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*

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. XLIII **2014** **Брой 2**

– Първите контролни изследвания се правят 4-8 седмици след операцията, след това веднъж годишно. Проследява се за нововъзникнал хипопитуитаризъм – измерват се всички централни и периферни хормони, при необходимост се правят стимулационни тестове за оценка на хипофизния резерв, извършва се пълен офталмологичен преглед (зрителна острота, периметрия).

– Всички пациенти (консервативно и оперативно лекуваните) подлежат на контролни образни изследвания и при данни за остатъчен тумор – преценка за лъчетерапия или реоперация. Първата контролна МРТ се прави 3-6 месеца след апоплексията, а след това – веднъж годишно в следващите 5 години, след което веднъж на две години.

М. Ванкова

ФЕОХРОМОЦИТОМ И ПАРАГАНГЛИОМ – ПРЕПОРЪКИ НА ЕНДОКРИННОТО ДРУЖЕСТВО

Lenders, J. et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. – J. Clin. Endocrinol. Metab., **99**, 2014, № 6, 1915-1942.

Феохромоцитомът е тумор, произлизащ от хромафинните клетки в надбъбречната медула и произвеждащ един или няколко катехоламина – епинефрин, норепинефрин и допамин. В редки случаи туморът е функционално неактивен, „биохимично тих". Параганглиомите са тумори с произход от хромафинните клетки извън надбъбречната жлеза – от симпатикусовите паравертебрални ганглии по протежението на гръдния кош, коремната кухина и малкия таз, т.е. могат да се намират от шията до таза, и от парасимпатикусовите ганглии в областта на шията и черепната основа. Парасимпатикусовите параганглиоми не произвеждат катехоламини. Около 80-85% от хромафинноклетъчните тумори са феохромоцитоми, а 15-20% – параганглиоми.

Първото изследване при съмнение за феохромоцитом или параганглиом следва да бъде измерване на свободни фракционирани метанефрини в плазма или урина. Голям брой преданалитични фактори могат да станат причина за фалшиво положителни и фалшиво отрицателни резултати. Компютърната томография (КТ) е удачен метод при поставяне на диагнозата, а магнитнорезонансната томография (МРТ) – за проследяване, най-вече при злокачествени тумори с риск от метастази. В тези случаи се препоръчва да се направи и сцинтиграфия със ^{123}I-metaiodobenzylguanidine (^{123}I-MIBG). При вече известни метастази още по-информативен е методът ^{18}F-fluorodeoxyglucose позитрон-емисионна КТ (18F-FDG PET/CT). Генетични тестове са показани при всички пациенти. При параганглиом се търси мутация в гените на митохондриалния ензим сукцинатдехидрогеназа (SDHx мутации), а при метастатично заболяване – в гените, кодиращи В-субединицата на този ензим (SDHB мутации). Пациентите с функционално активен феохромоцитом или параганглиом трябва да бъдат подготвени преди насочване за операция. Подготовката включва 7-14-дневно лечение с алфа-адренергични рецепторни блокери, както и прием на достатъчно сол и течности, за да се намали рискът от постоперативна хипотония. Минимално инвазивната (лапароскопска) адреналектомия е препоръчваният метод при повечето пациенти с феохромоцитом. Големите, с размер > 6 cm, и инвазивните феохромоцитоми е по-добре да бъдат оперирани с отворен хирургичен достъп. Цели се радикалност на операцията – пълно отстраняване на тумора, намаляване на риска от руптура и от локални рецидиви. Отвореният достъп е по-подходящ и при параганглиоми. При добре селектирани пациенти парциалната лапароскопска адреналектомия също е вариант – при малки неинвазивни параганглиоми, с лесно достъпна локализация. Парциалната адреналектомия би била по-удачна и при фамилните форми на феохромоцитом, когато пациентът вече е претърпял едностранна тотална адреналектомия. Така би се намалила вероятността за траен постоперативен хипокортизолизъм, но водещо във вземането на такова решение е размерът на тумора (малигненият потенциал). В ранния постоперативен период

трябва да се проследят артериалното налягане, сърдечната честота и кръвната захар, за да се направят нужните корекции в медикаментите, които пациентът приема. При първия контролен преглед отново се изследват плазмени и уринни метанефрини. След това хормоналните изследвания се правят ежегодно. Всички пациенти се проследяват дългосрочно, а поведението се определя от наличието на рекурентно или метастатично заболяване, и е индивидуално.

Полезно за практиката

Вероятността артериалната хипертония при един пациент да се дължи на феохромоцитом/параганглиом е 0,2-0,6%. Диагнозата може да остане неуточнена приживе, а да се установи при аутопсия – при 0,05-0,1%. При деца с артериална хипертония вероятността тя да се дължи на феохромоцитом/параганглиом е малко по-голяма – 1,7%. И накрая, близо 5% от надбъбречните инциденталоми, се оказват феохромоцитоми. Около една трета от пациентите с феохромоцитом/параганглиом са носители на наследствено предавана соматична мутация, която може да се докаже във всяка клетка на тумора. Не всички носители на такива гени ще развият заболяване – вероятността е около 50%. Наследствените форми на феохромоцитом/параганглиом се отличават с това, че туморите са множествени, а пациентите са по-млади.

Защо трябва да се търсят активно тези тумори? Освен много високия риск от смърт поради сърдечно-съдов или мозъчносъдов инцидент, туморите нарастват по размер и могат да притиснат околните структури. При фамилните форми ранната диагноза дава възможност за диагностициране и при родствениците. И накрая, една част, 10-17% от всички тумори, са малигнени, а носителите на SDHB мутация имат над 40% риск от метастази.

В табл. 1 е представено в кои случаи да се изследват уринни/плазмени метанефрини.

Таблица 1. Клинични ситуации, при които да се търси феохромоцитом/параганглиом

– Насочващи симптоми или стигми, особено пристъпна изява на бурна симптоматика след прием на определен медикамент – виж табл. 2
– Надбъбречен инциденталом – изследват се всички пациенти, със и без артериална хипертония
– Наследствено предразположение или стигми на наследствен синдром – виж табл. 3
– Известно заболяване (с цел проследяване)

Таблица 2. Лекарства, които могат да доведат до нежелани странични ефекти при пациенти с феохромоцитом/параганглиом или да провокират криза

Лекарствена група	**Примери**
Допамин D2 рецепторни антагонисти (вкл. някои антиеметични и антипсихотични средства)	Metoclopramide, sulpiride, amisulpride, tiapride, chlorpromazine, prochlorperazine, droperidol
Бета-адренергични рецепторни блокери*	Propranolol, sotalol, timolol, nadolol, labetalol
Симпатикомиметици	Ephedrine, pseudoephedrine, fenfluramine, methylphenidate, phentermine, dexamfetamine
Опиоидни аналгетици	Morphine, pethidine, tramadol
Инхибитори на обратното захващане на норепинефрина (вкл. трициклични антидепресанти)	Amitriptyline, imipramine
SSRIs (селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина) (единични съобщения)	Paroxetine, fluoxetine
МАО инхибитори (моноаминооксидазни)	Tranylcypromine, moclobemide, phenelzine
Кортикостероиди	Dexamethasone, prednisone, hydrocortisone, Betamethasone
Пептиди	ACTH, glucagon
Миорелаксанти	Succinylcholine, tubocurarine, atracurium

*Повечето сведения са за неселективните бета-блокери, но и селективните бета-блокери в големи дози могат да провокират криза, защото в такива дози се загубва бета-1-селективността им.

Таблица 3. Клинична находка при фамилните синдроми, включващи феохромоцитом/параганглиом

Множествена ендокринна неоплазия тип 2A	Медуларен карцином на щитовидната жлеза, първичен хиперпаратиреоидизъм, кожна лихен амилоидоза
Множествена ендокринна неоплазия тип 2B	Медуларен карцином на щитовидната жлеза, мукозни и кожни невроми, скелетни деформации (кифосколиоза или лордоза), хипермобилни („халтави") стави, миелинизирани нервни окончания на корнеята, интестинални ганглионевроми (болест на Hirschsprung)
Синдром на von Hippel-Lindau	Хемангиобластоми на централната нервна система, вкл. малкия мозък, мозъчния ствол и гръбначния мозък, ретинални ангиоми, бъбречен карцином, невроендокринен тумор или серозен кистаденом на панкреаса, папиларен кистаденом на епидидима и др.
Неврофиброматоза тип 1	Неврофиброми, множествени пигментации cafe-au-lait, ингвинални или аксиларни пигментации, ирисни хамартоми (нодули на Lish), макроцефалия, глиоми на централната нервна система, костни промени, когнитивен дефицит

Много лекарства могат да станат причина за *фалшиво положителни* резултати при изследване на плазмените и уринните метанефрини. Някои повлияват резултата, защото интерферират с използвания лабораторен метод – ацетаминофен (познат още като парацетамол), α-метилдопа, соталол, лабеталол, буспирон, сулфасалазин. Други повлияват фармакодинамиката на метанефрините и независимо от използвания лабораторен метод, са причина за фалшиво положителен резултат – трициклични антидепресанти, МАО инхибитори, симпатикомиметици, кокаин, феноксибензамин. Трети действат и по двата начина – леводопа. В ретроспективен анализ на резултатите на 1896 пациенти се установява, че фалшиво положителните резултати са чести – 19-21%. От друга страна, степента на повишаване на метанефрините може да бъде ориентир дали изследването е било диагностично. Така диагнозата се поставя успешно при 75% от пациентите с

феохромоцитом/параганглиом. Например рядкост е метанефрините и норметанефрините да са едновременно фалшиво повишени. Всъщност именно тази комбинация се намира при 50% от пациентите с феохромоцитом. Също така, над 3-кратно повишение над горната референтна граница, независимо дали е повишен само един от двата катехоламинови метаболита, е твърде суспектно и налага пристъпване към изобразяващи методи. Действителният проблем е да се разграничат тези ¼ от пациентите с феохромоцитом/параганглиом, които имат гранични резултати (леко повишени) от всички тези лица без тумор и подобни резултати. Често това се изяснява, след като на пациента се вземе отново кръв, като се осигури правилно вземане на пробата – пациентът е в легнало положение поне от 30 мин. Ако резултатите отново са повишени, се пристъпва към клонидинов тест. Клонидинът е алфа-2-адренорецепторен агонист, който инхибира отделянето на норепинефрин при пациентите без феохромоцитом/параганглиом, но не и при пациентите с автономна катехоламинова секреция от тумор.

Протокол за супресионен тест с клонидин

Медикаментите със симпатиколитична активност (бета-блокери) трябва да бъдат спрени поне 48 часа преди теста. Пациентът е в легнало положение. При артериално налягане < 110/60 mm Hg и при пациенти с хиповолемия тестът се отменя. В останалите случаи тестът започва, след като пациентът е лежал поне 20-30 мин. Взема се кръв от предварително канюлирана вена. Приемат се две таблетки Clonidine (300 mcg/70 kg телесно тегло). Преди и по време на теста се проследяват артериалното налягане и сърдечната честота. Три часа след приема на таблетките се взема кръв втори път. Всяка проба незабавно се поставя в лед. Изследват се плазмени норметанефрини. Ако плазмените норметанефрини на третия час са повишени и не са спаднали с повече от 40% спрямо изходните им нива, се касае за феохромоцитом/параганглиом.

Алтернативен подход, предложен от някои автори, е при съмнение за фалшиво положителен резултат от изследването на плазмените метанефрини, да се пристъпи към изследване на уринни фракционирани метанефрини в комбинация с

хромогранин в кръвта. При неубедително клинично съмнение би могло да се изчака и тестовете да се повторят след 6 месеца.

При биохимично доказан и визуализиран тумор се пристъпва към *подготовка за операция*. Тя е представена в табл. 4. Целта е поддържане на АН около 130/80 mm Hg, СЧ около 60-70 уд./мин в седнало положение, 70-80 уд./мин в изправено положение. Допълнителният прием на сол и течности може да се опита като предпазна мярка срещу ортостатична хипотония и следоперативна хипотония.

Таблица 4. Предоперативна подготовка при феохромоцитом/параганглиом

Лекарство	**Начало на приема**	**Начална доза**	**Крайна доза** (обикновено не се налагат по-високи дози)
Подготовка 1			
Phenoxybenzamine или Doxazosine	10-14 дена преди операцията 10-14 дена преди операцията	10 mg два пъти дневно 2 mg/дневно	1 mg/kg/ден 32 mg/ден
Подготовка 2			
Nifedipine или Amlodipine	Добавете към медикамента от подготовка 1, ако артериалното налягане все още е с недобър контрол	30 mg/ден 5 mg/ден	60 mg/ден 10 mg/ден
Подготовка 3			
Propranolol или Atenolol	След поне 3-4 дена прием на медикамент от подготовка 1	20 mg три пъти дневно 25 mg/ден	40 mg три пъти дневно 50 mg/ден

М. Ванкова