

Gastrinom

Wichtige Differenzialdiagnose bei Ulcera und Diarrhö

Gastrin

Gastrin sezernierende G-Zellen findet man im Antrum des Magens, im Duodenum, proximalen Jejunum und in geringen Umfang in den Inseln des Pankreas.

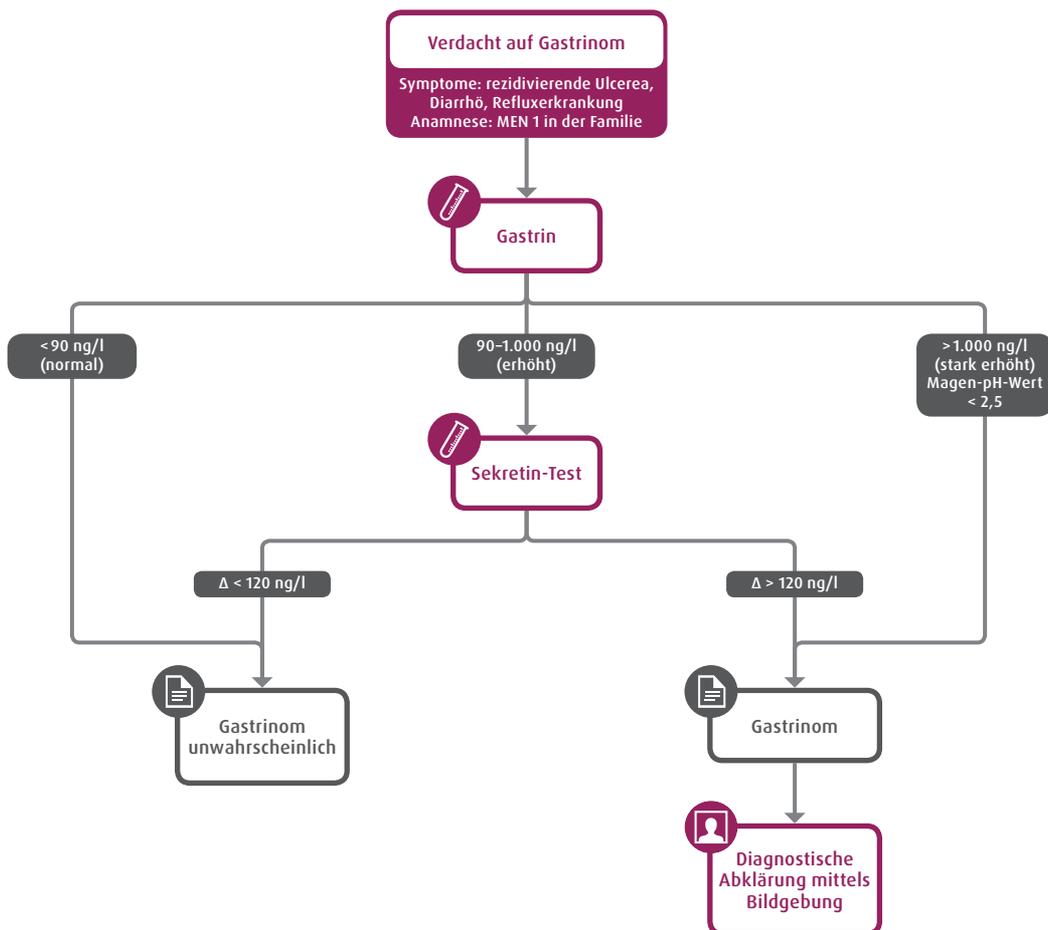
Gastrin entfaltet als Hormon an folgenden Zellen/ Geweben verschiedene Effekte:

- HCl-Sekretion in das Magenlumen, pH-Wert-Absenkung in den Parietalzellen (Belegzellen) des Magens
- Sekretion des Intrinsic Factors (Vitamin-B12-Resorption) in den Parietalzellen (Belegzellen) des Magens

- Sekretion von Pepsinogen in den Hauptzellen des Magens
- Sekretion von Histamin in den H- bzw. ECL-Zellen des Magens, was wiederum die Belegzellen stimuliert

Sezerniert ein neuroendokriner Tumor Gastrin und verursacht so eine Hypergastrinämie, so spricht man von einem Gastrinom. Neuroendokrine Tumoren mit lediglich immunhistochemisch nachweisbarem Gastrin ohne Hypergastrinämie gelten nicht als Gastrinome.

Stufendiagnostik bei Verdacht auf Gastrinom



Klinischer Hintergrund

Gastrinome sind nach den Insulinomen die häufigsten endokrin aktiven Tumoren des Pankreas. Sie treten sporadisch oder in 25% aller Fälle im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie vom Typ 1 (MEN 1) auf. Die Inzidenz des Gastrinoms beträgt 1-5 Fälle/pro 1 Million Einwohner/pro Jahr, die Prävalenz wird mit 0,1% aller Patienten mit Ulcus duodeni angegeben. Das mittlere Alter bei Diagnose beträgt 41 Jahre, wobei zwischen Auftreten der Symptome und Diagnose durchschnittlich 5,2 Jahre vergehen. 60% aller sporadischen Gastrinome sind maligne, bei Diagnose lässt sich bei 25-30% der Patienten eine Metastasierung, vorzugsweise in die Leber, belegen.

Sporadische Gastrinome sind zu 38% im Pankreas, zu 38% im Duodenum, zu 4% in Duodenalwand-nahen Lymphknoten und zu 20% in anderen Organen wie Magen, Jejunum, Leber, Gallenwege, Ovar, Pylorus und Lunge lokalisiert. Im Rahmen des MEN 1 treten bevorzugt duodenale, meist multiple Gastrinome auf (70-100%). Sie sind histologisch in der Regel gut differenziert, Lymphknotenmetastasen sind häufig und eine Diarrhö tritt selten auf.

Klinisch manifestiert sich das Gastrinom durch vermehrte Säuresekretion des Magens (niedriger pH-Wert) und Ulzerationen im oberen Gastrointestinaltrakt, auch Zollinger-Ellison-Syndrom genannt.

Beim Auftreten eines Gastrinoms ist auch immer einer möglichen Vergesellschaftung mit der multiplen endokrinen Neoplasie vom Typ 1 (MEN 1) nachzugehen. Diese ist durch das kombinierte Auftreten folgender Tumoren gekennzeichnet, die dann weiterführend ausgeschlossen werden sollten:

- Adenom oder Adenome der Nebenschilddrüse(n) bei primären Hyperparathyreoidismus
- Hypophysenvorderlappenadenom (vermehrte Produktion von Prolaktin, STH [GH], ACTH, sehr selten FSH, TSH, Melanotropin)
- Gastroenteropankreatische Tumoren wie Insulinom, Glukagonom, ViPom, PPom (pankreatisches Polypeptidom)
- Nebennierentumoren (vermehrte Produktion von Kortisol, Adrenalin, Noradrenalin)
- Hauttumoren (Lipome)

Das gleichzeitige oder zeitlich getrennte Auftreten von Geschwülsten in mindestens zwei der genannten Organe (Nebenschilddrüse, Hirnanhangsdrüse, Bauchspeicheldrüse und Nebenniere) bedingt den Verdacht auf die Diagnose MEN 1. (Genetische Diagnostik MEN 1: Es sind über 500 Mutationen bekannt). Auch das zufällige Auffinden von vier vergrößerten Nebenschilddrüsen bei der Operation eines primären Hyperparathyreoidismus sollte an ein MEN-1-Syndrom denken

Symptome und ihre Frequenz beim Gastrinom

Symptom	Frequenz
Ulzerationen im oberen Gastrointestinaltrakt, insbesondere bulbär und postbulbär, selten im distalen Duodenum/Jejunum	> 90 %
Abdominalschmerzen	> 75 %
Wässrige Diarrhö und Abdominalschmerzen	30-75 %
Gastroösophageale Refluxerkrankung bzw. Refluxösophagitis	44-56 %
Isolierte Diarrhö	2-20 %
Cushing-Syndrom mit ektooper ACTH-Sekretion (assoziiert mit schlechter Prognose)	6 %
Koexistentes Phäochromozytom	selten

lassen. Wenn die Krankheit bei einem oder mehreren Familienmitgliedern bereits festgestellt wurde, gilt bei den Angehörigen bereits die Entwicklung eines einzelnen endokrinen Tumors als Anzeichen für MEN 1.

Da die Zellen dieser Tumoren neuroendokrinen Ursprungs sind, können sie Substanzen wie pankreatisches Polypeptid (PP) oder Chromogranin A produzieren. Bei 80-100% aller Patienten mit Gastrinom ist das Chromogranin A erhöht. Diese Substanzen verursachen jedoch keine als direkte Krankheitszeichen fassbaren Beschwerden, lassen sich aber in begrenztem Ausmaß postoperativ als „Tumormarker“ nutzen.

Indikation

Gastrin im Serum sollte bei folgenden Indikationen bestimmt werden:

- Schweres peptisches Ulcusleiden, insbesondere mit Diarrhö
- Rezidivierende peptische Ulcera; therapierefraktäre Ulcera; Ulcera mit Komplikationen (Blutung, Perforation)
- Ulcera ohne *H. pylori*-Nachweis und ohne dass sonstige Risikofaktoren bestehen (z. B. Acetylsalicylsäure)
- Schwere Refluxösophagitis, insbesondere mit Diarrhö
- Chronische sekretorische Diarrhö
- Aufgehobener Tag-Nacht-Rhythmus bei einer 24-h-pH-Metrie mit pH-Werten konstant <2,0
- Patienten mit MEN 1; Verdacht auf MEN 1

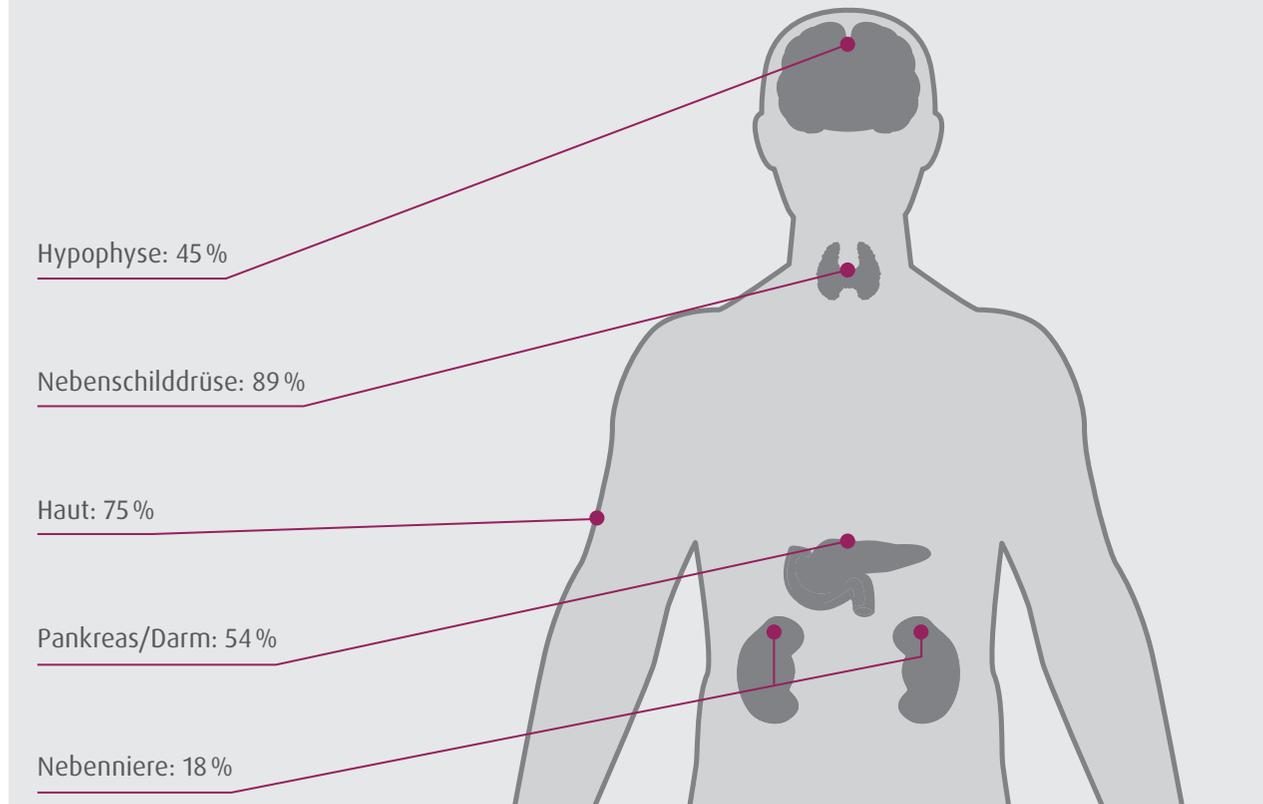
Befundbewertung

Gastrinkonzentrationen >1.000 ng/l bzw. >475 pmol/l in Kombination mit einem intragastralen pH-Wert <2,5 sind beweisend für das Gastrinom. Entsprechende Gastrinkonzentrationen findet man auch bei Patienten mit perniziöser Anämie oder atrophischer Gastritis. Daher wird immer auch die parallele pH-Wert-Messung des Magens empfohlen. Niedrigere Konzentrationen außerhalb des Referenzbereiches erfordern in einer 2. Stufe den Sekretin-Test.

Die häufigsten Organbeteiligungen bei MEN 1

Die MEN 1 ist klinisch durch das Auftreten von Tumoren der Nebenschilddrüsen, der Hirnanhangsdrüse (Hypophyse) und eines Teils der Bauch-

speicheldrüse gekennzeichnet. Bei einem MEN-1-Patienten sind typischerweise mindestens zwei dieser Organe betroffen.



Präanalytik

Die Blutentnahme erfolgt morgens nach 12 Stunden Nahrungskarenz am nüchternen Patienten. Einen Tag zuvor dürfen keine Antazida, Antihistaminika (H₂-Rezeptorblocker) und Anticholinergika eingenommen werden. Protonenpumpeninhibitoren sollten mindestens 7 Tage vorher nicht eingenommen werden. Kaffee und Alkohol dürfen ebenfalls nicht konsumiert

werden. Gastrin ist sehr instabil und verliert 50 % seiner Aktivität innerhalb von 48 Stunden. Daher muss das Serum direkt nach der Abnahme separiert und tiefgefroren in das Labor eingeschickt werden. Ein mehrmaliges Auftauen und Einfrieren muss unbedingt vermieden werden.

Hinweise zu Präanalytik und Abrechnung

Probenmaterial	1 ml Serum				
Probentransport	tiefgefroren				
Methode	RIA				
	EBM		GOÄ	1-fach	1,15-fach
Gastrin	32366	€ 11,70	4051	€ 27,98	€ 32,18
Ausnahmekennziffer	keine				

Autoren:

Dr. Markus Linnemann, Dipl.-Med. Jens Jacobeit, Limbach Gruppe

Literatur:

1. Burtis CA et al.: Tietz fundamentals of clinical chemistry. Saunders Elsevier, 6. Auflage 2008: 700
2. Gressner A, Arndt T: Lexikon der medizinischen Laboratoriumsdiagnostik. Springer, 2. Auflage 2013: 531-532
3. http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/GC_GAST.html
4. Rehfeld JF et al.: Pitfalls in diagnostic gastrin measurements. Clin Chem 2012; 58 (5): 831-836
5. Lehnert H: Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. Thieme, 3. Auflage 2010: 227-229, 519
6. Alolio B und Schulte HM: Praktische Endokrinologie. Urban & Fischer, 2. Auflage 2010: 503-505
7. Kaltsas GA et al.: The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. Endocrine reviews 2004; 25 (3): 458-511
8. Thakker RV: Multiple endocrine neoplasia type 1. Translational Endocrinology & Metabolism 2011; 2 (4): 13, 14, 20, 21
9. Jensen RT et al.: Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: Functional pancreatic endocrine tumor syndromes. Neuroendocrinology 2012; 95: 98-119
10. Partsch CJ et al.: Endokrinologische Funktionsdiagnostik. Schmidt und Klaunig, 7. Auflage 2011: 75-76

Stand: März/2018

Ihr Ansprechpartner:
Fachärzte für Laboratoriumsmedizin
Abteilung für Endokrinologie
 E-Mail: info@labor-gaertner.de
 Telefon: +49 751 502-0