



Kliničko zapažanje | Clinical observation

Adenokarcinom dvanaesnika u oboljelog od celijakije: prikaz bolesnika

Duodenal adenocarcinoma in a patient with celiac disease: a case report

Branko Bakula¹ , Ivan Zoričić¹, Marko Sever¹, Marinko Marušić², Rosana Troskot-Perić², Martin Grbavac¹, Domagoj Štritof¹

¹Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet u Zagrebu, Klinička bolnica „Sveti Duh“

²Zavod za gastroenterologiju, Klinika za internu medicinu, Medicinski fakultet u Zagrebu, Klinička bolnica „Sveti Duh“

Deskriptori

ADENOKARCINOM – dijagnoza, kirurgija, komplikacije;
TUMORI DVANAESNIKA – dijagnoza, kirurgija,
komplikacije; CELIJAKIJA – komplikacije;
PANKREATIKODUODENEKTOMIJA;
BEZGLUTENSKA DIJETA

Descriptors

ADENOCARCINOMA – complications, diagnosis,
surgery; DUODENAL NEOPLASMS – complications,
diagnosis, surgery; CELIAC DISEASE – complications;
PANCREATODUODENECTOMY;
DIET, GLUTEN-FREE

SAŽETAK. Adenokarcinom dvanaesnika izrazito je rijetka bolest i zaslužan je za samo oko 1,3% gastrointestinalnih tumora odnosno oko 0,2% svih malignih tumora u čovjeka. Najčešći maligni tumori tankog crijeva jesu karcinoid (44%) i adenokarcinom (33%). Nešto više od polovine adenokarcinoma tankog crijeva nalazi se u duodenumu. Bolesti koje povisuju rizik od nastanka ovoga rijetkog malignoma jesu obiteljska adenomatозна polipoza (FAP), nasljedni nepolipozni kolorektalni karcinom (HNPCC), Peutz-Jeghersov sindrom, Crohnova bolest te celijakija. Prikazujemo 43-godišnjeg muškarca kojemu je još u djetinjstvu dijagnosticirana celijakija, a primljen je u našu bolnicu zbog intenzivnog povraćanja i do 30 puta na dan unatrag nekoliko dana, gubitka težine od oko 20 kg unatrag godinu dana uz nalaz blaže anemije. Tijekom hospitalizacije rendgenogramom pasaže želudca, MSCT-om, enteroskopijom te PHD-om verificiran je opstruktivni adenokarcinom horizontalnog segmenta dvanaesnika. Tumor je uklonjen Whippleovom operacijom. Adenokarcinom duodenuma, iako rijetka, kobna je komplikacija celijakije. Rizik od razvoja karcinoma viši je u pacijenata koji se nisu pridržavali bezglutenske dijeta, kao i kod onih kojima je bolest otkrivena kasno. Danas smo svjedoci neprihvatljivo malenom postotku rano otkrivenih adenokarcinoma tankog crijeva u pacijenata s celijakijom. Želimo naglasiti važnost redovitoga kliničkog praćenja bolesnika s celijakijom i njihova educiranja o dijeti, uz nizak prag za indiciranje dodatnih endoskopskih ili slikovnih pretraga pri promjeni kliničkog stanja ili slabom odgovoru na primijenjeno liječenje.

SUMMARY. Duodenal adenocarcinoma is extremely rare and is responsible for only about 1.3% of gastrointestinal or about 0.2% of all malignant tumors in humans. Most common malignant tumors of the small intestine are carcinoid (44%) and adenocarcinoma (33%). More than half of adenocarcinoma of the small intestine can be found in the duodenum. Diseases that increase the risk of this rare malignancy are familial adenomatous polyposis (FAP), hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC), Peutz-Jeghers syndrome, Crohn's disease and celiac disease. We present the case of a 43-year-old man, in childhood diagnosed with celiac disease, who was admitted to our hospital because of intense vomiting, up to about 30 times a day over the last few days, with weight loss of about 20 kg in a previous year and with the finding of minor anemia. Upper GI series, abdominal MSCT and enteroscopy revealed obstructing adenocarcinoma of horizontal duodenal segment. The tumor was resectable and the Whipple procedure was performed. Duodenal adenocarcinoma, although rare, is a fatal complication of celiac disease. Patients who did not adhere to a gluten-free diet and those with late diagnosis of celiac disease have a greater risk of developing cancer. Today we are witnessing an unacceptably low percentage of early diagnosed patients with small bowel adenocarcinoma. We wish to emphasize the importance of a regular follow-up by experts as well as proper diet education, with low threshold for indicating additional endoscopic and imaging investigations in the case of worsening of symptoms or in the case of a noncompliant patient.

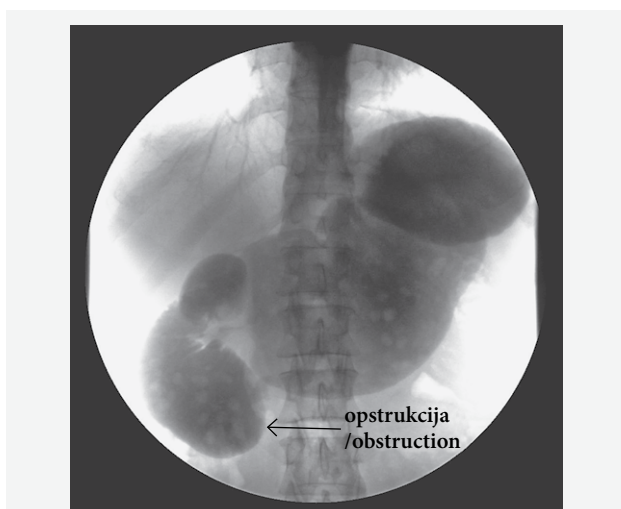
Adenokarcinom dvanaesnika izrazito je rijetka bolest i zaslužan je za samo oko 1,3% gastrointestinalnih tumora odnosno oko 0,2% svih malignih tumora u čovjeka.¹ Tanko crijevo općenito je rijetko sjelo malignih tumora, što se objašnjava bržim prolaskom crijevnog sadržaja, kraćim djelovanjem karcinogena iz hrane na crijevnu sluznicu, tekućom konzistencijom crijevnog sadržaja i manjom količinom bakterija u crijevu.² Incidencija adenokarcinoma tankog crijeva u općoj populaciji, prema jednoj je velikoj studiji, 3,7/1.000.000.³ Najčešći maligni tumori tankog crijeva

jesu karcinoid (44%) i adenokarcinom (33%). Rjeđe se mogu naći stromalni karcinomi (17%) te limfomi (8%).⁴ Nešto više od polovine adenokarcinoma tankog crijeva nalazi se u duodenumu, i to većina u njegovu drugom segmentu, do oko 7 cm od Vaterove papile,

Adresa za dopisivanje:

Branko Bakula, dr. med., <https://orcid.org/0000-0001-6981-7877>
Klinika za kirurgiju, Klinička bolnica „Sveti Duh“, Sveti Duh 64, 10000 Zagreb;
e-pošta: bakulabranko@gmail.com

Primljeno 29. veljače 2020., prihvaćeno 22. svibnja 2020.



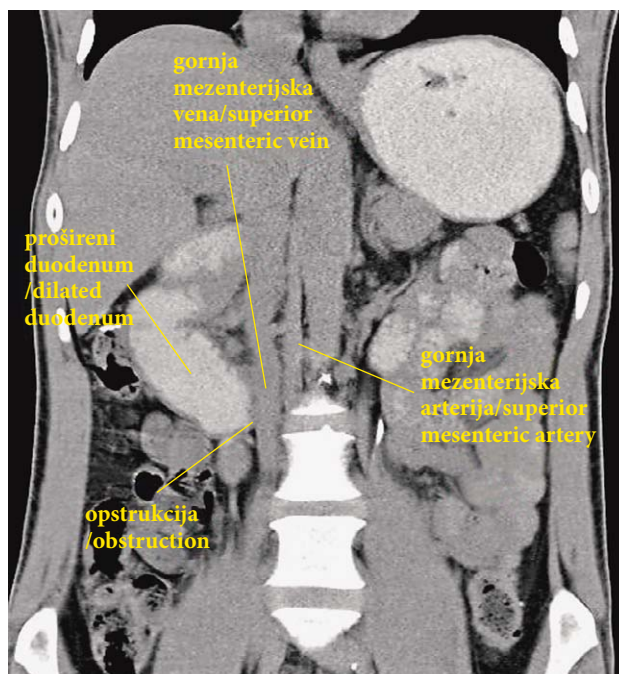
SLIKA 1. RENDGENOGRAM PASAŽE GORNJEGA PROBAVNOG SUSTAVA. VIDLJIVI IZRAZITO DILATIRANI ŽELUDAC TE 1. I 2. SEGMENT DVANAESNIKA
FIGURE 1. CONTRAST X-RAY OF UPPER GASTROINTESTINAL TRACT. CONSIDERABLY DILATED STOMACH AND THE FIRST TWO DUODENAL SEGMENTS

što potiče rasprave o karcinogenosti pankreatično-bilijarnih sokova.⁵ Bolesti koje povisuju rizik od nastanka ovoga rijetkog malignoma jesu obiteljska adenomatозна polipoza, nasljedni nepolipozni kolorektalni karcinom, Peutz-Jeghersov sindrom, Crohnova bolest i celijakija.⁶⁻⁹

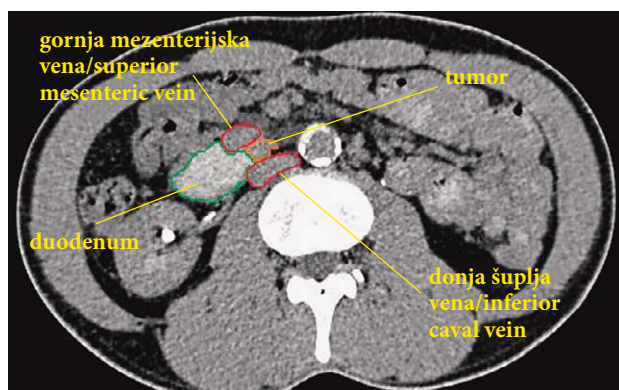
Celijakija je kronična autoimunosna bolest uzrokovana preosjetljivošću crijevne sluznice na gluten te je povezana s povišenim rizikom od nastanka ponajprije limfoma tankog crijeva, ali i adenokarcinoma. Malignom kod pacijenata s celijakijom pojavljuje se u nešto ranijoj dobi nego kod opće populacije, a rizik se povisuje kod pacijenata koji se ne pridržavaju bezglutenske dijeta.¹⁰ Simptomi adenokarcinoma duodenuma nespecifični su (bol u trbuhu, mučnina, gubitak težine, anemija) pa je, nažalost, u većine bolesnika u trenutku dijagnosticiranja bolest već u uznapredovalom stadiju (stadij III. i IV. u 58% bolesnika).¹¹ Jedino potencijalno uspješno liječenje jest kirurška resekcija. Kod operabilnih karcinoma prvog i drugog segmenta duodenuma kirurško je liječenje jasno – cefalična pankreatikoduodenektomija. Kada je riječ o operabilnim karcinomima 3. i 4. segmenta duodenuma, treba reći da još nije dokazana prednost s obzirom na dulje preživljenje kod pacijenata s radikalnom operacijom kao što je pankreatikoduodenektomija u odnosu prema pacijentima sa segmentalnom resekcijom dvanaesnika.¹²⁻¹⁴

Prikaz bolesnika

Prikazujemo 43-godišnjeg muškarca koji je primljen u našu bolnicu zbog intenzivnog povraćanja i do 30 puta na dan unatrag nekoliko dana, gubitka težine od



SLIKA 2. MSCT ABDOMENA UZ PERORALNO APLICIRANO KONTRASTNO SREDSTVO – FRONTALNI PRESJEK. DILATIRANI 2. I 3. SEGMENT DVANAESNIKA DO RAZINE GORNJIH MEZENTERIJSKIH ŽILA
FIGURE 2. ABDOMINAL MSCT WITH PERORAL CONTRAST – FRONTAL PLANE. DILATED SECOND AND THIRD DUODENAL SEGMENT TO THE LEVEL OF THE SUPERIOR MESENTERIC VESSELS

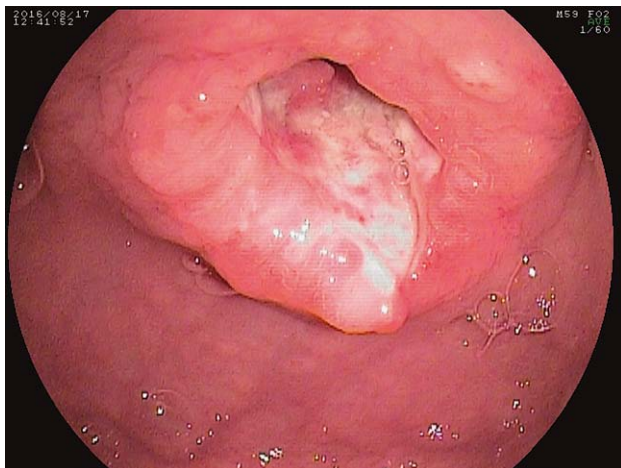


SLIKA 3. MSCT ABDOMENA UZ PERORALNO APLICIRANO KONTRASTNO SREDSTVO – TRANSVERZALNI PRESJEK. DILATIRAN HORIZONTALNI SEGMENT DVANAESNIKA DO MJESTA OPSTRUKCIJE IZMEĐU GORNJE MEZENTERIJSKE VENE I DONJE ŠUPLJE VENE
FIGURE 3. ABDOMINAL MSCT WITH PERORAL CONTRAST ADMINISTRATION – TRANSVERSAL PLANE. DILATED HORIZONTAL SEGMENT OF THE DUODENUM TO THE LEVEL OF THE OBSTRUCTION LOCATED BETWEEN THE SUPERIOR MESENTERIC VEIN AND THE INFERIOR CAVAL VEIN

oko 20 kg unatrag godinu dana uz nalaz blaže anemije (hemoglobin 110 g/L). Pacijentu je još u djetinjstvu dijagnosticirana celijakija. U 18. godini prekinuo je s bezglutenskom dijetom te je, budući da nije imao većih tegoba, nastavio s normalnom prehranom. Iz anamneze se doznalo da pacijent nije pušio, alkohol je konzuo-

mirao prigodno, a obiteljska mu anamneza nije bila opterećena karcinomom. Godinu dana prije prijma u našu bolnicu zbog simptoma dispepsije obavio je gastrokopiju u privatnoj ustanovi. Uzeta je biopsija s hiperemične sluznice antruma želuca koja je upozorila na infekciju bakterijom *Helicobacter Pylori* i kroničan gastritis bez znakova displazije. Endoskopski prikazana sluznica dvanaesnika bila je uredna, a biopsija nije uzeta jer pacijent liječnika nije obavijestio o povijesti celijakije. Nakon provedene propisane trojne terapije za infekciju s *H. Pylori* subjektivno je došlo do ublažavanja simptoma dispepsije.

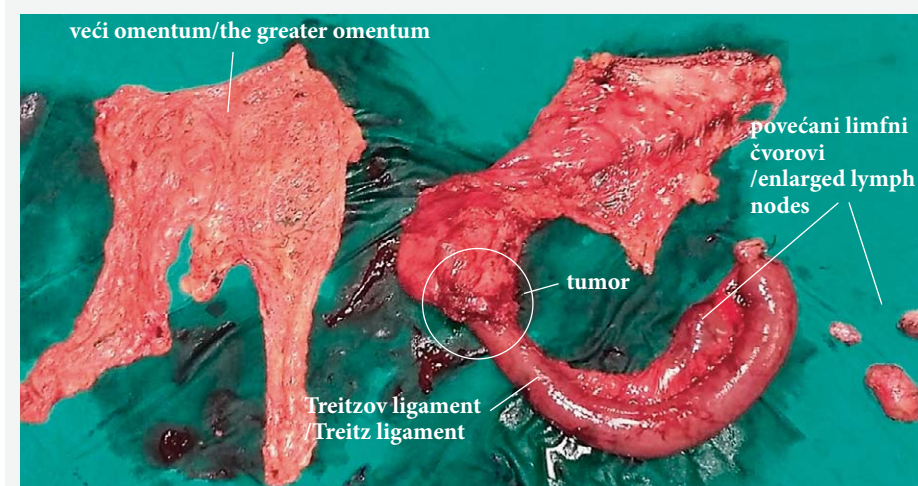
Tijekom hospitalizacije u našoj je bolnici učinjena standardna gastroduodenoskopija do drugog segmenta duodenuma kojom se, osim znakova kroničnoga gastritisa, nisu našle druge patološke bolesti. Nalaz naknadno uzete biopsije antruma želuca bio je benigni, ali uz perzistiranje infekcije s *H. Pylori*. Rendgenskom obradom (RDG) s peroralno apliciranim kon-



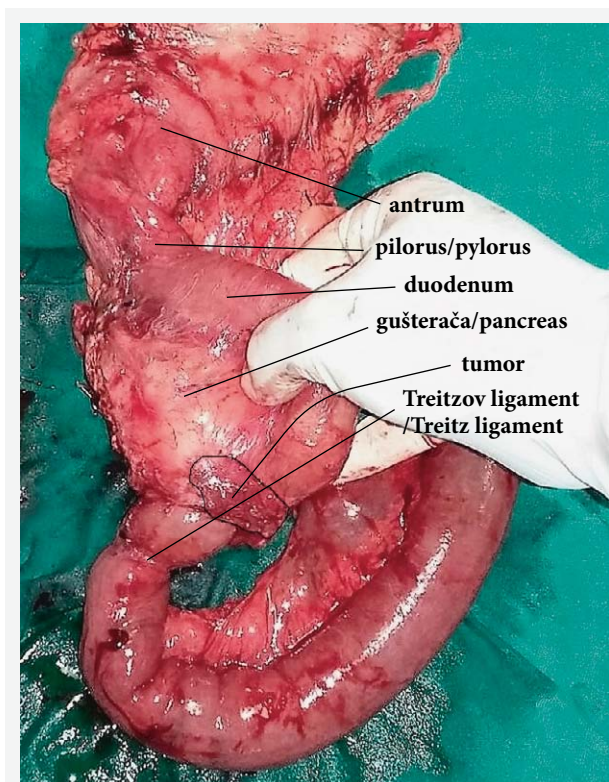
SLIKA 4. ENTEROSKOPSKI PRIKAZ OPSTRUKTIVNOG TUMORA HORIZONTALNOG DIJELA DVANAESNIKA

FIGURE 4. ENTEROSCOPIC FINDING OF THE OBSTRUCTING TUMOR OF THE HORIZONTAL DUODENAL SEGMENT

trastom nađeni su izrazito dilatirani želudac te 1. i 2. segment duodenuma uz filiforman prolaz kontrasta kroz mjesto opstrukcije na horizontalnom dijelu duodenuma (slika 1.). Višeslojna kompjutorizirana tomografija (engl. *Multislice computed tomography* – MSCT) abdomena upozorila je na tumor dvanaesnika, veličine oko 3,7 cm, smješten ispod gornjih mezenterijskih žila (slike 2. i 3.). S obzirom na prijašnju neuspješnu endoskopsku vizualizaciju tumora, učinjena je enteroskopija kojom je u trećem segmentu duodenuma nađena opstruktivna tvorba s koje je uzet biotpat. Patohistološka dijagnostika (PHD) upozorila je na adenokarcinom (slika 4.). Eksplorativnom je laparotomijom nađen tumor dvanaesnika smješten ispod gornjih mezenterijskih žila i lijevo od njih. Mezenterijske žile nisu bile zahvaćene tumorom. Nađena su i 4 povećana limfna čvora mezenterija proksimalnog jejunuma i ascendentnog mezokolona bez drugih znakova rasadnica (metastaza). S obzirom na operabilan nalaz učinjena je klasična cefalična duodenopankreatektomija (Whippleova operacija), uz uklanjanje i navedenih udaljenih limfnih čvorova (slike 5. i 6.). Pacijent je zahvat dobro podnio. Poslijeoperacijski je oporavak, osim prolaznoga dvodnevno febriliteta, protekao uredno pa je pacijent 11. poslijeoperacijskog dana otpušten iz bolnice u dobrom općem stanju. Patohistološki nalaz potvrdio je da se radi o adenokarcinomu duodenuma koji je dopirao do gušterače, ali ju nije infiltrirao (T3N2M1). U 2 od 4 uklonjena udaljena limfna čvora nađeni su dijelovi metastatskog tumora. Također, opširnijom analizom sluznice dvanaesnika nađene su znatno izražena atrofija crijevnih resica, tipična za neliječenu celijakiju, i povišena koncentracija intraepitelnih limfocita. Poslijeoperacijski, još tijekom hospitalizacije, serološkim su testiranjem nađene znatno povišene vrijednosti protutijela na tkivnu transglutaminazu (tTg) (47 U/mL). Konzultirali smo gastroenterologa koji je pacijentu indicirao bezglutensku dijetu i educirao ga o bolesti. Nakon otpusta iz bol-



SLIKA 5. KOMPLETAN RESEKCIJSKI PREPARAT NAKON WHIPPLEOVE OPERACIJE
FIGURE 5. THE ENTIRE RESECTED SPECIMEN AFTER THE WHIPPLE OPERATION



SLIKA 6. TUMOR DVANAESNIKA – STRAŽNJA STRANA, DVANAESNIK I GLAVA GUŠTERAČE OKRENUTI
FIGURE 6. DUODENAL TUMOR – POSTERIOR VIEW, DUODENUM AND PANCREATIC HEAD REVERSED

nice pacijent se javio onkologu koji je indicirao i proveo adjuvantnu kemoterapiju. U okviru onkološkog praćenja određene su vrijednosti tumorskih markera (CEA, CA 19-9, CA 125) dva i šest mjeseci poslije operacije, a koje su bile u granicama referentnih vrijednosti. Dva mjeseca poslije operacije obavljena je kolonoskopija čiji je nalaz, osim pronalaska ponekog divertikula sigmoidnog kolona, bio uredan. Šest mjeseci nakon operacije učinjen je MSCT abdomena koji je bio bez znakova recidiva tumora ili znakova rasadnica (metastaza). Na kontrolnome kirurškom pregledu 6 mjeseci poslije zahvata pacijent je bio u dobrom općem stanju. Uz pridržavanje bezglutenske dijeta i redovite kontrole gastroenterologa pacijent nije imao simptome celijakije, a kontrolne vrijednosti tTg-a u krvi bile su u referentnim vrijednostima.

Rasprava

Najnovija istraživanja upućuju na to da je incidenca celijakije u porastu te se smatra da od ove bolesti boluje oko 1% opće populacije.¹⁵ Sumnja na bolest postavlja se na temelju kliničke slike koja obuhvaća simptome kao što su proljev, napuhnutost, bol u trbuhu, malapsorpcija te zaostajanje u rastu kod djece. Nakon postavljene sumnje serološkim testiranjem krvi te

biopsijom sluznice dvanaesnika bolest se i potvrđuje. Povišene vrijednosti protutijela na tkivnu transglutaminazu (anti-tTg) i endomizijskih (EMA) IgA-protutijela visoko su specifične za celijačnu bolest, što usmjerava daljnju obradu k biopsiji sluznice dvanaesnika radi konačne potvrde bolesti. Histološkom analizom sluznice drugog segmenta duodenuma analiziraju se tipični znakovi celijakije kao što su atrofija crijevnih resica i povećan broj endoepitelinih limfocita te se na osnovi tih podataka procjenjuje i težina bolesti.

Na povezanost celijakije i adenokarcinoma tankog crijeva prvi je upozorio engleski liječnik Simon Kenwright još 1972. godine objavivši prikaz 30-godišnjeg pacijenta kojemu je dijagnosticirana celijakija. Pacijent se nije pridržavao preporučene bezglutenske dijeta te mu je 5 godina poslije verificiran adenokarcinom početnog jejunuma tijekom hitnoga kirurškog zahvata zbog ileusa.¹⁶

Prvu veću seriju pacijenata s adenokarcinomom tankog crijeva u populaciji koja boluje od celijakije prikazao je Swinson sa suradnicima 1983. godine u Engleskoj.¹⁷ U svojoj velikoj studiji, koja je analizirala 235 pacijenata s celijakijom u kojih se razvila maligna bolest, našao je 19 pacijenata s adenokarcinomom tankog crijeva te je relativan rizik od razvoja adenokarcinoma tankog crijeva u pacijenata s celijakijom procijenio na 82,6, što je bilo približno jednako riziku od razvoja adenokarcinoma debelog crijeva u općoj populaciji. Iako je jasno dokazao povišen rizik od razvoja adenokarcinoma tankog crijeva u pacijenata s celijakijom, možda je ova studija taj rizik u nekoj mjeri ipak precijenila budući da su analizirani podatci samo onih pacijenata u kojih se već razvila neka maligna bolest te s obzirom na činjenicu da se većina ispitanika iz 70-ih godina 20. stoljeća nije pridržavala bezglutenske dijeta.

Na nešto realnije stanje danas upućuje velika metaanaliza iz 2015. godine koju je proveo Han sa suradnicima.¹⁸ Oni su analizirali 79.000 pacijenata s celijakijom u 17 različitih studija provedenih u razdoblju od 1989. do 2015. godine te izračunali omjer izgleda za razvoj adenokarcinoma tankog crijeva kod pacijenata s celijakijom od 14,41 (95%-tni CI 5,53 – 37,60).

Patogeneza razvoja adenokarcinoma kod pacijenata s celijakijom nije sasvim jasna, ali najvažnijim se čimbenicima smatraju: kronična upala, povećana propusnost kancerogenih faktora, malapsorpcija zaštitnih faktora poput vitamina i narušen imunostani sustav.^{19,20}

Zbog histološke sličnosti adenokarcinoma tankog crijeva i onoga debelog crijeva, poznata sekvencija adenom – karcinom koju vidamo kod debelog crijeva vjerojatno je razvojni put i kod karcinoma tankog crijeva premda takvu tezu ne možemo sa sigurnošću potvrditi s obzirom na rijetkost bolesti i činjenicu da je dosad objavljeno samo nekoliko prikaza bolesnika koji opisuju nalaz adenoma u pacijenata s celijakijom.^{21,22}

Iako se većina istraživanja o adenokarcinomima tankog crijeva u pacijenata s celijakijom bazira na malenom broju bolesnika prikazanih u obliku pojedinačnih slučajeva, proučavanje literature ipak jasno upućuje na to da se bolest javlja uglavnom kod pacijenata koji se nisu pridržavali preporučene bezglutenske dijetae ili u pacijenata s neotkrivenom celijakijom do trenutka dijagnoze adenokarcinoma. Tako ističemo istraživanje Caioa i suradnika, objavljeno 2019. godine, koje je jedna od najvećih studija provedenih u okviru jedne institucije. Oni su, naime, retrospektivno analizirali 770 pacijenata koji su zbog celijakije obrađivani u njihovoj bolnici u Bologni između 1995. i 2015. godine, a među njima je pronađeno i analizirano 5 pacijenata s adenokarcinomom tankog crijeva.²³ Prosječna dob oboljelih bila je 41,3 godine. Četiri su pacijenta imala tumor lociran u jejunumu, a samo jedan u drugom segmentu dvanaesnika. Kod 3 od 5 pacijenata celijakija je otkrivena istodobno s adenokarcinomom tankog crijeva, jedan se pacijent 30 godina nije pridržavao bezglutenske dijetae unatoč celijakiji otkrivenoj na vrijeme i preporučenoj dijeti, a kod jednoga je, unatoč pridržavanju bezglutenske dijetae od trenutka dijagnoze celijakije (2 godine prije dijagnoze adenokarcinoma), perzistirao histološki nalaz sluznice duodenuma koji upućuje na aktivnu celijakiju (slab odgovor bolesti na bezglutensku dijetu). Svih 5 pacijenata u trenutku otkrivanja adenokarcinoma tankog crijeva imalo je povišene vrijednosti protutijela na tTg i EMA u krvi, a nalaz biopsije sluznice dvanaesnika pokazivao je znakove uznapredovale celijakije (4 pacijenta sa suptotalnom atrofijom crijevnih resica – stupanj 3. C prema Marsh-Oberhuberovoj klasifikaciji, 1 pacijent sa stupnjem oštećenja 3. A prema Marsh-Oberhuberovoj klasifikaciji). Zanimljivo je da su samo dva pacijenta imala klasične simptome celijakije, dok je njih troje imalo nespecifične simptome u obliku sideropenične anemije, konstipacije ili neredovitih menstruacija.

Ova je studija jasno upozorila na problem neadekvatne prevencije adenokarcinoma tankog crijeva u pacijenata s celijakijom. Iako danas postoje brojne pretrage za evaluaciju tankog crijeva i eventualno rano otkrivanje karcinoma, kao što su enteroskopija dvostrukim balonom (engl. *Double balloon enteroscopy* – DBE), enteroskopija videokapsulom (engl. *Video capsule endoscopy* – VCE), enterografija magnetskom rezonancijom (MR enterografija), MSCT s peroralnim kontrastom, pozitronska emisijska tomografija – CT (PET-CT) te ultrazvuk tankog crijeva, ipak se ne uočava smanjenje incidencije adenokarcinoma tankog crijeva ni poboljšanje prognoze u pacijenata s tom bolesti.²⁴ Smisao prevencije adenokarcinoma tankog crijeva bilo bi otkrivanje bolesti u fazi adenoma slično kao što se to već desetljećima prilično uspješno provodi kod tumora debelog crijeva. Nažalost, praksa je pokazala da to nije moguće. Razlog tomu vjerojatno jesu

činjenice da se najprikladnija pretraga za rano otkrivanje adenoma tankog crijeva, poput enteroskopije dvostrukim balonom, obavlja samo u visokospecijaliziranim centrima, iziskuje veliku vještinu liječnika, a malen se broj gastroenterologa bavi time zbog čega je trenutačno nerealno očekivati da se u svih pacijenata s celijakijom ova pretraga provodi redovito. S druge strane, manje invazivne pretrage poput enteroskopije videokapsulom, MR enterografije, MSCT-a ili ultrazvuka tankog crijeva nisu toliko specifične za otkrivanje adenoma, a neke od njih i relativno su skupe, što zasigurno smanjuje njihovu pristupačnost.

Do danas, nažalost, ne postoje jasne međunarodne smjernice za rano otkrivanje adenokarcinoma tankog crijeva u pacijenata s celijakijom, kao ni kod opće populacije.²⁵ Ipak, uzimajući u obzir dosadašnje spoznaje o ovoj temi koje idu u prilog činjenici da se adenokarcinom tankog crijeva kod pacijenata s celijakijom uglavnom javlja u onih s neadekvatno liječenom ili neliječenom celijakijom, većina se stručnjaka slaže da je za prevenciju adenokarcinoma tankog crijeva ključno izdvojiti pacijente s povišenim rizikom od nastanka te bolesti i prikladno ih obraditi prije navedenim specifičnim dijagnostičkim pretragama. U takve rizične skupine među pacijentima oboljelima od celijakije spadaju: svi novootkriveni pacijenti s celijakijom stariji od 45 godina, oni s prije dijagnosticiranom celijakijom koji se dugo nisu pridržavali preporučene bezglutenske dijetae, pacijenti sa simptomima „crijevnog alarma“ (mučnina, povraćanje, gubitak težine, pozitivan test na okultno krvarenje), oni s atipičnom kliničkom slikom celijakije (sideropenična anemija, konstipacija, bol u trbuhu) te pacijenti kod kojih unatoč pridržavanju bezglutenske dijetae perzistira aktivna bolest potvrđena pozitivnim serološkim testovima na protutijela (tTg i EMA) i histološkim nalazom sluznice dvanaesnika. Valja naglasiti da se i svi ostali pacijenti s celijačnom bolesti koji ne spadaju u navedene posebno rizične skupine moraju redovito kontrolirati u skladu s jasnim međunarodnim smjernicama koje je, među ostalima, izdalo i Europsko društvo za istraživanje celijakije (engl. *European Society for the Study of Coeliac Disease*). Posljednje izdane smjernice iz 2019. godine sažete su prikazane na [tablici 1](#).²⁶

U našeg se pacijenta adenokarcinom tankog crijeva razvio zbog dugogodišnjeg nepridržavanja preporučene bezglutenske dijetae. Slučaj je dobar primjer „zamke“ u koju mogu upasti pacijenti kod kojih nakon puberteta unatoč nepridržavanju dijetae tipični simptomi celijakije oslabe ili nestanu, što ih uvjeri da su ozdravili i ohrabri za daljnje nepridržavanje dijetae.²¹ Prvi simptomi bolesti u našeg pacijenta bili su posljedica razvoja okluzije duodenuma. Većina karcinoma duodenuma smještena je u periampularnoj regiji ili na njegovu silaznom kraku. U takvim slučajevima zbog blizine

TABLICA 1. PREPORUČENI PROTOKOL PRAĆENJA BOLESNIKA S CELIJAKIJOM PREMA SMJERNICAMA EUROPSKOG DRUŠTVA ZA ISTRAŽIVANJE CELIJAKIJE IZ 2019. GODINE
TABLE 1. EUROPEAN SOCIETY FOR THE STUDY OF COELIAC DISEASE 2019 GUIDELINES FOR PATIENTS WITH COELIAC DISEASE

Prvi pregled /First visit	Prvi kontrolni pregled /The first follow-up visit	Drugi kontrolni pregled /The second follow-up visit	Treći kontrolni pregled /The third follow-up visit	Četvrti kontrolni pregled /The fourth follow-up visit	Peti i svi sljedeći pregledi /The fifth follow-up visit and all future visits
Pri postavljanju dijagnoze /At diagnosis	Nakon 3 – 4 mjeseca /After 3–4 months	Nakon 6 mjeseci /After 6 months	Nakon 12 mjeseci /After 12 months	Nakon 24 mjeseca /After 24 months	Nakon 36 mjeseci i dalje jedanput na godinu/After 36 months and thereafter once a year
Fizikalni pregled, indeks tjelesne mase, edukacija o celijakiji, serologija (tTg, EMA), osnovna laboratorijska obrada krvi uključujući i željezo, vitamin B12, hormoni štitnjače, jetreni enzimi, kalcij, vitamin D; denzitometrija kosti kod starijih od 35 godina /Physical examination, body mass index, dietary counselling, serology (tTg, EmA), routine blood tests including iron status, vitamin B12, thyroid function	evaluacija simptoma, evaluacija pridržavanja dijeta, serologija (tTg, EMA) /assess symptoms, dietary review, serology (tTg, EmA)	evaluacija simptoma, evaluacija pridržavanja dijeta, serologija (tTg, EMA), ponoviti laboratorijske nalaze (kao kod prvog pregleda) /assess symptoms, dietary review, serology (tTg, EmA), repeat laboratory tests (as at the first visit)	evaluacija simptoma, evaluacija pridržavanja dijeta, serologija (tTg, EMA), ponoviti laboratorijske nalaze (kao kod prvog pregleda), fizikalni pregled, biopsija dvanaesnika /assess symptoms, dietary review, serology (tTg, EmA), repeat laboratory tests (as at the first visit), physical examination, duodenum biopsy	evaluacija simptoma, evaluacija pridržavanja dijeta, serologija (tTg, EMA), hormoni štitnjače, ponoviti biopsiju dvanaesnika pri pozitivnoj serologiji, denzitometrija kostiju (kod starijih od 35 godina) /assess symptoms, dietary review, serology (tTg, EmA), thyroid function tests, repeat duodenum biopsy in case of positive serology, bone densitometry in patients older than 35	evaluacija simptoma, evaluacija pridržavanja dijeta, serologija (tTg, EMA), hormoni štitnjače, ponoviti biopsiju dvanaesnika pri pozitivnoj serologiji, denzitometrija kostiju (kod starijih od 35 godina) /assess symptoms, dietary review, serology (tTg, EmA), thyroid function tests, repeat duodenum biopsy in case of positive serology, bone densitometry in patients older than 35

Vaterove ampule, odnosno distalnog dijela koledohusa, relativno brzo u tijeku bolesti dolazi do pojave prvih simptoma u obliku opstruktivnog ikterusa koji pacijenta dovedu liječniku. Kod našeg pacijenta karcinom dvanaesnika pojavio se na izrazito rijetkoj lokaciji, horizontalnom (trećem) segmentu duodenuma. Tumori tog segmenta nisu vidljivi tijekom standardne gastroduodenoskopije. Zbog veće udaljenosti od Vaterove ampule prvi specifičniji simptomi pojavili su se tek kada je došlo do opstrukcije dvanaesnika, što je, nažalost, već znak uznapredovalog stadija bolesti.

Zaključak

Adenokarcinom dvanaesnika, iako rijetka, kobna je komplikacija celijakije. Danas svjedočimo neprihvatljivo malenom postotku rano otkrivenih adenokarcinoma tankog crijeva kod pacijenata s celijakijom. Želimo naglasiti važnost redovitoga kliničkog praćenja bolesnika s celijakijom, njihova educiranja o dijeti te niskog praga za indiciranje dodatnih endoskopskih ili slikovnih pretraga pri promjeni kliničkog stanja ili slabom odgovoru na primijenjeno liječenje.

LITERATURA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66(1):7–30.
2. Chow WH, Linet MS, McLaughlin JK i sur. Risk factors for small intestine cancer. *Cancer Causes Control* 1993;4(2):163–9.
3. Chow JS, Chen CC, Ahsan H, Neugut AI. A population-based study of the incidence of malignant small bowel tumours: SEER, 1973–1990. *Int J Epidemiol* 1996;25:722–8.
4. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Wayne JD i sur. Small bowel cancer in the United States: changes in epidemiology, treatment, and survival over the last 20 years. *Ann Surg* 2009;249:63–71.
5. Ross RK, Hartnett NM, Bernstein L, Henderson BE. Epidemiology of adenocarcinomas of the small intestine: is bile a small bowel carcinogen? *Br J Cancer* 1991;63:143–5.
6. Rodriguez-Bigas MA, Vasen HF, Lynch HT i sur. Characteristics of small bowel carcinoma in hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. International Collaborative Group on HNPCC. *Cancer* 1998;83:240–4.
7. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC i sur. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000;119:1447–53.
8. Kawashima A, Goldman SM, Fishman EK i sur. CT of intraabdominal desmoid tumors: is the tumor different in patients with Gardner's disease? *Am J Roentgenol* 1994;162:339–42.
9. Canavan C, Abrams KR, Mayberry JF. Meta-analysis: mortality in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:861–70.
10. Brousse N, Meijer JW. Malignant complications of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19(3):401–12.
11. Howe JR, Karnell LH, Menck HR, Scott-Conner C. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. Adenocarcinoma of the small

- bowel: review of the National Cancer Data Base, 1985–1995. *Cancer* 1999;86:2693–706.
12. Lowell JA, Rossi RL, Munson JL, Braasch JW. Primary adenocarcinoma of third and fourth portions of duodenum. Favorable prognosis after resection. *Arch Surg* 1992;127:557–60.
 13. Kklamanos IG, Bathe OF, Franceschi D i sur. Extent of resection in the management of duodenal adenocarcinoma. *Am J Surg* 2000;179:37–41.
 14. Barnes G Jr, Romero L, Hess KR, Curley SA. Primary adenocarcinoma of the duodenum: management and survival in 67 patients. *Ann Surg Oncol* 1994;1:73–8.
 15. Volta U, Caio G, Stanghellini V, De Giorgio R. The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998–2012) in an Italian referral center. *BMC Gastroenterol* 2014;14:194.
 16. Kenwright S. Coeliac disease and small bowel carcinoma. *Postgrad Med J* 1972;48:673–7.
 17. Swinson CM, Slavin G, Coles EC, Booth CC. Coeliac disease and malignancy. *Lancet* 1983;1(8316):111–5.
 18. Han Y, Chen W, Li P, Ye J. Association between coeliac disease and risk of any malignancy and gastrointestinal malignancy: a meta-analysis. *Medicine(Baltimore)* 2015;94(38):e1612.
 19. Aparicio T, Zaanani A, Svrcek M i sur. Small bowel adenocarcinoma: epidemiology, risk factors, diagnosis and treatment. *Dig Liver Dis* 2014;46:97–104.
 20. Vanoli A, Di Sabatino A, Furlan D i sur. Small bowel carcinomas in coeliac or Crohn's disease: Clinico-pathological, molecular, and prognostic features. A study from the small bowel Cancer Italian consortium. *J Crohns Colitis* 2017;11:942–53.
 21. Rampertab SD, Forde KA, Green PHR. Small bowel neoplasia in coeliac disease. *Gut* 2003;52:1211–4.
 22. Fishman MJ, Jeejeebhoy KN, Gopinath N i sur. Small intestinal villous adenoma and celiac disease. *Am J Gastroenterol* 1990;85:748–51.
 23. Caio G, Volta U, Ursini F i sur. Small bowel adenocarcinoma as a complication of celiac disease: clinical and diagnostic features. *BMC Gastroenterol* 2019;19:45. doi:10.1186/s12876-019-0964-6.
 24. Legué LM, Bernards N, Gerritse SL i sur. Trends in incidence, treatment and survival of small bowel adenocarcinomas between 1999 and 2013: a population-based study in the Netherlands. *Acta Oncol* 2016;55:1183–9.
 25. American Gastroenterological Association medical position statement: Celiac Sprue. *Gastroenterology* 2001;120:1522–5.
 26. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R i sur. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J* 2019;7(5):583–613. doi: 10.1177/2050640619844125.