

Hypergastrinemie bez detekce gastrinomu

L. Cibičková^{1,2}, J. Janková³, L. Víchová⁴

¹ Interní oddělení Nemocnice Hranice, a. s., Hranice, prim. MUDr. Zbyněk Jelínek

² Ústav patologické fyziologie Lékařské fakulty UP Olomouc, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Veselý, CSc.

³ Ústav klinické a molekulární patologie Lékařské fakulty UP a FN Olomouc, přednosta prof. MUDr. Zdeněk Kolář, CSc.

⁴ Praktická lékařka pro dorost a dospělé Hranice

Tato kazuistika byla ve zkrácené verzi publikována na stránkách intranetu České internistické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně.

Souhrn: Předkládaná kazuistika prezentuje případ pacientky s perzistujícími vředy žaludečního antra, u které byla zjištěna zvýšená hladina gastrinu. Jako první byla vylučována raritnější příčina hypergastrinemie – gastrinom, ale ten se přes rozsáhlý vyšetřovací proces nepodařilo nelézt. Při opakovaných biopsiích vředu byl zachycen přechod high grade dysplazie do adenokarcinomu a pacientce byla provedena antrektomie, po které následovala normalizace hladiny gastrinu. Při dodatečném pátrání po příčinných souvislostech byla jako původce hypergastrinemie diagnostikována perniciózní anémie.

Klíčová slova: gastrin – gastrinom – perniciózní anémie

Hypergastrinaemia without detection of gastrinoma

Summary: We present a case-report of a woman with persisting gastric ulcers, who had elevated gastrin blood levels. First of all, a rare cause of hypergastrinaemia was excluded – a gastrinoma. It was not found despite of extensive investigation. Ulcers were repetitively biopsied and transition of high grade dysplasia to adenocarcinoma was detected. Gastrin levels normalised after surgical antrectomy. Afterwards pernicious anaemia was diagnosed as the underlining cause of hypergastrinaemia.

Key words: gastrin – gastrinoma – pernicious anaemia

Úvod

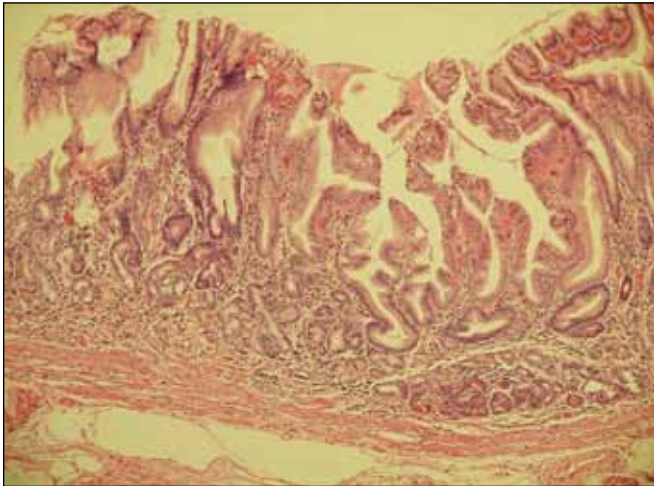
Hypergastrinemie (definována jako hladina sérového gastrinu nalačno nad 100 pg/ml) je většinou stanovována při přítomnosti nehojících se peptických vředů za účelem vyloučení gastrinomu (Zollingerův-Ellisonův syndrom). Nicméně nejen gastrinom, ale i řada méně vzácných stavů může způsobit zvýšení hladiny gastrinu v séru [1,2]. Gastrin jako takový je hlavním hormonálním stimulem pro sekreci žaludečních šťáv. Je produkován z vysokomolekulárního prekursoru a v oběhu cirkuluje mnoho látek s účinkem gastrinu o různém počtu aminokyselin [3].

Popis případu

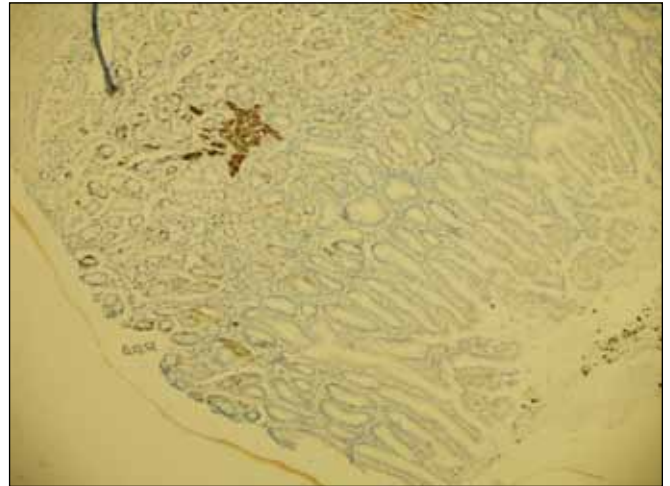
60letá žena si na podzim roku 2008 začala u své praktické lékařky stěžovat na bolesti břicha a nevolnost doprovázenou nauzeou a občasným vomitem. Pacientka nehubla, neměla pyrózu ani průjmky. Laboratorní vyšetření

ukázalo pouze chronicky mírně zvýšené jaterní testy (AST 1,10 μ kat/l, norma do 0,52 μ kat/l; GMT 1,32 μ kat/l, norma do 0,62 μ kat/l) a kreatinin (111 μ mol/l, norma 44–97 μ mol/l). Sérologie na infekční hepatitidy, leptospiry, EBV a CMV neprokázala akutní infekci. Došlo k rozkolísání do té doby dobře kompenzovaného diabetu a pro vzestup TSH (16,8 mU/l) nutnosti navýšení – do té doby stabilní – substituce hypotyreózy tyroxinem. Provedené gastroskopické vyšetření prokázalo duodenogastriky reflux a vřed lokalizovaný v antru žaludku s negativní biopsií na *Helicobacter pylori*, který byl léčen omeprazolem 2 $\times$ 20 mg. Přes tuto léčbu vřed při kontrolní gastroskopii – provedené po měsíci terapie – perzistoval a vedle něj byl nalezen další. V terapii byl omeprazol nahrazen pantoprazolem v dávce 2 $\times$ 40 mg. Ani za další 3 týdny se nález nezlepšoval a provedená bio-

psie z vředu ukázala jen chronické zá-
nětlivé změny bez dysplazie. Do terapie bylo přidáno prokinetikum a vzhledem k přítomnosti nehojících se žaludečních vředů byla odebrána hladina gastrinu, která byla zvýšena na 684 ng/l (norma do 115 ng/l). Pro tento nález byla pacientka odeslána k došetření do endokrinologické ambulance, kde indikovaná pentetreotidová scintigrafie přinesla negativní výsledek. Pacientka byla nato předána k dalšímu vyšetření do onkologické ambulance, kde byla opakovaně potvrzena zvýšená hladina gastrinu (788 ng/l) a s negativními výsledky provedeno PET-CT břicha a MR hypofýzy (k vyloučení adenomu hypofýzy v rámci mnohočetné endokrinní neoplazie – MEN I). Při opakovaných biopsiích z vředů antra byly zjištěny již low grade dysplazie (prosinec roku 2008) a později high grade dysplazie až přechod do adenokarcinomu (září roku 2010). Pacientka podstoupila an-



Obr. 1. Průřez stěnou žaludku se známkami atrofie sliznice, s redukcí žláзовé vrstvy, v lamina propria mucosae je vidět chronická zánětlivá celulizace. Zvětšení 100krát.



Obr. 2. Imunohistochemické vyšetření – chromogranin A, zvětšení 100krát. Hyperplazie endokrinních buněk (hnědá barva) až ve formě drobných ostrůvků.

trektomii s obnovením pasáže s využitím Rouxovy kličky. Histologické vyšetření resekátu potvrdilo tubulární adenokarcinom (G2, pT1, pN0, M0). Po operaci došlo k normalizaci hladiny gastrinu v séru (67 ng/l), také k ústupu pacientčinych obtíží a ke kompenzaci diabetu i tyreopatie. Na kontrole v onkologické ambulanci (červen roku 2011) bylo opět provedeno PET-CT břicha s negativním výsledkem a hladina gastrinu zůstala nízká (56 ng/l).

Při následném podrobnějším prostudování dokumentace byly v osobní anamnéze zjištěny opakované dyspeptické obtíže od mládí a při gastroskopii provedené před 28 lety achlorhydrie. Ta nebyla při gastroskopii (srpen roku 2008) při současných obtížích verifikována a pozdější barvení kongo červení ukazující na vyšší pH bylo zkresleno užíváním inhibitoru protonové pumpy. Pacientka byla rovněž od mládí opakovaně léčena pro anémii, která byla považována za sideropenickou při silném menstruačním krvácení, avšak velikost krvinky přesahovala 100 fl. Tato makrocytární anémie byla při současném vyšetřování již upravena aplikacemi vitamínu B₁₂ z kožní indikace pro psoriázu. Histologický obraz resekátu žaludeční sliznice odpovídal chronické gastritidě (obr. 1). Při dobarvení chromograninem byla zjištěna hyperplazie endokrinních buněk (obr. 2). Při zva-

žení všech výše uvedených okolností (makrocytární anémie při atrofické gastritidě s hypergastrinemií) jsme vyšetřili protilátky proti parietálním buňkám, které byly pozitivní. Příčinou hypergastrinémie byla tedy nepoznaná perniciózní anémie.

Diskuze

U této pacientky byly přítomny 2 ze symptomů typických pro zvýšenou hladinu gastrinu (tab. 1), a sice bolesti břicha a nehojící se peptický vřed. Hladina gastrinu v séru však nebyla zvý-

šena na hodnoty typické pro gastrinom, resp. Zollingerův-Ellisonův syndrom, tj. nad 1 000 pg/ml (nebo ng/l) [1]. Přesto byl nejdříve vylučován právě gastrinom, který je poměrně raritním onemocněním, a na další možné příčiny hypergastrinémie (tab. 2) pomysleno zprvu nebylo. Svou roli zde mohla sehrát i snaha stanovit zvlášť zajímavou diagnózu, již gastrinom nepochybně je. Jelikož nebyl při extenzivním vyšetřování gastrinom nalezen, byly jediným možným zdrojem gastrinu G buňky antra [2]. Ty byly k produkci

Tab. 1. Výskyt příznaků u nemocných s gastrinomem. Podle [5].

Příznak	Výskyt v procentech
bolesti břicha	78–94
peptický vřed	74–96
průjmy	72
gastroezofageální reflux	42
krvácení do GIT	27–42
hubnutí	7–18
steatorrhoea	5–10

Tab. 2. Příčiny hypergastrinémie. Podle [1].

Kyselý pH žaludku	Zvýšené pH žaludku
gastrinom (Zollinger-Elisonův syndrom)	chronická atrofická gastritida při perniciózní anémii
<i>Helicobacter pylori</i> gastritida	terapie PPI nebo H ₂ -blokátory
obstrukce pyloru	st.p. vagotomie
renální selhání	
st.p. resekci Bilroth II	

gastrinu zpětnovazebně stimulovány achlorhydrií. Achlorhydrie byla zapříčiněna atrofií parietálních buněk podminěnou autoprotilátkami. Parietální buňky produkují nejen kyselinu chlorovodíkovou, ale také vnitřní faktor, který při jejich atrofií chyběl k vstřebávání vitamínu B₁₂, čímž byla zapříčiněna makrocytární anémie. Zvýšené uvolňování gastrinu z hypertrofovaných G buněk vedlo také k hyperplazii endokrinních buněk (ECL – „enterochromaffin-like“ buňky) zřetelnému na obr. 2. Právě hypergastrinemie hraje klíčovou roli při vzniku neuroendokrinních tumorů z těchto ECL buněk a pravděpodobně také při vzniku adenokarcinomu, kdy původně neuroendokrinní buňky nejsou díky neoplastické transformaci rozpoznatelné běžnými imunohistochemickými technikami [4]. O tom, zda tomu tak bylo i v případě naší pacientky, lze pouze spekulovat, protože nádor nebyl vyšetřen imunohistochemicky na obsah gastrinu, pouze jsme detekovali výše uvedenou hyperplazii ECL buněk. Expres gastrinu je však velmi nepravděpodobná, protože imunohistochemickým vyšetřením nebyly detekovány neuroendokrinní buňky exprimující chromogranin A či synaptofyzin. Přestože etiopatogeneze vzniku adenokarcinomu při perniciózní anémii není zcela jasná, je jisté, že se jedná o prekancerózu, která může vést ke karci-

nomu žaludku, jako tomu bylo také v případě naší pacientky. Netypická byla však lokalizace, kdy atrofická gastritida autoimunitní příčiny bývá lokalizována v oblasti žaludečního fundu, a nikoli antra. Po odstranění antra byla pacientka zbavena „svého zdroje gastrinu“ a jeho hladina v séru se normalizovala. Pacientka nyní dochází na pravidelné aplikace vitamínu B₁₂ a cítí se velmi dobře.

Při studiu případu naší pacientky jsme jako další „běžnější“ příčiny hypergastrinemie (tab. 1) zvažovaly také infekci *Helicobacter pylori*, což však bylo při gastrokopiích opakovaně vyloučeno. Dále by se nabízelo samotné užívání inhibitoru protonové pumpy (omeprazol a posléze pantoprazol), jelikož byla hladina gastrinu odebrána až při jejich užívání. Nicméně také při užívání inhibitorů protonové pumpy je důvodem hypergastrinemie zpětnovazebně zvýšená produkce gastrinu G buňkami antra, jako je tomu při perniciózní anémii.

Závěr

V naší kazuistice jsme chtěli připomenout diagnózu perniciózní anémie jakožto prekancerózu i jednu z příčin hypergastrinemie. Při zjištění zvýšené hladiny gastrinu je nutné vždy vyloučit nejdříve běžnější příčiny tohoto stavu (zejména infekci *Helicobacter pylori*

a užívání inhibitorů protonové pumpy) a až poté myslet na byt „klasický“ uváděný, ale poměrně raritní gastrinom. Kdyby tomu tak bývalo v případě naší pacientky, mohly být ušetřeny jednak značné finanční náklady na její vyšetřování, ale především velké psychické vypětí, kterému byla pacientka při zdlouhavém vyšetřování vystavena. Rovněž mohla být – při znalosti základní diagnózy a jejího maligního potenciálu – dříve operována.

Literatura

1. Murugesan SVM, Varro A, Pritchard DM. Review article: strategies to determine whether hypergastrinaemia is due to Zollinger-Ellison syndrome rather than a more common benign cause. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 1055–1068.
2. Arnold R. Diagnosis and differential diagnosis of hypergastrinemia. *Wien Klin Wochenschr* 2007; 119: 564–569.
3. Zamrazil V. Neuroendokrinní systém a jeho význam. *Neuroendokrinní tumory. Postgraduální medicína* 2010; 12: 620–626.
4. Qvigstad G, Qvigstad T, Westre B et al. Neuroendocrine differentiation in gastric adenocarcinomas associated with severe hypergastrinemia and/or pernicious anemia. *APMIS* 2002; 110: 132–139.
5. Chambers AJ, Pasieka JL. Gastrinoma. *Cancer Treat Res* 2010; 153: 213–233.

MUDr. Ľubica Cibičková, Ph.D.
www.nemocnice-hranice.cz
e-mail: cibickova@seznam.cz

Doručeno do redakce: 8. 11. 2011
Přijato po recenzi: 25. 12. 2011

www.klinickaonkologie.cz