

## Hiperamilazemili bir vaka: Makroamilazemi? Literatürün gözden geçirilmesi

### *A case of hyperamylasemia: Macroamylasemia? Review of the literature*

Mehmet Yalnız<sup>1</sup>, Mehmet Asođlu<sup>2</sup>, Ulvi Demirel<sup>1</sup>, Cem Aygün<sup>1</sup>, İbrahim Halil Bahçeciođlu<sup>1</sup>

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>Gastroenteroloji Bilim Dalı, <sup>2</sup>İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

#### ÖZET

Karın ağrısı ile başvuran hastalarda istenen tetkiklerden biri de serum amilazıdır. Serum amilaz enzim yükseklik nedenlerinden birisi de selim seyirli ve herhangi bir tedavi gerektirmeyen makroenzimlerdir. Makroenzimlerin en sık görüleni makroamilazemidir. Yazımızda karın ağrısı ve sebat eden amilaz yüksekliği ile başvuran makroamilazemili bir vaka sunulmaktadır. Açıklanamayan enzim artışının nedeni olarak makroenzimin tespit edilememesi pahalı, gereksiz, sıklıkla invaziv işlemlerle alternatif tanılarının araştırılmasına ve cerrahi gibi agresif tedavilere neden olabilir. *Klin Deney Ar Derg* 2011; 2(1): 98-101

**Anahtar kelimeler:** Karın ağrısı, hiperamilazemi, makroamilazemi.

#### ABSTRACT

Amylase is one of the analyzed tests in patients evaluated for abdominal pain. Macroenzyme disorder, a benign condition without any requirement for any treatment is among the reasons of the high serum enzyme levels. Macroamylasemia is the most frequently encountered macroenzyme disorder. Herein, we present a patient with abdominal pain and persistent high amylase levels considered as macroamylasemia. Establishing the diagnosis of macroenzyme disorder as the cause of the unexplained high enzyme levels prevents unnecessary, expensive and even invasive diagnostic and therapeutic procedures. *J Clin Exp Invest* 2011; 2(1): 98-101

**Key words:** Abdominal pain, hyperamylasemia, macroamylasemia.

#### GİRİŞ

Hiperamilazemi zaman zaman karşılaşılan ve tanısal karışıklıklara neden olan bir durumdur. En fazla pankreas ve tükürük bezlerinde bulunan amilazın kandaki miktarı normalde düşük ve sabittir. Çoğunlukla akut pankreatit ve tükürük bezi inflamasyonunda artar. Akut pankreatitin ilk 12-24 saatinde en yüksek düzeyine yükselir, daha sonra 4 ile 7 gün içinde normal değerlerine iner. Bu nedenle hiperamilazemi ile karşılaşıldığında genellikle pankreatik hastalıktan şüphelenilir. Fakat patolojik veya patolojik olmayan birçok başka durumda da amilaz artışı olabilir.

Hiperamilazemi dolaşıma artmış amilaz girişi ve/veya enzimin metabolik klirensinin azalmasıyla oluşur.<sup>1</sup> Hiperamilazeminin pankreas, tükürük bezi, pankreas ve tükürük bezi kaynaklı ve makroamilazemi olmak üzere dört ayrı tipi vardır.<sup>2</sup> Pankreatik hiperamilazemi genellikle pankreas hasarı veya intestinal amilaz emilimini artıracak barsak bütünlüğünde bozulma (enfarkt veya perforasyon) durumunda oluşurken, tükürük bezi kaynaklı hiperamilazemi tükürük bezi hastalıkları yanında kronik alkolizm, postoperatif stres (özellikle koroner bypass ameliyatı sonrası), laktik asidoz, diyabetik ketoz, anoreksiya nervoza, bulumiya ve malignitelerde de görülebilir.<sup>1</sup>

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Dr. Mehmet Yalnız

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Elazığ-Türkiye E-mail: mehmetyalniz@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 05.08.2010, Kabul Tarihi / Accepted: 25.11.2010

Copyright © Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi 2011, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

Serum enzimlerinde artış olması genellikle patolojik durumlarla beraber olsa da nadiren markoenzim olarak bilinen benign bir durumu gösterebilir.<sup>3</sup> Makroamilazemi serum amilazının immüno globulinlerle çökmesi ile yüksek moleküler ağırlıklı komplekslerin serumda olduğu izole biyokimyasal bir anormalliktir.<sup>4</sup> Genel popülasyonda makroamilazemi prevalansı % 1'dir ve artmış amilaz seviyesine sahip hastalarda sıklıkla atlanmaktadır.<sup>3,5</sup>

Bu yazıda, karın ağrısı ve birlikte hiperamilazemisi olan bir vaka sunulmakta ve bu tür hastalarda izlenecek yol tartışılmaktadır.

## OLGU SUNUMU

Olgu 44 yaşında erkek hasta, yaklaşık 2 yıldan beri devam eden karın ağrısı, ara sıra olan fakat son 2-3 günde artış gösteren bulantı ve kusma yakınmaları ile başvurdu. Karın ağrısı epigastrik bölgede, yemeklerle ilişkisiz ve sırta yayılan vasıftaydı. Şikâyetlerine retrosternal bölgeye yayılım gösteren yanma hissi de eşlik ediyordu. Başka yakınması mevcut değildi. Özgeçmişinde ve soy geçmişinde özellik yoktu. Sürekli kullandığı ilaç ve bitkisel ilaç kullanım öyküsü yoktu.

Tam kan sayımı ve eritrosit sedimentasyon hızı normaldi. Biyokimyasal incelemede amilaz yüksekliği dışında (682 U/L, Normali 28-100 U/L) anormal bulgu yoktu. CRP değeri normaldi. Tümör belirteçleri de normal sınırlardaydı.

Hastanın epigastrik ağrı tanımlaması nedeniyle önce üst gastrointestinal endoskopi yapıldı. Alkalen reflü gastrit, duodenumda milimetrik polip görüldü; polipektomi yapıldı. Ayrıca antrum ve normal görünen duodenum mukozasından biyopsiler alındı. Histopatolojik değerlendirme minimal kronik aktif gastrit, duodenal adenomatöz hiperplastik (mikst) polip ve duodenum mukozasında ödem dışında normaldi.

Üst abdominal ultrasonografide pankreatikobiliyer sistem normaldi. Üst batin bilgi-

sayarlı tomografide karaciğerde hemajiyom dışında patolojik bulguya rastlanmadı.

Hastanın hastanede kaldığı dönemde amilaz yüksekliği devam etti. Amilaz değerleri sırasıyla; ilk yatış tarihinde (26.03.2010): 682 U/L, 29.03.2010 tarihinde: 765 U/L, 01.04.2010 tarihinde: 676 U/L, 19.04.2010 tarihinde: 725 U/L olarak ölçüldü.

Tükürük bezlerini değerlendirmek amaçlı kulak-burun-boğaz konsültasyonu istendi. Konsültanın önerileri doğrultusunda parotis ve submandibuler tükürük bezlerinin ultrasonografisi yapıldı. Parotis bezi normal bulundu; submandibuler bezde vaskülarite artışı görüldü ve inflamasyon lehine yorumlandı. Ancak amilaz yüksekliği submandibular bez inflamasyonuna bağlanmadı.

Amilaz klirensinin kreatinin klirensine oranını belirlemek amacıyla idrarda ve serumda amilaz ve kreatinin değerleri çalışıldı. İdrar amilazı 412 IU/L, serum amilazı 637 IU/L, idrar kreatinini 263.2 mg/dl, serum kreatinini 0.9 mg/dl saptandı; amilaz klirensinin kreatinin klirensine oranı % 0.23 (normal değeri % 1.8-3.2) bulundu ve makroamilazemi lehine yorumlandı.

Hasta, proton pompa inhibitörü ve destekleyici tedaviyle şikâyetlerinin düzelmesi üzerine taburcu edildi. Yaklaşık üç ay sonra tekrar değerlendirildiğinde; hasta karın ağrısının azalmakla birlikte hafif de olsa devam ettiğini ifade etti. Fizik muayenesi normal olmasına rağmen amilaz yüksekliği (623 U/L) devam ediyordu. Kan lipaz değeri 24 U/L olup normal sınırlardaydı (N: 7-60).

## TARTIŞMA

Birçok organ ve dokuda bulunan amilaz enziminin serum ve idrardaki komponenti baskın olarak pankreas (P-tipi) ve tükürük bezi (S-tipi) kaynaklıdır. Kan amilaz aktivitesi normalde düşük ve sabittir. Serum amilazı; sıvı elektrolit bozuklukları, serebrovasküler hastalık, solunum ve kalp hastalıkları, hepatobiliyer hastalıklar, diyabetes mellitus,

peptik ülser, böbrek-over-gastrointestinal sistem maligniteleri, intra ve ekstraabdominal cerrahiler, travma, dislipidemi, feokromasitoma, multipl miyelom, organ transplantasyonları, enfeksiyonlar, etnik hiperamilazemi, kronik pankreatik kaynaklı patolojik olmayan hiperamilazemi ve ailesel hiperamilazemi gibi birçok durumda yüksek bulunabilmektedir.<sup>6</sup> Bunun yanında birçok ilaç da pankreatit ve amilaz yüksekliğine neden olabilir. Pankreatik ve/veya tükürük bezi tutulumu olmadan renal yetmezlik veya makroamilazemi gibi amilazın azalmış metabolik klerensi durumlarında da hiperamilazemi oluşabilmektedir.<sup>1,7,8</sup>

Makroenzimler fizyolojik veya patolojik durumlarda serumda bulunan yüksek moleküler ağırlıklı ve karşılık geldikleri bağı olmayan enzimlere göre daha uzun yarılanma ömrüne sahip serum enzimleridir. Makroenzimlerin hastalığa neden olduklarına veya tedavilerinin gerektiğine dair herhangi bir bilgi yoktur. Fakat bazı immüno globulinlerle kompleks yapmış enzim bozuklukları, otoimmün hastalıklar veya malign lezyonlarla beraber olabilir. İmmüno globulinlerle kompleks yapmış enzim bozuklukları, total serum enzim seviyelerinde izole ve sıklıkla persistan artışla karakterizedir. Genellikle iyi huylu nedenlere bağlı artmış serum enzim seviyelerinin sebebinin bulma amaçlı invaziv ve pahalı testlerden kaçınılmalıdır.<sup>5,9</sup>

Makroamilaz klinik ve laboratuvar olarak sağlıklı bireylerde en sık bildirilen ilk makroenzimdir.<sup>3</sup> Makroamilazlar, genelde S-tipi amilazın IgG veya IgA ile oluşturduğu komplekslerdir; büyük boyutları nedeniyle böbrek glomeruluslarından geçemezler ve plazmada tutulurlar. Böylece plazmadaki amilaz aktivitesini üst referans sınırın 2 ile 8 misli kadar artırır. Sıkır, selim bir durumdur, tedavi gerektirmez. Bazen otoimmün hastalıklar dahil çeşitli hastalıklara eşlik edebilir.<sup>4</sup> Makroamilaz, doğal veya iyatrojenik olarak oluşur. Doğal oluşan makroamilaz, IgA veya IgG tipi immüno globulinle bağlanmış amilaz molekülünden (P veya S izoenzimi veya her ikisi) mü-

teşekkil bir komplekstir.<sup>10</sup> Bu formdaki makroamilaz aylarca, hatta yıllarca kanda dolaşır; serum amilazı normal veya artmıştır.<sup>11</sup> Doğal oluşan makroamilaz normoamilazemililerin yaklaşık % 1'inde, makroamilazemililerin ise yaklaşık % 2.8'inde bulunur.<sup>11</sup> İyatrojenik makroamilaz ise, amilazın enzim-substrat kompleksidir ve intravenöz olarak yüksek moleküler ağırlıklı glikoprotein veya polisakkarit infüzyonuyla oluşur. Bu form geçirdir.<sup>11,12</sup>

Makroamilazeminin temel klinik önemi, yalnızca pankreatit tanısına neden olabilmesidir. Normal kantitatif amilaz ölçüm yöntemleriyle immüno globulinle bağı makroamilazın normal amilazla ayırımı mümkün değildir. Artmış serum amilazı yanında serum lipazı normalse makroamilazemi için uyumludur, fakat spesifik değildir. Bizim vakamızda da serum amilaz değerleri tekrarlayan aralıklı ölçümlerde hep yüksek çıkmasına karşın lipaz değeri normal sınırlardaydı.

Amilazın dolaşımdaki klerensi renal yolla olur; serum amilaz aktivitesindeki artış, idrar amilaz aktivitesini artırır. Serum amilazı ile karşılaştırıldığında idrar amilazı daha yüksek konsantrasyonlara ulaşır ve daha uzun süre kalıcıdır. Fraksiyone amilaz klirensi (amilaz/kreatinin klirens oranı) % 1.8-3.2 arasındadır, makroamilazemiye bağı hiperamilazemilerin ayırıcı tanısında faydalı olabilir. Akut pankreatit sırasında idrar amilaz değeri de yükselir, bu oran artar. Makroamilazın renal klirensi düşük olduğu için idrarla atılımı azalır ve fraksiyone amilaz klirensi (<% 1) düşük bulunur ve makroamilazı belirlemeye yardımcı olur.<sup>13</sup> Bizim hastamızda, amilaz klirensinin kreatinin klirensine oranı düşüktü (% 0.23) ve makroamilazemiye desteklemekteydi. Makroamilazemi tanısında polietilen glikol 6000 ile çökme testi kullanılarak makroenzimlerin tespiti de tanıya yardımcı olmaktadır.<sup>14</sup> Ancak hastada lipaz değerlerinin normal olması, fraksiyone amilaz klirensinin düşük olması, görüntüleme yöntemlerinde pankreasın normal olması, amilaz yüksekliğinin sebat etmesi, böbrek yetmezliği gibi amilazı

yükseltecek başka nedenlerin bulunmaması hastadaki amilaz yüksekliğinin makroamilazemiye bağlı olduğunu düşündürdü; ek ve gereksiz sayılabilecek tetkikler yapılmadı.

Amilaz yüksekliği olan makroamilazemili hastalarda beraberinde pankreatit düşündürecek karın ağrısı tanıda karışıklığa neden olabilir. Makroamilazeminin tespiti yanlış akut pankreatit tanısını ve bu yöndeki gereksiz tedavileri önler. Makroamilazemili hastalarda karın ağrısı olması sürpriz değildir, çünkü bu hastalardaki amilaz ölçümünün primer nedeni zaten karın ağrısı şikâyetidir.

Sonuç olarak; makroamilazemide tekrarlayan ölçümlerdeki yüksek serum amilaz seviyesine rağmen pankreas veya tükürük bezi hastalığına ait herhangi bir kanıt bulunamayabilir. Bu anormalliğin bilinmesi, gereksiz tanısal tetkiklerin ve gereksiz pankreatit tedavisinin önüne geçebilir.

## KAYNAKLAR

1. Pieper-Bigelow C, Stocchi A, Levitt MD. Where does serum amylase come from and where does it go? *Gastroenterol Clin North Am* 1990;19:793-810.
2. Clink D, Weaver D, Bouwman D, Sessions S, Stephany J. Clinical application of organ specific isoamylases. *Am Surg* 1982;48:422-425.
3. Türkçapar N, Özden A. Macroenzymes. *Güncel Gastroenteroloji* 2005;9:161-166.
4. Goldberg DM, Spooner RJ. Amylase, isoamylase and macroamylase. *Digestion* 1975;13:56-75.
5. Galasso PJ, Litin SC, O'Brien JF. The macroenzymes: a clinical review. *Mayo Clin Proc* 1993;68:349-354.
6. Srivastava R, Fraser C, Gentleman D, Jamieson La, Murphy MJ. Hyperamylasemia: not the usual aspects. *BMJ* 2005;331:890-891.
7. Otsuki M. Usefulness of amylase isoenzyme determination for the diagnosis of pancreatic diseases. *Nippon Rinsho* 1995;53:1184-1191.
8. Warsaw AL, Hawboldt MM. Puzzling persistent hyperamylasemia, probably neither pancreatic nor pathologic. *Am J Surg* 1988;155:453-456.
9. Gallucci F, Buono R, Ferrara L, Madrid E, Miraglia S, Uomo G. Chronic asymptomatic hyperamylasemia unrelated to pancreatic diseases. *Adv Med Sci* 2010;30:143-145.
10. Levitt MD, Cooperband SR. Hyperamylasemi from the binding of serum amylase by an 11S IgA globulin. *N Eng J Med* 1968;278:474-479.
11. Klonoff DC. Macroamylasemi and other immunoglobulin-complexed enzyme disorders. *West J Med* 1980;133:392-407.
12. Durr HK, Bode C, Krupinski R, Bode CH. A comparison between naturally occurring macroamylasemia and macroamylasemia induced by hydroxyethyl-starch. *Eur J Clin Invest* 1978;8:189-191.
13. Levitt MD. Clinical use of amylase clearance and isoamylase measurements. *Mayo Clin Proc* 1979;54:428-431.
14. Levitt MD, Ellis C. A rapid and simple assay to determine if macroamylase is the cause of hyperamylasemia. *Gastroenterology* 1982;83:378-382.