

Лабораторная диагностика феохромоцитомы и параганглиомы

Расширенный реферат статьи van Berkel A., Lenders J.W., Timmers H.J. Diagnosis of endocrine disease: Biochemical diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma // Eur J Endocrinol., 2014, 170, 109–119.

Подготовлен Ю.П. Сыч

Феохромоцитома надпочечников и вненадпочечниковые параганглиомы (ФиПГ) — редкие нейроэндокринные опухоли, секретирующие катехоламины (адреналин, норадреналин и дофамин). Клинические проявления зависят от степени секреторной активности опухоли и чрезвычайно различаются у разных пациентов. До 10–15 % случаев ФиПГ бессимптомны; при детальном обследовании они выявляются у 5 % пациентов с инциденталомиями надпочечников. Большое значение имеет ранняя диагностика заболевания в связи с высоким риском развития летальных сердечно-сосудистых осложнений. Лабораторное выявление избытка катехоламинов — первый этап постановки диагноза — показано не только пациентам с подозрением на феохромоцитому, но и всем пациентам с инциденталомиями надпочечников или с выявленной генетической предрасположенностью к развитию заболевания. Тестом первого выбора стало определение метанефринов в моче или плазме крови. При проведении анализа важно уделять внимание правильной подготовке пациентов, условиям забора биообразцов и сопутствующему приему некоторых лекарственных препаратов, поскольку эти факторы могут оказать существенное влияние на результаты анализов. Дополнительно в диагностике ФиПГ используется подавляющий тест с клонидином. Результаты биохимических анализов могут также быть использованы для определения размера, локализации и фенотипа опухоли. Способность опухоли секретировать 3-метокситирамин ассоциирована с наличием SDHB-мутации и может быть биомаркером злокачественности.

Введение

Феохромоцитомы и параганглиомы (ФиПГ) — опухоли из хромоафинной ткани; в 80–85 % случаев они происходят из мозгового слоя надпочечников и в 10–20 % — из вненадпочечниковых симпатических ганглиев брюшной полости, таза и грудной клетки [1]. Параганглиомы головы и шеи представляют собой парасимпатические аналоги ФиПГ. Симпатические ФиПГ обычно вырабатывают большое количество катехоламинов, а парасимпатические параганглиомы головы и шеи обычно гормонально неактивны [2]. ФиПГ являются редкими опухолями с заболеваемостью в 2–5 случаев на 1 млн человек в год, что соответствует распространенности в 1,5–4 случая на 100 тыс. человек [3]. Они обнаруживаются у 0,1–0,6 % пациентов с артериальной гипертензией. Тем не менее многие случаи болезни остаются недиагностированными, поэтому при аутопсийных исследованиях частота обнаружения ФиПГ составляет 0,05 % [2]. Большинство ФиПГ оказываются доброкачественными опухолями, но в 10–15 % они могут

быть злокачественными с развитием метастазов в нехромоафинных тканях, например в лимфатических узлах, печени или костях [4].

Основное свойство ФиПГ — их генетическое разнообразие. На настоящий момент до 35 % этих опухолей обусловлены герминативными мутациями, и возможно, это число в будущем увеличится с выявлением новых генов-кандидатов [5]. Пока описаны герминативные мутации 10 генов, ответственные за развитие генетических синдромов с образованием ФиПГ, таких как синдром фон Хиппель-Линдау (VHL), синдром множественных эндокринных неоплазий 2 типа (RET), нейрофиброматоз 1 типа (NF1), субъединицы A, B, C и D сукцинат-дегидрогеназы (SDHA/B/C/D), фактор 2 связи с комплексом сукцинат-дегидрогеназы (SDHAF2) и недавно открытые трансмембранный протеин 127 (TMEM127) и MYC-ассоциированный фактор X (MAX) [6–8]. Обнаружение этих мутаций у пациентов относит их в группу риска по развитию мультифокальных ФиПГ (мутации в генах SDHx, RET, TMEM127), рецидива заболе-

вания (все мутации) или злокачественности опухоли (мутация SDHB) [9].

Кроме того, соматические мутации в генах NF1, VHL, RET, MAX, HIF2a и SDHx примерно в 17 % спорадических опухолей приводит к тому, что доля генетических дефектов у пациентов с ФиПГ составляет почти 50 % [6, 10–12].

Большинство клинических проявлений ФиПГ обусловлены секрецией катехоламинов (норадреналина, адреналина или дофамина). Клиническая картина зависит от количества, типа и ритма секреции катехоламинов и поэтому сильно варьирует у разных пациентов [13]. Многие пациенты сообщают об эпизодических приступах головной боли, потливости или сердцебиениях, которые могут сопровождаться чувством тревоги или паники, ощущением жара, повышением температуры тела, тошноты. Повышение артериального давления носит кризовый характер с нормальным или слегка повышенным уровнем между приступами. Приступы заболевания обычно непредсказу-

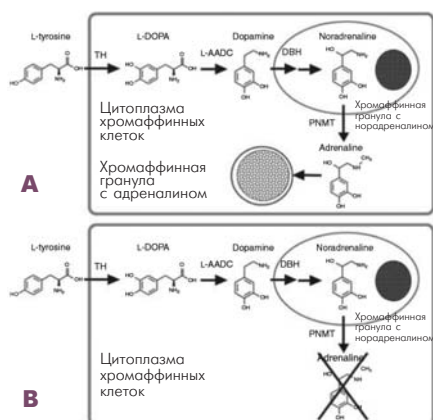


Рис. 1. Биосинтез катехоламинов в (А) хромоафинных клетках мозгового слоя надпочечников и (В) симпатических нейронах: TH — тирозин-гидроксилаза; L-AADC — ароматическая L-амино-декарбоксилаза; DBH — дофамин-β-гидроксилаза; PNMT — фенилэтанол-амин-N-метилтрансферазы

мы и могут быть вызваны проведением анестезии, актом мочеиспускания (при параганглиоме мочевого пузыря), манипуляций с опухолью, приемом пищи, богатой тирамином, или приемом некоторых лекарств, таких как глюкагон, метоклопрамид и трициклические антидепрессанты [14]. Метаболические эффекты катехоламинов могут привести к снижению веса и нарушениям углеводного обмена, вплоть до развития сахарного диабета или лактат-ацидоза. Тем не менее до 10–15 % ФигП абсолютно бессимптомны. Кроме этого, они составляют до 5 % надпочечниковых инциденталом, которые также не имеют клинических проявлений [2, 5]. Поскольку симптомы заболевания крайне неспецифичны, ФигП сложно заподозрить и вовремя диагностировать [15], что приводит к развитию фатальных осложнений, таких как инфаркт миокарда, тяжелая гипертензия, сердечная недостаточность, отек легких, инсульт и нарушения ритма сердца вследствие длительного токсического воздействия избытка катехоламинов [16–19]. Риск серьезных сердечно-сосудистых исходов диктует необходимость ранней диагностики этих опухолей. Прежде

всего, наличие опухоли должно быть подтверждено биохимически. Этот обзор посвящен практическим аспектам поиска избытка катехоламинов или их метаболитов в организме.

Синтез и метаболизм катехоламинов

Биосинтез катехоламинов начинается с конверсии тирозина в 3,4-дигидроксифенилаланин (ДОФА) ферментом тирозин-гидроксилазой. ДОФА переходит в дофамин, который перемещается из цитоплазмы в накопительные везикулы хромоафинных клеток мозгового слоя надпочечников, симпатических нервов или парасимпатических ганглиев (рис. 1). Фермент дофамин-β-гидроксилаза внутри этих везикул отвечает за конверсию дофамина в норадреналин. В хромоафинных клетках надпочечников норадреналин далее переходит в адреналин по действию фенилэтанол-амин-N-метилтрансферазы (PNMT; рис. 1). Поскольку этот фермент присутствует только в указанных клетках, адреналин почти эксклюзивно вырабатывается только в надпочечниках [20].

Важным механизмом действия катехоламинов является их расщепление до биологически неактивных метаболитов. Метаболизм катехоламинов происходит разными путями с образованием разнообразных метаболитов (рис. 2) [21]. Циркулирующий норадреналин происходит преимущественно из норадренергических нейронов центральной и симпатической нервной системы. После его обратного захвата в нейроны или утечки в цитозоль нейронов из везикул он расщепляется ферментом моноаминоксидазой

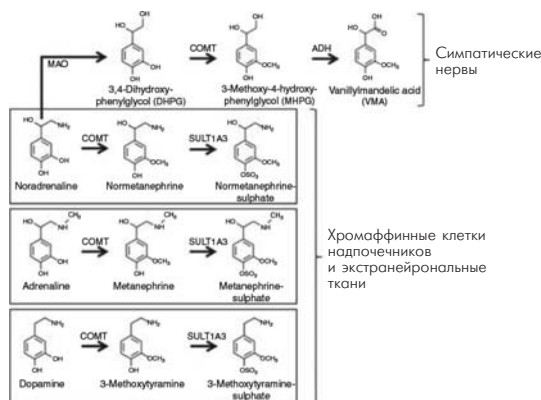


Рис. 2. Метаболизм катехоламинов:

ADH — алкогольдегидрогеназа; MAO — моноамин оксидаза; COMT — катехол-О-метилтрансфераза; SULT1A3 — сульфотрансфераза-1 A3

(MAO) до 3,4-дигидроксифенилгликоля (DHPG). Норадреналин также частично метаболизируется в экстранейрональных тканях и в хромоафинных клетках надпочечников, где он конвертируется в норметанефрин ферментом катехол-О-метилтрансферазой (COMT). Адреналин метаболизируется преимущественно внутри хромоафинных клеток надпочечников ферментом COMT до O-метилированного метаболита — метанефрина. Метаболизм дофамина проходит по другому пути с образованием O-метилированного метаболита метокситирамина [20]. Свободные метанефрины плазмы связываются с сульфатами при участии ферментов стенки кишечника.

Кому показан биохимический скрининг ФигП?

Биохимический скрининг показан всем пациентам с симптомами, напоминающими симптомы ФигП, независимо от уровня артериаль-

Таблица 1. Показания к биохимическому скринингу

<p>При наличии следующих симптомов</p> <ul style="list-style-type: none"> Пароксизмы головных болей, потливость, тахикардии, бледность кожи, тошнота, приливы и гипертензия Необъяснимые колебания артериального давления Парадоксальная реакция артериального давления на проведение анестезии, хирургических вмешательств или прием некоторых препаратов Ортостатическая гипотензия у пациентов с гипертензией
<p>При отсутствии симптомов</p> <ul style="list-style-type: none"> Инциденталом надпочечников Наследственная предрасположенность к ФигП* Развитие сахарного диабета у молодых людей без избыточного веса в сочетании с артериальной гипертензией
<p>* Наличие характерных симптомов или выявление мутаций в одном из известных генов у одного или нескольких членов семьи, случаи ФигП в семье, рецидивирующие или метастазирующие ФигП.</p>

ного давления (табл. 1). Не все пациенты с впервые выявленной гипертонией должны подвергаться такому скринингу, а только лица с дополнительными признаками избытка катехоламинов. Биохимическое тестирование необходимо проводить у пациентов с необъяснимой вариабельностью артериального давления или с парадоксальными реакциями давления на проведение анестезии, хирургических вмешательств или прием лекарств, усиливающих проявления ФиПГ (смотрите далее), а также всем лицам с инциденталомии надпочечников [22] или установленной генетической предрасположенностью к ФиПГ [23].

Какие тесты доступны для биохимической диагностики ФиПГ?

Традиционные тесты включают в себя определение катехоламинов и свободных метанефринов (норметанефрина и метанефрина) в моче и плазме, а также ванилинминдальной кислоты (ВМК) в моче. При выборе среды для анализа, мочи или плазмы, следует учитывать преимущества и недостатки каждой из них [2]. Сбор суточной мочи позволяет получить интегральные показатели, но доставляет неудобства пациентам и может быть неполным. Забор крови можно произвести в любое время, но для более точного определения катехоламинов или метанефринов в плазме крайне важны условия забора (см. далее). Метанефрины в моче обычно определяют после их деконъюгации для получения значений их свободных форм, а в плазме сразу определяются их свободные фракции. Использование нескольких вариантов биохимических анализов при подозрении на ФиПГ не только повышает чувствительность, но и снижает специфичность. Таким образом, для начального скрининга один тест с высокой отрицательной прогностической ценностью предпочтителен в сравнении с комбинацией нескольких тестов [24].

Определение катехоламинов и метанефринов в плазме и моче можно выполнить несколькими

Таблица 2. Диагностические возможности определения свободных метанефринов в плазме. Приводится с изменениями из: Pacak K., Eisenhofer G., Ahlman H., et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005 // *Nature: Clinical Practice, Endocrinology and Medicine*, 2007, Vol. 3, 92–102

Центр	Размер выборки (n)		Диагностические возможности	
	ФиПГ	Без ФиПГ	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
Вена, Австрия (2000)	17	14	100	100
NIH, США (2002)	214	644	99	91
Mayo Clinic, США (2003)	56	445	96	85
Эссен, Германия (2006)	24	126	96	80
Ньюкасл на Тине, Великобритания (2006)	11	114	100	91
Прага, Чехия (2007)	25	1235	100	97
Квинсланд, Австралия (2009)	22	71	100	98

аналитическими методами. В последнее время радиоферментный анализ вытесняется высокочувствительным и специфичным HPLC-методом с применением электрохимического детектора (HPLC-ECD) [25, 26]. Технический прогресс привел к появлению нового метода: тандема жидкостной хроматографии и квадролярной масс-спектрометрии (LC-MS/MS) [27], который обладает очень высокой специфичностью и может применяться для малых объемов биологических жидкостей. Он также более экономически выгоден и снижает стоимость обследования по сравнению с HPLC-ECD [28–32].

Какой тест лучше?

Определение метанефринов в плазме или моче является тестом первого выбора благодаря своей более высокой диагностической точности, чем определение катехоламинов или других метаболитов [24, 36–43]. Это связано с тем, что катехоламины синтезируются опухолями эпизодически и их количество ничтожно у пациентов без клинических симптомов, а метанефрины образуются в опухолевой ткани и попадают в кровоток непрерывно и независимо от секреции катехоламинов [21, 33–35].

Чувствительность уровня свободных метанефринов в плазме достигает 96–99 % (табл. 2). Из-за их высокой специфичности (от 80 до 100 %) можно обнаружить высокую частоту ложноположительных результатов [24]. Определение ВМК в моче, несмотря на высокую специфичность, не рекомендуется к рутинному использованию из-за низкой специфичности.

Важные различия в выполнении биохимического скрининга существуют между наследственными и спорадическими формами заболевания. В частности, при наследственных формах тесты демонстрируют значительно более высокую специфичность и более низкую чувствительность [24]. Скрининг заболевания у пациентов с наследственной предрасположенностью чаще приводит к выявлению небольших по размеру опухолей, секретирующих малые количества катехоламинов, которых недостаточно для появления клинических проявлений болезни. При спорадически возникших опухолях, напротив, наличие симптомов избытка катехоламинов позволяет заподозрить заболевание и выявить более крупные и легче диагностируемые опухоли.

Причины ложноположительных результатов анализов

Для правильной интерпретации результатов лабораторных исследований следует учитывать несколько факторов. Повышение плазменных уровней катехоламинов и метанефринов неспецифично для ФиПГ, не всегда свидетельствует о наличии катехоламин-продуцирующей опухоли и может быть без признаков повышенной симпатической активности. На результаты тестов также могут влиять некоторые преаналитические факторы, такие как физическая нагрузка, положение тела, пища, стресс, гипогликемия и прием лекарственных средств.

Условия правильного забора крови и порций мочи и рекомендации по выполнению биохими-

Таблица 3. Рекомендации по забору биообразцов для диагностики ФПГ

Подготовка пациента	Исключить прием симпатомиметиков (эфедрин, амфетамин, никотин) Исключить прием медикаментов, способных повлиять на результаты (лабеталол, соталол, ацетоминофен, метилдопа, антидепрессанты) Ночное голодание, исключение накануне кофеинсодержащих напитков, в том числе чая и кофе без кофеина
Забор крови для определения метанефринов	Пациент в положении лежа, после 30-минутного отдыха ^а Забор в пробирку с гепарином во льду Плазму хранить при -20°C , если анализ будет проведен в течение 3 месяцев
Сбор мочи для определения метанефринов	Сбор в контейнер без консервантов или иногда только с добавлением натрия Хранить контейнер с мочой в прохладном месте Перед хранением мочи в лаборатории довести ее кислотность до pH 4
^а Если кровь берется в положении сидя и результаты анализов положительны, повторить исследование с забором крови после 30-минутного отдыха пациента в положении лежа.	

ческих анализов приведены в табл. 3. Забор крови для определения метанефринов в идеале должен выполняться лежа, в покое, после 20–30-минутного отдыха пациента в положении лежа в тихой комнате [44]. Эти условия особенно важны для анализа норметанефрина, который наиболее чувствителен к симпатoadреналовой активации.

Влияние диеты

Ряд пищевых продуктов, в том числе некоторые фрукты (бананы и ананас), орехи и злаки содержат большое количество биогенных аминов, которые могут давать ложноположительные результаты. В исследовании Де Йонг (De Jong) и соавт. [45] было обнаружено, что диета, богатая аминами, существенно повышает концентрации свободного 3-метокситирамина в моче, при этом уровни метанефринов и в плазме, и в моче остаются неизменными. Таким образом, ограничения в питании необходимы только для определения 3-метокситирамина.

Лекарственные взаимодействия

Лекарственные препараты могут влиять на измерение уровня катехоламинов в плазме и в моче как фармакодинамически, так и аналитически. Аналитические взаимодействия специфичны для конкретного метода анализа. В частности, ацетоминофен может влиять на определение плазменных метанефринов методом HPLC-ECD [26, 46]. Аналитические взаимодействия также свойственны лабеталолу [47], буспирону [48], месаламину [49] и сульфосалазину [50].

Методы жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии, по-видимому, менее восприимчивы к аналитическим взаимодействиям [30, 51], хотя это требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

Фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействие лекарственных препаратов подразумевает их влияние на секрецию, метаболизм и выведение катехоламинов или их метаболитов. Известно, что многие препараты способны повышать их концентрации, приводя к получению ложноположительных результатов лабораторных тестов. Типичный пример таких препаратов — симпатомиметики: эфедрин, амфетамин, кокаин, кофеин и никотин, которые усиливают высвобождение норадреналина и адреналина [52, 53]. Ингибиторы обратного захвата норадреналина (например, венлафаксин), «селективные» ингибиторы обратного захвата серотонина и трициклические антидепрессанты также могут повышать концентрации норадреналина и норметанефрина [52, 54, 55]. Повышенные уровни катехоламинов и метанефринов также отмечены при приеме ингибиторов MAO, которые блокируют конверсию норадреналина и адреналина в DHPG [56]. Антигипертензивные препараты, включая вазодилататоры (например, дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов) и селективные блокаторы α_1 -адренорецепторов (доксазозин), также могут обуславливать ложноположительные результаты исследований катехоламинов, потому что они вызывают рефлекторную стимуляцию симпатической

нервной системы [52]. Неселективный α -адреноблокатор феноксибензиамин, широко применяющийся для подготовки к хирургическому лечению ФПГ, тоже может повышать уровни норадреналина и норметанефрина. Он блокирует пресинаптические синаптоингибирующие α_2 -адренорецепторы, таким образом усиливая высвобождение норадреналина, возможно, в сочетании с рефлекторной активацией симпатической нервной системы [52]. Недавно было установлено, что леводопа, применяющаяся для лечения болезни Паркинсона, тоже вызывает ложное повышение концентраций метаболита дофамина — 3-метокситирамина и метанефринов [57].

Перед забором крови пациент должен прекратить прием любых препаратов, которые могут повлиять на плазменные концентрации катехоламинов или метанефринов. С практической точки зрения может быть лучше не отменять препараты, а повторить анализы, если исходные уровни окажутся повышенными. Часто трудно точно определить, какой из препаратов влияет на конкретный метод исследования, и из соображений безопасности пациента бывает трудно отменять лечение. Поэтому важно понимать, что некоторые лекарственные средства влияют на результаты лабораторных исследований в большей степени, чем другие. Феноксибензиамин и трициклические антидепрессанты — значимые источники ложноположительных результатов определения катехоламинов и метанефринов в плазме, а селективные α_1 -адреноблокаторы наименее проблематичны в этом отношении среди антигипертензивных средств [52].

Источники ложноотрицательных результатов

Нормальные значения свободных метанефринов в плазме или моче с достаточной надежностью исключают катехоламин-продуцирующие опухоли. Исключение составляют опухоли небольших размеров (< 1 см) у пациентов без



Рис. 3. Алгоритм лабораторной диагностики ФигГ

клинических симптомов, дофамин-секретирующие опухоли, опухоли, в которых адреналин и норадреналин не секретируются или не метаболизируются до метанефрина и норметафрина, а также микроскопические рецидивы заболевания [39]. Опухоли, которые секретируют преимущественно дофамин, встречаются редко и часто относятся к вненадпочечниковым ФигГ [58]. У пациентов с необычными клиническими проявлениями при подозрении на ФигГ, несмотря на нормальные уровни метанефринов в крови и моче, можно определить содержание 3-метокситирамина [59]. Также было установлено, что мутации *SDHx* могут проявляться биохимически «немыми» опухолями, т.е. с нормальным содержанием метанефринов в плазме и моче [60]. Биохимически «немой» фенотип у небольшой группы опухолей с мутациями гена *SDHB* свидетельствует о дефекте в синтезе катехоламинов как результата отсутствия тирозин гидроксилазы — фермента, отвечающего за начальный этап биосинтеза катехоламинов. Другие потенциальные механизмы, такие как накопление и секреция катехоламинов, остаются интактными, поэтому скрининг

опухолей у носителей мутаций *SDHB* не должен ограничиваться биохимическими выявлением избытка катехоламинов и может включать в себя дополнительные исследования, такие как определение хромогранина А в плазме (неспецифического секреторного белка нейроэндокринных опухолей) и визуализацию [61–64].

Референсные значения

Надежность результатов определения уровней катехоламинов и метаболитов в диагностике ФигГ зависит от адекватности установленных референсных интервалов. Эти интервалы могут различаться между разными лабораториями, но обычно отражают различия в условиях забора крови. Также имеет значение выборка лиц, которые участвовали в определении этих интервалов. Если верхнее пороговое значение интервала окажется завышенным, пострадает диагностическая чувствительность метода; а если нижнее пороговое значение окажется слишком малым, то возникает проблема с большим количеством ложноположительных результатов. Айсенхофер (Eisenhofer) с коллегами [65] показали недавно, что плазменные

уровни свободных норметанефринов зависят от возраста, и референсные значения с поправкой на возраст улучшают диагностические возможности анализа. Для взрослых пациентов моложе 40 лет предложенное пороговое значение составляет 0,62 нмоль/л, а для пациентов моложе 60 лет — 1,05 нмоль/л. Возраст не влияет на плазменные концентрации метанефрина и 3-метокситирамина с верхними пороговыми значениями в 0,45 и 0,18 нмоль/л соответственно.

Интерпретация результатов тестов

Диагностический алгоритм после получения результатов первичного гормонального тестирования представлен на рис. 3. ФигГ может быть исключена в случае нормальных значений свободных метанефринов плазмы у пациентов с подозрительными симптомами в связи с высокой диагностической чувствительностью метода. Повышение плазменных уровней свободных норметанефринов выше 2,2 нмоль/л или метанефринов выше 1,2 нмоль/л, что в 3,5–4 раза выше установленных верхних значений референсных интервалов для взрослых, делает существование ФигГ весьма вероятным (~100 % специфичность).

Как отличить истинные положительные результаты от ложноположительных?

На основании первичного определения свободных метанефринов в плазме не всегда удается сразу сделать однозначные выводы. При их незначительном повышении (свободные норметанефрины 0,61–2,20 нмоль/л и/или свободные метанефрины 0,31–1,20 нмоль/л) возникает вопрос о том, не являются ли полученные результаты ложноположительными. Чтобы избежать лишних дорогостоящих методов обследования с визуализацией, таким пациентам требуется проведение дополнительных лабораторных тестов. В таких случаях рекомендовано повторное определение свободных метанефринов в плазме со строгим соблюдением

условий забора крови (см. выше). Дополнительно можно оценить уровень свободных метанефринов в моче. В некоторых случаях диагноз помогает поставить одновременное определение плазменных катехоламинов. У пациентов с ФиПГ обычно наблюдается более выраженное повышение метанефринов, чем катехоламинов. У пациентов с ложноположительными результатами, наоборот, отмечено более выраженное повышение катехоламинов, чем их метаболитов, вследствие симпатoadреналовой активации [52, 53]. Соотношение норметанефрина к норадреналину ниже 0,52 или метанефрина к адреналину ниже 4,2 предполагает симпатoadреналовую активацию [52].

Клонидин подавляет высвобождение норадреналина из нейронов (следовательно, и норметанефрина) за счет стимуляции α_2 -адренергических рецепторов в головном мозге и в пресинаптических нейронах. Тест с клонидином показан только при слабом повышении норметанефрина в плазме. Снижение повышенных плазменных концентраций норметанефрина до нормальных значений после приема клонидина свидетельствует о том, что исходное повышение было вызвано активацией симпатической нервной системы. Недостаточное снижение норметанефрина (< 40 %) в сочетании с сохраняющимся высоким содержанием свободного метанефрина в плазме (> 0,61 нмоль/л) через 3 часа после приема клонидина подтверждает диагноз ФиПГ (чувствительность 100 % и специфичность 96 % соответственно) [52]. Для выявления скрытых ФиПГ раньше применялся стимуляционный тест с глюкагоном, от которого сейчас отказались из-за его недостаточной диагностической чувствительности и высокого риска осложнений [66].

Метаболиты катехоламинов в качестве биомаркеров размера, локализации и злокачественности опухоли

Биохимически доказанные ФиПГ следует разделить на три группы в

соответствии с их биохимическим фенотипом. Норадренергические опухоли секретируют преимущественно норадреналин, а адренергические — адреналин в сочетании с небольшим количеством норадреналина. Третья группа образована опухолями с доминирующей секрецией дофамина. Биохимический фенотип опухоли определяется по уровню свободных метанефринов и 3-метокситирамина в плазме. В норадренергических опухолях секреция метанефринов выше, чем в адренергических, и положительно коррелирует с размером опухоли [67]. Поэтому оценка концентрации свободных метанефринов в плазме полезна для предварительной оценки размера опухоли. Биохимический фенотип может также характеризовать локализацию опухоли. Секреция адреналина и метанефрина характерна для опухолей надпочечников, а вненадпочечниковые опухоли обычно секретируют норадреналин и норметанефрин. Эти различия в синтезе катехоламинов обусловлены разной близостью к кортизолу из коры надпочечников. Кортизол индуцирует экспрессию PNMT — фермента, который конвертирует норадреналин в адреналин [68].

В настоящее время не существует надежных маркеров метастазирования ФиПГ. Мутация SDHB, размер опухоли более 5 см и вненадпочечниковая локализация считаются предрасполагающими факторами для метастазирования. Поскольку метастазирование характерно для вненадпочечниковых ФиПГ, то чаще всего это оказываются опухоли с норадренергическим фенотипом. Метастазирование адреналин-секретирующих опухолей встречается крайне редко [4]. Таким образом, катехоламины и их метаболиты могут служить биохимическим маркером злокачественных ФиПГ [69]. В недифференцированных опухолевых клетках метастазов обычно отсутствуют зрелые ферменты для синтеза катехоламинов, поэтому повышенные уровни ДОФА, дофамина и 3-метокситирамина могут служить маркерами метастазирования. Айсенхофер (Eisenhofer) и

коллеги [70] показали, что плазменный 3-метокситирамин — более чувствительный показатель злокачественного процесса, чем дофамин плазмы или мочи. Опухолевая продукция 3-метокситирамина также сопряжена с наличием SDHB-мутации и вненадпочечниковой локализацией первичной опухоли. Кроме этого, злокачественная трансформация опухолевых клеток не обязательно сопровождается изменением их биохимического фенотипа.

Биохимические корреляции генотипа-фенотипа

Среди наследственных опухолей в зависимости от типа мутации могут наблюдаться разные варианты секреции катехоламинов. Биохимический фенотип опухоли может быть использован в качестве недорогого варианта генотипирования. Опухоли с мутациями генов RET или NF1 обладают сходным биохимическим фенотипом, для которого характерно повышение плазменных концентраций метанефрина, а опухоли с мутациями VHL и SDHx не секретируют адреналин и проявляются высоким содержанием норметанефрина в плазме. SDHB/D-опухоли демонстрируют дополнительное или изолированное повышение 3-метокситирамина в плазме. Айсенхофер (Eisenhofer) и коллеги [71] показал, что по результатам комбинированного анализа норметанефрина, метанефрина и 3-метокситирамина в 100 % случаев возможно отличить пациентов с мутациями NF1 и MEN2 от мутаций генов VHL, SDHB и SDHD. В подгруппе с мутациями генов VHL, SDHB и SDHD определение 3-метокситирамина в плазме позволило отличить мутации SDHB и SDHD от VHL у 78 % пациентов.

Заключение

Своевременная диагностика ФиПГ крайне важна, поскольку позволяет предотвратить фатальные осложнения. Тем не менее скрининг заболевания во всех новых случаях артериальной гипертензии не оправдан. Поиск избытка катехоламинов показан пациентам с симп-

томами ФипП, генетической предрасположенностью или инциденталоматами надпочечников. Он должен включать в себя определение свободных метанефринов в плазме или фракционированных метанефринов в моче; именно эти тесты обладают наибольшей диагностической ценностью и рекомендованы в качестве анализов первого выбора. Подавляющий тест с клоидином дополнительно рекомендован только в отдельных случаях небольшого повышения нормметанефрина в плазме, которое не может быть объяснено несоблюдением условий забора крови. Результаты биохимических анализов могут также использоваться для оценки размера и локализации опухоли, а также помочь в выборе варианта генетического типирования. Плазменные уровни 3-метокситирамина могут служить биомаркером злокачественности.

Литература

- DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU & Eng C. (Eds) World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs, pp 147–166. Lyon, France: IARC Press, 2004.
- Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M & Pacak K. Pheochromocytoma // *Lancet* 2005, Vol. 366, 665–675.
- Eisenhofer G, Pacak K, Maher ER, Young WF & de Krijger RR. Pheochromocytoma // *Clinical Chemistry* 2013, Vol. 59, 466–472.
- Fliedner SM, Lehnert H & Pacak K. Metastatic paraganglioma // *Seminars in Oncology* 2010, Vol. 37, 627–637.
- Mazzaglia PJ. Hereditary pheochromocytoma and paraganglioma // *Journal of Surgical Oncology* 2012, Vol. 106, 580–585.
- Gimenez-Roqueplo AP, Dahia PL & Robledo M. An update on the genetics of paraganglioma, pheochromocytoma, and associated hereditary syndromes // *Hormone and Metabolic Research* 2012, Vol. 44, 328–333.
- Dahia PL. Novel hereditary forms of pheochromocytomas and paragangliomas // *Frontiers of Hormone Research* 2013, Vol. 41, 79–91.
- Welander J, Soderkvist P & Gimm O. Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas // *Endocrine-Related Cancer* 2011, Vol. 18, R253–R276.
- Buffet A, Venisse A, Nau V, et al. A decade (2001–2010) of genetic testing for pheochromocytoma and paraganglioma. *Hormone and Metabolic Research* 2012, Vol. 44, 359–366.
- Burnichon N, Buffet A, Parfait B, et al. Somatic NF1 inactivation is a frequent event in sporadic pheochromocytoma // *Human Molecular Genetics* 2012, Vol. 21, 5397–5405.
- Burnichon N, Vescovo L, Amar L, et al. Integrative genomic analysis reveals somatic mutations in pheochromocytoma and paraganglioma // *Human Molecular Genetics* 2011, Vol. 20, 3974–3985.
- Zhuang Z, Yang C, Lorenzo F, et al. Somatic HIF2A gain-of-function mutations in paraganglioma with polycythemia // *New England Journal of Medicine* 2012, Vol. 367, 922–930.
- Mannelli M, Lenders JW, Pacak K, Parenti G & Eisenhofer G. Subclinical pheochromocytoma. *Best Practice & Research // Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012, Vol. 26, 507–515.
- Eisenhofer G, Rivers G, Rosas AL, et al. Adverse drug reactions in patients with pheochromocytoma: incidence, prevention and management // *Drug Safety* 2007, Vol. 30, 1031–1062.
- Manger WM. The vagaries of pheochromocytomas // *American Journal of Hypertension* 2005, Vol. 18, 1266–1270.
- Zelinka T, Eisenhofer G & Pacak K. Pheochromocytoma as a catecholamine producing tumor: implications for clinical practice // *Stress* 2007, Vol. 10, 195–203.
- Brouwers FM, Lenders JW, Eisenhofer G & Pacak K. Pheochromocytoma as an endocrine emergency // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 2003, Vol. 4, 121–128.
- Prejbisz A, Lenders JW, Eisenhofer G & Januszewicz A. Cardiovascular manifestations of pheochromocytoma // *Journal of Hypertension* 2011, Vol. 29, 2049–2060.
- Stolk RF, Bakx C, Mulder J, Timmers HJ & Lenders JW. Is the excess cardiovascular morbidity in pheochromocytoma related to blood pressure or to catecholamines? // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013, Vol. 98, 1100–1106.
- Eisenhofer G, Pacak K, Huynh TT, et al. Catecholamine metabolomic and secretory phenotypes in pheochromocytoma // *Endocrine-Related Cancer* 2011, Vol. 18, 97–111.
- Eisenhofer G, Kopin IJ & Goldstein DS. Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine // *Pharmacological Review* 2004, Vol. 56, 331–349.
- Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass // *New England Journal of Medicine* 2007, Vol. 356, 601–610.
- Shah U, Giubellino A & Pacak K. Pheochromocytoma: implications in tumorigenesis and the actual management // *Minerva Endocrinologica* 2012, Vol. 37, 141–156.
- Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? // *Journal of the American Medical Association* 2002, Vol. 287, 1427–1434.
- Peaston RT & Weinkove C. Measurement of catecholamines and their metabolites // *Annals of Clinical Biochemistry* 2004, Vol. 41, 17–38.
- Lenders JW, Eisenhofer G, Armando I, Keiser et al. Determination of metanephrines in plasma by liquid chromatography with electrochemical detection // *Clinical Chemistry* 1993, Vol. 39, 97–103.
- de Jong WH, de Vries EG & Kema IP. Current status and future developments of LC-MS/MS in clinical chemistry for quantification of biogenic amines // *Clinical Biochemistry* 2011, Vol. 44, 95–103.
- Perry CG, Sawka AM, Singh R, et al. The diagnostic efficacy of urinary fractionated metanephrines measured by tandem mass spectrometry in detection of pheochromocytoma // *Clinical Endocrinology* 2007, Vol. 66, 703–708.
- de Jong WH, Graham KS, van der Molen JC, et al. Plasma free metanephrine measurement using automated online solid-phase extraction HPLC tandem mass spectrometry // *Clinical Chemistry* 2007, Vol. 53, 1684–1693.
- Peaston RT, Graham KS, Chambers E, van der Molen JC & Ball S. Performance of plasma free metanephrines measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in the diagnosis of pheochromocytoma // *Clinica Chimica Acta* 2010, Vol. 411, 546–552.
- Petteys BJ, Graham KS, Parnas ML, Holt C & Frank EL. Performance characteristics of an LC-MS/MS method for the determination of plasma metanephrines // *Clinica Chimica Acta* 2012, Vol. 413, 1459–1465.
- Grouzmann E, Drouard-Troalen L, Baudin E, et al. Diagnostic accuracy of free and total metanephrines in plasma and fractionated metanephrines in urine of patients with pheochromocytoma // *European Journal of Endocrinology* 2010, Vol. 162, 951–960.
- Eisenhofer G, Keiser H, Friberg P, et al. Plasma metanephrines are markers of pheochromocytoma produced by catechol-O-methyltransferase within tumors // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998, Vol. 83, 2175–2185.
- Crout JR & Sjoerdsma A. Turnover and metabolism of catecholamines in patients with pheochromocytoma // *Journal of Clinical Investigation* 1964, Vol. 43, 94–102.
- Raber W, Rafflesberg W, Bischof M, et al. Diagnostic efficacy of unconjugated plasma metanephrines for the detection of pheochromocytoma // *Archives of Internal Medicine* 2000, Vol. 160, 2957–2963.
- Eisenhofer G, Lenders JW, Linehan WM, et al. Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2 // *New*

- England Journal of Medicine 1999, Vol. 340, 1872–1879.
37. Gerlo EA & Sevens C. Urinary and plasma catecholamines and urinary catecholamine metabolites in pheochromocytoma: diagnostic value in 19 cases // *Clinical Chemistry* 1994, Vol. 40, 250–256.
 38. Gardet V, Gatta B, Simonnet G, et al. Lessons from an unpleasant surprise: a biochemical strategy for the diagnosis of pheochromocytoma // *Journal of Hypertension* 2001, Vol. 19, 1029–1035.
 39. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ & Young WF Jr. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003, Vol. 88, 553–558.
 40. Davidson DF. Phaeochromocytoma with normal urinary catecholamines: the potential value of urinary free metadrenalines // *Annals of Clinical Biochemistry* 2002, Vol. 39, 557–566.
 41. Sawka AM, Prebtani AP, Thabane L, et al. A systematic review of the literature examining the diagnostic efficacy of measurement of fractionated plasma free metanephrines in the biochemical diagnosis of pheochromocytoma // *BMC Endocrine Disorder* 2004, Vol. 4, 2.
 42. Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer // *Pancreas* 2010, Vol. 39, 775–783.
 43. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005 // *Nature Clinical Practice. Endocrinology & Metabolism* 2007, Vol. 3, 92–102.
 44. Lenders JW, Willemsen JJ, Eisenhofer G, et al. Is supine rest necessary before blood sampling for plasma metanephrines? // *Clinical Chemistry* 2007, Vol. 53, 352–354.
 45. de Jong WH, Eisenhofer G, PostWJ, et al. Dietary influences on plasma and urinary metanephrines: implications for diagnosis of catecholamine-producing tumors // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009, Vol. 94, 2841–2849.
 46. Davidson FD. Paracetamol-associated interference in an HPLC-ECD assay for urinary free metadrenalines and catecholamines // *Annals of Clinical Biochemistry* 2004, Vol. 41, 316–320.
 47. Bouloux PM & Perrett D. Interference of labetalol metabolites in the determination of plasma catecholamines by HPLC with electrochemical detection // *Clinica Chimica Acta* 1985, Vol. 150, 111–117.
 48. Cook FJ, Chandler DW & Snyder DK. Effect of buspirone on urinary catecholamine assays // *New England Journal of Medicine* 1995, Vol. 332, 401.
 49. Ito T, Imai T, Kikumori T, et al. Adrenal incidentaloma: review of 197 patients and report of a drug-related false-positive urinary normetanephrine result // *Surgery Today* 2006, Vol. 36, 961–965.
 50. Bouhanick B, Fauvel J & Pont F. Biochemical misdiagnosis of pheochromocytoma in patients treated with sulfasalazine // *Journal of the American Medical Association* 2010, Vol. 304, 1898–1901.
 51. Grebe SK & Singh RJ. LC-MS/MS in the clinical laboratory — where to from here? // *Clinical Biochemist. Reviews* 2011, Vol. 32, 5–31.
 52. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true — from false-positive test results // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003, Vol. 88, 2656–2666.
 53. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Bolla G & Mancia G. Cigarette smoking and the adrenergic nervous system. Clinical and Experimental Hypertension. Part A // *Theory and Practice* 1992, Vol. 14, 251–260.
 54. Neary NM, King KS & Pacak K. Drugs and pheochromocytoma — don't be fooled by every elevated metanephrine // *New England Journal of Medicine* 2011, Vol. 364, 2268–2270.
 55. Rosano TG, Eisenhofer G & Whitley RJ. Catecholamines and serotonin. In *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, p 2448. Eds CA Burtis, ER Ashwood & DE Bruns, St. Louis, MO: Elsevier Saunders, 2006.
 56. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007, Vol. 92, 4069–4079.
 57. Eisenhofer G, Brown S, Peitzsch M, et al. Levodopa therapy in Parkinson's disease: influence on liquid chromatographic tandem mass spectrometric-based measurements of plasma and urinary normetanephrine, metanephrine and methoxytyramine // *Annals of Clinical Biochemistry* 2014, Vol. 51 (Pt 1), 38–46.
 58. Proye C, Fossati P, Fontaine P, et al. Dopamine-secreting pheochromocytoma: an unrecognized entity? Classification of pheochromocytomas according to their type of secretion // *Surgery* 1986, Vol. 100, 1154–1162.
 59. Eisenhofer G, Goldstein DS, Sullivan P, et al. Biochemical and clinical manifestations of dopamine-producing paragangliomas: utility of plasma methoxytyramine // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005, Vol. 90, 2068–2075.
 60. Timmers HJ, Pacak K, Huynh TT, et al. Biochemically silent abdominal paragangliomas in patients with mutations in the succinate dehydrogenase subunit B gene // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008, Vol. 93, 4826–4832.
 61. Hsiao RJ, Parmer RJ, Takiyuddin MA & O'Connor DT. Chromogranin A storage and secretion: sensitivity and specificity for the diagnosis of pheochromocytoma // *Medicine* 1991, Vol. 70, 33–45.
 62. Bilek R, Safarik L, Ciprova V, Vlcek P & Lisa L. Chromogranin A, a member of neuroendocrine secretory proteins as a selective marker for laboratory diagnosis of pheochromocytoma // *Physiological Research* 2008, Vol. 57 (Suppl 1), S171–S179.
 63. Stridsberg M & Husebye ES. Chromogranin A and chromogranin B are sensitive circulating markers for pheochromocytoma // *European Journal of Endocrinology* 1997, Vol. 136, 67–73.
 64. Grossrubatscher E, Dalino P, Vignati F, et al. The role of chromogranin A in the management of patients with pheochromocytoma // *Clinical Endocrinology* 2006, Vol. 65, 287–293.
 65. Eisenhofer G, Lattke P, Herberg M, et al. Reference intervals for plasma free metanephrines with an age adjustment for normetanephrine for optimized laboratory testing of pheochromocytoma // *Annals of Clinical Biochemistry* 2013, Vol. 50, 62–69.
 66. Lenders JW, Pacak K, Huynh TT, et al. Low sensitivity of glucagon provocative testing for diagnosis of pheochromocytoma // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010, Vol. 95, 238–245.
 67. Eisenhofer G, Lenders JW, Goldstein DS, et al. Pheochromocytoma catecholamine phenotypes and prediction of tumor size and location by use of plasma free metanephrines // *Clinical Chemistry* 2005, Vol. 51, 735–744.
 68. Funahashi H, Imai T, Tanaka Y, et al. Discrepancy between PNMT presence and relative lack of adrenaline production in extra-adrenal pheochromocytoma // *Journal of Surgical Oncology* 1994, Vol. 57, 196–200.
 69. Amar L, Peyrard S, Rossignol P, et al. Changes in urinary total metanephrine excretion in recurrent and malignant pheochromocytomas and secreting paragangliomas // *Annals of the New York Academy of Sciences* 2006, Vol. 1073, 383–391.
 70. Eisenhofer G, Lenders JW, Siebert G, et al. Plasma methoxytyramine: a novel biomarker of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in relation to established risk factors of tumour size, location and SDHB mutation status // *European Journal of Cancer* 2012, Vol. 48, 1739–1749.
 71. Eisenhofer G, Lenders JW, Timmers H, et al. Measurements of plasma methoxytyramine, normetanephrine, and metanephrine as discriminators of different hereditary forms of pheochromocytoma // *Clinical Chemistry* 2011, Vol. 57, 411–420.