

УДК 616.37-006.48+616.432-008.6-036.1

С.В. Школовой¹, О.Н. Гуськова², Ю.Л. Вороная¹, Л.И. Горшкова³, О.В. Кудрявцева³,
О.А. Шерстнева³

НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ ОПУХОЛЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ЭКТОПИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИЕЙ АКТГ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

¹Кафедра внутренних болезней

²Кафедра патологической анатомии ФГБОУ ВО

Тверской государственной медицинской университет Минздрава России

³ГБУЗ «Городская клиническая больница № 6», г. Тверь

В статье приведено клиническое наблюдение случая нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы, протекавшей с эктопированным синдромом гиперкортицизма.

Ключевые слова: паранеопластический гиперкортицизм, нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы.

PANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMOR WITH ECTOPIC PRODUCTION OF ADRENOCORTICOTROPIC HORMONE (CASE REPORT)

S.V. Shkolovoy¹, O.N. Guskova¹, J.L. Voronaya¹, L.I. Gorshkova², O.V. Kudryavtzeva², O.A. Sherstneva³

¹Tver State Medical University

²City Hospital № 6, Tver

The article presents a clinical observation of the case of a neuroendocrine tumor of the pancreas, with an ectopic syndrome of hypercorticism.

Key words: paraneoplastic hypercorticism, pancreatic neuroendocrine tumor.

Введение

Паранеопластические реакции нередко сопровождаются онкопатологией и в ряде случаев бывают настолько выражены, что уведут врача от правильного диагноза, и опухоль обнаруживается с запозданием. Но даже правильное истолкование симптоматики еще не гарантирует прижизненное выявление опухоли, более того, даже при секционном исследовании такие опухоли удается обнаружить не всегда [1].

Опухолевая эктопическая продукция гормонально-активных веществ – один из возможных вариантов паранеопластических реакций с преобладанием в клинической картине симптомов обменно-эндокринных расстройств. Масками опухолевого роста могут выступать гиперпаратиреозидизм с гиперкальциемией, гинекомастия, гипер- и гипогликемия, гипериурикемия, гипо- и гиперкалиемия и другие проявления. Также возможно появление кушингоидизма, обусловленного эктопической продукцией адренокортикотропного гормона (АКТГ) и/или кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ), причем на эктопическую (внегипофизарную) продукцию АКТГ и КРГ приходится до 20% всех случаев синдрома Кушинга [2–6]. Кушингоидный синдром описан при мало дифференцированном раке легких, тимомах, медуллярном раке щитовидной железы, бронхиальном карциноиде, злокачественных опухолях желудка и поджелудочной железы, феохромоцитоме, нейробластоме и раке яичников. Наиболее часто АКТГ-продуцирующая опухоль развивается в легких (25–40%), вилочковой (5–16%) и поджелудочной железах (8–16%) [7–9].

Следствием избыточной продукции АКТГ является усиленная стимуляция надпочечников и гиперпродукция кортизола с клинической картиной гиперкортицизма [10]:

- характерное «кушингоидное» ожирение: «лунообразное лицо», отложение жира в передней брюшной стенке, области груди, шеи, появление стрий на животе и боковых поверхностях туловища, у подмышечных впадин, на бедрах;
- истончение (относительно туловища) конечностей, мышечная слабость;
- гиперпродукция сальных желез (жирный блеск кожи лица, акне) и другие кожные изменения – гиперемия, легкая ранимость и замедленная репарация кожи;
- хрупкость костей (риск патологических переломов);
- гипергликемия и нередко «стероидный» сахарный диабет;
- артериальная гипертензия;
- нарушения минерального обмена в виде гипокалиемии;
- психические нарушения: дисфория, депрессия; возможен стероидный психоз [11].

Клиническое наблюдение

В качестве иллюстрации приводим историю болезни № 9694 больной В., 77 лет, получавшей лечение в терапевтическом отделении ГКБ № 6 г. Твери с 27.11 по 13.12. 2015 г.

Больная поступила с жалобами на слабость, одышку при малых нагрузках и в покое, дискомфорт и боли в области сердца без отчетливой связи с нагрузками.

го – 32×19 мм, что свидетельствует о гиперплазии надпочечников.

Несмотря на то что МСКТ позволила предположить наличие метастазов, не выявленных ранее при УЗИ, локализацию первичной опухоли – источника метастазирования – установить не удалось. Возможно, задачу по обнаружению первичной опухоли удалось бы решить с помощью проведения позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), которая обладает более высокими диагностическими возможностями выявления опухолей внутренних органов [13].

Весь период пребывания состояние больной оставалось тяжелым, смерть больной наступила при явлениях нарастающей сердечной-сосудистой недостаточности.

Данные патологоанатомического исследования. В правой доле печени узел серого цвета плотной консистенции без четких границ 4,0×5,3 см. Размеры печени при этом не были увеличены и составили 24×16×8 см, масса 1650 г, форма анатомически правильная. Поджелудочная железа размерами 16,2×6,4×2,3 см; в области тела и хвоста поджелудочной железы определялся инфильтрат 7,4×5,8 см без четких границ. На разрезе ткань инфильтрата серо-розового цвета, плотной консистенции, выходящая за пределы капсулы поджелудочной железы с вовлечением верхней брыжеечной артерии.

При гистологическом исследовании аутопсийного материала в ткани печени на фоне дистрофических изменений гепатоцитов и картины хронического венозного полнокровия выявлены множественные комплексы атипических эпителиальных клеток округлой и овальной формы, формирующих солидные комплексы различной величины (морфологическая картина карциноида). В поджелудочной железе среди фиброзной ткани с неравномерно выраженной воспалительно-клеточной инфильтрацией и очаговыми кровоизлияниями отмечен инфильтрирующий рост опухоли. Неоплазия была представлена железисто-подобными структурами, трубочками и гнездыми скоплениями клеток округлой и веретеновидной формы, формирующими структуры типа «палисадов» и «розеток». Ядра с характерным распределением хроматина по типу «соль-перец». При определении митотической активности в 10 РПЗ при увеличении 400 отмечено от 1 до 8 митозов. В отдельных полях зрения имели место участки камедоподобных некрозов. Гистологическое заключение: рост нейроэндокринной опухоли промежуточной степени злокачественности (Grade 2) трабекулярного и солидного строения, с выходом за пределы ткани железы в области хвоста и инвазией в клетчатку, с наличием опухолевых эмболов в просвете лимфатических и кровеносных сосудов; метастазы в лимфатические узлы в околопанкреатической клетчатке не обнаружены. Гистология опухоли отражена на фотографиях (рис. 2–5).

По данным патологоанатомического исследования выставлен диагноз.

Основное заболевание: нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы (G2) с метастазами в печень (T4N0M1), АКГГ-секретирующая; эктопированный синдром гиперкортицизма.

Осложнения основного заболевания: стероидный сахарный диабет; ишемические некрозы миокарда; отек головного мозга.

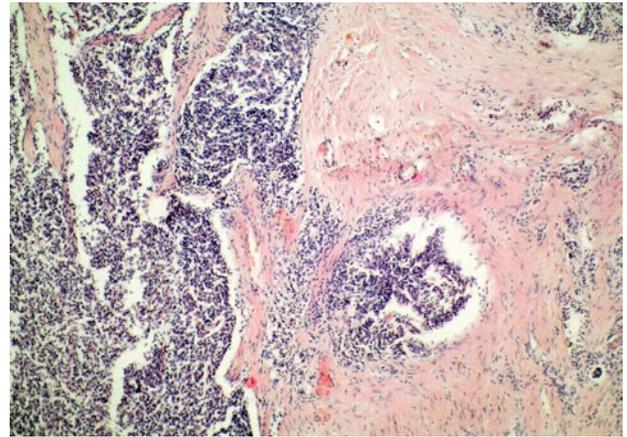


Рис. 2. Метастатическое поражение печени (окраска гематоксилином и эозином, ×200)

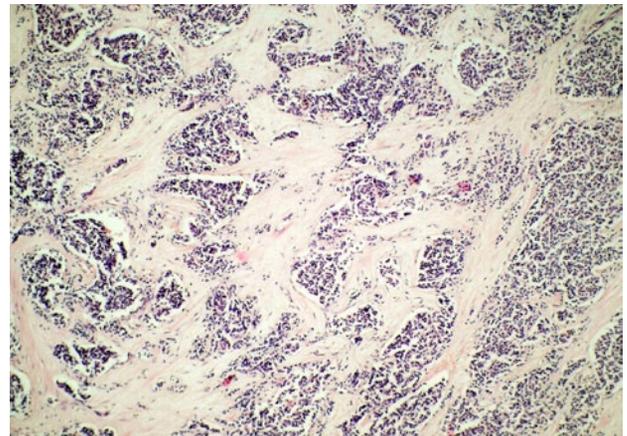


Рис. 3. Общий вид опухоли при обзорной микроскопии: преобладание участков солидного строения (окраска гематоксилином и эозином, ×200)

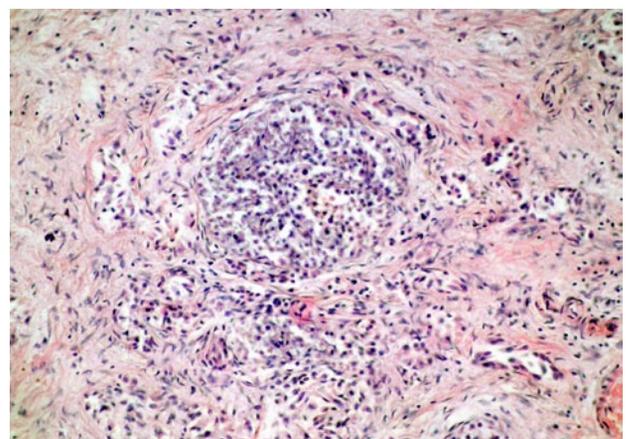


Рис. 4. Тубулярные комплексы и гнездыми скопления опухолевых клеток, разделенные тонкими прослойками фиброваскулярной стромы (окраска гематоксилином и эозином, ×400)

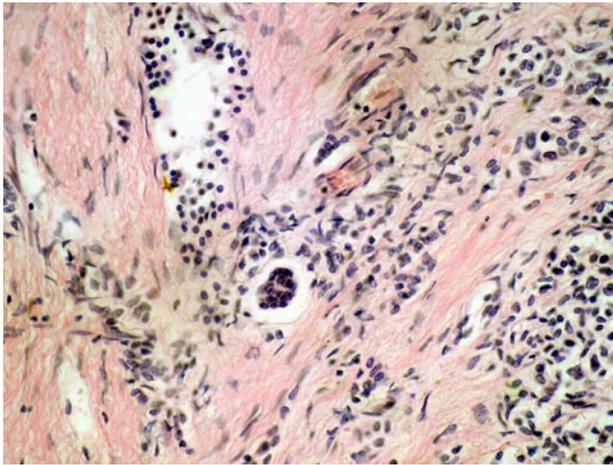


Рис. 5. Опухолевый эмбол в просвете лимфатического сосуда (окраска гематоксилином и эозином, ×400)

Сопутствующие заболевания: атеросклеротический кардиосклероз; варикозное расширение вен нижних конечностей; многоузловой зоб.

Заключение

Оценивая приведенное наблюдение, приходится констатировать, что синдром Кушинга оказался единственным клиническим проявлением онкопатологии, и именно это обстоятельство послужило причиной наибольших диагностических трудностей. Задача прижизненного обнаружения первичного очага опухоли с помощью УЗИ и МСКТ оказалась неразрешимой: эти инструментальные методики не смогли обеспечить получение исчерпывающей диагностической информации, несмотря на большой размер первичной опухоли и позднюю стадию заболевания. Очевидно, что диагностика более ранних (операбельных) стадий тем более трудна.

Все изложенное заставляет лишний раз констатировать важность клинического мышления и настраивает на сдержанность при оценке диагностических современных инструментальных и лабораторных методов исследования.

Литература/References

1. Борисова, В.С. Эктопированный АКТГ-синдром / В.С. Борисова и др. // Нейроэндокринная патология. Вопросы репродукции человека. Материалы III межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых. – Ростов-на-Дону, 2016. – С. 47–53.
2. Борисова, В.С. Jektopirovannyj АКТГ-синдром / В.С. Борисова и др. // Nejrojendokrinnaja patologija. Voprosy reprodukcii cheloveka. Materialy III mezhregional'noj nauchno-prakticheskoj konferencii studentov i molodyh uchenyh. – Rostov-na-Donu, 2016. – S. 47–53.
3. Базилевич, Л.Р. Клинический случай АКТГ-продуцирующей нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы с метастазами в печень на фоне саркоидоза / Л.Р. Базилевич, В.В. Алипов, Е.С. Дроздов // Материалы 22-го (24) Российского симпозиума «Эндокринная хирургия 2003–2014 гг.». – СПб., 2014. – С. 155–156.
4. Базилевич, Л.Р. Клинический случай АКТГ-продуцирующей нейроэндокринной опухоли поджелудочной

zhelazy s metastazami v pechen' na fone sarkoidoza / L.R. Bazilevich, V.V. Alipov, E.S. Drozdov // Materialy 22 (24) Rossijskogo simpoziuma «Jendokrinnaja hirurgija 2003–2014 gg.». – SPb., 2014. – S. 155–156.

3. Марова, Е.И. Сравнительный анализ данных клинических и гормональных исследований у пациентов с нейроэндокринными опухолями, продуцирующими АКТГ / Е.И. Марова и др. // Проблемы эндокринологии. – 2013. – № 4. – С. 11–17.

Marova, E.I. Sravnitel'nyj analiz dannyh klinicheskikh i gormonal'nyh issledovanij u pacientov s nejrojendokrinnymi opuholjami, producirujushhimi АКТГ / E.I. Marova i dr. // Problemy jendokrinologii. – 2013. – № 4. – S. 11–17.

4. Пинский, С.Б. АКТГ-продуцирующие нейроэндокринные опухоли / С.Б. Пинский, В.А. Белобородов // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2016. – Т. 142, № 3. – С. 8–16.

Pinskij, S.B. АКТГ-producirujushhie nejrojendokrinnnye opuholi / S.B. Pinskij, V.A. Beloborodov // Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk). – 2016. – T. 142, № 3. – S. 8–16.

5. Isidori, A., Kaltsas, G., Pozz, C. et al. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical, diagnosis, management and long-term follow-up / A. Isidori et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 91. – P. 371–377.

6. Sharma, S.T. Cushing's syndrome: epidemiology and development in disease management / S.T. Sharma, L.K. Nieman, R.A. Feelders // Clin. Epidemiol. – 2015. – № 7. – P. 281–293.

7. Гуревич, Л.Е. Клинико-морфологическая характеристика АКТГ-продуцирующих опухолей различной локализации с эктопическим синдромом Кушинга / Л.Е. Гуревич и др. // Альманах клинической медицины. – 2017. – Т. 45, № 4. – С. 289–301.

Gurevich, L.E. Kliniko-morfologicheskaja harakteristika АКТГ-producirujushhij opuholej razlichnoj lokalizacii s jektopicheskim sindromom Kushinga / L.E. Gurevich i dr. // Al'manah klinicheskoy mediciny. – 2017. – T. 45, № 4. – S. 289–301.

8. Kirshbom, P.M. Carcinoids of unknown origin: comparative analysis with foregut, midgut, and hindgut carcinoids / P.M. Kirshbom et al. // Surgery. – 1998. – Vol. 124. – P. 1063–1070.

9. Ross, R.J.M. Endocrine investigation: Cushing's syndrome / R.J.M. Ross, P.J. Trainer // Clin. Endocrinol. – 1998. – Vol. 49. – P. 153–155.

10. Эндокринология: пер. с англ. / Под общ. ред. Н. Лавин // М.: ПРАКТИКА, 1999. – С. 576–587.

Jendokrinologija: per. s angl. / Pod obshh. red. N. Lavin // М.: ПРАКТИКА, 1999. – S. 576–587.

11. Baba, M. Severe psychosis due to Cushing's syndrome in a patient with a carcinoid tumour in the lung: a case report and review of the current management / M. Baba, D. Ray // World J. Surg. Oncol. – 2015. – Apr. 30 (13): 165. doi: 10.1186/s12957-015-0571-0. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4449963>.

12. Aron, D.C. Glucocorticoids and adrenal androgens / D.C. Aron, J.W. Findling, J.B. Tyrrell // Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology: 8th ed. – New York: McGraw Hill, 2007. – P. 346–395

13. Sauer, N. Cushing's syndrome due to a corticotropin-releasing hormone- and adrenocorticotrophic hormone-producing neuroendocrine pancreatic tumor / N. Sauer et al. // Endocr. Pract. – 2014. – Apr. 20 (4): e53–57. doi: 10.4158/EP13001.CR. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24325992>.

Школовой Сергей Викторович (контактное лицо) – к. м. н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4. Тел. 8-903-805-62-48; e-mail: servicrus@tvergma.ru.