



Kliničko zapažanje | Clinical observation

Ne-Hodgkinov limfom otkriven retiniranom endokapsulom u stenoziranome tankom crijevu – prikaz bolesnice

Non-Hodgkin's lymphoma discovered by impacted endocapsule in a stenotic small intestine – a case report

Goran Augustin^{1,2✉}, Sara Haberle¹, Željko Jelinčić^{1,2}

¹ Medicinski Fakultet Sveučilišta u Zagrebu

² Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

Deskriptori

NE-HODGKINOV LIMFOM – dijagnoza, patologija;
CRIJEVNI TUMORI – dijagnoza, patologija;
TANKO CRIJEVO – kirurgija, patologija;
ENDOSKOPSKA KAPSULA – metode, neželjeni učinci;
STENOZA – kirurgija; CROHNOVA BOLEST – dijagnoza, patologija; MAGNETSKA REZONANCIJA – metode

Descriptors

LYMPHOMA, NON-HODGKIN – diagnosis, pathology;
INTESTINAL NEOPLASMS – diagnosis, pathology;
INTESTINE, SMALL – pathology, surgery;
CAPSULE ENDOSCOPY – adverse effects, methods;
DEVICE REMOVAL; CONSTRICTION, PATHOLOGIC – surgery; CROHN DISEASE – diagnosis, pathology;
MAGNETIC RESONANCE IMAGING – methods

Primarni tumori tankog crijeva vrlo su rijetki i čine svega 1 – 2% svih gastrointestinalnih tumora.¹ Upravo ta niska stopa pojavnosti, nespecifičnost simptoma, kao i teškoće pri kliničkoj i radiološkoj evaluaciji tankog crijeva čine novotvorine ove lokalizacije problematičnima za jednostavno i pravodobno dijagnosticiranje. Simptomatologija je nespecifična i varira od čestih simptoma poput: dispepsije, abdominalne boli, napuhnutosti, povraćanja, proljeva, gubitka na težini, anemije pa sve do onih rjeđih kao što su: ulceracija, perforacija, intususcepcija i stenoza. Drugi je problem endoskopska evaluacija tankog crijeva koja je prije „ere“ MR enterografije i endokapsule smatrana nedohvatljivom i problematičnom za dijagnosticiranje. Dosašnje pretrage poput enteroskopije i ileokoloskopije često su ograničene pri zahvaćenosti proksimalnih dijelova ileuma i distalnih dijelova jejunuma te ujedno nalažu blagu sedaciju ili opću anesteziju, što ih svrstava u skupinu invazivnijih tehnika.² Krajem prošlog stoljeća razvijene su novije, neinvazivne metode s izvrsnom rezolucijom i mogućnosti dijagnosticiranja patologije tankog crijeva poput endoskopske kapsule i

SAŽETAK. Endokapsula, endoskopska metoda odobrena 2001. godine, upotrebljava se za evaluaciju sluznice i unutrašnjosti tankog crijeva. Posebno je važna pri patologiji tankog crijeva nedohvatljivoj dijagnostikom poput enteroskopije i ileokoloskopije, koje su i dalje zlatni standard. Glavna komplikacija endokapsule jest njezina retencija, koja se javlja u stanjima što opstruiraju lumen crijeva poput upalnih bolesti crijeva, polipoznih sindroma i tumora crijeva. Prikazujemo 59-godišnju bolesnicu koja je zbog nespecifičnih simptoma i sumnje na upalnu bolest crijeva podvrgnuta metodi endokapsule što je zaostala u tankom crijevu i poslije eksplorirana invazivnom kirurškom tehnikom. Dijagnostička metoda poput magnetske enterografije izbjegla bi komplikaciju koju stvara endokapsula i dovela do ranijeg prepoznavanja teških bolesti što zahvaćaju tanko crijevo.

SUMMARY. Capsule endoscopy is an endoscopic method that was approved in 2001 and is used for the evaluation of mucous membranes in the small intestine. It is of special significance in cases of small intestinal pathologies that cannot be sufficiently diagnosed by the current gold standards, enteroscopy and ileocolonoscopy. One major complication of capsule endoscopy is the retention of the device, which occurs in conditions that obstruct the lumen of the intestines such as inflammatory bowel disease, polyps or neoplasms. A 59-year-old patient who presented with nonspecific abdominal symptoms and a suspicion of inflammatory bowel disease received a capsule endoscopy which later became stuck due to an obstruction and had to be retrieved through invasive surgical methods. Magnetic enterography is a diagnostic method that avoids the inconvenient complications exhibited by capsule endoscopy and can more effectively diagnose various pathologies in the small intestine.

MR enterografije (MRE). Odabir kojom pretragom ili čak kombinacijom započeti procjenu tankog crijeva danas je izazov i ovisi o tehničkim karakteristikama pretraga, prethodno učinjenim pretragama, ali i o njihovoj dostupnosti te vještini izvođenja.

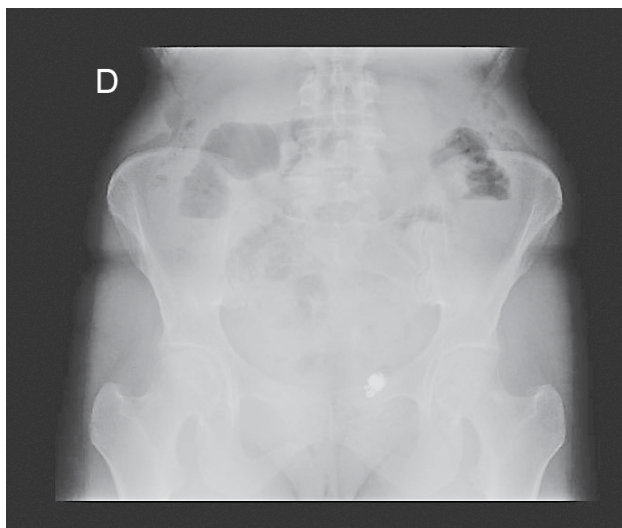
Prikaz bolesnice

59-godišnja bolesnica, koja je od 2014. godine liječena i praćena zbog sideropenične anemije, prezentirala se nejasnim abdominalnim kolikama. Kolike su se javljale unatrag četiri godine, jedanput na tjedan, lokalizirane difuzno u donjem dijelu abdomena uz izraženu peristaltiku i grčevite boli, ali bez mučnina, povraćanja, proljeva i febriliteta. Nisu bile povezane s uzimanjem obroka. Pacijentica je primijetila nevoljno smanjenje tjelesne težine od četiri kilograma unatrag

✉ Adresa za dopisivanje:

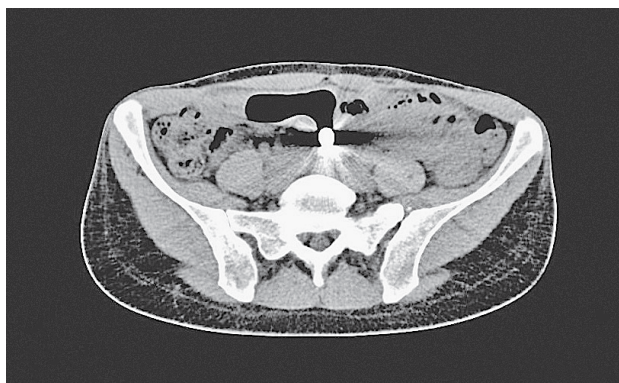
Doc. dr. sc. Goran Augustin, Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, e-mail: augustin.goran@gmail.com

Primljeno 2. kolovoza 2018., prihvaćeno 10. lipnja 2019.



SLIKA 1. ANTEROPOSTERIORNI RDG ABDOMENA NATIVNO – U VISINI GORNJEG RAMUSA LIJEVE PUBIČNE KOSTI, U PROJEKCIJI SIGMOIDNOG KOLONA UOČAVA SE ENDOKAPSULA
FIGURE 1. ANTEROPOSTERIOR PLAIN ABDOMINAL X-RAY – ENDOCAPSULE IS VISIBLE ADJACENT TO THE LEFT SUPERIOR PUBIC RAMUS IN THE PROJECTION OF THE SIGMOID COLON

četiri godine koliko je trajalo razdoblje simptoma. Iz obiteljske anamneze saznalo se da je otac preminuo od maligne bolesti probavnog trakta. Zbog dugotrajnih simptoma bolesnici je u OB-u Varaždin postavljena dijagnoza iritabilnog kolona te propisana terapija rabeprazolom (inhibitor protonske pumpe – IPP) prema potrebi i mebeverinom (spazmolitik), ali bez poboljšanja. Zbog povremenih izrazito bolnih kolika bolesnica je u nekoliko navrata obrađivana u hitnom prijmu KBC-a Zagreb uz pregled internista, urologa i kirurga koji nisu našli patologiju što bi opravdala navedene simptome. Također, mjerodavni gastroenterolog u OB-u Varaždin urednom je pasažom tankog crijeva, kolonoskopijom i gastroduodenoskopijom 2013. godine odbacio sumnju na upalnu bolest crijeva (IBD). U veljači 2016. godine, u sklopu hematološke obrade zbog poremećaja omjera lakih lanaca i pozitivnoga monoklonskog imunoglobulina M u krvi, a uredne biopsije kosti (sumnja na Waldenströmovu makroglobulinemiju), učinjena je višeslojna kompjutorizirana tomografija (MSCT) vrata, toraksa, abdomena i zdjelice s intravenskim kontrastom. Nađeni su nekoliko povećanih mezenterijalnih limfnih čvorova ileocekalno, dimenzija 19 × 13 mm, te zadebljale stijenke nekoliko vijuga tankog crijeva u lijevom i desnom hemiabdomenu, dilatiranih 4 – 4,5 cm. Zbog potvrđene monoklonske gamapatije IgM diferencijalna dijagnoza sužena je na limfoproliferativnu bolest tankog crijeva ili IBD tankog crijeva. Daljnjom obradom u svibnju 2016. aplicirana je endokapsula koja nije izašla defekacijom. Nativni rendgenogram abdomena prikazao je nisko položenu kapsulu u projekciji sigmoidnog kolo-



SLIKA 2. CT ABDOMENA I ZDJELICE – ENDOKAPSULA U ZDJELICI, U JEDNOJ OD VIJUGA TANKOG CRIJEVA, U RAZINI GORNJIH RUBOVA SAKROILIJAKALNIH ZGLOBOVA
FIGURE 2. CT SCAN OF ABDOMEN AND PELVIS – ENDOCAPSULE IN ONE OF THE SMALL INTESTINE LOOP AT THE LEVEL OF THE UPPER BORDER OF THE SACROILIAC JOINT

na, koja nije nađena poslije učinjenom kolonoskopijom, kao ni retrogradnom enteroskopijom dosega 150 cm od ileocekalne valvule (slika 1.). Retrogradnom enteroskopijom u području ileuma, 50 cm anterogradno od ileocekalne valvule, uočena je ulceracija promjera 10 mm s okolnim eritemom te je učinjena biopsija. Patohistološka analiza (PHD) dvaju komadića sluznice tankog crijeva pokazala je sluznicu održane arhitekture, pravilna epitela s jednim naglašenijim limfatičnim folikulom u lamini proprij, što nije upućivalo na specifičnu patologiju poput limfoma ili IBD-a. Zbog nemogućnosti dohvaćanja aplicirane videokapsule u lipnju 2016. godine nativnim je MSCT-om abdomena i zdjelice lokalizirana endokapsula u području zdjelice, u jednoj od vijuga tankog crijeva, i to u razini gornjih rubova SI zglobova (slika 2.). Kao i pri prethodnom MSCT-u abdomena (veljača 2016.), bilo je vidljivo perzistiranje zadebljanih stijenka vijuga tankog crijeva s dilatacijom promjera 4 – 4,5 cm. Ortogradnom enteroskopijom jednim balonom došlo se do srednjeg dijela jejunuma gdje su na dva mjesta nađene ulceracije sluznice, ali nije endokapsula. Biopsija tankog crijeva u području jejunuma pokazala je obilnu i difuznu upalu lamine proprije te nekoliko izduženih kripta bez resica, prožetih upalnim stanicama. Crohnova bolest (CB), kao i limfoproliferativna bolest ponovo nisu dokazane. Zbog prolongirane retencije endokapsule u listopadu 2016. godine pasažom gastroduodenuma i tankog crijeva prikazana je endokapsula u zdjelici u projekciji sakruma. Također, jedna od središnjih vijuga jejunuma duljine 10 cm bila je izrazito edematozna i šireg lumena. Prisutna su bila dva suženja središnjeg dijela ileuma, jedno cirkularno širine do 3 mm i ispred nje je zaostala endokapsula u distendiranom crijevu. Aboralnije od zaostale endokapsule postojala je još jedna stenoza duljine oko 2,5 cm i širine do 3 mm. Obje stenozе bile su glatkih kontura i upućivale ponaj-

prije na fibrozne postinflamatorne promjene. UZ abdomena prikazao je zadebljanje stijenke ileuma uz umjerenu hiperemiju i velik broj povećanih mezenterijalnih limfnih čvorova, što je upućivalo na kronični ileus tankog crijeva. S obzirom na stupanj stenozе, konzultiran je kirurg. U prosincu 2016. bolesnica je hospitalizirana u Klinici za kirurgiju KBC-a Zagreb radi operacijskog liječenja stenozе tankog crijeva uz vađenje endokapsule u tankom crijevu pred stenozom. Intraoperacijski su, u području od 80 do 200 cm tankog crijeva od Treitzova ligamenta, nađene 4 stenozе, svaka duljine od 10 do 15 cm. Na proksimalnoj je učinjena zaobilazna enteroenteralna anastomoza šivana ručno u dva sloja. Na sljedećoj je izvedena resekcija s pomoću linearnog staplera uz formiranje laterolateralne anastomoze šivana ručno u dva sloja. Na trećoj stenozі učinjena je zaobilazna anastomoza šivana ručno u dva sloja, dok je distalna stenozа, ispred koje je nađena retinirana endokapsula, resecirana uz kreiranje *double-barrel* ileostome. PHD dvaju reseciranih segmenata tankog crijeva u području središnjeg dijela ileuma pokazao je infiltrat malih limfocita koji su prožimali čitavu debljinu stijenke. Limfociti su imunohistokemijski bili CD20⁺, CD10⁻, CD5⁻, bcl6⁻, ciklin D1⁻, CD3⁻. Proliferativna aktivnost Ki-67 iznosila je 3%, čime je dokazan limfoplazmicitni ne-Hodgkinov limfom. Daljnje liječenje provedeno je na onkološkom odjelu Zavoda za hematologiju. Kontrolni MSCT-i toraksa, abdomena i zdjelice s intravenskim kontrastom, učinjeni u svibnju i rujnu 2017. godine, prikazali su regresiju veličine i broja mezenterijalnih limfnih čvorova do 0,7 cm. PET-CT abdomena iz listopada 2017. nije pokazao znakove metabolički aktivne maligne bolesti.

Rasprava

Primarni limfom gastrointestinalnog trakta čini 30 – 50% svih ekstranodalnih limfoma, od kojih je samo 10 – 15% ne-Hodgkinovih limfoma.¹ Zbog nespecifične simptomatologije i prezentacije često se zamijeni s IBD-om, a ponajviše s CB-om, kao i u naše bolesnice. Rijetko je uzrok stenozе limfoplazmicitni limfom pa se dijagnoza uspostavi kasno, eksplorativnom laparotomijom/laparoskopijom zbog sumnje na druge etiopatologije. Limfomi tankog crijeva pojavljuju se u raznim oblicima, ovisno o morfološkim karakteristikama, lokalizaciji, veličini te opsegu zahvaćanja i narušavanja cjelovitosti lumena crijeva. Nalaz ekstraluminalne tvorbe ili zahvaćenoga dugog segmenta tankog crijeva sa zadebljanjem stijenke, uz prisutnu i naglašenu mezenterijalnu limfadenopatiju govori u prilog limfomu. Distalni ileum najčešće je mjesto B-staničnih limfoma. Tanko crijevo može biti zahvaćeno difuzno, uza zadebljanje stijenke, polipoidno s protruzijom u lumen ili ulceracijama s fistulama. Česta je pojava zahvaćanja mezenterija uz diskretno naglašene limfne

čvorove.³ Endoskopske metode, dosadašnji standard za procjenu stanja i dijagnozu promjena na tankom crijevu, zbog limitirajućih čimbenika danas su zamijenjene i nadopunjene novijim tehnikama poput endokapsule i MR enterografije. Endokapsula je endoskopska metoda pregleda intraluminalnog dijela tankog crijeva koja nakon akta gutanja bude prenesena valom peristaltike cijelom duljinom probavnog sustava. Endokapsula se počela rabiti 2001. godine nakon odobrenja Američke agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration* – FDA).² Prednosti ove dijagnostike jesu neinvazivnost, mogućnost vizualiziranja dijelova tankog crijeva nedohvatljivih enteroskopiji i kolonoskopiji, praktičnost zbog male veličine, a ne iziskuje sedaciju ni hospitalizaciju. Europsko društvo za gastrointestinalnu endoskopiju (engl. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy* – ESGE) kao pripremu za ingestiju kapsule preporučuje prestanak uzimanja krute hrane najmanje 12 sati prije pretrage te mehaničko čišćenje crijeva, što povećava dijagnostičku točnost pretrage.⁴ Endokapsula omogućuje direktnu i detaljnu procjenu sluznice tankog crijeva uz uočavanje ranih i početnih lezija. Prema smjernicama Američkog društva za gastrointestinalnu endoskopiju (engl. *American Society for Gastrointestinal Endoscopy* – ASGE), glavne indikacije jesu nejasna gastrointestinalna krvarenja, sumnja na tumore tankog crijeva, suspektan CB tankog crijeva te praćenje polipoznih intestinalnih sindroma. Glavne kontraindikacije jesu suspektna ili dokazana GI opstrukcija, fistula ili striktura, implantirani *pacemaker* ili elektronski uređaj, disfagija i trudnoća.⁵ Iako je endokapsula neinvazivna metoda i smatra se sigurnom, retencija je komplikacija koja zabrinjava i može dovesti do akutne opstrukcije tankog crijeva te potrebe za hitnim kirurškim intervencijama. Retencija se definira kao prisutnost kapsule u crijevu 14 dana nakon ingestije s incidencijom od 1 do 2% pri suspektnom CB-u, dok kod dokazanog CB-a raste do 13%.⁶ Znatno suženje lumena crijeva zbog tumora ili striktura povisuje rizik od retencije. Retinirana se endokapsula uklanja enteroskopijom, a nemogućnost izvlačenja odnosno nenalaženje endokapsule nalaže njezino kirurško uklanjanje. Glavni nedostaci kapsule jesu manjak kriterija za dijagnozu CB-a, nemogućnost biopsije ili terapijskih intervencija i rizik od retencije.⁷ Sluznične promjene u obliku ulceracija, eritema, edema i gubitka resica nisu specifične za CB, kao ni za njegovu potvrđnu dijagnozu. Infekcije, ishemije, radijacijske ozljede te one potencirane lijekovima entiteta su koji uzrokuju promjene na sluznici tankog crijeva kao kod CB-a. Nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs* – NSAIDs) stvaraju slične ulceracije kao i CB i mogu se detektirati već 1 – 2 tjedna nakon ingestije. Stoga ESGE preporučuje prestanak uporabe NSAID-a mjesec dana prije endoskopije zbog mogućeg prekrivanja slike CB-a.⁸ Pri sus-

pektnom CB-u bitna je selekcija bolesnika na temelju detaljne anamneze, povijesti bolesti, seroloških i upalnih biljega poput C-reaktivnog proteina (CRP) i fekalnog kalprotektina (fCal), i to prije same endokapsule, a sve radi poboljšanja dijagnostičkog značenja endoskopije kapsulom za lezije konzistentne uz CB. Ileokolonoskopija zlatni je standard i prvi korak pri suspektom CB-u, no zbog invazivnosti i nemogućnosti pregleda sluznice cijele površine tankog crijeva zamjenjuje se endokapsulom. Kod bolesnika s negativnim nalazom ileokolonoskopije, a povišenim upalnim parametrima, kapsula se preporučuje kao sljedeća dijagnostička metoda.² Endokapsula nije indicirana u bolesnika s dokazanim CB-om i opstruktivnim simptomima ili endoskopskim i radiološkim dokazom suženja tankog crijeva, kao ni kod oslabljenog motiliteta i dugotrajnog uzimanja opioidnih lijekova koji usporavaju peristaltiku. Pri opstruktivnim simptomima i dokazanoj stenozu MR enterografija metoda je izbora.⁷

Zaključak

Neoplazme tankog crijeva, a osobito ne-Hodgkinovi limfomi imaju malu incidenciju i nespecifične simptome, što pridonosi odgođenoj dijagnozi. Poput IBD-a, i ove novotvorine mogu se prezentirati ulceracijama i opstrukcijom koje ograničavaju određene dijagnostičke metode kao što je endokapsula. Dijagnoza neoplazma tankog crijeva endoskopskom kapsulom često je neprecizna. Endokapsula ne opisuje promjene cijele sluznice tankog crijeva zbog brže propulzije u određenim dijelovima, što je ograničavajući čimbenik za otkrivanje patoloških supstrata. Submukozne i ekstraluminalne promjene nedohvatljive su ovom metodom, a jedan od glavnih rizika jest retencija uzrokovana opstrukcijom tankog crijeva, često prisutna uz CB i neoplazme tankog crijeva, što se i dogodilo prikazanoj bolesnici. Uloga MR enterografije raste i postaje prepoznatljiva za bolesnike koji boluju od IBD-a ili tumora tankog crijeva, pogotovo s komplikacijama kao što

su intraluminalne i ekstraluminalne promjene. Multiple stenozе nađene u bolesnice s limfoplazmocitnim limfomom metodom MR enterografije vjerojatno bi rezultirale ranijom indikacijom za resekciju uz izbjegavanje retencije kapsule. Zbog toga su potrebne daljnje studije koje bi pokazale signifikantnost i specifičnost MR enterografije u navedenim stanjima. Time bi se unaprijedila pravodobna dijagnostika zloćudnih bolesti koje zahvaćaju tanko crijevo te reducirao broj izvođenja invazivnih metoda, kao i nepotrebnih zračenja.

LITERATURA

1. Ghimire P, Wu G-Y, Zhu L. Primary gastrointestinal lymphoma. *World J Gastroenterol* 2011;17:697–707.
2. Jensen MD, Brodersen JB, Kjeldsen J. Capsule endoscopy for the diagnosis and follow up of Crohn's disease: a comprehensive review of current status. *Ann Gastroenterol* 2017;30:168–78.
3. Amzallag-Bellenger E, Oudjit A, Ruiz A i sur. Effectiveness of MR Enterography for the Assessment of Small-Bowel Diseases beyond Crohn Disease. *Radiographics* 2012;32:1423–44.
4. Boal Carvalho P, Cotter J. Contrast-Enhanced Cross Sectional Imaging and Capsule Endoscopy: New Perspectives for a Whole Picture of the Small Bowel. *GE Port J Gastroenterol* 2015;23:28–35.
5. Royall NA, Fiscina CD. Report of video-capsule endoscopy disruption producing episodic small bowel obstruction after prolonged retention. *Int J Surg Case Rep* 2014;5:1001–4.
6. Nemeth A, Wurm Johansson G, Nielsen J, Thorlacius H, Toth E. Capsule retention related to small bowel capsule endoscopy: a large European single-center 10-year clinical experience. *United Eur Gastroenterol J* 2017;5:677–86.
7. American Society for Gastrointestinal Endoscopy Standards of Practice Committee, Shergill AK, Lightdale JR, Bruining DH i sur. The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2015;81:1101–21.e1–13.
8. Pennazio M, Spada C, Eliakim R i sur. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2015;47:352–76.

