

**CONDUITE À TENIR DEVANT UNE ÉLÉVATION DES ENZYMES  
PANCRÉATIQUES DE DÉCOUVERTE FORTUITE**

**Philippe LÉVY**

## TABLE DES MATIERES

**Introduction**

**Métabolisme des enzymes pancréatiques**

**Organes contenant de l'amylase**

**Variations physiologiques de l'amylasémie**

**Maladies ou circonstances associées à une élévation du taux plasmatique des enzymes pancréatiques**

**Une situation particulière : l'hyperamylasémie pancréatique chronique non pathologique**

**Faut-il encore doser ...**

**l'amylasémie ?**

**les isoenzymes de l'amylase ?**

**la macroamylase ?**

**la lipasémie ?**

**Conduite à tenir devant la découverte fortuite d'une élévation de la lipasémie**

**Conclusion**

*RÉFÉRENCES*

*« Je ne tiens pas compte des résultats d'un examen que je n'aurais pas demandé »  
Jean Pierre Benhamou*

## **Introduction**

La question de « la conduite à tenir devant une élévation des enzymes pancréatiques de découverte fortuite » mérite une réponse courte et lapidaire : elle ne devrait pas avoir à être posée. En effet, le dosage des enzymes pancréatiques et notamment de la lipase, ne devrait être effectué que chez un malade ayant des douleurs abdominales compatibles avec le diagnostic de pancréatite aiguë en vue d'affirmer ce diagnostic.

Malheureusement, dans la « vraie vie », le dosage des enzymes pancréatiques est demandé à de (trop !) nombreuses reprises. Lorsque une élévation au-delà de la limite supérieure de la normale du taux sérique de ces enzymes est mise en évidence de façon fortuite, il en résulte un nombre conséquent d'explorations itératives, parfois invasives, toujours anxiogènes (pour le malade et son médecin) et bien rarement justifiées. Enfin, un appel téléphonique, voire une consultation dans un centre expert couronne cette démarche partie d'emblée d'un mauvais pied. C'est donc dans un souci d'économie de temps, de moyens et d'angoisse qu'il nous a semblé utile de rédiger cette mise au point.

## **Métabolisme des enzymes pancréatiques**

Alors que le jury de la conférence de consensus consacrée à la pancréatite aiguë en 2001 a clairement conclu que seul le dosage de la lipasémie avait des performances diagnostiques supérieures à celui de l'amylasémie ou de la combinaison des deux (1), la plupart des données de la littérature sur le métabolisme des enzymes pancréatiques concerne l'amylase.

L'amylase a un poids moléculaire de 50 000. Elle hydrolyse les liaisons internes alpha-1,4 des sucres, résultant en la production de maltose et d'oligosaccharides. (2). L'amylasémie est le reflet de la balance entre la production d'amylase par tous les organes qui en contiennent et son catabolisme ou son épuration du plasma.

L'amylase pancréatique peut gagner le plasma via trois voies théoriques : 1- par le biais des acini ou des ductules directement dans les vaisseaux perfusant le pancréas ; 2- par la circulation lymphatique ; 3- à partir de la lumière intestinale dans les vaisseaux perfusant la muqueuse. La constatation d'un taux d'amylasémie très différent (20-40 %) entre l'affluent artériel et l'effluent veineux pancréatiques est en faveur d'un passage direct dans les vaisseaux sanguins péri-pancréatiques (3). Chez les malades n'ayant pas de pancréatite aiguë, la concentration de l'amylase dans le canal thoracique est à peine supérieure à celle du plasma rendant l'hypothèse d'un passage lymphatique peu probable chez le sujet sain (4). Plusieurs travaux utilisant de l'amylase marquée à l'iode radioactif ont montré que la réabsorption intestinale de celle-ci était très faible chez l'homme sain (3,5). La première hypothèse semble donc la plus vraisemblable, du moins en dehors d'une poussée de pancréatite aiguë.

Dans un modèle de pancréatite expérimentale chez le chien, il apparaît que la voie sanguine, directe est prédominante au stade initial de la poussée mais qu'une voie lymphatique et péritonéale se met en place dans les jours suivants (6).

La demi-vie plasmatique de l'amylase est brève (1 à 2 heures chez le babouin (7) et 1 heure et demi chez le lapin (8)). De ce fait, le débit de production doit être élevé pour que le taux sérique se maintienne. Compte tenu du volume de distribution plasmatique, de sa demi vie et de son taux normal, on peut calculer que la production d'amylase chez l'homme doit être de l'ordre de 100 U/h (9).

La clairance de l'amylase plasmatique est assurée par plusieurs voies. Environ un tiers est excrété dans les urines sous forme intacte ce qui constitue le fondement du dosage de l'amylasurie. Une partie est catabolisée directement par le rein au niveau tubulaire. Au total, le rein serait responsable de la moitié de la clairance plasmatique de l'amylase. Les autres voies cataboliques ne sont pas connues mais le système réticulo-endothélial serait impliqué. Il ne semble pas que le foie soit impliqué comme cela a été démontré chez le lapin hépatectomisé (8).

## Organes contenant de l'amylase

De nombreux organes ou sécrétions contiennent de l'amylase dont l'activité est dosée par les kits commerciaux. L'activité amylasique dans les tissus est très variée. Les concentrations trouvées dans le pancréas ou les glandes salivaires sont plusieurs dizaines de fois supérieures à celles des autres organes. Ces organes sont listés dans le tableau 1. De fait, l'amylase plasmatique est presque exclusivement originaire de ces deux organes (10,11). Des quantités élevées d'amylase ont été décrites dans l'intestin grêle mais il semble que celle-ci est en fait adhérente à la muqueuse digestive (12). L'élévation de l'amylasémie comme on peut l'observer au cours de l'infarctus mésentérique ou d'une occlusion du grêle est due à une augmentation de la perméabilité intestinale et à un passage de l'amylase luminale vers le plasma.

La distinction des contributions relatives du pancréas et des glandes salivaires est possible grâce aux propriétés physicochimiques de ces différentes enzymes en fonction de leur origine, en particulier leur migration sur des colonnes iso-électriques. Leur poids moléculaire (environ 55 000 daltons) et leur composition en acides aminés (> 92 % d'homologie) sont grossièrement identiques. Les différences proviennent de modifications post transcriptionnelles portant sur la déamidation et la glycosylation (13). L'amylase pancréatique a une clairance rénale supérieure à celle d'origine salivaire (14). L'amylase ayant un point iso-électrique à 7,0 est spécifique du pancréas. On considère ainsi qu'à l'état normal, l'amylase pancréatique représente 30 à 50 % de l'amylase sanguine (9,15). Ceci est bien sûr radicalement différent en cas de pancréatite aiguë.

Tableau 1 : Tissus humains ou sécrétions contenant de l'amylase en quantité non négligeable. Le pancréas et les glandes salivaires sont à l'origine de la quasi-totalité de l'amylase sérique.

Pancréas
Glandes salivaires
Trompes de Fallope
Poumons
Thyroïde
Lait
Sueur
Larmes
Tumeurs malignes

## Variations physiologiques de l'amylasémie

L'amylasémie est faible chez les enfants et atteint son taux « adulte » à l'âge de dix ans qui reste constant jusqu'à au moins l'âge de 80 ans où, pour une raison mal connue, son taux s'élèverait de 40 % (16-18). Il n'y a pas de différence du taux normal entre les sexes (17). Le taux des enzymes pancréatiques n'est pas modifié en post prandial (11,19). Il a été suggéré que le taux basal de l'amylasémie était deux fois plus élevé chez les fumeurs que chez les non fumeurs (20). Ceci n'a jamais été confirmé et il est possible qu'une grande part de cette élévation soit en fait d'origine salivaire.

## Maladies ou circonstances associées à une élévation du taux plasmatique des enzymes pancréatiques (tableau 2)

Il existe de nombreuses circonstances dans lesquelles le taux d'enzymes pancréatiques dépasse la valeur supérieure de la normale. La situation la plus banale est représentée par les heures qui suivent un cathétérisme rétrograde endoscopique des voies biliaires et pancréatiques. En l'absence de tout signe de pancréatite (sous réserve d'une histologie évidemment non disponible), les enzymes pancréatiques sont élevées dans plus de 75 % des cas (21-23). Ce chiffre montre combien il est inutile de doser ces enzymes dans cette situation, y compris chez les malades algiques en raison de leur absence d'intérêt diagnostique. En cas de doute sur une pancréatite iatrogène ou une perforation rétropéritonéale, seul la scanographie permettra de trancher.

Une migration lithiasique est souvent accompagnée d'une élévation des enzymes pancréatiques, diminuant rapidement dans les 48 heures suivantes, sans qu'aucune lésion du pancréas ne soit visible ni en scanographie ni en per-opératoire (24,25). Ceci peut être dénommé « pancréatite biologique » ou « réaction pancréatique », deux termes tout aussi inappropriés dont le substratum anatomique ne correspond à rien.

En cas de perforation abdominale, d'occlusion ou d'infarctus mésentérique, on peut noter une élévation généralement modérée ( $< 3$  N) des enzymes pancréatiques plasmatiques due à une absorption des enzymes à travers la paroi digestive dont la perméabilité a augmenté (26,27). Cette élévation est le fait de l'amylase pancréatique.

Toutes les affections des glandes salivaires peuvent s'accompagner d'une élévation de l'amylasémie. Il s'agit alors de l'amylase salivaire. Ceci peut se rencontrer en cas d'infection ourlienne, de tumeur, de traumatisme, d'irradiation ou d'obstruction des canaux excréteurs des glandes salivaires.

Chez 10 % des malades alcooliques chroniques, on note une élévation de l'amylasémie d'origine salivaire qui est la conséquence de lésions modérées des glandes salivaires provoquées par la prise de quantités importantes d'alcool (souvent associée au tabagisme) (28). L'amylasémie dépasse rarement 3 fois la normale. Dans ce contexte, la prescription inappropriée de ce dosage peut conduire à des erreurs diagnostiques.

En cas d'acidose métabolique, des taux parfois très élevés d'amylasémie ont été rapportés. En cas d'acidose lactique, l'hyperamylasémie est le plus souvent d'origine salivaire (29). Dans les acido-cétoses, une élévation de l'amylasémie salivaire, pancréatique ou des deux a été décrite (30-32). Cependant, de véritables cas de pancréatite aiguë qui semblent être la conséquence plutôt que la cause de l'acido-cétose ont été publiés (33-35). Ces pancréatites peuvent être sévères. Il faut donc être prudent avant de n'attribuer qu'à la cétose l'origine de douleurs abdominales et réaliser une scanographie en cas de doute.

Certaines affections gynécologiques ont été associées à une élévation de l'amylasémie, habituellement de type salivaire. Il s'agit de grossesses extra-utérines rompues, de salpingites, ou de kystes ovariens (36-39).

Chez les malades ayant un adénocarcinome pancréatique, on peut noter qu'une élévation des enzymes pancréatiques, peut être due à une pancréatite en amont de l'obstacle tumoral (40). Il n'en reste pas moins que le dosage des enzymes pancréatiques ne constitue ni un examen de dépistage, de diagnostic positif ou de surveillance de ce type de maladie.

Il faut noter le cas particulier des exceptionnelles tumeurs du pancréas à cellules acinaires qui sécrètent habituellement de très grande quantité d'enzymes pancréatiques et qui peuvent se révéler par un syndrome de Weber Christian sévère et un taux de lipasémie à plusieurs centaines de fois au dessus de la limite supérieure de la normale (41-45).

Certaines tumeurs non pancréatiques sont susceptibles de contenir de fortes concentrations d'amylase. Il s'agit des tumeurs pulmonaires, ovarienne, colique, des phéochromocytome, des thymomes et de myélome (46-57). Dans la plupart des cas, il s'agit d'une amylase de type salivaire et les études histochimiques ont montré que ces tumeurs étaient particulièrement riches en amylase.

En situation post-opératoire et quelque soit l'intervention, une hyperamylasémie a été notée dans 10 à 30 % des cas et ceci a entraîné des diagnostics abusifs de pancréatite aiguë. Cependant, dans la moitié des cas, elle est de type salivaire. Il est vraisemblable que ceci est dû à des lésions des glandes salivaires lors de l'intubation trachéale et à la stagnation salivaire pendant l'intervention (58-61).

L'insuffisance rénale est associée à une élévation des enzymes pancréatiques qui ne dépassent habituellement pas 3 fois la normale (62-64). Dans un travail portant sur 47 malades hémodialysés, une hyperamylasémie et une hyperlipasémie était trouvée chez respectivement 68 et 62 % des patients avec une corrélation entre le pourcentage de résultats anormaux et la sévérité de l'insuffisance rénale. Le maximum atteint pour l'amylasémie et la lipasémie était respectivement 6 et 5 fois la limite supérieure de la normale (65). Bien que le poids moléculaire de ces enzymes interdisent qu'elles aient une clairance dialytique (66), le taux plasmatique de l'amylase et de la lipase diminue après dialyse dans respectivement 23 % et 56 % des cas (65). Le mécanisme de cette diminution est inconnu. L'insuffisance rénale terminale est associée à un risque accru de véritables pancréatites parfois sévères. Celles-ci seraient plus fréquentes en cas de dialyse péritonéale que d'hémodialyse.

La macroamylasémie résulte d'une liaison entre l'amylase sérique et des protéines sériques sous la forme d'un complexe de trop grand poids moléculaire pour être filtré par les glomérules rénaux (67,68). La taille des complexes protéiques va de 200 000 à 2 000 000 daltons. La nature de la protéine liée à l'amylase est variée : il peut s'agir ou non d'immunoglobulines (69). L'amplitude de l'hyperamylasémie

dépend du pourcentage de celle-ci qui est lié à la protéine. Les valeurs sériques sont oscillantes entre une et 20 fois la normale alors que la lipasémie et l'amyasurie sont normales. En pratique, la recherche d'une macroamylasémie ne devrait plus avoir à être faite depuis la généralisation des dosages de lipasémie bien que de rares cas de macrolipasémie ont été décrits, parfois de façon simultanée à une macroamylasémie (70-76).

Tableau 2 : causes d'hyperamylasémie

Causes	Type d'isoamylase pancréatique (P) ou salivaire (S)
Pancréas Pancréatite de toute cause Cancer pancréatique Obstruction canalaire pancréatique Traumatisme CPRE Pseudokyste, ascite ou pleurésie pancréatique	P
Glandes salivaires Traumatisme Infection (oreillons, etc...) Radiation Obstruction canalaire	S
Insuffisance rénale	P + S
Affections abdominales non pancréatiques Perforation duodénale Infarctus mésentérique Occlusion intestinale Appendicite aiguë	P P ? ?
Poumons Pneumonie Tuberculose Cancer	S
Tumeurs Ovaire Prostate Poumon Pancréas	S
Divers Acidocétose diabétique Traumatisme cérébral Brûlures Post opératoire Grossesse extra-utérine rompue Kyste ovarien	S ou P ? P + S P ou S S S

### **Une situation particulière : l'hyperamylasémie pancréatique chronique non pathologique.**

Cette situation a été décrite par Gullo (77) à partir d'une série de 18 malades ayant une élévation chronique de l'amylase (1,4 à 4,1 fois la normale), de la lipase (1,5 à 7,7) et de la trypsine sérique (1,6 à 13,9). Après un suivi moyen de 8 ans (5 à 17 ans), les taux d'enzymes sériques restaient élevés de façon

fluctuante et aucune affection pancréatique n'émergeait. L'électrophorèse de l'amylase montrait que celle-ci était d'origine pancréatique (critère d'inclusion). Aucune explication claire de cette élévation n'était trouvée mais trois membres de la même famille avaient cette « anomalie » suggérant un mécanisme génétique (77). Cette variante familiale a été confirmée par une autre équipe indépendante (78). Faute de mieux, ces travaux nous permettent de donner une explication « fondée sur les preuves » à nos malades et à nos correspondants inquiets.

## **Faut-il encore doser.....**

### **l'amylasémie ?**

Rappelons que les conclusions du jury de la conférence de consensus française sur la pancréatite aiguë ont clairement énoncé que, pour le diagnostic de la pancréatite aiguë, le dosage de la lipasémie seule était supérieur en termes de sensibilité et de spécificité au dosage de l'amylasémie, de l'amylasurie ou de toute combinaison de ces trois dosages (1). La sensibilité et la spécificité de la lipasémie sont respectivement de 82-100 % et 82-99 % (79). Dans ces conditions, le dosage de l'amylasémie devrait disparaître de la liste des dosages possibles.

### **les isoenzymes de l'amylase ?**

Cette situation ne devrait plus être rencontrée dès lors que l'on ne demande plus les dosages d'enzymes pancréatiques en dehors du contexte d'une douleur abdominale aiguë. Si l'anamnèse et la biologie simple ne permette pas de débrouiller une situation clinique, il est bien démontré que la réalisation d'une scanographie en urgence (éventuellement sans injection de produit de contraste en cas de doute sur la fonction rénale) est l'examen le plus rentable en termes d'efficacité, de rapidité et de coût à l'exclusion de tout autre examen radiologique (radiographie sans préparation de l'abdomen ou échographie) (80,81).

### **la macroamylase ?**

Ici encore, cette question ne devrait plus être posée. Si malgré tout, on se la pose, la constatation d'une lipasémie normale et/ou d'une amylasurie normale suffit à faire porter le diagnostic de macroamylasémie. L'ensemble de ces données est rappelé sur le tableau 3.

### **la lipasémie ?**

La réponse est ici clairement « oui » à condition de réserver ce dosage au diagnostic positif de pancréatite aiguë. La lipasémie n'a aucun intérêt comme élément de surveillance ou d'appréciation de la gravité d'une pancréatite aiguë, au cours du suivi d'une pancréatite chronique (en dehors d'une période d'acutisation) et encore moins pour le dépistage ou le diagnostic positif de tumeur du pancréas.

Nous avons montré qu'au décours d'une poussée de pancréatite aiguë, le taux de lipasémie était prédictif du risque de rechute douloureuse au moment de la réalimentation orale cyclique (82, 83). Un taux de lipase élevé dans cette situation ne doit cependant pas repousser la date de la nutrition orale cyclique mais nécessite peut être simplement d'être un peu plus prudent. Ceci repose plus sur notre expérience que sur des preuves scientifiques.

### **Conduite à tenir devant la découverte fortuite d'une élévation de la lipasémie**

Si cette situation existe malgré tout, la seule précaution à prendre est de vérifier l'absence de tumeur à cellules acinaires pancréatique. Il s'agit habituellement de tumeur volumineuse et une simple échographie suffit. En dehors de ce contexte ou d'autres circonstances habituellement évidentes comme une insuffisance rénale, il s'agit probablement d'une élévation chronique non pathologique des enzymes qui ne mérite ni inquiétude ni surveillance ni imagerie itérative ou invasive et encore moins une consultation spécialisée.

	<b>Amylasémie</b>	<b>Lipasémie</b>	<b>Amylasurie</b>
<b>Pancréatite</b>	↗	↗	↗
<b>Pathologie salivaire</b>	↗	<b>normale</b>	↗
<b>Perforation digestive</b>	↗	↗	↗
<b>Lésion ovarienne</b>	↗	<b>normale</b>	↗
<b>Insuffisance rénale</b>	↗	<b>N ou</b> ↗	<b>N ou</b> ↘
<b>Macroamylasémie</b>	↗	<b>normale</b>	<b>normale</b>

## Conclusion

Les enzymes pancréatiques ne devraient être dosées qu'en situation d'urgence pour confirmer le diagnostic positif de pancréatite aiguë sauf circonstances très particulières, comme la suspicion de tumeur à cellules acinaires. Le taux d'amylasémie est augmenté dans un grand nombre de situations qui peuvent s'expliquer par la connaissance du métabolisme de cette enzyme. En conséquence et en accord avec les recommandations du consensus français (1), seule la lipasémie devrait être dosée et le dosage de l'amylasémie devrait être rangé sur les étagères de l'histoire de la médecine.

## RÉFÉRENCES

1. Conférence de consensus: pancréatite aiguë. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:177-92.
2. Stiefel DJ, Keller PJ. Preparation and some properties of human pancreatic amylase including a comparison with human parotid amylase. *Biochim Biophys Acta* 1973;302:345-61.
3. Levitt MD, Ellis CJ, Murphy SM, Schwartz ML. Study of the possible enteropancreatic circulation of pancreatic amylase in the dog. *Am J Physiol* 1981;241:G54-8.
4. Dumont AE, Mulholland JH. Measurement of pancreatic enzymes in human thoracic duct lymph. *Gastroenterology* 1960;38:954-6.
5. Leibow C, Rothman SS. Enteropancreatic circulation of digestive enzymes. *Science* 1975;189:472-4.
6. Egdahl RH. Mechanism of blood enzyme changes following the production of experimental pancreatitis. *Ann Surg* 1958;148:389-400.
7. Duane WC, Frerichs R, Levitt MD. Simultaneous study of the metabolic turnover and renal excretion of salivary amylase- 125 I and pancreatic amylase- 131 I in the baboon. *J Clin Invest* 1972;51:1504-13.
8. Rosenblum JL, Niesen TE, Raab BK, Alpers DH. Fate of circulating isoamylases in the rabbit. *Am J Physiol* 1983;244:G254-60.
9. 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.
10. Skude G. On human amylase isoenzymes. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1977;44:1-37.
11. Skude G. Sources of the serum isoamylases and their normal range of variation with age. *Scand J Gastroenterol* 1975;10:577-84.
12. Alpers DH, Solin M. The characterization of rat intestinal amylase. *Gastroenterology* 1970;58:833-42.
13. Lorentz K. Properties of human alpha-amylases from urine, pancreas, and saliva. *Enzyme* 1982;28:233-41.
14. Araki T, Ueda M, Taketa K, Kosaka K. Pancreatic-type hyperamylasemia in end-stage renal disease. *Dig Dis Sci* 1989;34:1425-7.

15. Levitt MD, Ellis C, Engel RR. Isoelectric focusing studies of human serum and tissue isoamylases. *J Lab Clin Med* 1977;90:141-52.
16. Bossuyt PJ, Van den Bogaert R, Scharpe SL, Van Maercke Y. Relation of age to isoenzyme pattern and total activity of amylase in serum. *Clin Chem* 1981;27:451-4.
17. Levitt MD, Ellis CJ. Measurement of serum amylase, urinary amylase and clearance amylase/creatinine using a protein-containing chromogenic substrate. *Am J Gastroenterol* 1979;72:60-4.
18. Segawa K, Nakazawa S, Yamao K, Goto H, Inui K, Yoshino J, *et al.* Age and sex-dependent changes in serum amylase in an apparently healthy population. *Am J Gastroenterol* 1989;84:514-6.
19. Wormsley KG. Tests of pancreatic secretion. *Clin Gastroenterol* 1978;7:529-44.
20. Dubick MA, Contreas CN, Billy HT, Majumdar AP, Geokas MC. Raised serum concentrations of pancreatic enzymes in cigarette smokers. *Gut* 1987;28:330-5.
21. LaFerla G, Gordon S, Archibald M, Murray WR. Hyperamylasaemia and acute pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Pancreas* 1986;1:160-3.
22. Makela P, Dean PB. The frequency of hyperamylasemia after ERCP with diatrizoate and iohexol. *Eur J Radiol* 1986;6:303-4.
23. Thomson HJ, Brydon WG, Obekpa PO, Saunders JH, Smith AN. Enzymatic changes following endoscopic papillotomy. *J R Coll Surg Edinb* 1987;32:19-21.
24. Dougherty SH, Saltzstein EC, Peacock JB, Mercer LC, Cano P. Rapid resolution of high level hyperamylasemia as a guide to clinical diagnosis and timing of surgical treatment in patients with gallstones. *Surg Gynecol Obstet* 1988;166:491-6.
25. Kim U, Sheth M. Optimal timing of surgical intervention in patients with acute pancreatitis associated with cholelithiasis. *Surg Gynecol Obstet* 1980;150:499-501.
26. Imrie CW, Whyte AS, Frew EM. A pattern of serum amylase concentration in the initial 24 hours after perforation of duodenal ulcers. *J R Coll Surg Edinb* 1974;19:370-3.
27. Wilson C, Imrie CW. Amylase and gut infarction. *Br J Surg* 1986;73:219-21.
28. Dutta SK, Douglass W, Smalls UA, Nipper HC, Levitt MD. Prevalence and nature of hyperamylasemia in acute alcoholism. *Dig Dis Sci* 1981;26:136-41.
29. Eckfeldt JH, Leatherman JW, Levitt MD. High prevalence of hyperamylasemia in patients with acidemia. *Ann Intern Med* 1986;104:362-3.
30. Kjaergaard JJ, Salling N, Magid E, Ditzel J. Serum amylase during recovery from diabetic ketoacidosis. *Diabete Metab* 1984;10:25-30.
31. Moller-Petersen J, Andersen PT, Hjerne N, Ditzel J. Hyperamylasemia, specific pancreatic enzymes, and hypoxanthine during recovery from diabetic ketoacidosis. *Clin Chem* 1985;31:2001-4.
32. Vinicor F, Lehrner LM, Karn RC, Merritt AD. Hyperamylasemia in diabetic ketoacidosis: sources and significance. *Ann Intern Med* 1979;91:200-4.
33. Laghate VD, Gupta SB. Acute pancreatitis and diabetic ketoacidosis in non-diabetic person while on treatment with sodium valproate, chlorpromazine and haloperidol. *J Assoc Physicians India* 2004;52:257-8.
34. Nair S, Yadav D, Pitchumoni CS. Association of diabetic ketoacidosis and acute pancreatitis: observations in 100 consecutive episodes of DKA. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2795-800.
35. Tanaka M, Miyazaki Y, Ishikawa S, Matsuyama K. Alcoholic ketoacidosis associated with multiple complications: report of 3 cases. *Intern Med* 2004;43:955-9.
36. Chow AW, Soll BA, Targan SR, Buze LB. Hyperamylasemia associated with gonococcal salpingitis and perihepatitis. *Obstet Gynecol* 1976;48:29S-30S.
37. Hochberg CJ. Tubal amylase. *Obstet Gynecol* 1974;43:129-31.
38. Kelley ML, Jr. Elevated serum amylase level associated with ruptured ectopic pregnancy. *J Am Med Assoc* 1957;164:406-7.
39. Mc GR, Hargan LA, Potter BA, Daus AT, Jr. Amylase in fallopian tubes. *Proc Soc Exp Biol Med* 1958;99:130-1.
40. Kohler H, Lankisch PG. Acute pancreatitis and hyperamylasaemia in pancreatic carcinoma. *Pancreas* 1987;2:117-9.
41. Durden FM, Variyam E, Chren MM. Fat necrosis with features of erythema nodosum in a patient with metastatic pancreatic carcinoma. *Int J Dermatol* 1996;35:39-41.
42. Heykarts B, Anseeuw M, Degreef H. Panniculitis caused by acinous pancreatic carcinoma. *Dermatology* 1999;198:182-3.

43. Klimstra DS, Heffess CS, Oertel JE, Rosai J. Acinar cell carcinoma of the pancreas. A clinicopathologic study of 28 cases. *Am J Surg Pathol* 1992;16:815-37.
44. Kuerer H, Shim H, Pertsemlidis D, Unger P. Functioning pancreatic acinar cell carcinoma: immunohistochemical and ultrastructural analyses. *Am J Clin Oncol* 1997;20:101-7.
45. Ohno Y, Le Pavoux A, Saeki H, Asahina A, Tamaki K. A case of subcutaneous nodular fat necrosis with lipase-secreting acinar cell carcinoma. *Int J Dermatol* 2003;42:384-5.
46. Hayakawa T, Kameya A, Mizuno R, Noda A, Kondo T, Hirabayashi N. Hyperamylasemia with papillary serous cystadenocarcinoma of the ovary. *Cancer* 1984;54:1662-5.
47. Henriksen R, Brock A. Amylase activity and fast-migrating amylase isoenzymes in serum and cyst fluid from patients with ovarian neoplasms. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988;67:65-70.
48. Hodes ME, Sisk CJ, Karn RC, Ehrlich CE, Lehrner LM, Roth LM, *et al.* An amylase-producing serous cystadenocarcinoma of the ovary. *Oncology* 1985;42:242-7.
49. Norwood SH, Torma MJ, Fontenelle LJ. Hyperamylasemia due to poorly differentiated adenosquamous carcinoma of the ovary. *Arch Surg* 1981;116:225-6.
50. Sandiford JA, Chiknas SG. Hyperamylasemia and ovarian carcinoma. *Clin Chem* 1979;25:948-50.
51. Yagi C, Miyata J, Hanai J, Ogawa M, Ueda G. Hyperamylasemia associated with endometrioid carcinoma of the ovary: case report and immunohistochemical study. *Gynecol Oncol* 1986;25:250-5.
52. Munk Z, Tolis G, Jones W, Fallen E, McLean P. Pheochromocytoma presenting with pulmonary edema and hyperamylasemia. *Can Med Assoc J* 1977;116:357-9.
53. Takeuchi T, Fujiki H, Kameya T. Characterization of amylases produced by tumors. *Clin Chem* 1981;27:556-9.
54. Katayama S, Ikeuchi M, Kanazawa Y, Akanuma Y, Kosaka K, Takeuchi T, *et al.* Amylase-producing lung cancer: case report and review of the literature. *Cancer* 1981;48:2499-502.
55. Hata H, Matsuzaki H, Tanaka K, Nomura H, Kagimoto T, Takeya M, *et al.* Ectopic production of salivary-type amylase by a IgA-lambda-type multiple myeloma. *Cancer* 1988;62:1511-5.
56. Maeda M, Otsuki M, Yuu H, Saeki S, Yamasaki T, Baba S. Salivary-type hyperamylasemia in primary lung cancer: observation of a possible precursor of the salivary-type isoamylase. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1982;18:123-8.
57. Takeya M, Matsuzaki H, Hata H, Takatsuki K, Takahashi K. Amylase-producing multiple myeloma. Cytochemical, immunohistochemical and immunoelectron microscopic studies. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1989;415:219-24.
58. Given F, McGeeney KF, O'Donnell MD. Hyperamylasaemia following extracorporeal perfusion. *Ir J Med Sci* 1984;153:203-7.
59. Kazmierczak SC, Van Lente F. Incidence and source of hyperamylasemia after cardiac surgery. *Clin Chem* 1988;34:916-9.
60. Rattner DW, Gu ZY, Vlahakes GJ, Warshaw AL. Hyperamylasemia after cardiac surgery. Incidence, significance, and management. *Ann Surg* 1989;209:279-83.
61. White TT, Suda Y. Postoperative pancreatitis. *Bull Soc Int Chir* 1970;29:159-63.
62. Levitt MD, Ellis C. Serum isoamylase measurements in pancreatitis complicating chronic renal failure. *J Lab Clin Med* 1979;93:71-7.
63. Levitt MD, Rapoport M, Cooperband SR. The renal clearance of amylase in renal insufficiency, acute pancreatitis, and macroamylasemia. *Ann Intern Med* 1969;71:919-25.
64. Robinson DO, Alp MH, Grant AK, Lawrence JR. Pancreatitis and renal disease. *Scand J Gastroenterol* 1977;12:17-20.
65. Thierry FX, Dueymes JM, Vernier I, Conte JJ. Place de l'hemodialyse et des echanges plasmatiques dans l'epuration du methotrexate. *Presse Med* 1988;17:2356.
66. Blainey JD, Northam BE. Amylase excretion by the human kidney. *Clin Sci* 1967;32:377-83.
67. 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.
68. Levitt MD, Cooperband SR. Hyperamylasemia from the binding of serum amylase by an 11S IgA globulin. *N Engl J Med* 1968;278:474-9.
69. Fridhandler L, Berk JE. Macroamylasemia. *Adv Clin Chem* 1978;20:267-86.
70. Bode C, Riederer J, Brauner B, Bode JC. Macrolipasemia: a rare cause of persistently elevated serum lipase. *Am J Gastroenterol* 1990;85:412-6.
71. Duerksen DR, Tsang M, Parry DM. Chronic hyperlipasemia caused by sarcoidosis. *Dig Dis Sci* 2000;45:1545-8.

72. Garcia-Gonzalez M, Defarges-Pons V, Monescillo A, Hernandez F, Cano-Ruiz A. Macrolipasemia and celiac disease. *Am J Gastroenterol* 1995;90:2233-4.
73. Goto H, Wakui H, Komatsuda A, Imai H, Miura AB, Fujita K. Simultaneous macroamylasemia and macrolipasemia in a patient with systemic lupus erythematosus in remission. *Intern Med* 2000;39:1115-8.
74. Keating JP, Lowe ME. Persistent hyperlipasemia caused by macrolipase in an adolescent. *J Pediatr* 2002;141:129-31.
75. Okumura Y, Tamba J, Shintani Y, Yoshioka U, Inoue H, Fujiyama Y, *et al.* Macrolipasemia in Crohn's disease. *Pancreas* 1998;16:205-10.
76. Zaman Z, Van Orshoven A, Marien G, Fevery J, Blanckaert N. Simultaneous macroamylasemia and macrolipasemia. *Clin Chem* 1994;40:939-42.
77. Gullo L. Chronic nonpathological hyperamylasemia of pancreatic origin. *Gastroenterology* 1996;110:1905-8.
78. Cuckow PM, Foo AY, Jamal A, Stringer MD. Familial hyperamylasaemia. *Gut* 1997;40:689-90.
79. Moreau J. Quel est le "gold standard" pour le diagnostic? *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:1S7-1S11.
80. Basak S, Nazarian LN, Wechsler RJ, Parker L, Williams BD, Lev-Toaff AS, *et al.* Is unenhanced CT sufficient for evaluation of acute abdominal pain? *Clin Imaging* 2002;26:405-7.
81. Ahn SH, Mayo-Smith WW, Murphy BL, Reinert SE, Cronan JJ. Acute nontraumatic abdominal pain in adult patients: abdominal radiography compared with CT evaluation. *Radiology* 2002;225:159-64.
82. Levy P, Hastier P, Arotcarena R, Bartolie E, Bougeard-Julien M, Blumberg J, *et al.* Efficacy of lanreotide 30 mg on prevention of pain relapse after oral refeeding in patients with necrotizing acute pancreatitis. A phase II prospective multicentre study. *Pancreatol* 2004;4:229-32.
83. Levy P, Heresbach D, Pariente EA, Boruchowicz A, Delcenserie R, Millat B, *et al.* Frequency and risk factors of recurrent pain during refeeding in patients with acute pancreatitis: a multivariate multicentre prospective study of 116 patients. *Gut* 1997;40:262-6.