

Cushingův syndrom

prof. MUDr. Michal Kršek, CSc.

3. interní klinika-klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

Cushingův syndrom je onemocnění charakterizované zvýšenou autonomní produkcí kortizolu a jeho zvýšeným působením na tkáň organismu. Jedná se o onemocnění vzácné, avšak pro své nositele závažné s významně zvýšenou morbiditou a mortalitou. Navíc se jedná o onemocnění s variabilní etiologií. Pro správnou léčbu a prognózu pacientů je nezbytné včasné stanovení správné diagnózy a diferenciální diagnózy. Jejich stanovení patří mezi nejobtížnější v klinické endokrinologii. Článek stručně shrnuje současné přístupy k diagnostice a diferenciální diagnostice Cushingova syndromu.

Klíčová slova: Cushingův syndrom, kortizol, diagnostika, diferenciální diagnostika.

Cushing's syndrome

Cushing's syndrome is a disorder characterized by increased autonomous production of cortisol and increased effects of cortisol on peripheral tissues. It is a rare disorder; however it seriously affects patients and is connected with increased morbidity and mortality. Moreover, its aetiology is variable and its differential diagnosis belongs to the most difficult ones in clinical endocrinology. Early determination of correct diagnosis is essential for prognosis of patients. The article summarizes current approach to the diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome.

Key words: Cushing's syndrome, cortisol, diagnosis, differential diagnosis

Interní Med. 2013; 15 (11–12): 368–371

ETIOLOGIE A PATOGENEZE

Tabulka 1. Přehled etiologie Cushingova syndromu

ACTH dependentní Cushingův sy. (75–80%)	ACTH produkující adenom hypofýzy (80%)
	Ektopická nadprodukce ACTH jiným tumorem (20%)
	Ektopická nadprodukce CRH (vzácná)
ACTH independentní Cushingův sy. (20–25%)	Adenom kůry nadledvin unilaterální (60–70%)
	Karcinom kůry nadledvin (30–40%)
	Adenomy kůry nadledvin bilaterální (vzácné)
	Primární pigmentovaná adrenální nodulární hyperplazie (PPNAD) (vzácná)
	ACTH independentní makronodulární adrenální hyperplazie (AIMAH) (vzácná)
	Mc Cuneův-Albrightův syndrom (vzácný)

KLINICKÉ PŘÍZNAKY

Tabulka 2. Klinické příznaky Cushingova syndromu

PŘÍZNAK/FREKVENCE V%	Ross a Linch, 1982 (n=70)
Obezita o přírůstek hmotnosti	97
Arteriální hypertenze	74
Pletora	94
Měsícovitý obličej	88
Hirzutismus	81
Ztenčení kůže	-
Porucha glukózové tolerance	50
Hematomy, ekchymózy	62
Slabost	56
Osteopenie, fraktury	50

EKG abnormality/ateroskleróza	55
Poruchy menstruace	84
Pokles libida (muži/ženy)	100
Letargie, deprese	62
Bolesti hlavy	47
Bolesti zad	43
Strie	56
Otoky	50
Akne	21
„Buffalo hump“	54
Vypadávání vlasů (u žen)	13
Recidivující infekce	25
Bolesti břicha	21

Vzhled pacientky s CS



DIAGNOSTIKA A DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

1. PRŮKAZ AUTONOMNÍ NADPRODUKCE KORTIZOLU

a) Koncentrace kortizolu v séru (plazmě)

U CS je setržený cirkadiánní rytmus jeho sekrece a chybí její noční pokles. Odběr ve 24:00 ve spánku z předem zavedené periferní kanyly

Norma: < 140 nmol/l

CS: > 140 nmol/l

DEXAMETAZONOVÝ SUPRESNÍ TEST S NÍZKOU DÁVKOU DEXAMETAZONU (LOW-DOSE DEXAMETHASONE SUPPRESSION TEST; LDDST)

Testuje intaktnost zpětnovazebné inhibice sekrece kortizolu, u CS je sekrece kortizolu autonomní.

Dvě varianty:

a) Zkrácený (overnight) LDDST: pacientovi ve 23:00 podáme perorálně 1 mg dexametazonu, druhý den v 08:00 ráno stanovujeme kortizolémii.

b) Dvoudenní LDDST: pacientovi 2 dny podáváme 0,5 mg dexametazonu každých 6 hodin (06, 12, 18, 24 hod) a 3. den testu, 2 hodiny po poslední dávce dexametazonu (v 08:00), stanovujeme kortizolémii.

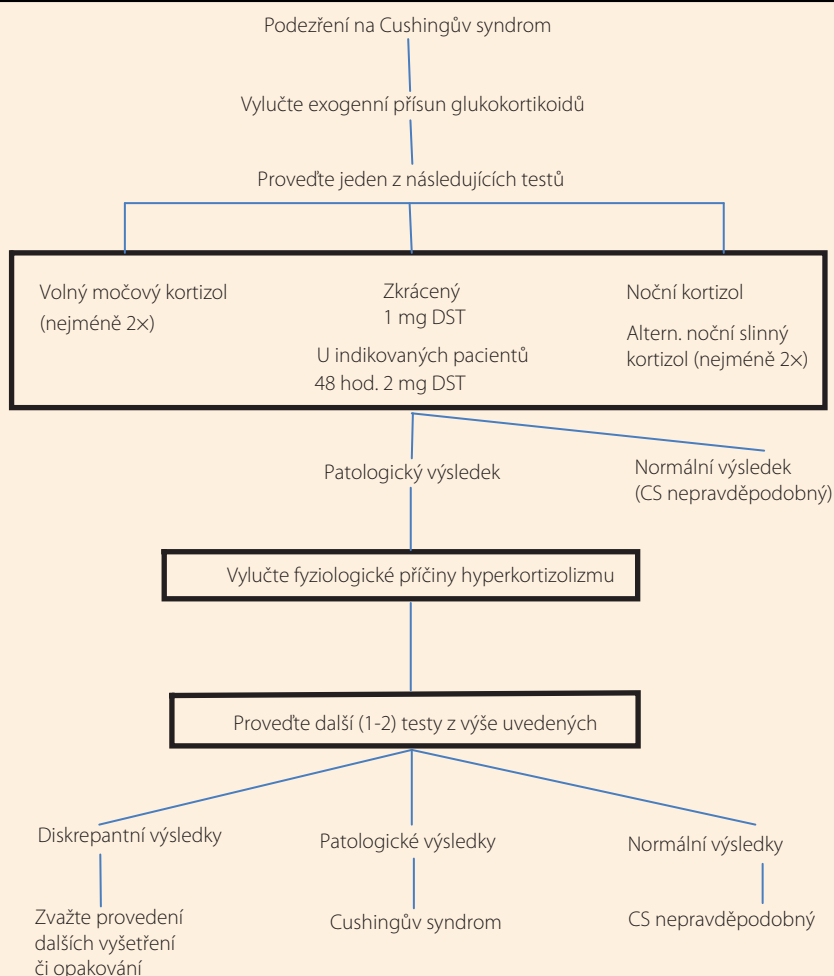
Kortizolémie < 50 nmol/l: diagnózu CS vylučuje.

Kortizolémie >140 nmol/l: diagnózu CS podporuje.

Kortizolémie 50–140 nmol/l: tzv. šedá zóna testu

Slinný kortizol odráží koncentrace volného kortizolu v séru (plazmě) a je méně ovlivnitelný stresem. Obvykle je doporučován odběr slin ve 23:00 večer a není nutné, aby pacient spal. Stanovení je metodologicky náročné a je nutné, aby každá laboratoř měla metodiku dobře zavedenou a standardizovanou a vytvořené vlastní normy.

Schéma vyšetření při podezření na CS



DIF. DG. ACTH-DEPENDENTNÍ CS VS. ACTH-INDEPENDENTNÍ CS

P-ACTH dva nezávislé ranní odběry

P-ACTH < 5pg/ml: ACTH-independentní CS

P-ACTH > 10pg/ml: ACTH-dependentní CS.

P-ACTH 5–10 pg/ml: opakované stanovení P-ACTH nebo tzv. CRH (kortikoliberinový test)

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA ACTH-DEPENDENTNÍHO CS

Magnetická rezonance hypofýzy (MR): Metoda první volby v zobrazení hypotalamo-hypofyzární oblasti. Výpočetní tomografii (CT) provádíme pouze při kontraindikaci MR. Další dva dynamické testy:

a) Dexametazonový supresní test s vysokou dávkou dexametazonu (HDDST)

Provedení obdobné jako LDDST, ale dávka dexametazonu je 8 mg (jednorázově ve zkrácené variantě, nebo 4x denně 2 mg ve dvoudenní variantě). Porovnáváme ranní kortizolémii před podáním dexametazonu s kortizolémií po jeho podání. Kortizolémie po 8 mg dexametazonu < 50% výchozí hodnoty svědčí pro hypofyzární nadprodukcí ACTH. Kortizolémie po 8 mg dexametazonu >50% výchozí hodnoty svědčí to pro ektopickou nadprodukcí ACTH.

b) CRH test: vzhledem k omezené dostupnosti CRH provádíme v modifikované formě až v rámci BIPSS (viz níže)

c) Desmopressinový test: t.č. neprovádíme pro nedostupnost parenterálního preparátu desmopressinu.

d) Bilaterální katetrizace sinus petrosi inferiores BIPSS s odběry krve na ACTH: Nejpřesnější vyšetření k rozlišení hypofyzární a ektopické nadprodukce ACTH. Jsou zavedeny katétry do obou sinus petrosi inferiores (SPI) a do periferní žíly. Simultánně prováděny odběry z obou SPI a z periferní žíly bazálně a po stimulaci 100 µg CRH i.v. a ve vzorcích stanoveny koncentrace P-ACTH

Výpočet poměru P-ACTH v SPI: P-ACTH v periferní krvi

Poměr > 2 bazálně a > 3 po stimulaci CRH: hypofyzární nadprodukce ACTH

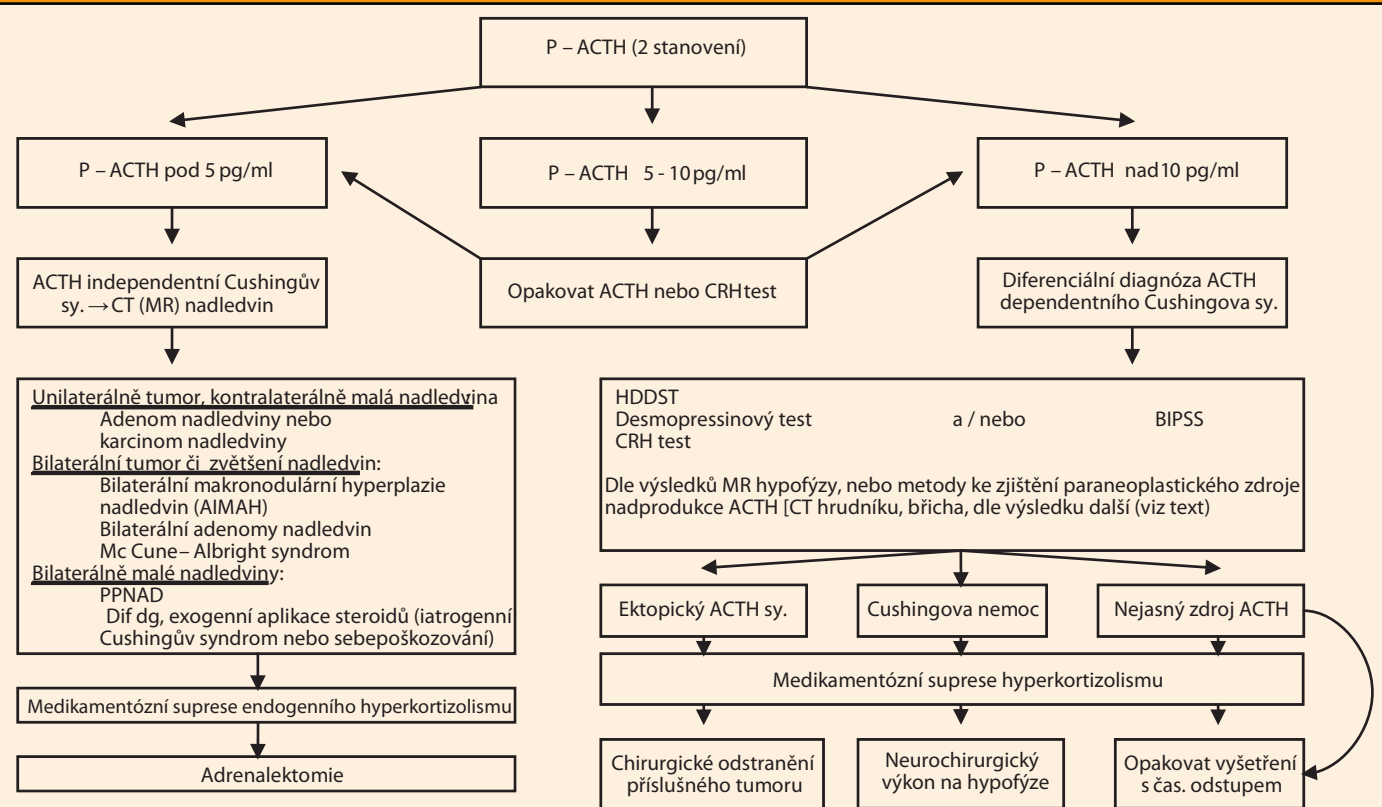
Poměr < 2 bazálně a < 3 po stimulaci CRH: ektopická nadprodukce ACTH

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA ACTH-INDEPENDENTNÍHO CS

Zobrazení nadledvin (CT, nebo MR)

98 % nalezneme na jedné straně tumor nadledviny s normální či malou kontralaterální nadledvinou. 2 % bilaterálně malé nebo bilaterálně velké nadledviny: vyžaduje provedení další dif. dg.

ALGORITMUS DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKY CS A TERAPEUTICKÝCH VÝSTUPŮ:



ZÁVĚR

Diagnostika a diferenciální diagnostika CS je v některých případech komplikovaná. Při podezření na CS je proto indikované specializované endokrinologické vyšetření a při potvrzení podezření na CS či nejasném nálezů odeslání k dalšímu vyšetření do centra specializovaného na péči o pacienty s CS.

Literatura

1. Kršek M, Hána V, et al. Cushingův syndrom. Praha: Galén 2006: 144.
2. Kršek M. Cushingův syndrom a možnosti jeho řešení v roce 2012. Remedia 2012; 22: 386–392.
3. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. Endocrine Reviews 1998; 19: 647–672.

4. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 1526–1540.
5. Ross EJ, Linch DC. Cushing's syndrome – Killing disease: Discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis. Lancet 1982; 2: 646–649.

Článek přijat redakcí: 2. 9. 2013
Článek přijat k publikaci: 4. 10. 2013

prof. MUDr. Michal Kršek, CSc.

3. interní klinika klinika endokrinologie
a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2
mkrse@lf1.cuni.cz