

АКТГ-эктопический синдром циклического течения; нейроэндокринная опухоль червеобразного отростка

И.А. ВОРОНКОВА, к.м.н. С.Д. АРАПОВА*, проф. Е.И. МАРОВА, проф. Н.С. КУЗНЕЦОВ, проф. А.Ю. АБРОСИМОВ, проф. Л.Я. РОЖИНСКАЯ

ACTH-ectopic syndrome with the cyclic clinical course; the cecal neuroendocrine tumour

I.A. VORONKOVA, S.D. ARAPOVA, E.I. MAROVA, N.S. KUZNETSOV, A.YU. ABROSIMOV, L.YA. ROZHINSKAYA

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава РФ, Москва.

Описан редкий случай АКТГ-эктопического синдрома с циклическим течением и локализацией первичного очага в аппендиксе у пациентки 24 лет, история заболевания прослежена в течение 6 лет.

Ключевые слова: АКТГ-эктопический синдром, циклический синдром Кушинга, нейроэндокринная опухоль аппендикса.

The authors report a rare case of ACTH-ectopic syndrome with the cyclic clinical course and localization of the primary neoplasm in the cecum of the 24-year old woman followed up for 6 years.

Key words: ACTH-ectopic syndrome, cyclic Cushing's syndrome, cecal neuroendocrine tumour.

АКТГ-эктопический синдром (АКТГ-ЭС) — нечасто встречаемое заболевание; на его долю в структуре эндогенного гиперкортицизма (распространенность от 2 до 10 новых случаев на 1 млн населения в год), по данным разных авторов [1–7], приходится от 12 до 20%.

Циклический синдром Кушинга (ЦСК) — еще более редкая патология, которая характеризуется неоднократными эпизодами повышения уровня кортизола, чередующимися с периодами нормальной его секреции. Частота этого заболевания неизвестна, так как его легко пропустить. Чтобы достоверно установить диагноз ЦСК, должны быть лабораторно зафиксированы три пика и два спада секреции кортизола [8]. По данным J. Meinardi и соавт. [9], среди причин ЦСК в 54% случаев является кортикотропинома гипофиза, в 26% — новообразование с эктопической гиперсекрецией АКТГ и примерно в 11% — опухоль надпочечников. В 9% случаев первичный очаг установить не удается. Те же исследователи [9] показали, что в структуре АКТГ-ЭС циклического течения первое место занимает карциноид тимуса, второе место — бронхиальный карциноид, далее с равной частотой следуют карциноид поджелудочной железы, почек, желудка, феохромоцитомы.

В литературе [10, 11] описано несколько случаев АКТГ-ЭС, причиной которого являлась нейроэндо-

кринная опухоль (НЭО) аппендикса, но мы не нашли ни одного случая циклического течения гиперкортицизма с локализацией НЭО в червеобразном отростке.

Описание случая

У молодой женщины в течение 6 лет отмечались периодически возникающие признаки гиперкортицизма (увеличение массы тела, матронизм, акне, выпадение волос на голове, широкие багровые стрии на боковых поверхностях живота, груди (**рис. 1**). Данные симптомы впервые возникли у пациентки в возрасте 19 лет во время первой беременности, которую не удалось сохранить (на сроке 20 нед произошла внутриутробная гибель плода).

По данным лабораторных исследований был установлен АКТГ-ЭС циклического течения. Уровни АКТГ изменялись в пределах 34,0–299,0 пг/мл (норма 7,0–66,0), кортизола сыворотки 457,0–1590,0 нмоль/л (норма 123,0–626,0). Содержание свободного кортизола в моче колебалось в пределах 94,0–1700 нмоль/сут (норма 59,2–413,0), а в слюне (вечер) от 0,8 до 1026 нмоль/л (норма 0,6–3,3).

Продолжительность циклов гиперкортицизма варьировала от 2 до 11 мес, с промежутками нормальной секреции кортизола от 2 нед до 3 лет. Во время циклов гиперкортицизма развивалась характерная клиническая картина, а также тяжелая гипо-

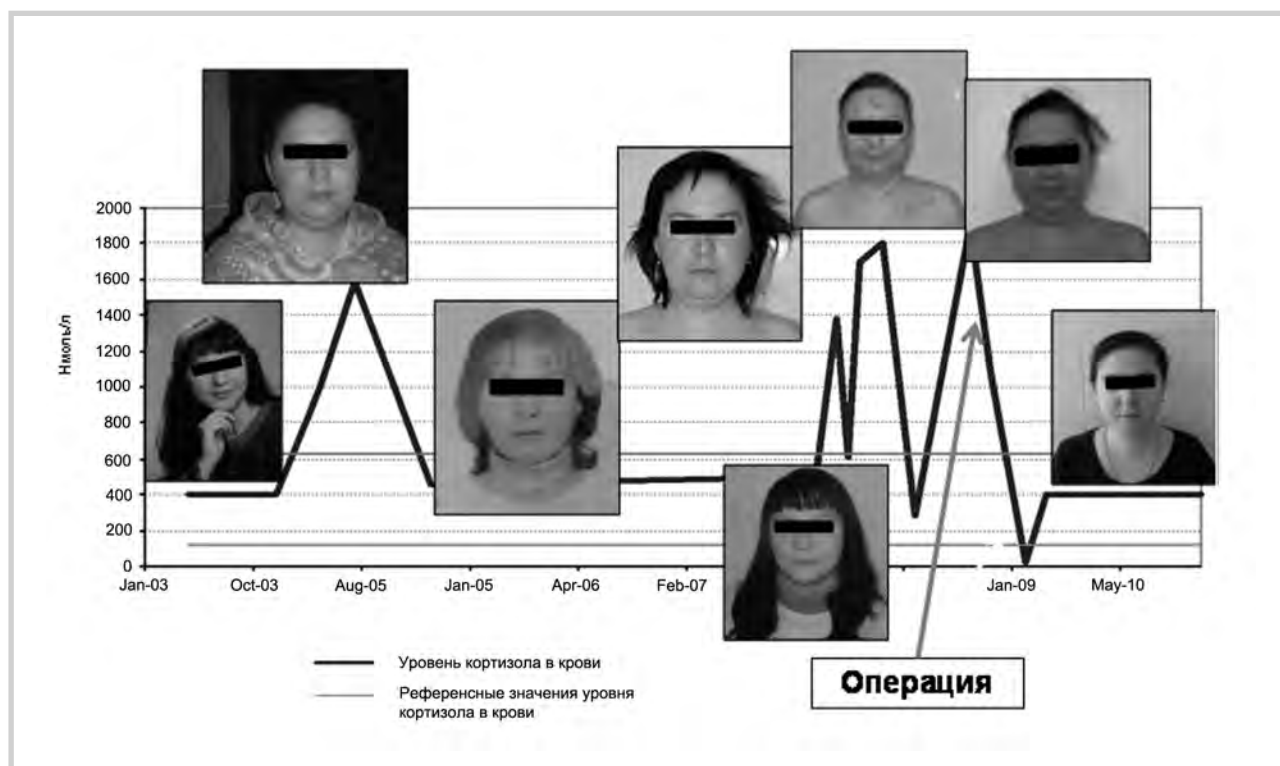


Рис. 1. Динамика уровня кортизола и изменения внешности пациентки в течение 7 лет.

калиемия (1,9 ммоль/л; норма 3,6—5,3 ммоль/л) и стероидный диабет (гликемия в пределах 10—20 ммоль/л).

Отрицательные малая и большие пробы с дексаметазоном, проводимые во время циклов гиперпродукции кортизола, а также отсутствие патологии по данным МРТ гипофиза с контрастированием позволили заподозрить АКТГ-ЭС. Данный диагноз был подтвержден в ходе селективного забора крови из нижних каменных синусов со стимуляцией десмопрессином (в ходе пробы градиент центр/периферия как до, так и после стимуляции не превысил 2).

Уровень хромогранина А был незначительно увеличен — 186,1 нг/мл (норма 0,0—100,0), а 5-гидроксииндолуксусной кислоты находился в пределах нормы — 39 мкмоль/сут (норма 0,0—53,0).

Длительный поиск источника гиперсекреции АКТГ при проведении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов брюшной полости с контрастированием выявил бластоматозное образование с бугристыми контурами, размером 2,5×2,5×4,7 см, в илеоцекальном углу (плотность до контрастирования 54Н), интенсивно накапливающее контрастное вещество в артериальную фазу (120Н). Также выделялись 2 лимфатических узла, накапливающих контрастное вещество (паракавальный размером 6,7×11,6 мм и каво-аортальный размером 6,9×13,0 мм) на уровне L3 (рис. 2).

Таким образом, был установлен диагноз «АКТГ-ЭС, циклического течения; образование толстого



Рис. 2. МСКТ органов брюшной полости с контрастированием.

Стрелкой помечены очаги интенсивного накопления контрастного вещества тканью НЭО.

а — фронтальный срез, б — аксиальный срез, в — сагиттальный срез.

кишечника в области илеоцекального угла» и рекомендовано оперативное лечение. Была выполнена

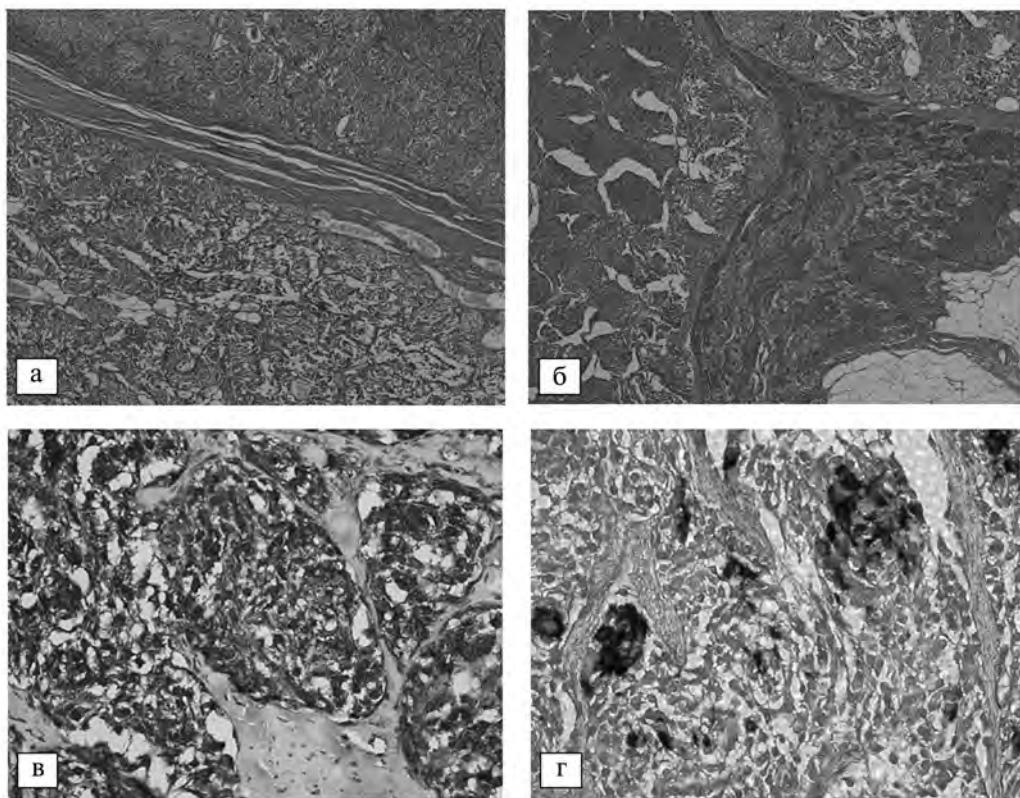


Рис. 3. Морфологическое исследование постоперационного материала.

а — ткань НЭО червеобразного отростка, G2, прорастающей все слои аппендикса с вращением в жировую ткань брыжейки. $\times 10$ (окраска гематоксилином и эозином); б — метастаз НЭО аппендикса, G2 в лимфатический узел брыжейки. $\times 10$ (окраска гематоксилином и эозином); в — непряная иммунопероксидазная реакция с антителами к хромогранину А. $\times 20$; г — непряная иммунопероксидазная реакция с антителами к АКТГ. $\times 20$.

правосторонняя гемиколэктомия с опухолью, лимфаденэктомии по ходу брыжеечных сосудов.

При гистологическом исследовании удаленных тканей (слепая кишка с аппендиксом, восходящий отдел толстой кишки и брыжейка) установлен диагноз «высокодифференцированная НЭО червеобразного отростка, G2—G3 (ВОЗ, 2010), прорастающая все слои аппендикса, врастающая в жировую ткань брыжейки, с наличием множества опухолевых элементов в просветах лимфатических сосудов брыжейки». Опухоль прорастала по подслизистому слою до начальных отделов слепой кишки. В лимфатических узлах брыжейки были обнаружены метастазы аналогичного строения (рис. 3, а, б).

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) НЭО аппендикса показало, что данное новообразование не только интенсивно экспрессирует маркер нейроэндокринной дифференцировки хромогранин А, но и имеет очаговую экспрессию АКТГ, гормона роста пролактина и высокий индекс метки пролиферации Ki-67, равный 18,7% (см. рис. 3, в, г). Экспрессии рецепторов соматостатина 2-го подтипа

выявлено не было. С рецепторами соматостатина 5-го подтипа имела слабая реакция.

В послеоперационном периоде у пациентки развились клинические признаки надпочечниковой недостаточности, подтвержденные лабораторно, что потребовало заместительной терапии (кортеф 30 мг/сут).

В дальнейшем в течение 3 лет имела место ремиссия заболевания.

Обсуждение

Данные лабораторных исследований при циклическом и классическом гиперкортицизме очень схожи. Однако следует помнить, что у пациентов с ЦСК результаты диагностических тестов, таких как большая дексаметазоновая и проба с десмопрессином, являются сомнительными, поскольку зависят от фазы заболевания [9]. Учитывая цикличность течения и трудности диагностики, в данной ситуации желательно проведение селективного забора крови из нижних каменистых синусов с определением

уровня АКТГ в ходе пробы с десмопрессином, как наиболее чувствительного метода дифференциальной диагностики БИК и АКТГ-эктопии. Чувствительность данного метода составляет 96%, специфичность — 100% [12].

Общие нейроэндокринные маркеры могут быть полезны, однако результаты данных тестов имеют лишь вспомогательное значение ввиду низкой их чувствительности. В описываемом случае уровень хромогранина А был повышен до 186,1 нг/мл (норма 0,0—100,0). Чувствительность и специфичность метода его определения в плазме при НЭО колеблется от 70 до 100% [6]. Так, уровень хромогранина А является лишь относительно чувствительным маркером (чувствительность около 75%) карциномов легких и еще менее информативен для мелко-клеточного рака легких (около 60%) [13]. Е. Bajetta и соавт. [14] сообщают, что чувствительность данного метода для НЭО ЖКТ составляет 67,9% при специфичности 85,7%. При плановой госпитализации через 6 мес мы повторили исследование данного маркера у пациентки, и его уровень оказался в пределах нормы, что свидетельствует об отсутствии рецидива заболевания.

Содержание 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в моче не превышало физиологической нормы и составляло 39 мкмоль/л/сут, что можно объяснить как циклическим течением гиперкортицизма, так и низкой чувствительностью метода (чувствительность 35,1% при специфичности 100% при изучении данного маркера у 127 пациентов с НЭО ЖКТ [14]).

Следует отметить, что НЭО аппендикса крайне редко (менее чем в 1% случаев) сопровождаются гормональной гиперпродукцией [16].

Гистологическое и иммуногистохимическое исследования свидетельствуют о довольно агрессивном характере опухоли, что является редкостью для НЭО аппендикса [16]; это еще одна особенность данного клинического случая [16]. У нашей пациентки имелись 2 метастаза в лимфатические узлы брыжейки, что также является редким явлением для НЭО аппендикса. Частота метастазирования НЭО

червеобразного отростка в регионарные лимфатические узлы — 28%, отдаленные метастазы — 12% [15].

Еще одной особенностью данного случая, судя по результатам иммуноцитохимического исследования, является одновременная экспрессия опухолью АКТГ, пролактина и гормона роста. Однако клинические данные, указывающие на возможное повышение уровня гормонов, кроме АКТГ, отсутствовали.

По данным американской программы SEER, 5-летняя выживаемость при всех НЭО червеобразного отростка с регионарными метастазами после проведения радикальной гемиколэктомии составляет 78% [15].

В течение 3 лет после операции мы каждые 6 мес исследовали у пациентки уровень АКТГ, значения которого восстановились через 6 мес (что позволило отменить заместительную терапию кортефом) и оставались в пределах референсных значений в течение всего периода послеоперационного наблюдения. Это соответствует результатам хромогранина А после операции и позволяет рассчитывать на хороший прогноз заболевания. Результаты МСКТ органов грудной и брюшной полости, и забрюшинного пространства подтверждают этот вывод. Через 1 год после удаления источника гиперсекреции АКТГ была проведена сцинтиграфия ¹¹¹In-DTPA-октреатидом с целью выявления возможных метастазов, но патологического накопления радиофармпрепарата не отмечалось, что может быть обусловлено как отсутствием метастатического поражения, так и отсутствием рецепторов соматостатиновых рецепторов 2-го и 5-го подтипа [18] в ткани удаленной НЭО.

Участие авторов:

Концепция и дизайн статьи — Е.И. Марова

Сбор и обработка материала — С.Д. Арапова, И.А. Воронкова, Н.С. Кузнецов

Морфологическое исследование — А.Ю. Абросимов, И.А. Воронкова

Написание текста — И.А. Воронкова, С.Д. Арапова

Редактирование — Е.И. Марова, Л.Я. Рожинская

ЛИТЕРАТУРА

1. Арапова С.Д. АКТГ-эктопический синдром. Клиническая нейроэндокринология. М 2011; 95—109.
2. Бритвин Т.А., Калинин А.П. АКТГ-эктопированный синдром. Клин мед 2003; 9: 8—13.
3. Марова Е.И. Синдром эктопической секреции АКТГ. Руководство «Клиническая эндокринология». СПб: ПИТЕР 2002; 388—399.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М 2007; 189—191.
5. Калинин А.П., Майстренко Н.А., Ветшев П.С. Хирургическая эндокринология. СПб: ПИТЕР 2004; 960.
6. Дедов И.И. Диагностика и лечение нейроэндокринных заболеваний. М: Адамант 2003; 56.
7. Kola B., Grossman A.B. Dynamic testing in Cushing's syndrome. Pituitary 2008; 11: 155—162.
8. Марова Е.И., Воронкова Е.И. Циклический синдром Кушинга. Пробл эндокринологии 2010; 4: 44—51.
9. Meinardi J.R., Wolffenbutte B.H.R., Dullaart R.P.F. Cyclic Cushing's syndrome: a clinical challenge. Eur J Endocrinol 2007; 157: 3: 245—254.
10. Dobnig H., Stepan V., Leb G., Wolf G., Buchfelder M., Krejs G.J. Recovery from severe osteoporosis following cure from ectopic

- ACTH syndrome caused by an appendix carcinoid. *J Intern Med* 1996; 239: 4: 365—369.
11. Perakakis N., Laubner K., Keck T., Steffl D., Lausch M., Meyer P.T., Burger D., Csanadi A., Seufert J. Ectopic ACTH-syndrome due to a neuroendocrine tumour of the appendix. *Clin Endocrinol Diabet* 2011; 119: 9: 525—529.
 12. Дедов И.И., Белая Ж.Е., Ситкин И.И. Значение метода селективного забора крови из нижних каменистых синусов в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма. *Пробл эндокринологии* 2009; 55: 6: 35—40.
 13. Gustafsson B.I., Kidd M., Chan A., Malfertheiner M.V., Modlin I.M. Bronchopulmonary Neuroendocrine Tumors. *Cancer* 2008; 113: 1: 5—21.
 14. Bajetta E., Ferrari L., Martinetti A., Celio L., Procopio G., Artale S., Zilembo N., Di Bartolomeo M., Seregni E., Bombardieri E. Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen, and hydroxyindole acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 1999; 1: 86: 5: 858—865.
 15. Yao J.C., Hassan M., Phatt A., Dagohoy C., Leary C., Mares F.E., Abdalla E.K., Fleming J.B., Vauthey J.N., Rashid A., Evans D.B. One Hundred Years After «Carcinoid»: Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35,825 Cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063—3072.
 16. Горбунова В.А., Егорова А.В., Кочаткова А.В. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта. Принципы диагностики и лечения. М 2009; 132—138.
 17. Sundin A., Garske U., Orlefors H. Nuclear imaging of neuroendocrine tumours. *Clin Endocrinol Metabol* 2007; 21: 1: 69—85.