

АКТГ-ЭКТОПИРОВАННЫЙ СИНДРОМ (клиническое наблюдение)

М.Г. Павлова¹, С.С. Харнас², Л.И. Ипполитов², А.В. Егоров², Д.Е. Колода¹, Г.В. Полуни²,
П.Г. Зыкова¹, П.Л. Янкин², Л.Е. Гуревич³, Р.Ю. Волков⁴, Э.З. Рабинович⁴

¹Кафедра и клиника эндокринологии, ²кафедра и клиника факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко
ММА им. И.М. Сеченова; ³МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, ⁴ЗАО «Фарм-Синтез», Москва

Контакты: Мария Геннадьевна Павлова pavlova@izmaylovo.ru

Введение

Согласно современным представлениям, практически во всех органах и тканях присутствуют клетки диффузной нейроэндокринной системы. Опухоли, развивающиеся из этих клеток, нередко оказываются гормонально-активными. Общеизвестным для определения подобных образований служит термин «нейроэндокринные опухоли» (НЭО) [1–9]. НЭО способны секретировать широкий спектр гормонов и биологически активных веществ. Одним из вариантов клинического проявления НЭО является АКТГ-эктопированный синдром, который до настоящего времени остается наиболее сложной для дифференциальной диагностики и лечения формой эндогенного гиперкортицизма. В основе заболевания лежит гиперсекреция кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) и/или адренокортикотропного гормона (АКТГ) в эктопированной опухоли (находящейся вне гипофиза), что приводит к развитию повышенной функциональной активности клеток коры надпочечников и их гиперплазии.

По данным разных авторов, эктопическая продукция АКТГ регистрируется в 8–15% случаев гиперкортицизма и чаще встречается у мужчин в возрасте от 20 до 40 лет. Значительно реже диагностируют эктопическую секрецию КРГ (менее 1% всех случаев АКТГ-зависимого синдрома Кушинга).

В подавляющем большинстве наблюдений источником эктопической продукции АКТГ являются карциноидные опухоли бронхов (36–46%), мелкоклеточный рак легких (18–20%), опухоли средостения (10–12%), медуллярный рак щитовидной железы (3–7%), феохромоцитомы и опухоли поджелудочной железы (9–23%). Кроме того, отдельные наблюдения свидетельствуют о возможности развития АКТГ-продуцирующей опухоли в любом органе [5–9].

Как правило, клинические проявления гиперкортицизма, обусловленного АКТГ-эктопированным синдромом, очень яркие. Нередко предварительный диагноз можно поставить уже при первом осмотре пациента. Для таких больных характерна быстрая манифестация заболевания с развитием чрезвычайно тяжелых нарушений во всех органах и системах, обусловленных катаболическим действием стероидных

гормонов, сопутствующими нарушениями электролитного и углеводного обмена, иммунодепрессией, артериальной гипертензией (АГ), сердечной недостаточностью, стероидной энцефалопатией, остеопорозом. Из специфических признаков следует отметить прогрессирующую мышечную слабость, гиперпигментацию кожных покровов, склонность к развитию психозов. Помимо признаков, возникших в результате действия глюкокортикоидов, в клинической картине могут присутствовать симптомы, вызванные особенностями локализации опухоли, — кровохарканье при опухоли бронхов, потеря зрения при АКТГ-продуцирующей опухоли сетчатки и т.д.

Выявление АКТГ-эктопированного синдрома нередко связано со значительными трудностями как лабораторной, так и топической диагностики.

Как известно, проведение гормональных исследований при синдроме эндогенного гиперкортицизма преследует следующие цели: 1) доказать или опровергнуть АКТГ-зависимый характер заболевания и 2) дифференцировать случаи гипофизарной и эктопической продукции АКТГ.

Для этого предложены многочисленные функциональные пробы, наиболее известными из которых являются большой дексаметазоновый тест, оценка суточного ритма секреции АКТГ и кортизола, проба с КРГ, подробно описанные в клинических руководствах.

Следует учитывать, что приблизительно в 50% случаев АКТГ-эктопированный синдром обусловлен опухолями, чувствительными к веществам, применяемым для проведения функциональных проб. Также отметим, что функциональная активность АКТГ-продуцирующей опухоли может носить циклический характер. Таким образом, результаты лабораторных тестов, используемых для дифференциальной диагностики различных форм гиперкортицизма, не всегда однозначны, а их интерпретация порой оказывается ошибочной [1].

Топическая диагностика АКТГ-эктопированного синдрома не менее трудна. Эктопированные опухоли могут быть настолько малы, что не представляется возможным выявить их даже с помощью таких

современных методов, как компьютерная (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ).

В ряде случаев приходится выполнять флебографию с селективным забором проб венозной крови из зон интереса (нижние каменистые синусы, яремные вены, система воротной вены, протоки верхней и нижней полых вен и др.). Однако проведение этого метода сопряжено с высоким риском осложнений, связанных с инвазивностью исследования, а также большой лучевой нагрузкой на больного и персонал.

В 90-х годах прошлого века в клиническую практику вошел новый метод, позволяющий локализовать АКТГ-продуцирующие опухоли – скintiграфия соматостатиновых рецепторов. Он основан на связывании меченных радиоактивными изотопами аналогов соматостатина с соматостатиновыми рецепторами НЭО [2]. Чувствительность метода в топической диагностике АКТГ-эктопированного синдрома по разным оценкам составляет от 33 до 80% [5].

В нашей стране до недавнего времени настоящая методика не применялась. Лишь в 2006 г. скintiграфия с препаратом Октреотид ¹¹¹In, производства ЗАО «Фарм-Синтез», Москва, стала использоваться в российской клинической практике.

Скintiграфия соматостатиновых рецепторов, как правило, позволяет выявить опухоли размером более 1 см. Наименьшая АКТГ-секретирующая опухоль, найденная с помощью данного метода (доза 185 МБк), – 0,6 см [6].

В то же время следует помнить, что скintiграфия соматостатиновых рецепторов может давать и ложноположительные результаты при фолликулярной аденоме щитовидной железы, воспалительных заболеваниях, радиационном фиброзе, добавочной селезенке. В литературе зафиксировано несколько случаев, когда после первого исследования отмечался отрицательный результат, тогда как повторное исследование позволяло обнаружить опухоль. Это говорит о необходимости проведения повторного сканирования при сохранении подозрений на эктопическую секрецию АКТГ.

Таким образом, для топической диагностики АКТГ-эктопированного синдрома в настоящее время наиболее целесообразно использовать стандартное КТ/МРТ-исследование в сочетании со скintiграфией соматостатиновых рецепторов. Если опухоль обнаружить не удастся, следует повторить обследование через 6–12 мес [5].

Методом выбора в лечении АКТГ-эктопированного синдрома является радикальная операция. К сожалению, она не всегда осуществима в связи с метастатическим процессом (при этом допускается выполнение циторедуктивного вмешательства). При невозможности точно установить местонахождение опухоли патогенетически оправдано проведение двусторонней адреналэктомии [1].

В качестве предоперационной подготовки и для консервативного лечения неоперабельных случаев АКТГ-эктопированного синдрома применяют ингибиторы стероидогенеза (кетоканазол, аминоглутетимид, митотан и др.), устраняющие гиперкортизолемию.

Предложено несколько схем химиотерапии (ХТ) АКТГ-продуцирующих злокачественных опухолей. Однако ни одна из них не отвечает современным принципам ХТ-лечения, подразумевающего сочетание положительного прогностического результата с минимальным побочным действием. Поэтому применение ХТ у данной категории больных ограничено.

Вместе с тем, учитывая, что клетки НЭО экспрессируют на своей поверхности большое количество рецепторов к различным нейроэндокринным пептидам, в том числе к соматостатину, значительный интерес представляет проведение биотерапии аналогами соматостатина (октреотид и др.). По предварительным данным, результатом действия октреотида являлось снижение гормональной и пролиферативной активности опухолей. Однако опыт биотерапии при АКТГ-эктопированном синдроме невелик и включает описание единичных случаев [8].

Приведенный ниже клинический случай наглядно демонстрирует проблемы, возникающие при диагностике и лечении этого достаточно редкого заболевания.

***Больная К.¹**, 57 лет, наблюдается в клинике эндокринологии и клинике факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко ММА им. И.М. Сеченова с ноября 2005 г.*

При поступлении больная предъявляла жалобы на выраженную общую слабость, мышечные судороги, повышение артериального давления – АД (максимально до 250/140 мм рт. ст.), боли в коленных и тазобедренных суставах, поясничном отделе позвоночника, выраженные отеки ног, периодические головные боли, нарушение сна.

Из анамнеза известно, что в возрасте 19 лет пациентка перенесла легочную форму туберкулеза, успешно пролеченного противотуберкулезными препаратами. С 27 лет больная отмечала повышение АД до 170/100 мм рт. ст., для его снижения эпизодически принимала гипотензивные препараты. Согласно представленным фотграфиям (рис. 1), клинические признаки гиперкортицизма (центрипетальное ожирение, матронизм) появились в возрасте 48–50 лет. С 51 года – стойкая АГ с максимальным повышением уровня АД до 250/140 мм рт. ст. В возрасте 52 лет при стационарном обследовании по поводу АГ выявлено новообразование левого надпочечника. Поставлен диагноз «синдром Иценко–Кушинга» (кортикостерома левого надпочечника) и выполнена левосторонняя адреналэктомия (гистологически – темноклеточная аденома; при повторном исследовании препаратов в ММА им. И.М. Сеченова – гиперплазия пуч-

¹ На публикацию клинического наблюдения было получено письменное согласие пациентки.



Рис. 1. Больная К., 56 лет, до операции: а — вид сбоку; б — вид спереди; в — лицо

кового и сетчатого слоев коры). После операции АД полностью не нормализовалось, но снизилось до уровня 140–150/80–90 мм рт. ст. В течение одного года самочувствие оставалось удовлетворительным.

В дальнейшем у пациентки вновь отмечено повышение АД до 200/100 мм рт. ст., возобновление симптомов заболевания.

В октябре 2005 г. больная госпитализирована в клинику эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова. При поступлении наблюдались гиперпигментация открытых участков кожи, центрипетальное ожирение (индекс массы тела — ИМТ — 37,4 кг/м²), матронизм, багровые стрии на животе, пастозность голеней, атрофия мышц конечностей, снижение мышечной силы рук и ног. Число дыхательных движений — 18 в минуту. Дыхание везикулярное, хрипов нет. АД — 200/100 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений — 60 уд/мин.

В крови выявлены умеренный лейкоцитоз до 11×10^9 (норма 4–9 $\times 10^9$)/л, повышение уровня гемоглобина до 158 (120–140) г/л, дислипидемия — липопротеиды низкой плотности — 150,4 (113–131) мг/дл; уровень общего белка, альбумина, электролитов, глюкозы — в пределах нормы.

При гормональном исследовании крови зафиксировано повышение уровней АКТГ до 37 (0–10,2) пмоль/л и кортизола до 957 (119–618) нмоль/л. Суточная экскреция свободного кортизола с мочой — 620,4 (120–400) нмоль/сут. Большая дексаметазоновая проба — отрицательная (снижение уровня кортизола крови на 30% от исходного). При МРТ головного мозга с контрастным усилением изменений гипофиза не выявлено.

При мультиспиральной КТ (МСКТ) грудной клетки на границе 9-го и 10-го сегментов левого легкого было обнаружено периферическое образование мягкотканной плотности, диаметром 12 мм, с четкими конту-

рами, однородной структуры (рис. 2 и 3). На этом же уровне сублеврально выявлено аналогичное образование размером 10 мм, а также 3 мягкотканых очага диаметром 4 мм, с четкими контурами, в 10-м сегменте — немногочисленные мелкие очаги размером до 2 мм. Убедительных данных, подтверждающих накопление контрастного препарата очагами, не получено. При МСКТ брюшной полости наблюдались признаки диффузной гиперплазии правого надпочечника, левый надпочечник был оперативно удален ранее.

Для уточнения диагноза и решения вопроса об оперативном лечении пациентка была переведена в клинику факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко.

Проведено обследование, включившее эзофагогастродуоденоскопию, колоноскопию, маммографию, ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы и органов малого таза, КТ органов брюшной полости и грудной клетки с внутривенным контрастированием, бронхоскопию с цитологическим исследованием материала бронхоальвеолярного лаважа. НЭО в желудочно-кишечном тракте, поджелудочной железе, надпочечниках, молочных железах, щитовидной железе не обнаружены.

Таким образом, в ходе проведенного обследования выявлены признаки гиперплазии коры правого надпочечника, отсутствие рецидива со стороны удаленного левого надпочечника, высокий уровень АКТГ в плазме крови, отрицательный результат большой дексаметазоновой пробы, отсутствие МРТ-признаков аденомы гипофиза. Вышеперечисленные факты позволяли предполагать наличие у больной АКТГ-эктопированной формы эндогенного гиперкортицизма.

Учитывая указание в анамнезе на перенесенный туберкулез, отсутствие на тот момент возможности проведения сцинтиграфии соматостатиновых ре-



Рис. 2. МСКТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием. Стрелками указаны опухолевые очаги нижней доли левого легкого до операции (ноябрь 2005 г.)



Рис. 3. КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием до операции (ноябрь 2005 г.). Стрелкой указан гиперплазированный правый надпочечник (левый надпочечник ранее удален)

цепторов, изменения в нижней доле левого легкого можно было рассматривать не только как НЭО, обуславливающие эктопическую продукцию АКТГ, но и как туберкулемы либо первично-множественные злокачественные гормонально-неактивные опухоли нижней доли левого легкого. На основании этих данных хирургическое вмешательство оставалось единственной возможностью верификации диагноза.

В качестве предоперационной подготовки в клинике проводилась терапия ингибиторами стероидогенеза (мамомит 1000 мг/сут).

Операция состоялась 8.12.2005 г. При интраоперационной ревизии на границе 9-го и 10-го сегментов обнаружена субплеврально расположенная плотная опухоль диаметром около 1,5 см с стяжением плевры. На висцеральной, костальной и медиастиальной плевре — множественные плотные белесоватые высыпания диаметром от 1–2 до 5–6 мм. При интраоперационном УЗИ в нижней доле выявлен опухолевый узел размером 12 × 7 мм, множественные мелкие узлы от 3 до 5 мм во всех отделах левого легкого. С учетом тотального характера поражения ткани левого легкого, а также наличия имплантационных метастазов по всей поверхности плевры проведение радикальной операции не представлялось возможным. Для морфологической верификации диагноза проведена краевая резекция нижней доли левого легкого.

При плановом гистологическом исследовании в ткани легкого обнаружены множественные опухолевые узелки из клеток вытянутой формы с эозинофильной зернистой цитоплазмой и полиморфизмом ядер. Опухоль состоит из солидных и трабекулярных структур, местами прорастающих в мелкие сосуды. При иммуногистохимическом исследовании: все клетки опухоли дают интенсивную окраску с маркерами нейроэндокринной дифференцировки — антителами к хромогранину А и синаптофизину, а также с АКТГ. С ан-

тителами к другим исследованным гормонам — глюкагону, соматостатину, гастрину — реакция клеток опухоли отрицательная.

В результате диагноз злокачественной НЭО легкого с синдромом эктопической продукции АКТГ был подтвержден.

Несмотря на то что операция носила нерадикальный характер (а лучевая терапия не проводилась), в первые 2 мес после хирургического вмешательства отмечена лабораторная и клиническая ремиссия заболевания: нормализация уровня АКТГ крови и суточной экскреции кортизола с мочой, снижение массы тела на 14 кг; уменьшение выраженности АГ и

потребности в антигипертензивных препаратах, уменьшение гиперемии кожных покровов, слабости, потливости, устранение кожного зуда (рис. 4).

Далее состояние пациентки стало прогрессивно ухудшаться, в связи с чем по согласованию с онкологом в период с февраля по июнь 2006 г. больной было проведено 6 курсов поли-ХТ (этопозид, карбоплатин, блеоцин). На фоне ХТ при контрольных исследованиях суточной экскреции кортизола с мочой отмечалась незначительная положительная динамика, однако самочувствие пациентки продолжало ухудшаться, что, по всей видимости, было связано с побочными эффектами ХТ.

В сентябре 2006 г. проведена сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов с препаратом Октреотид ¹¹¹In (производства компании ЗАО «Фарм-Синтез», Москва). При обследовании выявлены множественные очаги накопления радиофармпрепарата в проекции правого легкого. Учитывая неэффективность проводимой ранее поли-ХТ и данные о прогрессировании злокачественного процесса, с ноября 2006 г. больной назначено лечение октреотидом-депо (производства той же компании) — по 30 мг через каждые 28 сут. Терапия октреотидом-депо продолжается до настоящего времени, длительность лечения — 16 мес.

В ходе проведенного динамического обследования через 6 мес после начала терапии октреотидом-депо данных о прогрессировании злокачественного карциноида левого легкого не получено, отмечено значительное улучшение самочувствия пациентки: стабильное удовлетворительное состояние, ИМТ — 33,3 кг/м², АД — на целевом уровне, без необходимости приема антигипертензивных препаратов. Суточная экскреция кортизола с мочой — 484,3 (норма 120–400) нмоль/сут, содержание кортизола в крови — 521,3 (250–720) нмоль/л, уровень АКТГ крови — 72,2 (0–90) пг/мл. При повторной сцинтиграфии с Октреотидом ¹¹¹In накопления радиофармпрепара-



Рис. 4. Больная К. через 4 мес после операции: а – вид сбоку; б – вид спереди; в – лицо

та в ткани легкого не наблюдалось. По результатам КТ органов грудной клетки не выявлено роста имевшихся опухолевых очагов и появления новых.

Обсуждение

Приведенное клиническое наблюдение наглядно демонстрирует объективные трудности диагностики и лечения АКТГ-эктопированного синдрома, с которыми пришлось столкнуться нам, а ранее – нашим коллегам.

Очевидно, что асимметричный характер гиперплазии надпочечников с преимущественным увеличением размера левого надпочечника, возможная циклическая секреция опухолью АКТГ, а также невыполнение большой дексаметазоновой пробы послужили причиной ошибочной диагностики кортикостеромы на этапе первичного обследования.

В последующем чрезвычайно сложную задачу представляло уточнение этиологии очагов в легких. Указание на туберкулез в анамнезе, выраженная им-

мунодепрессия при гиперкортицизме, отсутствие накопления контрастного препарата очагами в легком, множественные очаги – все это позволяло вполне обоснованно подозревать наличие туберкулезного процесса.

Стоит отметить, что проведение традиционной ХТ у нашей пациентки привело к незначительному улучшению лабораторных показателей (снижение уровня АКТГ и кортизола), однако из-за побочных эффектов ХТ качество жизни больной значительно снизилось. В то же время описанный клинический случай свидетельствует о возможности успешного консервативного лечения нерезектабельных АКТГ-продуцирующих НЭО легких длительно действующими аналогами соматостатина. В связи с этим использование скинтиграфии с Октреотидом ¹¹¹In представляет большой интерес не только для диагностики НЭО, но и с целью оценки эффективности проводимого лечения.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ветшев П.С., Мельниченко Г.А., Павлова М.Г. и др. Клиническое наблюдение АКТГ-эктопированного синдрома. Хирургия. Журн им. Н.И. Пирогова 2006;(9): 63–5.
2. Гуторов С.Л. Некоторые аспекты клиники и лечения карциноида. Трудный пациент 2006;(11):18–23.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Пронин В.С. и др. Клиника и диагностика эндокринных нарушений. Учебное пособие. М., Триада; 2005.
4. Марова Е.И. Нейроэндокринология: клинические очерки. Ярославль, Диа-

5. Granberg D., Sundin A., Janson E.T. et al. Octreoscan in patients with bronchial carcinoid tumours. Clin Endocrinol (Oxf) 2003;59 (6):793–9.
6. Lindsay J.R., Nieman L.K. Differential diagnosis and imaging in Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am. 2005;34(2):403–21.
7. Phlipponneau M., Nocaudie M., Epelbaum J. et al. Somatostatin analogs for the localization and preoperative treatment of an adrenocorticotropin-secreting bronchial carcinoid tumor. J Clin

8. Vassiliadi D., Tsagarakis S., Thalassinou N. Ectopic Cushing's Syndrome. In: Adrenal Glands. Diagnostic Aspects and Surgical Therapy. D. Linos, J.A. van Heerden (Eds). Berlin, Springer; 2005. p. 75–86.
9. Vignati F., Loli P. Additive effect of ketoconazole and octreotide in the treatment of severe adrenocorticotropin-dependent hypercortisolism. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:2885–90.