

Rzadkie zaburzenia hormonalne w przebiegu chorób nowotworowych

Mariola Dec¹, Elżbieta Ryczak², Teresa Małecka-Massalska¹

¹ Katedra i Zakład Fizjologii Człowieka Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Lublin

² Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, (SPSK1), Lublin

STRESZCZENIE

Niektóre nowotwory spoza układu endokrynnego wytwarzają i wydzielają hormony lub substancje o podobnej budowie i funkcji (wydzielanie ektopowe), co może prowadzić do specyficznych hormonalnych zespołów paranowotworowych. Znacznie częściej niż kliniczne objawy nadmiaru hormonów pojawia się wytwarzanie fragmentów hormonów lub ich prekursorów, co stanowi istotny element diagnostyczny w chorobie nowotworowej o nietypowym bądź skąpoobjawowym przebiegu, ponieważ stężenie wydzielanej ektopowo substancji hormonalnej jest przydatnym markerem nowotworowym. Stosunkowo częste są zespoły paranowotworowe jak hiperkalcemia, hiponatremia czy zespół Cushinga pochodzenia ektopowego. Hiperkalcemia wynikająca z nadprodukcji przez tkankę nowotworową białka podobnego do parathormonu (PTH-rP – *parathyroid hormone-related peptide*), jest najczęstszym objawem zaburzeń hormonalnych związanych z nowotworem, dotycząc nawet 10% chorych. Drugim pod względem częstości endokrynnym objawem choroby nowotworowej jest ektopowa produkcja wazopresyny, określana mianem nieadekwatnej sekrecji hormonu antydiuretycznego (SIADH – *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*). Natomiast zespół ektopowego wydzielania kortykotropiny (ACTH) odpowiadając za 10-15% przypadków zespołu Cushinga, jest drugą po kortykotropinoma przyczyną endogennej hiperkortyzolemii. Inne endokrynnie zespoły paranowotworowe występują z istotnie mniejszą częstością.

Słowa kluczowe: ektopowe wydzielanie hormonów, ektopowe wydzielanie hCG, VIP – oma, zespół osteomalacji nowotworowej, ektopowe wydzielanie IGF

Adres do korespondencji: dr n. med. Mariola Dec
Katedra i Zakład Fizjologii Człowieka
ul. Radziwiłłowska 11 (Collegium Medicum), 20-080 Lublin
Tel. +48 81448 6080; e- mail: mariola.dec@umlub.pl

Liczba słów: 885 Tabele: 0 Ryciny: 0 Piśmiennictwo: 7

Received: 27.10.2016

Accepted: 21.11.2016

Published: 30.12.2016

WPROWADZENIE

Zespoły paranowotworowe mogą być jednym z objawów choroby nowotworowej. Do najczęstszych zespołów paranowotworowych możemy zaliczyć hiperkalcemię, hiponatremię czy zespół Cushinga pochodzenia ektopowego. Najczęstszym objawem zaburzeń hormonalnych związanych z nowotworem dotyczącym nawet 10% chorych jest hiperkalcemia. Jest ona wynikiem nadprodukcji przez tkankę nowotworową białka podobnego do parathormonu (PTH-rP – *parathyroid hormone-related peptide*) [1]. Drugim pod względem częstości hormonem wydzielanym przez komórki nowotworowe jest wazopresyna. Ektopowa produkcja wazopresyny, określana jest jako nieadekwatna sekrecja hormonu antydiuretycznego (SIADH – *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*). Za 10-15% przypadków zespołu Cushinga odpowiada zespół ektopowego wydzielania kortykotropiny (ACTH) [1, 2]. Jednocześnie jest to druga po kortykotropinoma przyczyna endogennej hiperkortyzolemii. Inne endokrynnie zespoły paranowotworowe występują z istotnie mniejszą częstością. Poniżej zostały opisane najrzadziej występujące zespoły w chorobach nowotworowych

RZADKIE ZESPOŁY PARANOWOTWOROWE

Ektopowe wydzielanie somatoliberyny czyli hormonu uwalniającego hormon wzrostu (GHRH – *growth hormone-releasing hormone*), prowadzące do objawów akromegalii w następstwie rozrostu komórek somatotropowych przysadki jest bardzo rzadkim zjawiskiem. Zdarzyć się może w nowotworach neuroendokrynnych oskrzela, wyspiakach, guzie chromochłonnym, raku drobnokomórkowym płuca, gruczolaku nadnercza czy nowotworach grasicy. W nowotworach tych może pojawić się równoczesna nadprodukcja ACTH, parathormonu czy gastry-

ny. Możliwe jest także ektopowe wydzielanie hormonu wzrostu (GH – *growth hormone*) przez nowotwory zlokalizowane poza okolicą podwzgórzowo-przysadkową. Opisane zostały kazuistyczne przypadki wydzielania GH przez nowotwory płuca, trzustki lub układu chłonnego [1, 2].

Wyjątkowo rzadkim zjawiskiem jest ektopowe wydzielanie gonadotropin: follikulostymuliny FSH i hormonu luteinizującego LH. Podjednostki α i β będące ich częścią składową pojawiają się jako nieswoisty marker w nowotworach neuroendokrynnych trzustki, raku dróg żółciowych, trzustki i żołądka oraz raku drobnokomórkowym płuc. Istotnie częstszym zjawiskiem jest wydzielanie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG – *human chorionic gonadotropin*). Ektopowe wydzielanie hCG stwierdzono w nowotworach jajnika i jądra (nasieniak – *seminoma*), mieszanych rakach zarodkowych i potworniakach, guzach zarodkowych pozagonadalnych – szyszynki i podwzgórza, raku wielkokomórkowym płuca, rakach przewodu pokarmowego, raku sutka, raku gruczołu krokowego, czerniaku (*melanoma*) oraz wątrobiaku zarodkowego (*hepatoblastoma*). W guzach trofoblastu pochodzących z tkanek, które fizjologicznie mają zdolność do produkcji hCG, jak zaśniad groniasty czy kosmówczak złośliwy (*choriocarcinoma*), wydzielanie przez nie hormonu nie jest uważane za ektopowe, tym niemniej we wszystkich powyższych przypadkach hCG jest przydatnym markerem nowotworowym. U mężczyzn mogą wystąpić objawy hipogonadyzmu z impotencją i ginekomastią, u kobiet – niecykliczne krwawienia z dróg rodnych, u dzieci – przedwczesne dojrzewanie płciowe. W nielicznych przypadkach pojawia się tyreotoksykoza spowodowana tyreotropowym wpływem wysokich stężeń hCG. Często nie obserwuje się żadnych objawów klinicznych [1, 3].

Wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP), występujący w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym, podlega ekspresji i uwalnianiu w różnorodnych nowotworach neuroendokrynnych. Guzy z komórek wysp trzustkowych wydzielające VIP (*VIP-oma*) klinicznie ujawniają się rzadko. Podstawowym objawem nadmiaru VIP jest obfita biegunka sekrecyjna z hipokaliemią i achlorhydrią (zespół Verner-Morrisona). Wytwarzanie VIP wykazano także w przypadkach guza chromochłonnego, *neuroblastoma*, *gangli-neuroma*, raka rdzeniastego tarczycy, raka niedrobnokomórkowego płuca i raka nerki [1, 2].

Dużym nowotworem pochodzenia mezenchymalnego zlokalizowanym w klatce piersio-

wej i jamie brzusznej jak włókniaki (*fibroma*), włókniakomięsaki (*fibrosarcoma*), międzyloniaki (*mesothelioma*), czy przybloniaki (*hemangiopericytoma*) może towarzyszyć hipoglikemia na czczo związana z nadprodukcją insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 2 (IGF-2 – *insulin-like growth factor-2*). Podobne zjawisko może towarzyszyć chłoniakowi (*lymphoma*), wątrobiakowi (*hepatoma*), zarówno łagodnemu i złośliwemu oraz rakowi jasnokomórkowemu nerki i rakowi kory nadnerczy. IGF-2 wytwarzany i modyfikowany w warunkach fizjologicznych w wątrobie nie wywołuje hipoglikemii, ponieważ tworząc w krążeniu kompleks z białkiem wiążącym IGF-3 (IGFBP-3 – *insulin-like growth factor binding protein-3*) nie wiąże się z receptorem insulinowym, natomiast IGF-2 wytwarzany przez komórki guza w dużym nadmiarze powoduje wysycenie zdolności wiążącej białka nośnikowego IGFBP-3, co zwiększa aktywność biologiczną frakcji wolnej w osoczu i dostęp do receptorów insulinowych, prowadząc do hipoglikemii. Innym potencjalnym mechanizmem hipoglikemii jest zużywanie glukozy przez guzy o dużych rozmiarach, ektopowe lub nieprawidłowe wydzielanie insuliny i białek wiążących IGF oraz niewystarczające wydzielanie hormonów antagonistycznych do insuliny jak hormon wzrostu [1, 4, 5, 6].

Rzadkim zespołem paranowotworowym jest osteomalacja nowotworowa (TIO – *tumor-induced osteomalacia*) związana z wydzielaniem przez guzy pochodzenia mezenchymalnego fosfatonin (FGF23 – *fibroblasts growth factor 23*, FRP4 – *frizzled-related protein 4*, białka SIBLING, MEPE i DMP1) hamujących w nerkach reabsorbację cewkową fosforanów. Czynnikiem uczestniczącym w demineralizacji kości jest ponadto zahamowanie syntezy 1,25-hydroksywitaminy D. Zwykle są to łagodne, małe, wolno rosnące i dobrze unaczynione mieszane guzy tkanki łącznej, jak przybloniak – *hemangiopericytoma*, kostniak zarodkowy – *osteoblastoma* oraz guzy podobne do włókniaków kostniejących i niekostniejących, jednak zdarzają się postaci złośliwe jak mięsak naczyńniowy (*angiosarcoma*) czy chrząstniakomięsak (*chondrosarcoma*). Ich umiejscowienie bywa trudne do przewidzenia, stąd też zostały nazwane „dziwnymi guzami w dziwnych miejscach” (kończyny – skóra, mięśnie, kości, głowa i szyja – zatoki przynosowe, okolica zuchwowa). Choroba objawia się osłabieniem mięśniowym, bólami kostnymi i mnogimi złamaniami patologicznymi, u dzieci dodatkowo niekształceniami szkieletu i zahamowaniem wzrastania. Zespół osteomalacji nowotworowej może

pojawić się też w raku gruczołu krokowego, nerwiakach osłonkowych (*schwannoma*) oraz nowotworach neuroendokrynnych [1, 2, 7].

Erytropoetyna produkowana przez nowotwory w ponad 50% przypadków ma pochodzenie nerkowe. Z guzów pozanerkowych źródłem nadmiaru erytropoetyny są włókniaki macicy, naczyniaki (*hemangioma*) mózdzku i wątrobiaki (*hepatoma*). Zwiększony hematokryt oraz zwiększona liczba erytrocytów u tych chorych sprzyjają powikłaniom zakrzepowym. Wydzielanie reniny przez nowotwory, powodujące nadciśnienie z hipokaliemią, jest niezmiernie rzadkie (rak trzustki, rak drobnokomórkowy płuca, rak jaj-

nika, gruczolak kory nadnerczy), podobnie jak ektopowa sekrecja prolaktyny (hipogonadyzm hipogonadotropowy, mlekotok). Nadmiar kalcytoniny pochodzenia ektopowego nie prowadzi do żadnych charakterystycznych objawów klinicznych, a jej stężenie jest wykorzystywane jako marker nowotworowy w przebiegu leczenia. Szacuje się, że 10-30% nowotworów złośliwych wytwarza ektopowo kalcytoninę lub jej formę prekursorową – prokalcytoninę. Najczęstszymi nowotworami produkującymi kalcytoninę są rak drobnokomórkowy płuca i rakowiak. W nowotworach pozapłucnych wytwarzane są większe formy cząsteczkowe kalcytoniny [1, 2].

1. Shoback D, Funk J. Humoralna manifestacja nowotworów złośliwych. W: Endokrynologia ogólna i kliniczna pod red. Greenspan FS i Gardner DG. Lublin, 2004, 838-852.
2. Witek P, Misiorowski W, Zgliczyński W. Zespoły ektopowego wydzielania hormonów. W: Wielka Interna, Endokrynologia cz.II, pod red. W. Zgliczyńskiego, 680-695.
3. Neven P. i wsp. Urinary chorionic subunits and beta-core in nonpregnant women: a study of benign and malignant gynecologic disorders. *Cancer*, 1993, 71, 4124.

4. Daughaday WH. Hypoglycemia in patients with non-islet cell tumors. *Endocrinol Metabol Clin North Am*, 1989, 18, 91.
5. Le Roith D. Tumor-induced hypoglycemia. *N Engl J Med*, 1999, 341, 757.
6. Zapf J. Role of insulin-like growth factor (IGF) II and IGF binding proteins in extrapancreatic tumour hypoglycemia. *J Intern Med.*, 1993, 234, 543.
7. Weiss D. i wsp. Oncogenic osteomalacia: strange tumors in strange places. *Postgrad Med J*, 1985, 61, 349.