

Zespół Hedingera — sercowe objawy zespołu rakowiaka

Hedinger syndrome — carcinoid heart disease

Artur Młodzianowski

Oddział Kardiologii Szpitala Specjalistycznego św. Wojciecha w Gdańsku

STRESZCZENIE

Rakowiak jest rzadkim guzem pochodzenia neuroendokrynnego. Często towarzyszy mu występowanie napadowego zaczerwienienia twarzy, biegunek i skurcz oskrzeli. Objawy te są nazywane zespołem rakowiaka. Zajęcie serca występuje u około 50% pacjentów z zespołem rakowiaka i najczęściej prowadzi do dysfunkcji aparatu zastawkowego prawego serca, co pogarsza rokowanie głównie ze względu na postępującą niewydolność prawokomorową serca. Chirurgiczna wymiana aparatu zastawkowego wydłuża przeżywalność i zmniejsza dolegliwości. Jedynie wcześniej wykonana diagnostyka wraz z postępowaniem zabiegowym mogą przynieść najlepsze rezultaty.

Choroby Serca i Naczyń 2014, 11 (1), 34–38

Słowa kluczowe: zespół Hedingera, rakowiak, zespół rakowiaka, sercowy zespół rakowiaka, niewydolność prawokomorowa serca

ABSTRACT

Carcinoid tumors are rare, neuroendocrine tumors, that are often associated with an episodic flushing, diarrhea and bronchospasm — the carcinoid syndrome. Cardiac involvement occurs in about 50% of patients with carcinoid syndrome, leading to the combination of mainly right heart valvular stenosis and regurgitation. This is associated with a worse

clinical outcome mainly due to the right heart failure. Valve replacement surgery prolongs survival and alleviates otherwise intractable symptoms. Early diagnosis and early surgical management of patients with carcinoid heart disease may provide the best results.

Choroby Serca i Naczyń 2014, 11 (1), 34–38

Key words: Hedinger syndrome, carcinoid heart syndrome, carcinoid, carcinoid syndrome, right ventricular circulatory failure

WPROWADZENIE

Częstość występowania rakowiaków u ludzi szacuje się na 1,2–2,1/100 tysięcy mieszkańców/rok [1]. Najczęściej lokalizują się w przewodzie pokarmowym (75–85%), rzadziej w obrębie układu oddechowego (15–25%). Większość z nich jest bezobjawowa i rozpoznawana przypadkowo. U 20–30% pacjentów pierwsze objawy są związane z produkcją hormonów i nazywane zespołem rakowiaka. Występuje on u około 50% chorych, zwykle w przypadku znacznego zaawansowania choroby z ogniskami metastatycznymi w wątrobie.

Zespół Hedingera — kardiologiczny zespół rakowiaka (ang. *carcinoid heart syndrome [disease]*) — może należeć do pierwszych objawów choroby u nawet 20% pacjentów [2]. Występuje u ponad 50% osób z zespołem rakowiaka [3] i poprzez rozwój prawokomorowej niewydolności serca stanowi główną przyczynę umieralności chorych z rakowiakiem [2, 4]. U podłoża zmian w układzie krążenia leży najprawdopodobniej przepływ krwi bogatej w serotoninę wydzielaną przez guz [5]. Jakkolwiek dokładne mechanizmy patofizjologiczne nie są znane, to powoduje ona

Adres do korespondencji:
dr n. med. Artur Młodzianowski
Oddział Kardiologii
Szpital Specjalistyczny św. Wojciecha
Al. Jana Pawła II 50, 80–462 Gdańsk ZaspA
e-mail: artur.mlodzianowski@gmail.com

powstawanie zmian głównie we wsierdziu i błonie wewnętrznej dużych naczyń, które mają postać ostro odgraniczonych, włóknistych zgrubień. Zmiany te powodują morfologiczne, a następnie mechaniczne zmiany aparatu zastawkowego, głównie prawego serca. Zmniejszeniu ulega ruchomość płatków zastawek i ich elastyczność, co prowadzi bezpośrednio do zaburzeń ich koaptacji i w rezultacie najczęściej do niedomykalności, rzadziej do zwężenia zastawki.

Wątroba odgrywa kluczową rolę w patomechanizmie zespołu rakowiaka, ponieważ w hepatocytach dochodzi do inaktywacji serotoniny. W przypadku jej niewydolności dochodzi do zwiększenia stężenia serotoniny w prawym sercu [6]. Ogniska metastatyczne rakowiaka w wątrobie mogą bezpośrednio — poprzez spływ żylny — zwiększać stężenie serotoniny w prawej komorze serca.

Zespół Hedingera bez współistniejącego zespołu rakowiaka opisuje się niezwykle rzadko [7]. Może on się rozwinąć u pacjentek bez uogólnionej choroby, z pierwotnym ogniskiem rakowiaka w jajniku za sprawą anatomii spływu żylnego — krew z jajnika nie trafia do krążenia wrotnego [8].

OPIS PRZYPADKU

W maju 2011 roku, na oddział kardiologii, przyjęto 63-letniego pacjenta z objawami prawokomorowej niewydolności serca, u którego rok wcześniej rozpoznano rakowiaka jelita cienkiego. W wywiadzie poprzedzającym rozpoznanie zwracały uwagę, występujące od około 2009 roku, napadowe kilkunutowe zaczerwienienia twarzy i szyi typu *flush*, połączone z kołataniem w klatce piersiowej, sinicą ust i wahaniami ciśnienia tętniczego, które u pacjentów z sercowym zespołem rakowiaka może być związane ze zmiennym stężeniem wazoaktywnych substancji we krwi.

Dolegliwości były wywoływane wysiłkiem, spożywaniem alkoholu, ostrych przypraw, stresem emocjonalnym. W okresie prowadzenia diagnostyki ich częstotliwość narastała do kilku epizodów dziennie. W wykonanych w 2010 roku badaniach obrazowych (ultrasonografia [USG], tomografia komputerowa [CT, *computed tomography*], rezonans magnetyczny [MRI, *magnetic resonance imaging*]) stwierdzono rozsiane zmiany w wątrobie, zmiany o niejasnym charakterze w dwóch trzonach kręgosłupa lędźwiowego. W badaniach laboratoryjnych zwracały uwagę

podwyższone stężenia chromograniny A — 412 $\mu\text{g/l}$ (norma < 250 $\mu\text{g/l}$) i kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA, *5-hydroxyindoleacetic acid*) — 38 mg/dobę (norma < 8 mg/d.). W echokardiografii przezklatkowej, wykonanej w lipcu 2010 roku, stwierdzono cechy niewielkiego przerostu mięśnia sercowego oraz fizjologiczną falę niedomykalności mitralnej i trójdzielnej. Płatki zastawki aortalnej opisano jako nieznacznie pogrubiałe o prawidłowej funkcji. Nie stwierdzano odcinkowych zaburzeń kurczliwości, frakcja wyrzutowa (EF, *ejection fraction*) wynosiła 60%, a ciśnienie skurczowe w prawej komorze (RVSP, *right ventricular systolic pressure*) — 35 mm Hg.

W dniu przyjęcia chory, którego stan określono jako ciężki, uskarżał się na postępujące od kilku tygodni upośledzenie tolerancji wysiłku, narastające obrzęki kończyn dolnych i moszny, duszność spoczynkową, napadowe zaczerwienienia twarzy typu *flush*, mdłości z wymiotami. W badaniu przedmiotowym ujawniono: poszerzone żyły szyjne, tętno na tętnicy promieniowej równe 90/min, brak tętna paradoksalnego, ciśnienie tętnicze wynoszące 100/50 mm Hg. W czasie osłuchiwania nad polami płucnymi stwierdzono liczne, obustronne, przypadkowe trzeszczenia i ściszenie szmeru pęcherzykowego przypadkowo po prawej stronie. Nie stwierdzono szmerów patologicznych nad sercem. W czasie palpacji jamy brzusznej nie wykazano objawów otrzewnowych; powiększona, twarda i tkliwa wątroba wystawała na 2 palce spod łuku żeberowego. Nie było cech wolnego płynu w jamie otrzewnowej.

W wykonanym przy przyjęciu badaniu elektrokardiograficznym (EKG) u chorego stwierdzono rytm zatokowy i blok prawej odnogi pęczka Hisa. W obrazie rentgenowskim klatki piersiowej pacjenta uwidoczono powiększenie sylwetki serca oraz zastój w krążeniu płucnym i wysięk w prawej jamie opłucnowej. W przeprowadzonych badaniach laboratoryjnych uwagę zwróciły jedynie cechy uszkodzenia komórki wątrobowej; międzynarodowy wskaźnik znormalizowany (INR, *international normalized ratio*) wyniósł 1,89. W ultrasonografii jamy brzusznej potwierdzono występowanie hepatomegalii z licznymi hiperechogennymi obszarami o niejednorodnych granicach. W echokardiografii przezklatkowej uwidoczono zmiany degeneracyjne (pogrubienie i niemal unieruchomienie płatków) zastawki trójdzielnej z dużą falą zwrotną ciężkiej niedomykalności i cechami względ-

na do umiarkowanej niedomykalności mitralną; u połowy pacjentów stwierdzono otwarty otwór owalny);

- płyn w worku osierdziowym opisywano u 14% chorych — nie miał znaczenia hemodynamicznego.

Lewe serce u chorych z rakowiakiem jest chronione przez monoaminoooksydazę występującą w tkance płucnej. Bierze ona udział w inaktywacji serotoniny. Nieprawidłowości lewego serca możliwe do uwidocznienia w echokardiografii przezklatkowej dotyczą 5–10% pacjentów [3]. Zwykle wiąże się to z występowaniem przecieku prawo-lewego oraz obecnością licznych ognisk metastatycznych w wątrobie lub pierwotnego, wydzielającego serotoninę, rakowiaka płuca [3]. Rzadko dochodzi do zajęcia lewego serca nawet u osób, u których stwierdza się nasilone objawy zespołu rakowiaka i bardzo wysokie stężenia osoczowej serotoniny [10]. Niezwykle rzadko opisuje się zmiany przerzutowe dotyczące samego miokardium.

Leczenie i rokowanie

Średni czas przeżycia pacjentów z sercowym zespołem rakowiaka z objawami umiarkowanej i ciężkiej niewydolności serca (III/IV klasa wg *New York Heart Association* [NYHA]) wynosi około 11 miesięcy. Większość umiera z powodu postępującej niewydolności krążenia [11]. Dostęp do poszczególnych metod leczenia jest ograniczony ze względu na specyfikę samego nowotworu będącego przyczyną narastania zmian strukturalnych prawego serca. Leczenie obejmuje przede wszystkim terapię prawokomorowej niewydolności serca, farmakoterapię guza ograniczającą wydzielanie substancji humoralnych i chirurgiczne leczenie zmian zastawkowych serca.

Opisywany pacjent w 2010 roku był leczony oktreotydem (analogiem somatostatyny). Terapię zakończono ze względu na złą tolerancję leku przez chorego. Objawowe leczenie diuretykami (pętłowymi lub pętłowymi z tiazydami), stosowanie glikozydów naporstnicy oraz ograniczenie podaży płynów i soli — jakkolwiek w początkowej fazie zmniejsza nasilenie objawów niewydolności krążenia — w dalszej perspektywie jednak nie poprawia rokowania. Metody zachowawcze, takie jak stosowanie analogów somatostatyny, embolizacja i chemoembolizacja tętnic wątrobowych czy chemioterapia, nie wpływają

na redukcję morfologicznych i funkcjonalnych zmian zastawkowych. Nawet w przypadku usunięcia guza pierwotnego, co może się wiązać z całkowitym wyleczeniem chorego [8], nie dochodzi do regresji zmian zastawkowych [12]. Jedynym skutecznym środkiem leczniczym wad zastawkowych serca w przebiegu rakowiaka wydaje się leczenie chirurgiczne polegające na wymianie zastawki/zastawek. W sposób znaczący zmniejsza ono nasilenie objawów niewydolności serca [2, 11], wpływając pozytywnie na jakość życia chorych.

Obecnie brakuje jasno określonych standardów leczenia inwazyjnego pacjentów z zespołem Hedingera. Podstawą kwalifikacji często jest własne doświadczenie ośrodków. Wstępna kwalifikacja powinna się odbywać natychmiast po stwierdzeniu objawów prawokomorowej niewydolności serca, gdyż pogarszająca się funkcja prawej komory pogarsza rokowanie i zwiększa ryzyko zabiegu kardiologicznego. Wskazaniem do zabiegu są najczęściej objawy niewydolności prawokomorowej i echokardiograficzne wykładniki pogarszającej się funkcji prawej komory u pacjentów z dobrze kontrolowanymi objawami zespołu rakowiaka. Dużo rzadziej do takiego zabiegu są kwalifikowani chorzy przed operacją wątroby, z wysokim nadciśnieniem wrotnym w następstwie niedomykalności trójdzielnej, które stanowi istotny czynnik ryzyka krwawienia w czasie hepatochirurgii [13]. Średni czas opóźnienia wdrożenia leczenia kardiologicznego u pacjentów z rozpoznanym sercowym zespołem rakowiaka wynosi około 24 miesięcy [14].

Zabieg kardiologiczny u pacjentów z zespołem Hedingera wiąże się z dużą śmiertelnością okołozabiegową. Sięga ona nawet 65% u pacjentów powyżej 60. roku życia [15]. U pacjentów poddanych zabiegom naprawczym przed rozwinięciem się klinicznych cech niewydolności prawokomorowej wynosi ona około 10% [16]. Ważnym czynnikiem predykcyjnym, poza zaawansowaniem objawów klinicznych niewydolności krążenia czy stopniem rozwoju choroby zasadniczej, jest wiek chorych. Główną przyczyną śmiertelności po udanych zabiegach kardiologicznych pozostaje rozwój niewydolności wątroby w przebiegu choroby zasadniczej [17]. Preferowaną metodą jest wymiana zastawki trójdzielnej. W przypadku zajęcia zastawki pnia płucnego możliwa jest jednoczasowa wymiana obu zastawek. Znane są

donesienia jednoczesnej wymiany czterech zastawek [18]. W czasie zabiegu możliwe jest także usunięcie zmian metastatycznych w miokardium. Metoda ta ma jednak swoje ograniczenia — nie może być więcej niż 1–2 zmian przerzutowych [19]. Plastyki balonowej się nie rekomenduje ze względu na częstą jednoczesną niedomykalność zastawek.

Decyzja dotycząca rodzaju implantowanej protezy musi być podejmowana indywidualnie. Zastawki mechaniczne wymagają terapii przeciwnadciśnieniowej, która stanowi poważne utrudnienie w przypadku konieczności przeprowadzenia kolejnych zabiegów operacyjnych. Z kolei użycie protezy biologicznej może spowodować powstanie zmian degeneracyjnych w przebiegu choroby zasadniczej [20].

Obecnie, na podstawie 20-letniej obserwacji ponad 200 pacjentów z sercowym zespołem rakowiaka w Klinice Mayo w Stanach Zjednoczonych, uważa się, że wczesne postępowanie kardiochirurgiczne u pacjentów z sercowym zespołem rakowiaka może zwiększać ich przeżywalność [15]. Wniosek ten staje się niemal oczywisty, jeśli weźmie się pod uwagę, że:

- główną przyczyną śmiertelności w sercowym zespole rakowiaka jest prawokomorowa niewydolność serca w przebiegu niedomykalności zastawki trójdzielnej;
- naturalny przebieg rakowiaka sięga nawet 15 lat z ponad 8-letnią średnią przeżywalnością od chwili wystąpienia pierwszych objawów klinicznych;
- usunięcie dużych mas guza może się wiązać z niemal pełnym zanikiem uciążliwych objawów klinicznych zespołu rakowiaka;
- leczenie farmakologiczne staje się coraz bardziej efektywne w hamowaniu objawów zespołu rakowiaka;
- naprawcza operacja zmniejsza nadciśnienie żylne, torując drogę do chirurgicznej resekcji zmian metastatycznych w wątrobie [21];
- 3-letni okres przeżycia u osób z sercowym zespołem rakowiaka wynosi 31% w porównaniu z 60% u osób bez zajęcia serca (zgodnie z badaniem Pellikka i wsp. [3], którego wyniki opublikowano w 1993 roku, średnia przeżywalność osób z zajęciem serca to 1,6 roku *v.* z 4,6 roku u osób bez zajęcia serca).

PIŚMIENNICTWO

1. Kloppel G., Perren A., Heitz P. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann. NY Acad. Sci.* 2004; 1014: 13–27.
2. Bhattacharyya S., Davar J., Dreyfus G. i wsp. Carcinoid heart disease. *Circulation* 2007; 116: 2860–2865.
3. Pellikka P.A., Tajik A.J., Khandheria B.K. i wsp. Carcinoid heart disease. Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. *Circulation* 1993; 87: 1188–1196.
4. Westberg G., Wangberg H., Ahlman C. i wsp. Prediction of prognosis by echocardiography in patients with midgut carcinoid syndrome. *Br. J. Surg.* 2001; 88: 865–882.
5. Bhattacharyya S. Risk factors for the development and progression of carcinoid heart disease. *Am. J. Cardiol.* 2011; 107: 1221–1226.
6. Moller J.E., Connolly H.M., Rubin J. i wsp. Factors associated with the progression of carcinoid heart disease. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1005–1015.
7. Sirois I., Pothier J., Couture C. i wsp. Atypical presentation of carcinoid syndrome. *Can. J. Cardiol.* 1999; 15: 469–471.
8. Chaowalit N., Connolly H.M., Schaff H.V. i wsp. Carcinoid heart disease associated with primary ovarian carcinoid tumor. *Am. J. Cardiol.* 2004; 93: 1314–1315.
9. Ross E.M., Roberts W.C. The carcinoid syndrome: comparison of 21 necropsy subjects with carcinoid heart disease to 15 necropsy subjects without carcinoid heart disease. *Am. J. Med.* 1985; 79: 339–354.
10. Mansencal N., Mitry E., Forissier J.F. i wsp. Assessment of patent foramen ovale in carcinoid heart disease. *Am. Heart J.* 2006; 151: 1129.e1–1129.e6.
11. Connolly H.M., Nishimura R.A., Smith H.C. i wsp. Outcome of cardiac surgery for carcinoid heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 25: 410–416.
12. Robboy S.J., Norris H.J., Scully R.E. Insular carcinoid primary in the ovary. A clinicopathologic analysis of 48 cases. *Cancer* 1975; 36: 404–418.
13. Lillegard J.B. Hepatic resection for the carcinoid syndrome in patients with severe carcinoid heart disease: does valve replacement permit safe hepatic resection? *J. Am. Coll. Surg.* 2011; 213: 130–138.
14. Moller J.E., Connolly H.M., Rubin J. i wsp. Factors associated with the progression of carcinoid heart disease. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1005–1015.
15. Moller J.E., Pellikka P.A., Bernheim A.M. i wsp. Prognosis of carcinoid heart disease: analysis of 200 cases over two decades. *Circulation* 2005; 112: 3320–3327.
16. Connolly H.M., Schaff H.V., Mullany C.J. Surgery for valvular heart disease. *Circulation* 2002; 106: 151–156.
17. Bhattacharyya S. Outcomes, risks and complications of cardiac surgery for carcinoid heart disease. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2011; 40: 168–172.
18. Arghami A., Connolly H.M., Abel M.D., Schaff H.V. Quadruple valve replacement in patients with carcinoid heart disease. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2010; 140: 1432–1434.
19. Pandya U.H., Pellikka P.A., Enriquez-Sarano M. i wsp. Metastatic carcinoid tumor to the heart: echocardiographic-pathologic study of 11 patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 1328–1332.
20. Knott-Craig C.J., Schaff H.V., Mullany C.J. i wsp. Carcinoid disease of the heart. Surgical management of ten patients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1992; 104: 475–481.
21. Kvols L.K., Reubi J.C. Metastatic carcinoid tumors and the malignant carcinoid syndrome. *Acta Oncol.* 1993; 32: 197–201.