

¹Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

³Katedra Radiologii, Zakład Radiologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Oblicza zespołu rakowiaka u chorych z nadciśnieniem tętniczym

Faces of the carcinoid syndrome in patients with hypertension

Summary

Background Carcinoids are neuroendocrine tumors which develop in many different parts of gastrointestinal tract and lungs. They occur with the frequency of 1–3/100 000. Their common feature is the ability to production and secretion of hormone-like peptides and neurotransmitters. The carcinoid syndrome is caused by dissemination of serotonin producing neuroendocrine tumor. Symptoms of carcinoid, such as: skin redness on the face and neck — flash, tachycardia, vertiges, hyperhidrose and bronchospasm are paroxysmal (periodic). Blood pressure elevation is not a patognomic sign of carcinoid, but if it is, one should be classified as secondary cause of arterial hypertension. The measurement of: serotonin, it's metabolite in the urine-5-hydroxyindoloacetic acid, chromogranin A levels and computed tomography, nuclear magnetic resonance, ultrasonography, somatostatin receptor scintigraphy (SRS) are crucial in the diagnostic process of carcinoid and in localization of metastases.

Material and methods Sixty four-years old man was admitted to the hospital because of cough attacks with slight production of sputum which contained small amount of blood, diarrhea, abdominal pain, paroxysmal redness of the face and high blood pressure. Another patient, 69-years old woman was hospitalized because of dyspnea, fatigue and high blood pressure.

Results The first patient's bronchoscopy revealed lesion confirming the diagnosis of carcinoid which was removed from division of the left bronchus. In case of the second patient with heart failure, tricuspid valve pathology and redness of the face, SRS was performed. It revealed focal increase in radio-accumulation in the patient's body, what was the reason of starting the therapy with long-acting release somatostatin. The echosonography revealed advanced complex tricuspid valve defect.

Conclusions In these two cases the carcinoid syndrome was diagnosed. During the both patients' observation, the blood pressure was normalized, but the regression of the carcinoid syndrome process wasn't achieved.

key words: carcinoid, carcinoid syndrome, arterial hypertension

Arterial Hypertension 2010, vol. 14, no 3, pages 227–234.

Wstęp

Rakowiaki są guzami neuroendokrynnymi (NET, *neuroendocrine tumors*) rozwijającymi się w różnych częściach przewodu pokarmowego oraz w płucach. Występują z częstością 1–3/100 000, choć w badaniach autopsyjnych mogą sięgać nawet 8–15/100 000 i dotyczą częściej kobiet oraz osób starszych [1, 2].

Cechą wspólną NET jest zdolność do produkcji peptydów o charakterze hormonów lub neuroprzekaźników i wynikające stąd podobieństwo immunohistochemiczne łączące się z ekspresją tych samych genów, a w konsekwencji receptorów. Wspólną obecność markerów neuroendokrynnych, jak chromogranina A, sy-

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Anna Posadzy-Małaczyńska
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
tel.: (61) 854 91 97, faks: (61) 854 90 86
e-mail: malaczyńska@o2.pl

 Copyright © 2010 Via Medica, ISSN 1428–5851

naptofizyna, lub receptorów somatostatynowych wykorzystuje się zarówno w diagnostyce, jak i leczeniu.

Aktualne rekomendacje zalecają, aby określenie „rakowiak” stosować wyłącznie do NET wydzielających serotoninę i inne aminy biogenne. Wyjątek stanowią rakowiaki płuc, w odniesieniu do których stosuje się tę nazwę niezależnie od ich czynności hormonalnej.

Zespół rakowiaka jest spowodowany rozsiewem guza neuroendokrynnego wytwarzającego serotoninę. Jeśli guz jest zlokalizowany poza wątrobą, lecz w obrębie spływu żyły wrotnej, wydzielana serotonina, tachy- i bradykininy oraz inne aminy biogenne są unieczynniane w wątrobie, a choroba może mieć długo przebieg bezobjawowy. Dopiero gdy rozwiną się przerzuty do wątroby, wydzielane substancje trafiają bezpośrednio do żyły wątrobowej i wywołują objawy kliniczne. Guzy płuc i przestrzeni zaotrzewnowej mogą dawać zespół rakowiaka wcześniej, gdyż wydzielanie substancji czynnych następuje do krążenia systemowego, a nie wrotnego.

Zespół rakowiaka rozpoznaje się, gdy występują:

1. przerzuty guza neuroendokrynnego do wątroby;
2. obwodowe objawy naczynioruchowe (kilkuminutowe zaczerwienienie twarzy i szyi z tachykardią, zawrotami głowy, niekiedy z obrzękiem lub nadmiernym poceniem, stopniowo prowadzące do trwałych teleangiektazji);
3. biegunka (obserwowana w 30–80% przypadków), często wodnista, z towarzyszącym bólem o charakterze kolki jelitowej;
4. skurcz oskrzeli (rzadko).

Objawy rakowiaka mają charakter napadowy. Napady mogą być wywołane przez alkohol, ostre potrawy, stres oraz leki, głównie z grupy inhibitorów zwrotnych serotoniny. Towarzyszące nierzadko obrzęki obwodowe oraz hipotensja są następstwem wydzielania kalikreiny i produkcji bradykinin [3]. Podwyższenie ciśnienia tętniczego nie jest patognomicznym objawem rakowiaka, lecz gdy wystąpi, klasyfikuje się je jako przyczynę wtórnego nadciśnienia tętniczego, stąd zainteresowanie wzmożoną reakcją presyjną u przedstawianych chorych.

Rakowiak wywołuje typowe napady, w skład których wchodzi: zaczerwienienie twarzy i szyi (*flash*), tachykardia, zawroty głowy, nadmierne pocenie się, skurcz oskrzeli. Ponadto do objawów rakowiaka zalicza się: biegunkę, utratę masy ciała, zmiany skórne typu pelagra spowodowanej niedoborem tryptofanu, zużytego w dużej mierze do produkcji serotoniny. U wielu chorych z zespołem rakowiaka stwierdza się cechy włóknienia wsierdzia prawej części serca wywołane właśnie przez serotoninę (jej przeważająca część jest metabolizowana w płucach i nie trafia do krążenia dużego) [4]. U 10–20% chorych rozwija się

wada zastawkowa prawego serca (niedomykalność zastawki trójdzielnej lub zwężenie pnia płucnego). U chorych ze złośliwym przebiegiem odsetek ten może sięgać nawet 50%. Do uszkodzenia wsierdzia w lewym przedsionku (< 10% przypadków) może dojść w rakowiaku płuc lub gdy istnieje przeciek prawo-lewy spowodowany ubytkiem przegrody międzyprzedsionkowej serca lub zachowanym drożnym otworem owalnym.

W badaniach laboratoryjnych obserwuje się zwiększone stężenie w surowicy:

— markerów swoistych — amin biogennych i ich metabolitów:

- serotoniny — N: 0,4–1,8 $\mu\text{mol/l}$; 0,069–0,199 $\mu\text{g/ml}$; 71–310 ng/ml;

- kwasu 5-hydroksy-indolooctowego (5-HIAA) — N: 10–42 $\mu\text{mol/d.}$; 2–6 mg/d. pochodzącego z serotoniny i wydalanego z moczem; jako jedyny objaw potwierdzający rozpoznanie rakowiaka > 75 $\mu\text{mol/d.}$ (15 mg/d.), zazwyczaj > 120 $\mu\text{mol/d.}$ (25 mg/d.);

— markerów nieswoistych:

- chromograniny A (CGA) — normy zależą od rodzaju używanych przeciwciał (mono- i poliklonalne) i są wyrażane w różnych jednostkach N: < 40 j./l; 1,6–5,6 ng/ml; < 4 nmol/l.

Występuje również niedokrwistość złośliwa w przypadku NET żołądka.

Badania obrazowe, takie jak tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*), rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance*), USG czy scyntygrafia receptorowa z analogami somatostatyny (SRS, *somatostatin receptor scintigraphy*) lub z użyciem jodu radioaktywnego (^{131}I -MIBG), służą raczej do zlokalizowania przerzutów odległych, rzadziej guza pierwotnego.

Histopatologicznie rakowiak zalicza się według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia do guzów neuroendokrynnych łagodnych (gruczolak, typ 1) lub do dobrze zróżnicowanego raka neuroendokrynnego (typ 2, rakowiak atypowy). Rozpoznanie choroby w okresie bezobjawowym bywa zazwyczaj przypadkowe. Nieoperacyjny zespół rakowiaka rozpoznaje się na podstawie: charakterystycznych objawów, obecności przerzutów w badaniach obrazowych, zwiększonego wydalania 5-HIAA w moczu, zwiększonego stężenia CGA w surowicy. W około 25% przypadków nie udaje jednak się ustalić ogniska pierwotnego przy użyciu coraz nowszych znaczników — analogów somatostatyny — oktreatyd (^{111}In DTPA Octr) czy oktreatyd ($^{99\text{m}}$ -Tc-HY-NIC-TOC) w scyntygrafii receptorowej [5].

W leczeniu rakowiaka, zależnie od stopnia zaawansowania i lokalizacji zmiany, można zastosować operacyjne usunięcie guza; cytoredukcja ma zaś na celu zmniejszenie masy guza. Farmakoterapia obejmuje między innymi podawanie analogów so-

matostatyny, pod warunkiem że scyntygrafia wykazała obecność receptorów somatostatynowych, oraz leczenie cytostatykami (cisplatyna, etopozid) lub interferonem. Przydatny może być loperamid ze względu na jego działanie przeciwbiegunkowe, względnie leki przeciwhistaminowe, blokujące kompetywnie receptory H1 pośredniczące w reakcji alergicznej (skurcz oskrzeli, obkurczenie mięśniówki gładkiej, obrzęk, hipotonia).

W prezentowanej pracy przedstawiono dwa przypadki pacjentów z zespołem rakowiaka i towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym o różnym przebiegu klinicznym.

Material i metody

Pacjent 1.

Do kliniki Hipertensjologii, Angiologii oraz Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu przyjęto 64-letniego mężczyznę z rozpoznaniem rakowiaka oskrzela, z powodu podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego.

W 56. roku życia (przed 8 laty) chory był hospitalizowany z powodu obecnych od kilku miesięcy napadów kaszlu ze skąpym odpluwaniem płwociny z niewielką domieszką krwi, oddawania licznych luźnych stolców (okresowo do 10/d.), bólów brzucha, napadowego zaczerwienienia twarzy oraz wysokich wartości ciśnienia tętniczego. W badaniu przedmiotowym wówczas jedynym odchyleniem była nieznacznie podwyższona wartość ciśnienia tętniczego do 145/85 mm Hg, a w podstawowych badaniach laboratoryjnych jedyną nieprawidłowością była podwyższona wartość OB: 36 mm/h. Wykonano następujące badania dodatkowe: RTG klatki piersiowej — bez obecności zmian ogniskowych; badanie endoskopowe drzewa oskrzelowego — wykazano po stronie lewej pomiędzy oskrzelem górnopłatowym i oskrzelem dolnopłatowym obecność tworu kalafiorowatego, czerwonego, łatwo krwawiącego, wielkości ziarna pszenicy. Pobrane z tego miejsca wycinki do oceny histopatologicznej wykazały, że zmiana ta odpowiada rakowiakowi. W wykonanym badaniu CT klatki piersiowej opisano: w okolicy podziału oskrzela głównego lewego na oskrzela płatowe widoczny hipodensyjny obszar o średnicy około 7 mm, który może odpowiadać zmianie widocznej w bronchoskopii. Poddano pacjenta leczeniu operacyjnemu — wykonano resekcję ostrogi podziału lewego oskrzela (*sleeve*).

Kilka miesięcy po zabiegu chory zaczął dodatkowo uskarżać się na silne dolegliwości bólowe w obrębie klatki piersiowej. Wykonano bronchoskopię

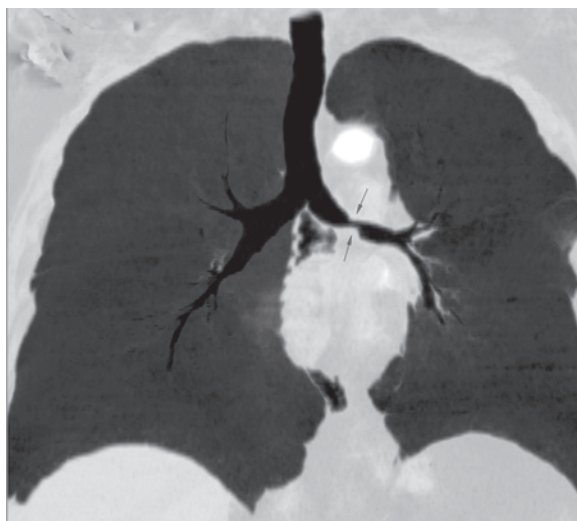
z wymazem szczoteczkowym z miejsca operowanego. Wynik badania endoskopowego nie wykazał obecności obturacji w oskrzelach, natomiast w badaniu histopatologicznym potwierdzono obecność *carcinoid typicum*, a w badaniu immunohistochemicznym chromograninę A(+). Miesiąc później wykonano kolonoskopię w celu poszukiwania kolejnego ogniska rakowiaka z powodu nadal obecnych objawów choroby. Przeprowadzone badania endoskopowe przewodu pokarmowego nie wykazały jednak obecności ognisk rakowiaka. Diagnostykę uzupełniono gastroskopią. Endoskopowo w połączeniu z badaniem histopatologicznym rozpoznano: przelyk Baretta oraz przewlekłe zapalenie dwunastnicy. W poszukiwaniu innych ognisk rakowiaka u chorego wykonano scyntygrafię receptorową całego ciała z zastosowaniem oktreotydu. Scyntygrafię wykonano 4, 24 i 48 godz. po podaniu 5 mCi ¹¹¹In-oktreotydu *i.v.* Wykonano badania planarne głowy i szyi, klatki piersiowej i jamy brzusznej oraz badania SPECT klatki piersiowej i jamy brzusznej. W badaniach planarnych nie uwidoczniło ognisk patologicznych. W badaniu SPECT (*single photon emission-computed tomography*) klatki piersiowej 24 *p.i.* widoczne było drobne ognisko śladowego wychwytu znacznika w okolicy wnęki lewej, w odległości około 7 cm ponad dnem żołądka. Z uwagi na silne bóle w klatce piersiowej u pacjenta przeprowadzono wycięcie częściowe żebra V lewego z pęczkiem naczyniowo-nerwowym z powodu neuralgii międzyżebrowej po torakotomii. Mimo zabiegu oraz stałej opieki lekarskiej w poradni leczenia bólu pacjent nadal cierpiał z powodu dolegliwości bólowych, co stało się przyczyną nadużywania środków przeciwbólowych oraz rozwoju zaburzeń adaptacyjnych pod postacią zespołu subdepresyjnego. W kolejnym roku, w toku dalszego poszukiwania ognisk rakowiaka, chorego poddano scyntygrafii receptorowej całego ciała z użyciem ^{99m}Tc -HYNIC-TOC w 2, 4, 24 godz. oraz SPECT klatki piersiowej 4 godz. po podaniu znakowanego analogu somatostatyny. W badaniach wykonanych po 24 godz. widoczne były drobne obszary śladowego wychwytu znacznika w rzucie dolnej części wnęki prawej, bliżej powierzchni przedniej klatki piersiowej. Wobec wywiadu i utrzymywania się objawów klinicznych rakowiaka zmiany te zinterpretowano jako ogniska chorobowe. Z uwagi na to, że w kontrolnej bronchoskopii na przedniej ścianie końcowego odcinka oskrzela głównego uwidoczniło wygórowanie średnicy około 5 mm pokryte lekko zaczerwienioną śluzówką, łatwo krwawiącą, pobrano wycinki, a miesiąc później pacjenta poddano po raz pierwszy brachyterapii. Chory otrzymał na okolicę oskrzela głównego lewego 4 × 7,5 Gy/1 cm, łącznie

30 Gy. W kolejnym badaniu endoskopowym odnotowano progresję zmian w oskrzeli lewym. Tomografia komputerowa klatki piersiowej wykazała w śródpiersiu pojedyncze przytchawicze węzły chłonne o długości do 10 mm. Oznaczono stężenie CGA, który wówczas wynosiło 2,4 nmol/l (N: < 4 nmol/l). Progresja zmian uwidoczniła w kolejnym badaniu endoskopowym oraz narastający kaszel i duszność zgłaszana przez chorego, a także utrzymujące się dolegliwości bólowe zadecydowały o zabiegu drugiej brachyterapii w dawce 8 Gy/0,5 cm.

W dalszym przebiegu ze względu na utrzymujące się dolegliwości u chorego podjęto próbę immunoterapii za pomocą interferonu alfa. Terapię tę dwukrotnie przerywano z powodu hiperbilirubinemii. Ostatecznie ze względu na bóle brzucha, hiperbilirubinemię oraz podwyższone wartości ciśnienia tętniczego odstąpiono od leczenia interferonem. W ciągu miesiąca nastąpiło u pacjenta znaczne pogorszenie samopoczucia, stwierdzono pojawienie się zmian osłuchowych o charakterze obturacyjnym nad całym lewym polem płucnym. Na podstawie wykonanych kontrolnych badań CT klatki piersiowej zdiagnozowano progresję choroby. Tomografia jamy brzusznej wykazała w obrębie wątroby kilka zagęszczeń hipodensyjnych odpowiadających zmianom ogniskowym. Przeprowadzona następnie scyntygrafia całego ciała z analogami somatostatyny (SRS) nie uwidoczniła jednak ognisk patologicznego gromadzenia znacznika. Zadecydowano więc o wdrożeniu leczenia cytostatykami według schematu PE1 (cisplatiną, etopozid). Po pierwszym podaniu cytostatyków zarejestrowano bardzo wysokie wartości ciśnienia tętniczego (do 240/120 mm Hg), które ustabilizowały się po zastosowaniu leczenia hipotensyjnego (antagonistą wapnia — amlodypiną, α -adrenolitykiem — dokszazosyną, β -adrenolitykiem — bisoprololem oraz diuretykiem — torasemidem). Towarzystwającą niedokrwistość i leukopenię korygowano filgastrimem (Neupogen) i przetoczeniem koncentratu krwinek czerwonych (KKCz). Mimo uzyskania tylko stabilizacji procesu w badaniach obrazowych, a nie choćby częściowej remisji, zadecydowano o obserwacji chorego w warunkach ambulatoryjnych.

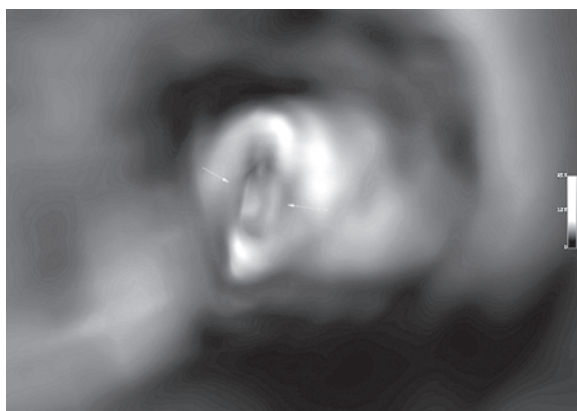
W kolejnym roku obserwowano nadal stopniowe pogorszenie stanu zdrowia, a w wykonanym CT płuc wykazano progresję zmian węzłowych. Pacjent był dwukrotnie hospitalizowany z powodu krwawienia z przewodu pokarmowego. W trakcie kolejnego pobytu w klinice, do której chory trafił z powodu bardzo dużych wartości ciśnienia tętniczego, przeprowadzono panel badań diagnostycznych w kierunku nadciśnienia tętniczego, ze szczególnym uwzględnieniem rakowiaka, nie znajdując innej wtórnej przyczyny nadciśnienia tętniczego. W badaniach laboratoryjnych wykazano

podwyższone stężenie serotoniny 1,8 mg/ml (N: 0,04–0,2 mg/ml) oraz jej metabolitu 5-HIAA — 8,8 mg/d. (N: 2–6 mg/d.) w dobowej zbiórce moczu, aktywność reninową osocza (PRA, *plasma renin activity*): 1,61 ng/ml/h. W CT klatki piersiowej w oknie śródpiersowym nie stwierdzono powiększonych węzłów chłonnych poza pojedynczym w okolicy okienka aortalno-płucnego, uwidoczniło jednak węzeł przytchawiczy o maksymalnym wymiarze 15 mm. W sklepieniu oskrzela głównego lewego zobrazowano niewielkie, gładko zarysowane wypuklenie światła, mierzące 4 mm (ryc. 1, 2). Po konsultacji onkologicznej chorego z ustabilizo-



Rycina 1. Zwężone światło oskrzela głównego lewego u 64-letniego chorego z zespołem rakowiaka. Rekonstrukcja Minip (*Minimal Intensity Projection*)

Figure 1. Narrowed light of left main bronchus in 64-year old men with carcinoid syndrome. Reconstruction Minip (*Minimal Intensity Projection*)



Rycina 2. Przewężenie światła oskrzela głównego lewego widziane od strony rozwidlenia tchawicy u 64-letniego chorego z zespołem rakowiaka. Rekonstrukcja w trybie VE (*Virtual Endoscopy*)

Figure 2. Narrowed light of left main bronchus in 64 year old men with carcinoid syndrome seen from the tracheal bifurcation. Reconstruction mode VE (*Virtual Endoscopy*)

wanym ciśnieniem przekazano do kliniki onkologii w celu dalszego leczenia za pomocą brachyterapii.

Pacjent 2.

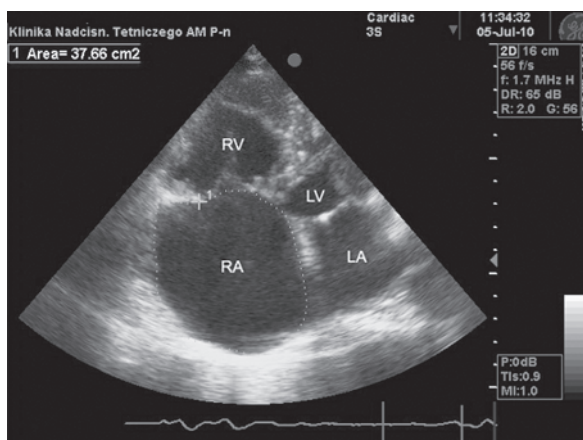
Chora w wieku 69 lat była hospitalizowana w Klinice Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu z potwierdzonym rozpoznaniem rakowiaka przed 3 laty. W wywiadzie pacjentka zgłaszała duszność i spadek tolerancji wysiłku fizycznego oraz zwyżki ciśnienia tętniczego do około 250/170 mm Hg. U chorej stwierdzono objawy niewydolności serca (NYHA II/III [*New York Heart Association*]) oraz zmiany barwnikowe na podłożu rumieniowym z intensywnym brązowo-fioletowym zabarwieniem twarzy i odsłoniętej części skóry karku oraz klatki piersiowej — tak zwana „lwia twarz” w następstwie pelagry. Na podstawie EKG, echokardiografii oraz pomiarów ciśnienia tętniczego rozpoznano nadciśnienie tętnicze z kardiomiopatią przerostową, a także niedomykalność mitralną I°, śladową niedomykalność aortalną, niedomykalność zastawki trójdzielnej III/IV° oraz uogólnioną umiarkowaną hipokinezę lewej komory z EF 50%. W wykonanym u pacjentki CT jamy brzusznej wykazano ognisko hiperdensyjne 32 × 36 mm w segmencie 3. wątroby (mogące odpowiadać przerzutowi rakowiaka — bogato unaczynione) oraz masę między pętlami jelit w podbrzuszu środkowym o wymiarach 65 × 45 mm z drobnym zwapnieniem, ulegającą intensywnemu, dość jednorodnemu wzmocnieniu (mogącą także odpowiadać rakowiakowi). W SRS analogiem somatostatyny (^{99m}Tc-HYNIC-TOC) stwierdzono ogniska gromadzenia znacznika: kilkucentymetrowe ognisko w podbrzuszu środkowym oraz 5–7 drobnych ognisk w wątrobie. Z pozostałych odchyleń od normy — CGA: 936 ng/ml (norma ≤ 100), serotonina w spoczynku: 0,239 μg/ml (norma 0,069–0,199). Na podstawie wykonanych badań obrazowych i laboratoryjnych rozpoznano u chorej zespół rakowiaka i zalecono odpowiednie leczenie operacyjne oraz farmakologiczne. W badaniu histopatologicznym usuniętego operacyjnie fragmentu jelita cienkiego wykazano w części centralnej sadłowaty guz o średnicy 6 cm. Rozpoznanie histopatologiczne: *tumor endocrinalis intestini tenuis, infiltratio neoplasmatica tunicae muscularis*. W badaniu immunohistochemicznym pobranego materiału potwierdzono obecność: CGA (++) , synaptofizyny (+++), CK (+++). Od tego czasu chora leczona była comiesięcznymi iniekcjami Sandostatyny LAR (*long-acting release*). W pozostałych kontrolnych badaniach stwierdzono następujące odchylenia od normy: w holterze EKG — przez większą część reje-

stracji bradykardia (rytm zatokowy), liczne dodatkowe pobudzenia nadkomorowe, w tym pary, bigeminie, trigeminie, pojedyncze przedwczesne polimorficzne pobudzenia komorowe. W MRI (*magnetic resonance imaging*) jamy brzusznej — wątroba powiększona, zawierająca liczne ogniska przerzutowe (o średnicach: 25, 21 i 18 mm) ulegające wczesnemu, silnemu wzmocnieniu kontrastowemu. Na podstawie USG tarczycy, badań immunologicznych (przeciwciał: aTPO, aTg) oraz hormonalnych (TSH, fT3, fT4) rozpoznano również zapalenie tarczycy typu Hashimoto w stadium eutyreozy. Następnie jednak z powodu hipotyreozy wdrożono leczenie substytucyjne lewotyroksyną (Euthyrox).

Obecnie chora jest hospitalizowana z powodu podejrzenia progresji choroby. Z istotnych odchyleń w badaniach laboratoryjnych stwierdzono — CGA: 201,6 ng/ml (N: 19–100 ng/ml), serotoninę: 2,19 μg/ml (N: 0,069–0,199 μg/ml), 5-HIAA w dobowej zbiorce moczu: 12,6 mg/d. (N: 2–6 mg/d.), PTH (*parathormon*): 89 pg/ml (N: 0–65 pg/ml), mocznik: 95 mg/dl, kreatyninę: 1,95 mg/dl, GFR (*glomerular filtration rate*) 25 ml/min/1,73 m². W badaniach obrazowych — CT jamy brzusznej: wątroba nieco powiększona, w miąższu w fazie żyłnej uwidaczniają się liczne ogniska hiperdensyjne (ok. 15), największe o średnicy do 30 mm, pozostałe do 20 mm. Przyaortalnie po stronie lewej, poniżej naczyń nerkowych widoczna masa o wymiarach do 18 mm mogąca odpowiadać węzłom chłonnym. Wnioski: zmiany przerzutowe w wątrobie. W wykonanej scyntygrafii z użyciem ^{99m}Tc-HYNIC-TOC uwidoczniono kilka ognisk wychwyty znacznika w wątrobie, z których największe jest zlokalizowane w dolnej części lewego płata.

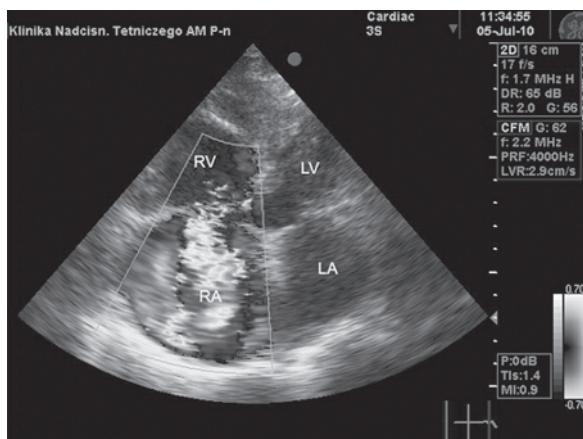
Ze względu na postępującą niewydolność serca wykonano kontrolne badanie ECHO i wykazano patologię odpowiadającą zmianom typowym dla zespołu rakowiaka dotyczącą prawej części serca: złożona wada zastawki trójdzielnej: niedomykalność IV°, VC 1,1 cm, PG maks. 7,7 mm Hg, PG *mean* 3,3 mm Hg z powiększeniem prawego przedsionka — pole powierzchni około 37 cm²; niedomykalność zastawki mitralnej I°, wielkość lewego przedsionka 3,27 cm, wielkość lewej komory 3,32 cm, przegroda międzykomorowa 1,33 cm, tylna ściana lewej komory 1,21 cm; nieco zwłókniała zastawka aortalna, niedomykalność I°, PG maks. 8 mm Hg; złożona wada zastawki tętnicy płucnej: niedomykalność II°, PG maks. 30 mm Hg, powiększenie prawej komory — 3,83 cm, bez odcinkowych zaburzeń kurczliwości, EF około 65% (ryc. 3, 4).

Aktualnie po leczeniu (bisoprolol, ramipril, chlortalidon, spironolakton, kwas acetylosalicylowy, allo-



Rycina 3. Istotne powiększenie prawego przedsionka u 69-letniej chorej z zespołem rakowiaka. Powierzchnia 37,66 cm²

Figure 3. Significant enlargement of the right atrium in 69 year old woman with carcinoid syndrome. Surface 37.66 cm²



Rycina 4. Istotna hemodynamicznie niedomykalność zastawki trójdzielnej u 69-letniej chorej z zespołem rakowiaka

Figure 4. Hemodynamically significant tricuspid valve regurgitation in 69 year old woman with carcinoid syndrome

purinol) uzyskano normalizację ciśnienia oraz stabilizację krążenia, jednak ze względu na zaawansowaną wadę zastawki trójdzielnej zaplanowano konsultację kardiologiczną.

Dyskusja

Rakowiaki, mimo ich złośliwego charakteru, traktuje się nieco jako formy pośrednie między nowotworem łagodnym a złośliwym. Przypadek pierwszego przedstawionego pacjenta, leczącego się od 7 lat z powodu rakowiaka typowego oskrzela lewego, budzi liczne kontrowersje. Wczesne rozpoznanie i dobre rokowanie, jakie wiąże się z „rakowiakiem typowym” oskrzela, w przeciwieństwie do postaci „aty-

powej” [6], nie wpłynęło dobrze na przebieg choroby, mimo zastosowania najlepszej metody leczniczej, jaką jest zabieg operacyjny [7]. Również adjuwantowa brachyterapia oraz w późniejszym czasie podana chemioterapia nie spowodowały regresji choroby. Pacjent od samego początku zmagania się z chorobą prezentuje bardzo charakterystyczne dla rakowiaka objawy — napadowe zaczerwienienie twarzy, luźne stolce oraz duszność i kaszel. Podana symptomatologia nie tylko wiąże się z zajęciem dróg oddechowych, ale również z podwyższonym wydzielaniem serotoniny. Należy bowiem pamiętać, że dość znaczny odsetek chorych pozostaje, przynajmniej w fazie początkowej, bezobjawowy. Poza tym nierzadko objawy, które obserwuje się u chorego w przebiegu rakowiaka, bardziej utrudniają rozpoznanie niż pomagają, ponieważ sugerują zupełnie inną, zwykle częstszą jednostkę chorobową, co opóźnia właściwe rozpoznanie oraz wdrożenie leczenia. W literaturze często opisuje się obraz tak zwanych „masek rakowiaka” [8]. Negatywne wyniki scyntygrafii receptorowej u wspomnianego chorego są nie tylko ogniwem diagnostycznym, lecz przesądzają o pozbawieniu możliwości leczenia analogami somatostatyny. Są one natomiast regularnie podawane drugiej opisanej chorej, choć bez większego pozytywnego efektu w kwestii progresji choroby. Mimo postawienia właściwego rozpoznania, wrażliwości na leczenie receptorowe, także i u opisanej pacjentki choroba postępuje. Długotrwałe narażenie na podwyższone stężenie serotoniny leży u podłoża rozwoju zmian włóknistych wsierdzia prawej części serca. Zmiany włókniste dotyczą nie tylko zastawek, lecz także śródbłonna dużych naczyń: tętnicy płucnej i żyły głównej górnej. Histopatologicznie z reguły zawierają komórki mięśni gładkich oraz miofibroblasty w otoczeniu macierzy pozakomórkowej (kolagen i mukopolisacharydy) [4].

Cechą wspólną i nietypową obu prezentowanych chorych jest nadciśnienie tętnicze. Rakowiaka wymienia się w klasyfikacji wśród przyczyn wtórnego nadciśnienia tętniczego, choć z patofizjologicznego punktu widzenia serotonina i wydzielane aminy biogenne, jak na przykład bradykinina i kalikreiny, mają działanie obniżające ciśnienie. Wystąpienie nadciśnienia tętniczego u opisanych chorych może się wiązać podwyższeniem katecholamin i ich metabolitów. W 30% rakowiaków wywodzących się środkowej części prajelita stwierdza się podwyższone stężenie dopaminy, noradrenaliny i adrenaliny, co wyjaśniałoby współistnienie zaburzeń rytmu [9] czy okołoperacyjnych przełomów nadciśnieniowych [10]. Stąd bierze się skuteczność w leczeniu nadciśnienia leków centralnie działających, jak klonidyna, czy nowszej generacji — antagonistów receptorów imi-

dazolowych — rilmenidyny czy moksonidyny, i dlatego poleca się ich stosowanie.

W przypadku omawianych chorych nie można wykluczyć także tła jatrogennego nadciśnienia tętniczego, wywołanego leczeniem analogami somatostatyny czy lekami antyproliferacyjnymi. Ich udziałem może być nie tylko podwyższone ciśnienie tętnicze, lecz także osłabiona reakcja na leki hipotensyjne, które wymagają zwiększenia dawek.

Chorzy z rakowiakiem mają lepsze rokowanie niż pacjenci z innymi nowotworami, jednak odległa prognoza, w aspekcie postępu choroby, jak widać na podstawie przytoczonych opisów, jest słaba. Mężczyzna zmagają się z chorobą już ponad 8 lat, znajdując się w grupie 30–67% chorych, którzy przeżywają ponad 5 lat od pierwszego rozpoznania rakowiaka. U kobiety od niespełna 3 lat mimo zastosowania leczenia receptorowego choroba postępuje.

Wnioski

U obu chorych rozpoznano zespół rakowiaka. W trakcie obserwacji uzyskano normalizację ciśnienia tętniczego, jednak nie udało się zatrzymać progresji choroby.

Podsumowanie

Dla wielu chorych z rozpoznaniem zespołem rakowiaka różne opcje terapeutyczne są obietnicą przedłużenia życia, dlatego bardzo ważne jest, by zrozumieć optykę objawów ze strony pacjenta i wpływ leczenia także przeciwnadciśnieniowego w aspekcie postępu choroby oraz jakości życia [11].

Streszczenie

Wstęp Rakowiaki są guzami neuroendokrynnymi (NET) rozwijającymi się w różnych częściach przewodu pokarmowego oraz w płucach. Występują z częstością 1–3/100 000. Cechą wspólną NET jest zdolność do produkcji peptydów o charakterze hormonów lub neuroprzekazników. Zespół rakowiaka jest spowodowany rozsiewem guza neuroendokrynnego wytwarzającego serotoninę. Objawy rakowiaka: zaczerwienienie twarzy i szyi (*flash*), tachykardia, zawroty głowy, nadmierne pocenie się, skurcz oskrzeli mają charakter napadowy. Podwyższenie ciśnienia tętniczego nie jest patognomicznym objawem rakowiaka, lecz gdy wystąpi, klasyfikuje się je jako przyczynę wtórnego nadciśnienia tętniczego.

W diagnostyce rakowiaka przydatne jest oznaczenie: serotoniny, jej metabolitu w moczu kwasu 5-hydroksy-indoloctowego, chromograniny A, a także tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, USG, scyntygrafia receptorowa z analogami somatostatyny (SRS) do zlokalizowania przerzutów.

Materiał i metody Mężczyzna (64 lata) zgłosił się do kliniki z powodu napadów kaszlu ze skąpym odpływaniem płwociny z niewielką domieszką krwi, oddawania licznych luźnych stolców, bólów brzucha, napadowego zaczerwienienia twarzy oraz wysokich wartości ciśnienia tętniczego. Druga pacjentka to 69-letnia kobieta hospitalizowana z powodu duszności i spadku tolerancji wysiłku fizycznego oraz wysokich wartości ciśnienia tętniczego.

Wyniki W bronchoskopii chorego wykazano zmianę odpowiadającą rakowiakowi, którą zoperowano, wykonując resekcję ostrogi podziału lewego oskrzela. U chorej z objawami niewydolności serca i wadą zastawki trójdzielnej oraz zmianami o podłożu rumieniowym twarzy w następstwie pelagry wykonano SRS i stwierdzono ogniska gromadzenia znacznika, które stały się podstawą do przyczynowego leczenia długo działającą somatostatyną. W badaniu echokardiograficznym serca u chorej stwierdzono zaawansowaną złożoną wadę zastawki trójdzielnej.

Wnioski U obu chorych rozpoznano zespół rakowiaka. W trakcie obserwacji uzyskano normalizację ciśnienia tętniczego, jednak nie udało się zatrzymać progresji choroby.

słowa kluczowe: rakowiak, zespół rakowiaka, nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie Tętnicze 2010, tom 14, nr 3, strony 227–234.

Piśmiennictwo

1. Quaedvlieg P.F., Visser O., Lamers C.B., Janssen-Heijnen M.L., Taal B.G. Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in The Netherlands. An epidemiological study with 2391 patients. *Ann. Oncol.* 2001; 12 (9): 1295–1300.
2. Berge T., Linell F. Carcinoid tumours. Frequency in a defined population during a 12-year period. *Acta Pathol. Microbiol. Scand. A.* 1976; 84 (4): 322–330.
3. Cunningham J.L., Janson E.T., Agarwal S., Grimelius L., Stridsberg M. Tachykinins in endocrine tumors and the carcinoid syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 2008; 159 (3): 275–282.
4. Banzali F.M. Jr, Tiwari A.K., Frantz R. i wsp. Valvular heart disease caused by carcinoid syndrome: emphasis on the use of intraoperative transesophageal echocardiography. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2007; 21 (6): 855–857.
5. Decristoforo C., Mather S.J., Cholewinski W., Donnemiller E., Riccabona G., Moncayo R. ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC: a new ^{99m}Tc-labelled radiopharmaceutical for imaging somatostatin receptor-positive tumours; first clinical results and intra-patient comparison with ¹¹¹In-labelled octreotide derivatives. *Eur. J. Nucl. Med.* 2000; 27 (9): 1318–1325.

6. Krysiak R. Współczesne poglądy na temat diagnostyki i leczenia rakowiaka. *Przegląd Lekarski* 2007; 64: 2.
7. Ruggieri M., Scocchera F., Genderini M. i wsp. Therapeutic approach of carcinoid tumours of the lung. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2000; 4 (1–2): 43–46.
8. Pathirage L., Muditha M., Pathirage K., Medagedara D., Waduge R. Bronchial carcinoid: common manifestation of a rare disorder. *Clin. Resp. J.* 2010; 4: 59.
9. Anderson A.S., Krauss D., Lang R. Cardiovascular complications of malignant carcinoid disease. *Am. Heart J.* 1997; 134 (4): 693–702.
10. Jabbour-Khoury S., Dabbous A., al-Jazzar M. i wsp. Anesthetic management of a patient having a carcinoid syndrome. *Middle East J. Anesthesiol.* 2003; 17 (3): 435–447.
11. Ramage J.K., Davies A.H., Ardill J. i wsp. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005; 54 (supl. 4): iv1–iv16.