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**

соматотропин-секретиращ тумор (измерва се инсулиноподобен растежен фактор-1, IGF-1) и субклиничната форма на болестта на Cushing (измерва се плазмено ниво на аденокортикотропния хормон, ACTH). Макар и редки, тези тихи форми на хормонална свръхпродукция могат да причинят редица системни заболявания – да повишат риска от развитие на захарен диабет, остеопороза или артериална хипертония, а установени рано, те са напълно лечими (оперативното отстраняване е първо средство на избор) и затова търсенето им е оправдано. Що се отнася до хормононесекретиращите инциденталоми, решението за оперативно лечение е до известна степен индивидуално. Например, ако при контролната МРТ се установи нарастване на инциденталома с 1 mm, значение има колко бързо е станало и до какво би довело. Ако един интраселарно разположен микроаденом с размери 5 mm, нарасне с 1 mm, това може да не е клинично значимо, освен ако растежът му не е бърз – за 1-2 години. Ако един микроинциденталом отстои на 3 mm от хиазма оптикум и нарасне с 1 mm, това е индикация за операция, защото се повишава рискът от загуба на зрение. Относително показани за оперативно лечение са пациентите с новопоявил се хипопитуитаризъм, както и тези с упорито главоболие. Причините са липса на достатъчно доказателства и литературни данни, както и непредвидимост на резултата от операцията.

М. Ванкова

БРИТАНСКИ ПРЕПОРЪКИ ЗА ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ХИПОФИЗНА АПОПЛЕКСИЯ (В РЕЗЮМЕ)

Rajasekaran, S. et al. UK guidelines for the management of pituitary apoplexy. Pituitary Apoplexy Guidelines Development Group: May 2010. – Clinical Endocrinology, **74**, 2011, 9-20.

Класическата хипофизна апоплексия е спешно състояние. Това е клиничен синдром, характеризиращ се с остро появили се главоболие, повръщане, зрителни нарушения и промяна в съзнанието, причинени от кръвоизлив и/или инфаркт в хипофизната жлеза. Типично е внезапното начало на главоболието, като могат да се изявят и други неврологични синдроми, ако бъдат засегнати II, III, IV и VI черепномозъчен нерв.

Бързото заместване с hydrocortisone може да бъде животоспасяващо. Щом се подозира тази диагноза, пациентът трябва да бъде насочен към мултидисциплинарен екип, включващ неврохирург и ендокринолог. Сигурни показания за незабавно оперативно лечение имат само пациентите с прогресиращо влошаване на неврологичната симптоматика. В останалите случаи, които представляват голяма част от пациентите с хипофизна апоплексия, все още не е ясно дали консервативният, или оперативният подход дават по-добри крайни резултати.

Хипофизната апоплексия обичайно настъпва при пациенти с аденом на хипофизата, обичайно нефункциониращ макроаденом, който обаче не е известен до момента на инцидента. Всъщност така се откриват до 80% от хипофизните тумори. Повечето описани случаи са на мъже в 5-6-ата декада от живота (съотношение мъже:жени – 1,6:1,0). Симптомите се развиват за часове или дни. Асимптомни са около 25% от пациентите – т.нар. субклинична форма, която може да се открие при рутинно образно изследване или като странична находка при аутопсия. Клиничната картина при хипофизна апоплексия зависи от обема на кръвоизлива, отока и некрозата на тъканите. Симптомите са вследствие бързото увеличаване на интраселарното налягане. Най-ранният и насочващ симптом при близо 100% от пациентите е остро появило се силно главоболие. То обичайно е ретробулбарно, но също така може да бъде бифронтално или дифузно. Пациентите съобщават за гадене и повръщане. Симптомите зависят от посоката на компресия на околните тъкани. Латералното притискане на кавернозния синус води до очна пареза при 70% от пациентите. Най-често, в 50% от случаите, е засегнат очедвигателният нерв (III ч.м.н. – n. oculomotorius). Влошена зрителна острота и дефекти в периметрията, в частност битемпорална хемианопсия, се установяват при 75%. Причината е притискане на зрителния нерв и зрителната хиазма поради уголемяване на интраселарното съдържимо с изместване в посока нагоре. Екстравазацията на кръв или некротични тъкани към субарахноидалното пространство могат да причинят симптоми на менингизъм – фебрилитет, фотофобия, промени в съзнанието. Наподобяването на клиничните картини на други, по-чести състояния, като

субарахноидален кръвоизлив, бактериален менингит и мозъчен инсулт, затрудняват и забавят поставянето на правилната диагноза. Затова клиничното съмнение е много важно за насочване на диагностичния алгоритъм в правилната посока.

Преципитиращи фактори, които са провокирали хипофизна апоплексия, са описани при 40% от всички случаи. Най-честият е неконтролираната артериална хипертония – 26%. Ето защо при големите операции, включително аортокоронарен байпас, т.е. винаги при големи флуктуации в кръвното налягане, съществува риск от хипофизна апоплексия при пациентите с тумор на хипофизата. Остро настъпило главоболие след такава операция трябва да буди съмнение в тази посока. Динамичните функционални тестове с GnRH, TRH, CRH и инсулинова хипогликемия могат да са провокиращи фактори. Клиничната картина се разгръща до 88-ия час. Други провокиращи фактори могат да бъдат лечение с естрогени, антикоагулантна терапия, бременност, травма на главата, лъчетерапия в тази област, започване или спиране на лечение с допаминов агонист.

Преобладаващата част от пациентите с хипофизна апоплексия (около 80%) ще имат дефицит на един или повече преднохипофизни хормони. При повечето пациенти вероятността да е имало парциален хипопитуитаризъм още преди инцидента е голяма, защото в общия случай подлежащото заболяване е макроаденом. Най-критичен е дефицитът на адренокортикотропен хормон (ACTH). Той се установява при 70% от случаите на хипофизна апоплексия. Дефицит на тиреотропен хормон (TSH) и на гонадотропни хормони се намира съответно при 50% и 75% от пациентите. Хипонатриемия се регистрира при 40%, при някои поради синдром на неадекватната секреция на антидиуретичен хормон (SIADH), а при други – поради хипокортизолизъм. *Нисък серумен пролактин (PRL) при началната изява на острата симптоматика се установява при пациентите с най-високо интраселарно налягане. При тях прогнозата е по-неблагоприятна – вероятността за траен хипопитуитаризъм след хирургичната декомпресия, е голяма*. При около 50% от всички пациенти с хипофизна апоплексия е възможно частично или пълно *възстановяване на нарушените ендокринни функции*. В по-старите проучвания се твърдеше, че ако се избере хирургичният подход, този шанс е по-голям. По-

нови, ретроспективни проучвания, не установяват зависимост между лечебния подход – оперативен или консервативен, и изхода за пациента. Приблизително 80% от пациентите ще се нуждаят от някакво хормонозаместително лечение след апоплексията.

По отношение на образната диагностика, както често се случва, особено в условията на спешност, теорията се оказва различна от практиката. Известно е, че метод на избор при визуализиране на хипоталамохипофизната област е МРТ. Тя най-успешно ще разграничи аневризма от хипофизна апоплексия. Точна диагноза се поставя при 90% от пациентите. За сравнение, с компютърна томография (КТ) правилна диагноза се поставя само при 21-28% от пациентите с хипофизна апоплексия, въпреки че селарно разположен тумор се визуализира при 80% от изследваните. При влошаване на зрението образното изследване трябва да се направи по спешност. В тези случаи КТ е по-достъпният метод.

При хемодинамично нестабилни пациенти с подозиран вторичен хипокортицизъм (2/3 от всички пациенти с хипофизна апоплексия имат хипокортицизъм), след вземане на кръв за изследване на *случаен серумен кортизол, FT4 и TSH*, се прилага венозно hydrocortisone, първото вливане болусно 100-200 mg, след което се продължава с непрекъсната интравенозна инфузия с 2-4 mg на час или с 50-100 mg на 6 часа. Вторият подход е по-слабо препоръчван от авторите, защото голяма част от медикамента ще се отдели с урината (поради насищане на кортизол-свързващия глобулин остатъкът от медикамента няма да е фармакологично активен). След преодоляване на острия момент се преминава към перорален hydrocortisone (след отшумяване на гаденето и повръщането), като дозата бързо се намалява до поддържащата 20-30 mg на ден, обикновено разделени в три приема. Хипофизният резерв се проверява след 2-3 месеца – изследва се АСТН, правят се динамични тестове. При липса на перорални форми hydrocortisone, се избира еквивалент. Dexamethasone *не е подходящ за хормонозаместително лечение*. Той обаче може да бъде използван за намаляване на отока, в случай че е избран консервативният подход за лечение при хипофизна апоплексия. Ако няма индикации за оперативна намеса, вероятността тя да се

наложи, след като е започнато консервативно лечение, е малка. При липса на подобрение след 1 седмица на кортикостероидно лечение пристъпването към операция може да подобри прогнозата за пациента.

Непосредствено след операцията преходен безвкусен диабет се наблюдава при 16% от пациентите. Проследява се и за други възможни постоперативни усложнения – хипокортицизъм, влошаване на зрението, изтичане на цереброспинална течност, менингит. В първите няколко дена след операцията се оценява хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос. Тестът със Synacthen не е информативен в този период. Изследва се сутрешен серумен кортизол в 9.00 ч. Резултатът трябва да се интерпретира внимателно при жени, приемали естроген-съдържащи хормонални препарати < 6 седмици преди операцията. В табл. 1 е представено какво да е лечението според стойността на сутрешния кортизол след операцията.

Таблица 1. Постоперативно заместване с hydrocortisone при пациенти без болест на Cushing

9.00 ч серумен кортизол	**Действие**
> 550 nmol/l	Не се налага заместване с hydrocortisone
400-550 nmol/l	Hydrocortisone само по време на тежки заболявания или стрес
< 400 nmol/l	Налага се редовен прием на орален hydrocortisone

Тиреоидната функция може да е нормална в непосредствения постоперативен период, затова тя трябва да се преоцени след 4-8 седмици. Еутиреоидният „sick" синдром при тежки заболявания (синдром на ниския Т3) може да затрудни значително интерпретацията на биохимичните резултати.

В дългосрочен план около 60-80% от пациентите ще имат необходимост от заместване с кортикостероиден препарат, 50-60% – с тиреоидни хормони, 10-25% – с desmopressin, а 60-80% от мъжете – с тестостеронов препарат. Дефицит на растежен хормон се установява при почти всички пациенти, но рядко се назначава заместително лечение.

Препоръките в резюме

1. Клинична оценка

– За диагнозата хипофизна апоплексия трябва да се мисли при всички пациенти с остро появило се главоболие, със или без признаци на неврологични или зрителни нарушения.

– На всички пациенти с установен тумор на хипофизата трябва да бъде предоставяна подробна информация какво да очакват при хипофизна апоплексия, както и кои са факторите, които могат да я потенцират. Тези пациенти трябва да бъдат наблюдавани за поява на признаци и симптоми на хипофизна апоплексия по време на стимулационни функционални тестове за оценка на хипофизния хормонален резерв, при започване на антикоагулантно лечение и при големи операции, например аортокоронарен байпас.

– При наличие на насочваща симптоматика първоначалната оценка включва подробна анамнеза с акцент върху симптомите на хипопитуитаризъм (например данни за хипогонадизъм). При физикалния преглед трябва да се оценят неврологичен и очен статус. На клинично стабилните пациенти се извършва периметрия, в оптималния случай до 24 часа от поставяне на работната диагноза. При хемодинамично нестабилните пациенти, освен стандартните реанимационни мерки, *след като е взета кръв за случаен серумен кортизол, FT4 и TSH,* се прилага венозно hydrocortisone.

2. Лабораторни и образни изследвания

– При всички пациенти със съмнение за хипофизна апоплексия трябва да се изследват *спешно* електролити, бъбречна функция, чернодробна функция, коагулация, пълна кръвна картина, случаен серумен кортизол, пролактин (PRL), свободен тироксин (FT4), тиреотропен хормон (TSH), инсулиноподобен растежен фактор 1 (IGF1), растежен хормон (GH), лутеинизиращ хормон (LH), фоликулостимулиращ хормон (FSH), тестостерон при мъжете и естрадиол при жените.

– По спешност се провежда МРТ на хипоталамо-хипофизна област за потвърждаване на диагнозата. При противопоказания за МРТ или невъзможен достъп до такова изследване се прави КТ на хипофиза. Резултатът от образното изследване трябва да бъде ясно обяснен на пациента.

3. Поведение – лечебни мерки

– Поведението при пациенти с хипофизна апоплексия включва оценка на баланса на течностите и електролитния баланс, заместване с кортикостероиди и осигуряване на хемодинамична стабилност на болния. При хемодинамично нестабилни пациенти се започва незабавно емпирично лечение с венозни кортикостероиди – първите 100-200 mg hydrocortisone се вливат bolus, след което се продължава с венозна инфузия на 2-4 mg на час или интрамускулно инжектиране на 50-100 mg hydrocortisone на 6 часа. Кръвта за биохимични и хормонални изследвания следва да е взета преди това.

– *Индикациите за започване на незабавно емпирично кортикостероидно лечение при пациенти с хипофизна апоплексия включват:* 1) хемодинамична нестабилност; 2) промяна в съзнанието; 3) намалена зрителна острота; 4) силно стеснени зрителни полета. Пациентите, които не отговарят на тези критерии, могат да бъдат обсъдени за лечение с кортикостероиди, ако серумният кортизол в 9.00 часа сутринта е под 550 nmol/l.

– При хемодинамично стабилни пациенти се пристъпва към детайлни изследвания за оценка на зрителната острота, зрителните полета (периметрия) и функцията на очедвигателните нерви (търси се пареза).

3.1. Индикации за консервативно лечение

– Пациентите с хипофизна апоплексия, които имат леки неврологични или очни прояви и са стабилни хемодинамично, и тези, които са напълно безсимптомни, могат да бъдат оставени под наблюдение и лекувани консервативно. Ако очният преглед свидетелства за отклонения в периметрията или намалена зрителна острота, същите изследвания трябва да бъдат повтаряни всеки ден, докато се установи ясна тенденция към подобрение. Пациентите в тежко общо състояние трябва да бъдат оценявани от невролог на всеки час. При динамика в находката от неврологичния статус се прави ново междуекипно обсъждане за пристъпване към оперативно лечение. При стабилни пациенти неврологичната оценка може да се прави на по-големи времеви интервали през 4-6 часа. Ежедневно се

изследват електролити в кръвта и бъбречната функция. Правят се и специализирани ендокринни тестове.

3.2. Индикации за оперативно лечение

– Показани за оперативно лечение са пациентите с тежка неврологична или очна симптоматика – силно намалена зрителна острота, значително и трайно стеснение на зрителните полета или прогресиращо влошаване на периметрията, прогресия на количествените промени в съзнанието. При липса на промени в периметрията и зрителната острота, *очната пареза, дължаща се на засягане на III, IV или VI черепномозъчен нерв, не е самостоятелна индикация за спешна операция*. Тя ще се подобри на фона на консервативното лечение в следващите няколко дни или седмици. При вземане на решение за операция препоръчително е тя да се извърши от опитен неврохирург, а не от дежурния екип, освен в случаите на спешност. Оптималният момент за оперативно лечение е в рамките на 7 дена от поява на симптомите.

– При пациентите, при които е започнато консервативно лечение и се установи влошаване на неврологичната или зрителната симптоматика, се извършват по спешност нови образни изследвания и се преценява необходимостта от оперативна намеса, целяща декомпресия (вкл. поставяне на външен вентрикулен шънт при хидроцефалия).

4. Въпроси, възникващи в практиката

– Къде трябва да бъдат лекувани пациентите с хипофизна апоплексия?

След като диагнозата е доказана и пациентът е стабилизиран, той трябва да бъде насочен към специализирано звено по район, където да има достъп до мултидисциплинарен екип и експертна оценка от ендокринолог, неврохирург и офталмолог. Трябва да е осигурен достъп до отделение по неврохирургия в случай на необходимост от оперативна намеса.

– Консервативен или оперативен подход?

Пациентите трябва първо да бъдат стабилизирани и при индикации – заместени с кортикостероиди. Решението дали да се пристъпи към оперативно лечение се взема екипно от

неврохирург, ендокринолог и офталмолог. Ако е възможно, на пациента трябва да бъде обяснена причината за това решение и той да даде своето писмено информирано съгласие.

5. Постоперативни грижи

5.1. Ранен постоперативен период

– Постоперативно пациентите се преоценяват на всеки час. Проследява се балансът на течности. Следи се за поява на признаци на безвкусен диабет, както и на други възможни усложнения – изтичане на цереброспинална течност, загуба на зрение, менингит, вторична надбъбречна недостатъчност. *Ежедневно* се изследват ПКК, серумна урея, серумен креатинин, електролити в кръвта, плазмен и уринен осмолалитет. При клинично съмнение може да се наложи и по-честото им проследяване.

– Ендокринна оценка:

А) При неизвестен или адекватен кортикостероиден резерв предоперативно: изследва се сутрешен серумен кортизол в 9.00 ч на 2-рия и 3-тия постоперативен ден. *Ако вече е започнато заместване с hydrocortisone, вечерната доза се пропуска и серумният кортизол се изследва на следващата сутрин*.

Б) При доказан кортикостероиден дефицит предоперативно: продължава се лечението с *hydrocortisone* и постепенно се преминава към по-ниската поддържаща доза. *Пациентите се проследяват отново след 4-8 седмици за преценяване необходимостта от продължаване на заместителното лечение*. На 3-ти или 4-ти постоперативен ден се изследват TSH и FT4. При данни за вторичен хипотиреоидизъм се започва заместително лечение. При нормални хормонални резултати, TSH и FT4 се изследват отново след 4-8 седмици.

– Офталмологична оценка: При леглото на пациента в рамките на 48 часа след операцията се оценяват зрителна острота, зрителни полета, очедвигателна функция. Планира се периметрия. В случай на внезапно постоперативно влошаване на зрителната острота или стеснение на зрителните полета, се налага спешна МРТ и преоценка от неврохирург.

5.2. Късен постоперативен период и проследяване

– 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.