

Paraneoplastický pansklerotizujúci proces u pacientky s karcinoidom

MUDr. Marianna Bieliková¹, MUDr. Slavomír Urbanček, PhD.¹, MUDr. Jana Menšíková²

¹Dermatovenerologická klinika SZU, FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

²Martinské Biopické centrum, Banská Bystrica

Karcinoid je klasifikovaný ako neuroendokrinný nádor, najčastejšie lokalizovaný v gastrointestinálnom trakte a môže byť asociovaný s kožnými prejavmi ako flush, teleangiektázie, pellagra-like dermatitída a v zriedkavých prípadoch sklerodermia. Autori prezentujú prípad pacientky s karcinoidom asociovaný s ťažkým pansklerotizujúcim postihnutím dolných končatín.

Kľúčové slová: karcinoid, tumor, kožné manifestácie, sklerodermia.

Paraneoplastic pansclerotic process in patient with carcinoid syndrome

A carcinoid tumor is classified as a neuroendocrine tumor, most frequently localised in the gastrointestinal tract, it can be associated with cutaneous manifestations like flushing, teleangiectasia, pellagra-like dermatitis and in rare cases scleroderma. Authors present a rare case of severe pansclerotic involvement of low extremities in a female patient with carcinoid.

Key words: carcinoid, tumor, cutaneous manifestations, scleroderma.

Dermatol. prax, 2012, 6(3): 126–127

Úvod

Karcinoid je definovaný ako neuroendokrinný tumor produkujúci vysoké množstvá neuropeptidov a aminov. Najčastejšia lokalita tumoru je gastrointestinálny trakt a pľúca, zriedkavo iné orgánové systémy. Predstavuje iba 1 % tumorov gastrointestinálneho traktu, asi 60 % prípadov sa vyskytuje v tenkom čreve (2). Spektrum kožných prejavov zahŕňa začervenanie (flushing), teleangiektázie, pellagra-like dermatitídu a sklerodermiu, ktorá je relatívne zriedkavá. Rozvoj sklerodermie sa pokladá za zlý prognostický faktor (6). Prejavy karcinoidu vyplývajú z jeho umiestnenia, pri umiestnení v gastrointestinálnom trakte môže pacient trpieť bolesťami brucha, hnačkami, dochádza k úbytku hmotnosti, vážnou komplikáciou môže byť ileózný stav. Pri lokalizácii v pľúcach dochádza k hemoptýze, bolestiam na hrudníku, opakovaným zápalom pľúc. Ak nádor produkuje hormóny (serotónin, bradykinín, tachykinín, kalikreín, histamín, ACTH a ďalšie), dochádza ku vzniku tzv. karcinoidového syndrómu s typickými príznakmi, ako sú flush, búšenie srdca, tachykardia, pokles TK, bronchospazmus, dušnosť, kŕče brucha, hnačka. Syndróm sa vyskytuje asi u 10 – 18 % postihnutých (3). Vystupňované príznaky karcinoidového syndrómu, ktoré môžu končiť poruchou vedomia až kómou, sa nazývajú karcinoidová kríza.

Opis prípadu

Pacientka vo veku 56 rokov s anamnézou pravostrannej hemikolektómie v roku 1996 pre karcinoid bola vo februári 2009 hospitalizovaná pre erysipel pravej dolnej končatiny. Okrem základnej diagnózy dominovalo u pacientky výrazné sklerotické postihnutie oboch dolných končatín (obrázok 1).

Histologické vyšetrenie potvrdilo intersticiálnu granulomatóznú dermatitídu, ktorá nekorelovala s klinickým obrazom. Vyšetrenie systémových auto-protílátok a základného panela onkomarkerov bolo negatívne. V krvnom obraze bol prítomný nález mikrocytovej anémie, v biochemických parametroch bola zistená hypoproteinémi a hypoalbuminémia. Bola zaznamenaná elevácia kyseliny 5-hydroxyindolctovej; hladiny kyseliny homovanilovej a vanilmandlovej boli v referenčných rozmedziach. Sérologické vyšetrenia na Boréliu burgdorferi, TPHA, RRR boli taktiež negatívne. Angiologické vyšetrenie dolných končatín neidentifikovalo patologické zmeny. Sonografickým vyšetrením brucha sa zistil normálny nález. Pre podozrenie na súvis s onkologickou diagnózou bolo indikované a realizované PET/CT

Obrázok 1. Kožné zmeny (február 2009)



vyšetrenie, ktoré neodhalilo žiadne abnormality. V novembri 2009 došlo k progresii sklerodermických zmien proximálne so šírením do hypogastria (obrázok 2). Opakované histologické vyšetrenie ukazovalo obraz sklerodermie alebo nefrogénnej systémovej fibrózy (obrázky 5, 6, 7). V laboratórnych testoch pretrvávala elevácia 5-hydroxyindolctovej kyseliny. Kontrolné CT vyšetrenie brucha realizované v tom období opisovalo obraz anasarky, mnohopočetnej brušnej lymfadenopatie (obrázok 3), spôsobujúcej kompresiu *vena cava inferior*. Flebografia dolnej dutej žily identifikovala hemodynamicky závažnú 90 – 95 % stenózu (obrázok 4). Na CT vyšetrení hrudníka bol opísaný bilaterálny fluidothorax

Obrázok 2. Kožné zmeny (november 2009)



do výšky ventrálného oblúka štvrtého rebra bilaterálne, bez sekundárnych ložiskových zmien v pľúcnom parenchýme. V januári 2010 bol realizovaný osteoscan s nálezom mnohopočetných metastáz karcinoidu v kostiach prakticky celého centrálného skeletu, lebke, pečeni, retroperitoneu. Vo februári bola pacientka hospitalizovaná na Onkologickej klinike SZU s cieľom podania chemoterapie, ale pre celkový zlý stav bolo od nej upustené. Pre prejavy karcinoidného syndrómu začatá liečba lanreotidom. V apríli 2010 pacientka exitovala.

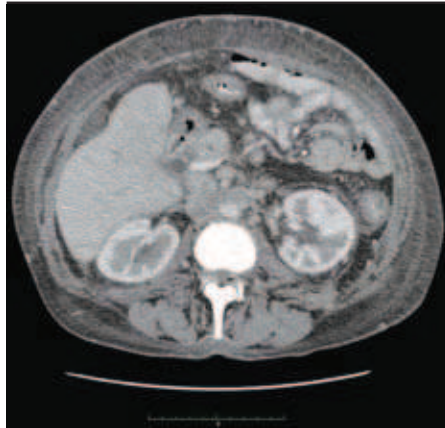
Diskusia

Asociácia sklerodermie s karcinoidom bola prvýkrát opísaná v roku 1958. Dosať boli publikované iba ojedinelé kazuistické správy (8). Náš prípad demonštruje klinické znaky, ktoré odlišujú sklerodermické prejavy pri karcinoide (pseudosklerodemia) od idiopatickej formy sklerodermie, napríklad absenciu Raynaudovho syndrómu, distribúciu lézií s postihnutím dolných končatín pred hornými, vnútorné orgány neboli postihnuté. Existujú hypotézy o potenciálnej úlohe serotonínu v patogenéze pseudosklerodermie pri karcinoide (1). Serotónin indukuje dermálnu fibrózu u potkanov (4) a môže stimulovať DNA syntézu u fibroblastov *in vitro* (7). Podobne serotónin indukuje proliferáciu subendokardiálnych buniek srdcových chlopní *in vitro* (5), čím vzniká predpoklad analogického fibrotického procesu v koži. Incidencia kardiálneho poškodenia detekovaného pri echokardiografickom vyšetrení kolíše medzi 50 – 55 % a zahŕňa zmeny na endokarde, chlopiach, zväčšenie pravých srdcových oddielov a paradoxný pohyb interventrikulárneho septa (3). Iné faktory, ako genetická predispozícia alebo iné neuroendokrinné mediátory (substancia P a neurokinín A), môžu tiež zohrávať určitú úlohu v patogenéze pseudosklerodermie. Ostatné kožné prejavy karcinoidu neboli u našej pacientky pozorované. Základným kožným prejavom karcinoidu je flush, ktorý môže mať rôzne podoby: difúzny erytematózny, fialový, prolongovaný, jasný, červený, bodkovitý s typickou lokalizáciou na krku, hornej časti hrudníka. Po rokoch trvania flushingu sa môžu rozvinúť príznaky rozacey (1). Spúšťacím faktorom môže byť stres, fyzická námaha a potraviny, ako alkohol, banány, orechy, syry s modrou plesňou a čokoláda. Ďalším kožným prejavom karcinoidu môže byť pellagra-like dermatitída, imitujúca prejavy pri karencii niacínu. Prejavuje sa symetrickými ostro ohraničenými erytémami imitujúcimi spálenie kože slnkom, prechádzajúce až do hnedočerveného sfarbenia s následnou deskvamáciou.

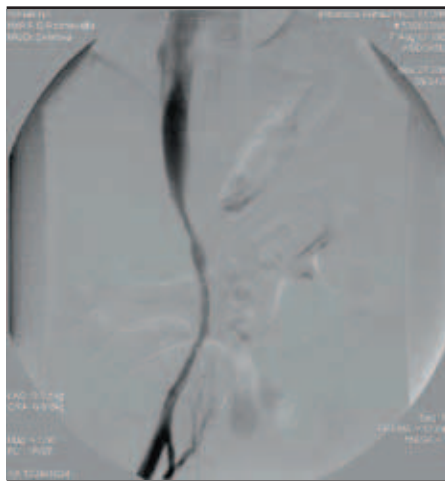
Záver

Opísaný prípad demonštruje klinické znaky, ktoré odlišujú pseudosklerodermické prejavy pri

Obrázok 3. CT brucha – masívna lymfadenopatia

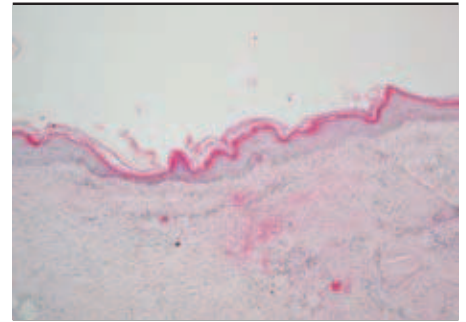


Obrázok 4. Flebografia – kompresia VCI (vena cava inferior)

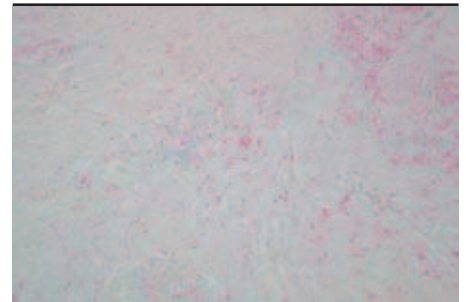


karcinoide od idiopatickej formy sklerodermie, napríklad absenciu Raynaudovho syndrómu, distribúciu lézií s postihnutím dolných končatín pred hornými, negativitu systémových protilátok, bez postihnutia vnútorných orgánov. Zaujímavosťou prezentovaného prípadu je absencia flushu, celkových ťažkostí, gastrointestinálnych ťažkostí a negativita PET/CT vyšetrenia už pri rozvíjajúcom sa sklerotickom postihnutí DK. Autori upozorňujú na kontrast typického klinického sklerotického postihnutia kože s obrazom granulomatóznej reakcie pri prvom histologickom vyšetrení. V publikáciách je objavenie sa paraneoplastickej pseudosklerodermie u pacienta s karcinoidom opisované ako nepriaznivý prognostický faktor. V nami prezentovanom prípade sa nepriaznivá prognóza pri výskyte sklerodermie potvrdila: od registrácie kožných zmien a negatívnej PET/CT prešlo 9 mesiacov s výraznou progresiou sklerotických zmien, nastalo vytvorenie masívnej lymfadenopatie s útlakom vena cava a následný vznik metastáz v pečeni, retroperitoneu, kostnej dreni a v celom centrálnom skelete a lebke. Vznik sklerodermických prejavov možno považovať za nepriaznivý znak, signalizujúci potrebu komplexného vyšetrenie vrátane kardiologického pre koexistenciu častého kardiálneho postihnutia.

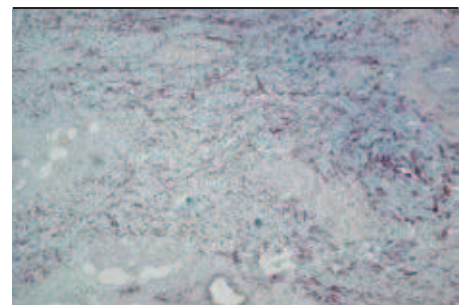
Obrázok 5. Histologický obraz-celkový pohľad: zánik kožných adnex, naznačená atrofia epidermis s hyperkeratózou, v dermis fokálne lymfohistiocytárne infiltráty, ložisko degenerácie kolagénu. HE 100-krát



Obrázok 6. Znaky degenerácie kolagénu, perivaskulárne infiltráty. Modrý trichróm 200-krát



Obrázok 7. Obláčiky kyslých mukopolysacharidov. Alcianová modrá 200-krát



Literatúra

- Bell HK, Poston BJ, Vora J, Wilson NJE. Cutaneous manifestations of the malignant carcinoid. *Br J Dermatol* 2005; 152: 71–75.
- Kiňová S. Karcinoid-editorial. *Vnitrí Léč* 2005; 51(9): 938–39
- Kiňová S, Bulas J, Martanoč P, Igaz M, Murín J. Postihnutie chlopní pravého srdca pri malígnom karcinoide. *Cardiol* 2001; 10(2): 79–82.
- Mac Donald RA, Robbis SL, Mallory GK. Dermal fibrosis following subcutaneous injection of serotonin creatinine sulphate. *Proc Soc Exp Biol* 1958; 97: 334–7.
- Rajamanna NM, Caplice N, Anthikad F et al. Cell proliferation in carcinoid valve disease: a mechanism for serotonin effects. *J Heart Valve Dis* 2001; 10: 827–31.
- Ratnavel RC, Burrows NP, Pye RJ. Scleroderma and the carcinoid syndrome. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 83–5.
- Seuwen K, Magnaldo I, Ponsysegur J. Serotonin stimulates DNA synthesis in fibroblasts acting through 5HT1B receptors coupled to a Gi-protein. *Nature* 1988; 335: 254–6.
- Zarafonitis CJD, Lorber SM, Manson SM. Association of functioning carcinoid syndrome and scleroderma. *Am J Med Sci* 1958; 236:1–14.

MUDr. Marianna Bielíková

Dermatovenerologická klinika SZU
FNsP F. D. Roosevelta
L. Svodoby 1, 974 01 Banská Bystrica
marianna.kuklova@gmail.com

