

22. BÖLÜM

NÖROENDOKRİN HASTALIKLAR VE KALP YETERSİZLİĞİ

Canan ŞEHİT¹
Fahri BAYRAM²

GİRİŞ

Nöroendokrin hastalıklar sinir sistemi ile endokrin sistem arasındaki etkileşim sonucunda meydana gelen hastalıklardır. Nöroendokrin tümörler, Kallman sendromu ve diyabetes insipidus bu hastalığın en yaygın bilinen örneklerindedir.

Nöroendokrin hastalıkların büyükçe bir bölümünde hormon salınımı gerçekleşmez iken bir kısmında fazla miktarda hormon salgılanması (örneğin fonksiyonel nöroendokrin tümörler), az bir kısmında ise hormon eksikliği (örneğin diyabetes insipidus) görülmektedir. Yapılan çalışmalarda hormon düzeylerindeki değişiklikler ile kalp hastalıkları özellikle de kalp yetersizliği (KY) arasında birtakım ilişkiler bulunmuştur. Bu bölümde okuyuculara nöroendokrin hastalıklardan özellikle nöroendokrin tümörlerin (NET) KY ile olan ilişkisi anlatılacaktır.

NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER

NET'ler nöroendokrin hücrelerden köken alan oluşumlardır. Nöroendokrin hücrelerin bir

kısmı vücutta bazı bez yapılarını oluşturur iken (adenohipofiz bezi, paratiroid bezi, adrenal medulla, paraganglioma gibi) kalan kısmı da deri, gastrointestinal sistem, akciğer, tiroid bezi ve ürogenital sistem gibi vücudun değişik bölgelerinde dağınık şekilde bulunmaktadır¹.

NET'ler nadir görülen hastalıklar olmakla birlikte görüntüleme yöntemlerinin giderek gelişmesi ve daha sık kullanılması ve hekimler arasında hastalığın farkındalığının artması gibi nedenlerden ötürü prevalansı ve insidansı giderek artmakta olan hastalıklardır². Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanseri Enstitüsü SEER (The Surveillance, Epidemiology and End Results) programı veri tabanına göre hastalığın prevalansının 1973 yılında 1.09/100.000 iken 2012 yılına gelindiğinde 6.4 kat artarak 6.98/100.000 seviyesine ulaştığı bildirilmiştir³. En sık gastrointestinal bölge (%48), akciğer (%25) ve pankreastan (%9) köken almakta olan bu tümörlerin nadir de olsa timüs, tiroid bezi, meme, renal pelvis, prostat ve kalp gibi içerisinde nöroendokrin hücrelerin bulunduğu vücuttaki tüm doku ve organlarda gelişebileceği bildirilmiştir^{1,4}.

¹ Uzm. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, sehitcanan@hotmail.com

² Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, bayramfahri@gmail.com



Feokromasitoma hastalarının bir diğer kardiyovasküler belirtisi ise oldukça nadir görülen Takotsubo kardiyomiyopatisidir. Bu hastalık koroner arterlerde belirgin darlık veya spazm olmadan, sol ventrikülün özellikle apikal bölgesinde meydana gelen balonlaşma ile karakterize, akut myokard enfarktüsü benzeri tablodur. Patofizyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte duygusal veya fiziksel stres sonrasında ortaya çıkan katekolamin salınımı nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir. Feokromasitoma hastalarında da tümörden aşırı miktarda salgılanan katekolaminler bu tabloya yol açabilmektedir. Bu nedenle koroner arterlerde tıkanıklığı veya spazmı olmayan akut koroner semptom ile başvuran hastalar özellikle de değişken kan basıncı tablosuna sahip ise ayırıcı tanıda mutlaka feokromasitoma akla getirilmelidir ^{42,43}.

Akut KY veya pulmoner ödem feokromasitomanın nadir bir bulgusudur. Pulmoner ödem vakalarının çoğu kardiyak kökenli olup az bir kısmı ise aşırı katekolamin deşarjı nedeniyle pulmoner kapiller damarlarda basınç artışı sonucunda oluşabilmektedir ⁴⁴.

Feokromasitomaya bağlı KY tedavisinde esas tedavi kitlenin cerrahi ile çıkarılmasıdır. Bunun yanında KY'ne yönelik destek tedavisi verilmesi de tedavinin olmazsa olmazıdır. İnotropik ajanlar kontraendike olup beta blokör ajanların ise hipertansif krize yol açmamak için alfa blokörlerle birlikte verilmesi önerilmektedir ⁴⁵.

SONUÇ

NET'ler salgıladıkları hormonlar vasıtasıyla, nadiren primer yerleşim yerlerinin kalp dokusu olması veya kalbe metastaz yapmaları koşulu ile KY tablosuna yol açabilmektedirler. Özellikle erken tanı ile tamamen tedavi edilebilir şanslı olan bu tümörlerin KY'nin geri dönüştürülebilir ve tedavi edilebilir nadir nedenleri arasında olduğunun akılda tutulması oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Çakır M, Grossman AB. The Diagnosis of Neuroendocrine tumours: An Endocrine Perspective. *Turk J Endocrinol Metab* 2018; 22: 117-144.
2. Taal BG, Visser O. Epidemiology of Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2004; 80(1): 3-7.
3. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumours in the United States. *JAMA Oncol.* 2017; 3: 1335-1342.
4. Raphael MJ, Chan DL, Law C. Principles of diagnosis and management of neuroendocrine tumours. *CMAJ* 2017 13;189: E398-404).
5. Grozinsky-Glasberg S, Grossman Abi Gross DJ. Carcinoid Heart Disease: From Pathophysiology to Treatment - 'Something in the Way It Moves'. *Neuroendocrinology* 2015; 101: 263-273.
6. Davar J, Connolly HM, Caplin ME, et al. Diagnosing and Managing Carcinoid Heart Disease in Patients With Neuroendocrine Tumors: An Expert Statement. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(10): 1288-1304.
7. Hayes AR, Davar J, Caplin ME. Carcinoid Heart Disease: a review. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2018; 47: 671-682.
8. Dogan E, Inanc M, Dursun H, et al. General Characteristics and Prognostic Factors on Survival in Neuroendocrine Tumor Patients Diagnosed with Carcinoid Syndrome: Erciyes Multidisciplinary Neuroendocrine Tumor (NET) Group Experience. *EJMI* 2020; 4(3): 347-352.
9. Hassan SA, Banchs J, Illescu C, et al. Carcinoid heart disease. *Heart* 2017; 103: 1488-1495.
10. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Caplin ME, et al. Analysis of 150 patients with carcinoid syndrome seen in a single year at one institution in the first decade of the twenty-first century. *Am J Cardiol* 2008; 101: 378-381.
11. Dobson R, Burgess MI, Pritchard DM, et al. The clinical presentation and management of carcinoid heart disease. *Int J Cardiol* 2014; 173: 29-32.
12. Maroun J, Kocha W, Kvols L, et al. Guidelines for the diagnosis and management of carcinoid tumours. Part 1: The gastrointestinal tract. A statement from a Canadian National Carcinoid Expert Group. *Curr Oncol* 2006; 13: 67-76.



13. Özaskan E, Diri H, Karaca H, et al. An Overview of Neuroendocrine Tumour Markers. *Turk J Endocrinol Metab* 2014; 18: 132-136.
14. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Chilkunda D, et al. Risk Factors for the Development and Progression of Carcinoid Heart Disease. *Am J Cardiol* 2011; 107: 1221-1226.
15. Feldman JM, Lee EM. Serotonin content of foods: effect on urinary excretion of 5-hydroxyindoleacetic acid. *Am J Clin Nutr* 1985; 42: 639-643.
16. Palaniswamy C, Frishman WH, Aronow WS. Carcinoid heart disease. *Cardiol Rev* 2012;20: 167-176.
17. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Caplin ME, et al. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a biomarker of the presence of carcinoid heart disease. *Am J Cardiol* 2008;102: 938-42.
18. Pellikka PA, Tajik AJ, Khandheria BK, et al. Carcinoid heart disease. Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. *Circulation* 1993; 87: 1188-1196.
19. Pandya UH, Pellikka PA, Enriquez-Sarano M, et al. Metastatic carcinoid tumor to the heart: echocardiographic-pathologic study of 11 patients. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1328-1332.
20. Rajiah P, Kanne JP, Kalahasti V, et al. Computed tomography of cardiac and pericardiac masses. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2011; 5: 16-29.
21. Bastarrika G, Cao MG, Cano D, et al. Magnetic resonance imaging diagnosis of carcinoid heart disease. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29: 756-759.
22. Telli T, Tuncel M, Kılıçkap S. Critical Role of Ga-68 DOTATATE PET-CT in a Patient with Neuroendocrine Tumor and Second Primary Cancer. *Turk J Endocrinol Metab* 2019; 23: 58-63.
23. Baumann T, Rottenburger C, Nicolas G, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NET)-imaging and staging. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016; 30: 45-57.
24. Calissendorff J, Sundin A, Falhammar H. 68Ga-DOTA-TOC-PET/CT detects heart metastases from ileal neuroendocrine tumors. *Endocrine* 2014; 47: 169-176.
25. Bernheim AM, Connolly HM, Hobday TJ, et al. Carcinoid heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2007; 49(6): 439-451.
26. Yalcin S, Bayram F, Erdamar S, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: recommendations of Turkish multidisciplinary neuroendocrine tumor study group on diagnosis, treatment and follow-up. *Arch Med Sci* 2017; 13(2): 271-282.
27. Moller JE, Connolly HM, Rubin J, et al. Factors associated with progression of carcinoid heart disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 1005-1015.
28. Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP, et al. ACC/AHA 2008 Guideline update on valvular heart disease: focused update on infective endocarditis: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 676-685.
29. Kulke M, Hörsch D, Caplin M, et al. Telotristat ethyl, a tryptophan hydroxylase inhibitor for the treatment of carcinoid syndrome. *J Clin Oncol* 2017; 35(1): 14-23.
30. Gupta S. Intra-arterial liver-directed therapies for neuroendocrine hepatic metastases. *Semin Intervent Radiol* 2013; 30: 28-38.
31. Toumpanakis C, Meyer T, Caplin ME. Cytotoxic treatment including embolization/chemoembolization for neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 131-144.
32. Baum RP, Kulkarni HR, Carreras C. Peptides and receptors in image-guided therapy: theranostics for neuroendocrine neoplasms. *Semin Nucl Med* 2012; 42: 190-207.
33. Connolly HM, Schaff HV, Abel MD, et al. Early and late outcomes of surgical treatment in carcinoid heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66(20): 2189-2196.
34. Davar J, Connolly HM, Caplin ME, et al. Diagnosing and managing carcinoid heart disease in patients with neuroendocrine tumours. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(10): 1288-1304.
35. Bhattacharyya S, Davar J, Dreyfus G, Caplin ME. Carcinoid heart disease. *Circulation* 2007; 116: 2860-2865.
36. Manoly I, McAnelly SL, Sriskandarajah S, et al. Prognosis of patients with carcinoid heart disease after valvular surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014; 19: 302-305.
37. Raja SG, Bhattacharyya S, Davar J, et al. Surgery for carcinoid heart disease: current outcomes, concerns and controversies. *Future Cardiol* 2010; 6: 647-655.



38. Galetta F, Franzoni F, Bernini G, et al. Cardiovascular complications in patients with pheochromocytoma: A mini-review. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2010; 64: 505-509.
39. Prejbisz A, Lenders JWM, Eisenhofer G, et al. Cardiovascular manifestations of phaeochromocytoma. *Journal of Hypertension* 2011; 29: 2049-2060.
40. Brilakis ES, Young WF, Wilson JW, et al. Reversible catecholamine-induced cardiomyopathy in a heart transplant candidate without persistent or paroxysmal hypertension. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 376-380.
41. Dalby MC, Burke M, Radley-Smith R, et al. Pheochromocytoma presenting after cardiac transplantation for dilated cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 773-775.
42. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, et al. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J* 2006; 27: 1523-1529.
43. Zielen P, Klisiewicz A, Januszewicz A, et al. Pheochromocytoma-related 'classic' takotsubo cardiomyopathy. *J Hum Hypertens* 2010; 24:363-366.
44. Takeshita T, Shima H, Oishi S, et al. Noncardiogenic pulmonary edema as the first manifestation of pheochromocytoma: a case report. *Radiat Med* 2005; 23: 133-138.
45. Spapen J, Filette J, Lochy S, et al. Acute Heart Failure as a First Presentation of Pheochromocytoma Complicated with "Inverted" Takotsubo Syndrome. *Case Reports in Endocrinology* 2020; 2020:2521046.