

Carcinoid crisis imitates acute pulmonary embolism

Karcinoidná kríza imitujúca akútnu pľúcnu embóliu

Belicová M, Belicová V, Dvorský J, Mokáň M

I. interná klinika, Univerzitná nemocnica, Martin, Slovenská republika

Belicova M, Belicova V, Dvorsky J, Mokaň M. **Carcinoid crisis imitates acute pulmonary embolism.** Cardiology Lett. 2014;23(5):369–374

Abstract. Bronchial carcinoids are usually situated near the hilus: they often produce hormones and may be a reason of absence of lung perfusion even when atelectasis is absent. Carcinoid crisis is a life-threatening complication, which can happen spontaneously, often caused by stress. Clinical manifestations can include dyspnea, hypotension and acute right heart failure. In the case of absence of lung perfusion it can imitate acute pulmonary embolism. In this case the authors present a 55 year-old man with unknown bronchial carcinoid who, within 24 hours of coronary intervention because of acute myocardial infarction, developed breathlessness, hypotension and acute right heart failure. Fig. 4, Ref. 24, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: bronchial carcinoid – carcinoid crisis – acute pulmonary embolism – acute right heart failure

Belicová M, Belicová V, Dvorský J, Mokáň M. **Karcinoidná kríza imitujúca akútnu pľúcnu embóliu.** Cardiology Lett. 2014;23(5):369–374

Abstrakt. Karcinoidy bronchu sa najčastejšie nachádzajú v blízkosti hilov, často sú hormonálne aktívne a môžu byť príčinou absencie perfúzie pľúc aj v neprítomnosti atelektázy. Ich život ohrozujúcou komplikáciou je karcinoidná kríza, ktorú často spúšťa stres a dominujúcimi prejavmi môžu byť dýchavica, hypotenzia a akútne pravostranné srdcové zlyhávanie. Pri súčasnej absencii perfúzie pľúc potom karcinoid bronchu môže imitovať akútnu pľúcnu embóliu. Autori opisujú prípad 55-ročného muža s nepoznaným karcinoidom bronchu, u ktorého 24 hodín po koronárnej intervencii pre akútny infarkt myokardu sa dostavila náhla dýchavica, hypotenzia a akútne pravostranné srdcové zlyhávanie. Obr. 4, Lit. 24, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: karcinoid – karcinoidná kríza – pľúcna embólia – pravostranné srdcové zlyhávanie

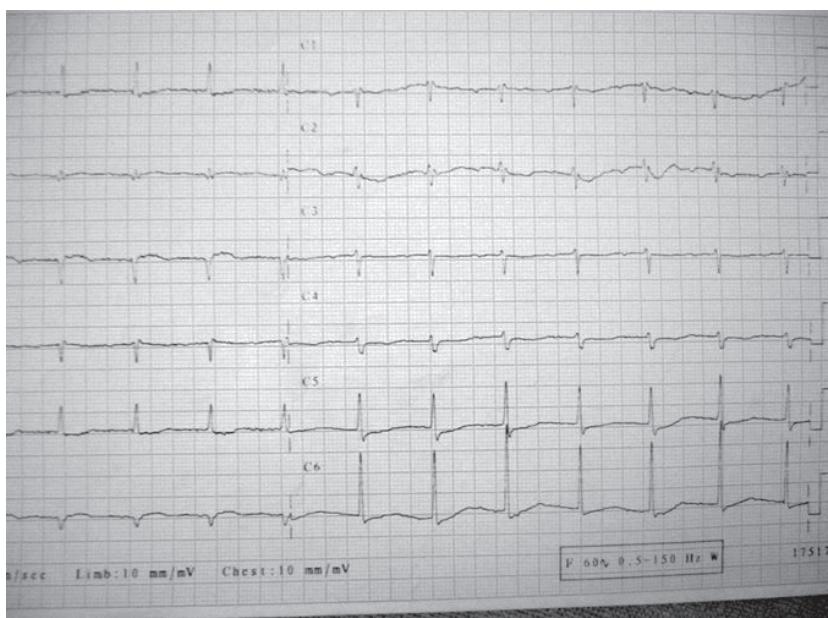
Karcinoidy patria do skupiny neuroendokrinných nádorov, ktoré majú pôvod v bunkách difúzneho neuroendokrinného systému. Klinické prejavy závisia od ich primárnej lokalizácie a endokrinnnej aktivity (1). Súbor príznakov, ktorými sa môžu ale nemusia prejavovať, sa nazýva karcinoidný syndróm, ktorý je výsledkom systémového pôsobenia cirkulujúcich vazoaktívnych amínov. Klasický karcinoidný syndróm sa prejavuje záchvatmi začervenania tváre, krku a hrudníka, hnačkami, bronchospazmom, hypotenziou, vzácnejšie hypertenziou, môže byť provokovaný stresom a trvať niekoľko hodín, ale aj dní (2).

Karcinoidná kríza je spôsobená náhlym masívnym uvoľnením vazoaktívnych amínov, do obrazu ktorej patrí hemodynamická nestabilita, a to akútne pravostranné srdcové zlyhávanie, hypotenzia a/alebo šok (3). Typické karcinoidy bronchu sa väčšinou nachádzajú v blízkosti hilov, rastú pomaly, môžu mať dlhé obdobie asymptomatického priebehu a môžu byť príčinou absencie perfúzie pľúc, ktorá je stranovo zhodná s ich lokalitou, a to aj v neprítomnosti atelektázy (4). Autori prezentujú pacienta, u ktorého sa nepoznaný karcinoid bronchu prejavil karcinoidnou krízou, ktorá imitovala akútnu pľúcnu embóliu.

Opis prípadu

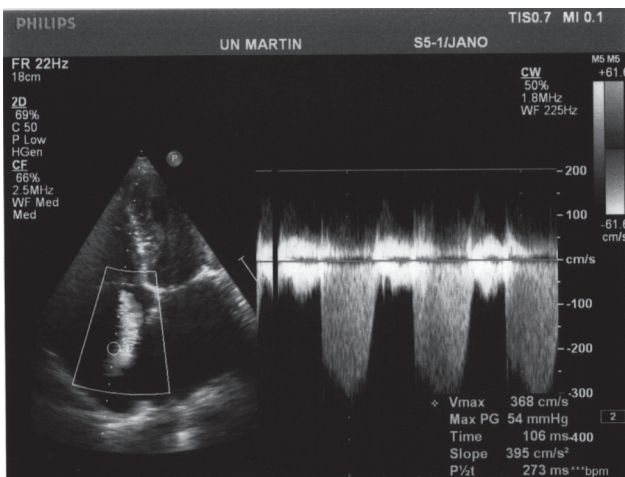
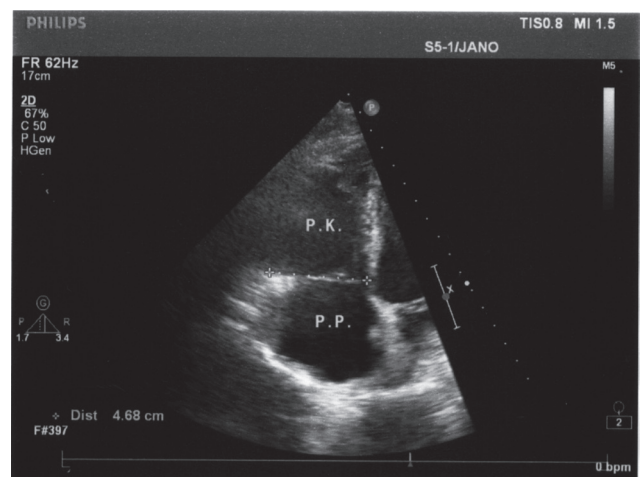
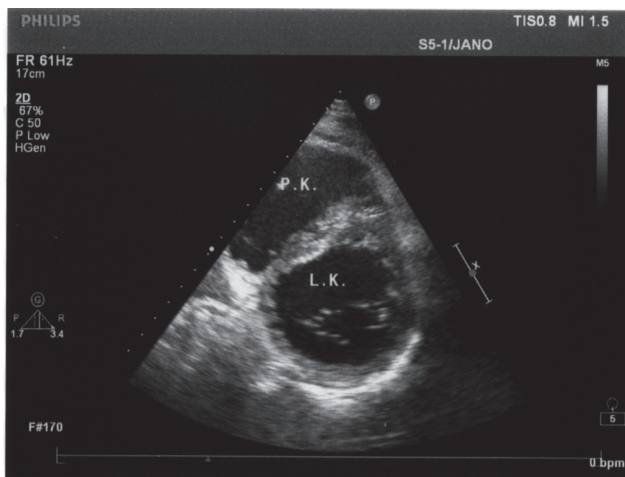
Muž bielej rasy, narodený v roku 1957, s negatívnou rodinnou anamnézou na kardiovaskulárne ochorenia a malignity, v osobnej anamnéze bez chronických ochorení a chronického užívania liekov, nefajčiar. V novembri 2012 bol vyšetrený na Oddelení pohotovostného príjmu Univerzitnej nemocnice v Martine pre akútne vzniknuté bolesti na hrudníku s diagnózou akútny inferolaterálny infarkt myokardu s eleváciami segmentu ST (STEMI) s trvaním ischemie šesť hodín, ktorý bol riešený primárnou koronárnou intervenciou (PKI) na ramus cirkumflexus s implantáciou stentu pre akútny uzáver cievy, výkon prebehol bez komplikácií. V deň akútneho infarktu myokardu pacient podstúpil transtorakálne echokardiografické (TTE) vyšetrenie srdca s nálezom nedilatovanej ľavej komory (LK) srdca, akinézou inferoposterolaterálne, ejekčnou frakciou ľavej komory 45 %, ľavá predsieň a koreň aorty neboli dilatované, mitrálna a aortálna chlopňa boli bez regurgitácie a stenózy, pravá komora (PK) v diastole bola dilatovaná na 41 mm a bola prítomná stopová trikuspidálna regurgitácia, nebola prítomná pľúcna hypertenzia ani výpotok v perikarde. Pre dilatovanú PK srdca sa stav hodnotil ako ľahké postihnutie PK pri akútnom inferolaterálnom STEMI. Druhý deň po PKI vznikla akútna dýchavica bez sprievodnej bolesti na hrudníku. Pri vyšetrení sa akcia srdca zrýchlila na 100/min, pacient bol hypotenzný s hodnotami tlaku krvi 90/60 mmHg, na pľúcach bolo obojstranne oslabené dýchanie, zvýšená náplň krčných žíl, hepatomegália a pozitívny hepatojugulárny reflux. Elektrokardiogram (EKG) nesvedčil

pre recidívu infarktu myokardu ani pre akútne preťaženie PK (**obrázok 1**). Akútne doplnené TTE vyšetrenie srdca odhalilo progresiu dilatácie PK v diastole na 45 mm, bola prítomná akinéza jej väčšej časti, kontrahovala sa len jej hrotová časť, bola výrazne redukovaná jej systolická funkcia, pretrvávala stopová trikuspidálna regurgitácia, došlo k vývoju pľúcnej hypertenzie so systolickým tlakom v pľúcnici asi 54 mmHg (**obrázok 2**). Pacient bol v tomto čase po PKI na plnej antikoagulačnej liečbe nízkomolekulárnym heparínom, v rámci diferenciálnej diagnostiky napriek tomu bolo potrebné vylúčiť akútnu pľúcnu embóliu (PE) ako príčinu akútne vzniknutej dýchavice a TTE vyšetrením odhalenej akútnej dilatácie a dysfunkcie PK. V uvedenej situácii sme pred CT-angiografiou pľúc preferovali v našej nemocnici dostupnú perfúznú scintigrafiu pľúc, pacient bol 24 hodín po podaní kontrastnej látky a mal zvýšenú hodnotu kreatinínu. Doplnená perfúzna scintigrafia pľúc odhalila absenciu perfúzie celého ľavého krídla pľúc (**obrázok 3**), pričom RTG snímka hrudníka bola bez abnormalít. Laboratórne boli okrem zvýšenej hodnoty kreatinínu (140 $\mu\text{mol/l}$) prítomné vysoké hodnoty transamináz (ALT – 16,39 $\mu\text{mol/l}$, AST – 12,6 $\mu\text{mol/l}$) a vysoké hodnoty D-diméru (56,2 mg/l, norma 0 – 5,0 mg/l), výsledky zodpovedali ischemii pečene pri akútnej venostáze. Pacient bol hypotenzný, nie šokový, scintigrafický nález bol prekvapujúci, poukazoval na možný uzáver ľavej pľúcnej artérie v odstupe. Chýbajúca sprievodná ventilačná scintigrafia pľúc bola príčinou, že napriek klinickému obrazu a nálezu akútnej dilatácie a dysfunkcie PK pri TTE vyšetrení srdca nebola vylúčená aj iná príčina absencie perfúzie ľavého



Obrázok 1 EKG (november 2012)

Figure 1 ECG (November 2012)



Obrázok 2 Transtorakálne echokardiografické vyšetrenie srdca (november 2012)

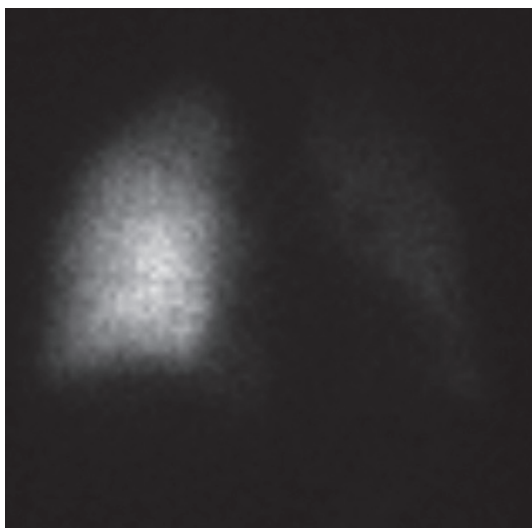
Figure 2 Transthoracic echocardiographical examination of heart (November 2012)
Parasternálna projekcia na krátku os: Dilatácia pravej komory, D-tvar ľavej komory ako známka vysokého enddiastolického tlaku v pravej komore (Short axis parasternal projection: Dilatation of right ventricle, D-shape of left ventricle as expression of high enddiastolic pressure in right ventricle).

Štvordutinová apikálna projekcia: Dilatácia pravej komory a pravej predsieň (Four chamber apical projection: Dilatation of right ventricle and right atrium).
Štvordutinová apikálna projekcia: Trikuspidálna regurgitácia, systolický tlak v pľúcnici asi 54 mmHg (Four chamber apical projection: Tricuspid regurgitation, systolic pressure in pulmonary artery about 54 mmHg).

P.K. – pravá komora (right ventricle), L.K. – ľavá komora (left ventricle)

krídla pľúc. Pacient podstúpil CT angiografiu pľúc, ktorá vylúčila akútnu PE. Rovnako vylúčila spazmus ľavej pľúcnej artérie a jej zúženie z útlaku zvonka a odhalila tumorózne ložisko s veľkosťou 14 x 12 mm v ľavom hlavnom bronchu tesne pred jeho vetvením, ktoré tenkou stopkou komunikovalo so stenou bronchu na ploche 3 mm, bez prerastania do mediastína. Po podaní kontrastnej látky bol útvar hypervaskularizovaný (**obrázok 4**). Pacient sa na symptomatickej liečbe bez podania sympatikomimetík hemodynamicky stabilizoval, v priebehu nasledujúcich dní dýchavica ustúpila, laboratórne došlo k normalizácii kreatinínu, transamináz a D-diméru. Nasledujúce dni podstúpil bronchoskopiu, ktorou sa potvrdil polypoidný útvar obturujúci ľavý kmeňový bronchus, makroskopicky suspektný typický karcinoid, ktorý bol potvrdený histologicky. Vysoké odpady 5-hydroxyindolactovej kyseliny (5-HIOK) v moči potvrdili jeho hormonálnu aktivitu. Pacient podstúpil vyšetrenie gastrointestinálneho traktu (sonografiu brušných orgánov, gastroskopiю a kolonoskopiю) s negatívnym nálezom. Octreoscanom sa vylúčili lokálne aj vzdialené metastázy karcinoidu. Predoperačne sa u pacienta ešte v decembri

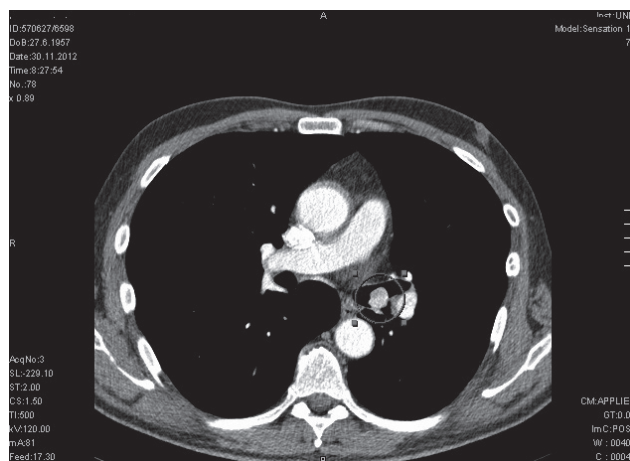
2012 vykonala kontrolná perfúzna scintigrafia pľúc, na ktorej pretrvával výpad perfúzie ľavého krídla pľúc, pacient bol v tomto čase bez subjektívnych ťažkostí. V januári 2013 sa pacient po príprave podrobil operačnému zákroku (analógy somatostatínu predoperačne ani perioperačne nevyžadoval) s odstránením celého tumoru bez komplikácií. Vzhľadom na kompletne odstránenie tumoru a neprítomné metastázy podľa onkopulmológa a endokrinológa ďalšiu liečbu nevyžadoval. V apríli 2013 sa realizovala kontrolná perfúzna scintigrafia pľúc, v porovnaní s nálezom z novembra a decembra 2012 sa perfúzia ľavých pľúc upravila (**obrázok 5**). V júni 2013 pri kontrolnom TTE vyšetrení srdca pretrvávala dilatácia PK v diastole (45 mm), došlo k normalizácii jej systolickej funkcie, nebola prítomná porucha jej kinetiky, pretrvávala stopová trikuspidálna regurgitácia a nebola prítomná pľúcna hypertenzia. Pacient bol naďalej bez subjektívnych ťažkostí. Pri kontrolnom vyšetrení onkopulmológom v septembri 2013 bolo doplnené kontrolné CT pľúc, ktoré vylúčilo recidívu karcinoidu, rovnako neboli zvýšené odpady 5-HIOK v moči. Kontrolné TEE vyšetrenie srdca v novembri 2013 potvrdilo



Obrázok 3 Perfúzna scintigrafia pľúc (november 2012)

Figure 3 Perfusion scintigraphy of lung (November 2012)

Výpad perfúzie ľavého krídla pľúc (Missing perfusion of lung left wing)



Obrázok 4 CT hrudníka (november 2012)

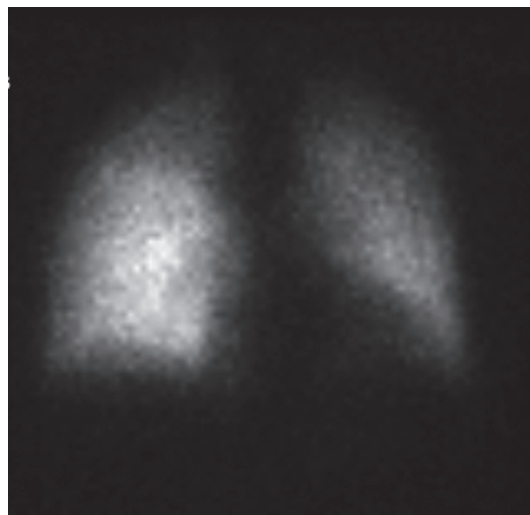
Figure 4 CT of chest (November 2012)

V ľavom hlavnom bronchu tesne pred jeho vetvením je tumorózne ložisko s veľkosťou 14 x 12 mm, tenkou stopkou komunikuje so stenou bronchu (In the left main bronchus just before its branches is tumor of size 14x12 mm, which communicates by thin stem to bronchial wall)

regresiu dilatácie PK v diastole na 41 mm. Pacient bol v tomto čase naďalej bez subjektívnych ťažkostí, vo funkčnom štádiu NYHA I, bolo mu odporúčané pokračovať v liečbe: kyselina acetylsalicylová 100 mg tbl., bisoprolol 5 mg tbl., ramipril 2,5 mg tbl. a atorvastatín 20 mg tbl. a z liečby mu bol vysadený klopidoogrel. V júni 2014 podstúpil ďalšie kontrolné TEE vyšetrenie srdca, ktoré potvrdilo kompletnú regresiu dilatácie PK a vylúčilo progresiu trikuspidálnej regurgitácie. Pacient ostal v evidencii kardiológa a onkologu.

Diskusia

Karcinoidy majú relatívne nízku incidenciu, ktorá udáva jeden až dva prípady na 100 tisíc obyvateľov ročne, a tvoria 0,49 % zo všetkých malignít. Za posledných 30 rokov sa zvýšila ich incidencia a zmenila sa distribúcia primárneho origa. Podľa analýzy 13 715 karcinoidov z rokov 1950 – 1999 ostáva síce ich najvyšší výskyt v gastrointestinálnom trakte, ale stúpol výskyt v bronchopulmonálnom systéme zo 14 % na 25,6 % (5). Typické karcinoidy bronchu sa väčšinou nachádzajú v blízkosti hilov, rastú pomaly, klinicky sa prejavujú kašľom, recidivujúcou pneumóniou, hemoptýzou, bolesťami na hrudníku a teplotami, ale až 20 % z nich môže prebiehať asymptomaticky, a u 10 % z nich prvým prejavom môže byť karcinoidný syndróm alebo karcinoidná kríza, ako to bolo aj u prezentovaného pacienta. Najčastejšie postihujú pacientov v 5. dekáde života, s rovnakým zastúpením u mužov a žien a ich výskyt nesúvisí s fajčením (6). Ich diagnóza je problematická nielen pre ich neskoré a nešpecifické symptómy, ale



Obrázok 5 Perfúzna scintigrafia pľúc (apríl 2013)

Figure 5 Perfusion scintigraphy of lung (April 2013)

Úprava perfúzie ľavého krídla pľúc (Normalized perfusion of lung left wing)

aj pre náročnejšiu zobrazovaciu diagnostiku. Klasická RTG snímka hrudníka nemusí byť výpovedná osobitne pri centrálnej lokalizácii tumoru. CT hrudníka môže byť v úvode ochorenia negatívny pokiaľ tumor rastie intrabronchiálne. Preto u pacientov s vysokým podozrením na karcinoid aj pri negatívnom CT vyšetrení hrudníka je indikované bronchoskopické vyšetrenie. Endoskopický nález karcinoidov bronchu má charakteristický vzhľad hladkých, čerešňovo červených polypovitých útvarov,

dobře vaskularizovaných, väčšina je dostupná bronchoskopickou biopsií (7), ako to bolo aj u prezentovaného pacienta. Reverzibilné poruchy pľúcnej perfúzie na ventilačno-perfúznom scane pri obturujúcom karcinoide bronchu bez atelektázy popísali viacerí autori (4, 8, 9). Príčinou poruchy perfúzie pľúc aj v neprítomnosti atelektázy, ktorá je stranovo zhodná s lokalitou karcinoidu, je viacero patologických dejov. Pravdepodobne hlavnú úlohu zohráva hypoxická vazokonstrikcia, ktorá je spôsobená obturáciou bronchu tumorom (10). Takto navodená hypoxia potencuje vazokonstrikčný efekt sérotonínu na pľúcnu cirkuláciu. Typický karcinoid bronchu je pomaly rastúci nádor, je teda pravdepodobné, že hypoxický podnet pôsobí dlhodobo (11). Po odstránení tumoru dochádza k úprave perfúzie pľúc v závislosti od dĺžky trvajúceho podnetu (9), ako to bolo aj u prezentovaného pacienta. Karcinoidy patria medzi vzácné malígne nádory a veľmi vzácné metastázujú do srdca a perikardu. Na druhej strane postihnutie srdca, tzv. karcinoidná choroba srdca, spôsobená povrchovými léziami endokardu a subendokardu (endokardiálna fibroplázia), ktoré vedú k zhrubnutiu, retrakcii a fixácii chlopni dominantne pravého srdca, je relatívne častá, vyskytuje sa u viac ako 70 % pacientov s karcinoidným syndrómom. V patogenéze má významnú úlohu okrem absolútneho množstva sérotonínu aj dĺžka jeho expozície a zmeny na endokarde sú ireverzibilné (12, 13, 14). Karcinoidy bronchu rastú pomaly, sérotonín je secernovaný priamo do systémovej cirkulácie, k poškodeniu srdca, na rozdiel od karcinoidov lokalizovaných v gastrointestinálnom trakte, môže dôjsť ešte pred vznikom metastáz (15). Masívne a náhle uvoľnenie sérotonínu vedie ku karcinoidnej kríze, do obrazu ktorej patrí hemodynamická nestabilita, a to akútne pravostranné srdcové zlyhávanie, hypotenzia a/alebo šok (3), ale aj arytmie, bronchospazmus, začervenanie tváre, krku a hrudníka, hnačky, opuchy, metabolická acidóza, poruchy vedomia až kóma, a môže byť príčinou smrti pacienta (16). Môže však dominovať hypotenzia, tachykardia, dýchavica, cyanóza a akútne pravostranné srdcové zlyhávanie, pričom začervenanie tváre, krku, hrudníka a hnačky nemusia byť prítomné (3, 17), ako to bolo aj u prezentovaného pacienta. Karcinoidná kríza môže vzniknúť spontánne, častejšie je provokovaná stresom (2, 17, 18). Ďalšími spúšťačmi faktormi môžu byť alkohol, manipulácia tumoru počas operácie, chemoterapia, proťahovaná hypotenzia a úvod do celkovej anestézy. Karcinoidnú krízu môžu vyvolať aj lieky, najmä sympatikomimetiká a kalcium, ktoré aktivujú kalikreín v bunkách tumoru, čo vedie k zvýšenej syntéze a uvoľneniu bradykinínu, ktorý prehlbuje vazodilatáciu a hypotenziu (19). Pri lokalizácii karcinoidu v gastrointestinálnom trakte môže karcinoidnú krízu vyvolať opakované vyšetrenie brucha palpáciou (20). V liečbe karcinoidnej krízy okrem volumexpanzie je indikované podanie syntetických analógov somatostatínu – oktreotidu 50 – 500 µg intravenózne, ktoré znižujú koncentráciu sérotonínu v krvi (16), a po liečbe bol dokumentovaný aj ústup pravostranného srdcového zlyhávania zlepšením systolickej funkcie PK (3). Niektorí autori

sa prikláňajú pri karcinoidnej kríze k bezpečnému podaniu oktreotidu v podstatne vyšších dávkach (21). Oktreotid predlžuje QT interval, pri jeho podávaní je vhodné monitorovať EKG a vyhnúť sa súčasnému podávaniu liekov, ktoré rovnako ovplyvňujú QT interval. Pri pretrvávajúcej hypotenzii napriek uvedenej liečbe možno použiť vazopresín a pri jeho neúspechu inhibítory kalikreínu, v každom prípade by sme sa mali vyhnúť podaniu sympatikomimetík (19). Toto všetko však platí pre diagnostikovanú karcinoidnú krízu. U nášho pacienta v čase vzniku symptómov nebola táto diagnóza známa, po vylúčení PE bol liečený symptomaticky a hoci sa uvažovalo o podaní sympatikomimetík, tieto, našťastie, napokon pacientovi podané neboli. Karcinoidnú krízu potvrdí zvýšené vylučovanie metabolitu sérotonínu 5-HIOK v moči/24 hodín (14, 17). Lokalizácia karcinoidu a potvrdenie alebo vylúčenie metastáz je možné pomocou celotelovej receptorovej scintigrafie po podaní rádioizotopom značeného syntetického analógu somatostatínu-oktreotidu (22). Liečba karcinoidov je komplexná, je potrebné odstrániť podľa možnosti celý tumor. Prognóza pacientov závisí od histológie (typický, atypický karcinoid) a od prítomnosti alebo neprítomnosti metastáz (23). Prezentovaný pacient mal kompletne operačne odstránený celý tumor a vylúčené metastázy. Opakovaným echokardiografickým vyšetrením srdca sme vylúčili vývoj karcinoidnej choroby srdca (24). Pacienti s karcinoidnou chorobou srdca majú zreteľne horšiu prognózu. Až polovica z nich zomiera na pravostranné srdcové zlyhanie a nie na generalizáciu tumoru, pričom až u polovice z nich je príčinou srdcového zlyhania hemodynamicky významná trikuspidálna regurgitácia (12, 13).

Záver

Karcinoidy bronchu sú relatívne zriedkavé nádory, rastú pomaly a dlhé obdobie môžu byť asymptomatické. Ich prvým prejavom môže byť karcinoidná kríza provokovaná stresom spôsobeným napríklad akútnym infarktom myokardu, ako to bolo u prezentovaného pacienta. Klinické prejavy karcinoidnej krízy spolu s echokardiografickým obrazom akútneho preťaženia pravého srdca môžu napodobňovať akútnu PE, ktorá sa iniciálne vylučovala aj u prezentovaného pacienta. Možno predpokladať, že asymptomaticky prebiehajúci karcinoid bronchu u prezentovaného pacienta bol relatívne včas diagnostikovaný, k čomu dopomohla stresom provokovaná karcinoidná kríza, a tým nedošlo k vývoju karcinoidnej choroby srdca.

Literatúra

1. Kiňová S. Neuroendokrinné tumory z pohľadu internistu a endokrinológa. *Onkológia* 2011;6:194-198.
2. Palaniswamy C, Frishman WH, Aronow WS. Carcinoid heart disease. *Cardiol Rev* 2012; 20:167-176.

3. Majeed F, Porter TR, Tarantolo S, et al. Carcinoid crisis and reversible right ventricular dysfunction after embolization in untreated carcinoid syndrome. *Eur J Echocardiogr* 2007;8:386-389.
4. Cei M, Mumoli N, Mariotti F, Pardelli R. The importance of clinical suspicion in diagnosing pulmonary embolism: a case of false positive high probability radionuclide perfusion lung scan. *Eur J Emerg Med* 2004;11:234-236.
5. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97:934-959.
6. Garcia-Rio FJ, Talavera IG, Rubbio BG, et al. Clinical study of 20 cases of bronchial carcinoid. *An Med Interna* 1992;9:9-13.
7. Fink G, Krelbaum T, Yellin A, et al. Pulmonary carcinoid: Presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest* 2001;119:1647-1651.
8. Caristo V, Mansberg R, Mansberg V, et al. A False Positive Lung Scan In A Middle Aged Man Due To Encasement Of Pulmonary Vasculature By Atypical Mediastinal Carcinoid Tumour Demonstrated On SPECT/CT. *J Nuclear Med* 2007;3:10-13.
9. Balan KK, Sonada L, Siraj QH. Ventilation-Perfusion Scanning before and after surgery in a patient with a carcinoid tumour. *PJNM* 2011;1:81-84.
10. Jafri S, Sivasothy P, Wells F, et al. Clinical demonstration of efficiency and reversibility of hypoxic pulmonary vasoconstriction in a patient presenting with unilateral incomplete bronchial occlusion. *Pulm circ* 2011;1:119-121.
11. Egermayer P, Town G, Peacock AJ. Role of serotonin in the pathogenesis of acute and chronic pulmonary hypertension. *Thorax* 1999;54:161-168.
12. Bhattacharyya S, Davar J, Dreyfus G, Caplin ME. Carcinoid heart disease. *Circulation* 2007;116:2860-2865.
13. Fox DJ and Khattar RS. Carcinoid heart disease: presentation, diagnosis and management. *Heart* 2004;90:1224-1228.
14. Muller JE, Connolly HM, Rubin J, et al. Factors associated with progression of carcinoid disease. *N Engl J Med* 2003;348:1005-1015.
15. Bernheim AM, Connolly HM, Pellikka PA. Carcinoid heart disease in patients without hepatic metastases. *Am J Cardiol* 2007;99:292-294.
16. Fujie S, Zhou W, Fann P, Yen Y. Carcinoid crisis 24 hours after bland embolization: A case report. *BioScience Trends* 2010;4:143-144.
17. Kulke MH. Clinical presentation and management of carcinoid tumors. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2007;21:433-455.
18. Fischer S, Kruger M, McRae K, et al. Giant bronchial carcinoid tumors: a multidisciplinary approach. *Ann Thorac Surg* 2001;71:386-393.
19. Powell B, Mukhtar A, Mills G. Carcinoid: the disease and its implications for anaesthesia. *Continuing education in anaesthesia, critical care and pain* 2011;11:9-13.
20. Morrisroe KK, Sim IW, McLachlan KK, et al. Carcinoid crisis induced by repeated abdominal examination. *Internal Medicine Journal* 2012;42:342-344.
21. Seymour N, Sawh SC. Mega-dose intravenous octreotide for the treatment of carcinoid crisis: a systematic review. *Can J Anaesth* 2013;60:492-499.
22. Kiňová S, Ďuriš I, Kratochvílová E, et al. Carcinoid tumors-somatostatine in diagnosis and therapy. *Bratisl Lek Listy* 2002;103:108-112.
23. Zhong CX, Yao F, Zhao H, et al. Long-term outcomes of surgical treatment for pulmonary carcinoid tumors: 20 years' experience with 131 patients. *Chin Med J (Engl)* 2012;125: 3022-3026.
24. Cacciapuoti F, Agrusta M, Chiorazzo G, et al. Carcinoid heart disease: A rare cause of right ventricular dysfunction evaluation by transthoracic 2D, Doppler and 3-D Echocardiography. *J Cardiovasc Ultrasound* 2011;19:99-101.