Chylózní ascites jako závažná komplikace neuroendokrinního tumoru ilea – kazuistika

Chylous Ascites as a Serious Complication of the Neuroendocrine Tumor of Ileum – Case Report

Matějka V. M.¹, Fiala O.¹, Tupý R.², Holubec L.¹, Fínek J.¹

¹ Onkologické a radioterapeutické oddělení, FN Plzeň

² Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN Plzeň

Souhrn

Východiska: Chylózní ascites je velmi vzácná komplikace neuroendokrinního tumoru gastrointestinálního traktu. Mechanismus jeho vzniku je dvojitý. Jednak mechanickou obstrukcí nádorovými hmotami a jednak fibrotizací okolní tkáně z důvodu nadprodukce serotoninu. Jeho přítomnost velmi omezuje léčebné možnosti. **Případ:** Popisujeme případ 66letého muže trpícího recidivujícími průjmy a ascitem. V rámci diagnostiky byla zjištěna elevace nádorového markeru chromograninu A a odpadu kyseliny hydroxyindolové (5-HIOK) do moči. Následně provedená celotělová scintigrafie octreoscanem potvrdila mnohožilový proces se zvýšenou hustotou somatostatinových receptorů ve stěně ilea, rektosigmatu, lymfatických uzlin retroperitonea, mezenteria a levého nadklíčku. V lymfatické uzlině nadklíčku, která byla exstirpována, byla zastižena metastáza neuroendokrinního tumoru. Zahájení cytostatické léčby bylo opakovaně komplikované recidivou masivního chylózního ascitu. Pacient podstoupil pouze jednu sérii paliativní chemoterapie. Další postup byl opět komplikován chylózním ascitem, pro který byl hospitalizován na spádovém interním oddělení, a pacient umírá čtyři měsíce od stanovení diagnózy. **Závěr:** Chylózní ascites je velmi raritní komplikací neuroendokrinního tumoru gastrointestinálního traktu. Je nejen známkou špatné prognózy pacienta, ale také komplikací, která ztěžuje podání systémové léčby.

Klíčová slova

kazuistika – neuroendokrinní tumory – chylózní ascites – karcinoidový syndrom

Summary

Background: Chylous ascites is a rare complication of the gastrointestinal neuroendocrine tumor. There are two mechanisms of its origin: mechanical obstruction by the tumor mass and fibrosis of the surrounding tissue due to overproduction of serotonin. Its presence restricts treatment options. **Case:** We report a case of 66-year old man suffering from recurrent diarrhoea and ascites. We found elevated tumor marker Chromogranin A and elevation of hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) in the urine. A subsequent whole-body scintigraphy scan by octreoscan confirmed multinodal process with increased somatostatin receptors activity in the wall of the ileum, rectosigmoidum, lymph nodes of the retroperitoneum and mesenterium and left supraclavicular area. We performed biopsy from the lymph node of supraclavicular area, and there was metastasis of the neuroendocrine tumor. Start of cytostatic therapy was repeatedly complicated by recurrent massive chylous ascites. The patient underwent only one series of palliative chemotherapy. Another procedure was again complicated by chylous ascites that caused hospitalization at the internal department, and the patient died four months after diagnosis. **Conclusion:** Chylous ascites is a very rare complication of gastrointestinal neuroendocrine tumor. It is not only a marker of poor prognosis, but also a complication that makes systemic treatment very difficult.

Key words

case report – neuroendocrine tumors – chylous ascites – malignant carcinoid syndrome

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

MUDr. Vít Martin Matějka

Onkologické a radioterapeutické
oddělení
FN Plzeň
alej Svobody 80
340 60 Plzeň
e-mail: matejkavm@fnplzen.cz

Obdrženo/Submitted: 25. 5. 2013

Přijato/Accepted: 27. 6. 2013

Úvod

Neuroendokrinní tumory jsou zhoubné nádory vycházející z buněk difuzního neuroendokrinního systému (DNES), dříve také nazývaného APUD-systém (amine precursor uptake and decarboxylation system). Přestože se vyskytují v různých lokalizacích, nejčastějším místem jejich nálezu je gastrointestinální trakt. V této lokalizaci postihuje cca 75–80 % pacientů. Incidence neuroendokrinního tumoru GITu se udává kolem 2 případů/100 000 obyvatel/rok, což tuto patologickou jednotku řadí mezi velmi vzácná nádorová onemocnění [1].

Ojedinelé případy nádorových onemocnění GITu, která se vyznačovala odlišnou morfoloickou i klinickou charakteristikou od převážné většiny, byly poprvé popsány již v 19. století. Název karcinoid (karcinomu podobné) byl poprvé použit německým patologem Oberndorferem roku 1907 v souborné práci popisující nezvyklé nádory střeva [2]. Hlavními znaky odlišujícími tyto nálezy od převážné většiny malignit GIT jsou solidní,

trabekulární, popřípadě pentlicovité formace buněk a relativně neagresivní růst tumoru [1,3]. Dnes je používána klasifikace WHO 2010, která dělí neuroendokrinní tumory takto: 1. neuroendokrinní tumor (G1, G2), 2. neuroendokrinní karcinom (G3) a 3. smíšený adenoneuroendokrinní karcinom (MANEC) [3,4].

Mezi hlavní komplikace neuroendokrinních tumorů patří karcinoidový syndrom způsobený nadprodukcí biogenních aminů (zejména serotoninu). Typickými příznaky tohoto syndromu jsou flush, průjmy, astmatické záchvaty a srdeční selhávání jako důsledek postižení endokardu a chlopenního systému srdce. Ascites je u neuroendokrinních tumorů relativně častou komplikací hlavně při lokálně pokročilém onemocnění či vzdálené generalizaci. V drtivé většině jde o ascites serózní [5,6]. Naproti tomu chylózní forma ascitu je komplikací velice vzácnou. Ve světové literatuře bylo doposud popsáno pouze 17 případů [7–21]. V této kazuistice popisujeme případ pacienta s neuroendokrinním tumorem ilea komplikovaným masivním recidivujícím chylózním ascitem, který byl léčen na našem pracovišti.

Popis případu

Pacient, 66letý muž, byl v červenci 2012 přijat na interní oddělení k vyšetření asi rok trvajících průjmů a hmotnostního úbytku cca 8 kg za posledních šest měsíců. V rodinné anamnéze byl stran nádorových onemocnění pozitivní pouze nález otce, který zemřel na karcinom plic ve věku 50 let. V osobní

anamnéze dominoval infarkt myokardu (10/2004) a léčená arteriální hypertenze. Pacient udával tři roky abstinenci, do té doby pil pravidelně několik piv denně a stále, přes 40 let, kouřil asi 20 cigaret denně.

Ve vstupní laboratoři byla zachycena mírná leukocytóza a elevace CRP. Screeningové RTG vyšetření plic neprokázalo významný patologický nález, ale USG břicha potvrdilo klinicky suspektní ascites, bez patologického korelátu na nitrobrěšních orgánech. Při neznámé etiologii ascitu bylo doplněno CT vyšetření břicha (19. 7. 2012), které konfirmovalo nález ascitu a dále zachytilo zesílení stěny žaludku a rekta a hyperdenzní uzel ve stěně kličky ilea. Dalším nálezem byly zvětšené uzliny v retroperitoneu patologického vzhledu.

Po vyloučení infekční etiologie přetrvávajících vodnatých průjmů bylo provedeno kolonoskopické vyšetření (23. 7. 2012), které nepotvrdilo patologický korelát klinických obtíží. Při vyšetření byly nalezeny a odstraněny dva polypy rektosigmatu (histologicky hyperplastický polyp a tubulární adenom s nízkým stupněm dysplazie). Během hospitalizace byla provedena jednorázová punkce ascitu v celkovém množství 5 000 ml. Jednalo se o mléčně zakalenou tekutinu charakteru chylózního transudátu (protein ve výpotku: 21,3 g/l, serum-ascites albumin gradient /SAAG/: 24 g/l), cytologicky bez průkazu maligních elementů.

Následně byl doplněn laboratorní screening nádorových markerů, který uká-

Obr. 1. ^{111}In octreoscan – zvýšená hustota somatostatinových receptorů ve stěně ilea.

Obr. 2. ^{111}In octreoscan – zvýšená hustota somatostatinových receptorů ve stěně rektosigmatu.

Obr. 3. ^{111}In octreoscan – zvýšená hustota somatostatinových receptorů v lymfatických uzlinách retroperitonea.

zal elevaci chromograninu A (145,7 ng/ml) a odpadu kyseliny hydroxyindolové v moči (5-HIOK v moči; 180,8 umol/d). Tento nález spolu s klinickými obtížemi pacienta vedl k podezření na neuroendokrinní nádor. Dále proto následovalo celotělové vyšetření scintigrafií ^{111}In octreoscanem (15. 8. 2012). Ten zachytil vícečetný ložiskový proces se zvýšenou hustotou somatostatinových receptorů ve stěně ilea (obr. 1) a rektosigmatu (obr. 2) a dále pak postižení lymfatických uzlin retroperitonea (obr. 3), mezenteria (obr. 4) a levého nadklíčku (obr. 5).

Při následné ambulantní kontrole opět recidiva ascitu s nutností punkce v množství 6 l (protein ve výpotku: 18,1 g/l, SAAG 20,7). Cytologické vyšetření opět negativní na nález maligních buněk. Na ORL klinice FN Plzeň byla provedena exstirpace maligně změněné lymfatické uzliny z levého nadklíčku (11. 9. 2012), ve které byla histologicky prokázána metastáza neuroendokrinního tumoru. U pacienta byla při inoperabilním rozsahu onemocnění indikována systémová léčba cytostatiky.

Zahájení chemoterapie se zkomplikovalo recidivou ascitu, pro kterou musela být přechodně zavedena drenáž s odsátím tekutiny v celkovém množství 12,5 l (protein ve výpotku: 11,8 g/l, SAAG 24). Následně jsme aplikovali intraperitoneálně cytostatikum carboplatin v celkové dávce 400 mg. Perzistující průjmy byly vyhodnoceny jako karcinoidový syndrom, což potvrdil okamžitý ústup potíží po zahájení léčby lanreotidem (60 mg i. m.). Systémovou léčbu jsme pro i. p. aplikaci cytostatika odložili o 14 dní.

Při další hospitalizaci pacient opět trpěl obtížemi spojenými s recidivou ascitu. Byla provedena přechodná drenáž s vydrenováním cca 13 l výpotku a následně jsme intraperitoneálně aplikovali hydrocortison v celkové dávce 200 mg. Kontrolní vyšetření ascitu potvrdilo charakter chylózního transudátu, cytologické vyšetření bylo opět bez zachytu maligních elementů. Progresi základního onemocnění potvrdila elevace sérových hladin chromograninu A (390,2 ng/ml) a CA-125 (249,0 IU/ml). Markery NSE a TPS vykazovaly fyziologické hodnoty. Ihned byla zahájena I. série pal. chemoterapie podle sché-

Obr. 4. ^{111}In octreoscan – zvýšená hustota somatostatinových receptorů v lymfatických uzlinách mesenteria.

matu Etoposid (130 mg/m² i.v. 1.–3. den) a CisDDP (45 mg/m² i.v. 2.–3. den). Vlastní podání chemoterapie pacient toleroval bez komplikací.

Přes provedenou léčbu si pacientův stav vyžádal dva týdny po propuštění z našeho oddělení hospitalizaci na spádovém interním oddělení. Důvodem byla recidiva chylózního ascitu komplikovaná zhoršením stavu pacienta ve smyslu těžké podvýživy a celkového vyčerpání organismu. S ohledem na infaustní prognózu bylo dále postupováno symptomaticky a pacient zemřel čtyři měsíce od stanovení diagnózy (8. 11. 2012).

Diskuze

Příčinou chylózního ascitu může být trauma, obstrukce střeva, infekce nebo postinfekční komplikace a v neposlední řadě také nádorového onemocnění. Chylózní ascites u pacientů s neuroendokrinním tumorem gastrointestinálního traktu je velmi raritní komplikace. Dosud byly v literatuře popsány pouze necelé dvě desítky případů [7–21].

Mechanismus vzniku chylózního ascitu je u nádorových onemocnění dvojí. Jednak mechanickým postižením lymfatické drenáže na úrovni lymfatické uzliny, nejčastěji z důvodu její infiltrace nádorem. Při druhém mechanismu se uplatňují molekulární působky, které způsobují desmoplastickou přestavbu okolí. Fibrózně změněná okolní tkáň je potom příčinou obstrukce lymfatické drenáže. Dle posledních poznatků ovlivňuje nejvíce biologickou aktivitu ve

Obr. 5. ^{111}In octreoscan – zvýšená hustota somatostatinových receptorů v lymfatické uzlině levého nadklíčku.

smyslu stimulace fibrotické přestavby serotonin [14,15].

V našem případě se s největší pravděpodobností uplatnily oba výše zmíněné mechanismy. Tuto domněnku potvrzuje jednak typická opakovaně cytologicky negativní charakteristika ascitu a jednak přítomnost zvýšeného odpadu 5-HIOK do moči svědčící pro nadměrnou produkci serotoninu [22].

Diagnóza základního onemocnění byla provedena histologicky na základě vyšetření uzliny zasažené nádorem. První podezření na tuto patologickou jednotku však bylo vysloveno při zachytu elevace jednak odpadu 5-HIOK do moči a hlavně chromograninu A. Tento peptid, známý též pod názvem parathyrinodální sekreční protein 1, se nachází v sekrečních granulech neuronů a endokrinních buněk. Je prekurzorem množství funkčních proteinů jako vasostatin, pankreastatin, catestatin a parastatin. Jeho hladina je běžně zvýšena téměř u všech pacientů s endokrinními a neuroendokrinními nádory [23]. V rámci diagnostiky v případě potíží charakteru karcinoidového syndromu má nezastupitelnou roli pro svou relativně vysokou senzitivitu [23,24].

Izolovaná elevace nádorového markeru CA-125 je popsána již u několika předchozích případů chylózního ascitu u neuroendokrinního tumoru [25]. CA-125 je senzitivní, ale nespecifický onkomarker užívaný zejména pro diagnostiku a monitoring léčebného efektu u karcinomu ovaria. Jeho elevace byly

popsány i u jiných patologických jednotek, např. u intraperitoneálních a plicních nádorů, endometriózy, jaterní cirhózy a fyziologicky pak i v průběhu těhotenství. K elevaci sérové hladiny CA-125 však dochází často u pacientů s ascitem nebo pleurálním výpotkem maligní i nemaligní etiologie v důsledku afekce mezotelu [25–28]. Na podkladě řady dostupných publikací se zdá, že hlavním producentem CA-125 jsou mezotelie, nikoli buňky vlastního tumoru. Míra elevace CA-125 pak velmi dobře koreluje s množstvím výpotku.

Závěr

Ve výše uvedené kazuistice je popsán případ pacienta s generalizovaným neuroendokrinním tumorem ilea, jehož stav byl komplikován masivním recidivujícím chylózním ascitem. Jak je patrné nejen z našeho případu, ale i z dostupné literatury (pro raritnost onemocnění a této komplikace pouze ve formě kazuistik), jedná se prakticky vždy o známku velmi špatné prognózy pacienta a navíc komplikaci, která ztěžuje jakoukoli léčebnou modalitu.

Literatura

1. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8 305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997; 79(4): 813–829.

2. Oberndorfer S. Karzinoide Tumoren des Dunndarms. *Frankfurter Z Pathol* 1907; 1: 426–430.
 3. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH et al (eds). WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4th ed. World Health Organization classification of tumours. IARC: Lyon 2010.
 4. Mandys V. Neuroendokrinní nádory trávicího ústrojí – histologická klasifikace. *Farmakoterapie* 2011; 7 (Spec. příl.): 8–11.
 5. Thorson AH. Hemodynamic changes during flush in carcinoidosis; the carcinoid syndrome. *Am Heart J* 1956; 52(3): 444–461.
 6. Feldman JM. Carcinoid tumors and the carcinoid syndrome. *Curr Probl Surg* 1989; 26(12): 835–885.
 7. Makridis C, Oberg K, Juhlin C et al. Surgical treatment of mid-gut carcinoid tumors. *World J Surg* 1990; 14(3): 377–385.
 8. Varma JS. Acute chylous ascites with carcinoid of the pancreas. *Scott Med J* 1985; 30(2): 111.
 9. Mortensen RM, Medoff J, Feldman JM. Case report: chylous ascites and carcinoid tumors: possible association of 2 rare disorders. *Am J Med Sci* 1988; 296(4): 272–274.
 10. Dumont AE, Libby N. Thoracic duct lymph in a patient with chylous ascites and carcinoid tumor. *Lymphology* 1989; 22(4): 199–201.
 11. Scully RE, Mark EJ, McNeely BU. Case records of the Massachusetts General Hospital; case 20–1986. A 68 year old man with malabsorption, chylous ascites and an intra-abdominal mass. *N Engl J Med* 1986; 314(21): 1369–1378.
 12. Sherry S. Clinical pathologic conference: diarrhea, abdominal pain, gastrointestinal bleeding, chylous ascites and an intra-abdominal tumor. *Am J Med* 1959; 26(6): 919–928.
 13. Hodgson HJF, Sharp EJ, Waxman J et al. Grand Rounds-Hammersmith Hospital. A case of chylous ascites. *BMJ* 1993; 307: 495–497.
 14. Kelly ML Jr, Butt HR. Chylous ascites: an analysis of its etiology. *Gastroenterology* 1960; 39: 161–170.
 15. Bigler D, Lublin HK. Chylous ascites. *Ugeskr Laeger* 1981; 143(9): 551.

16. Feldman JM. Carcinoid tumor and the carcinoid syndrome. *Curr Probl Surg* 1989; 26(12): 831–898.
 17. Aliaga L, Herrera F, Sarmiento C et al. Chylous ascites secondary to a carcinoid tumor. *An Med Interna* 1990; 7(8): 419–421.
 18. Kypson AP, Onaitis MW, Feldman JM et al. Carcinoid and chylous ascites: an unusual association. *J Gastrointest Surg* 2002; 6(5): 781–783.
 19. Ayers R. Chylous ascites and jejunal carcinoid: a diagnostic challenge. *ANZ J Surg* 2005; 75(7): 618–619.
 20. Warner RR, Croen EC, Zaveri K et al. A carcinoid tumor associated with chylous ascites and elevated tumor markers. *Int J Colorectal Dis* 2002; 17(3): 156–160.
 21. Portale TR, Mosca F, Minona E et al. Gastrointestinal carcinoid tumor and chylous ascites, a rare association with a poor prognosis. A case report. *Tumori* 2008; 94(3): 419–421.
 22. Modlin IM, Moss SF, Oberg K et al. Gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumours: current diagnosis and management. *Med J Aust* 2010; 193(1): 46–52.
 23. Deftos LJ. Chromogranin-A: its role in endocrine function as an endocrine and non-endocrine tumor marker. *Endocr Rev* 1991; 12(2): 181–187.
 24. Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF et al. Chromogranin A-biological fiction and clinical utility in neuroendocrine tumor disease. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(9): 2427–2443.
 25. Bergmann JF, Beaugrand M, Labadie H et al. CA 125 (ovarian tumour-associated antigen) in ascitic liver diseases. *Clin Chim Acta* 1986; 155(2): 163–165.
 26. Sevinc A, Buyukberber S, Sari R et al. Elevated serum CA-125 levels in patients with nephrotic syndrome-induced ascites. *Anticancer Res* 2000; 20(2B): 1201–1203.
 27. Sevinc A, Buyukberber S, Sari R et al. Elevated serum CA-125 levels in hemodialysis patients with peritoneal, pleural, or pericardial fluids. *Gynecol Oncol* 2000; 77(2): 254–257.
 28. Buamah P. Benign conditions associated with raised serum CA-125 concentration. *J Surg Oncol* 2000; 75(4): 264–265.

Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané dne 10. 9. 2013 v Olomouci naleznete na www.linkos.cz.