

syndrómu opísal o 2 roky neskôr Ranson na prípade pacienta s hnačkou a s bronchiálnymi piskotmi, u ktorého boli potvrdené metastázy karcinoidu ilea do pečene (7). Pozitívna farbenia enterochromafínych buniek tráviaceho traktu striebrom bola publikovaná Gossetom a Masonom v roku 1907 (8). Objavenie sérotonínu v 1948 roku bolo nasledované sériou správ referujúcich o endokrinnom potenciáli, karcinoidov. V roku 1955 Page referoval o vysokej sekrécii metabolitu serotonínu v moči u pacientov s karcinoidom. Karcinoidový syndróm bol popísaný Pernowom a Waldenstromom v 1957 roku (9).

Symptomatológia karcinoidového syndrómu

Karcinoidový syndróm sa delí na typickú a atypickú variantu: typický, klasický karcinoidový syndróm tvorí asi 95 % prípadov a najčastejšími príznakmi sú flush (80 %), hnačka (76 %), kardiálne poškodenie pri fibróze endokardu (41–70 %), dušnosť, astma (25 %), pelagra (15 %). Atypický karcinoidový syndróm je menej častý, tvorí len 5 % prípadov a prejavuje sa prolongovaným flushom, lakrimáciou, bolesťami hlavy a bronchokonstrikciou (10, 11).

Patogenéza karcinoidového syndrómu

Patogenéza symptómov karcinoidového syndrómu nie je dodnes presne známa. V patogenéze klasického, typického karcinoidového syndrómu zohrávajú rolu serotonín, kalikreín, tachykiníny ako substancia P a neuropeptid K a prostaglandíny. Pri atypickom karcinoidovom syndróme zohráva úlohu 5-hydroxytryptofan, histamín a ďalšie aktívne peptidy. Karcinoid produkuje nadmerné množstvo serotonínu, ktorý sa spolupodieľa na vzniku tzv. karcinoidového syndrómu. Karcinoidový syndróm sa môže vyvinúť u 10 až 18 % pacientov s karcinoidným nádorom (10, 11).

Účinok serotonínu je prevažne lokálny, pôsobí ako neurotransmiter. Vo vysokej koncentrácii je však obsiahnutý aj v trombocytoch, čo môže pri nadmernom vyplavení serotonínu z trombocytov vyvolať systémový účinok. Známe sú dva fyziologické účinky serotonínu: ovplyvnenie pochodu v centrálnom nervovom systéme a stimulácia motility čreva. Za fyziologických okolností serotonín nemá významnejšiu úlohu v pochodoch gastrointestinálneho traktu. Účinkuje cez 7 typov receptorov pre 5-hydroxytryptamín (HTR). Typ 5-HT_{2beta} je lokalizovaný v kardiovaskulárnom systéme, v tráviacom trakte, v kostiach a v centrálnom nervovom systéme (CNS). Serotonín má mitogénny efekt na fibroblasty, hladké svalové bunky, osteoblasty ako aj endoteliálne bunky. V etiopatogenéze flushu zohráva dôležitú úlohu aj kalikreín-kinínový systém. Metastázy v pečeni obsahujú množstvo kalikreínogénu alebo kalikreínu a enzýmov kalidínu a bradykinínu, uvoľňujúcich v plazme kinín z kininogénu. Bradykinín vyvoláva flush a je tiež zodpovedný za vznik bronchokonstrikcie a kontrakcie črevných kľučiek. Pod vplyvom katecholamínov dochádza k zvýšenému uvoľňovaniu kalikreínogénu z nádorových buniek (12). Pri karcinoide žalúdka sa na vzniku flushu spolu podieľa aj zvýšená sekrécia histamínu.

Patogenéza srdcového postihnutia tiež nie je presne definovaná. Dochádza k vzniku endokardiálnej fibrózy, ktorá vedie k postihnutiu chlopňového aparátu. Etiologicky prichádzajú do úvahy účinky zvýšenej hladiny serotonínu, bradykinínu a cytokínov v sére, ktoré sú spúšťacími

faktormi fibrogenézy endokardu. TGF beta je zodpovedný za depozíciu plaku na endokarde a pulmonálnej artérii. Kardiálne a pľúcne prejavy napriek skutočnosti, že bývajú zriedkavejšie, často skracujú život pacienta. Medián prežívania pacientov s karcinoidovým syndrómom je 38 mesiacov od prvej epizódy flushu, s redukciou na 13 mesiacov, ak je odpad 5-HIAA v moči nad 250 umol/ 24 hodín a na 11 mesiacov pri neresekovateľných tumoroch (12).

Duodenálny vred vzniká na podklade zvýšeného uvoľňovania histamínu v žalúdku s následnou hypersekréciou kyseliny chlorovodíkovej a venostázy v splachnickej oblasti (13). Až 60 % pacientov s karcinoidom býva asymptomatických. Súvisí to so skutočnosťou, že hormonálne látky uvoľňované nádorom sa pri prvom prechode cez pečeň inaktivujú. Ku klinicky manifestným prejavom syndrómu preto dochádza v prítomnosti metastáz v pečeni, alebo ak je nádor lokalizovaný mimo gastrointestinálny trakt a uvoľňované hormonálne látky a pôsobky sú vyplavované priamo do cirkulácie – napríklad pri nádoroch v ováriu, testes alebo v pľúcach.

Klasický karcinoidový syndróm zahŕňa vazomotorické, kožné, gastrointestinálne a kardiálne prejavy.

Kožné príznaky: sú flush, telenagiektázie, pelagra a hyperkeratóza. Flush sa vyskytuje asi u 80 % pacientov s karcinoidovým syndrómom. Môže byť vyvolaný stresom, fyzickou námahou, ale aj konzumáciou čokolády, alkoholu, orechov, syra s modrou pliesňou, banánov. Rozlišujeme štyri typy flushu: a) difúzny erytematózny flush, b) fialový flush, c) prolongovaný flush, d) jasný, červený, bodkovitý flush.

Gastrointestinálne príznaky: sa vyskytujú asi v 75 %, objavujú sa často v spojení s flushom. Hnačka je epizodická, vodnatá, spojená s kolikovitými bolesťami brucha. Frekvencia môže byť veľmi vysoká – až 20x do dňa. Pri vzniku hnačky zohráva hlavnú úlohu serotonín, jeho antagonist metysergid účinne kontroluje tento symptóm. Môže byť prítomná steatorea a malabsorbčný syndróm (9, 11).

Respiračné príznaky: prebiehajú pod obrazom bronchospazmu až astmatického záchvatu, ktorý môže vyústiť do asfyxie. Astmatické ataky sa zvyčajne objavujú počas flushu, na ich vzniku sa spolu podieľa výdaj nadmerného množstva serotonínu a bradykinínu do krvi. Postihujú asi 25–30 % pacientov s karcinoidovým syndrómom.

Kardiálne príznaky: poškodenie srdca pri karcinoide prvý raz opísal Cassidy. Incidencia kardiálneho poškodenia detekovaného pri echokardiografickom vyšetrení kľúče medzi 60–70 % a zahŕňa zmeny na endokarde, trikuspidálnej a pulmonálnej chlopni, zväčšenie pravých srdcových oddielov a paradoxný pohyb septa. Tri najčastejšie srdcové poškodenia sú tvorené trikuspidálnou insuficienciou, pulmonálnou insuficienciou a trikuspidálnou stenózou. Kardiálne príznaky sa objavujú až v neskorých fázach ochorenia a zmeny sú ireverzibilné. Až polovica pacienta s maligným karcinoidom zomiera na pravostranné srdcové zlyhanie. Zdá sa, že nie je vzťah medzi závažnosťou kardiálneho poškodenia a prítomnosťou ostatných symptómov ako sú flush a hnačka, alebo dĺžkou a rozsahom nádorového ochorenia (11, 12, 13, 14). Karcinoidové srdce sa prejavuje zvýšenou náplňou jugulárnych vén a prítomnosťou systolického šelestu nad pulmonálnou a trikuspidálnou chlopňou, pravostranným srdcovým zlyhávaním (venostáza v pečeni a v tráviacom trakte, ascites, edémy dolných končatín, zhoršenie renálnych funkcií).