

АКТГ-ПРОДУЦИРУЮЩАЯ ФЕОХРОМОЦИТОМА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Проф. Н. С. Кузнецов, проф. Е. И. Марова, канд. мед. наук Н. В. Латкина, Е. А. Добрева,
В. В. Крылов, д-р мед. наук О. В. Ремизов

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения
и социального развития Российской Федерации, г. Москва, Россия**

АКТГ-продуцирующая феохромоцитома — случай, встречающийся крайне редко. Чрезвычайная редкость АКТГ-эктопического синдрома, вызванного феохромоцитомой, многогранность клинической картины обуславливают многочисленные диагностические ошибки, приводящие к неэффективному лечению.

Ключевые слова: АКТГ-эктопический синдром, феохромоцитома.

АКТГ-ПРОДУКУЮЧА ФЕОХРОМОЦИТОМА (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)

Проф. Н. С. Кузнецов, проф. Е. И. Марова,
канд. мед. наук Н. В. Латкина, Е. А. Добрева,
В. В. Крылов, д-р мед. наук О. В. Ремизов

АКТГ-продукуюча феохромоцитома — випадок, який спостерігають у край рідко. Надзвичайна рідкісність АКТГ-ектопічного синдрому, викликаного феохромоцитомою, багатогранність клінічної картини зумовлюють численні діагностичні помилки, що призводять до неефективного лікування.

Ключові слова: АКТГ-ектопічний синдром, феохромоцитома.

ACTH-SECRETING PHEOCHROMOCYTOMA (CASE REPORT)

N. S. Kuznetsov, E. I. Marova,
N. V. Latkina, E. A. Dobreva,
V. V. Krylov, O. V. Remizov

ACTH-secreting pheochromocytomas — it is a rare case. The extreme rarity of ACTP-ectopic syndrome evoked by pheochromocytoma and diversity of clinical finding cause numerous diagnostic errors that lead to inefficient treatment.

Keywords: ectopic ACTH-syndrome, pheochromocytoma.

На сегодняшний день описано 16 случаев выявления феохромоцитомы, секретирующей другие эктопические гормоны, в том числе по одному случаю секреции вазоактивного интестинального полипептида (ВИП), тестостерона, ренина, альдостерона, интерлейкина ИЛ-6, один случай сочетанной секреции кальцитонина и ВИП, два случая эктопической секреции кальцитонина, два случая секреции только кортизола, а также шесть случаев эктопической секреции АКТГ, приведшей к развитию синдрома Кушинга [6].

Несмотря на кажущуюся изученность проблемы, наличие большого количества руководств, посвященных диагностике и лечению феохромоцитом, относительная редкость заболевания и многогранность клинической картины обуславливают многочисленные диагностические ошибки, приводящие к неэффективному лечению. Считаем целесообразным поделиться собственным опытом ведения данной категории больных — случай эктопической продукции АКТГ у молодой женщины с хромаффинной опухолью надпочечника.

Клинический случай. В клинику обратилась пациентка Б., 49 лет, с жалобами на выраженную общую и мышечную слабость (преимущественно в проксимальных отделах конечностей); изменение внешности (округление и гиперемия лица с гипертрихозом, относительное увеличение объемов талии при похудании конечностей, гиперпигментация кожных покровов), подъемы температуры тела до 37,2–37,5 °С. При этом пациентка отмечала потерю веса (10 кг в течение последних двух месяцев).

Из анамнеза: впервые в октябре 2011 г. возникли эпизоды повышения АД максимально до 220/100 мм рт. ст. («кризовое» течение). Назначена комбинированная антигипертензивная терапия с удовлетворительным клиническим эффектом.

Повышение уровня гликемии с весны 2012 г. до 8–9 ммоль/л, в связи с чем назначался метформин 500 мг/сут.

Самочувствие пациентки оставалось удовлетворительным вплоть до начала сентября 2012 г.,

когда через 2 недели после возвращения из Испании, где пациентка подвергалась значительной инсоляции, в течение нескольких дней появились и начали быстро прогрессировать симптомы: общая и мышечная (преимущественно в мышцах бедер и плеч) слабость, одышка, снижение толерантности к повседневной физической нагрузке, отеки ног до уровня верхней трети голени, потеря веса (примерно 7 кг за один месяц), изменение внешности (округление и гиперемия лица с гипертрихозом, относительное увеличение объема талии при похудании конечностей), диффузная гиперпигментация кожных покровов.

28.09.2012 пациентка планово госпитализирована в стационар. При обследовании выявлена гипокалиемия — 2,31 ммоль/л (3,5–5,3), снижение уровня альбумина до 28 г/л (38–51), повышение гликемии до 15 ммоль/л. Диагностирована генерализованная инфекция вирусом простого герпеса: двусторонний герпетический кератит, лабиально-фасциальный рецидивирующий герпес, двусторонний инфильтративный процесс в легких (вирусная пневмония?). Иницирована противовирусная (валтрекс 1000 мг 2 раза в сутки), антибактериальная (амоксиклав 1000 мг 2 раза в сутки) терапия, терапия аналогами инсулина длительного действия (лантус 28 ЕД/сут). Дефицит калия восполнялся препаратами для в/в введения. Уровень калия при выписке (03.10.2012) 3,45 ммоль/л (3,5–5,0), сохранялся умеренный нейтрофильный лейкоцитоз (лейкоциты $15,3 \times 10^9$ кл/л, нейтрофилы $10,2 \times 10^9$ кл/л).

В ходе обследования уровень кортизола в вечернее время — 1335,0 ммоль/л (46–270), АКТГ утром — 152,0 пг/мл (7,0–66,0).

По данным проведенного МРТ гипофиза нельзя исключить наличие микроаденомы, было рекомендовано повторное проведение исследования с введением контраста. По данным мультирезонансной спиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки объемных образований не выявлено. При выполнении МСКТ органов брюшинного пространства обнаружено объемное образование левого надпочечника (размеры 18×28 мм).

На фоне симптоматической терапии купированы проявления вирусной инфекции. 04.10.2012 пациентка выписана с рекомендациями продолжения инсулинотерапии, антигипертензивной терапии, противовирусной терапии.

08.10.2012 госпитализирована в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ ЭНЦ с целью определения генеза и тактики лечения эндогенного гиперкортицизма.

При поступлении объективно: рост 168 см, вес 57 кг. Общее состояние средней тяжести.

Конституция астеническая. Кожные покровы: диффузно гиперпигментированы, симптом «грязных локтей», множественные петехиальные высыпания на коже, «acne vulgaris», избыточное оволосение по типу усов, бороды, бакенбардов. Подкожная жировая клетчатка развита недостаточно, отмечается тенденция к центральному распределению. Стрий нет. Наблюдалась выраженная мышечная слабость: пациентка с трудом вставала с постели, не могла самостоятельно подниматься по лестнице. Колебания АД на фоне приема ренитека 20 мг/сут, эгилока 50 мг/сут в пределах 130–145/90 мм рт. ст. без тахикардии.

По данным биохимического анализа крови отмечалось снижение уровня калия до 2,3 ммоль/л (08.10.2012); в динамике на фоне перорального приема и парентерального введения препаратов калия — 3,1 ммоль/л (12.10.2012); 3,7 ммоль/л (15.10.2012) (3,5–5,1).

По данным гормонального анализа крови (08.10.2012): кортизол 8:00 — 1488 ммоль/л (123,0–626,0), кортизол 23:00 — 1672 ммоль/л (46–270), АКТГ 8:00 — 178,7 мг/мл (7,0–66,0), АКТГ 23:00 — 179,8 мг/мл (0,0–30,0), пролактин в норме.

Кортизол на фоне подавляющей пробы с 8 мг дексаметазона (17.10.2012): более 1750 ммоль/л (проба отрицательная).

Анализ крови на маркеры нейроэндокринной опухоли (09.10.2012): гастрин-17 — 56,0 пмоль/л (менее 100), серотонин — 12,6 нг/мл (30–200), хромогранин А — 69,3 ЕД/л (2–18). Суточная экскреция 5-оксииндолуксусной кислоты — 63 мкмоль/сут. (до 53).

В связи с декомпенсацией углеводного обмена (гликированный гемоглобин 8,6%), пациентка переведена на интенсифицированную инсулинотерапию (лантус, апидра), на фоне чего показатели гликемии стабилизировались в пределах 5–7 ммоль/л натощак, 7–9 ммоль/л через 2 ч после еды.

По данным МРТ головного мозга с контрастированием (12.10.2012): умеренная диффузная неоднородность структуры аденогипофиза. Данных о наличии микроаденомы гипофиза не получено.

У пациентки с очень быстрым развитием клинической симптоматики тяжелого гиперкортицизма, крайне высокой секрецией кортизола, высокими цифрами и отсутствием ритма секреции АКТГ, наличием гипокалиемии в анамнезе, отрицательным результатом большой пробы с дексаметазоном и отсутствием аденомы гипофиза на МРТ диагностирован АКТГ-эктопический синдром. Проведен поиск источника эктопии с применением различных визуализирующих методов (МСКТ — легких и средостения, брюшной полости и забрюшинного пространства, УЗИ органов брюшной полости

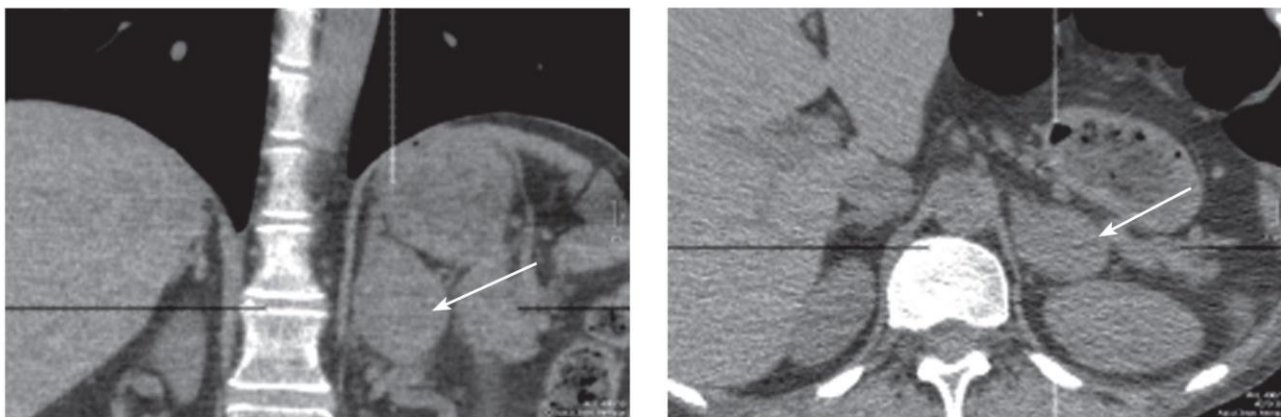


Рис. 1. МСКТ органів брюшної порожнини та забрюшинного простору.
Стрелкою вказано об'ємне утворення лівого надпочечника

и забрюшинного простору, УЗІ щитовидної залози, ЕГДС, колоноскопія). Підтверджено раніше виявлене утворення на лівому надпочечнику (розмірами 2,7 × 3,0 × 4,6 см, щільністю 38 Н) (рис. 1), попередньо розцінене як очаг ектопічної секреції АКТГ. В ході обстеження вирішено було виключити рідку можливість секреції АКТГ хромафінної опухоллю надпочечника, незважаючи на існуючі раніше дані про нормальні рівні адреналіну, норадреналіну в крові. При дослідженні в суточній сечі метанефрину і норметанефрину виявлені високі цифри метилірованих продуктів катехоламінів (норметанефрин — 830 мкг/сут (30–445), метанефрин — 1481 мкг/сут (20–345), що дозволило розцінити виявлену опухоль надпочечника як феохромоцитому з ектопічною продукцією АКТГ. Для підготовки до оперативного втручання було проведено лікування α-адреноблокаторами (кардура 16 мг/сут) для виключення виникнення неуправляємої гемодинаміки при видаленні хромафінної опухолі. Для зниження явищ гіперкортицизму кетоконазол не призначався, так як виявлено суттєве підвищення активності печінкових ферментів, рівень яких довго зберігався підвищеним, незважаючи на проведення гепатопротекторної терапії. Було призначено мифепристон в дозі 400 мг щодня для зниження клінічних проявів гіперкортицизму (прийнято FDA для симптоматичного лікування гіперкортицизму в поєднанні з вторинним діабетом).

Ураховуючи тяжкість стану хворої, наявність об'ємного гормонально-активного утворення високої щільності в лівому надпочечнику, за життєвими показаннями після підготовки α-адреноблокаторами впродовж 2 тижнів, під загальною анестезією проведена лапароскопічна лівастороння адреналектомія. Видалено атрофічний надпочечник, розпластаний на утворенні розміром 3 × 5 см. На розрізі опухоль сіро-вишневого кольору.

В перші післяопераційні доби рівень АКТГ в 8:00 — 1 мг/мл (7,0–66,0), з'явилися ознаки надпочечникової недостаточності (виражена слабкість, нудота, зниження АД до 80/40 мм рт. ст.), купованої препаратами з глюкокортикоїдною активністю, в ранній післяопераційний період з метою підтримання АД в цільовому діапазоні підключені препарати дофаміну. Нормалізувався рівень метилірованих продуктів катехоламінів в суточній сечі. В перший же день після оперативного втручання в зв'язі з тенденцією до гіпоглікемії були скасовані аналоги інсуліну тривалого і ультракороткого дії, на фоні чого рівень глікемії за даними регулярного самоконтролю натощак не перевищував 5,5 ммоль/л, через 2 год після їди не перевищував 7,5 ммоль/л.

За даними гистологічного дослідження видаленого утворення існує феохромоцитома без ознак інвазивного росту, в поєднанні з мікроузловою гіперплазією кори надпочечника (рис. 2).

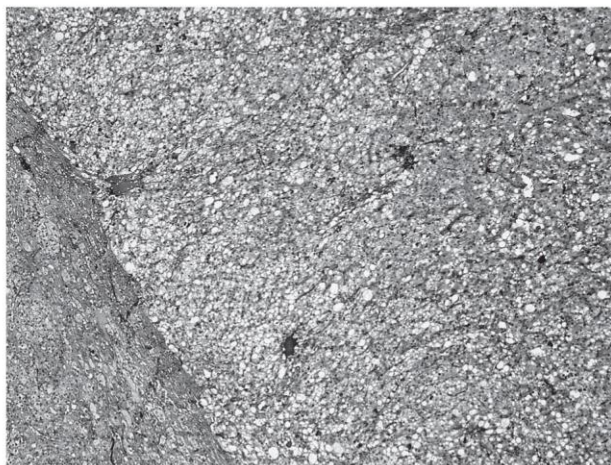


Рис. 2. Мікропрепарат видаленого лівого надпочечника. Гематоксилін + еозин, ×10.
Зліва — здорова тканина (кора надпочечника), справа — тканина феохромоцитомы

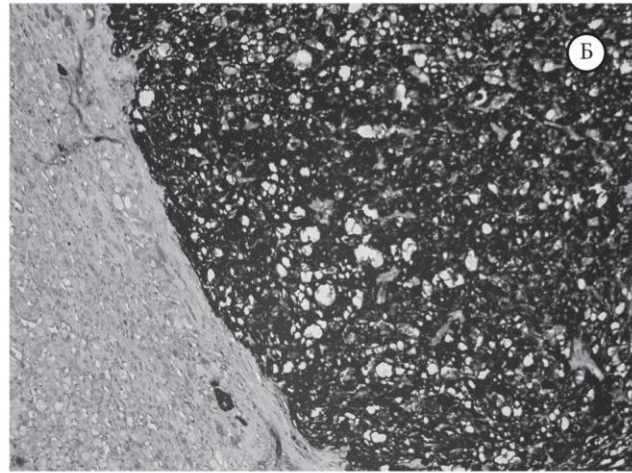
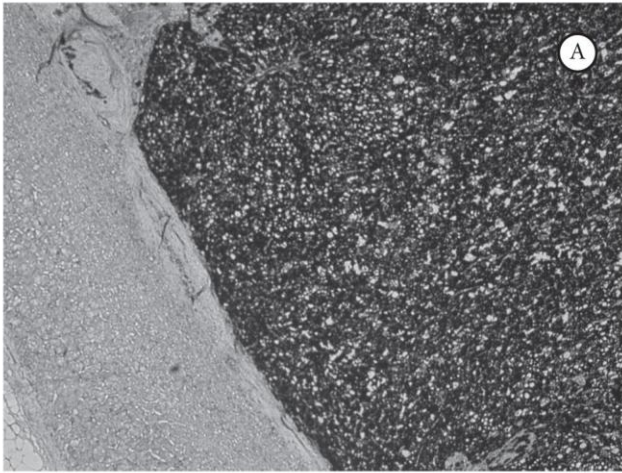


Рис. 3. Иммуногистохимический препарат с хромогранином А.
Слева — здоровая ткань, справа — ткань феохромоцитомы.
А — увеличение в 5 раз, Б — увеличение в 10 раз

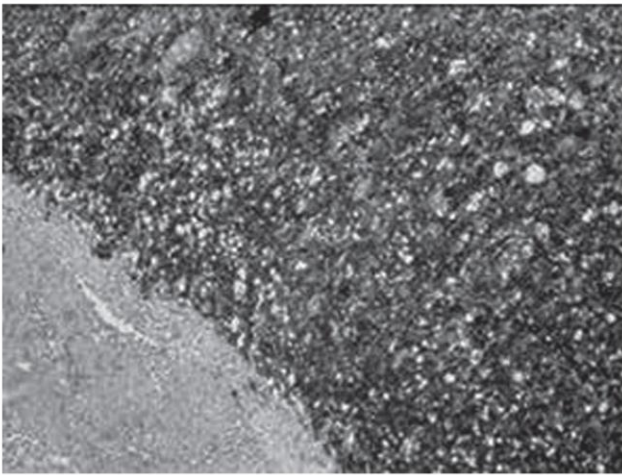


Рис. 4. Иммуногистохимический препарат с синаптофизинном. Слева — здоровая ткань, справа — ткань феохромоцитомы. Увеличение в 10 раз

При проведении иммуногистохимического исследования выявлена положительная экспрессия хромогранина А (рис. 3), синаптофизина (рис. 4), очаговая экспрессия S100, единичные клетки продуцируют АКТГ (рис. 5), экспрессии КРГ, цитокератинов А1/3 и Ki-67 клетками опухоли не отмечено.

Послеоперационный период осложнился правосторонней прикорневой бронхопневмонией, по поводу чего проводилась комбинированная антибактериальная терапия препаратами из группы цефалоспоринов III поколения и метронидазола с удовлетворительным эффектом.

Пациентка выписана из стационара в удовлетворительном состоянии с сохраняющимися признаками вторичной хронической надпочечниковой недостаточности, компенсированной приемом 30 мг/сут кортефа. За три недели после операции посветлели кожные покровы, уменьшился

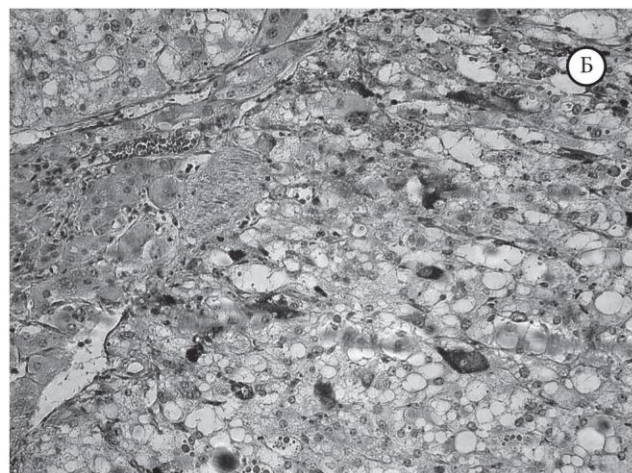


Рис. 5. Иммуногистохимический препарат с АКТГ.
Единичные клетки (менее 30%) продуцируют АКТГ (коричневое окрашивание).
А — увеличение в 10 раз, Б — увеличение в 20 раз

гирсутизм, значительно уменьшилась гиперемия лица, значительно снизилась мышечная слабость. Нормализовался уровень глюкозы крови на фоне полной отмены сахароснижающей терапии; уровень АД сохранялся в пределах 110–120/70–80 мм рт. ст. без применения гипотензивных препаратов.

Обращает на себя внимание, что в анамнезе больной нет практически никаких указаний на наличие у нее феохромоцитомы. Кризовое течение развившейся гипертонической болезни было успешно скорректировано приемом антигипертензивной терапии. По данным литературы, АКТГ-эктопический синдром, вызванный феохромоцитомой, как правило, имеет длительное течение с типичными для гиперкортицизма клиническими проявлениями [3]. Однако требует особого внимания субклинический вариант этого заболевания, который встречается у 5–20 % больных. Субклинический гиперкортицизм характеризуется автономным синтезом кортизола у пациентов без клинических признаков гиперкортицизма [1].

Особенностью данного клинического случая является очень быстрое прогрессирование заболевания с яркой клинической картиной гиперкортицизма (в течение 1–2 недель) после пребывания в жарком климате. Первые предвестники заболевания в виде контролируемой гипертонии, вполне компенсированной небольшим набором лекарственных средств, появились за год до развернутой картины гиперкортицизма, а гипергликемия — за 6 месяцев. Но при этом самочувствие пациентки оставалось удовлетворительным и она не считала себя больной. Стремительно развивающаяся картина гиперкортицизма определялась прогрессирующей мышечной слабостью и резко выраженной гипокалиемией, изменением окраски кожных покровов, похуданием пациентки, снижением иммунитета и присоединением тяжелой вирусной инфекции, симптоматической гипертонией, что характерно для АКТГ-эктопического синдрома. Теоретически можно предположить субклиническое течение гиперкортицизма в течение года, которое затем трансформировалось в тяжелую форму заболевания.

До получения результатов анализа суточной мочи на содержание метилированных производных катехоламинов высказывалось предположение о наличии у пациентки АКТГ-эктопического синдрома без выявленного источника продукции АКТГ в сочетании с инциденталомой надпочечника. Как правило, при эктопическом синдроме Кушинга применяется двусторонняя лапароскопическая адреналэктомия [5, 7]. Данный вид лечения

ассоциирован с высоким уровнем выживаемости пациентов и благоприятным исходом [8]. Учитывая тяжесть состояния больной, первоначально также планировалось проведение двусторонней адреналэктомии для ликвидации гиперкортицизма и спасения жизни больной. Тем не менее, высокая плотность образования, усиливающаяся при контрастировании, позволяла предположить редкий вариант АКТГ-эктопического синдрома, обусловленного феохромоцитомой.

Выявление высокой экскреции метанефрина и норметанефрина потребовало длительной предоперационной подготовки как α -адреноблокаторами, так и необходимостью уменьшения гиперкортицизма и коррекции его метаболических нарушений. Представлен клинический случай диагностики и успешного лечения феохромоцитомы, продуцирующей АКТГ. Диагноз подтвержден морфологическим и иммуногистохимическим исследованиями. На дооперационном этапе чрезвычайно сложно достоверно поставить правильный диагноз, так как клинические фенотипы пациентов с данным заболеванием весьма разнообразны, а типичные признаки синдрома Кушинга и феохромоцитомы далеко не всегда присутствуют. Кроме того, некоторые симптомы синдрома Кушинга являются неспецифичными и встречаются при других нозологиях, таких как метаболический синдром и ожирение [2].

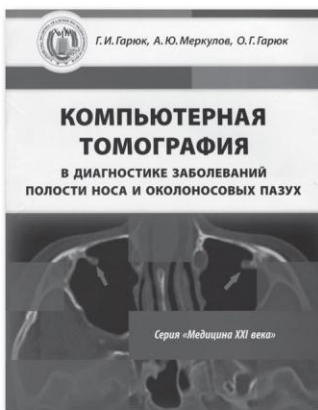
Диагностика синдрома Кушинга в сочетании с инциденталомой надпочечника требует от врача настороженности: АКТГ-секретирующая феохромоцитома является редким, но важным источником эктопической продукции АКТГ [2], а оперативное вмешательство на данной опухоли может привести к развитию криза неуправляемой гемодинамики. Избыточная продукция как катехоламинов, так и кортизола ассоциирована с повышением риска кровотечения, что осложняет проведение оперативного вмешательства [6]. Данный факт лишний раз подтверждает необходимость пристального внимания и тщательного скрининга больных с феохромоцитомой/АКТГ-эктопированным синдромом, обусловленным образованием в надпочечниках. Недообследование пациента может привести к развитию тяжелых осложнений в интра- и послеоперационный период.

Представленное наблюдение демонстрирует, что только комплекс всех возможных данных (клинических, биохимических и лучевых методов диагностики) может дать нам подсказку в поиске первоисточника эктопической секреции АКТГ, а также позволяет нам успешно выявить даже такие редкие случаи, как сочетание феохромоцитомы с эктопической продукцией АКТГ [4].

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Объемные образования надпочечников (диагностика и дифференциальная диагностика) / Н. В. Молашенко, М. Ю. Юкина, Т. В. Солдатова, Е. А. Рогаль // Проблемы эндокринологии. — 2010. — № 1. — С. 48–56.
2. Adrenocorticotrophic hormone-producing pheochromocytoma: a case report and review of the literature / X. G. Li, D. X. Zhang, X. Li [et al.] // Chinese Medical Journal. — 2012. — Vol. 125. — P. 1193–1196.
3. A case of ACTH-producing pheochromocytoma associated with pregnancy / H. C. Oh, J. M. Koh, M. S. Kim [et al.] // Endocr. J. — 2003. — Vol. 50. — P. 739–744.
4. ACTH-producing pheochromocytoma: Clinical considerations and concise review of the literature / M. F. Nijhoff, O. M. Dekkers, L. J. Vleming [et al.] // European Journal of Internal Medicine. — 2009. — Vol. 20. — P. 682–685.
5. Bilateral laparoscopic adrenalectomy for corticotrophin-dependent Cushing's syndrome: a review of the Mayo Clinic experience / J. T. Chow, G. B. Thompson, C. S. Grant [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). — 2008. — Vol. 68. — P. 513–519.
6. Ectopic Hormone-Secreting Pheochromocytoma: A Francophone Observational Study / J. Kirkby-Bott, L. Brunaud, M. Mathonet [et al.] // World J. Surg. — 2012. — Vol. 36. — P. 1382–1388.
7. Laparoscopic bilateral adrenalectomy: results for 30 consecutive cases / M. C. Takata, E. Kebebew, O. H. Clark, Q. Y. Duh // Surg. Endosc. — 2008. — Vol. 22. — P. 202–207.
8. Role of adrenalectomy in recurrent Cushing's disease / X. F. Ding, H. Z. Li, W. G. Yan [et al.] // Chin. Med. J. — 2010. — Vol. 12. — P. 1658–1662.

ВИЙШЛИ У СВІТ



В учебном пособии приведены данные компьютерной томографии в диагностике заболеваний полости носа и околоносовых пазух. Рассмотрены особенности КТ-анатомии околоносовых пазух. Доступно и визуально-информативно представлены исследования ряда заболеваний, таких как острые и хронические синуситы, в том числе полипозные и одонтогенные, кисты и мукоцеле околоносовых пазух и т. д.

Учитывая клиническое мышление практического врача, продемонстрирована роль томографических исследований в решении вопроса о дальнейшей тактике хирургического и консервативного лечения.

Учебное пособие предназначено для оториноларингологов, лучевых диагностов, будет полезным как для студентов медицинских университетов, так и практических врачей.

Перший підручник, підготовлений відомими фахівцями — співробітниками кафедри онкології та дитячої онкології Харківської медичної академії післядипломної освіти і Національного інституту раку згідно з програмою МОЗ України до циклу спеціалізації «Дитяча онкологія». Подано сучасні підходи до діагностики і протоколи лікування солідних пухлин та гемобластозів. Окремі глави присвячені особливостям дитячої онкології, загальним принципам лікування, заснованих на принципах доказової медицини.

Підручник розраховано на онкологів, дитячих онкологів і хірургів, дитячих гематологів, педіатрів та сімейних лікарів.

