

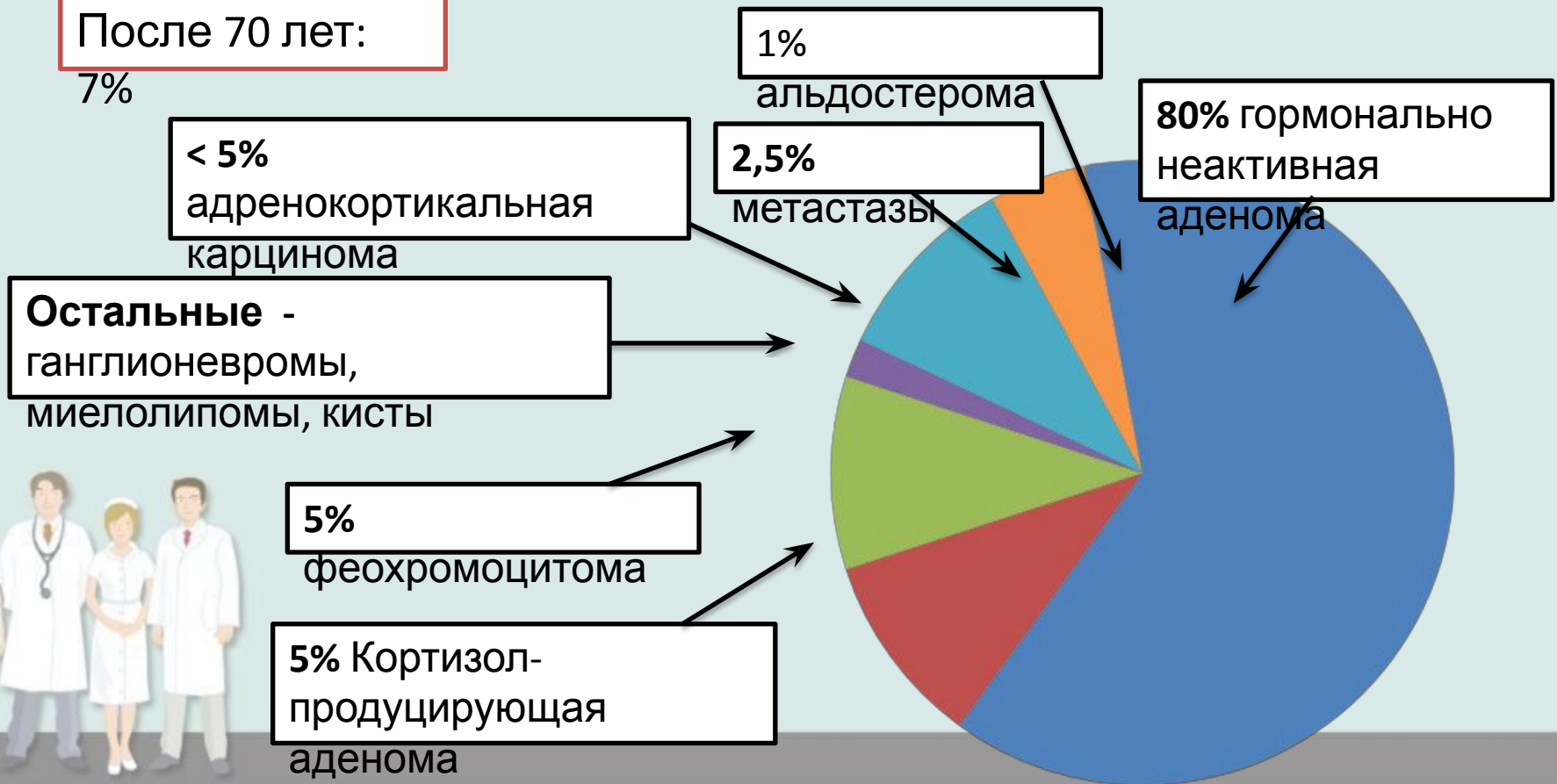
Тактика диагностики и лечения инциденталом надпочечников.

Вдовиченко Алёна
Олеговна
612 группа

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- По данным сводной аутопсийной статистики: 6%.

- До 30 лет: 0,2% Т: 4%.
После 70 лет: 7%

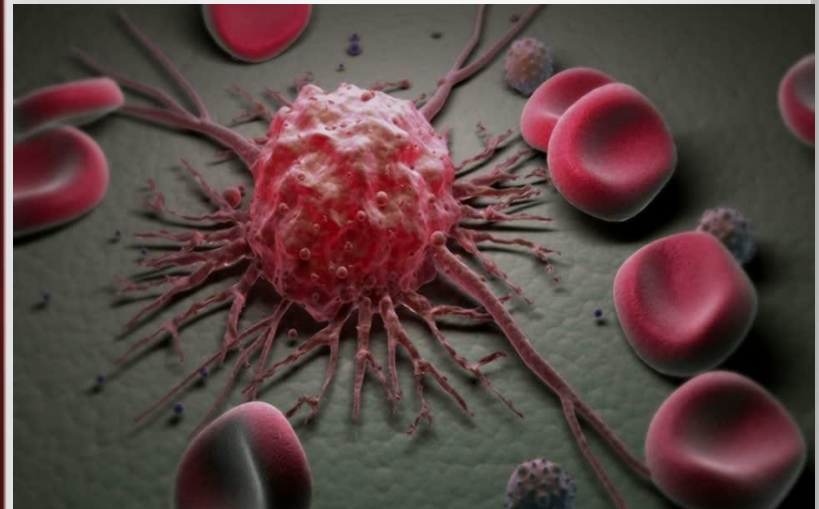


ДИАГНОСТИКА

1. Исключение/
доказательство
возможной
гормональной
активности опухоли

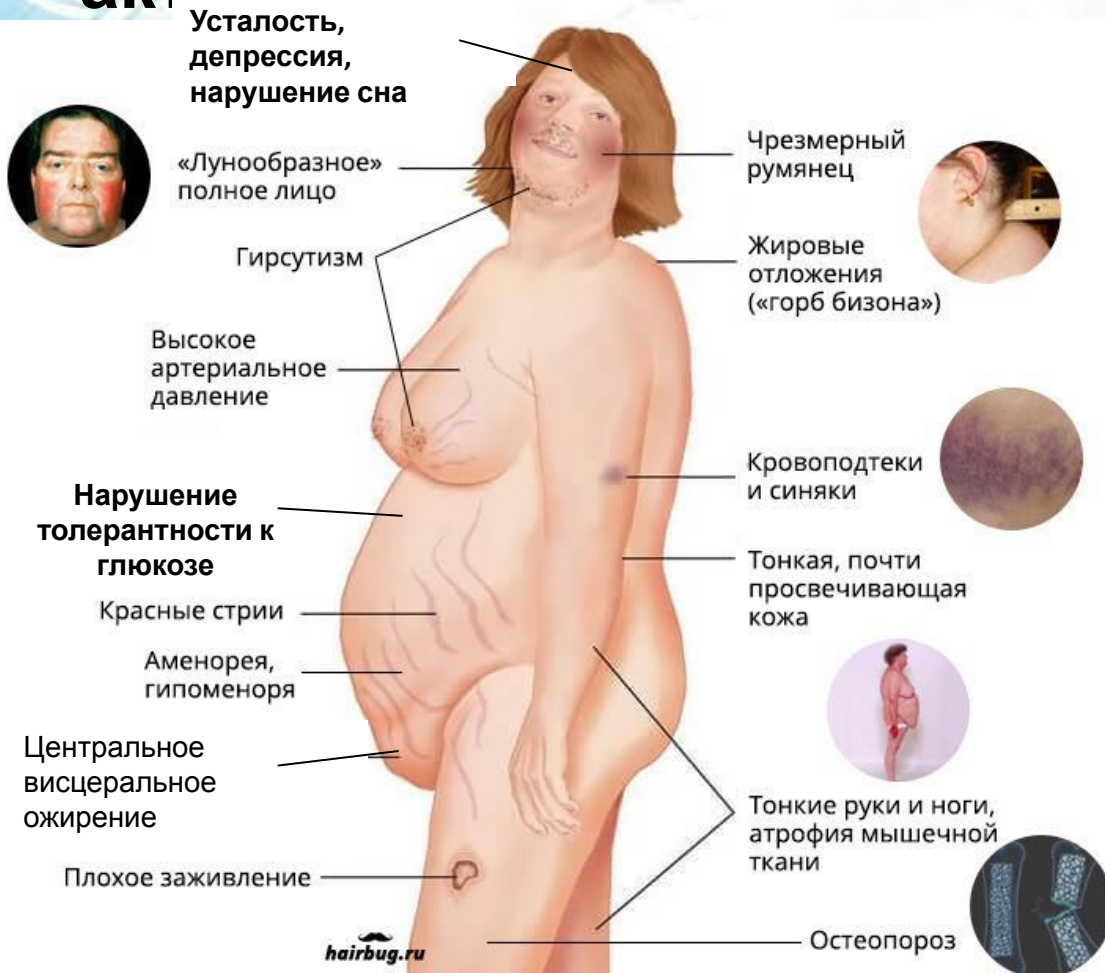


2. Определение
злокачественного
потенциала опухоли



Гиперкортицизм

• Клинические проявления гормональной активности:



Метаболический синдром:

- Артериальная гипертензия
- Сахарный диабет
- Ожирение

Субклинический синдром Кушинга:
5 - 20 % всех активных инциденталом.

Тесты 1-ой линии:

1. Малая дексаметазоновая проба, малый тест Лиддла.

Проба по

КРОВИ

- первый день — в 24:00 1 мг дексаметазона внутрь;
- второй день — в 8:00 берут кровь на кортизола.

Проба по

МОЧЕ

- первый день — собирают суточную мочу;
- второй, третий день — дексаметазон по 0,5 мг (1 т.) каждые 6 ч; на 3 день сбор суточной мочи на свободный кортизол.

Положительная проба: Снижение св. кортизола в крови менее 50 нмоль/л или в моче менее 55 нмоль/сут.

Отрицательная проба:

Достоверного снижения кортизола в крови и/или

Исключение
эндогенного
гиперкортицизма!

Дальнейшее
обследование

2. Анализ суточной. Исследование мочи на кортизол вечернего кортизола в

Если экскреция кортизола > 250 мкг (> 400 нмоль) в сутки, диагноз синдрома Кушинга не вызывает сомнений.

СДЮНЕ 22:00—24:00
ватный валик помещают между десной и щекой пациента на 10-15 мин. Кортизол $> 9,4$ нмоль/л подтверждает диагноз.



Тесты 2 линии:

1. Повтор тестов 1 линии.
2. Тесты для исключения «псевдокушинга».
3. Тесты для исключения АКТГ-зависимого синдрома Кушинга



Тесты для исключения

псевдокушинга

**кортизола с определением
ночного сывороточного
кортизола.**



Методика. Между 6:00 и 8:00 и между 22:00 и 24:00 берут пробы крови с интервалами 30 мин. Пациент должен лежать во время всего исследования и за 30 мин до взятия 1-ой пробы.

Оценка результатов. Средний уровень кортизола между 6:00 и 8:00 должен быть больше на 50%, чем средний уровень между 22:00 и 24:00.

Тесты для исключения АКТГ-зависимого синдрома Кушинга.

1. Базальный АКТГ.

- АКТГ < 5 pg/ml - надпочечниковый с. Кушинга.
- АКТГ > 10 pg/ml - эктопический или гипофизарный.
- АКТГ 5 - 10 pg/ml - неспецифичен.



2. Классическая проба Лиддла.

Проба по

крови

- первый день — в 8:00 берут кровь на кортизол; в 24:00 8 мг (16 т.) дексаметазона внутрь;
- второй день — в 8:00 берут кровь на кортизол.

Проба по

моче

- первый день — сбор суточной мочи;
- второй, третий день — дексаметазон по 2 мг (4 т.) каждые 6 часов, сбор суточной мочи на 3 день на свободный кортизол.

Положительная проба: кортизол крови/мочи снижается на 50% и более от исходного.

Отрицательная проба: кортизол крови/мочи снижается менее чем на 50% от исходного.

Гипофизарный с.
Кушинга

Эктопический или
надпочечниковый с.
Кушинга

3. Стимуляционная проба с кортиколиберином.

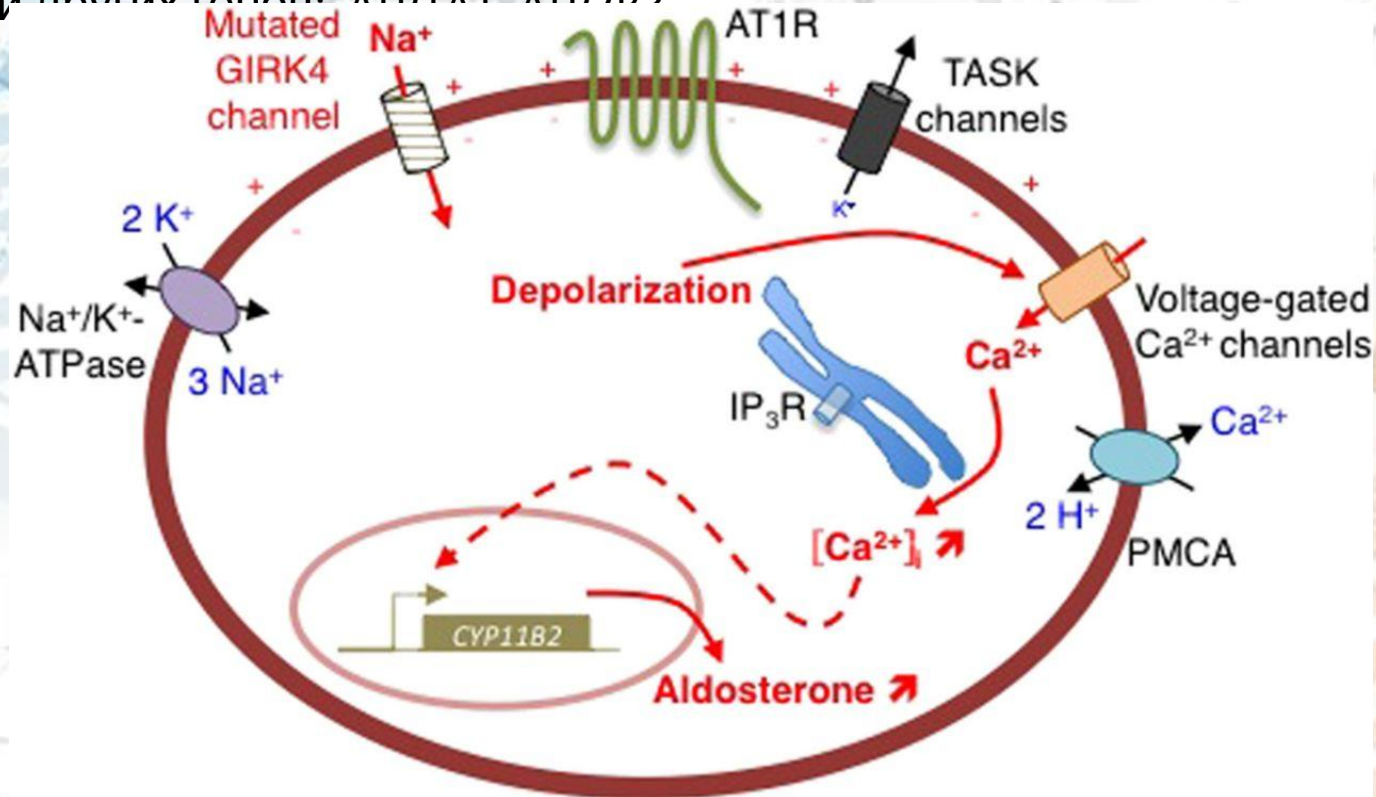
4. Топическая дифференциальная диагностика.

- КТ надпочечников
- МРТ гипофиза
- КТ ОГК
- Сцинтиграфия
- Пробы крови из нижних каменистых синусов.



АЛЬДОСТЕРОН-ПРОДУЦИРУЮЩАЯ ОПУХОЛЬ

- В 40-50% случаев АПА ассоциирована с мутацией гена KCNJ5, кодирующего калиевый канал GIRK4, который в результате мутации становится менее селективным.
- 11% АПА связаны с мутацией гена CASNA1D, кодирующего канал Ca
- Мутации других генов: ATR1A1, ATR2B2



Обследование показано при наличии:

- спонтанной или индуцированной диуретиками гипокалиемии.
- клинических подозрений на гормональную активность (проявления гипокалиемии и АГ). Если АГ нет, обследование *нецелесообразно!*



Нарушение толерантности и к глюкозе



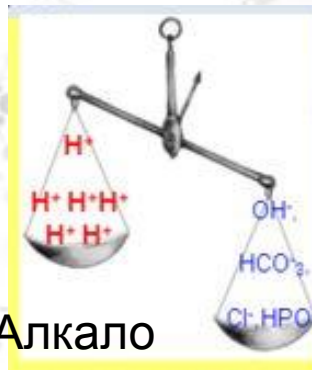
Полиурия, полидипсия



Мышечная слабость, судороги



Удлинение интервала QT, зубец U



Алкало

K^+ крови $< 3,5$ мэкв/л,
 K^+ мочи > 30 мэкв/сут

Тест 1-ой линии: Альдостерон-рениновое соотношение (АРС)

Определение АРС производится утром натощак, после пребывания пациента в вертикальном положении не менее 2 часов, перед забором крови пациент должен сидеть 15

М Условия:

- Пациент не должен придерживаться бессолевой диеты (в течение 2–3 дн),
- Коррекция гипокалиемии: Табл. калия хлорида, целевой уровень K^+ не менее 4 ммоль/л.
- За 4-6 недель исключить препараты влияющие на РААС
- При тяжелом течении АГ их замена на: пролонгированный Верапамил, Гидралазин, Празозина гидрохлорид, Доксазозина мезилат.

Ложно +	Ложно -
β -блокаторы центральные α_2 -миметики НПВС Ингибиторы ренина	Все диуретики Ингибиторы АПФ Блокаторы АТ-R Ca ²⁺ -блокаторы (гр. дигидропиридинов) Блокаторы R минералокортикоидов
$\uparrow K^+$, $\uparrow Na^+$	$\downarrow K^+$, $\downarrow Na^+$
Пожилой возраст ХПН (снижение АРП) Псевдогиперальдостеронизм	Беременность Реноваскулярная АГ Злокачественная АГ

Активность ренина плазмы (АРП)
Концентрация альдостерона плазмы
(КАП)

↑АРП, ↑КАП
РАС < 10

Поиск причин
вторичного
альдостеронизма

Реноваскулярная АГ
Прием диуретиков
Ренин-секретирующая
опухоль
Злокачественная АГ
Коарктация аорты

↓АРП,
↑КАП (>15 ng/dL)
РАС > 20

Обследование на
ПА

Проведение
подтверждающих
тестов (тест с
натриевой нагрузкой)



Подтверждающие тесты:



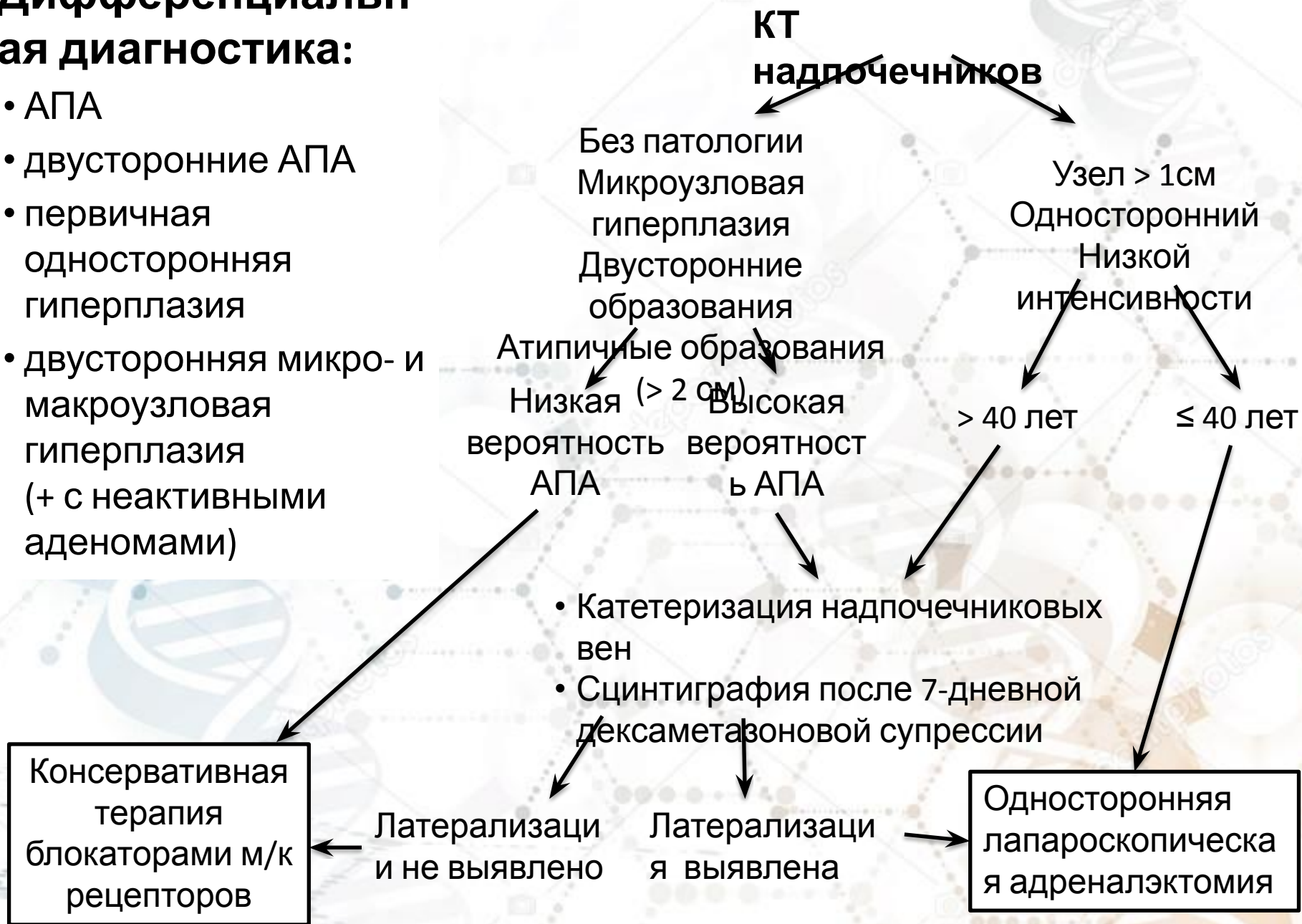
Тест с 0,9% р-ром NaCl	Инфузия 2л NaCl в течение 4 часов (0,5 л/час). Пациент лежит за 1 час до и во время всего исследования. Кровь на АРП, КАП, кортизол, К, в базальной точке и после инфузии.	Альдостерон: < 5 нг/дл – ПГА маловероятен. >10 нг/дл – ПГА высоковероятен. 5 – 10 нг/дл – «серая зона».
Тест с каптоприлом	Прием 25-50 мг каптоприла. Через 1-2 часа забор крови на АРП, КАП и кортизол. Пациент лежит за час до и 1-2 часа после приема каптоприла.	ПГА: альдостерон сохраняется повышенным при низкой АРП (в норме должен снижаться более чем на 30%).

Тест с пероральной натриевой нагрузкой	<p>Увеличение потребления соли >200 ммоль /л (соленая еда +1 ч. ложка к обычному рациону) 72 часа.</p> <p>На 3 сутки сбор суточной мочи на альдостерон, Na, Cr, K.</p>	<p>Экскреция альдостерона > 12-14µg подтверждает ПА, < 10 µg исключает ПА.</p> <p>Na (оценка эффективности нагрузки) Cr (оценка адекватности диуреза) Экскреция K > 30 ммоль/сут доказывает ПА</p>
Тест с флудрокортизоном	<p>Табл. флудрокортизон 0,1 мг каждые 6 ч в течение 4 дней.</p> <p>На 4-й день забор крови утром натощак на КАП и АРП в сидячем положении больного и кортизол в 7.00 и 10.00.</p>	<p>Альдостерон > 6 нг/дл подтверждает ПГА, при АРП менее 1 нг/мл/ч и уровне кортизола ниже, чем при заборе в 7.00 утра (для исключения влияния АКТГ).</p>



Дифференциальная диагностика:

- АПА
- двусторонние АПА
- первичная односторонняя гиперплазия
- двусторонняя микро- и макроузловая гиперплазия (+ с неактивными аденомами)



ФЕОХРОМОЦИТОМ

А

Норэпинефрин,
эпинефрин,
дофамин

Адренomedуллин,
хромогранин А,
нейропептид Y



Концентрация метанефринов в плазме (тест 1 линии)

- **Методика:** пациент должен находиться 30 минут в горизонтальном положении, далее, также, в положении лежа проводят забор крови из катетера.
- **Результат:** увеличение в 3-4 раза от нормы – ФХЦ. Серая зона: 1000 - 2000



Концентрация метанефринов в суточной моче

- **Методика:** 1-ую порцию утренней мочи выливают; всю последующую мочу в течение суток собирают в стеклянную емкость с консервантом (10 мл 6% соляной кислоты), последний раз — утром следующего дня в то же самое время; измеряют объем в мл.
- **Результат:** увеличение в 3

раза от
оценки
мочи



Для
бора

Топическая диагностика или дальнейшее исследование.

Дальнейшее исследование

- Концентрация метанефринов в разовой порции мочи (после приступа).
- Хромогранина А (более 100 нг/мл - ФХЦ).

Супрессивные и провокационные пробы

- **Проба с пальпацией:** пальпация области надпочечников повышение АД.
- **Холодовая проба:** погружение конечностей на 1 мин в холодную воду

↑АД. Проба с клонидином	Проба с тропафеном	Проба с глюкагоном
Методика: 0,3 мг клонидина внутрь; забор кровь до приема препарата и через 3 ч	В положении лежа, в/в 1 мл 1-2% р-ра тропафена (или 5 мг фентоламина). Измерение АД до и каждую минуты после введения.	Лежа, в/в 0,5-1 мг глюкагона в 0,5 мл NaCl 0,9%. Измерение АД до и каждую минуты после введения.
Результат: При ФХЦ уровень норадреналина не изменяется, а при ГБ снижается	Снижение АД на 25-40 мм рт.ст. в течение 5 мин подтверждает ФХЦ.	Повышение на 60-40 мм рт. ст. в первые 4-6 мин подтверждает ФХЦ.

Генетическое исследование

25%

ФХЦ
наследственно
обусловленные.

- Мутации RET гена (МЭН 2),
- Гена сукцинат-дегидрогеназы,
- Нейрофиброматоз 1 типа (NF1),
- Болезнь фон Гиппеля-Линдау (VHL)

В последние годы открыты новые малоизученные мутации генов EGLN1/PHD2, KIF1B, SDH5/SDHAF2, IDH1, TMEM127, MAX и HIF2A.

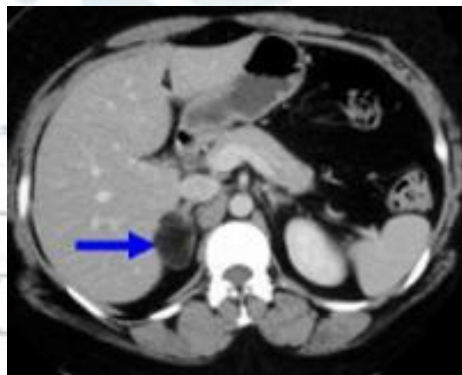
Определение злокачественного потенциала опухоли



**АКК,
метастазы**



Критерии доброкачественного образования на КТ.



Плотность без контраста <10 HU

Плотность с контрастом до 80-90 HU

Правильная форма

Гомогенная структура

нет инвазия в окружающие ткани

«wash-out» через 15 минут > 50%

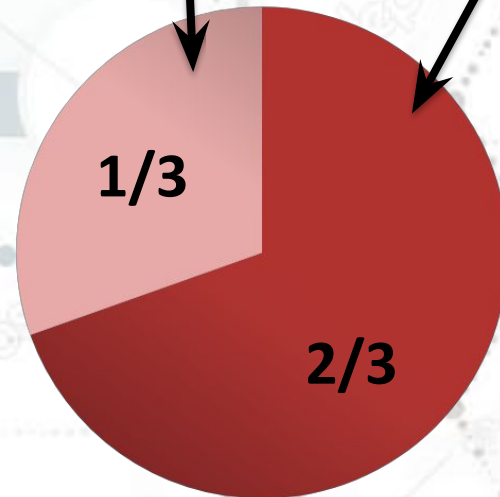
Размер: ≤4 см - 98%,
4-6 см - 94%,
более 6 см - 75%.

Адренокортикальная карцинома



> 30 HU

Гормонально неактивные

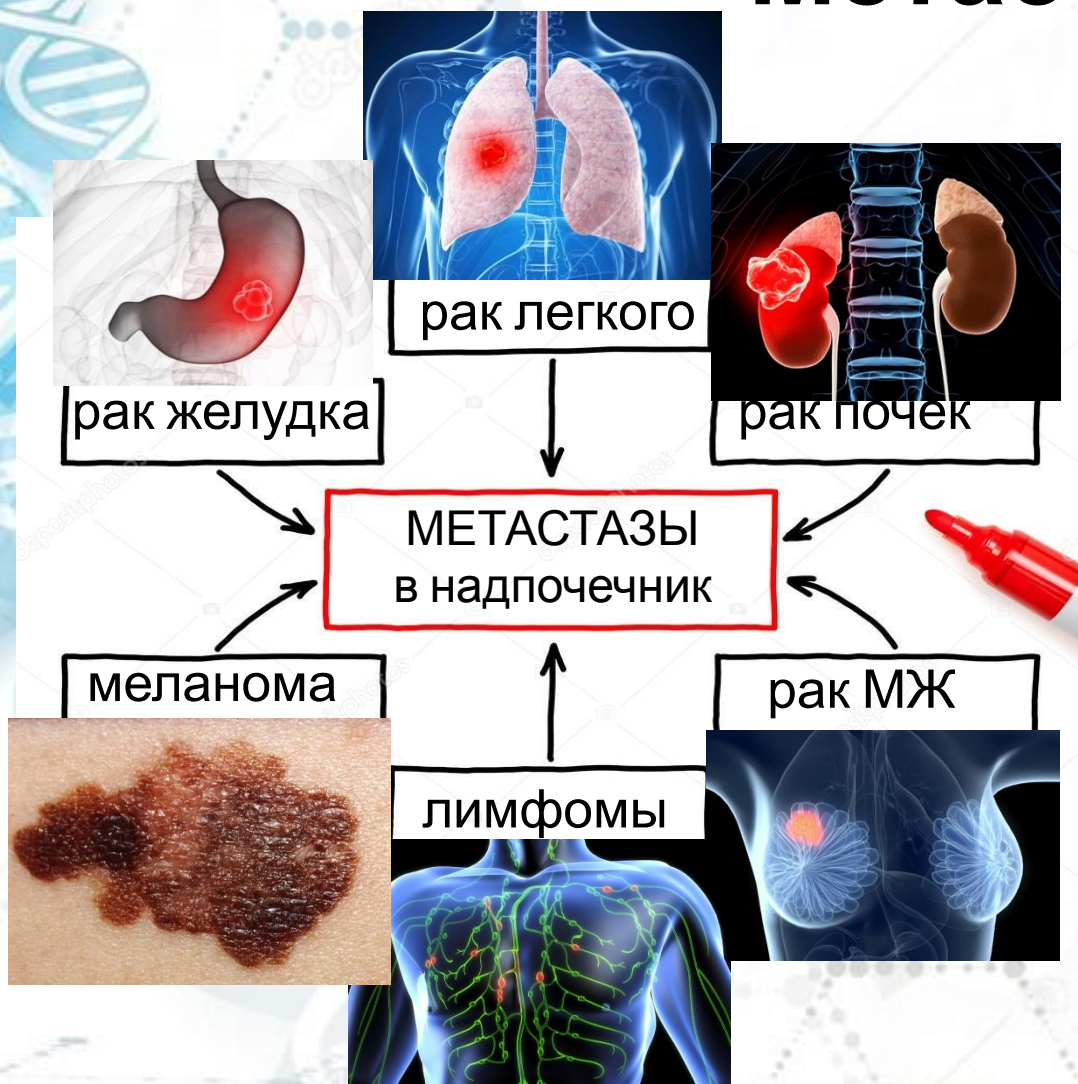


Гормонально активные:

- Гиперкортикозолизм,
- Вирилизация,
- Реже гиперальдостеронизм и феминизация.

- ГКС и их предшественники,
- тестостерон, ДГЭА-С,
- альдостерон,
- 17 β -эстрадиол (для М и Ж в постменопаузе).

Метастазы



Поиск первичной опухоли: контрастная КТ ОГК, ОБП и МТ, МРТ.



Опухолевые маркеры (для пациентов ранее лечившихся по поводу онкологического заболевания)



Поиск вненадпочечниковых Mts: + ФДГ-ПЭТ/КТ и сцинтиграфия костей.



БИОПСИЯ

При 2-стороннем поражении – обследование на надпочечниковую недостаточность!

Тактика ведения пациентов с инциденталомой надпочечника

Обнаружение образования на
КТ/МРТ

Исследование гормональной активности:

- Св. метанефрины плазмы или суточной мочи,
- Кортизол суточной мочи, АКТГ, ночной кортизол плазмы/слюны, тест с 1мг дексаметазона
- Если гипертензия: КАП/АРП
- Если опухоль > 2 см: 17-гидрокситестостерон и ДГЭА-С

ДГЭА-С

-
2-сторонние,
крупные
опухоли

Обследование на
недостаточность
надпочечников

Открытая
адреналэктомия

-
Подозрение на ЗНО:
• > 4см
• >20НУ
• wash-out < 40%

Повтор

КТ

Лапароскопическая
адреналэктомия

Уточняющие
тесты

+

+

-
< 4см, < 10НУ,
wash-out > 50%

КТ: 3-6-12-24 мес,
Горм. исслед. 1 р/год 4-5
лет

Рост более 1 см или
появление горм. активности

←

Гиперкортицизм

Сразу после удаления аденомы: ЗГТ ГКС гидрокортизон от 6 до 18 месяцев

Ингибиторы стероидогенеза (метирапон, кетоконазол); митотан

Гиперальдостеронизм

Блокаторы минералкортикоидных рецепторов (спиронолактон)

Феохромоцитома

Профилактика интраоперационной гемодинамической нестабильности: **α-блокаторы** до операции; инфузионная терапия и α-миметики во время операции.





**Спасибо за
внимание!**