



Original Article

Ectopic Cushing's Syndrome Due to Pancreatic Neuroendocrine Tumor: A Rarely Case Report

Nguyen Dinh Duc^{1,*}, Bui Phuong Thao^{1,2}, Nguyen Thuy Duong²,
Pham Thi Luu¹, Nguyen Thi Huong^{1,2}

¹*Bach Mai Hospital, 78 Giai Phong, Dong Da, Hanoi, Vietnam*

²*Hanoi Medical University, 1 Ton That Tung, Dong Da, Hanoi, Vietnam*

Received 20 April 2024

Revised 22 July 2024; Accepted 20 December 2024

Abstract: Both a non-functional neuroendocrine tumor that transforms into an ACTH-secreting tumor and ectopic ACTH-secreting Cushing's disease are extremely uncommon. We present the case of a 75-year-old female patient who underwent total surgery for a pancreatic neuroendocrine tumor that was discovered 11 years prior and was non-functional at the time of diagnosis. Five years ago, liver metastases were found, and they currently exhibit Cushing's syndrome symptoms that depend on ACTH. A presumptive diagnosis of a rapidly progressive, metastatic, functional pancreatic neuroendocrine tumor with ectopic ACTH secretion was made and biochemically and radiographically confirmed. However, due to health conditions and procedural risks, definite diagnostic methods have not been developed, such as liver biopsy. Conclusion: This report highlights the fact that it is unlikely that a neuroendocrine tumor of the pancreas may initially present with a functional hormonal syndrome, either from the primary tumor itself or from the metastatic secondary tumor.

Keywords: Ectopic Cushing's syndrome, pancreatic neuroendocrine tumor.

* Corresponding author.

E-mail address: ducnguyendinh1812@gmail.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4601>

Hội chứng Cushing lạc chỗ do khối u thần kinh nội tiết tuyến tụy: Một báo cáo ca lâm sàng hiếm gặp

Nguyễn Đình Đức^{1,*}, Bùi Phương Thảo^{1,2}, Nguyễn Thụy Dương²,
Phạm Thị Lưu¹, Nguyễn Thị Hương^{1,2}

¹Bệnh viện Bạch Mai, 78 Giải Phóng, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

²Trường Đại học Y Hà Nội, 1 Tôn Thất Tùng, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 20 tháng 4 năm 2024

Chỉnh sửa ngày 22 tháng 7 năm 2024; Chấp nhận đăng ngày 20 tháng 12 năm 2024

Tóm tắt: Hội chứng Cushing tiết (ACTH) lạc chỗ xuất phát từ khối u thần kinh nội tiết của tuyến tụy rất hiếm gặp và thậm chí còn hiếm hơn nữa đối với trường hợp u thần kinh nội tiết không chức năng phát triển thành khối u tiết ACTH. Chúng tôi trình bày một trường hợp bệnh nhân nữ 75 tuổi có u thần kinh nội tiết tuyến tụy được chẩn đoán cách 11 năm trước, được phẫu thuật hoàn toàn và nó không có chức năng ở thời điểm chẩn đoán. Khối u di căn gan phát hiện cách 5 năm, và hiện tại có đặc điểm của hội chứng Cushing phụ thuộc ACTH. Chúng tôi đưa ra chẩn đoán u thần kinh nội tiết tuyến tụy có di căn tiết ACTH. Tuy nhiên phương pháp chẩn đoán xác định chưa được thực hiện như sinh thiết gan vì lý do điều kiện sức khỏe, rủi ro thủ thuật. Kết luận: Báo cáo ca lâm sàng này cho thấy từ một u thần kinh nội tiết của tuyến tụy không chức năng có thể xuất hiện sau đó với một hội chứng nội tiết tố chức năng hoặc từ bản thân khối u nguyên phát hoặc từ khối u thứ phát di căn.

Từ khóa: Hội chứng Cushing tiết ACTH lạc chỗ, u thần kinh nội tiết tuyến tụy.

1. Mở đầu

U thần kinh nội tiết tuyến tụy là khối u hiếm gặp và ít hơn 2% của tất cả các khối u tụy ác tính và với tỉ lệ 1-2/100000 người [1, 2]. Có tới 75% u thần kinh nội tiết tuyến tụy không hoạt động chức năng [1]. Hội chứng Cushing do tiết ACTH lạc chỗ từ u thần kinh nội tiết tuyến tụy rất hiếm gặp và thậm chí nó xuất phát từ u thần kinh nội tiết tuyến tụy không hoạt động chức năng trước đó [1].

Bệnh nhân có khối u thần kinh nội tiết tuyến tụy tiết ACTH thường có biểu hiện di căn gan muộn, vì ACTH do khối u tuyến tụy tiết ra đi vào tuần hoàn ruột gan, được gan chuyển hóa nhanh chóng và không gây ra bất kỳ triệu chứng nào,

trong khi ACTH được sản xuất bởi khối u ở phế quản, buồng trứng và các cơ quan khác đi vào tuần hoàn hệ thống và dẫn đến các biểu hiện lâm sàng sớm hơn, dẫn đến chẩn đoán sớm hơn [2].

Chúng tôi báo cáo ở đây một trường hợp bệnh nhân nữ mắc u thần kinh nội tiết tuyến tụy không chức năng đã phẫu thuật mà sau đó xuất hiện khối u di căn gan và trong quá trình điều trị bệnh phát triển thêm hội chứng Cushing do tiết ACTH lạc chỗ.

2. Trình bày ca lâm sàng

Bệnh nhân nữ 75 tuổi vào viện vì tình trạng tăng cân, phù toàn thân, xuất huyết dưới da,

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: ducnguyendinh1812@gmail.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4601>

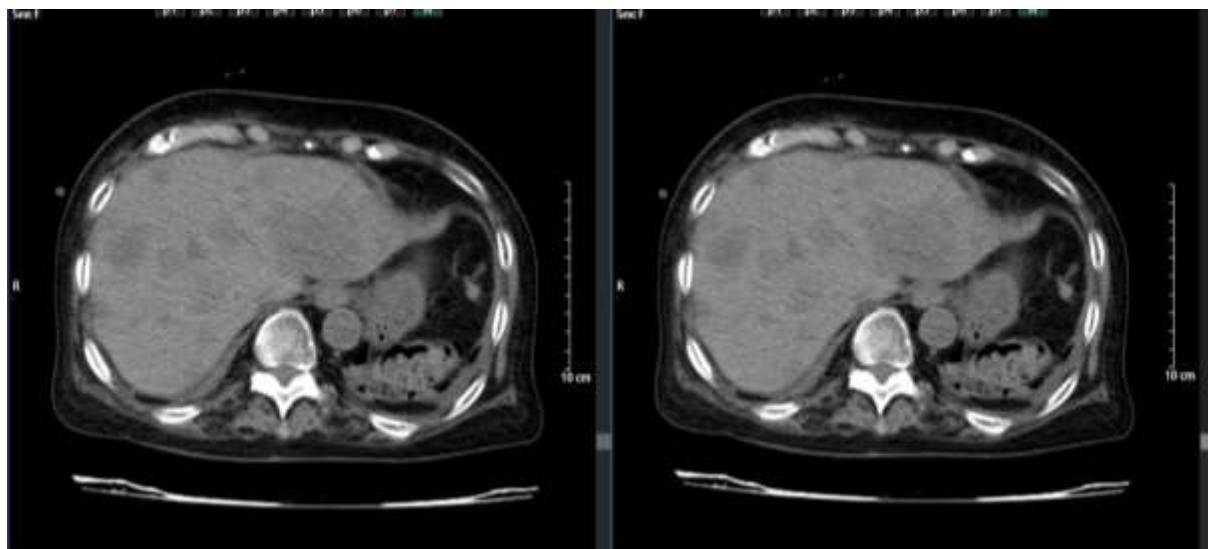
glucose máu cao và khó kiểm soát với 4 mũi tiêm insulin/ngày, hạ kali máu nặng kéo dài, loãng xương nặng.

Bệnh nhân có tiền sử đã được chẩn đoán khối u ở đuôi tụy xâm lấn lách sau khi đi kiểm tra tăng men gan vào 6/2012. Bệnh nhân đã phẫu thuật cắt đuôi tụy và lách tại Bệnh viện Việt Đức và kết quả giải phẫu bệnh là u thần kinh nội tiết biệt hóa cao với thâm nhiễm bờ, xâm lấn quanh thần kinh, có xuất hiện u ở ống dẫn nhỏ, phân độ grade 1 (kết quả giải phẫu bệnh tại Bệnh viện Việt Đức và trung tâm xét nghiệm Parkway Laboratory, Bệnh viện Mount Elizabeth, Singapore, Hình 1). Nhuộm ACTH không được thực hiện tại thời điểm đó có thể do không có biểu hiện lâm sàng. Bệnh nhân xuất hiện đái tháo đường sau phẫu thuật cắt khối u tụy và sau đó theo dõi không đều bằng siêu âm, CT scanner ổ bụng tại Bệnh viện Việt Đức và tại Bệnh viện K không thấy u tái phát.

Đến năm 2018, bệnh nhân phát hiện nhiều khối u gan và được chẩn đoán u thần kinh nội tiết của tụy di căn gan, di căn hạch ổ bụng, hạch trung thất tại Bệnh viện K, đã điều trị nhiều đợt hóa chất bao gồm: Everolimus 10 mg/ngày, Sandostatin 20 mg/tháng x 35 đợt, phác đồ XELOX x 2 đợt.

Từ tháng 09 năm 2022, bệnh nhân bắt đầu xuất hiện nhiều đợt phù toàn thân, khó thở, mặt tròn đỏ, xuất huyết dưới da dạng mảng ở cẳng tay và chân, tăng cân, sạm da vùng mặt + nếp gấp + niêm mạc môi, đường máu tăng cao khó kiểm soát, loãng xương. Đến tháng 3 năm 2023 bệnh nhân đến khám với chúng tôi, triệu chứng lâm sàng điển hình của hội chứng Cushing. Các xét nghiệm tại Bệnh viện Bạch Mai có kết quả: Kali máu thấp thường xuyên từ 1,9-2,5 mmol/l; glucose máu 25,3 mmol/l; HbA1c 10,3%; cortisol máu lúc 8h tăng 823,8 nmol/l với tham chiếu (171-536 nmol/l); ACTH 232 pg/l với tham chiếu (7,2-63,3 pg/l). Nghiệm pháp ức chế dexamethasone liều thấp 1mg qua đêm không ức chế được (Cortisol máu 983 nmol/l sau nghiệm pháp). CT scan ổ bụng thấy nhiều khối u di căn ở gan lớn nhất 55mm, hạch ổ bụng, tuyến thượng thận 2 bên dày cạnh, không thấy u tái phát ở tụy (Hình 1). CT scan ngực có hạch trung thất 1-2 cm, không thấy khối u ở phổi. Siêu âm tuyến giáp bình thường.

Dựa vào tiền sử bệnh, bản chất khối u, kết quả xét nghiệm, chúng tôi đưa ra là khối u thần kinh nội tiết của tụy (u thần kinh nội tiết tuyến tụy) di căn gan, hạch ổ bụng với hoạt động chức năng tiết ACTH gây ra hội chứng Cushing.



Hình 1. CT ổ bụng cho thấy nhiều khối u di căn gan, hạch ổ bụng.

3. Thảo luận

U thần kinh nội tiết tuyến tụy được phân loại theo hormone do chúng tiết ra như insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, VIPoma. Tuy nhiên, khoảng 75% u thần kinh nội tiết tuyến tụy thực sự không hoạt động [1]. Các đặc điểm lâm sàng của u thần kinh nội tiết tuyến tụy đa dạng từ hiệu ứng khối lượng của khối u nguyên phát đến các hội chứng do các hormone tiết ra. U thần kinh nội tiết tuyến tụy không chức năng thường xuất hiện muộn dưới dạng khối u lớn, với các dấu hiệu và triệu chứng chèn ép của khối u như đau bụng, tắc mật [2]. Rất hiếm trường hợp, u thần kinh nội tiết tuyến tụy chuyển đổi từ không chức năng sang u thần kinh nội tiết tuyến tụy tiết hormone như hội chứng carcinoid hoặc hội chứng Cushing tiết ACTH lạc chỗ [3].

Trường hợp lâm sàng bệnh nhân của chúng tôi là trường hợp hội chứng Cushing phụ thuộc ACTH. Chúng tôi loại trừ u tuyến yên, u tiết ACTH lạc chỗ khác vì: i) Bệnh nhân không có triệu chứng khối u chèn ép giao thoa, không có biểu hiện lâm sàng suy giáp, suy sinh dục; ii) Không thấy khối u ở các vị trí khác thường gây hội chứng Cushing tiết ACTH lạc chỗ như: phổi, tuyến giáp, tuyến ức, buồng trứng; iii) bản chất khối u nguyên phát của bệnh nhân là u thần kinh nội tiết tuyến tụy có thể tiết hormon/peptid hoặc axit amin; và iv) Theo y văn có một số bệnh nhân u thần kinh nội tiết tuyến tụy tiết ACTH gây hội chứng Cushing [3-5]. Tuy nhiên tình trạng người bệnh rất nặng với hạ Kali máu nặng (1,9-2,5 mmol), tăng glucose máu khó kiểm soát, suy kiệt và vấn đề chi phí, nên chúng tôi không thực hiện được nghiệm pháp dexamethasone liều cao, và MRI tuyến yên, PET-CT, sinh thiết gan. Vì vậy chúng tôi hướng tới chẩn đoán hội chứng Cushing tiết ACTH lạc chỗ xuất phát từ u thần kinh nội tiết tuyến tụy di căn gan.

Chẩn đoán u thần kinh nội tiết tuyến tụy chủ yếu dựa vào mô bệnh học sử dụng thuốc nhuộm hematoxylin và eosin thông thường và nhuộm hóa mô miễn dịch bằng chromogranin và synaptophysin [6]. Xác định chỉ số phân bào trong 10 vi trường (HPF) và tính toán chỉ số Ki67 bằng hóa mô miễn dịch, rất cần thiết để chẩn đoán chính xác và phân loại. Các khối u được

phân loại theo hệ thống của Tổ chức Y tế Thế giới vào ba loại: độ 1 (NET lành tính), độ 2 (ác tính thấp) và độ 3 (ác tính cao) [6]. Hầu hết các trường hợp là độ 2, tuy nhiên bệnh nhân của chúng tôi được xác định độ 1.

Một số báo cáo cũng cho thấy sự xuất hiện u thần kinh nội tiết tuyến tụy không chức năng chuyển sang tiết hormon muộn hơn trung bình là 19 tháng (khoảng: 7-120 tháng); 92% các trường hợp có tiết hormon mới này xuất hiện sau khi di căn tới gan [4, 5]. Thời gian bệnh nhân của chúng tôi từ khi chẩn đoán khối u nguyên phát đến sự phát triển của các đặc điểm lâm sàng của hội chứng Cushing đã gần 120 tháng (10,1 năm). Một báo cáo tổng quan khác cho thấy u thần kinh nội tiết tuyến tụy có tiết ACTH thường xuất phát từ đuôi tụy và gan là nơi di căn thường xuyên nhất [5]. U lạc chỗ tiết ACTH trong ổ bụng sẽ qua tuần hoàn tĩnh mạch cửa và thanh thải tại gan dẫn tới biểu hiện hội chứng Cushing muộn và phát hiện khi đã di căn gan [4].

Mục tiêu điều trị bao gồm kiểm soát sinh hóa của tăng cortisol máu và ngăn ngừa tiến triển của bệnh. Các thuốc ức chế tuyến thượng thận như metyrapone, hoặc phẫu thuật cắt bỏ tuyến thượng thận hai bên ở những bệnh nhân không đáp ứng với liệu pháp metyrapone hoặc ketoconazole, có thể được sử dụng để giải quyết tình trạng tăng cortisol máu. Điều trị khối u thần kinh nội tiết có thể bao gồm các chất tương tự somatostatin tác dụng kéo dài (SSA), thuốc ức chế thụ thể tyrosin kinase, ức chế mTOR, liệu pháp hóa trị độc tế bào. Phẫu thuật được khuyến nghị ngay cả khi có bệnh di căn, bao gồm di căn gan cục bộ, nếu có khả năng cắt bỏ và kiểm soát triệu chứng của tình trạng hoặc cắt đốt sóng cao tần [7]. Tuy nhiên, bệnh nhân của chúng tôi có nhiều ổ di căn gan, kích thước lớn và do đó phẫu thuật không được lựa chọn.

Ở những bệnh nhân có u thần kinh nội tiết tuyến tụy tiến triển, không thể cắt bỏ bằng phẫu thuật, điều trị bằng everolimus và sunitinib là những lựa chọn hóa trị liệu mới. Bệnh nhân của chúng tôi không đáp ứng với octeotide và sunitinib và hậu quả của triệu chứng Cushing rất nặng. Chúng tôi vẫn chưa kiểm soát đường máu, kali máu dù điều trị bằng insulin basal bolus tổng

liều 50-60 đơn vị/ngày, verospiron 200 mg/ngày + 5 g/ngày kali clorid. Tình trạng bệnh nhân rất nặng nên chúng tôi không đặt ra vấn đề phẫu thuật tuyến thượng thận 2 bên.

Tỷ lệ sống sót sau 5 năm của bệnh nhân có u thần kinh nội tiết tuyến tụy không chức năng nằm trong khoảng từ 30% đến 63%, với trung bình sống sót sau chẩn đoán là 72 tháng [8]. Vào thời điểm khi báo cáo này đã được viết, bệnh nhân của chúng tôi đã sống > 120 tháng kể từ khi chẩn đoán. Tiên lượng phụ thuộc vào sự hiện diện hay không của di căn và mô bệnh học [8]. Quá trình lâm sàng của bệnh nhân với u thần kinh nội tiết tuyến tụy đi căn là rất thay đổi. Tuy nhiên, trong một báo cáo, 91,6% những bệnh nhân phát triển một hội chứng tiết hormone mới sẽ có tình trạng lâm sàng xấu đi sau do các triệu chứng do các hormon này gây ra [8]. Quan sát trên bệnh nhân của chúng tôi thấy tình trạng bệnh xấu và tiến triển nặng hơn khi có hội chứng Cushing mới xuất hiện, phù hợp với y văn và các báo cáo ca lâm sàng khác.

4. Kết luận

U thần kinh nội tiết tuyến tụy là một nguyên nhân hiếm, và có thể gây ra hội chứng Cushing tiết ACTH lạc chỗ. U thần kinh nội tiết tuyến tụy không chức năng nguyên phát có thể tiến triển bệnh thành u thần kinh nội tiết chức năng như tiết hormon ACTH, đặc biệt khi có sự xuất hiện của u di căn.

Tài liệu tham khảo

- [1] J. Hallet, C. H. Law, M. Cukier et al. Exploring the Rising Incidence of Neuroendocrine Tumors: a Population-Based Analysis of Epidemiology, Metastatic Presentation, and Outcomes, *Cancer* Vol. 121, No. 5, 2015, pp. 589-597, <https://doi.org/10.1002/cncr.29099>.
- [2] G. Kloppel, *Tumour Biology and Histopathology of Neuroendocrine Tumors*. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab., Vol. 21, No. 1, 2007, pp. 15-31, <https://doi.org/10.1016/j.beem.2007.01.004>.
- [3] L. Zhu, D. R. Domenico, J. M. Howard, Metastatic Pancreatic Neuroendocrine Carcinoma Causing Cushing's Syndrome, ACTH Secretion by Metastases 3 Years after Resection of Nonfunctioning Primary Cancer, *Int J Pancreatol*, Vol. 19, 2016, pp. 205-208, <https://doi.org/10.1007/BF02787369>.
- [4] D. Wynick, S. J. Williams, S. R. Bloom, Symptomatic Secondary Hormone Syndromes in Patients with Established Malignant Pancreatic Endocrine Tumors, *N Engl J Med*, Vol. 319, No. 10, 1988, pp. 605-607, <https://doi.org/10.1056/NEJM198809083191003>.
- [5] R. Maragliano, A. Vanoli, L. Albarello, M. Milione, O. Basturk, D. S. Klimstra, A. Wachtel, ACTH-secreting Pancreatic Neoplasms Associated with Cushing Syndrome: Clinicopathologic Study of 11 Cases and Review of the Literature, *Am J Surg Pathol*, Vol. 39, No. 3, 2015, pp. 374-382, <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000340>.
- [6] G. Luo, A. Javed, J. R. Strosberg et al, Modified Staging Classification for Pancreatic Neuroendocrine Tumors on the Basis of the American Joint Committee on Cancer and European Neuroendocrine Tumor Society Systems, *J Clin Oncol*, Vol. 35, No. 3, 2016, <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.8193>.
- [7] T. R. Halfdanarson, J. R. Strosberg, L. Tang, The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors, *Pancreas*, Vol. 49, No. 7, 2020, pp. 863-881, <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001597>.
- [8] M. Falconi, U. Plöckinger, D. J. Kwekkeboom, ManfrediR, M. Körner, L. Kvols et al., Well-Differentiated Pancreatic Nonfunctioning Tumors/Carcinoma, *Neuroendocrinology* Vol. 84, No. 3, 2006, pp. 196-211, <https://doi.org/10.1159/000098012>.