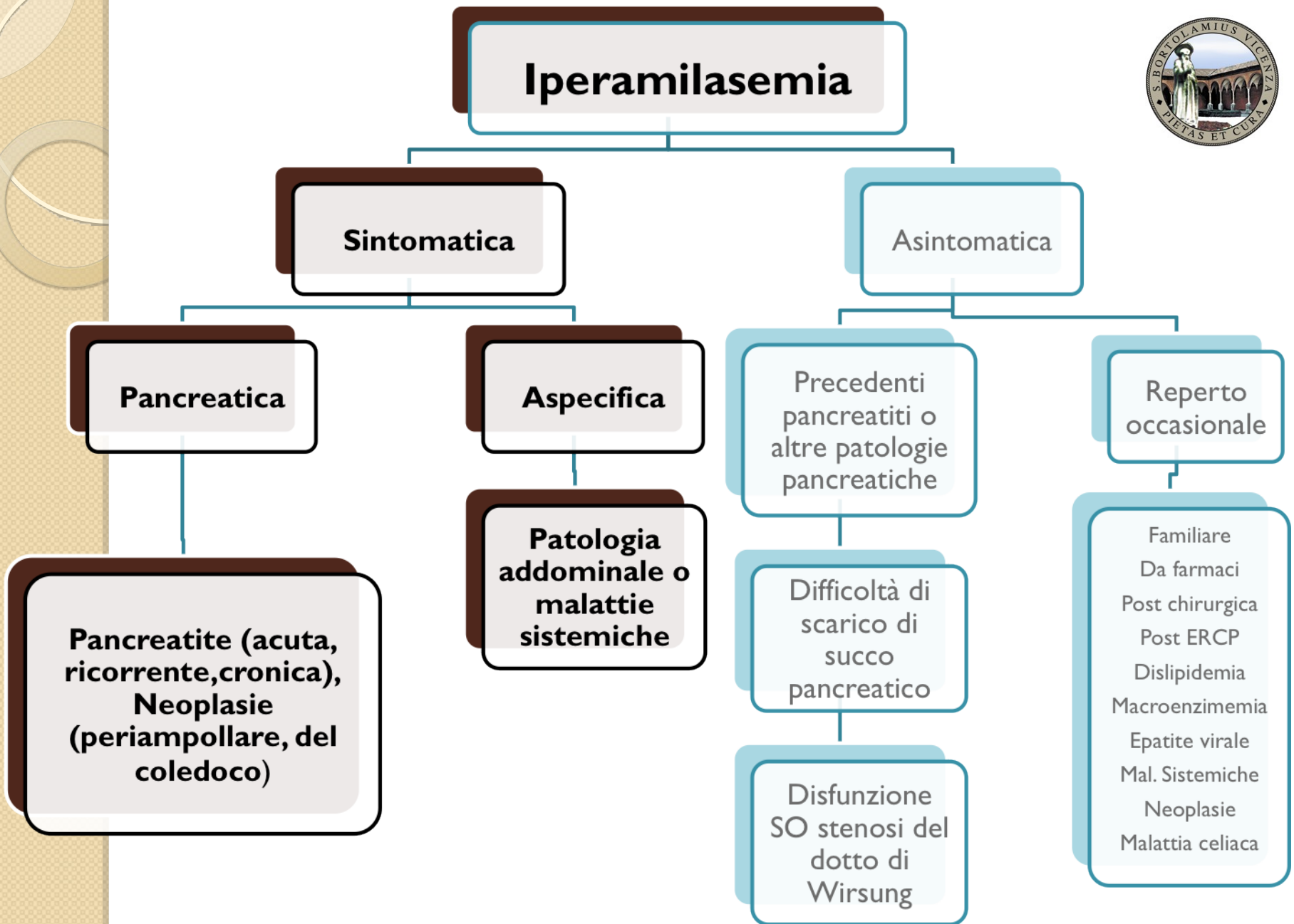
LABORATORIO ANALISI SAN BORTOLO



IPERAMILASEMIA

PANCREATITI (TOT) AL SAN BORTOLO ANNI 2009 E 2010
(0,25%)





IPERAMILASEMIA PANCREATICA ASSOCIATA A DOLORE ADDOMINALE NON PANCREATICO



- **Gut**
 - Peptic ulcer
 - Acute abdomen
 - Intestinal obstruction
 - Obstruction of the afferent intestinal loop after gastrectomy
 - Periampullar diverticulum
 - Intestinal infarction
 - Inflammatory bowel diseases
 - Gastroenteritis
- **Genital tract**
 - Ovarian tumours
 - Acute salpingitis
 - Endometriosis
 - Ectopic pregnancy
- **Vascular**
 - Thrombosis
 - Dissecting aortic aneurysm
 - Ruptured abdominal aortic aneurysm
 - Abdominal trauma

IPERAMILASEMIA PANCREATICA ASSOCIATA A DOLORE ADDOMINALE NON PANCREATICO



C.C

- Donna 31 anni. “pancreatite acuta” nel 1992 (non documentazione). Riferisce “allergia ad antibiotici”.
- Il 21 12 1997, alla 30 settimana di gravidanza entra in Ostetricia per colica addominale con screscio pancreatico. Amilasi 400, gli altri nella norma.
- In V giornata trasferita in Medicina per > amilasi ed enzimi epatici (pancreatite acuta biliare). Eco: pancreas regolare e colecisti alitiasica. Seguono 10 giorni di relativo benessere con due episodi di dolore addominale e vomito nei primi giorni. In 15ma giornata battito fetale in peggioramento.
- Trasferita in Ostetricia, sottoposta a cesareo con riscontro di perforazione ileale tamponata da utero gravido.
- (Successivamente ascesso subfrenico, sepsi, trasferimento in rianimazione e graduale miglioramento fino a guarigione)

QUINDI (PRIMO MESSAGGIO)

IPERAMILASEMIA ASSOCIATA A
DOLORE ADDOMINALE NON E'
SEMPRE INDICE DI PATOLOGIA
PANCREATICA



Iperamilasemia

Sintomatica

Asintomatica

Pancreatica

Aspecifica

**Precedenti
pancreatiti o
altre
patologie
pancreatiche**

**Reperto
occasionale**

Pancreatite
(acuta,
ricorrente,
cronica),
Neoplasie
(periampollare,
del coledoco)

Patologia
addominale o
malattie
sistemiche

**Difficoltà di
scarico di
succo
pancreatico**

**Disfunzione
SO stenosi
del dotto di
Wirsung**

Familiare
Da farmaci
Post chirurgica
Post ERCP
Dislipidemia
**Macroenzimemi
a**
Epatite virale
Mal. Sistemiche
Neoplasie
Malattia celiaca

IPERAMILASEMIA PANCREATICA CRONICA ASINTOMATICA



- Paracetamol
- Steroids
- Azathioprine
- Ephedrine
- Chemotherapy
- Roxithromycin
- Cyclosporine
- Clozapine
- Pentamidine

IPERAMILASEMIA PANCREATICA CRONICA ASINTOMATICA



- **HYPERAMYLASEMIA IN KIDNEY
TRANSPLANT RECIPIENTS: A
FREQUENT AND BENIGN EVENT**

D'Alessandro A, Rigato ML, Bertin T, *Dissegna D, *Chiaramonte S,
Salvagnini M

II Division of Internal Medicine and * Division of Nefrology - San Bortolo
Hospital - Vicenza

- _CONCLUSION :_The present study has confirmed that asymptomatic hyperamylasemia after cadaveric renal transplantation is a frequent occurrence and rarely shows clinical relevance. *Hyperamylasemia is more probably secondary to a pancreatic damage related to a possible not specific drug toxicity than to liver and renal decreased clearance.*

AISP 2001

IPERAMILASEMIA PANCREATICA CRONICA ASINTOMATICA post chirurgica



Chirurgia

(nello studio AISP 2008 causa di P.A. nell'1.4% dei casi)

- Pancreatica
- Addominale
- Epatica
- Biliare
- Cardiovascolare
- Trapianto epatico

IPERAMILASEMIA PANCREATICA CRONICA ASINTOMATICA post ERCP



- POST ERCP (nello studio AISP causa di P.A. nel 3% dei casi)

IPERAMILASEMIA PANCREATICA CRONICA ASINTOMATICA



ASSOCIATA A MALATTIE SISTEMICHE

- AIDS
- Trauma
- Shock
- Diabetic chetoacidosis
- Eating disorders
- LES
- Rheumatic diseases
- Chronic liver diseases (virus C and B)
- Hepatocellular carcinoma
- Renal diseases
- Sarcoidosis
- Retroperitoneal plasmacytoma
- Hematologic malignancies
- Colon cancer Renal cell carcinoma Breast carcinoma Lung tumours

IPERAMILASEMIA PANCREATICA CRONICA ASINTOMATICA



ASSOCIATA A MALATTIE EPATICHE VIRALI

Dig Dis Sci. 1999 Feb;44(2):350-5.

Serum pancreatic enzyme concentrations in chronic viral liver diseases.

Pezzilli R, Andreone P, Morselli-Labate AM, Sama C, Billi P, Cursaro C, Barakat B, Gramenzi A, Fiocchi M, Miglio F, Bernardi M.

Emergency Department, Sant' Orsola Hospital, University of Bologna, Italy.

.....a decreased liver metabolism of serum amylase and lipase in patients with chronic infective liver disease, especially in those having liver cirrhosis, may lead to an accumulation of these enzymes in the blood.

IPERAMILASEMIA PANCREATICA CRONICA ASINTOMATICA



La funzione pancreatica negli alcolisti nei vari stadi di gravità dell'epatopatia: indagine preliminare.

D'Alessandro A., Del Favero G.*, Bernardini D.**,
Peronato G., Brezza E., Rizzo A.

Div. di Medicina III^e e **Serviz. di Gastroent. End. Dig.
Osp. S. Bortolo (VI) *Cattedra Gastroent. Univ. Padova

Pur essendo l'abuso alcolico una delle cause più frequenti di pancreatite, non è noto se negli alcolisti, accanto alle lesioni epatiche, esista anche un danno pancreatico subclinico.

Scopo del presente studio è stato quello di valutare la funzione pancreatica esocrina ed endocrina in alcolisti con differenti gradi di epatopatia alcolica.

Sono stati studiati 17 alcolisti non diabetici (13 maschi e 4 femmine con range di età 31-66) e 5 volontari astemi affetti da patologia non gastroenterologica. Gli alcolisti sono stati suddivisi in tre gruppi (G) in base alla diagnosi istologica: I° G di 5 pazienti con steatosi epatica, II° G di 6 con epatopatia cronica, III° G di 6 con cirrosi epatica compensata. In tutti i soggetti sono stati valutati: la tolleranza glucidica da carico (OGTT) con contemporaneo dosaggio dell'insulinemia e del C peptide, la chimotripsina fecale, l'amilasi e la lipasi sieriche, il volume del succo pancreatico con la concentrazione dei bicarbonati e della lipasi dopo stimolo con secretina-ceruleide, l'ecografia epato-pancreatica.

Funzione endocrina: l'OGTT è risultato patologico in un solo paziente del I° G, mentre il C peptide e l'insulinemia erano normali in tutti i soggetti.

Funzione esocrina: nel G II° ($p < 0.04$) e nel G III° ($p < 0.025$) il volume del succo pancreatico è risultato maggiore rispetto ai controlli; l'output dei bicarbonati era ridotto nel G I° ($p < 0.05$) e nel G II° ($p < 0.01$) rispetto ai controlli.

In 2 pazienti del G II° e in 2 del G III° l'amilasemia era aumentata; l'isoamilasi pancreatica è risultata normale in 3 di questi pazienti. In 2 del G I°, in 3 del G II° e in 5 del G III° la lipasemia ha presentato valori patologici.

In conclusione: nei soggetti alcolisti con epatopatia cronica può esservi un danno pancreatico subclinico senza una stretta correlazione con l'entità del danno epatico.

GLI ENZIMI PANCREATICI SIERICI NEI PAZIENTI CON ETILISMO ACUTO

Pezzilli R, Billi P, Fiocchi M, Melandri R, Masotti P, Zele I.
Servizio di Pronto Soccorso e Divisione di Medicina d'Urgenza, Laboratorio Centralizzato, Ospedale Sant'Orsola, Bologna

Allo scopo di indagare le relazioni fra consumo di alcol e danno pancreatico abbiamo studiato le concentrazioni sieriche di amilasi, isoamilasi pancreatica e lipasi in un vasto gruppo di soggetti in Pronto Soccorso per etilismo acuto. Sono stati studiati 100 soggetti consecutivi (88 M, 12 F, età media 42 anni, range 16-83): 42 erano bevitori occasionali e 58 etilisti cronici; nessuno dei soggetti esaminati presentava dolore addominale al momento dell'arruolamento nello studio. All'ammissione in ospedale è stato prelevato un campione di sangue a tutti i soggetti e sul siero sono state determinate le concentrazioni di alcol (Alc Dimension, Du Pont de Nemours, USA), amilasi (Amy Dimension, Du Pont de Nemours, USA), isoamilasi pancreatica (Test-combination pancreatic α -amylase EPS, Boehringer-Mannheim, Germania) e lipasi (Lip Dimension, Du Pont de Nemours, USA). Il valore dell'alcolemia, espresso come media $\pm$ DS, è risultato 211 ± 82 mg/dl nei bevitori occasionali e 267 ± 73 mg/dl negli etilisti cronici. L'alcolemia era ≤ 200 mg/dl in 32 soggetti, compresa fra 201 e 300 mg/dl in 47, ≥ 301 mg/dl nei rimanenti 21. L'amilasi sierica era abnormemente elevata in 14 soggetti (14%); l'iperamilasemia era di origine non pancreatica in 8 casi (5 bevitori occasionali e 3 etilisti cronici) e di origine pancreatica in 6 (1 bevitore occasionale e 5 etilisti cronici). L'aumento dell'amilasemia era lieve in 12 casi e maggiore del doppio del limite superiore della norma nei rimanenti 2; in questi ultimi due soggetti, entrambi etilisti cronici, l'iperamilasemia era di origine non pancreatica. Le concentrazioni sieriche di lipasi erano normali in tutti i bevitori occasionali ed elevate in 10 dei 58 etilisti cronici (17.2%). Non è stata riscontrata alcuna relazione tra i livelli degli enzimi pancreatici sierici e la concentrazione ematica di alcol. I risultati dimostrano che nei bevitori occasionali l'iperamilasemia è in genere di origine non pancreatica; negli etilisti cronici, concentrazioni abnormemente elevate di lipasi e di Iso-P potrebbero essere espressione di un danno pancreatico subclinico.

IPERAMILASEMIA PANCREATICA CRONICA ASINTOMATICA



Macroamylasemia

Macrocomplex : serum amylasi + serum abnormal protein (IgA)

High molecular mass.

They escape normal glomerular filtration and accumulate in plasma with a longer serum half-life

Serum dosage: > 80%

Urinary dosage: 24-hour urinary amylase, as a less expensive alternative: normal value

IPERAMILASEMIA PANCREATICA CRONICA ASINTOMATICA



CELIACHIA

- **Pediatrics 2001**

Macroamylasemia attributable to gluten-related amylase autoantibodies: a case report.

Barera G, Bazzigaluppi E, Viscardi M, Renzetti F, Bianchi C, Chiumello G, Bosi E.

Department of Pediatrics, Scientific Institute H San Raffaele, University of Milan, Milan, Italy. barera.graziano@hsr.it

- **Dig Dis Sci 2007**

Hyperamylasemia, reactive plasmacytosis, and immune abnormalities in a patient with celiac disease.

Liu Z, Wang J, Qian J, Tang F.

Laboratory of Immunopathology, The Institute of Digestive Diseases, Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, China. zhanjuli@yahoo.com

IPERAMILASEMIA PANCREATICA CRONICA ASINTOMATICA



CFTR

Am J Gastroenterol. 1999 Jul;94(7):1993-5.

**Increased prevalence of mutations of the cystic fibrosis gene
in idiopathic chronic and recurrent pancreatitis.**

**Castellani C, Bonizzato A, Rolfini R, Frulloni L, Cavallini GC,
Mastella G.**

Dig Liver Dis. 2003 Mar;35(3):179-85.

**Natural history of pancreatitis associated with cystic fibrosis
gene mutations.**

**Frulloni L1, Castellani C, Bovo P, Vaona B, Calore B, Liani C,
Mastella G, Cavallini G.**

IPERAMILASEMIA PANCREATICA CRONICA ASINTOMATICA



Iperenzimemia pancreatica benigna (S. di Gullo)

... aumento di tutti gli enzimi sierici
pancreatici (nella quasi totalità dei casi) in
soggetti con pancreas del tutto normale
all'imaging

- forma sporadica
- forma familiare

Gullo, Gastroenterology 1996



IPERAMILASEMIA ASINTOMATICA



IPERENZIMEMIA CRONICA BENIGNA (S. DI GULLO)

Forma sporadica

18 soggetti con enzimi pancreatici sierici elevati seguiti per 5 anni (1990-1995) sottoposti ad eco addome, TAC e/o Wirsungrafia.

Valori degli enzimi con ampie fluttuazioni e normalizzazioni.

Mai rilevate anomalie all'imaging.

Gastroenterology 1996

IPERAMILASEMIA ASINTOMATICA



IPERENZIMEMIA CRONICA BENIGNA (S. DI GULLO)

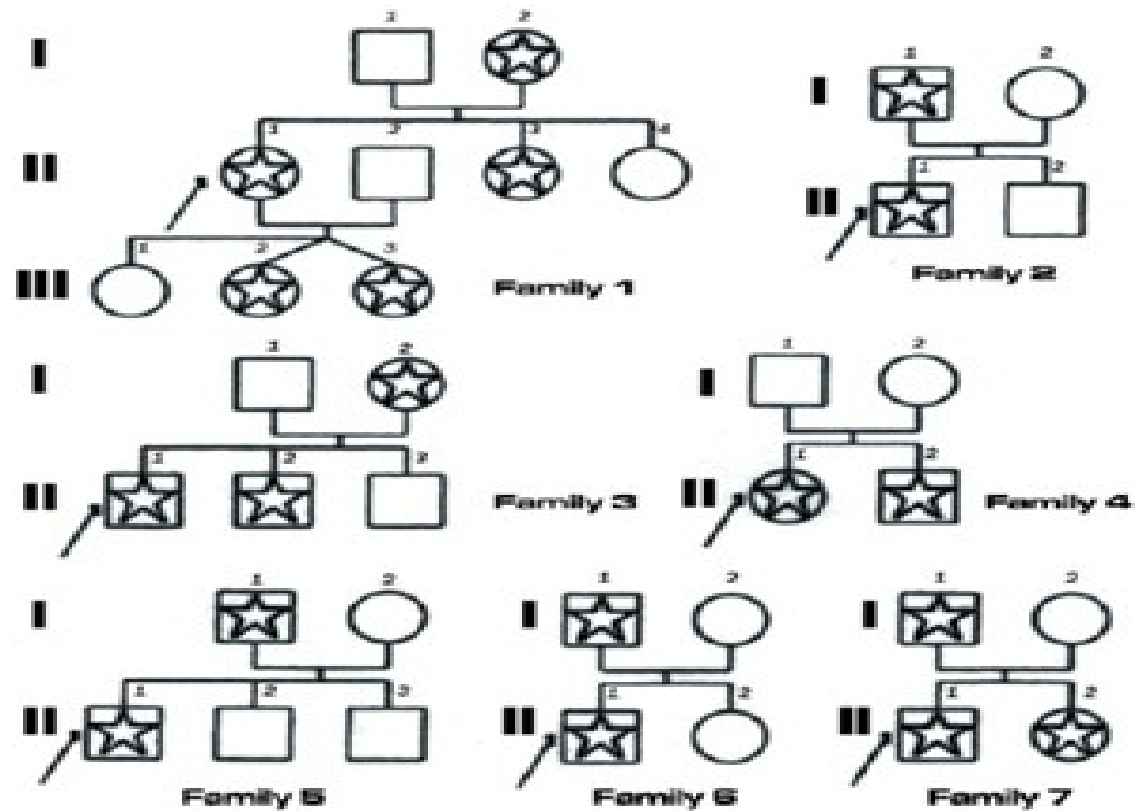
Forma familiare

Studiati 19 soggetti di 7 famiglie con iperenzimemia pancreatica sierica ma senza malattia pancreatica

Pancreas 2000

IPERAMILASEMIA ASINTOMATICA

IPERENZIMEMIA CRONICA BENIGNA





Chronic Asymptomatic Pancreatic Hyperenzimemia

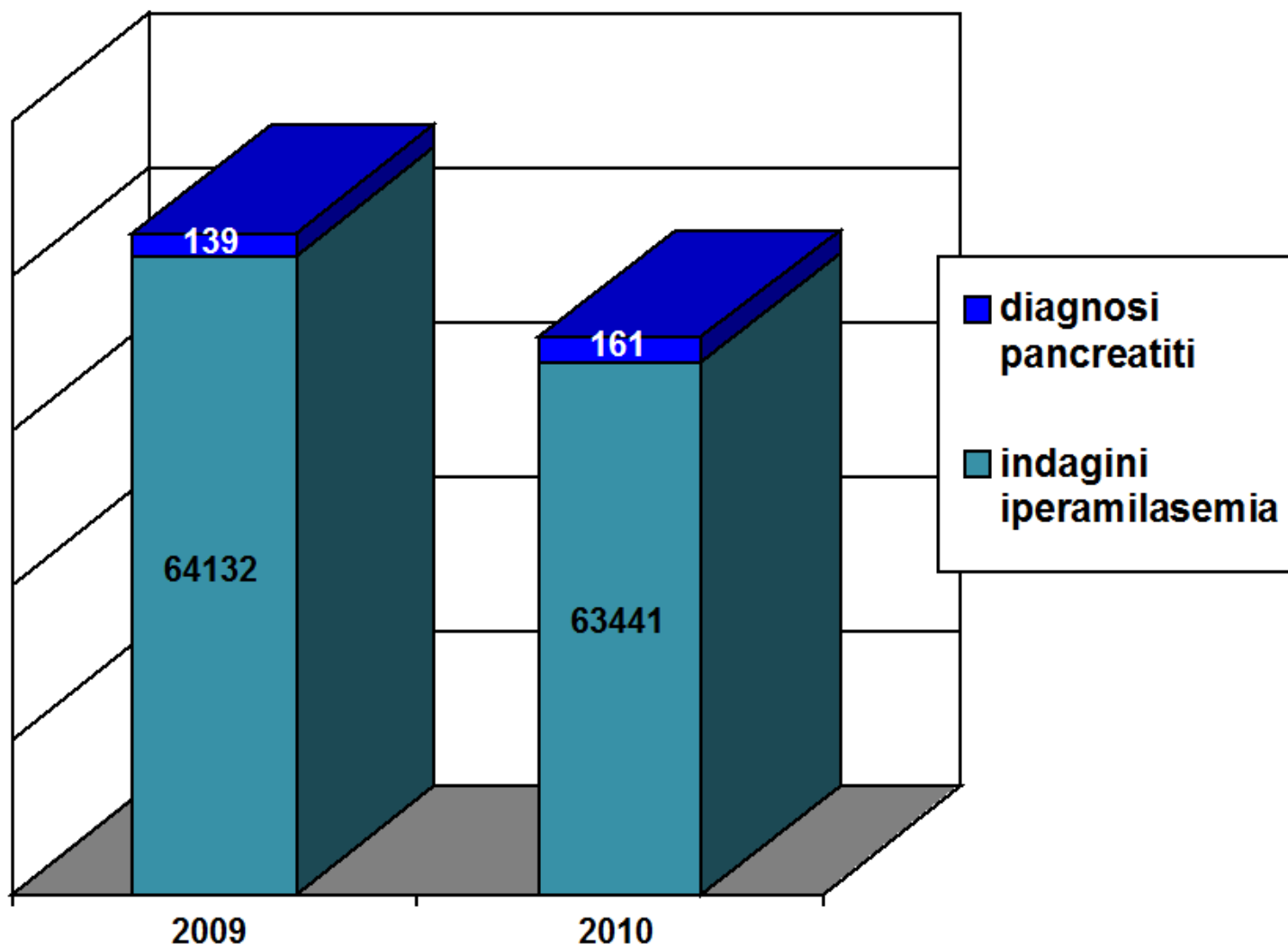
-Benign syndrome?
Disease?

IPERAMILASEMIA ASINTOMATICA



IPERENZIMEMIA CRONICA BENIGNA

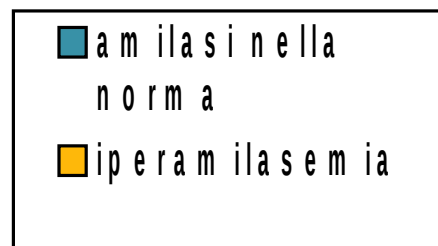
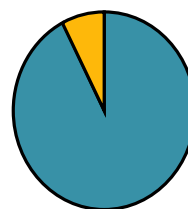
- **Steatosi pancreatica?**
(Cavallini et al Gastroenterology 1997)
- **↑ permeabilità intestinale?**
(Pezzilli, J Gastroenterol 2007)



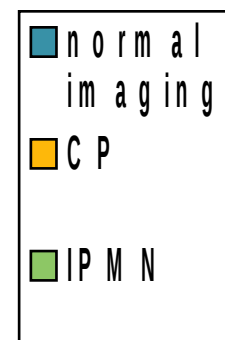
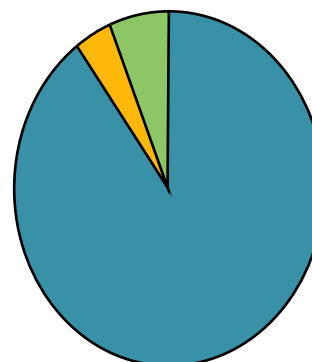
IPERAMILASEMIA PANCREATICA CRONICA ASINTOMATICA



- Nel 2004 dosati amilasi e lipasi per 4 mesi a tutti i pz afferenti al dipartimento di Medicina interna
- Su **1765** pz:
140 (8%) >enzimatico sierico



- Abnormal imaging: 10 di cui



Lankisch et al, Scand J Gastroenterol
2009

IPERAMILASEMIA PANCREATICA CRONICA ASINTOMATICA



- Se l'incremento degli enzimi sierici pancreatici solo nell'8% nei pazienti senza malattia pancreatica
- Se di questi solo 11% presenta anomalie pancreatiche
- **Concl:** inserire Amilasi e/o Lipasi negli esami di routine non è indicato

Lankisch et al, Scand J Gastroenterol 2009

IPERAMILASEMIA PANCREATICA CRONICA ASINTOMATICA



- *Adv Med Sci.* 2010;55(2):143-5. doi: 10.2478/v10039-010-0049-9.
- **Chronic** asymptomatic hyperamylasemia **unrelated to pancreatic diseases.**
- Gallucci F, Buono R, Ferrara L, Madrid E, Miraglia S, Uomo G.

CONCLUSIONS:

- Due to the poor familiarity with CHUPD, the occurrence of this condition quite frequently leads to unnecessarily repeated diagnostic procedures.



QUINDI (SECONDO MESSAGGIO)

**NON E' INDICATO INTRODURRE
L'AMILASEMIA NEGLI ESAMI DI
ROUTINE**



Chronic Asymptomatic Pancreatic Hyperenzimemia

-Benign syndrome?
Disease?

IPERAMILASEMIA PANCREATICA CRONICA ASINTOMATICA



Table. MRCP findings in studies on asymptomatic subjects with pancreatic hyperenzymemia.

	No. of subjects	Frequencies of subjects with normal findings	Frequencies of subjects with abnormal findings					Controls
			Overall	Small cyst(s)	Ductal dilatation and/or irregularity	Pancreas divisum	Others	
Mortele <i>et al.</i> , Abdom Imaging 2004	54	23 (42.6%)	31 (57.4%)	7 (13.0%)	9 (16.7%)	10 (18.5%)	5 (9.3%)	Yes
Frulloni <i>et al.</i> , Gastroenterology, 2007	32	14 (43.8%)	18 (56.3%)	0 (0%)	10 (31.3%)	5 (15.6%)	3 (9.4%)	No
Gullo <i>et al.</i> , Pancreas. 2009	63	57 (90.5%)	6 (9.5%)	2 (3.2%)	1 (1.6%)	2 (3.2%)	1 (1.6%)	No
Testoni <i>et al.</i> , Am J Gastroentero 09	25	12 (48.0%)	13 (52.0%)	1 (4.0%)	8 (32.0%)	2 (8.0%)	3 (12.0%)	Yes
Pezzilli <i>et al.</i> , Scand J Gastroen 2009	50	41 (82.0%)	9 (18.0%)	6 (12.0%)	2 (4.0%)	0 (0%)	1 (2.0%)	No
Total	224	147 (65.6%)	77 (34.6%)	16 (7.1%)	30 (13.4%)	19 (8.5%)	13 (5.8%)	-

^a secretin-MRCP

IPERAMILASEMIA PANCREATICA CRONICA ASINTOMATICA



Am J Gastroenterol. 2012 Jul;107(7):1089-95. doi: 10.1038/ajg.2012.125. Epub 2012 May 15.

- **Prospective evaluation of subjects with chronic asymptomatic pancreatic hyperenzymemia.**
- Amodio A, Manfredi R, Katsotourchi AM, Gabbrielli A, Benini L, Mucelli RP, Vantini I, Frulloni L.

CONCLUSIONS:

- Alterations of the pancreatic duct system at s-MRCP in subjects with CAPH can be observed in 50% of the subjects and are clinically relevant in 14.4% of cases.

IPERAMILASEMIA PANCREATICA CRONICA ASINTOMATICA

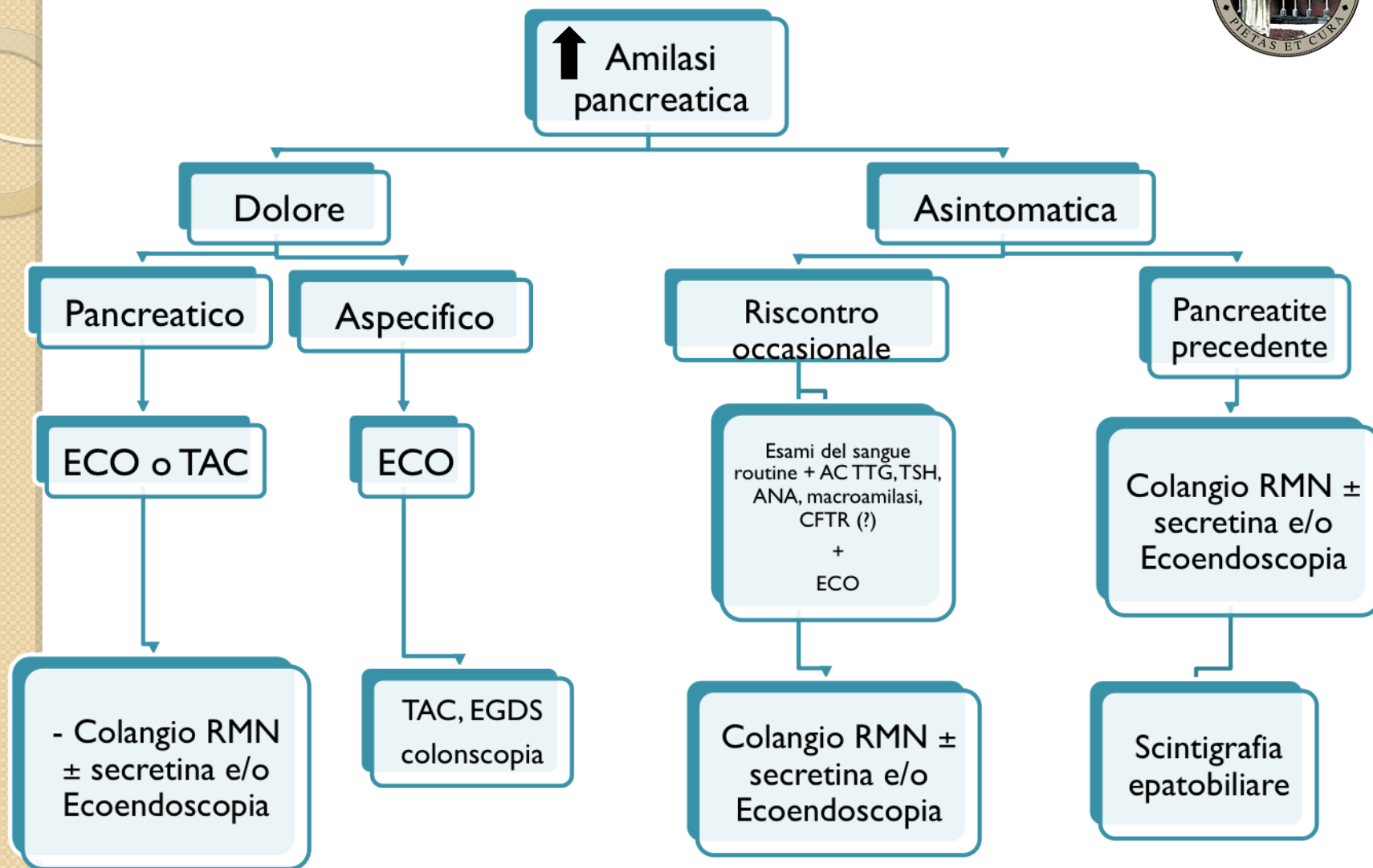


- A total of 14.4 % of subjects with chronic asymptomatic pancreatic hyperenzymemia had pathological findings at MRCP with secretin stimulation with relevant clinical implications (surgery, need for follow-up).

QUINDI (TERZO MESSAGGIO)



SE iperamilasemia accertata e
asintomatica necessari accertamenti
che possono comprendere
colangioRMN e/o Ecoendoscopia

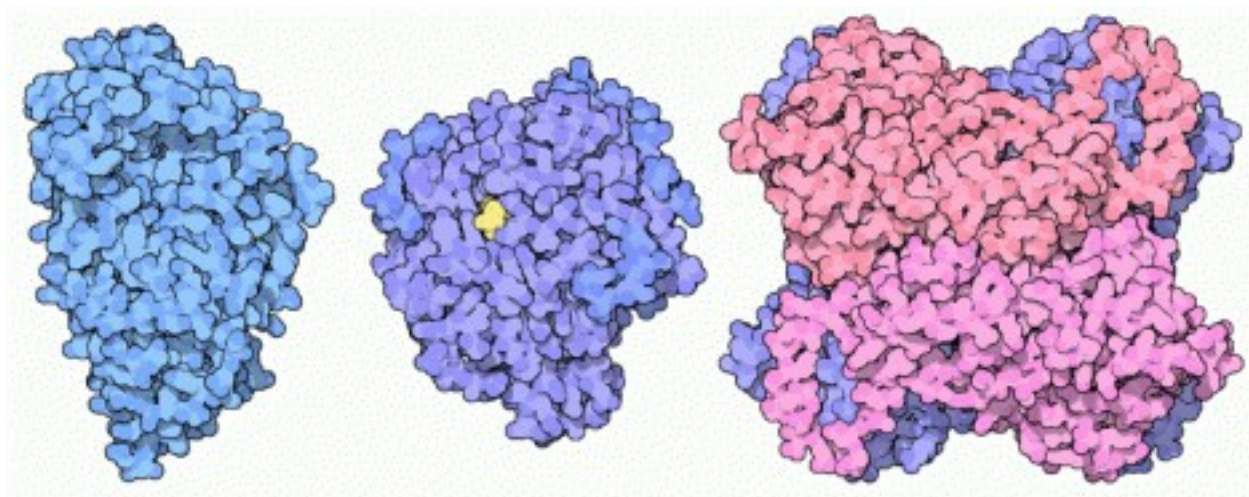


QUINDI (QUARTO MESSAGGIO)

In caso di iperamilasemia cronica
asintomatica con accertamenti
eseguiti e tutti negativi utile
monitoraggio annuale di eco addome
superiore



Grazie per l'attenzione



Dott. Alessandro D'Alessandro