

Su di un raro caso di tumore carcinoide ileale

Considerazioni cliniche e di trattamento



Ann. Ital. Chir., 2007; 78: 311-314

William Zuccon*, Carlo D'Angelo*, Casimiro Giorgetta**, Fabio Tagliabue*, Valerio Balduzzi*, Luigi Bonandrini*

(*) *Università degli Studi di Pavia, Divisione di Chirurgia Generale, Cattedra di Chirurgia Generale e d'Urgenza, Scuola di Specializzazione in Chirurgia Generale ind. Urgenza, Polo Universitario 'Città di Pavia' (Direttore: Prof L Bonandrini)*

(**) *Azienda Ospedaliera Ospedale di Lecco, Unità Operativa Chirurgia Generale, Presidio di Merate e Presidio di Lecco.*

A rare case of intestinal carcinoid tumour. Clinical considerations and therapeutic approach

The AA report on a case of intestinal carcinoid tumour. The characters of these tumours to permit a specific clinical and therapeutic approach.

KEY WORDS: Carcinoid, Intestinal tumour.

Introduzione

I tumori carcinoidi sono un gruppo di neoplasie prevalentemente a basso grado di malignità per l'aspetto eterogeneo delle cellule tumorali, a lenta crescita e con scarsa tendenza a metastatizzare a livello linfonodale e alla diffusione sistemica (fegato, ossa, polmone), ma il meccanismo neoplastico risulta irreversibile e progressivo. Tendono a manifestarsi nei due sessi con uguale frequenza, con un intervallo tra l'inizio dei sintomi e la diagnosi che è in media di 4-5 anni, con prognosi buona per le localizzazioni appendicolari e colo-rettali (sopravvivenza a 5 anni del 85-95%), peggiore a lungo termine per le altre localizzazioni tipo ileale e linfonodale (sopravvivenza a 5 anni del 40-65%) e pessima in corso di secondarietà epatiche (sopravvivenza a 5 anni del 18%). La localizzazione gastrointestinale costituisce la maggioranza di tale tipo di neoplasie (55-60%), con localizzazioni più frequenti a livello dell'appendice, dell'ileo distale a partenza mesenteriale e del colon-retto; in rarissimi casi può originare da un diverticolo di Meckel.

Con un caso clinico particolare di carcinoide dell'ultima ansa ileale con metastasi linfonodale marginale peritumorale, riscontro occasionale durante una colecistectomia tradizionale, gli Autori hanno voluto riportarne sia le caratteristiche fisiopatologiche e cliniche, sia quelle di trattamento.

Caso Clinico

Nel mese di aprile 2004, una paziente di 82 anni è giunta alla nostra osservazione per l'insorgenza da qualche mese di episodi di dispepsia, vomito alimentare postprandiale, calo ponderale e alvo irregolare, tendenzialmente stitico, e senza episodi di scariche diarroiche. L'obiettività addominale ha dimostrato una dolorabilità in ipocondrio destro con segno di Murphy modicamente positivo, mentre l'esplorazione rettale è risultata negativa (feci normocromiche in ampolla senza segni di sanguinamento). L'anamnesi familiare è risultata positiva per un carcinoma del cavo orale (relativo di I° grado), mentre quella personale ha evidenziato una pregressa gastropatia antrale petecchiale e un esistente stato di dolico-megacolon; la paziente non aveva subito nessun intervento chirurgico pregresso e non assumeva abituale terapia domiciliare per patologia. Gli esami ermatocimici, il tracciato elettrocardiografico e i marcatori tumorali

Pervenuto in Redazione Settembre 2006. Accettato per la pubblicazione Gennaio 2007.

Per la corrispondenza: Dr. William Zuccon, Strada Cascina Morona 101, 27100 Pavia.

sono risultati nei limiti della norma, mentre la radiografia del torace era significativa per una flogosi bronchiale cronica. L'esame ecografico dell'addome ha messo in evidenza una colecisti idropica con presenza nel fondo di una formazione calcolotica unica parzialmente calcifica del diametro di circa 15 mm; il successivo controllo tomografico ad alta risoluzione, oltre a confermare il quadro di colecistopatia, ha messo in evidenza un'immagine di ansa dilatata, verosimilmente ileale, con aspetto pseudodiverticolare, dove il mezzo di contrasto si livellava (Fig 1a e 1b).

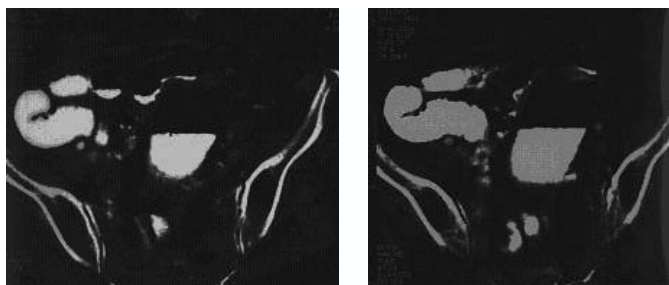


Fig 1a-1b: Ansa ileale dilatata tra le stenosi serrate, prossimale e distale.

La paziente, candidata all'intervento di colecistectomia, è stata sottoposta a chirurgia elettiva, anche a scopo esplorativo, attraverso un'incisione transrettale destra. L'accurata esplorazione del cavo peritoneale ha messo in risalto la presenza di una duplice area di stenosi serrata, di colore giallastro, in corrispondenza del 3° medio dell'ileo, da macroscopica infiltrazione neoplastica, con quadro di sofferenza dell'ansa e associata condizione flogistico-edematosa circostante (Fig 2a e 2b). Si è proceduto, oltre alla necessaria colecistectomia per via retrograda, ad una resezione meccanica del tratto intestinale coinvolto, circa 20 cm, e al ripristino della canalizzazione mediante confezionamento di anastomosi ileo-ileale L-L mediante sutura manuale; l'esplorazione visiva e manuale del fegato non è stata significativa per eventuali secondarie localizzazioni.

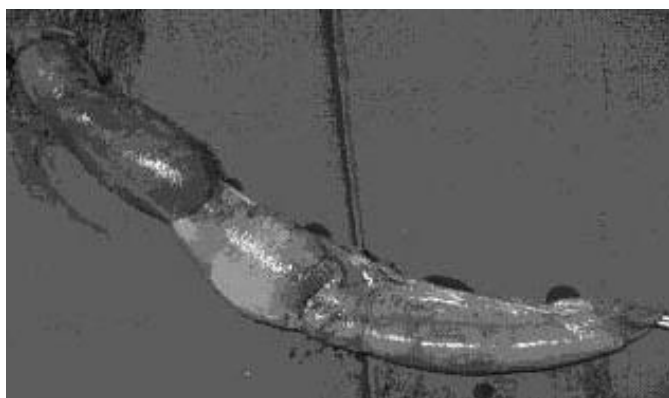


Fig 2a: Carcinoide ileale con stenosi serrata multipla.



Fig 2b: Carcinoide ileale con stenosi serrata multipla.

All'esame istopatologico, la lesione neoplastica è stata suggestiva per un tumore neuroendocrino ben differenziato (carcinoide argentaffine), con infiltrazione a tutto spessore della parete interessata, con immagini di invasione degli spazi linfatici e con un linfonodo massivamente metastatico; la tipizzazione immunoistochimica è risultata positiva per Grimelius e Cromogranina A, con un indice di proliferazione Ki67 dell'1%.

Il decorso postoperatorio è risultato regolare e la paziente è stata dimessa in 9^a giornata postoperatoria.

Discussione

I carcinoidi epiteliali sono rare neoplasie neuroendocrine, a lenta crescita progressiva e con origine dalle cellule argentaffini dell'intestino (90% dei casi), dette del Kulchitsky della cresta neurale di derivazione ectodermica; infatti, hanno aspetti biochimici ed ultrastrutturali caratteristici del sistema APUD deputato alla decarbossilazione dei precursori aminici (apudomi intestinali o argentaffinoma). In particolare, dai dati della letteratura, emerge che, oltre a quelli gastrointestinali (dallo stomaco al retto), questi tumori neuroendocrini possono localizzarsi, ancor più raramente, in altre sedi tipo i bronchi, il pancreas, le vie biliari, il timo, la mammella e l'ovaio; questo interessamento è correlato allo sviluppo embrionale di cellule analoghe a quelle argentaffini in seguito alla loro migrazione a livello di strutture dell'intestino primitivo anteriore, da cui derivano organi che non fanno parte dell'apparato digerente.

In base al loro lungo silenzio clinico, i carcinoidi non funzionanti a sede gastrointestinale, si presentano frequentemente con un'aspecificità dei sintomi correlati al tratto interessato (dispepsia, vomito, episodi di irregolarità dell'alvo con diarrea postprandiale, anoressia, calo ponderale, meteorismo, borborigmi, addominalgia vaga o crampiforme). I tumori a sede ileale raramente insorgono come addome acuto, tipica espressione di una complicanza in atto, come il sanguinamento enterico da erosione vasale o del meso, la perforazione secondaria a

necrosi o ulcerazione, l'ostruzione intestinale da riduzione marcata del lume per sovrapposto processo flogistico-edematoso di lesione infiltrante; in altri rarissimi casi, possono determinare un quadro di intussuscezione.

Nei rari casi di carcinoidi funzionanti, solitamente espressione di neoplasia metastatica in fase avanzata, questi tumori si possono rendere manifesti sotto forma di sindrome da carcinoide per secrezione bioumorale. Riconoscendo una piccola e una grande sindrome da carcinoide, dove la prima ha tendenza a presentarsi con manifestazioni incomplete o sfumate, precedendo anche di alcuni anni quella conclamata (l'exitus del paziente), sopravviene per gli effetti dovuti alle sostanze che il tumore produce e non a causa della neoplasia; clinicamente la sindrome correlata è caratterizzata dalla triade flushing cutaneo, diarrea e malattia valvolare cardiaca, più o meno associata ad altri sintomi come avitaminosi, dispnea sibilante, ipotensione parossistica o telengectasie, fino alle forme più evolute di cachessia neoplastica da malassorbimento o di epatomegalia e crisi da carcinoide da necrosi metastatica dei noduli epatici. Queste condizioni si presentano frequentemente con disturbi episodici (crisi brusche) talvolta favorite da fattori scatenanti da iperaccumulo aminico nell'organismo (stress, alimenti a notevole contenuto di amine come il vino e formaggi fermentati, psicofarmaci antidepressivi). In proposito, da un punto di vista fisiopatologico, la sintomatologia è da mettere in relazione alla significativa secrezione della serotonina (5-idrossitriptamina o 5-HT derivante dalla conversione intracellulare del triptofano a 5-idrossitriptofano o 5HTP), della bradichinina o di altre sostanze da parte del carcinoide, che determina un incremento della concentrazione ematica di serotonina e della secrezione dell'acido 5-idrossiindolacetico (5-HIAA), suo catabolita urinario.

Nel caso specifico a localizzazione gastrointestinale, questo meccanismo di liberazione ormonale è più frequente nelle forme neoplastiche ad 'attiva' attività secernente ovvero in quei tumori localizzati prossimalmente, tenue mesenteriale, rispetto a quelli dislocati distalmente, colon e retto (rispettivamente il 30-60% contro lo zero virtuale di quelli coloretali); di solito, nessun effetto generale della serotonina in teoria compare se non ci sono localizzazioni epatiche, in quanto l'alterata funzionalità del fegato metastatico non permette la metabolizzazione e l'inattivazione della serotonina stessa.

Nei pazienti con caratteristiche cliniche di sindrome, oppure nelle forme subdolamente aspecifiche ma 'sospette', l'accertamento diagnostico si basa sia sul dosaggio della 5-HT nel sangue intero (livello plasmatico e piastrinico), sia, preferibilmente, sulla valutazione dell'incremento del 5-HIAA (significatività diagnostica se > 15 mg nelle 24 ore), verificando nel contempo l'assenza di sostanze che possano alterare l'utilità del test (elevazione dei livelli del marcatore per ingestione di banane, ananas, kiwi, noci, prugne, avocados, paracetamolo, antidepressivi antiMAO, o riduzione degli stessi livelli nel caso

di somministrazione di aspirina o levodopa); un ulteriore parametro di valutazione è rappresentato dalla Cromogranina A, determinante aggiuntivo espresso anche nelle forme clinicamente silenti (ricordiamo che la sua determinazione è comune anche per altri tumori non carcinoidi tipo il microcitoma). Una particolarità clinica è rappresentata dall'accertamento bioumorale nel sospetto di carcinoidi gastrici, dove l'esame delle urine può essere fuorviante per la mancata metabolizzazione del 5-HTP a 5-HIAA, data l'assenza della decarbossilasi intracellulare del carcinoide; in questo caso, è possibile sia eseguire il dosaggio della serotonina urinaria, che risulterà elevata per la conversione del 5-HTP in 5-HP attraverso la decarbossilasi renale, sia determinare l'incremento ematico del 5-HTP.

La diagnosi di sede, o l'eventuale staging, necessitano di procedure approfondite quali quelle ecografiche e tomografiche ad alta risoluzione per sede, endoscopiche, ecocardiografiche e scintigrafiche ossee, mentre nel sospetto coinvolgimento dell'ansa ileale può risultare necessario uno studio radiologico mirato (clisma del tenue); nell'interessamento metastatico del fegato, un orientamento diagnostico più preciso lo si può ottenere eseguendo una scintigrafia, un'arteriografia selettiva o un prelievo biptico guidato. Nel tumore a sede occulta, è spesso utilizzata la scintigrafia mediante MIBG oppure mediante ocreotide dove il primo si accumula all'interno delle cellule neuroendocrine di molti carcinoidi, mentre il secondo ha una selettività specifica sui recettori della somatostatina presenti nella maggior parte di queste neoplasie.

Il trattamento efficace per questo tipo di carcinoidi è rappresentato da un approccio multidisciplinare, selezionato a seconda della gravità dei sintomi e della neoplasia. Nei pazienti con neoplasie non funzionanti di piccole dimensioni il trattamento di scelta è la resezione curativa a seconda della sede interessata (gastroenterica, bronchiale, ecc); dopo la resezione della neoplasia, i valori urinari del 5-HIAA tendono a normalizzarsi in un tempo più o meno lungo, pur permanendo, in alcuni casi, un elevato livello del catabolita urinario non correlato ad un quadro sintomatologico. In casi gastrointestinali particolari, ovvero nelle neoplasie funzionanti espressione di metastatizzazione epatica, la resezione chirurgica da sola diviene raramente risolutiva, e l'eventuale resezione del fegato, in genere, non sembra avere effetto sulla sopravvivenza ma solo sul miglioramento transitorio dei sintomi. In proposito, anche per le masse di dimensioni più aumentate, oltre alla riduzione della neoplasia per via chirurgica, una valida alternativa è rappresentata dall'embolizzazione dell'arteria epatica, con aumento della sopravvivenza e riduzione dei sintomi (90% dei pazienti); altre metodiche alternative sono l'irradiazione locale, l'infusione di chemioterapici o l'alcolizzazione delle metastasi, anche se poco responsive in relazione alla radio e chemioresistenza di queste forme tumorali.

La terapia medica, per le tipiche manifestazioni della sindrome da carcinoide, utilizza perlopiù farmaci sintomatici; tra i farmaci ad effetto inibitore, il più specifico tra tutti è l'octeotride, potente inibitore dell'increzione ormonale delle cellule carcinoidi (la posologia ideale è di 2 - 3 iniezioni sottocutanee al giorno, fino a 0.6 mg di farmaco al giorno).

In considerazione a quanto riportato, la prognosi è sempre dipendente dalla sede anatomica, dallo stadio e di malattia e dalla molteplicità delle lesioni, condizione ultima che aumenta notevolmente il rischio di svilupparne la sindrome. In proposito, a seconda dei dati della letteratura emerge che il 5-20% dei pazienti con carcinoidi presentano uno o più sintomi della sindrome da carcinoide, con una probabilità di sviluppare sintomi fortemente dipendente dal tipo e dal comportamento del tumore, in particolar modo se in fase evolutiva; se da un lato i carcinoidi bronchiali (ma anche quelli di altri siti extraintestinali come l'ovaio), i cui prodotti ormonali non sono rapidamente captati dal fegato, possono produrre la sindrome da carcinoide in assenza di metastasi nel 3.5% de casi, dall'altro i carcinoidi a sede ileale hanno una percentuale pari al 30-60% di essere associati a manifestazioni sistemiche contro l'1% di quelli a localizzazione appendicolare o addirittura contro l'assenza di manifestazioni quando la neoplasia ha una localizzazione colo-rettale. Infatti, seppur lento, è il decorso più maligno dei carcinoidi del tenue che determinano metastasi precoci ai linfonodi e al fegato (metastasi presenti nel 100% dei tumori > di 2 cm), con conseguente comparsa più frequente dei sintomi da secrezione ormonale, soprattutto quando la localizzazione è multipla.

Conclusioni

Nonostante i tumori carcinoidi rientrino in una classe di neoplasie a bassa malignità, quelli dell'intestino tenue sono neoplasie più aggressive rispetto alle altre localizzazioni. La loro sintomatologia è caratterizzata perlopiù da effetti diretti del tumore sul tratto coinvolto, manifestandosi, spesso, con una sintomatologia subdola; in alcuni casi, possono essere un reperto occasionale durante una laparotomia per altra patologia, mentre, in percentuale ridotta, possono presentarsi con manifestazioni più o meno tipiche della sindrome correlata, il più delle volte espressione di tumore avanzato a prognosi sfavorevole. Inoltre, la neoplasia dell'intestino medio si accompagna frequentemente a manifestazioni cardiache come la fibrosi endocardica valvolare. L'orientamento diagnostico necessita di un buon discernimento clinico e obiettivo dei sintomi, dell'indagine strumentale per sede e della determinazione laboratoristica per la valutazione della secrezione bioumorale dei carcinoidi funzionanti.

Nel nostro caso di reperto occasionale preso in esame, l'exeresi è solitamente 'a la demande', con resezione inte-

stinale e mesenteriale del tratto interessato e ripristino della canalizzazione intestinale secondo tecnica standard; la terapia postchirurgica, in relazione all'età della paziente, è prevalentemente medica mediante somministrazione di octeotride, mentre il follow up è stato programmato a 4 mesi, con rivalutazione clinica, bioumorale e strumentale (ecografia epatica, radiografia del torace, scintigrafia ossea, ecocardiografia color doppler). Infine, per quanto riguarda l'ipotesi patogenetica del caso riportato, noi riteniamo che la stenosi serrata sincrona del tratto ileale sia da imputare ad un elevato effetto fibrotico in più punti del tenue, determinato dall'azione biologica locale della sostanza liberata dal tumore carcinoide (5-HT), con conseguente iniziale retrazione mesenteriale, invasione transmurale e deformazione intestinale, con iniziale aggressività da coinvolgimento linfonodale.

Riassunto

Gli AA riportano un caso di un tumore carcinoide intestinale. Le conoscenze delle specifiche caratteristiche di questi tumori consentono un approccio clinico e terapeutico mirato.

Bibliografia

- 1) Yantiss RK, Odze RD, Farraye FA, Rosenberg AE: *Solitary versus multiple carcinoid tumors of the ileum: a clinical and pathologic review of 68 cases*. Am J Surg Pathol, 2003; 27:811-17.
- 2) Patrascu T, Doran H, Belusica L, Marin I, Musat O, Crihana V, Radu C: *Small bowel tumors: peculiarities of diagnosis and evolution*. Chirurgia, 2002; 97:133-38.
- 3) Pitiakoudis M, Koukourakis M, Giatromanolaki A, Tsaroucha AK, Polychronidis A, Simopoulos C.: *Phytobezoars as a cause of small bowel obstruction associated with a carcinoid tumor of the ileocecal area*. Acta Chir Jugosl, 2003; 50:131-33.
- 4) Johnson AM, Harman PK, Hanks JB: *Primary small bowel malignancies*. Am Surg, 1985; 51:31.
- 5) Wheeler MH, Maddox P, Maddineni S, Jordan S, Amer K, Butchart E: *Surgical treatment of carcinoid tumours*. Przegl Lek, 2000; 57:95-97.
- 6) Imtiaz KE, Monteith P, Khaleeli .: *Complete histological regression of metastatic carcinoid tumour after treatment with octreotide*. Clin Endocrinol, 2000; 53:755-58.
- 7) Maccioni F, Almberger M, Bruni A, Parlanti S, Marini M.: *Magnetic resonance imaging of an ileal carcinoid tumor. Correlation with CT and US*. Clin Imaging, 2003; 27:403-7.
- 8) Szilvas A, Szekely G, Szilvasi I, Sagi S, Jakab F. *The important of follow-up examinations in patients with carcinoid tumor*. Hepatogastroenterology, 2003; 50:1452-453.
- 9) Russo A, Buccianelli E, Aloise F, Veltroni A: *Malignant carcinoid of the last ileal ansa. Report on 2 consecutive clinical cases*. Min Chir, 2002; 57:203-11.