

Objawy i schorzenia przewodu pokarmowego w przebiegu endokrynopatii

STRESZCZENIE

Objawy gastroenterologiczne i schorzenia przewodu pokarmowego są często spotykane w praktyce lekarza medycyny rodzinnej, chorób wewnętrznych czy też chirurgii ogólnej. Większość opisywanych dolegliwości związana jest rzeczywiście z chorobą przewodu pokarmowego, niemniej należy pamiętać, że mogą one być wywołane przez patologie innych układów. Prawie każda endokrynopatia znajduje odzwierciedlenie w przewodzie pokarmowym, a na przykład tak częsta dolegliwość jak zaparcia, może występować w przebiegu niedoczynności tarczycy, pierwotnej nadczynności przytarczyc, akromegalii oraz *pheochromocytoma*. Natomiast biegunki obserwuje się u chorych z nadczynnością tarczycy, chorobą Addisona, rakiem rdzeniastym tarczycy oraz hormonalnie czynnymi guzami neuroendokrynnymi (zespół rakowiaka, *gastrinoma*, *VIP-oma*). W trakcie diagnostyki utraty masy ciała również trzeba pamiętać, że jej przyczyną mogą takie endokrynopatie jak: nadczynność tarczycy, choroba Addisona, pierwotna nadczynność przytarczyc, *pheochromocytoma*, zespół rakowiaka, *VIP-oma*. Z drugiej strony przyrost masy ciała obserwujemy w przebiegu niedoczynności tarczycy oraz hiperkortyzolemii. Nie tylko objawy, ale również typowe schorzenia przewodu pokarmowego związane są z zaburzeniami hormonalnymi. Choroba wrzodowa może być pierwszą manifestacją pierwotnej nadczynności przytarczyc, *gastrinoma*, zespołu rakowiaka oraz zespołu Cushinga. Kamieć pęcherzyka żółciowego obserwuje się w przebiegu *pheochromocytoma*, niedoczynności tarczycy oraz podczas terapii analogami somatostatyny. Także diagnostyka różnicowa schorzeń przewodu pokarmowego wymaga uwzględnienia endokrynopatii, gdyż objawy tych chorób mogą być do siebie zbliżone. Zespół rakowiaka może imitować zespół jelita drażliwego, nadczynność tarczycy zespół złego wchłaniania, a przełom nadciśnieniowy w przebiegu *pheochromocytoma* może być łudząco podobny do napadu ostrej porfirii przerywanej. Poniższy artykuł ma za zadanie usystematyzować wiedzę na temat symptomatologii chorób z pogranicza endokrynologii i gastroenterologii, a przez to w przyszłości ułatwić podejmowanie trudnych decyzji w diagnostyce i leczeniu tych patologii.

Forum Medycyny Rodzinnej 2009, tom 3, nr 3, 199–212

słowa kluczowe: endokrynopatia, zaburzenia hormonalne, przewód pokarmowy, objawy gastroenterologiczne

Łukasz Obołończyk,
Małgorzata Siekierska-
Hellmann,
Monika Berendt-Obołończyk,
Krzysztof Sworczak

Klinika Endokrynologii
i Chorób Wewnętrznych,
Gdański Uniwersytet
Medyczny

Adres do korespondencji:
lek. Łukasz Obołończyk,
Klinika Endokrynologii
i Chorób Wewnętrznych GUM
ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk
tel.: (058) 349-28-43,
faks: (058) 349-28-41
e-mail: przepona@wp.pl

Copyright © 2009 Via Medica
ISSN 1897-3590



W przebiegu choroby Gravesa-Basedowa zapadalność na celiakię jest znamienne statystycznie wyższa niż w zdrowej populacji

WSTĘP

Dolegliwości z zakresu przewodu pokarmowego są jednymi z najczęściej zgłaszanych problemów przez pacjentów lekarzowi rodzinnemu. Chorzy ci wymagają pomocy doraźnej w ramach oddziału ratunkowego lub dogłębnej diagnostyki i niejednokrotnie leczenia przyczynowego w oddziale internistycznym. Z reguły przyczyna tych dolegliwości związana jest z rzeczywistą chorobą układu pokarmowego. Niemniej każdy z lekarzy praktyków bez problemu wymieni inne przyczyny, takie jak: zawał serca (ból brzucha), mocznica (nudności i wymioty) czy też choroba Parkinsona (zaparcia). Rzadziej natomiast pamięta się o tym, że prawie każda endokrynopatia znajduje swoje odzwierciedlenie w przewodzie pokarmowym i również może być przyczyną wyżej opisywanych objawów. Artykuł ten opisuje syntetycznie objawy i schorzenia gastroenterologiczne w przebiegu poszczególnych endokrynopatii.

CHOROBY TARCZYCY

■ **Nadczynność tarczycy**

Jednym z najczęstszych objawów hipertyreozy, który występuje u około 90% chorych, jest utrata masy ciała przy zwiększonym apetycie. Zjawisko to wynika ze wzrostu komórkowego zużycia energii oraz z przyspieszonej perystaltyki przewodu pokarmowego. U chorych obserwuje się przez to częstsze wypróżnienia, a niekiedy nawet biegunki [1]. Pewna odmienność kliniczna występuje u osób starszych, u których chudnięciu może towarzyszyć zwykły lub obniżony apetyt, przez co utrata masy ciała jest większa, co może imitować zaawansowany proces nowotworowy. Z kolei u osób młodych przy nieznacznie nasilonej hipertyreozie obserwuje się niekiedy przyrost masy ciała [2, 3]. Po wyrównaniu funkcji tarczycy 80% chorych powraca do masy ciała sprzed choroby, a największy jej przyrost obserwuje się u chorych pierwotnie otyłych oraz z chorobą Gravesa-

-Basedowa. Co ciekawe, w populacji angielskiej, pomimo wstępnej utraty masy ciała, w momencie rozpoznania nadczynności tarczycy 40% chorych miało dalej nadwagę.

Do najważniejszych schorzeń gastroenterologicznych, statystycznie częściej towarzyszących nadczynności tarczycy należą celiakia oraz uszkodzenie wątroby. W przebiegu choroby Gravesa-Basedowa zapadalność na celiakię jest znamienne statystycznie wyższa niż w zdrowej populacji (4,5% v. 0,9%), a Ch'ng i wsp. wśród 111 pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa wykryli obecność przeciwciał przeciw gliadynie oraz przeciwciał przeciw transglutaminazie tkankowej odpowiednio u 14% i 2% chorych [4]. Wyróżniono dwa typy uszkodzenia wątroby w przebiegu tyreotoksykozy: mięszowy i cholestatyczny. Nie jest możliwe ustalenie dokładnej etiopatogenezy tego zjawiska, to znaczy czy jest to tylko hepatotoksyczny wpływ hormonów tarczycy (HT), czy ewentualnych powikłań hipertyreozy (np. zastoinowa niewydolność serca). W przebiegu uszkodzenia mięszowego dochodzi do izolowanego wzrostu aktywności aminotransferaz w surowicy; zjawisko to jest związane z dysproporcją pomiędzy przyspieszonym metabolizmem hepatocytów a niezmiennym ukrwieniem wątroby [5]. W typie cholestatycznym odnotowuje się wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej (64% przypadków), gamma-glutamylotransferazy (17%) oraz bilirubiny (5%) [6].

Do rzadkich objawów należą nudności i wymioty, a w przypadkach przebiegających z powiększeniem gruczołu tarczowego może dojść do dysfagii.

Diagnostyka różnicowa

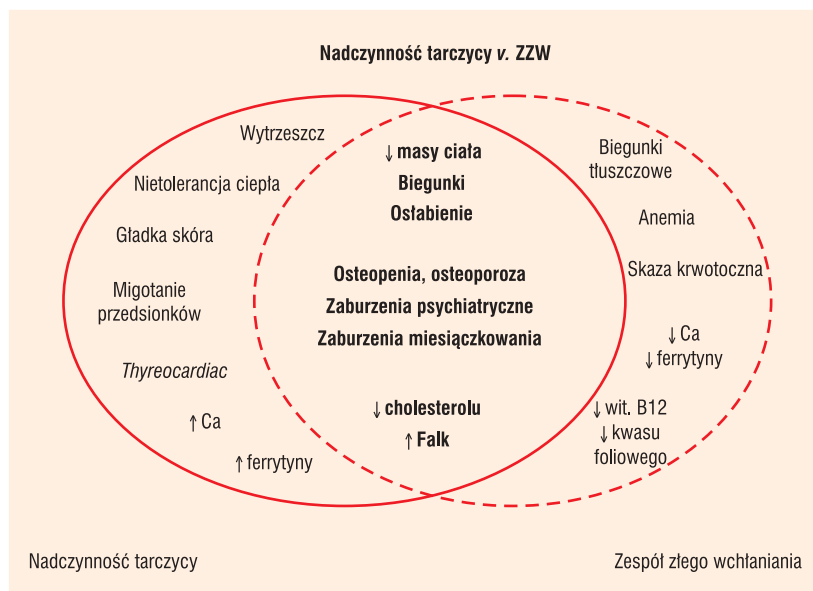
Nadczynność tarczycy, w obrazie której występują biegunki, może niejednokrotnie imitować i sprawiać trudności w diagnostyce zespołów złego wchłaniania (ZZW). W obu jednostkach chorzy mogą się skarżyć na utratę masy ciała, biegunki, osłabienie,

zaburzenia nastroju, zaburzenia miesiączkowania; w densytometrii opisywana będzie osteopenia lub osteoporoza, a w badaniach laboratoryjnych hipocholesterolemia i podwyższone stężenie fosfatazy alkalicznej. Decydujące będzie oznaczenie stężenia HT, chociaż czasami w ZZW o ciężkim przebiegu w wyniku upośledzonej konwersji tyroksyny obserwuje się zespół niskiego T3 z obniżonym stężeniem wolnej trójjodotyroniny (fT3) oraz nieznacznie podwyższonym wolnej tyroksyny (fT4). Cechy wspólne i różnice w symptomatologii oraz badaniach w nadczynności tarczycy i ZZW podsumowuje rycina 1.

■ Niedoczynność tarczycy

Najczęstszym objawem są zaparcia wywołane obniżoną motoryką przewodu pokarmowego. Bezpośredni mechanizm opisywane go zjawiska nie jest w pełni poznany; pod uwagę bierze się bezpośredni lub pośredni (poprzez katecholaminy) wpływ HT na motorykę przewodu pokarmowego [7]. Shafer i wsp. wykazali istotny statystycznie dłuższy czas pasażu żołądkowo-jelitowego u chorych z niedoczynnością tarczycy niż w grupie kontrolnej; zmiany cofały się po substytucji HT [8]. Wydaje się, że niedoczynność może prowadzić do obniżonej motoryki każdego odcinka przewodu pokarmowego [7], a w skrajnych przypadkach nawet do niedrożności porażennej [9]. Dodatkowo u chorych z niedoczynnością tarczycy obserwuje się przyrost masy ciała spowodowany głównie nagromadzeniem płynów w tkance podskórnej oraz zwolnieniem metabolizmu. W przeciwieństwie do hipertyreozы, gdzie utrata masy ciała może być bardzo duża, znaczny jej przyrost nie jest charakterystyczny dla hipertyreozы i rzadko przekracza kilka kilogramów.

Chorobą, która częściej współistnieje z niedoczynnością tarczycy, jest prawdopodobnie kamica pęcherzyka żółciowego, niemniej obserwacje dotyczące jej częstszego



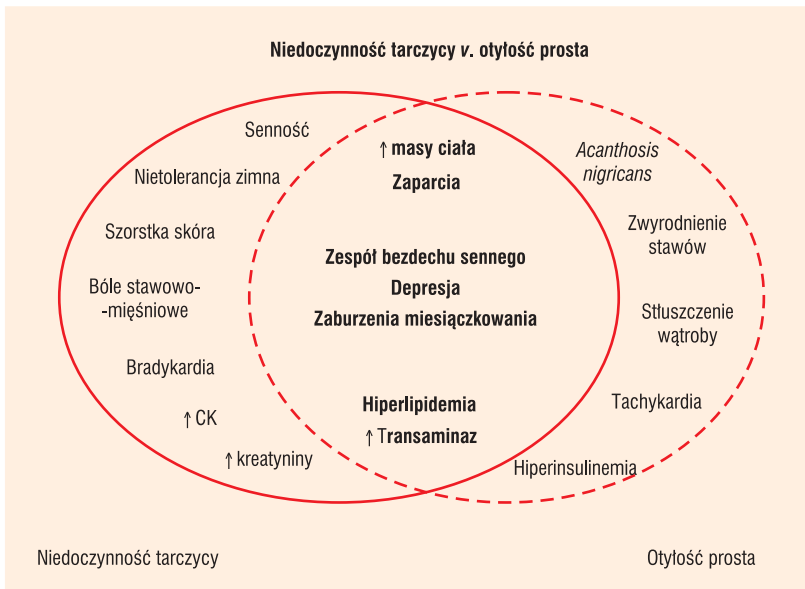
Rycina 1. Diagnostyka różnicowa nadczynności tarczycy i ZZW. Falk — fosfataza alkaliczna; Ca — wapń

występowania w niedoczynności są rozbieżne. Proponowane mechanizmy tworzenia kamieni żółciowych to: zmniejszona aktywność UDP-glukurynotransferazy, upośledzona sekrecja bilirubiny, upośledzona motoryka pęcherzyka żółciowego oraz hipercholesterolemia. Volzke i wsp. zaobserwowali znamienne częstsze występowanie kamicy pęcherzyka żółciowego u mężczyzn z hipotyreozą [10, 11]. U chorych z autoimmunologiczną niedoczynnością tarczycy odnotowano częstszą niż w populacji zdrowej zapadalność na chorobę Addisona-Biermera (u około 10% chorych z chorobą Hashimoto stwierdzono obecność przeciwciał przeciw komórkom okładzinowym).

Diagnostyka różnicowa

Powszechną, cywilizacyjną chorobą, która powinna być różnicowana z niedoczynnością tarczycy, jest otyłość prosta. W obu schorzeniach dochodzi do przyrostu masy ciała, zaparcí i zespołu bezdechu sennego. Zarówno kobiety z otyłością prostą, jak i niedoczynnością tarczycy mają zaburzenia miesiączkowania, przy czym w pierwszym przypadku jest to związane z hiperandrogeni-

”
Niedoczynność może prowadzić do obniżonej motoryki każdego odcinka przewodu pokarmowego, a w skrajnych przypadkach nawet do niedrożności porażennej



Rycina 2. Diagnostyka różnicowa niedoczynności tarczycy i otyłości prostej. CK (*creatine kinase*) — kinaza kreatynowa

”
Każdy chory z akromegalią między 40. a 50. rokiem życia powinien mieć wykonaną kolonoskopię, a dalsze postępowanie uzależnione jest od wyniku badania

zmem, natomiast w drugim z hiperprolaktynemią czynnościową. Obu chorobom może towarzyszyć depresja, która w niedoczynności związana jest z niedoborem HT *per se*, natomiast w otyłości ma z reguły charakter reaktywny. W badaniach laboratoryjnych w obu przypadkach obserwuje się hiperlipidemię oraz wzrost aktywności aminotransferaz spowodowany stłuszczeniem wątroby. Wydaje się, że jednorazowe oznaczenie hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid stimulating hormone*) powinno być rutynowym badaniem u chorych otyłych. Diagnostykę różnicową niedoczynności tarczycy oraz otyłości prostej podsumowuje rycina 2.

GUZY PRZYSADKI MÓZGOWEJ

■ Akromegalia

Najczęstszą dolegliwością z zakresu przewodu pokarmowego u chorych z akromegalią są przewlekłe zaparcia. W akromegalii obserwuje się organomegalię, a powiększenie może dotyczyć wszystkich narządów: jelita grubego (megacolon), wątroby, śledziony, tarczycy, serca, nerek i gruczołu krokowego.

U chorych z nieleczoną akromegalią stwierdzono częstsze występowanie nowo-

tworów łagodnych i złośliwych przewodu pokarmowego. Jednoznacznie udowodniono częstsze występowanie gruczolaków oraz polipów hiperplastycznych jelita grubego [12, 13]. Czynniki ryzyka wystąpienia nowotworu łagodnego jelita grubego to wcześniejsze występowanie gruczolaka oraz źle kontrolowana akromegalia [14]. Renehan i wsp. zaobserwowali u chorych z akromegalią częstsze występowanie polipów cewkowo-kosmkowych o wielkości > 10 mm oraz zlokalizowanych prawostronnie [15, 16].

U około 10% chorych z akromegalią może rozwinąć się nowotwór złośliwy, na przykład gruczolakorak jelita grubego, żołądka, przełyku, czerniak złośliwy oraz rak tarczycy. W przypadku tych pacjentów istnieje 2,5-krotnie wyższe ryzyko rozwinięcia gruczolakoraka jelita grubego niż w zdrowej populacji. Mechanizm tworzenia nowotworu jest głównie związany z suprafizjologicznymi stężeniami hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*) oraz insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1 (IGF-1, *insulin-like growth-factor-1*), dlatego też kluczowym w leczeniu akromegalii jest utrzymanie prawidłowych stężeń obu wymienionych hormonów [17]. Wytyczne dotyczące postępowania endoskopowego u chorych z nadmiarem hormonu wzrostu są niejednolite. Uważa się, że każdy chory z akromegalią między 40. a 50. rokiem życia powinien mieć wykonaną kolonoskopię, a dalsze postępowanie uzależnione jest od wyniku badania [17, 18]. Wydaje się, że leczenie substytucyjne preparatami GH nie zwiększa ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe.

Leczenie akromegalii analogami somatostatyny (SSA, *somastatin analogues*) wiąże się również z licznymi powikłaniami gastroenterologicznymi. Do powikłań ostrych (u ok. 33% chorych) należą nudności, dyskomfort w jamie brzusznej, luźne stolce. Objawy te są samoograniczające i ustępują po około kilku tygodniach. Powikłanie przewlekłe to kamica pęcherzyka żółciowego

związana z obniżoną poposiłkową motoryką pęcherzyka żółciowego. Ujawni ją 25–50% chorych w okresie 1,5 roku od rozpoczęcia leczenia SSA [19].

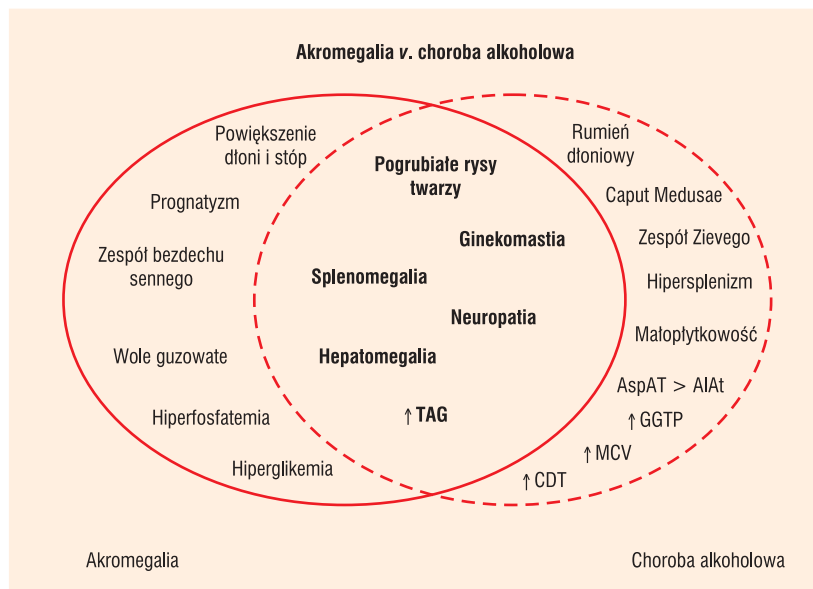
Diagnostyka różnicowa

W diagnostyce różnicowej akromegalii i schorzeń przewodu pokarmowego należy uwzględnić zespół zależności alkoholowej (ZZA). W obydwu przypadkach dochodzi do pogrubienia rysów twarzy, powiększenia dłoni. Obserwuje się też ginekomastię: w akromegalii związaną z niedoczynnością osi gonadalnej (ucisk guza na komórki gonadotropowe) lub z mieszaną sekrecją guza (hormon wzrostu i prolaktyna), natomiast w ZZA z hiperestrogenizmem wynikającym z dysfunkcji wątroby. W badaniu fizykalnym stwierdza się hepatomegalię, w akromegalii związaną z bezpośrednim działaniem hormonu wzrostu, a w ZZA z toksycznym działaniem alkoholu. Neuropatia w ZZA wynika z niedoboru witamin z grupy B oraz toksycznego wpływu alkoholu, natomiast w akromegalii częściej obserwuje się zespół cieśni kanału nadgarstka w wyniku przrostu kości i tkanek miękkich w nim zawartych. W badaniach laboratoryjnych w obu przypadkach obserwuje się hipertrójglicydemię. Diagnostykę różnicową akromegalii i ZZA podsumowuje rycina 3.

CHOROBY NADNERCZY

■ Niedoczynność kory nadnerczy

Objawy gastroenterologiczne są główną manifestacją niedoczynności kory nadnerczy. Są one z reguły niespecyficzne (tab. 1), a dominuje utrata masy ciała, nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka, co znacznie opóźnia poprawne rozpoznanie choroby [20, 21]. Jedynym dość swoistym objawem może być zwiększony apetyt na sól — opisano tylko pojedyncze takie przypadki w przebiegu innych chorób jak: anemia z niedoboru żelaza [22] i złośliwe nadciśnienie [23]. Hardo opisał dwa przypadki uporczywej



Rycina 3. Diagnostyka różnicowa akromegalii i zespołu zależności alkoholowej. TAG (*triacylglycerides*) — triacyloglicerydy; AspAT (*aspartate aminotransferase*) — aminotransferaza asparaginianowa; AlAt (*alanine aminotransferase*) — aminotransferaza alaninowa; GGTP (*gamma-glutamyl-transpeptidase*) — gamma-glutamylotransferaza; MCV (*mean corpuscular volume*) — średnia objętość krwinki; CDT (*carbohydrate-deficient transferrin*) — transferyna ubogowęglowodanowa

Tabela 1

Symptomatologia niedoczynności kory nadnerczy	
Objaw	Częstość występowania (%)
Oslabienie, męczliwość	100
Utrata masy ciała, anoreksja	100
Objawy gastroenterologiczne	92
■ nudności	86
■ wymioty	75
■ zaparcia	33
■ ból brzucha	31
■ biegunka	16
Wzmożony apetyt na sól	16
Hipotonia ortostatyczna	12
Bóle mięśniowo-stawowe	6–13

czkawki, ustępującej po suplementacji stearydów, jako pierwszy objaw choroby Addisona [24]. Zargar i wsp. postulowali, że triada objawów, czyli utrata masy ciała, nieswoiste objawy gastroenterologiczne oraz przebarwienie skóry i śluzówek mają dużą wartość predykcyjną w wykrywaniu choroby Addisona [25]. Patogeneza objawów jest nieznaną.

**Decydujące
w rozpoznaniu choroby
Addisona są badania
hormonalne, gdyż
w pierwotnej
niedoczynności kory
nadnerczy stwierdzamy
niskie stężenie kortyzolu
w surowicy i moczu,
natomiast w anoreksji
obserwuje się jego
podwyższone stężenie**

Tabela 2

Współistnienie choroby Addisona ze schorzeniami gastroenterologicznymi o podłożu autoimmunologicznym

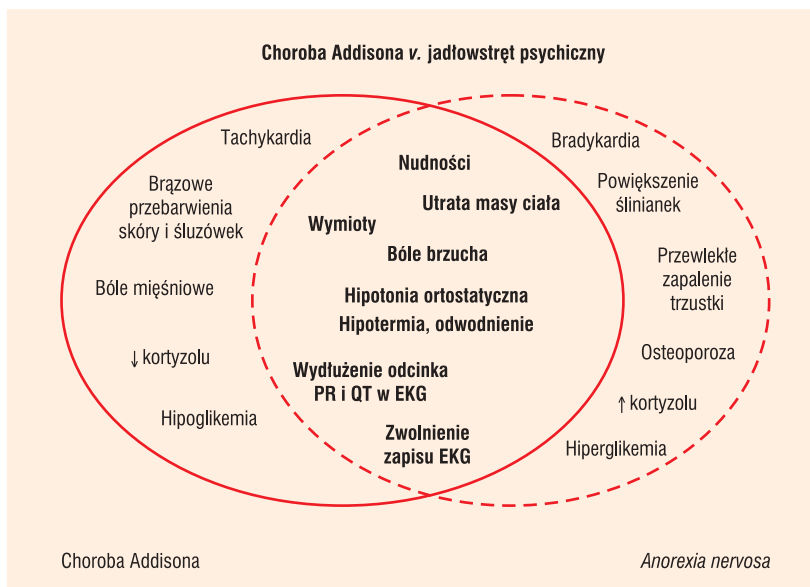
Zespół	Choroby główne	Choroby dodatkowe (częstość występowania w %)
APS 1	<ul style="list-style-type: none"> ■ przewlekła drożdżycza ■ niedoczynność przytarczyc ■ niedoczynność kory nadnerczy 	<ul style="list-style-type: none"> ■ choroba Addisona-Biermera (15%) ■ ZZW (18%) ■ AIH (12%)
APS 2	<ul style="list-style-type: none"> ■ niedoczynność kory nadnerczy ■ niedoczynność tarczycy ■ cukrzyca typu 1 	<ul style="list-style-type: none"> ■ choroba Addisona-Biermera (0–3%) ■ AIH (0–2%)
APS 4	pozostałe kombinacje autoimmunologicznych, narządowo swoistych lub nieswoistych chorób — około 12% wszystkich osób z chorobą Addisona cierpi na celiakię	

APS (*autoimmune polyglandular syndrome*) — autoimmunologiczny zespół niedoczynności wieloguczołowej; AIH (*autoimmune hepatitis*) — autoimmunologiczne zapalenie wątroby; ZZW — zespół złego wchłaniania

Pierwotna niedoczynność kory nadnerczy o podłożu autoimmunologicznym (choroba Addisona) często jest składową zespołu mnogich chorób wynikających z autoagresji tak zwanego autoimmunologicznego zespołu niedoczynności wieloguczołowej (APS, *autoimmune polyglandular syndrome*). Zespołom tym wielokrotnie towarzyszą choroby gastroenterologiczne o tym samym podłożu jak choroba Addisona-Biermera, autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AIH, *autoimmune hepatitis*) czy celiakia (tab. 2).

Diagnostyka różnicowa

Jednostką chorobową, której obraz kliniczny może być bardzo podobny do choroby Addisona oraz która bywa przyczyną hospitalizacji w oddziale endokrynologii, jest jadłowstręt psychiczny. Symptomatologia obu chorób obejmuje różnego stopnia utratę masy ciała (nawet do wyniszczenia), osłabienie, nudności, wymioty, bóle brzucha oraz hipotermię. Znaczne odwodnienie prowadzi do hipotonii ortostatycznej. W badaniach dodatkowych obserwuje się wydłużenie odcinka PR i QT w EKG oraz zwolnienie zapisu elektroencefalogramu (EEG), a badanie psychiatryczne może ujawnić spowolnienie psychoruchowe oraz zaburzenia afektywne [26]. Decydujące w rozpoznaniu choroby Addisona są badania hormonalne, gdyż w pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy stwierdzamy niskie stężenie kortyzolu w surowicy i moczu, natomiast w anoreksji obserwuje się jego podwyższone stężenie. Diagnostykę różnicową choroby Addisona oraz jadłowstrętu psychicznego podsumowuje rycina 4.



Rycina 4. Diagnostyka różnicowa choroby Addisona i jadłowstrętu psychicznego

Nadczynność kory nadnerczy

Nadczynność, w przeciwieństwie do niedoczynności kory nadnerczy, rzadko wiąże się z objawami i schorzeniami przewodu pokar-

mowego. Zespoły hormonalnie czynne mogą dotyczyć nadprodukcji glikokortykoidów (zespół Cushinga), mineralokortykoidów (pierwotny hiperaldosteronizm) oraz androgenów.

Otyłość centralna jest jednym z najczęstszych objawów w przebiegu hiperkortyzolemii (79–97%). Rockall i wsp. zaobserwowali w tomografii komputerowej wykładniki stłuszczenia wątroby u 20% chorych z aktywną chorobą oraz zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej trzewnej w stosunku do podskórnej u wszystkich chorych [27, 28]. Opisano jedynie pojedyncze przypadki występowania choroby wrzodowej u chorych z endogenną hiperkortyzolemią. Także dane dotyczące przyjmowania egzogennych glikokortykoidów w aspekcie choroby wrzodowej są niejednoznaczne [29]. Ryzyko względne wystąpienia choroby wrzodowej waha się od 1,1 (nieistotne statystycznie) do 1,8 (istotne statystycznie) u chorych przyjmujących egzogenne glikokortykoidy [30, 31], natomiast ryzyko to znacznie wzrasta (do 4,4) podczas jednoczesnego stosowania niesterydowych leków przeciwzapalnych.

W przebiegu pierwotnego hiperaldosteronizmu zaobserwowano częstsze, w porównaniu do chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, występowanie zespołu metabolicznego [32].

Nadprodukcja androgenów nadnerczowych nie wiąże się z częstszym występowaniem objawów gastroenterologicznych.

■ **Nadczynność rdzenia nadnerczy (guz chromochłonny nadnercza, pheochromocytoma)**

Pheochromocytoma (PHEO) może być związany z pełną gamą objawów gastroenterologicznych, które zależne są od bezpośredniego wpływu amin katecholowych lub z równoczesną sekrecją dodatkowych aktywnych substancji (np. somatostatyna). Najczęstsze dolegliwości zgłaszane przez chorych to bóle nadbrzusza, nudności, zaparcia. Schorzenia gastroenterologiczne występujące w przebiegu PHEO przedstawia tabela 3.

Diagnostyka różnicowa

U osób z objawami sugerującymi obecność PHEO należy pamiętać, że bliźniaczo podobny obraz może dawać ostro porfirywana. W przebiegu PHEO mogą dominować objawy z zakresu jamy brzusznej (silne bóle brzucha, zaparcia, nudności, wymioty), z drugiej strony — w przebiegu ostrej porfirii przerywanej oprócz bólów brzucha mogą pojawić się objawy sercowo-naczyniowe typowe dla PHEO, czyli napadowe nadciśnienie z towarzyszącą tachykardią. Również w obu jednostkach okres pomiędzy napadami jest najczęściej bezobjawowy, a niektóre leki, jak na przykład metoklopramid, mogą wywołać zarówno atak porfirii, jak i przełom nadciśnieniowy w PHEO. Pomocne w różnieniu obu schorzeń jest badanie meto-

”
Otyłość centralna jest jednym z najczęstszych objawów w przebiegu hiperkortyzolemii (79–97%)

Tabela 3

Schorzenia gastroenterologiczne towarzyszące pheochromocytoma

Schorzenie, objaw	Autor, piśmiennictwo
Krwawienie z przewodu pokarmowego	Vazquez-Quintana [33]
Przewlekłe zaparcia	Williams [34]
Niedokrwiennie zapalenie jelita grubego	Szumłowicz [35]
Megacolon	Sweeney [36]
Niedrożność porażenna	Turner [37]
Kamica pęcherzyka żółciowego	Gluvic [38]
Ostre zapalenie trzustki	Kim [39]
Perforacja przewodu pokarmowego	Mazaki, Karri [40, 41]
Zespół Ogilviego	Murakami [42]



Rycina 5. Diagnostyka różnicowa guza chromochłonnego oraz ostrej porfirii przerywanej. CgA — chromogranina A; metoksyKA — metoksykatecholaminy; SIADH (*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*) — zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego

około 10-krotnie częstsze niż w zdrowej populacji; PNP u chorego z chorobą wrzodową można spodziewać się u 1–2 osób na 100 przypadków [45]. Tłumaczy się to Ca-zależnym wzrostem sekrecji gastryny. Dodatkowo wykazano, że hipergastrynemia w PNP występuje najczęściej przy jednoczesnej infekcji *Helicobacter pylori*, zanikowym nieżycie żołądka lub w PNP w obrazie zespołów mnogich nowotworów endokrynnych (MEN, *multiple endocrine neoplasia*) [46]. Gasparoni i wsp. wykazali obecność choroby wrzodowej aż u 22% chorych z PNP sporadyczną lub w przebiegu zespołu MEN [47]. Mowat i wsp. proponują rutynowe oznaczanie wapnia i fosforu w każdym przypadku objawów dyspeptycznych [48].

Ryzyko ZT jest około 10-krotnie wyższe w PNP niż w zdrowej populacji. Kliniczne postaci ZT w przebiegu PNP to: ostre ZT, ostre nawrotowe ZT, przewlekłe ZT z/bez zwapnień w trzustce, ostre ZT w okresie pooperacyjnym [49]. Wyleczenie PNP powoduje cofnięcie się zmian w ostrym ZT, natomiast ma niewielki wpływ na przewlekłe ZT [50]. Zapalenie trzustki najprawdopodobniej spowodowane jest tworzeniem się złożeń w przewodzie trzustkowym wspólnym oraz Ca-zależną aktywacją trypsynogenu [51]. Hiperkalcemia, w tym PNP, jest przyczyną tylko 1% ostrych ZT.

Diagnostyka różnicowa

W 99% PNP wywołana jest zmianami łagodnymi, takimi jak gruczolak lub przerost przytarczyc. Niemniej długotrwały, nieleczony proces prowadzi do postępującego wyniszczenia i powinien być w pierwszej kolejności różnicowany z chorobą nowotworową. Nowotworem złośliwym, którego przebieg może imitować PNP, jest rak żołądka. Objawy kliniczne raka żołądka mogą być równie niecharakterystyczne jak PNP. Niemiecki pisarz Teodor Storm, który zmarł na raka żołądka, opisał je następująco „Niby tylko klucie, tylko ucisk, nic nieznaczące

skykatecholamin w moczu i chromograniny A w surowicy, których stężenie jest podwyższone w PHEO. W porfirii natomiast częściej obserwuje się zmianę barwy moczu pod wpływem światła, hiponatremię oraz podwyższone wydalanie porfiry i ich prekursorów z moczem (ryc. 5).

CHOROBY PRZYTARCZYC

■ Pierwotna nadczynność przytarczyc

Około 80% przypadków pierwotnej nadczynności przytarczyc (PNP) ma przebieg skąpoobjawowy [43], natomiast wśród pozostałych 20% dominuje „*Stones, bones, abdominal moans, and psychic groans*”, czyli „kamienie, zrzęczenie, kości oraz brzucha złości” (tłum. własne). U 11% chorych pierwszą manifestacją PNP są objawy gastroenterologiczne [44], a najczęściej występujące to: zaparcia (występują u 33% chorych), bóle brzucha (29%), nudności (28%), wymioty (19%).

Dwa najczęstsze schorzenia przewodu pokarmowego w PNP to choroba wrzodowa oraz zapalenie trzustki (ZT). Występowanie choroby wrzodowej u chorych z PNP jest

”
Dwa najczęstsze schorzenia przewodu pokarmowego w pierwotnej nadczynności przytarczyc to choroba wrzodowa oraz zapalenie trzustki

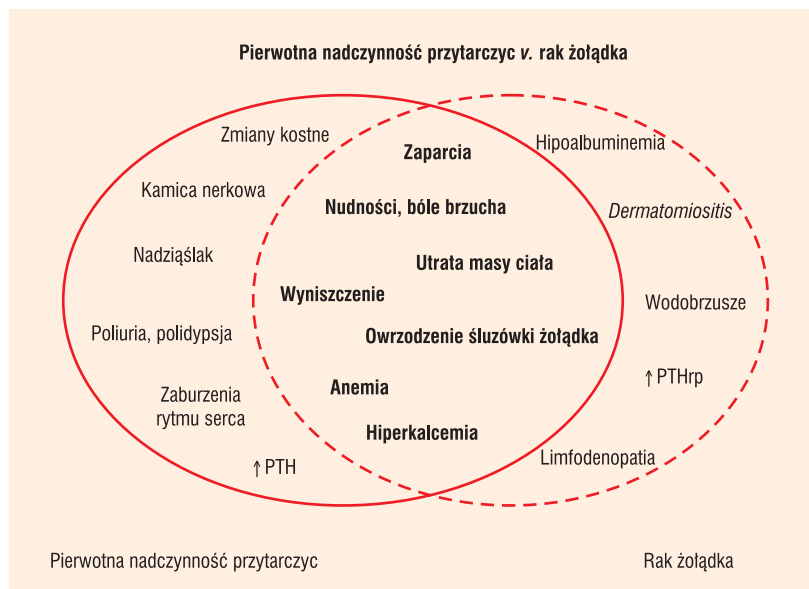
”
Nowotworem złośliwym, którego przebieg może imitować pierwotną nadczynność przytarczyc, jest rak żołądka

uczucie, które nęka i nie pozwala ci żyć”. Chorzy w przebiegu PNP i raka żołądka skarżą się na nudności, bóle brzucha, utratę masy ciała, zaparcia. W badaniach laboratoryjnych w przebiegu prawie każdego nowotworu, w tym także raka żołądka, stwierdzić można hiperkalcemię, która jest również głównym zaburzeniem w PNP. W raku żołądka hiperkalcemia może być związana z nadprodukcją białka podobnego do PTH (PTHrP, *PTH related Protein*). Należy pamiętać, że PNP i choroba nowotworowa to dwie najczęstsze przyczyny hiperkalcemii. W przypadku PNP, hiperkalcemii częściej towarzyszy hipofosfatemia oraz prawidłowe stężenie albumin w surowicy, natomiast w nowotworach częściej obserwujemy hipalbuminemię oraz normofosfatemię. W gastroduodenoskopii w obu przypadkach możemy stwierdzić owrzodzenie, które makroskopowo nie pozwala na odróżnienie zmiany łagodnej od złośliwej. Spośród badań obrazowych pomocne są zdjęcia kostne, gdyż kości czaszki o wygładzie soli z pieprzem, akroosteoliza czy torbiele kostne są charakterystyczne dla PNP. Diagnostykę różnicową PNP i raka żołądka podsumowuje rycina 6.

GUZY NEUROENDOKRYNNE

■ Wprowadzenie

Guzy neuroendokrynne (NET, *neuroendocrine tumors*) są to nowotwory wywodzące się z komórek neuroendokrynych zlokalizowanych w gruczołach endokrynych lub pojedynczych komórek endokrynych rozproszonych w organizmie — najczęściej w przewodzie pokarmowym (70% wszystkich NET) i układzie oddechowym. Pomimo tego, że NET są najczęściej zmianami spełniającymi histopatologiczne kryteria złośliwości, reprezentują odmienną biologię niż pozostałe raki. Guzy te charakteryzują się powolnym wzrostem, ognisko pierwotne jest niewielkie, natomiast często dają przerzuty przed pojawieniem się objawów klinicznych. Niemniej rokowanie w NET jest dużo lepsze



Rycina 6. Diagnostyka różnicowa PNP oraz raka żołądka. PTH (*parathormone*) — parathormon; PTHrP (*PTH related protein*) — białko podobne do parathormonu

niż w innych rakach. W większości NET wydzielają substancje hormonalnie czynne, a objawy mogą wynikać z produkcji i sekrecji ww. substancji, a w przypadku guzów nieczynnych hormonalnie z efektu masy (tab. 4).

ZESPÓŁ RAKOWIAKA (ZR)

Historycznie rakowiakiem nazywano każdy NET, obecnie termin ten jest zarezerwowany jedynie dla NET produkującego i wydzielającego serotoninę. Dominującym objawem jest biegunka, która występuje u 75–85% chorych z ZR [52]. Częstość wypróżnień może wahać się od kilku do 30 na dobę. Stolce z reguły są wodniste, bez domieszki krwi, wydalane pod dużym ciśnieniem. Mogą towarzyszyć im kurczowe bóle brzucha. W NET zlokalizowanych w przewodzie pokarmowym objawy te występują dopiero przy obecności przerzutów w wątrobie. Wynika to z tego, że w izolowanym guzie neuroendokrynnym jelit czy trzustki substancje czynne transportowane są przez żyłę wrotną do wątroby, gdzie są degradowane. Dopiero gdy tkanka guza rozprzestrzeni się do wątroby, serotonina wydzielana do żył wątrobowych i krążenia systemowego daje



Pierwotna nadczynność przytarczyc i choroba nowotworowa to dwie najczęstsze przyczyny hiperkalcemii

Tabela 4

Objawy kliniczne i częstość występowania poszczególnych NET

Rodzaj NET	Częstość występowania (%)	Objawy kliniczne
Zespół rakowiaka	40–50	Napadowe zaczerwienienie, biegunki, świsty nad polami płucnymi, szmer nad sercem
<i>Insulinoma</i>	15	Hipoglikemia
<i>Gastrinoma</i>	5	Nawracające owrzodzenia przewodu pokarmowego, biegunka tłuszczowa
<i>Glucagonoma</i>	2	Nekrolityczny rumień wędrujący, cukrzyca, zakrzepica
<i>VIP-oma</i>	1	Obfita, wodnista biegunka
<i>Somatostatinoma</i>	1	Tłuszczowe stolce, kamica pęcherzyka żółciowego
Guzy nieczynne hormonalnie	30	Bóle brzucha, żółtaczką mechaniczną, nadciśnienie wrotne

objawy kliniczne. Objawy mogą być prowokowane przez spożycie pokarmów bogatych w tyraminę (ser, alkohol, kawa) oraz wysiłek fizyczny [53]. Biegunka zazwyczaj nie jest związana z napadami zaczerwienienia twarzy (*flush*). NET żołądka częściej wydzielają histaminę, zwiększając ryzyko wystąpienia wrzodów trawiennych.

GASTRINOMA (ZES, ZESPÓŁ ZOLLINGERA-ELLISONA)

W 1955 roku Zollinger i Ellison opisali triadę objawów: guz trzustki (nie beta-komórkowy), hipergastrynemia, choroba wrzodowa o ciężkim przebiegu. Dominującym objawem ZES, występującym u około 90% chorych, jest choroba wrzodowa. Jej przyczyną jest wysokie stężenie gastryny, która działa tropowo na komórki okładzinowe oraz pobudza komórki ECL (*enterochromaffin-like*) do produkcji histaminy stymulującej produkcję i sekrecję kwasu solnego. Szacuje się, że ZES stanowi około 0,1–1% wszystkich przypadków choroby wrzodowej [54]. Drugim objawem ZES jest obfita biegunka tłuszczowa. Wynika ona ze zwiększenia objętości treści żołądkowej, która nie może być w pełni wchłonięta. Występuje także obniżenie pH (inaktywacją enzymów trzustkowych, utrudnioną emulsyfikacją tłuszczu oraz uszkodzeniem nabłonka), hipergastrynemia powodu-

Tabela 5

Sytuacje kliniczne sugerujące ZES

- wrzody trawienne odporne na terapię
- wrzody niezwiązane z infekcją *Helicobacter pylori* i stosowaniem NLPZ
- mnogie owrzodzenia przewodu pokarmowego
- wrzody olbrzymie > 2 cm
- nawrotowa choroba wrzodowa
- choroba wrzodowa z niewyjaśnioną biegunką
- dodatni wywiad rodzinny w kierunku choroby wrzodowej
- towarzysząca hiperkalcemia (MEN 1)
- owrzodzenia zlokalizowane poniżej opuszki dwunastnicy

jąca utrudnione wchłanianie sodu i wody [55]. Sytuacje kliniczne, w których należy podejrzewać ZES, podsumowuje tabela 5.

VIP-OMA (ZESPÓŁ VERNERA-MORRISONA, ZESPÓŁ WDHA)

W 1958 roku Verner i Morrison jako pierwsi opisali zespół objawów: wodnista biegunka, hypokaliemia, achlorhydia (WDHA, *Water Diarrhea, Hypokalemia, Achlorhydia*) [56]. Synonimy to zespół Venera-Morrisona, WDHA, cholera trzustkowa, zespół *VIP-oma*. Objawy *VIP-oma* wynikają z nadprodukcji wazoaktywnego peptydu jelitowego (VIP, *Vasoactive Intestine Peptide*). VIP powoduje następujące zjawiska:

**„
Dominującym objawem zespołu Zollingera-Ellisona, występującym u około 90% chorych, jest choroba wrzodowa**

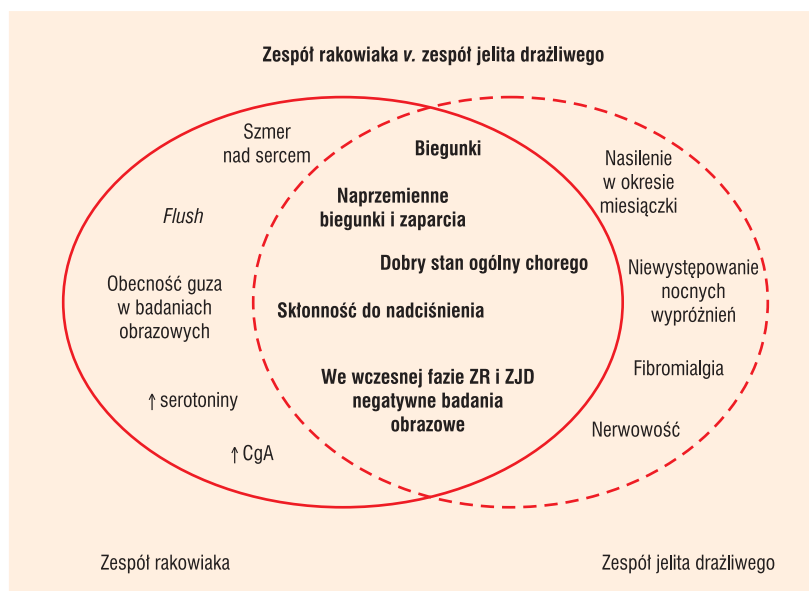
- zwiększa sekrecję sodu, wody, chlorków w jelicie; przyspiesza motorykę przewodu pokarmowego (biegunka, odwodnienie, utrata masy ciała);
- zwiększa jelitowe wydzielanie potasu (hipokaliemia);
- hamuje wydzielanie kwasu żołądkowego (achlorchylia);
- wazodylatację (*flush*), resorpcję kości (hiperkalcemia), wzrost glikogenolizy (hiperglikemia).

Głównym objawem *VIP-oma* jest obfita wodnista biegunka. U 80% chorych dobową objętość stolca przekracza 3 litry. Biegunka jest niezależna od ilości spożywanego pokarmu, bezbolesna (niekiedy ból o umiarkowanym nasileniu), bezwonna, o kolorze słabej herbaty. Towarzyszące objawy to między innymi utrata masy ciała, nudności, wymioty, bóle brzucha niezwiązane z wypróżnieniami [57].

Do innych rzadszych objawów gastroenterologicznych towarzyszących NET należą zaparcia i kamica pęcherzyka żółciowego towarzyszące somatostatynomom [58] oraz uporczywa biegunka w przebiegu raka rdzeniastego tarczycy [59].

Diagnostyka różnicowa

Różnicowanie ZR i zespołu jelita drażliwego (ZJD) jest bardzo trudne. Objawy kliniczne obu chorób są bardzo podobne i nie ma objawu patognomicznego dla żadnej z nich. Charakter biegunk i ich związek z bólami brzucha może być identyczny w obu jednostkach. Nocne wypróżnienia są bardziej typowe dla ZR. Napadowe zaczerwienienia twarzy oraz szmer nad sercem mogą ułatwić rozpoznanie ZR, są to jednak objawy późne, częściej występujące w zaawansowanej chorobie. Żadne z kryteriów stosowanych do diagnostyki ZJD (*Rome III, Manning criteria*) nie różnicuje go w pełni z ZR. W badaniach laboratoryjnych ZR charakteryzuje się podwyższonym stężeniem serotoniny, chromograniny A w surowicy oraz kwasu 5-hydroksyindolooctowego w moczu.



Rycina 7. Diagnostyka różnicowa zespołu raka wiązki i zespołu jelita drażliwego. CgA — chromogranina A; ZR — zespół raka wiązki; ZJD — zespół jelita drażliwego

Badania te są kosztowne i nie są rutynowo wykonywane w diagnostyce ZJD. Wykrycie zmian ogniskowych w jamie brzusznej może wskazywać na NET, ale guzy pierwotne są z reguły małe i przez to są trudno wykrywalne w badaniach obrazowych. Często pierwszą uchwytą patologią są przerzuty w wątrobie. Należy pamiętać, że wieloletni okres biegunek nie wyklucza ZR, gdyż biologia tych guzów jest inna niż pozostałych raków i rzadko są to nowotwory agresywne powodujące gwałtowne wyniszczenie chorego [60]. Diagnostykę różnicową ZR i ZJD podsumowuje rycina 7.

PODSUMOWANIE

Objawy gastroenterologiczne są jednymi z najczęściej zgłaszanych przez pacjentów. Każdy niejednokrotnie doświadczył zaparcia, biegunki czy dyspepsji, a niemała część nawet wrzodów trawiennych. W większości są to objawy sporadyczne, niezwiązane z leżącą u podłoża ciężką chorobą systemową. Niemniej warto pamiętać, że prawie każda dysfunkcja hormonalna związana jest z zaburzeniem funkcji przewodu pokarmowego i w pewnych przypadkach objawy te mogą być wierzchołkiem góry lodowej, którą jest endokrynopatia. Objawy i schorzenia te podsumowuje tabela 6.

**”
 Prawie każda dysfunkcja hormonalna związana jest z zaburzeniem funkcji przewodu pokarmowego i w pewnych przypadkach objawy te mogą być wierzchołkiem góry lodowej, którą jest endokrynopatia**

Tabela 6

Endokrynologiczne przyczyny objawów i schorzeń gastroenterologicznych

Utrata masy ciała	Przyrost masy ciała	Biegunki
<ul style="list-style-type: none"> ■ nadczynność tarczycy ■ niedoczynność kory nadnerczy ■ pierwotna nadczynność przytarczyc ■ <i>pheochromocytoma</i> ■ zespół rakowiaka ■ <i>VIP-oma</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ■ niedoczynność tarczycy ■ zespół Cushinga (otyłość centralna) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ nadczynność tarczycy ■ niedoczynność kory nadnerczy ■ zespół rakowiaka ■ <i>gastrinoma</i> ■ <i>VIP-oma</i> ■ rak rdzeniasty tarczycy
Zaparcia	Kamica pęcherzyka żółciowego	Choroba wrzodowa
<ul style="list-style-type: none"> ■ niedoczynność tarczycy ■ pierwotna nadczynność przytarczyc ■ akromegalia ■ <i>pheochromocytoma</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ■ <i>pheochromocytoma</i> ■ terapia analogami somatostatyn ■ <i>somatostatynoma</i> ■ niedoczynność tarczycy ■ pierwotna nadczynność przytarczyc 	<ul style="list-style-type: none"> ■ pierwotna nadczynność przytarczyc ■ <i>gastrinoma</i> ■ zespół rakowiaka ■ zespół Cushinga

PIŚMIENNICTWO

- Dale J., Daykin J., Holder R. i wsp. Weight gain following treatment of hyperthyroidism. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2001; 55: 233–239.
- Nordyke R.A., Gilbert jr. F.I., Harada A.S. Graves' disease. Influence of age on clinical findings. *Arch. Intern. Med.* 1988; 148: 626–631.
- Trivalle C., Doucet J., Chassagne P. i wsp. Differences in the signs and symptoms of hyperthyroidism in older and younger patients. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1996; 44: 50–53.
- Ch'ng C.L., Biswas M., Benton A. i wsp. Prospective screening for coeliac disease in patients with Graves' hyperthyroidism using anti-gliadin and tissue transglutaminase antibodies. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2005; 62: 303–306.
- Malik R., Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver. *QJM* 2002; 95: 559–569.
- Soylu A., Taskale M.G., Ciltas A. i wsp. Intrahepatic cholestasis in subclinical and overt hyperthyroidism: two case reports. *J. Med. Case Reports*. 2008; 2: 116.
- Pustorino S., Foti M., Calipari G. i wsp. Thyroid-intestinal motility interactions summary. *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 2004; 50: 305–315.
- Shafer R.B., Prentiss R.A., Bond J.H. Gastrointestinal transit in thyroid disease. *Gastroenterology* 1984; 86: 852–855.
- Connor F.L., Di Lorenzo C. Chronic intestinal pseudo-obstruction: assessment and management. *Gastroenterology* 2006; 130: 29–36.
- Inkinen J., Sand J., Nordback I. Association between common bile duct stones and treated hypothyroidism. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 919–921.
- Volzke H., Robinson D.M., John U. Association between thyroid function and gallstone disease. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11: 5530–5534.
- Delhougne B., Deneux C., Abs R. i wsp. The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80: 3223–3226.
- Colao A., Ferone D., Marzullo P. i wsp. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr. Rev.* 2004; 25: 102–152.
- Bogazzi F., Cosci C., Sardella C. i wsp. Identification of acromegalic patients at risk of developing colonic adenomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 1351–1356.
- Renahan A.G., Bhaskar P., Painter J.E. i wsp. The prevalence and characteristics of colorectal neoplasia in acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 3417–3424.
- Renahan A.G., O'Dwyer S.T., Shalet S.M. Colorectal neoplasia in acromegaly: the reported increased prevalence is overestimated. *Gut.* 2000; 46: 440–441.
- Renahan A.G., Brennan B.M. Acromegaly, growth hormone and cancer risk. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 22: 639–657.
- Levin B., Lieberman D.A., McFarland B. i wsp. Screening and surveillance for the early detec-

- tion of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008; 134: 1570–1595.
19. Freda P.U. Somatostatin analogs in acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 3013–3018.
 20. Tobin M.V., Aldridge S.A., Morris A.I. i wsp. Gastrointestinal manifestations of Addison's disease. *Am. J. Gastroenterol.* 1989; 84: 1302–1305.
 21. Alemparte Pardavila E., Martinez Melgar J.L., Piniro Sande N. i wsp. Addison's disease: the challenge of an early diagnosis. *An. Med. Interna.* 2005; 22: 332–334.
 22. Shapiro M.D., Linas S.L. Sodium chloride pica secondary to iron-deficiency anemia. *Am. J. Kidney Dis.* 1985; 5: 67–68.
 23. Mohring J. Salt metabolism and salt craving in malignant hypertension. *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.* 1974; 80: 116–124.
 24. Hardo P.G. Intractable hiccups-an early feature of Addison's disease. *Postgrad. Med. J.* 1989; 65: 918–919.
 25. Zargar A.H., Laway B.A., Masoodi S.R. i wsp. A critical evaluation of signs and symptoms in the diagnosis of Addison's diseases. *J. Assoc. Physicians India* 2001; 49: 523–526.
 26. Thomsen A.F., Kvist T.K., Andersen P.K. i wsp. The risk of affective disorders in patients with adrenocortical insufficiency. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31: 614–622.
 27. Rockall A.G., Sohaib S.A., Evans D. i wsp. Hepatic steatosis in Cushing's syndrome: a radiological assessment using computed tomography. *Eur. J. Endocrinol.* 2003; 149: 543–548.
 28. Rockall A.G., Sohaib S.A., Evans D. i wsp. Computed tomography assessment of fat distribution in male and female patients with Cushing's syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 2003; 149: 561–567.
 29. Guslandi M., Tittobello A. Steroid ulcers: a myth revisited. *BMJ* 1992; 304: 655–656.
 30. Messer J., Reitman D., Sacks H.S. i wsp. Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic-ulcer disease. *N. Engl. J. Med.* 1983; 309: 21–24.
 31. Piper J.M., Ray W.A., Daugherty J.R. i wsp. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann. Intern. Med.* 1991; 114: 735–740.
 32. Fallo F., Veglio F., Bertello C. i wsp. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 454–459.
 33. Vazquez-Quintana E., Vargas R., Perez M. i wsp. Pheochromocytoma and gastrointestinal bleeding. *Am. Surg.* 1995; 61: 937–939.
 34. Williams A.J., Palmer K.R. Severe constipation as the presenting complaint of pheochromocytoma. *Aust. N. Z. J. Med.* 1991; 21: 888–890.
 35. Szmulowicz U.M., Savoie L.M. Ischemic colitis: an uncommon manifestation of pheochromocytoma. *Am. Surg.* 2007; 73: 400–403.
 36. Sweeney A.T., Malabanan A.O., Blake M.A. i wsp. Megacolon as the presenting feature in pheochromocytoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 3968–3972.
 37. Turner C.E. Gastrointestinal pseudo-obstruction due to pheochromocytoma. *Am. J. Gastroenterol.* 1983; 78: 214–217.
 38. Gluvcic Z., Rasic-Milutinovic Z. Pheochromocytoma associated with cholelithiasis. *Med. Pregl.* 2001; 54: 383–386.
 39. Kim S.Y., Kim J.H., Kim C.H. i wsp. A case of pheochromocytoma with hyperamylasemia. *Korean J. Gastroenterol.* 2003; 42: 172–175.
 40. Mazaki T., Hara J., Watanabe Y. i wsp. Pheochromocytoma presenting as an abdominal emergency: association with perforation of the colon. *Digestion* 2002; 65: 61–66.
 41. Karri V., Khan S.L., Wilson Y. Bowel perforation as a presenting feature of pheochromocytoma: case report and literature review. *Endocr. Pract.* 2005; 11: 385–388.
 42. Murakami S., Okushiba S., Ohno K. i wsp. Malignant pheochromocytoma associated with pseudo-obstruction of the colon. *J. Gastroenterol.* 2003; 38: 175–180.
 43. Blackburn M., Diamond T. Primary hyperparathyroidism and familial hyperparathyroid syndromes. *Aust. Fam. Physician.* 2007; 36: 1029–1033.
 44. Gardner Jr. E.C., Hersh T. Primary hyperparathyroidism and the gastrointestinal tract. *South Med. J.* 1981; 74: 197–199.
 45. Frame B., Haubrich W.S. Peptic ulcer and hyperparathyroidism: a survey of 300 ulcer patients. *Arch. Intern. Med.* 1960; 105: 536–541.
 46. Corleto V.D., Minisola S., Moretti A. i wsp. Prevalence and causes of hypergastrinemia in primary hyperparathyroidism: a prospective study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 4554–4558.
 47. Gasparoni P., Caroli A., Sardeo G. i wsp. Primary hyperparathyroidism and peptic ulcer. *Minerva Med.* 1989; 80: 1327–1330.
 48. Mowat E., Gunn A., Paterson C.R. Hyperparathyroidism in peptic ulcer patients. *Br. J. Surg.* 1981; 68: 455–458.
 49. Jacob J.J., Chacko A., Selvan B. i wsp. Primary hyperparathyroidism and chronic pancreatitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 233: 164.
 50. Carnaille B., Oudar C., Pattou F. i wsp. Pancreatitis and primary hyperparathyroidism: forty cases. *Aust. N. Z. J. Surg.* 1998; 68: 117–119.
 51. Mithofer K., Fernandez-del Castillo C., Frick T.W. i wsp. Acute hypercalcemia causes acute pancreatitis and ectopic trypsinogen activation in the rat. *Gastroenterology* 1995; 109: 239–246.
 52. Barakat M.T., Meeran K., Bloom S.R. Neuroendocrine tumours. *Endocr. Relat. Cancer* 2004; 11: 1–18.

53. van der Lely A.J., de Herder W.W. Carcinoid syndrome: diagnosis and medical management. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2005; 49: 850–860.
54. Isenberg J.I., Walsh J.H., Grossman M.I. Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 1973; 65: 140–165.
55. Berna M.J., Hoffmann K.M., Serrano J. i wsp. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: I. Prospective study of fasting serum gastrin in 309 patients from the National Institutes of Health and comparison with 2229 cases from the literature. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85: 295–330.
56. Verner J.V., Morrison A.B. Islet cell tumor and a syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia. *Am. J. Med.* 1958; 25: 374–380.
57. Krejs G.J. VIPoma syndrome. *Am. J. Med.* 1987; 82: 37–48.
58. Bettini R., Falconi M., Crippa S. i wsp. Ampullary somatostatinomas and jejunal gastrointestinal stromal tumor in a patient with Von Recklinghausen's disease. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13: 2761–2763.
59. Kebebew E., Ituarte P.H., Siperstein A.E. i wsp. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer* 2000; 88: 1139–1148.
60. Wilson H.M. Chronic subacute bowel obstruction caused by carcinoid tumour misdiagnosed as irritable bowel syndrome: a case report. *Cases J.* 2009; 2: 78.