

Occlusione intestinale da carcinoide ileale



Ann. Ital. Chir., 2008; 79: 457-461



Giuseppe Marzocca, Edda Caputo, Fabrizio Varrone, Marianna Lo Gatto, Barbara Rocchi, Salvatore Polito, Franca Sorbellini.

Dipartimento di Chirurgia Generale e Specialità Chirurgiche

Azienda Ospedaliera Universitaria "Santa Maria alle Scotte", Siena

Cattedra di Chirurgia Generale e U.O. di Chirurgia Gastroenterologica (Primario: Prof. G. Marzocca), dell'Università degli Studi di Siena, Siena

Intestinal occlusion by ileal carcinoid

OBJECTIVE: *Ileal carcinoids diagnosis, generally, is late because patients have aspecific symptoms.*

MATERIAL OF STUDY: *The two cases described presented for a long time peristaltic abdominal pains, vomit episodes and reduction of weight, with negativity of radiologic reports. The first diagnosis was adhesional syndrome produced by previous abdominal surgical operation; just emergency surgical operation executed for intestinal occlusion noticed carcinoids, located into the distal ileum, which infiltrated muscular wall and interested regional lymphonodes.*

RESULTS: *Ileal carcinoids diagnosis, generally, takes place during emergency laparotomy for intestinal occlusion which is the most frequent complication of this tumor. At the moment of diagnosis the tumor presents an advanced stage of evolution.*

DISCUSSION: *Ileal carcinoids behave malignant because of their biologic aggressiveness and because of at the moment of diagnosis they present an advanced stage of evolution. Symptomatology is aspecific, just a carcinoid syndrome could addressed clinical diagnosis, but this is an rare event and however it needs of liver metastases to appear. In case there is an clinical suspect scintigraphy with Octreoscan can locate tumor and metastases.*

CONCLUSIONS: *Surgical treatment of ileal carcinoids is based on large resections en bloc. Ileal carcinoids survival to 5 years is estimated inferior to 60% after surgical treatment.*

KEY WORDS: Ileal carcinoid, Intestinal occlusion

Introduzione

I tumori neuroendocrini (NET) sono neoplasie ubiquitarie relativamente rare che derivano dal sistema neuroendocrino, una popolazione di cellule ubiquitaria, non omo-

genea sotto il profilo morfologico e funzionale, la cui origine è ancora dibattuta. Tale sistema è chiamato APUD (Amine Precursors Uptake and Decarboxylation) per sottolineare la capacità comune a queste cellule di produrre peptidi con attività biologiche, da precursori aminici.

La classificazione generale dei tumori neuroendocrini comprende le due categorie maggiori dei NET ben differenziati e dei NET scarsamente differenziati. I tumori neuroendocrini ben differenziati sono stati tradizionalmente definiti come carcinoidi¹. La letteratura internazionale riporta circa 35.000 tipi di NET, di cui il 70-80% a localizzazione gastroenteropancreatica (GEP), il 10-20% interessa il distretto respiratorio, meno del 10% è localizzato in altri distretti (mediastino, gonadi).

Pervenuto in Redazione Giugno 2006. Accettato per la pubblicazione Luglio 2008.

Per corrispondenza: Prof. Giuseppe Marzocca, Dipartimento di chirurgia generale e specialità chirurgiche, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese "Santa Maria Alle Scotte", viale Bracci, 53100 Siena (e-mail: marzocca@unisi.it).

I NET dell'intestino medio (digiuno distale, ileo, colon destro e appendice) sono generalmente rappresentati da carcinoidi costituiti da cellule enterocromaffini produttori di serotonina, sostanza P e una serie di fattori di crescita.

In questo lavoro presentiamo due casi clinici giunti alla nostra osservazione nel periodo compreso tra il 1999 e il 2004, emblematici della problematica riguardante l'inquadramento diagnostico, e l'occlusione intestinale come complicanza più frequente di tali neoplasie.

Materiale e metodo

Il primo caso clinico è quello di M.S. una donna di 77 anni che lamentava la comparsa, da circa quattro mesi, di una sintomatologia caratterizzata da episodi ricorrenti di dolori addominali peristaltici associati a nausea e vomito, e calo ponderale di 5 kg. All'anamnesi, di rilevante, la paziente riferiva pregressi interventi chirurgici di appendicectomia, colecistectomia ad isteroannessiectomia bilaterale. Gli esami ematochimici, l'Rx del torace e l'ECG risultavano nella norma. Un Rx tenue frazionato mostrava la riduzione del lume di alcune anse del tenue ileale prossimale e medio "da riferire ad aderenze multiple". L'esame endoscopico del colon mostrava la presenza di malattia diverticolare. La paziente venne dimessa con terapia medica e diagnosi di sindrome aderenziale addominale in malattia diverticolare del colon. A distanza di pochi giorni dalla dimissione la paziente è stata nuovamente ricoverata presso la nostra unità operativa per occlusione intestinale. La diretta dell'addome dimostrava la presenza di livelli digiunali con assenza di meteorismo colico da ileo meccanico. Fu posta l'indicazione all'intervento chirurgico di viscerolisi per sindrome aderenziale. All'intervento chirurgico l'esplorazione dei visceri addominali evidenziava, oltre la presenza di aderenze multiple, una triplice localizzazione negli ultimi 50 cm dell'ileo distale di una neoformazione che fu biopsiata per esame istologico estemporaneo con referto di tumore carcinoidale. Fu effettuata un'ampia resezione segmentaria ileale con il relativo mesentere. Il decorso postoperatorio si è svolto regolarmente e la paziente è stata dimessa in X giornata. L'esame istologico definitivo confermava la presenza di un tumore carcinoidale che infiltrava a tutto spessore la parete, con infiltrazione neoplastica di 10 linfonodi su 15. I successivi controlli clinici e radiologici risultarono negativi. A distanza di quattro anni la paziente giunge nuovamente alla nostra osservazione per un quadro di subocclusione: la TC addome rileva una carcinosi peritoneale che spiega la sintomatologia, e la presenza di localizzazione epatiche secondarie. All'anamnesi la paziente riferiva un ricovero, datato cinque mesi prima, in un reparto medico, durante il quale venivano riscontrate metastasi epatiche multiple trattate con octreotide. Attualmente la paziente è in trattamento in oncologia medica con Cisplatino ed Etoposide.

Il secondo è il caso di B.P. una donna di 73 anni che presentava da quattro anni una sintomatologia consistente in dolori crampiformi che insorgevano in sede periumbelicale e si irradiavano verso la fossa iliaca destra, vomito, e negli ultimi mesi un calo ponderale di 6 kg; all'anamnesi si rilevava un intervento di colecistectomia per empiema della colecisti. Per tale sintomatologia è stata ricoverata più volte ed è stata sottoposta a diverse indagini diagnostiche radiologiche, endoscopiche ed ecografiche che risultavano sempre negative. La paziente veniva quindi dimessa con diagnosi di sindrome aderenziale in soggetto ansioso-depresso con somatizzazione dell'ansia. In seguito ad un episodio acuto di occlusione intestinale la paziente veniva sottoposta ad intervento chirurgico per lisi di aderenze. All'apertura del peritoneo si constatava la presenza di numerose e tenaci aderenze, in prevalenza ileo-omentali, dovute al pregresso intervento di colecistectomia. Nel terzo distale dell'ileo esisteva una stenosi serrata completa del viscere con ispessimento del meso e presenza di linfonodi marginali ileali. Veniva effettuata una resezione di circa 50 cm di ileo e relativo mesentere associando una linfadenectomia dei linfonodi dell'arteria ileocolica. Uno di questi linfonodi veniva inviato per l'esame istologico estemporaneo che dava una risposta di linfadenite iperplastica. L'esame istologico mise in evidenza una infiltrazione a tutto spessore della parete intestinale da parte di un tumore carcinoidale. La paziente è stata dimessa in VIII giornata dopo un regolare decorso postoperatorio. Attualmente le sue condizioni di salute sono buone ed i controlli effettuati sono negativi.

Discussione e Commento

I NET a sede GEP originano dalle cellule enterocromaffini di Kulchitzky presenti nelle cripte delle ghiandole di Lieberkühn; essi rappresentano il 2% di tutti i tumori diagnosticati in tale sede, in particolar modo i più frequenti sono quelli a sede appendicolare, seguiti da quelli digiuno-ileali, colon-rettali ed infine gastrici. Sebbene tutti i carcinoidi siano potenzialmente tumori maligni, la loro aggressività biologica è correlata con la sede primitiva di insorgenza, la profondità dell'infiltrazione parietale, le dimensioni del tumore e l'istotipo²; inoltre sembra esserci anche una correlazione tra alterazione genetica alla base del tumore e malignità del tumore stesso, infatti è stato dimostrato che nel 69% dei carcinoidi ileali vi è la delezione di un allele del cromosoma 18³.

I carcinoidi appendicolari e rettali in genere sono piccoli (<1 cm), solitari, benigni e metastatizzano raramente; inoltre essi vengono diagnosticati precocemente in corso di appendicectomia o colonscopia rendendo la prognosi ancora più favorevole⁴. I carcinoidi ileali invece, nel 90% dei casi, si comportano come tumori maligni, sono spesso multicentrici, infiltrano a tutto spessore la

parete muscolare e al momento della diagnosi sono spesso presenti metastasi linfonodali ed epatiche, specie se maggiori di 2 cm di diametro. L'analisi istopatologica nelle forme scarsamente differenziate è sufficiente a predire la prognosi assai cattiva (paragonabile a quella del carcinoma a piccole cellule del polmone); incerta la prognosi nelle forme ben differenziate.

Generalmente i tumori digiuno-ileali vengono diagnosticati in corso di intervento chirurgico per una complicanza o per un'altra patologia; questa situazione è correlata sia all'assenza di una sintomatologia specifica e precoce, sia alle difficoltà diagnostiche che la localizzazione tumorale in tale sede comporta. Inizialmente possono essere presenti alterazioni dell'alvo, dispepsia, dolenzia addominale crampiforme. L'evoluzione tumorale molto spesso si complica con un episodio acuto di occlusione intestinale meccanica, che si può verificare per un meccanismo di inginocchiamento dell'ansa intestinale coinvolta o più sovente per stenosi del lume; questi eventi sembrano essere causati più che dal tumore, che ha comunque dimensioni modeste, dalla vivace reazione fibroblastica promossa dalla serotonina prodotta dal carcinoide, con conseguente fibrosi e retrazione del mesentere. Rappresentativi a tal proposito sono i casi di occlusione da carcinoide ileale da noi riportati: i sintomi presentati dai pazienti sono stati interpretati in prima istanza come sindrome aderenziale, visti i pregressi interventi chirurgici addominali.

In alcuni pazienti con carcinoide ileale che presentavano invasività locale, metastasi epatiche e sindrome da carcinoide, è stata riscontrata una sclerosi vascolare dei vasi mesenterici imputabile anche questa all'attività della serotonina, causa di un'angina addominale i cui sintomi erano il caratteristico dolore postprandiale ed episodi di subileo a livello dei segmenti intestinali ischemici ⁵.

Gli ormoni increti dai carcinoidi possono causare manifestazioni cliniche che si configurano nella sindrome da carcinoide, precedentemente menzionata, caratterizzata da: disturbi neurovegetativi quali flushes cutanei e cianosi evidente, sudorazione, tachicardia, cefalea, rialzi pressori; ipermotilità intestinale con diarrea di tipo secretorio, dolore addominale crampiforme, nausea, vomito; broncospasmo e dispnea. Tale sintomatologia compare in forma accessoriale e può essere scatenata da differenti stimoli. La sostanza maggiormente prodotta dal carcinoide, e principalmente responsabile della sintomatologia, è la serotonina che viene in gran parte inattivata a livello epatico ad acido 5-idrossindolacetico (5-HIAA); pertanto la sindrome da carcinoide è un'evenienza non frequente e spesso tardiva che si manifesta quando il tumore ha già dato metastasi epatiche.

Gli esami bioumorali da eseguire quando vi è un sospetto clinico di tumore carcinoide, sono il dosaggio ematico della enolasi neurono-specifica (NSE), della cromogranina A e la determinazione della concentrazione urinaria dell'acido 5-HIAA nelle 24 ore; questi dosaggi sono utili anche nel follow-up clinico del paziente per verifi-

care la eventuale presenza di residui tumorali dopo il trattamento chirurgico, la presenza di metastasi e la risposta di queste alla terapia.

In assenza di una sindrome da carcinoide, la diagnosi dei carcinoidi del piccolo intestino è estremamente difficile: anche in presenza di una sindrome sub-occlusiva o occlusiva o di una emorragia digestiva la diagnostica per immagini non riesce in molti casi a documentare la lesione, e la diagnosi spesso si ottiene in corso di laparotomia d'urgenza per l'occlusione intestinale o per il sanguinamento.

L'esame radiologico del tenue frazionato risulta l'indagine strumentale più affidabile, riuscendo a dimostrare nella maggior parte dei casi difetti di riempimento, segmenti stenotici con dilatazione dei tratti a monte, dislocazione e compressione delle anse. L'ecografia, la TC addominale e la RM sono di scarso ausilio a causa delle piccole dimensioni del tumore; solo in fase avanzata è possibile evidenziare i carcinoidi intestinali con tali indagini, quando la fibrosi del mesentere produce retrazione, rigidità, fissazione ed attorcigliamento delle anse intestinali, e valutare quindi l'estensione del tumore a livello del mesentere stesso, dello spazio retroperitoneale e del fegato. L'angiografia selettiva della arteria mesenterica superiore, nei carcinoidi in fase avanzata, può evidenziare un cambiamento di calibro o un'occlusione dei rami di quest'arteria che, assieme alla vena mesenterica superiore, può essere intrappolata dalla fibrosi del tumore. La scintigrafia dei recettori della somatostatina con Octreoscan ha notevolmente migliorato l'imaging dei tumori neuroendocrini, essa consente di localizzare sia i tumori primitivi sia quelli metastatici non ancora identificabili con altre tecniche di imaging. La sensibilità dell'Octreoscan va dall'80 al 90% ⁶.

La videoendoscopia capsulare è un'importante innovazione diagnostica strumentale che fornisce immagini ad alta risoluzione della mucosa del tenue; il suo impiego ha consentito di individuare patologie del piccolo intestino in pazienti con sanguinamenti gastrointestinali che risultavano negativi alla EGD e alla colonscopia. Tuttavia tale tecnica, introdotta da pochi anni, è disponibile solo in alcuni centri diagnostici ⁷.

L'occlusione intestinale da carcinoide richiede un intervento chirurgico d'urgenza, con resezione intestinale più o meno ampia in relazione alla sede della neoplasia, alla sua grandezza, alla sua estensione locale e alla eventuale presenza di metastasi.

Un'alta percentuale (fino al 70%) dei carcinoidi del digiuno e dell'ileo presentano al momento della diagnosi una invasività locale, un interessamento linfonodale e metastasi epatiche; pertanto tali tumori dovrebbero essere trattati con ampie resezioni segmentarie associate ad asportazione a cuneo del mesentere e linfadenectomia loco-regionale, indipendentemente dalle dimensioni del tumore primitivo. Talvolta si può presentare un problema tecnico nell'asportazione dei carcinoidi digiuno-ileali a causa della fibrosi e della retrazione del mesentere, è

importante un'attenta valutazione di queste difficoltà per evitare una resezione maggiore di quanto necessario, che potrebbe generare una sindrome da intestino corto.

Le metastasi epatiche possono essere trattate con chirurgia resettiva in meno del 10% dei casi, e comunque la resezione chirurgica delle metastasi epatiche è da considerarsi un intervento oncologicamente palliativo poiché la permanenza di neoplasia residua dopo resezione è la regola; tuttavia l'intervento chirurgico può limitare la gravità della sintomatologia paraneoplastica e migliorare la prognosi con un allungamento della sopravvivenza. Quando non è possibile l'approccio chirurgico le metodiche cito-riduttive disponibili sono: l'embolizzazione dell'arteria epatica, la chemioembolizzazione, l'alcoldizzazione percutanea, la crioterapia e la termocoagulazione mediante radiofrequenza.

La chemioterapia ha un'azione limitata sulle localizzazioni secondarie da carcinoidi in quanto si tratta di tumori ben differenziati con un basso indice proliferativo.

Le metastasi e la sintomatologia paraneoplastica vengono trattate con gli analoghi sintetici della somatostatina quali l'octreotide, il lanreotide e l'octastatina, da soli o associati ad interferone alfa ⁸.

I tumori neuroendocrini digiuno-ileali hanno una prognosi peggiore rispetto a quella di altri tratti del tubo digerente, con una sopravvivenza a 5 anni dopo exeresi chirurgica inferiore al 60%, sia per una loro maggiore aggressività biologica, sia per una maggiore difficoltà ad effettuare una diagnosi precoce.

Conclusioni

La diagnosi di carcinoide ileale ad oggi è ancora tardiva. Questo si verifica a causa della sintomatologia aspecifica e tardiva: i nostri casi clinici hanno presentato solo nell'ultimo periodo dolori addominali peristaltici, vomito e calo ponderale, in un quadro di sub-occlusione intestinale, che non ci hanno permesso un corretto e precoce inquadramento diagnostico; ma il fattore determinante una così tardiva diagnosi è stata la mancanza di una diagnostica strumentale che abbia consentito di individuare direttamente e in fase iniziale le lesioni neoplastiche localizzate nel piccolo intestino. L'introduzione recente della videoendoscopia capsulare consente di superare tali difficoltà diagnostiche, tuttavia la sua diffusione è ancora limitata ad alcuni centri diagnostici.

Il carcinoide ileale viene diagnosticato agevolmente quando è presente una sindrome da carcinoide, ma questa oltre ad essere un'evenienza rara implica la presenza di metastasi epatiche.

Solo in fase avanzata, quando si realizza un vero e proprio quadro di occlusione intestinale che è la complicanza più frequente del carcinoide ileale, la laparotomia esplorativa in corso di intervento chirurgico d'urgenza permette di individuare la presenza di masse neoplastiche, singole o multiple. La diagnosi tardiva è un ulte-

riore fattore determinante la prognosi peggiore del carcinoide ileale che presenta un'intrinseca aggressività biologica, con una sopravvivenza a 5 anni dopo exeresi chirurgica inferiore al 60%. Ricordiamo inoltre l'importanza del follow-up dei pazienti trattati chirurgicamente, avvalendosi di esami ematochimici, quali il dosaggio della NSE e della cromogranina A, e di esami strumentali, in particolar modo la scintigrafia con Octreoscan, per individuare eventuali localizzazioni secondarie. Queste possono essere trattate con tecniche cito-riduttive chirurgiche e non e con terapia ormonale per migliorare la qualità di vita dei pazienti e allungarne la sopravvivenza.

Riassunto

OBIETTIVO: I carcinoidi ileali in genere sono diagnosticati tardivamente per l'assenza di una sintomatologia specifica e di tecniche di imaging che consentano di identificare il tumore.

MATERIALE DI STUDIO: Vengono riferiti due casi clinici che presentavano da tempo dolori addominali crampiformi, episodi di vomito e calo ponderale con indagini diagnostiche negative. In prima istanza era stata formulata diagnosi di sindrome aderenziale da pregressi interventi chirurgici addominali; solo l'intervento chirurgico d'urgenza per l'instaurarsi di un quadro di occlusione intestinale ha rilevato la presenza di masse neoplastiche a livello dell'ileo distale infiltranti la parete muscolare e i linfonodi regionali.

RISULTATI: La diagnosi dei carcinoidi ileali viene effettuata generalmente in corso di laparotomia d'urgenza per occlusione intestinale che è la complicanza più frequente di tale tumore.

Al momento della diagnosi il tumore si presenta in una fase avanzata.

DISCUSSIONE: I carcinoidi ileali si comportano come tumori maligni in quanto hanno una intrinseca aggressività biologica e al momento della diagnosi si presentano già in fase avanzata. La sintomatologia è aspecifica, solo una sindrome da carcinoide potrebbe indirizzare clinicamente la diagnosi, ma questa evenienza è rara e implica la presenza di metastasi epatiche. In presenza di un sospetto clinico ci si può avvalere della scintigrafia con Octreoscan per localizzare il tumore e valutare la sua estensione.

CONCLUSIONE: Il trattamento chirurgico dei carcinoidi ileali richiede ampie resezioni en bloc, indipendentemente dalle dimensioni del tumore primitivo.

Per tali tumori è stimata una sopravvivenza a 5 anni dopo exeresi chirurgica inferiore al 60%.

Bibliografia

- 1) Heymann MF, Joubert M, Nemeth J et al.: *Prognostic and immunohistochemical validation of the Capella classification of pan-*

- creatic neuroendocrine tumors: An analysis of 82 sporadic cases. *Histopathology*, 2000; 36:421-32.
- 2) Solcia E, Cappella C, Fiocca R et al.: *Disorders of the endocrine system*. In: Ming SC, Goldman H (eds): *Pathology of the gastrointestinal tract*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1998; 295:22.
- 3) Wang GG, Yao JC, Worah S, White JA, Luna R, Wu TT, Hamilton SR, Rashid A: *Comparison of genetic alterations in neuroendocrine tumors: frequent loss of Chromosome 18 in ileal carcinoid tumors*. *Mod Pathol*, 2005; 18(8):1079-87.
- 4) Kianmanesh R, O'toole D, Suavanet A, Ruzsiewicz P, Belghiti J: *Surgical treatment of gastric, enteric and pancreatic endocrine tumors Part 1. Treatment of primary endocrine tumors*. *J Chir (Paris)*, 2005; 142(3):132-49.
- 5) de Vries H, Wijffels Rt, Willemse PH, Verschuere RC, Kema IP, Karrenbeld A, Prins TR, de Vries EG: *Abdominal Angina in Patients with a Midgut Carcinoid, a Sign of Severe Pathology*. *World J Surg*, 2005; Aug 11.
- 6) Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Oei HY, et al.: *Somatostatin-receptor scintigraphy in gastroenteropancreatic tumors*. *Ann NY Acad Sci*, 1994; 733:416-24.
- 7) Garcia-Compean D, Gonzalez JA, Gonzalez EG, Perez LE, Saldana G, Garza HM: *Ileal carcinoid tumor manifesting as gastrointestinal hemorrhage and diagnosed with capsule endoscopy: Case report*. *Rev Gastroenterol Mex*, 2005; 70(2):164-68.
- 8) Hofland LJ, Koetsved D, Waaijers M et al.: *Relative potencies of the somatostatin analogs octreotide, BIM-23014 and RC-160, on the inhibition of hormone release by cultures human endocrine tumor cells and normal rat anterior pituitary cells*. *Endocrinology*, 1994; 134:301-06.

