

СИНДРОМ ЕКТОПИЧНОГ КОРТИКОТРОФА

Зорана ПЕНЕЗИЋ¹, Славица САВИЋ¹, Светлана ВУЈОВИЋ¹, Светислав ТАТИЋ²,
Маја ЕРЦЕГОВАЦ³, Милка ДРЕЗГИЋ¹

1. Институт за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, Београд;
2. Институт за патологију, Медицински факултет, Београд;
3. Клиника за грудну хирургију, Институт за плућне болести, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Ектопична секреција аденокортикотропног хормона (*ACTH*) узрок је Кушинговог (*Cushing*) синдрома код око 15% оболелих. Најчешћа је код микроцелуларног карцинома плућа, затим карциноида, посебно бронха и тимуса, медуларног карцинома, феохромоцитоме, параганглиома, тумора панкреасних острваца, оваријума, цервикса, простате, а описана је и код ненеопластичне инфламаторне масе. Диференцијална дијагноза у пракси често представља велики проблем. Разлог су квалитативно и квантитативно различита експресија гена за *POMC* и разлике у експресији прохормон конвертаза (*PC*), рецептора за вазопресин и глукортикостероидних рецептора (*GR*). Предложена је подела на два ентитета – синдром ектопичног кортикотрофа и аберантна *ACTH* секреција. Доминантни представник за синдром ектопичног кортикотрофа је карциноид бронха. Клиничке карактеристике одговарају онима код Кушингове болести, а део у класичним динамским тестовима одговара као питуитарни кортикотрофни аденом. Насупрот томе, код аберантне *ACTH* секреције, чији је главни представник карцином плућа, доминира губитак мишићне масе, кахексија, хиперпигментација, са најчешће брзим фаталним исходом, уз класичан одговор у динамским тестовима. Приказан је болесник стар 31 годину са типичном клиничком сликом Кушинговог синдрома. Диференцијално дијагностички изостанак супресије у високодозном дексаметазон-супресионом тесту упућивао је на ектопичну секрецију, али уз базални ниво *ACTH* који је конзистентан са постојањем питуитарног аденома. Одговор у *CRH* (кортикотропни ослобађајући хормон) стимулационом тесту је био дискрепантан, скок *ACTH* ишао је у правцу *morbus Cushing*, док је одговор кортизола упућивао на ектопију. Типична клиничка слика, али уз брзу прогресију болести и повишене вредности пет-хидрокси-индол-сирћетне киселине (*5-HIAA*) у урину упућивали су на бронхопулмонални карциноид. Компјутеризованом томографијом је верификован периферни тумор плућа. Имунохистохемијски потврђен је тумор *APUD* (дифузни неуроендокрини систем) ћелија. Карциноид плућа чини 2% свих примарних тумора плућа, а мање од 5% манифестује се карциноидним синдромом. Карциноиди са ектопичном *ACTH* секрецијом имају значајно већи метастатски потенцијал у односу на карциноиде без *ACTH* секреције. Због тога се предлаже да у свим случајевима *ACTH* зависног Кушинговог синдрома са уредним налазом магнетне резонанције хипофизе и негативним резултатом семпловања петрозних синуса компјутеризована томографија грудног коша буде део стандардне дијагностичке процедуре.

Кључне речи: Кушингов синдром, ектопична секреција *ACTH*, карциноид плућа.

УВОД

Кушингов (*Cushing*) синдром је мултисистемска болест настала као последица дејства повишених концентрација кортикостероида, који доводе до промена скоро свих органа и ткива, најчешће у директној пропорцији са дужином и степеном хиперкортицизма. Такође се може дефинисати као скуп симптома и знакова насталих као резултат изложености свих ткива високим концентрацијама кортикостероида. Етиолошки хиперкортицизам дели се у две категорије – егзогени и ендогени. Ендогени Кушингов синдром дели се у две основне категорије: *ACTH* зависни Кушингов синдром (60-80%), у који се убрајају *morbus Cushing* и ектопична секреција *ACTH/CRH* (око 15%), и *ACTH* независни Кушингов синдром, у који спадају аденом и карцином надбубрега, микронодуларна адринална хиперплазија и макронодуларна адринална хиперплазија [1, 2]. Постоје и нове, и даље непрецизно класификоване, варијанте, а то су: тумор интермедијерног лобуса, хипофизна хиперплазија, преклинички и супклинички Кушингов синдром и ГИП (гастрични интестинални полипептид) зависна хиперсекреција кортизола.

Први случај ектопичне секреције вероватно је публикувао Браун (*Brown*) 1928. године описом брадате жене са дијабетесом и микроцелуларним кар-

циномом плућа. Даљим открићима и развојем лабораторијских техника Мидор (*Meador*) и сарадници 1962. године уводе концепт ектопичне секреције хормона. Најчешћа је код микроцелуларног карцинома плућа, затим карциноида, посебно бронха и тимуса, медуларног карцинома, феохромоцитоме, параганглиома, тумора панкреасних острваца, оваријума, цервикса, простате, а описана је и код ненеопластичне инфламаторне масе.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесник, 31 година, хоспитализован у циљу испитивања, а под сумњом на Кушингов синдром. Последњих шест месеци примећује тамнију пребојеност коже, нагли пораст у телесној тежини уз појаву љубичастих стрија и слабост мишића потколеница. Неколико година уназад има повишен притисак, а последњих месеци верификоване вредности до 200/110 *mmHg*. Због погоршања општег стања, хипергликемије са кетонуријом и хипокалијемичке алкалозе, примљен у регионалну болницу, одакле је упућен на Институт. Друге тегобе, обољења и операције негира.

Клинички налаз на пријему: центрипетална гојазност, *ITM* 32,1 *kg/m²*, уз знаке Кушинговог син-

дрома, заокружено лице са плетором (*facies lunata* – лице пуног месеца), наслаге масти на леђима (*buffalo hump* – грба буфала), редукција глутеалне мускулатуре уз хипотрофију екстремитета и ливидне стрије са дефектом поткожног ткива у аксилама, на трбуху и бутинама. Остали налази уредни. Рутинске лабораторијске анализе показале су убрзану седиментацију, хипергликемију са гликозуријом, хипертриглицеридемију и хипокалијемију уз повећану калиурезу. Интензивном инсулинском терапијом постигнута је задовољавајућа гликорегулација, а електролитни дисбаланс је коригован применом високих доза калијума. Вишестепеном терапијом постиже се добра регулација артеријског притиска.

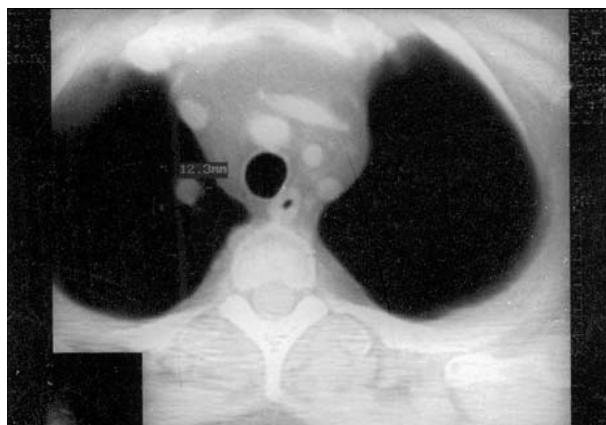
Ендокринолошким тестирањем нађени су: изостанак дневног ритма секреције кортизола, изостанак супресије кортизола у нискодозном и високодозном дексаметазон-супресионом тесту, изостанак одговора кортизола у тесту инсулинске хипогликемије, уз гранично повишен ниво АСТН. Ниво 5-ННАА у урину повишен је у два узорка (10^3 и 10^6 *mmol/24 h*). Катехоламини у 24-часовном урину у границама нормалних вредности.

Рендгенографија срца и плућа, ултрасонографски преглед абдомена и штитне жлезде, офталмолошки преглед и магнетна резонанција хипофизе и абдомена показали су уредан налаз.

Обављеним функционалним испитивањима потврђена је дијагноза хиперкортицизма, али резултати нису довољно потврђивали да ли је у питању хипофизна или ектопична форма болести, због чега је урађен CRH стимулациони тест (Табела 1). У тесту не долази до значајног одговора кортизола (порасти од 7% у односу на основну вредност), уз значајан пораст АСТН (скок од 87%).

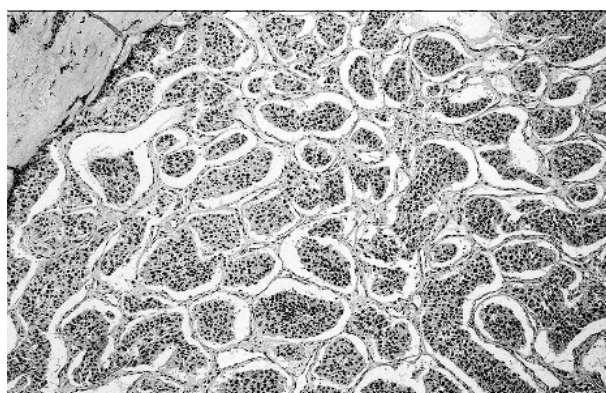
Компјутеризована томографија грудног коша: у апикалном сегменту горњег режња десно види се кружна промена, оштро ограничена, формација меког ткива промера 14×12 *mm*. У базалном постериорном сегменту доњег режња десно формација меког ткива од 18 *mm*, петљом везана за плеуру, карактеристикама одговара плеуралним адхезивним променама (Слика 1). Бронхоскопија је у целости показала уредан ендоскопски налаз. Микроскопски добијени материјал чине слуз и фрагменти регуларног епитела бронха респираторног типа. Фибераспират бактериолошки стерилан.

На основу свих обављених испитивања закључено је у питању АСТН секретујући тумор плућа. Пацијент је преведен у Клинику за грудну хирургију Института за плућне болести, где је оперисан. Урађена је клинаста ресекција апикалног сегмента десног горњег и постеробазалног сегмента десног доњег плућног режња. Експлорацијом нису виђене увећане лимфне жлезде.



СЛИКА 1. Компјутеризована томографија: тумор у апикалном сегменту десног плућног крила.

FIGURE 1. Computer tomography: tumor mass in apical part of right lung.



СЛИКА 2. Карциноид плућа: солидна поља униформних, округлих ћелија са еозинофилном цитоплазмом и тамним централно постављеним једром (HE, $\times 63$).

FIGURE 2. Lung carcinoid. Solid areas of uniform, oval cells with eosinophilic cytoplasm and centrally located nuclei (HE, $\times 63$).

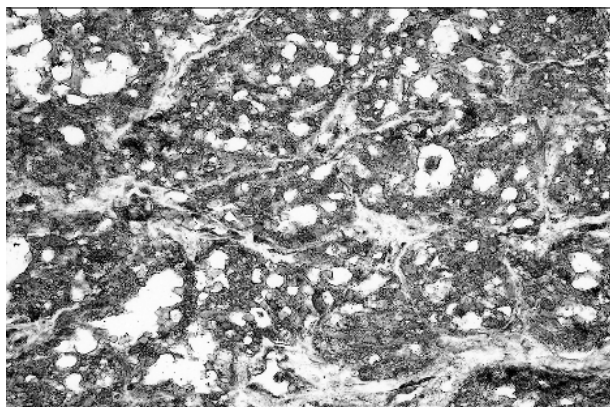
Макроскопски налаз: јасно ограничен тумор, димензија $14 \times 12 \times 12$ *mm*, на пресеку беличасто-жућкасте боје, хомогене грађе (врх горњег режња). У доњем режњу промена сличних макроскопских особина пречника од 8 *mm*.

Хистопатолошки налаз: тумор горњег режња грађен од солидних поља униформних округлих ћелија са еозинофилном цитоплазмом и тамним централно постављеним једром. Митозе су ретке, строма оскудна (Слика 2). Имунохистохемијски, туморске ћелије показују изразиту имунопозитивност на синаптофизин, неурон-специфичну енолазу (NSE) и АСТН (Слика 3), што указује на тумор порекла APUD ћелија са варијабилном хормонском активношћу. У доњем режњу уочава се поље коагулационе некрозе са опструисаним, тромбозираним крвним судом у центру, а нема елемената туморског ткива.

ТАБЕЛА 1. Одговор кортизола и АСТН у CRH стимулационом тесту.

TABLE 1. Cortisol and ACTH response to CRH stimulation.

	-15	0 min.	15	30	45	60	90	120
АСТН (pg/ml)	144	307	422	195	149	292	212	174
Кортизол Cortisol (nmol/l)	1846	1810	1770	1952	1943	1956	1785	1940



СЛИКА 3. Карциноид плућа. Дифузна (+++), јака (+++) имунопозитивност на АСТН (PAP, x250).

FIGURE 3. Lung carcinoid. Difuse (+++), intense (+++) ACTH immunopositivity (PAP, x250).

Постоперациони ток уредан, уведена супституција хидрокортизоном. Пацијент нормотензиван без терапије, добра гликорегулација одржава се само дијететским режимом. АСТН стимулационим тестом потврђен хипокортицизам. Супституциона доза хидрокортизона редукована на 15 mg дневно. Шест месеци после операције клинички значајна регресија знакова хиперкортицизма уз одржавање јатрогеног хипокортицизма.

ДИСКУСИЈА

Патогенеза ектопичне АСТН секреције и даље представља енигму. Поред кортикотрофа, бројне нормалне непитуитарне ћелије експримирају ген за *POMC*, па је низ бенигну и малигну тумора нехипофизног ткива везан за ектопични АСТН синдром [5]. Ови тумори најчешће (84%) потичу од *APUD* ћелија, што је и подстакло једну од првих хипотеза која каже да ектопична продукција настаје као резултат секреције *APUD* ћелија у тумору или фузијом малигне ћелије са *APUD* ћелијом [6]. Касније је предложено неколико модела настанка ектопичне продукције, као што су: генска дерепресија, теорија ћелијске дедиференцијације, или теорија дисдиференцијације или блокиране онтогенезе, као и теорија прекомерне експресије нормалних gena [7]. Ниједна од наведених теорија не објашњава у потпуности настанак ектопичног АСТН синдрома. Претпоставља се да су слични и менанизми настанка ектопичне *CRH* секреције.

Нехипофизна експресија *POMC* gena разликује се од хипофизне и квалитативно и квантитативно. *POMC mRNA* изван хипофизе и у туморима без ектопичног *POMC/ACTH* синдрома чине кратки разгранати транскрипти од око 800 база, наспрот *POMC mRNA* од 1.200 база, које су присутне у хипофизи и туморима са клиничким синдромом ектопије [8]. Недавно су у туморима са ектопичном секрецијом нађени и други маркери неуроендокрине диференцијације, као што су специфичне прохормон конвертазе (*PC1*, *PC2*), које учествују у обради полипептидних прекурсора [9]. Абнормалан образац матурације

POMC је класична карактеристика ектопичног АСТН синдрома. *POMC* може бити недовољно процесован или могу настати абнормални фрагменти као *CLIP* (пептид интермедијерног лобуса сличан кортикотропину) или *hβMSH* (мелано-стимулишући хормон). Високе концентрације *CLIP* узрок су клинички познатог налаза неадекватно високог односа липотропин – АСТН код ектопичног АСТН синдрома. Новије студије су показале да агресивни тумори доминантно ослобађају интактни *POMC*, док карциноиди ослобађају АСТН и мање пептиде као *CLIP*, па је предложено да однос циркулишућег *POMC* – АСТН позитивно корелира са агресивношћу тумора.

Познато је да код ектопичног АСТН синдрома кортизол и АСТН не одговарају супресијом на високе дозе дексаметазона, што се деценијама користи као диференцијално дијагностички тест. Механизам ове резистенције испитиван је на туморском ткиву, али је и даље нејасно да ли је последица структурне абнормалности глукортикоидног рецептора (*GR*), ниског нивоа експресије или карактеристично својство ћелијске линије [9]. Не може се занемарити ни хиперекспресија 11β хидроксистероид дехидрогеназе. Испитивана је и експресија вазопресинских рецептора (*V3*) код различитих АСТН секретујућих тумора, при чему је део карциноида бронха показао идентичан образац експресије *V3* рецептора и *POMC* gena као и кортикотрофни аденом хипофизе [9]. Класична догма је да нехипофизни АСТН секретујући тумори не одговарају на стимулацију вазопресином. Међутим, описани су карциноиди бронха са потврђеним стимулативним ефектом вазопресина на ослобађање АСТН, што је сада могуће објаснити.

Клиничка презентација ектопичног АСТН синдрома уопштено се може поделити у три форме: плеторична, хахектична и пигментна форма. Пацијенти са најбенигнијом ектопичном АСТН продукцијом, као што је случај код карциноида бронха, медуларног карцинома и феохромоцитоме, развијају типичну плеторичну форму, клинички идентичну питуитарном Кушинговом синдрому. Насупрот томе, пацијенти са најмалигнијим формама, као што је карцином плућа, показују рапидно прогресивну клиничку слику којом доминирају хахексија, хиперпигментација, хипокалијемиска алкалоза и хипергликемија [10]. Због свега наведеног предложена је подела на два ентитета: синдром ектопичног кортикотрофа и аберантна АСТН секреција.

Доминантни представник за синдром ектопичног кортикотрофа је карциноид бронха. Клиничке карактеристике одговарају онима код Кушингове болести, а, што је најважније, део у класичним динамским тестовима одговара као питуитарни кортикотрофни аденом. Скоро трећина супримира секрецију кортизола у високодозном дексаметазон-супресионом тесту, а описан је и скок АСТН на *CRH* стимулацију. Ови тумори експримирају „кортикотрофни фенотип”: висок ниво *PC*, *POMC mRNA* 1.200 nt, *GR* и *V3* рецептор.

Насупрот томе, код аберантне АСТН секреције, чији је главни представник карцином плућа, доминирају губитак мишићне масе, хахексија, хиперпиг-

ментација, са најчешће брзим фаталним исходом. Лабораторијски ниво *ACTH* је веома висок уз класичан одговор у динамским тестовима. Ови тумори не експримирају *PC*, *POMC mRNA 1.200 nt*, *GR* и *V3* рецептор.

Карциноиди се најчешће јављају у бронху и гастроинтестиналном тракту. Настају из неуроендокриних ћелија и показују позитивну реакцију на *NSE*, хромогранин и синаптофизин [11]. Електронском микроскопијом виде се бројне неуросекреторне грануле у којима је идентификован низ хормона и биогених амина. Карактеристичан је серотонин који се метаболише до *5-HIAA* и излучује урином, а нађени су и *ACTH*, хистамин, допамин, супстанца *P*, неуротензин, простагландини и каликреин. Ослобађање серотонина и других вазоактивних пептида манифестује се епизодама црвенила, отежаног дисања, дијареја и евентуално оштећењем валвула десног срца, тј. карциноидним синдромом. Одређивање *5-HIAA* у дијагностици има сензитивност од 73%, док је специфичност 100%. Користи се и мерење нивоа серумског хромогранина.

Карциноид плућа чини 2% свих примарних тумора плућа и настаје из Кулчитскијевих (*Kulchitsky*) ћелија бронхијалне мукозе. Према степену диференцијације, карциноид плућа се дели на типични карциноид (2/3), који је добро диферентован, и атипични карциноид (1/3), са израженом атипичношћу, честим митозама и пољима некрозе. Као посебан ентитет описан је мултилокуларни карциноид плућа [12]. Већина ових тумора локализована је перихиларно, а мање од 5% манифестује се карциноидним синдромом. Уколико нема ектопичне туморске секреције, клиничка слика обухвата рекурентне пнеумоније, кашаљ, хемоптизије и бол у грудима. Петогодишње преживљавање код типичног карциноида је преко 90%, а код атипичног 40-60%. Ретроспективна анализа серије бронхопулмонарних карциноида са *ACTH* секрецијом показала је да, иако су по хистолошким критеријумима најчешће добро диферентовани, пречника у просеку од 15 mm и периферно локализовани, ови тумори имају значајно већи метастатски потенцијал у односу на карциноиде без *ACTH* секреције [13]. Због тога је предложено да у свим случајевима *ACTH* зависног Кушинговог синдрома са уредним налазом *MR* хипофизе и негативним резултатом семпловања петрозних синуса компјутеризована томографија грудног коша буде део стандардне дијагностичке процедуре. Код карциноида бронха са ектопичном *ACTH* секрецијом соматостатин-рецептор скинтиграфија није се показала супериорном у односу на конвенционалну компјутеризовану томографију [14].

ЗАКЉУЧАК

Описан је пацијент код кога у 31 години током неколико месеци долази до развоја типичне клиничке слике Кушинговог синдрома, праћене значајном хипергликемијом и хипокалијемијом. Динамским тестирањем потврђено је постојање *ACTH* зависног Кушинговог синдрома. Диференцијално, дијагно-

стички изостанак супресије у високодозном дексаметазон супресионом тесту упућивао је на ектопичну секрецију, али уз базални ниво *ACTH*, конзистентан са постојањем *morbus Cushing*. Одговор у *CRH* стимулационом тесту такође је био дискрепантан, скок *ACTH* ишао је у правцу *morbus Cushing*, док је одговор кортизола упућивао на ектопију. Типична клиничка слика Кушинговог синдрома, али уз веома брзу прогресију болести, како клинички, тако и лабораторијски, и повишене вредности *5-HIAA* у два узорка урина упућивале су на бронхопулмонални карциноид. Одлука о хируршком лечењу донета је на основу *CT* прегледа којим је верификован периферни тумор плућа, а у складу са резултатима студија које сугеришу да одговор кортизола у *CRH* тесту има већу специфичност и сензитивност за дијагнозу у односу на одговор *ACTH* [15]. Постоперациони хипокортицизам и имунохистохемијски налаз потврдили су да је реч о *ACTH* секретујућем карциноиду плућа. Даље надгледање пацијента неопходно је у циљу откривања евентуалне појаве метастаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boscaro M, Barzon L, Fallo F, Sonino N. Cushing's syndrome. *Lancet* 2001; 357:783-791.
2. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and Pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 1998; 19:647-72.
3. Brown WH. A case of pluriglandular syndrome: Diabetes of bearded women. *Lancet* 1928; 2:1022-3.
4. Meador CK, Liddle GW, Island DP, et al. Cause of Cushing's syndrome in patients with tumors arising from „nonendocrine” tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1962; 22:6893-6703.
5. Becker M, Aron DC. Ectopic ACTH syndrome and CRH-mediated Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1994; 585-606.
6. Warner TFCS. Cell hybridisation in the genesis of ectopic hormone-secreting tumors. *Lancet* 1974; 1:1259-63.
7. Braunstein GD. Ectopic hormone production. In: *Endocrinology and metabolism*, III edition, Ed: Felig P, Baxter JD, Frohman LA, McGraw-Hill, 1995, p.1733-83.
8. Scheingart DE. Ectopic secretion of peptides of the proopiomelanocortin family. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20:453-71.
9. De Keyser I, Raffin-Sanson ML, Picon A, Bertagna X. Syndromes of ectopic ACTH secretion. In: Margioris AN, Chrousos PG (Eds) *Adrenal disorders*. 2001 Humana Press Inc., Totowa, New Jersey, p.165-177.
10. Margioris AN, Chrousos PG. Clinical presentation and diagnosis of Cushing's syndrome. In: Margioris AN, Chrousos PG (Eds) *Adrenal disorders*. 2001 Humana Press Inc., Totowa, New Jersey, p.179-191.
11. Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid Tumors. *New Engl J Med* 1999; 340: 858-68.
12. Argioli E, Doppman J, Gomes M, Kleiner D, et al. Cushing's syndrome caused by corticotropin secretion by pulmonary tumorlets. *New Engl J Med* 1998; 339:883-5.
13. Shrager JB, Wright CD, Wain JC, Torchiana DF, et al. Bronchopulmonary carcinoid tumors associated with Cushing's syndrome. A more aggressive variant of typical carcinoid. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114:367-75.
14. Tabarin A, Valli N, Chanson P, Bachelot Y, et al. Usefulness of Somatostatin receptor scintigraphy in patient with occult ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1193-1202.
15. Nieman LK, Oldfield EH, Wasley R, et al. A simplified morning ovine corticotropin-releasing hormone stimulation test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependant Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:1308-12.

ECTOPIC CORTICOTROPH SYNDROME

Zorana PENEZIC¹, Slavica SAVIC¹, Svetlana VUJOVIC¹, Svetislav TATIC², Maja ERCEGOVAC³, Milka DREZGIC¹

1. Institute of Endocrinology, Diabetes and Diseases of Metabolism, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 2. Institute of Pathology, University School of Medicine, Belgrade; 3. Institute of Pulmonary Diseases, Clinic for Thoracic Surgery, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

INTRODUCTION

Endogenous Cushing's syndrome is a clinical state resulting from prolonged, inappropriate exposure to excessive endogenous secretion of cortisol and hence excess circulating free cortisol, characterized by loss of the normal feedback mechanisms of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and the normal circadian rhythm of cortisol secretion [2]. The etiology of Cushing's syndrome may be excessive ACTH secretion from the pituitary gland, ectopic ACTH secretion by nonpituitary tumor, or excessive autonomous secretion of cortisol from a hyperfunctioning adrenal adenoma or carcinoma. Other than this broad ACTH-dependent and ACTH-independent categories, the syndrome may be caused by ectopic CRH secretion, PPNAD, MAH, ectopic action of GIP or catecholamines, and other adrenel-dependent processes associated with adrenocortical hyperfunction.

CASE REPORT

A 31 year-old men with 6-month history of hyperpigmentation, weight gain and proximal myopathy was referred to Institute of Endocrinology for evaluation of hypercortisolism. At admission, patient had classic cushingoid habit with plethoric face, dermal and muscle atrophy, abdominal striae rubrae and centripetal obesity. The standard laboratory data showed hyperglycaemia and hypokaliemia with high potassium excretion level. The circadian rhythm of cortisol secretion was blunted, with moderately elevated ACTH level, and without cortisol suppression after low-dose and high-dose dexamethason suppression test. Urinary 5-HIAA was elevated. Abdominal and sellar region magnetic resonance imaging was negative. CRH stimulation resulted in ACTH increase of 87% of basal, but without significant increase of cortisol level, only 7%. Thoracic CT scan revealed 14 mm mass in right apical pulmonary segment. A wedge resection of anterior segment of right upper lobe was performed. Microscopic evaluation showed tumor tissue consisting of solid areas of uniform, oval cells with eosinophilic cytoplasm and centrally located nuclei. Stromal tissue was scanty, and mitotic figures were infrequent. Tumor cells were immunoreactive for synaptophysin, neuron-specific enolase, and ACTH. The postoperative course was uneventful and the patient was discharged on glucocorticoid supplementation. Signs of Cushing's syndrome were in regression, and patient remained normotensive and normoglycaemic without therapy.

DISCUSSION

A multitude of normal nonpituitary cells from different organs and tissues have been shown to express the POMC gene from which ACTH is derived. The tumors most commonly associated the ectopic ACTH syndrome arise from neuroendocrine tissues, APUD cells. POMC gene expression in non-pituitary cells differs from that in pituitary cells both qualitatively and quantitatively [8]. Aggressive tumors, like small cell cancer of the lung (SCCL) preferentially release intact POMC, whereas carcinoids rather overprocess the precursor, releasing ACTH and smaller peptides like CLIP. Some tumors associated with ectopic ACTH syndrome express other markers of neuroendocrine differentiation like two specific prohormone convertases (PCs). Assessment of vasopressin (V3) receptor gene expression in ACTH-producing nonpituitary tumors revealed bronchial carcinoid as a particular subset of tumors where both V3 receptor and POMC gene may be expressed in pattern indistinguishable from that in corticotroph adenoma [9]. In most, but not all, patients with ectopic ACTH syndrome, cortisol is unresponsive to high-dose dexamethason

suppression test, what is used as diagnostic tool. It is not clear if the primary resistance resulted from structural abnormality of the native glucocorticoid receptor (GR), a low level of expression, or some intrinsic property of the cell line [9]. It appears that ectopic ACTH syndrome is made of two different entities. When it is because of highly differentiated tumors, with highest level of pituitary-like POMC mRNA, expressing PCs, high level of V3 receptors and GR, like bronchial carcinoids, it might be called ectopic corticotroph syndrome. In contrast, when it is caused by aggressive, poorly differentiated tumors, with much lower expression of V3 receptor, like SCCL, it might be called aberrant ACTH secretion syndrome.

Carcinoid tumors have been reported in a wide range of organs but most commonly involve the lungs, bronchi, and gastrointestinal tract. They arise from neuroendocrine cells and are characterized by positive reactions to markers of neuroendocrine tissue, including neuron specific enolase, synaptophysin, and chromogranina [11]. Carcinoid tumors are typically found to contain numerous membrane-bound neurosecretory granules composed of variety of hormones and biogenic amines. One of the best characterized is serotonin, subsequently metabolized to 5-hydroxy-indolacetic acid (5-HIAA), which is excreted in the urine. In addition to serotonin, carcinoid tumors have been found to secrete ACTH, histamine, dopamine, substance P, neurotensin, prostaglandins and kallikrein. The release of serotonin and other vasoactive substances is thought to cause carcinoid syndrome, which manifestations are episodic flushing, weezing, diarrhea, and eventual right-sided valvular heart disease. These tumors have been classified as either well-differentiated or poorly differentiated neuroendocrine carcinomas. The term „pulmonary tumorlets“ describes multiple microscopic nests of neuroendocrine cells in the lungs [12]. Pulmonary carcinoids make up approximately 2 percents of primary lung tumors. The majority of these tumors are perihilar in location, and patients often presents with recurrent pneumonia, cough, hemoptisis, or chest pain. The carcinoid syndrome occurs in less than 5 percent of cases.

Ectopic secretion of ACTH from pulmonary carcinoid accounts for 1 percent of all cases of Cushing's syndrome. They are distinct clinical and pathologic entity, generally peripheral in location. Although they are usually typical by standard histologic criteria, they have much greater metastatic potential than hormonally quiescent typical carcinoids [13]. Surgical treatment therefore should be one proposed for more aggressive malignant tumors. In all cases of ACTH-dependent Cushing's syndrome with regular pituitary MRI and bilateral inferior petrosal sinus sampling, thin-section and spiral CT scanning of the chest should be routine diagnostic procedure [14]. We present thirty-one year old patient with typical pulmonary carcinoid with ACTH ectopic secretion consequently confirmed by histology.

Key words: Cushing's syndrome, ectopic ACTH syndrome, pulmonary carcinoid.

Zorana PENEZIC
Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma
Klinički centar Srbije
Dr Subotića 13, 11000 Beograd
Tel: 011 361 63 17
E-mail: zpenezic@eunet.yu

* Рукопис је достављен Уредништву 1. 4. 2003. године.