

## АКТГ-эктопированный синдром у пациентки с локализацией первичного очага в поджелудочной железе

Проф. Т.В. МОРУГОВА<sup>1</sup>, к.м.н. О.Ю. ИБРАГИМОВА<sup>2\*</sup>, И.В. АРТАМОНОВА<sup>2</sup>, Ж.Р. БАЛХИЯРОВА<sup>2</sup>, М.Ю. КАЛИНИНА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия; <sup>2</sup>ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница №21», Уфа, Россия

**Описан редкий клинический случай АКТГ-эктопированного синдрома с локализацией первичного очага в поджелудочной железе.**

*Ключевые слова:* АКТГ-эктопированный синдром, нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы.

## ACTH-ectopic syndrome in the patient with the primary site localized in the pancreas

T.V. MORUGOVA, O.YU. IBRAGIMOVA, I.V. ARTAMONOVA, ZH.R. BALKHIYAROVA, M.YU. KALININA

<sup>1</sup>State budgetary educational institution of additional professional education «Bashkir State Medical University», Russian Ministry of Health, Ufa, Russia; <sup>2</sup>State budgetary health facility of Republic of Bashkortostan, «City Clinical Hospital No2», Ufa, Russia

**ACTH-ectopic syndrome in the patient with the primary site localized in the pancreas. A rare clinical case of ACTH-ectopic syndrome in the patient with the primary site localized in the pancreas is described.**

*Keywords:* ACTH-ectopic syndrome, neuroendocrine tumour of the pancreas.

На долю АКТГ-эктопированного синдрома приходится 15–20% случаев эндогенного гиперкортицизма, этот синдром является одним из наиболее сложных в диагностическом и лечебном плане вариантов эндогенного гиперкортицизма. Его развитие связано с внегипофизарными опухолями различного генеза и локализации, продуцирующими адренокортикотропный гормон (АКТГ) или реже — кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ). В подавляющем большинстве случаев источником эктопической продукции АКТГ являются карциноидные опухоли бронхов (36–44%), овсяноклеточный рак легких (18–20%), медулярный рак щитовидной железы (3–7%), феохромоцитома (9–23%). Гораздо реже встречаются опухоли других локализаций: поджелудочная железа, тимус, кишечник, пищевод, желудок [1]. У пациентов быстро развиваются артериальная гипертензия, ожирение, остеопороз, нарушение углеводного обмена и т.д., ведущие за собой множество опасных осложнений. Именно поэтому своевременная диагностика и лечение гиперкортицизма являются важной и актуальной задачей [2].

### Описание случая

Пациентка Г., 38 лет, поступила в ГБУЗ РБ ГКБ №21 Уфы с жалобами на появление отеков на лице и ногах, увеличение объема живота, прибавку массы тела, чувство тяжести и слабости в ногах, одышку,

сердцебиение, выраженную потливость, головокружение и головные боли распирающего характера, повышение артериального давления до 160/100 мм рт.ст., боль в области поясницы, сухость во рту и постоянную жажду.

Считает себя больной примерно 6 мес, когда появились отеки на лице и верхней части туловища. Обращалась к врачу, состояние было расценено как аллергическая реакция, проводилось лечение в условиях аллергологического отделения, без значимого эффекта. На тот момент отклонений в электролитном составе крови и углеводном обмене не выявлено. После выписки появились отеки на ногах, оволосение лица по мужскому типу, жажда, частое мочеиспускание. Тогда же было проведено УЗИ брюшной полости и в проекции головки поджелудочной железы выявлено образование с нечеткими контурами 67×48 мм, конкремент 6 мм в нижнем полюсе левой почки. Затем была выполнена компьютерная томография (КТ) брюшной полости без контрастирования, подтвердилось увеличение головки поджелудочной железы до 45×62×67 мм; структурные изменения за счет гиподенсивных включений, признаки хронического калькулезного холецистита. При лабораторном исследовании была выявлена гипергликемия, в связи с чем пациентка обратилась к эндокринологу и была направлена на

стационарное лечение в отделение эндокринологии ГБУЗ РБ ГКБ №21 Уфы.

#### **Объективные данные**

Рост 158 см. Масса тела 68 кг. ИМТ 27 кг/м<sup>2</sup>. Избыточное питание. Телосложение — гиперстеническое. Кожа сухая, чистая. Усиленный рост волос над верхней губой, на конечностях. Единичные жесткие волосы в области подбородка, вокруг сосков, по белой линии живота. Подкожная жировая клетчатка распределена преимущественно по абдоминальному типу. Щитовидная железа не увеличена, мягкая, эластичная. Клинически — эутиреоз. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания 18 в 1 мин. Тоны сердца ритмичные, приглушены. АД 150/100 мм рт.ст. Пульс 88 в 1 мин. Язык сухой, обложен белым налетом. Живот увеличен в объеме за счет подкожного жирового слоя, мягкий, безболезненный. Пальпируется край печени у правого реберного края. Лицо лунообразное, пастозное, рубезощек. Умеренные отеки голеней и стоп. Очаговой неврологической симптоматики нет.

#### **Данные лабораторно-инструментальных методов исследования**

*Общий анализ крови:* эр.  $3,73 \cdot 10^{12}/л$ , цв. пок. 0,81, Нб 99 г/л, л.  $8,2 \cdot 10^9/л$ . Лейкоформула: п. 3%, с. 64%, лимф. 25%, мон. 8%, СОЭ 24 мм/ч.

*Биохимический анализ крови:* общий белок 59 г/л, альбумин 35 г/л, креатинин 62,5 мкмоль/л, мочевины 6,4 ммоль/л, холестерин 4,97 ммоль/л, билирубин общий 5,1 мкмоль/л, калий 1,6 ммоль/л, натрий 144 ммоль/л, АЛТ 61 ед/л, АСТ 30 ед/л, кальций 2,25 ммоль/л, фосфор 0,85 ммоль/л, глюкоза 15,0 ммоль/л.

Наличие анемии, гипопротеинемии, выраженной гипокалиемии в сочетании с гипергликемией, учитывая анамнез и клинику, нацелили на поиск АКТГ-эктопированного синдрома, для которого характерно более резкое и труднокорректируемое снижение уровня калия в крови, чем при кортикотропинах.

На фоне интенсифицированной инсулинотерапии углеводный обмен тоже с трудом поддавался компенсации.

#### *Гликемический профиль в динамике:*

На 3-й день инсулинотерапии: 7,4—9,6 — 12,4—15,0 ммоль/л.

На фоне лечения: 4,3—5,4 — 9,7—6,6 ммоль/л.

*Гормоны крови:* ТТГ 1,7 мкМЕ/мл, Т4 св. 6,2 пмоль/л, АТТПО 938 Ед/мл, ФСГ 3,5 мМЕ/мл, ЛГ 2,5 мМЕ/мл, эстрадиол 30,0 пг/мл, АКТГ 516 пг/мл.

*Суточный ритм кортизола:* в 7.00 — 2200 нмоль/л, в 14.00 — 2550 нмоль/л, в 22.00 — 2330 нмоль/л (нарушение ритма продукции кортизола, гиперкортизолемиа).

*Малая дексаметазоновая проба* с 1 мг дексаметазона отрицательна (нет подавления уровня кортизола, кортизол крови до пробы — 2200 нмоль/л, на фоне пробы — 1950 нмоль/л).

*Большая дексаметазоновая проба* с 8 мг дексаметазона — отрицательная (нет подавления уровня кортизола: кортизол в крови до пробы — 2200 нмоль/л, на фоне пробы — 2100 нмоль/л)

*В моче:* гликозурия (сахар 3+), микроальбуминурия (0,03 г/л).

*ЭКГ:* синусовая тахикардия с ЧСС 81 в 1 мин. ЭОС горизонтальная. Гипертрофия левого желудочка. Признаки гипокалиемии.

Крайне странным явилось сохранение синусового ритма при столь выраженном электролитном дисбалансе.

*Рентгенография поясничного отдела позвоночника:* признаки остеохондроза и остеопороза нижнего грудного и поясничного отделов позвоночника.

*Остеоденситометрия:* умеренная остеопения в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости.

Наличие остеопороза и остеопении характерно для гиперкортицизма.

*КТ:* поджелудочная железа увеличена в области головки тела, размером до 52,0 мм, неоднородна за счет гиподенсивных включений, контуры четкие, неровные. КТ-признаки хронического калькулезного холецистита, диффузной гиперплазии обоих надпочечников.

*МРТ головного мозга:* патологии гипофиза не обнаружено.

*УЗИ:* объемное образование головки поджелудочной железы.

*Заключение хирурга:* бластома головки поджелудочной железы? В оперативном лечении отказано. Рекомендована консультация онколога.

*Заключение онколога:* онкологическая патология сомнительна. В связи с яркой клиникой гиперкортицизма возможность эктопированной продукции гормонов опухолью поджелудочной железы отвергнута. Рекомендовано лечение у эндокринолога.

Пациентка неоднократно была консультирована и осмотрена сотрудниками кафедры эндокринологии БГМУ, которые были согласны с нашим суждением.

Несмотря на отрицание онкологом наличия опухоли поджелудочной железы, нами с учетом анамнеза, объективных и клинико-диагностических данных [3, 4] был выставлен диагноз: АКТГ-эктопированный синдром с локализацией первичного очага в поджелудочной железе (эндокринная опухоль поджелудочной железы). Осложнения: стероидный сахарный диабет, вторичная гипокалиемия, гипопротеинемия, остеопенический синдром, стероидная кардиомиопатия, артериальная гипертензия 2-й стадии.

Назначены ингибиторы стероидогенеза, гипотензивная терапия, препараты калия, инсулинотерапия по интенсифицированной схеме. Следует особо подчеркнуть крайнюю сложность коррекции гипокалиемии, гипопроteinемии и, как следствие, отеочного синдрома.

Для определения дальнейшей тактики лечения больная была направлена в ЭНЦ, где в результате дообследования диагноз был подтвержден.

Для уточнения диагноза была проведена биопсия опухоли поджелудочной железы. В биоптате — опухоль из мономорфных клеток с округлыми и овальными центрально расположенными ядрами, преимущественно солидного строения с участками, формирующими розеткоподобные и псевдожелезистые структуры; в строме отмечаются полнокровные сосуды микроциркуляторного русла, единичные фигуры митозов, гистологическая картина эндокринной опухоли. Выявлена диффузная экспрессия NSE, CD 56, синаптофизина, уровень пролиферативной активности Ki-67 — 7%, негативная экспрессия CD 57, CK 7, CK 20, хромогранина А (ХрА), АСТГ. Заключение: панкреатическая эндокринная опухоль с низким уровнем пролиферации (G 2), АКТГ-негативная экспрессия.

По рекомендации онколога проведена МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости, в результате которой был выставлен диагноз: АКТГ-эктопированный синдром. Эндогенный гиперкортицизм. Нейроэндокринная опухоль головки — тела поджелудочной железы. T4NxMo (инвазия общей печеночной артерии и мезентерикоportalного венозного ствола), стадия опухолевого процесса — III.

Проведена оценка наиболее часто используемого маркера нейроэндокринных опухолей — ХрА (335,1 Ед/л), обладающего наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. В соответствии с рекомендациями Европейского общества по нейроэндокринным опухолям ХрА является обязательным компонентом биохимического обследования при диагностике, мониторинге и прогнозе данного вида опухолей [4, 5].

После оценки лабораторно-инструментальных данных онкологами опухоль была признана нерезектабельной. Рекомендована эмболизация образования поджелудочной железы с последующей химиотерапией. С целью снижения симптоматики гиперкортицизма выполнена инъекция октреотид-депо 30 мг в/м, продолжена терапия блокаторами стероидогенеза. Продолжена инсулинотерапия по интенсифицированной схеме, гипотензивная и симптоматическая терапия.

## Обсуждение

Описанный случай демонстрирует сложность диагностики и лечения АКТГ-эктопированного синдрома, связанную не столько в постановке диагноза, сколько в определении первичного очага продукции АКТГ. К сожалению, при подтвержденном визуализирующими методами исследования наличия образования в поджелудочной железе, онкологами на местном уровне данный диагноз был отвергнут, что привело к задержке в лечении пациентки. Это подтверждает необходимость междисциплинарного подхода к лечению пациентов с данной патологией [5].

Лечение АКТГ-эктопированного синдрома в большинстве случаев хирургическое: радикальное удаление первичной опухоли является наиболее эффективным методом лечения. Однако радикальная операция не всегда возможна. В таких случаях в лечении могут использоваться природные аналоги длительно действующего соматостатина — октреотид-депо (сандостатин Лар), активирующие рецепторы соматостатина в опухоли. Эффект заключается в подавлении гормональной активности опухоли и ее регрессе, снижении риска метастазирования. В большинстве случаев симптомы заболевания устраняются, рост опухоли стабилизируется. В некоторых случаях удается достичь частичной или полной ремиссии. В связи с невозможностью радикального оперативного лечения подобная тактика была использована у нашей пациентки. Изучаются и эффекты химиотерапевтических препаратов: интерферона, ингибитора ангиогенеза, алкилирующих средств. Возможны также лучевая терапия (наружная, таргетная радионуклидная терапия) и вмешательства, уменьшающие объем опухоли (радиочастотная абляция, химиоэмболизация), что и использовалось в описанном случае.

Несмотря на широкий арсенал современных методов исследования, постановка диагноза АКТГ-эктопированного синдрома весьма сложна. Поэтому изучение вопросов диагностики и лечения данного синдрома представляется чрезвычайно актуальным [6].

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с изложенными в статье данными.**

### Участие авторов:

Концепция и дизайн статьи — Т.В. Моругова

Сбор и обработка материала — И.В. Артамонова, Ж.Р. Балхиярова

Написание текста — И.В. Артамонова, Ж.Р. Балхиярова

Редактирование — О.Ю. Ибрагимова

Лабораторные исследования — М.Ю. Калинина

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кузнецов Н.С., Латкина Н.В., Добрева Е.А. АКТГ-эктопированный синдром: клиника, диагностика, лечение (обзор литературы). *Эндокринная хирургия*. 2012;1:24-25. [Kuznetsov NS, Latkina NV, Dobreva EA. Ectopic ACTH syndrome: clinical picture, diagnosis, treatment. *Endocrine Surgery*. 2012;6(1):24-36.] doi: 10.14341/2306-3513-2012-1-24-36.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. *Эндокринология*. М.; 2007;189-191. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Fadeyev VV. *Endocrinology*. Moscow; 2007.]
3. Kola B, Grossman AV. Dynamic testing in Cushing's syndrome. *Pituitary*. 2007;11(2):155-162. doi: 10.1007/s11102-007-0079-x.
4. Деваль А.В., Комердус И.В. *Нейроэндокринные опухоли в практике врачей различных специальностей. Методическое пособие для врачей*. — М.; 2013. С. 10. [Dreval' AV, Komerdus IV. *Nejroehndokrinnyye opuholi v praktike vrachej razlichnyh special'nostej*. *Clinical Practice Guidelines*. Moscow; 2013.]
5. Дзеранова Л.К., Михайлова Д.С., Рожинская Л.Я. и др. АКТГ-эктопированный синдром у пациентки с карциномой легкого. *Ожирение и метаболизм*. 2009;3:55-57. [Dzهرانova LK, Mikhailova DS, Rozhinskaya L, Pigarova EA, Vorontsov AV, Manchenko OV, et al. ACTH-ectopic syndrome in patient with lung carcinoid. *Obesity and metabolism*. 2009;6(3):54-58.] doi: 10.14341/2071-8713-5246.
6. Марова Е.И., Кокшагина Н.В., Рожинская Л.Я. АКТГ-продуцирующие нейроэндокринные опухоли грудной клетки. *Проблемы эндокринологии*. 2010;56:5:8-14. [Marova EI, Kokshagina NV, Rozhinskaia LI. ACTH-producing neuroendocrine chest wall tumours. *Problemy Endokrinologii*. 2010;56(5):8-14.] doi: 10.14341/probl20105658-14.