



Five year remission of GHRH secreting bronchial neuroendocrine tumor with symptoms of acromegaly. Utility of chromogranin A in the monitoring of the disease

Marek Bolanowski¹, Beata Kos-Kudła², Marta Rzeszutko³, Marek Marciniak⁴, Katarzyna Zatońska¹

¹Department of Endocrinology, Diabetology and Isotope Therapy, Wrocław Medical University

²Department of Pathophysiology and Endocrinology, Silesian School of Medicine

³Department of Pathology, Wrocław Medical University

⁴Department of Thoracic Surgery, Wrocław Medical University

Abstract

Acromegaly is usually caused by excess GH (*growth hormone*) secretion by pituitary adenoma. Extremely rare (< 1% of cases) acromegaly can be a result of ectopic GHRH (*growth hormone releasing hormone*) secretion by bronchial tubes, lung, pancreatic or intestinal tumor. The aim of this description is to present the case of successfully treated acromegaly caused by ectopic GHRH secretion by bronchial neuroendocrine tumor and the usefulness of chromogranin A assay in the disease monitoring. The diagnosis of acromegaly in 61-year old woman was based on typical clinical picture and elevated GH and IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*) levels. MRI (*magnetic resonance imaging*) images revealed no tumor in the pituitary but only the pituitary enlargement. Moreover, the right lung tumor (10 cm size) and elevated GHRH level were documented. The secretion of GH, IGF-1 and GHRH were normalized and progression of acromegaly was stopped after the carcinoid tumor surgery. Currently, 5 year after surgery, acrome-

galy is still in the remission, as the normal levels of GH, IGF-1, chromogranin A and normal chest and pituitary images confirm. The authors emphasize usefulness of measurement of chromogranin A concentration for the evaluation of the tumor remission in case the routine GHRH assay is not accessible.

(*Pol J Endocrinol* 2006; 1 (57): 32-36)

Key words: acromegaly, ectopic GHRH, neuroendocrine tumor, chromogranin A



Marek Bolanowski, M.D., Ph.D.
Department of Endocrinology, Diabetology and Isotope Therapy, Wrocław Medical University, Poland
ul. Wybrzeże L. Pasteura 4, 50-367 Wrocław
tel.: (071) 784 27 40, fax: (071) 327 09 57
e-mail: bolan@endo.am.wroc.pl



Pięcioletnia remisja guza neuroendokrynnego oskrzela wydzielającego GHRH z objawami akromegalii. Przydatność oznaczania chromograniny A w monitorowaniu przebiegu choroby

Marek Bolanowski¹, Beata Kos-Kudła², Marta Rzeszutko³, Marek Marciniak⁴, Katarzyna Zatońska¹

¹Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Akademii Medycznej, Wrocław

²Katedra Patofizjologii i Endokrynologii w Zabrze, Śląska Akademia Medyczna, Katowice

³Katedra i Zakład Anatomii Patologicznej Akademii Medycznej, Wrocław

⁴Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej Akademii Medycznej, Wrocław

Streszczenie

Akromegalia jest najczęściej spowodowana przez guza przysadki wydzielającego hormon wzrostu (GH, *growth hormone*). Bardzo rzadko (< 1% przypadków) obserwuje się ją w przebiegu ektopowego wydzielania hormonu uwalniającego hormon wzrostu (GHRH, *growth hormone releasing hormone*) przez guzy oskrzeli, płuc, trzustki i jelit. Celem pracy jest przedstawienie skutecznego chirurgicznego wyleczenia przypadku akromegalii spowodowanej ektopowym wydzielaniem GHRH przez guz neuroendokrynnego oskrzela i przydatności oznaczenia chromograniny A w monitorowaniu przebiegu choroby. Na podstawie typowych objawów klinicznych, potwierdzonych wysokimi wartościami GH i insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor-1*), akromegalię rozpoznano u 61-letniej kobiety. W obrazie rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) nie stwierdzono guza przysadki, lecz jej powiększenie. Ponadto wykazano obecność guza w prawym płucu wielkości 10 cm oraz wysokie stężenie GHRH. Po usunięciu raka wiąki prawego oskrzela nastąpiła normalizacja wydzielania

GH, IGF-1 i GHRH oraz zatrzymanie postępu akromegalii. Obecnie (5 lat po leczeniu operacyjnym) utrzymuje się remisja choroby potwierdzona przez prawidłowe wyniki GH, IGF-1, chromograniny A oraz badań obrazowych płuc i przysadki. Zwrócono uwagę na przydatność oznaczania chromograniny A do oceny remisji guza przy braku możliwości rutynowego oznaczania GHRH.

(*Endokrynol Pol* 2006; 1 (57): 32–36)

Słowa kluczowe: akromegalia, ektopia GHRH, guz neuroendokrynnego, chromogranina A



Dr hab. med. Marek Bolanowski
Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii
i Leczenia Izotopami AM we Wrocławiu
ul. Wybrzeże L. Pasteura 4, 50-367 Wrocław
tel.: (071) 784 27 40, faks: (071) 327 09 57
e-mail: bolan@endo.am.wroc.pl

Wstęp

Akromegalia jest rzadko występującą chorobą, charakteryzującą się deformacjami szkieletu, pogrubieniem rysów twarzy i dystalnych części kończyn. Z reguły spowodowana jest ona guzem przysadki wydzielającym hormon wzrostu (GH, *growth hormone*). Niezwykle rzadko (< 1% przypadków) akromegalię obserwuje się w przebiegu ektopowego wydzielania hormonu uwalniającego hormon wzrostu (GHRH, *growth hormone releasing hormone*) przez guzy oskrzeli, płuc, trzustki i jelit [1–3]. Objawy kliniczne i wyniki rutynowych badań laboratoryjnych w tych przypadkach są podobne jak w przypadku akromegalii pochodzenia przysadkowego; różnicę można się doszukiwać jedynie w badaniach obrazowych, natomiast w celu udokumentowania ektopowego

wydzielania GHRH niezbędne jest oznaczenie stężenia GHRH. W piśmiennictwie światowym dotychczas opisano kilkadziesiąt przypadków akromegalii spowodowanej ektopowym wydzielaniem GHRH [2–5]. Ektopowe wydzielanie substancji hormonalnych przez rakowiaka oskrzela jest przykładem guza neuroendokrynnego przewodu pokarmowego (GEP-NET, *gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor*) z czynnością wydzielniczą [6, 7]. W takich przypadkach przydatne jest oznaczenie stężenia osocznego chromograniny A — niespecyficznego wskaźnika guzów neuroendokrynnych [8, 9].

Stwierdzenie ektopowej postaci akromegalii jest niezwykle istotne z praktycznego punktu widzenia, ponieważ pozwala na właściwe zlokalizowanie zmiany wymagającej operacyjnego usunięcia, a jednocześnie uniknięcie niepotrzebnej interwencji neurochirurgicznej.

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie skutecznego chirurgicznego wyleczenia przypadku akromegalii spowodowanej ektopowym wydzielaniem GHRH przez guz neuroendokrynnego oskrzela i przydatności oznaczenia chromograniny A w monitorowaniu przebiegu choroby.

Opis przypadku

W listopadzie 1999 roku na podstawie typowych objawów klinicznych, potwierdzonych wysokimi wartościami GH i IGF-1, u 61-letniej kobiety rozpoznano akromegalię. Pacjentka od ponad 10 lat leczyła się u różnych lekarzy z powodu nadciśnienia tętniczego, osteoporozy, nawracających infekcji płuc i oskrzeli. Wielokrotnie wykonywano jej radiogramy klatki piersiowej, a stwierdzone w opisach nieprawidłowości łączono z urazem klatki piersiowej na skutek wypadku komunikacyjnego, który wystąpił w przeszłości. Bezpośrednio przed rozpoznaniem akromegalii u pacjentki wykonano zabieg cholecystektomii, straciła około 10 kg masy ciała i skarżyła się na dokuczliwe biegunki z domieszką krwi. Poza umiarkowaną hiperprolaktynemią pozostałe wyniki badań hormonalnych były prawidłowe. Wyniki badań laboratoryjnych przedstawiono w tabeli I.

W obrazie rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) okolicy siodła tureckiego nie stwierdzono obecności guza przysadki, lecz jej równomierne powiększenie o jednorodnym, lecz słabszym niż w przypadku prawidłowego miąższu gruczołu, wzmocnieniu kontrastowym. W lewej półkuli mózgu, na poziomie warstw nadkomorowych, w bezpośredniej styczności ze szczeliną międzypółkulową, uwi-

doczniono półowalną strukturę o gładkich, nieregularnych rysach o wymiarach $4 \times 2 \times 1$ cm, zawierającą ogniska zwapnień, nieulegającą wyraźnemu wzmocnieniu kontrastowemu i mogącą odpowiadać oponiakowi. Obraz powiększonej przysadki wraz z wysokim stężeniem GHRH sugerował możliwość ektopowego wydzielania GHRH. W poszukiwaniu ogniska pierwotnego wykonano sigmoidoskopię, USG jamy brzusznej i badania obrazowe klatki piersiowej. W badaniu histopatologicznym wycinków z jelita grubego, uzyskanych drogą sigmoidoskopii w błonie śluzowej, stwierdzono ogniskowy rozrost komórek neuroendokrynnych. W badaniu immunohistochemicznym tych tkanek wykazano ujemny wynik reakcji na neuronospecyficzną enolazę (NSE, *neuron specific enolase*) i chromograninę A (CgA, *chromogranin A*). W badaniach RTG klatki piersiowej stwierdzono duży, okrągły cień o średnicy około 10 cm, oparty o przeponę, na zdjęciu bocznym położony od tyłu. W badaniu tomograficznym (TK) w tylnoprzódkowej części prawego płuca uwidoczniono patologiczną strukturę miękko tkankową o wyraźnych obrysach i wielkości około 9×7 cm. W jej obrębie stwierdzono drobne ogniska hipodensyjne mogące odpowiadać martwicy i/lub zmianom śluzowym oraz pojedyncze zwapnienia. Górny zarys opisywanej struktury znajdował się na poziomie podziału prawego oskrzela dolnopłotowego, natomiast dolny pozostawał w łączności z prawą kopułą przepony. Zmiana graniczyła z lewym przedsiemkiem serca w okolicy spływu żył płucnych, z sąsiadującym odcinkiem żyły czczej dolnej, oraz z opłucną przykręgosłupową. Bocznie od opisywanej zmiany znajdowały się poszerzone rozstrzeniowo

Tabela I

Wyniki badań laboratoryjnych stężeń hormonu wzrostu (GH) w spoczynku, w testach po doustnym obciążeniu glukozą i z hormonem uwalniającym tyreotropinę (TRH, *tyreoliberyna*) oraz insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 (IGF-1), hormonu uwalniającego GH (GHRH — *somatoliberyna*), prolaktyny (PRL) i chromograniny A (CgA) u chorej na akromegalię w przebiegu guza neuroendokrynnego oskrzela wydzielającego GHRH przed leczeniem (1999), bezpośrednio po operacji guza oskrzela (2000) i 5 lat później (2005)

Table I

Laboratory assays of GH after oral glucose test and after test with TRH and IGF-1, GHRH, PRL and chromogranin A in patient with acromegaly due to ectopic production of GHRH by bronchial tube neuroendocrine tumor before treatment (1999), directly after the operation (2000) and 5 years later

	1999	2000	2005	Zakres normy
GH [ng/ml]	18,1	3,4	2,2	< 0,4
Po glukozie	20,8	0,5	0,2	< 1,0
Po TRH	62,5	2,6	—	< 4,0
IGF-1 [ng/ml]	693	238	279	(71–290)
GHRH [pg/ml]	6000	< 20	—	(20–100)
PRL [ng/ml]	21,4	11,3	9,6	(3–20)
CgA [U/l]	30,1	—	11,7	(2–18)

GH (*growth hormone*) — hormon wzrostu; IGF-1 (*insulin-like growth factor*) — insulinopodobny czynnik wzrostu; GHRH (*growth hormone releasing hormone*) — hormon uwalniający hormon wzrostu; PRL (*prolactin*) — prolaktyna; CgA (*chromogranin A*) — chromogranina A

oskrzela. W sposób jednoznaczny nie wykazano naciekania struktur anatomicznych. W świetle oskrzela dolnopłatowego prawego płuca stwierdzono owalną strukturę o wymiarach $1,4 \times 1,2$ cm, przylegającą do ściany bocznej tego oskrzela.

W bronchoskopii stwierdzono całkowitą obturację przez obły, bardzo dobrze ukrwiony twór ujścia oskrzeli podstawnych dolnego płata prawego płuca. Pobrano wycinki oraz popłuczyny, a w badaniu histopatologicznym potwierdzono rozpoznanie rakowiaka z wybitnie dodatnią reakcją na CgA (+++).

Nie wykazano zaburzeń wentylacji w badaniu spirometrycznym.

W styczniu 2000 roku wykonano torakotomię prawostronną, lobektomię płata dolnego, a także usunięto rakowiaka prawego oskrzela ($T_2N_0M_0$). W badaniu histopatologicznym stwierdzono: *Carcinoidum bronchi, Emphysema pulmonis chronicum, Pariet bronchi sine neoplasma* i *Lymphonodulitis chronica non specifica sine neoplasma*. Po zabiegu potwierdzono normalizację wydzielania GH, IGF-1 i GHRH (tab. I) oraz zatrzymanie postępu akromegalii. W 2005 roku (5 lat po leczeniu chirurgicznym) utrzymuje się remisja choroby potwierdzona w prawidłowych wynikach badań GH, IGF-1, CgA oraz obrazowych płuc i przysadki.

Omówienie

Niniejszy przypadek akromegalii w przebiegu rakowiaka oskrzela wydzielającego GHRH stanowi rzadki przykład ektopowej czynności wewnątrzwydzielniczej guza neuroendokrynnego, co przedstawiono w światowym piśmiennictwie [3]. W myśl obecnie obowiązującej nomenklatury histopatologicznej powinno się używać określenia „guz neuroendokrynni oskrzela wydzielający GHRH”, ponieważ za rakowiaka uznaje się jedynie guz wydzielający serotoninę, wywodzący się ze środkowego odcinka cewy jelitowej (*midgut*) [10, 11]. W niniejszym przypadku nie stwierdzono objawów zespołu rakowiaka, nie udokumentowano wydzielania serotoniny, a rozpoznania rakowiaka dokonano na podstawie wyniku badania histopatologicznego guza przeprowadzonego w 2000 roku.

Nadmierne wydzielanie GH o etiologii pozaprzysadkowej jest bardzo rzadkie. Dotychczas udokumentowano jeden przypadek ektopowego wydzielania GH przez wyspiaka trzustki, a drugi — w przebiegu chłoniaka [12, 13]. Opisywano nadmierne ektopowe wydzielanie GHRH (guz podwzgórza wydzielający GHRH — kilka przypadków) oraz częściej — eutopowe wydzielanie GHRH przez guz zlokalizowany poza podwzgórzem: w trzustce, jelicie cienkim oraz najczęściej w oskrzelach (rakowiaki — kilkadziesiąt udokumentowanych przypadków) [2–5]. Te ostatnie, podobnie jak w opisywanym

przypadku, częściej obserwuje się u kobiet i może im towarzyszyć hiperprolaktynemia, zwiększone wydzielanie GH po stymulacji TRH czy glukozą, nieobecność gruczolaka z powiększeniem przysadki w obrazie MR/TK oraz może być zachowane prawidłowe pole widzenia. W przeciwieństwie do innych tego typu przypadków nie zaobserwowano objawów zwężenia dróg oddechowych mimo dużych wymiarów guza z obturacją ujścia oskrzeli podstawnych dolnego płata prawego płuca. Guzy oskrzeli wydzielające ektopowo hormony częściej lokalizują się w prawym płucu, natomiast w około 30% powodują przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych, wątroby i kości [3–5].

Następstwem usunięcia guza oskrzela było zatrzymanie postępu akromegalii z normalizacją wydzielania GH, IGF-1, GHRH i CgA. Zmiana po 5 latach spełniała onkologiczne kryteria wyleczenia z uwzględnieniem objawów klinicznych, wyników badań hormonalnych i obrazowych. Nie stwierdzono przerzutów guza do wątroby, kości ani węzłów chłonnych; chora czuje się dobrze i nie zgłasza istotnych dolegliwości. Śródczaszkowy oponiak nie powiększał się. W przypadku guzów ektopowo wydzielających GHRH korzystny efekt terapeutyczny można także uzyskać, podając krótko- i długodziałające analogi somatostatyny [14, 15].

Szczególne uwagę należy zwrócić na przydatność oznaczania CgA, niespecyficznego wskaźnika guzów neuroendokrynnych. Chromograniny (A, B lub C) są białkami wytwarzanymi, magazynowanymi i uwalnianymi z tkanek neuroendokrynnych. CgA jest uwalniana z komórek na drodze egzocytozy, dlatego może być oznaczana we krwi obwodowej. Jej stężenie może odzwierciedlać nasilenie choroby, a największe stężenia CgA obserwuje się w rakowiakach z przerzutami. Seryjne oznaczenia CgA są przydatne w celu oceny przebiegu procesu chorobowego, a ponadto jest to niezależny czynnik rokowniczy przeżycia u chorych z rakowiakiem typu *midgut* [7–9]. Normalizację bądź znaczne obniżenie stężenia CgA obserwuje się w przypadku usunięcia ogniska pierwotnego lub przerzutów guza neuroendokrynnego albo farmakologicznego zahamowania postępu choroby, na przykład w wyniku stosowania analogu somatostatyny [16–18]. CgA jest bardzo stabilną molekułą, a odpowiednio zabezpieczone osocze może być długo przechowywane [8, 9]. Stężenie CgA jest najbardziej czułym oznaczeniem w przypadku guzów neuroendokrynnych, szczególnie tych, dla których nie ma swoistego wskaźnika lub jest on trudno dostępny [17, 18]. Oznaczanie CgA nie jest przydatne w przypadku czynnych (prolaktynoma, akromegalii) i nieczynnych hormonalnie gruczolaków przysadki [19]. W piśmiennictwie opisano dotychczas jeden przypadek akromegalii i zespołu Cushinga spowodowanego przez rakowiaka grasicy wydzielającego

równocześnie GHRH i ACTH z równocześnie zwiększoną sekrecją CgA [20].

W opisywanym przypadku stwierdzono umiarkowanie podwyższone stężenie CgA w osoczu przed leczeniem operacyjnym oraz jego obniżenie 5 lat po wyleczeniu, co potwierdza wyleczenie guza neuroendokrynnego wydzielającego GHRH, udokumentowane normalizacją wydzielania GH i IGF-1 — przydatne w praktyce w sytuacji braku możliwości rutynowego oznaczenia GHRH.

Piśmiennictwo

1. Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 1990; 322: 966–977.
2. Sonksen PH, Ayres A, Braimbridge M i wsp. Acromegaly caused by pulmonary carcinoid tumours. *Clin Endocrinol* 1976; 5: 503–513.
3. Bolanowski M, Schopohl J, Marciniak M i wsp. Acromegaly due to GHRH-secreting large bronchial carcinoid. Complete recovery following tumor surgery. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002; 110: 188–192.
4. Sano T, Asa SL, Kovacs K. Growth hormone-releasing hormone-producing tumors: Clinical, biochemical, and morphological manifestations. *Endocr Rev* 1988; 9: 357–373.
5. Losa M, von Werder K. Pathophysiology and clinical aspects of the ectopic GH-releasing hormone syndrome. *Clin Endocrinol* 1997; 47: 123–135.
6. Bolanowski M, Kos-Kudła B. Możliwości rozpoznawania i leczenia guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego. *Postępy Hig Med Dośw* 2005; 59: 48–55.
7. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004; 25: 458–511.
8. Nehar D, Lombard-Bohas C, Olivieri S i wsp. Interest of chromogranin A for diagnosis and follow-up of endocrine tumors. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 644–652.
9. Kos-Kudła B. Diagnostyka biochemiczna — markery guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego. *Onkologia po Dyplomie*, wyd. spec., sierpień 2005; 19–24.
10. Kloppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: The WHO classification. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1014: 13–27.
11. Nasierowska-Guttmejer A. Patomorfologia guzów neuroendokrynnych układu pokarmowego. *Onkologia po Dyplomie*, wyd. spec., sierpień 2005; 25–30.
12. Melmed S, Ezrin C, Kovacs K i wsp. Acromegaly due to secretion of growth hormone by an ectopic pancreatic islet-cell tumor. *N Engl J Med* 1985; 312: 9–17.
13. Beuschlein F, Strasburger CJ, Siegerstetter V i wsp. Acromegaly caused by secretion of growth hormone by a non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2000; 342: 1871–1876.
14. Moller DE, Moses AC, Jones K i wsp. Octreotide suppresses both growth hormone (GH) and GH-releasing hormone (GHRH) in acromegaly due to ectopic GHRH secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 499–504.
15. Melmed S, Ziel FH, Braunstein GD i wsp. Medical management of acromegaly due to ectopic production of growth hormone-releasing hormone by a carcinoid tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 395–399.
16. Moattari AR, Deftos LJ, Vinik AI. Effects of somatostatin on plasma chromogranin-A levels in neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 902–905.
17. Nobels FRE, Kwekkeboom DJ, Coopmans W i wsp. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: Comparison with neuron-specific enolase and the α -subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2622–2628.
18. Granberg D, Stridsberg M, Seensalu R i wsp. Plasma chromogranin A in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2712–2717.
19. Gussi IL, Young J, Baudin E i wsp. Chromogranin A as serum marker of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol* 2003; 59: 644–648.
20. Jansson JO, Svensson J, Bengtsson BA i wsp. Acromegaly and Cushing's syndrome due to ectopic production of GHRH and ACTH by a thymic carcinoid tumour: in vitro response to GHRH and GHRP-6. *Clin Endocrinol* 1998; 48: 243–250.