

# Ektopisk adrenokortikotrop hormonsyndrom

*Diskrepans mellem somatostatinreceptorstatus in vivo og ex vivo og mellem immunfarvning og gentranskription for proopiomelanocortin og kortikotropinfrisættende hormon*

## KASUISTIK

Mikkel T. Kristiansen, Lars M. Rasmussen, Niels Povl Olsen, Sylvia L. Asa & Jens O.L. Jørgensen

Diagnostik og behandling af patienter med adrenokortikotrop hormon (ACTH)-afhængigt Cushings syndrom volder ofte problemer. Der eksisterer ikke ufejlbarlige biokemiske metoder til at differentiere mellem Cushings sygdom og en ektopisk tumor, og sidstnævnte kan være vanskelig at lokalisere (1). Enkelte ektopiske tumorer har vist sig at producere såvel kortikotropinfrisættende hormon (CRH) som ACTH,

hvilket kan medføre diagnostiske problemer og en forkert behandling (2). Sygehistorien omhandler Cushings syndrom forårsaget af et sporadisk medullært thyroideakarcinom (MTC). Tumorlokalisering og kirurgi drog nytte af somatostatinreceptorscintigrafi, hvorimod immunfarvning af tumoren viste diskrepans med analysen af gentranskription af proopiomelanocortin (POMC) og CRH.

## Sygehistorie

En 55-årig mand, som var sygemeldt grundet osteoporotiske rygmerter, blev henvist til medicinsk afdeling med nydiagnosticeret hypertension. Forinden havde patienten gen-

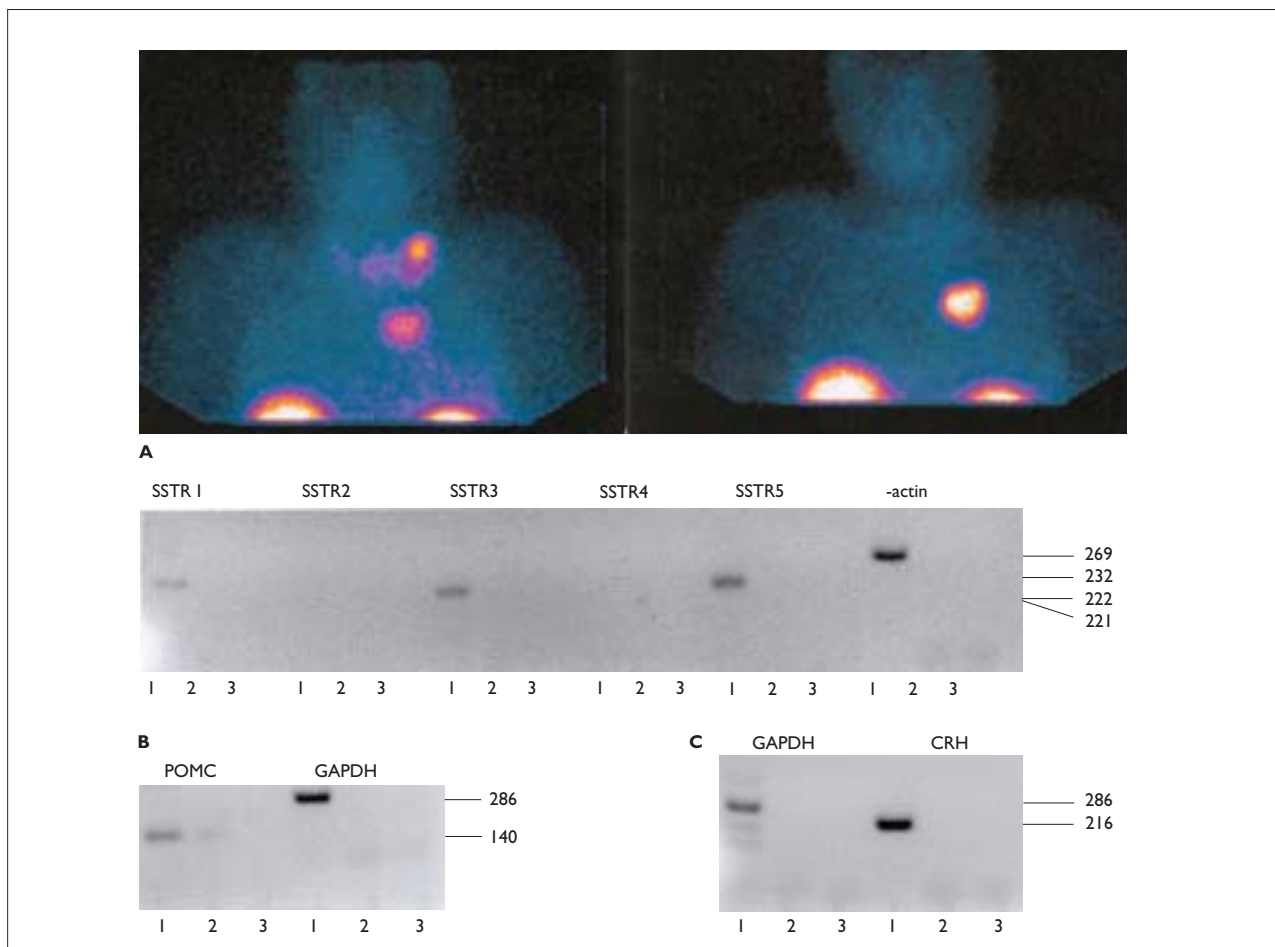


Fig. 1. Øverste panel: somatostatinreceptorscintigrafi før (venstre) og efter (total) total thyroidektomi med excision af venstresidige cervikale lymfeglandler. Nederste panel: tumorekspression af mRNA. Der ses gelsepareret amplificeret DNA ved hjælp af polymerasekædereaktion (PCR) med primere, der er specifikke for somatostatinreceptorsubtyper (SSTR 1-5) og  $\beta$ -actin (A), proopiomelanocortin (POMC) og glyceraldehyd-3-phosphat dehydrogenase (GAPDH) (B) og kortikotropinfrisættende hormon (CRH) og GAPDH (C). Resultatet af PCR fra 1  $\mu$ g isoleret RNA inkuberet med (række 1) og uden (række 2) revers transkriptase er vist sammen med prøver uden tilsætning af RNA. Tallene til højre for gelerne angiver DNA-standardernes baseparlængde.

nem seks måneder bemærket vægtøgning, central fedme, rødmossethed af ansigtet, tilbøjelighed til hudblødninger og muskelsvækkelse. Cushings syndrom blev påvist på basis af øget udskillelse af frit kortisol i døgnurin (1.100-1.420 nmol/døgn), manglende suppression af plasmakortisol efter indgift af 2 mg dexamethason (morgenplasmakortisolkoncentration 970 nmol/l). Plasma-ACTH-niveauet var 72 ng/l (normalområde <46 ng/l). Patienten fik tillige diabetes mellitus. En CRH-test viste ingen stigning i hverken ACTH eller kortisol. Objektivt fandtes en venstresidig cervikal tumor på 2 × 3 cm. En CT viste en mediastinal tumor på 5 × 4 × 5 cm. Ved helkropssomatostatinreceptorscintigrafi (SRS) med SPECT påviste man en patologisk proces i den venstre cervikale region nær venstre tyroidealap, samt i venstre side af mediastinum (Fig. 1). Excision af den cervikale tumor afslørede en forstørret lymfeglandel, der var infiltreret af carcinomceller med immunopositivitet for kalcitonin (serumkalcitonin: 57 µg/l (normalområde: <0,1 µg/l)).

Patienten fik foretaget total tyroidektomi. Mikroskopien viste thyroideavæv, der var infiltreret af MTC-celler med immunopositivitet for kalcitonin og CRH, men ikke for ACTH. En analyse af DNA i perifert blod viste ingen mutationer i *rearranged during transfection* (RET)-proto-onkogenet. En ny SRS viste uændret opladning i den mediastinale proces (Fig. 1). Ved en efterfølgende resektion af den mediastinale proces viste immunhistokemien på ny positivitet for kalcitonin og CRH, men ikke for ACTH. En analyse af den mediastinale tumor viste mRNA-transkripter for somatostatinreceptorsubtyperne 1, 3 og 5, men ikke for 2 og 4 (Fig. 1). Tillige indeholdt vævet mRNA for såvel POMC som CRH (Fig. 1).

Efter anden operation blev patienten transient hypokortisolæmisk og måtte i en kort periode substitueres med hydrokortison. Serumkalcitonin-niveauet blev reduceret med en faktor 10. Klinisk blev patienten velbefindende med normale urinniveauer af frit kortisol.

## Diskussion

Somatostatinreceptorpositive tumorer hos patienter med ACTH-afhængigt Cushings syndrom er tidligere blevet beskrevet (3). Det her omtalte tilfælde var særligt ved den meget udtalte positivitet, og der var ikke tidligere blevet rapporteret om en karakteristisk af somatostatinreceptorsubtype (SSTR)-mønsteret. SSTR-2 er den mest udbredte receptor subtype, som tillige har langt den højeste affinitet for oktreotid. Overraskende fandtes den receptor ikke i tumoren. Eftersom patientens sygdom remitterede tilfredsstillende efter kirurgi, blev der ikke forsøgt behandling med somatostatinanalog, men en sådan behandling er tidligere blevet beskrevet som virksom hos patienter med ektopisk ACTH-syndrom (3).

Der er tidligere blevet rapporteret om manglende ACTH-immunoreaktivitet trods evidens for tumorproduktion af ACTH (4), og det er søgt forklaret ved nedsat deponering af ACTH, der er sekundært til en høj sekretionshastighed. Der er tidligere oplyst om ektopisk CRH-produktion i forbindelse med Cushings syndrom, men i de fleste tilfælde synes der at være tale om samtidig sekretion af ACTH. Undersø-

gelse for mutationer i RET-protoonkogenet er ikke tidligere blevet udført hos patienter med MTC og samtidig Cushings syndrom, men en gennemgang af litteraturen peger på sporadisk forekomst af MTC i lighed med den her omtalte sygehistorie.

Sygehistorien viser, at udredning og behandling af patienter med Cushings syndrom er vanskelig og fordrer samarbejde mellem flere specialer.

Reprints not available. Correspondence to: *Jens O.L. Jørgensen*, Medicinsk Afdeling M, Århus Kommunehospital, DK-8000 Århus C.

Antaget den 30. januar 2003.

Århus Kommunehospital, Medicinsk Afdeling M.

This article has previously been published in the *Hormone Research* 2002; 57:200-4.

## Litteratur

1. Newell-Price J, Trainer P, Besser M et al. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocrin Rev* 1998;19:647-72.
2. Young J, Deneux C, Grino M et al. Pitfall of petrosal sinus sampling in a Cushing's syndrome secondary to ectopic adrenocorticotropin - corticotropin releasing hormone (ACTH-CRH) secretion. *J Clin Endocrin Metab* 1998;83:305-8.
3. De Herder WW, Krenning E, Malchoff CD et al. Somatostatin receptor scintigraphy: its value in tumour localization in patients with Cushing's syndrome caused by ectopic corticotropin or corticotropin-releasing hormone secretion. *Am J Med* 1994;96:305-12.
4. Jessop DS, Cunnah D, Millar JGB et al. A pheochromocytoma presenting with Cushing's syndrome associated with increased concentrations of circulating corticotrophin-releasing factor. *J Endocrin* 1986;113:133-8.