

Трудности в диагностике АКТГ-эктопических опухолей. Клинический случай

**Кузнецов Н.С., Марова Е.И., Латкина Н.В.,
Ланщачков К.В., Добрева Е.А., Крылов В.В.**

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения России, Москва

Кузнецов Н.С. – доктор мед. наук, профессор, зав. отделением ФГБУ ЭНЦ; Марова Е.И. – доктор мед. наук, профессор, ФГБУ ЭНЦ; Латкина Н.В. – канд. мед. наук, ФГБУ ЭНЦ; Ланщачков К.В. – врач-хирург ФГБУ ЭНЦ; Добрева Е.А. – аспирант, ФГБУ ЭНЦ; Крылов В.В. – аспирант, ФГБУ ЭНЦ.

В настоящее время топическая диагностика АКТГ-продуцирующих нейроэндокринных опухолей различной локализации является камнем преткновения для эндокринологов всего мира. Несмотря на значительное совершенствование существующих методов исследования, у 9–19% пациентов локализация источника эктопической секреции АКТГ остается невыявленной на протяжении всей жизни. При этом даже регулярное проведение повторных лабораторных тестов и применение визуализирующих методов исследования не позволяют определить локализацию первичной опухоли. В настоящей статье описан клинический случай, особенностью которого является длительный период диагностирования синдрома эктопической продукции АКТГ. Однако данный пример демонстрирует нам, насколько важен упорный поиск первичного очага нейроэндокринной опухоли, что позволяет существенно снизить морбидность и смертность пациентов данного профиля и улучшить прогноз.

Ключевые слова: АКТГ-эктопический синдром, синдром Кушинга, диагностика.

Difficulties in the Diagnosis of ACTH-ectopic Tumors. Case Report

**Kuznetsov N.S., Marova E.I., Latkina N.V.,
Lanshchakov K.V., Dobreva E.A., Krylov V.V.**

Federal Research Centre of Endocrinology, Moscow

Kuznetsov N.S. – MD, professor, head of surgery department of FSI ERC. Marova E.I. – MD PhD, professor, department of neuroendocrinology of FSI ERC. Latkina N.V. – PhD, surgeon, surgery department of FSI ERC. Lanshchakov K.V. – surgeon, surgery department of FSI ERC. Dobreva E.A. – P.G. of FSI ERC. V.V. Krylov – P.G. of FSI ERC.

At the present time topical diagnosis of ACTH-producing neuroendocrine tumors of different localization is the most challenging problem for endocrinologists around the world. Despite the significant improvement of existing diagnostic techniques, in 9–19% localization of the source of ectopic secretion ACTH re-mains undetected throughout life. Thus even regular using of routine laboratory tests and visual methods of diagnosis do not allow to reveal the primary tumor. This article describes a case report, that is particular by a long period of ectopic ACTH syndrome detection. However, this demonstrates the importance of intensive and prolonged diagnosis of primary tumor, that can significantly reduce the morbidity and mortality of these patients and improve their prognosis.

Key words: ACTH-ectopic syndrome, Cushing's syndrome, diagnosis.

Введение

В начале XX века было описано два клинических синдрома – один в Европе (метаболический синдром) [1], а второй в Соединенных Штатах Америки (синдром Кушинга) [2]. В начале XXI века метаболический синдром стали считать одной из наиболее важных проблем общественного здоровья в США,

в то время как синдром Кушинга стал одной из наиболее сложных диагностических проблем современной эндокринологии [3]. Синдром Кушинга выявляют ежегодно в общей популяции у 2–5 человек на миллион. Данная патология встречается у 3% пациентов с декомпенсированным сахарным диабетом 2 типа и 0,5% женщин [4], страдающих гир-

сутизмом, в связи с чем скрининг на гиперкортизолизм у данной категории больных обязателен [5]. Помимо того что дифференциальная диагностика истинного синдрома Кушинга и больных с характерным фенотипом является не самой легкой задачей [6], наибольших усилий требует топический поиск источника продукции адренокортикотропного гормона (АКТГ), что, несмотря на использование комплекса современных методов диагностики, остается проблемой и по настоящее время.

Предлагаем вашему вниманию описание клинического случая, особенностью которого является длительный (более 10 лет) период диагностики синдрома эктопической продукции АКТГ.

Клинический случай

В ФГБУ ЭНЦ обратилась пациентка К. 62 лет с жалобами на округление лица, покраснение кожных покровов, одышку при ходьбе, эпизоды сердцебиения, усиливающиеся в положении лежа, осиплость голоса (с осени 2012 г.), сухой кашель, боли в позвоночнике, в правых тазобедренном и коленном суставах, боли в ступнях при ходьбе.

Из анамнеза: считает себя больной в течение 12 лет, когда впервые заметила округление лица, покраснение кожных покровов. Около 10 лет назад впервые отметила повышение артериального давления до максимальных цифр 220/120 мм рт. ст. Также беспокоили нарушения ритма сердца, одышка при физической нагрузке, чувство тяжести в левой половине грудной клетки. Неоднократно обращалась к врачам, однако подозрения на гиперкортицизм у врачей по месту жительства не возникало.

В июне 2011 г. амбулаторно обследована в ФГБУ ЭНЦ. По данным гормонального обследования: свободный кортизол в суточной моче – 5271 нмоль/сут (60–413), АКТГ: утро – 45,8 пг/мл (7–66), вечер – 13,8 пг/мл (0–30); кортизол: утро – 1750 нмоль/л (123–626), вечер – 1386 нмоль/л (46–270). При проведении МСКТ органов брюшной полости (июнь 2011 г.) выявлены объемные образования обоих надпочечников (справа 1,5 × 1,9 × 2,1 см, слева 2,0 × 4,6 × 2,3 см) плотностью –9 НУ. Диагностирован эндогенный гипер-

кортицизм, пациентка была госпитализирована в отделение нейроэндокринологии ФГБУ ЭНЦ.

По данным обследования: положительная проба с 8 мг дексаметазона: кортизол исходно – 1750 нмоль/л (123–626), на фоне ночного подавляющего теста – 442,1 нмоль/л (подавление более 60% от исходного уровня); суточная экскреция кортизола с мочой – 2632 нмоль/сут (до 413).

На МРТ головного мозга с контрастным усилением зон патологического накопления контрастного вещества гипофизом не выявлено. В правой теменной кости выявлено образование размерами 1,4 × 1,0 × 1,2 см. Определяется очаг деструкции костной ткани размерами 1,5 × 1,4 × 0,9 см, заподозрен остеолитический метастаз в правую теменную кость.

На МСКТ грудной, брюшной полостей и забрюшинного пространства (сентябрь 2011 г.): правый и левый надпочечники типично расположены, значительно увеличены, с наличием гиподенсных (плотностью 3 НУ), аденоматозных образований, диаметром до 1,78 см в правом и до 3,5 см в левом надпочечнике; в легких – без патологических изменений.

Учитывая положительный результат большой пробы с дексаметазоном, отсутствие аденомы гипофиза по данным МРТ, больной был проведен селективный забор крови из нижних каменистых синусов (сентябрь 2011 г.), однако максимальный градиент между центром и периферией до и после стимуляции оказался менее 2, что свидетельствует против центрального генеза гиперкортицизма. Учитывая тяжелое течение гиперкортицизма, наличие выраженных осложнений основного заболевания, неподтвержденный центральный генез заболевания, невыявленный источник продукции АКТГ, больной по жизненным показаниям в сентябре 2011 г. выполнена одномоментная двусторонняя лапароскопическая адреналэктомия. На следующий день в связи с развитием внутрибрюшного кровотечения была проведена релапароскопия, ревизия брюшной полости, остановка кровотечения тампонированием. По данным планового гистологического исследования: светлоклеточные аденомы коры правого и левого надпочечников. В послеоперационном периоде у пациентки возникли выраженные электролитные расстройства (гипокали-



Кузнецов Николай Сергеевич – 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11. ФГБУ “Эндокринологический научный центр” МЗ РФ.

емия), отмечались нарушения сердечного ритма по типу желудочковых и наджелудочковых экстрасистол.

Учитывая выявленное по данным МСКТ и МРТ головного мозга объемное образование теменной кости и невозможность полностью исключить метастатический его характер, в сентябре 2011 г. выполнена резекционная трепанация в правой теменной области, удаление опухоли правой теменной кости, пластика костного дефекта (гистологическое заключение: кавернозная ангиома).

При выписке из стационара пациентке назначена заместительная терапия препаратами с глюкокортикоидной и минералокортикоидной активностью (кортеф 30 мг/сут, преднизолон 2,5 мг на ночь, кортинефф 0,1 мг утром). Также за время госпитализации назначена интенсифицированная инсулинотерапия (левемир 10 Ед утром и 4 Ед вечером, новорапид по 6–8 Ед перед основными приемами пищи).

В дальнейшем при амбулаторном обследовании в марте 2012 г. уровень АКТГ – 418,1 пг/мл (7,2–63,3), гликированный гемоглобин – 6,8%.

По данным сцинтиграфии всего тела, ОФЭКТ-КТ брюшной полости и забрюшинного пространства с I-123-МИБГ от июля 2012 г.: в легких, миокарде, слюнных железах, щитовидной железе, печени, кишечнике и мочевом пузыре – физиологическое накопление радиофармпрепарата. Изменений в ложе надпочечников, регионарных лимфатических узлах, легких не обнаружено. На серии МСКТ-снимков без внутривенного контрастирования надпочечники не визуализируются. В ложе надпочечников с обеих сторон очаговой патологии не выявлено. В паренхиме правого легкого в S5 определяется узел размерами 0,6 × 0,7 см, не накапливающий контрастный препарат. Заключение: состояние после адреналэктомии. Опухоль в правом легком. Рекомендуется КТ в динамике через 6 мес.

В декабре 2012 г. пациентка с целью топического поиска АКТГ-продуцирующей опухоли находилась на стационарном обследовании в отделении нейроэндокринологии ФГБУ ЭНЦ. По данным гормонального исследования крови: АКТГ: утро – 380,9 пг/мл (7,0–66,0), вечер – 180,5 пг/мл (0,0–30,0). Проведен топический поиск нейроэндокринной опухоли с применением различных визуализирующих методов исследования (МРТ головного мозга, МСКТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, органов груд-

ной клетки, ЭГДС, ректосигмоколоноскопия, УЗИ органов малого таза и щитовидной железы), однако очаг эктопической секреции АКТГ не выявлен.

В январе 2013 г. проведено МСКТ-исследование органов грудной клетки с консультацией торакального хирурга в Институте хирургии им. А.В. Вишневского. Образование в правом легком было снова расценено как вариант нормы, рекомендовано динамическое наблюдение.

В июле 2013 г. после проведения очередного МСКТ-исследования органов грудной клетки в III сегменте правого легкого визуализируется овоидной формы образование размерами 0,5 × 0,6 × 0,7 см, суживающее просвет субсегментарной ветви правого верхнедолевого бронха, с явлениями локальной гипервентиляции вокруг него. Пациентка повторно консультирована в Институте хирургии им. А.В. Вишневского, где было рекомендовано оперативное вмешательство в объеме правосторонней верхнедолевой лобэктомии.

После проведения предоперационной подготовки в сентябре 2013 г. пациентке выполнена торакотомия, атипичная резекция верхней доли правого легкого.

По данным гистологического и иммуногистохимического исследования: в легочной ткани определяются два неинкапсулированных атипичных микрокарцинома легкого с наличием двух митозов, интрабронхиальным ростом и интенсивной экспрессией большей частью клеток синаптофизина, CD 56, АКТГ, индекс маркера пролиферации Ki67 равен 0,5%.

По данным гормонального исследования крови в послеоперационном периоде отмечено выраженное снижение уровня утреннего АКТГ до 2,0 пг/мл. На фоне получаемой заместительной гормональной терапии признаков надпочечниковой недостаточности отмечено не было.

Заключение

Данный клинический случай иллюстрирует потенциальную сложность диагностики АКТГ-эктопического синдрома. В связи с вышесказанным необходимо использовать разнообразные лабораторные тесты и визуализирующие методы исследования, а также настойчиво проводить динамическое наблюдение пациентов раз в 6 мес, даже если источник эктопической продукции АКТГ остается невыявленным в течение многих лет.

Особенностью данного клинического случая является длительный анамнез заболевания: гиперкортицизм в течение более 10 лет, осложненный тяжелой гипертензией, стероидным диабетом. По результатам обследования подтвержден АКТГ-зависимый гиперкортицизм, но данные углубленного исследования указывали на синдром эктопической продукции АКТГ, источник которого в течение ряда лет не был найден. К сожалению, такого рода трудности диагностики нередко возникают в отношении АКТГ-эктопического синдрома. По данным литературы, у 9–19% больных данного профиля источник эктопической секреции АКТГ так и остается ненайденным в течение всей жизни [7–9]. В некоторых случаях период от дебюта заболевания до выявления новообразования может достигать 20 лет [10]. В литературе описаны также случаи, когда в ходе тщательного обследования обнаруживают метастазы, в то время как первичная опухоль так и остается ненайденной [11–13].

По мнению некоторых авторов [14], длительность периода от момента манифестации гиперкортицизма до выявления локализации опухоли зависит от типа новообразования. Так, для пациентов с мелкоклеточной карциномой бронхов и опухолью островковой части поджелудочной железы данный промежуток времени составляет от 3 до 8 мес, в то время как в случае наличия у больного карциноида бронхов диагностика может занимать годы, что подтверждает представленный выше клинический случай.

Учитывая тяжелое течение гиперкортицизма, наличие выраженных осложнений основного заболевания, неподтвержденный центральный генез гиперкортицизма, неустановленный источник продукции АКТГ, больной по жизненным показаниям была выполнена эндоскопическая двусторонняя адреналэктомия, позволившая добиться улучшения клинического состояния и потребовавшая назначения заместительной терапии глюкокортикоидами и минералокортикоидами.

В заключение необходимо сказать, что наша пациентка имеет относительно благоприятный прогноз. Отдаленные метастазы у пациентов с атипичным карциноидом бронхолегочной локализации возникают в 23%

случаев. Однако, учитывая наличие низкого индекса маркера пролиферации Ki67 по данным иммуногистохимического исследования резецированной опухоли, наша пациентка имеет относительно низкий риск метастазирования. 5-, 10- и 20-летняя специфическая для данной патологии выживаемость составляет 60, 37 и 28% соответственно [15–17].

В описанном нами клиническом случае потребовалось 10 лет для диагностирования и оперативного удаления источника эктопической секреции АКТГ. Данный клинический случай подчеркивает, насколько важно учитывать возможность наличия АКТГ-эктопического синдрома, который зачастую имеет скрытое течение, у пациента с АКТГ-зависимым синдромом Кушинга, необходимость выполнения двусторонней адреналэктомии как можно в более ранние сроки с назначением пожизненной гормонозаместительной терапии и последующим регулярным наблюдением лечащего врача.

Список литературы

1. *Archard C, Thiers J.* Le virilisme pileire et son association a l'insuffisance glycolytique (diabete des femmes a barb). *Bull Acad Natl Med (Paris)*. 1921;86:51-64.
2. *Cushing H.* The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1932;50:137-195.
3. *Findling JW, Raff H.* Newer diagnostic techniques and problems in Cushing's disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999;28:191-210.
4. *Findling JW, Raff H.* Screening and diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34:385-402.
5. *Nieman LK.* Difficulty in the diagnosis of Cushing disease. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006;2:53-57.
6. *Findling JW, Raff H.* Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30:729-747.
7. *Aniszewski JP, Young WF, Thompson GB et al.* Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion. *World J Surg.* 2001;25:934-940.
8. *Ilias I, Torpy DJ, Pacak K et al.* Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4955-4962.
9. *Ejaz S, Vassilopoulou-Sellin R, Busaidy NL et al.* Cushing's syndrome secondary to ectopic ACTH secretion: The University of Texas MD Anderson Cancer Center Experience. *Cancer.* 2011;117:4381-4389.

10. Grossman AB, Kelly P, Rockall A et al. Cushing's syndrome caused by an occult source: difficulties in diagnosis and management. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006;2:642-647.
11. Sivrikoz E, Ozbey NC, Kaya B et al. Neuroendocrine tumors presenting with thyroid gland metastasis: a case series. *Journal of Medical Case Reports.* 2012;6:73.
12. Bhansali A, Walia R, Rana SS et al. Ectopic Cushing's syndrome: Experience from a tertiary care Centre. *Indian J Med Res.* 2009;129:33-41.
13. Khan MQ, Al-Kahtani KM, Al-Ashgar H. Metastatic hepatic carcinoid associated with ectopic ACTH syndrome, resistant to octreotide and ketoconazole therapy. *Ann Saudi Med.* 2004;24:386-390.
14. Isidori AM, Lenzi A. Ectopic ACTH Syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51:1217-1225.
15. Oberg K, Astrup L, Eriksson B et al. Guidelines for the Management of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumours (Including Bronchopulmonary and Thymic Neoplasms). *Acta Oncologica.* 2004;43:626-636.
16. Sharma ST, Nieman LK. Prolonged remission after long-term treatment with steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome caused by ectopic ACTH secretion. *Eur J Endocrinol.* 2012;166:531-536.
17. Chen YC, Tu ST, Hsu SR, Hsieh MC. Ectopic ACTH cushing syndrome refractory to ketoconazole treated with adrenalectomy: A case report formos. *J Endocrin Metab.* 2011;2: 60-64.