

В.И. ЦЕЛУЙКО, д. мед. н., профессор; Н.Е. МИЩУК, к. мед. н.

/Харьковская медицинская академия последипломного образования/

Феохромоцитома (часть 1)*

Феохромоцитома – это опухоль из хромаффинной ткани, продуцирующая катехоламины (адреналин, норадреналин, дофамин), с клиническими проявлениями в виде артериальной гипертензии (АГ) различной степени и многообразных метаболических нарушений. Благодаря разнообразию симптомов, напоминающих проявления более чем 100 других заболеваний (сердца, нервной системы, пищевого канала, почек), феохромоцитому называют «великим имитатором» в медицине. Поэтому первый шаг в выявлении феохромоцитомы – вспомнить об этом редком заболевании с тем, чтобы затем его подтвердить [10].

Терминология, эмбриогенез, патанатомия и патофизиология

Феохромоцитома является нейроэндокринной опухолью, что обусловлено единым происхождением диффузной симпатической нервной системы, симпатических паравертебральных ганглиев и мозгового вещества надпочечников из нейроэктодермальных клеток в период эмбриогенеза [1].

Чаще всего (85% случаев) феохромоцитома локализуется в мозговом веществе надпочечников, но у 15% больных опухоль расположена вне надпочечников (экстраадренально), преимущественно в проекции грудных и брюшных симпатических стволов – параганглиома. Внеадренальные феохромоцитомы могут локализоваться также в брюшной полости по ходу крупных

сосудов – парааортально от диафрагмы до нижних полюсов почек. Очень редко внеадренальные феохромоцитомы могут находиться в перикарде, мочевом пузыре, простате, яичниках, поджелудочной железе, в области головы и шеи, спинномозговом канале; описаны хромаффинномы внутреннего уха.

Около 10% пациентов имеют феохромоцитомы двусторонней локализации. Как правило, феохромоцитома – опухоль доброкачественная, однако приблизительно в 10% случаев отмечается злокачественное перерождение с возможностью метастазирования. Феохромоцитома может значительно варьировать в размерах – от 1 до 20 см в диаметре, масса колеблется от 1 до 100 г, в редких случаях – до нескольких килограмм. Как правило, не отмечается связи между размерами опухоли и уровнем гормональной активности.

Случаи феохромоцитомы могут быть спорадическими (чаще) или наследственно-обусловленными. Семейная предрасположенность к развитию феохромоцитом наблюдается у пациентов с синдромами Гиппеля–Линдау (von Hippel Lindau, VHL), множественной эндокринной неоплазией II типа (MEN-II) и нейрофиброматозом I типа (NF-I, болезнь Реклингхаузена). Так, у больных с нейрофиброматозом I типа феохромоцитома развивается приблизительно в 1% случаев, а при наличии АГ частота выявления опухоли у этих пациентов достигает 20–50%. После того как было установлено значение зародышевых мутаций гена сукцинатдегидрогеназы в развитии семейных параганглиом, стало очевидно, что до 30% всех феохромоцитом – генетически детерминированы. В настоящее время известно 10 генов, мутации которых предрасполагают к развитию феохромоцитом/параганглиом [5].

Патогенез феохромоцитомы неразрывно связан с патофизиологическими эффектами гиперпродукции катехоламинов. Избыточная стимуляция всех типов адренорецепторов определяет гемодинамические и метаболические проявления заболевания с преобладанием, как правило, сердечно-сосудистых изменений. Полиморфизм клинических проявлений феохромоцитомы отчасти связан с продукцией опухолью разных катехоламинов в различном соотношении. Приблизительно в 2/3 случаев феохромоцитома секретирует адреналин и норадреналин, в 1/3 – только норадреналин. Некоторые феохромоцитомы, в частности злокачественные, могут продуцировать допамин.

Действие катехоламинов на сердечно-сосудистую систему проявляется АГ, тахикардией, нарушениями ритма сердца, вазоспазмом, нарушением региональной перфузии, а также развитием в миокарде дистрофических, некротических и воспалительных изменений. Преимущественная секреция опухолью нор-



Рис. 1. Эмбриогенез хромаффинных опухолей

*Часть 2 – на стр. 20

адреналина определяет более выраженное вазоконстрикторное действие, возможность сочетания АГ с рефлекторной брадикардией, высокоамплитудную и злокачественную по клиническому течению АГ. Менее выраженная вазоконстрикция в ответ на действие адреналина связана со стимуляцией β_2 -адренорецепторов, опосредующих расширение сосудов.

Длительная стимуляция адренорецепторов при феохромоцитоме сопровождается снижением их чувствительности к катехоламинам – десенситизации – путем уменьшения плотности рецепторов на поверхности клеток и нарушения их взаимодействия с катехоламинами. У больных феохромоцитомой нарушен общий системный контроль гемодинамики, что особенно значимо в сочетании с относительной гиповолемией, которая возникает в результате централизации кровообращения, экстравазации плазмы при изменении проницаемости сосудистой стенки и повышенного потоотделения. При феохромоцитоме гиповолемия со склонностью к ортостатическим нарушениям является одним из ведущих синдромов, определяющих тяжесть состояния больного [1].

Стимуляция β -адренорецепторов юктагломерулярного аппарата почек повышает высвобождение ренина с последующей активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Этот эффект обуславливает усиление проявлений АГ и развитие гипокалиемии в качестве одного из проявлений вторичного гиперальдостеронизма.

Прямую рецепторную зависимость имеют такие симптомы феохромоцитомы, как усиленное потоотделение (стимуляция α -адренорецепторов потовых желез) и снижение массы тела (липолиз за счет стимуляции β_3 -адренорецепторов). Контринсулярный эффект избыточного уровня катехоламинов в крови определяет развитие у больных феохромоцитомой вторичного диабета или нарушения толерантности к глюкозе. Хронологическая связь гипертензивных кризов с гипергликемией является самостоятельным диагностическим симптомом феохромоцитомы [1]. Избыток катехоламинов является также причиной нейтрофильного лейкоцитоза. Стимуляция адренорецепторов кишечника подавляет моторную функцию и повышает тонус сфинктеров пищевого канала, что приводит к возникновению у больных феохромоцитомой хронических запоров.

Характер секреции катехоламинов опухолью может быть постоянным или отмечаться (увеличиваться) эпизодически, с пароксизмальным повышением артериального давления (АД) и появлением (или усилением) других симптомов феохромоцитомы.

Еще одной причиной клинического полиморфизма заболевания является способность некоторых феохромоцитом к полигормональной секреции. Наряду с катехоламинами, опухоль может выделять ряд других вазоактивных субстанций, способных вызывать самостоятельные физиологические и фармакологические эффекты. Некоторые из этих биологически активных соединений имеют вазодилатирующие свойства (например, серотонин, предсердный натрийуретический гормон, вазоактивный интестинальный пептид). Конечный результат взаимодействия всех компонентов опухолевой секреции предопределяет разнообразие клинических вариантов и «масок» заболевания.

Эпидемиология

Феохромоцитомы в общей популяции встречается очень редко – 1 случай на 100 000 в год. Частота выявления феохромоцитомы у пациентов с АГ также невелика, в среднем – 0,1% больных АГ. Даже при обследовании 4429 больных по поводу предполагаемой вторичной АГ частота феохромоцитомы составила лишь 0,3% [3]. В связи с этим целенаправленный поиск феохромоцитомы как причины АГ проводится обычно либо в связи с подозрением на вторичную АГ, либо при наличии характерных симптомов заболевания. В то же время, у пациентов со случайно выявленной опухолью надпочечников (инциденталомой) частота встречаемости феохромоцитомы значительно выше – 4,2–6,5% [11], поэтому скрининговое обследование на феохромоцитому обязательно проводится у всех этих больных.

Феохромоцитомы встречается у пациентов различного возраста и несколько чаще наблюдается у женщин, чем у мужчин [2].

Клиническая картина

Основным проявлением феохромоцитомы является АГ – пароксизмальная и/или постоянная – в сочетании с другими ассоциированными симптомами. По данным различных авторов, частота постоянной формы АГ при феохромоцитоме составляет 10–50%, пароксизмальной – от 42 до 87%, смешанный вариант клинического течения встречается с частотой 15–35%.

Для классического пароксизма при феохромоцитоме характерна триада симптомов: сердцебиение, головная боль и повышенное потоотделение; продолжительность криза – от нескольких минут до часов. Приступ может сопровождаться бледностью, тошнотой или панической атакой, с полным разрешением симптомов после его окончания. В то же время, феохромоцитомы может проявляться другими, весьма неспецифичными симптомами, что наряду с редкостью заболевания становится причиной частых диагностических заблуждений. Так, клиническими проявлениями феохромоцитомы могут быть возбудимость, гиперемия лица, тошнота, повышенная утомляемость, потеря массы тела, гипергликемия, боль в животе в сочетании с запорами или боль в грудной клетке, имитирующая инфаркт миокарда.

Гемодинамический криз при феохромоцитоме характеризуется внезапным повышением систолического АД до 200–250 и даже до 300 мм рт.ст., сопровождается появлением безотчетного страха, ощущения внутренней дрожи, симптомов нарушения периферической микроциркуляции в виде мраморности, бледности или гиперемии кожи, профузной потливости, зрительными нарушениями (снижение остроты зрения, диплопия, расширение зрачков), развитием абдоминального синдрома в виде тошноты, рвоты и резкой боли в животе, головной болью, болью в области сердца, нарушениями ритма (тахикардия или брадикардия, частая экстрасистолия, пароксизмы фибрилляции предсердий или желудочковой тахикардии), одышкой и острой левожелудочковой недостаточностью (от сердечной астмы до отека легких) [1]. Характерная особенность криза при феохромоцитоме – его кратковременность (обычно около 5–30 минут) и способность прекращаться самостоятельно («самокупируемость»), в связи

с чем на догоспитальном этапе не всегда удается зафиксировать истинную степень повышения АД.

Иногда у больных феохромоцитомой выявляются факторы, способные провоцировать приступ: физическая нагрузка, пальпация опухоли, перемена позы, обильная еда или продолжительное голодание, наркоз, эмоциональная травма, прием блокаторов β-адренорецепторов, дефекация или мочеиспускание (при локализации опухоли в мочевом пузыре). Хотя частота этого симптома у больных феохромоцитомой относительно невелика (5–15%), отмечают, что при других формах АГ этот симптом не встречается [1]. Беременность может провоцировать появление клинических признаков заболевания.

В зависимости от характера опухолевой секреции, симптомы феохромоцитомы (повышенное потоотделение, головная боль, тахикардия, ортостатические нарушения, тремор, возбудимость, нарушение зрения, изменение окраски кожного покрова) могут появляться в виде пароксизмов или присутствовать постоянно.

Поражение сердца у больных феохромоцитомой описывают как инфаркт миокарда, кардиомиопатию такоцубо, адренергический миокардит, токсическую кардиомиопатию с развитием сердечной недостаточности [12]. По данным Yu и соавторов (2012), осложнения со стороны сердца были найдены у 12% больных феохромоцитомой, при этом очаги некроза и воспаления в миокарде обнаруживались у 50% больных, умерших от феохромоцитомы [15]. Изменения ЭКГ у больных с феохромоцитомой выявляются с частотой до 75% и проявляются в виде синусовой тахикардии, гипертрофии левого желудочка, инверсии зубца T, постоянной или преходящей (во время кризов) депрессии сегмента ST, суправентрикулярных и желудочковых аритмий. При обследовании больных феохромоцитомой перед хирургическим лечением в 16% случаев находили значительное удлинение интервала QTc с нормализацией показателя после операции.

В 10–13% случаев течение феохромоцитомы не сопровождается повышением АД, а у 5–8% больных – имеет бессимптомный характер [2]. В этих случаях заболевание может выявляться случайно, например, при обследовании по поводу обнаруженной при визуализирующих исследованиях опухоли надпочечников (инциденталомы).

В связи с наличием семейных форм заболевания у больных феохромоцитомой можно обнаружить анамнестические и/или физикальные данные в пользу некоторых наследственных синдромов. Так, у пациентов с синдромом множественной эндокринной неоплазии MEN-II одно- или двусторонние феохромоцитомы находят у 50% больных; средний возраст больных на момент выявления феохромоцитомы (38 лет) меньше, чем в спорадических случаях (47 лет). У больных с синдромом MEN-IIb определяются множественные ганглионейромы слизистой оболочки полости рта и других отделов пищевого канала, марфаноподобная внешность.

При нейрофиброматозе I типа (NF-I) находят множественные кожные нейрофибромы; средний возраст больных к моменту выявления феохромоцитомы – 42 года. Пациенты имеют повышенный риск развития злокачественных новообразований, особенно гастроинтестинальных стромальных опухолей (gastrointestinal

stromal tumors, GIST), злокачественных новообразований периферических нервов, лейкемии и рабдомиосаркомы.

Болезнь Гиппеля–Линдау сопровождается развитием феохромоцитомы в 10% случаев, опухоль обычно локализована в надпочечниках и в 40% случаев бывает двусторонней. Манифестация феохромоцитомы наблюдается в молодом возрасте (в среднем 30 лет). У больных выявляется гемангиоматоз сетчатки.

В связи с мозаичностью и неспецифичностью симптомов феохромоцитомы распознавание заболевания на основании только клинических признаков картины зачастую невозможно. По мнению И.И. Дедова и соавторов (2005), целенаправленное обследование на предмет опухоли из хромаффинной ткани обязательно должно проводиться при наличии следующих симптомов (одиночных или в комбинации):

- гипертензивные кризы с высокими цифрами АД (систолическое АД >200 мм рт.ст.) и тенденцией к самостоятельной нормализации АД;
- повышение АД у детей;
- наличие в анамнезе факторов, провоцирующих гипертензивный криз;
- выявление опухоли надпочечников при проведении ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ);
- симптомы принадлежности к наследственным синдромам, включающим феохромоцитому;
- наличие у прямых родственников феохромоцитомы или синдрома MEN-II;
- операция по поводу феохромоцитомы в анамнезе.

Диагностика

При подозрении на феохромоцитому первый шаг в обследовании больного заключается в выявлении биохимических признаков гиперпродукции катехоламинов. Метаболизм катехоламинов происходит частично в самой опухоли и в печени, продукты метаболизма выделяются через почки в виде соединений ванилил-миндальной кислоты, метилированных продуктов (метанефринов) или свободных катехоламинов (рис. 2) [2].

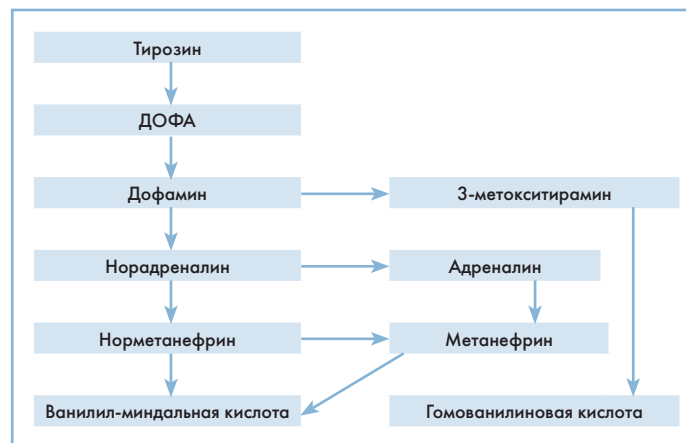


Рис. 2. Метаболизм катехоламинов

Согласно современным рекомендациям начальный скрининг феохромоцитомы всегда должен включать определение уровня метанефринов в моче и/или плазме крови [13]. Эти метаболиты представлены норметанефрином и метанефрином, продуктами деградации катехоламинов – соответственно норадреналина и адреналина. При феохромоцитоме метанефрины в большом количестве образуются непосредственно в опухоли и затем экскретируются в кровь. Даже при невысоком уровне адреналина и норадреналина уровень свободных метанефринов в плазме крови всегда повышен, что является главным биохимическим признаком наличия феохромоцитомы. Нормальный уровень метанефринов в биологических жидкостях позволяет с высокой степенью вероятности отрицать гиперпродукцию катехоламинов хромаффинной опухолью. Определение свободных метанефринов плазмы крови имеет диагностическую чувствительность более 96% и специфичность 85–100%. Для уменьшения вероятности ложноположительного результата забор образцов крови должен проводиться в условиях покоя, в положении лежа. Ложноположительный результат встречается при приеме антидепрессантов, сердечной недостаточности, стенозе почечных артерий; в то же время, показано, что 4-кратное повышение уровня метанефринов исключает ложноположительный результат.

Альтернативный подход – определение уровня конъюгированных метанефринов в моче – обеспечивает такую же чувствительность со значительно более низкой специфичностью (до 45%). Тем не менее, исследование мочи доступнее по стоимости, а высокая диагностическая чувствительность метода позволяет широко использовать определение уровня конъюгированных метаболитов в моче в качестве первого теста, несмотря на вероятную потребность исключения в дальнейшем ложноположительного результата.

Лабораторное определение уровня суточной экскреции адреналина, норадреналина и ванилил-миндальной кислоты в моче у больных феохромоцитомой в настоящее время считается недостаточно информативным. Определение патологического повышения уровня катехоламинов в плазме крови недостаточно надежно в связи с быстрым разрушением и выведением свободных катехоламинов и на современном этапе практически не применяется. На этапе скрининга возможно проведение функционального теста с клонидином (клофелином). В физиологических условиях клонидин угнетает секрецию катехоламинов в нервных окончаниях. Проба заключается в определении уровня катехоламинов в плазме крови до и на протяжении 3 часов после приема 0,15–0,3 мг клонидина. Более простым способом оценки супрессивного действия клонидина является определение ночной секреции катехоламинов под действием этого препарата. У здоровых людей и у больных эссенциальной АГ под влиянием клонидина значительно снижается содержание катехоламинов в моче, собранной за ночной период. В то же время, секреция катехоламинов феохромоцитомой не угнетается под влиянием клонидина. Проведение супрессивного теста с клонидином рекомендовалось при пограничном уровне катехоламинов в крови и моче. В настоящее время клонидиновый тест, как и другие медикаментозные пробы (определение степени снижения АД после введения фентола-

мина, оценка АД и уровня катехоламинов в ответ на провокационные тесты с гистамином, тирамином и глюкагоном), применяется крайне редко и имеет скорее историческое, чем реальное диагностическое значение.

У больных с наследственными синдромами установлены отличия в составе секретируемых катехоламинов. Так, феохромоцитомы у пациентов с болезнью Гиппеля–Линдау продуцируют исключительно норадреналин, а у больных с синдромами NF-I и MEN-II – вырабатывают как норадреналин, так и адреналин. У лиц с мутациями гена сукцинатдегидрогеназы хромаффинные опухоли выделяют преимущественно норадреналин, однако часто им также свойственна секреция допамина, поэтому биохимическое тестирование этих пациентов включает определение допамина и его метаболита метокситирамина.

Следующий шаг после биохимического подтверждения феохромоцитомы – определение локализации опухоли. При расположении феохромоцитомы в надпочечниках она может выявляться уже при УЗИ в виде гипоехогенного образования округлой или овальной формы, гетерогенной структуры, однако чувствительность данного исследования недостаточна. Более надежными методами визуализации феохромоцитом различной локализации (в надпочечниках и вне надпочечников) являются КТ и/или МРТ. Локализацию феохромоцитомы удается установить при помощи КТ или МРТ брюшной полости с чувствительностью 90–100% и специфичностью 70–80%. Неудовлетворительный диагностический результат можно получить, например, у больных с мутациями гена сукцинатдегидрогеназы, имеющих параганглиомы экстраабдоминальной локализации. Для подтверждения и определения локализации феохромоцитомы в таких случаях предлагается проведение МРТ всего тела.

Дополнительным способом выявления нетипичной локализации опухоли является сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином (MIBG), меченым изотопами ¹²³I. Исследование показано также в сложных диагностических случаях, при подозрении на рецидив феохромоцитомы, метастазах, неясной органной принадлежности забрюшинной опухоли, неоднозначных лабораторных и клинических данных [1]. В связи с высокой специфичностью исследования некоторые авторы предлагают проводить сцинтиграфию во всех случаях обнаружения опухоли в надпочечниках с помощью традиционных методов.

В последние годы накапливаются данные о высокой диагностической ценности позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) при феохромоцитомах. Метод сочетает в себе преимущества томографического (послойного) исследования и сцинтиграфии с препаратами, накапливающимися избирательно в определенных тканях. Это исследование при высокой специфичности имеет преимущества по сравнению со сцинтиграфией за счет более высокой чувствительности. Проведение ПЭТ показано в случаях, когда с помощью КТ, МРТ и сцинтиграфии не удалось установить локализацию опухоли. При использовании в качестве радиоактивной метки флуорододексоглюкозы ПЭТ позволяет выявлять метастазы злокачественных феохромоцитом и параганглиом.

В отдельных случаях, когда результаты визуализирующих исследований остаются неоднозначными, для локализации

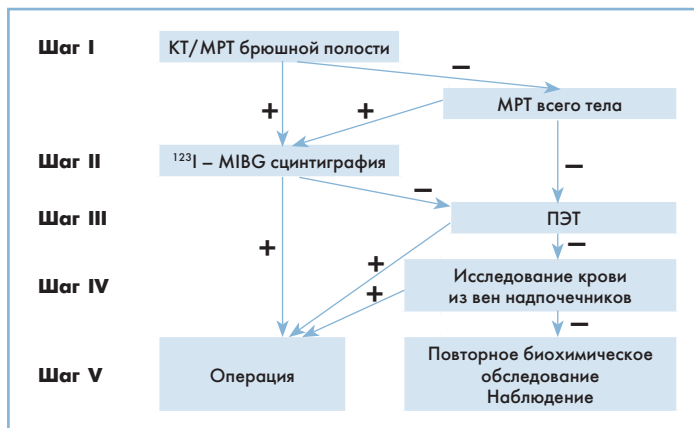


Рис. 3. Алгоритм топической диагностики и ведения больных при феохромоцитоме/параганглиоме

опухоли может потребоваться определение уровня катехоламинов в крови надпочечниковых вен.

Алгоритм определения локализации и подтверждения феохромоцитомы/параганглиомы приведен на рисунке 3 [5]. Очевидно, что обнаружение хромаффинной опухоли, особенно расположенной экстраабдоминально, во многом зависит от последовательности и настойчивости врача.

В связи с возможностью генетически обусловленных вариантов феохромоцитомы/параганглиомы при выявлении опухоли полезно проводить генетическое обследование. Генетическое тестирование особенно показано больным с фенотипическими признаками наследственных синдромов, феохромоцитомой в семейном анамнезе, при выявлении опухоли в молодом возрасте, двусторонней локализации и множественных экстраадринальных хромаффиномах.

Проект «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

Випуск 6/2013

Фах: кардіологія

Модератор: кафедра кардіології та функціональної діагностики ХМАПО

Термін відправлення відповідей: протягом одного місяця з дати отримання журналу

ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

Анкета учасника проекту «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

1. ПІБ _____
Прізвище, ім'я, по батькові

2. Лікарська атестаційна категорія (на даний момент) _____

3. Професійні дані

Спеціальність _____ Звання _____ Посада _____

Останнє удосконалення (вид) _____ Останнє удосконалення (років) _____

4. Місце роботи

Повна назва закладу _____

Повна адреса закладу _____

Відомча належність (підкреслити): МОЗ, МШС, МО, СБУ, МВС, АМН, ЛОО або ін. _____

5. Домашня адреса

Індекс _____ Область _____ Район _____ Місто _____

Вулиця _____ Будинок _____ Корпус _____ Квартира _____

6. Контактні телефони

Домашній _____ Робочий _____ Мобільний _____

7. E-mail _____

Особистий підпис _____

Я, _____ (П.І.Б.), надаю свій дозвіл на обробку моїх, вказаних вище, персональних даних відповідно до сформульованої в анкеті (учасника проекту) мети

_____ Ваш підпис

Надсилати лише оригінали тестів

Правила відповідей на тести:

Позначайте правильну відповідь на запитання.

Ви можете вказати один або декілька правильних варіантів відповідей.

Журнал «Ліки України» Ви і Ваші колеги можуть придбати:

1. Шляхом передплати через Укрпошту (передплатний індекс 40543).

2. На медичних заходах, де представлено журнал «Ліки України».

3. За сприяння представників фармацевтичних компаній, з якими Ви співпрацюєте.