

W pracy przedstawiono niezmiernie rzadki przypadek 38-letniej kobiety z zespołem Turnera i guzem neuroendokrynnym. W obrazie klinicznym dominowały objawy niedokrwistości. W gastroskopii stwierdzono liczne polipy trzonu i dna żołądka. Rozpoznanie zespołu Turnera ustalono na podstawie badania chromosomów oraz dysfunkcji jajników. Chora była operowana z podejrzeniem raka żołądka. Ostatecznie rozpoznano wysoko dojrzały guz neuroendokrynnego żołądka (typ I rakowiaka żołądka). Na podstawie opisanego przypadku autorzy zwracają uwagę na częste współwystępowanie zespołu Turnera z nowotworami oraz na wybrane aspekty guzów neuroendokrynnych żołądka.

Słowa kluczowe: guzy neuroendokrynnego żołądka, zespół Turnera.

Guz neuroendokrynnego żołądka u kobiety z zespołem Turnera – opis przypadku

Gastric neuroendocrine tumour in a female with Turner syndrome – a case report

Zbigniew Kula¹, Wojciech Zegarski², Alicja Weishof³

¹Zakład Endoskopii, Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy

²Klinika Chirurgii Onkologicznej, *Collegium Medicum* im. L. Rydygiera, UMK w Toruniu; Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy

³Zakład Patologii Nowotworów i Patomorfologii, *Collegium Medicum* im. L. Rydygiera, UMK w Toruniu; Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy

Wstęp

Zespół Turnera (zespół Ullricha-Turnera) jest chorobą uwarunkowaną genetycznie występującą u ok. 50 spośród 100 000 kobiet rasy kaukaskiej [1]. Spowodowany jest aberracją chromosomu X. Wśród głównych objawów zespołu Turnera wymienia się niedobór wzrostu, dysgenezę gonad i nieplodność. Często stwierdza się: różne wady rozwojowe, m.in. tarczową klatkę piersiową, koślawość łokci, skrócenie czwartej kości śródreżca, nieprawidłowo ukształtowane małżowiny uszne, płetwistość szyi, wady rozwojowe nerek, wady serca, znamiona barwnikowe [1, 2]. W zespole Turnera częściej niż w ogólnej populacji występują: cukrzyca, niedoczynność tarczycy, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, nadciśnienie tętnicze, obrzęk limfatyczny, zespół złego wchłaniania, choroba trzewna, nieswoiste zapalenia jelit oraz choroby wątroby [3]. Często stwierdza się także różne nowotwory: guzy pochodzące z tkanki nerwowej, raka narządów rodnych, jelita grubego, piersi, tarczycy, raka wątrobowokomórkowego, raka płaskonabłonkowego skóry, czerniaka oraz białaczki [4–6].

W ostatniej dekadzie guzy neuroendokrynnego układu pokarmowego (ang. *gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours* – GEP NET) budzą ogromne zainteresowanie ze względu na postęp, jaki się dokonał w ich rozpoznawaniu i leczeniu [7]. Guzy te tworzą heterogenną grupę nowotworów, wywodzącą się z rozproszonych w całym organizmie człowieka komórek endokrynnych tworzących rozlany system endokrynnego (ang. *diffuse endocrine system*). Przyjmuje się, że guzy neuroendokrynnego żołądka występują w 1–2 przypadków na milion mieszkańców rocznie, co stanowi 8,7% wszystkich GEP NET [8]. W dostępnym piśmiennictwie anglojęzycznym autorzy niniejszej pracy nie znaleźli publikacji dotyczącej współwystępowania guza neuroendokrynnego żołądka i zespołu Turnera.

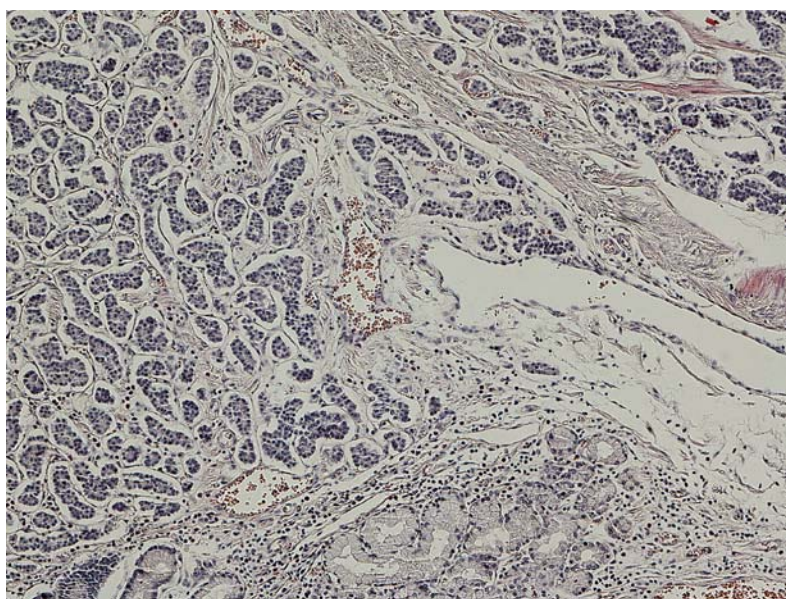
Opis przypadku

Chora, 38 lat, przyjęta do Kliniki Chirurgii Onkologicznej w celu leczenia operacyjnego, z wstępnym rozpoznaniem raka żołądka. W wieku 13 lat u chorej rozpoznano monosomię X. W badaniach dodatkowych stwierdzono kariotyp 45,X [100]/46,XX [4] (badano 104 komórki). Analiza DNA wykazała obecność fragmentu chromosomu Y (Poradnia Genetyczna Zakładu Genetyki Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie). Zespół Turnera przebiegał z dysgenezą jajników i bezplodnością. Przed przyjęciem chora była diagnozowana w Klinice Kardiologii i Chorób Wewnętrznych *Collegium Me-*

We report an extremely rare case of a 38-year-old female with Turner syndrome and gastric neuroendocrine tumour. In the clinical picture symptoms of anaemia dominated. During gastroscopy numerous small polyps of the body and fundus of the stomach were recognized. A diagnosis of Turner syndrome was made on the basis of the presence of chromosomal abnormality and ovarian failure. She was operated on the suspicion of gastric carcinoma. The final diagnosis was well-differentiated endocrine tumour (type I gastric carcinoid). On the basis of this case, we report the association of Turner syndrome with malignancies and also some aspects of gastric neuroendocrine tumours.

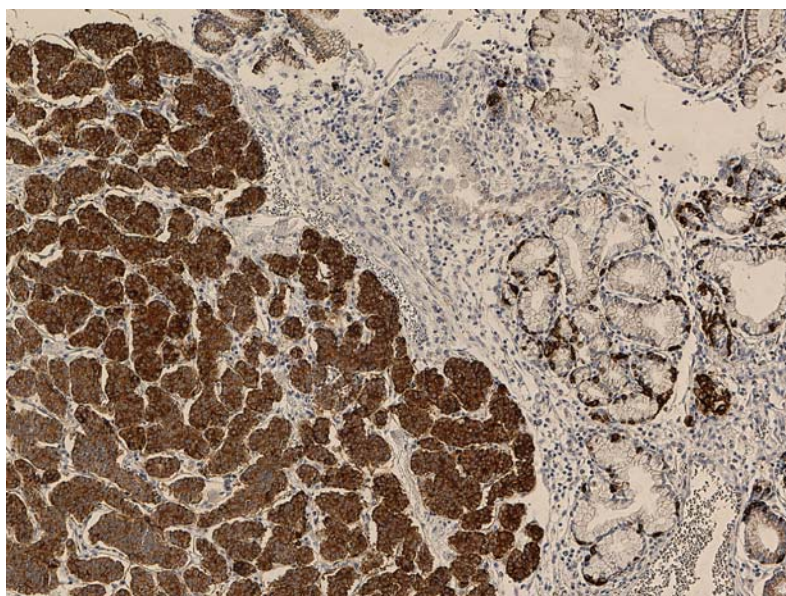
Key words: gastric neuroendocrine tumours, Turner syndrome.

dicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy UMK w Toruniu z powodu występującego od kilku miesięcy ogólnego osłabienia i męczliwości. W badaniach laboratoryjnych wykazano niedokrwistość dużego stopnia (hemoglobina 6,3 g/dl), małe stężenie żelaza (6 μ g/dl) i małe stężenie witaminy B₁₂ w surowicy (103 pg/ml). W radiogramie klatki piersiowej i badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej nie uwidoczniło się niepokojących zmian. W gastrokopii w trzonie i dnie żołądka zaobserwowano bardzo liczne polipowate wyniosłości, o średnicy do 8 mm z zagłębieniami i ubytkami na ich powierzchni. W badaniu histopatologicznym wycinków z polipów trzonu żołądka stwierdzono gruczolakoraka, natomiast w kolonoskopii odnotowano obecność przysadczystego polipa esicy o średnicy 4 mm. W badaniu histopatologicznym



Ryc. 1. Obraz mikroskopowy guza neuroendokrynnego żołądka. Barwienie HE, powiększenie 10 \times

Fig. 1. Microscopic view of gastric neuroendocrine tumor. HE staining, magnification 10 \times



Ryc. 2. Obraz mikroskopowy guza neuroendokrynnego żołądka. Pozytywny wynik badania immunohistochemicznego z synaptofizyną, powiększenie 10 \times

Fig. 2. Microscopic view of gastric neuroendocrine tumor. Positive result of immunohistochemical examination with synaptophysin, magnification 10 \times

usuniętego polipa rozpoznano gruczolaka cewkowego z dysplazją małego stopnia. W dniu przyjęcia do Kliniki Chirurgii Onkologicznej w badaniu przedmiotowym poza miernym odżywieniem i bladeścią powłok skórnych nie stwierdzono zmian. Wykonano całkowite wycięcie żołądka wraz z układem chłonnym typu D2. Okres pooperacyjny przebiegał bez powikłań. Makroskopowa ocena preparatu pooperacyjnego wykazała obecność licznych drobnych guzków o średnicy do 1 cm w trzonie i dnie żołądka. W badaniu histopatologicznym guzków rozpoznano wysoko dojrzałego guza neuroendokrynnego (ryc. 1.). W błonie śluzowej części przedodźwiernikowej i trzonu żołądka zaobserwowano cechy zanikowego zapalenia żołądka z ogniskami rozproszonych komórek neuroendokrynnych. W węzłach chłonnych krzywizny mniejszej i większej żołądka występował odczyn reaktywny. W badaniu immunohistochemicznym dodatni odczyn na chromograninę A, synaptofizynę (ryc. 2.), cytokeratynę. Antygen Ki67 występował w mniej niż 5% komórek. Chora pozostaje pod nadzorem onkologicznym po leczeniu nowotworu żołądka. W badaniach kontrolnych przeprowadzonych 6 mies. po zabiegu chirurgicznym z odchył od stanu prawidłowego stwierdzono niedokrwiłość niewielkiego stopnia. Stężenie chromograniny A w surowicy nie odbiegało od normy. Scyntygrafia z użyciem analogów somatostatyny znakowanych izotopem nie wykazała zmian.

Omówienie

W literaturze istnieją tylko pojedyncze kazuistyczne doniesienia dotyczące występowania nowotworów u kobiet z zespołem Turnera. Jedynie Hasle i wsp. [4] w kohortowych badaniach 597 kobiet znajdujących się w Duńskim Rejestrze Cytogenetycznym stwierdzili 21 nowotworów u 20 kobiet. Autorzy odnotowali 5 przypadków raka jelita grubego, po 4 przypadki raka piersi i raka skóry oraz po 1 przypadku raka płuc, jajnika, pochwy, prostaty, guza Wilmsa, przerzutów do wątroby o nieznanym ognisku pierwotnym oraz ostrej białaczki szpikowej. U jednej z kobiet obserwowano raka piersi w wieku 74 lat i raka jajnika w wieku 91 lat. Statystycznie znamienne wzrost ryzyka zachorowania dotyczył jedynie raka jelita grubego (względne ryzyko wynosiło 6,9). Autorzy nie potwierdzili wcześniejszych doniesień o zwiększonym ryzyku występowania nowotworów wywodzących się z gonad.

W ostatnich latach wzrasta wykrywalność guzów neuroendokrynnych żołądka. Prawdopodobnie niektóre z tych guzów, a zwłaszcza nisko zróżnicowane, mogły być wcześniej kwalifikowane do różnych postaci gruczolakoraka. Potwierdza to opisany przez autorów niniejszej pracy przypadek. Chociaż nazwa *rakowiak* powinna być ograniczona do nowotworów wywodzących się z komórek wydzielających serotoninę i wywodzących ze środkowego odcinka prajelita, zwyczajowo jest jeszcze używana. Praktyczne zastosowanie znajduje podział na 3 lub 4 różne typy rakowiaków żołądka różniące się etiopatogenezą, obrazem klinicznym, histopatologicznym i rokowaniem [8, 9]. Typ I, który stanowi ok. 70–80% rakowiaków żołądka, rozwija się u poniżej 1% chorych z zapaleniem zanikowym trzonu żołądka typu A i związany jest z hipergastrynemią. Typ II występuje u osób z mnogą gruczolakowatością wewnątrzwydzielniczą (ang. *multiple*

endocrine neoplasia – MEN I) oraz guzem wydzielającym gastrynę (*gastrinoma*) i dotyczy ok. 5% rakowiaków żołądka. Typ III, zwany także sporadycznym rakowiakiem żołądka, występuje u 25% chorych z NET żołądka i nie jest związany z żadną patologią błony śluzowej żołądka. Pozostałe guzy niesklasyfikowane jako typ I–III są zaliczane do typu IV [10]. Neuroendokryne guzy żołądka długo mogą nie dawać żadnych dolegliwości lub ich objawy kliniczne nie są charakterystyczne. W opisywanym przypadku dolegliwości u chorej związane były z niedokrwiłością Addisona-Biermera, która występuje u blisko połowy chorych na rakowiaka typu I. Nowotwory żołądka tego typu najczęściej są wielomiejscowe, związane z niszczeniem komórek okładzinowych i achlorhydrią. Bezkwaśność powoduje zwiększenie aktywności komórek G części przedodźwiernikowej żołądka i hipergastrynemię, co z kolei prowadzi do proliferacji komórek enterochromafinowopodobnych (ang. *enterochromaffin-like cell* – ECL) oraz może być przyczyną etapowego procesu kancerogenezy od hiperplazji przez dysplazję do NET. Komórki ECL w przeciwieństwie do komórek srebrochłonnych jelita (ang. *enterochromaffin cell* – EC) zamiast serotoniny produkują histaminę. Zespół rakowiaka w przebiegu NET żołądka występuje rzadko i ma odmienny przebieg kliniczny. Jeżeli u chorych występują objawy napadowego zaczerwienienia skóry, proponuje się pomiar stężenia metabolitów histaminy w moczu.

Obraz endoskopowy rakowiaków żołądka typu I w postaci małych polipów w trzonie i dnie żołądka jest bardzo typowy. Najczęściej obserwuje się przysadziste polipy o żywoczerwonej powierzchni, wielkości od bardzo drobnych w postaci niewielkich uniesień błony śluzowej do większych o średnicy do 10 mm. Ubytki na szczytach polipów występują rzadko. W tych przypadkach obraz endoskopowy może być podobny do przewlekłego nadżerkowego zapalenia żołądka. Typ II rakowiaka żołądka, który przebiega również w postaci małych, często mnogich polipów żołądka o średnicy do 2 cm, wykluczono w przedstawionym przypadku na podstawie oznaczenia wapnia zjonizowanego w surowicy oraz braku przesłanek klinicznych do podejrzenia zespołu MEN-1. W tych przypadkach stwierdza się zwiększone wydzielanie soku żołądkowego i dodatni wynik próby sekretynowej. Zastosowanie znajduje również scyntygraficzna ocena receptora somatostatynowego, która daje pozytywny wynik u 76–95% badanych chorych. W typie III rakowiaka żołądka objawy kliniczne i obraz endoskopowy mogą sugerować inne złośliwe nowotwory żołądka. Rak neuroendokryny żołądka charakteryzuje się równie agresywnym przebiegiem, w tym naciekaniami całej ściany żołądka oraz obecnością przerzutów.

Rozpoznanie NET żołądka ustala się na podstawie badania endoskopowego z pobraniem materiału do badania histopatologicznego i immunohistochemicznego. Według klasyfikacji WHO GEP NET wyróżnia się następujące ich typy:

- wysoko dojrzały guz neuroendokryny:
 - podtyp z łagodnym przebiegiem,
 - podtyp z przebiegiem trudnym do określenia;
- wysoko dojrzały rak neuroendokryny (rak neuroendokryny o niskiej złośliwości);
- nisko dojrzały rak neuroendokryny o wysokiej złośliwości (rak neuroendokryny o wysokiej złośliwości);
- rak o mieszanej budowie egzo- i endokrynej [7, 9].

W opisanym przypadku stwierdzenie nacieku w błonie śluzowej i podśluzowej poniżej 1 cm bez cech angioinwazyjności pozwala zakwalifikować nowotwór do wysoko dojrzałego guza neuroendokrynnego z łagodnym przebiegiem.

Niekiedy uzupełnieniem diagnostyki są nowoczesne badania obrazowe i scyntygrafia z użyciem analogów somatostatyny znakowanych izotopem oraz oznaczanie specyficznych i niespecyficznych markerów. W wybranych przypadkach, zwłaszcza w kwalifikowaniu do leczenia endoskopowego, przydatna może być ultrasonografia endoskopowa.

Podział NET na kategorie w zależności od stopnia ich histologicznej dojrzałości ma decydujące znaczenie w wyborze sposobu leczenia. Osoby z typem I rakowiaka żołądka najczęściej wg klasyfikacji histopatologicznej zaliczane są do grupy chorych na wysoko dojrzały guz neuroendokrynnny. W tych przypadkach postępowaniem z wyboru jest leczenie endoskopowe. Dotyczy ono chorych z niezbyt licznymi (do 5) ogniskami rakowiaka o średnicy do 10 mm. Polipy mogą być usunięte w zależności od wielkości i dostępności różnych metod leczenia kleszczykami biopsyjnymi, za pomocą pętli diatermicznej, metodą mukozektomii lub podśluzówkowej dyssekcji, a także zniszczone za pomocą różnych technik koagulacji, a zwłaszcza plazminowej koagulacji argonowej. Ostatnio celowość leczenia chorych z małymi guzkami żołądka o średnicy do 10 mm jest dyskusyjna. Według zaleceń Europejskiego Towarzystwa Guzów Neuroendokrynnych w tych przypadkach zalecana jest kontrola endoskopowa raz na 2 lata i usuwanie zmian przekraczających 10 mm średnicy. Około 20% chorych, u których guzki są mnogie, większe niż 10 mm lub w obrazie endosonograficznym zajmują błonę mięśniową, kwalifikuje się do leczenia chirurgicznego. Zabieg operacyjny najczęściej polega na antrektomii, której następstwem jest normalizacja stężenia gastryny i stopniowa regresja guzków neuroendokrynnych u większości chorych. W przedstawionym przypadku wykonano całkowite wycięcie żołądka z wycięciem węzłów chłonnych D2 ze względu na przedoperacyjne rozpoznanie raka żołądka. Postępowanie takie lub prawie całkowite, lub częściowe wycięcie żołądka uzasadnione jest w wysoko i nisko dojrzałym raku neuroendokrynnym oraz raku o mieszanej budowie egzo- i endokrynnym [8, 10].

Leczenie NET żołądka o budowie raka neuroendokrynnego w okresie rozsiewu choroby jest przedmiotem badań z uwagi na stosunkowo dobre wyniki leczenia radioizotopowego (^{90}Y -DOTATOC, ^{117}Lu -DOTATATE) guzów GEP NET wykazujących ekspresję receptorów somatostatyny, a także terapii analogami somatostatyny i interferonem α [7, 8, 10]. Większość raków neuroendokrynnych słabo odpowiada na chemioterapię. Korzyści mogą przynieść zabiegi prowadzące do zmniejszenia masy guza (chemoembolizacja tętnicy wątrobowej, usunięcie przerzutów do wątroby). W leczeniu objawów zespołu rakowiaka zastosowanie znajdują analogi somatostatyny.

Podsumowując, autorzy pragną podkreślić duże znaczenie kliniczne prawidłowego rozpoznania histopatologicznego guzów neuroendokrynnych żołądka z zastosowaniem jednolitego podziału WHO opartego na danych kliniczno-patolo-

gicznych, a także konieczność wnikliwej oceny kobiet z zespołem Turnera w kierunku choroby nowotworowej.

Piśmiennictwo

1. Gravholt CH. Hormonal and metabolic aspects of adult Turner syndrome. *Int Growth Monit* 1998; 8: 2-6.
2. Wiśniewski A. Zespół Turnera. W: *Endokrynologia kliniczna*. Romer TE (red.). PWN, Warszawa 1998; 80-7.
3. Rujner J. Choroby jelit i wątroby u pacjentek z zespołem Turnera. *Gastroenterol Pol* 1999; 6: 391-4.
4. Hasle H, Olsen JH, Nielsen J, Hansen J, Fredrich U, Tommerup N. Occurrence of cancer in women with Turner syndrome. *Br J Cancer* 1996; 73: 1156-9.
5. Agha NN, Williams JJ, Marrett L, To T, Zipursky A, Dodds L. Congenital abnormalities and childhood cancer. A cohort record-linkage study. *Cancer* 2005; 103: 1939-48.
6. Patroglu T, Torun YA, Karakukcu M, Gorozen F. A case of Turner syndrome associated with acute myeloid leukemia (M2). *J Pediatr Hematol Oncol* 2006; 28: 682-3.
7. Kos-Kudła B, Cwikła J, Jarząb B i wsp. Polskie zalecenia diagnostyczno-lecznicze w guzach neuroendokrynnych układu pokarmowego (GEP NET). *Nowotwory* 2006; 56: 584-9.
8. Della Fave G, Capurso G, Milione M, Panzuto F. Endocrine tumours of the stomach. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 659-73.
9. Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumours. The WHO classification. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1014: 13-24.
10. Borch K, Abrén B, Ahlman H, Falkmer S, Granérus G, Grimelius L. Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type. *Ann Surg* 2005; 242: 64-73.

Adres do korespondencji

dr med. **Zbigniew Kula**
Zakład Endoskopii
Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka
ul. dr Romanowskiej 2
85-795 Bydgoszcz
tel. +48 52 374 32 74
faks +48 52 374 33 01
e-mail: zbigniew.kula@co.bydgoszcz.pl