

Valor de la dosificación de gastrina por radioinmunoanálisis (RIA) en la clínica

Dres. Alvaro Ruocco, Beatriz Aguirre, Gonzalo Estapé, José Pedro Rubinstein, Ing. Quím. Ana María Robles y Dr. Eduardo Touya

Se presentan los primeros resultados de la medición de gastrina sérica por RIA. Se estudiaron 18 pacientes sin patología gastroduodenal y 31 en el pre y postoperatorio de úlcus gástrico y duodenal, gastritis atrófica, carcinoma gástrico y síndrome de Zollinger-Ellison. Se discuten los resultados obtenidos, resaltándose la utilidad clínica de la dosificación de gastrina sérica por RIA en diversos cuadros de la patología digestiva y fundamentalmente en el síndrome de Zollinger-Ellison.

Palabras clave (Key words, Mots clés) MEDLARS: Gastrins.

INTRODUCCION

La gastrina es una hormona polipeptídica secretada en las células G del antro y del duodeno, en el tejido pancreático normal, y probablemente, en algún otro punto de la mucosa yeyuno-ileal. Estas células endócrinas presentan los caracteres de la serie APUD.

Descubierta por Edkins en 1905 (3), Komarow (6) en 1938 obtiene un extracto de ella y Gregory y Tracy (5) en 1964 consiguen extractos puros determinando su estructura y ulterior síntesis.

Actualmente se conocen cinco formas diferentes de gastrina de distinto peso molecular: Gastrina 13 (Minigastrina), Gastrina 17 (Little Gastrine), Gastrina 33 (Big Gastrine), Gastrina 45 y Gastrina Gigante (Big big Gastrine) (18).

En condiciones patológicas (8) la gastrina puede ser secretada por los tumores no-beta del páncreas, en la mucosa del cuerpo gástrico en los pacientes con anemia perniciosa y atrofia gástrica, y en la mucosa hiperplásica de los enfermos con tumores no-beta del páncreas que producen el síndrome de Zollinger-Ellison.

Presentado como Tema libre al 29º Congreso Uruguayo de Cirugía. Piriápolis, diciembre de 1978.

Médico Fibroscopista, Asistente de Medicina Nuclear, Profesor Adjunto de Clínica Quirúrgica, Médico Auxiliar de la Clínica de Nutrición y Digestivo; Profesor Agregado del Centro de Investigaciones Nucleares, Profesor de Medicina Nuclear.

Dirección: Centro de Medicina Nuclear, Hospital de Clínicas, Av. Italia s/n, Montevideo (Dr. B. Aguirre).

Centro de Medicina Nuclear (Prof. Eduardo Touya), Clínica Quirúrgica "A" (Prof. Roberto Rubio) y Clínica de Nutrición y Digestivo (Prof. Mario Arcos Pérez). Facultad de Medicina, Montevideo.

La secreción de gastrina está regida por una serie de factores estimulantes e inhibidores como todas las hormonas del organismo. En la figura 1 se muestra un esquema de la regulación de la misma de acuerdo a Enochs y Johnson (4).

La gastrina estimula la secreción ácida por parte de las células parietales del estómago, a través de un intrincado mecanismo donde participan receptores de gastrina, histamina y secretilina.

MacGuigan (13) por un lado y Yallow y Berson (1, 18) por otro, desarrollan la técnica de RIA que permitió la medición de la gastrinemia en una forma sencilla y exacta. El propósito de este trabajo es presentar los primeros resultados de la dosificación de gastrina sérica por RIA en diversas entidades en la patología digestiva.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron dos series de pacientes: una compuesta de 18 adultos sin patología gastroduodenal que fueron elegidos al azar y en los cuales se dosificó la gastrinemia basal como referencia de valores normales; la otra formada por 31 pacientes adultos con patología gastroduodenal diversa, 24 hombres y 7 mujeres cuyas edades oscilaban entre los 21 y 85 años.

Las 31 observaciones se distribuyeron en 6 grupos: Grupo I: 6 pacientes portadores de úlcera gástrica comprobada endoscópicamente. En tres de ellos la lesión ulcerada estaba ubicada en la región prepilórica y asociándose en uno un síndrome pilórico. En los otros tres, el úlcus se localizaba en la pequeña curva vertical, en el sinus angularis y en la pequeña curva horizontal. La acidez gástrica mostró en cinco de ellos valores basales entre 4,7 y 14 mEq./ml. y en uno valores bajos de acidez coincidiendo con una gastritis crónica atrófica.

Grupo II: 3 pacientes operados entre 2 y 5 años antes por úlcus gástrico y a los cuales se les había practicado una gastrectomía parcial con Billroth I y en uno de ellos, además, una vagotomía troncular. En el momento del estudio presentaban: una mucosa gástrica edematosa con una MAO de 122, otro una gas-

GRUPO I
ULCERA GÁSTRICA

Nº de paciente	Edad y Sexo	Topografía del úlcus	Acidez gástrica	Gastrinemia basal (pg/ml)	Gastrinemia postestimulación			
					15'	30'	45'	90'
1	80/M	Pequeña curva vertical	B = 0,3 MAO = 50	54	160	160	120	185
2	59/M	Sinus angularis	B = 4,7 MAO = 140	47	100	87	81	83
3	60/M	Pequeña curva horizontal	B = 5 MAO = 90	60	90	170	140	185
4	65/M	Antro pre - pilórico	B = 5 MAO = 66	19	24	12	22	30
5	36/M	Antro pre - pilórico	B = 5 MAO = 80	107	120	143	133	129
6	46/M	Antro pre - pilórico	B = 14 MAO = 134	41	—	—	—	—

GRUPO II
ULCERA GÁSTRICA. POSTOPERATORIO ALEJADO

Nº de paciente	Edad y Sexo	Intervención	Asociación lesional actual	Acidez gástrica	Gastrinemia basal (pg/ml)	Gastrinemia postestimulación			
						15'	30'	45'	90'
1	35/M	B. I	Mucosa gástrica edematosa	MAO = 122	21	—	—	—	—
2	38/F	B. I	Gastritis crónica	B = 0 MAO = 5	58	54	60	60	59
3	62/M	B. I Vagotomía	Úlcus pequeña curva	B = 9 MAO = 104	47	52	53	53	58

tritis crónica con una acidez basal de cero y una MAO de 5 y la tercera observación, la de la vagotomía, tenía un úlcus de pequeña curva con una acidez basal de 9 y una MAO de 104.

Grupo III: 6 pacientes, dos con un adenocarcinoma antral y 4 con una gastritis crónica atrófica. En 4 de las observaciones se determinó la acidez (uno de los carcinomas y 3 de las gastritis atróficas) comprobándose valores muy bajos en tres y normal en una de las gastritis atróficas.

Grupo IV: 10 pacientes con úlcera duodenal, dos de los cuales asociaban una úlcera gástrica. En 9 de las 10 observaciones la acidez estaba aumentada en grado diverso. En la restante los valores de la misma estaban en el límite superior de las concentraciones normales.

Grupo V: 3 pacientes con úlcera duodenal en los cuales se dosificó la gastrinemia en el pre y postoperatorio entre los 20 a 30 días de la intervención. En dos de las observaciones se había efectuado una vagotomía supraselectiva y selectiva, respectivamente. En la

tercera la intervención fue una vagotomía troncular con antrectomía y Billroth II.

Grupo VI: Se estudiaron 3 pacientes con síndrome de Zollinger - Ellison: luego de una gastrectomía total, (1ª observación) corresponde a la Clínica Quirúrgica "A" del Prof. Dr. R. Rubio; luego de una gastrectomía subtotal en el cual se contó con el material de biopsia quirúrgica de metástasis hepáticas del gastrinoma, (2ª observación) corresponde a la Clínica Quirúrgica "F" Prof. Dr. L. Praderi (9). La tercera se estudió en dos oportunidades. La primera vez después de varias intervenciones por úlcus pépticos recidivantes y la segunda posterior a una gastrectomía casi total más pancreatocetomía córporeo - caudal con resección de un gastrinoma (3ª observación). Corresponde a un enfermo extrahospitalario del Profesor Dr. Raúl Praderi.

En las dos series se dosificó el nivel sanguíneo de gastrina por el procedimiento de Radioinmunoanálisis empleando reactivos provenientes de CIS (Francia).

GRUPO III

CARCINOMA DE ESTOMAGO Y GASTRITIS ATROFICA

Caso	Edad y Sexo	Lesión	Acidez gástrica	Gastrinemia basal (pg/ml)	Gastrinemia postestimulación			
					15'	30'	45'	90'
1	85/M	Adenocarcinoma antral	B = 0,01 MAO = 34	59	65	54	72	68
2	47/F	Gastritis atrófica Metaplasia intestinal	B = 0,8 MAO = 44	63	125	125	125	140
3	54/F	Gastritis crónica superficial atrófica	B = 0 MAO = 80	31	101	92	68	98
4	62/M	Adenocarcinoma antral	— —	50	28	30	42	37
5	72/M	Gastritis crónica atrófica Antritis	— —	220	260	280	280	370
6	60/M	Gastritis crónica atrófica	B = 2 MAO = 86	75	—	—	—	—

GRUPO IV

ULCERA DUODENAL

Nº de paciente	Edad y Sexo	Topografía del úlcus	Asociación lesional	Acidez gástrica	Gastrinemia basal (pg/ml)	Gastrinemia postestimulación			
						15'	30'	45'	90'
1	57/M	Úlcus duodenal	Síndrome pilórico	B = 2,7 MAO = 142	36	—	—	—	—
2	34/M	Úlcus duodenal	— — —	B = 30 MAO = 102	58	—	—	—	—
3	75/M	Úlcus duodenal	Gastritis atrófica	B = 3 MAO = 122	74	80	74	68	62
4	39/M	Úlcus duodenal	— — —	B = 10 MAO = 74	29	29	39	37	40
5	46/M	Úlcus duodenal	— — —	B = 22 MAO = 242	60	61	63	50	53
6	37/M	Úlcus duodenal	— — —	B = 12 MAO = 76	44	34	24	29	30
7	52/F	Doble úlcus duodenal	Úlcera gástrica	B = 24 MAO = 120	51	63	101	60	77
8	68/M	Úlcus canal pilórico	Úlcera gástrica	B = 5 MAO = 140	78	28	35	70	70
9	33/M	Úlcus duodenal	Gastritis crónica superficial	B = 12 MAO = 74	56	80	107	114	68
10	21/M	Úlcus duodenal	Antritis erosiva	B = 2 MAO = 106	61	57	48	49	58
					Atropina 57	74	88	63	35

GRUPO V

ULCUS DUODENAL. ESTUDIOS PREOPERATORIOS Y A LOS 20-30 DIAS DE LA INTERVENCION

Caso	Edad y Sexo	Lesión preoperatoria	Intervención	Acidez gástrica	Gastrinemia basal (pg/ml)	Gastrinemia postestimulación			
						15'	30'	45'	90'
1	40/M	Bulbo edematoso Gastritis crónica superficial	Vagotomía supraselectiva	B = 5	Pre 17 Post 47	30 28	23 27	29 28	56 20
2	51/M	Ulcus duodenal	Vagotomía selectiva	B = 17 MAO = 90	Pre 14 Post 17	16 29	18 25	15 41	21 35
3	44/M	Ulcus duodenal Síndrome pilórico Gastritis crónica superficial	Vagotomía troncular Antrectomía B. II	B = 13 MAO = 110	Pre 48 Post 55	92 74	78 57	73 50	70 53

GRUPO VI

SINDROME ZOLLINGER - ELLISON

Caso	Edad y Sexo	Situación previa a la dosificación de gastrina	Gastrinemia basal (pg/ml)	Gastrina en tejido tumoral
1	39/F	Gastrectomía total	880	---
2	32/F	Gastrectomía subtotal Metastasis hepáticas	210	2.400 (macerado de metástasis hepáticas)
3	51/F	Multioperada por ulcus pépticos recidivantes	2688	---
		Gastrectomía casi total Pancreatectomía corporocaudal	1450	---

En las 18 observaciones de la primera serie se realizó una determinación basal en condiciones de 12 horas de ayuno. En las 31 observaciones de la segunda serie se efectuaron en 9 casos únicamente determinaciones basales y en los 22 restantes se efectuaron un total de 27 curvas con estimulación, en 26 con una comida de prueba y en la restante mediante la administración de sulfato de atropina 1 mg. por vía subcutánea (7).

La comida de prueba proveía un Valor Calórico de 410 calorías que correspondían a 57,7 g. de proteínas, a 22,5 g. de hidratos de carbono y 10 g. de grasas.

Se extrajeron muestras de sangre para la dosificación de gastrina de la siguiente manera: una toma basal y a los 15, 30, 45 y 90 minutos postestimulación. En varias observaciones también se efectuaron tomas a los 120 y 180 minutos. En el caso del grupo 6 que se contó con material biopsico de metástasis hepáticas se realizó un macerado haciéndose la determinación por la misma técnica de RIA y además, empleando el antisuero, se efectuó inmunodifusión en agar.

RESULTADOS

En la primera serie de pacientes sin patología gastroduodenal las determinaciones basales dieron un valor promedio de 31,3 pg./ml. $\pm$ 16 pg./ml.

En las tablas I, II, III, IV, V y VI se expresan los resultados obtenidos en la dosificación de los niveles sanguíneos de gastrina en las 31 observaciones de la segunda serie.

DISCUSION

Los valores hallados en los pacientes de la primera serie (31,3 $\pm$ 16 pg./ml.) son concordes con los mostrados por Varas - Lorenzo (45 pg./ml.) (16), Mac Guigan y colabor. (48 pg./ml.) (13) y Pajares (50 pg./ml.) (14). En relación con los publicados por Yallow y Berson (70 pg./ml.). En relación con los publicados por Yallow y Berson (70 pg./ml.) (18) son más bajos.

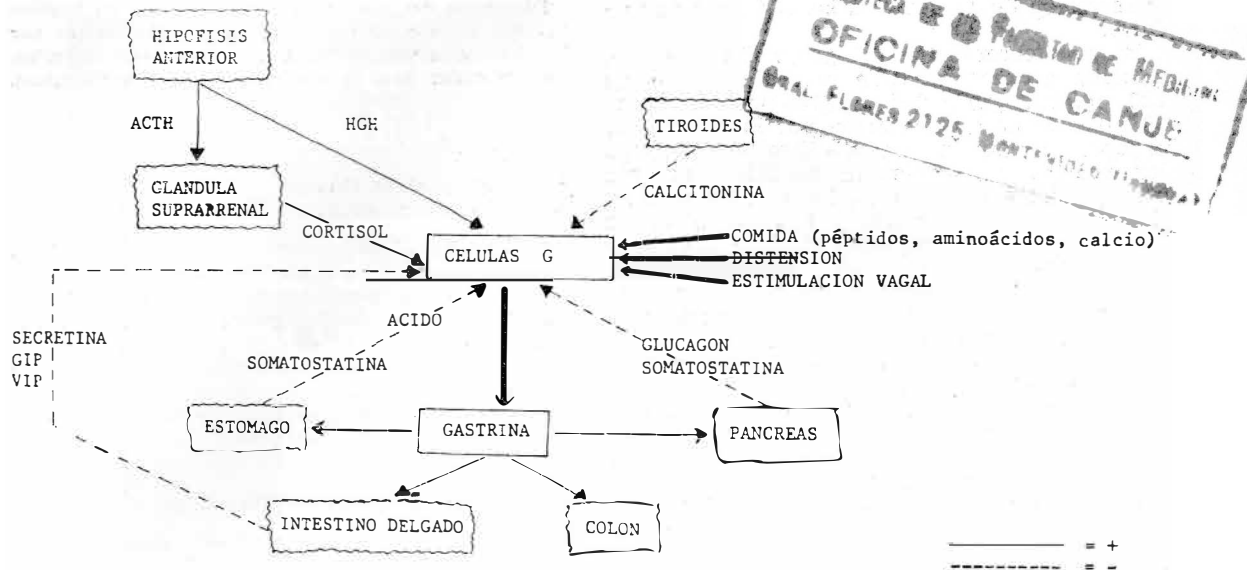


FIG. 1.—Regulación de la secreción de gastrina.

En los pacientes con ulcus gástricos se observaron valores basales elevados. Las curvas con estimulación mostraron en cuatro de cinco, una respuesta clara por ascenso de los valores basales; sin embargo, en general fueron curvas planas sin comprobarse diferencias importantes entre los diferentes puntos de la curva. Se acepta que los valores de gastrinemia en el ulcus gástrico son variables y que dependerían fundamentalmente del grado de gastritis antral asociada y de la tasa de secreción de ácido (15). Laudano refiere haber encontrado valores normales en pacientes con ulcus gástrico (8). Seguramente las observaciones no son comparables y las diferencias se deban a la extensión de la lesión asociada en la mucosa gástrica.

En el grupo II los valores basales estuvieron dentro de los límites normales y no existió respuesta a la estimulación. Esto traduce las alteraciones determinadas por la intervención previa y además es coherente con que ninguna de las tres observaciones presentaba una dificultad al vaciamiento gástrico por falla del tratamiento quirúrgico o un antro retenido que serían causas de hipergastrinemia.

En el grupo III se observó que los valores en los dos adenocarcinomas que tenían ubicación en el antro eran normales y no existió respuesta a la estimulación. Se han visto marcadas y altas cuando el carcinoma es del cuerpo sin comprometer la región antral y moderadamente elevados cuando el tumor está localizado en la unión del cuerpo con el antro (15). En las gastritis atróficas se vio en uno un nivel de gastrinemia basal normal; en dos la basal estaba discretamente elevada y en el cuarto se encontró un valor muy elevado correspondiente al síndrome de Zollinger - Ellison. Es interesante destacar que en las tres observaciones en que se realizó estimulación, existió una respuesta significativa. Esta hipergas-

trinemia sería debida a la pérdida del mecanismo de inhibición de la liberación de gastrina por el ácido y por hiperplasia de las células G antrales debida a la falta persistente de la inhibición ácida.

En el grupo IV los valores oscilaron en el rango de los normales altos o discretamente aumentados. En tres observaciones la respuesta al estímulo fue mayor que la normal. Las curvas tuvieron un pico de gastrinemia a los 30 minutos volviendo a los 90 minutos a valores similares a los basales. En esto se diferencia de las encontradas en el ulcus gástrico que fueron planas. El valor elevado de la gastrina sérica en el ulcus duodenal y en especial la respuesta a la comida de prueba en forma de descarga indicaría un aumento de la masa de células G del antro. La observación 10 evidencia la acción de la atropina que por inhibición del vago liberó la respuesta a la comida.

En el grupo V se observó una tendencia a elevarse los valores basales después de la intervención. En una de las observaciones la respuesta al estímulo de la comida fue mayor en el postoperatorio y corresponde a un ulcus duodenal puro. En las otras dos la respuesta postoperatoria fue menor pero se explica por la patología asociada y el tipo de operación efectuada. Esto parece claro, en especial, en el caso 3 donde existía asociado un síndrome pilórico y se efectuó una vagotomía troncular más antrectomía y Billroth II.

En el grupo VI de los valores hallados en las tres observaciones entran en el rango de los publicados en el Zollinger - Ellison (8, 10, 11, 12). El valor de la observación 2 es relativamente bajo ya que estaría dentro de los Z-E tipo I, originados por una hiperplasia de células G; en cambio, la observación corresponde a un tipo II por un carcinoma de células insulares no-beta del páncreas. El macerado de las metástasis hepáticas de este caso demostró

la secreción de la gastrina en el tumor secundario.

En una observación del grupo III con una gastritis atrófica se tuvo un valor basal de 220 pg./ml. que subió a 370 pg./ml. a los 90 minutos postestimulación por la comida de prueba. En cambio en el Z - E se ha visto que los valores no aumentan significativamente frente a dicho estímulo (8, 10, 15). Cuando se tiene un valor entre 200 y 1.000 pg./ml. de gastrinemia se ha propuesto reiterar el estudio con estimulación por infusión de calcio o secrelina que provocan una elevación franca de los valores en el Z - E y no en otras situaciones de hipergastrinemia (15, 10).

Se menciona que han habido casos de gastrinomas comprobados con valores de gastrina sérica en el rango de las cifras normales. Cuando la clínica plantee el diagnóstico presuntivo de síndrome de Z - E se deberá siempre hacer más de una estimulación si el valor basal es normal o moderadamente elevado. Por encima de 1.000 pg./ml. a 3.000 pg./ml., y algunos autores mencionan cifras hasta de 8.000 pg./ml. la gastrinemia tendría un valor de diagnóstico positivo de Z - E (8, 10).

Es interesante el descenso de la gastrinemia comprobado en la tercera observación de Z - E después de la intervención quirúrgica y pancreatometomía córporeo-caudal; el valor de 2.688 pg./ml. cayó a 1.450 pg./ml. Sin embargo este último valor es aún demasiado elevado. En este sentido se ha dado valor a la determinación de gastrina sérica por RIA para asumir tres posibilidades: 1) extirpación parcial del tumor, 2) gastrinoma múltiple, caso de una adenomatosis endocrina múltiple, 3) metástasis funcionante del gastrinoma en otros parénquimas.

CONCLUSIONES

La dosificación de la gastrina sérica por RIA ha permitido conocer su variación en condiciones basales y frente a estímulo de una comida de prueba en diferentes situaciones patológicas gastroduodenales. Estos primeros resultados posibilitan vislumbrar la importancia de los sistemas hormonales en gastroenterología y en especial de poder medir hipergastrinemias que son indicativas de diversos cuadros patológicos (gastritis atrófica, antro retenido, síndrome pilórico) y fundamentalmente del síndrome de Zollinger - Ellison, donde el RIA es, sin lugar a dudas, el procedimiento de elección para su diagnóstico.

RESUME

Valeur clinique du dosage de la gastrine par la Radio - Immuno - Analyse (RIA)

Présentation des premiers résultats de la mesure de la gastrine sérique par la RIA. Sont étudiés 18 malades sans pathologie gastroduodénale et 31 en pré et post - opératoire d'ulcère gastrique et duodénal, gastrique atrophique, carcinome gastrique et syndrome de Zollinger Ellison.

Discussion des résultats obtenus, mettant en lumière l'utilité clinique du dosage de la gastrine sérique par la RIA dans divers tableaux de la pathologie digestive, en particulier dans le syndrome de Zollinger - Ellison.

SUMMARY

Value of Gastrin Dosage by Radioimmunoassay (RIA) in Clinics

First results of seric gastrin measurement by RIA. 18 patients without gastroduodenal pathology and 31 patients in pre and postoperative of gastric and duodenal ulcer, gastric atrophy, gastric carcinoma and Zollinger - Ellison syndrome were studied. In the discussion of results obtained stress is laid on clinical use of seric gastrin dosage by RIA as applied to the symptomatology of digestive pathology and, fundamentally, in Zollinger - Ellison's syndrome.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- BERSON SA and YALLOW RS. Radioimmunoassay in gastroenterology. *Gastroenterology*, 62: 1061, 1972.
- EBEID AM and FISCHER SE. Gastrin and ulcer disease. What is known. *Surg Clin North Am*, 56: 1249, 1976.
- EDKINS JS. On the chemical mechanism of gastric secretion. *Proc. Roy Soc Med*, 76: 376, 1905.
- ENOCHS MR and JOHNSON LR. Hormonal regulation of the growth of gastrointestinal tract; biochemical and physiological aspects. *Progress in gastroenterology*. New York. G.B.J. Glass, 1977, v. 3.
- GREGORY, RA and TRACY MJ. The constitution and proportion of two gastrins extracted from hog antral mucosa. I. The isolation of two gastrins isolated from hog antral mucosa. II. The properties of the gastrins isolated from hog antral mucosa. *Gut*, 5: 103, 1964.
- KOMAROV SA. Gastrin. *Proc Soc Exper Biol Med*, 38: 514, 1938.
- KORMAN MG, SOVENY C and HANSKY J. Effect of food on serum gastrin evaluated radioimmunoassay. *Gut*, 12: 619, 1971.
- LAUDANO O. Hormonas del aparato digestivo. Simposio del Congreso Argentino de Gastroenterología, 13º. *Acta Gastroenterol Lat Am*, 7: 173, 1977.
- LIARD W, GENINAZZI H, BERTULO H, PIZARROSA C, AGUIRRE B, QF ROBLES A, OTEGUI F, PERDOMO R y TOUYA E. Síndrome de Zollinger - Ellison. *Cir Uruguay*, 6: 497, 1978.
- LINARES C. Hormonas del aparato digestivo. Aplicaciones clínicas. Simposio del Congreso Argentino de Gastroenterología, 13º. *Acta Gastroenterol Lat Am*, 7: 184, 1977.
- MAC GUIGAN JE. Immunochemical studies with synthetic human gastrin. *Gastroenterology*, 54: 1005, 1968.
- MAC GUIGAN JE and TRUDEAU WC. Immunochemical measurement of elevated levels of gastrin in the serum of patients with pancreatic tumors of the Zollinger - Ellison variety. *N Eng J Med*, 278: 1300, 1968.
- MAC GUIGAN JE and TRUDEAU WC. Studies with antibodies to gastrin: radioimmunoassay in human serum and physiological studies. *Gastroenterology*, 58: 139, 1970.
- PAJARES JM. Gastrina: su papel en la clínica gastroenterológica. *Rev Esp Enf Ap Dig*, 41: 615, 1977.
- RUDICK J and JANOWITZ D. Gastric physiology. Bockus. H. *Gastroenterology*. Philadelphia. Saunders. 1974, v. 1. p. 405.
- VARAS - LORENZO MJ. Relaciones entre gastrinemia y secreción ácida. *Rev Esp Enf Ap Dig*, 51: 49, 1977.
- WALSH SH and GROSSMAN MI. Gastrin. *N Eng J Med*, 293: 1324, 1975.
- YALLOW R and BERSON S. Size and charge distinction between endogenous human plasma gastrin in peripheral blood and pentadecapeptide gastrins. *Gastroenterology*, 58: 609, 1970.