

ПРАКТИКУЮЧОМУ ЕНДОКРИНОЛОГУ

**СИНДРОМ ІЦЕНКА–КУШИНГА
(АКТГ-ЕКТОПІЧНА ПУХЛИНА):
ВИПАДОК З ПРАКТИКИ***

Сафонова О. В., Урбанович А. М.

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів, Україна
alinaur@dr.com*

Синдром Іценка – Кушинга — це стан, спричинений надлишком глюкокортикоїдів різного походження, а саме гіпофізарний (АКТГ-продукуюча пухлина), наднирниковий (АКТГ-незалежний, АКТГ-залежний), ектопічний, екзогенний (ятрогенний) [1]. АКТГ-ектопічний синдром є найрідшою формою гіперкортицизму, частіше зустрічається у чоловіків, має швидкий прогресуючий перебіг з розвитком важких ускладнень з боку різних органів та систем. АКТГ-ектопічні пухлини належать до пухлин APUD-системи, що становлять не більше 1-2 % всіх онкологічних захворювань [2].

Ектопічна секреція АКТГ — перший ідентифікований паранеопластичний ендокринний синдром, який виявляють у 15–25 % хворих із синдромом Іценка – Кушинга. Причинами АКТГ-ектопічного синдрому можуть бути рак легень, підшлункової залози, медулярний рак щитовидної залози, тимома, феохромоцитома, бронхогенний карциноїд, карциноїд шлунково-кишкового

тракту. Карциноїд — це нейроендокринна пухлина, що походить з клітин нейроендокринної системи, який може уражати будь-які органи організму, де є нейроендокринні клітини, проте переважно діагностується у кишечнику та легенях.

Термін «карциноїд» вперше ввів Оберндорфер у 1907 році. В 1928 році Браун вперше описав синдром ектопічної продукції АКТГ у хворого з дрібноклітинним раком легень, у якого спостерігались гірсутизм, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія і гіперплазія кори наднирникових залоз. У 1965 році було описано 88 хворих з синдромом Іценка – Кушинга, які мали пухлини легень. До 1995 року було діагностовано 172 карциноїди з ендокринними синдромами, серед яких 124 випадки — синдром Іценка – Кушинга. Синдром Іценка – Кушинга розвивається у 3–7 % хворих з дрібноклітинним раком легень [3].

Критеріями діагностики АКТГ-ектопічного синдрому є підвищені показники

* Автор гарантує повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автор гарантує відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 16.02.2016.

АКТГ, кортизола в крові та сечі. Специфічними маркерами АКТГ-ектопічної пухлини є підвищені рівні хромограніна А та нейрон-енолази (NSE) [4,5]. Хромогранін А (CgA) — паразитовидний секреторний білок 1, що відноситься до нейроендокринних секреторних білків і є маркером карциноїда та нейроендокринних пухлин. Визначається при пухлинах, які секретують гормони та аміни, при нейроендокринних пухлинах, що особливо важливо для ранньої діагностики їх прихованої функціональної активності, коли ще відсутні клінічні прояви і немає гіперсекреції відповідних гормонів при наявності локалізованої пухлини. Нейрон-енолаза

(NSE) — фермент (органічний каталізатор) метаболізму глюкози, що має різні ізоформи в центральній і периферичній нервовій системі, нейроендокринних тканинах, APUD-системі, а також є маркером дрібноклітинного раку легень, зокрема карциноїду і визначає важкість захворювання. Для встановлення локалізації пухлини використовуються візуалізаційні методи [6]. Єдиним радикальним методом лікування пухлини, що продукує АКТГ, є хірургічний [7]. Несвоєчасна діагностика веде до неправильного лікування, що обумовлює високу інвалідизацію від ускладнень та смертність пацієнтів. Наводимо клінічний випадок із власної практики.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Пацієнт Н., 1991 р. н. (27 років), звернувся за консультативною допомогою на кафедрі ендокринології ЛНМУ імені Данила Галицького (17.10.2017) зі скаргами на набряки обличчя, відкладання жирової клітковини в ділянці живота, грудей, плечового пояса, появу багрових полос розтягу на шкірі живота, верхніх та нижніх кінцівок, болі в грудному та поперековому відділі хребта, спрагу, підвищення апетиту, часте сечовипускання, сухість шкіри, нервовість, загальну слабкість, швидку втомлюваність, збільшення маси тіла. Появу скарг ні з чим зв'язати не може. Анамнез життя без особливостей. Сімейний та алергологічний анамнез не обтяжений. Шкідливих звичок немає. Анамнез захворювання: вагу почав набирати з червня 2017 року, у вересні 2017 року з'явилися багрові полоси розтягу на шкірі.

При об'єктивному обстеженні: зріст — 176 см, вага — 80 кг, ІМТ — 25,88 кг/м². Обличчя «місяцеподібне». Шкірні покрови сухі, бліді, на обличчі рум'янець, диспластичне відкладання жирової клітковини на плечовому поясі, животі, грудній клітці; кінцівки тонкі, на стегнах, гомілкках, внутрішніх поверхнях плечей, животі та поперековій ділянці полоси розтягу темночервоного кольору. АТ — 110/85 мм рт. ст. на обох руках. Пульс — 60 ударів за хвилину. Щитовидна залоза не пальпується. Дані лабораторного та інструментально-

го обстеження: АКТГ — 12,7 пг/мл (норма 8,3–57,8); T₄ вільний — 8,9 нмоль/л (норма 10–23,2); TSH — 0,61 мкО/мл (норма 0,23–3,4), пролактин — 0,57 нг/мл (норма 4,04–15,2). Проведена велика дексаметазонова проба: (норма 50–250) кортизол — 508,46 нг/мл (до наваження дексаметазоном), 392,37 нг/мл (після навантаження). ОГТТ: 3,9; 6,9; 5,7 ммоль/л. Пацієнту було проведено сонографічне обстеження органів черевної порожнини, нирок, наднирникових залоз, щитовидної залози. Виявлено УЗ ознаки гіперплазії наднирникових залоз: права наднирникова залоза розмірами 22×13 мм, ліва — 24×12 мм, додаткові утвори не визначаються. Rtg-графія турецького сідла в боковій проекції: турецьке сідло з чітким контуром, розміри: сагітальний — 1,3 см, вертикальний — 1,0 см, спинка остеопоротична. МРТ голови: ознак аденоми гіпофіза на момент обстеження не виявлено. МРТ черевної порожнини: ознак патологічних змін заочеревенного простору не виявлено. Периметрія: Vis = OD = 1,0, OS = 1,0. OD виявлено точкову скотому в нижньому назальному квадранті, OS знижена чутливість сітківки в нижньому назальному квадранті.

Із діагнозом: «Синдром Іценка – Кушинга (АКТГ-незалежний), двостороння гіперплазія обох наднирників» був скерований для дообстеження та лікування у Київський науково-дослідний інститут ендокринології та клінічної ендокринології НАМН України.

кринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України. Пацієнту було проведено дообстеження, а саме МРТ гіпофіза з контрастуванням: у задньому відділі гіпофіза зліва визначається вогнище круглої форми до 4 мм з відносно чіткими контурами, що накопичує контрастну речовину дещо менш інтенсивно, ніж незмінена паренхіма гіпофіза. МРТ-картина може відповідати мікроаденомі гіпофіза. Незважаючи на відсутність характерних лабораторних даних, але враховуючи характерну клінічну картину гіперкортицизма та виявлену мікроаденому гіпофіза, пацієнту поставлений діагноз: Хвороба Іценка – Кушинга, двостороння гіперплазія обох наднирникових залоз; та призначене відповідне лікування: мітотан (по 1 г 3 рази в день перорально), бромкриптин (по 0,5 мг на добу перорально) протягом 2 місяців, планувалось хірургічне лікування. Показники кортизола в сечі коливались в межах 1075,9-2475 мкг/24год (норма: 28,5–213,7), АКТГ крові — від 161 до 429 пг/мл (норма: 7–69). На фоні проведеного лікування впродовж цих двох місяців регресу клінічних симптомів та нормалізації лабораторних показників не спостерігалось.

В зв'язку з відсутністю позитивної динаміки, високі показники АКТГ та кортизола, збереження клінічної симптоматики нами було зроблене припущення про АКТГ-ектопічну пухлину. Для дообстеження та постановки остаточного діаг-

нозу пацієнту проведена мультиспіральна комп'ютерна томографія (МСКТ) органів грудної та черевної порожнини. На МСКТ виявлено: візуалізується перібронхіальне вогнище розміром 10×9 мм в проекції сегменту S₅ (бронхогенний карциноїд). На основі проведеного обстеження уточнений діагноз: Синдром Іценка – Кушинга, АКТГ-ектопічна пухлина (бронхогенний карциноїд), і пацієнт був скерований у Львівський Державний онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр, де додатково проведено обстеження внутрішніх органів методом УЗД (даних за дисемінацію пухлинного процесу не виявлено; гіперплазія наднирникових залоз), і в травні 2018 року була проведена сегментарна лобектомія правої легені. При гістологічному дослідженні виявлено карциноїд (типовий; високо диференційована нейроендокринна пухлина). Після оперативного лікування пацієнту була призначена замісна глюкокортикоїдна терапія з метою профілактики синдрому відміни після оперативного лікування, яка проводилась протягом трьох місяців з поступовим зменшенням дози гідрокортизона до повної відміни препарату [8]. Самопочуття пацієнта покращилось, спостерігався регрес клінічних проявів: полоси розтягу на шкірі зблідли, зникло «місяцеподібне обличчя», знизилась вага, значно зменшились об'єм талії та м'язова слабкість. Лабораторні показники прийшли до норми.

ВИСНОВКИ

Таким чином, даний клінічний випадок доводить, що етіологічна діагностика синдрому Іценка – Кушинга викликає серйозні труднощі. Постановка правильного діагнозу інколи займає достатньо великий проміжок часу, що може призвести до неефективного лікування, спричинити розвиток ускладнень та зниження якості життя пацієнта [9, 10]. Для уточнення остаточного

діагнозу слід пам'ятати про різні форми синдрому Іценка – Кушинга, використовувати весь спектр доступних найсучасніших методів дослідження для проведення диференційної діагностики, що дозволить швидко і правильно діагностувати патологію та призначити відповідне ефективне лікування.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, et al. *Lancet* 2006; 367: 1605-1617. doi: 10.1016/S0140-6736(06) 68699-6.
2. Belaya ZE, Rozhynskaya LY, Sitkin II. *Vestnik RONC im. N.N. Blohina* 2010; 21 (4): 46-51.
3. Marova EM. *Problemy Endocrinologii* 2010; 5: 8-14.
4. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (5): 1526-1540. doi: 10.1210/jc.2008-0125.
5. Tersolo M. *Ann Oncol* 2001; 12: 83-87.
6. Newell-Price J. *Ann Endocrinol* 2001; 62 (2): 173-179.
7. Nieman LK, Biller Beverly MK, Findling JW, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (8): 2807-2831. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1818>.
8. Lyashuk PM. *Mizhnar Endocrinol Zhurn* 2009; 2 (20): 99-102.
9. Kyrylyuk ML, Tedeeva MK. *Mizhnar Endocrinol Zhurn* 2018; 14 (4), available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/46336>.
10. Lyashuk PM, Stankova NI, Lyashuk RP. *Mizhnar Endocrinol Zhurn* 2015; 8 (72): 118-120.

СИНДРОМ ІЦЕНКА-КУШИНГА (АКТГ-ЕКТОПІЧНА ПУХЛИНА): ВИПАДОК З ПРАКТИКИ

Сафонова О.В., Урбанович А.М.

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна
alinaur@dr.com*

Наведено опис клінічного випадку ектопічного синдрому Іценка-Кушинга у чоловіка 29 років. Були присутні характерні клінічні ознаки гіперкортицизму (диспластичне ожиріння, червоні полоси розтягу на шкірі, м'язова слабкість). При лабораторному обстеженні: АКТГ — 12,7 пг/мл (норма 8,3–57,8); проведена велика дексаметазона проба: кортизол до навантаження дексаметазоном — 508,46 нг/мл, кортизол після навантаження дексаметазоном — 392,37 нг/мл (норма 50–250). Проведена топічна діагностика джерела гіперкортицизму: сонографія надниркових залоз, рентгенографія голови, магнітно-резонансна томографія надниркових залоз та голови з контрастуванням. На основі проведених обстежень поставлений діагноз: хвороба Іценка – Кушинга; призначене лікування (мітоган, бромкрептин), яке не дало регресу клінічних симптомів та нормалізації лабораторних показників. В зв'язку з відсутністю позитивної динаміки, високі показники АКТГ та кортизола, збереження клінічної симптоматики було зроблене припущення про АКТГ-ектопічну пухлину. Для дообстеження та постановки остаточного діагнозу пацієнту проведена мультиспіральна комп'ютерна томографія з контрастуванням органів грудної та черевної порожнини, де був виявлений бронхогенний карциноїд та уточнений діагноз: Синдром Іценка – Кушинга, АКТГ-ектопічна пухлина (бронхогенний карциноїд). Пацієнт був успішно прооперований після постановки правильного діагнозу, який був підтверджений гістологічним заключенням. Після оперативного лікування спостерігався регрес всіх клінічних ознак гіперкортицизму. Особливість цього клінічного випадку полягає в тому, що остаточний діагноз був виставлений через рік після появи клінічних проявів, спричинивши труднощі диференційної діагностики різних форм синдрому Кушинга. Магнітно-резонансна томографія надниркових залоз та гіпофізу, ультразвукове обстеження органів черевної порожнини, лабораторні методи діагностики не дали можливості поставити правильний діагноз, і тільки використання мультиспіральної комп'ютерної томографії з контрастуванням дало можливість поставити правильний діагноз і провести ефективно лікування пацієнта.

Ключові слова: Синдром Іценка – Кушинга, бронхогенний карциноїд.

CUSHING'S SYNDROM (ACTH-ECTOPIC TUMOR): CASE FROM PRACTICE

O.V. Safonova, A.M. Urbanovych

*Danylo Halysky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine
alinaur@dr.com*

The article describes the clinical case of ectopic Cushing's syndrome in 29 years old male. The clinical signs of adrenal syndrome (obesity, red striae, myasthenia) were present. During the laboratory examination: ACTH — 12.7 pg/ml (normal: 8.3–57.8); the big dexamethasone test was conducted: cortisol before loading — 508.46 ng/ml, cortisol after loading — 392.37 ng/ml (normal 50–250). The topic diagnostics of the source of hypercortisism was conducted: ultrasonography of adrenal glands, radiography of the head, magnetic resonance tomography of adrenal glands and pituitary with contrast. The diagnosis was made thanks to examination: Cushing's disease. The treatment was prescribed (mitotatum, bromcreptinum), however it was not successful:

the clinical symptoms persisted and the laboratory indicators did not come back to normal. Since there were no positive dynamic, the levels of ACTH and cortisol were high and clinical symptoms remained, we assumed ACTH-ectopic tumor. The chest and abdominal multi-circle computer tomography with contrast was made for the patient and the bronchogenic carcinoid was identified. The diagnosis was specified: Cushing's syndrome, ACTH-ectopic tumor (bronchogenic carcinoid). Patient was operated successfully and histological examination confirmed the correct diagnosis. All clinical symptoms regressed after surgical treatment.

The peculiarity of this clinical case is that the final diagnosis was made only in one year after appearance of clinical signs which was due to the difficulty of diagnosing various form of Cushing's syndrome. Magnetic resonance tomography of adrenal glands and pituitary, abdominal ultrasonography, laboratory diagnostic methods didn't allow to make the correct diagnosis. Only the use of multi-circle computed tomography with contrast has allowed to make the correct diagnosis and conduct effective treatment for the patient.

Key words: Cushing's syndrome, bronchogenic carcinoid.

СИНДРОМ ИЦЕНКО-КУШИНГА (АКТГ-ЭКТОПОВАННАЯ ОПУХОЛЬ): СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Сафонова О.В., Урбанович А.М.

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, м. Львов, Украина
alinaur@dr.com*

Представлено описание клинического случая эктопического синдрома Иценко-Кушинга у мужчины 29 лет. Присутствовали клинические признаки гиперкортицизма (диспластическое ожирение, красные полосы растяжения на коже, мышечная слабость). При лабораторном обследовании: АКТГ — 12,7 пг/мл (норма 8,3–57,8); проведена большая дексаметазоновая проба: кортизол до нагрузки дексаметазоном — 508,46 нг/мл, кортизол после нагрузки дексаметазоном — 392,37 нг/мл (норма 50–250). Проведена топическая диагностика источника гиперкортицизма: сонография надпочечников, рентгенография головы, магнитно-резонансная томография надпочечников и головы с контрастированием. На основании проведенных обследований установлен диагноз: болезнь Иценко – Кушинга; назначено лечение (хлоридан, бромкрептин), которое не дало регресса клинических симптомов и нормализации лабораторных показателей. Учитывая отсутствие положительной динамики, высокие показатели АКТГ и кортизола, сохранение клинической симптоматики было сделано предположение об АКТГ-эктопированной опухоли. Для дообследования и установления окончательного диагноза пациенту проведена мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием органов грудной и брюшной полости, после чего был выявлен бронхогенный карциноид и уточнен диагноз: Синдром Иценко – Кушинга, АКТГ-эктопированная опухоль (бронхогенный карциноид). Пациент был успешно прооперирован после установления правильного диагноза, который был подтвержден гистологически. После оперативного лечения наблюдался регресс всех клинических проявлений гиперкортицизма. Особенность этого клинического случая в том, что окончательный диагноз удалось поставить через год после появления клинических проявлений, что обусловлено трудностями дифференциальной диагностики разных форм синдрома Кушинга. Магнитно-резонансная томография надпочечников и гипофиза, ультразвуковое обследование органов брюшной полости, лабораторные методы диагностики не представили возможности поставить правильный диагноз, и только благодаря проведению мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием удалось поставить правильный диагноз и провести эффективное лечение пациента.

Ключевые слова: Синдром Иценко – Кушинга, бронхогенный карциноид.