

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

ЛЕЧЕНИЕ НА СИНДРОМА НА CUSHING – ПРЕПОРЪКИ ЗА КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА НА ЕНДОКРИННОТО ДРУЖЕСТВО ОТ 2015 Г.

Nie man, K. L. et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. – J. Clin. Endocrinol. Metab., 100, 2015, № 8, 2807-2831.

Лечението на синдрома на Cushing има за цел нормализиране на кортизоловото ниво и действие. Това може да доведе до контролиране и на съпътстващите заболявания. Понякога се налага и включването на терапия, специфично насочена към тях (например антихипертензивна). Първо средство на лечение при синдрома на Cushing е оперативното отстраняване на лезията (независимо от локализацията ѝ). При неуспех случаят се преценява индивидуално – дали ще се продължи с повторна операция, медикаментозно лечение, лъчелечение или двустранна адреналектомия (при кортикотропните тумори на хипофизата), зависи от клиничните обстоятелства при всеки отделен случай, опита на клинициста в областта и наличните медицинските доказателства, на които да се опре решението му.

Препоръките в резюме

Пациентите с изявен синдром на Cushing подлежат на лечение, целящо нормализиране на кортизоловото ниво или на действието му върху кортизоловите рецептори и по този начин – повлияване на проявите на заболяването (1,+++). **При липса на сигурна диагноза не бива да се предприема лечение (1,+)**! Не се подкрепя и започването на лечение при пациенти с гранични стойности на хормоните от хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос и неубедителни за синдрома на Cushing признаци. Няма доказана полза от нормализиране на кортизола в тези случаи (2,+).

Съпътстващи (насочващи) състояния. При всички пациенти трябва да се търсят състояния, дължащи се на хиперкортизолемията – психиатрични отклонения, отклонения във въглехидратния толеранс или изявен захарен диабет, артериална хипертония, хипокалиемия, инфекции, дислипидемия, остеопороза, об-

ща отпадналост, венозен тромбоемболизъм. (Те могат да подскажат каква е основната диагноза.) Където е уместно, трябва да се предложи и лечение на тези съпътстващи заболявания. Поради склонността към вирусни и бактериални инфекции може да се препоръча профилактика – например ваксинация срещу грипен вирус, Herpes zoster и пневмококова инфекция (препоръката е базирана на клиничния опит, че тези пациенти имат отслабена имунна защита). Преди и след оперативни интервенции пациентите подлежат на профилактика на риска от венозен тромбоемболизъм (2, ++). Хиперкортизолизмът води до промяна във факторите на кръвосъсирването, която продължава 1 година след оперативно излекуване. Рискът от венозен тромбоемболизъм е повишен най-много през първите 4 седмици след операцията.

Оперативен подход. Първо средство на избор при лечението на синдрома на Cushing, дължащ се на аденом на хипофизата (болест на Cushing), ектопична туморна формация или тумор на надбъбречните жлези (аденом, карцином, билатерално заболяване), **е оперативното отстраняване на първичната лезия**. Изключение правят случаите, при които това не е възможно или не би довело до значимо повлияване на глюкокортикоидния излишък (1,++++).

При едностранен доброкачествен тумор на надбъбречната жлеза се извършва селективно отстраняване на лезията. Добре е хирургът да е специализиран в интервенции върху надбъбречните жлези (1,+++). Що се отнася до ектопичните форми на синдрома на Cushing, препоръчва се да се установи лезията, произвеждаща АСТН, и тя да се отстрани заедно с регионалните лимфни възли (1,++++). Болестта на Cushing също се лекува оперативно – със селективна резекция на аденома. И тук е важно хирургът да е тясноспециализиран. Препоръките не се различават при възрастни и при деца с болест на Кушинг (1,++++).

Болест на Кушинг. Дължи се на доброкачествен микроаденом (< 1 cm) на хипофизната жлеза. Аденомът е видим на магнитнорезонансна томография (МРТ) при 60% от възрастните и при 55% от децата с болест на Кушинг. Важно е да се помни обаче, че 10% от здравите лица имат инциденталом в хипофизата ≤ 6 mm, който е видим на МРТ, т.е. наличието на аденом не е достатъчно за потвърждаване на диагнозата! Също така при 12% от пациентите с ектопичен АСТН синдром се намира случайна лезия

в хипофизата. Затова при пациенти с АСТН-зависима форма на синдрома на Кушинг и лезия в хипофизата под 6 mm, от помощ би било канюлирането на sinus petrosus inferior за разграничаване на хипофизна от нехипофизна форма на болестта. Този метод не е достатъчно информативен, ако се използва за установяване от коя страна на хипофизата е аденомът – само 50% от хемихипофизектомиите, предприети на базата на резултата от този метод (търси се градиент > 1.4), са довели до излекуване. През първите **5-14 постоперативни дни** след транссфеноидалната аденомектомия няколко пъти се проследяват стойностите на **натрия** (1,++). **1-2 седмици след операцията** трябва също да се проследят **нивота на свободния тироксин (СТ4) и на пролактина**, като скрининг за новопоявил се явен хипопитуитаризъм (1,++). Хипонатриемия се появява при 5-10% от пациентите, обикновено между 5-и и 10-и постоперативен ден. По-често се наблюдава при менструиращи жени, ако по време на операцията жлезата е била манипулирана за по-продължително време. Безвкусният диабет е чест, но обикновено преходен. Определянето на нивото на СТ4 може да има диагностично значение най-малко 5-7 дена след операцията, както е плазменият полуживот на хормона. То се сравнява с изходното, преди операцията (ако има данни). Ако е спаднало значимо, вероятно е налице новопоявил се хипотиреоидизъм, свързан с интервенцията. Още на следващия ден след операцията може да се изследва пролактин – ниското ниво е белег в полза на хипопитуитаризъм. Самият хиперкортизолизъм може да бъде причина за потисната ендогенна продукция на някои хормони. Затова, дори диагнозата постоперативен хипопитуитаризъм да изглежда убедителна, след време трябва да се преоцени необходимостта от заместително лечение. Постоперативно контролна магнитнорезонансна томография се провежда след 1-3 месеца (препоръката е базирана на клиничен опит).

Кога се прибягва към двустранна адреналектомия? Двустранната адреналектомия е метод на избор при **билатералната макронодуларна адренокортикална хиперплазия (БМАХ)** и при **първична пигментна нодуларна надбъбречна болест** (1,++). Може да се предложи и медикаментозна терапия, която блокира абераантния рецептор, установен при БМАХ (2,++).

Проследяване на пациентите и продължаване на лечението. Какво ще последва след оперативното лечение зависи от това, дали при контролните изследвания ще се установи висок,

нисък или нормален кортизол. Подходът е индивидуален. Ако персистира явен хиперкортизолизъм, се налага продължаване на лечението (1,++++). На пръв поглед пациенти с нормализирани кортизолови нива могат да се окажат не напълно излекувани. Това може да се провери само със **серумен кортизол, взет късно вечерта**, или с **вечерен слюнчен кортизол** – търси се „изгладен“ кортизолов ритъм (1,++). Това се препоръчва и ако пациентът е приемал медикаментозна терапия, с която кортизолът се е нормализирал временно преди операцията. Препоръчва се да се проведат скринингови тестове за хиперкортизолизъм, ако пациентът се е лекувал по повод АСТН-зависим синдром на Cushing, с цел изключване на рецидив (1,+++).

След успешно оперативно излекуване, пациентите с данни за хипокортицизъм се нуждаят от заместително лечение с кортикостероиди. Те трябва да бъдат обучени за признаците на надбъбречна недостатъчност, както и как да увеличат дозата на кортизоновия препарат, който приемат (1,++++). При пациенти с една надбъбречна жлеза, могат да се направят опити за спиране на заместителното лечение, но само **след като се установи, че тя функционира нормално** – измерва се сутрешен серумен кортизол и/или се провежда стимулационен тест със синтетичен АСТН, или като трети вариант, при липса на контраиндикации, се прави тест с хипогликемия (1,+++). Според случая се прави оценка и на останалите ендокринни оси и се преценява необходимостта от допълнително заместително лечение (1,+++).

Пациентите с АСТН-зависима форма на Cushing, при които операцията не е била успешна или които са противопоказани за оперативни интервенции, могат да избират между няколко лечебни метода от втора линия – повторна транссфеноидална операция, лъчетерапия, медикаментозна терапия или двустранна адреналектомия. Решението се взема заедно с лекаря (2,++).

В случаите на скрита (окултна) продукция на АСТН или ектопична АСТН-зависима форма на Cushing с метастази, се предлага извършването на двустранна адреналектомия. Такава се обмисля и като животоспасяваща стъпка при много тежко протичащите АСТН-зависими форми на синдрома на Cushing, които са зле контролирани само с медикаменти (2,+++).

Ако бъде извършена двустранна адреналектомия при пациент с известна болест на Cushing, се проследява периодично нивото на

АСТН и се провеждат контролни магнитнорезонансни томографии на хипоталамо-хипофизната област с цел изключване на рецидив. Същото е валидно и при двустранната адреналектомия, извършена по повод на окултна ектопична АСТН секреция, тъй като в част от случаите се оказва, че секрецията е била от хипофизата (1,+++).

При непълен ефект от транссфеноидалната аденомектомия или данни за персистираща лезия на контролната МРТ, може да се предложи **повторна операция** (2,++). Друг вариант е да се пристъпи към лъчетерапия (2,++). Подходящи кандидати са тези пациенти, при които има опасения по отношение обема на тумора или инвазивната му природа (1,+++). **Необходимо условие за провеждане на лъчетерапия е пациентът да се поддава на медикаментозна терапия.** Тя ще бъде необходима в периода на очакване на ефекта от облъчването (1,+). На всеки 6 или 12 месеца трябва на чист фон (при спрени медикаменти) да се проследява уринен свободен кортизол или серумен кортизол, за да се установи проявил ли се е ефектът от лъчетерапията. Същите изследвания се провеждат и извън тези интервали, ако пациентът има новопоявили се симптоми на надбъбречна недостатъчност (1,+++).

Медикаментозна терапия. Терапия с инхибитори на стероидогенезата се препоръчва в следните случаи: при пациенти с болест на Cushing като средство от втора линия след транссфеноидална аденомектомия (могат да се комбинират с лъчелечение); като първо средство на избор при ектопична секреция на АСТН в случаите на окултна или метастатична болест; като адювантно лечение при адренокортикалния карцином (1,+++). **При пациенти с болест на Cushing, които имат противопоказания за оперативно лечение** или то е неуспешно, се препоръчва използването на **лекарства, насочени към хипофизата**, а не към стероидогенезата (2,+++), т.е. такива, които ще ограничат туморния растеж. При тези пациенти са подходящи и **лекарства от групата на глюкокортикоидните антагонисти**, ако са налице придружаващи заболявания като захарен диабет или нарушен глюкозен толеранс (2,+++). При пациентите с ектопична продукция на АСТН се препоръчва **таргетна терапия** (2,+).

Проследяване. Пациентите подлежат на доживотно лечение на придружаващите заболявания – артериална хипертония, остеопороза, психични нарушения. Доживот се налага периодично търсене на рецидив на синдрома на Cushing. Изключение правят

случаите на надбъбречен аденом с плътност при КТ изследване под 10 хънсфилдови единици, т.е. лезията е била доброкачествена, и е отстранена оперативно (1,+++). При тези пациенти остава да се контролират само придружаващите заболявания (2,++). Близките на пациента могат да бъдат обучени за признаците на излекуване, вкл. за признаците на хипокортицизъм (препоръка, базирана на опита). Ако лезията изходно е била с плътност над 10 хънсфилдови единици на компютърната томография или хистологията предполага карцином, проследяването включва и образни изследвания с цел изключване на рецидив на евентуално злокачествено заболяване (2,+). При диагностициран комплекс на Carney пациентите подлежат на доживотно проследяване за миксом, тестикуларни тумори, акромегалия, новообразувания на щитовидната жлеза и други характерни за синдрома находки (1,++++).

И накрая, Ендокринното дружество прави следната препоръка – при спешни, животозастрашаващи усложнения, свързани със синдрома на Cushing – инфекция, белодробен тромбоемболизъм, сърдечно-съдови усложнения или остра психоза, в рамките на 24-72 часа да се пристъпи към незабавно оперативно лечение на първопричината за хиперкортицизма. Допълнително се започва лечение и на съответните усложнения (антибиотик, антикоагулантна терапия и др.) (1,+++). Препоръката се отнася най-вече за пациентите с ектопичен АСТН синдром, въпреки че и при по-умерено повишаване на кортизола може да се изяви остра психоза, която пък е свързана с висок суициден риск и сама по себе си е спешно състояние. Други възможни усложнения, определящи състоянието като спешно, са остра сърдечна и белодробна недостатъчност, панкреатит, перфорация на червата с развитие на перитонит и т.н. При перфорация могат да липсват типичните симптоми – температура, треска, левкоцитоза, мускулна защита (дефанс), липса на перисталтика при аускултация.

Трябва да отбележим, че дадените препоръки се отнасят само до най-обичайните форми на клинично изявен синдром на Cushing. Те нямат за цел да бъдат подробно ръководство за поведение при всички възможни клинични ситуации, например при субклиничния и цикличния синдром на Cushing, при надбъбречния карцином и при други редки състояния, които могат да представляват по-сложно клинично предизвикателство. Например не е утвърден изборът на адреналектомия вместо хронично медикаментозно лечение на при-

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.