

sättas individuellt, men följande tumregler kan vara tillämpliga:

Kontroll per telefon efter 4–6 veckor av icke-rökare under 40 år som vårdats i öppen vård.

Klinisk kontroll inklusive laboratorieprov vid behov efter 6–8 veckor; minimikrav för alla övriga patienter. En telefonkontakt under mellantiden kan vara av värde.

Klinisk kontroll + röntgen. Röntgen bör inkluderas i kontrollen hos patienter med reciderande pneumoni oavsett ålder, hos rökare som är 40 år eller äldre, hos patienter med underliggande hjärt-lungsjukdom eller immunsuppressiv sjukdom samt hos patienter med ett komplicerat förlopp under vårdtiden.

Referenser

1. Jokinen C. Incidence and microbial aetiology of pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland [dissertation]. Kuopio: University of Kuopio, 1991: No.2.
2. Hedlund J, Ahlqvist T, Braconier JH, Frolow I, Frydén A, Hall L et al. Vård av pneumoni vid svenska infektionskliniker – en kvalitetsanalys. Stockholm: Svenska Läkaresällskapets handlingar Hygiea 1996; 105(1): 199.
3. Örtqvist Å, Hedlund J, Grillner L, Jalonen E, Kallings I, Leinonen M et al. Aetiology, outcome and prognostic factors in community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Eur Respir J 1990; 3: 1105-13.
4. Hedlund JU, Örtqvist BÅ, Kalin M, Scalia-Tomba G, Giesecke J. Risk of pneumonia in patients previously treated in hospital for pneumonia. Lancet 1992; 340: 396-7.
5. Örtqvist Å, Hedlund J, Kalin M, the Swedish Pneumococcal Vaccination Study Group. Pneumococcal capsular polysaccharide vaccine (PCPV) for prevention of pneumonia in middle-aged and elderly persons: A prospective, randomized, placebo-controlled multicenter-trial. Proceedings of the 36th Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy; 1996 Sept 15–18; New Orleans, Louisiana, USA. Washington DC: American Society for Microbiology, 1996.

Fallbeskrivning

BRONKIALKARCINOID MED ACTH-PRODUKTION

Två fall av bronkialkarcinoid med ACTH-produktion presenteras. I det första fallet gjordes den initiala resektionen, som bedömdes vara radikal, utan att hormonproduktion hade diagnostiserats. Först när patienten återinsjuknade i en typisk Cushing-bild diagnostiserades den ektopiska ACTH-produktionen. Preoperativt kunde en lymfkörtelmetastas identifieras med oktreatidscintigrafi och avlägsnades efter peroperativ detektering av metastasen invid en bronk i lungvävnaden. Fall 2 avled innan primärkirurgi kunde genomföras.

Bronkialkarcinoider med ACTH-produktion (adrenokortikotropt hormon) är sällsynta: färre än 80 fall är rapporterade [1]. Dessa tumörer är oftast belägna i thorax (bronker och tymus), men enstaka primära tumörer har återfunnits i pankreas. Svårigheter att tidigt lokalisera primärtumören har lett till att metastasering till lokoregionala lymfkörtlar i thorax inte är ovanlig. Dessa patienter har också i hög frekvens blivit föremål för hypofys- och adrenalectomier utan att den primära orsaken eliminerats.

FALL 1

Patienten är en idag 55-årig kvinna som tidigare opererats transsternalt för en förmaksseptumdefekt. Hon insjuknade hösten 1988 med diabetes och hypertoni samt trötthet. Vid utredning kunde en tumör i höger lunga påvisas. Via en transsternal incision exstirperades förändringen, som visade sig vara en lågmalign karcinoid. Den bedömdes vara primär, utan tecken till lymfkörtelmetastaser. Immunhistokemisk undersökning av tumören visade ACTH-producerande celler. Efter operationen försvann patientens Cushing-bild helt.

Fyra år senare, hösten 1992, utvecklade patienten ånyo symtom av diffus

karaktär; hon kände sig tung i huvudet, dimmig i ögonen, svullen i kroppen och bedömdes närmast som »polysymtomatisk». Hypertoni diagnostiserades och behandlades. Efter ytterligare nio månader hade patienten utvecklat misstänkt cushingoida drag och nedsatt glukostolerans. Förhöjda koncentrationer av kortisol och ACTH i serum samt stegrad kortisolutsöndring i urinen påvisades. Datortomografi visade normal hypofys, men på misstanke om Cushing-syndrom på basis av ektopisk ACTH-produktion remitterades patienten för fortsatt utredning.

Dexametasonhämningstest (låg- respektive högdos) gav ingen hämning av kortisol, vilket stödde misstanken om ektopisk ACTH-produktion. Datortomografi av thorax avslöjade nytillkomna lymfkörtlar invid höger lunghilus. Oktreatidscintigrafi (¹¹¹In-Octreoscan) visade upptag i en körtel medialt i höger lunga (Figur 1).

Preoperativt behandlades patienten med ketaconazol. Insulinbehovet och blodtrycksmedicinerings kunde reduceras.

Peroperativ identifiering av tumörvävnad

Två dygn preoperativt erhölet patienten 164 MBq ¹¹¹In-Octreoscan. Thorax öppnades denna gång vid sjätte högra revbensinterstitiet och dissektionsarbetet koncentrerades mot det på datorbildens misstänkta området. Detektorn gav ingen riktningorientering på längre avstånd än 5 cm från tumören. Då adhe-rensenser efter tidigare kirurgi lösts kunde

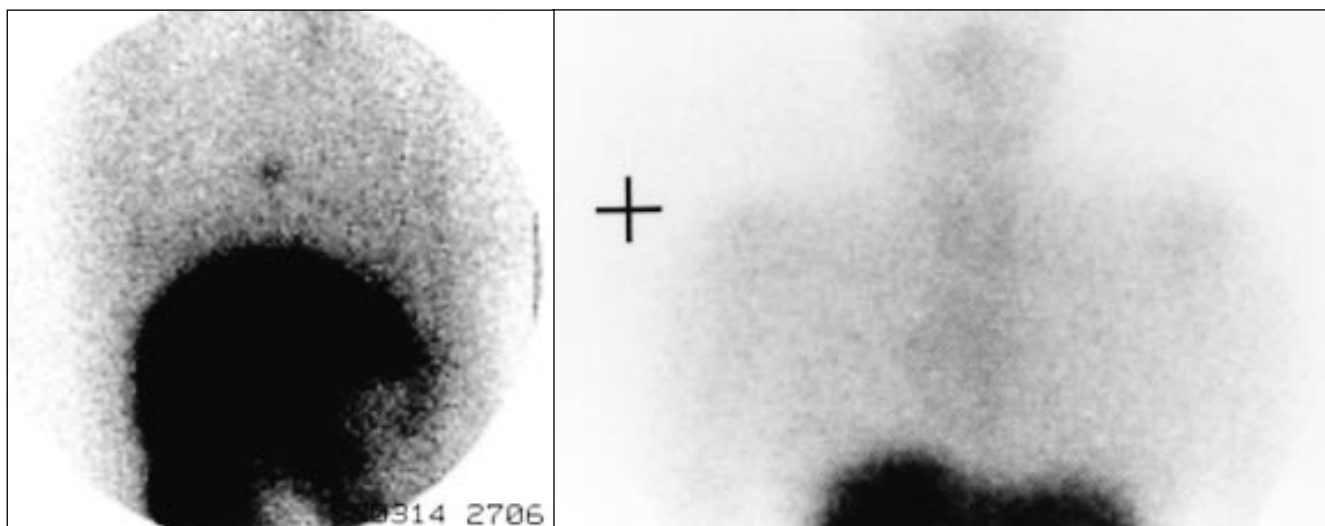
Författare

VIBEKE BERGMARK
avdelningsläkare, medicinska kliniken, Nyköpings lasarett

PETER ÖHMAN
biträdande överläkare

BENGT E KARLBERG
professor

STAFFAN SMEDS
biträdande professor; samtliga vid endokrinologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Linköping.



Figur 1. Oktreotidscintigrafi ett dygn efter tillförsel av ^{111}In -Oktreotid (164 MBq) före (t v) och efter kirurgisk excision av lymfkörtelmetastas i höger lunga.

detektorn föras ned mellan lungvävnaden och mediastinum.

Dissektionsriktningen in i lungvävnaden kunde nu planeras. Den fortsatta dissektionen styrdes av detektorns utslag, och en tumör med diametern 10 mm kunde exstirperas invid en bronk ca 3 cm från lungans mediastinala yta (Figur 2). Ytterligare tre lymfkörtlar exstirperades inom operationsfältet.

Det postoperativa skedet

Postoperativt hämtade sig patienten väl. Hennes blodtryck normaliserades och insulinbehandlingen kunde sättas ut efter fyra dagar. Hon skrevs ut medicinfri efter två veckors postoperativ vård.

Vid en postoperativ kontroll med oktreotidscintigrafi kunde inget upptag ses på platsen för den exstirperade lymfkörtelmetastasen (Figur 1). PAD visade lymfkörtelmetastas av karcinoid. Immunhistokemi visade reaktivitet för ACTH. I övriga närliggande körtlar fanns inget metastasmissstänkt.

Patienten har nu följts under ytterligare två och ett halvt år utan tecken till recidiv. Hennes blodtryck och blodsockernivåer är normala. Som biokemiska markörer har valts p-ACTH, p-kortisol och p-kromogranin A+B samt dU-kortisol. Dessa ligger inom referensområdet för respektive analys.

FALL 2

Det andra fallet var en då 58-årig kvinna, tidigare framgångsrikt opererad för hyperparatyreoidism, som utreddes 1987 för ansiktssvullnad. En lättare njurfunktionsnedsättning och spontan förbättring av svullnaden ingav misstanke om genomgången glomerulonefrit. Vidare utredning gjordes ej.

Patientens ansiktssvullnad återkom 1989 tillsammans med hypokalemitens. Man misstänkte Cushing-syndrom, men fann inga belägg för detta. Patienten »tillfrisknade» även denna gång spontant.

År 1990 återkom ansiktssvullnaden, denna gång i kombination med elektrolytförändringar och en uttalad trötthet. Nu förelåg även icke insulinkrävande diabetes. Man fann stegrade värden för kortisol i urin och serum, vilka icke lät sig hämmas med högdos dexametason. Dessutom förelåg förhöjt p-ACTH och stegrat s-gastrin. Datortomografi av hypofys och buk, pankreasangiografi och selektiv venkateterisering med provtagning kunde ej påvisa källan för patientens patologiska hormonproduktion.

I mars 1991 noterades normala nivåer av p- och dU-kortisol. Tomografi av hypofys och buk var även nu utan an-

märkning. Lungröntgen visade en rundad förtätning invid hjärtspetsen; denna förtätning bedömdes dock vara en del av omgivande fettkudde.

Vid ett tredje skov 1993 försämrades patienten, med tillkomst av benödem och andningsbesvär. Hon remitterades till endokrinologiska kliniken i Linköping för vidare utredning av misstänkt multiendokrint aktiv tumor. Hon försämrades dock snabbt dagen efter överflyttningen, och dog samma dag i bilden av cirkulatorisk och respiratorisk svikt.

Obduktion avslöjade en 2 cm stor, rundad tumör basalt i vänster lunga. PAD visade karcinoid. Immunhistokemisk undersökning kunde påvisa celler med produktion av både ACTH- och gastrinfrisättande peptid.

Vid eftergranskning av lungbilder från 1987 kunde en rundad förtätning av samma storlek som påvisades vid obduktionen demonstreras.

DISKUSSION

Differentialdiagnostiken vid olika typer av Cushing-syndrom har alltid varit en endokrinologisk utmaning; speciellt gäller det de ektopiska ACTH-producerande tumörerna [2].

Cushings syndrom utvecklas i 10–15 procent av alla fall från ektopisk ACTH-producerande vävnad [2], vilken oftast utgörs av små bronkialkarcinoider. Den kliniska bilden kan ofta inte särskiljas från den som orsakas av en hypofysär ACTH-producerande tumör (Cushings sjukdom), och de ektopiska tumörernas ofta »ockulta» karaktär medför lokaliseringsproblem.

Fall 2 belyser detta problem. Under patientens sjuåriga sjukhistoria hade tumören kunnat anas på lungröntgenbilden, men inte bedömts ha någon klinisk signifikans. Röntgenundersökningar för lokaliseringsdiagnostik kan



Figur 2. Lymfkörtelmetastas (diameter \approx 1 cm) framför detektorspetsen. Kollimatoröppningen skymtas under latexisoleringen.

FAKTARUTA 1

Biokemisk diagnostik av ektopisk ACTH-produktion

- P-ACTH och p-kortisol, ej dygnsrytm.
- dU-kortisol.
- ACTH och kortisol hämmas ej av högdos dexametason.
- ACTH och kortisol stimuleras ej av CRH.
- ACTH-gradient saknas vid sinus petrosus-kateterisering med CRH-stimulering.

vara både falskt negativa och missvisande [2, 3].

Med utvecklingen av nya biokemiska analysmöjligheter och radiologiska metoder har emellertid den diagnostiska säkerheten ökat. Gradientanalys av plasma-ACTH-nivåer i perifert blod och hypofysärt venöst avflöde kan tydligt indikera en hypofysär orsak till syndromet, trots avsaknad av identifierbar tumör [4] (Faktaruta 1 och 2).

Möjligheter finns att skärpa lokaldiagnostiken

Fall 1 illustrerar problemen med bronkialkarcinoider. Datortomografi har en hög sensitivitet för upptäckt av förändringar i lungvävnad, och primärtumören i Fall 1 identifierades och extirperades framgångsrikt. Utveckling av metastaser inom den hilusnära delen av lungan är dock svårare att med säkerhet skilja från centrala kärl och normala hilära lymfkörtlar. Den aktuella datortomografibilden gav indikation på en möjlig förekomst av metastasering till hilusnära körtlar.

Känsligheten i lokaldiagnostiken kan ytterligare ökas med högupplösningstomografi och analys medelst magnetisk resonans [5]. Tillkomsten av oktreotidscintigrافي har väsentligt ökat möjligheterna att skärpa lokaldiagnostiken vid ektopiska ACTH-producerande tumörer. Somatostatinreceptorer har identifierats i bronkialkarcinoider [6], vilka därigenom har kunnat lokaliseras med en isotopmärkt somatostatin-analog som binds till receptorn [7].

Fall 1 illustrerar värdet av denna undersökningsmöjlighet. Preoperativt observerades en ansamling av isotopen

FAKTARUTA 2

Topografisk diagnostik av ACTH-producerande tumör

- Datortomografi/magnetisk resonanstomografi av hypofys, lunga, buk.
- Ultraljud av buk.
- ¹¹¹In-Octreoscan scintigrافي.

inom ett område medialt i lungvävnaden. Detta upptag tockades som en metastas från den tidigare primärtumören mer perifert i lungvävnaden.

Den detektor vi brukar använda för peroperativ detektering av upptag av jod-125 i tyreoidavvävnad vid tyreoidcancerkirurgi [8] modifierades enkelt genom att öka avskärmningen kring detektorn med en blymantel. Med denna modifiering kunde sedan strålningsskällan i lungvävnaden identifieras och tumören framgångsrikt extirperas utan att lungvävnad behövde avlägsnas. Kvoten mellan tumör och bakgrundsaktivitet var ca 3. På större avstånd än 5 cm från tumören var diskrimineringsförmågan låg.

Datortomografi kompletteras med scintigrافي

Med nuvarande peroperativa detekteringsteknik bör därför en preoperativ lokalisering genomföras med datortomografi kompletterad med oktreotidscintigrافي, dels för att finna tumören, dels för att påvisa somatostatinreceptorer. Detta utgör ytterligare ett stöd för att korrekt tumör har påvisats, och innebär att man demonstrerar möjligheten av senare peroperativ detektering med denna teknik.

Efter kurativ kirurgi finns ett behov av att adekvat följa biokemiska markörer för att tidigt kunna upptäcka ett recidiv. I detta fall har vi valt dels ACTH (som tumören producerade), dels p- och U-kortisol (som stegras vid ACTH-hypersekretion), samt slutligen kromogranin A+B, som är en ospecifik markör för carcinoider och anda endokrint aktiva tumörer.

Diagnostiken är svår

Fall 2, med tragisk dödlig utgång, illustrerar svårigheten att diagnostisera ektopiska ACTH-producerande tumörer. Dessa kan ibland uppvisa periodisk sekretorisk aktivitet, vilket förelåg i detta fall. Vid tidpunkten för den första sannolika diagnosen av Cushing-syndrom var inte sinus petrosus-kateterisering med tillförsel av CRH (corticotropin-releasing hormone) en etablerad diagnostisk metod, men är idag den metod man föredrar för att särskilja fall med Cushings sjukdom från dem med ektopisk ACTH-produktion.

Icke heller oktreotidscintigrافي var tillgänglig när Fall 2 utreddes. Uppenbarligen har man dock starkt misstänkt ektopisk ACTH-produktion, eftersom man inledde en omfattande diagnostisk aktivitet i form av datortomografi av hypofys och buk, pankreasangiografi och vensampling.

Att man förbisåg den lungförändring som påvisades första gången redan 1987 är deletärt, eftersom bronkialkar-

cinoid är en icke helt ovanlig orsak till ektopisk ACTH-produktion. Resektion av denna förändring skulle kanske ha lett till en likartad sjukhistoria som den i Fall 1, där patienten opererades för sin primärtumör redan 1988.

Sammanfattningsvis visar dessa två fall att det är svårt att identifiera ektopisk ACTH-producerande tumörvävnad. Differentialdiagnostiken gentemot Cushings sjukdom baseras på ACTH-analys vid sinus petrosus-kateterisering med samtidig CRH-stimulering. Den topografiska diagnostiken har klart förbättrats genom möjligheten att med oktreotidscintigrافي få en säker lokalisering, vilket i sin tur ger kirurgen möjlighet att utföra selektiv tumörkirurgi med ökade chanser till radikalitet och minskat kirurgiskt trauma.

Referenser

1. Pass HI, Doppman JL, Nieman L, Stovroff M, Vetto J, Norton JA et al. Management of ectopic ACTH syndrome due to thoracic carcinoids. *Ann Thorac Surg* 1990; 50: 52-7.
2. Trainer PJ, Grossman A. Review: The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol* 1991; 34: 317-30.
3. Vincent JM, Trainer PJ, Reznick RH, Marcus AJ, Dacie JE, Armstrong P et al. The radiological investigation of occult ectopic ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Clin Radiol* 1993; 48: 11-7.
4. Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK, Chrousos GP, Miller DL, Katz DA et al. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1991; 325: 897-905.
5. Doppman JL, Pass HI, Nieman LK, Findling JW, Dwyer AJ, Feuerstein IM et al. Detection of ACTH-producing bronchial carcinoid tumours: MR imaging vs CT. *Am J Roentgenol* 1991; 156: 39-43.
6. Reubi JC, Kvolts LK, Waser B, Nagorney DM, Heitz PU, Charboneau JW et al. Detection of somatostatin receptors in surgical and percutaneous needle biopsy samples of carcinoids and islet cell carcinomas. *Cancer Res* 1990; 50: 5969-77.
7. de Herder WW, Krenning EP, Malchoff CD, Hofland LJ, Reubi JC, Kwekkeboom DJ et al. Somatostatin receptor scintigraphy, its value in tumour localisation in patients with Cushing's syndrome caused by ectopic corticotropin or corticotropin-releasing hormone secretion. *Am J Med* 1994; 96: 305-12.
8. Lennquist S, Smeds S, Persliden J. Intraoperative scintigraphy in surgical treatment of thyroid carcinoma. Evaluation of a new technique. *World J Surg* 1986; 10: 711-7.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.