

Karcinoid a jeho kardiální manifestace

V. Talafa¹, D. Pastucha², K. Zeman¹, O. Zela¹, R. Filipčíková³, M. Bezdičková³

¹ JIP Interního oddělení Nemocnice ve Frýdku Místku, p.o., Frýdek Místek, přednosta prim. MUDr. Petr Vitek

² Klinika tělovýchovného lékařství a kardiiovaskulární rehabilitace Lékařské fakulty UP a FN Olomouc, přednostka doc. MUDr. Eliška Sovová, Ph.D., MBA

³ Ústav normální anatomie Lékařské fakulty UP Olomouc, přednosta doc. MUDr. Stanislav Laichman, CSc.

Souhrn: V naší práci prezentujeme kazuistiku nemocného s poměrně vzácně se vyskytujícím karcinoidem a jeho typickými příznaky. I když se jedná o zhoubné onemocnění, většina těchto nádorů má nízký maligní potenciál s pomalou progresí. Onemocnění mívá obvykle příznivý průběh a dobrou prognózu za předpokladu dobré spolupráce pacienta s lékařem. Naším cílem je poukázat na typické symptomy onemocnění a také na vzácnější kardiální postižení na příkladu nespolupracujícího pacienta, kdy negativní postoj ke standardní léčbě a preference alternativní medicíny na straně pacienta vedly k rychlé progresi stavu s fatálním koncem.

Klíčová slova: karcinoid – karcinoidní syndrom – trikuspidální regurgitace – plicní hypertenze – pravostranné srdeční selhání

Carcinoid and its cardiac manifestation

Summary: A case report concerning patient diagnosed with a rare carcinoid showing typical symptoms is presented. Although essentially a cancer disease, this condition usually shows slow progression and tends to follow a favorable course with good prognosis if treated properly, assuming patient's reasonable compliance. We intend to highlight its typical clinical picture as well as the rarely occurring cardiac manifestation leading to rapid progression and ultimately fatal outcome in a non-compliant patient who preferred alternative to evidence based medicine.

Keywords: carcinoid – carcinoid syndrome – tricuspid regurgitation – pulmonary hypertension – right heart failure

Úvod

Karcinoid je poměrně vzácně se vyskytující nádor, postihující převážně zažívací trakt a bronchy. Zdaleka však není vzácný a jeho incidence stoupá vzhledem k lepším diagnostickým možnostem. Tento nádor vychází z neuroendokrinních buněk, dříve nazývaných jako APUD systém (amine precursors uptake and decarboxylation system). Pod názvem karcinoid byl poprvé popsán v roce 1907. Jedná se o potencionálně maligní nádor (benigní vzhled, ale může metastazovat) [1].

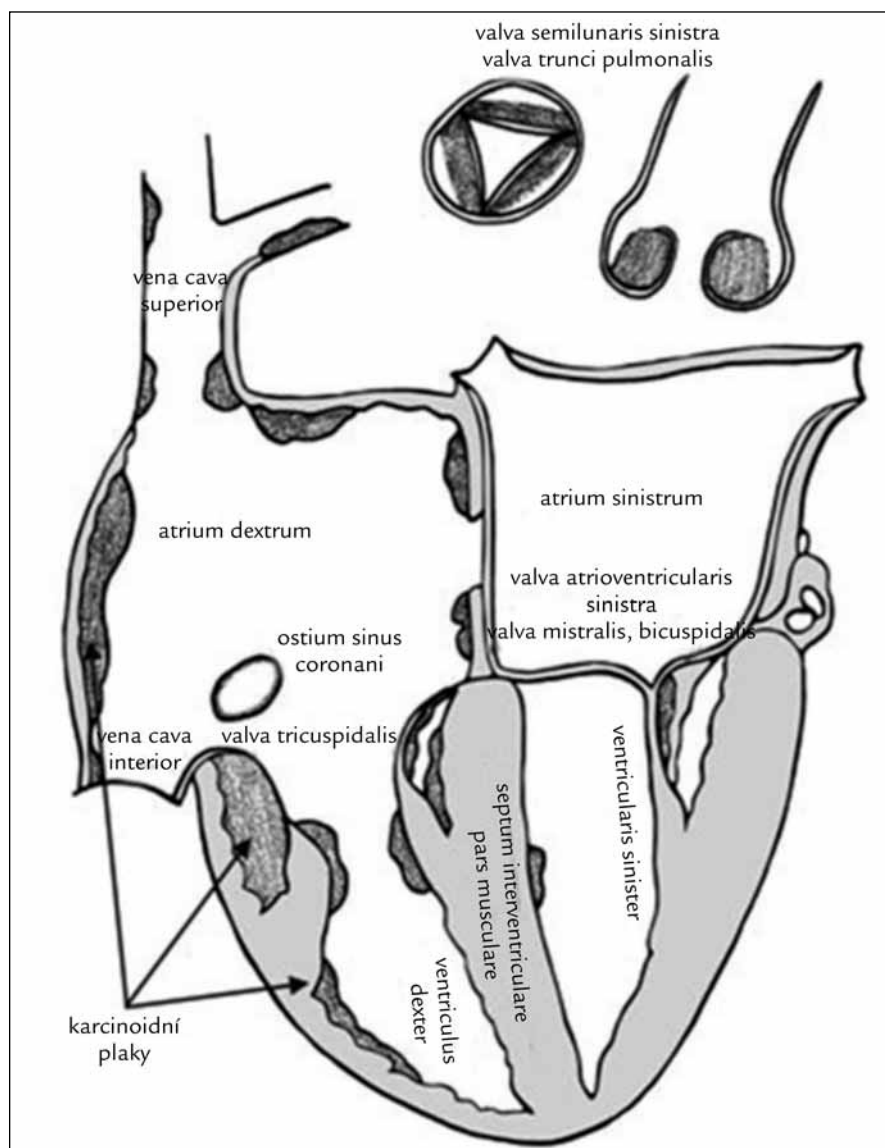
Neuroendokrinní neoplazie (NEN) se obecně dělí na neuroendokrinní tumory (NET) s grade 1, sem patří karcinoidy, dále NET 2 s grade 2 a konečně neuroendokrinní karcinomy (NEC) s grade 3 [2]. Termínem NET označujeme podle nomenklatury mimo jiné i nádory označované jako karcinoidy. Podle této novější terminologie má být termín karcinoid používán pouze pro neuroendokrinní tumory vycházející z tenkého střeva a manifestující se ty-

pickým karcinoidním syndromem. Nicméně v literatuře se stále udržuje termín karcinoid i pro tumory v jiných lokalizacích [3]. Výskyt nádoru v těle lze rozdělit do 3 částí podle předpokládaného místa embryonálního původu. Jedná se o horní úsek: bronchy a žaludek, dále střední úsek: tenké střevo, appendix, colon ascendens, a dolní úsek, který zahrnuje distální kolon, počínaje colon transversum, a rektum [4]. Incidence onemocnění je v dnešní době asi 0,7–2,1/100 000 obyvatel/rok [5]. Nejčastějším výskytem primárního tumoru je postupně appendix, ileum, pravé hemikolon, jejunum, žaludek, duodenum, levé hemikolon, bronchy a nejvzácnější lokalizací jsou játra [6]. Buňky karcinoidu jsou endokrinně aktivní a produkují spoustu různých působků, jednak biogenní aminy (zvláště serotonin) a jednak polypeptidové hormony [7]. Klinicky nejvýznamnějším produktem je serotonin, který je mohutným konstriktorem buněk hladké svaloviny trávicího ústrojí a bronchů, a další vazoaktivní působky (hista-

min, prostaglandiny). Typickým klinickým příznakem je tzv. karcinoidní syndrom vycházející z jeho bohaté endokrinní aktivity. Výskyt tohoto syndromu se popisuje u asi 10 % všech karcinoidů a asi u 40 % karcinoidů metastazujících do jater, kdy je serotonin uvolňován přímo do jaterních žil bez odbourávání. Syndrom zahrnuje typické příznaky, nejčastějšími jsou kožní flush (80–90 %), průjmy (70–80 %), karcinoidní srdeční nemoc (30 %) [8], astmoidní stavy způsobené bronchospasmem (30–35 %), proximální myopatie (7 %) a dermatóza (6 %) [9].

Karcinoid a kardiální postižení

Tzv. karcinoidní nemoc srdce byla poprvé popsána již v roce 1954. K tomu, aby došlo k postižení chlopní, je nutné, aby byl serotonin a jeho metabolity vylučovány přímo do systémové cirkulace, tj. u nádorů metastazujících do jater (viz výše). Izolovaný karcinoid trávicí trubice vylučuje své působky do portálního řečiště a ty jsou následně metabolizovány v já-



Obr. 1. Patofyziologie postižení.

trech. U 50–60 % nemocných s karcinoidním syndromem dojde k postižení srdečních chlopní, a to především pravostranných. Nejčastěji je postižena trikuspidální chlopeč (97 %), dále pulmonální (88 %)



Obr. 2. Ultrazvuk břicha (UZV) verifikuje ložiskové postižení jater.

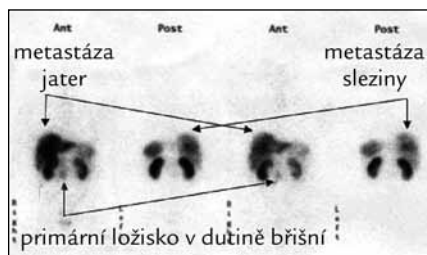
a nakonec v asi 7 % případech bývají postiženy i chlopně levostranné. Patologickoanatomicky je chlopenní postižení charakterizováno tvorbou fibrózních plátů (tzv. karcinoidních plaků, ve kterých jsou obsaženy kyselé polysacharidy a kolagen), které adherují k endokardu trikuspidální a pulmonální chlopně, pravé síně pravé komory. Výsledkem je ztlustění chlopní, které vede ke vzniku trikuspidální regurgitace a pulmonální stenózy se vznikem plicní hypertenze s následnou manifestací pravostranného srdečního selhání, které je nejčastější příčinou smrti těchto nemocných [10]. Patofyziologii postižení ukazuje schematický obr. 1.

Popis případu

Jedná se o muže, rok narození 1964, u kterého se od začátku roku 2003 objevil intermitentní paroxysmální kožní flush a recidivující průjemovité onemocnění [11]. Ultrazvuk břicha (UZV) verifikuje ložiskové postižení jater (obr. 2). Dle klinického obrazu a nálezů na UZV je v diferenciální diagnostice primárně pomýšleno na karcinoid trávicí trubice (GIT) s metastázami do jater.

Provedeno vyšetření GIT, gastroscopie, koloskopie i enteroklýza, vše bez patologického nálezu. Následně cílená jaterní biopsie, která byla nevýtežná, obsah zkresluje záplava erytrocytů. Vysloveno podezření na možný hemangiom jater, doplněné CT i MR jater vylučují přítomnost hemangiomu a potvrzuje typické metastatické změny. Vstupní echokardiografické vyšetření (ECHO) v květnu roku 2003 s průkazem lehké až středně významné trikuspidální regurgitace (TR) s maximálním systolickým gradientem na trikuspidální chlopni (PG_{max}) 17 torr, bez známek plicní hypertenze (PH). Dále doplněno vyšetření sběru moče na kyselinu hydroxiindolooctovou (metabolit serotoninu), které výrazně pozitivní. V dalším průběhu doplněn octreoscan (intravenózní podání radioizotopem značeného syntetického analoga somatostatinu – octreotidu), který potvrzuje mnohočetná ložiska odpovídající diseminaci tumoru s expresí somatostatinových receptorů – tím pádem potvrzují diagnózu metastazujícího karcinoidu a dále ložisko v dutině břišní mimo trávicí trubici suspektní z primární lokalizace tumoru (obr. 3). Následně provedena druhá cílená biopsie jater, již s histologickým potvrzením maligních buněk karcinoidu.

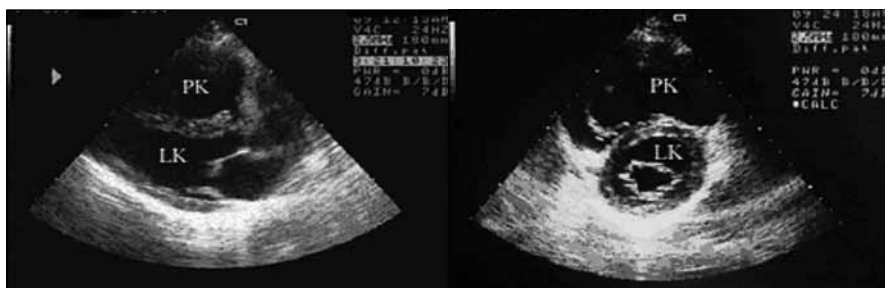
V červenci roku 2003 zahájena onkologická terapie v kombinaci Streptozocin a 5-fluorouracil, po ní rozvoj karcinoidové krize s hypotenzí, což primárně vnášá pacientovi nedůvěru k onkologické léčbě. Následně zkoušena kombinace interferon a sandostatin (analog somatostatinu). Již v prvních dnech této léčby dochází k rozvoji in-



Obr. 3. Octreoscan potvrzuje mnohočetná ložiska odpovídající diseminaci tumoru s expresí somatostatinových receptorů potvrzujících diagnózu metastazujícího karcinoidu a ložisko v dutině břišní mimo trávicí trubici suspektní z primární lokalizace tumoru.

terferonového syndromu, zahrnujícího klasické chřipkové příznaky, teploty, třesavky, myalgie a extrémní únavu. Vzhledem k tomuto faktu pacient odmítá v této léčbě nadále pokračovat. V listopadu roku 2003 ještě zkoušena terapie terguridem (smíšený agonista/antagonista dopaminergních receptorů), avšak i tuto terapii pacient odmítá a od února roku 2004 se léčí sám a alternativně dle rad přírodních léčitelů. Opakovaně nabízenou onkologickou terapii striktně odmítá. Po více než 2 letech od stanovení diagnózy, v listopadu roku 2005, přichází pro masivní, již indurativní otoky dolních končetin (DK) a dušnost. Kontrolní UZV jater potvrzuje progresi mnohočetného ložiskového postižení jater, již s průkazem solidního ložiska intraabdominálně, ventrálně od aorty, které je i dle octreoscanu zřejmě primární lokalizací tumoru. UZV vyšetření žil DK s průkazem závažné žilní insuficience, bez průkazu trombózy. Doplněno i kontrolní ECHO s nálezem hemodynamicky významné trikuspidální regurgitace se známkami pravostranného srdečního selhání, bez zjevných známek významné PH dle PG_{max} , který činí 27 torr. Na podkladě typického ECHO nálezu a klinické manifestace pravostranného srdečního selhání při potvrzené diagnóze metastazujícího karcinoidu potvrzena také karcinoidní nemoc srdce (obr. 4–7).

Nasazena léčba srdečního selhání, kterou pacient akceptuje, po tera-



Obr. 4 a 5. Viditelná typická významná dilatace pravostranných srdečních oddílů.

PK – pravá komora, LK – levá komora

pii dochází ke zlepšení projevů pravostranné kardiální insuficience s redukcí otoků DK. V klinickém obrazu trvají projevy hyperserotonizmu, kožní flush a průjmy. Pacient nadále odmítá onkologickou léčbu a pokračuje v samoléčitelství. V dalším průběhu průběžné kontroly v kardiologické a gastroenterologické ambulanci. K dalšímu zhoršení stavu dochází na podzim roku 2007, kdy pacient přijat na interní oddělení pro dušnost a bolestivost v oblasti pánve a kyčlí, klinický obraz již vyjadřující terminální fázi generalizovaného maligního onemocnění s kachexií a výraznými projevy pravostranného srdečního selhání. Na oddělení analgetizace a další symptomatické terapie, dne 22. 10. 2007 propuštěn do domácí péče, následně doma dne 28. 11. 2007 umírá.

Diskuze a závěr

Postižení srdce u nemocných s karcinoidem je vždy velmi závažnou komplikací, tzv. karcinoidní nemoc srdce komplikuje toto onemocnění v asi 30 % případů, u pacientů se zároveň vyjádřeným karcinoidním syndromem je postižení srdce mnohem častější (50–60 %). Podmínkou vzniku kardiálního postižení je vylučování serotoninu a dalších působků přímo do systémového řečiště (tj. do jater metastazující tumor primárně vycházející z GIT, nebo extraabdominální přítomnost primárního tumoru – bronchy, ovaria). Přítomnost kardiálního postižení pro nemocné znamená významné snížení kvality života a také mnohem horší prognózu nemoci, jejich 3leté přežívání

je 31 % oproti 68 % u těch, kteří postižení srdce nemají. Co se týče kardiologické léčby (náhrada postižení chlopně), je velmi efektivní u pacientů s dobrou celkovou prognózou a adekvátně léčeným základním onemocněním. Indikací k chirurgické léčbě je progres pravostranného srdečního selhání s jeho typickými příznaky a dále se snížením tělesné výkonnosti a progresí únavy. Ve většině případů se jedná o náhradu trikuspidální chlopně, ba-



Obr. 6. Viditelné typické morfologické změny postižení trikuspidální chlopně karcinoidními plaky: rigidní, ztlustělé cípy trikuspidální chlopně.

PS – pravá síň, LS – levá síň



Obr. 7. Masivní trikuspidální regurgitace s širokým jetem vyplňujícím celou plochu dilatované pravé síně.

PS – pravá síň, LS – levá síň

lónková valvuloplastika není doporučována. Výběr chlopenní náhrady vyžaduje velmi pečlivé individuální zvážení. Bioprotéza trikuspidální chlopně bývá následně často postižena v rámci karcinoidní nemoci srdce úplně stejným mechanismem jako chlopeň nativní. Tento proces minimalizuje adekvátní onkologická léčba se snahou o celkovou kontrolu onemocnění. Co se týče mechanické náhrady, ta je vůči karcinoidním plakům odolná, limitace však může přinášet nutnost trvalé antikoagulační terapie.

Úplné vyléčení tohoto onemocnění je naprosto vzácné, ale při včasné diagnóze a dobře vedené léčbě může nemocný přežít řadu let. Příčinou

úmrtí u kardiální manifestace karcinoidu bývá nejčastěji těžké refrakterní pravostranné srdeční selhání, tak jako tomu bylo v tomto případě.

Literatura

1. Adam Z, Krejčí M, Vorlíček J et al. Speciální onkologie. Příznaky, diagnostika a léčba maligních chorob. Praha: Galén 2012, 133–135.
2. Louthan O. Neuroendokrinní tumory appendixu. Vnitř Lék 2009; 55: 1051–1055.
3. Louthan O. Neuroendokrinní nádory žaludku. Vnitř Lék 2009; 55: 961–966.
4. Hyrdel R, Režňák I, Hyrdel P et al. Neuroendokrinné nádory horného trávicího traktu, charakteristika a porovnanie efektivity lokalizačnej diagnostiky. Vnitř Lék 2011; 57: 1017–1024.
5. Sýkorová H. Cushingův syndrom jako projev generalizovaného karcinoidu žaludku. Via pract 2010; 7: 34–36.
6. Plášek J, Vybíralová M, Dvořáčková J et al. Primární jaterní karcinoid. Vnitř Lék 2011; 57: 590–594.

7. Dávidová H, Balažovjeh I. Feochromocytóm – diagnostika a liečba. Cardiol 2004; 13: 303–309.

8. Jackuliaková D, Fryšák Z, Faltýnek L et al. Karcinoid – neuroendokrinní tumor mnoha příznaků, méně častá příčina průjmů. Interní Med 2010; 12: 104–108.

9. Aschermann M et al. Kardiologie 2. díl. Praha: Galén 2004, 1381–1382.

10. Braunwald E, Zipes DP, Libby P et al. Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: Elsevier Saunders 2005, 1604, 1691–1692.

11. Talafa V, Zeman K, Mrózek V. Karcinoidy a jejich pestrý karcinoidní syndrom. Kardiální manifestace karcinoidu. Cor Vasa 2007; 49: (Suppl. 4): 119–120.

MUDr. Viktor Talafa
e-mail: vtalafa@email.cz
www.nemfm.cz

Doručeno do redakce: 12. 6. 2012
Přijato po recenzi: 17. 8. 2012

www.vnitrnilekarstvi.cz