

## Феохромоцитома с эктопической продукцией АКТГ: разбор клинических случаев

Марова Е.И.<sup>1</sup>, Воронкова И.А.<sup>1\*</sup>, Лапшина А.М.<sup>1</sup>, Арапова С.Д.<sup>1</sup>, Кузнецов Н.С.<sup>1</sup>, Рожинская Л.Я.<sup>1</sup>, Животов В.А.<sup>2</sup>, Жарков О.Б.<sup>2</sup>, Гуревич Л.Е.<sup>3</sup>, Полякова Г.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России  
(директор – академик РАН И.И. Дедов)

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова»  
(президент – академик РАН, проф., д.м.н. Ю.Л. Шевченко)

<sup>3</sup>ГБУЗ Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт  
им. М.Ф. Владимирского  
(директор – проф., д.м.н. Ф.Н. Палеев)

На долю АКТГ-эктопического синдрома (АКТГ-ЭС) (эктопическая секреция АКТГ опухолями негипофизарной локализации) приходится около 10–20% эндогенного гиперкортицизма. Феохромоцитома (ФЕО) является редкой причиной эктопической секреции (менее 5% случаев АКТГ-ЭС) и менее 1% ФЕО ассоциировано с эндогенным гиперкортицизмом. Первая публикация о ФЕО как о причине АКТГ-ЭС, сделанная Roux, относится к 1955 году.

Мы хотим сообщить о 4 случаях ФЕО с АКТГ-ЭС.

4 пациентки от 50 до 63 лет с клиническими проявлениями гиперкортицизма имели высокие уровни АКТГ в плазме, кортизола и катехоламинов в моче. Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства показала наличие объемного образования в левом надпочечнике во всех случаях. Результаты гормональных анализов и топические методы диагностики свидетельствовали в пользу эктопической секреции АКТГ новообразованием надпочечника. Всем пациенткам была проведена левосторонняя адреналэктомия с предварительной подготовкой  $\alpha$ -блокатором доксазозином и  $\beta$ -блокатором атенололом. Морфологическое исследование в 3 случаях выявило ФЕО и в 1 показало наличие смешанной кортикомедулярной опухоли надпочечника. Последующее иммуногистохимическое исследование (ИГХ) продемонстрировало интенсивную экспрессию хромогранина А и АКТГ клетками ФЕО. ИГХ исследование соматостатиновых рецепторов 2 и 5 подтипов (РССТ2 и 5), выполненное в 3 случаях, показало преимущественную экспрессию РССТ2. Индекс пролиферации Ki-67 был невысок: от 0,5 до 4%. После оперативного лечения биохимические признаки гиперкортицизма стали быстро исчезать. В дальнейшем мы наблюдали этих пациенток в среднем в течение 2 лет с ремиссией заболевания.

*Ключевые слова:* АКТГ-эктопический синдром, феохромоцитома.

### Adrenocorticotrophic hormone-producing pheochromocytoma: analysis of clinical cases

Marova E.I.<sup>1</sup>, Voronkova I.A.<sup>1\*</sup>, Lapshina A.M.<sup>1</sup>, Arapova S.D.<sup>1</sup>, Kuznetsov N.S.<sup>1</sup>, Rozhinskaya L.Ya.<sup>1</sup>, Zhivotov V.A.<sup>2</sup>, Zharkov O.B.<sup>2</sup>, Gurevich L.E.<sup>3</sup>, Polyakova G.A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre; Dmitrya Ulyanova st., 11, Moscow, Russia, 117036

<sup>2</sup>Pirogov National Medical & Surgical Center Nizhnyaya Pervomayskaya st., 70, Moscow, Russia, 105203

<sup>3</sup>Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"); Schepkina st., 61/2, Moscow, Russia, 129110

Ectopic secretion of ACTH from non-pituitary tumors, referred to as ectopic ACTH syndrome (EAS), accounts for about 10–20% of Cushing's syndrome (CS). Ectopic hormone-secreting pheochromocytomas (Pheo) are rare. The first publication of association between pheochromocytoma and Cushing's syndrome by Roux is dated 1955. Pheochromocytoma represents a rare cause of hypercortisolism, accounting for less than 5 % of ectopic Cushing's syndrome while less than 1 % of pheochromocytomas is accompanied by Cushing's syndrome. We are reporting 4 cases of ACTH-secreting pheochromocytoma presenting as Cushing's syndrome. Data from 4 patients were analysed. There were 4 women from 50 to 63 years old. All patients had a clinical presentation of hypercortisolism. Their levels of adrenocorticotrophic hormone in plasma, 24-hour urinary free cortisol and urinary catecholamine were high. Computed tomography scan of the abdomen in all cases revealed a mass in the left adrenal gland. Left sided adrenalectomy was performed under treatment with  $\alpha$ -blocker doxazosin and  $\beta$ -blocker atenolol. Histological examination revealed in 3 cases – pheochromocytoma and in 1 case corticomedullary mixed tumor of the adrenal gland. Additional immunostaining (IHC) of these tumors showed positive immunostaining for chromogranin and ACTH. The IHC search for somatostatin receptors of subtype 2 and 5 (SSTR2, SSTR5) was performed in 3 cases and showed predominately expression SSTR2. The case index of Ki-67 ranged, from 0,5 to 4%. Biochemical signs of hypercortisolism rapidly began to disappear after surgery. Follow up of the patients during the next 2 years on average was with disease remission.

DOI: 10.14341/OMET2015346-52

Keywords: ectopic Cushing's syndrome, pheochromocytoma.

\*Автор для переписки/Correspondence author – iya-v@yandex.ru

DOI: 10.14341/OMET2015346-52

**А**КТГ-эктопический синдром (АКТГ-ЭС) – это тяжелое многосимптомное заболевание, обусловленное секрецией АКТГ и/или КРГ эктопической нейроэндокринной опухолью (НЭО) различной локализации, увеличением продукции гормонов корой надпочечников и развитием клинической картины гиперкортицизма. Локализация первичной опухоли, продуцирующей АКТГ, разнообразна. Чаще всего встречаются бронхолегочные карциноиды (25–48% всех случаев). Второе место, по данным различных авторов, принадлежит НЭО поджелудочной железы, мелкоклеточному раку легкого (МКРЛ) и карциноидам тимуса. Также излюбленной локализацией НЭО с АКТГ-ЭС является щитовидная железа (медуллярный рак), надпочечники (феохромочитомы) и аппендикс. Описаны редкие случаи гиперпродукции АКТГ клетками мелкоклеточного рака влагалища [1], нейроэпителиомы обонятельного нерва [2], мезотелиомы [3], карциномы молочной железы [4], а также предстательной железы, толстой кишки, желудка, пищевода и др. [5].

Впервые случай АКТГ-секретирующей феохромоцитомы был описан Roux G. в 1955 г. [6] Феохромоцитомы (ФХЦ) – это нейроэндокринные опухоли,

которые в 80–85% случаев происходят из клеток мозгового вещества надпочечников (остальные 15–20% – из вненадпочечниковой хромаффинной ткани) [7], развиваются как изолированная опухоль, либо – в составе синдрома множественных эндокринных неоплазий (МЭН II, III). ФХЦ секретируют избыточное количество катехоламинов, что может сопровождаться клинической картиной карциноидного синдрома. Менее 1% ФХЦ проявляются симптоматикой АКТГ-зависимого гиперкортицизма. ФХЦ способны продуцировать, кроме катехоламинов, такие гормоны, как АКТГ и/или КРГ, интерлейкин-6, паратиреоидный гормон, кальцитонин, вазоинтестинальный пептид, гормон роста [8, 9, 10].

ФХЦ являются причиной развития АКТГ-эктопического синдрома примерно в 3,5% (значения варьируют в диапазоне от 2,5% до 5,5%, по данным разных авторов) случаев [2, 3, 11–13]. Всего зарегистрировано не более 100 случаев АКТГ-эктопического синдрома, вызванного ФХЦ. Так, Nijhoff и соавт. провели анализ публикаций с 1977 по 2009 г. и нашли 24 случая ФХЦ с эктопической продукцией АКТГ [14].

Патогенез развития ФХЦ с АКТГ-ЭС остается до конца не выясненным, однако существует множе-

Таблица 1

Пациенты; пол/возраст	Длительность заболевания от появления первых симптомов до постановки диагноза	Клинические проявления	
		ФХЦ	АКТГ-ЭС
Г.; Ж/64	5 лет	- АГ; - сердцебиение; - учащенное мочеиспускание; - снижение массы тела	- гиперпигментация; - стероидный СД; - стероидная миопатия; - стероидный остеопороз; - гипокалиемия; - матронизм; - перераспределение подкожно-жировой клетчатки; - АГ
А.; Ж/58	6 мес	- АГ	- гиперпигментация; - стероидный СД; - стероидная миопатия; - стероидный остеопороз; - гипокалиемия; - матронизм; - перераспределение подкожно-жировой клетчатки; - АГ
Б.; Ж/50	1 год	- АГ; - снижение веса	- гиперпигментация; - стероидный СД; - стероидная миопатия; - стероидный остеопороз; - гипокалиемия; - матронизм; - перераспределение подкожно-жировой клетчатки; - снижение функции иммунной системы; - АГ
М.; Ж/53	2 года	- АГ	- гиперпигментация; - стероидный СД; - стероидная миопатия; - стероидный остеопороз; - гипокалиемия; - матронизм; - перераспределение подкожно-жировой клетчатки; - АГ

АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ФХЦ – феохромоцитомы

Таблица 2

Пациенты пол/ возраст	Гормональные характеристики пациенток с феохромоцитомами, продуцирующими АКТГ						Селективный забор крови из нижних каменистых синусов со стимуляцией десмпрессинном и оценкой градиента пролактина градиент центр/периферия
	Гормональные показатели						
	АКТГ, пг/мл [7,0–66,0]/ [0–30,0] утро/вечер	Кортизол, нмоль/л [123,0–626,0]/ [46,0–270,0] утро/вечер	Свободный кортизол в моче, нмоль/сут [60,0–413,0]	Метанефрин, мкг/сут [25–312]	Норметанефрин, мкг/сут [35–445]	Ренин (прямой) в покое, мМЕ/мл [2,8–39,9]	
Г. Ж/64	189/211	962/1256	960	1553	640	106	4,1
А. Ж/58	47,3/нет данных	4655/2460	3726	Нет данных	Нет данных	-	Не проводился
Б. Ж/50	178,7/179,8	1488/1672	9596	1481	830	-	Не проводился
М. Ж/53	176,1/281	1750/1626	3828	638	545,6	В пределах нормы	Менее 2

ство предполагаемых путей возникновения данной патологии [15, 16].

В большинстве случаев ФХЦ являются доброкачественными опухолями, и только единичные случаи могут быть представлены злокачественными опухолями с отдаленными метастазами [17, 18]. Однако могут возникнуть интраоперационные осложнения (кровотечение, отек легких), связанные с гиперкортицизмом и гиперкатехоламинемией. Интраоперационных осложнений возможно избежать при помощи тщательно проведенной предоперационной подготовки пациентов.

#### Представление клинических случаев с обсуждением

В ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России за период с 2000 г. мы наблюдали 61 пациента с АКТГ-ЭС, из них 4 пациентки с ФХЦ.

В данной работе мы намеренно не привели подробное описание каждого случая по отдельности, а свели клинические данные в таблицы (табл. 1, 2 и 3), желая показать сходные и различные черты проявления ФХЦ с АКТГ-ЭС и уделить больше внимания патогенезу данных клинических проявлений и особенностям течения заболеваний у данной группы пациентов.

Все больные, которых мы наблюдали с АКТГ-ЭС и ФХЦ, были женщинами старшего возраста: 50, 53, 58 и 64 лет, что не характерно для пациентов с ФХЦ. Феохромоцитома может возникнуть в любом возрасте, но наиболее часто — между 20 и 40 годами. Частота развития ФХЦ у взрослых мужчин и женщин одинакова [19]. При анализе данных литературы, посвященных ФХЦ с АКТГ-ЭС, мы получили, что данная патология чаще встречается у женщин, соотношение Ж/М=11/4 (всего 15 случаев) [20–17, 21–10] в возрасте  $45,5 \pm 12,5$  лет (самой младшей было 15 лет, а старшей 62 года) (табл. 1).

Длительность заболевания в 4 описываемых нами случаях была различна — от 6 мес до 5 лет. Среди клинических проявлений преобладали признаки гиперкортицизма, такие как гиперпигментация, стероидный сахарный диабет (СД), стероидная миопатия и остеопороз, матронизм, перераспределение подкожно-жировой клетчатки и гипокалиемия, и у одной пациентки мы наблюдали резкое снижение иммунного статуса, что проявлялось рецидивирующим герпесом в области носогубного треугольника, двусторонними конъюнктивитом и пневмонией (табл. 1).

В основе патогенеза данных изменений лежит гиперпродукция глюкокортикоидов, которые в нефизио-

Таблица 3

Топическая диагностика и гистологическое заключение пациенток с АКТГ-ЭС, причиной которого являлась феохромоцитома					
Пациенты пол/ возраст	МРТ гипофиза	МСКТ надпочечников	Предшествующее лечение	Гистология	ИГХ
Г. Ж/64	Неоднородность структуры аденогипофиза	2 овоидных образования левого надпочечника, с четкими ровными контурами 1,8x2,3x2,5 см (плотность 19Н) и 2,0x2,3x2,5 см (плотность 3Н)	Трансназальная аденомэктомия	Гиперплазия гипофиза. Микст-опухоль ФХЦ-аденома коры надпочечника в сочетании с диффузно-узловой гиперплазией коры надпочечника	АКТГ «+» КРГ «-» Индекс Ki-67=2,5% PCST 2 — исследование не проводилось PCST 5 — исследование не проводилось
А. Ж/58	Не проводилась	В левом надпочечнике солидное образование 20x16 мм (плотность 27Н)	-	ФХЦ в сочетании с диффузной гиперплазией коры надпочечника	АКТГ «+» КРГ «-» Индекс Ki-67=0,5% PCST 2 «+» PCST 5 «-»
Б. Ж/50	Умеренная диффузная неоднородность структуры аденогипофиза	В левом надпочечнике округлое однородное образование 2,7x3,0x4,6 см (плотность 38Н)	-	Феохромоцитома	АКТГ «+» КРГ «-» Индекс Ki-67=4% PCST 2 «+» PCST 5 «-»
М. Ж/53	МРТ-признаки эндоселлярной кистозной микроаденомы гипофиза	В левом надпочечнике жидкость-содержащее образование д. 4,3 см, с ровными стенками	-	Феохромоцитома надпочечника в сочетании с диффузной гиперплазией надпочечника	АКТГ «+» КРГ «-» Индекс Ki-67=3% PCST 2 «+» PCST 5 «+»

ИГХ — иммуногистохимия; индекс Ki-67 — индекс маркера пролиферации; PCST 2 — рецепторы к соматостатину 2 подтипа; PCST 5 — рецепторы к соматостатину 5 подтипа.

DOI: 10.14341/OMET2015346-52

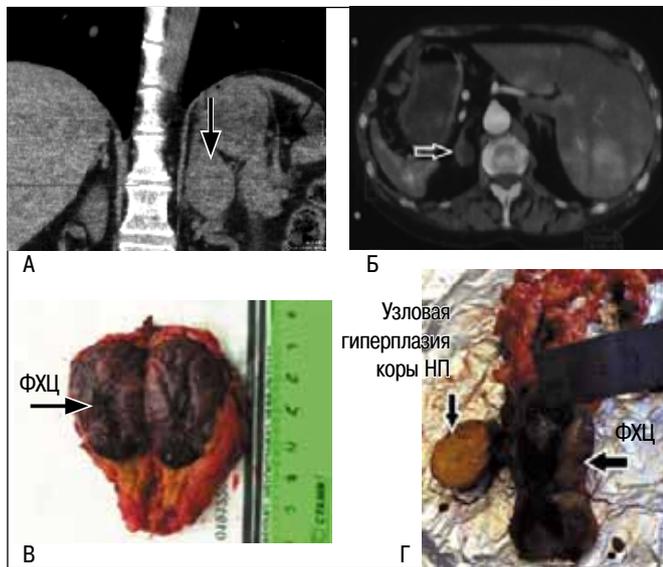


Рис. 1. А – объемное образование левого надпочечника (стрелка) пациентки Б. на фронтальном снимке МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства; Б – объемное образование левого надпочечника (стрелка) пациентки М. на сагиттальном снимке МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства; В – макропрепарат удаленной ФХЦ пациентки Б; Г – макропрепарат удаленной микст-опухоли пациентки М.

логических концентрациях оказывают катаболическое действие на белковые структуры большинства тканей (кости, мышцы, в том числе гладкие и миокард, кожа, внутренние органы и т.д.). Под влиянием гиперкортизолемии происходит изменение функциональной активности количества иммунокомпетентных клеток, что приводит к развитию иммунодефицита [22].

Повышение артериального давления носило постоянный характер у всех пациенток. Данный симптом может быть отнесен как к проявлению АКТГ-ЭС, так и к ФХЦ. Артериальная гипертензия (АГ) встречается в 90% случаев при АКТГ-ЭС, а постоянная форма повышения АД при ФХЦ – в 10–50% случаев [19, 22] (табл. 1).

У одной из больных была зафиксирована тахикардия. Данный симптом также может быть отнесен к проявлению обоих заболеваний, но более характерен для ФХЦ и связан с воздействием норадреналина (НА) на  $\beta_1$ -рецепторы сердца, избыточно продуцируемого тканью ФХЦ [19]. Эта же пациентка предъявила жалобы на учащенное мочеиспускание, что более свойственно проявлению ФХЦ (табл. 1).

Еще одним общим симптомом, связанным с избыточной продукцией катехоламинов, стимулирующих  $\beta_3$ -рецепторы липоцитов, способствуя липолизу, является снижение массы тела (это проявление активности ФХЦ мы наблюдали у двух пациенток) (табл. 1).

У всех пациенток был нарушен ритм секреции АКТГ и кортизола с увеличением содержания свободного кортизола в моче (табл. 2).

Всем 4 больным было выполнено исследование уровней метилированных производных катехоламинов (МПК) в суточной моче (табл. 2). Уровень МПК представляет собой интегративный показатель опухолевой активности за 24 ч. Указанный метод обладает высокой чувствительностью (93%) и специфичностью

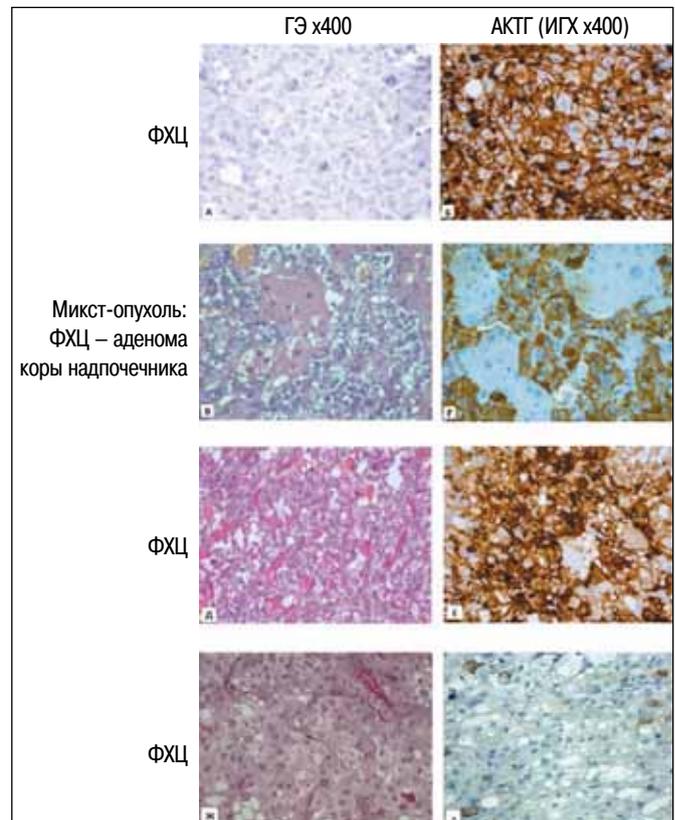


Рис. 2. Пациентка А. А – строение ФХЦ (Г-Э x400); Б – интенсивная экспрессия АКТГ (ИГХ x400);

Пациентка Г. В – микст-опухоль феохромоцитомы – аденома коры надпочечника (Г-Э x400); Г – экспрессия АКТГ клетками ФХЦ (ИГХ x400); Пациентка М. Д. – строение ФХЦ (Г-Э x400), Е. – интенсивная экспрессия АКТГ (ИГХ x400);

Пациентка Б. Ж. – строение ФХЦ (Г-Э x400); З – экспрессия АКТГ отдельными клетками ФХЦ (ИГХ x400).

(75%) [19]. По результатам исследований у 3 женщин было обнаружено повышение метанефринов (1553, 1481 и 638 мкг/сут при норме до 312 мкг/сут) и норметанефринов (640, 830 и 545,6 мкг/сут при норме до 445 мкг/сут). У одной из пациенток результаты измерений МПК достоверно не известны. Высокие уровни МПК свидетельствовали о наличии ФХЦ.

У двух пациенток исследовали уровень ренина, при этом у одной из них этот маркер превышал физиологические показатели (табл. 2). Высокий уровень ренина можно объяснить воздействием катехоламинов в почках на  $\beta$ -рецепторы юкстагломерулярного аппарата, что приводит к высвобождению ренина.

При проведении топической диагностики с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) у всех наших больных ФХЦ была выявлена в левом надпочечнике (табл. 3, рис. 1), что сопоставимо с данными литературы (соотношение встречаемости ФХЦ, продуцирующей АКТГ, в левом надпочечнике, с локализацией в правом = 1,8/1 (всего 14 случаев)) [20, 21]. Что касается ФХЦ без АКТГ-ЭС, то она чаще локализуется в правом надпочечнике [23].

На основании данных клинической картины, результатов гормонального обследования, диагностических проб и топической диагностики всем пациенткам установлен диагноз «АКТГ-ЭС. АКТГ-секретирующая феохромоцитомы».

В качестве радикального лечения была проведена левосторонняя адреналэктомия.

На предоперационном этапе подготовки с целью предотвращения развития криза неуправляемой гемодинамики во время операционного вмешательства проведена длительная (до 2 нед) терапия доксазолином — селективным пролонгированным  $\alpha_1$ -адреноблокатором, который воздействует на весь спектр  $\alpha_1$ -адренорецепторов резистивных сосудов.

В постоперационном периоде у всех больных развилась вторичная надпочечниковая недостаточность, что потребовало назначения заместительной терапии глюкокортикостероидами. Развитие вторичной надпочечниковой недостаточности происходит в результате длительно существующей гиперкортизолемии, которая приводит к блокаде гипоталамо-гипофизарной системы и является критерием радикальности проведенного хирургического лечения. Длительность вторичной надпочечниковой недостаточности может варьировать от нескольких месяцев до ряда лет.

Три удаленных новообразования надпочечника — солидные узлы от 1,6 до 4,5 см в диаметре, одно — кистозная полость диаметром 3,5 см с толщиной стенки до 1 см, представленной тканью ФХЦ (табл. 3, рис. 1). Узлы имели гистологическое строение феохромоцитомы. Прилежащая ткань коры надпочечника была диффузно гиперплазирована. Одно новообразование надпочечника представляло собой микст-опухоль ФХЦ-аденома коры надпочечника в сочетании с диффузно-узловой гиперплазией коры надпочечника (табл. 3, рис. 2). Микст-опухоли — это смешанные новообразования, содержащие элементы двух и более опухолей различного эмбрионального происхождения. Микст-опухоли надпочечников встречаются крайне редко — в литературе на сегодняшний день описано 16 случаев, и все были выявлены у женщин [24].

Иммуногистохимическое исследование тканей ФХЦ показало интенсивную экспрессию АКТГ большей частью клеток в 3 опухолях, и одна демонстрировала экспрессию АКТГ отдельными клетками (ок. 30% ткани) (табл. 3, рис. 2). Индекс пролиферации Ki-67 был невысок в данных новообразованиях и не превышал 3%. Также с помощью иммуногистохимического метода мы выявили в ткани ФХЦ (данное исследование проведено только 3 пациенткам) наличие рецепторов соматостатина 2 или 5 подтипов (PCST2, PCST5), а в 1 случае — и их сочетание (табл. 3). Что касается экспрессии рецепторов к соматостатину в ФХЦ без АКТГ-ЭС, то, по данным разных авторов, они присутствуют в большинстве случаев (85–90%) [5, 25]. Однако Mundschenk J. и соавт. сообщают, что PCST2 типа были выявлены лишь у 25% пациентов [25].

В процессе поиска причины избыточной продукции кортизола трем пациенткам была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) гипофиза. По результатам МРТ у двух выявлена неоднородность структуры аденогипофиза, а у одной — МРТ-признаки эндоселлярной кистозной микроаденомы гипофиза. С целью дифференциальной диагностики между АКТГ-ЭС и болезнью Иценко-Кушинга (БИК) 2 боль-

ным был проведен селективный забор крови из нижних каменистых синусов со стимуляцией десмопрессином и оценкой градиента пролактина. Одной пациентке с умеренной диффузной неоднородностью структуры аденогипофиза данное исследование не было выполнено ввиду тяжести состояния (табл. 3).

Градиент АКТГ центр/периферия был менее 2 у больной с МРТ-признаками эндоселлярной кистозной микроаденомы гипофиза (что позволило исключить БИК), но оказался равен 4,1 (что могло свидетельствовать в пользу БИК) у пациентки с неоднородностью структуры аденогипофиза. Этой больной на основании клинической картины и данных селективного забора крови из нижних каменистых синусов был поставлен диагноз БИК (новообразование в левом надпочечнике было расценено как диффузно-узловая гиперплазия коры в ответ на длительную стимуляцию АКТГ, исследование уровней МПК не было произведено на тот момент) и выполнена трансназальная аденомэктомия. Гистологическое исследование выявило гиперплазированную ткань аденогипофиза, с интенсивной экспрессией АКТГ по данным иммуногистохимического исследования. Селективный забор крови с градиентом более 2 и гиперплазированную ткань аденогипофиза можно было бы объяснить продукцией тканью ФХЦ КРГ, тем более что в обзоре 21 случая НЭО с эктопической продукцией КРГ Shahani и соавт. [26] показали, что на втором месте по частоте экспрессии данного гормона находится ФХЦ (19%). Но у нашей пациентки, по данным иммуногистохимического исследования, ткань ФХЦ экспрессировала АКТГ и не продуцировала КРГ. Однако патогенез развития гиперплазированного аденогипофиза, возможно, скрыт в продукции ФХЦ НА. Aldo E. Calogero с соавт. показали, что избыток НА в большей степени, чем адреналина (А) приводит к стимуляции секреции КРГ посредством возбуждения  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -рецепторов гипоталамуса [27]. Данное положение может объяснить наличие функциональной гиперплазии аденогипофиза с избыточной продукцией АКТГ у этой пациентки. Во-первых, у данной больной уровень НА превышал верхнюю границу нормы в 1,5 раза (табл. 2) и, во-вторых, длительность заболевания в данном случае была максимальной (5 лет) (табл. 1).

После проведения адреналэктомии период наблюдения за пациентками составил от 1 года до 2,5 лет с ремиссией заболевания.

Прогноз у описываемых пациенток относительно благоприятный, поскольку частота выявления метастатического поражения при ФХЦ колеблется от 3 до 36%, а маленькие ФХЦ (диаметр менее 5 см) редко метастазируют [19]. К тому же, наличие в данных удаленных новообразованиях рецепторов к соматостатину позволяет обсуждать, при необходимости, возможность применения биотерапии для данной группы пациентов.

Качество жизни пациентов с АКТГ-ЭС, по данным литературы, после радикального лечения гиперкортицизма остается сниженным. При этом аффективные и когнитивные нарушения особенно медленно поддаются лечению [28]. Еще одним неблагоприятным прогностическим признаком является наличие повышенного сердечно-сосудистого риска даже после

DOI: 10.14341/ОМЕТ2015346-52

5-летней ремиссии гиперкортицизма, что может быть обусловлено выраженным ранним атеросклерозом, наличием остаточного абдоминального ожирения и резистентностью к инсулину [29].

Представленной работой мы хотим привлечь внимание специалистов всех профилей к пациентам с яркими клиническими проявлениями гиперкортицизма

и стертой картиной ФХЦ, у которых есть объемные новообразования в надпочечниках, призывая проявить настороженность в отношении ФХЦ с эктопической продукцией АКТГ, чтобы вовремя провести необходимый спектр исследования для скорейшей постановки диагноза и, следовательно, выбора оптимального метода лечения.

## Литература

- Weberpals J, Djordjevic B, Khalifa M, Oza A. A Rare Case of Ectopic Adrenocorticotrophic Hormone Syndrome in Small Cell Carcinoma of the Vagina. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2008;12(2):140–5. PMID:18369310 doi: 10.1097/LGT.0b013e31815cda1e
- Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's Syndrome Due to Ectopic Corticotropin Secretion: Twenty Years' Experience at the National Institutes of Health. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(8):4955–62. PMID:15914534 doi: 10.1210/jc.2004-2527
- Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznick RH, et al. The Ectopic Adrenocorticotropin Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, Management, and Long-Term Follow-Up. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(2):371–7. doi: 10.1210/jc.2005-1542. PMID:16303835
- Pelte M-F, Schwaller J, Cerrato C, Meier CA. Pro-Opiomelanocortin Expression in a Metastatic Breast Carcinoma with Ectopic ACTH Secretion. *The Breast Journal*. 2004;10(4):350–4. PMID:15239795 doi: 10.1111/j.1075-122X.2004.21467.x
- Орел Н.Ф., Лопаткина Т.Н. Возможности применения сандостатина у онкологических больных. // *Consilium Medicum*. –2000. – Т. 2. –№. 1 [Orël NF, Lopatkina TN. Vozmozhnosti primeneniya sandostatina u onkologicheskikh bol'nykh. *Consilium Medicum*. 2000; 2(1).]
- Roux G, Marchal G, Loubatieres R. Phéochromocytome surrénalien latent révélé par un syndrome d'hypercorticisme. *Mem Acad Chir (Paris)*. 1955;81(27–28):847–52.
- Pacak K. Recent Advances in Genetics, Diagnosis, Localization, and Treatment of Pheochromocytoma. *Annals of Internal Medicine*. 2001;134(4):315 PMID:11182843 doi: 10.7326/0003-4819-134-4-200102200-00016.
- Ветшев П.С., Мельниченко Г.А., Павлова М.Г. и др. Клиническое наблюдение АКТГ-эктопированного синдрома // *Хирургия*. – 2006. – № 9. – С. 63–65 [Vetshev PS, Mel'nichenko GA, Pavlova MG et al. Klinicheskoe nablyudenie AKTG-ektopirovannogo sindroma. *Khirurgiya*. 2006; (9): 63–65.]
- Kirkby-Bott J, Brunaud L, Mathonet M, Hamoir E, Kraimps J-L, Trésallet C, et al. Ectopic hormone-secreting pheochromocytoma: a francophone observational study. *World journal of surgery*. 2012;36(6):1382–8.
- Ramasamy M, Thiagarajan R, Dass P. Adrenocorticotrophic hormone secreting pheochromocytoma. *Indian Journal of Urology*. 2010;26(1):123. PMID:20535300 doi: 10.4103/0970-1591.60459.
- Alexandraki KI, Grossman AB. The ectopic ACTH syndrome. *Reviews in endocrine and metabolic disorders*. 2010;11(2):117–26.
- Aniszewski JP, Young WF, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA. Gushing syndrome due to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion. *World Journal of Surgery*. 2001;25(7):934–40. PMID:11572035 doi: 10.1007/s00268-001-0032-5.
- Zemskova MS, Gundabolu B, Sinai N, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, et al. Utility of Various Functional and Anatomic Imaging Modalities for Detection of Ectopic Adrenocorticotropin-Secreting Tumors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(3):1207–19. PMID:20089611 doi: 10.1210/jc.2009-2282.
- Nijhoff MF, Dekkers OM, Vleming LJ, Smit JWA, Romijn JA, Pereira AM. ACTH-producing pheochromocytoma: Clinical considerations and concise review of the literature. *European Journal of Internal Medicine*. 2009;20(7):682–5. PMID:19818286 doi: 10.1016/j.ejim.2009.08.002.
- Cassarino MF, Ambrogio AG, Pagliardini L, De Martin M, Barresi V, Cavagnini F, et al. ACTH-Secreting Pheochromocytoma with False-Negative ACTH Immunohistochemistry. *Endocrine pathology*. 2012;23(3):191–5.
- Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The Diagnosis and Medical Management of Advanced Neuroendocrine tumors. *Endocrine reviews*. 2004; 25(3): 458–511.
- Hsu C-W, Hu S-C. Adrenocorticotrophic Hormone-secreting Pheochromocytoma—A Case Report. *Tzu Chi Med J*. 2006; 18 (6):448–451.
- Ruggeri RM, Ferrau F, Campenni A, Simone A, Barresi V, Giuffrè G, et al. Immunohistochemical localization and functional characterization of somatostatin receptor subtypes in a corticotropin releasing hormonesecreting adrenal pheochromocytoma: review of the literature and report of a case. *European Journal of Histochemistry*. 2009;53(1). PMID:19351607 doi: 10.4081/ejh.2009.1.
- Бельцевич Д.Г., Трошина Е.А., Юкина М.Ю. Феохромоцитомы. // *Проблемы эндокринологии*. – 2010. – №. 1. – С. 63–71 [Bel'tsevich DG, Troshina EA, Iukina MI. Pheochromocytoma. *Problemy Endokrinologii*. 2010;56(1):63.] doi: 10.14341/probl201056163-71.
- Li Xun-gang, ZHANG Dong-xu, Li Xiang et al. Adrenocorticotrophic hormone-producing pheochromocytoma: a case report and review of the literature.. *Chinese Medical Journal*.. 2012(006):1193–1196.
- Chen H, Doppman J, Chrousos G, Norton J, Nieman L, Udelsman R. Adrenocorticotrophic hormone-secreting pheochromocytomas: The exception to the rule 1. *Surgery*. 1995;118(6):988–95. doi: 10.1016/s0039-6060(05)80104-7.
- Марова Е. И. Синдром эктопической секреции АКТГ // *Руководство Клиническая эндокринология*. СПб: ПИТЕР. – 2002. – С. 388–399. [Marova EI. Sindrom ektopicheskoy produktcii AKTG. In: «Klinicheskaya endokrinologiya». SPb. Piter, 2002. p. 388–399.]
- Кузнецов Н.С., Марова Е.И., Ремизов О.В. АКТГ-продуцирующая феохромоцитомы. Клинический случай. // *Проблемы эндокринологии*. – 2014. – Т. 60. – №. 1. – С. 46–50. [Kuznetsov NS, Marova EI, Remizov OV, Latkina NV, Dobrova EA, Voskoboinikov VV, et al. Rare localization of an ACTH-producing tumour. *Problemy Endokrinologii*. 2014;60(1):46.] doi: 10.14341/probl201460146-50.
- Michalopoulos N, Pazaitou-Panayiotou K, Boudina M, Papavramidis T, Karayannopoulou G, Papavramidis S. Mixed corticomedullary adrenal carcinoma. *Surgery Today*. 2013;43(11):1232–9. PMID:23435808 doi: 10.1007/s00595-012-0458-4.
- Mundschenk J, Unger N, Schulz S, Höllt V, Schulz S, Steinke R, et al. Somatostatin Receptor Subtypes in Human Pheochromocytoma: Subcellular Expression Pattern and Functional Relevance for Octreotide Scintigraphy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(11):5150–7. PMID:14602742 doi: 10.1210/jc.2003-030262.
- Shahani S, Nudelman RJ, Nalini R, Kim H-S, Samson SL. Ectopic corticotropin-releasing hormone (CRH) syndrome from metastatic small cell carcinoma: a case report and review of the literature. *Diagn Pathol*. 2010;5(1):56.
- Calogero AE, Gallucci WT, Chrousos GP, Gold PW. Catecholamine effects upon rat hypothalamic corticotropin-releasing hormone secretion in vitro. *Journal of Clinical Investigation*. 1988;82(3):839.
- Wajchenberg BL, Mendonca BB, Liberman B, Pereira MAA, Carneiro PC, Wakamatsu A, et al. Ectopic Adrenocorticotrophic Hormone Syndrome. *Endocrine Reviews*. 1994;15(6):752–87. PMID:7705280 doi: 10.1210/edrv-15-6-752.
- Colao A. Persistence of Increased Cardiovascular Risk in Patients with Cushing's Disease after Five Years of Successful Cure. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(8):2664–72. PMID:10443657 doi: 10.1210/jc.84.8.2664.

---

Марова Евгения Ивановна	профессор, д.м.н., главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
Воронкова Ия Александровна	к.м.н., сотрудник лаборатории гистологии, иммуногистохимии с группой биобанкинга, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
Лапшина Анастасия Михайловна	к.м.н., сотрудник лаборатории гистологии, иммуногистохимии с группой биобанкинга, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
Арапова Светлана Дмитриевна	к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
Кузнецов Николай Сергеевич	профессор, д.м.н., заведующий отделением хирургии, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
Рожинская Людмила Яковлевна	профессор, д.м.н., главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
Животов Владимир Анатольевич	к.м.н., заведующий отделением онкологии, общей и эндокринной хирургии, ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова»
Жарков Олег Борисович	к.м.н., заведующий отделением трудного диагноза, ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова»
Гуревич Лариса Евсеевна	д.б.н., профессор, главный научный сотрудник отделения патологической анатомии, ГБУЗ Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского
Полякова Галина Александровна	д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения патологической анатомии, ГБУЗ Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

---