

АКТГ-продуцирующая опухоль слепой кишки. Клинический случай

Н.С. Кузнецов, Е.И. Марова, О.В. Ремизов, Н.В. Латкина, В.В. Воскобойников, Е.А. Добрева, В.В. Крылов, И.А. Воронкова

ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Министерства здравоохранения РФ

Кузнецов Н.С. – доктор мед. наук, профессор, зав. отделом хирургии ФГБУ ЭНЦ; Марова Е.И. – доктор мед. наук, профессор, ФГБУ ЭНЦ; Ремизов О.В. – доктор мед. наук, зав. отделом лучевой диагностики ФГБУ ЭНЦ; Латкина Н.В. – канд. мед. наук, хирург хирургического отдела ФГБУ ЭНЦ; Воскобойников В.В. – канд. мед. наук, хирург хирургического отдела ФГБУ ЭНЦ; Добрева Е.А. – клинический аспирант ФГБУ ЭНЦ; Крылов В.В. – клинический ординатор ФГБУ ЭНЦ; Воронкова И.А. – клинический аспирант ФГБУ ЭНЦ.

В литературе описаны немногочисленные наблюдения АКТГ-продуцирующей опухоли слепой кишки. В ФГБУ ЭНЦ поступила пациентка 52 лет с характерной клинической картиной гиперкортицизма. В результате проведенного обследования диагностирован АКТГ-эктопический синдром, причиной которого являлась нейроэндокринная опухоль слепой кишки. В связи с редкостью встречающейся нозологии, считаем целесообразным поделиться собственным клиническим опытом.

Ключевые слова: синдром Кушинга, АКТГ-эктопический синдром, опухоль слепой кишки, нейроэндокринная опухоль.

ACTH-Secreting tumor of cecum. Case report

N.S. Kuznetsov, E.I. Marova, O.V. Remizov, N.V. Latkina, V.V. Voskoboynikov, E.A. Dobрева, V.V. Krylov, I.A. Voronkova

Federal Endocrinological Research Center, Moscow

Kuznetsov N.S. – MD, professor, head of surgery department of FSI ERC; Marova E.I. – MD PhD, professor, department of neuroendocrinology of FSI ERC; Remizov O.V. – MD PhD, Head X-ray department of FSI ERC; Latkina N.V. – PhD, surgeon, surgery department of FSI ERC; Voskoboynikov V.V. – PhD, surgeon, surgery department of FSI ERC; Dobрева E.A. – P.G. of FSI ERC; Krylov V.V. – resident doctor of FSI ERC; Voronkova I.A. – P.G. of FSI ERC.

Ectopic hormone-secreting of cecum are rare. We report the case of a 52-year-old woman with a typical clinical picture of Cushing disease. Diagnostic tests confirmed ACTH dependent Cushing’s syndrome, which is caused by neuroendocrine tumor of the cecum. Due to the rarity of the disease, we believe it appropriate to share our experience of this group of patients.

Key words: Cushing syndrome, ACTH-syndrome, neuroendocrine tumor, tumor of the cecum.

Введение

Карциноидная опухоль впервые была описана Любашем, который обнаружил множественные новообразования в дистальном отделе подвздошной кишки у двух пациентов на аутопсии. Термин “карциноид” в 1970 г. предложил Оберндорфер для описания похожих опухолей, которые проявляют себя менее активно, чем типичные аденокарциномы [1, 2]. Карциноидные опухоли составляют

примерно 2% всех новообразований желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [3], при этом наиболее частой локализацией являются тонкая кишка (41,8%), прямая кишка (27,4%) и желудок (8,7%) [4].

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) встречаются относительно редко [2, 5]. Наиболее частой их локализацией являются желудочно-кишечный тракт и бронхопульмональная система [1]. Эктопическая секреция



Крылов Вадим Владимирович – 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11. E-mail: kv-enc@mail.ru

адренокортикотропного гормона (АКТГ) составляет от 15 до 20% всех случаев возникновения синдрома Кушинга. При этом наиболее частой локализацией опухоли являются грудная клетка (25–40%), поджелудочная железа (8–16%) и тимус (5–16%) [6, 7].

Ранняя диагностика и хирургическое вмешательство являются первостепенной задачей у пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом с целью последующего лечения осложнений гиперкортицизма и предотвращения метастазирования опухоли.

Клинический случай

В ФГБУ ЭНЦ обратилась пациентка Г. 52 лет с жалобами на изменение внешности, периодически возникающую головную боль, общую слабость, повышение АД максимально до 160/100 мм рт. ст., потливость, отсутствие менструально-го цикла, избыточный рост волос на лице.

Анамнез заболевания: считает себя больной с 2011 г., когда стала отмечать изменение внешности, появление отеков 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 отмечено повышение уровня кортизола в сыворотке до 718,12 нмоль/л, заподозрена болезнь Иценко–Кушинга. В январе 2012 г. при обследовании в эндокринологическом отделении ОКБ №1 г. Волгограда также отмечалось повышение уровня кортизола сыворотки до 855 нмоль/л, малая дексаметазоновая проба – отрицательная. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и забрюшинного пространства патологических изменений гипофиза и надпочечников не выявлено.

В марте 2012 г. пациентка обратилась в ФГБУ “Эндокринологический научный центр”.

При поступлении объективно: рост 165 см, масса тела 63 кг, ИМТ 23,14 кг/м². Общее состояние удовлетворительное, отмечают истончение кожных покровов, гиперпигментация локтей, выраженная гиперемия в области декольте, ливедо ретикулярис в области нижних конечностей. Подкожная жировая клетчатка: перераспределение по абдоминальному типу. Стрий нет. АД 140/110 мм рт. ст., ЧСС 80 уд/мин.

При обследовании у пациентки с клиническими симптомами гиперкортицизма отмечено повышение экскреции кортизола с мочой до 1512 нмоль/сут (6,8–25,9), 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 (референсный интервал 0–53).

Также у пациентки отмечалась выраженная гипокалиемия, плохо поддающаяся коррекции, с целью купирования которой пациентка ежедневно получала препараты калия в высоких дозах.

По данным МРТ головного мозга размеры гипофиза: вертикальный – 5 мм, поперечный – 17 мм, переднезадний – 11 мм. Структура аденогипофиза неоднородна, воронка расположена по средней линии. При контрастном усилении гипофиз накапливает контрастное вещество неоднородно, зон патологического накопления контрастного вещества не выявлено. Данных за наличие аденомы гипофиза не получено. Имеются МР-признаки энцефалопатии, умеренной сообщающейся (наружной) гидроцефалии.

Пациентке проведена колоноскопия, по результатам которой в куполе слепой кишки в районе баугиниевой заслонки определено опухолевидное образование диаметром около 3 см, плотное с неровными контурами с прорастанием в подвздошную кишку. В области восходящей кишки обнаружен полип 0,5 см на ножке.

По данным проведенной мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) брюшной полости и забрюшинного пространства печень не увеличена, контур ровный. Плотность: 53 НУ. Вне- и внутривисцеральные протоки не расширены. В V сегменте видна одиночная киста диаметром 18 мм. Кроме указанного, в различных сегментах печени визуализируются очаги диаметром до 2,2 см. Воротная вена не расширена. Правый надпочечник типично расположен, с наличием в нем образования округлой формы, с четкими и ровными контурами, однородной структуры (плотность: 10 Н), размерами 1,6 × 1,7 × 1,8 см. Левый надпочечник типично расположен, с наличием в нем образования округлой формы, с четкими и ровными контурами, однородной структуры (плотность: 9 Н), размерами 1,4 × 1,5 × 1,5 см. Левая и правая почки типично расположены, обычной формы, величины. В правой почке вид-

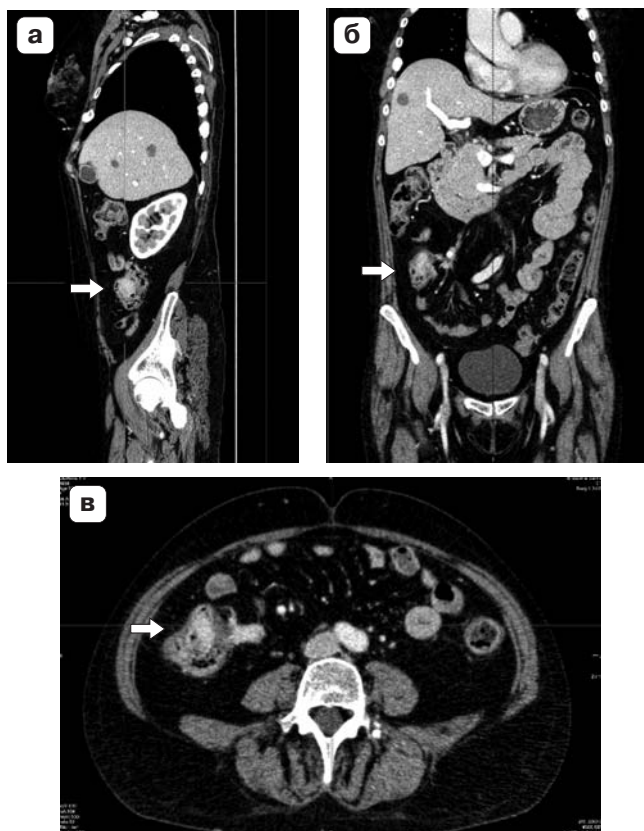


Рис. 1. МСКТ органов брюшной полости (а–в). Стрелками показано новообразование слепой кишки.

ны одиночные очажки диаметром до 2,0 мм, а также в нижнем полюсе этой же почки визуализируется микроангиомиолипома, размерами 10,0 × 10,0 мм. В области червеобразного отростка визуализируется солидной структуры новообразование, с участком кальцификации, интенсивно накапливающее контрастное вещество. Размер новообразования составляет 1,6 × 3,1 × 6,5 см. Видна также периневральная киста на уровне S 2 диаметром в пределах 2,0 см (рис. 1).

По данным рентгенденситометрии отмечалось снижение костной плотности в поясничных позвонках до –3 по Т-критерию.

Таким образом, в результате обследования у пациентки верифицировано наличие АКТГ-зависимого гиперкортицизма тяжелого течения и наличие опухоли слепой и подвздошной кишки, что позволило поставить диагноз – АКТГ-эктопический синдром с локализацией опухоли в области толстой кишки с метастазами.

25.04.2012 выполнена правосторонняя гемиколэктомия с формированием илеотрансверзоанастомоза “бок в бок”.

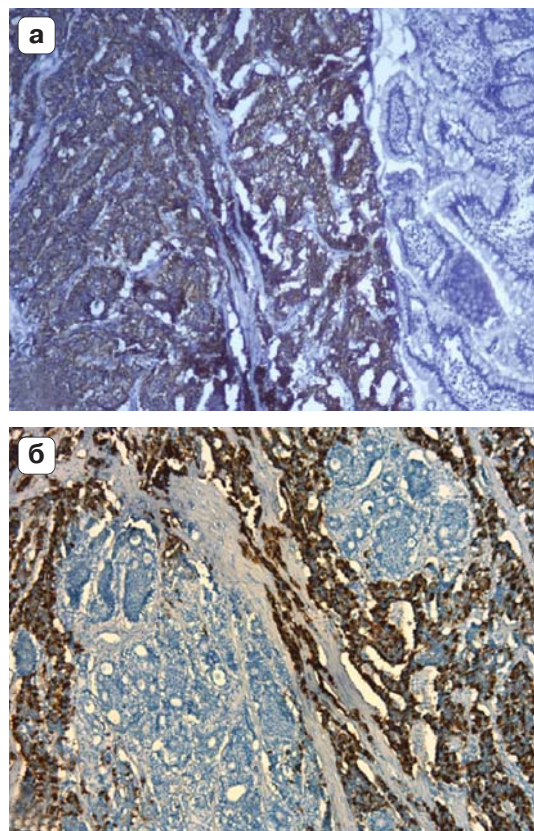


Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование с антителами к серотонину (а) и АКТГ (б) (×10).

Проведенное гистологическое исследование слепой и подвздошной кишки с брыжейкой показало наличие нейроэндокринной карциномы слепой кишки с прорастанием всех ее слоев, врастанием в баугиниеву заслонку, брыжейку толстой кишки и наличием 4 метастазов в регионарные лимфатические узлы брыжейки.

При проведении иммуногистохимического исследования НЭО слепой кишки выявлена интенсивная экспрессия хромогранина А, синаптофизина, АКТГ и серотонина (рис. 2). Причем в опухоли наблюдалось 2 типа клеток: один тип клеток – экспрессирующие серотонин, а другой – АКТГ. Экспрессии других гормонов, таких как КРГ, СТГ, ПРЛ, ЛГ, ФСГ, кальцитонин, не отмечено. Несмотря на выраженность гиперкортицизма, индекс Ki-67 был равен 0. Вот почему в данном случае мы не указали степень злокачественности (grade, G) НЭО.

В послеоперационном периоде состояние пациентки оставалось стабильным, по лабораторным данным отмечено снижение АКТГ 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). В послеоперационном периоде отмечалось улучшение общего состояния: уменьшение слабости, гиперемии кожных покровов, уменьшение 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 не часто (3,47% от всех НЭО ЖКТ) [9], при этом их распространенность при выполнении рутинной аппендэктомии составляет 0,3%, в то время как новообразования слепой кишки, продуцирующие АКТГ, выявляются чрезвычайно редко [10]. В литературе имеется не более 10 описаний клинических случаев обнаружения у больного АКТГ-эктопической опухоли с указанной локализацией и столько же работ – с локализацией в ободочной кишке [10–15].

В настоящее время ежегодная выявляемость нейроэндокринных опухолей червеобразного отростка и слепой кишки составляет 0,05 на 100 тыс. населения. Необходимо отметить, что за последние 25 лет этот показатель заметно снизился (ранее он составлял от 0,14 до 0,79). Уменьшение количества случайных аппендэктомий и аутопсий, выполняемых в последнее время, может объяснить низкий уровень диагностирования опухолей данной локализации, которые, как правило, имеют доброкачественное и асимптоматическое течение. Для ободочной кишки частота выявляемости нейроэндокринных опухолей составляет 0,15 на 100 тыс. в год, для прямой кишки – 0,35 [4]. Интересен тот факт, что опухоли других локализаций в настоящее время демонстрируют более высокую частоту распространенности, что связано с совершенствованием инструментальной диагностики [16].

Диагностика и определение локализации очага эктопической секреции АКТГ зачастую затруднительны [6, 8]. Наиболее сложной задачей в ведении пациентов с АКТГ-зави-

мым синдромом Кушинга является дифференциальная диагностика между кортикотропиномой и эктопической опухолью, продуцирующей АКТГ. Данная проблема требует проведения целого спектра диагностических исследований: как лабораторных, так и инструментальных [17]. В описанном клиническом случае, несмотря на отсутствие визуализации аденомы гипофиза по данным МРТ, длительное время врачами по месту жительства наиболее вероятным представлялся диагноз болезни Иценко–Кушинга, при этом потребовалось больше года для постановки правильного диагноза специалистами ФГБУ ЭНЦ. Проводя дифференциальную диагностику АКТГ-зависимого гиперкортицизма, нельзя не учитывать, что большой дексаметазоновый тест имеет невысокую чувствительность и специфичность (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, вторичная аденома гипофиза может быть выявлена в редких случаях и у пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом, при эктопической секреции КРГ [20]. В то же время согласно данным литературы в 12–15% случаев локализация АКТГ-продуцирующей опухоли так и остается неустановленной [10].

Размеры нейроэндокринных опухолей червеобразного отростка и слепой кишки в среднем достигают 0,5–1,0 см. Как правило, течение заболевания бессимптомное, а рост опухоли не сопровождается сосудистой инвазией и периневральным распространением. Распространенность метастазов при этом составляет 20–30%. Известно, что размеры опухоли и инфильтрация локальных лимфатических узлов являются одним из важнейших прогностических факторов [18]. При увеличении размеров новообразования до 1–2 см начинается проявление клинических симптомов [19] и повышается вероятность метастазирования в лимфатические узлы и печень до 60–80 и 20% соответственно. Около 2% новообразований червеобразного отростка и слепой кишки имеют размеры более 2,0 см, при этом частота метастазирования в лимфатические узлы и печень

возрастает до 80% и 40–50% соответственно [20]. Как видно из представленного выше клинического случая, 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 стандартного набора симптомов, характерных для синдрома Кушинга, в ходе обследования были выявлены осложнения гиперкортицизма, в частности выраженное снижение уровня калия в сыворотке и остеопороз. Наблюдаемая у пациентки гипокалиемия является патогномичным признаком АКТГ-эктопического синдрома. Такой вид осложнений как остеопороз, встречается у 48–90% пациентов с синдромом Кушинга. Восстановление массы костной ткани после оперативного лечения основного заболевания является весьма длительным процессом и может занимать до 10 лет [24]. В работе Н. Dobnig [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% по сравнению с дооперационным уровнем.

Данный клинический случай показателен тем, что в ходе обследования больной не потребовалось использование таких методик как магнитно-резонансная томография, сцинтиграфия и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Первоначально опухоль визуализировали во время проведения колоноскопии, а затем при МСКТ органов брюшной полости. До настоящего времени полностью не определен алгоритм диагностического поиска при АКТГ-эктопическом синдроме. Несмотря на очевидные успехи в диагностической визуализации и эндокринологическом тестировании, позволяющие диагностировать АКТГ-эктопический синдром, зачастую чрезвычайно трудно выявить локализацию около 15% опухолей обычными методами, такими как компьютерная томография (КТ) и МРТ, а также методами с применением радиоактивных изотопов, такими как сцинтиграфия рецепторов соматостатина и ПЭТ.

Несомненно, 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.

Согласно последним рекомендациям, для визуализации опухоли толстой кишки достаточно использования традиционных методов диагностики, таких как колоноскопия [22]. При этом ультразвуковое исследование и компьютерная томография 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 результатов КТ и сцинтиграфии показал, что последний метод способен визуализировать меньше опухолей и не все метастазы, в отличие от КТ [23]. Кроме того, сцинтиграфия может давать ложноположительные результаты. Однако с учетом высокой чувствительности данного метода (80%) по отношению к нейроэндокринным опухолям, он рекомендован в качестве дополнительного визуализационного исследования у данной категории больных [24].

В заключение необходимо отметить относительно благоприятный прогноз пациентов с новообразованиями червеобразного отростка и слепой кишки: 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. Так, соответствующие параметры для ободочной и прямой кишки равны 80, 50, 5 и 60% для ободочной и 91, 49, 32 и 88% для слепой кишки [13].

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует, насколько важно вовремя определить локализацию первичной опухоли и как можно раньше начать лечение, так как промедление может привести к метастазированию нейроэндокринного образования и ассоциировано с плохим прогнозом для пациента.

Таким образом, ведение пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом требует осуществления системного мультидисциплинарного подхода. Регулярное обследование

больного и использование новейших современных диагностических методов позволяют поставить правильный диагноз и своевременно начать лечение. Необходимо направлять таких пациентов в специализированные эндокринологические стационары, в которых есть возможность проведения самых современных диагностических процедур. В перечень необходимых исследований в послеоперационном периоде обязательно должны 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.

Список литературы

1. *Gustafsson B.I., Kidd 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. et al.* Carcinoid tumors: imaging procedures and interventional radiology. *Wld 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. et al.* Carcinoids of unknown origin: comparative analysis with foregut, midgut, and hindgut carcinoids. *Surgery*. 1998; 124: 1063–1070.
7. *Yao J.C., Hassan M., Phan A. et al.* 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. *Jung S.N., Kim H.S., Yu C.S. et al.* Clinicopathologic characteristics of colorectal neuroendocrine tumor. *Korean J. Gastroenterol.* 2006; 48 (2): 97–103.
10. *Trainer P.J., Grossman A.* The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin. Endocrinol.* 1991; 34: 317–330.
11. *Perakakis N., Laubner K., Keck T. et al.* Ectopic ACTH-syndrome due to a neuroendocrine tumour of the appendix. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2011; 119: 525–529.
12. *Dobnig H., Stepan V., Leb G. et al.* Recovery from severe osteoporosis following cure from ectopic ACTH syndrome caused by an appendix carcinoid. *J. Internal Med.* 1996; 239: 365–369.
13. *Davies C.J., Joplin J.F., Welbourn R.B.* Surgical management of the ectopic ACTH syndrome. *Ann. Surg.* 1982; 196: 246–258.
14. *Воронкова И.А., Арапова С.Д., Кузнецов Н.С. и др.* Высокодифференцированная нейроэндокринная карцинома червеобразного отростка с клиническими признаками циклического АКТГ-эктопического синдрома (клинический случай). Клиническая морфология новообразований щитовидных желез: сб. научных трудов III Конференции. М., 2010; 22–23
15. *Sehgal R., Mchayleh W., Reider J.A. et al.* Adenocarcinoma of colon presenting as cushing's syndrome. *J. Clin. Oncol.* 2010; 8: e126–e127.
16. *Oberg K., Astrup L., Eriksson B. et al.* Guidelines for the Management of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumours (Including Bronchopulmonary and Thymic Neoplasms). Part II – Specific NE Tumour Types. *Acta Oncologica.* 2004; 43: 626–636.
17. *Valo I., Rohmer V., Guyetant S. et al.* Cushing's syndrome caused by a well-differentiated ileal neuroendocrine carcinoma. *Endocrine Pathology.* 2000; 11: 359–364.
18. *Vilar L., Naves L.A., Freitas Mda C. et al.* Endogenous Cushing's syndrome: clinical and laboratorial features in 73 cases. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 2007; 51: 566–574.
19. *Lindsay J.R., Nieman L.K.* Differential diagnosis and imaging in Cushing's syndrome. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2005; 34: 403–421.
20. *Ремизов О.В.* Рентгеновская томография надпочечников у больных при гиперкортицизме. Нейроэндокринология. В кн. Болезнь Иценко–Кушинга, под ред. акад. Дедова И.И. и чл.-корр. Мельниченко Г.А. М., 2011; 128–136.
21. *Mullen J.T., Savarese D.M.* Carcinoid tumors of the appendix: A population-based study. *J. Surg. Oncol.* 2011; 104: 41–44.
22. *Capella C., Heitz P.U., Hofler H. et al.* Revised classification of neuroendocrine tumors of the lung, pancreas and gut. *Digestion.* 1994; 55: 11–23.
23. *Horton K.M., Kamel I., Hofmann L., Fishman E.K.* Carcinoid tumors of the small bowel: A multitechnique imaging approach. *Am. J. Roentgenol.* 2004; 182: 559–567.
24. *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.
25. *Beuschlein F., Hammer G.D.* Ectopic pro-opiomelanocortin syndrome. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2002; 31: 191–234.
26. *Tabarin A., Valli N., Chanson P. et al.* Usefulness of somatostatin receptor scintigraphy in patients with occult ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 1193–1202.
27. *Boudreaux J.P., Klimstra D.S., Hassan M.M. et al.* 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.