

АКТГ-продуцирующая опухоль редкой локализации

Проф. Н.С. КУЗНЕЦОВ, проф. Е.И. МАРОВА, д.м.н. О.В. РЕМИЗОВ, к.м.н. Н.В. ЛАТКИНА, Е.А. ДОБРЕВА*, к.м.н. В.В. ВОСКОБОЙНИКОВ, В.В. КРЫЛОВ, И.А. ВОРОНКОВА

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава РФ, Москва

Rare localization of an ACTH-producing tumour

N.S. KUZNETSOV, E.I. MAROVA, O.V. REMIZOV, N.V. LATKINA, E.A. DOBREVA, V.V. VOSKOBOINIKOV, V.V. KRYLOV, I.A. VORONKOVA

Federal state budgetary institution «Endocrinological Research Centre», Russian Ministry of Health, Moscow

Чрезвычайная редкость АКТГ-эктопического синдрома, вызванного опухолью слепой кишки, многогранность клинической картины, трудности топической диагностики обуславливают многочисленные диагностические ошибки, приводящие к неэффективному лечению. Описан собственный опыт ведения данной категории больных.

Ключевые слова: АКТГ, синдром Кушинга, слепая кишка, АКТГ-эктопический синдром.

The ultimate rarity of ACTH-ectopic syndrome caused by a caecal tumour, its diversified clinical picture, and difficulty of topical diagnostics are the main causes of many diagnostic errors and the resulting unsuccessful treatment of this condition. The present paper was designed to report 3 our experience with the management of the patients presenting with this pathology.

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

Первое упоминание карциноидной опухоли в тонкой кишке относится к 1831 г., когда R. Laennec описал необычные опухоли, но не смог должным образом изучить их и выявить их происхождение. Позднее карциноидная опухоль была описана в 1888 г. О. Lubarsch, который при аутопсии обнаружил множественные новообразования в дистальном отделе подвздошной кишки у 2 пациентов. Наиболее подробное описание нейроэндокринных опухолей (НЭО) впервые было сделано S. Oberndorfer в сентябре 1907 г. на конференции Немецкого общества патологов [2, 3]. Карциноидные опухоли составляют примерно 2% всех новообразований желудочно-кишечного тракта [4], при этом наиболее частой локализацией являются тонкая кишка (41,8%), прямая кишка (27,4%) и желудок (8,7%) [5]. НЭО встречаются относительно редко: 5,25 случаев на 100 000 населения [6, 7]. Эктопическая секреция адренокортикотропного гормона (АКТГ) лежит в основе 15–20% всех случаев синдрома Кушинга. При этом наиболее частой локализацией опухоли являются легкие (25–40%), поджелудочная железа (8–16%) и тимус (5–16%) [6, 8].

Ранняя диагностика и хирургическое вмешательство — первостепенная задача при АКТГ-эктопическом синдроме; ее решение позволяет избежать осложнений гиперкортицизма и предотвратить метастазирование опухоли.

Описание клинического случая

В ФГБУ ЭНЦ обратилась пациентка Г., 52 лет, с жалобами на изменение внешности, периодическую головную боль, общую слабость, повышение АД максимально до 160/100 мм рт.ст., полноту, отсутствие менструального цикла, избыточный рост волос на лице. Считает себя больной с начала 2011 г., когда стала отмечать изменение внешности, отеки рук и ног, повышение АД, общую слабость, увеличение живота, выпадение волос, боли в поясничном отделе позвоночника, в связи с чем обследовалась в поликлинике по месту жительства. Назначена антигипертензивная терапия с умеренным положительным эффектом. В декабре 2011 г., по данным обследования по месту жительства, уровень кортизола в сыворотке повышен до 718,12 нмоль/л; заподозрена болезнь Иценко—Кушинга. В январе 2012 г. при обследовании в эндокринологическом отделении ОКБ №1 Волгограда уровень кортизола составлял до 855 нмоль/л; малая дексаметазоновая проба отрицательна. МРТ головного мозга и забрюшинного пространства патологических изменений гипофиза и надпочечников не выявила. В марте 2012 г. пациентка обратилась в ФГБУ «Эндокринологический научный центр».

При поступлении: рост 165 см, масса тела 63 кг, ИМТ 23,14 кг/м². Общее состояние удовлетворительное, отмечается истончение кожных покровов,

гиперпигментация локтей, выраженная гиперемия в области «декольте», «ливидо ретикулярис» в области нижних конечностей. Перераспределение подкожного жира по абдоминальному типу. Стрий нет. АД 140/110 мм рт.ст., ЧСС 80 уд/мин. На фоне клинических симптомов гиперкортицизма отмечено повышение экскреции кортизола с мочой до 1512 нмоль/сут (референсный интервал 6,8—25,9 нмоль/сут), нарушение ритма АКТГ: утром — 41,7 пг/мл (7—66), вечером — 81,8 пг/мл (0—30), и кортизола: утром — 867,1 нмоль/л (46—270), вечером — 1196 нмоль/л (46—270). Также отмечалось повышение уровня 5-оксииндолуксусной кислоты в суточной моче до 97 мкмоль/сут (0—53). По данным МРТ головного мозга, размеры гипофиза: вертикальный — 5 мм, поперечный — 17 мм, переднезадний — 11 мм. Структура аденогипофиза неоднородна, воронка расположена по средней линии. Гипофиз накапливает контрастное вещество неоднородно, зон патологического накопления контраста не выявлено. Данных за наличие аденомы гипофиза не получено. Имеются МР-признаки энцефалопатии, умеренной наружной гидроцефалии.

При колоноскопии в куполе слепой кишки в районе баугиневой заслонки определено опухолевидное образование диаметром около 3 см, плотное с неровными контурами и прорастанием в подвздошную кишку. В области восходящей кишки обнаружен полип 0,5 см на ножке.

По данным МСКТ брюшной полости и забрюшинного пространства (рис. 1), печень не увеличена, контур ровный. Плотность: 53 НУ. Вне- и внутрипеченочные протоки не расширены. В V сегменте видна одиночная киста диаметром 18 мм. В различных сегментах печени визуализируются очаги диаметром до 2,2 см. Воротная вена не расширена. Правый надпочечник типично расположен, в нем имеется округлое образование с четкими и ровными контурами однородной структуры (плотность 10 Н) и размером 1,6×1,7×1,8 см. Левый надпочечник также типично расположен, и в нем выявляется округлой формы образование с четкими и ровными контурами, однородной структуры (плотность 9 Н) и размером 1,4×1,5×1,5 см. Левая и правая почки типично расположены, обычной формы и величины. В правой почке одиночные очажки диаметром до 2,0 мм; в нижнем ее полюсе визуализируется микроангиомиолипома размером 10,0×10,0 мм. В области червеобразного отростка визуализируется солидной структуры новообразование, с участком кальцификации, интенсивно накапливающее контрастное вещество. Размер новообразования — 1,6×3,1×6,5 см. Видна также периневральная киста на уровне S 2 диаметром 2,0 см.

При рентгенденситометрии отмечалось снижение костной плотности в поясничных позвонках до —3 по T-критерию.

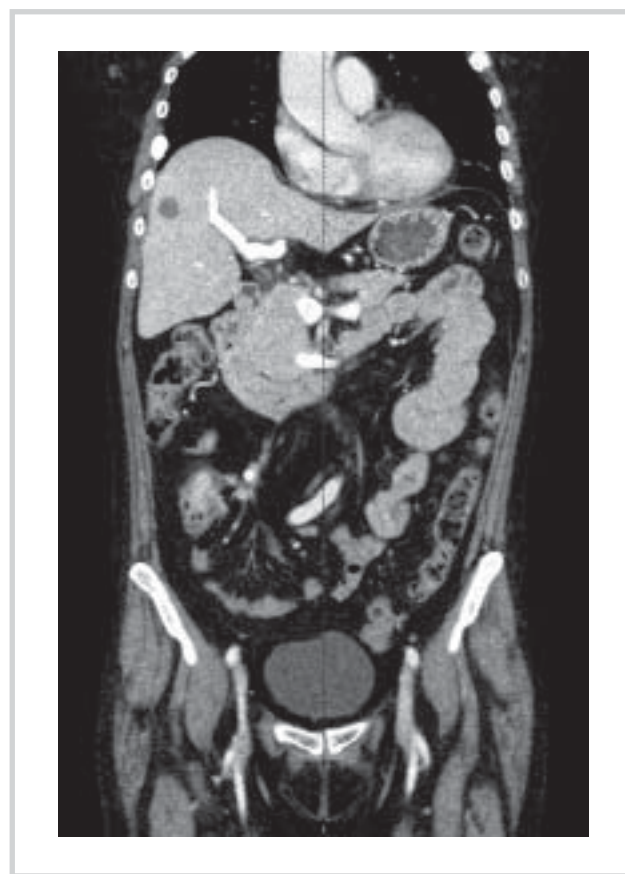


Рис. 1. МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Объемное образование слепой кишки.

Таким образом, у пациентки обнаружен тяжелый гиперкортицизм и опухоль слепой и подвздошной кишки, что позволило поставить диагноз — АКТ-эктопический синдром с локализацией опухоли в области толстой кишки с метастазами.

25.04.12 выполнена правосторонняя гемиколэктомия с формированием илеотрансверзоанастомоза «бок в бок».

Гистологическое исследование слепой и подвздошной кишки с брыжейкой обнаружило нейроэндокринную карциному слепой кишки с прорастанием всех ее слоев, врастанием в бургиниеву заслонку, брыжейку толстой кишки и наличием 4 метастазов в регионарных лимфатических узлах брыжейки. При иммуногистохимическом исследовании НЭО слепой кишки (рис. 2) выявлена интенсивная экспрессия хромогранина А, синаптофизина, АКТГ и серотонина. Причем в опухоли наблюдалось 2 типа клеток: экспрессирующих серотонин, АКТГ. Экспрессии других гормонов (КРГ, СТГ, ПРЛ, ЛГ, ФСГ, кальцитонин) не отмечено. Несмотря на агрессивное поведение опухоли, индекс Ki-67 был равен 0. Поэтому в данном случае мы не указываем степень злокачественности НЭО.

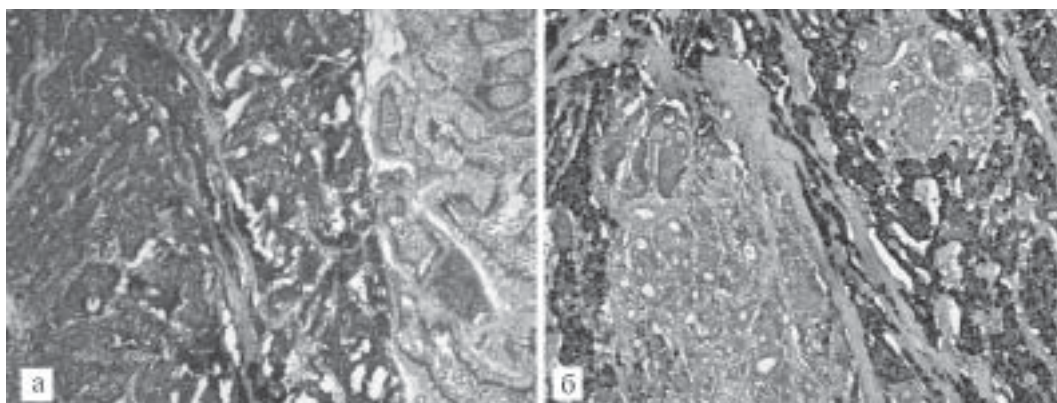


Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование с антителами к серотонину (а) и АКТГ (б), $\times 10$.

В послеоперационном периоде состояние пациентки оставалось стабильным; уровень АКТГ снизился до 1,0 пг/мл; в связи с развитием вторичной надпочечниковой недостаточности начата заместительная терапия (кортеф — 10 мг утром, 10 мг в обед; преднизолон — 2,5 мг в 21.00). Отмечалось уменьшение слабости, гиперемии кожных покровов и пастозности лица.

В дальнейшем, на фоне приема глюкокортикоидов, гемодинамические показатели стабильны (АД 120/70—140/80 мм рт.ст., ЧСС 66—76 уд/мин). Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение эндокринолога по месту жительства.

Обсуждение

Карциноидные опухоли слепой кишки встречаются нечасто (3,47% от всех НЭО ЖКТ) [9]; их распространенность (по данным рутинной аппендэктомии) составляет 0,3%, тогда как новообразования слепой кишки, продуцирующие АКТГ, выявляются в единичных случаях [10]. В литературе описано не более 10 случаев обнаружения у больного АКТГ-эктопической опухоли указанной локализации и столько же работ с локализацией опухоли в ободочной кишке [10—15].

Ежегодная выявляемость НЭО червеобразного отростка и слепой кишки составляет 0,05 на 100 000 населения. Необходимо отметить, что за последние 25 лет этот показатель заметно сократился, ранее он колебался от 0,14 до 0,79. Уменьшение количества случайных аппендэктомий и аутопсий, выполняемых в последнее время, может объяснить низкий уровень диагностирования опухолей данной лока-

лизации, которые, как правило, имеют доброкачественное и бессимптомное течение. Для ободочной кишки частота выявляемости НЭО составляет 0,15 на 100 000 в год, для прямой кишки — 0,35 [4]. Интересно, что опухоли других локализаций в настоящее время выявляются гораздо чаще, что связано с совершенствованием инструментальной диагностики [16].

Диагностика и определение локализации очага эктопической секреции АКТГ зачастую затруднительны [6, 8]. Наиболее сложной задачей при АКТГ-зависимом синдроме Кушинга является дифференциальная диагностика между кортикотропиномой и эктопической опухолью, продуцирующей АКТГ. Данная проблема требует проведения целого спектра диагностических исследований: как биохимических, так и рентгенологических [17]. В описанном случае, несмотря на отсутствие аденомы гипофиза (по данным МРТ), а также отрицательную пробу с 1 мг дексаметазона, врачи по месту жительства длительное время диагностировали болезнь Иценко—Кушинга; потребовалось больше 1 года для постановки правильного диагноза специалистами ФГБУ ЭНЦ.

Проводя дифференциальную диагностику АКТГ-зависимого гиперкортицизма, нельзя не учитывать невысокую чувствительность и специфичность большого дексаметазонового теста (60%) [18]. Относительно небольшие размеры кортикотропином (в среднем 5—6 мм, встречаются микроаденомы менее 3 мм) делают их выявление с помощью методов лучевой диагностики чрезвычайно сложным [19]. Кроме того, у пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом при эктопической секреции КРГ в редких случаях может иметь место вторичная аденома

гипофиза [20]. В то же время в 12—15% случаев АКТГ-продуцирующая опухоль так и остается найденной [10].

Размеры НЭО червеобразного отростка и слепой кишки в среднем составляют 0,5—1,0 см. Как правило, заболевание протекает бессимптомно; опухоль не прорастает в сосуды, периневральный рост отсутствует. Частота метастазов при этом составляет 20—30%. Известно, что размеры опухоли и инфильтрация локальных лимфатических узлов является одним из важнейших прогностических факторов [18]. При увеличении размеров новообразования до 1—2 см возникают клинические симптомы [19] и возрастает вероятность метастазирования в лимфатические узлы и печень до 60—80% и 20% соответственно [21—23]. Около 2% новообразований червеобразного отростка и слепой кишки имеют размеры более 2,0 см, при этом частота метастазирования в лимфатические узлы и печень достигает до 80% и 40—50% соответственно [20]. У нашей пациентки размер опухоли составил 3,0 см, новообразование распространялось в терминальный отдел подвздошной кишки и характеризовалось наличием метастазов в 4 лимфатических узлах брыжейки толстой кишки.

Помимо стандартных симптомов, характерных для синдрома Кушинга, в ходе обследования нами были выявлены осложнения гиперкортицизма, в частности остеопороз. Это осложнение встречается у 48—90% пациентов с синдромом Кушинга. Восстановление массы костной ткани после оперативного лечения основного заболевания является весьма длительным процессом и может продолжаться 10 лет [11]. В работе Н. Dobnig и соавт. [12] уже через 3 года после оперативного лечения синдрома Кушинга было достигнуто увеличение минеральной плотности костной ткани в поясничной области и шейке бедра (на 79% от дооперационного уровня).

Описанный случай показателен тем, что в ходе обследования не потребовалось использование таких методик, как МРТ, сцинтиграфия и ПЭТ. Опухоль была визуализирована при колоноскопии, а затем — с помощью МСКТ брюшной полости.

До настоящего времени алгоритм диагностического поиска при АКТГ-эктопическом синдроме полностью не определен. Несмотря на очевидные успехи в диагностической визуализации и эндокринологическом тестировании, позволяющие диагностировать АКТГ-эктопический синдром, чрезвычайно трудно выявить локализацию около 15% опухолей обычными методами, такими как КТ и МРТ и также методами с применением радиоактивных изотопов, таких как сцинтиграфия рецепторов соматостатина и ПЭТ. Выбор того или иного метода визуализации зависит от подозрения на ту или иную

опухоль, так как каждый из методов имеет свою специфичность и чувствительность для каждого конкретного новообразования с определенной локализацией [25, 26].

Согласно последним рекомендациям [22], для визуализации опухоли толстой кишки достаточно использования традиционных методов диагностики, таких как колоноскопия. При этом УЗИ и КТ считаются вспомогательными методиками. Часто в случаях, когда первичный очаг уже найден, для определения активности опухолей или выявления метастатических очагов используют сцинтиграфию с октреотидом. Однако сравнительный анализ показал, что последний метод способен визуализировать меньше опухолей, чем КТ, и не все метастазы [23]. Кроме того, сцинтиграфия может давать ложноположительные результаты. Однако с учетом высокой чувствительности данного метода (80%) по отношению к НЭО, он рекомендован в качестве дополнительного у данной категории больных [24].

Прогноз пациентов с новообразованиями червеобразного отростка и слепой кишки относительно благоприятен: 5-летняя выживаемость пациентов с метастазами карциноидной опухоли червеобразного отростка составляет 81% для локальных, 88% для региональных и 31% для отдаленных метастазов и 83% для всех стадий. Соответствующие показатели для ободочной кишки 80, 50, 5 и 60% и для слепой — 91, 49, 32 и 88% [13].

Заключение

Описанный случай демонстрирует важность своевременного определения локализации первичной опухоли и как можно более раннего начала лечения; промедление может привести к метастазированию НЭО и ассоциировано с плохим прогнозом для пациента. Ведение пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом требует системного мультидисциплинарного подхода. Регулярное обследование больного и использование новейших современных диагностических методов позволяет поставить правильный диагноз и вовремя начать лечение. Необходимо направлять таких пациентов в специализированные эндокринологические стационары, в которых есть возможность проведения самых современных диагностических процедур. В перечень необходимых исследований обязательно должно входить МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, сцинтиграфия костей, а также контроль уровня кортизола и АКТГ с интервалами в 6—12 мес. Осуществлять динамический контроль данной группы пациентов необходимо прежде всего с целью своевременного обнаружения возможного рецидива заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bjorn I., Kidd G.M., Chan A., Malfertheiner M.V., Modlin I.M. Bronchopulmonary Neuroendocrine Tumors. *Cancer* 2008; 113: 1: 5–21.
2. Kulke H.M., Mayer R.J. Carcinoid Tumors. *N Engl J Med* 1999; 340: 858–868.
3. Modlin I.M., Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997; 79: 813–829.
4. Wallace S., Ajani J.A., Charnsangavej C. Carcinoid tumors: imaging procedures and interventional radiology. *World J Surg* 1996; 20: 147–156.
5. Modlin I.M., Lye K.D.A., Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumours. *Cancer* 2003; 97: 934–959.
6. Kirshbom P.M., Kherani A.R., Onaitis M.W., Feldman J.M., Tyler D.S. Carcinoids of unknown origin: comparative analysis with foregut, midgut, and hindgut carcinoids. *Surgery* 1998; 124: 1063–1070.
7. Yao J.C., Manal H., 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.
8. Ross R.J.M., Trainer P.J. Endocrine investigation: Cushing’s syndrome. *Clin Endocrinol* 1998; 49: 153–155.
9. Trainer P.J., Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing’s syndrome. *Clin Endocrinol* 1991; 34: 317–330.
10. 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. *Exp Clin Endocrinol Diabet* 2011; 119: 525–529.
11. Dobnig H., Stepan V., Leb G. Recovery from severe osteoporosis following cure from ectopic ACTH syndrome caused by an appendix carcinoid. *J Intern Med* 1996; 239: 365–369.
12. Davies C.J., Joplin J.F., Welbourn R.B. Surgical management of the ectopic ACTH syndrome. *Ann Surg* 1982; 196: 246–258.
13. Воронкова И.А., Арапова С.Д., Кузнецов Н.С., Лейтес Ю.Г., Абросимов А.Ю., Рожинская Л.Я., Марова Е.И. Высокодифференцированная нейроэндокринная карцинома червеобразного отростка с клиническими признаками циклического АКТГ-эктопического синдрома (клинический случай). Клиническая морфология новообразований щитовидных желез: сборник научных трудов, 3-я. М 2010; 22–23.
14. Sehgal R., Mchayleh W., Reider J.A. Adenocarcinoma of Colon Presenting As Cushing’s Syndrome. *J Clin Oncol* 2010; 8: e126–e127.
15. Oberg K., Astrup L., Eriksson B. Guidelines for the Management of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumours (Including Bronchopulmonary and Thymic Neoplasms). Part II-Specific NE Tumour Types. *Acta Oncol* 2004; 43: 626–636.
16. Valo I., Rohmer V., Guyétant S. Cushing’s Syndrome Caused by a Well-Differentiated Ileal Neuroendocrine Carcinoma. *Endocrine Pathol* 2000; 11: 359–364.
17. Vilar L., Naves L.A., Freitas Mda C. Endogenous Cushing’s syndrome: clinical and laboratorial features in 73 cases. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007; 51: 566–574.
18. Lindsay J.R., Nieman L.K. Differential diagnosis and imaging in Cushing’s syndrome. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 2005; 34: 403–421.
19. Ремизов О.В. Рентгеновская томография надпочечников у больных при гиперкортицизме. Нейроэндокринология. В кн.: Болезнь Иценко—Кушинга. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М 2011; 128–136.
20. Mullen J.T., Savarese D.M. Carcinoid tumors of the appendix: A population-based study. *J Surg Oncol* 2011; 104: 41–44.
21. Capella C., Heitz P.U., Höfler H., Solcia E., Klöppel G. Revised classification of neuroendocrine tumors of the lung, pancreas and gut. *Digestion* 1994; 55: 11–23.
22. Horton K.M., Kamel I., Hofmann L., Fishman E.K. Carcinoid Tumors of the Small Bowel: A Multitechnique Imaging Approach. *AJR* 2004; 182: 559–567.
23. Manning P.J., Evans M.C., Reid I.R. Normal bone mineral densit following cure of Cushing’s syndrome. *Clin Endocrinol* 1992; 36: 229–234.
24. Beuschlein F., Hammer G.D. Ectopic pro-opiomelanocortin syndrome. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 2002; 31: 191–234.
25. Tabarin A., Valli N., Chanson P. Usefulness of somatostatin receptor scintigraphy in patients with occult ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J Clin Endocrinol Metabol* 1999; 84: 1193–1202.
26. Boudreaux J.P., Klimstra D.S., Hassan M.M. The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum. *Pancreas* 2010; 39: 753–766.