

# EKTOPISKT ACTH-SYNDROM

## Ett underdiagnostiserat tillstånd

Cushings syndrom är en relativt ovanlig sjukdom med cirka tre till fem nya fall per 100 000 invånare/år. Den allra vanligaste orsaken till syndromet är Cushings sjukdom, dvs en hypofys-tumör som producerar adrenokortikotropiskt hormon (ACTH) med åtföljande stimulering av binjurarna till ökad kortisolproduktion. Ektopisk produktion av ACTH finns beskriven hos 10–18 procent av patienter med Cushings syndrom i fyra större serier om mer än 800 patienter. Sannolikt är det ektopiska ACTH-syndromet ett underdiagnostiserat tillstånd, eftersom många patienter med småcellig lungcancer har lätt förhöjda nivåer av ACTH och kortisol utan att utveckla ett kliniskt Cushing-syndrom [1, 2].

Den kortikotropa cellen i hypofysen är en naturlig producent av ACTH. Även en mångfald celler i andra organ visar uttryck för genen för pro-opiomelanokortin (POMC), som är prohormon för ACTH. Vävnader och organ som kan producera ACTH är testiklar, ovarier, placenta, endokrina celler i duodenum, lever, njurar, binjuremarg, lungor, tymus, pankreas och lymfocyter. Därför är benämningen ektopiskt ACTH-syndrom oegentlig, eftersom det finns gen- och mRNA-uttryck i de flesta vävnader i kroppen för ACTH [2].

Genen för pro-opiomelanokortin, som är en s k singelkopiegen, är lokaliserad på korta armen av kromosom 2 och består av tre exoner och två introner. Pro-opiomelanokortin spjälkas genom proteolytisk klyvning till ACTH, betalipotrofin (LPH) och en aminoterminaleptid (N-POMC). Den sistnämnda processas vidare till melanocytstimulerande hormon (p-MSH). Celler utanför hypofysen med förmåga att uttrycka pro-opiomelanokortingen visar ofta en alternativ transkription med en trunkerad form av mRNA, som i sin tur translateras till ett protein med annan biologisk aktivitet [2].

### Författare

KJELL ÖBERG

professor, överläkare, sektionen för onkologisk endokrinologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

Ektopiskt ACTH-syndrom karakteriseras av överexpression och avvikande processning av pro-opiomelanokortin, med frisättning av ACTH-prekursorer men inte alltid av ACTH självt. De kraftigt förhöjda cirkulerande nivåerna av prekursorer kan även, trots att de har lägre biologisk aktivitet, inducera hyperkortisolemi. Vidare karakteriseras tumörer med ektopisk ACTH-produktion av nedsatt känslighet för både kortikotropinfrisättande hormon (CRH) och glukokortikoider. Detta är grunden för de dynamiska test som kan användas i klinisk diagnostik. Senare studier har visat att denna nedsatta känslighet för glukokortikoider beror på en mutation i glukokortikoidreceptorerna [3].

### Etiologi

I de äldsta serierna av patienter med ektopisk ACTH-produktion hade merparten småcellig lungcancer eller s k oatcellscancer. Senare serier har dock visat att neuroendokrina tumörer (bronkialkarcinoider, tymuskarcinoider och endokrina pankreastumörer) har ökat i frekvens som orsak till ektopisk ACTH-produktion och ses nu hos 35–50 procent av alla patienter med detta syndrom, medan oatcellstumörer finns hos endast 8–15 procent.

Andra tumörer som orsakar ektopisk ACTH-produktion är medullär tyreoiddeacancer och feokromocytom. Non-endokrina tumörer som kan orsaka ektopisk ACTH-produktion är malignt melanom, plasmocytom samt akut myeloblastisk leukemi. Syndromet finns också beskrivet i samband med kronisk inflammation, där man antar att leukocyter i den inflammatoriska vävnaden har producerat aktivt ACTH [1, 2].

I en patientserie med neuroendokrina pankreastumörer och Zollinger–Ellison-syndrom (överproduktion av gastrin med åtföljande gastrit–ulcusbesvär) uppvisade 5 procent excessiv ACTH-produktion [4]. Patienter med Cushing-syndrom och multipel endokrin neoplasia typ 1 (MEN 1) har hypofysär sjukdom och ej ektopisk ACTH-produktion från neuroendokrin pankreastumör.

### Klinisk bild

Patienter med ektopisk ACTH-produktion uppvisar ett klassiskt Cushing-

syndrom med hyperkortisolism. Tillståndet drabbar oftare män än kvinnor (8:1), medan Cushings sjukdom drabbar fler kvinnor. Den kliniska bilden indelas i två huvudgrupper, där den första typen mer liknar klassisk Cushings sjukdom, dvs hypofysär orsak till ökad ACTH-produktion. Den är framför allt kopplad till långsamväxande tumörer som bronkialkarcinoider och endokrina pankreastumörer. Dessa patienter utvecklar den klassiska bilden med buffelpuckel, månansikte, centripetal fetma, proximal myopati, amenorré och polyuri–polydipsi. De kan ha ockulta symtom av varierande aktivitetsgrad, i likhet med fall 2 i Bergmarks och medarbetares artikel i detta nummer.

Den andra typen av ektopiskt ACTH-syndrom har betydligt snabbare förlopp och är kopplad framför allt till småcellig lungcancer och oatcellstumörer samt till enstaka endokrina pankreastumörer. Patienten har då en kort sjukhistoria; han utvecklar ödem, vikt-nedgång, uttalad muskelsvaghet och hypokalemisk alkalos, och får snabbt det typiska Cushing-utseendet. En svår klinisk Cushing-bild kan uppstå inom tre till fyra veckor. En excessiv mineral-kortikoidaktivitet hos dessa patienter anses bero på en inadekvat inaktivering av kortisol, men man har även påvisat en ökad sekretion av 11-DOC (11-deoxykortikosteron) med mineralkortikoideffekt. Två tredjedelar av patienterna utvecklar diabetes mellitus. Andra kliniska symtom är mer eller mindre svåra infektioner, såsom kryptokockos, aspergillos och nokardios.

### Biokemisk diagnostik

Diagnosen ektopiskt ACTH-syndrom baseras på samtidig förekomst av förhöjda kortisol- och ACTH-nivåer (se ruta). Utsöndringen av fritt kortisol i urin samlad under 24 timmar är känsligare än plasmakortisol. Sensitiviteten ligger på 98 procent, specificiteten på ca 97 procent [5]. Värdet för ACTH i plasma är förhöjt vid både hypofysär Cushing (Cushings sjukdom) och ektopiskt ACTH-syndrom, och det finns en överlappning mellan de två gruppernas plasmanivåer. Emellertid har patienter med synlig tumör, exempelvis småcellig lungcancer eller bronkialkarcinoid,

vanligtvis högre nivåer av plasma-*ACTH* än patienter med hypofysär Cushing. Problem uppstår hos patienter med ockult tumör, där värdena kan ligga på samma nivå som hos patienter med Cushings sjukdom. Ett annat problem är att patienter med ektopisk *ACTH*-tumör kan producera biologiskt inaktiva former av *ACTH* (pro-*ACTH*), vilket inte detekteras med de vanliga analysmetoderna, exempelvis immunradiometrisk analys, IRMA.

Ovan refererade analyser bör alltid kompletteras med dynamiska test, där dexametasonhämningstestet är det viktigaste. Vid hypofysär Cushing hämmar dexametasonstest med s k högdos (8 mg) urinkortisol respektive plasmakortisol med mer än 90 procent. Cushing-syndrom hos patienter med binjuretumörer eller ektopiskt *ACTH*-syndrom hämmas vanligen inte av dexametason i högdos. För att skilja mellan ektopiskt *ACTH*-syndrom och binjureorsakat Cushing-syndrom hjälper plasma-*ACTH*-bestämningen, eftersom patienter med binjuretumörer har låga eller näst intill omätbara nivåer av plasma-*ACTH*.

Ett annat viktigt dynamiskt test är CRH-stimuleringstest varvid 100 µg CRH injiceras, varefter man mäter ökningen av plasmakortisol. Ett positivt svar på CRH är en ökning av basvärdet av plasma-*ACTH* med mer än 50 procent och plasmakortisol med mer än 20 procent av basvärdet. Patienter med ektopiskt *ACTH*-syndrom och binjureutlöst Cushing-syndrom svarar inte, utan uppvisar en flack kurva, medan majoriteten av patienter med hypofysärt Cushing-syndrom har ett klart svar på CRH (86 procent).

Endast i undantagsfall behöver man tillgripa s k sinus petrosus-sampling, dvs man tar blodprov från sinus petrosus på höger och vänster sida basalt och under CRH-stimulering; man kan då jämföra den perifera nivån med den centrala. En kvot mellan sinus petrosus- och perifera *ACTH*-nivåer på över 2,0 respektive över 3,0, tre respektive fem minuter efter CRH-stimulering, indikerar att hypofysen är den primära källan till överproduktionen av *ACTH* [6].

Eftersom karcinoider såväl i tymus och bronker som i mag-tarmkanalen kan ge upphov till ektopisk *ACTH*-produktion bör utredningen kompletteras med analys av mag-tarmpeptider, varav gastrin, kalcitonin och PP (pancreatic peptide) är de viktigaste. Mätning av utsöndringen av histamin och 5-HIAA i urinen kan vara av värde hos patienter

### Principskiss för utredning

#### Biokemisk diagnostik

du-kortisol, p-*ACTH*  
dexametasonhämningstest  
(stor dos, 8 mg)  
CRH-stimuleringstest  
p-kromogranin A, s-gastrin  
s-kalcitonin

#### Lokalisering

datortomografi (spiral), MRT  
Octreoscan  
(sinus petrosus-sampling)

med bronkialkarcinoider. I tider av kostnadsjakt kan dock dessa test ersättas med bestämning av plasmakromogranin A, vilket är ett glykoprotein på 48 KD som lagras i och utsöndras från flertalet neuroendokrina celler. I vår egen serie på tolv patienter med ektopisk *ACTH*-produktion på grund av bronkial-/tymuskarcinoider eller endokrina pankreastumörer uppvisade samtliga förhöjda nivåer av kromogranin A i plasma. Vissa patienter kan också uppvisa förhöjda nivåer av GRP (gastrin releasing peptide), särskilt de med småcellig lungcancer eller bronkialkarcinoider. Andra markörer kan vara CEA, CA19-9, CA50 och CA125 för non-endokrina tumörer.

### Lokaliseringsdiagnostik

Lokaliseringen (se ruta) av tumörer med ektopisk *ACTH*-produktion kan stundtals vara svår, särskilt hos patienter med mer benigna långsamväxande tumörformer. Vanlig lungröntgen uppvisar låg sensitivitet; i en studie av 15 patienter med bronkialkarcinoider var vanlig lungröntgen positiv endast hos tre, av vilka en hade lungmetastaser [7]. Därför bör denna undersökning alltid kompletteras med magnetisk resonanstomografi (MRT) eller datortomografi med spiralteknik. Båda dessa undersökningar utgör grunden för lokaliseringsdiagnostik.

På senare år har somatostatinreceptorscintigrafi visat sig vara en särskilt användbar teknik för att lokalisera neuroendokrina tumörer, eftersom ca 80 procent av dessa tumörer presenterar somatostatinreceptorer av subtyp 2 och 5 som binder indium-111-märkt oktreotid [8]. I en studie från Rotterdamgruppen kunde åtta av tio patienter med

ektopisk *ACTH*-produktion lokaliseras med hjälp av oktreotidscintigrafi (<sup>111</sup>In-Octreoscan) [9]. De två patienter vars tumörer inte kunde avbildas visade sig efter operation och senare analys sakna somatostatinreceptorer av subtyp 2 och 5. Ett positivt scanningresultat indikerar också att somatostatinanaloger kan vara ett terapeutiskt alternativ för att supprimera *ACTH* och därmed förbättra den kliniska Cushing-bilden [10].

### Behandling

Den primära behandlingen av tumörer med ektopisk *ACTH*-produktion är kirurgisk; det är den enda terapi som kan vara kurativ. Tyvärr kommer många patienter sent till diagnos, varför medicinsk behandling måste tillgripas.

I artikeln av Bergmark och medarbetare beskrivs nyttan av att använda en detektorprob efter injektion av radioaktiv somatostatinanalog i samband med operationen. Denna prob lämpar sig för detektion på hals och i thorax, men ej i buken. Patienter med kliniskt Cushing-syndrom bör alltid erbjudas symptomatisk behandling för att minska risken för komplikationer i form av infektioner, muskelsvaghet och allmänt nedsatt välbefinnande. Dessa patienter kan behandlas såväl med metopiron som med ketokonazol, i undantagsfall också med o'pDDD. Man kan även terapeutiskt tänka sig en somatostatinanalog i vissa situationer [9]. Vissa patienter kan bli föremål för exstirpation av binjurarna.

Den kausala medicinska behandlingen beror på primärtumörens ursprung. Vid endokrina lungtumörer, som bronkialkarcinoider eller gastrointestinala karcinoider, kan en somatostatinanalog i kombination med α-interferon vara ett alternativ. Andra tumörer, som småcellig lungcancer, bör behandlas med olika kombinationer av cytostatika. Detsamma gäller non-endokrina tumörer med ektopisk *ACTH*-produktion.

Den allra senaste utvecklingen inom terapiområdet är att använda sig av lokal strålbehandling, dvs <sup>111</sup>In-märkt oktreotid eller <sup>90</sup>Y-märkt oktreotid som ges i uppdelade doser upp till ca 30 Gy. Eftersom 80 procent av tumörerna har somatostatinreceptorer kan man uppnå en lokal stråleffekt när radioaktiviteten ackumuleras och receptorligandkomplexet internaliseras.

### Sammanfattning

Ektopiskt *ACTH*-syndrom är mindre sällsynt än vad som tidigare antagits och kan vara svårt att diagnostisera i ti

**ANNONS**



dig stadium. Tidig diagnostik kan dock möjliggöras medelst nya markörer (plasmakromogranin A) samt bättre lokaliseringsmetoder, exempelvis med somatostatinreceptorscintigrafi eller genom att använda en prob för att detektera radioaktivt somatostatin under operation av primärtumören och därmed lokalisera eventuella metastaser. Detta är särskilt användbart vid tumörer i thorax, men mindre användbart i buken där bakgrundsstrålningen från tarmen är så pass stor att nuvarande detektorer är för okänsliga.

En tidig diagnostik möjliggör kirurgisk behandling, vilket kan leda till bot. Detta är särskilt viktigt, eftersom effektiva medicinska behandlingsmetoder för tumörer med ektopisk ACTH-produktion saknas.

### Referenser

1. Wajchenberg LB, Medonca BB, Liberman B, Pereira A, Carreiro PC, Wakamatsu B et al. Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome. *Endocr Rev* 1994; 15: 752-87.
2. Becker M, Aron DC. Ectopic ACTH syndrome and CRH-mediated Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 585-605.
3. White A, Clark AJL. The cellular and molecular basis of the ectopic ACTH syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39: 131-41.
4. Maton PN, Gardner JD, Jensen RT. Cushing's syndrome in patients with the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1986; 315: 1-5.
5. Crapo L. Cushing's syndrome: a review of diagnostic tests. *Metabolism* 1979; 28: 955-77.
6. Kaye T, Crapo L. Cushing's syndrome: an update of diagnostic tests. *Ann Intern Med* 1990; 112: 435-44.
7. Howlett TA, Drery PL, Peny L, Rees LM, Wass JAH, Besser GM. Diagnosis and management of ACTH-dependent Cushing's syndrome: Comparison of the features in ectopic and pituitary ACTH production. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986; 24: 699-713.
8. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kooij PP, Oei HY, Vantlagen M et al. Somatostatin receptor scintigraphy with <sup>111</sup>In-DTPA-d Phe1 and (123I Tyr-3) octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med* 1993; 20: 716-31.
9. Lamberts SWJ, de Herder WW, Krenning EP, Reubi JC. A role of (labelled) somatostatin analogues in the differential diagnosis and treatment of Cushing's syndrome [editorial]. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 17-9.
10. Phillipponneau M, Nocandie M, Epelbaum J. Somatostatin analogues for the localization and preoperative treatment of an adrenocorticotropin-secreting bronchial carcinoma tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 20-4.

Se även artikeln på sidan 964 i detta nummer.

### Primär prevention av CHD gav mindre utbyte än sekundär

Dödligheten i koronar hjärtsjukdom (CHD) i USA minskade kraftigt under 1980-talet. Datorsimulering tyder på att primär prevention förklarar endast en fjärdedel av minskningen, medan 29 procent skulle bero på minskning av riskfaktorer hos patienter som redan har koronarsjukdom och 43 procent på förbättrad behandling av denna grupp.

En rad livsstilsfaktorer i USA utvecklades gynnsamt under perioden; allt färre rökte, och kolesterol- och blodtrycksnivåerna sänktes. Två andra viktiga faktorer – brist på fysisk aktivitet och övervikt – ändrades däremot inte.

Visserligen minskade dödligheten i koronar hjärtsjukdom i USA med 3,4 procent per år under 1980-talet, men prevalensen av koronarsjukdom minskade avsevärt mindre än incidensen. Och bland de äldre till och med ökade prevalensen.

Eftersom allt fler koronarsjuka lever allt längre är det möjligt att den åldersjusterade dödligheten i sjukdomen snart kommer att öka igen.

*JAMA* 1997; 277: 535-42.

### Inte väsentligt höjd cancerrikt i studie om kalciumblockerare

Vi har inte funnit tecken på väsentligt ökad risk för cancer som följd av bruk av kalciumblockerare jämfört med betablockerare, konkluderar en grupp amerikanska forskare som studerat 446 cancerfall och 1 750 kontroller. De hade bättre kontroll än i tidigare studier över vilka medel de undersökta faktiskt tagit mot hypertoni, dock endast under fyra år före cancerdiagnosen. Enbart patienter med (utöver diuretika) en typ av läkemedel – kalciumblockerare, ACE-hämmare respektive betablockerare – ingår i analysen.

I en tidigare »larmstudie», som byggde på 61 cancerfall, redovisades en relativ risk för cancer på 2,02 för kalciumblockerare jämfört med betablockerare.

I den nya studien, som finansierats av läkemedelstillverkare, noteras en svagt förhöjd relativ risk för alla cancer typer på 1,27 för kalciumblockerare. Risktalet var emellertid inte högre för dem som använt kalciumblockerare under längre tid, vilket enligt forskarna inte tyder på ett orsakssamband.

*Lancet* 1997; 349: 525-8.

### Eliminering av H pylori minskar återfall av magsår

Eliminering av *Helicobacter pylori* minskar kraftigt risken för återfall i magsårssjukdom under ett år, även med en regim (omeprazol plus amoxicillin) som är mindre effektiv än den trippelbehandling som rekommenderas idag. Det visar en brittisk randomiserad dubbelblind-studie av 107 magsårspatienter infekterade med *H pylori*.

Patienterna valdes ur en grupp på 172 med förmodad benign magsårssjukdom, men så många som 19 visade sig ha cancer. Detta visar att uppföljning med endoskopi är väsentlig. 24 var inte infekterade med *H pylori*, och ytterligare 22 föll bort av andra skäl.

Av de studerade fick 35 enbart omeprazol och 72 dessutom amoxicillin. I den förra gruppen fick 49 procent återfall inom ett år och i den senare 22 procent. Återfallsfrekvensen bland dem som befriats från *H pylori* var 7 procent mot 48 procent bland de fortsatt infekterade.

Eftersom det nu finns både effektiva icke-invasiva metoder för att spåra infektion med *H pylori* och effektiva regimer för att slå ut bakterien borde det vara kostnadseffektivt att sätta in denna behandling också vid dyspepsi med *H pylori*, understryker en skribent som kommenterar en analys av de kliniska och ekonomiska konsekvenserna av dyspepsibehandling. Ett så utbrett bruk av antibiotika kan emellertid öka resistensproblemen, och skada den normala skyddande tarmfloran.

*BMJ* 1997; 314: 565-8; *Ann Intern Med* 1997; 126: 280-91, 315-6.

### Hälsa för alla – dags att ompröva WHO-strategin

Klyftan mellan rika och fattiga vidgas, megastäderna ökar liksom miljöhoten. Tobaksrelaterade sjukdomar och HIV/aids kan bli två av de viktigaste döds- och sjukdomsorsakerna år 2020. I Afrika minskar knappast undernäringen; diarréer, akuta respiratoriska sjukdomar och malaria fortsätter att döda mängder av barn i u-länderna, och infektionerna blir mer hotfulla på grund av resistensproblemen.

Detta är några av de faktorer som framtvingar en omvärdering av strategin bakom slagordet från Alma Atakonferensen 1978 om hälsa för alla. Det är dags att omprioritera våra insatser.

*World Health Forum* 1997; 17: 321-49.