

Guz neuroendokryny u pacjentki chorej na reumatoidalne zapalenie stawów – opis przypadku

Neuroendocrine tumor of RA patient – a case report

Małgorzata Wiśłowska, Katarzyna Klimowicz

Oddział Reumatologii CSK MSWiA w Warszawie, ordynator Oddziału dr hab. med. Małgorzata Wiśłowska

Słowa kluczowe: guz neuroendokryny, rakowiak, przewlekła biegunka.

Key words: neuroendocrine tumor, carcinoid, chronic diarrhoea.

Streszczenie

Guz neuroendokryny jest rzadką jednostką chorobową. Opisano przypadek pacjentki o nietypowych objawach klinicznych i mało charakterystycznych wynikach badań obrazowych.

Guz neuroendokryny (NET) został po raz pierwszy opisany w 1888 r. przez Lubarscha [1]. Termin *Karzinoid* wprowadził kilka lat później Oberndorfer [2].

NET wywodzi się z komórek srebrno- i chromochłonnych należących do układu APUD. Wspólną cechą tych komórek jest synteza i magazynowanie w postaci ziaren sekrecyjnych różnorodnych amin katecholowych i hormonów, m.in. serotoniny, ACTH, histaminy, dopaminy, peptydu P, neurotensyny, prostaglandyn, kalikreiny [3]. Najlepiej poznano metabolizm serotoniny, która jest syntezowana z hydroksytryptofanu przez kwaśną dekarboksylazę i rozkładana przez monoaminooksydazę do kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA), który jest wydzielany do moczu. Uwolnienie serotoniny i innych naczynioruchowych mediatorów do krążenia układowego objawia się tzw. zespołem rakowiaka: napadowym zaczerwienieniem twarzy i górnej połowy tułowia, kaszlem, dusznością, biegunką.

Tradycyjna klasyfikacja rakowiaków oparta była na ich prawdopodobnym embrionalnym pochodzeniu z poszczególnych odcinków jelita [4]: przedniego (*foregut*), środkowego (*midgut*) i końcowego (*hindgut*), z typową lokalizacją – płuca, oskrzela, żołądek; jelito cienkie, wyrostek robaczkowy i proksymalny odcinek jelita grubego;

Summary

Neuroendocrine tumor is a rare disease. In this article the case of the patient with non-typical symptoms and results of the visualizing methods was described.

dystalny odcinek jelita grubego i odbyticy. Obecnie łączy nowy podział na podstawie cech histopatologicznych – stopnia zróżnicowania, syntezy specyficznych białek, atypii, indeksu mitotycznego, występowania ognisk martwicy, neoangiogenezy, naciekania okolicznych tkanek [5]. Wyróżnia się guzy endokryne dobrze zróżnicowane (w tym łagodne i o niskiej złośliwości), dobrze zróżnicowane raki endokryne o niskiej złośliwości oraz nisko zróżnicowane raki endokryne o dużej złośliwości.

Częstość występowania szacuje się w Stanach Zjednoczonych na 1,5 przypadku na 100 tys. [6], aczkolwiek statystyki szwedzkie dowodzą znacznie częstszego występowania, tj. 8,4 przypadku na 100 tys. [7], tłumacząc tę różnicę zbyt małą wykrywalnością i rozpoznawalnością choroby.

Objawy kliniczne zależne są w głównej mierze od umiejscowienia i stopnia zaawansowania choroby. Zestawiono je w tabeli I.

Guzom neuroendokrynym stosunkowo często (ok. 60% pacjentów z zespołem rakowiaka) towarzyszy niewydolność serca, przebiegająca z niedomykalnością zastawki trójdzielnej, stenozą mitralną, zastojem płucnym. Postuluje się udział serotoniny w etiopatologii, aczkolwiek mechanizm nie jest do końca wyjaśniony [10].

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Małgorzata Wiśłowska, Oddział Reumatologii CSK MSWiA, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa

Praca wpłynęła: 11.03.2005 r.

Tabela I. Objawy kliniczne a lokalizacja guza [opracowanie własne na podstawie 8, 9]**Table I.** *Clinical aspects and localisation of tumor*

Lokalizacja	Wiek (rok życia)	Przerzuty	Objawy	Uwagi
płuca	50.–60.	– węzły chłonne – wątroba – kości – skóra	– kaszel – krwioplucie – nawracające zapalenia płuc – ból w klatce piersiowej – zespół Cushinga	– może wystąpić jako drobnokomórkowy rak płuc
żołądek	60.–70.		– niedokrwistość – ból brzucha – hipergastrynemia	poprzedzone: – przewlekłym zanikowym zapaleniem błony śluzowej – zespołem Zollingera-Ellisona
jelito cienkie	60.–70.	– węzły chłonne – wątroba	– ból brzucha – niedrożność jelita cienkiego – zespół rakowiaka	
wrostek robaczkowy	40.–50.	– węzły chłonne – odległe	– zapalenia wyrostka robaczkowego	
jelito grube	70.	– węzły chłonne – odległe	– ból brzucha – jadłowstręt – spadek masy ciała – zespół rakowiaka	
odbytnica	60.	– węzły chłonne – wątroba	– przebieg bezobjawowy – krwawienia – ból brzucha – zaparcia	
jajnik	20.–70.	– wątroba	– zespół rakowiaka – bóle podczas defekacji – zaparcia	– poprzedzone często torbielą skórzastą

Diagnostyka jest zwykle długa, gdyż objawy są niespecyficzne, a postęp choroby z reguły powolny. Opiera się głównie na badaniach obrazowych i endoskopowych, z histopatologiczną weryfikacją. W przypadku guzów wyrostka robaczkowego rozpoznanie jest zwykle stawiane na podstawie pooperacyjnego badania histopatologicznego. Pomocne może być oznaczenie w dobowej zbiórce moczu 5-HIAA [11], jednak metodą znacznie bardziej czułą i specyficzną – odpowiednio 81 i 100% – jest oznaczenie chromograniny A (CgA), białka magazynowanego i wydzielanego wraz z innymi ziarnistościami komórkowymi [12]. Ponadto udowodniono przydatność scyntygrafii receptorów somatostatynowych w szybkim i bezpiecznym lokalizowaniu guza, ewentualnych przerzutów [13] oraz przewidywaniu odpowiedzi na leczenie analogami somatostatyny [14].

Najczęściej stosowane jest leczenie operacyjne. W przypadkach małych guzów przewodu pokarmowego preferowane są zabiegi endoskopowe [15]. Ponadto podejmowano próby leczenia cytostatykami – cyklo-

fosfamidem, streptozocyną, fluorouracylem, doksyrubicyną, cisplatyną [16]. W leczeniu pacjentów z licznymi przerzutami stosowano embolizację tętnic wątrobowych. Podejmowano też próby przeszczepienia wątroby [17]. W przypadku przerzutów z powodzeniem stosuje się analogi somatostatyny, która – łącząc się z receptorem występującym na powierzchni komórek NET – hamuje wydzielanie ziarnistości i czynników wzrostu, tym samym skutecznie niwelując objawy zespołu rakowiaka [18].

Rokowanie zależy od stopnia zróżnicowania, wielkości guza, występowania przerzutów i możliwości radykalnego leczenia.

Opis przypadku

Pacjentka, wiek 74 lata, z 8-letnim wywiadem reumatoidalnego zapalenia stawów (st. II/III, f2), z posteroiową cukrzycą leczoną dietą, nadciśnieniem tętniczym, przewlekłą wyrównaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny ok. 35 ml/min), po cholecysektomii. Chora była le-

czona kortykosteroidami (Encortolon 15 mg), krótkotrwałe azatiopryną, leflunomidem i metotreksatem (leki odstawione ze względu na złą tolerancję). Z powodu białkomoczu (ok. 300 mg/dobę) pacjentka 6 lat temu była diagnozowana w kierunku wtórnej amyloidozy – histopatologicznie potwierdzono złogi w obrębie tętniczek błony śluzowej jelita grubego, dające dodatni odczyn w barwieniu na amyloid. Podjęto wówczas leczenie cyklofosfamidem z bardzo dobrym rezultatem.

Pacjentka została przyjęta na Oddział Reumatologii z powodu osłabienia, pogorszenia tolerancji wysiłku, nasilenia dolegliwości bólowych stawów, zmniejszenia masy ciała (ok. 15 kg w ciągu pół roku) oraz niedokrwistości (Hb 9 mg/dl). Ponadto od kilku miesięcy u chorej występowały zaszabnięcia bez utraty przytomności, z towarzyszącym dyskomfortem w klatce piersiowej, które tłumaczono najpierw niedokrwieniem mięśnia sercowego w przebiegu utrzymującej się głębokiej, uznawanej jako polekowa (leflunomid) niedokrwistości, następnie – zaburzeniami krążenia mózgowego w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów kręgosłupa szyjnego (ultrasonografia tętnic dogłowych i tomografia komputerowa mózgu – bez istotnych odchyłań od stanu prawidłowego). Od ok. 8 mies. u chorej utrzymywały się także wodniste biegunki. W związku z tym pacjentka miała wykonywane liczne badania obrazowe – ultrasonografię jamy brzusznej, endoskopową ultrasonografię, gastroskopię i kolonoskopię z oceną histopatologiczną wycinków błony śluzowej. Poza zapaleniem błony śluzowej żołądka i opuszki dwunastnicy, poszerzeniem dróg żółciowych (PŻW ok. 16 mm, w odcinku trzustkowym 9 mm bez obecności złogów) oraz rozproszonym naciekaniem z limfocytów, w błonie śluzowej jelita krętego, poprzecznicy i odbytnicy nie stwierdzono zmian patologicznych. Dwukrotnie wykonywane barwienia w kierunku obecności złogów amyloidu były negatywne. W posiewie kału nie wyhodowano bakterii chorobotwórczych (*Salmonella*, *Shigella*, *C. difficile*).

Przy przyjęciu stwierdzono znaczną błądź powłok, suchość skóry i błon śluzowych, tachykardię ok. 100/min, RR 160/90 mmHg, brzuch miękki, bez oporów patologicznych, z żywą perystaltyką, badanie *per rectum* nie wykazało nieprawidłowości.

W badaniach laboratoryjnych:

- niedokrwistość makrocytarna, niewielka leukocytoza (14,2 tys./ μ l) bez przesunięcia w rozmazie,
- OB 49 mm/godz., CRP 7,4 mg/dl,
- biochemiczne markery wątrobowe w normie,
- kreatynina 1,5 mg/dl, mocznik 46 mg/dl,
- elektrolity w prawidłowym stężeniu,
- glukoza na czczo od 115 do 72 mg/dl,
- badanie ogólne moczu – prawidłowe,
- próba na krew utajoną w kale – ujemna,
- w proteinogramie białek osocza niewielka hipalbuminemia z hipergammaglobulinemią poliklonalną,
- TSH 0,536 μ j./ml, witamina B₁₂ 107,3 pg/ml,

- markery nowotworowe (CEA, CA 19.9, CA125) w normie,
- posiewy krwi i moczu były jałowe.

W badaniach obrazowych:

- rentgen klatki piersiowej – obraz prawidłowy,
- ultrasonografia i tomografia komputerowa jamy brzusznej z opcją jelitową – 18-milimetrowe poszerzenie dróg żółciowych, głównie PŻW, w mniejszym stopniu dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych oraz zwapnienia ściany aorty brzusznej,
- ultrasonografia tarczycy – 5 mm hipoechogeniczny guzek w prawym płacie, bez powiększonych okolicznych węzłów chłonnych,
- biopsja szpiku – bez istotnych nieprawidłowości,
- w densytometrii szyjki kości udowej cechy osteoporozy,
- echokardiograficznie bez istotnych odchyłań od stanu prawidłowego.

W trakcie hospitalizacji obserwowano jednodniowe epizody gorączki do 39°C. Zmniejszenie masy ciała, osłabienie, biegunka mogły sugerować, że dolegliwości te są objawami skrobiawicy. Jednak brak pierwszoplanowych objawów, czyli białkomoczu i hepatosplenomegalii, oraz występowanie wodnistych biegunek, głębokiej niedokrwistości i epizodów gorączki nakazywały uwzględnienie innych mechanizmów patofizjologicznych.

Ze względu na długotrwały wywiad chorobowy, zmniejszone, ale stabilne parametry morfologii krwi, przy braku istotnych odchyłań od stanu prawidłowego w dotychczas wykonanych badaniach obrazowych, w różnicowaniu uwzględniono chorobę trzewną, chłoniaka jelita cienkiego oraz rakowiaka.

Niewielka w stosunku do czasu trwania objawów hipalbuminemia, brak zaburzeń elektrolitowych oraz brak zmian makro- i mikroskopowych dwunastnicy i jelita grubego czyniły rozpoznanie choroby trzewnej mało prawdopodobnym. Zlecono jednak oznaczenie przeciwciał przeciwendomysialnych, uzyskując negatywny wynik.

W celu wykluczenia choroby limfoproliferacyjnej jelita cienkiego zlecono wykonanie badania enteroskopowego, które odroczono ze względu na pogorszenie się stanu ogólnego pacjentki w przebiegu wewnątrzszpitalnego zapalenia oskrzeli. Pacjentka była konsultowana hematologicznie – pierwotne zmiany patologiczne układu krwiotwórczego były wątpliwe, a suplementacja witaminy B₁₂ wydawała się niecelowa.

Obraz USG i CT pozwalał z dużym prawdopodobieństwem wykluczyć obecność NET. Jednak stężenie chromograniny A (CgA) wyniosło 174,26 j./l (wartości referencyjne od 2 do 18), czyli wielokrotnie przekroczyło dopuszczalne stężenie. Mimo że poza wodnistymi biegunkami nie występowały typowe objawy zespołu rakowiaka, rozpoczęto dalszą diagnostykę w kierunku NET.

Dwukrotnie kontrolowany poziom kwasu 5-hydroksyindoloocetowego w dobowej zbiórce moczu był w normie. Ze względu na poszerzenie dróg żółciowych podejrzewano lokalizację guza w pobliżu brodawki Vatera. W wykonanym badaniu scyntygraficznym receptorów somatostatynowych z octreotydem In 111 uwidoczono jednak tylko śladowe gromadzenie znacznika w okolicach wnęk obu płuc. Mimo że obraz scyntygraficzny był niecharakterystyczny, bardzo wysokie stężenie CgA (narastające w kolejnych pomiarach) oraz objawy kliniczne sugerowały, że dolegliwości występujące u pacjentki są wyrazem rozwijającego się NET. Ze względu na brak weryfikacji histopatologicznej nie można było postawić ostatecznej diagnozy i rozpocząć leczenia. Pacjentka w stanie ogólnym dość dobrym, po przetoczeniu 3 jednostek masy erythrocytarnej, została wypisana do domu z zaleceniem kontrolnej hospitalizacji za 3 mies.

Dyskusja

Mimo że NET jest jednostką chorobową znaną od wielu lat, jego wykrywalność jest nadal mała. Średni czas diagnozowania wynosi ok. 2 lat. Przedstawiony przypadek zasługuje na uwagę z kilku powodów.

Po pierwsze, poza wodnistymi biegunkami, nie występowały typowe objawy kliniczne, tj. napadowe zaczerwienienie twarzy, kaszel, duszność, bóle brzucha. Być może jest to wynikiem stosunkowo krótkiego czasu od wystąpienia pierwszych objawów oraz długotrwałej terapii kortykosteroidami, która mogła wpłynąć na ekspresję receptorów komórkowych i nietypowy przebieg.

Po drugie, mimo stwierdzonego bardzo wysokiego stężenia CgA i zastosowania radioizotopowej metody wizualizacji, nie udało się zlokalizować ogniska pierwotnego. Brak lub znaczne zmniejszenie ilości receptorów występuje w przypadku raków niskozróżnicowanych, jednak powolny przebieg choroby i brak przerzutów w omawianym przypadku pozwala z dużym prawdopodobieństwem wykluczyć ten typ NET. Receptor somatostatynowy ma 5 podtypów (sst1, sst2, sst3, sst4, sst5) [19]. Jednoczesnej ekspresji może ulec kilka podtypów. Wykorzystywany w scyntyigrafii analog somatostatynowy jest bardzo słabo wiązany z podtypami sst1 i sst4, a więc z dużym prawdopodobieństwem możemy przypuszczać, że to jest przyczyną tak niespecyficznego obrazu scyntygraficznego.

Po trzecie, mimo tak rozległej wiedzy na temat guzów neuroendokrynych, nadal nie ma pewnych danych, w jaki sposób choroby o podłożu immunologicznym, takie jak reumatoidalne zapalenie stawów, oraz stosowane leczenie immunosupresyjne mogą wpływać na wystąpienie, przebieg i rokowanie.

Nie można wykluczyć, że w opisanym przypadku obserwujemy koincydencję dwóch jednostek chorobowych – amyloidozy wtórnej w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów oraz guza neuroendokrynnego. Pacjentka pozostaje pod stałą opieką Oddziału Reumatologii, gdzie będzie miała regularnie wykonywane badania kontrolne.

Opisany przypadek pokazuje również, jak ważna jest wnikliwa analiza i diagnostyka, wykraczająca poza schematy, zmuszająca lekarza klinicystę do szerokiej diagnostyki różnicowej i spojrzenia poza pryzmat własnej specjalności.

Piśmiennictwo

1. Lubarsch O. Ueber den primären Krebs des Ileum, nebst Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberkulose. *Virchows Arch* 1888; 111: 280-317.
2. Oberndorfer S. Karzinoide Tumoren des Dunndarms. *Frankf Z Pathol* 1907; 1: 425-9.
3. Sandler M, Karim SM, Williams ED. Prostaglandins in amine-peptide-secreting tumors. *Lancet* 1968; 2: 1053-4.
4. Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumors. *Lancet* 1963; 1: 238-9.
5. Rindi G, Bordi C. Highlights of the biology of endocrine tumors of the gut and pancreas. *Endocrinol Rel Cancer* 2003; 10: 427-36.
6. Godwin J. Carcinoid tumors: an analysis of 2837 cases. *Cancer* 1975; 36: 560-9.
7. Berge T, Linell F. Carcinoid tumours; frequency in a defined population during a 12-year period. *Acta Pathol Microbiol Scand [A]* 1976; 84: 322-30.
8. Kulke MH, Mayer R. J. Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999; 340: 858-68.
9. Barham M. Carcinoid tumors-correspondence. *N Engl J Med* 1999; 341: 453-5.
10. Robiolio PA, Rigolin VH, Wilson JS, et al. Carcinoid heart disease: correlation of high serotonin levels with valvular abnormalities detected by cardiac catheterization and echocardiography. *Circulation* 1995; 92: 790-5.
11. Feldman JM, O'Dorisio TM. Role of neuropeptides and serotonin in the diagnosis of carcinoid tumors. *Am J Med* 1986; 81 (Suppl 6B): 41-8.
12. O'Connor DT, Deftos LJ. Secretion of chromogranin A by peptide-producing endocrine neoplasms. *N Engl J Med* 1986; 314: 1145-51.
13. Lamberts SW, Bakker WH, Reubi JC, et al. Somatostatin-receptor imaging in the localization of endocrine tumors. *N Engl J Med* 1990; 323: 1246-9.
14. Janson ET, Westlin JE, Eriksson B, et al. [111In-DTPA-D-Phe1]octreotide scintigraphy in patients with carcinoid tumours: the predictive value for somatostatin analogue treatment. *Eur J Endocrinol* 1994; 131: 577-81.
15. Sjoblom SM, Sipponen P, Jarvinen H. Gastroscopic follow-up of pernicious anaemia patients. *Gut* 1993; 34: 28-32.
16. Moertel CG, Hanley JA. Combination chemotherapy trials in metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome. *Cancer Clin Trials* 1979; 2: 327-34.
17. Dousset B, Saint-Marc O, Pitre J, et al. Metastatic endocrine tumors: medical treatment, surgical resection, or liver transplantation. *World J Surg* 1996; 20: 908-14.
18. Otte A, Mueller-Brand J, Dellas S, et al. Yttrium-90-labeled somatostatin-analogue for cancer treatment. *Lancet* 1998; 351: 417-8.
19. Hoyer D, Lubbert H, Bruns C. Molecular pharmacology of somatostatin receptors. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1994; 350: 441-53.