

Karcinoidové srdeční onemocnění u pacientky s primárním ovariálním karcinoidem

(Carcinoid heart disease in a patient with primary ovarian carcinoid)

Eva Kapsová^a, Jan Václavík^a, Tomáš Veiser^a, Patricie Delongová^b

^a Oddělení kardiiovaskulární, Interní a kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava

^b Ústav patologie, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 3. 4. 2021

Přijat: 7. 4. 2021

Dostupný online: 24. 11. 2021

Klíčová slova:

Karcinoidové srdeční onemocnění

Ovariální karcinoid

Trikuspidální regurgitace

SOUHRN

Karcinoidové srdeční onemocnění je souhrnné označení pro všechna onemocnění srdce, která vznikají v důsledku působení neurohumorálních látek produkovaných karcinoidem. Ve většině případů se jedná o poškození pravostranných srdečních chlopní, dominantně insuficienci trikuspidální chlopně, a vede k pravostrannému srdečnímu selhávání. U menší části pacientů, přibližně do 10 %, může postihovat i mitrální a aortální chlopně. V prezentované kazuistice uvádíme případ pacientky s diagnózou raritního primárního karcinoidu ovaria, klinicky přítomným karcinoidovým syndromem, včetně postižení srdečních chlopní, a to netypickou formou komplexního pravo- i levostranného postižení a také rychlou klinickou progresí onemocnění.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Carcinoid heart disease is a collective term for all heart diseases that result from the action of neurohumoral substances produced by carcinoids. In most cases, it is a dysfunction of right-sided heart valves, predominantly the tricuspid valve's insufficiency, leading to right heart failure. A small proportion of patients, up to approximately 10%, may also affect the mitral and aortic valves. In the case report, we present a patient diagnosed with a rare primary ovarian carcinoid, clinically present carcinoid syndrome, including both right- and left-sided heart valve involvement and rapid clinical progression of the disease.

Keywords:

Carcinoid heart disease

Ovarian carcinoid

Tricuspid valve insufficiency

Úvod

Karcinoid je nádor vycházející z buněk difuzního neuroendokrinního systému. Jde o relativně vzácný nádor s incidencí přibližně 2–3 na 100 000 obyvatel, vlivem zlepšení diagnostiky se stoupajícím tendencí výskytu.^{1,2} Nejčastěji se nachází v gastrointestinálním traktu (70 %), následuje bronchiální karcinoid (25 %), zřídka jiné lokalizace – játra, ovaria, štítná žláza a další.^{1,3}

Klinický obraz onemocnění vychází z lokalizace nádoru, místního růstu a z jeho hormonální aktivity. Vlivem sekrece různých neuroendokrinních mediátorů (zejména serotonin, neuropeptid K, kininy, prostaglandiny a další endokrinní aktivní látky) a v závislosti na jejich množství se klinicky projevuje řadou symptomů – tzv. karcinoidovým syndromem. Ten zahrnuje kožní flush, průjmy, kolikovitě bolesti břicha, záchvaty dušnosti při bronchokonstrikci, postižení srdečních chlopní vedoucí k srdečnímu selhání.

Vazoaktivní látky jsou metabolizovány v játrech, plicích a mozku. Typický karcinoidový syndrom se vyskytuje přibližně u 50 % pacientů, a to obvykle u těch nemocných, kde serotonin a další látky uniknou degradaci v játrech – u pacientů s přítomným metastatickým postižením jater, s bronchiálním karcinoidem nebo karcinoidem ovaria.²

Karcinoidové srdeční onemocnění (carcinoid heart disease, CHD), označované též jako Hedingerův syndrom, je souhrnné označení pro všechny formy onemocnění srdce u pacientů s karcinoidovým syndromem. Postihuje až 60 % z těchto pacientů a je spojeno s horší prognózou. Nejčastěji se jedná o postižení srdečních chlopní. U pacientů s neokluzivní koronární aterosklerózou mohou vysoké hodnoty serotoninu způsobit koronární vazospasmus. Další variantou CHD je metastatické postižení myokardu vyskytující se asi ve 4 % případů. Vzácně dochází vlivem zvýšené aktivity sympatiku u pacientů s karcinoidem k rozvoji komorových a supraventrikulárních tachyarytmií.⁴

Adresa pro korespondenci: MUDr. Eva Kapsová, Oddělení kardiiovaskulární, Interní a kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava, 17. listopadu 1709, 708 52 Ostrava-Poruba, e-mail: evkatumova@seznam.cz

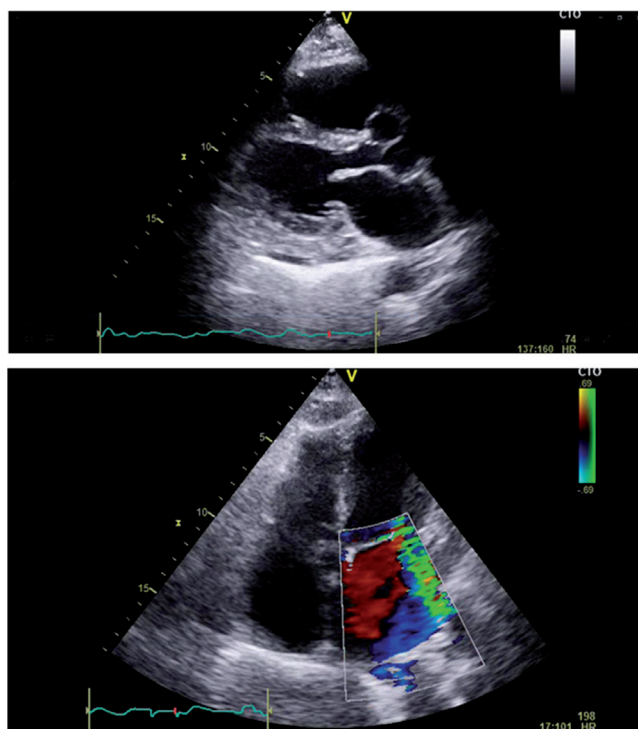
DOI: 10.33678/cor.2021.050

Kazuistika

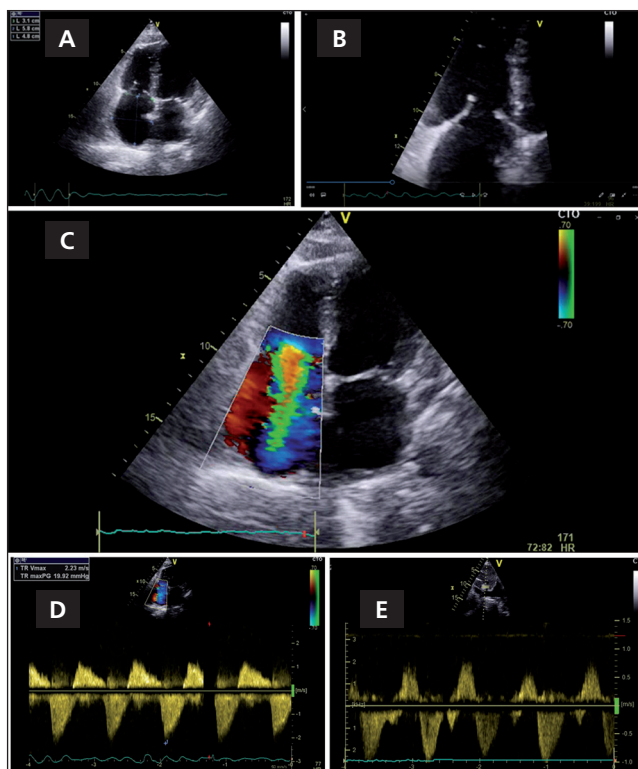
Čtyřiasedmdesátiletá pacientka byla dosud léčena pro arteriální hypertenzi, dyslipidemii a anxiózně depresivní syndrom. V anamnéze je dále uveden stav po ischemické cévní mozkové příhodě (iCMP) v povodí pravé střední mozkové tepny (ACM) před 25 lety. Před pěti měsíci pak byla pacientka hospitalizována na neurologickém oddělení pro recidivu iCMP v povodí ACM vpravo aterotrombotické etiologie s levostrannou centrální hemiparézou. V rámci došetřování etiologie iCMP bylo provedeno transtorakální echokardiografické vyšetření (TTE) s nálezem zachované systolické funkce levé komory (LK) s ejekční frakcí 60 %, lehké dilatace levé síně, ostatní srdeční oddíly nedilatovány, trikuspidální, mitrální a aortální regurgitace I. st. Doporučenou jícnovou echokardiografií odmítla. Byla léčena konzervativně (kyselina acetylsalicylová, statin). V dalším průběhu byla pacientka stabilizovaná, s frustní centrální levostrannou hemiparézou a následně v dobrém klinickém stavu propuštěna do domácí péče.

O pět měsíců později byla pacientka odeslána praktickým lékařem k hospitalizaci na kardiologické oddělení pro progresi dušnosti. Pacientka při příjmu udává zhoršující se dušnost, nyní již při minimální námaze, dále přibližně tři měsíce trvající průjmy, stěžuje si na nechutenství a váhový úbytek (10 kg za 3 měsíce). Při vstupním vyšetření je pacientka cyanotická, při řeči se zadýchává, auskultačně jsou přítomny chrůpky na plicních bazích a šelest v prekordiu, dolní končetiny bilaterálně s perimaleolárními otoky. Pulsním oxymetrem zjištěna hyposaturace (na kyslíkové terapii 85 %), tlak krve 130/70 mm Hg, tepová frekvence 70/min. V laboratorním vyšetření je lehká polyglobulie (erytrocyty $5,2 \times 10^{12}/l$, hemoglobin 163 g/l), mírná elevace jaterních enzymů (alanintransferáza 0,61 $\mu\text{kat}/l$, aspartáttransferáza 0,89 $\mu\text{kat}/l$, glutamyltransferáza 1,28 $\mu\text{kat}/l$) a zvýšení hodnot N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) (3 368 ng/l). Rentgen srdce a plic s obrazem dilatace srdečního stínu a městnáním v malém oběhu. Byla zahájena terapie kardiální insuficience, podávána diuretika, symptomatická terapie průjmů a nutriční podpora.

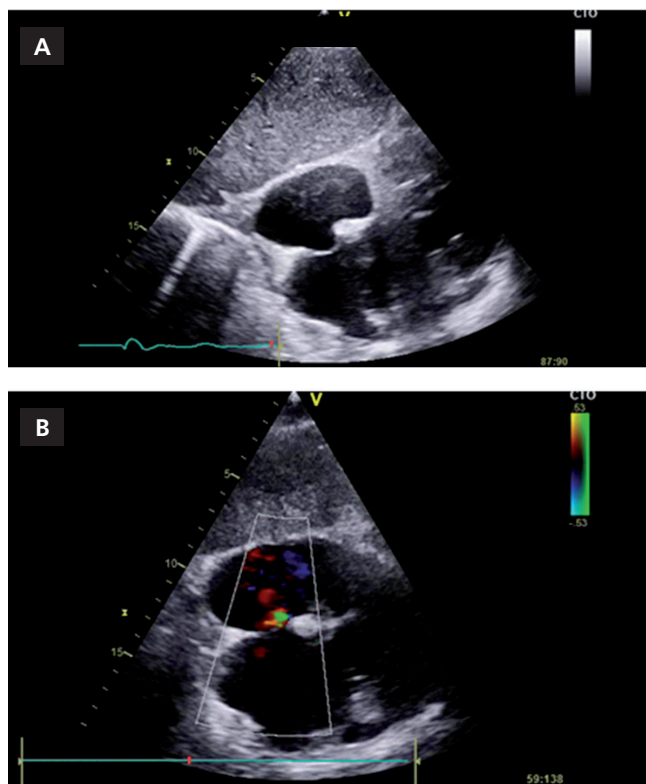
V úvodu hospitalizace doplněno TTE s výraznou progresí nálezů ve srovnání s nedávným vyšetřením. Nově byly popisovány významné regurgitační vady na trikuspidální (Tri), mitrální (Mi) a aortální (Ao) chlopni, lehká regurgitace na pulmonální (Pu) chlopni. Zůstala zachována systolická funkce nedilatované levé komory, přítomna lehká dilatace pravé komory (bazálně v A4C projekci 46 mm) a dilatace obou síní (levá síň 47 × 61 mm, pravá síň 48 × 58 mm). Mitrální chlopeň měla ztluštělé cípy, zadní cíp byl rigidní s regurgitací podél stěny až do báze dilatované levé síně, aortální regurgitace se středním jetem do vrcholu levé komory (obr.1). Na Tri chlopni byla přítomna masivní regurgitace při vytažení cípů do komory s insuficiencí jejich koaptace. Masivní trikuspidální regurgitace způsobila ekvalizaci tlaků mezi pravou síní a komorou a zastřela potenciální přítomnost plicní hypertenze (obr. 2, video 1). Ze subxifoidea bylo zobrazeno ve střední části mezisíňového septa ztenčení a aneurysmatické



Obr. 1 – Transtorakální echokardiografie, mitrální chlopeň: zesílení cípů mitrální chlopně, mitrální regurgitace

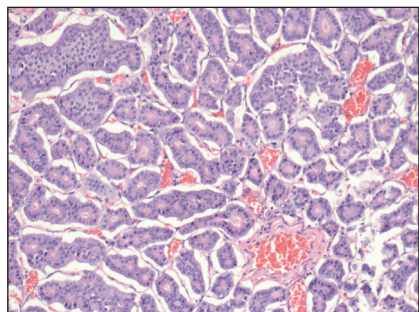


Obr. 2 – Transthorakální echokardiografie: (A, B) dilatace pravé síně, trikuspidální chlopeň: zkrácení šlašinek, restriktce cípů, defekt koaptace; (C) významná trikuspidální regurgitace: defekt koaptace, plocha a délka propagace regurgitačního jetu; (D) CW dopplerovské zobrazení: triangulární denzní dopplerovský signál s časným vrcholem Tri regurgitace; (E) PW dopplerovské zobrazení: jaterní žíla: reverzní systolický průtok, dilatace dolní duté žíly. Tri – trikuspidální.

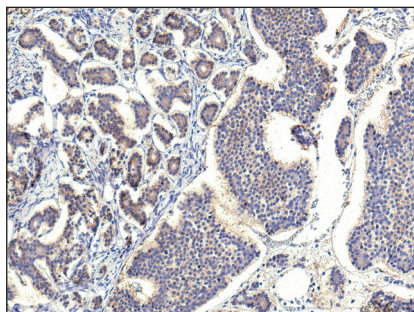


Obr. 3 – Transtorakální echokardiografie, pozice ze subxifoidea: (A) ztenčení střední části IAS s aneurysmatickým vyklenováním a (B) malým LP zkratem. IAS – interatriální septum; LP – levoprávý.

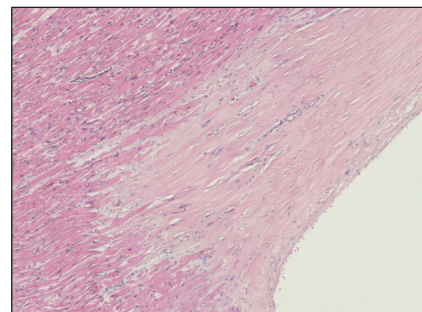
ly průjmy, nechutenství, pacientka byla celkově slabá. Byla vyloučena infekční etiologie průjmů – stolice kultivačně negativní, klostridiový toxin neprokázán, sérologické vyšetření k vyloučení virové etiologie negativní. V rámci diferenciální diagnostiky byl odebrán tyreotropní hormon (TSH), který byl rovněž v normálních hodnotách. Následně bylo gastroenterologem doporučeno endoskopické vyšetření gastrointestinálního traktu (GIT) k vyloučení malignity. Byla provedena gastroskopie s nálezem četných ulcerací jícnu a vředové choroby gastroduodena a dále koloskopie s nálezem divertikulózy sigmoidea a suspektním útlakem rektosigmoideálního přechodu. Bylo doplněno CT břicha, kde byla verifikována rozsáhlá expanze levého ovaria (75 × 84 × 84 mm). Gynekology byla zvažována laparotomie s peroperačním vyhodnocením nálezu. Případné operační zákroky ale pacientka odmítla. K chirurgické laparotomii byla kontraindikována také multidisciplinárním týmem (anesteziolog, kardiolog, gynekolog). V průběhu hospitalizace dochází k dalšímu zhoršování celkového stavu pacientky, progredovala zejména celková slabost a nechutenství, pacientka po 19 dnech hospitalizace zemřela. Následná klinická pitva diagnostikovala inzulinární karcinoid levého ovaria (obr. 4, 5). Při histologickém vyšetření byl v oblasti pravé komory srdeční popsán vazivově zesílený endokard, zbytnělá svalová vlákna, myokard infiltrován strukturou organoidně utvářeného, zčásti inzulinárního karcinoidu (obr. 6).



Obr. 4 – Struktury neuroendokrinního tumoru s tubulární a místy inzulinární úpravou (hematoxylin-eosin, zvětšení 40x, Olympus BX61)



Obr. 5 – Struktury neuroendokrinního tumoru, který je tubulárně i solidně utvářený v imunohistochemickém barvení protilátkou CD56, které je pozitivní v průkazu neuroendokrinních tumorů (CD56, zvětšení 100x, Olympus BX61).



Obr. 6 – Pásmo vazivově zesíleného endokardu bez zánětlivé celulizace, vzniklé v souvislosti s karcinoidovým syndromem (hematoxylin-eosin, zvětšení 40x, Olympus BX61)

vyklenování s drobným levoprávním zkratem (obr. 3). V perikardiálním prostoru byl za zadní, spodní a laterální stěnou popisován hyperechogenní lem 16 mm. Byla doplněna magnetická rezonance srdce, kde nález byl verifikován jako perikardiální lipomatóza inferolaterálně. Pacientka byla vyšetřena také plicním lékařem, včetně provedení spirometrie, pletysmograficky byla zjištěna pouze obstrukce v periférii dýchacích cest. Vzhledem k výše uvedenému jsme plánovali provedení transezofageální echokardiografie s bližším zaměřením na chlopenní vady a zkratovou vadu, které ale z důvodu zhoršení klinického stavu nebylo provedeno. I přes symptomatickou terapii dále trva-

Diskuse

Primární ovariální karcinoid je raritní diagnózou, v této lokalitě se nachází v 1–2 % případů. Karcinoidy tvoří pouze 0,3–0,5 % z ovariálních neoplazií.^{5,6} K rozvoji karcinoidového syndromu dochází u 15 % pacientek s tímto onemocněním a u poloviny z nich vede k poškození srdečních chlopní.⁷ Neuroendokrinní mediátory jsou uvolňovány přes ovariální venózní systém přímo do systémového oběhu a k poškození srdce může dojít i bez přítomnosti jaterních metastáz. Časně stanovení diagnózy onemocnění je někdy obtížné, příznaky se objevují

obvykle až v pozdní fázi, kdy je již prognóza pacientek nepříznivá.

V případech popisovaných v odborné literatuře jsou ovariální karcinoidy doprovázeny většinou postižením pravostranných srdečních chlopní. Pokud je nám známo, kazuistiky s karcinoidem ovaria s postižením mitrální a aortální chlopně byly publikovány pouze v ojedinělých případech.^{8,9}

Postižení srdečních chlopní je nejčastějším projevem CHD. Vlivem výše zmíněných cirkulujících substancí uvolňovaných nádorem dochází ke stimulaci serotoninových receptorů (zejména receptory 5-HT_{2B}) na chlopních a nadprodukcí transformujícího růstového faktoru beta₁ (TGFβ₁). Po úvodním endokardiálním poškození vede k subendokardiální fibróze. Ta postihuje hlavně chlopenní cípy a závěsný aparát. Fibrotické plaky složené z fibroblastů, hladkých svalových buněk a extracelulární matrix (s absencí elastických vláken) se nacházejí dominantně na výtokové straně trikuspidální a pulmonální chlopně. Způsobují ztlustění a zkrácení cípů, zúžení anulu, fúzi subvalvulárního aparátu a v důsledku toho dochází k retrakci cípů a poruše jejich koaptace. Často zůstávají takto postižené cípy v polootevřené pozici a způsobují stenózu chlopenního ústí.^{4,10} Typicky postihuje pravostranné srdeční chlopně (trikuspidální regurgitace 92–100 %, trikuspidální stenóza 38–44 %, pulmonální regurgitace 31–38 % a pulmonální stenóza 28–31 %) a vede k pravostrannému srdečnímu selhávání.^{11,12} V pliciní řečišti následně dochází k metabolické přeměně vazoaktivních látek. K postižení levostranných srdečních chlopní tedy dochází jen u menší části případů. Údaje v literatuře se různí od 0 do 39 %, většinou je uváděno do 10 %. Jde o pacienty s přítomným perzistujícím foramen ovale (PFO) nebo defektem septa síní (ASD), u bronchiálního karcinoidu nebo u pacientů s velmi vysokými hodnotami vazoaktivních látek (zejména pacientů s metastatickým postižením jater).¹²

Infiltrace myokardu karcinoidem se vyskytuje u 4 % pacientů s CHD. Obvykle tvoří homogenní, ohraničené léze v myokardu komor, neinfiltroující do okolních struktur. Nádory menší než 1 cm obvykle nejsou detekovány při echokardiografickém vyšetření, pro jejich diagnostiku je lepší použití PET/CT. Projevy onemocnění jsou různé, od asymptomatických případů až po příznaky z obstrukce výtokového traktu komor.¹²

Diagnostika karcinoidu se opírá o průkaz kyseliny 5-hydroxyindoloctové (5-HIAA) ve 24hodinovém sběru moči. Kyselina 5-hydroxyindoloctová je metabolitem serotoninu a je z 95 % vylučována močí. Normální rozmezí odpadu 5-HIAA je 0–50 μmol/24 hodin. Pacienti s karcinoidovým syndromem mají ve sběru moči zvýšené koncentrace 5-HIAA, u pacientů s CHD jsou tyto hodnoty zvýšeny až desetinásobně. Další nádorovým markerem jsou zvýšené hodnoty chromograninu A. Jak diagnostický, tak prognostický význam u pacientů s CHD má stanovení hodnoty NT-proBNP.^{5,13,14}

Léčba CHD vyžaduje multidisciplinární přístup, zahrnuje farmakoterapii a chirurgickou léčbu. U pacientů s karcinoidovým syndromem je indikována systémová léčba analogy somatostatinu, která inhibují nádorovou sekreci serotoninu. Podávají se jejich depotní analoga nebo v druhé linii, s menším efektem interferon alfa, buď

v monoterapii, nebo v kombinaci s analogy somatostatinu. Léčba analogy somatostatinu velmi dobře potlačuje příznaky spojené se sekrecí neuroendokrinních látek a vede ke snížení jejich plazmatické koncentrace. Nevede ale k regresi CHD a nezlepšuje prognózu těchto pacientů. Mimo tuto specifickou terapii jsou pacienti léčeni standardní terapií srdečního selhání. Léčba chlopenních vad je chirurgická – náhrada postižené chlopně. U pacientů s vysokým operačním rizikem je možné provedení balonkové valvuloplastiky. V první fázi je obvykle provedeno chirurgické odstranění tumoru po předchozí přípravě somatostatinem. Následně je proveden kardiochirurgický zákrok. V literatuře jsou rovněž uvedeny případy, kdy je intervence na chlopních pro závažné limitující postižení předřazena operaci tumoru.⁶

CHD je spojeno s horší prognózou, odhadovaná tříletá mortalita je u těchto pacientů 31 %, zatímco u pacientů bez srdečního postižení je poloviční.¹⁵

Závěr

Karcinoidy patří mezi relativně vzácné nádory. Vzhledem k CHD se s nimi však můžeme setkávat i u pacientů vyšetřovaných na kardiologii. V diferenciální diagnostice bychom měli zvážit CHD u pacientů s anamnézou protrahovaných průjmů, pacientů s karcinomem v oblasti GIT, s bronchiálním nebo ovariálním karcinomem a současným nálezem regurgitací nebo stenóz na trikuspidální a pulmonální chlopni. V pokročilých stádiích onemocnění nebo v případě výskytu PFO nebo ASD může dojít k progresi postižení na levostranné chlopně. CHD vede k srdečnímu selhávání a je hlavní příčinou morbidit a mortality pacientů s karcinoidovým syndromem.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů
Žádný.

Financování
Žádné.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace
Autoři prohlašují, že kazuistika byla vypracována podle etických standardů.

Literatura

1. Sedláčková E, Bajčiová V, a kolektiv. Neuroendokrinní nádor. Praha: Maxdorf Jessenius, 2016:373.
2. Gade AK, Olariu E, Douthit NT. Carcinoid Syndrome: A Review. *Cureus* 2020;12:7186.
3. Barkmanová J. Karcinoidy. *Onkologie* 2016;3:336–342.
4. Ram P, Penalver JL, Lo KBU, et al. Carcinoid Heart Disease: Review of Current Knowledge. *Texas Heart Institute J* 2019;46:21–27.
5. Talerma A. Germ cell tumors of the ovary. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997;9:44–47.
6. Kolouch T, Linkova H, Lang O, et al. Carcinoid Heart Disease in a Primary Ovarian Carcinoid. *Acta Cardiol Sin* 2016;32:112–115.
7. Metwally IH, Elalfy AF, Awany S, et al. Primary ovarian carcinoid: A report of two cases and a decade registry. *J Egypt Natl Canc Inst* 2016;28:267–275.
8. Roberts WC, Varughese CA, Ko JM, et al. Carcinoid heart disease without the carcinoid syndrome but with

- quadriavalvular regurgitation and unsuccessful operative intervention. *Am J Cardiol* 2011;107:788–792.
9. Tadokoro T, Katsuki S, Ito K, et al. Inoperable Primary Ovarian Carcinoid Led to the Progression of Carcinoid Heart Disease From Right-Sided to Both-Sided Involvement. *Circ Heart Fail* 2017;10:3719.
 10. Yuan SM. Valvular Disorders in Carcinoid Heart Disease. *Braz J Cardiovasc Surg* 2016;31:400–405.
 11. Pellikka PA, Tajik AJ, Khandheria BK, et al. Carcinoid heart disease: Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. *Circulation* 1993;87:1188–1196.
 12. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Burke M, et al. Features of carcinoid heart disease identified by 2- and 3-dimensional echocardiography and cardiac MRI. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:103–111.
 13. Zuetenhorst JM, Bonfrer JM, Korse CM, et al. Carcinoid heart disease: the role of urinary 5-hydroxyindoleacetic acid excretion and plasma levels of atrial natriuretic peptide, transforming growth factor-beta and fibroblast growth factor. *Cancer* 2003;97:1609–1615.
 14. Zuetenhorst JM, Korse CM, Bonfrer JM, et al. Role of natriuretic peptides in the diagnosis and treatment of patients with carcinoid heart disease. *Br J Cancer* 2004;90:2073–2079.
 15. Fox DJ, Khattar RS. Carcinoid heart disease: presentation, diagnosis, and management. *Heart* 2004;90:1224–1228.