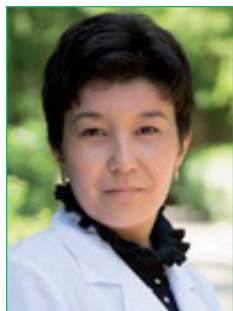


УДК 616-006-039:612.018

А.М. РАЙСОВА, А.К. ДОСАНОВА, Л.Б. ДАНЬЯРОВА, Р.Б. БАЗАРБЕКОВА, А.А. НУРБЕКОВА,
А.А. ШОКЕБАЕВ, К.К. АТАГЕЛДИЕВА

Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней, г. Алматы, Республика Казахстан

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АКТГ-ЭКТОПИРОВАННОГО
СИНДРОМА – КАРЦИНОМЫ ТИМУСА**

Раисова А.М.

АКТГ – эктопированный синдром является одним из наиболее сложных в диагностическом и лечебном плане вариантов эндогенного гиперкортицизма. Существующие сложности диагностики нередко способствуют прогрессированию и развитию большого числа серьезных нарушений функций органов, вплоть до инвалидизации, что в свою очередь не приводит к значимому улучшению качества жизни пациента и требует как можно ранней диагностики и мультидисциплинарного подхода к данной проблеме.

Ключевые слова: нейроэндокринная карцинома тимуса, клинический случай, АКТГ-эктопический синдром, АКТГ-секретирующие опухоли.

КТГ-эктопированный синдром (АКТГ-ЭС) – синдром гиперкортицизма, вызванный эктопической продукцией адренокортикотропного гормона (АКТГ), который обнаруживается при опухолях как неэндокринных органов, так и эндокринных желез. Считается довольно редким заболеванием, на его долю приходится 1–2% случаев, обычно встречается у мужчин и женщин старше 40–50 лет [1, 2]. Несмотря на довольно яркую клиническую картину, быстрое прогрессирование заболевания, диагностика, в том числе и топическая, в большинстве случаев представляет некоторые сложности. В подавляющем большинстве наблюдений источником эктопической продукции АКТГ являются карциноидные опухоли бронхов (36–46%), овсяноклеточный рак легких (18–20%), медуллярный рак щитовидной железы (3–7%), феохромоцитома (9–23%), гораздо реже встречаются новообразования других локализаций (поджелудочная железа, вилочковая и околоушная железы, яичники, матка, предстательная железа, толстая кишка, желудок, пищевод и др.) [3, 4, 5].

Тактика лечения АКТГ-ЭС определяется локализацией опухоли, распространенностью процесса и степенью тяжести больного [1, 6]. Основным методом лечения является хирургическое вмешательство

Клинический пример

Пациентка К., 1976 г.р., европейской расы. Находилась на стационарном лечении в Клинике Научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней (далее НИИКиВБ), с последующей госпитализацией в Научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова (далее НЦХ) г. Алматы.

Жалобы на выраженную слабость, потемнение кожных покровов, появление сыпи на коже туловища, лица, дрожь

рук, усиление роста волос на лице, похудение на 5 кг в течение 2-х мес. бессонницу.

Анамнез: считает себя больной с осени 2016 года (сентябрь 2016) после перенесенного ОРВИ. Дебют заболевания – с развития отечного синдрома (отеки нижней конечности) и синдрома артралгий. До момента госпитализации у пациентки имели место: развитие сахарного диабета 1 типа, психические расстройства (делирий на фоне деменции по заключению психиатра) и по лабораторно-инструментальным данным гиперкортицизм: повышение уровня кортизола, АКТГ и данные за образование средостения. В связи с чем пациентка из региона была направлена в НИИКиВБ для дальнейшей верификации диагноза. На момент поступления получала кетоконазол в дозе 800 мг, без эффекта. Пациентка дообследована в НИИОиР, где диагноз: тимома /образование средостения были исключены.

Объективный осмотр. Вес 62 кг, рост 173 см, ИМТ: 20, кожные покровы теплые, сухие с участками гиперпигментации в области лица, шеи, незначительный гипертрихоз лица, генерализованный фолликулит (вероятнее всего на фоне развития вторичного иммунодефицита в результате гиперкортицизма).

Характерным симптомом эктопированного АКТГ-синдрома является гиперпигментация кожи и слизистых, которая связана с повышенным содержанием АКТГ.

Лабораторные данные

По лабораторным данным на протяжении всей госпитализации, как и по амбулаторным данным, сохранялся стойко низкий уровень калия от 2,5 ммоль/л до 3,1 ммоль/л, несмотря на коррекцию электролитными растворами, как один из признаков гиперкортицизма. Отмечалось повышение уровня как кортизола утреннего забора крови 1206,1 нмоль/л и ве-

Контакты: Раисова Айгуль Муратовна, заведующая терапевтическим отделением №1, НИИ кардиологии и внутренних болезней, г. Алматы. Тел.: + 7 777 217 54 10, e-mail: ram79@mail.ru

Contacts: Aigul Muratovna Raisova, Scientific-Research Institute of Cardiology and Internal Disease, Chief of Medicine Department No 1, Almaty c. Ph.: + 7 777 217 54 10, e-mail: ram79@mail.ru



Рисунок 1 – Генерализованный фолликулит в разных участках тела

черного 1643 нмоль/л, так и АКТГ более 1250 пг/мл. Уровень гормонов определялся неоднократно и в разных лабораториях для достоверности. Кроме того, были проведены малая и большая пробы Лиддла с целью дифференциальной диагностики, которые дали отрицательные результаты, то есть не происходило достоверного снижения уровня кортизола, что было на пользу АКТГ-эктопированного очага гиперкортицизма. Малая проба Лиддла: кортизол 1750 нмоль/л (до дексаметазона 2 мг), после приема 2 мг дексаметазона 1750 нмоль/л (проба отрицательная). Большая проба Лиддла (8 мг дексаметазона): кортизол: 1750 нмоль/л после приема дексаметазона: 1672 нмоль/л.

Инструментальные данные

Бронхоскопия: двухсторонний эндобронхит (НЦХ).

ЭхоКГ АО: 3,3 ЛП: 3,5 КДР: 4,8 КСР: 3,0 КДО: 110 КСО: 35 ФВ: 67% УО: 75 по передней стенке ЛЖ: 0,3 (250 мл). Полости сердца не расширены экскурсия стенок ЛЖ удовлетворительная, показатели сократительной функции ЛЖ в пределах нормы. Выпот в перикарде в умеренном количестве. Допплер-ревергияция на Тк 1 ст., МК 2 степени небольшая легочная гипертензия 35 мм рт.ст.

МСКТ органов грудной клетки: образование передне-верхнего средостения (тимомы?) поствоспалительные изменения в нижней доле слева. Перикардит МСКТ органов брюшной полости: пересмотр – выраженная диффузная гиперплазия надпочечников, остеопойкилилия. КТ органов грудной клетки, контроль: КТ кар-

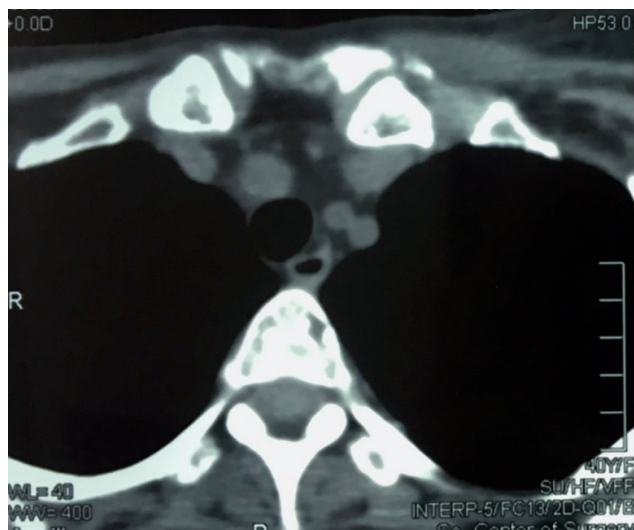


Рисунок 2 – КТ-картина образования в передне-верхнем средостении

тина соответствует образованию в проекции передне-верхнем средостении (тимомы?/реактивная гиперплазия) (НЦХ).

Учитывая у пациентки наличие гиперплазии обоих надпочечников по данным МРТ ОБП, нарушение циркадного ритма кортизола (стойко повышенный и в дневные, и в вечерние часы), а также повышение уровня АКТГ более 1250 пг/мл, гиперпигментацию кожных покровов (как маркер избыточной продукции АКТГ), стойкую гипокалиемию, снижение калия до 2,0 ммоль/л, гипопропротеинемию как маркеры гиперкортицизма, у пациентки имеет место АКТГ-эктопированный очаг. Опухоль средостения была расценена как источник эктопической секреции АКТГ. Был принято решение об оперативном вмешательстве.

Оперативное лечение было проведено в условиях Научного центра хирургии им. А.Н. Сызганова: торакоскопия, частичная стернотомия, тимомэктомия с краевой резекцией безымянной вены и левой медиастинальной плевры, дренирование плевральных полостей.

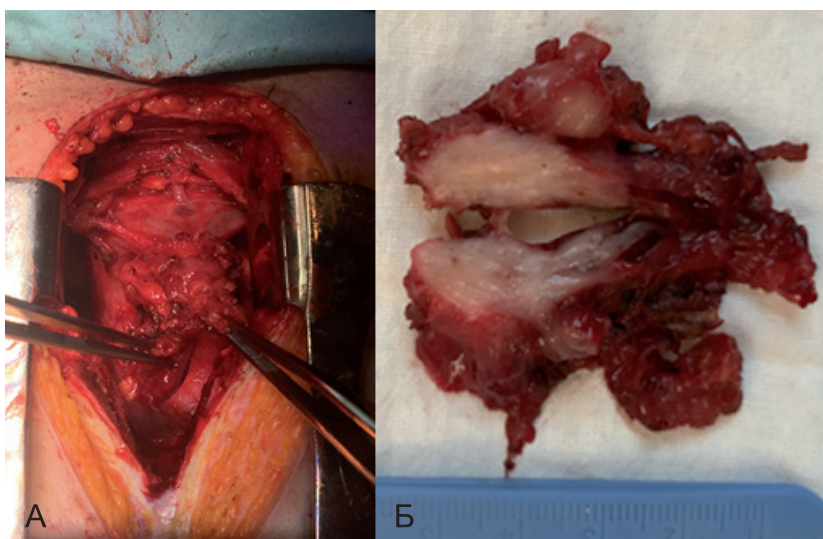


Рисунок 3 – А) Вид тимомы при торакоскопическом доступе; Б) Тимомы после резекции

Гистология: иммунофенотип характерен для тимомы, тип В3 с микроскопическими фокусами инвазии в капсулу с высоким индексом пролиферативной активности Ki 67. По А. Masaoka St II а.

На основании последней гистологической классификации тимом, предложенной ВОЗ в 1999 году, тимомы подразделяют на тип А и В на основании их гистологической и иммунофенотипической близости к клеткам кортикального или медуллярного слоев тимуса. В классификации ВОЗ разработанные гистологические типы обозначены буквенными индексами: тип А - медулярно-клеточная тимома; тип АВ - смешанно-клеточная тимома, тип В1 - тимома преимущественно кортикального типа, В2 - кортикально-клеточная тимома, В3 - высокодифференцированная карцинома, тип С соответствует недифференцированным карциномам. Тимомы типа В3 (эпителиальная), как в данном клиническом случае, развивается у 10–14% пациентов. Часто обладает гормональной активностью. Прогноз хуже, чем при кортикальной разновидности. 20-летняя выживаемость менее 40%. Преимущество новой классификации состоит в том, что выделенные варианты строения тимом сильно коррелируют с прогнозом заболевания, что помогает выбрать правильную тактику лечения. Так, например, В2 и В3 (данный клинический пример) опухоли отличаются агрессивным течением, инвазивностью и высокой вероятностью рецидивов при сравнении с опухолями типов А, АВ и В1. Последние отличаются доброкачественным течением, протекают бессимптомно и сочетаются с иммунным дефицитом. Кроме этого, тимомам типов А, АВ и В1 свойственна полная резектабельность, в отличие от типов В2 и В3 [7].

На 8-е сутки после операции уровень гормонов снизился (время – 24.00: в 8,5 раза уменьшение уровня АКТГ до 245,8 pg/ml и снижение уровня кортизола в 2 раза, уровень которого составил 715 nmol/l).

При выписке из стационара были назначены ингибиторы стероидогенеза, инсулинотерапия по интенсифицированной схеме. В течение месяца у пациентки не отмечалось повышение уровня АКТГ и кортизола. По месту жительства наблюдается у онколога и получает химиотерапию.

Хотелось бы отметить, что на прогноз жизни пациентов с нейроэндокринной карциномой влияют гистологические характеристики опухоли: степень злокачественности, распространенность опухоли, наличие отдаленных метастазов. Прогноз также зависит от секреции опухолью АКТГ, он хуже при наличии синдрома гиперкортицизма, как и в данном клиническом случае: смертность в течение 10 лет при секреции опухолью АКТГ – 65%, при отсутствии эндокринных проявлений – 29,5%.

ВЫВОДЫ

Описанный случай демонстрирует сложность диагностики и лечения АКТГ-эктопированного синдрома, связанную не столько с постановкой диагноза, сколько в определении первичного очага продукции АКТГ. К сожалению, при подтвержденном визуализирующими методами исследования наличии образования в средостении, была задержка врачебной тактики (около 2 месяцев). Данный диагноз был неоднократно подвергнут сомнению ввиду разноречивых данных рентгенологов, что привело к задержке

в лечении пациентки. Это подтверждает необходимость междисциплинарного подхода к лечению пациентов с данной патологией. 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.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Данная статья выполнена в рамках Научно-технической программы «Разработка и внедрение современной системы эпидемиологического мониторинга основных хронических неинфекционных заболеваний» на 2015-2017 гг.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Britvin T.A., Kalinin A.P. Ectopic ACTH syndrome // *Clinical medicine*. - 2003. - No. 9. - P. 8-13
- 2 Vetshev P.C., Melnichenko G.A., Pavlova M.G. et al. A Clinical case of Ectopic ACTH syndrome // *Surgery Journal n.a. N.I. Pirogov*. - 2006. - No. 9. - P. 63-65
- 3 Konovalova T.T., Tereshchenko Yu.A., Dogadin S.A. et al. Case of Ectopic ACTH syndrome. The problem of diagnostics and treatment // *Siberian medical journal (Irkutsk)*. - 2005. - Vol. 50. - No. 1. - P. 85-88
- 4 Ter-Ovanesov M.D., Polotskiy B.E. Carcinoid tumors of the thoracic localization – current status of the problem // *Practical Oncology*. - 2005. - Vol. 6. - No. 4. - P. 220-226
- 5 Ilias I., Torpy D.J., Pacak K. et al. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty year's experience at the National Institutes of Health // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. - 2005. - Vol. 90. - P. 4955–4962
- 6 *Surgical endocrinology* / ed. by A. P. Kalinina, N. Maistrenko, P. S. Batsheva. - St. Petersburg: Piter, 2004. - 960 p.
- 7 Sonobe S., Miyamoto H., Izumi H., Nobukawa B., Futagawa T., Yamazaki A., Oh T., Uekusa T., Abe H., Suda K. Clinical usefulness of the WHO histological classification of thymoma // *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg*. - 2005. - Vol. 11(6). - P. 367-373

REFERENCES

- 1 Britvin TA, Kalinin AP. Ectopic ACTH syndrome. *Clinical medicine*. 2003;9:8-13
- 2 Vetshev PC, Melnichenko GA, Pavlova MG, et al. A Clinical case of Ectopic ACTH syndrome. *Surgery Journal n.a. N.I. Pirogov*. 2006;9:63-5
- 3 Konovalova TT, Tereshchenko YuA, Dogadin SA. et al. Case of Ectopic ACTH syndrome. The problem of diagnostics and treatment. *Siberian medical journal (Irkutsk)*. 2005;50(1):85-8
- 4 Ter-Ovanesov MD, Polotskiy BE. Carcinoid tumors of the

thoracic localization – current status of the problem. *Practical Oncology*. 2005;6(4):220-6

5 Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, et al. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty year's experience at the National Institutes of Health. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90:4955–62

6 Surgical endocrinology / ed. by AP. Kalinina, N. Maistrenko, PS. Batsheva. St. Petersburg: Piter; 2004. P. 960

7 Sonobe S, Miyamoto H, Izumi H, Nobukawa B, Futagawa T, Yamazaki A, Oh T, Uekusa T, Abe H, Suda K. Clinical usefulness of the WHO histological classification of thymoma. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005;11(6):367-73

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

**А.М. РАИСОВА, А.К. ДОСАНОВА, Л.Б. ДАНЬЯРОВА,
Р.Б. БАЗАРБЕКОВА, А.А. НҰРБЕКОВА, А.А. ШӨКЕБАЕВ,
К.К. АТАГЕЛДИЕВА**

Кардиология және Ішкі аурулар ғылыми-зерттеу институты, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

АКТГ ЭКТОПИЯЛЫ СИНДРОМ – ТИМУС КАРЦИНОМАСЫ.

КЛИНИКАЛЫҚ ТӘЖІРИБЕДЕГІ ЖАҒДАЙ

АКТГ эктопиялы синдром диагноз қою және емдеу жағынан ең қиын эндогенді гиперкортицизм түрі болып табылады. Диагностиканың жеткіліксіз жасалуына байланысты ауру

жиі үдеп, көптеген күрделі асқынулардың, ағза қызметі бұзылуларының дамуына, тіпті мүгедектікке әкеледі. Мұның бәрі науқастың өмір сүру сапасына қатты әсер ететіндіктен, бұл синдром барынша ерте диагностиканы және көпдисциплиналы көзқарасты талап етеді.

Негізгі сөздер: *нейроэндокринді тимус карциномасы, клиникалық жағдай, АКТГ-эктопиялық синдром, АКТГ-сөл шығарушы ісіктер.*

S U M M A R Y

**A.M. RAISSOVA, A.K. DOSSANOVA, L.B. DANYAROVA,
A.A. NURBEKOVA, A.A. SHOKEBAYEV,
K.K. ATAGELDIYEVA**

*Scientific-Research Institute of Cardiology and Internal Diseases
MH RK, Almaty c., Republic of Kazakhstan*

**CASE REPORT: ECTOPIC ACTH SYNDROME – THYMUS
CARCINOMA**

Ectopic ACTH syndrome is one of the most difficult type of hypercortisolism in diagnostic and therapeutic aspects. The difficulties in the diagnosis often lead to the climax of symptoms and development of a large number of complications, involving serious damage of organs, disability and worsening of the quality of life. This problem requires an early diagnosis and a multidisciplinary approach.

Key words: *neuroendocrine tumor, ectopic ACTH syndrome, case report, ACTH-secreting.*

Для ссылки: Раисова А.М., Досанова А.К., Даниярова Л.Б., Базарбекова Р.Б., Нурбекова А.А., Шокебаев А.А., Атагелдиева К.К. Клинический случай АКТГ - эктопированного синдрома – карциномы тимуса // *Medicine (Almaty)*. – 2017. – No 5 (179). – P. 46-49

Статья поступила в редакцию 05.05.2017 г.

Статья принята в печать 22.05.2017 г.