

## ILEUS PROUZROKOVAN KARCINOIDOM TANKOG CREVA – PRIKAZ SLUČAJA

Saša Dragović, Nebojša Đenić, Miloš Kostov i Marija Jelić

Karcinoidi su tumori enterohromafinih ćelija i mogu nastati bilo gde u gastrointestinalnom traktu. Spadaju u grupu neuroendokrinih tumora (NET). Naziv „karcinoid“ je uveo Obendorfer 1907. godine. Bolesnik M. Ž. star je 70 godina. Prve značajnije tegobe osetio je mesec dana pre prijema na hirurško odeljenje i to difuzne bolove po celom trbuhu, praćene nadimanjem i otežanim pražnjenjem crevnog sadržaja. Zbog navedenih tegoba ispitivan je na gastroenterološkom odseku internog odeljenja Vojne bolnice u Nišu a otpušten je na kućno lečenje zbog poboljšanja zdravstvenog stanja. Nakon mesec dana, ponovo je hospitalizovan na internom odeljenju zbog izraženih subokluzivnih smetnji, povraćanja, izostanka gasova i stolice. Kod bolesnika je dijagnostikovano ileus, te je premešten na hirurgiju, gde je urađena laparotomija. Pronađen je konglomerat vijuga tankih creva prekrivenih sitnim beličastim tumoroznim promenama. Tanko crevo je resecirano i poslato na patohistološku verifikaciju, koja je potvrdila da se radi o karcinoidu. Karcinoid je izuzetno redak tumor digestivnog trakta i obično se otkriva slučajno, prilikom operativnih zahvata kao što je apendektomija i sl. Zbog slabe tehničke opremljenosti zdravstvenih ustanova u našoj zemlji, i kada se otkrije, obično je u uznapredovaloj fazi razvoja a period preživljavanja je kratak. *Acta Medica Medianae 2012;51(3):47-51.*

**Ključne reči:** karcinoid, gastrointestinalni trakt, neuroendokrini tumori, serotonin, karcinoid sindrom

Vojna bolnica Niš, Odeljenje za hirurške bolesti, Niš, Srbija

*Kontakt:* Saša Dragović  
Vojna bolnica Niš, Odeljenje za hirurške bolesti  
Bul Zorana Đinđića bb 18000 Niš, Srbija  
E-mail: dragovic.sasa@yahoo.com

### Uvod

Karcinoidi (argentaffinoma) su tumori enterohromafinih ćelija i mogu nastati bilo gde u gastrointestinalnom traktu. Spadaju u grupu neuroendokrinih tumora (NET) (1-4,11). Naziv „karcinoid“ je uveo Obendorfer 1907. godine da bi razgraničio posebnu grupu neoplazmi tankog creva, koje se ponašaju manje agresivno od većine intestinalnih adenokarcinoma (1). To su najčešće dobro diferencirane endokrine neoplazme sa morfo-biološkim osobitostima, koje sadrže većinu ćelija sa citoplazmatskim sekretornim granulama koje se identifikuju histohemijskim, elektronsko-mikroskopskim, imunohistohemijskim i molekularno-biološkim tehnikama (1-3). Spadaju u grupu veoma retkih malignoma gastrointestinalnog trakta (1-10). U periodu od 25 godina na Odeljenju za hirurške bolesti Vojne bolnice u Nišu nije zabeležen ni jedan slučaj pojave karcinoida gastrointestinalnog trakta kod operisanih bolesnika po bilo kom osnovu. Karcinoidi su tumori koji se u 90% slučajeva javljaju u digestivnom traktu, od čega u 60% zahvataju apendiks, tanko

crevo u 25% slučajeva, a u želucu i rektumu u 2-5% slučajeva (3-4). Ovu neoplazmu karakteriše pojačano lučenje 5-HT-serotonina (1-2,11). Postoji različito biološko ponašanje karcinoida apendiksa u odnosu na karcinoid tankog creva (1-3,9). Oni koji zahvataju apendiks retko metastaziraju u odnosu na karcinoid drugih lokalizacija (1-2,4,9). Karcinoid tankog creva najčešće metastazira u regionalne limfne žlezde i jetru (1-3,7).

Karcinoid tankog creva se klinički manifestuje na dva načina:

1. Uzrokuje delimičnu ili potpunu crevnu opstrukciju (ileus) ili,
2. Kao „karcinoidni sindrom“ opisan od strane Baeza 1969. godine koga karakterišu simptomi: „flash“ – crvenilo lica, bronhospazam, hipotenzija, dijareja, edem i ascites, a sve zbog naglog lučenja serotonina, bradikinina i drugih vazoaktivnih supstanci.

Patohistološke odlike tumora: na zahvaćenim segmentima digestivnog trakta promene se makroskopski uočavaju kao manji beličasto-sivkasti čvorići prečnika do 4cm (1-3,9,11). Često se uočava vidljivo prodiranje procesa u dubinu tkiva sa infiltracijom mezenterijuma, kao što je to bio slučaj kod našeg bolesnika. Na osnovu histološke građe, prema modifikovanoj Sogaovoj podeli, ovi tumori se mogu podeliti u pet grupa: 2

- Tip A - koji ima solidnu nodularnu građu, pa se označava kao „klasični“ ili „inzularni“ tip (22,6%),

- Tip B - sa trabekularnom građom, odnosno u vidu anastomoziranih traka (21%),
- Tip C - tubularno-acinusna građa ili rozetlike strukture (3,2%),
- Tip D - slabo diferentovani ili atipični oblik (9,2%),
- Tip E - mešoviti tip tumora (43%),
- Tip F - mukocelularni tip sa obiljem amfikrinih ćelija („adenokarcinoidi“ ili „goblet cell carcinoid“ tumori.

Argentofinomi metastaziraju u limfne žlezde, jetru, pluća i kosti.

Obično su malih dimenzija i retko se klinički ispoljavaju znacima ileusa, ali u pojedinim slučajevima, njihovo kliničko ispoljavanje može da ide i do slike kompletnog ileusa, kada se najčešće otkrivaju tokom hirurške intervencije i naknadne patohistološke verifikacije.

### Prikaz slučaja

Bolesnik M.Ž. star je 70 godina. Prve značajnije tegobe osetio je mesec dana pre dolaska na naše Odeljenje. Osetio je difuzne bolove po celom trbuhu, praćene nadimanjem i otežanim pražnjenjem crevnog sadržaja. Zbog navedenih tegoba, ispitivan je na gastroenterološkom odeljenju internog odeljenja Vojne bolnice u Nišu. Tokom ispitivanja učinjena je rektoskopija i irigografija, ali nisu uočene promene. Kako su se simptomi zbog kojih je primljen povukli, otpušten je na kućno lečenje. Nakon mesec dana ponovo je hospitalizovan na internom odeljenju zbog izraženih subokluzivnih smetnji, povraćanja, izostanka gasova i stolice. Na učinjenim grafijama abdomena uočeni su hidroaerični nivoi (Slika 1), koji su se održavali, pa je premešten na hirurško odeljenje pod Dg: Ileus, a radi daljeg lečenja. Pri prijemu svestan, orijentisan u vremenu, prostoru i prema ličnostima, afebrilan, asteničan, blede sive boje kože i bleđih sluznica, hemodinamski kompenzovan. Glava i vrat bez osobenosti. Trbuh iznad ravni grudnog koša, mek, meteorističan, difuzno bolno osetljiv, bez organomegalija i palpabilnih rezistencija. Nad plućima pooštren disajni šum, ekspirijum produžen, pojedinačni niskotonski zvižduci. Akcija srca ritmična, tahikardična, frekvencija 100 otkucaja u minuti, tonovi tiši, šumova nema. EKG: sinusni ritam, intermedijarna osovina bez poremećaja ritma i sprovođenja. Laboratorija: leukociti 9,62, eritrociti 4,68, hemoglobin 147, hematokrit 45, trombociti 334, bilirubin 11, AST 36, ALT 55, glikemija 7,4, urea 6,8, kreatinin 79, amilaze u serumu 27, Na 140, K 4,1. Na našem odeljenju je učinjena eksplorativna laparotomija, pri kojoj se konstatuje ileus završnog dela ileuma, gde se naiđe na konglomerat vijuga tankih creva, koje su prekrivene sitnim beličastim tumoroznim promenama, koje su skvrčene, mezenterijum je skraćen i slepljen u predelu korena, gde se nalazi više uvećanih limfnih žlezda, koje u potpunosti opstruiraju lumen (Slika 2). Ispred prepreke, tanko crevo je

proširenog lumena do 6 cm, jako zadebljalog zida, lividne boje. Konstatuje se i zrnasta solitarna tumorozna promena u levom režnju jetre (Slika 3). Učinjena je resekcija zahvaćenog dela tankog creva, gde se distalni deo slepo zatvori, a proksimalni deo izvede kao terminalna ileostoma. Resecirani deo tankog creva sa pripadajućim mezenterijumom poslat je na histopatološku verifikaciju (Slika 4). Histopatološkom obradom se konstatuje sledeći nalaz: makroskopski nalaz (resecirano tanko crevo): polipoidna mukozna tumorska promena na široj osnovi promera 25x20 mm, neravne zrnaste sivkastožute površine, na preseku vlaknaste i homogene građe, sivkastožućkaste boje, elastične i žilave konzistencije, sa infiltracijom zida creva i pripadajućeg mezenterijuma (Slika 4). Uzorci tkiva su patohistološki obrađeni. Za rutinsku patohistološku obradu materijal je fiksiran u 10% puferisanom, neutralnom formalinu, kalupljen u parafinu, sečen mikrotomom na rezove debljine 5 mikrona i tretiran standardnom hematoksilin-eozin (H&E) metodom. Za imunohistohemijsko dokazivanje neuroendokrine prirode (hormonalnih markera) tumora primenjena je streptavidin-biotin-peroksidaza tehnika prema standardnoj proceduri (DAKO, LSAB Kit), korišćenjem monoklonskog antitela na hromogranin A, (clon DAK-A3) (DAKO, Denmark). Kao hromogeni supstrat primenjen je 3,3'-diaminobenzidin (DAB), a slajdovi su kontrastirani Mayer-ovim hematoksilinom. Svetlosno mikroskopski, tumor je bio građen od zbijenih ćelija solidnog rasta, okruglih regularnih jedara i nejasnih ćelijskih granica (Slika 5). Imunohistohemijski, u citoplazmi je nađena intenzivna enterohromofina reakcija na hromogranin A (slika 6). Broj mitoza na 10 polja najvećeg mikroskopskog uveličavanja (High Power Field-HPF) po uzorku se kretao 2-5 mitotskih figura/10 HPF, što odgovara umereno diferentovanom neuroendokrino karcinomu (G2). Definitivni patohistološki nalaz je glasio: Carcinoma neuroendocrinum (carcinoid maligni tumor) multiplices/tres exulcerans et infiltrativum intestini tenui et mesenterii, G2 (mitoze 2-20/10HPF) pT3c/dNOMxV1L1 (TNM staging, Consensus Conference „ENETS“ 2006 Rome, Italy).

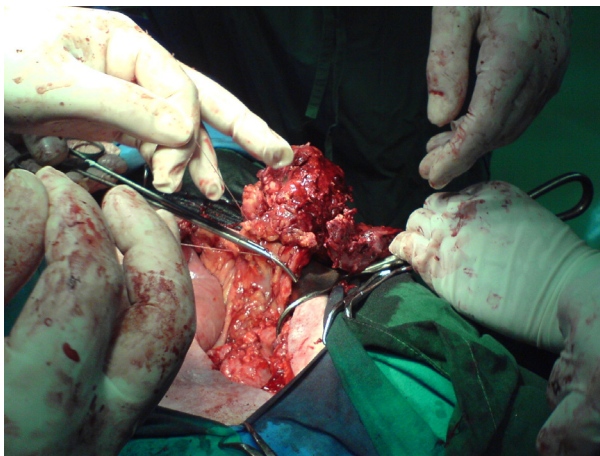
Nakon mesec dana, urađena je reoperacija zbog zatvaranja ileostome, pri čemu se uočila i desna hemikolektomija, metastazektomija, promene u drugom segmentu jetre, a kontinuitet digestivnog trakta uspostavljen je ileo-transverzo-količnom latero-lateralnom anastomozom. Definitivnim patohistološkim nalazom odgovoreno je da se radi o metastatskoj promeni na jetri – carcinoma neuroendocrinum metastaticum in hepate. Postoperativni tok protekao je uredno, uspostavljena je crevna pasaža, ishrana per os, rana je zarasla, konci skinuti četrnaestog postoperativnog dana, kada je bolesnik otpušten. Na otpustu su, osim pada albumina na 21 i proteina na 37,5, ostali nalazi slični preoperativnim. Ukupno trajanje hospitalizacije je 37 dana.



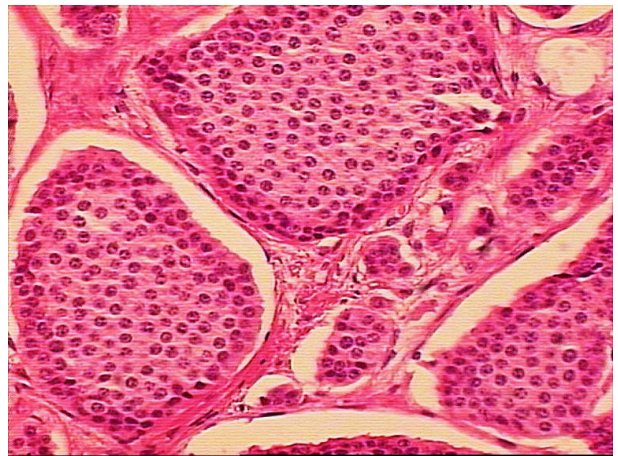
Slika 1.



Slika 4.



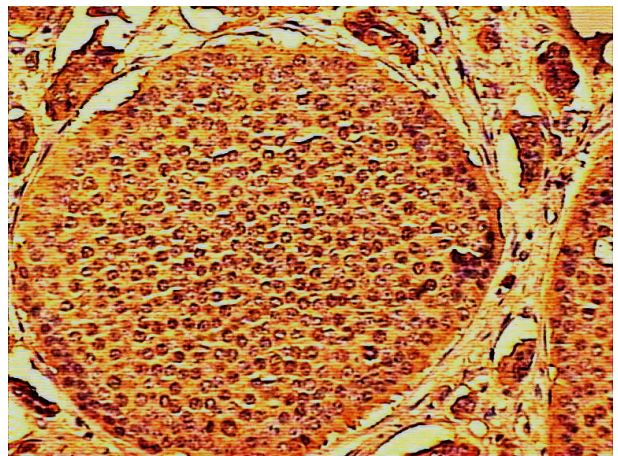
Slika 2.



Slika 5.



Slika 3.



Slika 6.

## Diskusija

Karcioidi gastrointestinalnog trakta (GIT) mogu da se razviju bilo gde i obično su multicentrični i podeljeni na osnovu mesta nastanka na one koji nastaju u delu prednjeg, u delu srednjeg i u delu zadnjeg primitivnog creva (1-11). Od toga, 60-80% izrasta iz segmenta srednjeg primitivnog creva i to pretežno u distalnom ileusu i apendiksu, 25% u rektumu i delom u kolonu, a ostali na drugim segmentima GIT-a (jetra, žučni putevi, pankreas) (1-2,7-8,10). Van GIT-a, karcinoid se javlja u najvećem procentu u disajnim putevima i plućima (1-2,6) ali se može naći i u bubregu, ovarijumu, timusu, pa i u srčanom mišiću (1-2,4-5). Znatno broj karcinoida se otriva slučajno, tj. bolesnici su bez simptoma. Simptome obično izazivaju crevna opstrukcija, crevni infarkt ili krvarenje u GIT-u (1-3,9). Lokalna intramuralna invazija kod ovih spororastućih tumora nema isti značaj kao kod adeno-karcinoma, pa se razlikovanje između benignih i malignih tumora bazira na prisustvu, odnosno odsustvu metastaza (1-2,9). Više od dve trećine ovih tumora koji su veći od 2 cm ima metastaze u trenutku otkrivanja (1-2) (Slika 5). 85% svih karcinoida koji se karakterišu dubokom lokalnom penetracijom tkiva metastazira u nekoj od faza bolesti sa smrtnim ishodom u 65% slučajeva, dok je kod tumora sa površnom invazijom taj procenat svega 1% (1-2). Kada se javi karcinoidni sindrom preživljavanje je kraće od jedne godine (1-2). Iz navedenog se jasno vidi da je za uspešno lečenje karcinoida neophodno njegovo rano otkrivanje. Dijagnoza se postavlja na osnovu anamneze, kliničkim pregledom, biohemijskim analizama nivoa serotonina u krvi i

urinu, dijagnostičkim procedurama kao što su endoskopija, gastro-enteroskopije barijumom, radiografijom srca i pluća, imaging metodama (UZ, CT, MRI, angiografija), odnosno, pozitronska emisiona tomografija (PET), scintigrafija (1-11). S obzirom da u našoj zemlji samo par zdravstvenih ustanova tercijarnog tipa ima tehničkih mogućnosti za adekvatnu dijagnostiku, dovodi se u pitanje pravovremeno dijagnostifikovanje bolesnika sa karcinoidom, a samim tim i uspešnost lečenja, iz razloga što se kod pojave karcinoidnog sindroma, tj. kod pojave kliničkih manifestacija bolesti već radi o uznapredovalo bolesti, sa preživljavanjem do godinu dana.

## Zaključak

Karcinoid (argentofinom) je izuzetno redak maligni tumor digestivnog trakta, spada u grupu NET-a i najčešće zahvata apendiks, a potom tanko, debelo crevo i rektum. Luči vazoaktivne supstance, pre svih 5-HT-serotonin, bradikinin i sl. Često izaziva ileus. Metastazira u regionalne limfne žlezde, jetru, pluća i kosti. Karcinoid se obično otkriva slučajno, prilikom operativnih zahvata, npr. apendektomije i sl. Na nivou sekundarne zdravstvene zaštite, zbog slabije opremljenosti, nije moguće koristiti dijagnostičke metode (nivo serotonina, scintigrafija, PET scan i sl.) zbog slabe tehničke opremljenosti, pa se dijagnoza postavlja obično laparotomijom i histopatološkom verifikacijom. Isto se pokazalo i u našem slučaju, gde se radilo o karcinoidu distalnog dela ileuma, koji je izazvao ileus sa prisustvom metastaza u mezenterijumu tankog creva i levom režnju jetre, koji je otkriven nakon eksplorativne laparotomije.

## Literatura

- DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, ed. Cancer: Principles and Practice of Oncology, 7th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005. Part 3: Practice of Oncology.
- Popovic M, Petrovic M, Kekez M. Small intestine surgery. Belgrade (Serbia): Klub NT; 1999. 296-306 p. (Serbian)
- Robbins S. Pathologic basis of diseases. Philadelphia; 1979. 1028-9p.
- Katic V, Djindjic B, Mojsilovic M, Mladenovic P, Bojanic V, Stamenkovic I et al. New classification and diagnosis of appendiceal carcinoid tumors. Acta Medica Mediana. 2012; 51(1): 24-30.
- Schiavone WA, Baker C, Prasad SK. Imaging myocardial carcinoid with T2-STIR CMR. J Cardiovasc Magn Reson. 2008 Mar 19; 10: 14. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Chung HY, Lau WH, Chu SM, Collins RJ, Tam PC. Carcinoid tumour of the kidney in a Chinese woman presenting with loin pain. Hong Kong Med J. 2007 Oct; 13(5): 406-8. [[PubMed](#)]
- Bini A, Brandolini J, Cassanelli N, Davoli F, Dolci G, Sellitri F, Stella F. Typical and atypical pulmonary carcinoids: our institutional experience. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2008 May; 7(3): 415-8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Tzimas GN, Vali K, Deschênes M, Marcus VA, Barkun JS, Tchervenkov JI, Metrakos PP. Liver transplantation for metastases from a bile duct carcinoid. HPB (Oxford). 2006; 8(1): 67-8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Nafidi O, Nguyen BN, Roy A. Carcinoid tumor of the common bile duct: A rare complication of von Hippel-Lindau syndrome. World J Gastroenterol. 2008 Feb 28; 14(8): 1299-301. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Fornaro R, Frascio M, Sticchi C, De Salvo L, Stabilini C, Mandolino F, Ricci B, Gianetta E. Appendectomy or right hemicolectomy in the treatment of appendiceal carcinoid tumors? Tumori. 2007 Nov-Dec; 93(6): 587-90. [[PubMed](#)]
- Nikfarjam M, Muralidharan V, Christophi C. Primary hepatic carcinoid tumours. HPB (Oxford). 2004; 6(1): 13-7. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Stulhofer M et al. Gastrointestinal surgery. Zagreb (Croatia); 1992. 741-51 p. (Croatian)

## ILEUS CAUSED BY CARCINOID TUMOR OF SMALL INTESTINE - A CASE REPORT

*Saša Dragović, Nebojša Đenić, Miloš Kostov and Marija Jelić*

Carcinoids (argentoffinoma) are the tumors of enterochromatic cells which can appear anywhere in the gastrointestinal tract. They belong to the group of neuroendocrine tumors (NET). The term was introduced by Obendorfer in 1907. Case report. M.Z., 70-year-old patient had the first signs of the illness (diffuse abdominal pain accompanied by bloating and constipation) a month before he was hospitalized at the Surgical Ward of the Military Hospital in Niš. He was examined at the Gastrointestinal Ward of the Department of Internal Diseases and released to have home care because of the improved overall status. A month later he was hospitalized again at the same department because of strong subocclusive complaints, throwing up and lack of winds and defecation. As ileus was diagnosed, the patient was moved to the Surgical Ward where he underwent laparotomy. The conglomerate of small intestine covered with small whitish tumorous changes was detected. The small intestine was resected and send to pathohistological verification which revealed a carcinoid tumor. Carcinoid is a rare type of tumour of the digestive tract and it usually is detected accidentally during surgeries such as appendectomy, etc. Since health care centres in Serbia lack technical equipment, when detected, the disaese has already advanced and survival period is short. *Acta Medica Medianae 2012;51(3):47-51.*

**Key words:** *carcinoid, gastrointestinal tract, neuroendocrine tumours, serotonin, carcinoid syndrome*