

# Gastrin bez gastrinomu – editorial

O. Louthan

IV. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc.

## Cibičková L et al. Hypergastrinemie bez detekce gastrinomu. Vnitř Lék 2012; 58(4): 322–324.

Správná interpretace výsledku vyšetření sérového gastrinu provedeného při podezření na gastrinom může představovat problém. Negativní prediktivní hodnota gastrinu v diagnostice gastrinomu je poměrně vysoká, ale pozitivní prediktivní hodnota vyšetření pro potvrzení suspekce na gastrinom je zřetelně nižší, neboť hypergastrinemii může vyvolat řada faktorů. Normální hodnoty gastrinu jsou různé dle laboratoře, ve VFN Praha činí norma 28–115 mU/l, tj. 28–115 µU/ml (1 µU/ml  $\equiv$  1 ng/ml). V případě, že hodnota gastrinu je > 1 000 pg/ml a pH žaludeční šťávy je < 2,5, je diagnóza gastrinomu zřejmá a lokalizační metody by jí měly potvrdit. Bohužel u 2/3 pacientů s gastrinomem se pohybuje hladina gastrinu v pásmu 200–1 000 ng/ml, u některých pacientů může být gastrin dokonce v normě. Hodnoty pohybující se v tomto pásmu se mohou vyskytovat u dalších stavů, což ztěžuje interpretaci. V případě nutnosti se proto doporučuje vyšetření gastrinu v rámci **provokačního testu se sekretinem**. U nemocných s hodnotami v uvedeném pásmu, s méně než desetinásobným vzestupem gastrinu, u kterých hodnota  $\Delta$  gastrinu (rozdíl hladiny před podáním sekretinu a po něm) byla  $\geq$  120 pg/ml, je senzitivita a specifita testu výborná, činí 94 %, respektive 100 %. Sekretinový test je nadřazený kalciovému provokačnímu

testu, ale problémem je značně limitovaná dostupnost tohoto testu.

### Vlivy zvyšující hladinu gastrinu

Tyto vlivy zmiňují autorky kazuistiky, uvádím proto jen doplňující poznámky. Obecně lze říci, že stavy, které vedou k vzestupu pH žaludeční šťávy, způsobí rovněž nárůst hladiny gastrinu. Sem patří [1,2]:

1. difúzní korporální atrofická gastritida, achlorhydrie, nezřídka spojená s perniciózní anémií;
2. stavy po vagotomii;
3. porucha evakuace žaludku s dilatací, jež má za následek hypergastrinemii, zřejmě v důsledku dilatace antrální části žaludku. Dekomprese pomocí nazogastriční sondy vede k normalizaci hladiny gastrinu;
4. pacienti s hyperkalcemií při hyperparatyreóze – secernují větší množství gastrinu s následnou hyperaciditou. Úspěšná léčba hyperparatyreózy vede k normalizaci produkce gastrinu a HCl. Nicméně u těžké hyperaciditě a gastroduodenálních ulcerací s hyperkalcemií je nutné v tomto kontextu uvažovat spíše o gastrinomu vzniklém v rámci mnohočetné adenomatózy typu 1 (MEN 1) nežli o prostém vlivu hyperkalcemie;
5. vzácně hyperplazie antrálních buněk G;
6. syndrom zachovalého antra (dle Greenspana) – dříve u distální gas-

trektomie s ponechanou tkání přiléhající k pyloru;

7. rozsáhlá resekce tenkého střeva – přechodná porucha s hypergastrinemií vyvolaná zřejmě nedostatkem enteroglukagonu;
8. renální insuficience – zde dochází k hypergastrinemii pravděpodobně v důsledku sníženého katabolismu velkých molekul gastrinu;
9. léčba inzulinem – i ta může ovlivnit hladinu gastrinu;
10. další vlivy, jako je masitá strava, zvláště není-li pacient nalačno, fyzická zátěž;
11. infekce *Helicobacter pylori* – vyvolává mírnou hypergastrinemii. Hladina gastrinu bývá v korelaci s denzitou bakteriální kolonizace a přítomností chronického zánětu sliznice těla žaludku. Hladiny gastrinu nebývají v korelaci s přítomností a rozsahem atrofie sliznice;
12. některé medikamenty – v praxi jsou častým rušivým vlivem zvyšujícím hladinu gastrinu. Jde zejména o blokátory protonové pumpy (PPI). Např. u 80–100 % nemocných léčených blokátory protonové pumpy pro refluxní chorobu je přítomna hypergastrinemie a 20 % léčených osob má hladiny gastrinu až 5krát zvýšené proti normálním hodnotám. Tyto hodnoty jsou sice nižší nežli hodnoty typické pro gastrinom, ale, jak zmiňujeme výše, u některých případů gastri-

nomu se hodnota může pohybovat v těchto pásmech, a proto může vést k dezinterpretaci.

Potvrzuje to i prezentovaná kazuis-tika, podle které byl v minulosti u pa-cienta vyšetřen gastrin dokonce 2krát, a to s konkomitantní medikací PPI. Tato chyba se v praxi týká i dalších la-boratorních vyšetření, např. sérového chromograninu A.

Před vyšetřením gastrinu či před provedením sekretinového testu je nezbytné přerušit podávání přísluš-ných léků. Konkrétně podávání in-hibitorů protonové pumpy přeru-šujeme po dobu 5–7 dní dle naší laboratoře, jiná pracoviště doporučují až 10–14 dní, lze je nahradit blokátory  $H_2$  receptorů, ty je nutné (dle mož-nosti) vysadit 48 hod před vyšetřením. V případě, že se u pacienta objeví ob-tíže, je nutné léčbu promptně obnovit, u těžkých případů hypersekrece je třeba vyšetření provést za hospitalizace.

V praxi existuje bohužel nemálo pří-padů, kdy lékař-specialista indikuje vyšetření gastrinu, aniž dobře zná pacientovu medikaci anebo rušivé ko-morbiditu. Zvýšená hladina gastrinu bez přítomnosti gastrinomu se může objevit též u osob, které nebyly v době odběru nalačno.

### Gastrin jako růstový faktor

Vzhledem ke skutečnosti, že u prezen-tovaného nemocného s hypergastrine-mií byl detekován adenokarcinom ža-ludku, není od věci zmínit gastrin coby růstový faktor, i když v tomto konkrétním případě by se vliv gastrinu těžko prokazoval. V souvislosti s gastrin-em je přesnější mluvit o rodině gast-rinů. Jde o několik biologicky aktivních forem: forma obsahující 14 amino-kyselin (G14) – tzv. minigastrin, dále 17 aminokyselin (G17) – tzv. malý gast-rin (little gastrin), a 34 aminokyselin (G34) – velký gastrin (big gastrin). Jsou známy i krátké peptidy o 6 aminokyse-linách, či naopak delší peptidy obsa-hující 52 či 71 aminokyselin. Gastrin patří spolu s cholecystokininem a GRP

[gastrin-releasing peptide (savčí ana-log bombesinu)] mezi peptidy půso-bící prostřednictvím receptorů spoje-ných s G proteiny (G protein-coupled receptors).

Gastrin má trofický efekt na celou žaludeční sliznici s výjimkou antra, podporuje proliferaci enterochroma-finních buněk a parietálních buněk. U některých nemocných s infekcí *Helicobacter pylori* anebo s atrofickou gastri-tidou mohou být hladiny gastrinu vyšší než 400 pg/ml. Přitom trofické efekty gastrinu se mohou uplatnit již při kon-centracích nad 40 pg/ml [3].

Trofická aktivita gastrinu vzbu-dila zájem o gastrin jako možný růs-tový faktor pro nádory v zažívacím traktu (GIT). Bylo prokázáno, že gen pro gastrin je aktivován v epi-telových buňkách z GIT nádorů. V ex-perimentu vzorky tkáně žaludečních nádorů a kolorektálního karcinomu vykazovaly zvýšenou proliferační ak-tivitu v odpovědi na gastrin G17 prostřednictvím CCK-2 receptorů. Gastrin se váže na tento receptor a aktivuje dráhy PLC a Ras s následnou aktivací protein kinázy C a MAP kinázy [1]. Gastrinové peptidy pro-dukované neuroendokrinními nádory představují „nezralý“ gastrin, protože nádorové buňky nemají sekreční gra-nula, nutná pro posttranslační zpra-cování prekurzorových peptidů. Tyto peptidy mají vyšší proliferační účinek na GIT nádorové buňky. Jedním z ta-kových je Gly-G17 gastrin (glycine ex-tended gastrin), jenž je nadměrně exprimován v nádorových buňkách karcinomu žaludku, u kolorektálního a pankreatického karcinomu, nikoli však v normálních buňkách stejných orgánů.

Proliferační G buněk žaludku stimu-luje rovněž GRP. Byl prokázán jeho prorůstový efekt u kolorektálního kar-cinomu, karcinomu plic a pankreatu.

### Gastrin a vznik karcinoidů

Na podkladě difúzní korporální atro-fické gastritidy, s achlorhydrií, hyper-plazií G buněk a EC buněk a s hyper-

gastrinemií může vzniknout žaludeční **karcinoid typu 1**. Část pacientů má perniciózní anémii. V okolí karci-noidů se nacházejí okrsky hyperplas-tické tkáně, které nasvědčují správnosti uvedené představy o patogenezi. Jde o tumory s nízkým maligním poten-cialem, endokrinně nefunkční. Tyto ná-dory se nacházejí v žaludečním fundu a v těle žaludku. Většina nemocných přežívá 5 let. 40–50 % karcinoidů to-hoto typu jsou mnohočetné léze s nízkým rizikem vzniku metastáz. Tyto ná-dory ale nezřídka vedou k lokálním recidivám.

Dalším gastrin-dependentním žalu-dečním **karcinoidem je typ 2**, vzniklý v důsledku Zolinger-Ellisonova syn-dromu. Nádory tohoto typu bývají malé a multifokální. Tumor se vysky-tuje zejména v rámci MEN1 [4], meta-stazuje v 10–20 %.

**Typ 3** je žaludeční neuroendokrinní karcinom, značně maligní typ vznika-jící spontánně bez vlivu gastrinu.

### Inhibitory protonové pumpy a neuroendokrinní nádory

Diskutovanou, ale dosud nezodpo-vězenou otázkou je vliv dlouhodobé léčby inhibitory protonové pumpy s průvodní hypergastrinemií na pří-padný vznik neuroendokrinních ná-dorů žaludku či nádorů jiných částí zažívacího traktu. Jisté, ale dosud ne-potvrzené podezření na možné souvis-losti vzbuzuje například skutečnost, že v porovnání se 70. lety minulého sto-letí vzrostla roční incidence těchto tumorů dle různých údajů 4–9krát, vzrostl i podíl žaludečních karcinoidů i karcinoidů jiných primárních lokali-zací [3].

PPI inhibuje kyselou sekreci ža-ludku, vzestup pH stimuluje G buňky k nadprodukci gastrinu. Gastrin sti-muluje ECL buňky k produkci hista-minu, chromograninu apod. Sekreční aktivity gastrinu jsou léky tlumeny, ni-koli však proliferační aktivita. U vět-šiny nemocných na PPI jsou hla-diny gastrinu středně zvýšené na 50–400 pg/ml [3].

## Hypergastrinemie a další maligní nádory

Je kupříkladu diskutována synergistická interakce hypergastrinemie spolu s infekcí *Helicobacter pylori* zvyšující riziko vzniku adenomů a adenokarcinomů tlustého střeva [3,6,7]. Jedním z vysvětlení tohoto jevu je vliv hypergastrinemie v důsledku stimulace žaludečních G buněk prozánětlivými substancemi. Gastrin pak podporuje proliferaci buněk střevní sliznice. Druhým možným mechanismem je možný přímý kancerogenní vliv bakterií na střevní sliznici [8,9].

Naproti tomu Yang et al [5] neprokázali např. souvislost léčby PPI či perniciózní anémie s následnou hypergastrinemií na zvýšení rizika vzniku kolorektálního karcinomu, které bylo rovněž diskutováno vzhledem k proliferativnímu vlivu gastrinu na buňky kolorektálního karcinomu v experimentu. V experimentu nebyl potvrzen ani vliv hypergastrinemie na vznik karcinomu

pankreatu, došlo jen ke vzniku hypertrofie parenchymu slinivky.

## Barrettův jícen

Průkaznější se zdají některé zprávy o možném vlivu hypergastrinemie v důsledku léčby PPI na progresi změn u Barrettova jícnu a na vznik maligní transformace. Např. McDonald a Haigh [3,6] referují, že u vysoké hladiny gastrinu je poměr šancí OR (odds ratio) vzniku těžké dysplazie jícnu či adenokarcinomu 5,4, při intervalu spolehlivosti 1,20–24,8. Buněčná proliferace je indukována prostřednictvím receptoru CCK-2.

## Literatura

1. Feldman M, Friedman LS, Barndt LJ et al (eds). Gastrointestinal and Liver Diseases. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier 2010: 7–8, 19, 1033.
2. Greenspan FS, Baxter ID. Základní a klinická endokrinologie. Lange Medical Publishers 2003; 618–620.
3. McDonald JM, Longnecker DS, Bell RH Jr. Effect of hypergastrinemia on pancreatic carcinogenesis. Am J Surg 2002; 183: 441–444.

4. Jensen RT, Gardner JD. Gastrinoma. In: Go VLW, DiMagno EP, Gardner JD et al (eds). The Pancreas: Biology, Pathobiology and Disease. New York: Raven Press 1993: 931–978.

5. Yang YX, Hennessy S, Probert K et al. Chronic proton pump inhibitor therapy and the risk of colorectal cancer. Gastroenterology 2007; 133: 748–754.

6. Haigh CR, Attwood SE, Thompson DG et al. Gastrin induces proliferation in Barrett's metaplasia through activation of the CCK2 receptor. Gastroenterology 2003; 124: 615–625.

7. Chuang CH, Sheu BS, Yang HB et al. Hypergastrinemia after *Helicobacter pylori* infection is associated with bacterial load and related inflammation of the oxyntic corpus mucosa. J Gastroenterol Hepatol 2004; 19: 988–993.

8. Wang TC, Dangler CA, Chen D et al. Synergistic interaction between hypergastrinemia and *Helicobacter* infection in a mouse model of gastric cancer. Gastroenterology 2000; 118: 36–47.

9. Buso AG, Rocha HL, Diogo D et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in patients with colon adenomas in a Brazilian university hospital. Arq Gastroenterol 2009; 46: 99–101.

as. MUDr. Oldřich Louthan

www.vfn.cz

e-mail: louthan@post.cz

Doručeno do redakce: 16. 1. 2012

## KOMPLEXNÍ ŘEŠENÍ PRO VAŠI ORDINACI



NOVINKA

### NOVÝ ERGOMETRICKÝ SYSTÉM BTL-08 MEW ERGO

#### HLAVNÍ DIAGNOSTICKÉ FUNKCE

- ◇ maximální predikované hodnoty
- ◇ detekce a analýza arytmií
- ◇ QT modul
- ◇ komfortní ST monitor
- ◇ risk skóre

#### POKROČILÉ FUNKCE

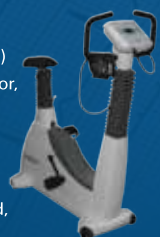
- ◇ funkce zmrazení „freeze“ EKG signálu v průběhu vyšetření
- ◇ on-line přechod do RAMP protokolu

#### KOMPATIBILITA

- ◇ kompatibilní se všemi EKG BTL (Sx, Mx, Lx)
- ◇ ergometrie a běhátko světových výrobců (Ergoline, Lode, Monark, Kettler, RAM, atd.)
- ◇ externí monitory tlaku krve (Suntech, atd.)
- ◇ kompatibilní s Medicus Komfort, PC Doktor, SmartMedix, atd.
- ◇ Windows XP a vyšší 32/64 bit

#### MOŽNOSTI ROZŠÍŘENÍ

přístrojový stůl, podtlakový systém elektrod, spiroergometrické pracoviště, defibrilátory



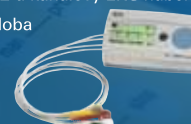
### Primedix HeartSave AED-PAD

- ◇ automatizovaný externí defibrilátor
- ◇ bifázický výboj s jedinečnou technologií CCD



### BTL-08 EKG holter

- ◇ 3,7 nebo 12-ti kanálový EKG náběh
- ◇ 1-7 denní doba náběru



### BTL-08 ABPM II

- ◇ 24-51 hodinový monitor TK
- ◇ Normy BHS a AAMI



### BTL-08 MT

- ◇ dvanáctikanálové EKG
- ◇ barevný dotykový displej



### BTL zdravotnická technika, a.s.

Šantrochova 16, 162 00 Praha 6

TEL 270 002 411

FAX 235 361 392

GSM 777 920 272–4

E-MAIL obchod@btl.cz

www.btl.cz

Vyžádejte si podrobné informace a návštěvu produktového specialisty!