

HYPERAMYLAZÉMIA A PANKREATITÍDA

MUDr. Dagmar Székelyová

2. detská klinika LF UK a DFNSP, Bratislava

So zvýšenou aktivitou celkovej α -amylázy hyperamylazémiou sa často stretávame v bežnej klinickej praxi. Tento laboratórny nález môže byť prejavom závažného ochorenia ako je napr. akútna pankreatitída, ale môže byť aj súčasťou nezávažnej morfolologickej odchýlky. V diferenciálnej diagnostike ochorenia pankreasu je odporúčané predovšetkým súčasné stanovenie pankreatického izoenzýmu α -amylázy a pankreatickej lipázy. Hyperamylazémia bez klinických a morfologických príznakov pankreatitídy nie je ochorenie.

Kľúčové slová: hyperamylazémia, pankreatitída, α -amyláza, makroenzým.

HYPERAMYLASEMIS AND PANCREAS

The increased activity of the total α -amylase caused by hyperamylasemis is often to meet in common clinical praxis. This laboratory result may be symptom of serious disease, for example of acute pancreatitis, however it can be also a part of minor morphological change. In differential diagnostics concurrently assessment of pancreatic isoenzyme α -amylase and pancreatic lipase is particularly recommended. Hyperamylasemis without clinical and morphologic symptoms of pancreatitis is not a disorder.

Key words: hyperamylasemis, pancreatitis, α -amylase, macro enzyme.

Pediatr. prax, 2008; 5: 257–258

Úvod

So zvýšenou aktivitou celkovej, α -amylázy hyperamylazémiou sa často stretávame v bežnej klinickej praxi. Tento laboratórny nález môže byť prejavom závažného ochorenia ako je napr. akútna pankreatitída, ale môže byť aj súčasťou nezávažnej morfolologickej odchýlky (makroforma enzýmu). Preto je dôležitá správna interpretácia laboratórnych náleзов v súvislosti s celkovým klinickým obrazom, aby pacient nebol zbytočne zaťažovaný nadmernými vyšetreniami, prípadne liečbou.

Patofyziológia

Izoenzýmy sú formy enzýmu s identickou alebo veľmi podobnou katalytickou schopnosťou, ale odlišnou primárnou štruktúrou (odlišné poradie niektorých aminokyselín). Makroenzýmy sú komplexy vytvorené z enzýmu a imunoglobulínov (typ 1), oligoméry enzýmu alebo sú naviazané na membránové fragmenty či lipoproteíny (typ 2). Izoenzýmy môžu byť orgánovo špecifické (pankreatické, slinné, pečeneové, kostné, placetárne a iné) alebo vykazujú len orgánovo typickú štruktúru. Stanovenie izoenzýmov má dôležitú úlohu v diferenciálnej diagnostike niektorých ochorení. Na základe identifikácie izoenzýmu je možné v mnohých prípadoch stanoviť príčinu zvýšenej enzymatickej aktivity. Veľký praktický význam má objasnenie zvýšenia izolovanej, často klinicky nevýznamnej zvýšenej aktivity enzýmu, pričom príčinou môže byť len bezvýznamná odchýlka (napr. makroforma enzýmu, tranzitória hyperfosfatazémia a iné).

α – amyláza

α – amyláza je hydroláza ktorá štiepi α – 1.–4. glykozidovú väzbu sacharidov, zatiaľ čo 1., 6. väzbu neštiepi. Optimálne pH pre pôsobenie ľudskej amylázy je v rozmedzí 6,9 až 7,1 α – amyláza je metaloenzým,

ktorý vyžaduje pre svoje fungovanie prítomnosť Ca 2+ iónov. Enzým dosahuje maximálnu aktivitu v prítomnosti aniónov ako sú chloridy, bromidy, dusičnany a hydrogénfosforečnany, pričom chloridy a bromidy sú najúčinnnejšie aktivátory. V organizme sa vyskytuje v dvoch základných formách; slinný (S-typ, S-AMS) a pankreatický (P-typ, P-AMS). Pankreatický enzým nie je glykozylovaný, zatiaľ čo slinný môže existovať vo forme glykozylovanej aj neglykozylovanej. Pankreatická α – amyláza je tvorená v acinárnych bunkách pankreasu a hromadí sa v zymogénových granulách. Slinná izoamyláza sa tvorí okrem slinných žliaz aj vo vaječníkoch, slzách, mlieku a v pote. Do črevného lúmenu sa pankreatická α – amyláza dostáva vo forme pankreatického sekrétu spolu s ďalšími tráviacimi enzýmami. Za fyziologických podmienok nie je molekula enzýmu absorbovaná do cirkulácie črevným epitelom a sérová aktivita je nízka, zodpovedá aktivite enzýmu uvoľneného do cirkulácie priamo zo žľazových buniek respektíve lymfatickou drenážou. Za fyziologických okolností sa amyláza v sére vyskytuje ako molekula s molekulovou hmotnosťou 55 000 až 60 000. A preto je z cirkulácie α – amyláza eliminovaná obličkami glomerulárnou filtráciou. Nefrektómia alebo renálna insuficiencia môžu zvýšiť aktivitu α – amylázy až o 50 %.

Pre klinickú prax sa stanovuje aktivita α – amylázy v sére a v moči a následne sa vypočíta index clearans amylázy a kreatinínu. Normálne hodnoty sa pohybujú v rozmedzí 2–4 %, pri akútnej pankreatitíde môže tento index stúpať až na 10 %.

Hyperamylazémia

Hyperamylazémia sa definuje ako zvýšená koncentrácia amylázy v sére, a môže sprevádzať okrem akútnej a chronickej pankreatitídy aj rôzne iné ochorenia (tabuľka 1). V rámci diferenciálnej diagnostiky je dôležité stanovenie aktivity izoenzýmov, ale aj

iných pankreatických enzýmov, napr. lipázy. Aktivita celkovej amylázy je zvýšená pri akútnych ochoreniach pankreasu u 100 % prípadov, ale zvýšenú aktivitu je možné nájsť aj u 80 % všetkých akútnych bolestí brucha. Preto má vyšší diagnostický prínos

Tabuľka 1. Príčiny hyperamylazémie

Pankreas	Akútna pankreatitída Akútna exacerbácia chronickej pankreatitídy Nádor pankreasu Makroamylazémia Biliárna a pankreatická obštrukcia Cholecystolitíza Traumatické poškodenie pankreasu ERCP
GIT	Cholecystitída Črevná obštrukcia Perforovaný peptický vred Zápalové ochorenia čreva Akútna apendicitída Traumatické poškodenie brušných orgánov
Slinné žľazy	Infekčné ochorenia slinných žliaz Obštrukcia slinných žliaz Traumatické poškodenie slinných žliaz
Gynekologické ochorenia	Nádory ovárií Mimomaternicové tehotenstvo Endometrióza Salpingitída Ovariálne cysty
Iné	Nádor pľúc Diabetická ketoacidóza Pneumónia Trombóza Popáleniny Bulímia, anorexia Renálna insuficiencia Nefrektómia Iné akútne a chronické ochorenia obličiek Cirhóza pečene, hepatitída Gravidita Feochromocytóm Intoxikácia alkoholom Autoimunitné ochorenia Metastatické tumory Liečivá

stanovenie pankreatického izoenzymu (P-AMS) kde je jeho aktivita zvýšená 100 % pri akútnej pankreatitíde, ale u akútnych bolestí brucha je zaznamenané zvýšenie len u 10 % všetkých prípadov. V klinickej praxi je indikátorom pre akútnu pankreatitídu 3- až 5-násobné zvýšenie aktivity celkovej amylázy.

Hyperamylazémia sa vyskytuje vo viacerých formách:

1. Zvýšenie slinnej amylázy pri ochoreniach slinných žliaz, laktátovej acidóze, mimomaternicového tehotenstva, salpingitíde, karcinóme pľúc a iné.
2. Zvýšenie pankreatickej α – amylázy pri akútnej pankreatitíde (100 %), akútnych a chronických ochoreniach obličiek (nefrektómia 50 %), črevných zápalových ochoreniach (pri akútnej apendicitíde až u 30 % prípadov), perforácii čreva ale aj po ERCP vyšetrení, cholecystolitíaze a iné.
3. Súčasné zvýšenie oboch foriem enzýmu.
4. Makroamylazémia je príčinou 5–8 % prípadov hyperamylazémie.

Hladinu α – amylázy môže zvýšiť aj podávanie niektorých liečiv, ktoré vedú k spazmu Oddiho sfinktera (morfin, kodeín), lieky, ktorých jedným z nežiadúcich účinkov je vyvolanie pankreatitídy (azathioprim, aminosalicyllová kyselina, steroidy, chlorthiazid). Pri analytickom spracovaní sa môžu zaznamenať aj falošne nízke aktivity enzýmu vplyvom inhibítorov v lipidovom spektre (hypertriglyceridémia).

Makroforma α – amylázy

Makroamyláza je príčinou 5–8 % prípadov hyperamylazémie a veľmi často sa vyskytuje spolu s makrolypázou. Makroforma enzýmu vzniká v dôsledku zmeny procesu v Golgiho aparáte väzbou enzýmu na niektoré bielkoviny krvného séra, predovšetkým imunoglobulíny triedy IgA a IgG, cirkulujúce imunokomplexy alebo iné glykoproteíny. Makroforma enzýmu má oveľa vyššiu molekulovú hmotnosť a to 150 000 až 2 000 000, a preto nie je z organizmu eliminovaná glomerulárnou filtráciou. Príčinou väzby α – amylázy na makrokomplexy imunoglobulínov sú často autimunitné ochorenia (napr. celiakia, kedy pri dodržiavaní diéty bol zaznamenaný pokles makro-

roformy enzýmu). Diagnosticky významné pre makroamylazémiu je zníženie indexu clearens amylázy a kreatinínu. Makroforma α – amylázy je možné stanoviť gélovou filtráciou, elektroforeticky, precipitáciou alebo ELISA technikou. Kvantitatívne stanovenie pomeru makroformy enzýmu je najpresnejšie použitím gélovej chromatografie. Dôležitým momentom v stanovovaní prítomnosti makroformy enzýmu je jeho instabilita. Pri zmrazovaní a rozmrazovaní séra dochádza k disociácii enzýmového komplexu, preto je potrebné analýzu uskutočňovať z čerstvého séra.

V populácii sa makroforma enzýmu vyskytuje približne 0,1 %. U pacientov bez klinických príznakov ochorenia je zvýšená aktivita celkovej α – amylázy, často mylne interpretovaná ako prejav pankreatitídy.

Pankreatitída

Pankreatitída je zriedkavejšie ochorenie v detstvom veku, napriek tomu má vysokú morbiditu a mortalitu. V súčasnosti delíme pankreatitídu na akútnu a chronickú.

Akútna pankreatitída sa podľa závažnosti stavu (Atlantská klasifikácia) delí na:

1. Ťažkú formu akútnej pankreatitídy sprevádzanú známami orgánového zlyhávania alebo lokálnymi komplikáciami.
2. Ľahkú, nekomplikovanú formu s minimálnym orgánovým poškodením a rýchlym zotavením ad integrum. Predstavuje až 80 % všetkých ochorení.

Chronická pankreatitída je zriedkavé ochorenie, a predstavuje najčastejšiu príčinu sekretorickej insuficiencie pankreasu. Vzhľadom na progresívny priebeh a nenávratné zmeny v tkanive pankreasu významne ovplyvňuje kvalitu života. K najčastejším príčinám chronickej pankreatitídy v detstvom veku patria hereditárne geneticky podmienené pankrea-

titídy, cystická fibróza, anatomicke zmeny, metabolické ochorenia a iné.

Aktivita celkovej α – amylázy sa zvyšuje pri akútnej pankreatitíde minimálne 5-násobne, zvýšenie je možné pozorovať už 3 až 6 hodín po akútnom ataku s maximom o 20 až 30 hodín, k normalizácii dochádza v priebehu 1 až 3 dní. Počas vylučovania z organizmu je 10 hodín. α – amyláza sa v moči zvyšuje za 6 až 10 hodín po zvýšení v sére a pretrváva priemerne 4 dni. α – amyláza sa z plazmy eliminuje rýchlejšie ako trypsin a lipáza (zvýšená aktivita lipázy pretrváva 8 – 14 dní). U akútnej pankreatitídy nekoreluje závažnosť klinického stavu pacienta s nameranou aktivitou α – amylázy. Až 20 % pacientov s akútnou pankreatitídou môže vykazovať normoamylazémiu. Pri recidivujúcej akútnej pankreatitíde sa aktivita celkovej amylázy zvyšuje 3-násobne. Pri chronickej recidivujúcej pankreatitíde často aj viac ako 3-násobne, ale pri opakujúcich vzplanutiach ochorenia aktivita amylázy stále klesá. U chronickej pankreatitídy sa nemusíme stretnúť so zvýšenou aktivitou amylázy a preto je potrebné uskutočniť funkčné testy.

Stanovenie α – amylázy má pre diagnostiku ochorenia pankreasu nízku špecifickosť, hladina α – amylázy môže byť normálna aj pri rozsiahlej nekróze pankreasu. V diferenciálnej diagnostike ochorenia pankreasu je odporúčané predovšetkým súčasné stanovenie pankreatického izoenzymu α – amylázy a pankreatickej lipázy. Hyperamylazémia bez klinických a morfológických príznakov pankreatitídy nie je ochorenie.

MUDr. Dagmar Székelyová
2. detská klinika LF UK a DFNSP
Limbová 1, 833 40 Bratislava
e-mail: szekyova@dfnsp.sk

Literatúra

1. Koda ZK, Vidolin E: Familial hyperamylasemia. Rev Hosp klin Fac Med. Sao Paulo 2002; 57, 77–82 s.
2. Tositi G, Fabris P, Barnes E: Pancreatic hypeamylasemia during acute gastroenteritis. BMC Infect Dis; 2001, 18 s.
3. Touli J, Brooke-Smith M, et al. Guideline for the manegment of acute pancreatitis. J Gastroenterol Hepatol; 17, 2002, 15–39 s.
4. Ben-Horin S, Farfel Z, et al. Gastroenteritis – associated hypeamylasemia: prevalence and clinical significance. Arch Intern Med. 2002; 162, 689–692 s.
5. Kocna P. Biochemická diagnostika v gastroenterológii. In: Kapitoly z klinické biochémie; Praha: Karolinum 2004, 131–157 s.
6. Cuckow P, Foo AZ, Jamal A. Familial hyperamylasemia. Gut 2001; 40, 689–690 s.