

Федеральное государственная бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет им.проф.В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Реферат:

«Феохромоцитомы. Диагностический алгоритм»

Выполнила: ординатор 2-го года
специальности «Эндокринология»
Алюкова Светлана Сергеевна
Проверила: к.м.н., доцент кафедры
госпитальной терапии и
иммунологии с курсом ПО
Дудина Маргарита Андреевна

Красноярск, 2023 г

Оглавление

Актуальность.....	3
Алгоритм диагностики:.....	4
Выявление пациента с возможным наличием феохромоцитомы	4
Проведение диагностических тестов:.....	5
Топическая диагностика.	6
Определение показаний и возможности хирургического лечения.....	7
Предоперационная подготовка:	7
Оперативное лечение.	8
Феохромоцитома в рамках генетических синдромов.	9
Список литературы.....	11

Актуальность.

Феохромоцитома и параганглиома (внемозгочечниковая локализация) – редкие нейроэндокринные опухоли, происходящие из хромоафинных клеток вегетативной нервной системы, продуцирующие катехоламины (адреналин, норадреналин и дофамин).

Феохромоцитома - это опухоль мозгового слоя надпочечника, состоящая из хромоафинных клеток, продуцирующая катехоламины.

Параганглиома – это опухоль, состоящая из внемозгочечниковой хромоафинной ткани симпатических паравертебральных ганглиев грудной клетки, брюшной полости и таза.

Мозговой слой надпочечника является одним из крупных параганглиев, поэтому надпочечниковые феохромоцитомы являются частным случаем параганглиомы. Параганглиомы могут развиваться в парасимпатических ганглиях шеи и основания черепа вдоль языкоглоточного и блуждающего нервов, они не продуцируют катехоламины.

Примерно 80-85% опухолей хромоафинной ткани являются феохромоцитомой, в то время как 15-20% - параганглиомой

Чаще всего встречаются опухоли с надпочечниковой локализацией, а именно в мозговом слое надпочечников. Преимущественно односторонние, чаще доброкачественные. Возникают в любом возрасте, но чаще после 40-50 лет. В большинстве случаев, феохромоцитома - спорадическое заболевание, однако могут быть и в рамках наследственных синдромов (например, МЭН2, Синдром фон Гиппеля-Линдау, Нейрофиброматоз I типа).

Распространенность ФХЦ/ПГ среди пациентов с гипертензией составляет 0,2-0,6%. ФХЦ/ПГ может не диагностироваться при жизни. По данным аутопсии ФХЦ/ПГ выявляется у 0,05-0,1% пациентов. Примерно у 5% пациентов с инциденталомой надпочечника, обнаруженной во время анатомического вскрытия, диагностировали феохромоцитому.

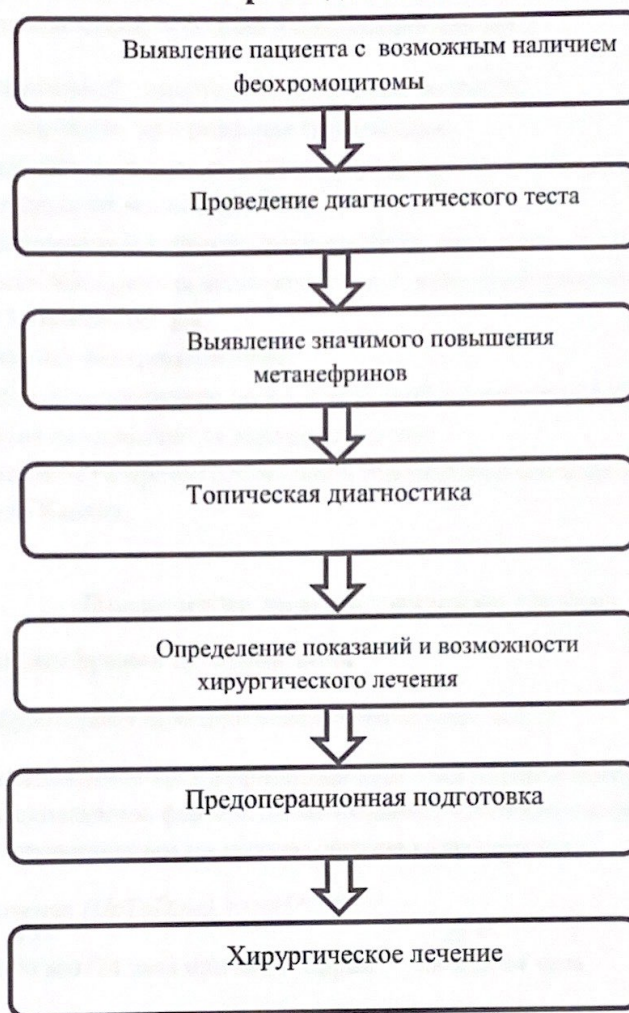
У детей с гипертензией распространенность ФХЦ/ПГ выше - около 1,7%. По меньшей мере, у трети пациентов с ФХЦ/ПГ причиной заболевания является наследственная мутация. У пациентов с наследственным синдромом, ассоциированным с ФХЦ/ПГ, фенотипическая пенетрантность опухоли составляет 50% случаев, которая отличается мультифокальным ростом и более ранним возрастом манифестации, чем у пациентов со спорадической феохромоцитомой .

Известно, что ФХЦ/ПГ в большинстве случаев вырабатывает в больших количествах катехоламины и отсутствие лечения может привести к сердечно-сосудистым и церебральным катастрофам, вплоть до смертельного исхода. Со временем увеличивающаяся в размерах опухоль может вызвать компрессионный синдром. Выявление ФХЦ/ПГ в рамках наследственных синдромов может быть поводом для своевременной диагностики и лечения других членов семьи пробанда.

Распространенность злокачественной феохромоцитомы составляет 10-17%.

Злокачественность феохромоцитомы определяют не по обычным морфологическим и иммуногистохимическим критериям, а по наличию метастазов в нехромоафинной ткани. Следовательно, не смотря на то, что данное заболевание является относительно редким, практикующему эндокринологу необходимо обладать навыками диагностики и своевременного выявления феохромоцитом/параганглиом.

Алгоритм диагностики:



Выявление пациента с возможным наличием феохромоцитомы

Наиболее важным этапом диагностики ФХЦ/ПГ - своевременно распознать признаки, симптомы и другие проявления заболевания, которые могут указывать на необходимость лабораторного обследования.

Проявления феохромоцитомы:

- Постоянная или пароксизмальная гипертензия
- Классическая триада: эпизодическая головная боль потливость, тахикардия
- Симптомы имеют место быть не у всех пациентов (иногда протекает бессимптомно, выявляется в рамках случайного обследования/при аутопсии)

Показания для диагностики феохромоцитомы:

Так как феохромоцитома является не самой частой причиной эндокринной артериальной гипертензии, в реальной клинической практике с ней встречаются не так часто, как

например с первичным гиперальдостеронизмом. Тем не менее, необходимо проводить исключение этого заболевания, особенно в следующих случаях:

- развитие артериальной гипертензии в молодом возрасте;
- плохо контролируемая артериальная гипертензия;
- при возникновении эпизодов повышения артериального давления выше 200 мм. рт. ст., плохо купируемое медикаментозно;
- эпизоды с классической триадой: головная боль, потливость и тахикардия;
- множественная эндокринная неоплазия типа 2, нейрофиброматоз типа 1 или болезнь фон Гиппеля-Линдау;
- семейный анамнез феохромоцитомы;
- инциденталомы надпочечников по КТ с нативной плотностью >10 HU;
- идиопатическая дилатационная кардиомиопатия;
- наличие в анамнезе гастроинтестинальной стромальной опухоли или хондром легких (триада Карни).

Проведение диагностических тестов:

• Определение метанефринов суточной мочи

Данный метод в амбулаторной практике используются чаще всего.

Метанефрины вырабатываются хромоаффинными клетками надпочечников или опухоли метилированием катехоламинов ферментом катехоламин-Ометилтрансферазой, который также является непосредственным продуктом синтеза катехоламинов

Пороговые значения (UpToDate) $n = 200 \text{ мкг}/24 \text{ ч}$

$n \times 3$
-норметанефрин $< 900 \text{ мкг}/24 \text{ часа}$ или метанефрин $< 400 \text{ мкг}/24 \text{ часа}$ *$n \times 2$*

• Метанефрины крови.

Определяются в положении лежа через 30 мин после установки внутривенной канюли)

Так как существуют особенности выполнения данного диагностического теста, в настоящий момент нет единого мнения о референсных значениях метаболитов катехоламинов в плазме крови, поэтому данный диагностический тест используется реже.

Пороговые значения (UpToDate)

- если соблюдена техника забора (положение лежа, через 30 мин после установки внутривенной канюли:

метанефрин $< 0,3 \text{ нмоль}/\text{л}$ и/или норметанефрин $< 0,66 \text{ нмоль}/\text{л}$

- если забор крови выполнен после венепункции сидячего пациента:

метанефрин $< 0,5 \text{ нмоль}/\text{л}$ и/или норметанефрин $< 0,9 \text{ нмоль}/\text{л}$

В случае получения первично нормального результата диагностического теста у пациента с кризовым течением артериальной гипертензии, когда сохраняется вероятность наличия феохромоцитомы, допустимо определение метанефринов и норметанефринов на фоне криза.

Причины ложноположительных результатов определения метанефринов:

- *Использование лекарственных препаратов*
 - Трициклические антидепрессанты
 - Леводопа
 - Препараты, содержащие агонисты адренергических рецепторов (например, деконгестанты)
 - Амфетамины
 - Буспирон и большинство психоактивных веществ
 - Прохлорперазин
 - Резерпин
 - Этиловый спирт
- *Клинические особенности*
 - Любое серьезное заболевание, требующее госпитализации, инсульт, инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность, обструктивное апноэ во сне

В случае выявления значимого повышения метанефринов, необходимо приступить к следующему этапу диагностики.

Топическая диагностика.

Чаще встречается надпочечниковая локализация, однако встречаются и вненадпочечниковые образования (параганглиома)

Первая линия топической диагностики – КТ или МРТ органов брюшной полости (при наличии противопоказаний к КТ).

По данным КТ ФХЦ/ПГ может быть гомогенной или гетерогенной, солидной или кистозной структуры, с участками некроза и с кальцинатами. 87-100% ФХЦ/ПГ имеют нативную плотность более 10 HU, процент «вымывания» (washout) может составлять более 60 через 15 минут. При показателях менее 10 HU вероятность феохромоцитомы крайне мала.

Однако не всегда при лабораторно подтвержденном повышении уровня катехоламинов и их метаболитов удается визуализировать образование в области надпочечников. В таком случае необходимо исключение вненадпочечникового образования (параганглиомы). *либо если в метанефринах в серой доле - сцинти*

В такой ситуации используют дополнительные методы исследования (вторая линия диагностики) – ПЭТ с GA 68, DOTATATE, ФДГ-ПЭТ (ПЭТ с фтордезоксиглюкозой), сцинтиграфия с МИБГ (метайодензилгуанидином). Данные исследования не являются рутинными, производятся в специализированных центрах. Однако при злокачественных

феохромацитомах и параганглиомах, дополнительные методы диагностики позволяют визуализировать метастазы в костях и паренхиматозных органах.

Нерекомендуемые методы исследования:

- Селективный забор крови из надпочечников вен

В случае феохромоцитомы нет необходимости определять сторону поражения, как при первичном гиперальдостеронизме

- Биопсия образования надпочечников

Вследствие высокой вероятности провоцирования неконтролируемого выброса катехоламинов в кровотоки, что может привести к возникновению гипертонического криза (значительное повышение АД, потеря сознания, вплоть до летального исхода)

особые меры предосторожности при сборе мазков из надпочечников; после или до операции на талии; артериальная гипертензия, как ни странно (происходит в момент операции) - требует тщательного наблюдения (целевая - кривая для анализа)

Определение показаний и возможности хирургического лечения.

Лабораторно подтвержденное повышение уровня метаболитов катехоламинов, визуализация образования являются показанием к проведению лечения. Хирургическое лечение в случае феохромоцитомы и параганглиомы является методом выбора.

Предоперационная подготовка:

Для предотвращения кризового повышения артериального давления во время оперативного лечения, необходима предоперационная подготовка.

- подготовка α -адреноблокаторами

Основная задача предоперационной подготовки заключается в блокировании адренорецепторов, на которые может воздействовать повышенный уровень катехоламинов. В первую очередь, это альфа-адренорецепторы.

Используются альфа-адреноблокаторы, например, доксазозин, с постепенной титрацией дозы до нормализации уровня артериального давления и до достижения адекватной альфа-блокады.

Назначение альфа-адреноблокаторов рекомендовано не менее чем за 7 дней до операции. На практике длительность терапии больше

Препарат	Начало применения	Начальная дозировка	Максимальная дозировка
Препараты 1 линии: Доксазозин	10-14 дней до операции	2 мг/сутки	32 мг/сутки
Препараты 2 линии: Нифедипин или Амлодипин	Добавляется к препаратам 1 линии при необходимости	30 мг/сутки 5 мг/сутки	60 мг/сутки 10 мг/сутки
Препараты 3 линии: Пропранолол или Атенолол	Мин. через 3 дня после назначения препаратов 1 линии	20 мг 3 раза в сутки 25 мг/сутки	40 мг 3 раза в сутки 50 мг/сутки

Критерии эффективности предоперационной подготовки α -адреноблокаторами:

1
а

1. нормализация уровня артериального давления,
 2. достижение целевой частоты сердечных сокращений,
 3. ликвидация индуцированного избытком катехоламинов гиповолемического синдрома
- **Избегать использования следующих лекарственных препаратов:**
 - ❖ бета-блокаторов без адекватной альфа-блокады,
 - ❖ глюкагона,
 - ❖ гистамина,
 - ❖ метоклопрамида,
 - ❖ высоких доз глюкокортикостероидов.
 - **Высокосолевая диета (более 5г/сут)** для профилактики ортостатической гипотензии
 - **Использование бета-блокаторов только после достижения адекватной альфа-блокады** *кардисептин и вилор (бисапрол, метопролол)*
 - Для обеспечения нормальных значений артериального давления на этапе предоперационной подготовки, рекомендовано использование блокаторов кальциевых каналов

Оперативное лечение.

При одностороннем поражении и надпочечниковой локализации - минимально инвазивная адреналэктомия;

Для больших (более 8 см) и инвазивных опухолей предпочтителен открытый доступ во избежание повреждения капсулы опухоли и ее диссеминирования;

У пациентов с семейными формами феохромоцитомы может быть рассмотрена частичная адреналэктомия;

При МЭН-2 и размерах опухоли более 2 см метод выбора – двусторонняя полная адреналэктомия

При злокачественных феохромоцитомах/параганглиомах пациенту эндокринологом подбирается адекватная гипотензивная терапия, непосредственно для лечения новообразования пациент направляется к онкологу.

Феохромоцитома в рамках генетических синдромов.

Генетическое тестирование следует рассмотреть у всех пациентов с феохромоцитомой и параганглиомой, так как до 40% случаев возникают в рамках генетических синдромов. Обычно генетическое тестирование проводится в послеоперационном периоде. В некоторых ситуациях обследуются и родственники первой линии родства.

Множественная эндокринная неоплазия типа 2

RET

Скрининг на феохромоцитому обязателен для всех пациентов с МЭН2.

Феохромоцитома встречается у 40–50% людей в пределах родственной группы МЭН 2А. В отличие от спорадической феохромоцитомы, разнообразие опухолей при МЭН 2А среди членов семьи начинается с гиперплазии мозгового слоя надпочечников и характеризуется мультицентрическим ростом; в более половины случаев опухоли развиваются с обеих сторон. Вненадпочечниковые феохромоцитомы наблюдаются редко. Феохромоцитомы почти всегда доброкачественны, но некоторые из них склонны к локальному рецидивированию, а также на них приходится значительная заболеваемость и смертность.

Феохромоцитомы при МЭН 2А (и МЭН 2В) обычно продуцируют адреналин непропорционально количеству норадреналина, что отличает их от спорадических опухолей.

Частым проявлением являются гипертензивные кризы. Артериальная гипертония у больных с феохромоцитомой в рамках синдрома МЭН 2А (снова в отличие от спорадических случаев) чаще бывает пароксизмальной, чем постоянной. У больных могут отмечаться приступы сердцебиений, тревожных состояний, головных болей или потливости, но во многих случаях симптомы отсутствуют.

При обнаружении феохромоцитомы ее следует удалить до тиреоидэктомии

Синдром фон Гиппеля-Линдау *VHL для мимикрирует*

Аутосомно-доминантный синдром, проявляющийся множеством различных доброкачественных и злокачественных опухолей

Может включать феохромоцитому, параганглиому (средостения, брюшной полости, таза, шеи и основания черепа), гемангиобластому (с вовлечением мозжечка, спинного мозга или ствола головного мозга), ангиому сетчатки, светлоклеточный почечно-клеточный рак, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, серозные цистаденомы поджелудочной железы и папиллярные цистаденомы придатка яичка

Феохромоцитомы, как правило, наблюдаются у более молодых пациентов, часто бывают двусторонними или с экстраадренальной локализацией. Ежегодную оценку метанефринов в плазме следует начинать с детского возраста

Нейрофиброматоз 1 типа

Нейрофиброматоз I типа (НФ1 или болезнь фон Реклингхаузена), развивается у 1 из 2 500–3 000 человек. Он проявляется в виде неврологических и кожных симптомов, а иногда поражает мягкие ткани или кости. Ген НФ1 локализуется на длинном плече 17 хромосомы (17q11.2) и кодирует синтез нейрофибромина; было идентифицировано > 1 000 мутаций. Несмотря на то, что это аутосомно-доминантное заболевание, 20–50% случаев вызваны мутациями *de novo* в половых клетках.

Наиболее характерные клинические симптомы:

- нейрофибромы,
- множественные пятна цвета кофе с молоком,
- гамартомы радужки (узелки Лиша),
- костные аномалии,
- глиомы центральной нервной системы,
- феохромоцитомы и параганглиомы,
- макроцефалия и когнитивные нарушения.

Примерно у 3% пациентов развиваются опухоли, секретирующие катехоламины.

Список литературы

1. Эндокринология: учебник. - 3-е изд., перераб. и доп. / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев. - М. : Литтерра, 2022. - 416 с.
2. Внутренние болезни: учебное пособие для вузов / М. В. Малишевский, Э. А. Кашуба, Э. А. Ортенберг [и др.] ; под ред. М. В. Малишевского. - Ростов-на-Дону : Феникс , 2022 - Изд. 4-е, перераб. и доп. – 983с.
3. Клинические лекции по детской эндокринологии / Кравец Е.Б. 4-е изд., перераб. и доп: «Тандем-Арт» 2020г.- 364 с.
4. Клинические рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов по диагностике и лечению феохромоцитомы у взрослых, Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Кузнецов Н.С. Бельцевич Д.Г., Юкина М.Ю.
5. Клинические рекомендации по Феохромоцитоме и Параганглиоме Международного эндокринологического общества (The Endocrine Society) 2014 года

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-
Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЦЕНЗИЯ НА РЕФЕРАТ

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО


Рецензия к.м.п., доцента кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО,
Дудиной Маргариты Андреевны на реферат ординатора 2 года обучения по специальности
«Эндокринология», Алюковой Светланы Сергеевны по теме « Феохромоцитома.
Диагностический алгоритм»

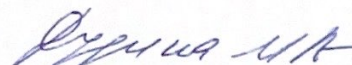
Основные оценочные критерии

№	Оценочный критерий	положительный/отрицательный
1.	Структурированность	+
2.	Актуальность	+
3.	Соответствие текста реферата его теме	+
4.	Владение терминологией	+
5.	Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6.	Логичность доказательной базы	+
7.	Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8.	Источники литературы (не старше 5 лет)	+
9.	Наличие общего вывода по теме	+
10.	Итоговая оценка (оценка по пятибалльной шкале)	5


Дата: 12 » 12 2023 год

Подпись рецензента


(подпись)


(ФИО рецензента)

Подпись ординатора


(подпись)


(ФИО ординатора)