

Cushingův syndrom jako projev generalizovaného karcinoidu žaludku

MUDr. Hana Sýkorová

Interní klinika FN Motol, Praha

Cushingův syndrom vzniká autonomní nadprodukcí glukokortikoidů. Dělí se na primární, který je způsoben nadprodukcí glukokortikoidů adenomem, karcinomem nebo hyperplázií nadledvin. Sekrece ACTH je potlačena. V případě sekundárního Cushingova syndromu jde o primární nadprodukcí ACTH v hypothalamo-hypofyzární oblasti nebo ektopicky. Hladina ACTH je normální nebo vysoká. Ektopická nadprodukce je méně častá, nejčastěji je zdrojem malobuněčný karcinom plic, thymom, méně často karcinoidy a další malignity. Incidence karcinoidů je od 0,7–2,1/100 tisíc obyvatel. Přestože se častěji vyskytují v oblasti trávicího traktu než v oblasti plic a bronchů, bývají gastrointestinální karcinoidy vzácněji příčinou nadprodukce ACTH než plicní karcinoidy. Karcinoid žaludku patří mezi vzácně se vyskytující endokrinní tumory zažívacího traktu, často bez klinické manifestace. U 80leté pacientky byl příčinou Cushingova syndromu generalizovaný karcinoid žaludku.

Klíčová slova: Cushingův syndrom, karcinoid žaludku, nadprodukce ACTH.

Cushing's syndrome as a manifestation of generalized gastric carcinoid

Cushing's syndrome occurs as a result of autonomous overproduction of glucocorticoids. Primary Cushing's syndrome is caused by glucocorticoid overproduction by an adenoma, carcinoma, or adrenal hyperplasia. ACTH secretion is suppressed. In the case of secondary Cushing's syndrome, there is primary ACTH overproduction in the hypothalamic-pituitary region or ectopically. The level of ACTH is normal or high. Ectopic overproduction is less common, the sources most typically include small-cell lung carcinoma and thymoma, less frequently carcinoids and other malignancies. The incidence of carcinoids ranges from 0.7 to 2.1 per 100,000 people. Although they more commonly occur in the area of the gastrointestinal tract than in the lungs or bronchi, gastrointestinal carcinoids cause ACTH overproduction less frequently than lung carcinoids. Gastric carcinoid is a rarely occurring endocrine tumour of the gastrointestinal tract, often lacking clinical manifestation. A generalized gastric carcinoid was the cause of Cushing's syndrome in an 80-year-old female patient.

Key words: Cushing's syndrome, gastric carcinoid, ACTH overproduction.

Interní Med. 2009; 11(3): 138–140

Vlastní pozorování

Osmdesátiletá pacientka, diabetička II. typu a letitá hypertonička, byla nejprve hospitalizována na interním oddělení pro dekompenzaci diabetes mellitus. Byla převedena z terapie perorálními antidiabetiky na intenzifikovaný inzulínový režim. Současně byla také pro udávaný lehký váhový úbytek provedena gastroskopie s nálezem vícečetných vředů antra žaludku Forrest III, s pozitivitou a následnou eradikací *Helicobacter pylori*, maligní etiologie nebyla biopicky prokázána. Dále byl doplněn ultrazvuk břicha s nálezem zvětšeného pravého laloku jater prostoupeného metastatickým procesem a ložiska 3x2 cm na přechodu kaudy a těla pankreatu. Pacientka z těchto důvodů již nebyla dovýšetřována, byl zvolen konzervativní postup a pacientka byla propuštěna do domácí péče. Později byla rehospitalizována na kardiologickém oddělení pro paroxysmus tachyfibrilace síní a dekompenzaci arteriální hypertenze. Pro přetrvávající dekompenzaci diabetes mellitus a výraznou hypokalemii byla přeložena na naše

oddělení (s odstupem asi 2 měsíců od první hospitalizace).

Při přijetí pacientka neudávala subjektivní obtíže, i přes pokročilý metastatický proces jater nejevila příznaky maligního onemocnění. Cítila se dobře, byla plně soběstačná, chuť k jídlu měla výbornou, přibírala na váze. V klinickém obraze dominovaly především výrazné otoky dolních končetin asi do 2/3 stehen, otoky podbřišku, otoky rukou, předloktí, otoky obličeje a víček. Pacientka byla obézní. Vstupně byl naměřen krevní tlak 195/90 mmHg, na EKG byl zaznamenán sinusový rytmus. Játra byla palpačně zvětšená asi +7 cm pod oblouk, nerovných okrajů. Kromě výše popsanych chorob (diabetes mellitus II. typu 12 let na terapii, arteriální hypertenze 30 let na terapii, st. p. paroxysmu fibrilace síní) byla osobní anamnéza chudá. Otec zemřel v 65 letech na plicní tumor, jinak rodinná a pracovní anamnéza nevýznamná. Pacientka nikdy nekouřila a konzumaci alkoholu negovala. Z léků užívala Novomix 30 30-0-26 j. s.c., Siofor 850 tbl 1-1-1, Verospiron 50 mg tbl 1-1-1, KCl tbl

2-2-2, anti hypertenziva (ACEI, Ca-blokátor), statin, antiagregační terapii, H₂ blokátor.

V laboratorních nálezech přetrvávala i přes substituci hypokalémie (K⁺ 3,1 mmol/l), dále byla laboratorně zjištěna hypoalbuminémie (celková bílkovina 48,7 g/l, albumin 29,4 g/l), hepatopatie (ALP 1,7 µkat/l, AST 0,2 µkat/l, ALT 0,59 µkat/l, GMT 6,7 µkat/l), ostatní laboratorní parametry i krevní obraz byly v normě, stejně jako hladiny onkomarkerů gastrointestinální a gynekologické oblasti a hladiny hormonů štítné žlázy.

Vzhledem k souhrnu uvedených příznaků jsme od počátku zvažovali Cushingův syndrom a začali jsme s endokrinologickým vyšetřením. Současně pro chybění „typických“ příznaků maligního onemocnění (od diagnózy metastatického postižení jater uplynuly již 2 měsíce) jsme chtěli blíže verifikovat povahu jaterního procesu a jeho vztah k endokrinní poruše. CT vyšetření břicha potvrdilo difúzní metastatický proces jater, ovšem bez patologického nálezu v pankreatu. Nově bylo zjištěno ložisko v levé nadledvině, dle CT charakteru adenomu. Jaterní biopsie pod

ultrazvukovou kontrolou však vyšla zcela negativní. Také rtg a CT plic, kromě oboustranného fluidothoraxu, neprokázala žádné ložiskové změny. V rámci endokrinologických testů byla zjištěna vysoká hladina sérového kortizolu (1 100 nmol/l), bez diurnálního poklesu, a také vysoká koncentrace kortizolu v moči (4 808 nmol/l). Malý i velký dexametazonový supresní test vyšel negativní. Příčinou tedy mohla být paraneoplastická nadprodukce ACTH nebo karcinom nadledviny. Vysoká hladina ACTH (93,0 ng/l) pak svědčila pro ektopickou nadprodukci ACTH generalizovaným tumorem nejasného primárního origa. Ani opětovná jaterní biopsie pod CT kontrolou povahu metastatických ložisek s jistotou neobjasnila – byla popsána jako maligní nádor s neuroendokrinní aktivitou, nejspíše typu karcinoidu s tím, že vzhledem k pozitivitě TTF-1 (thyroid transcriptin factor -1) nelze vyloučit ani plicní tumor. Jistě by stálo za úvahu suspektní diagnózu generalizovaného karcinoidu ověřit průkazem jeho sekreční aktivity (stanovením hladiny kyseliny hydroxyindolactové v moči, která je hlavním metabolitem serotoninu, nebo plazmatické hladiny chromograninu A) nebo doplněním oktreotidového scanu, který by mohl přiblížit rozsah, případně primární ložisko karcinoidu a pomohl by blíže určit strategii léčby. My jsme se rozhodli vzhledem k celkově špatnému stavu tato vyšetření již nedoplňovat. Otoky a postupně rozvoj anasarky, rezistentní na diuretickou terapii, po vyloučení kardiální (EF LK 50%) a renální příčiny jsme přičítali paraneoplastickému projevu a hypalbuminémii. Po konzultaci s endokrinologem byla doporučena bilaterální adrenalectomie. Celkově se ale stav pacientky výrazně zhoršil, progredovala anasarka, rezistentní těžká hypokalémie, rozvinula se kanylová sepse. Pacientku jsme z důvodu pokročilosti základního onemocnění léčili konzervativně. Nezdálo se nám proto ani přínosné pacientku překládat na specializované endokrinologické pracoviště. Krátce na to došlo ke klidnému exitu.

Dle pitevního nálezu byl jako primární tumor označen karcinoid velké kurvatury žaludku s mnohočetnými metastázami do jater a do peripankreatických uzlin. Nálezem v nadledvinách byla oboustranná hyperplázie, bez ložiskového procesu. Příčinou úmrtí byla plicní embolizace.

Diskuze

Cushingův syndrom vzniká při autonomní nadprodukci glukokortikoidů. Je dělen na primární, ACTH-independentní, který je způsoben nadprodukcí glukokortikoidů adenomem,

karcinomem nebo primární hyperplázií kůry nadledvin, případně ektopicky uloženými zbytky adrenální tkáně. Produkce kortizolu je autonomní a sekrece ACTH je potlačena. Naopak v případě sekundárního, ACTH-dependentního Cushingova syndromu jde o zvýšenou sekreci ACTH v oblasti hypothalamo-hypofyzární nebo ektopicky (1). Na výskytu Cushingova syndromu se podílí Cushingova nemoc (nejčastěji adenom hypofýzy) 60%, adenom nadledviny 22,3%, karcinom nadledvin 6,6%, karcinoidy se podílejí pouze 3,6%, zbytek tvoří noradrenální tumory s ektopickou hormonální aktivitou (2).

Ektopický Cushingův syndrom se vyskytuje u 5–10% pacientů s ACTH dependentním Cushingovým syndromem (1). Nejčastěji je příčinou ektopické produkce ACTH malobuněčný karcinom plic (50%), karcinoidy (15%), nádory vycházející z buněk ostrůvků pankreatu (10%),

feochromocytom (3%) a zbytek další extraadrenální malignity (2).

Incidence karcinoidu se liší v jednotlivých studiích od 0,7 až 2,1 případů na 100 000 obyvatel (5). Karcinoidy jsou většinou pomalu rostoucí nádory z gastrointestinálních enterochromafinních buněk (EC) a EC podobných buněk a z extraintestinálních endokrinních buněk (z plic, ovaria, apod.) (5). Karcinoid je častěji lokalizován do oblasti gastrointestinálního traktu, méně pak do oblasti plic a bronchů. Nicméně karcinoidy produkující ACTH jsou naopak nejčastěji bronchiálního původu, nebo vycházejí z oblasti thymu, vzácněji z gastrointestinálního traktu (2). Jsou to obvykle nádory dobře diferencované, „low grade“ malignity. Zhruba jedna třetina bronchiálních forem se řadí k tzv. „atypickým karcinoidům“, méně diferencovaných s vyšším stupněm malignity, častější lymfogenní generalizací. Nediferencované atypické karcinoidy před-

stavují přechodovou formu do malobuněčného karcinomu (6). Biologické chování karcinoidů záleží na jejich velikosti a především lokalizaci. Mezi karcinoidy přední části zárodečné trubice (foregut) zažívacího a dýchacího traktu patří tumory žaludku, horního duodena, pankreatu a respiračního traktu. Mají nízkou hladinu 5-hydroxytryptaminu, vyskytuje se u nich atypický karcinoidový syndrom, často produkují různé hormony a mohou metastazovat do kostí. Karcinoidy střední části (midgut) zažívacího traktu vycházejí z jejunu, ilea, apendixu, Meckelova divertiklu a vzestupného tračníku. Mají vysoký obsah serotoninu, zřídka secernují ACTH a zřídka metastazují do kostí. Další skupinu tvoří nádory lokalizované v transverzu, sestupném tračníku a rektu (hindgut). Zřídka secernují serotonin, vzácně se u nich vyskytuje karcinoidový syndrom, mohou metastazovat do kostí. Nejčastěji se karcinoidy nacházejí v apendixu. Jsou neinvazivní, často náhodným nálezem při apendektomii. Karcinoidy v ileu mají maligní charakter. Karcinoidy tlustého střeva a rekta mají naopak většinou benigní charakter (5).

Karcinoid žaludku patří mezi ojediněle se vyskytující endokrinní tumory zažívacího traktu. Často je bez klinické manifestace, symptomatický je asi ve 30 % případů. Může se projevit obstrukcí, bolestí, krvácením nebo karcinoidovým syndromem (u 7 % nemocných). Kromě serotoninu může produkovat další hormonální působky jako neurotensin, histamin, katecholaminy, gastrin, prostaglandiny, pankreatické polypeptidy, ACTH a kalcitonin (3). Žaludeční karcinoidy se rozdělují na tři typy. Typ I. vzniká u nemocných v terénu atrofické gastritidy A. Je nejčastější, vyskytuje se v 75 %, často je multifokální, s indolentním průběhem. Typ II. vzniká při Zollinger-Ellisonově syndromu, téměř vždy je součástí mnohočetné endokrinní neoplázie. Vyskytuje se v 5–10 %, průběh je rovněž indolentní. III. typ je sporadický s agresivním chováním, často s nálezem metastáz v době diagnózy. Vyskytuje se v 15–25 % (6).

Léčba karcinoidů žaludku je primárně chirurgická. U I. a II. typu spočívá v endoskopické

ké resekci nádorů do 1 cm, parciální resekci žaludku u nádorů nad 1 cm nebo u nádorů vícečetných a recidivujících. U sporadických karcinoidů žaludku je s ohledem na nepříznivou prognózu indikována totální radikální gastrektomie (6). Podle literárních zdrojů je u dobře diferencovaných tumorů průměrné přežití nemocných 69 měsíců, u nediferencovaných nádorů je v prvním roce po chirurgickém výkonu 75% úmrtnost (3).

Hlavní systémovou léčbou karcinoidů je biologická terapie spočívající především v podání derivátů somatostatinu (octreotid, lanreotid), případně v aplikaci interferonu. Indikací k terapii somatostatinovými analogy je výskyt karcinoidového syndromu nebo chirurgicky neřešitelného progredujícího onemocnění. Léčba obvykle výrazně zmírňuje projevy karcinoidového syndromu a často zpomalí růst tumorózní tkáně, je většinou dobře snášena. Terapie interferony je spíše indikována jako léčba další linie nebo v kombinaci s analogy, má vyšší toxicitu, a tedy vyšší výskyt nežádoucích účinků. Systémová chemoterapie nebývá příliš účinná, i když probíhají studie o účinnosti a toleranci různých kombinací. Další možnosti léčby, s velmi dobrými výsledky, přinášejí radioterapeutické metody, především izotopové zářiče vázané na nosiče, které se selektivně vychytávají na somatostatinových receptorech. Je tedy nutná dostatečná přítomnost těchto receptorů potvrzených oktreoscanem. Zevní ozařování má ojedinělé využití v případě mozkových nebo bolestivých kostních metastáz. V léčbě jaterních metastáz se po vyčerpání chirurgických možností (radiofrekvenční ablace, kryoterapie, parciální resekce) uplatňují i invazivní výkony jako embolizace a chemoembolizace arteria hepatica (4, 5, 6). Obecně do léčby všech karcinoidů je zahrnuta i symptomatická terapie karcinoidového syndromu a jeho komplikací (dieta, antidiarhotika, bronchodilatacia, diuretika v případě srdečního selhání, náhrada chlopně).

Současně je třeba léčit příznaky hyperkortizolizmu. Pacienti často umírají dříve na ná-

sledky hyperkortizolizmu než na vlastní karcinoidy. V našem případě byla správná indikace bilaterální adrenalectomie. Nemocné v těžkém stavu je často nutné připravit na operaci medikamentózně. Do farmakologické terapie Cushingova syndromu lze zahrnout inhibitory steroidogeneze (mitotan, ketokonazol, metyrapon), které účinkují asi u 70 % pacientů. Nežádoucími účinky terapie jsou nevolnost a průjem. Druhou skupinou léků jsou preparáty, které ovlivňují syntézu ACTH nebo CRH (kortikoliberin) – cyproheptadin, bromokriptin, somatostatin, kyselina valproová. Jejich efekt je však nízký s nežádoucími účinky zahrnujícími posturální hypotenzi, sedaci, přírůstek na váze a hepatotoxicitu. Látka mifepriston, která je ve výzkumu, kompetitivně inhibuje tkáňový receptor pro glukokortikoidy. Ethomidát je krátce působící anestetikum, které může okamžitě snížit produkci steroidních hormonů v případě nutnosti akutní kontroly těžkého hyperkortizolizmu (2).

Závěrem nutno dodat, že pacienti s diagnózou karcinoidu, zvláště pak s ektopickou nadprodukcí ACTH a projevy hyperkortizolizmu, by jistě měli být léčeni na pracovištích, které mají s touto problematikou dostatek zkušeností.

Literatura

1. Dušková M, Šimůnková K, Stárka L, Kršek M. Cushingův syndrom z ektopické nadprodukce adrenokortikotropního hormonu karcinoidem. *Prakt. Lék.*, 2007; 87 (3): 172–174.
2. Poorya F, Prasanthi G, Robert GM, Ned AA. The ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome in carcinoid tumors. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2008; 21 (2): 140–143.
3. Vrba R, Neoral Č, Aujeský R, Loveček M. Karcinoid žaludku – kazuistická sdělení. *Rozhl. Chir.*, 2006; 85 (12): 616–617.
4. Zamrazil V. Neuroendokrinní tumory. *Interní Med.* 2007; 9 (11): 514–519.
5. Šachlová M, Vyzula R, Novák J. Karcinoid. *Klinická onkologie*, 2003; 16 (3): 129–133.
6. Vítek P, Rosina J, Pála M. Terapie karcinoidů a karcinoidního syndromu. *Farmakoterapie. Supplementum*, s. 356–365.

MUDr. Hana Sýkorová

Interní klinika FN Motol
V Úvalu 84, 155 00 Praha 5
konadra@volny.cz