

1) Tytuł: Ektopowo położony neuroendokryny gruczolak przysadki uwidoczony w scyntygraficznym badaniu ekspresji receptorów somatostatynowych z użyciem [^{99m}Tc]-Tektrotydu

2) Autorzy: Michał Pasternak, Ingrid Wenzel-Duszyńska

3) Jednostka: Zakład Medycyny Nuklearnej – 4 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką we Wrocławiu

4) Opis przypadku:

Dane kliniczne

52-letnia pacjentka została skierowana na oddział endokrynologiczny z powodu niezamierzonego przyrostu masy ciała (około 25 kg w ciągu 2 lat), z towarzyszącymi: zaokrągleniem twarzy, pogrubieniem szyi, obniżeniem barwy głosu, wystąpieniem nadmiernego owłosienia na twarzy oraz uczucia obrzmienia tkanki podskórnej. Pacjentka skarżyła się również na: pogorszenie jakości snu, spadek tolerancji wysiłku, łatwe siniaczenie, nieregularne, obfite krwawienia miesiączkowe oraz labilność emocjonalną. U pacjentki w zakresie osi glikokortykoidowej stwierdzono w profilu dobowym wysokie, sztywne wydzielanie ACTH i kortyzolu. Na podstawie przeprowadzonych testów hamowania małą oraz dużą dawką deksametazonu rozpoznano ACTH-zależny zespół Cushinga.

Diagnostyka różnicowa

Zespół Cushinga to zespół objawów klinicznych wynikających z nadmiaru glikokortykosteroidów we krwi. Ze względu na etiologię podzielić go można na egzogenny (spowodowany lekami glikokortykosteroidowymi), a także endogenny (zależny oraz niezależny od ACTH) [1].

Choroba Cushinga, czyli nadmierne wydzielanie adrenokortykotropiny przez gruczolaka przysadki mózgowej (PitNET), stanowi około 80% przypadków ACTH-zależnego zespołu Cushinga. Przyczyną pozostałych 20% jest ektopowe wydzielanie ACTH (np. w przebiegu drobnokomórkowego raka płuca) [1].

Gruczolaki przysadki to jedne z najczęstszych guzów wewnątrzczaszkowych oraz dominujące nowotwory okolicy siodła tureckiego. Rzadszymi zmianami są np. czaszkogardlaki czy nowotwory zarodkowe przysadki [2].

Niezwykle rzadkie (niecałe 200 opisów przypadków w anglojęzycznej literaturze) są ektopowo położone gruczolaki przysadki, czyli zmiany występujące poza siodłem tureckim i niebędące bezpośrednio połączone z przysadką. Czynne hormonalnie stanowią większość (ok. 75%), najczęściej wydzielając adrenokortykotropinę oraz prolaktynę. W około 60% występują w zatoce klinowej oraz w okolicy nadsiodłowej, w dalszej kolejności w obrębie stoku, zatoki jamistej czy w nosogardle [3,4]. Ektopowo położone gruczolaki przysadki wydzielające ACTH stanowią bardzo niewielką część zmian odpowiedzialnych za zespół Cushinga (1-3%) [5, 6].

W obrazowaniu gruczolaków przysadki, metodą z wyboru pozostaje rezonans magnetyczny (RM). Medycyna nuklearna może jednak stanowić wartość dodaną w przypadkach wątpliwych, późniejszym monitorowaniu oraz leczeniu [7].

Komórki kortykotropowe zarówno zdrowej, jak i zmienionej gruczolakowato przysadki wykazują ekspresję receptorów somatostatyny – głównie typu 5 (SSTR5), ale również 2 (SSTR2) [8]. Tektrotyd wiąże się przede wszystkim z SSTR2, w mniejszym stopniu z SSTR3 i SSTR5 [9]. W warunkach nieleczonej choroby Cushinga, ze względu na wysokie stężenie glikokortykosteroidów we krwi,

dochodzi do zmniejszenia ekspresji receptorów SSTR2 – leczenie analogami somatostatyny o wysokim powinowactwie do tych receptorów nie będzie skuteczne u tych pacjentów. W przypadku receptorów typu 5 nie dochodzi do podobnego zjawiska, dlatego analogi somatostatyny o wysokim powinowactwie do SSTR5 mogą być silnymi inhibitorami wydzielania ACTH przez gruczolaki przysadki [8].

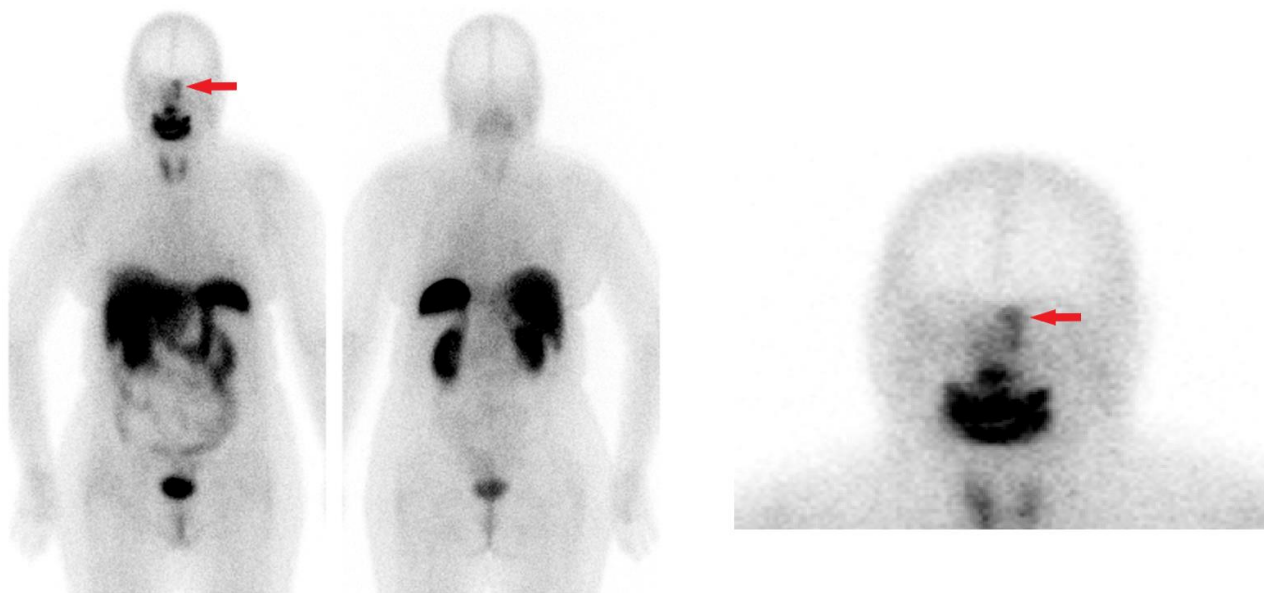
Diagnostyka oraz postępowanie lecznicze

W wykonanym wcześniej u pacjentki badaniu RM po stronie lewej w zatoce klinowej wykazano miękkotkankową zmianę wielkości ok. 15x17x16 mm (TRxAPxCC), wpuklającą się do zatoki jamistej lewej. Struktura ulegała niejednorodnemu, obwodowo-centralnemu wzmocnieniu kontrastowemu – obraz budził podejrzenie ektopowo położonego gruczolaka przysadki.

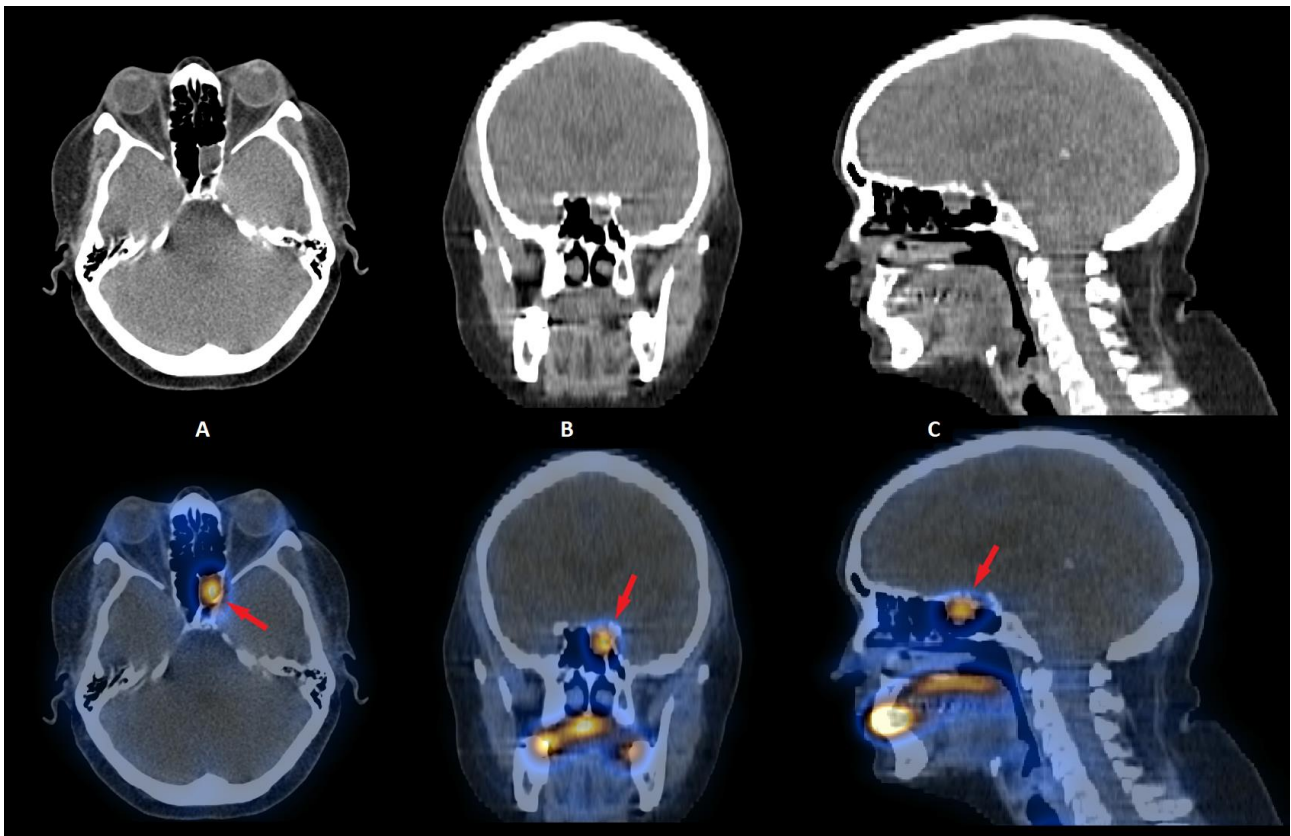
W zakresie pozostałych osi przysadkowych nie wykazano nadmiernej aktywności hormonalnej.

Ponadto stwierdzono: znaczną insulinooporność (w pierwszej kolejności wtórną do hiperkortyzolemii), dyslipidemię aterogenną oraz podwyższone stężenie wapnia i niedobór witaminy D. Nie stwierdzono cech osteoporozy.

W badaniu scyntygraficznym przy użyciu ^{99m}Tc -Tektrotydu wykazano wzmożony wychwyty znacznika (Krenning score 2/3) w obrębie opisywanej w RM zmiany (zdjęcia 1. i 2.).



Zdj. 1. Scyntygram - W badaniu scyntygraficznym wykonanym techniką planarną 4 godziny po podaniu radioznacznika wykazano ognisko (czerwone strzałki) wzmożonego wychwyty znacznika w topografii zatoki klinowej po stronie lewej (Krenning score 2/3). Innych ewidentnych ogniskowych zaburzeń gromadzenia znacznika nie uwidoczniiono.



Zdj. 2. Obrazy SPECT/CT – kolejno przekroje: poprzeczny (A), czołowy (B) i strzałkowy (C) - W badaniu SPECT/CT ognisku wzmoczonego wychwytu znacznika (czerwone strzałki) odpowiadała miękko tkankowa struktura, o wymiarach w LDCT 14 x 12 x cc16 mm, odpowiadająca tej opisywanej w badaniu RM.

Pacjentkę zakwalifikowano do leczenia neurochirurgicznego – endoskopowej resekcji guza.

W badaniu histopatologicznym zmiana okazała się ektopowo położonym neuroendokrynnym gruczolakiem przysadki. W kontrolnym RM nie uwidoczniiono guza resztkowego. Po operacji obserwowano hipokortyzolemię – zalecono substytucję preparatem hydrokortyzonu.

W ocenie hormonalnej wykonanej w trakcie obserwacji po miesiącu od operacji stwierdzono utrzymującą się wtórną niedoczynność kory nadnerczy. W zakresie funkcjonowania pozostałych osi przysadkowych nie stwierdzono odchyleń. Zalecono kontynuację leczenia substytucyjnego hydrokortyzonem oraz powtórzenie oceny hormonalnej w warunkach szpitalnych po dwóch miesiącach.

Podsumowanie

Wykazanie wzmoczonej ekspresji receptorów somatostatyny w ektopowo położonym gruczolaku przysadki u tej pacjentki, przed wdrożonym leczeniem chirurgicznym daje podstawę do ponownego użycia metod z zakresu medycyny nuklearnej (PET/CT lub SPECT/CT) w przypadku podejrzenia wznowy oraz ewentualnej kwalifikacji do leczenia analogami somatostatyny.

Piśmiennictwo

1. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. **Cushing's syndrome**. Lancet. 2006 May 13;367(9522):1605-17. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68699-6. PMID: 16698415.
2. Meredith DM, Pisapia DJ. 2021 **World Health Organization Classification of Brain Tumors**. Continuum (Minneapolis, Minn). 2023 Dec 1;29(6):1638-1661. doi: 10.1212/CON.0000000000001355. PMID: 38085892.

3. Agely A, Okromelidze L, Vilanilam GK, Chaichana KL, Middlebrooks EH, Gupta V. **Ectopic pituitary adenomas: common presentations of a rare entity.** *Pituitary*. 2019 Aug;22(4):339-343. doi: 10.1007/s11102-019-00954-y. PMID: 30895500.
4. Zhu J, Wang Z, Zhang Y, Li X, Liu J, Deng K, Lu L, Pan H, Wang R, Yao Y, Zhu H. **Ectopic pituitary adenomas: clinical features, diagnostic challenges and management.** *Pituitary*. 2020 Dec;23(6):648-664. doi: 10.1007/s11102-020-01071-x. PMID: 32757141.
5. Isidori AM, Lenzi A. **Ectopic ACTH syndrome.** *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007 Nov;51(8):1217-25. doi: 10.1590/s0004-27302007000800007. PMID: 18209859.
6. Alexandraki KI, Grossman AB. **The ectopic ACTH syndrome.** *Rev Endocr Metab Disord*. 2010 Jun;11(2):117-26. doi: 10.1007/s11154-010-9139-z. PMID: 20544290.
7. Van Weehaeghe D, Lapauw B, Fraioli F, Cecchin D, Verger A, Guedj E, Albert NL, Brendel M, Yakushev I, Barthel H, Traub-Weidinger T, Tolboom N, Giessen EV. **EANM position on positron emission tomography in suspected functional pituitary neuroendocrine tumours.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2024 Jul;51(8):2367-2370. doi: 10.1007/s00259-024-06728-4. PMID: 38687371.
8. Dworakowska D, Grossman AB. **The molecular pathogenesis of corticotroph tumours.** *Eur J Clin Invest*. 2012 Jun;42(6):665-76. doi: 10.1111/j.1365-2362.2011.02621.x. Epub 2011 Nov 19. PMID: 22098190.
9. Garai I, Barna S, Nagy G, Forgacs A. **Limitations and pitfalls of ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC (Tektrotyd) scintigraphy.** *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2016;19(2):93-8. doi: 10.5603/NMR.2016.0019. PMID: 27479887.