

Феохромоцитома

- это классический представитель опухолей, происходящих из клеток диффузной нейроэндокринной системы (APUD-системы), основным отличительным признаком которых является способность захвата и декарбоксилирования аминов, что позволяет объяснить сложные клинико-морфологические феномены этого заболевания.
- Опухоль развивается из специфических хромаффинных клеток симпатoadренальной системы, эмбриогенетически родственных клеткам симпатической нервной системы и дающих положительную хромаффинную реакцию, то есть способность окрашиваться солями хрома в желто-коричневый цвет.

Эпидемиология

- ❑ Феохромоцитома в общей популяции встречается очень редко – 1 случай на 100 000 в год. Частота выявления феохромоцитомы у пациентов с АГ в среднем – 0,1% больных АГ.
- ❑ У пациентов со случайно выявленной опухолью надпочечников (инциденталомой) частота встречаемости феохромоцитомы значительно выше – 4,2–6,5%.
- ❑ Феохромоцитома встречается у пациентов различного возраста и несколько чаще наблюдается у женщин, чем у мужчин.
- ❑ Беременность при феохромоцитоме встречается редко и является противопоказанной. Перинатальная смертность при данной патологии составляет 40-50 %, а смертность новорожденных – более 75 %. Материнская летальность достигает 40 %.



Этиология

- В 80 % случаев феохромоцитомы возникают спорадически, в 10–20 % случаев носят семейный характер. При этом феохромоцитомы могут быть проявлением нескольких наследственных заболеваний, передающихся по аутосомно-доминантному типу, в том числе:
 - множественной эндокринной неоплазии (МЭН) 2А, или синдрома Сиппла (в сочетании с медуллярным раком щитовидной железы (ЩЖ) и, достаточно редко, с гиперплазией и/или аденомами околощитовидных желез);
 - МЭН 2В типа, или синдрома Горлина (в сочетании с медуллярным раком ЩЖ, марфаноподобной внешностью, множественными ганглионевромами слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ));

- ❑ болезни фон Реклингхаузена (в сочетании с кожным нейрофиброматозом);
- ❑ синдрома фон Хиппеля — Линдау (в сочетании с гемангиоматозом сетчатки, спинномозговыми гемангиомами и гемангиобластами, реже с раком почки, множественными кистами почек, поджелудочной железы)
- ❑ Поражение надпочечников при синдромах МЭН 2 носит, как правило, двусторонний характер,. При синдроме фон Хиппеля — Линдау и болезни фон Реклингхаузена в 15 % случаев опухоль из хромоффинных клеток имеет вненадпочечниковую локализацию.



Патогенез феохромоцитомы

- ❑ 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.
- ❑ Приблизительно в 2/3 случаев феохромоцитомы секретирует адреналин и норадреналин, в 1/3 – только норадреналин. Некоторые феохромоцитомы, в частности злокачественные, могут продуцировать допамин.

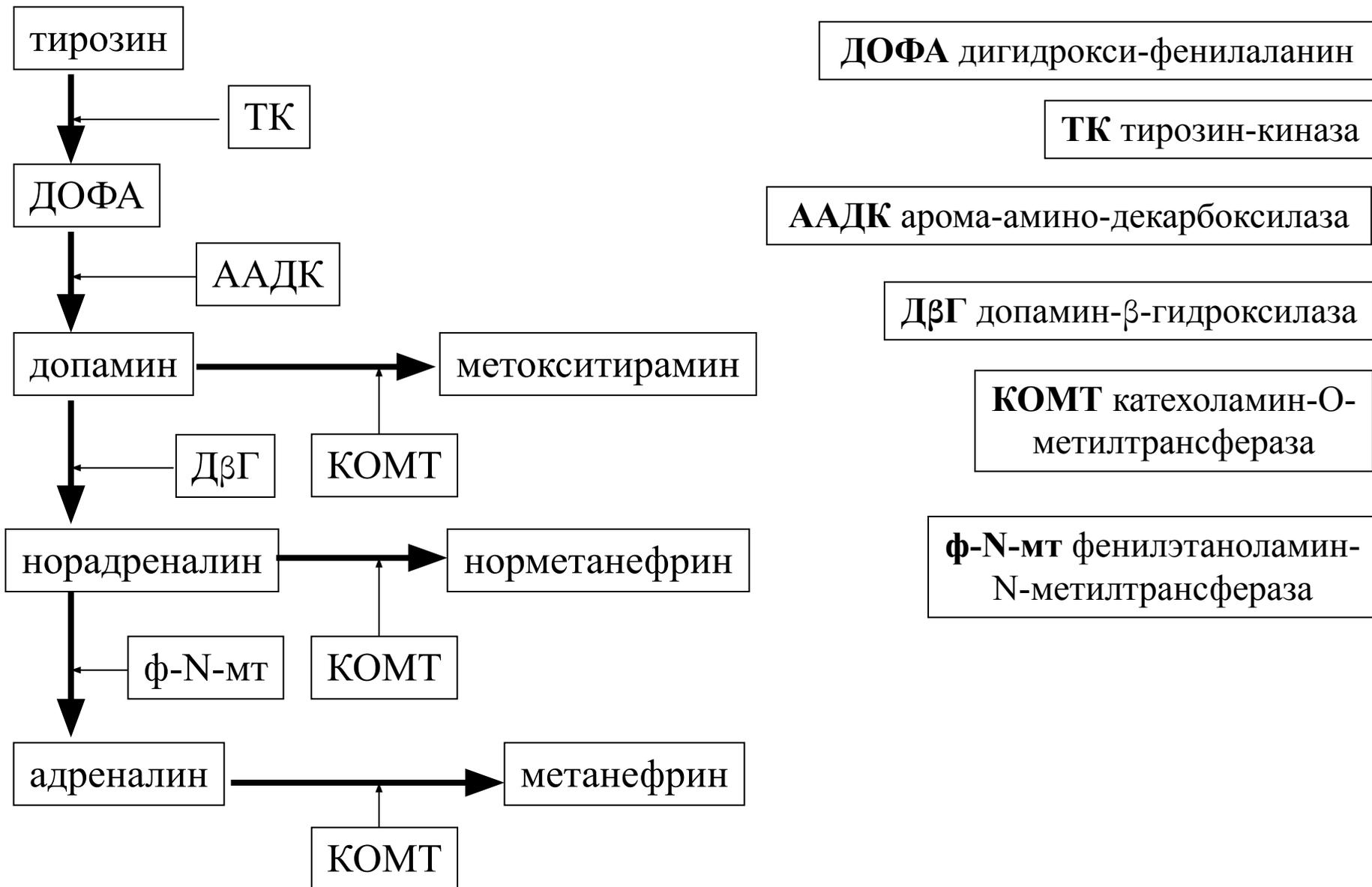
- ❑ Преимущественная секреция опухолью нор-адреналина определяет более выраженное вазоконстрикторное действие, возможность сочетания АГ с рефлекторной брадикардией, высокоамплитудную и злокачественную по клиническому течению АГ.
- ❑ Менее выраженная вазоконстрикция в ответ на действие адреналина связана со стимуляцией β_2 -адренорецепторов, опосредующих расширение сосудов.
- ❑ Очень редко встречаются феохромоцитомы, которые секретируют только допамин. Клинически это проявляется «воспалительным синдромом»: лихорадкой, потерей веса, повышенной СОЭ

- ❑ Длительная стимуляция адренорецепторов при феохромоцитоме сопровождается снижением их чувствительности к катехоламинам 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.

- ❑ 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.
- ❑ 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.

- ❑ Наряду с катехоламинами, опухоль может выделять ряд других вазоактивных субстанций, которые имеют вазодилатирующие свойства (например, серотонин, предсердный натрийуретический гормон, вазоактивный интестинальный пептид). нейропептид Y (сильный вазоконстриктор)
- ❑ Конечный результат взаимодействия всех компонентов опухолевой секреции предопределяет разнообразие клинических вариантов заболевания.

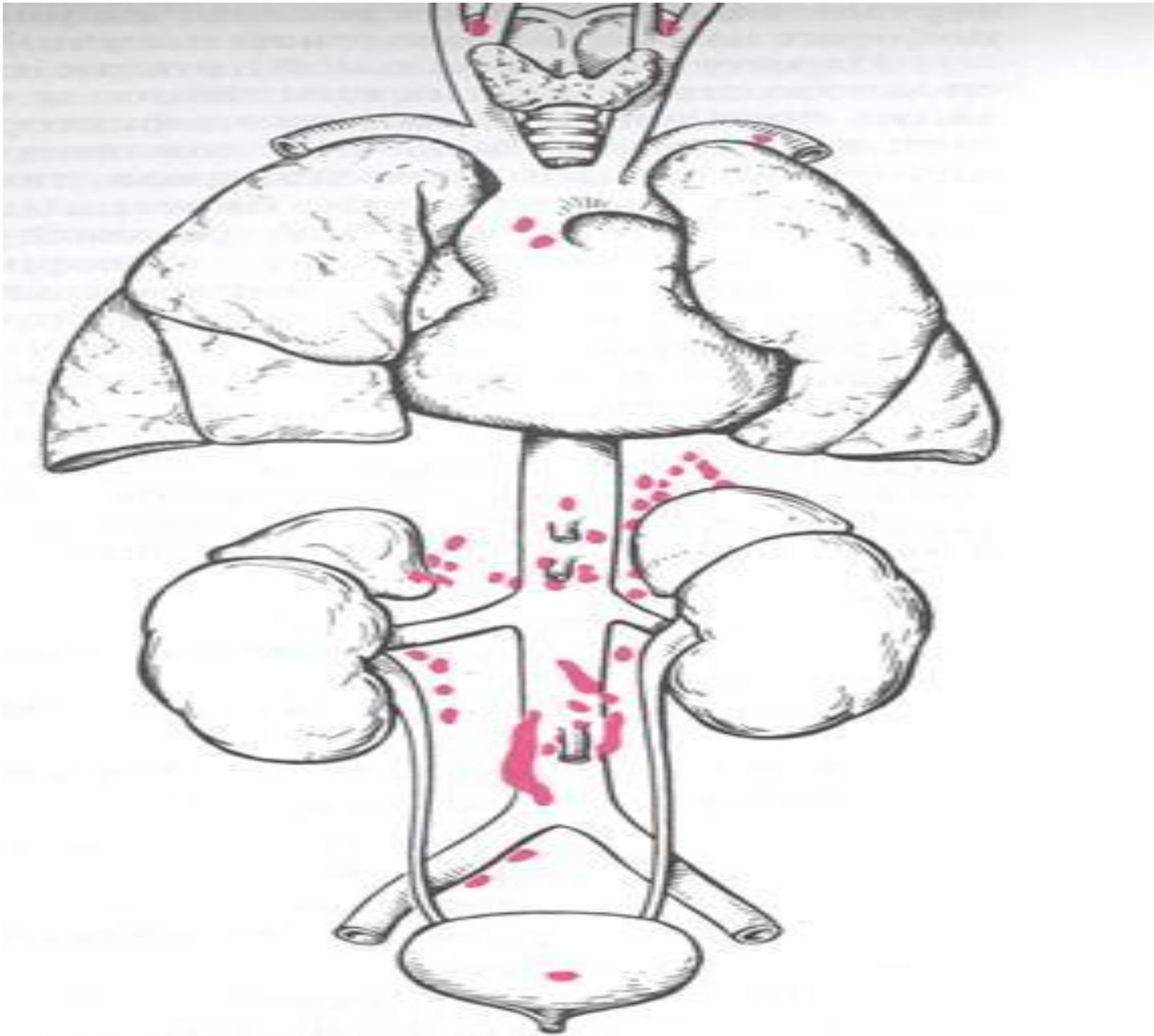
Схема синтеза и метилирования катехоламинов



Классификация

По локализации феохромоцитомы делят:

- ❑ на надпочечниковые (90 % случаев):
 - двусторонние (10–15 %)
 - односторонние;
- ❑ вненадпочечниковые:
 - в паравертебральных симпатических ганглиях;
 - внутри- и внеорганные скопления хромоаффинной ткани;
 - хемодектомы (glomus carotis, внутреннее ухо).



По морфологии выделяют:

- доброкачественные феохромоцитомы;
- злокачественные феохромоцитомы
(частота их 10%)
- мультицентрические феохромоцитомы
(являются результатом тотального генетического поражения мозгового слоя надпочечников).

По клиническому течению выделяют три формы феохромоцитомы :

❑ бессимптомная:

— «немая» форма (гистологически подтвержденная феохромоцитома при нормальном артериальном давлении (АД) и уровне катехоламинов);

— «скрытая» форма (гистологически подтвержденная феохромоцитома при повышенном уровне катехоламинов и нормальном АД);

❑ клинически выраженная форма:

— пароксизмальная (кризовое течение АГ — у взрослых в 50 % случаев);

— персистирующая (постоянная АГ — у взрослых в 50 % случаев, у детей в 90 %);

— смешанная;

❑ атипичная форма:

— гипотоническая форма;

— феохромоцитома в сочетании с гиперкортицизмом.



По степени выраженности клинических симптомов различают три стадии заболевания:

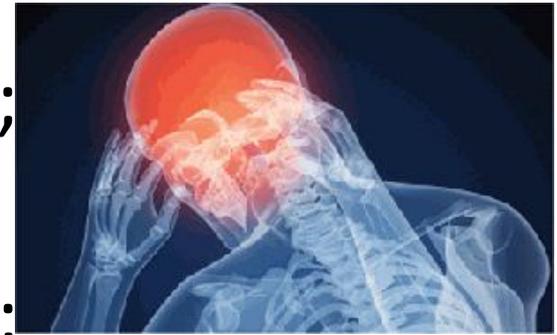
- ❑ I стадия – начальная (редкие приступы с короткими гипертоническими кризами (систолическое АД до 200 мм рт. ст.);
- ❑ II стадия – компенсированная (продолжительные приступы (до 30 мин) не чаще 1 раза в неделю с повышением систолическое АД до 250 мм рт. ст. с гипергликемией, глюкозурией; в межприступный период сохраняется постоянная артериальная гипертензия);
- ❑ III стадия – декомпенсированная (ежедневные продолжительные гипертонические кризы с подъемом систолического АД до 300 мм рт. ст. и сохранение гипертензии в межприступный период; сохраняется гипергликемия и глюкозурия, нарушается зрение, волосяной покров).



Клинические признаки и

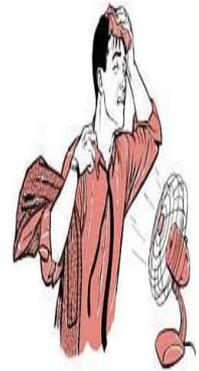
СИМПТОМЫ

- **Главным симптомом** феохромоцитомы служит повышение АД (пароксизмальное или постоянное).
- **К дополнительным симптомам** относятся:
 - ортостатическая гипотония;
 - потливость;
 - постоянные головные боли;
 - ощущение внутренней дрожи, беспокойство;
 - общая слабость, снижение трудоспособности.



Клиническая картина Феохромоцитомы

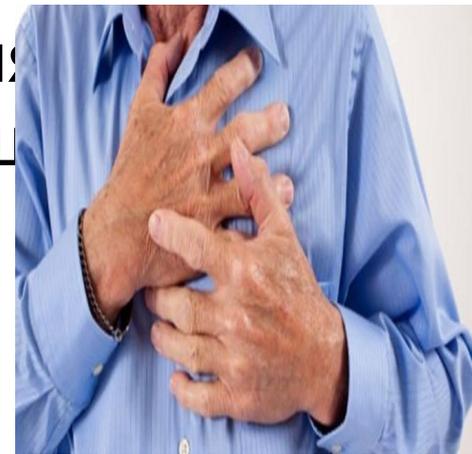
| | |
|--|---------|
| <input type="checkbox"/> АГ постоянная - | 15-25% |
| <input type="checkbox"/> Только кризы - | 25% |
| <input type="checkbox"/> Головные боли - | 80-95% |
| <input type="checkbox"/> Потливость - | 60-70 % |
| <input type="checkbox"/> Сердцебиение - | 60-70 % |
| <input type="checkbox"/> Нервозность - | 20-50 % |
| <input type="checkbox"/> Похудание - | 20-50 % |
| <input type="checkbox"/> Тошнота - | 20-50 % |
| <input type="checkbox"/> Слабость - | 20-50% |



Осложнения феохромоцитомы



- сердечную недостаточность;
- аритмии, тахикардию, АГ в рамках шока или остановку кровообращения во время введения в общую анестезию;
- катехоламиновый шок;
- нарушение мозгового кровообращения;
- почечную недостаточность в рамках шока;
- гипертоническую энцефалопатию;
- ишемический колит;
- расслаивающую аневризму аорты;
- у беременных: лихорадку, эклампсию, шок, смерть матери или плода.



Беременность при феохромоцитоме

- во время беременности при феохромоцитоме имеет место стойкая гипертензия с пароксизмальными кризами. Гипертонические кризы часто сменяются шокоподобным состоянием, нередко с летальным исходом.
- Происходят кровоизлияния в мозг, в ткань надпочечников или в саму опухоль. Может поражаться сердечно-сосудистая система («катехоламиновый миокардит») с дистрофией и некрозом миофибрилл. Кроме того, нередко происходит преждевременная отслойка плаценты.

- У беременных катехоламиновый криз может развиваться после перемены положения тела, при схватках в родах, при акушерских исследованиях, при шевелении плода.
- Внезапная смерть или шок у беременных возможны с появлением первых схваток.
- Высокая перинатальная смертность объясняется снижением интенсивности МПК из-за большого содержания катехоламинов и преждевременной отслойки плаценты.

- ❑ Дифференциальный диагноз во время беременности проводят с гестозом, сахарным диабетом, гипертонической болезнью, тиреотоксикозом.
- ❑ Дифференциальный диагноз необходимо проводить с тяжелыми формами гестоза, памятуя о том, что отеки и протеинурия не свойственны феохромоцитоме. Часто во время беременности ошибочно ставится диагноз тиреотоксикоза, невроза, острой акушерской патологии - разрыв матки, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.
- ❑ Высокая перинатальная смертность у больных феохромоцитомой связана с уменьшением маточно-плацентарного кровотока из-за большого содержания катехоламинов в материнской крови; резкое повышение артериального давления во время криза может привести к преждевременной отслойке плаценты.
- ❑ наконец, повреждающее воздействие на плод могут оказать катехоламины, которые в пуповинной крови во время криза находятся в повышенном количестве.

- В связи с угрозой жизни и здоровью пациентки при данном заболевании целесообразно убедить беременную и ее семью в необходимости прерывания беременности. При любом сроке беременности показано немедленное удаление опухоли. Прерывание беременности проводят после предварительного удаления опухоли.(to 24 weeks)

 - В случае пролонгирования беременности во II и III триместрах возможны три варианта тактики хирургического лечения:
 - кесарево сечение с одновременным удалением опухоли;
 - кесарево сечение с последующим удалением опухоли;
 - роды через естественные родовые пути с последующим удалением опухоли.
- Предпочтение отдают первому варианту.

- Родоразрешение через естественные родовые пути представляет опасность в связи с тем, что при сокращении матки происходит механическое сдавление опухоли с увеличением выброса катехоламинов со всеми вытекающими негативными последствиями.
- Особую хирургическую проблему в состоянии неуправляемой, гемодинамики представляют роженицы, поскольку матка с плодом является значительным препятствием для интраоперационного обнаружения хромоаффиномы, а тем более технического осуществления вмешательства.
- Поэтому сначала в подобных ситуациях рекомендуется производить кесарево сечение, и только после сокращения матки выполняется поиск и удаление опухоли.

Лабораторная диагностика

- **определение концентрации катехоламинов** (адреналина, норадреналина) **или их метаболитов** (ванилилминдальной и гомованилиновой кислот) **в моче, собранной за сутки или за 3 ч**, прошедших после начала приступа. Метод недостаточно специфичен: ложноположительные результаты возможны при приеме некоторых лекарственных средств ЛС (препаратов раувольфии, метилдопы), пищи с высоким содержанием ванилина, после физической и эмоциональной нагрузки, а также у больных с почечной недостаточностью. Все вышесказанное делает метод малоспецифичным;
- **определение свободных катехоламинов в плазме**. Перед забором крови больной должен спокойно лежать на спине не менее 30 мин. Метод недостаточно надежен из-за быстрого разрушения катехоламинов (в течение 10–15 с), а также из-за низкой специфичности (повышение уровня катехоламинов возможно при тревожности, сниженном объеме циркулирующей крови (ОЦК), ацидозе, артериальной гипотонии, гипоксии, физической нагрузке, курении, почечной недостаточности, повышенном внутричерепном давлении, ожирении, а также при приеме леводопы, метилдопы, введении гистамина или глюкагона);

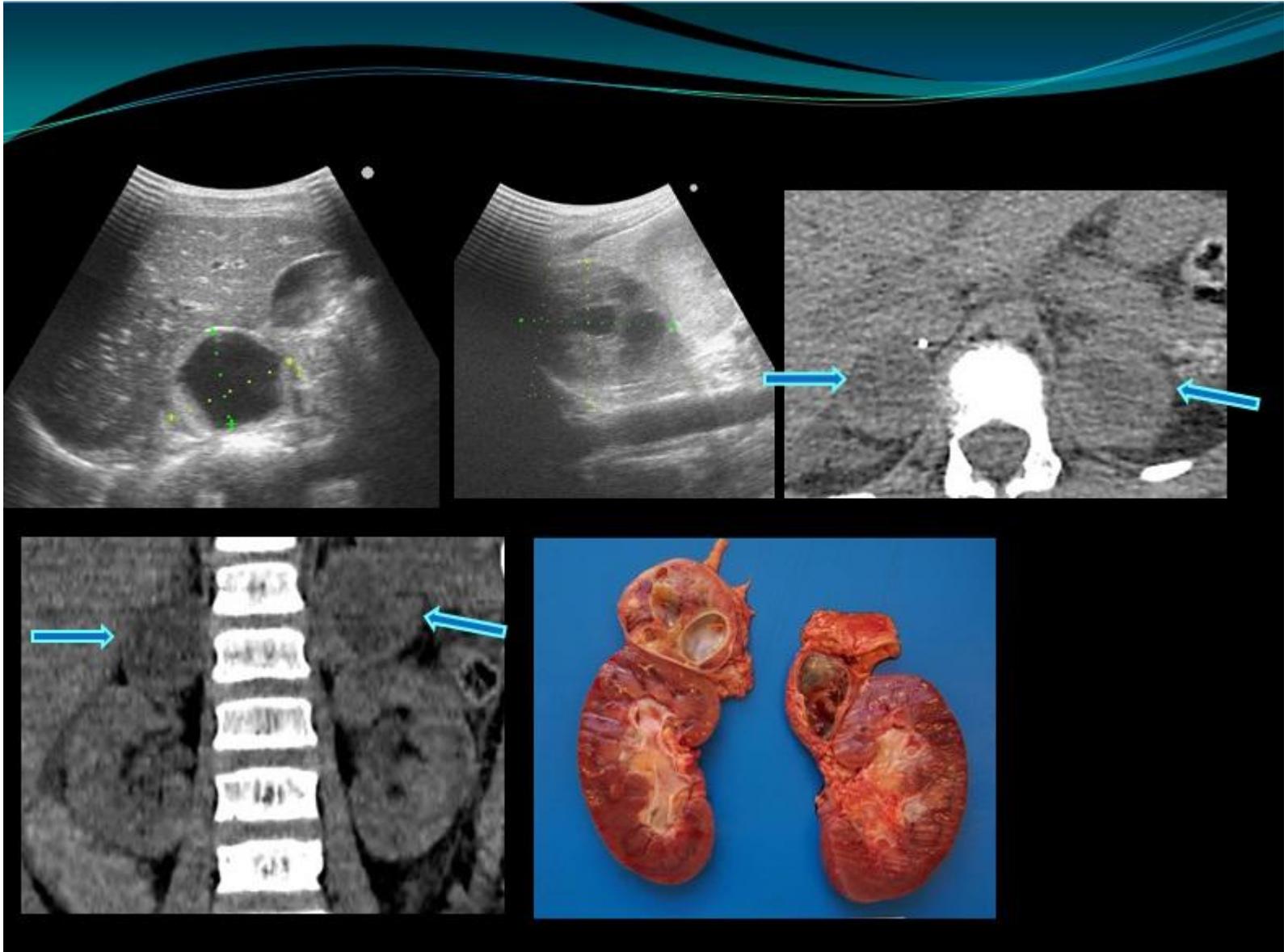
- **определение общей концентрации метанефринов (метанефрина и норметанефрина) в плазме и конъюгированных метанефринов в моче.** Это самый надежный метод диагностики феохромоцитомы. Даже при невысоком уровне катехоламинов в крови уровень метанефринов в крови при феохромоцитоме всегда повышен. Метанефрины устойчивы в течение 24 ч, поэтому их определение не связано по времени с моментом выброса гормонов опухолью. Метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью (достигают 98 %);
- **провокационные пробы.** Для подтверждения гормональной активности опухоли длительное время использовались провокационные (гистамин, глюкагон, метоклопрамид, физическая нагрузка) и подавляющие (клонидин, фентоламин) тесты. (Например, при пробе с гистамином в/в введение 0,05 мг гистамина больным с феохромоцитомой через 2–3 мин вызывает выраженное повышение АД; при пробе с фентоламином в/в введение 5 мг фентоламина через 5 мин приводит к снижению систолического АД на 35 мм рт.ст. и более, диастолического АД — на 25 мм рт.ст. и более.) Эти пробы сопряжены с большим количеством осложнений, поэтому используются крайне редко.

Хромогранин А

- Важным в дифференциальной диагностике феохромоцитомы и гипертонической болезни является определение содержания специфического вещества хромогранина-А (СgА) в сыворотке крови. белок семейства гранинов, который экспрессируется в нейроэндокринных клетках APUD–системы.
- *Уровень хромогранина А более 130 нг/мл (норма — до 100 нг/мл) указывает на наличие нейроэндокринной опухоли. Чувствительность и специфичность теста составляет 83 и 96% соответственно, которые при специальных гормональных исследованиях и топических методах исследования повышаются до 100%.*

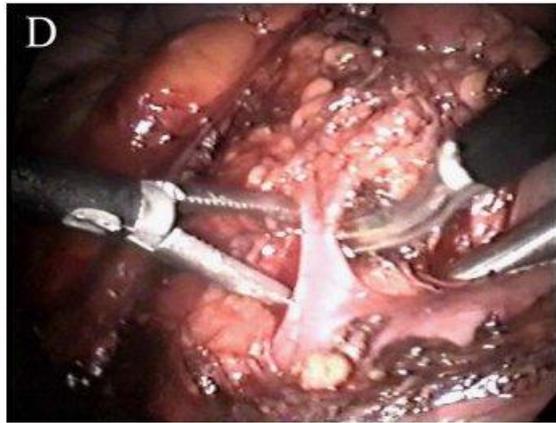
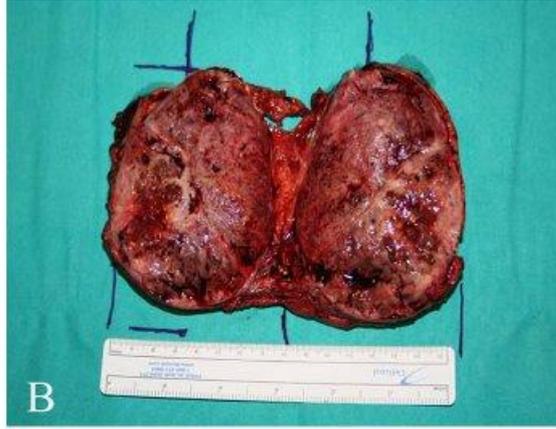
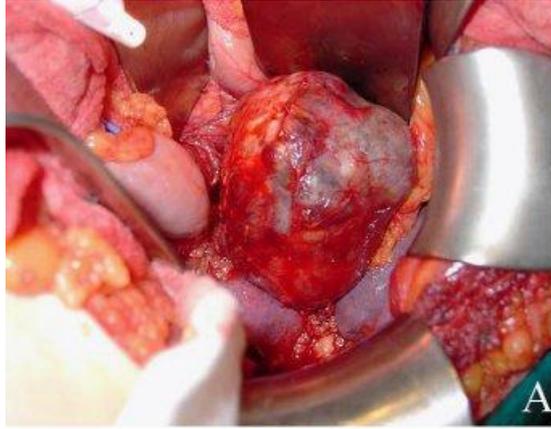
Топическая диагностика

- Локализацию опухоли обычно определяют с помощью ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ). Чувствительность всех методов достаточно высока, составляет 90—96 %. Для точной топической диагностики феохромоцитомы необходимо подтвердить ее локализацию двумя методами (например, УЗИ и КТ или УЗИ и МРТ).
- Для установления вненадпочечниковой локализации опухоли или метастазов злокачественной феохромоцитомы, а также при рецидивах заболевания после оперативного лечения используют сцинтиграфию с мета-131I-бензил-гуанидином или мета-123I-бензилгуанидином.



Оперативное лечение

- ❑ Самым эффективным и радикальным методом лечения катехоламинпродуцирующих опухолей является хирургический. Необходимым объемом операции при одностороннем поражении является односторонняя адреналэктомия, при двустороннем — тотальная адреналэктомия.
- ❑ Применяются эндоскопические методы.
- ❑ Лучевая терапия опухолей из хромоффинных клеток до последнего времени считалась неэффективной. Все более многочисленными становятся сообщения об успешном лечении метастазов феохромоцитомы с помощью мета-131I-бензилгуанидина.



Терапия при беременности

- ❑ При выполнении адекватной адренергической блокады пероральными ЛС пролонгированного действия (феноксифензамин, доксазозин), как правило, отмечают неосложненное, благополучное течение беременности.
- ❑ Возможность одномоментного хирургического вмешательства у беременных зависит от стабильности гемодинамических показателей после выполнения кесарева сечения.
- ❑ Необходимо учитывать, что терапия β -адреноблокаторами у беременных перед кесаревым сечением увеличивает риск гипотонического маточного кровотечения, в связи с чем широкое применение их непосредственно перед и во время операции не показано.

- ❑ Применяются разнообразные селективные и неселективные блокаторы как α -, так и β -адренорецепторов с различной продолжительностью действия.
- ❑ Назначение β -блокаторов возможно после достижения α -блокирующего эффекта.
- ❑ При несоблюдении этого условия не исключено парадоксальное повышение АД, что связано с устранением вазодилатирующего эффекта адреналина, связанного с его действием на β_2 -адренорецепторы.

В рамках подготовки к операции или при невозможности хирургического лечения (в этом случае указанные ЛС принимают постоянно):

- **доксазозин** (Селективный α_1 adrenoblock) *внутрь 1 мг 1–2 р/сут, при необходимости (сохранение кризов, АД > 160/90 мм рт.ст.) дозу увеличивают на 1–2 мг каждые 1–2 нед. до максимальной дозы 16 мг/сут, перед операцией или пожизненно, или*
- **празозин** (Селективный α_1 adrenoblock) *внутрь 1 мг 2–3 р/сут, при необходимости (сохранение кризов, АД > 160/90 мм рт.ст.) дозу увеличивают на 1–2 мг 1 р/нед до 3–8 мг 2 р/сут, перед операцией или пожизненно, или*
- **феноксibenзамин** (α_1 и α_2 adrenoblock) *внутрь 10 мг 2 р/сут, при необходимости дозу увеличивают до 20–40 мг 2 р/сут, дозируется по гипотензивному эффекту, перед операцией или пожизненно*

±

атенолол (β_1 -adrenoblock cardioselectivo) *внутри 12,5–100 мг 2 р/сут, перед операцией или пожизненно, или*

бисопролол (β_1 -adrenoblock cardioselectivo) *внутри 5–10 мг/сут, перед операцией или пожизненно, или*

метопролол (β_1 -adrenoblock cardioselectivo) *внутри 25–100 мг 2 р/сут, перед операцией или пожизненно, или*

небиволол (Кардиоселективный бета₁-адреноблокатор III поколения с вазодилатирующими свойствами) *внутри 5–10 мг/сут, перед операцией или пожизненно,*

пропранолол (Неселективный бета-адреноблокатор) *внутри 20–40 мг 4 р/сут, перед операцией или пожизненно.*

метирозин *внутри 250 мг 4 р/сут, при необходимости дозу увеличивают до 4 г/сут, перед операцией (доза регулируется по уровню катехоламинов суточной мочи и гипотензивному эффекту; перед операцией необходимо принимать ЛС не менее 1 нед.)*

Катехоламиновый криз

- Фентоламин (реджитин) 2-4 мг или тропафен 1-2 мл 2% р-ра в/в до купирования криза, затем каждые 4 часа в первые сутки
- После введения альфа-адреноблокаторов при аритмии и тахикардии обзидан (propranolol) 1-2 мл, через сутки - таблетированные формы

□ урапидил (эбрантил) (новый альфа-адреноблокатор с центральным действием и слабым бета –адреноблокирующим действием) 10-50 мг в/в струйно, под контролем АД. При необходимости повторить через 2-5 мин

□ при выраженной тахикардии назначают **эсмолол** в/в струйно 500 мкг/кг за первую минуту введения, затем в/в капельно 50 мкг/кг/мин в течение последующих 4 мин, после достижения эффекта (коррекция частоты сердечных сокращений, устранение аритмии) продолжают введение со скоростью 25 мкг/кг/мин.

- **Прогноз**

- В 30–60 % наблюдений диагноз феохромоцитомы устанавливается посмертно. Больные с нераспознанными опухолями умирают, как правило, от последствий тяжелых сосудистых осложнений в бассейне сердечных или мозговых артерий на фоне злокачественно протекающей АГ.
- При хирургическом лечении периоперационная летальность в специализированных учреждениях составляет 1–4 %.
- В течение 5 лет после операции выживают обычно более 95 % больных, частота рецидивов не достигает 10 %. Наиболее часто рецидив феохромоцитомы развивается у больных, ранее оперированных по поводу множественных эктопированных опухолей, и при семейной форме заболевания.

- Diagnosis with 24h urine collections and MRI
- No stimulation tests, no MIBG if pregnant
- 1st & 2nd trimester (< 24 weeks):
 - Phenoxybenzamine + β blocker prep
 - Resect tumor ASAP laparoscopically
- 3rd trimester:
 - Phenoxybenzamine + β blocker prep
 - When fetus large enough: cesarian section followed by tumor resection

1) В отличие от гипертонической болезни для феохромоцитомы типично:

- a. Развитие у молодых пациентов, кризы с повышением температуры тела
- b. Наследственная предрасположенность
- c. Развитие у пожилых людей
- d. Хороший эффект от гипертензивных препаратов
- e. a, b

2) При феохромоцитоме во время приступа в крови отмечается

- a. Лейкоцитоз и гипергликемия
- b. Гипергликемия, Кетонемия, метаболический ацидоз
- c. Гипогликемия
- d. Гипергликемия, Метаболический ацидоз, гиперлактетемия
- e. c, a

3) Прогноз феохромоцитоме благоприятный при:

- a. При поздней диагностике заболевания
- b. Позднем оперативном вмешательстве
- c. Развитии состояния неуправляемой гемодинамики
- d. Раннем оперативном лечении опухоли
- e. c, d

4)Повышение артериального давления при феохромоцитоме имеет характер:

- a.Изолированного диастолического
- b.С асимметрией на верхних и нижних конечностях
- c.кризового
- d.Изолированного диастолического
- e. a,b

5)Феохромоцитомы продуцирует следующие гормоны

- a.Адреналин ,норадреналин ,допамин
- b.Эстрогены
- c.Глюкокортикоиды
- d.Альдостерон
- e.Андрогены

6)Укажите наиболее частую локализацию феохромоцитомы

- a.Полость черепа
- b.Мочевой пузырь
- c.Надпочечники
- d.Аорта
- e.Средостение

7) Наиболее эффективное лечение феохромоцитомы

- a. Бета адреноблокаторы
- b. Альфа адреноблокаторы
- c. Оперативное лечение
- d. Ингибиторы АПФ
- e. Антагонисты кальция

8) Препараты для лечения гипертонического криза при феохромоцитоме

- a. Нифедипин
- b. Клонидин
- c. верапамил
- d. Фентоламин
- e. Дигидралазин

9) Доброкачественное течение феохромоцитоме чаще бывает при наличии

- a. Опухоли одного надпочечника
- b. Опухоли обоих надпочечников
- c. Вненадпочечниковой локализации опухоли
- d. Малых размеров опухоли
- e. Больших размеров опухоли

10) В случае пролонгирования беременности во II и III триместрах возможны. Предпочтение отдают :

- a. кесарево сечение с одновременным удалением опухоли;
- b. кесарево сечение с последующим удалением опухоли;
- c. роды через естественные родовые пути с последующим удалением опухоли.

