



Názov:

**Cushingova choroba a Cushingov syndróm
štandardný diagnostický a terapeutický postup**

Autori:

**prof. MUD. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP, FEFIM
MUDr. Peter Vaňuga, PhD., MPH
doc. MUDr. Martin Kužma, PhD.
doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH, FEFIM**

Špecializačný odbor:
Endokrinológia

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Cushingova choroba a Cushingov syndróm – štandardný diagnostický a terapeutický postup

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0256	25. október 2022	schválené	15. november 2022

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP, FEFIM; MUDr. Peter Vaňuga, PhD., MPH; Doc. MUDr. Martin Kužma, PhD.; Doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH, FEFIM

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

Odborní koordinátori: MUDr. Helena Glasová, PhD.; doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: PharmDr. Tatiana Foltánová, PhD.; prof. MUDr. Jozef Glasa, CSc, PhD.; MUDr. Darina Haščíková, MPH; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubisko, PhD., mim. prof.; doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH; MUDr. Jana Kelemenová; MUDr. Branislav Koreň; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; PhD. Mária Lévyová; MUDr. Boris Mavrodiev; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP; Mgr. Renáta Popundová; MUDr. Jozef Pribula, PhD., MBA; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; MUDr. Martin Vočyan; PharmDr. Ellen Wiesner, MSc.; MUDr. Andrej Zlatoš

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Ing. Peter Čvapek; Mgr. Barbora Vallová; Mgr. Ludmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo; Ing. Petra Hullová; JUDr. Ing. Zsolt Mány, PhD., MHA; Ing. Barbora Kováčová; Ing. Katarína Krkošková; Mgr. Miroslav Hečko; Mgr. Anton Moises; PhDr. Dominik Procházka

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: „Tvorba nových a inovovaných postupov štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe” (kód NFP312041J193)

Kľúčové slová

Cushingova choroba, endogénny Cushingov syndróm, hyperkorticizmus, adrenokortikotropný hormón, adenóm hypofýzy, transsfenoidálna resekcia, inhibítory steroidogézy

Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov

ACTH	adrenokortikotropný hormón
BLA	bilaterálna adenalektómia
BMD	kostná minerálna denzita
BMI	index telesnej hmotnosti
CBG	globulín viažúci glukokortikoidy
CISS	Constructive Interference in Steady State – sekvencia s použitím ustálenej magnetizácie
CRH	Kortikoliberín
CT	počítačová tomografia
CYP3A4	cytochróm P450 3A4
DexCRH	kombinácia LDDT a vyšetrenia CRH
DST	dexametazónový supresný test
DXA	denzitometrické vyšetrenie skeletu
FLAIR	Fluid-attenuated inversion recovery – sekvencia na potlačenie kvapaliny/likvoru
FRAX	Fracture Risk Assessment Tool – Nástroj na hodnotenie rizika zlomenín
GH	rastový hormón
GIT	gastrointestinálny trakt
HPA	osa hypotalamus-hypofýza-nadobličky
IGF1	inzulínu podobný rastový faktor 1
IPSS	katetrizácia sinus petrosus inferior
LDDT	dexametazónový supresný test s nízkou dávkou dexametazónu
LNSC	kortizol v neskorých nočných slinách
MR	magnetická rezonancia
PET	pozitronová emisná tomografia
PPNAD	primárna pigmentovaná nodulárna adrenokortikálna choroba
SPGR	dynamické kontrastné vyšetrenie na báze vážených obrazov gradientného echa
UFC	voľný kortizol v moči
VTE	žilová tromboembolická príhoda
18FFDG	18F Fludeoxyglukóza

Klasifikácia váhy dôkazov:

Trieda dôkazov	Kvalita dôkazov
1. – odporúčame	⊕○○○ veľmi nízka úroveň kvality dôkazov
2. – navrhujeme	⊕⊕○○ nízka úroveň kvality dôkazov
	⊕⊕⊕○ stredná úroveň kvality dôkazov
	⊕⊕⊕⊕ vysoká úroveň kvality dôkazov

Úvod

Cushingova choroba je najčastejšou príčinou endogénneho Cushingovho syndrómu. Je spôsobená tumorom hypofýzy, ktorý secernuje adrenokortikotropný hormón (ACTH).¹ Vyžaduje presnú diagnostiku, starostlivú voľbu terapie a vedenie liečby základného ochorenia, ako aj sprievodných chorôb a komplikácií s cieľom zlepšiť kvalitu života pacientov. V roku 2020 pripravil panel viac ako 50 akademických odborníkov z 13 krajín sveta konsenzuálnu aktualizáciu odporúčaní diagnostiky a liečby Cushingovej choroby a Cushingovho syndrómu. Na základe kritického prehľadu literatúry a aktuálnych dôkazov zohľadňuje nové skriningové a diagnostické modalita a novo schválenú liečbu od posledných odporúčaní z roku 2015. Prináša odporúčania skriningu, diagnostiky, optimálneho použitia a monitorovania výsledkov chirurgickej liečby, farmakoterapie a rádioterapie, ako aj detekcie a riešenia komplikácií súvisiacich s ochorením a liečbou. Uvádza stupeň kvality dôkazov a silu odporúčaní.¹ Panel slovenských odborníkov pripravil na základe týchto aktuálnych medzinárodných odporúčaní štandardy pre liečbu Cushingovej choroby na Slovensku. Ich využitie v klinickej praxi by mali lekári zvážiť vždy v súvislosti so stavom daného pacienta a špecifik jeho ochorenia v rámci personalizovanej starostlivosti.

Etiológia a epidemiológia

Cushingov syndróm zahŕňa celú škálu prejavov a príznakov, ktoré sú odrazom dlhodobej neprimerane vysokej expozície tkanív glukokortikoidom. Najčastejšia príčina je iatrogénna (preskripcia kortikosteroidov). Endogénny Cushingov syndróm je vzácné endokrinologické ochorenie, jeho incidencia je 0,7 – 2,4 prípadov na 1 milión obyvateľov za rok.^{2,3,4}

Patofyziológia

Nadmerná tvorba kortizolu v prípade endogénneho Cushingovho syndrómu môže byť spôsobená zvýšenou sekréciou ACTH z adenómu hypofýzy (Cushingova choroba) alebo ektopického tumoru, zriedkavo z dôvodu tumoru secernujúceho kortikoliberín (CRH). Normálna spätná väzba osi hypotalamus-hypofýza-nadobličky (HPA) je narušená, dochádza k strate cirkadiálneho rytmu sekrécie kortizolu a k jeho nadmernej sekrécii, čo vedie k hyperkortizolizmu.^{2,3} Väčšina nádorov hypofýzy je sporadických, zriedkavo sú súčasťou genetického syndrómu, ako je mnohopočetná endokrinná neoplázia 1. typu alebo familiárne izolované adenómy hypofýzy. Zdrojom ektopickej sekrécie je najčastejšie malobunkový karcinóm pľúc alebo pľúcny karcinoid, ďalšie zdroje zahŕňajú neuroendokrinné nádory pankreasu alebo týmusu, gastrinómy, medulárny karcinóm štítnej žľazy a feochromocytóm.⁴ Asi v 20 % prípadoch Cushingovho syndrómu ide o nadmernú tvorbu kortizolu v kôre

nadobličiek nezávisle od stimulácie ACTH z dôvodu unilaterálneho tumoru kôry nadobličiek alebo bilaterálnej hyperplázie/dysplázie kôry nadobličiek v dôsledku makronodulárnej hyperplázie, primárnej pigmentovanej nodulárnej adrenokortikálnej choroby (PPNAD) alebo McCune-Albrightovho syndrómu.^{2,3,4}

U pediatrických pacientov sú príčiny endogénneho Cushingovho syndrómu podobné ako u dospelých s niekoľkými rozdielmi. V ranom detstve je Cushingov syndróm často spojený s McCune-Albrightovým syndrómom, vo veku 5 – 7 rokov sú príčinou obvykle tumory kôry nadobličiek a u detí starších ako 7 rokov ide najčastejšie o Cushingovu chorobu. Ektopické nádory sú u detí extrémne zriedkavé.⁴

Klasifikácia

Tradične sa Cushingov syndróm delí na ACTH-dependentný a ACTH-independentný. ACTH-dependentný Cushingov syndróm tvorí 80 – 85 % prípadov. Z nich je 75 – 80 % prípadov spôsobených adenómom hypofýzy (Cushingova choroba), 15 – 20 % tvorbou ACTH v ektopickom tumore a < 1 % tumormi secernujúcimi CRH. ACTH-independentný Cushingov syndróm tvorí zvyšných 15 – 20 % prípadov endogénneho Cushingovho syndrómu u dospelých. V 90 % z nich je príčinou unilaterálny tumor kôry nadobličiek, prevažne adenóm (80 %), menej často karcinóm, zriedkavo ide o hyperpláziu/dyspláziu nadobličiek.

Klinický obraz

Príznaky hyperkortizolizmu zahŕňajú zvýšenie telesnej hmotnosti, silnú únavu a svalovú slabosť, vysoký krvný tlak, depresiu, narušenie kognitívnych funkcií, červeno-fialové kožné strie, ľahkú tvorbu modrín, hyperpigmentáciu, stratu libida, diabetes mellitus, hirsutizmus, akné a poruchy menštruačného cyklu. U dospelých sú významnými diagnostickými znakmi svalová atrofia a kožné strie, u detí rastová retardácia.³ Takmer žiadne príznaky Cushingovho syndrómu nie sú patognomické. Medzi diskriminačné príznaky patria červeno-fialové strie, pletora, proximálna svalová slabosť, tvorba modrín bez zjavnej traumy a nevysvetliteľná osteoporóza. Niektoré príznaky Cushingovho syndrómu sa vyskytujú aj u všeobecnej populácie, napr. obezita, depresia, diabetes mellitus, hypertenzia alebo nepravidelnosť menštruačného cyklu. Nadmerná aktivita osi HPA sa môže objaviť aj bez prítomnosti Cushingovho syndrómu.² Hyperkorticizmus zisťujeme aj pri niektorých psychiatrických ochoreniach (depresia, úzkostná porucha, obsesívno-kompulzívna porucha), pri zle kompenzovanom diabete, alkoholizme. U silne obéznych jedincov niekedy nachádzame mierne zvýšený voľný kortizol v moči (UFC).²

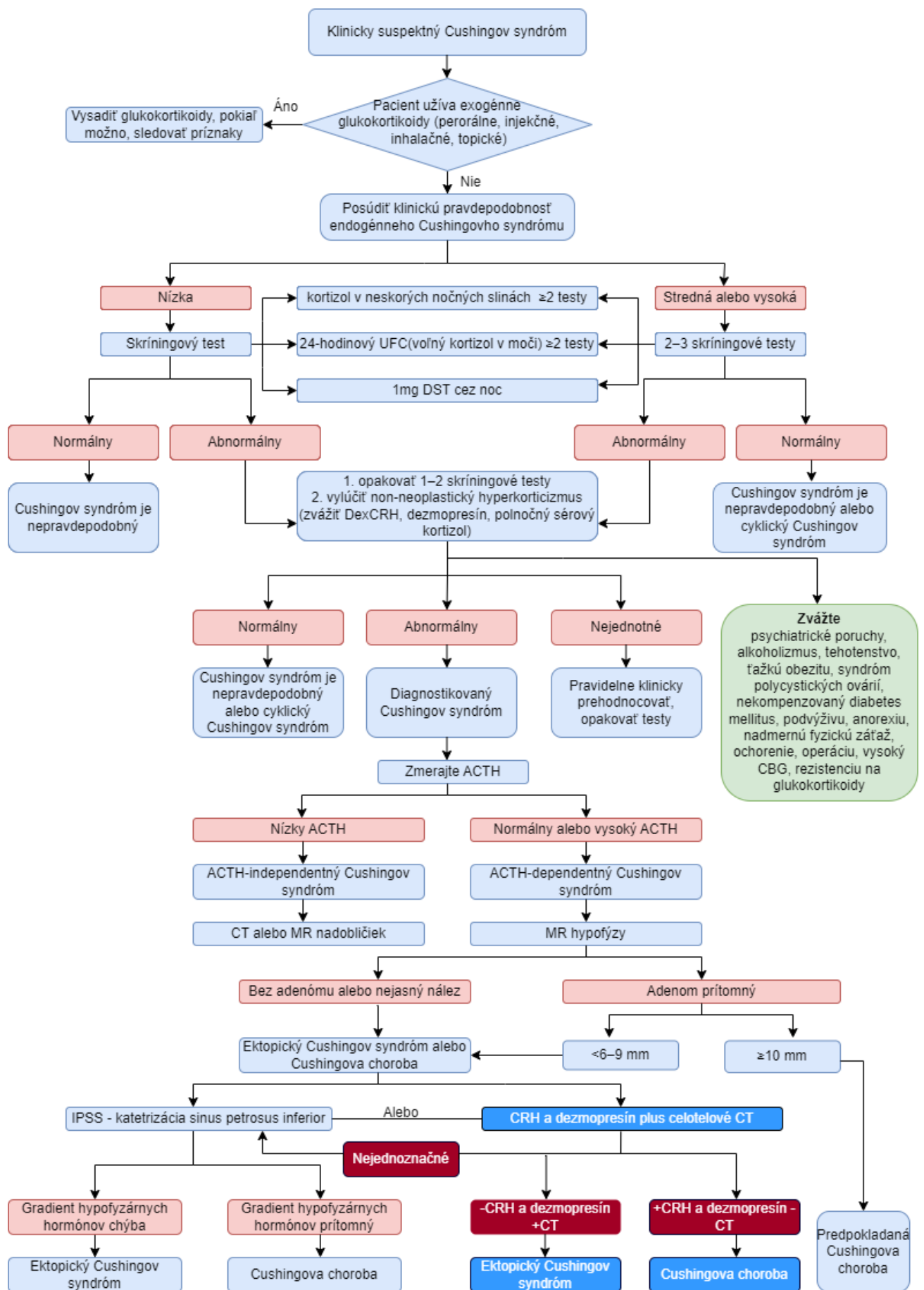
Prevenia

Nie je známa žiadna prevencia tumorov, ktoré vedú k endogénnemu Cushingovmu syndrómu.

Diagnostika/postup určenia diagnózy

Odporúčaný diagnostický algoritmus u pacientov so suspektným Cushingovým syndrómom je uvedený na Obrázku č. 1.¹


Obrázok č. 1. Diagnostický algoritmus Cushingovho syndrómu¹



Laboratórne testy

Skriningové a diagnostické testy pri Cushingovom syndróme hodnotia sekréciu kortizolu (**Tabuľka č. 1**). Zahŕňajú hodnotenie poruchy cirkadiálneho rytmu, jeho sekrécie pomocou stanovenia kortizolu v neskorých nočných slinách (LNSC) alebo poruchy spätnej väzby pomocou 1 mg dexametazónového supresného testu vykonávaného cez noc (DST) alebo 2-denného supresného testu s nízkou dávkou dexametazónu (LDDT), prípadne zvýšenie biologicky dostupného kortizolu podľa voľného kortizolu v moči počas 24 hodín (UFC). Sensitivita všetkých týchto testov presahuje 90 %, najvyššia je pri DST a LNSC, najnižšia pri UFC. Špecificita je mierne nižšia ako senzitivita, pričom najvyššia je pri LNSC a najnižšia pri DST a UFC.¹

Tabuľka č. 1

 Popis dynamických testov pre diferenciálnu diagnostiku CS	
Nočný (skriningový) 1 mg dexamethazonový test	<ul style="list-style-type: none">• medzi 23:00 – 24:00 podáme 1 mg dexamethazónu (DXM),• následne ráno odobratá vzorka krvi na stanovenie kortizolémie. <p>Interpretácia: pokles pod 83 nmol/l (3 ug/dl) svedčí proti CS (<i>pozn.: niektorí autori udávajú túto diskriminačnú hodnotu 50 nmol/l, resp. 30 nmol/l</i>)</p> <p>V prípade, že stanovíme aj sérové ACTH, za normálnych okolností poklesne pod 2 pmol/l (10 pg/ml).</p>
Slabšia dexamethazonová blokáda (2 mg)	<p>Test na potvrdenie/vylúčenie CS.</p> <ul style="list-style-type: none">• Po dvoch odberoch 24-hodinového moču na BH kortizolúrie podáme pacientovi každých 6 hodín 2 dni po sebe DXM 0,5 mg.• Počas druhého dňa podávania opätovne zbierame 24-hodinový moč a stanovíme kortizolúriu.• 48 hodín po DXM odoberieme krv na stanovenie kortizolémie. <p>Interpretácia: pokles kortizolúrie pod 27 nmol/24h (10ug/24h), resp. do 10 % bazálnej hodnoty vylučuje CS.</p> <p>Kortizolémia v normálnom prípade poklesne pod 138 nmol/l (5 ug/dl).</p>
Silnejšia dexamethazonová blokáda (8 mg)	<p>Test na odlišenie periférnej a centrálnej formy CS</p> <p>postup je obdobný slabšej DXM blokáde, avšak pacientovi podávame každých 6 hodín 2 dni po sebe DXM 2 mg.</p> <ul style="list-style-type: none">• Po dvoch odberoch 24-hodinového moču na BH kortizolúrie podáme pacientovi každých 6 hodín 2 dni po sebe DXM 2 mg.• Počas druhého dňa podávania opätovne zbierame 24-hodinový moč a stanovíme kortizolúriu.• 48 hodín po DXM odoberieme krv na stanovenie kortizolémie. <p>Interpretácia: pokles pod 90 % BH, alebo pod 14 nmol/24h (5ug/24h) svedčí pre centrálnu formu CS. Ak k poklesu nedôjde, ide pravdepodobne o periférnu alebo ektopickú formu CS.</p>

	Plazmatický kortizol a ACTH bývajú po 8 mg DXM blokáde v prípade centrálneho CS veľmi nízke, až nedetekovateľné.
Kortikoliberínový test (CRH)	<ul style="list-style-type: none"> • po odbere bazálnej vzorky krvi sa aplikuje 100 ug hCRH i.v. ako bolus, • následne odbery krvi v 15, 30, 60 min. <p>Interpretácia: zvýšenie ACTH o 35 – 50 % a kortizolu nad 20 % svedčia pre CS spôsobený adenómom hypofýzy. Takéto zvýšenie nie je u pacientov s periférnou formou CS a ektopickým CS s ACTH produkciou.</p> <p><i>(Poznámka: test v SR nemožno realizovať vzhľadom k nedostupnosti testovacej látky)</i></p>
Ďalšie špeciálne testy	<p>Sú alternatívou horeuvedených testov:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 a 7 hodinový i. v. dexamethazonový test, • CRH test po DXM blokáde, • dezmopresínový test, • metyraponové testy, • inzulínový tolerančný test. <p>Posledné dva testy nie sú bežne používané pre svoju nízku špecificitu a senzitivitu.</p>

BH – bazálna hodnota, DXM – dexamethazón

Vyšetrenie **LNSC** vychádza z predpokladu, že pacienti s Cushingovým syndrómom nemajú normálny cirkadiálny pokles sekrécie kortizolu, ktorý spadá do času zaspávania. Odporúča sa vykonať 2 – 3 testy a použiť sliny v čase, keď chodí pacient obvykle spať. Väčšia špecificita sa dosahuje pri použití hmotnostnej spektrometrie ako pri imunoanalýze. Tento test sa neodporúča osobám s nepravidelným denným režimom (napr. pri nočných smenách). Pri diagnostike sa používa referenčné rozmedzie podľa použitého testu, pri monitorovaní recidív Cushingovej choroby je hraničná hodnota 7,5 nmol/l.¹

DST využíva fakt, že u zdravých osôb suprafyziologická dávka dexametazónu inhibuje sekréciu vazopresínu a ACTH, čím znižuje koncentráciu kortizolu. Normálnou odpoveďou na podanie 1 mg dexametazónu medzi 23. hodinou a polnocou je koncentrácia kortizolu < 50 nmol/l (1,8 µg/dl) o 8 hod. ráno. Táto hraničná hodnota sa používa pri diagnostike Cushingovho syndrómu a pri monitorovaní recidívy Cushingovej choroby. Falošne pozitívne výsledky možno očakávať u osôb s chronickými hnačkami, s celiakiou, pri užívaní induktorov CYP3A4 (fenobarbital, karbamazepín, ľubovník bodkovaný), pri zvýšenej koncentrácii CBG (globulín viažúci glukokortikoidy) navodenej užívaním estrogénov, tehotenstvom alebo chronickou hepatitídou. V takýchto prípadoch sa odporúča súčasne merať dexametazón. Falošne negatívne výsledky sa môžu objaviť u pacientov liečených fluoxetínom, cimetidínom alebo diltiazemom (v dôsledku inhibície metabolizmu dexametazónu) a u pacientov s nefrotickým syndrómom.¹


Stanovenie **UFC** sa odporúča v 2 – 3 24-hodinových zberoch moču. Pri diagnostike sa používa referenčné rozmedzie podľa použitého testu, pri monitorovaní recidív Cushingovej choroby je hraničnou hodnotou 1,6-násobok hornej hranice normálu. Pri hodnotení výsledku je potrebné zohľadniť pohlavie, vek, BMI a celkový objem moču. U pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu <60 ml/min) alebo významnou polyúriou (>5 l/24 h) sú vhodnejšie iné testy.¹

Žiadny z uvedených testov sa neodporúča prednostne a jeho výber a čas vyšetrenia má vychádzať z klinického úsudku a miery suspekcie Cushingovho syndrómu (++++1). V prípade vyšetrenia pri suspektom Cushingovom syndróme sa odporúča začať UFC alebo LNSC alebo kombináciou oboch, ak nie je LNSC k dispozícii, je alternatívou DST. Pre pacientov je jednoduchší opakovaný LNSC (++++1). V prípade vyšetrenia pre potvrdenie Cushingovho syndrómu možno využiť akýkoľvek test. UFC sa odporúča opakovať 2 – 3x (++++1), LNSC najmenej 2x (++++1), DST je vhodný u pracujúcich na smeny a neodporúča sa u žien, ktoré užívajú antikoncepciu s estrogénmi (++++1). Pre presnejšiu interpretáciu výsledku je vhodné stanoviť ráno koncentráciu kortizolu aj dexametazónu (++)1. Ak je suspektný tumor nadobličiek, odporúča sa DST (+++1). LNSC iba v prípade súčasne zistenej koncentrácie kortizolu (++++1).¹

Vylúčenie pseudo-Cushingovho syndrómu (non-neoplastického hyperkortizolizmu)

Os HPA sa môže aktivovať aj u osôb s psychiatrickým ochorením, alkoholizmom, syndrómom polycystických ovárií alebo obezitou (*Tabuľka č. 2*). Súčasne sa u nich môžu vyskytovať niektoré príznaky Cushingovho syndrómu (napr. zvýšenie telesnej hmotnosti). Laboratórne vyšetrenia (DST, LNSC aj UFC) ukazujú pozitívne výsledky. U non-neoplastického hyperkortikalizmu alebo pseudo-Cushingovho syndrómu bývajú ale zvýšené len mierne (napr. UFC do 3-násobku normálnej koncentrácie). Na odlíšenie ACTH-dependentného Cushingovho syndrómu a pseudo-Cushingovho syndrómu možno použiť kombináciu LDDT a vyšetrenia CRH (DexCRH test), LDDT, alebo dezmpresínový test. Využitie DexCRH vychádza z predpokladu, že iba pacienti s ACTH-dependentným Cushingovým syndrómom vykážu po supresii dexametazónom odpoveď kortizolu na CRH. Použitie dezmpresínového testu vychádza z poznatku, že adenómy secernujúce ACTH exprimujú V1b receptory (vazopresínové receptory 3), čo vedie k zvýšeniu koncentrácie ACTH po injekcii dezmpresínu. Vzhľadom na to, že sú príčiny pseudo-Cushingovho syndrómu rôzne, neexistuje jednotný prístup k ich vylúčeniu. Odporúča sa posúdiť anamnézu pacienta, najmä dĺžku trvania príznakov a opakovať diagnostické testy (++)2. Pacientov možno sledovať 3 – 6 mesiacov a liečiť základné ochorenie (napr. depresiu) (++)2.¹

Tabuľka č. 2

	Stavy zvyšujúce kortizol
Stres	
Gravidita	
Lieky (estrogény, barbituráty, hydantoíny)	
Alkohol (pseudo CS)	
Depresívne poruchy	
Obezita	
Primárna rezistencia na kortizol (mutácia génu 5q11-q13 chromozóm 5)	

Odlíšenie CS od uvedených stavov je realizácia komplexného diagnostického procesu vrátane DXM blokad, ako aj odstránenie možných rušivých vplyvov (vylúčenie interferujúcej liečby, alkoholu, psychiatrická liečba depresie).

Zobrazovacie metódy

Zobrazovacou metódou voľby na zachytenie adenómov hypofýzy secernujúcich ACTH je magnetická rezonancia (MR) (++++1). Ak je k dispozícii 3T MR, odporúča sa namiesto 1,5T MR (++)2). Vzhľadom na malú veľkosť väčšiny tumorov sa pri použití štandardnej 1,5T MT totiž jasne zobrazí len asi 50 % mikroadenómov. Lepšiu detekciu a lokalizáciu nálezu možno dosiahnuť pomocou technických vylepšení, ako je SPGR s 1 mm rezmi, FLAIR a CISS, T1-vážené turbo spinové echo sekvencie a použitie magnetov s ultravysokým poľom 7T, ale aj potom zostáva približne u tretiny pacientov s Cushingovou chorobou výsledok MR negatívne. Posledná uvedená metóda navyše zvyšuje riziko zachytenia incidentalómov nesúvisiacich s ochorením. Veľkosť nádoru nekoreluje so stupňom hyperkorticizmu. Pacienti s väčšími adenómami majú miernejší hyperkorticizmus.

Alternatívou MR alebo zobrazovacou metódou používanou v kombinácii s MR je PET. 18FFDG PET/CT je pri záchyte hypofyzárnych lézií porovnateľná so štandardnou fast-spin MR. Detekciu nádoru pri 18FFDG PET/CT môže zvýšiť predchádzajúca stimulácia CRH. Použitie PET s volumetrickou MR kombinuje funkčné a anatomické zobrazenie a presnejšiu lokalizáciu tumoru umožní vďaka vyčítávaniu použitia 11C metionínu.¹

Odlíšenie Cushingovej choroby od ektopického ACTH - dependentného Cushingovho syndrómu

V prípade Cushingovej choroby si glukokortikoidné receptory zachovávajú schopnosť inhibovať sekréciu ACTH po podaní vysokých dávok dexametazónu a je prítomná nadmerná expresia receptorov pre vazopresín V2 a V1b a pre CRH. Naopak väčšina ektopických tumorov secernujúcich ACTH tieto receptory neexprimuje. Na odlíšenie hypofyzárnych a ektopických tumorov možno preto použiť dezmopresínový test alebo stimuláciu CRH. Zvýšená plazmatická hladina ACTH a koncentrácia kortizolu po podaní dezmopresínu alebo CRH zvyčajne znamená Cushingovu chorobu.

Na jednoznačné rozlíšenie hypofyzárnych a ektopických tumorov secernujúcich ACTH ale neexistuje žiadny laboratórny test ani kombinácia testov (++++1). Pri voľbe terapie sa odporúča vychádzať z posúdenia klinických súvislostí i výsledkov testu (++++1). Pri podozrení na ektopický tumor (napr. u muža s veľmi vysokým UFC alebo výraznou hypokaliémiou) možno v prípade nedostupnosti MR použiť CT s tenkými rezmi od oblasti krku po panvu (++)2). Nedá sa vylúčiť situácia, že lézie v hypofýze zachytené na MR je nefunkčný incidentalom a zdroj ACTH je ektopický. Autori odporúčania dospeli ku konsenzu, že všetci pacienti s hypofyzárnou léziou <6 mm by mali podstúpiť bilaterálnu katetrizáciu sinus petrosus inferior (IPSS), a že u pacientov s léziou >10 mm nie je IPSS potrebná. Väčšina sa prikláňa k názoru, že v prípade veľkosti lézie 6 – 9 mm je IPSS vhodné na potvrdenie diagnózy. Aby sa vylúčil falošne negatívny výsledok IPSS, možno stanoviť prolaktín. Alternatívne sa dá použiť neinvazívne vyšetrenie pomocou DST s vysokou dávkou a stimulácia CRH. Ak sú výsledky oboch testov pozitívne, predikujú Cushingovu chorobu. Ak ukážu nejednotné výsledky, je

potrebná IPSS (++)). V prípade skúseného multidisciplinárneho tímu môže byť podľa nových dát spoľahlivou alternatívou MR hypofýzy a následná celotelová CT.¹

Komplikácie

Hyperkoagulačný stav

V prípade Cushingovho syndrómu je z dôvodu hyperkoagulačného stavu zvýšené riziko tromboembolických príhod, ale paradoxne je prítomná aj zvýšená tendencia ku krvácaniu z dôvodu atrofie kože a fragility kapilár. Incidencia žilových tromboembolických príhod (VTE) je u pacientov s Cushingovým syndrómom takmer 18-krát vyššia ako u zdravej populácie. Zostáva zvýšená niekoľko mesiacov po operácii pre Cushingovu chorobu, čo ukazuje, že hyperkoagulačný stav nie je po normalizácii hladiny kortizolu okamžite reverzibilný. Incidenciu pooperačných VTE môže podľa retrospektívnych štúdií znížiť tromboprolaxia trvajúca až 30 dní.

V súčasnosti neexistuje štandard pre predoperačnú alebo pooperačnú tromboprolaxiu u pacientov s Cushingovou chorobou. Niektorí odborníci vysadia u žien pred operáciou estrogény, ak sa ale užívajú ako antikoncepcia, je potrebné zvážiť, že tehotenstvo je tiež spojené so zvýšeným rizikom trombózy (++)). Profylaktickú antikoagulačnú liečbu možno zvážiť u pacientov s rizikami VTE, ktoré zahŕňajú embóliu v anamnéze, odchýlku koagulačných testov, ťažký predoperačný hyperkorticizmus, súčasné užívanie estrogénov alebo perorálnu antikoncepciu, zníženú mobilitu, dlhú hospitalizáciu, vysokú pooperačnú koncentráciu kortizolu alebo nadmernú suplementáciu kortizolom u pacientov s nedostatočnosťou kôry nadobličiek (+++1). U všetkých pacientov sa odporúča včasná pooperačná mobilizácia a používanie kompresných pančúch (+++1). Pri podávaní tromboprolaxie by sa mali preferovať nízkomolekulárne heparíny pred perorálnymi antikoagulanciami z dôvodu ich dlhého polčasu a absencie terapie na odvrátenie ich účinku (++)). Pred operáciou by mali byť vysadené antikoagulancie z dôvodu minimalizácie intraoperačného krvácania, aj keď nie je jasné, kedy antikoagulačnú liečbu vysadiť a kedy ju opäť začať (++)). Odporúčaná dĺžka antikoagulačnej liečby sa pohybuje od 2 – 4 dní počas 1 – 2 týždňov pred operáciou a od 1 – 2 dní počas 2 – 4 týždňov, príp. až 2 – 3 mesiace po operácii. (++)). U pediatrických pacientov sa profylaxia rutinne neodporúča.¹

Kardiovaskulárne ochorenie

U pacientov s Cushingovou chorobou môže nepriaznivý profil kardiovaskulárneho rizika pretrvávajúť aj po úspešnej liečbe. Dôvodom je pretrvávajúca nadváha/obezita, častý výskyt diabetu 2. typu a dyslipidémia. Po úspešnej liečbe dochádza k zmierneniu štrukturálnych kardiovaskulárnych zmien, ako je hypertrofia ľavej komory, koncentrická srdcová remodelácia, dilatčná kardiomyopatia, zvýšená hrúbka intímy a médiu a zvýšená tvorba aterómových plátov, ako aj ich klinických manifestácií vrátane hypertenzie a zlyhaní srdca. Ani pri plnej remisii hyperkorticizmu ale nemusí dôjsť k ich úplnému vymiznutiu. U pacientov s aktívnou pretrvávajúcou Cushingovou chorobou sú hlavnou príčinou zvýšenej mortality infarkt myokardu, cievne mozgové príhody a ďalšie cievne príhody. Po remisii ochorenia dochádza k zníženiu ich výskytu, nie k úplnej normalizácii.

Pacientov s Cushingovým syndrómom treba sledovať, vyšetrovať a liečiť podľa súčasných štandardov pre jedincov vo vysokom kardiovaskulárnom riziku (++++1). Terapeutický prístup je potrebné individualizovať na základe prítomných komplikácií (napr. hypertenzia alebo dyslipidémia) (++++1) a starostlivosť koordinovať s praktickým lekárom alebo kardiológom (+2).¹

Poruchy kostí

Zvýšená fragilita kostí je častou a včasnou komplikáciou hyperkortizolizmu, pričom zlomenina môže byť jeho prvou manifestáciou. U 30 – 50 % pacientov dochádza k zlomeninám stavcov a ich výskyt koreluje s ťažkosťami hyperkortizolizmu. Zníženie počtu a funkcie osteoblastov je navodené supresiou GH-IGF1 (rastového hormónu, inzulínu podobného rastového faktora 1) a osi hypotalamus-hypofýza-gonády a narušenej pulsatility parathormónu. Možno ich doložiť znížením sérovej koncentrácie markerov kostnej novotvorby, ako je osteokalcín a alkalická fosfatáza. DXA môže ukázať zníženú kostnú minerálnu denzitu (BMD), ale k zlomeninám dochádza aj u pacientov s BMD v normálnom alebo osteopenickom pásme. Zvýšené riziko zlomenín môže pretrvávať aj po zvýšení BMD po vymiznutí hyperkortizolizmu, a to najmä u mužov. K rýchlejšej obnove BMD prispieva bežná osteoporotická liečba, ako sú bisfosfonáty a suplementácia kalcium a vitamínom D. Prínosom môže byť aj u pacientov s hyperkortizolizmom pretrvávajúcim po chirurgickej liečbe ako prevencia ďalšieho úbytku kostnej hmoty.

U všetkých pacientov s Cushingovým syndrómom sa odporúča posúdenie rizika straty kostnej hmoty a zlomenín (++++1). Odporúča sa nielen DXA, ale aj vyšetrenie kvality kosti (trabekulárne kostné skóre) alebo morfometrické vyšetrenie stavcov (++++1). Nástroj FRAX na hodnotenie rizika zlomenín nie je u pacientov s Cushingovým syndrómom validovaný. Odporúča sa monitorovanie a sledovanie ako u dospelaj populácie s vysokým rizikom osteoporózy (++++1). U všetkých pacientov s Cushingovou chorobou je potrebné zvážiť bežnú antiosteoporotickú liečbu, a to aj pri normálnej BMD (++++1).¹

Deficiencia rastového hormónu

Endogénne aj exogénne glukokortikoidy inhibujú sekréciu rastového hormónu (GH), a preto je u pacientov s Cushingovým syndrómom potlačená tvorba IGF1 v pečeni. U väčšiny pacientov dochádza k úplnej obnove sekrécie GH po úspešnej liečbe, ale v niektorých prípadoch môže pretrvávajúca deficiencia GH zhoršovať komplikácie hyperkortizolizmu, ako je úbytok kostnej hmoty, myopatia či poruchy pamäti.

V súčasnosti neexistuje štandard, kedy, kde a ako vyšetrovať GH u dospelých s Cushingovou chorobou. Z dôvodu oneskoreného obnovenia normálnej aktivity osi HPA odporúčame počkať s vyšetrením GH 6 – 12 mesiacov po operácii (+++1). Pacienti s makroadenómami a agresívnou chirurgickou resekciou majú zvýšené riziko hypopituitarizmu. Pacienti s deficienciou ≥ 3 hypofyzárnych hormónov majú väčšie riziko deficiencie GH a nie je u nich nutné dynamické testovanie (++++1). Koncentrácia IGF1 nie je sama o sebe spoľahlivým indikátorom deficiencie GH. Ak sa substitúcia GH začala skôr ako 2 roky po operácii, odporúča sa pravidelné opakované vyšetrenie, či už nedošlo k normalizácii jeho sekrécie (+++1). U všetkých pacientov s myopatiou spojenou s Cushingovým syndrómom sa odporúča fyzikálna

rehabilitácia (++2). U detí je potrebné vyšetriť GH za 3 – 6 mesiacov po operácii, a v prípade deficiencie okamžite začať substitúciu na zabezpečenie riadneho rastu.¹

Ďalšie komplikácie

U pacientov s Cushingovou chorobou môže byť prítomné zvýšené riziko infekcií, dysfunkcia niektorej z hypofyzárnych osí (napr. centrálna hypotyreóza, porucha funkcie gonád, infertilita). Aj po biochemickej remisii Cushingovho syndrómu môže pretrvávajúť proximálna myopatia. Niekedy pretrvávajú aj ďalšie zmeny súvisiace s hyperkortizolizmom, ako sú afektívne poruchy alebo kognitívne dysfunkcie. Remisia hyperkortizolizmu môže navodiť exacerbáciu preexistujúcich autoimunitných chorôb.¹

Odporúča sa edukácia pacientov a rodinných príslušníkov o charaktere choroby, možnostiach liečby a remisii. U všetkých pacientov sa odporúča monitorovanie a liečba komorbidít súvisiacich s kortizolom, ako sú psychiatrické poruchy, diabetes mellitus, hypertenzia, hypokaliémia, infekcia, dyslipidémia, osteoporóza a zlá fyzická zdatnosť. U pacientov s Cushingovým syndrómom sa odporúča aj príslušné očkovanie podľa veku, najmä proti chrípke, *Herpes zoster* a pneumokokom.⁵

Liečba

Odporúčaná operácia hypofýzy

Ako terapia 1. voľby sa u pacientov s Cushingovou chorobou odporúča transsfenoidálna resekcia. Remisia je definovaná ako pooperačná hladina kortizolu < 55 nmol/l (< 2 µg/dl) a u skúsených chirurgov sa zisťuje u 80 % pacientov s mikroadenómami a 60 % pacientov s makroadenómami. Pacienti v remisii potrebujú až do obnovenia funkcie osi HPA substitúciu glukokortikoidov. Najčastejšími komplikáciami resekcie sú novo vzniknutý hypopituitarizmus (cca u 10 % pacientov), permanentný diabetes insipidus, únik likvoru a VTE (u < 5 % pacientov). Perioperačná mortalita je <1 %. Najnižší výskyt komplikácií je u chirurgov po >200 vykonaných transsfenoidálnych operáciách. Chirurgickú liečbu sa odporúča vykonávať v špecializovaných centrách na liečbu nádorov hypofýzy, kedykoľvek je to možné (+++1). Výkon by mal vykonávať neurochirurg skúsený v operáciách hypofýzy a pacient by mal byť následne sledovaný multidisciplinárnym tímom zahŕňajúcim endokrinológa špecializovaného na choroby hypofýzy (+++1). Výsledky operácií hypofýzy a nákladová efektívnosť by sa mali zverejňovať (++2).¹

Odporúčanie monitorovať recidívy

U pacientov s Cushingovou chorobou sa odporúča doživotné monitorovanie recidív (+++1). Na predikciu recidívy je možné využiť pooperačné dynamické testovanie (++2). Z dostupných testov má najvyššiu senzitivitu na zachytenie recidívy LN-SC, ktorý sa má po obnove aktivity osi HPA vykonávať 1x ročne (+++1). Treba však prihliadnuť na to, aký test ukazoval abnormálne výsledky pri iniciálnom vyšetrení (+++1). Ak dôjde k miernej laboratórnej odchýlke, odporúča sa starostlivé monitorovanie, opakované testovanie a liečba komorbidít (++2).¹

Odporúčaná opakovaná operácia hypofýzy


Ak nie sú prítomné kontraindikácie, pri recidíve Cushingovej choroby doloženej biochemicky a na MR sa odporúča opakovaná transsfenoidálna resekcia (++2). Ak na MR nie je tumor viditeľný, môže byť reoperácia vhodná v prípade, že ju uzná za vhodnú skúsený chirurg z centra s vysokým počtom týchto výkonov, a ak bol pozitívny patologický nález alebo centrálny gradient pri IPSS pred prvou operáciou (++2).¹

Farmakoterapia

Lieky používané pri Cushingovej chorobe cielia na steroidogézu v kôre nadobličiek, somatostatínové a dopamínové receptory a glukokortikoidové receptory (*Tabuľka č. 3*). Používajú sa na liečbu hyperkortizolizmu u pacientov s pretrvávajúcou alebo recidivujúcou Cushingovou chorobou, u pacientov, ktorí nemôžu alebo nechcú podstúpiť operáciu, a tiež u pacientov na rádioterapii.

Inhibítory steroidogézy v kôre nadobličiek zahŕňajú ketokonazol, metyrapón, mitotan, etomidát a nedávno schválený osilodrostat. Blokujú jeden alebo viac enzýmov kôry nadobličiek, znižujú syntézu glukokortikoidov alebo tvorbu/sekréciu androgénov v nadobličkách. Sú účinné pri kontrole hladiny kortizolu, ale neovplyvňujú priamo adenóm hypofýzy secernujúce ACTH, ani neobnovujú cirkadiánnu rytmus osi HPA.


Tabuľka č. 3

Štandardné postupy 		Farmakoterapia	
Účinná látka	Obvyklé dávkovanie	Účinnosť	Nežiaduce účinky
ketokonazol	400 – 1600 mg/deň perorálne v 2 – 3 denných dávkach	retrospektívna štúdia: asi 65 % pacientov dosiahne iníciaľne normalizáciu UFC, ale u 15 – 25 % dôjde k strate efektu	gastrointestinálne (GIT) poruchy, zvýšenie pečeneých enzýmov, gynekomastia, vyrážky, insuficiencia nadobličiek
osilodrostat	4 – 14 mg/deň perorálne v 2 denných dávkach ako udržiavacia liečba, u niektorých pacientov iníciaľna dávka 2 mg/deň, najvyššia dávka 60 mg/deň	3. fáza randomizovanej štúdie: normalizácia UFC v 86 %	hirzutizmus, hypertenzia, hypokaliémia, GIT poruchy, asténia, insuficiencia nadobličiek
metyrapón	0,5 – 6 g/deň perorálne v 3 – 4 dávkach	normalizácia UFC asi v 70 % v retrospektívnej štúdii a 47 % po 12 týždňoch v prospektívnej štúdii	hirzutizmus, hypertenzia, hypokaliémia, GIT poruchy, insuficiencia nadobličiek
mitotan	0,5 – 5 g/de perorálne v 3 denných dávkach	retrospektívna štúdia: normalizácia UFC v 80 %	GIT poruchy, závraty, poruchy kognitívnych funkcií, insuficiencia kôry nadobličiek
etomidát	0,04 – 0,1 mg/kg/hod i.v. na JIP, 0,025 mg/kg/hod u pacientov mimo JIP	retrospektívna štúdia: 100 % kontrola sérového kortizolu (0,36 – 0,72 nmol/L)	sedácia, anestézia, insuficiencia kôry nadobličiek, myoklonus,

			nauzea, vracanie, dystonická reakcia pri vyšších dávkach
levoketokonazol	300 – 1200 mg/deň perorálne v 2 denných dávkach	3. fáza otvorenej štúdie: normalizácia UFC v 31 %, 3. fáza randomizovanej štúdie: v 41 % strata odpovede, zmiernenie príznakov hyperkortizolizmu	GIT poruchy, bolesť hlavy, edém, zvýšenie pečeňových enzýmov, nedostatočnosť kôry nadobličiek


Agonista dopamínových receptorov kabergolín a ligand somatostatínových receptorov pasireotid sa používajú v liečbe Cushingovej choroby u pacientov s pretrvávajúcim alebo recidivujúcim hyperkortizolizmom (Tabuľka č. 4). Vedú k zmenšeniu tumoru alebo k prevencii jeho rastu, čo je dôležité u pacientov s veľkým reziduálnym nádorom, s progresiou nádoru secernujúceho kortikotropín alebo s Nelsonovým syndrómom.

Tabuľka č. 4

 Agonisty dopamínových receptorov			
Účinná látka	Obvyklé dávkovanie	Účinnosť	Nežiaduce účinky
pasireotid	0,6 – 1,8 mg/ml/deň s.c. v 2 denných dávkach	3. fáza štúdie: normalizácia UFC v 15 – 26 %	hyperglykémia, diabetes mellitus 2. typu, hnačka, nauzea, bolesť brucha, cholelitiáza, únava
pasireotid s predĺženým uvoľňovaním	10 – 30 mg/mesiac i.m.	3. fáza štúdie: normalizácia UFC iničiálne v 40 %, ale u 25 – 40 % strata odpovede, zmiernenie príznakov hyperkortizolizmu	hyperglykémia, diabetes mellitus 2. typu, hnačka, nauzea, bolesť brucha, cholelitiáza, únava
kabergolín	0,5 – 7 mg/týždeň perorálne	retrospektívna štúdia: normalizácia UFC v 40 %, ale v 25 – 40 % strata odpovede, zmiernenie klinických prejavov a príznakov	bolesť hlavy, nosová kongescia, hypotenzia, depresia, závraty

Blokátor glukokortikoidného receptora mifepriston je účinný pri kontrole niekoľkých vplyvov hyperkortizolizmu bez ohľadu na jeho príčinu (Tabuľka č. 5).

Tabuľka č. 5

 Blokátor glukokortikoidného receptora			
Účinná látka	Obvyklé dávkovanie	Účinnosť	Nežiaduce účinky

mifepriston	300 – 1200 mg/deň perorálne v 1 dennej dávke	3. fáza otvorenej štúdie: významné zlepšenie glykémie (u 60 % pacientov) a krvného tlaku, zmiernenie klinických prejavov a príznakov	GIT poruchy, bolesť hlavy, hypokaliémia, artralgia, periférny edém, hypertenzia, vaginálne krvácanie, insuficiencia kôry nadobličiek
-------------	--	--	---

Vol'ba farmakoterapie

Vďaka spoľahlivej účinnosti sa ako prvé obvykle podávajú inhibítory steroidogenézy. U pacientov s miernym ochorením bez nádoru viditeľného na MR, je preferovaný ketokonazol, osilodrostat alebo metyrapón. Možno použiť aj kabergolín, ktorý je menej účinný, má pomalší nástup účinku, ale vyžaduje menej časté podávanie. V prípade potreby rýchlej normalizácie hladiny kortizolu sa odporúča osilodrostat a metyrapón, vo veľmi ťažkých prípadoch etomidát (++++1). V prípade mierneho ochorenia, ak je prítomný reziduálny tumor, ktorý možno potenciálne zmenšiť, sa odporúča zväžiť pasireotid alebo kabergolín (+++1). V prípade pozitívnej anamnézy bipolárnej poruchy alebo poruchy kontroly impulzov nie je vhodný carbegolín (+++1). Mifepriston sa odporúča podávať s opatrnosťou, ak nie je dostupný endokrinológ špecializovaný na hypofýzu, ktorý by monitoroval terapeutickú odpoveď (++2). Pacientov treba poučiť, že kortizol nemožno použiť na monitorovanie terapeuticko-odpovede alebo insuficiencie kôry nadobličiek (++++1). Pri použití tejto medikácie je potrebné zväžiť liekové interakcie. U tehotných žien a žien, ktoré plánujú tehotenstvo, sa odporúča zväžiť kabergolín alebo metyrapón (++2), aj keď v tehotenstve nie je schválená žiadna farmakoterapia Cushingovej choroby. Výber medikácie by sa mal riadiť aj podľa tolerancie a vedľajších účinkov lieku a sprievodných chorôb, ako je diabetes mellitus 2. typu a hypertenzia (+++1). Odporúča sa zväžiť aj cenu liečby a jej odhadovanú dĺžku, najmä pri doživotnej terapii alebo počas čakania na účinok rádioterapie (++2).

Výber inhibítora steroidogenézy

Pri začatí liečby je potrebné zväžiť rýchlosť nástupu účinku, znášanlivosť, jednoduché použitie, pravdepodobnosť biochemickej normalizácie, klinického zlepšenia a tiež dostupnosť a cenu lieku (+++1). Výhodou ketokonazolu môže byť ľahká titrácia dávky, avšak obavy z hepatotoxicity a potreba monitorovania pečeneových enzýmov môžu viesť k nedostatočnému dávkovaniu (+++2). Je potrebné zväžiť liekové interakcie a riziko hypogonadizmu u mužov. S osilodrostatom sa dosahuje vysoký podiel normalizácie kortizolu. Dávkovacia schéma môže byť pohodlnejšia ako u metyraponu, pričom žiadny z týchto liekov nie je limitovaný rizikom hypogonadizmu u mužov (++++1). Mitotan sa pri Cushingovej chorobe používa v monoterapii len zriedkavo.

Predoperačná medikamentózna liečba

Neexistujú pevné údaje v prospech predoperačnej farmakoterapie (+++1). Väčšina odborníkov odporúča farmakoterapiu, ak je operácia z nejakých dôvodov odložená (++2). Vo vybraných prípadoch môže byť predoperačná farmakoterapia prínosom u pacientov s ťažkou Cushingovou chorobou s potenciálnym životom ohrozujúcimi metabolickými, psychiatrickými, infekčnými, kardiovaskulárnymi alebo tromboembolickými komplikáciami (++2).

Monitorovanie rastu nádoru počas farmakoterapie inhibítorom steroidogenézy alebo blokátorom glukokortikoidového receptora

MR sa zvyčajne vykonáva za 6 – 12 mesiacov po začatí liečby a opakuje sa každých niekoľko rokov podľa klinickej situácie (+++1). Niekedy je ťažké určiť, či je progresia tumoru daná stratou spätnej väzby kortizolu alebo ide o agresívny či recidivujúci tumor (++2). Odporúča sa monitorovanie koncentrácie ACTH, pretože jej progresívne zvýšenie môže byť príznakom progresie nádoru a potreby vykonať MR (++2). Ak sa zistí progresia tumoru, je potrebné farmakoterapiu vysadiť a prehodnotiť plán liečby (+++1).

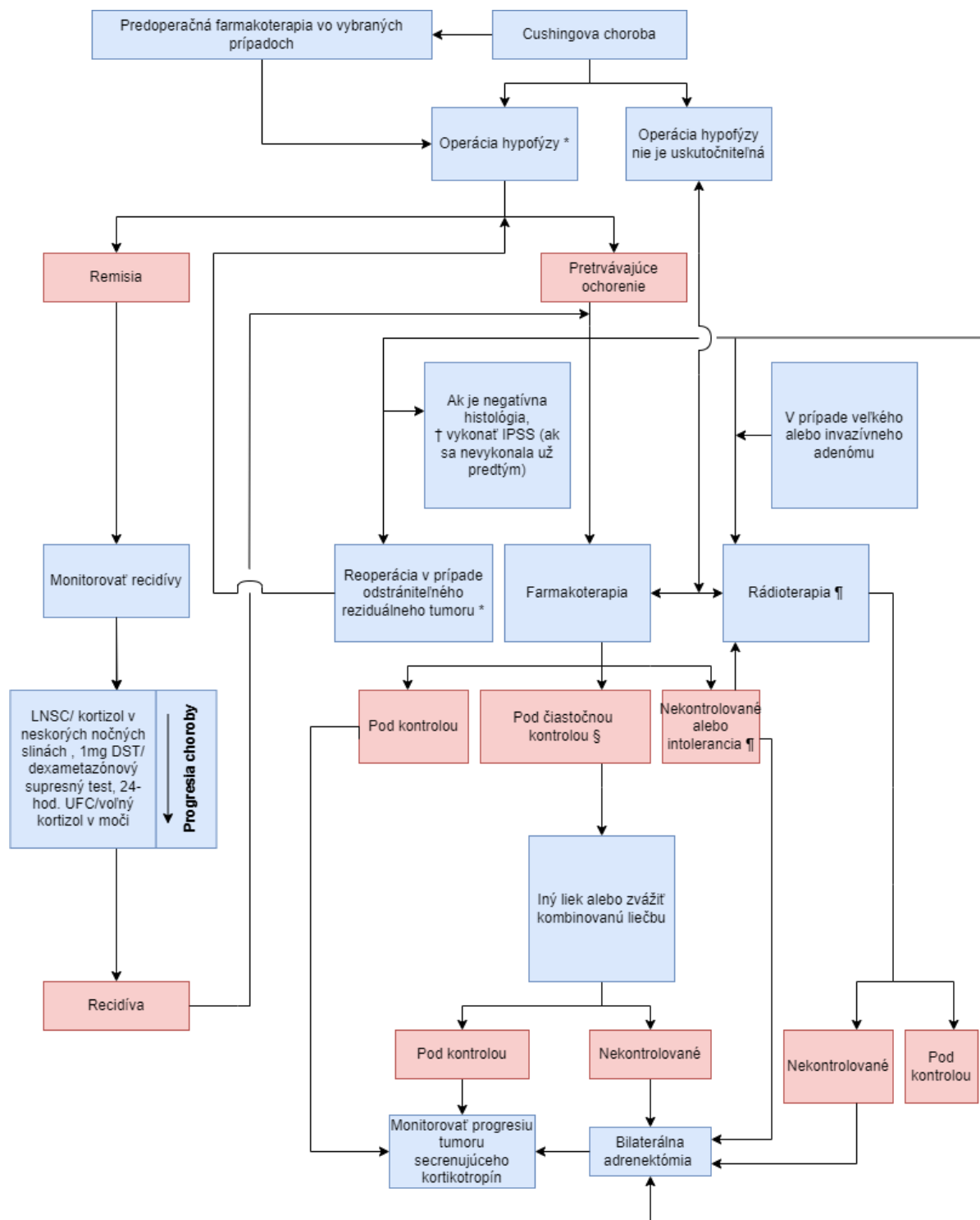
Monitorovanie terapeutickje odpovede

Odpoveď má byť definovaná na základe klinických parametrov (napr. zlepšenie fenotypu, telesnej hmotnosti, hypertenzie, metabolizmu glukózy, kvality života) a biochemických parametrov. V prípade podávania blokátorov glukokortikoidových receptorov iba na základe klinických parametrov (+++1). Koncentrácia kortizolu sa často meria podľa UFC (s výnimkou liečby mifepristonom). UFC nie je vhodný v prípade obáv z nedostatočnosti kôry nadobličiek, keď sa preferuje ranná sérová hladina kortizolu (+++1). Ak je hladina kortizolu trvalo zvýšená počas 2 – 3 mesiacov pri maximálnych tolerovaných dávkach lieku, je potrebné zvážiť zmenu terapie (+++1). Ak nie je kortizol v normálnom rozmedzí, ale klesol, alebo došlo ku klinickému zlepšeniu, možno zvážiť kombinovanú liečbu (++2). Pri zjavnej rezistencii na liečbu aj pri eskalácii dávky, je navrhnutá zmena liečby (++2).

Kombinovaná farmakoterapia

Nie je dostatok spoľahlivých dát na podporu konkrétnej kombinovanej liečby (+++1). Ak monoterapia nie je dostatočne účinná, odporúča sa zvážiť kombináciu ketokonazolu s metyrapónom alebo ketokonazolu s osilodrostatom, čo niekedy umožňuje aj zníženie dávok oboch liekov (++2). V prípade viditeľného tumoru môže byť racionálnou kombináciou ketokonazol + carbegolín, ketokonazol + pasireotid alebo pasireotid + carbegolín.

Obrázok č. 2 Algoritmus terapie Cushingovej choroby¹



* resekciu má vykonávať skúsený chirurg,

† absencia adenómu s farbením na ACTH,

§ doživotné monitorovanie hypopituitarizmu a sekundárnej malignity v mieste ožarovania,

¶ v maximálnej tolerovanej dávke.

Rádioterapia

Rádioterapia sa používa ako doplnková liečba u pacientov s pretrvávajúcou alebo recidivujúcou Cushingovou chorobou po nekompletnej transsfenoidálnej resekcii alebo pri agresívnom raste nádoru, a tiež u nádorov považovaných za neresekovateľné (++++1). Konvenčná rádioterapia sa podáva obvykle v dávke 45 – 50 Gy vo frakciách <2 Gy. Stereotaktická rádiochirurgická liečba sa aplikuje v 1 alebo niekoľkých málo frakciách približne 20 Gy. Ožiarenie rezidua Lekselovým gama nožom sa zdá byť optimálnym riešením perzistencie ACTH dependentného hyperkortizolizmu. Biochemická remisia sa dosiahne asi u 2/3 pacientov, avšak posledné dáta ukazujú vyšší podiel biochemických remisii po stereotaktickej rádiochirurgickej liečbe vrátane rádioterapie celého sedla. Stereotaktická rádiochirurgická liečba sa používa aj ako primárna terapia u pacientov s vysokým rizikom operácie, alebo ktorí operáciu odmietli. Vzhľadom na latenciu remisie po rádioterapii je potrebná adjuvantná farmakoterapia. Táto by sa mala pravidelne vysadzovať z dôvodu kontroly sekrécie kortizolu (efektu rádioterapie). V čase rádioterapie sa obvykle dočasne vysadí ketokonazol a kabergolín, pretože je možné, že znižujú účinnosť rádioterapie. Najčastejším vedľajším účinkom rádioterapie je hypopituitarizmus (u 20 – 50 % pacientov). Riziko sekundárnej malignity, poškodenie kraniálnych nervov a cievnej mozgovej príhody je pri stereotaktickej rádiochirurgickej liečbe nízke. Treba sa však vyhnúť expozícii chiasma opticum (++++1). Medzi nádorom a krížením optických nervov je potrebné dodržať vzdialenosť najmenej 3 – 5 mm. U všetkých pacientov podstupujúcich rádioterapiu je potrebné doživotne sledovať prípadnú deficienciu hypofyzárnych hormónov a výskyt recidív (++++1). Treba zvážiť aj zobrazovacie vyšetrenie ožarovanej oblasti z dôvodu výskytu sekundárnych malignít (++++1).¹

Adrenalektómia

Bilaterálna adrenalektómia sa väčšinou považuje za poslednú možnosť liečby Cushingovej choroby, keď zlyhali všetky ostatné terapeutické možnosti (+++1), a to z dôvodu potreby doživotnej suplementácie glukokortikoidov a minerálokortikoidov. Predtým môže byť potrebná u pacientov s ťažkým hyperkortizolizmom, u ktorých je potrebný rýchly definitívny účinok na kortizol z dôvodu prevencie jeho dlhodobého systémového pôsobenia (+++1). Veľá centier odporúča bilaterálnu adrenalektómiu častejšie počas ochorenia u žien s Cushingovou chorobou, ktoré si ešte želajú otehotnieť (+++1). Vykonáva sa laparoskopický zákrok z transperitoneálneho alebo zadného retroperitoneálneho prístupu. Výskyt komplikácií je 10 – 18 % a mortalita <1 %. U >80 % pacientov možno očakávať klinické zlepšenie z hľadiska obezity, diabetu 2. typu, hypertenzie a svalovej slabosti. Klinický relaps hyperkortizolizmu sa objavuje v <10 % prípadov. Po výkone je potrebné monitorovať plazmatickú hladinu ACTH a vykonávať opakované zobrazovacie vyšetrenie hypofýzy od 6. mesiaca po operácii (++++1). Častejšie vyšetrowanie sa odporúča pri podozrení na progresiu nádoru secernujúceho kortikotropín. K tejto progresii dochádza po 5 – 10 rokoch u 25 – 40 % pacientov. Väčšinu týchto prípadov možno zvládnuť chirurgickou liečbou, rádioterapiou alebo medikamentóznou liečbou.¹

Diagnostika a liečba Cushingovho syndrómu u detí

Endogénny Cushingov syndróm je do 18 rokov veľmi vzácny. Predispozíciou ku Cushingovej chorobe sú zárodočné mutácie v génoch *MEN1*, *RET*, *AIP*, *PRKARIA*, *CDKN1B*, *DICER1*, *CABLES1* a *SDH*. Skríning sa ale vykonáva len v prípade pozitívnej rodinnej anamnézy

alebo príznakov genetického syndrómu. Najčastejšími príznakmi Cushingovho syndrómu u detí je absencia zvyšovania telesnej výšky a nárast telesnej hmotnosti. Prevalencia ťažkej deficiencie GH (<9 mU/l) je asi 31 % a parciálna deficiencia GH (<30 mU/l) asi 54 %. Na potvrdenie diagnózy sa používa 24-hodinová UFC, LNSC alebo 1 mg DST cez noc. Nepoužíva sa DexCRH. U detí starších ako 6 rokov je najčastejšou príčinou Cushingovho syndrómu Cushingova choroba, u mladších detí sú častejšie príčiny adrenálne. Význam IPSS je u detí pri odlíšení ACTH-dependentného a ACTH-independentného Cushingovho syndrómu menší ako u dospelých.

Terapiou 1. voľby je aj u detí s Cushingovou chorobou chirurgická resekcia tumoru. Nepodáva sa ale rutinne tromboprofylaxia, ktorá je z dôvodu rizika krvácania rezervovaná len pre vybraných pacientov. Po úspešnej liečbe sa funkcia nadobličiek obnoví približne za 12 mesiacov. Po operácii je potrebné monitorovať deficienciu GH každých 3 – 6 mesiacov a v prípade potreby ihneď začať suplementáciu, aby sa zaistil riadny rast. Obezita nemusí byť úplne reverzibilná. U pediatrických pacientov, u ktorých je potrebná farmakoterapia, sa zvyčajne používa ketokonazol alebo metyrapón. Neodporúča sa pasireotid a v súčasnosti prebiehajú štúdie s osilodrostatom. Deti s Cushingovým syndrómom by mali byť odoslané do špecializovaných multidisciplinárnych centier s detskými endokrinológmi a neurochirurgickou jednotkou. V prípade, že ide o geneticky podmienený syndróm, je potrebné genetické vyšetrenie dieťaťa a príbuzných a vyšetrenie ďalších porúch v rámci daného syndrómu.

Prognóza

Prognóza pacientov s Cushingovým syndrómom sa líši podľa príčiny ochorenia. Väčšina prípadov je vyliečiteľných. U mnohých pacientov s Cushingovým syndrómom dochádza pri liečbe k významnému zlepšeniu, avšak u niektorých môže byť remisia komplikovaná rôznymi aspektmi vyvolávajúceho ochorenia. Pretrvávajúci hyperkorticismus je spojený s celým radom metabolických, kardiovaskulárnych a kognitívnych komplikácií, ktoré sú po remisii nadbytku kortizolu len čiastočne reverzibilné. U pacientov s pretrvávajúcimi fyzickými, psychickými, metabolickými a kognitívnymi zmenami zostáva kvalita života zhoršená. Mortalita osôb s vyliečenou Cushingovou chorobou môže byť podľa výsledkov 10 – 20-ročného sledovania porovnateľná so všeobecnou populáciou. Po vyliečenom Cushingovom syndróme ale pretrvávajú zvýšené kardiovaskulárne riziko, a preto sú u týchto osôb vhodné profylaktické postupy podobne ako napr. u pacientov s diabetom.⁶

Stanovisko odborníkov (posudková činnosť, revízna činnosť, PSZ a pod.)

Z posudkového hľadiska, posudkoví lekári Sociálnej poisťovne posudzujú na účely invalidity pacientov s týmto ochorením podľa Prílohy č. 4 k zákonu č. 461/2003 Z. z. o sociálnom poistení v znení neskorších predpisov. Vyhodnocujú všetky pretrvávajúce fyzické, psychické, metabolické a kognitívne zmeny a podľa závažnosti príznakov ochorenia určia percentuálnu mieru poklesu schopnosti vykonávať zárobkovú činnosť v súlade s platnou legislatívou až do 90 % v prípade ťažkého obmedzenia výkonnosti organizmu. Prihliada sa aj na typ vykonávaného zamestnania pacienta. U tých pacientov, u ktorých dochádza pri liečbe k významnému zlepšeniu zdravotného stavu, nie je dôvod na uznanie invalidity. Odôvodnená je dočasná pracovná neschopnosť, ak túto pacientovi odporučí odborný ošetrojúci lekár.

V prípade tohto ochorenia u detí a mladistvých, rodič má nárok na predĺženie rodičovského príspevku najdlhšie však do šiestich rokov veku dieťaťa, ak ide o dieťa, ktoré má dlhodobu nepriaznivý zdravotný stav a vyžaduje si osobitnú starostlivosť. Dlhodobu nepriaznivý zdravotný stav dieťaťa posudzuje príslušný Úrad práce, sociálnych vecí a rodiny podľa miesta trvalého pobytu alebo prechodného pobytu oprávnenej osoby na základe žiadosti, na podklade predloženej lekárskej dokumentácie o zdravotnom stave dieťaťa. Z posudkového hľadiska, posudkoví lekári Sociálnej poisťovne posudzujú dlhodobu nepriaznivý zdravotný stav dieťaťa, ktoré si vyžaduje osobitnú starostlivosť, a to na účely § 15 ods. 1d zákona č. 461/2003 Z. z. o sociálnom poistení v znení neskorších predpisov, t.j. na účely dôchodkového poistenia osoby, ktorá sa riadne stará o takéto dieťa od dovŕšenia 6 rokov jeho veku, u endokrinných chorôb najdlhšie do 15 rokov veku. Posudkoví lekári posudzujú zdravotný stav na základe doložených odborných lekárskeho nálezov s dokumentovaným stupňom závažnosti ochorenia. Sociálna poisťovňa vydá posudok o zdravotnom stave dieťaťa z vlastného podnetu na základe dát poskytnutých Ústredím práce, sociálnych vecí a rodiny, alebo na základe žiadosti opatrovateľa dieťaťa. Za osobitnú starostlivosť pacientov detského a adolescentného veku sa podľa Prílohy č. 2 – Choroby a stavy, ktoré si vyžadujú osobitnú starostlivosť" – k zákonu č. 461/2003 Z. z. o sociálnom poistení v znení neskorších predpisov, považuje podávanie liekov, denný dozor, sprevádzanie do špecializovaných zdravotníckych zariadení.

Doplňkové otázky manažmentu pacienta a zúčastnených strán

Pacient (prípadne jeho zákonný zástupca) podpisuje informovaný súhlas v zdravotnej dokumentácii v súlade s § 6 zákona č. 576/2004 Z. z.. Týmto pacient vyjadří svoj súhlas s aktuálne aj v budúcnosti realizovanými diagnostickými aj liečebnými postupmi.

Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu

Prvý audit a revízia tohto štandardného postupu do roka a následne každých 5 rokov resp. pri známom novom vedeckom dôkaze o efektívnejšom manažmente diagnostiky alebo liečby, a tak skoro ako je možnosť zavedenia tohto postupu do zdravotného systému v Slovenskej republike.

Literatúra

1. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Dec; 9(12): 847-875.
2. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 May; 93(5): 1526-1540.
3. Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jul; 93(7): 2454-2462.
4. Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol.* 2015 Apr 17; 7: 281-293.
5. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Aug; 100(8): 2807-2831.
6. Aulinas A, Valassi E, Webb SM. Prognosis of patients treated for Cushing syndrome. *Endocrinol Nutr.* 2014 Jan;61(1):52-61.

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.

Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť 15. novembra 2022.

Vladimír Lengvarský
minister zdravotníctva