

# Ectopiás ACTH-termelő neuroendokrin daganat

Szabó Attila dr.<sup>1</sup> ■ Igaz Péter dr.<sup>2</sup> ■ Kiss Róbert dr.<sup>2</sup> ■ Lakatos Gergely<sup>3</sup>  
Varga Ibolya dr.<sup>2</sup> ■ Rácz Károly dr.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház és Egyetemi Oktató Kórház, II. Belgyógyászat, Miskolc

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Budapest, orvostanhallgató

A szerzők súlyos hypercortisolizmussal, hypokalaemiával, diabetes mellitusszal és osteoporosissal járó ectopiás ACTH-szindrómás esetüket ismertetik. Az ACTH-elválasztó tumorszövet a tüdőben helyezkedett el, amelynek szegmentális eltávolítását követő szövettani vizsgálat ACTH-termelő neuroendokrin daganatot igazolt. Az első műtétet követően a plazmakortizol- és -ACTH-szintek nem csökkentek szignifikánsan, ennek háttérében a tumor szubtotális eltávolítása állt. Tartós hatású szomatostatinanalóg-terápia bevezetését követően mind a kortizol-, mind az ACTH-szintek számottevően csökkentek, és a beteg általános állapota szignifikánsan javult. Reoperációt követően a beteg véglegesen meggyógyult és jelenleg is panasz- és tünetmentes. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 403–406.

**Kulcsszavak:** ectopiás ACTH-szindróma, hypokalaemia, szomatostatin, tüdő neuroendokrin daganat

## Ectopic ACTH-secreting neuroendocrine tumor

The authors report a case of an ectopic ACTH-syndrome that resulted in severe hypercortisolism, hypokalemia, diabetes mellitus and osteoporosis. The ACTH-secreting tumor tissue was localized in the lung. The tumor was removed by segmentectomy and histological evaluation revealed an ACTH-secreting neuroendocrine tumor. After surgery, however, plasma cortisol and ACTH levels failed to decrease significantly due to subtotal tumor removal. Long-acting somatostatin analogue therapy resulted in a normalization of both plasma cortisol and ACTH levels and the clinical symptoms improved significantly. Residual tumor was removed by repeat surgery and the patient was permanently cured. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 403–406.

**Keywords:** ectopic ACTH syndrome, hypokalemia, somatostatin, bronchial neuroendocrine tumor

(Beérkezett: 2011. január 23.; elfogadva: 2011. február 3.)

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

### Rövidítések

ACTH = adrenokortikotrop hormon; BMD = bone mineral density; CT = komputertomográfia; HSD11B2 = 11-béta-hidroxiszteroid-dehidrogenáz; MRI = mágneses rezonancia-vizsgálat

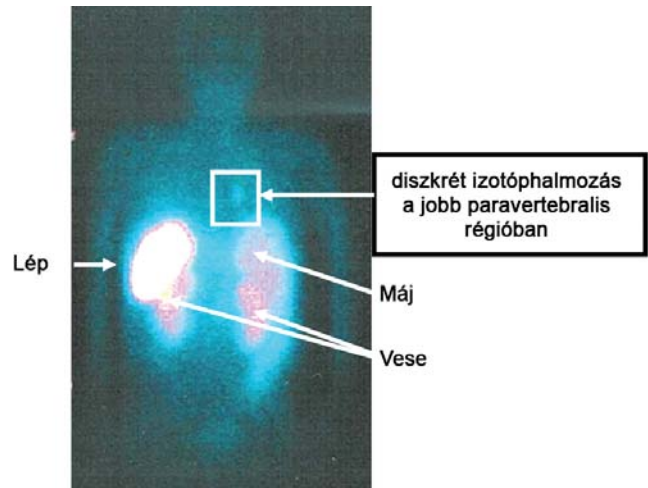
Az ectopiás adrenokortikotrop hormont (ACTH) termelő tumorszindrómák a Cushing-szindrómás esetek mintegy 15–20%-át teszik ki [1, 2, 3]. Esetismertetésünkben ectopiás ACTH-elválasztó tumorban szenvedő betegünk esetét mutatjuk be, amely súlyos hypoka-

laemiával, diabetes mellitusszal, jelentősen emelkedett ACTH- és kortizolszintekkel járt. A tumor elhelyezkedését szomatostatinreceptor-szcintigráfia és mellkas-CT együttes alkalmazásával sikerült megállapítani. Az érintett tüdőszegment eltávolítását követően azonban a szérumkortizol- és -ACTH-szintek nem normalizálódtak. Az ismételt szomatostatinreceptor-szcintigráfia ugyanazon lokalizációban mutatott izotópfelhalmozódást. Emiatt hosszú hatású szomatostatinkezelést kezdtünk, ami a kortizol- és ACTH-elválasztást hatékonyan csökkentette.

## Esetbemutató

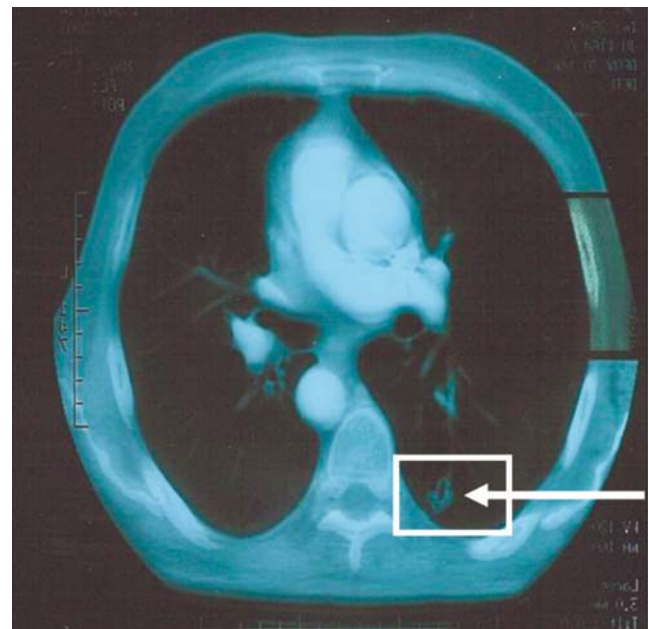
A 49 éves férfi 2003 januárjában került felvételre egy megyei kórházba orális antidiabetikus kezelés mellett észlelt magas vércukorértékek miatt. A diabetes mellitust a kórházi felvételt megelőzően három hónappal állapították meg. A beteg kórelőzményében 1999-ben tonsillectomia és 2000 óta ismert enyhe hypertonia (150/100 Hgmm) szerepelt. 2003 januárjában inzulinkezelés bevezetésére került sor, amelynek hatására vércukorértékei normalizálódtak. Ismételt laboratóriumi vizsgálatok súlyos hypokalaemiát (szérumkálium 1,8–2,15 mmol/l) mutattak, amelyet extrém nagy adag orális káliumpótlással sem lehetett a normális tartományba hozni (napi 10–20 g per os). A beteg fizikális vizsgálata kétoldali bokatáji, alsó végtagi duzzanattól eltekintve nem mutatott eltérést, de súlyos izomgyengeségre panaszkodott. A szérumnátriumszint mérsékelten emelkedett volt (150 mmol/l), artériás savbázis paraméterei metabolikus alkalosist mutattak (pH: 7,55,  $\text{HCO}_3^-$  43 mmol/l, BE: 18 mmol/l,  $\text{pO}_2$ : 73 Hgmm,  $\text{pCO}_2$ : 50 Hgmm,  $\text{O}_2$ -szaturáció: 97%). Vérnyomása normális tartományban volt. Bár eltérései nem voltak minden vonatkozásban típusosak, Conn-szindróma lehetőségét vetették fel, és endokrinológiai vizsgálatot kezdeményeztek. A szérumaldoszteron-szint azonban csak mérsékelten volt emelkedett (22,3 ng/dl, normális: 5–15) és a bazális renin-aktivitás normális volt (0,7 ng/ml/h, normális: 0,5–2,5), ezért a hormoneredmények nem támasztották alá a primer aldosteronismus gyanúját. A szérumkortizol- és -ACTH-szintek ugyanakkor nagymértékben emelkedettek voltak [reggeli kortizol: 50–60  $\mu\text{g}/\text{dl}$  (normális: 3–16  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ), reggeli ACTH: 392 pg/ml (normális: 20–70 pg/ml)]. A további hormonvizsgálati eredményei közül a normális szabad tiroxin-szintekkel társult szupprimált TSH-t (0,02 mIU/l, normális: 0,3–3,0 mIU/l) és a nagymértékben csökkent tesztoszteron- (33 ng/dl, normális: 450–900) és dihidrotesztoszteron- (8 ng/dl, normális: 61–300) szintek emelendők ki. A hasi CT a mellékvese kétoldali hyperplasiájára utalt, azonban a később elvégzett hypophysis-MRI eltérést nem mutatott. Ezeknek az eredményeknek alapján Cushing-szindrómát okozó ectopiás ACTH-szindróma lehetősége vetődött fel. A nem kontrollálható súlyos hypokalaemia miatt a beteget nefrológiai osztályon helyezték el, ahol a pótolts kálium mennyiségével közel egyenlő mértékű, jelentős mennyiségű renalis káliumvesztést állapítottak meg (140–160 mmol/nap). A vizeletben a fehérjeürítés szintén nagyobb volt (1–1,5 g/nap, normális: <150 mg/nap), ami tubularis nephropathia lehetőségét vetette fel.

2003. februárban a beteget a Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika Endokrinológiai Részlegére helyezték át. A hypokalaemiát (szérumkálium: 2,1–2,7 mmol/l) még nagy adagú káliumpótlással sem lehetett rendezni, ezért a szteroid-bioszintézist gátló trilostan (Modrenal) adását kezdtük el napi 240–480 mg dózis-



1. ábra

Az első szmotosztatinreceptor-szcintigráfia képe. A felvétel hátulról készült. A jobb oldali paravertebralis régióban észlelt diszkrét izotóphalmozás tüdőgaganatra utal



2. ábra

Céltolt mellkasi HRCT-vizsgálat az octreotidszcintigráfia által jelzett lokalizációban kisméretű elváltozást mutat (nyíl jelzi az elváltozást)

ban. A trilostannak a kezelésbe történő bevezetése után a káliumigény csökkent, de a káliumpótlás nem volt elhagyható. Ismételt hormonvizsgálatok megerősítették az emelkedett plazma-ACTH- (190–253 pg/ml) és kortizol- (30–53  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) értékeket. A plazmakortizol nem csökkent sem kis, sem nagy dózísú dexametazon-tesztet követően. Ectopiás ACTH-termelő tumor lehetőségét gyanítva, azok leggyakoribb mellkasi lokalizációjára tekintettel, mellkas-CT-t végeztünk. Az első mellkas-CT azonban negatív eredményt adott. Az ezt követően készült szmotosztatinreceptor-szcintigráfia ( $^{111}\text{In}$  pentetreotid, 200 MBq) ugyanakkor patológiás izotóphalmozást mutatott a jobb tüdő paravertebralis

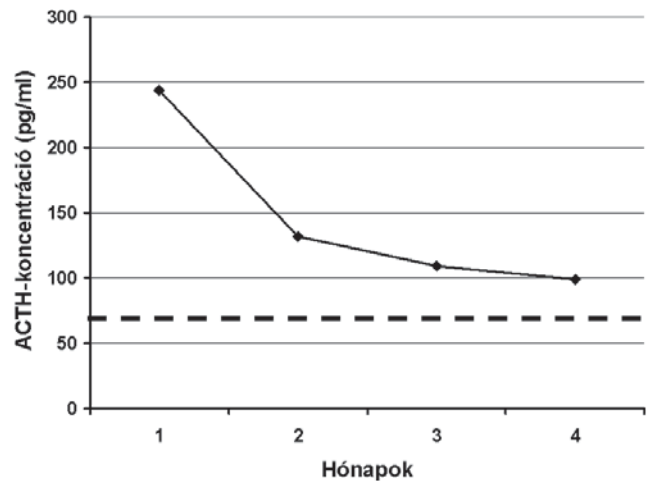
régiójában (1. ábra). A célzottan erre a régióra irányított, ismételt mellkas-CT egy kisméretű (1,5–2 cm átmérőjű) patológiás képlet jelenlétét igazolta a jobb tüdő 6. szegmentumában (2. ábra). A hasi ultrahangvizsgálat májjáttétet nem írt le. Az oszteodenzitometria (Hologic) súlyos osteoporosist mutatott [csontsűrűség (bone mineral density – BMD) a lumbalis gerincen: 0,756, t-score: –3,26, z-score: –2,93, BMD a bal femurnyakon: 0,713, t-score: –1,59, z-score: –0,87, BMD a radiuson (distalis 1/3): 0,642, t-score: –3,19, z-score: –2,77]. A szomatostatinreceptor-szcintigráfia szomatostatinreceptorok jelenlétére utalt a daganatban, ezért szubkután octreotid- (Sandostatin, Novartis) kezelést kezdtünk napi 3×50 µg-mal kezdve, amelyet napi 3×100 µg-ra növeltünk.

A tumor eltávolítására műtétet terveztünk, amit az ismétlődő septikaemiás epizódok miatt (*S. aureus*, *E. faecalis*, *C. albicans*) halasztani kellett. Ezeket részben a nagy dózisu parenterális káliumpótlás miatt szükséges centrális vénás katéterek ismételt alkalmazásával lehetett kapcsolatba hozni. A transoesophagealis echokardiográfia az aortabillentyűn kis vegetáció jelenlétét mutatta. Piperacillint és tazobactamot, illetve gentamycint és flucytozinet tartalmazó antibiotikum-kombinációk alkalmazásával a láz és a septikaemia megszűnt. Sem hemodinamikai abnormalitás, sem billentyűdestrukció jelei nem mutatkoztak, ezért az antibiotikus kezelés mellett a műtétet elvégezhetőnek tartottuk.

2003 áprilisában a jobb tüdő 6. szegmentjének rezeckciója történt. Az eltávolított tüdőrészt szövettani vizsgálata jól differenciált neuroendokrin daganatot (bronchialis carcinoidot) igazolt. Immunhisztokémiai vizsgálattal a daganatszövetben ACTH jelenléte volt kimutatható. A tumorszövet a környező alveolusok falát infiltrálta.

A műtétet követően a káliumpótlás mértékét és a napi inzulinadagot is csökkenteni lehetett, de egyik sem volt elhagyható. A szérumkortizol- és ACTH-szintek nem csökkentek szignifikáns mértékben, és a kis dózisu dexamethason tesztje után sem volt kortizolcsökkenés megfigyelhető. A szérumandrogén-szintek ugyanakkor számottevően javultak (tesztoszteron 324 ng/dl, dihidrotesztoszteron 22 ng/dl).

2003 júniusában ismételt szomatostatinreceptor-szcintigráfia történt, amely ugyanabban a régióban mutatott izotóphalmozást, mint a műtétet megelőzően. A célzott mellkas-CT azonban nem igazolta a szolid tumor recidívájának gyanúját. Ezek alapján feltételeztük, hogy a daganat eltávolítása nem volt teljes mértékű. A műtét után a beteg általános állapota jelentősen javult, és a CT sem mutatott szolid daganatot, ezért sürgős reoperáció nem történt, hanem a szomatostatinreceptor-szcintigráfia pozitívitására tekintettel depot szomatostatinanalóg-kezelést indítottunk (havonta 1×20 mg octreotid LAR, Sandostatin LAR, Novartis).



3. ábra | Segmentectomiát követően is magas plazma-ACTH-szint csökkenése szomatostatinanalóg (octreotid LAR) hatására. A szaggatott vonal a normális tartomány felső határát jelzi (65 pg/ml)

A szomatostatinanalóg-kezelés hatékonynak bizonyult, mind a kortizol-, mind az ACTH-szintek jelentősen csökkentek, és a beteg állapota is javult (3. ábra). Káliumpótlásra a továbbiakban nem volt szükség, de a trilostankezelést folytattuk (napi 240 mg adagban).

2004 áprilisában végül lobectomy történt, amelyet követően a beteg véglegesen meggyógyult, a szomatostatinanalóg és trilostan elhagyhatóvá vált. A beteg jelenleg is tünet- és panaszmentes.

## Megbeszélés

E rövid esetismertetésben súlyos hypokalaemiához és diabetes mellitushoz vezető ectopiás ACTH-eltávolító tüdő neuroendokrin daganat (bronchialis carcinoid) esetét mutattuk be. Képző eljárások kombinációjával (szomatostatinreceptor-szcintigráfia és mellkas-CT) a jobb tüdő 6. szegmentumában sikerült lokalizálnunk a daganatot. A szomatostatinreceptor-szcintigráfia az egyik legérzékenyebb mód a neuroendokrin daganatok kimutatására [4, 5, 6].

Az első műtétet követően mind a káliumpótlás mértékét, mind az inzulinadagot csökkenteni lehetett, de egyiket sem lehetett abbahagyni. Bár az eltávolított tumorszövet ACTH-pozitívítása egyértelmű volt, a műtét után is magas plazmakortizol- és ACTH-szintek, illetve a szomatostatinreceptor-szcintigráfia ugyanazon lokalizációban észlelt pozitívitása lokális mikrometasztázisok vagy a tumor nem teljes eltávolításának lehetőségét vetette fel. *Shrager és munkacsoportja* a tüdőkiindulású neuroendokrin daganatok 57%-ában talált lokális invazivitást [7].

A szomatostatinanalógok számos neuroendokrin daganat hormontermelését gátolják. Esetünk alátámasztja alkalmazásukat a neuroendokrin daganatok ACTH-eltávolításának gátlásában [8, 9, 10].

1. táblázat | Plazmakortizol- és -kortizonszintek, valamint a kortizol/kortizon arány változása az első műtétet követően szomatostatinalóg alkalmazása mellett

	Kortizol (µg/dl)	Kortizon (µg/dl)	Kortizol/kortizon arány
Műtét előtt	35	5,1	6,8
Egy hónappal a műtét után	18	3,2	5,6
Két hónappal a műtét után	17	3,5	4,8

A betegünkben észlelt súlyos hypokalaemia a kortizol-hiperszekrécióval hozható kapcsolatba, de a kísérő polyuria és polydypsia tubularis nephropathia lehetőségét is felveti. A tartós hypokalaemia tubularis nephropathiával való kapcsolata jól ismert [11]. Az ectopiás ACTH-szindrómában szenvedő betegekben megfigyelt súlyos hypokalaemia patogenezisében az extrém fokú kortizolelválasztás következtében a mineralokortikoid receptorokat a kortizol hatásától védő kortizolinaktiváció legfontosabb enzimének, a kortizolt kortizonná alakító 2-es típusú 11-béta-hidroxiszteroid-dehidrogenáz (HSD11B2) kimerülése játszhat szerepet [12]. A nagymértékben emelkedett kortizolszint esetében az enzim nem képes a mineralokortikoidreceptoron a kortizol jelentős hányadának inaktíválására, ezáltal a kortizol a receptorra hatva súlyos hypokalaemiát okoz [13, 14].

Az enzim aktivitásának monitorizálására a kortizol/kortizon arány meghatározás használható [15]. Az arányt különböző időpontokban mértük. A műtét után a hosszú hatású szomatostatinalóg alkalmazásával párhuzamosan ennek mérsékelt csökkenését figyeltük meg (1. táblázat), bár a kezdeti arány nem volt olyan magas, ami ectopiás ACTH-szindrómára jellemző. Míg a kortizol/kortizon arány normális értéke 5 és 6 közötti, ectopiás ACTH-szindrómás betegeknél gyakran 12–14 közötti érték jelentkezik [15].

A perioperatív időszakban ismétlődő septikaemiás epizódokat észleltünk. Ismert, hogy Cushing-szindrómában szenvedő betegekben a szisztémás bakteriális infekciók gyakorisága magas, ami a hypercortisolaemia okozta immunszuppresszióval áll összefüggésben [16]. Széles spektrumú antibiotikum-kombináció alkalmazásával a bacteriaemiát és az endocardialis vegetációkat szanálni lehetett, ami után a műtét elvégezhető volt.

Összefoglalva: Súlyos hypercortisolismussal, hypokalaemiával, diabetes mellitusszal, osteoporosissal járó ectopiás ACTH-szindrómában szenvedő betegünkben tüdő neuroendokrin daganatot találtunk. Az első műtét csak szubtotális eltávolításra vezetett, a szomatostatinalóg-kezeléssel azonban számottevő ACTH- és kortizolszint-csökkenést értünk el, majd a második műtét a beteg végleges gyógyulásához vezetett.

## Irodalom

- [1] Amer, K. M. A., Ibrahim, N. B. N., Forrester-Wood, C. P. és mtsai: Lung carcinoid related Cushing's syndrome: report of three cases and review of the literature. *Postgrad. Med. J.*, 2001, 77, 464–467.
- [2] Aniszewski, J. P., Young, W. F., Thompson, G. B. és mtsai: Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion. *World J. Surg.*, 2001, 25, 934–940.
- [3] Bertagna, X., Guignat, L., Groussin, L. és mtsai: Cushing's disease. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009, 23, 607–623.
- [4] Tabarin, A., Valli, N., Chanson, P. és mtsai: Usefulness of somatostatin receptor scintigraphy in patients with occult ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 84, 1193–1202.
- [5] Rufini, V., Calcagni, M. L., Baum, R. P.: Imaging of neuroendocrine tumors. *Semin. Nucl. Med.*, 2006, 36, 228–247.
- [6] Gálffy G., Szentkereszty M., Máté N. és mtsai: A tüdőcarcinoidok korszerű diagnosztikus és terápiás lehetőségei. *Med. Thoracalis*, 2010, 63, 52–58.
- [7] Shrager, J. B., Wright, C. D., Wain, J. C. és mtsai: Bronchopulmonary carcinoid tumors associated with Cushing's syndrome: a more aggressive variant of typical carcinoid. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1997, 114, 367–375.
- [8] Werder, K., Muller, O. A., Stalla, G. K.: Somatostatin analogs in ectopic corticotropin production. *Metabolism*, 1996, 45, 129–131.
- [9] Grozinsky-Glasberg, S., Shimon, I., Korbonits, M. és mtsai: Somatostatin analogues in the control of neuroendocrine tumours: efficacy and mechanisms. *Endocr. Relat. Cancer*, 2008, 15, 701–720.
- [10] Bohács A., Nagy A., Tamási L.: Recidiváló atipikus karcinoid hosszú távú octreotid kezelése. *AMEGA*, 2009, 16, 32–33.
- [11] Suga, S. I., Phillips, M. I., Ray, P. E. és mtsai: Hypokalemia induces renal injury and alterations in vasoactive mediators that favor salt sensitivity. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 2001, 281, F620–F629.
- [12] Walker, B. R., Campbell, J. C., Fraser, R. és mtsai: Mineralocorticoid excess and inhibition of 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase in patients with ectopic ACTH syndrome. *Clin. Endocrinol.*, 1992, 37, 483–492.
- [13] Ulick, S., Wang, J. Z., Blumenfeld, J. D. és mtsai: Cortisol inactivation overload: a mechanism of mineralocorticoid hypertension in the ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1992, 74, 963–967.
- [14] Stewart, P. M., Walker, B. R., Holder, G. és mtsai: 11β-hydroxysteroid dehydrogenase activity in Cushing's syndrome: explaining the mineralocorticoid excess state of the ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1995, 80, 3617–3620.
- [15] Dötsch, J., Dörr, H. G., Stalla, G. K. és mtsai: Effect of glucocorticoid excess on the cortisol/cortisone ratio. *Steroids*, 2001, 66, 817–820.
- [16] Sarlis, N. J., Chanock, S. J., Nieman, L. K.: Cortisolemic indices predict severe infections in Cushing syndrome due to ectopic production of adrenocorticotropin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, 85, 42–47.

(Rácz Károly dr.,  
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088  
e-mail: racz@bel2.sote.hu)