

PRACE POGLĄDOWE

Adv Clin Exp Med 2004, 13, 5, 815–824
ISSN 1230-025X

DOROTA KSIĄDZYNA, LESZEK PARADOWSKI

Hiperamylazemia – aspekty praktyczne

Hyperamylasaemia – Practical Aspects

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii AM we Wrocławiu

Streszczenie

Chociaż hiperamylazemia zwykle kieruje uwagę lekarzy na patologię trzustki, liczne badania wykazały znaczny wzrost aktywności amylazy w surowicy w wielu schorzeniach nie dotyczących tego narządu. Hiperamylazemia może pojawić się jako następstwo różnych chorób w jamie brzusznej określanych mianem „ostrego brzucha”, jak również chorób poza jej obrębem. Klinicyści niejednokrotnie stają przed problemem interpretacji przypadkowej lub przewlekłej hiperamylazemii u pacjenta bez cech jawnej patologii. W artykule autorzy przedstawiają przegląd piśmiennictwa dotyczący hiperamylazemii, stosunkowo często stwierdzanej w praktyce klinicznej (*Adv Clin Exp Med 2004, 13, 5, 815–824*).

Słowa kluczowe: hiperamylazemia, etiologia.

Abstract

Although hyperamylasaemia usually draws physicians' attention to the pancreas and its pathology a great deal of research have revealed a marked elevation of serum amylase activity in numerous extrapancreatic entities. Hyperamylasaemia may occur following a wide range of abdominal conditions known as “acute abdomen” as well as symptomatic extra-abdominal disorders. Nevertheless, sometimes clinicians puzzle over incidental or chronic hyperamylasaemia in a patient with no evidence of obvious pathology. In this article authors present paper review concerning hyperamylasaemia, a relatively common finding in clinical practice (*Adv Clin Exp Med 2004, 13, 5, 815–824*).

Key words: hyperamylasaemia, etiology.

Przeciętna dieta dorosłego człowieka zawiera około 200–400 g węglowodanów dziennie, w tym skrobia i glikogen stanowią około 60%, sacharoza 30%, a laktoza, fruktoza i pentozy pozostałe 10%. Trawienie cukrów złożonych zainicjowane w jamie ustnej jest kontynuowane w jelicie cienkim, a jego niezaburzony przebieg warunkują między innymi enzymy amylolityczne. Kluczową rolę w tym procesie odgrywają α -amylazy: ślinowa (ptialina) i trzustkowa (EC3.2.1.1.).

Badania dotyczące α -amylazy rozpoczęły się w 1811 r., kiedy Kirchoff, a w 1830 r. Dubrunfant [cyt. za 1] wykazali, że ekstrakty pszenicy i słoju jęczmiennego mają zdolność rozkładu skrobi. Odpowiedzialny za to czynnik został nazwany przez Payen i Persoz diastazą. Terminologia ta utrzymała się do początku ubiegłego wieku, a następnie została zastąpiona przez Kuhna i Ohlssona określeniem amylaza (gr. *amylon* – skrobia). W kolej-

nych latach wykazano, że α -amylazy występują nie tylko w płynach ustrojowych i tkankach kręgowców i bezkręgowców, ale także w roślinach i drobnoustrojach. Poza surowicą, aktywność α -amylazową wykazują: sok trzustkowy, ślina, moczu, płyn mózgowo-rdzeniowy, płyn owodniowy, łzy, pot i nasienie. Aktywność tego enzymu wykryto również w gruczole tarczowym, płucach, śluzówce jelita, macicy, jajowodach, gruczole krokowym, śladowe ilości w śledzionie, mięśniu sercowym, nadnerczach, mięśniach szkieletowych i nerkach, a ektopową biosyntezę w komórkach nowotworowych. To sprawia, że nie sposób przypisać hiperamylazemii konkretnej lokalizacji narządowej, co stanowi istotne ograniczenie wartości diagnostycznej oznaczania aktywności α -amylazy w surowicy i moczu [2]. Lekarz często staje wobec problemu wyjaśnienia przyczyny przypadkowo wykrytej zwiększonej aktywności tego enzymu,

której nie towarzyszą istotne dolegliwości. Niniejszy artykuł przypomina podstawy teoretyczne dotyczące α -amylazy, metody oznaczania jej aktywności w surowicy i moczu oraz prezentuje przegląd piśmiennictwa poświęcony hiperamylazemii.

α -Amylaza

α -Amylaza (α -1,4 glukan-4-glukanohydrolaza) jest kodowana przez 2 geny zlokalizowane w chromosomie 1. Pتيالina występuje w formie pojedynczego łańcucha zbudowanego z 18 różnych aminokwasów, amylaza trzustkowa natomiast jest białkiem globularnym o masie cząsteczkowej 52 kD i promieniu spirali 19 Å. Enzym ten wytwarzany przez komórki pęcherzykowe jest następnie wydzielany do światła przewodu pokarmowego w postaci czynnej, a jego aktywność zależy od obecności jonów wapnia w centrum katalitycznym. W natywnej cząsteczce jon wapnia maskuje 2 grupy —SH. Po jego usunięciu, np. związaniu przez szczawiany lub werseniany, grupy te zostają odsłonięte, a enzym traci aktywność amylolityczną. Oprócz wapnia, apoenzym aktywują w różnym stopniu jony innych metali, np. strontu (100%), baru (88%), manganu (75%), kadmu (28%) oraz jony chlorkowe, sole żółciowe i albuminy – w zależności od pH. Optymalne pH dla pتيالiny wynosi 6,7, co oznacza, że traci aktywność w kwaśnym środowisku żołądka.

Miejszem działania α -amylazy trzustkowej, stałego składnika soku trzustkowego dorosłych o znacznej stabilności w środowisku obojętnym i alkalicznym, jest jelito cienkie. Enzym ten hydrolizuje polisacharydy zawierające 3 i więcej cząsteczek D-glukozy połączonych wiązaniami glikozydowymi w pozycjach α -1,4, lecz nie α -1,6. Nie hydrolizuje również końcowych wiązań α -1,4-glikozydowych i wiązań 1,4-glikozydowych w pobliżu rozgałęzień łańcucha cukrowego. Powinowactwo α -amylazy do substratu wzrasta w miarę wydłużania się jego łańcucha, a szybkość hydrolyzy jest odwrotnie proporcjonalna do zawartości wiązań α -1,6-glikozydowych. Produktami działania α -amylazy są oligosacharydy: disacharyd maltoza (2 reszty glukozy połączone wiązaniem α -1,4-glikozydowym), izomaltoza (2 reszty glukozy połączone wiązaniem α -1,6-glikozydowym), trisacharyd maltotrioza (3 reszty glukozy połączone wiązaniem α -1,4-glikozydowym), niektóre nieco dłuższe polimery z cząsteczkami glukozy tworzącymi wiązanie α -1,4-glikozydowe i α -graniczne dekstryny – rozgałęzione polimery zawierające około 8 cząsteczek glukozy. Na podstawie badań na zwierzętach zaobserwowano, że dieta bogatowęglowodanowa zwiększa, a izokaloryczna o sta-

łej zawartości białka po zastąpieniu cukrów tłuszczami obniża aktywność amylazy w trzustce i soku trzustkowym.

Istnieje sugestia, że amylaza, poza udziałem w trawieniu węglowodanów, może odgrywać rolę w wewnątrzkomórkowym metabolizmie glukagonu lub w procesach wydzielniczych i dlatego układowe zaburzenia metabolizmu mogą prowadzić do hiperamylazemii [3].

Amylaza ze względu na małą masę cząsteczkową łatwo podlega filtracji kłębuszkowej i przechodzi do moczu, ale wydalanie nerkowe odpowiada tylko w 30% za jej metabolizm.

Podczas rozwoju wewnątrzłonowego aktywność amylazy w trzustce jest wykrywana w 16. tygodniu życia. W treści dwunastniczej noworodków i niemowląt nie stwierdza się aktywności α -amylazy (wartości odpowiadające dorosłym osiąga 18–36 miesiąca życia) [4], a do 2. roku życia obserwuje się również małą jej aktywność we krwi i w moczu. U niemowląt w pierwszym półroczu życia, mimo najczęściej nieoznaczalnej aktywności amylazy trzustkowej, niewielkie ilości skrobi mogą być trawione przez amylazę ślinianek, glukoamylazę błony śluzowej jelita, a u dzieci karmionych piersią również przez amylazę pokarmu kobiecego. Aktywność amylazy w mleku kobiecym jest wielokrotnie wyższa niż w surowicy. Przypuszcza się, że gruczoł sutkowy może selektywnie gromadzić i wydzielać amylazę. Możliwa jest też jej miejscowa synteza. Funkcja amylazy w mleku, poza wcześniej wspomnianym udziałem w trawieniu skrobi, pozostaje niejasna, tym bardziej że mleko nie zawiera dla niej substratu, np. glikogenu, ale może być on obecny (jako prekursor laktozy?) w komórkach wytwarzających mleko [5].

Diagnostyka

Aktywność α -amylazy w praktyce klinicznej bada się od ponad 100 lat. Dotychczas opisano około 200 metod jej oznaczania [1], wśród których wyróżnia się m.in. testy amyloklastyczne, sacharogeniczne, chromogeniczne, radioimmunologiczne, radiochemiczne, polarymetryczne oraz oparte na dyfuzji enzymu w agarze. Zwykle opierają się na inkubacji materiału biologicznego z substratem – wielocukrem (najczęściej skrobią), różnią się natomiast sposobem detekcji procesu enzymatycznego.

Materiałem do badania aktywności α -amylazy jest najczęściej krew żylna pobrana na skrzep i próbka z porannej porcji moczu oraz płyn z jam ciała i sok trzustkowy. Ponieważ wzrost aktywności tego enzymu może być chwilowy, niektórzy polecają oznaczanie aktywności α -amylazy w dobowej zbiorce moczu.

Zakres normy dla aktywności α -amylazy w surowicy i moczu wykazuje duże wahania w zależności od wieku badanego i metody oznaczania, co utrudnia porównywanie wyników pochodzących z różnych laboratoriów (tab. 1). Aktywność α -amylazy zwiększa się stopniowo po 60. roku życia jako następstwo retencji wskutek upośledzenia czynności nerek (osiąga wówczas górne wartości normy dla młodych dorosłych). Poza tym aktywność amylazy wzrasta podczas prawidłowo przebiegającej ciąży [12]. Całkowita aktywność α -amylazy w surowicy jest wypadkową aktywności amylaz pochodzenia tkankowego, okresu półtrwania enzymu, który określanie według różnych metod wynosi 1,4–9,3–17,7 godziny, klirensu wątrobowego, czynności nerek i pojemności inhibitorowej. Teoretycz-

nie wzrost aktywności amylazy w różnych jednostkach chorobowych może być następstwem: zwiększonego uwalniania z miejsc syntezy lub magazynowania, uwalniania w następstwie uszkodzenia tkanek/narządów, wzmożonej syntezy, zmniejszonego katabolizmu lub wydalania, ektopowego wytwarzania przez komórki nowotworowe.

Izoenzymy α -amylazy

Na całkowitą aktywność enzymatyczną składają się przede wszystkim α -amylaza śliniankowa (S) i trzustkowa (P) (łącznie > 98% aktywności). α -amylaza P jest traktowana jako wyłącznie pochodzenia trzustkowego, S – głównie pochodzenia śliniankowego, ponieważ może być także wytwarzana poza śliniankami przez struktury pochodzenia ektodermalnego wchodzące w skład jajników lub jajowodów oraz przez guzy (gruczołu krokowego, piersi, płuca).

Na początku lat sześćdziesiątych XX w. pojawiły się doniesienia o istnieniu kilku form molekularnych amylazy trzustkowej i śliniankowej, które uwolnione do krwi zachowują w pełni swoje właściwości. W elektroforegramie surowicy można stwierdzić 2 grupy izoenzymów: katodowe wędrujące z γ -globulinami (P) i anodowe pochodzenia śliniankowego wędrujące z frakcjami α_2 - i β_2 -globulin. W rozdziałach z octanem celulozy wykazano obecność 6 izoform: 3 śliniankowe i 3 trzustkowe, które w warunkach prawidłowych występują w postaci dwóch głównych prążków (P2, S1) i czterech mniejszych (S2, S3, P1, P3). W wyniku elektroforezy cienkowarstwowej w żelu poliakrylamidowym wyodrębniono w surowicy 7 pasm aktywności: 4P i 3S [5]. Inne źródła podają, że α -amylaza występuje w postaci 8 izoenzymów z pięciu źródeł: trzustki (P1, P2, P3), gruczołów ślinowych (S1, S2, S3), błony śluzowej jelita cienkiego (P2), gruczołów mlecznych (P2, S1, S2) oraz jajników i jąder (O1, O2) [13]. Fizjologicznie przeważają izoenzymy P i S. Izoenzymy S wędrują szybciej, mają niższy punkt izoelektryczny, trudniej przechodzą do moczu. α -Amylaza S jest inaktywowana w temperaturze 65°C, w przeciwieństwie do bardziej termostabilnego enzymu pochodzenia leukocytarnego, który ma również pewien udział w całkowitej aktywności amylazy [14]. W surowicy izoenzymy P stanowią 40% całkowitej aktywności amylazy, są bardziej termolabilne, wędrują wolniej podczas rozdziału elektroforetycznego i wykazują małą aktywność u noworodków, która wzrasta z wiekiem, głównie w ciągu pierwszych 2 lat życia, co może odzwierciedlać rozwój czynności egzokrynej trzustki.

W surowicy osób zdrowych stosunek izoenzy-

Tabela 1. Zakres normy aktywności α -amylazy w zależności od wieku i źródła

Table 1. Normal range of α -amylase activity according to age and reference

Enzym (Enzyme)	Wiek (Age)	Zakres normy (Normal range) U/l
S-amylaza, podfrakcja trzustkowa (Pancreatic amylase)	1–5 dzień	< 2
	6 dni–6 miesięcy	< 16
	7 miesiąc–1 rok	< 45
	2–3 lata	< 61
	4–6 lat	< 66
7–12 lat	< 73 (kobiety), < 65 (mężczyźni)	
	13–17 lat dorośli	< 77 < 70
S-amylaza, aktywność całkowita (Amylase, total activity) [6]	dorośli	< 170
S-amylaza (S-amylase)	dorośli	< 140
U-amylaza (U-amylase) [7]	dorośli	< 560
S-amylaza (S-amylase) [8]	dorośli	< 120
S-amylaza (S-amylase)	dorośli	60–160
U-amylaza (U-amylase) [9]	dorośli	50–330
S-amylaza (S-amylase)	dorośli	60–160
U-amylaza (U-amylase) [10]	dorośli	2–11 kIU/d
S-amylaza (S-amylase)	ciężarne	80–180 j. Somogyi/100 ml
U-amylaza (U-amylase) [11]	ciężarne	12–130 j. Wohlge-mutha/100 ml

S – surowica, U – mocz.

S – serum, U – urine.

mów P do S określa się na 3 : 4, w moczu 6 : 4. Ilościowe różnice w proporcji poszczególnych izoform mogą zależeć od kondycji próbki, ale również uwarunkowanych genetycznie dysproporcji obserwowanych w zdrowej populacji. Stwierdzono, że aktywność amylazy w wątrobie jest zbyt mała, by mogła znacząco wpłynąć na jej całkowite stężenie w surowicy i moczu. Nie znaleziono także odrębnego izoenzymu wątrobowego. Chociaż α -amylazy pochodzące z innych tkanek i granulocytów w warunkach zdrowia mają mniejsze znaczenie, z klinicznego punktu widzenia w przypadku hiperamylazemii i hiperamylazurii istotne jest określenie ich pochodzenia narządowego i stosunków ilościowych między poszczególnymi frakcjami. Umożliwiają to metody elektroforetyczne, chromatograficzne, immunologiczne, w tym testy z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych, elektroogniskowanie izoelektryczne, testy wykorzystujące inhibitory pochodzenia roślinnego oraz test inaktywacji cieplnej [14]. Metody elektroforetyczne umożliwiają wprawdzie rozdzielanie obu enzymów, ale w warunkach rutynowych szersze zastosowane znalazły testy immunologiczne, zwłaszcza przeciwciała monoklonalne najczęściej skierowane przeciw α -amylazie S, które wybiórczo hamują jej aktywność. Wynik uzyskany w dalszej kolejności metodami służącymi do oznaczania całkowitej aktywności amylazy odpowiada wówczas aktywności enzymu pochodzenia trzustkowego.

W niektórych przypadkach identyfikacji izoform w surowicy i płynach ustrojowych (w tym płynie opłucnowym, torbieli jajnika, płynie puchlinowym w wodobrzuszu) uzyskuje się nietypowe dodatkowe prążki mogące odzwierciedlać ekspresję genu nieczynnego w zdrowej populacji.

Izoenzym P nie występuje w stężeniach wyższych od całkowitego stężenia amylazy w surowicy w żadnym narządzie poza trzustką. Jego aktywność wzrasta w ostrym zapaleniu trzustki, spada w zapaleniu przewlekłym i znika po pankreatektomii. Zwiększona aktywność izoenzymu S niekoniecznie wskazuje na jego pochodzenie z gruczołów ślinowych, tym bardziej że atrofia ślinianek nie prowadzi do spadku jego stężenia w surowicy [3]. Donoszono także o wzroście aktywności izoenzymu S w chorobach wątroby, płuc, jajnika, jajowodu, trzustki, ketoacydozie cukrzycowej i pooperacyjnej hiperamylazemii. Poza rzadkimi przypadkami, hiperamylazemia typu śliniankowego nie jest pochodzenia trzustkowego, co jest pomocne w diagnostyce chorób trzustki. Izoenzymy P mają dominować w ostrym zapaleniu trzustki, torbieli trzustki, przerzutach nowotworów do trzustki, kwasicy cukrzycowej i niewydolności nerek, a S – w zapaleniu przyusznic, nowotworach płuc,

zapaleniu płuc, kwasicy cukrzycowej ketonowej, zatruciu etanolem, metanolem i pooperacyjnej hiperamylazemii. Obniżony odsetek izoenzymów S o 50% obserwowano w zespole Sjögrena i o 20% w pęknięciu ciąży pozamacicznej, w mukowiscydozie natomiast u 67% chorych nie wykryto izoenzymów P, obniżony ich poziom stwierdzono u 27%, a prawidłowy u 6% [15]. W przewlekłej niewydolności nerek u 32% chorych obserwowano wzrost izoenzymów S, a u około 70% izoenzymów P [16].

Makroamylaza

Pewien problem metodyczny i interpretacyjny stanowi makroamylaza, kompleksy α -amylazy z immunoglobulinami, głównie IgA i IgG, które tworzą się na zasadzie reakcji antygen–przeciwciało. Częstość występowania makroamylazemii jest oceniana różnie (0,4% populacji, około 3–10% wszystkich przypadków hiperamylazemii). Makroamylaza o masie cząsteczkowej 210 kD nie przechodzi do moczu, gromadzi się w surowicy, prowadząc do hiperamylazemii, która może utrzymywać się przez wiele lat bez rzeczywistego związku ze stanem klinicznym chorego.

Możliwa jest również makroamylazemia jatrogena – kompleks α -amylazy z substratem po przetoczeniu polisacharydów lub glikoprotein o dużej masie cząsteczkowej, np. hydroksyetylowanej skrobi (HAES). Ten typ makroamylazy ma charakter przejściowy (zob. niżej).

Makroamylazemię znamienne częściej niż w populacji ogólnej obserwuje się w szpiczaku mnogim oraz AIDS ze względu na towarzyszące tym chorobom zaburzenia immunologiczne, a zwłaszcza wzrost liczby krążących przeciwciał [17]. Odnotowano również przypadek przewlekłej hiperamylazemii wtórnej do makroamylazemii w przebiegu choroby trzewnej, która ustąpiła po wprowadzeniu diety bezglutenowej [18] oraz makroamylazemię u 2-letniego dziecka z selektywnym niedoborem IgA [19].

Na makroamylazemię może wskazywać duża aktywność α -amylazy w surowicy, mała w moczu przy prawidłowej czynności nerek oraz prawidłowa aktywność lipazy. Obecność makroamylazy można wykazać na elektroforegramach, aczkolwiek często zachodzi ona na prążki izoamylaz, utrudniając ich interpretację. Ponadto istnieją doniesienia, że oznaczając izoenzymy trzustkowe w wyniku rozdziału przez immunoprecypitację w obecności makroamylazy wzrasta ryzyko uzyskania wyników fałszywie dodatnich, ponieważ nie wszystkie kompleksy makroamylazy śliniankowej są rozpoznawane przez przeciwciała i eliminowane z dalszych oznaczeń. Część amylazy S jest więc

oznaczana jako izoenzym P. Interferencja kompleksów makroamylazy w oznaczaniu izoenzymu trzustkowego jest traktowana jako błąd metody wynikający z niedostatecznej zdolności przeciwciał do wiązania izoenzymu S. Obecność makroamylazemii można stwierdzić innymi metodami, np. za pomocą filtracji żelowej.

W różnicowaniu hiperamylazemii jest pomocne określenie stosunku klirensu amylazy do klirensu kreatyniny endogennej według następującego wzoru:

$$\frac{a_{am} \times s_{ks} \times 100}{a_{as} \times s_{km} \times 100},$$

a_{am} – aktywność amylazy w moczu,
 s_{ks} – stężenie kreatyniny w surowicy $\times 100$,
 a_{as} – aktywność amylazy w surowicy,
 s_{km} – stężenie kreatyniny w moczu.

Prawidłowo wskaźnik ten waha się w granicach 1–4. W obecności makroamylazy obniża się do wartości < 1 , a w hiperamylazemii o innej etiologii (np. w ostrym zapaleniu trzustki) jest na ogół podwyższony do 7–10.

Jeżeli została potwierdzona makroamylazemia, zawsze należy to odnotować w dokumentacji, a choremu wyjaśnić istotę tego procesu, który na ogół nie ma żadnego znaczenia chorobowego. Ważne jest wykluczenie makroamylazy w przypadku hiperamylazemii o niejasnej etiologii przed wdrożeniem drogiej, niejednokrotnie inwazyjnej i zupełnie niepotrzebnej diagnostyki chorób trzustki.

Hiperamylazemia pooperacyjna

W pooperacyjnej hiperamylazemii u 90% badanych obserwowano przewagę izoenzymów S, a w 10% przypadków – P. Wzrost aktywności izoenzymów S następuje po różnego rodzaju zabiegach operacyjnych, a izoenzymów trzustkowych po zabiegach na trzustce [15]. Hiperamylazemia po paratyreoidektomii była obserwowana u 4% pacjentów, zwykle w związku ze wzrostem aktywności izoenzymu S. Wzrost całkowitej aktywności amylazy stwierdzono po cholecystektomii i śródoperacyjnej cholangiografii [20]. W 14. dniu po odtwórczej kolektomii u 27 z 70 badanych pacjentów wykazano hiperamylazemię, która normalizowała się w 30. dniu po zabiegu. U 7 z nich stwierdzono przewagę izoenzymu P bez klinicznych cech *pancreatitis*. Autorzy tej pracy konkludują, że pooperacyjna hiperamylazemia nie wymaga leczenia [21]. Odnotowano również wzrost aktywności amylazy po resekcji wątroby połączonej z zabiegiem Pringle’a, ale nie w przebiegu embolizacji naczyń wątrobowych [22]. Hiperamylazemia po przeszczepieniu nerek i trzust-

ki może być bezobjawowa; objawowa jest zwykle następstwem zapalenia trzustki.

Hiperamylazemię odnotowuje się u pewnego odsetka pacjentów po zabiegach kardiologicznych niezależnie od typu operacji [23] oraz po zabiegach w krążeniu pozaustrojowym [24]. Łagodna hiperamylazemia wystąpiła u 87% pacjentów po CABG (coronary artery bypass grafting), w tym u 10 odnotowano wzrost aktywności amylazy w surowicy > 1000 IU/ml (przewaga izoenzymu P) z najwyższymi wartościami po 24 godzinach od zabiegu. W tym czasie klirens izoformy P zmniejszył się bardziej niż S. W podsumowaniu stwierdzono, że to raczej jej zmniejszone wydalanie z moczem niż uszkodzenie trzustki jest główną przyczyną hiperamylazemii.

Odnotowano również 2 przypadki obustronnego obrzmienia ślinianki przyusznej po cięciu cesarskim w znieczuleniu ogólnym, prawdopodobnie wskutek efektu β -stymulacji pod wpływem działania efedryny (48 i 52 mg) zastosowanej z powodu hipotensji w przebiegu znieczulenia [25].

Hiperamylazemia u zakażonych HIV

Hiperamylazemia jest stwierdzana u osób zakażonych HIV. Wśród jej przyczyn wymienia się:

– działanie niepożądane farmakoterapii (m.in. didanozyny, pentamidyny, trimetoprymu-sulfametoksazolu, dapsonu),

– patogeny wywołujące zapalenie trzustki: wirus cytomegalii, *Cryptococcus*, *Mycobacterium avium complex*, *Pneumocystis carinii*, *Isospora belli*, *Cryptosporidium*,

– nowotwory: mięsak Kaposiego, chłoniak [26].

Bezobjawową hiperamylazemię stwierdzono u zakażonych HIV leczonych didanozyną i to zarówno w dawce 500 mg, jak i 750 mg [27]. Większą częstość hiperamylazemii u leczonych didanozyną niż zydowudyną potwierdzają także inni autorzy [28]. W ostatniej z cytowanych prac badaniem objęto 163 pacjentów, z których 6 przyjmowało didanozynę. Choć żadna osoba nie miała klinicznych cech zapalenia trzustki, podwyższoną całkowitą aktywność α -amylazy w surowicy stwierdzono u 24%, w tym u 28 pacjentów w związku ze wzrostem aktywności izoenzymu trzustkowego, u 17 pacjentów izoenzymu śliniankowego, a u 6 obu izoform. U 5 pacjentów wykryto makroamylazemię. Wzrost aktywności amylazy wykazano u 4 z 6 chorych przyjmujących didanozynę, u 2 pozostałych przyczyną hiperamylazemii była makroamylaza. Autorzy podkreślają, że bezobjawowa hiperamylazemia jest względnie częstym odchyleniem u zakażonych HIV i ma charakter heterogenny.

Hiperamylazemia towarzysząca nowotworom

Rak trzustki jest jedną z możliwych przyczyn wzrostu aktywności amylazy. Okazuje się jednak, że w nowotworach trzustki u 67% chorych obserwowano obniżenie odsetka izoenzymów trzustkowych o 50%, u 20% chorych był w zakresie wartości prawidłowych, a tylko w niewielkim odsetku stwierdzono podwyższoną aktywność.

Hiperamylazemia spowodowana ektopową produkcją α -amylazy u chorych na raka oskrzela została po raz pierwszy zasugerowana przez Weissa et al. [cyt. za 29]. Odnotowano przypadek podwyższonej aktywności amylazy w surowicy i w moczu z przewagą izoenzymu S bez klinicznych cech uszkodzenia trzustki i ślinianek u 72-letniego chorego na raka drobnokomórkowego płuca z przerzutami do powłok klatki piersiowej. Pośmiertna analiza immunohistologiczna zmian skórnych potwierdziła dodatnie barwienie w kierunku izoenzymu śliniankowego, czego nie uzyskano w badaniu materiału pobranego z pierwotnego ogniska płucnego. Warto podkreślić, że większość dotychczasowych opisów hiperamylazemii jako zespołu paranowotworowego dotyczy nowotworów typu *adenocarcinoma* – jako potencjalnego źródła izoenzymu S [30].

Wzrost całkowitej aktywności amylazy stwierdzono u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH – benign prostatic hyperplasia) [31]. Hanafy obserwował hiperamylazemię u 95% pacjentów z BPH i u 70% chorych na raka prostaty [32]. Zwiększoną aktywność izoenzymów S w surowicy stwierdzono u 13 z 70 chorych (18%) na raka prostaty, nie wykazano natomiast istotnych zmian w stężeniu izoenzymów P oraz odchył w rozkładzie elektroforetycznym w BPH [33].

W jednej z prac opisano przypadek kobiety chorującej na szpiczaka IgD, u której analiza cytogenetyczna komórek nowotworowych wykazała dwie aberracje strukturalne chromosomu 1 w pobliżu *locus* amylazy. Autorzy postulują, by zaliczyć szpiczaka mnogiego do guzów wydzielających amylazę [34]. W innym przypadku hiperamylazemia wtórna do makroamylazy wystąpiła dopiero wraz z pojawieniem się dodatkowego oligoklonalnego łańcucha γ i zaostrzeniem choroby podstawowej [35]. Zaobserwowano również, że aktywność amylazy zmniejszała się w remisji i wzrastała w nawrotach choroby, co pozwoliło wysunąć przypuszczenie o jej potencjalnej wartości jako markera aktywności choroby [36].

Donoszono o hiperamylazemii u chorych na białaczkę poddanych terapii cyklofosfamidem i naświetlaniu przed przeszczepem szpiku kostne-

go. Gwałtowny wzrost aktywności amylazy rejestrowano w ciągu 12 godzin po irradacji, maksymalny poziom w 36. godzinie, a następnie powrót do normy w ciągu 6 dni. Hiperamylazemia w tym przypadku była następstwem wzrostu aktywności izoenzymu S bez objawów ostrego zapalenia trzustki i cech przewlekłej niewydolności tego narządu w 3-letniej obserwacji.

Innym nowotworem, w którego przebiegu odnotowano hiperamylazemię jest *pheochromocytoma*. U jej podłoża ma tkwić zarówno uszkodzenie trzustki, jak i zwiększone uwalnianie amylazy przez komórki nabłonkowe płuc pod wpływem niedokrwienia spowodowanego przez krążące katecholaminy o działaniu wazokonstrykcyjnym [37].

Hiperamylazemia polekowa

Farmakoterapia może być także przyczyną hiperamylazemii, u podstaw której leżą zróżnicowane mechanizmy, np.: wpływ na metodę oznaczania, działanie farmakologiczne leku, objawy uboczne farmakoterapii (tab. 2). Cytryniany i szczawiany zmniejszają aktywności α -amylazy przez wiązanie jonów wapnia w surowicy. Farmakologicznie indukowane zmniejszenie aktywności tego enzymu stwierdzono po podaniu glukozy i insuliny [38]. Wśród leków mogących prowadzić do hiperamylazemii wymienia się m.in.: morfinę, kodeinę, petydynę, asparaginazę, kwas aminosalicylowy i paraminosalicylowy oraz inne salicylany, azatioprynę, chlortalidon, kortykosteroidy, jodowe środki cieniujące, cyproheptadynę, kwas etakrynowy, histaminę, sekretynę, meperydynę, metyldopę, oksyfenbutazon, pentazocynę, fenforminę, ryfampicynę, tetracykliny, diuretyki tiazydowe, sulfametizol, salazosulfapirydynę, nitrofurantoinę, kwas walproinowy, doustne środki antykoncepcyjne, etanol [13]. Makroamylazemię i bezobjawową hiperamylazemię z dwukrotnym wzrostem aktywności amylazy, a następnie jej normalizacją w ciągu 72 godzin stwierdzono u 54 pacjentów, którym podano HEAS. Jak wykazano, przyczyną było tworzenie kompleksów HAES-amylaza [39]. Kwasicę mleczanową i hiperamylazemię odnotowano po leczeniu fenforminą [40].

Inne przyczyny hiperamylazemii

Patologia ślinianek przebiegająca ze wzrostem aktywności izoenzymu S w surowicy to niedocenia w praktyce klinicznej przyczyna hiperamylazemii. Wśród chorób gruczołów ślinowych przebiegających z tym odchyleniem w badaniach labo-

Tabela 2. Wpływ leków na aktywność α -amylazy [wg 38]**Table 2.** Drug influence on α -amylase activity [acc. 38]

Kierunek zmian aktywności (Activity shift)	Mechanizm (Mechanism)	Lek (Drug)
Spadek (Decrease)	wpływ na metodę oznaczania	cytryniany, szczawiany
Wzrost (Increase)	jw.	chlorki, fluorki, pankreozymina
Wzrost (Increase)	uszkodzenie trzustki	kwas aminosalicylowy, aprotynina, azatiopryna, chlortalidon, kortykosteroidy, kwas etakrynowy, furosemid, hydrochlorotiazyd, hydroflumetiazyd, merkaptopuryna, fenformina, didanozyna
Wzrost (Increase)	skurcz zwieracza Oddiego	alkaloidy, opium, morfina, kodeina, fentanyl, pentazocyna, petydyna, leki cholinergiczne
Wzrost (Increase)	uszkodzenie wątroby	doustne środki antykoncepcyjne

S – surowica, U – moczu.

S – serum, U – urine.

ratoryjnych wymienia się: ostre zapalenia ślinianek (np. nagminne zapalenie przyusznic), przewlekłe zapalenie ślinianek (w tym w przebiegu zespołu Sjögrena), uraz i guz ślinianek.

Literatura fachowa odnotowała przypadek 6-letniego chłopca z nawracającym bólem brzucha i przewlekłą hiperamylazemią o nieznannej etiologii. Na podstawie wykonanych badań wykluczono makroamylazemię i inne znane przyczyny wzrostu aktywności α -amylazy w surowicy. Badanie członków rodziny dziecka, obejmujące trzy pokolenia krewnych, wykazało u nich podwyższoną aktywność tego enzymu, której nie towarzyszyły żadne dolegliwości i objawy. Nie stwierdzono również cech tubulopatii, a stężenie lipazy mieściło się w granicach wartości prawidłowych. Na tej podstawie wysunięto podejrzenie o istnieniu rodzinnej hiperamylazemii o prawdopodobnym autosomalnym dominującym typie dziedziczenia [41, 42].

Interesujące wyniki cholangiopankreatografii rezonansu magnetycznego (MRCP – magnetic resonance cholangiopancreatography) 54 pacjentów z hiperamylazemią o nieznannej etiologii przedstawiają Mortelet et al. [43]. Nieprawidłową trzustkę stwierdzono u 57% pacjentów, w tym *pancreas divisum* u 10 (18,5%) osób z bezobjawowym, łagodnym wzrostem aktywności amylazy i lipazy w surowicy. Zmiany morfologiczne odpowiadające przewlekłemu zapaleniu trzustki były obecne u 9 chorych (16,6%). Stwierdzono ponadto (po jednym przypadku – 1,9%): stan po urazie trzustki, uchyłek dwunastniczy okołobrodawkowy, zwłóknienie brodawki Vater, kamieć trzustkową wewnątrzprzewodową oraz hemochromatozę. Małe ubytki torbielowate (< 1 cm) w trzustce zobrazowano u 15 pacjentów (27,8%), u 8 występowały razem z innymi nieprawidłowościami (*pancreas divi-*

sum – 3 osoby, przewlekłe zapalenie trzustki – 4 osoby i rozerwanie trzustki – 1 osoba). Nie stwierdzono w badanym materiale nowotworu. Autorzy wykazali, że MRCP u pacjentów bez objawów z podwyższoną aktywnością α -amylazy w surowicy ujawniło nieprawidłowości morfologiczne w obrębie trzustki u ponad 50% pacjentów, a *pancreas divisum* częściej niż w populacji ogólnej.

Inną możliwą przyczyną hiperamylazemii jest heterotopia trzustkowa. Prawidłowa struktura trzustki bywa odnajdywana w różnych obszarach jamy brzusznej bez żadnej anatomicznej lub naczyniowej łączności z właściwą trzustką. Umiejscowienie żołądkowe jest rzadkie i najczęściej bezobjawowe. W endoskopii przyjmuje zwykle formę kraterowatego zagłębienia lub polipa żołądka i może przebiegać z hiperamylazemią o nieznannej etiologii [44, 45].

W niewydolności nerek może nastąpić wzrost aktywności α -amylazy i lipazy w surowicy aż do liczb przekraczających trzykrotnie wartości prawidłowe, ciągła dializa otrzewnowa natomiast nie wpływa na aktywność tych enzymów.

Warto przypomnieć, że przejściowy niewielki wzrost aktywności amylazy w surowicy zwykle nietrwający dłużej niż 48-72 godziny obserwuje się u około 20% pacjentów po wykonanej gastrokopii. Inne trzustkowe i pozatrzustkowe przyczyny hiperamylazemii przedstawiono w tabeli 3.

Podsumowanie

Czynnikiem ograniczającym wartość badania aktywności α -amylazy w diagnostyce gastroenterologicznej jest to, że na stężenie tego enzymu w surowicy składa się aktywność kilku jego izo-

Tabela 3. Hiperamylazemia pochodzenia trzustkowego i pozatrzustkowego [wg 46 zmodyfikowane]**Table 3.** Hiperamylasaemia of pancreatic and extrapancreatic origin [acc. 46 modified]

Pochodzenie (Origin)	Etiologia (Etiology)
Trzustka (Pancreas)	ostre i przewlekłe zapalenie, uraz, rak
Drogi żółciowe (Biliary ducts)	guz brodawki Vatera, ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamica przewodu żółciowego wspólnego
Żołądek (Stomach)	perforacja wrzodu trawiennego, ostre zapalenie
Jelita (Intestines)	perforacja wrzodu trawiennego, perforacja jelita o innej etiologii, ostre zapalenie żołądka i jelit, niedrożność jelit, zawał krezki, zespół pętli doprowadzającej, choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, ostre zapalenie wyrostka robaczkowego
Żeńskie narządy płciowe (Female reproductive organs)	zapalenie jajowodu, pęknięta ciąża pozamaciczna, guz jajnika (głównie <i>cystadenocarcinoma</i>), endometrioza
Nerki (Kidneys)	ostra i przewlekła niewydolność
Płuca (Lungs)	zapalenie, rak
Ślinianki (Salivary glands)	zapalenie ostre i przewlekłe, w tym nagminne zapalenie przyusznic, uraz, guz
Zaburzenia homeostazy – metaboliczne, kwasowo-zasadowe, endokrynologiczne (Homeostatic disequilibrium – metabolic, acidic-basic, endocrinological)	ketoza, kwasica cukrzycowa
Jatrogenne (Iatrogenic)	ERCP, sfinkterotomia endoskopowa, gastroscopia, chirurgia jamy brzusznej, kardiochirurgia, zabiegi operacyjne szczękowo-twarzowe, farmakoterapia
Układ krążenia (Circulatory system)	zawał mięśnia serca, tętniak rozwarstwiający aorty
Inne (Others)	makroamylazemia, uraz mózgowo-czaszkowy

enzymów, z których największy udział ma frakcja śliniankowa (60%), amylaza powstaje również poza trzustką, wzrost aktywności enzymatycznej ma charakter nieswoisty, wiele czynników pozatrzustkowych wpływa na aktywność, aktywność ta jest oznaczana w różnych jednostkach, co utrudnia interpretację wyników pochodzących z różnych pracowni.

W praktyce oznacza to, że hiperamylazemia, zwłaszcza skąpoobjawowa lub bezobjawowa, nie-

koniecznie jest wykładnikiem choroby trzustki. Może wskazywać na zaburzenia funkcji narządu znajdującego się poza jamą brzuszną, a nawet nie mieć istotnego znaczenia klinicznego (większość osób z makroamylazemią, ma przypadkowo wykryty niewielki wzrost aktywności amylazy w surowicy bez dolegliwości, odchyłań w badaniu fizykalnym i w innych badaniach dodatkowych), o czym należy pamiętać podczas interpretacji wyników badań laboratoryjnych.

Piśmiennictwo

- [1] Zakowski JJ, Bruns D: Biochemistry of human alpha-amylase isoenzymes. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1985, 21, 283–322.
- [2] Leszczyńska-Gołąbek I, Dembińska-Kieć A, Naskalski JW, Kuśnierz-Cabała B: Choroby wątroby i trzustki. W: Diagnostyka laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej. Red.: Dembińska-Kieć A, Naskalski JW, Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2002, 633–668.
- [3] Warshaw AL: Serum amylase isoenzyme profiles as a differential index in disease. *J Lab Clin Med* 1977, 90, 1–3.
- [4] Socha J: Rozwój dziecka. Odrębności morfologiczne i czynnościowe układu pokarmowego u dzieci. W: *Pediatrics*. Red.: Górnicki B, Dębiec B, Baszczyński J, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1995, 100–104.
- [5] Friedhandler L, Berk E, Montgomery KA, Wong D: Column-chromatographic studies of isoamylases in human serum, urine and milk. *Clin Chem* 1974, 20, 547–552.
- [6] Hartwich J, Wybrańska I, Maziarz B: Wartości referencyjne podstawowych wyników badań w diagnostyce laboratoryjnej. W: Diagnostyka laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej. Red.: Dembińska-Kieć A, Naskalski JW, Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2002, 933–978.

- [7] **Herold G:** Normy w medycynie wewnętrznej (dla dorosłych). W: *Medycyna wewnętrzna*. Red.: Herold G, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1996, 872–876.
- [8] **Dormann A:** Zakres wartości prawidłowych i diagnostyka różnicowa patologicznych wyników laboratoryjnych. W: *Poradnik lekarza praktyka*. Red.: Braun J, Dormann A, Zakład Narodowy im. Ossolińskich, Wrocław 1999, 796–817.
- [9] **Kokot F:** Główne nazwy i oznaczenia jednostek miar wg SI oraz ich przeliczenie na jednostki dotychczas stosowane. W: *Choroby wewnętrzne*, Red.: Kokot F, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1996, 1003–1014.
- [10] **Pawelski S, Maj S:** Normy i diagnostyka chorób wewnętrznych. PZWL, Warszawa 1993, 393, 748.
- [11] **Biczysko R:** Badania biochemiczne. W: *Położnictwo i ginekologia*. Red.: Pisarski T, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1996, 631–635.
- [12] **Kaiser R, Berk JE, Fridhandler L:** Serum amylases changes during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1975, 122, 283.
- [13] **Pawelski S, Maj S:** Układ trawienia W: Normy i diagnostyka chorób wewnętrznych. Red.: Pawelski S, Maj S, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1993, 423–514.
- [14] **Zakrzewska I:** Testy różnicujące pochodzenie narządowe α -amylaz. *Diag Lab* 1989, 25, 65–74.
- [15] **Skude G:** Isoenzymes of alpha-amylase: estimation and diagnostic significance. *Adv Clin Enzymol* 1982, 2, 192–205.
- [16] **Skrha J, Stepan J, Strakova A, Lachmanova J, Erben J, Vokrouhlicka O:** Amylase isoenzymes in serum of patients hemodialyzed for renal insufficiency. *Vnitřk Lek* 1982, 28, 796–801.
- [17] **Greenberg RE, Bank S, Singer C:** Macroamylasaemia in association with the acquired immunodeficiency syndrome. *Postgrad Med J* 1987, 63, 677–679.
- [18] **Viswanath S, Wynne K:** Macroamylasaemia – a prognostic marker in a syndrome of malabsorption with complete villous atrophy? An uncommon clinical condition. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999, 11, 1321–1322.
- [19] **Catassi C, Guerrieri A, Natalini G, Busco F, Giorgi PI:** Macroamylasaemia and selective IgA deficiency. *Arch Dis Child* 1986, 61, 704–706.
- [20] **Xynios E, Neonakis E, Pechlivanidis G, Vassilakis JS:** Serum and urine alpha-amylase isoenzymes levels after operative cholangiogram. A prospective clinical and biochemical study. *HPB Surg* 1990, 3, 47–51.
- [21] **Saknoue Y, Kusunoki M, Shoji Y, Yanagi H, Yamamura T, Utsunomiya J:** Transitory elevation of serum amylase levels after restorative proctocolectomy. *Int J Colorectal Dis* 1992, 7, 210–213.
- [22] **Hashimoto N, Haji S, Nomura H, Ohyanagi H:** Hyperamylasemia after hepatic resection. *Hepatogastroenterology* 2003, 50, 1472–1473.
- [23] **Wan S, Arifi AA, Chan CS, Ng CS, Wan TY, Lee TW, Yim AP:** Is hyperamylasaemia after cardiac surgery due to cardiopulmonary bypass? *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2002, 10, 115–118.
- [24] **Given F, McGeeney KE, O'Donnell MD:** Hyperamylasaemia following extracorporeal perfusion. *Ir J Med Sci* 1984, 153, 203–207.
- [25] **Shinoda T, Shimizu R:** Bilateral parotid gland swelling with hyperamylasaemia following cesarean section under regional anesthesia – report of two cases. *Masui* 2002, 51, 154–156.
- [26] **Foo Y, Konecny P:** Hyperamylasaemia in asymptomatic HIV patients. *N Clin Biochem* 1997, 34, 259–262.
- [27] **Kahn JO, Lagakos SW, Richman DD, Cross A, Pettinelli C, Ion SH, Brown M, Volberding PA, Crumacker CS, Beall G, Sacks HS, Merigan TC, Beltanfady M, Smaldon L, Dollin R:** A controlled trial comparing continued zidovudine with didanosine in human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1992, 327, 581–587.
- [28] **Montaner JSG, Szechter MT, Rachlis A, Gill J, Beaulieu R, Tsankas C, Rabound J, Cameron B, Salomon H, Dunkle L, Smaldone L, Wainberg MA, Fanning M, Lalonde R, Bergeron M, Schlech W, Salit I, Phillips P, Spira B, Conway B, Cassol S, Oshanghessy M, Thorne A, Singer J, Auclair C:** Didanosine compared with continued zidovudine therapy for HIV-infected patients with 200 to 500 CD4 cells/mm³. *Ann Int Med* 1995, 123, 561–571.
- [29] **Sudo K, Kanno T:** Properties of the amylase produced in carcinoma of the lung. *Clin Chim Acta* 1976, 73, 1–12.
- [30] **Minami S, Komuta K, Asai M:** A case of amylase-producing lung cancer. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2003, 41, 717–721.
- [31] **Gunaga KP, Sheth AR, Rao SS:** Localization of maltase and amylase in the human prostate. *Ind J. Med Res* 1968, 56, 208–210.
- [32] **Hanafy HM:** Possible role of amylase enzyme in prostatic and seminal fluid. *Urol Int* 1979, 34, 11–15.
- [33] **Skrha J, Stepan J, Pacovsky V, Vachalovsky V, Hradec E:** Serum and urinary isoenzymes in carcinoma of the prostate. *Clin Chim Acta* 1982, 121, 11–14.
- [34] **Delannoy A, Hamels J, Mecucci C, Fally P, Wallef G, de Fooz C, Carlier B:** Amylase-producing IgD-type multiple myeloma. *J Intern Med* 1992, 232, 457–460.
- [35] **Sagrastani M, Guariglia R, Pocali B, DeRienzo M, Guastaffierro S, Romano G, Tirelli A:** Macroamylasaemia in a patient with multiple myeloma. *Leuk Lymph* 2002, 43, 1705–1707.
- [36] **Ross CM, Devgun MS, Gunn IR:** Hyperamylasaemia and multiple myeloma. *Ann Clin Biochem* 2002, 39, 616–620.
- [37] **Kim SY, Kim JH, Kim CH, Nam SW, Kim YJ, Kim JI, Park SH, Han JY, Kim JK, Chung KW, Sun HS:** A case of pheochromocytoma with hyperamylasaemia. *Korean J Gastroenterol* 2003, 42, 172–175.
- [38] **Orzechowska-Juzwenko K:** Wpływ leków na wyniki badań laboratoryjnych. W: *Podstawy farmakologii klinicznej*. Red.: Orzechowska-Juzwenko K, Volumed, Wrocław 1999, 107–108.
- [39] **Kohler H, Kirch W, Weihrauch TR, Prellwitz W, Horstmann HJ:** Macroamylasaemia after treatment with hydroxyethyl starch. *Eur J Clin Invest* 1977, 7, 205–211.
- [40] **Williams DN, Knight AH, Goldberg DM:** Lactic acidosis and hyperamylasaemia associated with phenformin therapy. *Postgrad Med J* 1974, 50, 765–766.

- [41] **Cukrow PM, Foo AY, Jamal A, Stringer MD:** Familial hyperamylasaemia. *Gut* 1997, 40, 689–690.
- [42] **Koda YK, Vidolin E:** Familial hyperamylasaemia. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2002, 57, 77–82.
- [43] **Mortele KJ, Wiesner W, Zou KH, Ros PR, Silverman SG:** Asymptomatic nonspecific serum hyperamylasaemia and hyperlipasaemia: spectrum of MRCP findings and clinical implications. *Abdom Imaging* 2003.
- [44] **Dogliani C, Laurio L, Dei Tos P, De Boni M, Franzin G, Braidotti P, Viale G:** Pancreatic (acinar) metaplasia of the gastric mucosa. Histology, ultrastructure, immunohistochemistry and clinicopathologic correlations of 101 cases. *Am J Surg Pathol* 1993, 17, 1134–1143.
- [45] **Leou-Chuan P:** Pancreatic heterotopia: a reappraisal and clinicopathologic analysis of 32 cases. *South Med J* 1988, 81, 1264–1275.
- [46] **Spirit MJ:** Ostre choroby trzustki. W: *Stany naglące w chorobach przewodu pokarmowego*, Red.: Knapik Z, Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2000, 424–446.

Adres do korespondencji:

Dorota Książczyzna
Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii AM
ul. J. Poniatowskiego 2
50-326 Wrocław
e-mail: gastro@gastro.am.wroc.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 13.01.2004 r.

Po recenzji: 12.02.2004 r.

Zaakceptowano do druku: 27.09.2004 r.

Received: 13.01.2004

Revised: 12.02.2004

Accepted: 27.09.2004