

DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.363

Синдром ектопічного АКТГ (огляд літератури та випадок із практики)

Б.Б. Гуда,
Ю.М. Таращенко,
І.І. Комісаренко,
М.В. Остафійчук

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Синдром ектопічного АКТГ (The ectopic ACTH syndrome, EAS) залишається в ендокринології одним із найскладніших для диференційної діагностики. EAS є результатом нерегульованої експресії та секреції АКТГ, переважно нейроендокринними пухлинами (NET) різного ступеня гістологічної диференціації, що викликає значну секрецію кортизолу корою наднирників і специфічні прояви синдрому Кушинга (СК). Для аналізу даних із цього питання було здійснено пошук публікацій у PubMed, Scopus, Web of Science, Google і Google Scholar (2000-2023 рр). За цей період виявлено понад 300 публікацій щодо АКТГ-секретуючих пухлин різної локалізації, які супроводжувалися СК. Наприкінці минулого століття, коли дослідники звернули увагу на раптовий початок клінічних ознак важкого гіперкортицизму, що був пов'язаний із наявністю агресивних злоякісних новоутворень, останні переважно були представлені дрібноклітинним раком легень. Завдяки вдосконаленню методів візуалізації, спектр АКТГ-секретуючих пухлин із часом розширювався. Існують певні складнощі в диференціації EAS від хвороби Кушинга, оскільки АКТГ-секретуючі NET часто невеликі, їх важко виявити, а класичні симптоми та біохімічні характеристики гіперкортицизму подібні чи навіть ідентичні таким за кортикотрофних пухлин гіпофіза. Саме тому EAS розглядають як надзвичайну ендокринну ситуацію, яка вимагає екстреного реагування як із точки зору діагностики, так і лікування. Наголошують на важливості проведення ретельного обстеження пацієнтів, врахування навіть незначних клінічних проявів хвороби, результатів біохімічних тестів у динаміці, оцінювання при пошуку локалізації новоутворення результатів мультимодальної візуалізації з глибоким усвідомленням чинних застережень щодо кожного методу. Попри досягнення діагностики, до 20% пухлин залишаються невизначеними, що є проблемою для клінічного ендокринолога, оскільки в деяких випадках пухлину неможливо виявити після тривалого спостереження чи навіть під час розтину. У статті розглянуто епідеміологію EAS, можливі механізми експресії АКТГ пухлинними клітинами, складність діагностики та характерні особливості EAS в залежності від локалізації та природи ектопічних джерел АКТГ, а також наведено опис клінічного випадку.

Ключові слова: синдром ектопічного АКТГ, синдром Кушинга, нейроендокринні АКТГ-секретуючі пухлини.

Ендокринні паранеопластичні синдроми виникають у результаті утворення та секреції біоактивних речовин неопластичними клітинами ендокринного чи нейроендокринного походження, причому це секреція завжди ектопічна і не пов'язана з анатомічним джерелом. Водночас

клінічну картину, яку спостерігають при цьому, неможливо відрізнити від такої ж відповідної ектопічної ендокринної пухлини, що становить суттєву діагностичну проблему. Одним зі складних ендокринних паранеопластичних синдромів, для якого характерний значний рівень

Огляди

смертності, є синдром ектопічного АКТГ (The ectopic ACTH syndrome, EAS), що супроводжується синдромом Кушинга (СК) [1]. У зв'язку з цим доцільним є не тільки аналіз літератури щодо епідеміології, етіології, клінічних характеристик, діагностики та лікування EAS, але й ознайомлення з характеристиками рідкісних клінічних випадків хвороби, які зустрічаються в практиці ендокринологічних установ. Зазначене є метою цієї статті.

Епідеміологія. EAS зустрічається рідко і вважається орфанним захворюванням (0,20-0,93 випадку/мільйон населення чи 1-3 нових випадків/мільйон осіб/рік) [2]. Якщо розглядати АКТГ-залежний СК в цілому, то приблизно в 10-20% пацієнтів джерело тропного гормону існує поза гіпофізом [3], хоча встановити справжній рівень захворюваності та поширеності EAS дуже важко, бо інформація про нього базується переважно на описах окремих рідкісних клінічних випадків. Аналіз характеристик, які отримані при дослідженні когорт хворих, недостатній – когорти невеликі та включають пацієнтів із різними за природою АКТГ-секретуючими пухлинами. Так, серед 146 пацієнтів з АКТГ-залежним СК EAS діагностували у 23 (15,8%) [4]; в інших роботах ці цифри виглядають як 211 і 21 (9,9%) [5]; чи 164 і 16 (9,8%) [6]. Серед 254 видалених пухлин 63 виробляли АКТГ (25%), але лише в 11 хворих (4,3%) був діагностований СК [7].

Про невелику частоту поширеності EAS можуть свідчити також звіти, які аналізують серії випадків. Так, для прикладу серед пацієнтів із СК, яких спостерігали і лікували в спеціалізованих установах різних країн, EAS виявили в 76 хворих впродовж 40 років (Індія [8]); у 60 хворих – впродовж 20 років (Фінляндія [2]); у 24 пацієнтів – впродовж 18 років (Польща [9]); у 23 хворих – впродовж 18 років (Китай [10]); у 106 пацієнтів – впродовж 42 років (США [11]); у 110 пацієнтів – впродовж 28 років (Італія [12]); у 16 хворих – за 15 років (Японія [13]); у 9 хворих – впродовж 15 років (Іспанія [14]).

Переважає більшість випадків є спорадичними й виникають в осіб дорослого віку. Випадки захворювання в дітей чи підлітків є винятковими, але в останні роки про них повідомляють все частіше [15, 16]. EAS рідко зустрічається в пацієнтів із MEN1 і MEN2; більшість випадків

АКТГ-залежного СК у таких хворих пов'язані з секрецією АКТГ пухлинами гіпофіза [17]. У дуже рідкісних випадках описують кортикотропін-релізінг-гормон (КРГ)-секретуючі пухлини чи пухлини, які спільно виділяють КРГ і АКТГ [15, 18].

Пухлини при EAS мають різноманітну локалізацію і різноманітні гістологічні типи. АКТГ можуть продукувати як злоякісні, так і доброякісні пухлини не тільки ендокринного, а й не ендокринного походження [9, 16]. У літературі інформація про частку конкретних пухлин різнилась, зокрема і в залежності від періоду дослідження. Перші відомості про EAS, датовані початком 60-х років минулого століття, коли пухлини були представлені переважно дрібноклітинними карциномами легень [9, 19]. Проте внаслідок розширення та поглиблення знань про EAS, вдосконалення засобів діагностики, змін у підходах до госпіталізації хворих (ендокринологічні відділення проти онкологічних) спектр пухлин при EAS за останні 25-30 років суттєво розширився [16]. Спостерігають також зрушення в поширеності EAS власне за NET [9].

EAS може виникнути на будь-якій стадії захворювання – як перший симптом чи через декілька років після виникнення пухлини [2, 20]. Зазвичай розмір її не корелює з тяжкістю симптомів, а рівень АКТГ з її агресивністю [19, 21]. Водночас в середньому до 20% пухлин (8-47%), що секретують АКТГ, залишаються невиявленими («приховані», «окулярні») [13, 19, 22]. «Прихований» EAS є однією з найбільш цікавих проблем для клінічного ендокринолога, оскільки в деяких випадках пухлину не виявляють впродовж тривалого спостереження чи навіть під час розтину. Проте, із часом таких стає все менше завдяки застосуванню сучасних методів візуалізації та, ймовірно, через більш тривалий (навіть до 10 років) період спостереження до моменту, коли зрештою буде визначена їх природа та локалізація [3].

Епідеміологічні особливості, які можуть стати корисними в диференціації EAS і хвороби Кушинга, включають насамперед вік і стать. Вік початку захворювання зазвичай вищий при EAS: він коливається від 40 до 50 років, порівняно з 30-40 роками при хворобі Кушинга [3, 12]. Співвідношення кількості жінок до чоловіків також відрізняється: при EAS воно становить 1:1-2:1 порівняно з помітним переважанням жінок

при хворобі Кушинга (3:1-5:1) [3, 12, 22]. Водночас є дані про більшу частку хворих чоловіків (1:2-1:2,5) [4, 5]. Така розбіжність, напевно, пов'язана з типом і локалізацією пухлин, які досліджують: більшість хворих на рак легенів – чоловіки, тоді як пацієнти з гастроентеропанкреатичними NET – жінки [9].

Можливі механізми продукування АКТГ пухлинами. Попри певні здобутки, досі залишається відкритим питання, що є причиною ектопічної продукції АКТГ пухлинами [23]. Відомо, що тропний гормон продукується кортикотрофними клітинами передньої долі гіпофіза внаслідок розщеплення під дією специфічних ендопептидаз його попередника – проопіомеланокортину (РОМС). Як при фізіологічних, так і при патологічних станах активність промотору РОМС регулюється низкою факторів транскрипції, включаючи Nur77, який при дії КРГ посилює активність промотора РОМС [24]. Своєю чергою, Nur77 також залучений до індукованого кортикостероїдами пригнічення гена РОМС внаслідок зв'язування з негативним глюкокортикоїдним елементом [23]. Отже, Nur77, залучений як до позитивної, так і до негативної регуляції активності промотора РОМС.

За нормальних умов промотор РОМС сильно метильований [25], особливо в ділянці зв'язування транскрипційних факторів. Водночас у NET, які продукують АКТГ, ця ділянка є гіпометильованою порівняно з рівнем у тканинах, які не експресують АКТГ, що відповідає підвищеній активації промотора [26].

Була висунута гіпотеза, що EAS може виникнути внаслідок використання альтернативних промоторних ділянок РОМС. Так, ідентифікована друга промоторна ділянка, яка містить у своєму складі зв'язуючий білок, сигнальний перетворювач і активатор транскрипційних зв'язуючих послідовностей. У досліджах *in vitro* клітини, трансфіковані таким вектором експресії, що містив конструкції РОМС, секретували АКТГ у культуральне середовище. У той час як класичний промотор відповідав на стимуляцію КРГ, новий демонстрував посилену базальну активність. Оцінювання рівня метилювання цієї ділянки в зразках ектопічних АКТГ-секретуючих пухлин показало значне її деметилювання, до того ж транскрипція з цієї ділянки відповідала величині її деметилювання

[25]. Пухлини з більш агресивним фенотипом, як правило, демонстрували деметилювання в другій промоторній ділянці. Сукупність цих результатів свідчить про те, що деметилювання може регулювати діяльність 2-х промоторів, а значна базальна активність другого може лежати в основі надлишкового виробництва АКТГ у пухлинах, що його секретують [23].

Постулюють також потенційну роль злиття генів в ініціюванні виробництва АКТГ у NET, що супроводжується ектопічним СК. Надмірно експресовані злиті білки можуть бути залучені в опосередковану промотором надмірну експресію прекурсорів АКТГ [27].

Слід зазначити, що в негіпофізарних тканинах відбувається транскрипція короткої мРНК РОМС, яка не транслюється в білок, але деметилювання промотору дозволяє пухлинам транскрибувати довшу мРНК, яка транслюється в повноцінний білок РОМС [28]. Водночас посттрансляційний процесінг РОМС у пухлинах є аберантним, що пов'язано з дедиференціацією останніх [16, 29]. Добре диференційовані NET секретують АКТГ₁₋₃₉ та інші пептиди, які аналогічні гіпофізарним, і, навпаки, менш диференційовані NET – поряд з АКТГ і РОМС, також пептиди, що утворені при неповному процесінгу останнього [21, 29].

Результати обмежених досліджень показують, що резистентність до кортикостероїдів може також відігравати певну роль у патогенезі EAS. Мутації кортикостероїдних рецепторів у N-кінцевій ділянці та ДНК-зв'язувальному домені спричиняють повну резистентність до дії гормонів [23]. Отже, якщо транскрипційний комплекс РОМС уникає репресії кортикостероїдами, секреція АКТГ може бути збільшеною.

Посттрансляційні модифікації кофакторів, своєю чергою, причетні до розвитку ектопічних АКТГ-секретуючих пухлин. Результати дослідження пухлин тимуса свідчать про активізацію медіатора глушіння ретиноевої кислоти та рецепторів гормонів щитоподібної залози (ЩЗ) шляхом впливу малого убіквітиноподібного модифікатора на сайт зв'язування деацетилази гістонів. Це запобігає утворенню комплексу цих факторів, який необхідний для придушення кортикостероїдами РОМС [30].

Відмічають, що хоча і рідко, пухлини можуть трансформуватися з клінічно мовчазних у гормонально активні, навіть через роки після їх

Огляди

утворення [31]. Механізми, що лежать в основі цієї трансформації, аналогічні тим, що спостерігаються при перетворенні шляхом підвищення активності ферментів, які опосередковують процесінг РОМС, нефункціонуючих кортикотрофних аденом на гормонально активні [32].

Клінічні характеристики EAS. Клінічні ознаки EAS є неоднорідними та залежать від злоякісного потенціалу АКТГ-секретуючої пухлини, тяжкості гіперкортицизму, віку та статі пацієнта [6]. Відповідно, клінічні прояви коливаються від раптової появи ознак і симптомів важкого гіперкортицизму до поступової та повільної появи класичних ознак і симптомів синдрому Кушинга, що, зазвичай, спостерігають при добре диференційованих NET, і які важко відрізнити від проявів хвороби Кушинга [3, 33]. При обох захворюваннях можлива циклічна активність [34]. Типові кушингоїдні ознаки частіше спостерігають при латентних, ніж при злоякісних пухлинах — у останніх випадках через швидке прогресування основного захворювання типові симптоми гіперкортизолемії можуть не проявлятися.

Найчастішими симптомами як при хворобі Кушинга, так і при EAS є концентричне ожиріння (83%), гіпертонія (79%), зміни стану шкіри (76%), міопатія (70%), цукровий діабет (32%) і депресія (35%). Водночас пацієнти з EAS частіше мають гірсутизм (70-92%), меланодермію (92%), цукровий діабет (70-74%), акне (73%), набряки (60-65%), порушення менструального циклу (77%), втрату ваги (34%, втрата ваги поширеніша, ніж збільшення), а також остеопороз (32%), переломи хребців (50%) і важкі випадки інфекційних уражень (44%), що відповідає тяжчому клінічному сценарію [2, 4, 9, 13, 35-37]. Гіпокаліємічний метаболічний алкалоз вражає переважно пацієнтів з EAS (90% проти 10-15% у пацієнтів із хворобою Кушинга) [4, 36]. Припустили, що надмірне виробництво кортизолу за EAS індукує стан, в якому кортизол (незалежно від АКТГ) діє як мінералокортикоїд [13]. Щодо нервово-психічних розладів, то вони не є поширеними в пацієнтів з EAS, швидше за все через поганий загальний їх стан, хоча в деяких випадках це може бути провідним симптомом ектопічної продукції АКТГ [37, 38].

Важливим симптомом EAS, як вважають, є низький рівень ТТГ на фоні тяжкої гіпокаліємії та слабкості проксимальних м'язів. Вплив

глюкокортикоїдів на функцію ЩЗ відомий (пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної осі) і в пацієнтів без анамнезу та ознак тиреоїдних захворювань факт зниження рівня ТТГ може переконливо свідчити про EAS [9].

Диференціальна діагностика EAS. Діагностика EAS часто ускладнена, діагностичні процедури використовують залежно від ендокриного та пухлинного контексту, але наголошують, що при інтенсивному гіперкортицизмі їх слід звести до мінімуму. На першому етапі, безумовно, існує необхідність підтвердження (при проведенні стандартних тестів) власне ендогенного гіперкортицизму [33, 39]. В основі причин застосування більшості з них лежить збереження в клітинах кортикотрофних пухлин гіпофіза рецепторів до глюकोкортикоїдів (а також до вазопресину і КРГ) і збереження здатності високих доз дексаметазону пригнічувати секрецію АКТГ. Клітини ектопічних АКТГ-секретуючих пухлин, зазвичай, не експресують такі рецептори [40]. Ця відмінність далеко не абсолютна, особливо для невеликих NET, клітини яких іноді (22-40%) можуть експресувати деякі чи навіть усі ці рецептори, що, таким чином, не виключає хибнопозитивних результатів [3, 41]. Деякі автори стверджують, що проведення тесту пригнічення секреції АКТГ високими дозами дексаметазону не дозволяє точно розрізнити добре диференційовані ектопічні пухлини та аденоми гіпофіза [9, 16]. Діагностичні помилки виникають у 7-15% пацієнтів із хворобою Кушинга, а до 25% пацієнтів з EAS можуть мати неузгоджені результати [3, 42], бо природа пухлини та епідеміологічні чинники, включаючи вік, стать і тяжкість гіперкортицизму, можуть впливати на результати динамічних тестів [40]. Однак, позитивна відповідь у тесті зі стимуляцією КРГ (чи десмопресином), а також наявність ураження розміром 10 мм чи більше при проведенні магнітно-резонансної томографії (МРТ) гіпофіза зміщує ймовірність діагнозу на користь хвороби Кушинга [40, 43].

Як NET, так і кортикотрофні пухлини гіпофіза часто невеликі (лише 2-3 мм) і їх важко виявити [12]. Складність полягає також у тому, що до 10% населення має несекретуючі кортикотрофні пухлини гіпофіза, які виявляють при проведенні МРТ. Тому її висновки, з огляду на це, слід інтерпретувати з обережністю [9].

У деяких випадках ектопічна пухлина, що продукує АКТГ, може співіснувати з аденомою гіпофіза, навіть нефункціонуючою. Це ускладнює діагностику, може привести до встановлення хибного діагнозу і проведення необов'язкового видалення мовчазних аденом гіпофіза [10].

Слід також зазначити, що в 40% пацієнтів із хворобою Кушинга результати МРТ гіпофіза можуть бути негативними [42], що викликає необхідність проведення двобічного дослідження рівня АКТГ у зразках крові, які отримують із нижніх (задніх) каменистих синусів з одночасним забором крові з периферичної вени, що є золотим стандартом диференціації гіпофізарного та ектопічного джерела АКТГ з чутливістю та специфічністю приблизно 95% [33, 40]. Гіпофізарне джерело ідентифікується за існуванням градієнта концентрації АКТГ у зразках, які отримані з каменистих синусів, до такого в периферичній крові, а також після введення КРГ чи десмопресину (додатковий тест). Відсутність градієнта концентрації АКТГ свідчить про ектопічне джерело секреції АКТГ і вимагає ретельного його пошуку. Причини виникнення хибних результатів при проведенні цього тесту різноманітні – від технічних до особливостей гормонального статусу пацієнтів та перебігу хвороби [44].

Важливим у діагностиці EAS є визначення рівня біологічних маркерів у крові. Так, показано, що кальцитонін і катехоламіни є єдиними біомаркерами, що мають специфічну цінність у діагностиці EAS. Рекомендують проводити визначення їх рівня в крові усіх пацієнтів для виключення медулярної карциноми (МК) чи феохромоцитом (ФЕО) відповідно. Цікаво, що концентрація кальцитоніну в 44-69% випадків підвищена у хворих з EAS, незалежно від типу АКТГ-секретуючої пухлини – МК, NET, гастриннома, ФЕО чи прихована пухлина [3].

Вважають, що корисним тестом може бути також визначення рівня попередників АКТГ, бо, як вказано вище, ектопічні АКТГ-секретуючі пухлини, зазвичай, не повною мірою синтезують АКТГ з РОМС, що призводить до збільшення вмісту останнього в кровообігу [45]. Встановлено, що співвідношення між концентрацією РОМС чи про-АКТГ і рівня АКТГ у крові хворих з EAS вище порівняно з таким у пацієнтів із хворобою Кушинга [46].

При нагоді зазначимо, що рівень власне АКТГ (і кортизолу) в крові пацієнтів з EAS, як правило, вищий, ніж у пацієнтів із хворобою Кушинга [4, 5, 19]. Концентрація АКТГ понад 200 пг/мл може вказувати на ектопічне джерело [47], проте абсолютної діагностичної цінності цей факт не має, бо надзвичайно високий вміст кортизолу та АКТГ може вказувати на агресивну форму хвороби Кушинга [48]. Оскільки близько 90% ектопічних АКТГ-секретуючих пухлин є NET за своєю природою і демонструють характеристики, що відповідають таким для APUD-системи, то корисним є також визначення таких маркерів як нейрон-специфічна енолаза та хромограніни [19].

Таким же важливим діагностичним тестом є візуалізація пухлин при МРТ (чи КТ, чи рентгенографії) органів грудної клітини, черевної порожнини та таза, що є простими і доступними методами, за допомогою яких швидко виявляють суттєве об'ємне ураження та планують подальші дослідження з метою встановлення ектопічного джерела АКТГ [43]. Водночас 12-44% (за іншими даними 20-50%) ектопічних пухлин, що продукують АКТГ, не вдається локалізувати за таких обстежень [3, 19]. У разі маленьких поодиноких чи прихованих пухлин, таких, наприклад, які локалізовані в середній третині легень поруч із легеневою судинною системою, від якої їх складно диференціювати, на допомогу приходять позитронно-емісійна томографія (PET чи PET/КТ), яка включає сцинтиграфію з аналогами соматостатину – ^{111}In -пентетреотидом чи ^{68}Ga -DOTA-соматостатином [49-52]. Вважають, що цей метод ефективний у випадках пухлин, які походять з APUD-системи (нейробластома, ФЕО чи МК) [9]. Запровадження молекулярної візуалізації значно збільшило ефективність діагностики NET, зокрема і тих, що викликають EAS. У випадках, коли пухлини залишаються все ж прихованими навіть після сцинтиграфії з ^{68}Ga -DOTA-соматостатином, яка має найвищу чутливість і специфічність у виявленні ектопічних пухлин, що секретують АКТГ [49], візуалізація їх може бути оцінена за допомогою PET чи PET/КТ з 18-фтор-дезоксиглюкозою [12, 34, 41, 53]. Оскільки на сьогодні жоден метод візуалізації не має оптимальної точності у виявленні ектопічних АКТГ-секретуючих пухлин, наразі слід використовувати комбінації традиційної радіології та сцинтиграфії [49].

Огляди

Підтвердження природи EAS при дослідженні тканини пухлин також є складним завданням [19]. Післяопераційне імуногістологічне ідентифікування АКТГ-секретуючих пухлин у третині випадків є негативним, що пояснюють їх високою секреторною здатністю та/чи відсутністю реакції антитіл із попередниками АКТГ; це ускладнює встановлення остаточного діагнозу [3, 41]. Негативна імуногістологічна реакція в зразках біопсії також не може спростувати EAS, оскільки часто секретувати АКТГ може лише певна субпопуляція пухлинних клітин [19]. Описані випадки, коли негативне щодо АКТГ імуногістологічне фарбування клітин метастазів прихованої пухлини супроводжувалося позитивною реакцією на КРГ [18, 36]. Серед маркерів NET відмічають експресію нейрон-специфічної енолази (58%), хромограніну А (42%) і синаптофізину (38%) [10].

Під час порівняльних досліджень морфофункціональних характеристик АКТГ-секретуючих та гіпофізарних пухлин було виявлено експресію в клітинах перших також інших гіпофізарних гормонів (у різних комбінаціях) і деяких ангіогенних маркерів [36]. Водночас у крові хворих з EAS підвищеного рівня гіпофізарних гормонів не спостерігають, бо внаслідок виробництва пухлинами дефектних молекул цих гормонів вони швидко піддаються метаболізму і не можуть увійти до системного кровообігу [54].

Гістологічна структура кортикотропіном свідчить переважно про їх доброякісне походження, а екстрагіпофізарні NET відповідають різним морфологічним типам пухлин із різним ступенем злоякісності, інвазивності та метастатичного потенціалу: активність клітинної проліферації вища для NET з ектопічною секрецією АКТГ порівняно з кортикотропіномами [36].

Отже, діагностика EAS у багатьох випадках залишається складною з необхідністю точного визначення розташування та ймовірної природи джерела АКТГ. Підкреслюють обов'язковість активного пошуку прихованих пухлин, бо вони можуть бути злоякісними, агресивними, що обумовлює поганий прогноз [12]. Назагал, час між появою симптомів і постановкою діагнозу може становити до 2-х років, причому хворі за цей період часто вимушені отримувати значну кількість консультацій спеціалістів різного напрямку та підлягати чисельній кількості обстежень [2]. Водночас несвоєчасна діагностика

призводить до невідповідного лікування, що обумовлює високу інвалідизацію від ускладнень та смертність пацієнтів.

Лікування EAS. Терапевтична стратегія лікування EAS варіює залежно від: 1) інтенсивності гіперкортицизму, 2) загального стану пацієнта, 3) наявності супутніх захворювань, 4) статусу пухлини, починаючи від резектабельних пухлин до неоперабельних метастатичних чи прихованих [16].

Після біохімічного підтвердження EAS при виявленні джерела секреції АКТГ оптимальне лікування включає видалення секретуючої пухлини. Такий сценарій описують для 40-60% пацієнтів із повною ремісією гіперкортицизму більш ніж у 80% випадків [6, 10]. Важливо при цьому, щоб усі пацієнти після завершення динамічних тестів отримували лікування щодо відновлення еуортизолемії (терапія інгібіторами стероїдогенеза) [37]. Вказують, що в частини хворих із NET і EAS досягти медикаментозного контролю гіперкортицизму важко. У цих випадках рекомендують проводити двобічну адреналектомію [8, 22, 37]. У чверті пацієнтів, які перенесли її, можливі тяжкі пери- чи післяопераційні ускладнення, що пояснюють поєднанням метастатичного захворювання та метаболічних розладів, спричинених високим рівнем кортизолу [20].

Зазначимо, що пацієнти з прихованою EAS рано чи пізно піддаються адреналектомії для досягнення біохімічного виліковування, оскільки подекуди може знадобитися до 10-20 років, перш ніж вдасться ідентифікувати джерело АКТГ. При консервативному підході в очікуванні визначення локалізації пухлини часто медикаментозне лікування може тривати роками з гарною переносимістю. Зрозуміло, що такі хворі потребують тривалого спостереження з проведенням серійних візуалізаційних досліджень.

За умов радикальної пухлиноектомії у хворих спостерігається нормалізація рівня кортизолу й АКТГ і зникають ознаки та симптоми синдрому Кушинга. Повторна їх поява і підвищення рівня гормонів після операції, зазвичай, пов'язані з рецидивом чи метастазами пухлин. Ад'ювантне лікування в залежності від природи пухлини включає: хіміо-, променеви, радіонуклідну терапію, а для усіх пацієнтів із NET – лікування аналогами соматостатину тривалої дії [9].

Термін загального виживання хворих з EAS негативно залежить від високого рівня кортизолу в крові, ступеня диференціації пухлини та наявності цукрового діабету [20]. Вирішальне значення для кращого прогнозу, навіть якщо пухлина не розпізнана, має контроль гіперкортицизму.

Гістологічні типи АКТГ-секретуючих пухлин і їх локалізація. Найчастіше місцем ектопічного АКТГ-джерела є пухлини легень (45%), тимуса (7-11%), підшлункової залози (8%), ЩЗ (6%), наднирничкової залози (5%) і шлунково-кишкові NET (5%); пухлини іншої локалізації ще рідші. Для кожних видів пухлин, зважаючи на їх локалізацію можуть існувати певні відмінності у проявах СК при EAS.

Пухлини легень – дрібноклітинна карцинома, нейроендокринна карцинома, аденокарцинома, легеневі карциноїди, доброякісні склерозуючі пневмоцитомы [42, 53, 55]. Зазначають, що пухлини легень, що асоційовані з СК, частіше метастазують, у хворих частіше реєструють рецидиви, вони мають гірший прогноз.

Пухлини тимуса (середостіння) – у більшості це типові та атипові карциноїди, які складно діагностувати, а також карциноми [17, 55]. Пошук у літературі виявив біля 200 зареєстрованих за 40 років випадків EAS, асоційованого з пухлинами тимуса [56].

Пухлини підшлункової залози – переважно (80%) неактивні NET, що секретують АКТГ, є рідкісними, агресивними й складними для лікування захворюваннями з дуже поганим прогнозом [27, 45, 55]. Відмічають потенціал таких NET до дедиференціювання та переходу від неактивних до гормонсекретуючих, що може ускладнити діагностику та лікування [58]. Описані АКТГ-/РОМС+ [59], а також АКТГ+/КРГ+ [60] NET підшлункової залози, які викликали СК.

Пухлини щитоподібної залози – медулярний рак [59, 61], за якого ECS виникає на пізній стадії хвороби, пов'язаний зі складнощами лікування та поганим прогнозом для хворого. Пухлинні клітини позитивні на кальцитонін і подекуди негативні щодо АКТГ чи КРГ. Зазначимо, що в літературі існує інформація про приблизно 100 випадків МК ЩЗ з ECS [62]. З'явилися деякі обмежені докази щодо ефективності лікування гіперкортицизму в пацієнтів із МК інгібіторами тирозинкінази [61].

Пухлини наднирників представлені майже виключно ФЕО, при яких ектопічна секреція АКТГ може бути небезпечною для життя через одночасний надлишок як кортизолу, так і катехоламінів. Увага до цих пухлин через тяжкість перебігу хвороби та загрозу життю пацієнтів обумовило значну кількість в літературі описів окремих випадків ФЕО з ECS: на думку деяких дослідників частота їх може досягати до 25% [55, 63]. Дослідження АКТГ-секретуючих ФЕО призвели до відкриття багатофункціонального хромафіноподібного типу пухлинних клітин, які одночасно продукують РОМС, АКТГ і КРГ [63]. Крім ФЕО ектопічну секрецію АКТГ спостерігали в декількох випадках гіперплазії мозкового шару наднирників [64]. Інформація про АКТГ-секретуючі пухлини кори наднирників мізерна [65].

Пухлини шлунково-кишкового тракту, які секретують АКТГ чи КРГ майже в 100% випадків є NET чи мають нейроендокринний компонент і можуть виникнути в будь-якій ділянці шлунково-кишкової системи (шлунок, клубова, тонка, товста кишка, апендикс, ампула Фатера) [57]. При злоякісних новоутвореннях цієї локалізації розвиток гіперкортицизму може спричинити небезпечний електролітний дисбаланс.

Пухлини печінки надрідко викликають EAS. Повідомляли про гепатобластому [66], карциноїдну пухлину [67], кальцифікуючі гніздові стромально-епітеліальні пухлини [68], а також гепатоцелюлярну карциному, яка була імунонегативною щодо АКТГ [69], і дрібноклітинний рак, імунопозитивний до КРГ [18].

Пухлини нирок, які секретують АКТГ, дуже рідкісні (саркома Юінга, нефробластома Вільмса, онкоцитарна NET, парагангліома, аденома) [27, 70]. Подекуди остаточний діагноз для цих пухлин (поряд із результатами морфологічних та імуногістохімічних методів) ґрунтується на виявленні злиття генів. Пухлини Вільмса виявилися імунологічно АКТГ-/КРГ+ [70, 71].

Пухлини голови. Серед понад 20 відомих випадків АКТГ-секретуючих естезіонейробластом носових пазух у третини пацієнтів СК був початковим проявом захворювання. Надзвичайно рідкісним утворенням порожнини носа та навколососових пазух є АКТГ-секретуючі парагангліоми [72]. Кілька робіт описують EAS, пов'язаний з аденокарциномами привушної залози [73, 74]. Цікавим є той факт, що секреція ектопічного АКТГ може бути обмеженою метастазами, тоді

Огляди

як власне в пухлині вона відсутня [74]. Першою ознакою ациногенно-клітинного раку слинних залоз була підвищена пігментація шкіри внаслідок ЕАС [75]. А унікальним випадком вважають імунонегативну щодо АКТГ первинну інтракраніальну NET, яка призвела до СК [76].

Пухлини жіночої репродуктивної системи. Дуже рідкісні АКТГ-секретуючі пухлини цієї локалізації в літературі представлені карциномою матки [77], дрібноклітинною карциномою [78] та аденосквамозною карциномою шийки матки з диференціацією меланоми [79], зрілою тератомою яєчника з карциноїдними компонентами [80], серозною аденокарциномою яєчника з нейроендокринними ознаками [81], а також карциномою молочної залози (позитивною щодо АКТГ і РОМС) [82].

Пухлини простати – аденокарциноми з нейроендокринним диференціюванням і дрібноклітинний рак [54, 83]. Наголошують, що ЕАС слід розглядати, якщо в пацієнтів із раком простати розвиваються чи гострі електролітні порушення, чи перевантаження рідиною [84]. Цікавим є факт розвитку ЕАС внаслідок лікування раку простати, резистентного до специфічної терапії [84].

Пухлини заочеревинного простору. Невелика кількість випадків парагангліом, які супроводжувалися ЕАС, були розташовані в заочеревинному просторі [85, 86]. Відмічають, що рівень АКТГ у крові пацієнтів може бути й низьким, що є аномальним для ЕАС і пов'язано з низькою інтенсивністю синтезу гормону. Крім того, лише в невеликій частині АКТГ-секретуючих парагангліом (різної локалізації) спостерігали збільшення рівня катехоламінів у крові, що пояснюють їх розпадом всередині пухлини. Деякі парагангліоми взагалі не виробляють катехоламіни [85, 86].

Відмітимо, що пошук інформації дозволив виявити також свідчення про вкрай рідкісні локалізації АКТГ-секретуючих пухлин, що викликають ЕАС, – саркома Юінга сіднично-лобкової та клубово-лобкової гілок [87] і рак шкіри з нейроендокринними особливостями (карцинома Меркеля) [88].

Опис випадку з практики

У лютому 2023 р. в клініку ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренко НАМН України» звернулася пацієнт-

ка К. (34 роки) зі скаргами на слабкість у ногах, неможливість самостійного пересування, болі в попереку, кістках, зменшення росту, стрії по всьому тілу, підвищення артеріального тиску (рис. 1).



Рис. 1. Пацієнтка К. на момент госпіталізації.

Fig. 1. Patient K. at the time of hospitalization

З анамнезу: вважає себе хворою приблизно 8-10 місяців із липня 2022 р., коли вперше з'явилися зміни на обличчі (припухлість) і висипання на тілі. Пацієнтка планово госпіталізована в хірургічне відділення Інституту 02.03.2023 р.

Результати обстеження хворої на момент госпіталізації наведені в таблиці та на рисунку 1.

Результати онкоскринінгу (МРТ): у проекції латеральної ніжки лівого наднирника визначається утворення з чіткими контурами розміром 46x43 мм, середньої щільності (плюс 40 HU). У тілі правого наднирника візуалізується утворення діаметром 11 мм зі схожими характеристиками. Результати МРТ гіпофіза: без патології.

Таблиця. Результати обстеження пацієнтки в процесі оперативного лікування

Table. The results of the examination of the patient during surgical treatment

Показники Indexes	Референтні значення Reference values	До операції Before surgery	Після операції After surgery	
			через 2,5 місяці in 2.5 months	через 6 місяці in 6 months
Тиск, мм рт. ст. Pressure, mm Hg	120/80	170/115	120/85	120/80
Пульс, уд/хв Pulse, beats/min	60-100	102	102	82
Показники крові Blood parameters				
АКТГ, пг/мл ACTH, pg/ml	6-58	386	54	30
Кортизол, мкг/дл Cortisol, µg/dL	4,3-22,0	–	11,8	7,4
Глікований гемоглобін, % Glycated hemoglobin, %	4,6-5,9	10,1	–	5,2
Глюкоза натще, ммоль/л Fasting glucose, mmol/L	3,3-5,5	20,3	4,8	4,9
ТТГ, мкОд/л TSH, µU/l	0,27-4,2	0,21	0,067	1,88
Вільний Т ₄ , пмоль/л Free T ₄ , pmol/L	11,5-23,0	1,11	–	–
Вільний Т ₃ , пг/мл Free T ₃ , pmol/L	2,3-4,20	–	–	3,38
АТПО, мОд/мл ATPO, mU/mL	<34	1,5	–	–
Калій, ммоль/л Potassium, mmol/L	3,5-5,5	–	4,34	–
Вітамін Д, нмоль/л Vitamin D, nmol/L	>75	–	55,7	–
Показники сечі Urine parameters				
Кортизол, мкг/доба Cortisol, µg/day	58-403	19,2	–	–
11-ОКС, мкмоль/доба 11-OCS, µmol/day	0,18-0,83	16,28	0,18	–
Адреналін, нмоль/доба Adrenaline, nmol/day	11-76	319,38	14,6	–
Норадреналін, нмоль/доба Norepinephrine, nmol/day	47-236	720	48	–
Дофамін, нмоль/доба Dopamine, nmol/day	356-3024	2388,75	441	–

Клінічний діагноз: ектопічний АКТГ-синдром, нейроендокринна пухлина лівого наднирника (ФЕО із секрецією АКТГ), СК (гіперкортицизм), стероїдний діабет. Компресійний перелам хребців та перелам правої сідничної та лобкової кісток з ознаками консолідації. Симптоматична артеріальна гіпертензія. 13.03.2023 р. проведена опера-

ція – лівобічна адреналектомія. Післяопераційний період без ускладнень. Патоморфологічний висновок (23SP027318): неоплазія наднирника. При оцінці пухлини за критеріями Вейса пухлина набирає 6 балів (4 бали й більше свідчать на користь злоякісного потенціалу неоплазії): 1) ознаки судинної інвазії, 2) ядерний

Огляди

плеоморфізм, 3) дифузна архітектура пухлини понад 33% її площі, 4) кількість фігур мітозу 6 на 50 полів зору, 5) менш ніж 25% клітин зі світлою цитоплазмою, 6) інвазія в капсулу пухлини.

За 2,5 міс. після операції (29.05.2023 р.) пацієнтка відзначила значне покращення загального стану. Результати лабораторних досліджень наведені в таблиці. Висновок УЗД наднирників: лівий наднирник не візуалізується, правий наднирник розміром 16×9 мм, ехоструктура однорідна. Додаткові утворення не визначаються. Висновок УЗД ЩЗ: ехографічна картина змішаного зоба II ступеня, хронічного автоімунного тиреоїдиту. Хворій призначено: гідрокортизон 2,5 мг/добу, мерказоліл, вітамін Д3, кальцій Д3 Нікомед.

При наступному огляді через 6 міс. після операції (01.09.23 р.) пацієнтка відзначила подальше покращення загального стану (див. табл., **рис. 2**). Дані УЗД ЩЗ та наднирників – без динаміки. Можна констатувати факт повного одужання.



Рис. 2. Пацієнтка К. через 6 місяців після операції.

Fig. 2. Patient K. 6 months after the surgery.

Процедура обстеження, а також лікування відповідали засадам Гельсінської Декларації Всесвітньої Медичної Асоціації (1964 р., 2004 р., 2013 р.), Наказам МОЗ України №690 і №944 (2009 р.) і №616 (2012 р.) та узгоджені з Комісією з питань біоетики Інституту. Хвора була поінформована щодо мети обстеження та лікування та дала згоду на оприлюднення клінічних даних.

Отже, представлений випадок із практики, зважаючи на реальну небезпеку для життя пацієнтки через одночасний значний надлишок як кортизолу, так і катехоламінів, свідчить про необхідність своєчасного обстеження хворих із підозрою на EAS. У цьому випадку пізнє звернення хворої до спеціалізованого медичного закладу обумовило, зокрема, тяжкість її стану (артеріальна гіпертензія, стероїдний діабет, компресійний перелам хребців та перелам правої сідничної та лобкової кісток, неможливість самостійного пересування). Поширення інформації про EAS (аналіз даних літератури) та конкретні клінічні характеристики реальних випадків із практики, безумовно, необхідні для підвищення обізнаності з проблемою як лікарів первинної ланки, так і лікарів не ендокринологічного профілю.

Висновки

Диференціація EAS від хвороби Кушинга складна, оскільки, зазвичай, локалізацію АКТГ-секретуючих NET важко виявити, а класичні симптоми й біохімічні характеристики гіперкортицизму подібні чи навіть ідентичні таким за кортикотрофних пухлин гіпофіза.

При зверненні хворих з ознаками гіперкортицизму необхідне ретельне та своєчасне їх обстеження з метою підтвердження чи відхилення діагнозу EAS.

Список використаної літератури

1. Hayes AR, Grossman AB. Distinguishing Cushing's disease from the ectopic ACTH syndrome: Needles in a haystack or hiding in plain sight? *J Neuroendocrinol.* 2022;34(8):e13137. doi: 10.1111/jne.13137.
2. Toivanen S, Leijon H, Arola A, Soinio M, Hämäläinen PO, Metso S, et al. Characteristics and outcomes of the Finnish ectopic ACTH syndrome cohort. *Endocrine.* 2021;74(2):387-95. doi: 10.1007/s12020-021-02768-0.
3. 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):371-7. doi: 10.1210/jc.2005-1542.
4. Attri B, Goyal A, Kalaivani M, Kandasamy D, Gupta Y, Agarwal S, et al. Clinical profile and treatment outcomes of patients with ectopic ACTH syndrome compared to Cushing disease: a single-center experience. *Endocrine.* 2023;80(2):408-18. doi: 10.1007/s12020-022-03298-z.
 5. Walia R, Dutta A, Gupta N, Bhansali A, Pivonello R, Ahuja CK, et al. Etiology, sex-, and tumor size-based differences in adrenocorticotropin-dependent Cushing syndrome. *Endocr Pract.* 2021;27(5):471-7. doi: 10.1016/j.eprac.2020.11.014.
 6. Espinosa-de-Los-Monteros AL, Ramírez-Rentería C, Mercado M. Clinical heterogeneity of ectopic ACTH syndrome: a long-term follow-up study. *Endocr Pract.* 2020;26(12):1435-41. doi: 10.4158/EP-2020-0368.
 7. La Rosa S, Volante M, Uccella S, Maragliano R, Rapa I, Rotolo N, et al. ACTH-producing tumorlets and carcinoids of the lung: clinico-pathologic study of 63 cases and review of the literature. *Virchows Arch.* 2019;475(5):587-97. doi: 10.1007/s00428-019-02612-x.
 8. Landry JP, Clemente-Gutierrez U, Pieterman CRC, Chiang YJ, Waguespack SG, Jimenez C, et al. Management of adrenocorticotrophic hormone-secreting neuroendocrine tumors and the role of bilateral adrenalectomy in ectopic Cushing syndrome. *Surgery.* 2022;172(2):559-66. doi: 10.1016/j.surg.2022.03.014.
 9. Palen-Tytko JE, Przybylik-Mazurek EM, Rzepka EJ, Pach DM, Sowa-Staszczak AS, Gilis-Januszewska A, et al. Ectopic ACTH syndrome of different origin-Diagnostic approach and clinical outcome. Experience of one Clinical Centre. *PLoS One.* 2020;15(11):e0242679. doi: 10.1371/journal.pone.0242679.
 10. Zhou X, Hang J, Che J, Chen Z, Qiu W, Ren J, et al. Surgical treatment of ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome with intra-thoracic tumor. *J Thorac Dis.* 2016;8(5):888-93. doi: 10.21037/jtd.2016.03.54.
 11. Aniszewski JP, Young WF Jr, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA. Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion. *World J Surg.* 2001;25(7):934-40. doi: 10.1007/s00268-001-0032-5.
 12. Davi's MV, Cosaro E, Piacentini S, Reimondo G, Albiger N, Arnaldi G, et al. Prognostic factors in ectopic Cushing's syndrome due to neuroendocrine tumors: a multicenter study. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(4):453-61. doi: 10.1530/EJE-16-0809.
 13. Doi M, Sugiyama T, Izumiya H, Yoshimoto T, Hirata Y. Clinical features and management of ectopic ACTH syndrome at a single institute in Japan. *Endocr J.* 2010;57(12):1061-9. doi: 10.1507/endocrj.k10e-265.
 14. Araujo Castro M, Palacios García N, Aller Pardo J, Izquierdo Alvarez C, Armengod Grao L, Estrada García J. Ectopic Cushing syndrome: report of 9 cases. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 2018;65(5):255-64. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endinu.2018.02.001.
 15. Karageorgiadis AS, Papadakis GZ, Biro J, Keil MF, Lyssikatos C, Quezado MM, et al. Ectopic adrenocorticotrophic hormone and corticotropin-releasing hormone co-secreting tumors in children and adolescents causing Cushing syndrome: a diagnostic dilemma and how to solve it. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(1):141-8. doi: 10.1210/jc.2014-2945.
 16. Young J, Haissaguerre M, Viera-Pinto O, Chabre O, Baudin E, Tabarin A. Management of endocrine disease: Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: an expert operational opinion. *Eur J Endocrinol.* 2020;182(4):R29-58. doi: 10.1530/EJE-19-0877.
 17. Simonds WF. Expressions of Cushing's syndrome in multiple endocrine neoplasia type 1. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1183297. doi: 10.3389/fendo.2023.1183297.
 18. Shahani S, Nudelman RJ, Nalini R, Kim HS, Samson SL. Ectopic corticotropin-releasing hormone (KPI) syndrome from metastatic small cell carcinoma: a case report and review of the literature. *Diagn Pathol.* 2010;5:56. doi: 10.1186/1746-1596-5-56.
 19. Isidori AM, Lenzi A. Ectopic ACTH syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(8):1217-25. doi: 10.1590/s0004-27302007000800007.
 20. Lase I, Strele I, Grönberg M, Kozlovacki G, Welin S, Jansson ET. Multiple hormone secretion may indicate worse prognosis in patients with ectopic Cushing's syndrome. *Hormones (Athens).* 2020;19(3):351-60. doi: 10.1007/s42000-019-00163-z.
 21. Liu M, Hamele-Bena D, Ausiello J, Page-Wilson G. Ectopic ACTH syndrome emerging 5 years after the diagnosis of neuroendocrine tumor. *Case Rep Endocrinol.* 2019;2019:6583467. doi: 10.1155/2019/6583467.
 22. Lase I, Grönberg M, Norlén O, Ståhlberg P, Welin S, Jansson ET. Adrenalectomy in ectopic Cushing's syndrome: a retrospective cohort study from a tertiary care centre. *J Neuroendocrinol.* 2021;33(12):e13030. doi: 10.1111/jne.13030.
 23. Nieman LK. Molecular derangements and the diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Endocr Rev.* 2022 Sep 26;43(5):852-77. doi: 10.1210/edrv/bnab046.
 24. Fletcher PA, Sherman A, Stojilkovic SS. Common and diverse elements of ion channels and receptors underlying electrical activity in endocrine pituitary cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;463:23-36. doi: 10.1016/j.mce.2017.06.022.
 25. Araki T, Tone Y, Yamamoto M, Kameda H, Ben-Shlomo A, Yamada S, et al. Two distinctive POMC promoters modify gene expression in Cushing disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(9):e3346-63. doi: 10.1210/clinem/dgab387.
 26. Zhang C, Jin J, Xie J, Ye L, Su T, Jiang L, et al. The clinical features and molecular mechanisms of ACTH-secreting pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(11):dgaa507. doi: 10.1210/clinem/dgaa507.
 27. Agaimy A, Kasajima A, Stoehr R, Haller F, Schubart C, Tögel L, et al. Gene fusions are frequent in ACTH-secreting neuroendocrine neoplasms of the pancreas, but not in their non-pancreatic counterparts. *Virchows Arch.* 2023;482(3):507-16. doi: 10.1007/s00428-022-03484-4.
 28. Newell-Price J. Proopiomelanocortin gene expression and DNA methylation: implications for Cushing's syndrome and beyond. *J Endocrinol.* 2003;177(3):365-72. doi: 10.1677/joe.0.1770365.
 29. Terzolo M, Reimondo G, Ali A, Bovio S, Daffara F, Paccotti P, Angeli A. Ectopic ACTH syndrome: molecular bases and clinical heterogeneity. *Ann Oncol.* 2001;12 Suppl 2:S83-7. doi: 10.1093/annonc/12.suppl_2.s83.
 30. Jiang J, Li N, Wang X, Lu Y, Bi Y, Wang W, et al. Aberrant expression and modification of silencing mediator of retinoic acid and thyroid hormone receptors involved in the pathogenesis of tumoral cortisol resistance. *Endocrinology.* 2010;151(8):3697-705. doi: 10.1210/en.2010-0335.
 31. Kobayashi K, Asakura T, Ishii M, Ueda S, Irie H, Ozawa H, et al. Pulmonary nocardiosis mimicking small cell lung cancer in ectopic ACTH syndrome associated with transformation of olfactory neuroblastoma: a case report. *BMC Pulm Med.* 2018;18(1):142. doi: 10.1186/s12890-018-0710-9.
 32. Ben-Shlomo A, Cooper O. Silent corticotroph adenomas. *Pituitary.* 2018;21(2):183-93. doi: 10.1007/s11102-018-0864-8.
 33. Kirilyuk ML. Diagnosis and treatment of hypophyseal Cushing's syndrome. *Int J Endocrinol (Ukraine).* 2014;6(62):182-93. Russian.
 34. Trott MJ, Farah G, Stokes VJ, Wang LM, Grossman AB. A thymic neuroendocrine tumour in a young female: a rare cause of relapsing and remitting Cushing's syndrome. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2016;2016:160018. doi: 10.1530/EDM-16-0018.
 35. Valassi E. Clinical presentation and etiology of Cushing's syndrome: data from ERCUSYN. *J Neuroendocrinol.* 2022;34(8):e13114. doi: 10.1111/jne.13114.
 36. Kolesnikova GS, Lapshina AM, Voronkova IA, Marova EI, Arapova SD, Goncharov NP, et al. Comparative analysis of clinical, hormonal and morphological studies in patients with neuroendocrine ACTH-producing tumours. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:659232. doi: 10.1155/2013/659232.
 37. Alba EL, Japp EA, Fernandez-Ranvier G, Badani K, Wilck E, Ghesani M, et al. The Mount Sinai clinical pathway for the diagnosis and management of hypercortisolism due to ectopic ACTH syndrome. *J Endocr Soc.* 2022;6(7):bvac073. doi: 10.1210/jendso/bvac073.

Огляди

38. Park SS, Kong SH, Yang YS, Ahn CH, Kim JH. Catatonia as a presenting symptom of ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome caused by thymic carcinoid tumor. *Pol Arch Intern Med.* 2018;128(6):389-91. doi: 10.20452/pamw.4285.
39. Newell-Price JDC. Cushing disease. In: Melmed S, ed. *The Pituitary.* 4th ed. Academic Press; 2017:515-71. doi: 10.1016/B978-0-12-804169-7.00017-9.
40. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, Ben-Shlomo A, Bertherat J, Biermasz NR, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(12):847-75. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00235-7.
41. Kamp K, Alwani RA, Korpershoek E, Franssen GJ, de Herder WW, Feelders RA. Prevalence and clinical features of the ectopic ACTH syndrome in patients with gastroenteropancreatic and thoracic neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(3):271-80. doi: 10.1530/EJE-15-0968.
42. Hayes AR, Grossman AB. The ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome: rarely easy, always challenging. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(2):409-25. doi:10.1016/j.ecl.2018.01.005.
43. Frete C, Corcuff JB, Kuhn E, Salenave S, Gaye D, Young J, et al. Non-invasive diagnostic strategy in ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(10):dgaa409. doi: 10.1210/clinem/dgaa409.
44. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet.* 2015;386(9996):913-27. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61375-1.
45. Mehta R, Lam-Chung CE, Hinojosa-Amaya JM, Roldán-Sarmiento P, Guillen-Placencia MF, Villanueva-Rodriguez G, et al. High molecular weight ACTH-precursor presence in a metastatic pancreatic neuroendocrine tumor Causing severe ectopic Cushing's syndrome: a case report. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:557. doi: 10.3389/fendo.2020.00557.
46. Oliver RL, Davis JR, White A. Characterisation of ACTH related peptides in ectopic Cushing's syndrome. *Pituitary.* 2003;6(3):119-26. doi: 10.1023/b:pitu.0000011172.26649.df.
47. Sathyakumar S, Paul TV, Asha HS, Gnanamuthu BR, Paul MJ, Abraham DT, et al. Ectopic Cushing Syndrome: A 10-year experience from a Tertiary care center in Southern India. *Endocr Pract.* 2017;23(8):907-14. doi: 10.4158/EP161677.OR.
48. Yu S, Karsy M, Miller J, Beldick SR, Curtis MT, Rosen M, Evans JJ. Rapidly progressive ACTH-dependent Cushing's disease masquerading as ectopic ACTH-producing Cushing's syndrome: illustrative case. *J Neurosurg Case Lessons.* 2021;2(1):CASE21151. doi: 10.3171/CASE21151.
49. Yang W, Pham D, Vierra AT, Azam S, Gui D, Yoon JC. Pulmonary embolism as the presenting symptom and a confounder in ACTH-secreting bronchial carcinoid. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2019;2019(1):19-0033. doi: 10.1530/EDM-19-0033.
50. Zogala D. Somatostatin receptor PET beyond the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract – the review of literature. *Klin Onkol.* 2021 Summer;34(4):291-9. doi: 10.48095/ccko2021291.
51. Theodoropoulou, M, Reincke, M. Genetics of Cushing's disease: from the lab to clinical practice. *Pituitary.* 2022;25:689-92. doi: 10.1007/s11102-022-01253-9.
52. Wannachalee T, Turcu AF, Bancos I, Habra MA, Avram AM, Chuang HH, et al. The clinical impact of [⁶⁸Ga]-DOTATATE PET/CT for the diagnosis and management of ectopic adrenocorticotrophic hormone – secreting tumours. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;91(2):288-94. doi: 10.1111/cen.14008.
53. Nomura C, Nakano Y, Tanaka T, Shima KR, Kometani M, Kanamori T, et al. Somatostatin receptor-negative and fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-positive lung neuroendocrine tumor G1 exhibiting cyclic Cushing's Syndrome. *Intern Med.* 2022;61(24):3693-8. doi: 10.2169/internalmedicine.9238-21.
54. Alshaiikh OM, Al-Mahfouz AA, Al-Hindi H, Mahfouz AB, Alzahrani AS. Unusual cause of ectopic secretion of adrenocorticotrophic hormone: Cushing syndrome attributable to small cell prostate cancer. *Endocr Pract.* 2010;16(2):249-54. doi: 10.4158/EP09243.CR.
55. Lopez-Montoya V, Gutierrez-Restrepo J, Grajales JLT, Aristizabal N, Pantoja D, Roman-Gonzalez A, Jimenez C. Ectopic Cushing syndrome in Colombia. *Arch Endocrinol Metab.* 2021;64(6):687-94. doi: 10.20945/2359-399700000271.
56. Guerrero-Pérez F, Peiró I, Marengo AP, Teulé A, Ruffinelli JC, Llatjos R, et al. Ectopic Cushing's syndrome due to thymic neuroendocrine tumours: a systematic review. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22(4):1041-56. doi: 10.1007/s11154-021-09660-2.
57. Moszczyńska E, Pasternak-Pietrzak K, Prokop-Piotrkowska M, Śliwińska A, Szymańska S, Szalecki M. Ectopic ACTH production by thymic and appendiceal neuroendocrine tumors – two case reports. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;34(1):141-6. doi: 10.1515/jpem-2020-0442.
58. Weerasuriya S, Palmer K, Gregory S, Whitelaw BC, Gonzalez E, Srirajakanthan R. Mesenteric variceal haemorrhage and ectopic Cushing's syndrome as presenting features of a pancreatic neuroendocrine tumour recurrence. *Case Rep Gastroenterol.* 2021;15(3):919-26. doi: 10.1159/000518021.
59. Bleicher J, Lombardo S, Carbine S, Kapitonov D, Pletneva MA, Mulvihill SJ. Adrenocorticotrophic hormone secreting carcinoma of the pancreas: a case report. *J Pancreat Cancer.* 2019;5(1):22-5. doi: 10.1089/pancan.2019.0004.
60. Fountas A, Giotaki Z, Ligkros N, Tsakiridou ED, Tigas S, Saenger W, Tsatsoulis A. Cushing's syndrome due to CRH and ACTH co-secreting pancreatic tumor--presentation of a new case focusing on diagnostic pitfalls. *Endocr Pathol.* 2015;26(3):239-42. doi: 10.1007/s12022-015-9384-5.
61. Ragnarsson O, Piasecka M, Hallqvist A. Successful treatment with selpercatinib for ectopic Cushing's syndrome due to medullary thyroid cancer. *Curr Oncol.* 2022;29(5):3494-8. doi: 10.3390/curroncol29050282.
62. Corsello A, Ramunno V, Locantore P, Pacini G, Rossi ED, Torino F, et al. Medullary thyroid cancer with ectopic Cushing's syndrome: a case report and systematic review of detailed cases from the literature. *Thyroid.* 2022;32(11):1281-98. doi: 10.1089/thy.2021.0696.
63. Zhang X, Lian P, Su M, Ji Z, Deng J, Zheng G, et al. Single-cell transcriptome analysis identifies a unique tumor cell type producing multiple hormones in ectopic ACTH and KPI secreting pheochromocytoma. *Elife.* 2021;10:e68436. doi: 10.7554/eLife.68436.
64. Cheng Y, Li J, Dou J, Ba J, Du J, Zhang S, et al. Case report: three rare cases of ectopic ACTH syndrome caused by adrenal medullary hyperplasia. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:687809. doi: 10.3389/fendo.2021.687809.
65. Wydra A, Cylke-Falkowska K, Czajka-Oraniec I, Kolasinśka-Ćwikła A, Ćwikła J, Zgliczyński W, Stelmachowska-Banaś M. Severe ectopic Cushing syndrome in a transgender man with a metastatic gastrinoma and an adrenal tumor-A case report and review of the literature. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1135016. doi: 10.3389/fendo.2023.1135016.
66. Grunewald TG, von Luettichau I, Welsch U, Dörr HG, Höpner F, Kovacs K, et al. First report of ectopic ACTH syndrome and PTHrP-induced hypercalcemia due to a hepatoblastoma in a child. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(4):813-8. doi: 10.1530/EJE-09-0961.
67. Shah NA, Urusova IA, Agnola A, Colquhoun SD, Rosenbloom BE, Vener SL, et al. Primary hepatic carcinoid tumor presenting as Cushing's syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2007;30(4):327-33. doi: 10.1007/BF03346308.
68. Weeda VB, de Reuver PR, Bras H, Zsíros J, Lamers WH, Aronson DC. Cushing syndrome as presenting symptom of calcifying nested stromal-epithelial tumor of the liver in an adolescent boy: a case report. *J Med Case Rep.* 2016;10:160. doi: 10.1186/s13256-016-0951-2.
69. Sacerdote A, Inoue T, Thomas N, Bahtiyar G. Possible ACTH-independent, cortisol-secreting and DHEA-secreting metastatic hepatocellular carcinoma causing Cushing's syndrome. *BMJ Case Rep.* 2015;2015:bcr2015211520. doi: 10.1136/bcr-2015-211520.
70. Lee MH, Cho U, Lee JW, Cho WK, Jung MH, Chung NG, et al. Cushing syndrome secondary to KPI-producing Wilms tumor in a 6 year old. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;27(11-12):1033-6. doi: 10.1515/jpem-2014-0006.
71. Wang J, Zhang G. Paraneoplastic Cushing syndrome because of corticotrophin-releasing hormone-secreting Wilms's tumor. *J Pediatr Surg.* 2008;43(11):2099-101. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2008.07.014.

72. Kumar P, Dey AK, Mittal K, Sharma R, Badhe P, Kale S. Sinonasal paraganglioma and Cushing's syndrome: A rare association. *J Cancer Res Ther.* 2018;14(Supplement):S812-4. doi: 10.4103/0973-1482.187354.
73. Amoateng MD, Hasbani GE, Vera A, Vargas J, Rodriguez A, Cheriyan R, et al. ACTH-secreting parotid acinic cell carcinoma unusually reported as a paraneoplastic syndrome. *Endocr Regul.* 2022;56(3):163-7. doi: 10.2478/enr-2022-0017.
74. Saluja K, Ravishankar S, Ferrarotto R, Zhu H, Pytynia KB, El-Naggar AK. Ectopic ACTH Production and Cushing's syndrome in a patient with parotid acinic cell carcinoma with high-grade transformation: tumor context and clinical implications. *Head Neck Pathol.* 2020;14(2):562-9. doi: 10.1007/s12105-019-01054-w.
75. Wade L, Kitching P, De Winton E. Ectopic ACTH secretion secondary to metastatic acinic cell carcinoma of the parotid gland: a case report and review of current evidence for systemic therapy. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2020;8:2324709620918080. doi: 10.1177/2324709620918080.
76. Liu H, Zhang M, Wang X, Qu Y, Zhang H, Yu C. Primary intracranial neuroendocrine tumor with ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome: A rare and complicated case report and literature review. *Mol Clin Oncol.* 2016;5(1):99-102. doi: 10.3892/mco.2016.904.
77. Al Ojaimi EH. Cushing's syndrome due to an ACTH-producing primary ovarian carcinoma. *Hormones (Athens).* 2014;13(1):140-5. doi: 10.1007/BF03401329.
78. Di Filippo L, Vitali G, Taccagni G, Pedica F, Guaschino G, Bosi E, Martinenghi S. Cervix neuroendocrine carcinoma presenting with severe hypokalemia and Cushing's syndrome. *Endocrine.* 2020;67(2):318-20. doi: 10.1007/s12020-020-02202-x.
79. Chen Y, Zhang Y, Wang L, Yang X. A case of melanocytic cervical adenosquamous carcinoma complicated with Cushing's syndrome. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2017;38(1):126-8. PMID: 29767880.
80. Huang B, Wu X, Zhou Q, Hu Y, Zhao H, Zhu H, et al. Cushing's syndrome secondary to ectopic ACTH secretion from carcinoid tumor within an ovarian mature teratoma: a case report and review of the literature. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(3):192-6. doi: 10.3109/09513590.2013.871518.
81. Suzuki T, Ino K, Kikkawa F, Shibata K, Kajiyama H, Morita T, et al. Cushing's syndrome due to ovarian serous adenocarcinoma secreting multiple endocrine substances: a case report and immunohistochemical analysis. *Gynecol Oncol.* 2003;90(3):662-6. doi: 10.1016/s0090-8258(03)00407-4.
82. Pelte MF, Schwaller J, Cerrato C, Meier CA. Pro-opiomelanocortin expression in a metastatic breast carcinoma with ectopic ACTH secretion. *Breast J.* 2004;10(4):350-4. doi: 10.1111/j.1075-122X.2004.21467.x.
83. Hassan B, Yazbeck Y, Akiki V, Salti I, Tfayli A. ACTH-secreting metastatic prostate cancer with neuroendocrine differentiation. *BMJ Case Rep.* 2022;15(12):e247997. doi: 10.1136/bcr-2021-247997.
84. Tan C, Triay J. Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome secondary to treatment-related neuroendocrine differentiation of metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2023;2023(1):22-0347. doi: 10.1530/EDM-22-0347.
85. Daya R, Wingfield C, Sotshononda P, Seedat F, Bulbulia S, Simmons MD, et al. Ectopic Cushing's syndrome secondary to metastatic paraganglioma. *Case Rep Endocrinol.* 2021;2021:5593920. doi: 10.1155/2021/5593920.
86. Liu S, Liu Z, Chen F, Xu W, Yuan G. Adrenocorticotrophic hormone-producing paraganglioma with low plasma ACTH level: a case report and review of the literature. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;10:936. doi: 10.3389/fendo.2019.00936.
87. Di Ruscio V, Del Baldo G, De Pasquale MD, De Vito R, Miele E, Colafati GS, et al. Ectopic ACTH secretion in a child with metastatic Ewing's sarcoma: a case report. *Front Oncol.* 2020;10:574. doi: 10.3389/fonc.2020.00574.
88. Ishay A, Touma E, Vornicova O, Dodiuk-Gad R, Goldman T, Bisharat N. Ectopic Cushing's syndrome in a patient with metastatic Merkel cell carcinoma: A case report. *World J Clin Cases.* 2022;10(22):7989-93. doi: 10.12998/wjcc.v10.i22.7989.

Список скорочень

АКТГ – адренкортикотропний гормон

КРГ – кортиколіберин

МК – медулярна карцинома

СК – синдром Кушинга

ТТГ – тиреотропний гормон

ЩЗ – щитоподібна залоза

ФЕО – феохромоцитом

EAS – синдром ектопічного АКТГ

NET – нейроендокринні пухлини

РОМС – проопіомеланокортин

Ectopic ACTH syndrome (literature review and case from practice)

B.B. Guda, Yu.M. Tarashchenko, I.I. Komisarenko, M.V. Ostafichuk

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. The ectopic ACTH syndrome (EAS) remains one of the most difficult for differential diagnosis in endocrinology. EAS is the result of unregulated expression and secretion of ACTH predominantly by neuroendocrine tumors (NETs) of various degrees of histological differentiation, which causes significant cortisol secretion from the adrenal cortex and the specific manifestations of Cushing's syndrome (CS). To analyze data on this issue, publications were searched in PubMed, Scopus, Web of Science, Google, and Google Scholar (2000-2023). During this period, more than 300 publications were identified on ACTH-secreting tumors of various localization, accompanied by SC. At the end of the last century, when researchers paid attention to the sudden onset of clinical signs of severe hypercorticism, associated with the presence of aggressive malignant neoplasms, the latter were predominantly represented by small cell lung cancer. Thanks to the improvement in imaging techniques, the spectrum of ACTH-secreting tumors has expanded over time. There are some difficulties in differentiating EAS from Cushing's disease, since ACTH-secreting NETs are often small, and difficult to detect, and the classic symptoms and biochemical characteristics of hypercorticism are similar or even identical to those of corticotrophic pituitary tumors. That is why EAS is considered an endocrine emergency that requires an emergency response both in terms of diagnosis and treatment. They emphasize the importance of conducting a thorough examination of patients, taking into account even minor clinical manifestations of the disease, the results of biochemical tests in dynamics, and evaluating the results of multimodal imaging when searching for the localization of a neoplasm with a deep understanding of the existing caveats regarding each method. Despite the achievement of diagnosis, up to 20% of tumors remain undiagnosed, which is a challenge for the clinical endocrinologist, as in some cases the tumor cannot be detected after long-term observation or even during autopsy. The

Огляди

article discusses the epidemiology of EAS, possible mechanisms of ACTH expression by tumor cells, the complexity of diagnosis and characteristic features of EAS depending on the localization and nature of ectopic sources of ACTH, as well as a description of the clinical case.

Keywords: ectopic ACTH syndrome, Cushing's syndrome, neuroendocrine ACTH-secreting tumors.

Для цитування: Гуда ББ, Таращенко ЮМ, Комісаренко ІІ, Остафійчук МВ. Синдром ектопічної АКТГ (огляд літератури та випадок із практики). Ендокринологія. 2023;28(4):363-376. DOI:10.31793/1680-1466.2023.28-4.363.

Адреса для листування: Гуда Богдан Богданович, bguda@ukr.net; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Гуда Богдан Богданович, д-р мед. наук, завідувач відділу ендокринних орфанних захворювань, ORCID: 0000-0002-9181-0679; Таращенко Юрій Миколайович, канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу хірургії ендокринних залоз, ORCID: 0000-0003-4787-359X; Комісаренко Ігор Ігорьович, науковий співробітник відділу ендокринних орфанних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0002-1808-667X; Остафійчук Мар'ян Васильович, науковий співробітник науково-практичного відділу орфанних ендокринних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0002-0446-051X.

Особистий внесок: Гуда Б.Б. – концепція та дизайн дослідження; Таращенко Ю.М. – оформлення статті та редагування; Комісаренко І.І. – аналіз та обробка матеріалу; Остафійчук М.В. – оформлення списку літератури; усі автори – збір та аналіз даних літератури, підготовка й оформлення статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 09.11.2023 р.; перероблена 27.11.2023 р.; прийнята до друку 28.11.2023 р.; надрукована 30.12.2023 р.

For citation: Guda BB, Tarashchenko YuM, Komisarenko II, Ostafichuk MV. Ectopic ACTH syndrome (literature review and case from practice). Endokrynologia. 2023;28(4):363-376. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.363.

Correspondence address: Guda Bogdan Bogdanovich, bguda@ukr.net; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Guda Bogdan Bogdanovich, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department of Orphan Endocrine Diseases, ORCID: 0000-0002-9181-0679; Tarashchenko Yuriy Mykolayovych, Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher of the Department of Endocrine Gland Surgery, ORCID: 0000-0003-4787-359X; Komisarenko Ihor Ihorevych, Researcher of the Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-1808-667X; Ostafychuk Maryan Vasyliovych, Researcher of the Scientific and Practical Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-0446-051X.

Personal contribution: Guda B.B. – research concept and design, literature data analysis and article writing; Tarashchenko Yu.M. – design of the article and editing; Komisarenko I.I. – analysis and processing of material; Ostafychuk M.V. – drawing up a list of references; all co-author – collection and analysis of literature data, preparation and article writing.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Declaration of ethics: the authors declared no conflict of interests and financial obligations.

Article: received November 09, 2023; revised November 27, 2023; accepted November 28, 2023; published December 30, 2023.