

Macroamilasemia en pediatria

A. Torrent Vernetta^a, O. Segarra Cantón^a, P. Soler Palacín^b, R.M. Segura Cardona^c
y D. Infante Pina^a

^aUnitat de Gastroenterologia, Hepatologia i Suport a la Nutrició Pediàtrica. ^bUnitat de Malalties Infeccioses i Immunodeficiències Pediàtriques. ^cLaboratoris Clínics. Servei de Bioquímica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.

La macroamilasemia es una entidad que debe sospecharse ante cualquier paciente que presente concentraciones elevadas de amilasa plasmática sin datos clínicos ni de investigaciones complementarias que demuestren la existencia de una afección pancreática o parotídea. Se caracteriza por la elevación de amilasa plasmática debido a macrocomplejos circulantes de alto peso molecular, formados por una molécula de amilasa unida generalmente a una inmunoglobulina. En ausencia de enfermedad renal, una hiperamilasemia sin aumento de amilasuria orienta hacia este diagnóstico, que se confirma al identificar a los componentes de la macromolécula.

Es una entidad infrecuente en pediatria. Se ha descrito como un hallazgo casual asociado a dolor abdominal y a enfermedad celíaca. Se presentan 2 casos pediátricos de macroamilasemia, así como las pruebas necesarias para su diagnóstico.

El conocimiento de esta anomalía bioquímica permite distinguirla de otras situaciones que cursan con elevación de amilasa, con el fin de evitar exploraciones complementarias y tratamientos invasivos innecesarios.

Palabras clave:

Macroamilasemia. Hiperamilasemia. Dolor abdominal. Inmunodeficiencia.

MACROAMYLASAEMIA IN PAEDIATRICS

Macroamylasaemia should be considered in any patient with high plasma amylase, no clinical signs and negative additional investigations for pancreatic or parotid diseases. It is characterised by an increase in serum amylase due to circulating high molecular mass macrocomplexes, most often formed due the binding of the amylase to an immunoglobulin. With a normal renal function, a hyperamylasaemia without an increase in urine amylase suggests the diagnosis, and is confirmed by identifying the macromolecular components.

It is an uncommon entity in paediatrics. It has been described as a casual finding associated to abdominal pain and to celiac disease. We report two paediatric cases of macroamylasaemia, and a review of the tests needed for its diagnosis.

The better understanding of this biochemical anomaly allows us to differentiate it from other situations associated to hiperamylasaemia, in order to avoid additional invasive explorations and unnecessary treatments.

Key words:

Macroamylasaemia. Hyperamylasaemia. Abdominal pain. Immunodeficiency.

INTRODUCCIÓN

La presencia de amilasa sérica aumentada suele implicar la existencia de una enfermedad pancreática o parotídea. Sin embargo, existen situaciones en las que una hiperamilasemia, asociada o no con dolor abdominal, consiste en la presencia de complejos macroamilasémicos en un individuo sin afectación de dichos órganos^{1,2}.

En 1964 Wilding et al³ describieron el primer caso de hiperamilasemia no relacionado con secreción aumentada de la enzima ni con insuficiencia renal que pudiera disminuir su excreción. Posteriormente, en 1967, Berk et al⁴ propusieron el término macroamilasemia para designar esta situación. La macroamilasemia es una alteración bioquímica caracterizada por la elevación de las concentraciones de amilasa plasmática a causa de la presencia de macrocomplejos circulantes, sin que exista un incremento de la secreción de la enzima. Su etiopatogenia se desconoce². Los macrocomplejos están formados por una molécula de amilasa (de origen pancreático o salival) unida a una proteína plasmática, que suele ser una inmunoglobulina (Ig) A o G, principalmente IgA y, con menor frecuencia, a una glucoproteína o polisacárido. Estas macromolé-

Correspondencia: Dra. A. Torrent Vernetta.
Unitat de Gastroenterologia, Hepatologia i Suport a la Nutrició Pediàtrica.
Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Passeig Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.
Correo electrònic: atorrentvernetta@hotmail.com

Recibido en abril de 2008.

Aceptado para su publicación en mayo de 2008.

culas no se filtran en el riñón por su alto peso molecular (150.000-2.000.000 Da), por lo que el valor de amilasa urinaria no está aumentado, y la función renal es normal^{1,5,6}.

Se presentan 2 casos pediátricos con diagnóstico de macroamilasemia, uno a raíz del estudio de abdominalgia en una niña sana de 8 años, y otro en el seguimiento de un paciente de 4 años afectado de inmunodeficiencia primaria (IDP).

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Niña de 8 años de edad previamente sana, que presenta de forma súbita dolor abdominal difuso y vómitos, y que ingresa con la sospecha de una apendicitis aguda. Tras 24 h de dieta absoluta y antibioticoterapia los síntomas remiten, y se descarta la afección apendicular. Como única alteración analítica presenta una amilasa total elevada, de 2.199 U/l (valor de referencia [VR] = 10-100 U/l), con lipasa normal. A los 20 días sigue asintomática, y persiste la hiperamilasemia sin aumento de la amilasuria: amilasa pancreática 1.856 U/l (VR = 8-53 U/l), amilasa total 3.307 U/l, lipasa 28 U/l (VR = 6-60 U/l), tripsina 154 µg/l (VR = 140-440 µg/l) colesterol 169 mg/dl (VR = 50-170 mg/dl), triglicéridos 100 mg/dl (VR = 60-100 mg/dl), estudio bioquímico restante normal, y cociente entre aclaramiento de amilasa y aclaramiento de creatinina inferior al 1%. El resto de exploraciones realizadas son normales: ecografía abdominal, coprocultivos, serologías, determinación de inmunoglobulinas séricas y electroforesis de proteínas. Dada la persistencia de hiperamilasemia no compatible clínica ni bioquímicamente con pancreatitis se realiza electroforesis de isoenzimas de amilasa, observando una banda difuminada compatible con una macroamilasa, que se confirma mediante técnica de inmunoprecipitación en la que se detectan agregados plasmáticos de ambas isoenzimas de amilasa unidas a IgA en un 85%. En cuanto al estudio etiológico de macroamilasemia, no se ha identificado ninguna afección asociada ni antecedentes familiares.

Caso 2

Paciente de 4 años que presenta hiperamilasemia de origen pancreático, detectada en el estudio de disfagia por esofagitis infecciosa. Está afectado por una IDP con déficit de IgA, diagnosticada a raíz de infecciones de repetición (aftas bucales, otitis medias, bronquitis, foliculitis, gastroenteritis, neumonías recurrentes por *Streptococcus pneumoniae* y enfermedad no invasiva por citomegalovirus con afección hepatosplénica), estancamiento ponderoestatural, bronquiolitis obliterante con bronquiectasias, e hipertransaminasemia persistente (virus negativos y biopsia hepática con signos de hepatitis reactiva y discreta fibrosis perisinusoidal). Recibe tratamiento con gammaglobulina intravenosa cada 21 días, y es portador de gastrostomía para nutrición enteral. Desde los 3 años

presenta episodios intermitentes de disfagia asociados con esofagitis y gastritis infecciosas.

En la actualidad, en el estudio de hiperamilasemia se detecta amilasuria reducida, cociente entre aclaramiento de amilasa y aclaramiento de creatinina inferior al 1%, amilasa pancreática 1.262 U/l, amilasa total 1.380 U/l, lipasa 554 U/l, tripsina 2.081 µg/l, colesterol 135 mg/dl, triglicéridos 72 mg/dl, y leve aumento de transaminasas, con valores mantenidos durante 12 meses. Se constata la ausencia de síntomas abdominales (a excepción de episodios de disfagia), ausencia de malabsorción, coprocultivos y test del sudor negativos, y tomografía computarizada (TC) y colangiorresonancia magnética abdominales normales. Ante la persistencia de la hiperamilasemia se realiza técnica de inmunoprecipitación, con la que se detectan macromoléculas plasmáticas formadas por ambas isoenzimas de amilasa unidas a IgG en el 72%. Posteriormente se ha identificado positividad para autoanticuerpos antirreticulina (1:320) y para autoanticuerpos antimúsculo liso (1:320), con biopsia intestinal que confirma la enfermedad celíaca, pero con IgG antitransglutaminasa negativa y HLA DQ2 y DQ8 negativos. No se ha detectado macroamilasemia en la familia. Finalmente, se establece el diagnóstico de cuadro mixto de pancreatitis asintomática y macroamilasemia por unión de amilasa con IgG (probablemente exógena).

DISCUSIÓN

El diagnóstico de macroamilasemia se establece al detectar hiperamilasemia persistente con otros marcadores de afectación pancreática normales, amilasuria normal o reducida en ausencia de alteración renal, y se confirma mediante técnicas de electroforesis, cromatografía e inmunoprecipitación^{5,6}. El principal interés clínico radica en la necesidad de distinguirla de otras situaciones que cursan con hiperamilasemia y requieren un tratamiento específico, y en la necesidad de descartar enfermedades asociadas.

La manifestación clínica más frecuente es el dolor abdominal, agudo o crónico. Sin embargo, el hecho de que esta alteración esté presente en pacientes sanos asintomáticos y que se haya constatado su persistencia cuando desaparecen los síntomas abdominales, sugiere que esta asociación puede ser casual^{5,7}.

De forma mayoritaria, en la bibliografía médica se describen casos en pacientes adultos, en quienes se hace patente la asociación entre macroamilasemia y distintas afecciones: enfermedades autoinmunes (glomerulonefritis crónica, hipergammaglobulinemia con anticuerpos anti-ADN positivos, lupus eritematoso sistémico, hipotiroidismo), neoplasias⁸ (mieloma múltiple, neoplasia de ovario, carcinoma pulmonar y gástrico, feocromocitoma), malabsorción, alcoholismo, enfermedad hepática y enfermedad celíaca. Esta última es la entidad más frecuentemente descrita, y se ha detectado una normalización de las concentraciones de amilasa tras realizar una dieta sin

gluten⁹⁻¹². También se han observado macrocomplejos formados por lipasa, que pueden coexistir con la presencia de macroamilasa o detectarse de forma aislada¹³.

Existen pocos casos pediátricos publicados, algunos con el antecedente de macroamilasemia familiar. La mayor parte se asocian con episodios de dolor abdominal autolimitados y con traumatismos abdominales^{9,13-15}. En 3 niños se ha relacionado con hepatitis, deficiencia de IgA e hipotiroidismo de origen autoinmune¹¹. Al igual que sucede en adultos, la enfermedad más comúnmente asociada es la celiaquía, y dado que al inicio puede ser paucisintomática, se recomienda descartarla en niños con macroamilasemia^{7,16-18}. Los casos presentados anteriormente se asemejan a los publicados dado que un paciente presentaba déficit de IgA como parte de una IDP humoral y fue diagnosticado de celiaquía, y en el otro había abdominalgia al inicio del estudio.

En cuanto al diagnóstico, existen datos indirectos que pueden orientar al médico: elevación de amilasa plasmática (con normalidad del resto de parámetros de afección pancreática, excepto si existe macrolipasemia) sin aumento de amilasuria y cociente entre aclaramiento de amilasa y aclaramiento de creatinina inferior al 1% (valores normales, 2-3%; aumentado en la pancreatitis)^{5,7,19}. Los métodos directos que identifican la macroamilasemia son la electroforesis, en la que se observa una banda única y difusa a diferencia del patrón que presentan las isoenzimas de amilasa normal; la cromatografía de filtración sobre gel, en la que al filtrar el suero los complejos emergen en la fracción de componentes de alto peso molecular antes que la amilasa normal, y la técnica de inmunoprecipitación, mediante la cual se identifica la proteína que forma el macrocomplejo al conseguir precipitar las inmunoglobulinas del suero ligadas a la amilasa con anticuerpos contra estas inmunoglobulinas⁶. Es frecuente observar fluctuaciones de los valores de amilasa en controles seriados²⁰. En uno de nuestros casos se ha realizado electroforesis de isoenzimas, y la inmunoprecipitación ha sido la técnica que ha confirmado el diagnóstico en ambos casos. Dicha técnica resulta de gran utilidad, aunque requiere valores elevados de macroamilasa para que el resultado sea concluyente.

Al ser una anomalía benigna, no existe tratamiento específico, y se recomienda un control clínico y analítico seriado, que incluya la investigación de enfermedades asociadas.

La macroamilasemia debe considerarse siempre ante un paciente que presenta características clínicas atípicas de pancreatitis, sobre todo si la elevación de amilasa persiste en el tiempo y han remitido los síntomas. En este sentido, será útil determinar la amilasuria en todo paciente con dolor abdominal e hiperamilasemia, y se sospechará la presencia de un complejo macroamilasémico cuando esta hiperamilasemia se mantenga más de 7 días, la amilasuria esté disminuida y no se objetive una afección intraabdominal; de este modo se evitarán maniobras diagnósticas y terapéuticas invasivas e innecesarias^{1,8}.

BIBLIOGRAFÍA

- Domènech Calvet J, Sánchez Cano JJ, Sánchez Marín A, Sánchez Pérez J, Guspí Saiz F, Bertran Llusà N, et al. La macroamilasemia en el diagnóstico diferencial de la pancreatitis aguda. *Rev Clin Esp.* 1999;199:440-1.
- Quílez C, Martínez J, Gómez A, Trigo C, Palazón JM, Belda G, et al. Elevación crónica de las enzimas de origen pancreático en pacientes asintomáticos. *Gastroenterol Hepatol.* 1998;21:209-11.
- Wilding P, Cooke WT, Nicholson GI. Globulin-bound amylase: a cause of persistently elevated levels in serum. *Ann Intern Med.* 1964;60:1053-6.
- Berk JE, Kizu H, Wilding P, Searcy RL. Macroamylasemia: A newly recognized cause for elevated serum amylase activity. *N Engl J Med.* 1967;277:941-6.
- Domínguez Muñoz JE, Carballo Álvarez LF, De la Morena Fernández J. Macroamilasemia: actualización e importancia clínica. *Rev Clin Esp.* 1989;184:431-4.
- Pieper-Bigelow C, Strocchi A, Levitt MD. Where does serum amylase come from and where does it go? *Gastroenterol Clin North Am.* 1990;19:793-810.
- Zaman Z, Van Orshoven A, Marien G, Fevery J, Blanckaert N. Simultaneous macroamylasemia and macrolipasemia. *Clin Chem.* 1994;40:939-42.
- Srivastava R, Fraser C, Gentleman D, Jamieson LA, Murphy MJ. Hyperamylasemia: Not the usual suspects. *BMJ.* 2005;331:890-1.
- Barera G, Bazzigaluppi E, Viscardi M, Renzetti F, Bianchi C, Chiumello G, et al. Macroamilasemia attributable to gluten-related amylase autoantibodies: A case report. *Pediatrics.* 2001;107:e93.
- Montalvo II, López P, Gil I, Cosme A, Torrado J, Arenas JI. Hiperamilasemia debida a macroamilasemia como primera manifestación de enfermedad celíaca. *Gastroenterol Hepatol.* 2001;24:369.
- Deprettere AJR, Eykens A, Van Hoof V. Disappearance of macroamylasemia in a celiac patient after treatment with a gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;33:346-8.
- Liu Z, Wang J, Qian J, Tang F. Hyperamylasemia, reactive plasmacytosis and immune abnormalities in a patient with celiac disease. *Dig Dis Sci.* 2007;52:1444-7.
- Keating JP, Lowe ME. Persistent hyperlipasemia caused by macrolipase in an adolescent. *J Pediatr.* 2002;141:129-31.
- Daire I, Parrod C, Devanlay M, Duquenoy A, Le Roux P, Le Luyer B. À propos d'un cas pédiatrique de macroamylasémie. *Arch Pediatr.* 2006;13:269-72.
- D'Avanzo M, Cobbaert C, Tolone C, Toraldo R, Canino G, Vetrano F, et al. Macroamylasemia in a 5-year-old girl. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1992;14:104-6.
- Goro H, Wakui H, Komatsuda A, Imai H, Miura AB, Fujita K. Simultaneous macroamylasemia and macrolipasemia in a patient with systemic lupus erythematosus in remission. *Ann Intern Med.* 2000;39:1115-8.
- Rabsztyń A, Green PH, Berti I, Fasano A, Perman JA, Horvath K. Macroamylasemia in patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:1096-100.
- Bermejo JF, Carbone J, Rodríguez JJ, Macías R, Rodríguez M, Gil J, et al. Macroamylasemia, IgA hypergammaglobulinaemia and autoimmunity in a patient with Down syndrome and celiac disease. *Scand J Gastroenterol.* 2003;38:445-7.
- Klonoff DC. Macroamylasemia and other immunoglobulin-complexed enzyme disorders. *West J Med.* 1980;133:392-407.
- Sachdeva CK, Bank S, Greenberg R, Blumstein M, Weissman S. Fluctuations in serum amylase in patients with macroamylasemia. *Am J Gastroenterol.* 1995;90:800-3.