

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

ENDOCRINE DISEASES

Редакционна колегия

Проф. д-р М. Боянов, дмн, гл. редактор
Проф. д-р Цв. Танкова, дмн, Доц. д-р И. Цинликов, дм,
Доц. д-р К. Тодорова, дм

Оригинални статии, литературни обзори и реферати
на чуждестранни научни медицински публикации в областта на:
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ И БОЛЕСТИ НА ОБМЯНАТА

Списанието се обработва в БД
БЪЛГАРСКА МЕДИЦИНСКА ЛИТЕРАТУРА

Ендокр. забол.
Endokr. zabol.

Год. XLIV

2015

Брой 3

дружаващите заболявания при пациенти с надбъбречен инциденталом и леко повишен кортизол, т.нар. субклиничен синдром на Cushing. Пациентите с метаболитни отклонения може би биха имали полза от оперативното лечение, но няма достатъчно проучвания, които да са изследвали това. Така, насочването за адреналектомия в тези случаи би било добро решение при някои конкретни пациенти, но не и общовалидно правило.

М. Ванкова

ПРЕПОРЪКИ ЗА ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ТИРЕОИД-АСОЦИИРАНА ОФТАЛМОПАТИЯ

Bartalena, L. et. al. The 2015 ETA/EUGOGO Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy: Draft. 2015

Орбитопатията на Грейвс, известна още като тиреоид-асоцирана офталмопатия (ТАО), е главната извънтиреоидна проява на болестта на Грейвс. Тежките форми са редки. Лечението е несъвършено, тъй като повсеместно утвърдените алгоритми на поведение не са насочени към патогенезата на болестта. Изборът на определен терапевтичен подход трябва да се основава на оценката на активността и тежестта на ТАО. Локалните средства като изкуствени сълзи, унгвенти и тъмни очила са препоръчителни при всички пациенти. При леките форми на ТАО е достатъчна стратегията „изчакай и наблюдавай“. Леките симптоми се повлияват от 6-месечен курс със селен. Той служи и като профилактика срещу прогресия на заболяването към по-тежките му форми. Леките и тежки форми и активните офталмопатии се лекуват с високи дози глюкокортикоиди, за предпочитане приложени интравенозно. Това се е очертало като терапия от първа линия, като най-добрата кумулативна доза метилпреднизолон е между 4,5 и 5 g, въпреки че при по-тежките форми са допустими и по-високи дози (< 8 g). Лъчетерапията на орбитите е ефективна най-вече при очедвигателни нарушения. Комбинира се с орални глюкокортикоиди. И накрая, поради наличието на глюкокортикоид-резистентна ТАО, като средство от втора линия може да се приложи rituximab, независимо от разнопосочните резултати с него. Оперативният подход се запазва за всички пациенти, при които след проведеното лечение се диагностицира неактивно заболяване. Извършват се орбитална декомпресия, хирургия на клепача, корекция на страбизма.

Епидемиология. Нови епидемиологични данни разкриват каква е честотата на ТАО сред общата популация и сред пациентите с хипертиреоидизъм, дължащ се на болестта на Грейвс (у нас по-известна като базедова болест). Заболяемостта от болестта на Грейвс сред населението на Швеция е 210 на милион население годишно, при съотношение жени:мъже 3,9:1 и пикова честота между 40- и 60-годишна възраст. Честотата на орбитопатията на Грейвс е 42,2 заболели на милион население годишно, или 20,1% от пациентите с базедова болест, от които 31,9 (15,2%) с неинфилтративна и 10,3 (4,9%) с инфилтративна форма. В Дания честотата на умерено тежката и тежката форма на ТАО сред населението е 16,1 на милион годишно, със съотношение жени:мъже 5:1 и пик на появата между 40- и 60-годишна възраст. Епидемиологичните криви не се променят преди и след въвеждане на задължителното йодиране на солта в тези страни. В Дания честотата на умерено тежката и тежката форма на ТАО сред пациенти с болест на Грейвс е 4,9%, близки до данните за Италия – 6,1%. Всъщност цитираните данни за италианската популация произлизат от един самостоятелен център, който намира и други интересни резултати. Изследователите установяват, че значителна част от пациентите с болест на Грейвс (> 80%), които нямат ТАО в началото на болестта, не развиват заболяването и след 18 месеца. При тези с най-леката форма на ТАО, симптомите сами отзвучават, без да е необходима лекарска намеса в общия случай. Интересно е, че през 2012 год., сравнена с 2000, има трайна тенденция за насочване към високоспециализираните центрове на EUGOGO на пациенти с по-леки и по-малко активни форми на ТАО.

Активност и тежест на ТАО. Определянето на активността (активна или неактивна) и тежестта на ТАО – лека, умеренотежка и много тежка (заплашваща зрението) форма, не се е променило от последните препоръки през 2008 г. Макар и частично субективни, скалите за оценка, които се прилагат в клиничната практика, достатъчно точно определят активността (скалата **CAS**) и тежестта (**NOSPECS**) на заболяването, а оттам и какво да бъде лечението, и за това се препоръчват.

Всички пациенти с ТАО следва да бъдат насочвани за лечение към специализирани центрове, за предпочитане към комбинирани клиники за тиреоидни и очни заболявания.

Рискови фактори. Тютюнопушене. Заболяването протича по-тежко при пушачите, отколкото при непушачите. Ако се наложи

радиойодтерапия, при пушачите след нея има по-често влошаване на ТАО или поява на болестта de novo. Тютюнопушенето отлага или отслабва ефекта от лечението с имуносупресивна терапия, докато въздържанието от тютюнопушене е свързано с подобър изход. **Препоръчва се лекарите да насърчават всички пациенти с болест на Грейвс да преустановят пушенето, независимо от наличието или отсъствието на ТАО.**

Лечение на основното заболяване. При пациентите с ТАО е важно да бъде постигнато еутиреоидно състояние. Антитиреоидните медикаменти, както и тиреоидектомията сама по себе си, нямат отношение към естествения ход на болестта. **Радиойодтерапията носи малък, но значим риск от влошаване на ТАО или развитието му de novo. Този риск е най-висок при пушачи и при пациенти с тежък хипертиреоидизъм – с високи нива на тиреоидните ТСХ-рецепторни антитела (ТРАБ) и/или високи нива на свободния трийодтиронин (СТЗ), както и при скорошно начало на хипертиреоидизма. Почти сигурна профилактика на тези нежелани последствия се постига, ако в началото на радиотерапията се даде преднизон в ниска доза (начална доза 0,2 mg/kg тегло на ден) за 6 седмици и затова тя се препоръчва при всички.** Важно е да бъде коригиран незабавно нововъзникналият в резултат на радиойодтерапията хипотиреоидизъм. Кое е най-подходящото лечение на пациентите с хипертиреоидизъм и ТАО – дали с антитиреоидни медикаменти, или с тиреоидектомия, или с радиойодаблация, е въпрос, който все още не е получил своя убедителен отговор. Към момента е сигурно, че е необходимо да се постигне еутиреоидно състояние и то да се поддържа много стриктно.

Как да се лекува леката форма на ТАО? При повечето пациенти с лека форма на ТАО не се налага лечение. Предприема се изчаквателно поведение. **Препоръчва се, разбира се, спиране на тютюнопушенето, използване на локални средства като изкуствени сълзи и очни унгвенти;** продължава се лечението на основното заболяване, като целта е запазване на еутиреоидното състояние. В някои случаи, **ако е влошено качеството на живот на пациента, може да се приложи имуносупресивна терапия, подобно на тази при умерено тежката форма в активна фаза; или пък да се предприеме възстановителна хирургия, ако заболяването е в неактивна фаза.**

По отношение на друг спорен въпрос, има ли място *селенът* в лечението на леките форми на ТАО, отговорът наскоро бе даден в едно многоцентрично двойнослепо, плацебо-контролирано проучване. В него се установява, че 100 µg натриев селенат два пъти дневно (отговарящо на 93,6 µg селен дневно), приеман за 6 месеца, води до подобрене на качеството на живот, както и на очните прояви, като подобрието се запазило 12 месеца след спиране на приема. В допълнение, честотата на прогресиране към по-тежка форма на заболяването е значително по-ниска в групата, приемаща селен, сравнено с групата на плацебо. Една подробност е, че в изследването са били включени пациенти, идващи от региони на Европа с известен селенов дефицит. Дали ефектът би бил също така отчетлив, ако селенът се предписва на пациенти, идващи от райони с достатъчност на селена, не е известно. Няма доказателства обаче, че при дългогодишно, леко протичащо и неактивно заболяване селенът има полезен ефект. В тези случаи е по-добре пациентът да се насочи към пластично-възстановителна хирургия, ако се налага.

Лечение на умерените и тежките форми на ТАО. Високи дози глюкокортикоиди и орбитална лъчетерапия. При активно заболяване първо средство на избор е парентерално приложение на високи дози глюкокортикоиди. При интравенозно приложение честотата на страничните ефекти на кортикостероидите е значително по-ниска, сравнено с пероралното – 39% срещу 81%. Така приложени, те са и по-ефективни – отговорът към лечението е 70-80% при интравенозно приложение, срещу 50% при перорално. Как действат глюкокортикоидите? По два пътя – негеномен, при който ефектът е бърз, в рамките на минути, и геномен, който е дългосрочен и настъпва по-бавно. Там, където е невъзможно интравенозното приложение, допустим, макар и не толкова ефективен вариант е прилагането на перорални препарати.

Каква да бъде схемата на приложение? Има различни протоколи, с които се достига кумулативната доза от 4,5 g метилпреднизолон. Най-разпространеният е по 0,5 g метилпреднизолон седмично в продължение на 6 седмици, след което по 0,25 g седмично още 6 седмици. Същият протокол, само че по 0,75 g седмично през първите 6 седмици, след което по 0,43 g, се използва при много тежки (но не заплашващи зрението) форми на ТАО. Друг протокол, използван в някои

центрове при умерено тежки форми на ТАО, е по 0,5 g метилпреднизолон дневно за три дни, прилаган така през интервал от 2 седмици, последвано от 0,25 g дневно за три дни, също през 2 седмици. При сравнение на двата вида протоколи се установява, че вторият е по-малко ефективен (41% спрямо 77%) и е свързан с по-висока токсичност. От друга страна, по-високите дози глюкокортикоиди при ежедневното приложение имат по-значим ефект при активна ТАО и при прогресирало заболяване, заплашващо зрението. В такива случаи се прилагат по 0,5-1 g дневно няколко пъти в рамките на 2 седмици. Обикновено се достига кумулативна доза от 4,5-5 g метилпреднизолон, а при застрашаване на зрението тя може да е и по-висока. Трябва да се имат предвид и страничните ефекти на високите дози кортикостероиди – при дневна доза > 0,5 g метилпреднизолон и/или кумулативна доза > 8 g, страничните ефекти са два пъти повече. Най-съществените от тях са сърдечно-съдови, мозъчносъдови усложнения и хепатотоксичност. Въпреки че оптималният лечебен протокол предстои да бъде открит, засега могат да се направят следните разумни препоръки – **да не се превишава дневна доза от 0,5 g метилпреднизолон и 0,75 g метилпреднизолон при пациенти с диплопия; кумулативната доза да не превишава 8 g; да се избягва схемата на прилагане на кортикостероиди в последователни дни!** Преди започване на лечението с глюкокортикоиди, се препоръчват скринингови изследвания – на чернодробни ензими, вирусни маркери за хепатит, кръвна захар на гладно, ултразвуково изследване на черния дроб. **Контраиндицирани за провеждането на такова лечение са съответно пациенти с вирусен хепатит, значима чернодробна недостатъчност, тежко сърдечно-съдово заболяване, тежкопротичаща хипертонична болест, недобре контролиран захарен диабет.** По време на лечението с кортикостероиди, всеки месец трябва да се проследяват кръвното налягане, нивото на кръвната захар и чернодробните показатели. Препоръчва се още на пациентите да се осигури профилактика на пептичните язви и на глюкокортикоид-индуцираната остеопороза, като се прилагат съответно инхибитори на протонната помпа и витамин D и калций (със или без бифосфонат).

Орбитална лъчетерапия. Този метод се използва за коригиране на диплопията и подвижността на очните мускули. Някои

проучвания поставят под въпрос ефективността му, а други доказват **синергичен ефект на орбиталната лъчетерапия, ако се комбинира с перорални глюкокортикоиди**. Кумулативната доза за всяка орбита е 20 Gy, разпределена в 10 дни (по 2 Gy дневно) в продължение на 2 седмици. Това е най-често използваният протокол. Алтернативно е приложението по 1 Gy седмично за 20 седмици. Този режим е също толкова ефективен, а и по-добре толериран. След лъчетерапия пациентите трябва да бъдат предупредени, че е възможно временно влошаване на оплакванията им от страна на очите. **Тези нежелани последствия могат да бъдат овладени, ако заедно с лъчетерапията се приемат орални глюкокортикоиди и това е препоръка за клиничната практика**. Не са установени негативни дълготрайни последствия, свързани с лъчетерапията на орбитите.

Rituximab. Rituximab е медикамент, използван през последните години при различни автоимунни заболявания извън кратката характеристика на продукта, поради това че потиска В-лимфоцитите и модулира функциите им. Той е прилаган в проучвания като второ средство на избор при активна ТАО, неотговаряща на лечението с интравенозни кортикостероиди, както и като средство от първи ред, което довежда до инактивиране на болестта в края на проучването. Наскоро са публикувани и резултатите от две малки рандомизирани клинични проучвания. Rituximab е приложен при 15 пациенти с умеренотезка и активна ТАО, а други 16 са лекувани с интравенозни кортикостероиди. Очното заболяване се инактивирало при 100% от лекуваните с rituximab, срещу 69% от лекуваните с кортикостероиди. Нещо повече, реактивиране на заболяването изобщо не е наблюдавано след rituximab, докато такова има при 31% от лекуваните с кортикостероиди. В друго проучване rituximab е прилаган в доза 1000 mg (два пъти през двуседмични интервали) при 12 пациенти, а при други трима – като еднократна инжекция от 500 mg. Изследователите използвали такава единична доза поради наблюденията, че 100 mg от медикамента са достатъчни за пълно изчерпване на В-клетките. В друго проучване rituximab е приложен при 13 пациенти и е сравнен с плацебо. Това проучване не демонстрира превъзходство на медикамента. Нещо повече, трима пациенти, които не са имали никакви индикации за влошаване на зрението преди началото на проучването, след него развили дистиреоидна оптична

невропатия (ДОН). Каква е причината за тези разнопосочни резултати, не може да бъде обяснено със сигурност. Засега обаче може да се даде препоръка rituximab да се използва като средство на втори избор, при пациенти с умеренотезка и активна ТАО, резистентна на лечението с интравенозни кортикостероиди. Пациенти, при които по-скоро не трябва да се прави опит за лечение с rituximab, са тези със заплашваща ДОН и всички с голяма продължителност на заболяването. Освен опасността от временно влошаване на очните оплаквания (развитие на ДОН) след rituximab при 10-30% от пациентите след първата инфузия се проявяват краткосрочни странични ефекти. Понякога възникват преходни, но значителни оток и възпаление. Премедикацията с антихистаминов препарат и ниска доза хидрокортизон преди инфузията може да намали риска от странични ефекти. Развитието на инфекции след лечение с rituximab е добре известно сред пациентите с ревматоиден артрит, лекувани с него. При комбинирането на rituximab с друг имуносупресивен препарат може да се развие прогресивна мултифокална енцефалопатия. Може да се обобщи, че **rituximab е възможна алтернатива като средство от втора линия в лечението на умеренотезки форми на ТАО в активна фаза, които са с малка давност и са проявили резистентност към лечението с интравенозни глюкокортикостероиди.** Препоръчва се в тези случаи да се използва еднократна доза от 500 mg rituximab, като преди това се приложи премедикация с антихистамин и ниска доза хидрокортизон.

Cyclosporine и други препарати. **Комбинираната терапия с cyclosporine и орални глюкокортикоиди се препоръчва като средство от втора линия при лечението на пациенти с умеренотезка и активна ТАО (табл. 1).** Две рандомизирани контролирани проучвания демонстрират, че при умеренотезка и активна ТАО комбинацията от орални кортикостероиди и cyclosporine е по-ефективна от прилагането на всяко едно от тях поотделно. В едно проучване пациентите се разделят на две групи – едните са лекувани само с преднизон, в начална доза 100 mg на ден, с постепенно намаляване на дозата за три месеца; другите приемат и cyclosporine в продължение на 12 месеца (начална доза 5 mg/kg тегло). Комбинираната терапия довежда до много по-добри резултати по отношение на очния статус и много по-малко рецидиви на болестта. В друго проучване пациентите

получават първо монотерапия само с единия медикамент – преднизон (начална доза 60 mg на ден) или cyclosporine (начална доза 7,5 mg/kg тегло). След това, при непълен отговор към монотерапията, се добавя и вторият медикамент. Така 60% от неотговорилите на лечението с единия медикамент се повлияват добре от комбинацията между двата. Най-честите странични ефекти при лечението с cyclosporine са бъбречна и чернодробна недостатъчност, които са дозозависими, както и гингивална хиперплазия, повишаване на кръвното налягане, развитие на инфекциозни заболявания.

Таблица 1. Възможни лечебни подходи при активна и неактивна ТАО

Умеренотежка и активна ТАО				
↓				
Интравенозни (или перорални) ГК				
Неактивна ТАО	Частичен/никакъв отговор			
↓	↓	↓	↓	↓
Възстановителна хирургия	i.v. ГК	Перорални ГК + орбитална радиотерапия	Перорални ГК + cyclosporine	Rituximab
Съкр.: ГК – глюкокортикоиди				

Как се лекува застрашаваща зрението ТАО? При пациентите с ТАО съществува риск от развитие на спешно състояние, заплашващо зрението им. То може да се дължи на ДОН или на дефект на роговицата. **Лечението се започва незабавно с високи дози метилпреднизолон** – по 500 или 1000 mg дневно в три последователни дни или през ден. При неуспех курсът се повтаря следващата седмица. Успеваемостта на лечението е около 40%. **При липса на отговор към лечението, пациентът се насочва към хирургията за спешна декомпресия на орбитите.**

Каква е ролята на възстановителната хирургия? След като ТАО е овладяна, т.е. е в неактивна фаза, могат да останат някои видими изменения в орбиталните меки тъкани. Препоръчва се те да бъдат коригирани. Например, когато екзофталмът е много изразен, се извършва декомпресия на орбитите; коригира се страбизмът; извършва се пластика на клепачите, с което се подобряват видът и функцията им. Продължителната давност на заболяването не е контраиндикация за провеждане на възстановителна хирургия. **Единственото условие е ТАО да бъде трайно неактивна –**

поне от 6 месеца. Ако са необходими няколко различни интервенции, редът им трябва да е, както следва: на първо място – орбитална декомпресия, след това – корекция на кривогледството, и накрая – пластика на клепача.

Каква е ролята на локалните средства за лечение? Синдромът на сухото око е често сравняван при пациентите с базедова болест преди изява на свързаната с нея офталмопатия. Дължи се на имуномедирана дисфункция на слъзните жлези, които първо се възпаляват, а след това фиброзира, с развитие на вторичен синдром на Сьогрен. Препоръчва се използването на неконсервирани изкуствени слъзи с осмопротективни свойства. Прилагат се няколко пъти дневно. При тежките случаи на сухота в очите е ефективно добавянето на капки cyclosporine A (0,05% два пъти дневно). При дефект на роговицата и лагофталм се използват субстанции с висок осмоларитет – гел или маз, които се прилагат предимно вечер. При пациенти с активна ТАО, които имат контраиндикации за приложение на системни кортикостероиди, може да се обсъди прилагането на периокуларни инжекции триамцинолон ацетат (синтетичен кортикостероид), с които да се облекчи очната симптоматика. Триамцинолон ацетат може да се инжектира и под конюнктивата при по-леки случаи на ретракция на горния клепач при пациенти с активно заболяване. Като временно решение при ретракция на горния клепач може да се приложи и ботулинов токсин, както при активни, така и при неактивни орбитопатии. И накрая, преди да се предприеме оперативна корекция на кривогледството, се препоръчва да се опита носенето на Френел-призма.

Какъв е алгоритъмът на поведение при рецидив или неповлияване от лечението с интравенозни кортикостероиди? Средства от втора линия. Въпреки че лечението с интравенозни кортикостероиди е средство от първа линия при умеренотезка и активна ТАО, рецидивите и непълните отговори към лечението не са редки. При наличие на отговор към лечението ефектът може да се затвърди, като след курса с интравенозни глюкокортикостероиди се продължи с перорални за няколко седмици. Така се намалява рискът от рецидив. **При липса на отговор към лечението с интравенозни кортикостероиди има няколко възможни варианта: втори курс с венозни кортикостероиди; комбинирана терапия – орални кортикостероиди + орбитална лъчетерапия (подходяща при очедвигателни нарушения и**

диплопия); подобен, но не доказано ефективен поради липса на проучвания, вариант е и комбинацията венозни кортикостероиди + орбитална лъчетерапия; трета възможност е тримесечен курс с умерени дози орални кортикостероиди (начална доза 0,5 mg/kg тегло преднизон) в комбинация с cyclosporine – 5 mg/kg тегло за 3 месеца. Четвърти вариант е лечението с rituximab.

М. Ванкова

ПРЕРАБОТЕНИ ПРЕПОРЪКИ НА АМЕРИКАНСКАТА ТИРЕОИДНА АСОЦИАЦИЯ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА МЕДУЛАРЕН ТИРЕОИДЕН КАРЦИНОМ (ЧАСТ 1)

Wells, A. S. et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma.

В САЩ медуларният тиреоиден карцином (МТК) съставлява 1-2% от всички карциноми на щитовидната жлеза. Това е много по-нисък процент от обичайно цитираните 3-5%, което вероятно се дължи на нарастването на относителния дял на папиларния тиреоиден карцином. Точното хистологично описание на МТК датира от 1959 г., когато Hazard и сътр. предлагат наименованието „медуларен“. Williams установява произхода му от парафоликуларните С-клетки в щитовидната жлеза, които от своя страна произхождат от невралния гребен. Tashjian и сътр. откриват, че тези клетки нормално секретират полипептида калцитонин. Те установяват още, че калцитонинът се повишава след интравенозно приложение на калций, пентагастрин или и двете едновременно. По-късно се открива и начинът на възникване на този вид карцином – или спорадично, или като част от наследствен синдром – мултиплената ендокринна неоплазия тип 2 (МЕН2А и МЕН2Б) и като отделен синдром – фамилен МТК.

Етиология на спорадичния и на фамилен МТК. RET протоонкогенът, локализиран върху дългото рамо на 10-а хромозома (10q11.2), кодира трансмембранен рецептор от тирозинкиназното семейство. RET се експресира в клетки, произлизащи от невралния гребен, от хрилните арки и от урогениталната система. Открит е през 1985 г. от Takahashi и сътр. По-малко от десет години по-късно се установява, че на практика всички пациенти с МЕН2А, МЕН2Б и фамилен МТК са носители на герминативна мутация в този прото-