

С.М. Черенько, В.Г. Гетьман, О.В. Линчевський, О.П. Нечай, Л.В. Щєкатурова

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРОГО З АКТГ-ЕКТОПІЧНИМ СИНДРОМОМ

*Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин, МОЗ України, Київ*

Синдром ектопічного синтезу адренкортикотропного гормону, або АКТГ-ектопічний синдром (АКТГЕС) – це варіант синдрому гіперкортицизму, зумовлений ектопічною продукцією АКТГ пухлинами ендокринних залоз або органами чи тканинами нейроендокринного (нейроектодермального) походження. На частку цього захворювання припадає 1-2% випадків синдрому Кушинга, він частіше розвивається у віці понад 40-50 років [1, 2]. Вперше випадок цього захворювання було описано W. Brown (1928 р.) у хворої з вівсяноклітинним раком легенів і клінічними проявами гіперкортицизму. Під час розтину було виявлено двобічну гіперплазію надниркових залоз. Лише 60-ми роками минулого століття у клітинах пухлин легенів знайшли пептиди з адренкортикотропною активністю.

Головними клінічними особливостями цього варіанту гіперкортицизму є швидкий розвиток симптомокомплексу Кушинга, високі концентрації АКТГ і кортизолу в крові, яскраві прояви гіперкортизолемії з домінуванням порушень мінерального обміну. Важливою клінічною ознакою АКТГ-ектопічного синдрому є помірна артеріальна гіпертензія з кризовим перебігом (до 220-230/130-150 мм рт. ст.). Такі підйоми зумовлено затримкою натрію у судинному руслі внаслідок надлишку кортизолу, альдостерону та інших кортикостероїдів. Іншим характерним симптомом АКТГЕС є м'язова слабкість як наслідок гіпокаліємії через підвищену мінералокортикоїдну активність.

Джерелом ектопічної продукції АКТГ можуть бути карциноїдні пухлини бронхів (36-46%), феохромоцитома (9-20%), вівсяноклітинний рак легенів (18-20%), медулярний рак щитоподібної залози (3-7%). Рідше (до 5%) такі пухлини можуть локалізуватись у тимусі, слинних залозах, підшлунковій залозі, товстому кишечнику, шлунку, стравоході, матці [1, 3].

Діагностика захворювання включає клінічне

та лабораторне обстеження хворого з визначенням вмісту кортикотропіну та стероїдних гормонів надниркових залоз, а також маркерів нейроендокринних пухлин: хромограніну А, серотоніну, нейроспецифічної енолази, 5-індолацетової кислоти. Велика дексаметазонова проба, як правило, не викликає пригнічення синтезу АКТГ. Вирішальне значення для лікувальної тактики має топічна діагностика. Візуалізаційні методи можуть бути неспецифічними (сонографія – УЗД, оглядова рентгенографія, комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія – СКТ, МРТ) і мають низьку чутливість за малих розмірів пухлини. Функціональні та більш специфічні методи дозволяють із достатньою точністю локалізувати гормонально активну пухлину – скінтиграфія з радіофармпрепаратами, чутливими до рецепторів соматостатину (октреоскан, ДО-ТАТОС тощо) та позитронно-емісійна томографія. На жаль, специфічні візуалізаційні методи практично недоступні в Україні. Крім того, літературні дані свідчать, що у 7-19% випадків захворювання локалізація джерела ектопічної продукції АКТГ лишається невиявленою [1, 4, 5].

Оптимальним та етіотропним методом лікування АКТГЕС є хірургічний, спрямований на видалення джерела ектопічної секреції гормону. У випадках, коли локалізувати нейроендокринну пухлину неможливо і має місце загроза життю хворого внаслідок прогресуючих проявів та ускладнень гіперкортицизму, виконують двобічну адреналектомію. Симптоматичне медикаментозне лікування, спрямоване на корекцію артеріального тиску, електролітних розладів, гіперглікемії, септичних проявів і пригнічення синтезу гормонів кори надниркових залоз (аміноглутетинамід, метірапон і кетоназол), справляє обмежений і тимчасовий ефект. Прогноз для життя за неусуненої причини захворювання або за продовження дії надлишку кортикостероїдних гормонів є несприятливим. Смертність у перші 5 років захворювання за відсутності ліку-

вання сягає 30-50% внаслідок незворотних метаболічних порушень [2].

Наводимо клінічний випадок АКТГ-ектопічного синдрому, що його було успішно діагностовано та вилікувано в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України.

Хвора С., 62 років, звернулася до клініки за направленням Полтавського обласного ендокринологічного диспансеру з попереднім діагнозом "синдром Кушинга". Хвора скаржилася на виражену та прогресуючу загальну слабкість, підвищення артеріального тиску, задуху, набряки нижніх кінцівок, біль у кістках, потемніння шкіри, ріст волосся на обличчі (рис. 1). Вважала себе хворою близько двох років, коли з'явилися зазначені скарги. За результатами клінічного обстеження загальний стан хворої було визначено як тяжкий. Свідомість ясна. Виражена м'язова слабкість (хвора ледь самотійно підводилася з ліжка, ходила з підтримкою іншої людини, стискання пальців рук було різко послабленим). Зріст хворої – 163 см, вага – 81 кг. Шкіра тонка, темна, зі стріями синюшно-червоного кольору на стегнах, животі, дрібні гнійничкові запальні осередки на обличчі. Температура тіла субфебрильна, пульс – 86 ударів за хвилину, артеріальний тиск 170/110 мм рт. ст. Тони серця звучні, з акцентом на легеневій артерії. При аускультатії – послаблення везикулярного дихання у нижніх ділянках легенів, більше ліворуч.

За результатами лабораторного дослідження виявлено гіпохромну анемію (гемоглобін – 95 г/л), гіпербілірубінемію (29,3 мкмоль/л) на тлі нормальних показників трансаміназ крові, гіпокальціємію та порушення вуглеводного обміну. Гормональні показники: кортизол – 2000,0 нмоль/л (норма – 180-650 нмоль/л), АКТГ – 534,0 пг/мл (7,9-66,1 пг/мл), альдостерон – 657,25 пг/мл (10-160 пг/мл), K^+ – 1,5 ммоль/л, Na – 152 ммоль/л, ТТГ – 0,24 мкМО/мл (0,34-5,6 мкМО/мл), vT_4 – 14,2 пмоль/л (11,5-23,0 пмоль/л), vT_3 – 3,2 пмоль/л (2,5-5,8 пмоль/л).

На СКТ виявлено дифузну гіперплазію надниркових залоз (розміри правої – 45x65x27 мм, лівої – 47x69x28 мм), а також ознаки застійного жовчного міхура та хронічного панкреатиту (рис. 2). За даними МРТ головного мозку патології гіпофіза не виявлено. За даними СКТ органів грудної порожнини (без внутрішньовенно-

го контрастування) виявлено ознаки лівобічного гідротораксу. Виконано лівобічну плевральну пункцію – евакуйовано близько 300 мл серозно-геморагічної рідини без ознак інфікування.

Виставлено попередній діагноз: АКТГ-ектопічний синдром Кушинга без встановленого першоджерела секреції кортикотропіну, тяжкий перебіг. Подальше обстеження хворої було неможливим у зв'язку з різким погіршенням загального стану у вигляді прогресуючої слабкості серцевої діяльності, дихальних порушень, загрози септичного стану внаслідок лівобічного ексудативного плевриту, порушень електролітного обміну, що вимагало проведення невідкладних реанімаційних заходів. За життєвими показаннями проведено операцію – лапароскопічну одночасну двобічну адреналектомію (макропрепарат наведено на рис. 3), дренивання черевної порожнини. Під час операції виконано аутоотрансплантацію фрагментів коркового шару тканини гіперплазованої надниркової залози (близько 2-3 г) у м'язи передньої черевної стінки.

Ранній поопераційний період проходив без ускладнень, проводилася симптоматична терапія, антибактеріальна терапія, компенсація надниркової недостатності та цукрового діабету. Хвора швидко одужувала з нормалізацією рівня електролітів у крові, артеріального тиску, зовнішнього дихання, інших метаболічних розладів. Отримано патогістологічний висновок – звичайна гіперплазія коркового шару правої та лівої надниркових залоз.

У задовільному стані хвору виписано зі стаціонару з рекомендаціями подальшого обстеження після стабілізації загального стану. Через місяць замісної терапії вміст кортизолу у крові становив 69,1 нмоль/л (норма – 58-403 нмоль/л), АКТГ – 249,5 пг/мл (7,9-66,1 пг/мл). Через 3 місяці по операції стан хворої був задовільним, колір шкіри набув природного відтінку, хоча залишались ознаки гірсутизму (рис. 4). Стрії на животі зблідли (рис. 5). Через 8 місяців по операції відновився тургор шкіри передньої черевної стінки, стрії стали майже непомітними, місця проколів від лапароскопічних портів пігментовані, відсутній гірсутизм (рис. 6).

За результатами повторного СКТ із внутрішньовенним контрастуванням виявлено м'якотканинне утворення передньо-верхнього середостіння в межах збільшеного тимуса (рис. 7). На жаль, під час первинного обстеження дане утворення виявлено не було внаслідок



Рис. 1. Зовнішній вигляд хворої перед першою операцією: виражений гірсутизм, акне на обличчі.



Рис. 5. Зовнішній вигляд черевної стінки через 3 міс. після першої операції: нормалізувався тургор, стрії втратили забарвлення, видно сліди операційних проколів після лапароскопічного доступу.

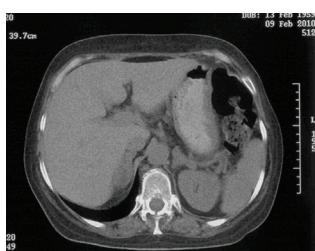


Рис. 2. Гіперплазія обох надниркових залоз на СКТ.



Рис. 3. Макопрепарат видалених одночасно лапароскопічним шляхом гіперплазованих надниркових залоз.



Рис. 6. Зміни зовнішності через 8 міс. після першої операції: гірсутизм відсутній, нормальний вигляд шкіри.



Рис. 4. Зміни зовнішності через 3 міс. після першої операції: гірсутизм залишився.

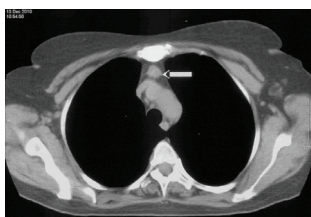


Рис. 7. Пухлина тимуса на СКТ.

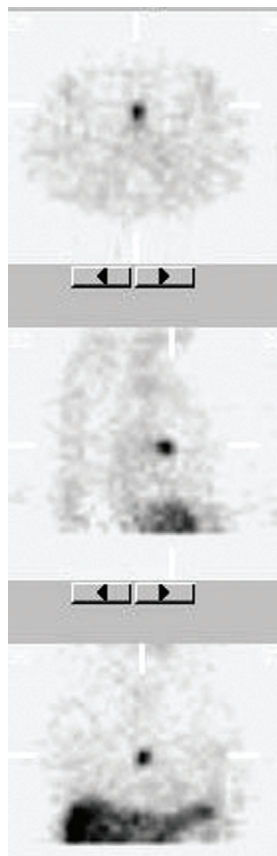


Рис. 8. Сцинтиграма з тропним до рецепторів соматостатину РФП із накопиченням у ділянці тимуса (все тіло та режим SPECT).



Рис. 9. Макопрепарат видаленого гіперплазованого тимуса з пухлиною.



Рис. 10. Зовнішній вигляд пацієнтки через рік після першої та 5 міс. після другої операції (видалення тимуса зі стернотомічного доступу).

гідротораксу, зміщення середостіння та проведення дослідження без внутрішньовенного посилення.

За допомогою сцинтиграфії з ^{99m}Tc -радіофармпрепаратом до рецепторів соматостатину було чітко візуалізовано осередок накопичення ізотопу в ділянці нижнього полюса тимуса (рис. 8.)

На підставі даних СКТ хворій виконано операцію об'єднаною бригадою торакальних та ендокринних хірургів: поздовжня стернотомія, тотальне видалення гіперплазованого тимуса з пухлиною, дренажування переднього середостіння. Макропрепарат тимуса зображено на рис. 9. Поопераційний період проходив без особливостей. На контрольному дослідженні на шосту добу по операції показники АКТГ були в межах норми (41,6 пг/мл). За результатами патогістологічного дослідження виявлено дифузно-вузлову гіперплазію тимуса. Імуногістохімічне дослідження виявило позитивну реакцію клітин пухлини з хромограніном А та синаптофізином. Отже, можна стверджувати, що джерелом ектопічної продукції АКТГ були множинні дрібні нейроендокринні пухлини тимуса. У задовільному стані хвору написано зі стаціонару.

Подальше спостереження хворої протягом 8 місяців продемонструвало нормалізацію загального стану здоров'я: задовільний загальний стан і фізична активність, нормальна маса тіла (68 кг), зникли явища гірсутизму, нормалізувався артеріальний тиск, зникла гіперглікемія без спеціальної терапії (рис. 10). Пацієнтка отримує замісну терапію: гідрокортизон 30 мг на добу, кортінеф по 1 таблетці 2 рази на тиждень. Показники АКТГ і кортизолу у сироватці крові та сечі – у межах норми. За результатами СКТ органів грудної клітки даних щодо рецидиву захворювання не виявлено. Хвора виконує звичайну роботу в домашньому сільському господарстві.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Boscaro M., Arnaldi G.* Approach to the patient with possible Cushing's syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol.94. – P. 3121-3131.
2. *Lindholm J., Juul S., Jorgensen J.O., Astrup J., Bjerre P., Feldt-Rasmussen U. et al.* Incidence and late prognosis of cushing's syndrome: a population-based study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol.86. – P. 117-123.
3. *Wajchenberg B.L., Mendonca B., Liberman B., Adelaide M., Pereira A., Kirschner M.A.* Ectopic ACTH syndrome // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 1995. – Vol.54. – P. 287.
4. *Ilias I., Torpy D.J., Pacak K., Mullen N., Wesley R.A., Nieman L.K.* Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol.90. – P. 4955-4962.
5. *Isidori A.M., Kaltsas G.A., Pozza C., Frajese V., Newell-Price J., Reznick R.H. et al.* The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91 – P. 371-377.

РЕЗЮМЕ

Клинический случай диагностики и лечения больного с АКТГ-эктопическим синдромом
С.М. Черенько, В.Г. Гетьман, А.В. Линчевский, А.П. Нечай, Л.В. Щекатурова

АКТГ-эктопический синдром (АКТГЭС) является вариантом синдрома гиперкортицизма, обусловленного эктопической продукцией АКТГ опухолью эндокринных желез или органами или тканями не-эндокринного происхождения, составляет 1-2% всех случаев синдрома Кушинга. В статье описан случай успешной диагностики и лечения пациента с АКТГ-эктопическим синдромом, где источником продукции АКТГ были множественные мелкие нейроэндокринные опухоли тимуса.

Ключевые слова: АКТГ-эктопический синдром, нейроэндокринные опухоли тимуса.

SUMMARY

Case report of diagnosis and treatment of patient with ectopic ACTH syndrome

S. Cherenko, V. Hetman, O. Tovkai, O. Lynchevskiy, O. Nechay, L. Schekaturova

Ectopic ACTH syndrome is a variant of hypercorticism due to ectopic production of ACTH by tumors of endocrine glands or by non-endocrine organs and tissues. It presents 1 -2% of all cases of Cushing's syndrome. The case of successful diagnosis and treatment of ectopic ACTH syndrome, of multiply small neuroendocrine thymus tumors origin, has been presented in the paper.

Key words: ectopic ACTH syndrome, neuroendocrine thymus tumors.

Дата надходження до редакції 05.02.2012 р.