

Dijagnostički pristup bolesniku sa sumnjom na Cushingov sindrom

Čukman, Leon

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:932928>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-10**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Leon Čukman

Dijagnostički pristup bolesniku sa sumnjom na *Cushingov* sindrom

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma "Mladen Sekso" Kliničkog bolničkog centra "Sestre milosrdnice" pod vodstvom doc. dr. sc. Velimira Altabasa i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

KRATICE KORIŠTENE U RADU

ACTH – adrenocorticotropic hormone (adrenokortikotropni hormon)

cAMP – cyclic adenosine monophosphate (ciklički adenzin monofosfat)

CB – Cushingova bolest

CRH – corticotropin-releasing hormone (hormon koji oslobađa kortikotropin)

CS – Cushing's syndrome (Cushingov sindrom)

CT – computerized tomography (kompjutorizirana tomografija)

DST – dexamethasone suppression test (deksametazonski test)

FSH – follicle-stimulating hormone (folikulostimulirajući hormon)

GHRH – growth hormone-releasing hormone (hormon koji oslobađa hormon rasta)

GnRH – gonadotropin-releasing hormone (gonadotropin-oslobađajući hormon)

GR – glucocorticoid receptor (glukokortikoidni receptor)

HPA – hypothalamic-pituitary-adrenal (os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda)

IPSS – inferior petrosal sinus sampling (kateterizacija donjeg petroznog sinusa)

IV – intravenous (intravenski)

LDL – low-density lipoprotein (lipoprotein male gustoće)

LH – luteinizing hormone (luteinski hormon)

MAH – macronodular adrenal hyperplasia (makronodularna hiperplazija nadbubrežne žlijezde)

MR – magnetic resonance (magnetna rezonanca)

MRA – MR angiography (MR angiografija)

MSCTA – multislice CT angiography (multislice CT angiografija)

PiH – prolactin-inhibiting hormone (prolactin-inhibirajući hormon)

T3 – triiodothyronine (trijodtironin)

T4 – thyroxine (tiroksin)

TRH – thyrotropin-releasing hormone (tirotropin-oslobađajući hormon)

TSH – thyroid stimulating hormone (tiroidni stimulirajući hormon)

UFC – urinary free cortisol (slobodni kortizol u mokraći)

Sadržaj

SAŽETAK

SUMMARY

UVOD	1
1. ETIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA.....	2
1.1. PROIZVODNJA I LUČENJE GLUKOKORTIKOIDA.....	2
1.2. KORTIZOL	5
1.3. HIPERKORTIZOLIZAM	6
2. EPIDEMIOLOGIJA.....	9
3. DIJAGNOSTIKA.....	10
3.1. KLINIČKA SLIKA	10
3.2. LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA.....	11
3.3. DIFERENCIJALNA DIJAGNOSTIKA	18
3.3.1. RJEĐI UZROCI CS-A.....	19
3.4. SLIKOVNE METODE	20
3.4.1. PITUITARNA ŽLIJEZDA	20
3.4.2. NADBUBREŽNA ŽLIJEZDA.....	22
4. KOMPLIKACIJE HIPERKORTIZOLIZMA	24
5. LIJEČENJE	26
ZAKLJUČAK	29
LITERATURA.....	30
ŽIVOTOPIS.....	33

SAŽETAK

Dijagnostički pristup bolesniku sa sumnjom na *Cushingov* sindrom

Leon Čukman

Ključne riječi: *Cushingov* sindrom, dijagnostika, hiperkortizolizam

Relativno rijedak endokrini poremećaj poznat pod nazivom *Cushingov* sindrom pojavljuje se zbog dugotrajno povišene količine glukokortikoida u krvi. Praćen je nizom nespecifičnih kliničkih manifestacija nalik onima u metaboličkom sindromu. Zbog toga ova bolest često može ostati dulje vrijeme neprepoznata. Veću dijagnostičku vrijednost imaju simptomi poput "vrata bivola" ili "lica poput mjeseca". Kada se pojavi sumnja na *Cushingov* sindrom, treba provesti dijagnostički postupak. On uključuje anamenu i status te laboratorijske pretrage čiji je cilj potvrditi hiperkortizolizam. Za inicijalnu potvrdu dijagnoze koriste se barem dva od tri sljedeća testa: mjerenje slobodnog kortizola u 24-satnom urinu, mjerenje kortizola iz sline kasno navečer i prekonoćni deksametazonski test. Za daljnu diferencijaciju etiologije *Cushingovog* sindroma, potrebno je odrediti je li *Cushingov* sindrom ACTH ovisan ili neovisan. Za konačnu potvrdu dijagnoze i etiologije, koriste se razne invazivne i neinvazivne radiološke metode, kojima je cilj vizualizirati tumor ili neku drugu netumorsku tvorbu koja je uzrok istraživane bolesti. Nakon postavljanja dijagnoze, provodi se liječenje, koje najčešće uključuje radikalni kirurški zahvat, osim pri jasnoj vizualizaciji tvorbe, kada se može eventualno pokušati riješiti bolest s poštudnijim zahvatom. Medikamentozna terapija se koristi uglavnom samo kao privremeno rješenje, najčešće pri odgađanju operacijskog zahvata. Često je nakon operacijskih zahvata potrebno, pa čak u nekim slučajevima i kroz duže vrijeme, koristiti nadomjesnu terapiju glukokortikoidima. Za razliku od endogenog *Cushingovog* sindroma, na jatrogeni *Cushingov* sindrom često već ukazuje anamneza uzimanja glukokortikoida, kao terapijska mjera najznačajnija je postepeno smanjivanje doze i eventualni prestanak uzimanja kortikosteroida.

SUMMARY

Diagnostic approach to a patient with suspected *Cushing's* syndrome

Leon Čukman

Keywords: Cushing's syndrome, diagnostics, hypercortisolism

A relatively rare endocrine disorder known as Cushing's syndrome occurs due to long-term elevated levels of glucocorticoids in the blood. It is accompanied by a series of nonspecific clinical manifestations similar to those in metabolic syndrome. As a result, this disease often goes unnoticed for a long time. Symptoms such as a "buffalo hump" or "moon face" have greater diagnostic value. When CS is suspected, a diagnostic procedure should be performed. It includes medical history and physical examination, and laboratory tests aimed at confirming hypercortisolism. At least two of the following three tests are used to initially confirm the diagnosis: measurement of free cortisol in 24-hour urine, measurement of late-evening salivary cortisol, and overnight dexamethasone test. To further differentiate the etiology of Cushing's syndrome, it is necessary to determine whether Cushing's syndrome is ACTH dependent or independent. For the final confirmation of the diagnosis and etiology, various invasive and non-invasive radiological methods are used, which aim to visualize the tumor or some other non-tumor formation that is the cause of the inspected disease. After the diagnosis is made, treatment is carried out. It usually involves radical surgery, except with a clear visualization of the formation, when a more sparing procedure is eventually tried. Drug therapy is used mostly only as a temporary solution, most often in order to delay the surgery. It is often necessary to use glucocorticoid replacement therapy after surgery, in some cases even for a long time. In the case of iatrogenic Cushing's syndrome, a positive medical history of taking glucocorticoid drugs will be indicative in the diagnostic process, and gradual therapy cessation and, if possible termination will result in patients' improvement.

UVOD

Cushingov sindrom (CS) rijetka je, ali klinički i dijagnostički zahtjevna bolest čija patologija leži u povišenoj količini glukokortikoida u tijelu.. Stoga su i kliničke manifestacije posljedice hormonske i metaboličke neravnoteže u organizmu. Najčešće dolazi do porasta tjelesne mase, atrofije mišića, pojave rezistencije na inzulin i hipertenzije te razvoja depresije, a kod djece može izostati rast. Zbog nespecifičnosti navedenih manifestacija CS-a, bolest se teže otkriva u ranijim stadijima. Kod sumnje na CS, potrebno je napraviti probir na hiperkortizolizam laboratorijskim testovima. Nakon potvrde hiperkortizolizma, daljnju dijagnostiku je potrebno usmjeriti otkrivanju uzroka bolesti. Jatrogeni Cushingov sindrom je moguće dijagnosticirati i na osnovu anamneze i kliničke slike.

Dok je najčešći uzrok ove bolesti jatrogenog podrijetla, postoje i mnogi endogeni uzroci CS-a. Uzrok endogenog CS-a može ležati u hipofizi, nadbubrežnoj žlijezdi ili tumoru s ektopičnom sekrecijom hormona. Endogene uzroke moguće je međusobno razlikovati u ovisnosti o ACTH te kasnije preciznije karakterizirati uz pomoć slikovne dijagnostike. Jednom kada je utvrđen uzrok CS-a, može se izabrati pravilan terapijski pristup, koji najčešće uključuje operativni zahvat, a rjeđe zračenje ili medikamentno liječenje.

Kako CS povisuje kardiovaskularni rizik i rizik od osteoporoze, oslabljuje imunost i često utječe na psihičko stanje bolesnika, naročito je važno pravovremeno otkriti i tretirati navedenu bolest. Naime, kardiovaskularne komplikacije povezane s metaboličkim sindromom jako povećavaju mortalitet oboljelih, dok ostale komplikacije smanjuju kvalitetu života.

U prvom poglavlju opisani su etiologija i patofiziologija u podlozi CS-a. U sljedećem poglavlju razjašnjena je epidemiologija, a treće poglavlje donosi dijagnostiku navedene bolesti. Dijagnostika se može podijeliti na kliničku dijagnostiku, laboratorijske pretrage i hormonske testove, diferencijalnu dijagnostiku te radiološku, odnosno slikovnu dijagnostiku. U četvrtom poglavlju opisane su komplikacije koje se pojavljuju nakon dužeg perioda povišenih razina glukokortikoida u krvi, a u posljednjem poglavlju naglasak je na liječenju CS-a.

1. ETIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA

Cushingov sindrom nastaje zbog dugotrajno povišene razine kortikosteroida u organizmu što se manifestira raznim hormonskim i metaboličkim učincima. Dakle, radi se o multisistemskoj bolesti koja dovodi do promjena svih tkiva i organa.

1.1. PROIZVODNJA I LUČENJE GLUKOKORTIKOIDA

Nadbubrežna žlijezda je mali parni organ smješten retroperitonealno na gornjem kraju bubrega unutar capsula adiposa bubrega. Svaka nadbubrežna žlijezda sastoji se od srži i kore. Srž čini 20% i spada u simpatički živčani sustav. Odatle se izlučuju adrenalin (80%) i noradrenalin (20%) koji su po kemijskom sastavu katekolamini. S druge strane, steroidne hormone secernira kora nadbubrežne žlijezde koja je izgrađena od tri sloja: zona glomerulosa, zona fasciculata i zona reticularis. Odmah ispod kapsule leži zona glomerulosa čije stanice sintetiziraju aldosteron, najjači mineralokortikoid. Ispod zone glomerulose nalazi se deblji sloj, zona fasciculata, u kojem se stvaraju glukokortikoidi kortizol i kortikosteron te male količine adrenalnih androgena i estrogena. Unutarnji sloj kore, poznat kao zona reticularis, zadužen je za lučenje androgena – ponajprije dehidroepiandrosterona – te manje količine estrogena i glukokortikoida. Dakle, glavno mjesto sinteze glukokortikoida je zona fasciculata nadbubrežne žlijezde (1).

Glukokortikoidi su steroidni hormoni kore nadbubrežne žlijezde, a sintetiziraju se iz kolesterola. Kolesterol potreban za njihovu sintezu uglavnom potječe iz lipoproteina male gustoće (LDL), a samo se manji dio kolesterola sintetizira *de novo* u stanicama nadbubrežne žlijezde iz acetata. LDL su lipoproteini s vrlo visokim udjelom kolesterola, umjereno visokim udjelom fosfolipida i niskim udjelom triglicerida. Nakon vezanja za LDL receptor, LDL se internalizira u stanicu pomoću klatrinom obložene vezikule. Uskoro dolazi do stapanja s ranim endosomom gdje, zbog niskog pH, LDL disocira od svog receptora. Receptor se zatim reciklira, a kasni endosom sazrijeva u lizosom u kojem se razgradnjom LDL oslobađa kolesterol (3).

Jednom oslobođen u stanici, kolesterol se prenosi u mitohondrij gdje se uz pomoć kolesterol-dezmozolaze pretvara u pregnenolon (7). Ovo je ključan korak u stvaranju steroidnih hormona nadbubrežne žlijezde. Nakon toga, nizom reakcija posredovanih specifičnim enzimima mogu

nastati različiti mineralokortikoidi i glukokortikoidi, ovisno o sloju nadbubrežne žlijezde u kojem se odvijaju te reakcije.

Lučenje glukokortikoida iz kore nadbubrežne žlijezde pod kontrolom je hipotalamično-hipofizno-adrenalne osi. Hipotalamus je dio mozga koji upravlja i integrira hormonalnim i autonomnim sustavom. Ima bitne uloge u održavanju homeostaze (regulira tjelesnu temperature, osmotski tlak, diurezu, lučenje hormona, uzimanje hrane), vegetativno je središte te je dio sustava za kontrolu socijalnog ponašanja. Ovdje je posebno važno naglasiti da hipotalamus nadzire gotovo svo lučenje hipofize.

Hipofiza (pituitarna žlijezda) smještena je u koštanom udubljenju (sella turcica) u području moždane baze, a s hipotalamusom je povezana hipofiznim drškom. Može se podijeliti na neurohipofizu (stražnji režanj) i adenohipofizu (prednji režanj) između kojih se nalazi pars intermedia – malo, gotovo neprokrvljeno područje. Neuro i adenohipofiza embriološki su različitog podrijetla. Neurohipofiza nastaje kao izdanak živčanog tkiva iz hipotalamusa, dok adenohipofiza potječe od Rathkeove vreće, embrionalne invaginacije epitela ždrijela. Kako živčani signali koji potječu iz hipotalamusa završavaju u stražnjem režnju hipofize, oni reguliraju lučenje neurohipofize. S druge strane, sekrecija prednjeg režnja hipofize pod nadzorom je hipotalamičnih oslobađajućih ili inhibicijskih hormona koje luči sam hipotalamus u hipotalamično-hipofizne portalne žile. Treba naglasiti da se u neurohipofizi luče samo hormoni koji su sintetizirani u hipotalamusu, dok adenohipofiza sama proizvodi svoje hormone. To se objašnjava na sljedeći način. Tijela stanica koje luče hormone neurohipofize nalaze se u supraoptičkoj i paraventricularnoj jezgri hipotalamusa. U supraoptičkoj jezgri stvara se antidiuretski hormone ili vazopresin, a u paraventricularnoj oksitocin. Peptidni hormoni sintetizirani u tijelu neurona prenose se aksoplazmom živčanih vlakana u neurohipofizu. S druge strane, adenohipofiza sadržava različite vrste stanica koje sintetiziraju svoje vlastite hormone – to su somatotropne, kortikotropne, tireotropne, gonadotropne te laktotropne stanice (7).

U Tablici 1. prikazan je utjecaj hormona hipotalamusa na lučenje pojedinih hormona adenohipofize te konačni učinak na ciljne organe. Može se vidjeti da hipotalamusov hormon koji oslobađa kortikotropin ili kortikolibertin (CRH) potiče kortikotropne stanice adenohipofize na izlučivanje kortikotropina (ACTH), a ACTH potiče stanice nadbubrežne žlijezde na izlučivanje kortizola. Ovdje treba naglasiti da ACTH gotovo u potpunosti regulira razinu lučenja kortizola, dok je lučenje aldosterona primarno potaknuto povišenom koncentracijom kalijevih iona u izvanstaničnoj tekućini ili angiotenzina II, a ACTH ima samo permisivnu ulogu. Dakle, CRH, peptid od 41 sminokiseline, luči se u hipofizni portalni sustav u eminenciji medijani hipotalamusa, a zatim

se prenosi u adenohipofizu gdje potiče lučenje ACTH. Ako nema CRH, hipofiza može lučiti samo neznatne količine ACTH (7). Glavni je učinak ACTH na stanice nadbubrežne žlijezde aktivacija adenilat-ciklaze u staničnoj membrani, što zatim potiče stvaranje cAMP u citoplazmi. cAMP djeluje kao signalni sustav drugog glasnika i aktivira razne enzime za sintezu glukokortikoida. Jednom sintetiziran, kortizol se ne pohranjuje, nego se odmah izlučuje iz stanice. U plazmi će se preko 90% kortizola vezati za albumin ili transkortin (globulin koji veže kortizol) zbog čega njegov poluživot iznosi 60 do 90 minuta (7).

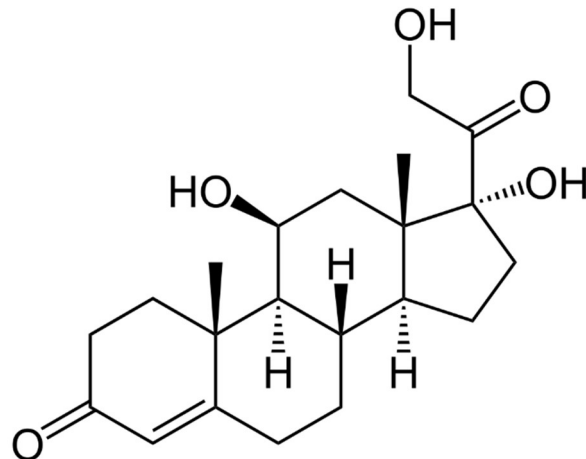
Tablica 1. Utjecaj hormona hipotalamusa na lučenje adenohipofize te konačni učinak na najbitnije žlijezde i organe

Hormoni hipotalamusa	Učinak	Hormoni adenohipofize	Ciljne žlijezde ili ostali organi
TRH	potiče	TSH	štitnjača
GnRH	potiče	LH, FSH	jajnici, sjemenici
CRH	potiče	ACTH	nadbubrežna žlijezda
GHRH	potiče	hormon rasta	cijelo tijelo
PiH	koči	prolaktin	mliječne žlijezde

Cjelokupan sustav nadzora nad lučenjem kortizola temelji se na ekscitaciji hipotalamusa raznim oblicima stresa. Gotovo svaka vrsta stresa, fizičkog ili neurogenog, uzrokuje trenutno otpuštanje CRH, nakon čega se za nekoliko minuta poveća lučenje kortizola iz kore nadbubrežne žlijezde. Otpušteni kortizol ublažuje štetne učinke stresa te djeluje negativnom povratnom spregom na hipotalamus i hipofizu. Međutim, stresni podražaji mogu nadjačati inhibicijsko djelovanje kortizola te se kao posljedica toga tijekom dana pojavljuju povremena pojačanja lučenja kortizola. Rano ujutro sekrecija je CRH najveća, a kasno navečer je minimalna. Kada osoba promijeni ritam spavanja, promijeni se i ciklus lučenja CRH. Opisani ciklus poznat je kao cirkadijalni ritam lučenja glukokortikoida (6).

1.2. KORTIZOL

Kortizol, poznat i kao hidrokortizon, je po kemijskoj građi steroidni hormon koji ima keto-kisik na ugljikovu atom na broju 3 te hidroksilirane ugljikove atome na broju 11 i 21. Njegova struktura prikazana je na Slici 1.



Slika 1. Kemijska struktura kortizola.

Izvor: <https://en.wikipedia.org/wiki/Cortisol#/media/File:Cortisol3.svg> (10)

Nakon što difundira u stanicu kroz staničnu membranu, kortizol se veže za citoplazmatski receptor (GR) koji je do tada bio u inaktivnom stanju vezan s različitim proteinima (npr. proteinima toplinskog šoka). Tada ti proteini disociraju, a GR se aktivira, dimerizira i premješta u jezgru, gdje se veže za DNA te potiče transkripciju ciljnih gena (3). Radi se o genomskom učinku za čije je očitovanje potrebno i do nekoliko sati. Međutim, danas je poznat i brz, negenomski učinak kortizola posredovan receptorima na staničnoj membrani (6).

Kortizol ima širok raspon fizioloških učinaka na ljudski organizam, a posebno bitnu ulogu ima u regulaciji metabolizma, rasta i imunološkog sustava. Kako je kortizol hormon potreban za nadvladavanje psihičkog i fizičkog stresa, uključujući i razne bolesti, ne čudi da njegov učinak na metabolizam uključuje poticanje glukoneogeneze, katabolizma bjelancevina i lipolize. Dodatno, kortizol umjereno smanjuje iskorištavanje glukoze kao i osjetljivost na inzulin, zbog čega visoke razine glukoze mogu rezultirati adrenalnim dijabetesom. U svim stanicama, osim jetrenih, zalihe

se bjelančevina smanjuju, a raste plazmatska koncentracija bjelančevina. U jetri se povećava deaminacija aminokiselina, modulira se sinteza bjelančevina i pojačava se glukoneogeneza. Mobiliziraju se masne kiseline te se metabolizam okreće ka oslobađanju energije iz masnih kiselina uz štednju glukoze. Bitno je istaknuti da kortizol obično ne mobilizira osnovne, funkcionalne proteine dok god se ne mobiliziraju gotovo sve ostale bjelančevine. Na taj način, kortizol u stanju stresa omogućuje ugroženim stanicama da koristeći dostupne aminokiseline sintetiziraju za život neophodne tvari.

Kortizol posjeduje razne protuupalne te imunosupresivne učinke: stabilizira membranu lizosoma, smanjuje propusnost kapilara, smanjuje migraciju leukocita u upalno područje i fagocitozu oštećenih stanica, koči imunološki sustav smanjujući diobu limfocita te smanjuje vrućicu (7). Dodatno, smanjuju sintezu prostaglandina, leukotrijena i faktora aktivacije trombocita. Ovi se učinci kortikosteorida naširoko primjenjuju u liječenju astme, autoimunih bolesti i za prevenciju odbacivanja transplantata.

Dobro je poznat i utjecaj kortizola na zatvaranje epifiznih hrskavica, induciranje limfopenije i eozinopenije. Osim toga, potiče stvaranje eritrocita i trombocita. U fetusa, glukokortikoidi su izrazito važni za razvoj pluća jer pospješuju stvaranje surfaktanta.

Osim glukokortikoidnih učinaka, kortizol pokazuje i slab mineralokortikoidni učinak.

1.3. HIPERKORTIZOLIZAM

Etiološki CS može biti egzogene ili endogene naravi. Narušena ravnoteža između hipotalamusa, hipofize i kore nadbubrežne žlijezde mijenja razinu kortizola. Najčešći egzogeni uzrok je dugotrajna primjena velikih količina kortikosteroidnih lijekova. Endogeni uzrok može biti jedno od sljedećeg:

- nadbubrežna žlijezda;
- hipofiza;
- ektopična sekrecija iz tumora.

Ako je u podlozi bolesti adenom hipofize koji luči prekomjerenu razinu ACTH, tada govorimo o Cushingovoj bolesti (CB).

Kod jatrogeno izazvanog CS-a, nadbubrežna žlijezda atrofira zbog negativne povratne sprege i smanjene stimulacije ACTH. Suprotno tome, kod CB-a razina ACTH je povišena, a takva trajna stimulacija dovodi do hipertrofije nadbubrežne žlijezde. U podlozi CB-a uglavnom se nalazi adenom hipofize. Kada je uzrok CS-a u samoj nadbubrežnoj žlijezdi, najčešće se radi o hiperplaziji nadbubrežne žlijezde, adenomu kore nadbubrežne žlijezde ili karcinomu. Tada je bolest obilježena sniženim vrijednostima ACTH. Hiperkortizolizam se ponekad može naći i u bolesnika s rakom pluća kada se ACTH ektopično luči iz karcinomskih stanica. Samo je 20% slučajeva CS-a neovisno je o ACTH, dok je ostalih 80% ovisno o ACTH (6). CS ovisan o ACTH može se razlikovati od CS-a neovisnom o ACTH primjenom deksametazonskog testa.

Većina poremećaja pri CS-u može se pripisati prevelikim količinama kortizola, ali povećano lučenje androgena također može imati važne učinke (7). Tako dolazi do promjene koncentracije iona kalija i natrija te do promjena metabolizma ugljikohidrata, masti i proteina. Pojavljuju se sljedeći simptomi: povećanje tjelesne mase, centripetalna pretilost, "trup kao u bizona", umor, slabost, hipertenzija, hirzutizam, hiperglikemija, poremećen menstrualni ciklus, razdražljivost, pojava strija na koži, smanjen libido, proksimalna miopatija, "lice poput mjeseca" te osteoporoza.

U CS-u zbog primarnog tumora nadbubrežne žlijezde postoji prekomjereno lučenje kortizola koje suprimira lučenje ACTH. Zato dolazi do atrofije zone fasciculate i zone reticularis. Ako se radi o karcinomu nadbubrežne žlijezde, onda višak kortizola često prati i višak androgena i mineralokortikoida. Zbog visokih koncentracija glukokortikoida, povećana je glukoneogeneza koja može dovesti do hiperglikemije i adrenalnog dijabetesa. Kako kortizol povećava katabolizam bjelancevina i djeluje djeluje antianabolički, iz perifernih tkiva oslobađaju se aminokiseline. Dio oslobođenih aminokiselina koristi se za glukoneogenezu, a dio se izlučuje mokraćom, pa bilanca dušika postaje negativna. Klinički se uočavaju atrofija i mišićna slabost, stanjenje kože i pojava strija. Zajedno s povećanom razgradnjom bjelancevina, često se javlja i osteoporoza. Krvne žile postaju krhke i sklone krvarenju, a cijeljenje rana je usporeno jer kortizol koči sintezu kolagena i fibronektina (5). Zbog pojačane lipolize, povisuje se koncentracija slobodnih masnih kiselina u plazmi. Imunosni sustav slabi.

Kod CB-a, zbog pojačanog lučenja ACTH razvija se obostrana hiperplazija nadbubrežnih žlijezda. Negativna povratna sprega kojom glukokortikoidi koče stvaranje ACTH ne funkcionira. Zato se nastavlja stvarati višak kortizola, androgena i mineralokortikoida. Androgeni se dalje pretvaraju u testostereone i dihidrotestosteron te se kod žena pojavljuju hirzutizam, akne i amenoreja, a kod muškaraca je smanjeno stvaranje testosterona u testisima.

Slične patofiziološke promjene pojavljuju se i kod ektopičnog lučenja ACTH iz neendokrinih tumora. Najčešće se radi o karcinomu bronha. U ovom poremećaju pojavljuju se izrazito visoke koncentracije ACTH i kortizola, a može se naći i povišena razina β -lipotropina zbog čega nastaje hiperpigmentacija kože. Najčešće je i lučenje mineralokortikoida znatno povećano, što uzrokuje hipertenziju i hipokalijemiju.

Kada se CB liječi obostranom adrenalektomijom, pacijentu se daje nadoknada kortizola. Međutim, takve doze slabo inhibiraju izlučivanje CRH. Zato su stanice adenohipofize i dalje potaknute na pojačano lučenje ACTH, a to može rezultirati nastankom hipofiznog tumora. Opisani poremećaj naziva se Nelsonov sindrom (5).

2. EPIDEMIOLOGIJA

CS je relativno rijetka bolest s godišnjom incidencijom od 2 do 3 oboljela na milijun stanovnika (23). Ipak, smatra se da je učestalost subkliničkog CS-a znatno veća. Od pojave prvih simptoma do postavljanja dijagnoze najčešće prođe tri do šest godina, a neliječen CS ozbiljno smanjuje kvalitetu života i povećava smrtnost. Vodeći uzrok smrtnosti bolesnika sa CS-om je vaskularna bolest praćena hipertenzijom i dijabetesom te infekcije.

Čak je u 65-70% slučajeva endogenog CS-a riječ o CS-u ovisnom o ACTH, dok preostalih 30-35% čini CS neovisan o ACTH. CS uzrokovan benignim ili malignim tumorom nadbubrežne žlijezde obuhvaća oko 15% slučajeva endogenog CS-a. Daleko najčešći oblik endogenog CS-a je CB izazvana adenomom hipofize, dok je 15% endogenog CS-a uzrokovano ektopičnim lučenjem ACTH (ili, jako rijetko, ektopičnim lučenjem CRH). Oko 1% pacijenata sa sitnostaničnim karcinomom pluća ima ektopično lučenje ACTH (23). Najčešći uzrok CS-a ovisnog o ACTH jesu adenomi nadbubrežne žlijezde (ukupno čine 9% oblika endogenog CS-a), zatim slijede karcinomi nadbubrežne žlijezde (8%), a manje od 1% čine mikronodularna i makronodularna adrenalna hiperplazija (6).

Najčešće obolijevaju žene u fertilnoj dobi. Žene imaju 3 do 8 puta veći izgled za oboljenje od CB-a i 4 do 5 puta veće izgled za oboljenje od tumora nadbubrežne žlijezde (23). Kod djece, CB se češće pojavljuje kod dječaka, dok je CS uzrokovan ektopičnim lučenjem ACTH češći kod muškaraca nego kod žena.

Incidencija egzogenog CS-a ovisi o savjesnoj i korektnoj primjeni glukokortikoida u terapijske svrhe. Ijatrogeni CS uglavnom se pojavljuje kod bolesnika liječenih dugotrajnom korikosteroidnom terapijom i češći je od endogenog CS-a.

3. DIJAGNOSTIKA

Dijagnoza CS-a postavlja se na temelju anamneze bolesnika, fizičkog pregleda, laboratorijske dijagnostike i slikovnih pretraga. Kod dugotrajnog oblika, bolest je često lako dijagnosticirati na temelju kliničke slike, a izazov predstavljaju bolesnici u početnim fazama bolesti ili bolesnici s jako povišenim indeksom tjelesne mase i loše reguliranim dijabetesom. Laboratorijska dijagnostika uključuje mjerenje kortizola i ACTH u krvi te slobodnog kortizola u mokraći i slini. Radiološkim metodama detektiraju se i karakteriziraju patološke tvorbe hipofize i nadbubrežnih žlijezda, a metoda izbora je najčešće magnetna rezonancija (MR).

3.1. KLINIČKA SLIKA

Širok spektar simptoma koji zajedno čine CS posljedica je izloženosti organizma visokim razinama glukokortikoida. Kod dugotrajno povišene razine glukokortikoida, klinička slika uglavnom jasno upućuje na CS. Međutim, kod početnih faza bolesti ili cikličke forme bolesti, puno je izazovnije postaviti točnu dijagnozu. Što ranije dijagnosticiranje CS-a ima veliku kliničku važnost zbog smanjivanja morbiditeta i mortaliteta oboljelih.

Najčešći simptomi su debljina, hipertenzija, šećerna bolest, depresija i poremećaj menstrualnog ciklusa. Dakle, radi se o simptomima koji nisu specifični isključivo za CS, nego su često prisutni u općoj populaciji. U prilog dijagnozi CS-a ide karakterističan fizički izgled koji uključuje okruglo, rumeno lice nalik na pun mjesec, pletorični izgled, pretilost trupa s izrazitim masnim jastučićima u vratu ("vrat bivola") uz tanke udove zbog smanjenja mišićne mase. Koža je tanka te je povećana sklonost modricama, a zarastanje rana usporeno. Po truhu se mogu pojaviti ljubičaste strije. Od ostalih simptoma treba spomenuti nefrolitijazu, poremećaj elektrolita (hipokalijemična alkalozia) i osteoporozu. Otpornost na infekcije je smanjena, a u djece se uočava zastoj linearnog rasta. Najčešće kliničke manifestacije CS su navedene u tablici 2.

Tablica 2. Najčešće kliničke manifestacije CS-a (23)

Klinička manifestacija	Učestalost (%)
centripetalna pretilost	41 - 97
tanka i masna koža, strije, akne	50 - 94
slabost i atrofija mišića	29 - 90
intolerancija glukoze	10 - 47
hipertenzija, hipokalijemija, edemi, oštećenja krvnih žila	74 - 85
osteoporoza, fraktura kralježaka, nefrolitijaza	30 - 76
oligoreja, amenoreja, impotencija	31 - 80
mentalni poremećaji	30 - 86
sklonost infekcijama	30

Dijagnostički probir zbog sumnje na CS potrebno je provesti u sljedećim situacijama:

- u bolesnika u kojih je prisutno više simptoma CS-a, pogotovo visoko prediktivni simptomi kao pletora, proksimalna miopatija, strije (više od 1 cm širine, crvene ili ljubičaste boje) i učestalo stvaranje modrica;
- u mladih bolesnika s osteoporozom ili hipertenzijom;
- kod teških neobjašnjenih poremećaja (rezistentna hipertenzija, osteoporoza) u bilo kojoj dobi;
- u bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde.

3.2. LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Nakon anamneze i fizikalnog pregleda, laboratorijska dijagnostika prvi je korak u dijagnosticiranju CS-a. Prije laboratorijske evaluacije bolesnika, esencijalno je isključiti egzogeni unos glukokortikoida (24). Pri sumnji na CS laboratorijska je dijagnostika usmjerena na potvrdu povećane koncentracije kortizola u krvi i mokraći. Također je korisno laboratorijski odrediti i

količinu ACTH. Kako su koncentracije hormona u krvi niske, razvijene su posebne metode kojima se njihove razine mogu što točnije detektirati, poznate pod nazivom imunoesej.

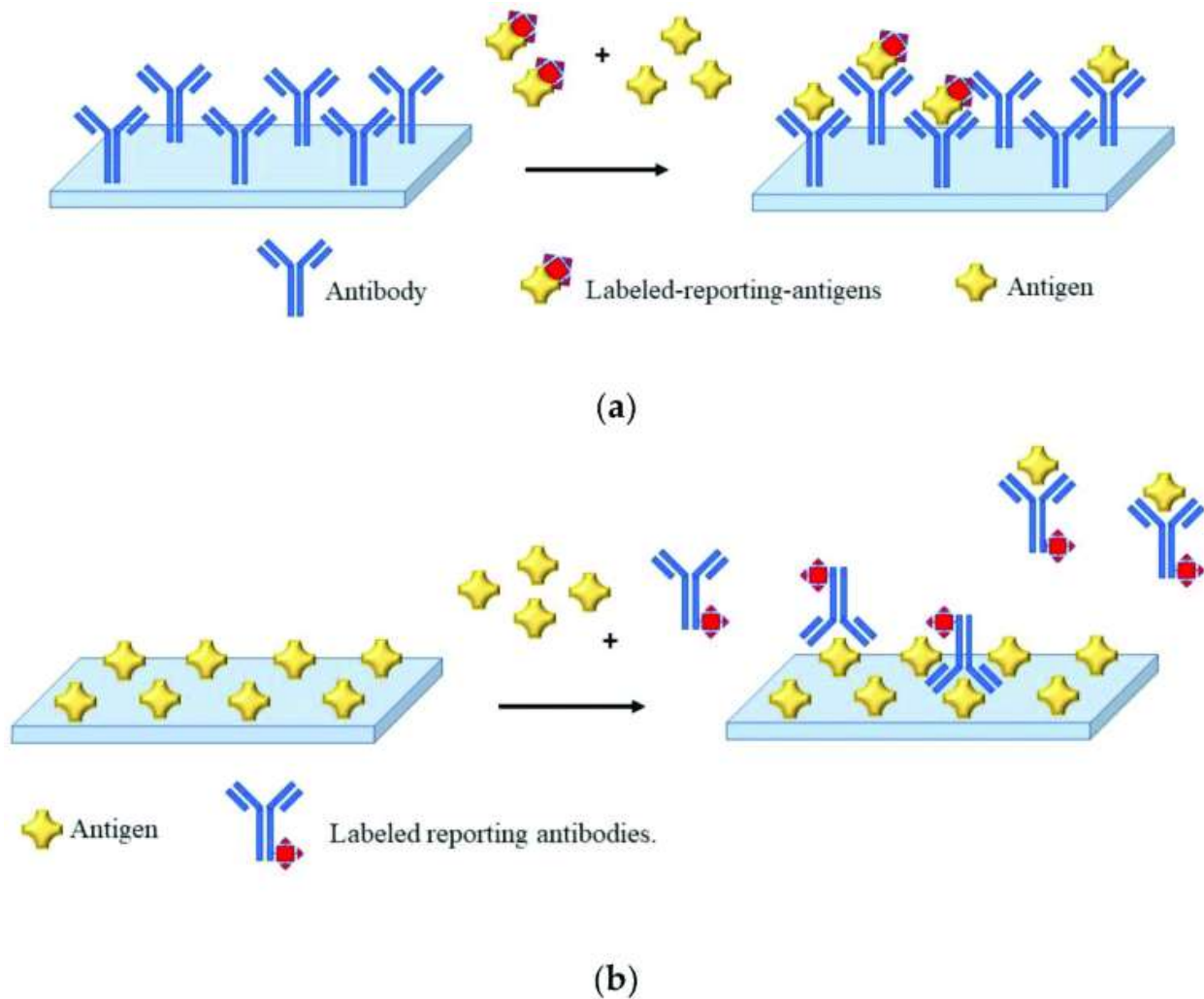
Ova biokemijska metoda mjeri prisustvo ili koncentraciju određenih molekula upotrebom obilježenih antigena i protutijela. Može se podijeliti na kompetitivni i nekompetitivni imunoesej, razlike su shematski prikazane na slici 2. Kod kompetitivnog imunoeseja obilježeni i neobilježeni antigen natječu se za ograničeni broj veznih mjesta na protutijelu. Što je veća količina neobilježenih antigena, to se manje obilježenih antigena može vezati za protutijelo i odašiljati signal. Signal koji tako nastaje obrnuto je proporcionalan koncentraciji antigena u uzorku. Kod nekompetitivnih metoda, umjesto obilježenih antigena, koriste se obilježena protutijela. Signal generiran vezanjem protutijela i antigena proporcionalan je koncentraciji antigena u uzorku. Osim na kompetitivne i nekompetitivne, imunoeseje se može podijeliti i na homogene i heterogene. Kada se signal mjeri u istom mediju koji se koristi za promociju stvaranja imunokompleksa, radi se o homogenoj metodi. Kod heterogenih metoda potrebno je odvojiti vezanu i slobodnu frakciju (6). Najosjetljivijim imunotestovima smatraju se nekompetitivne homogene metode.

Razvijeni su razni oblici imunoeseja:

- Radioimunoesej (RIA). Radi se o heterogenoj metodi temeljenoj na kompetitivnom principu. Kao obilježivači koristili su se radioaktivni izotopi joda (^{125}I , ^{131}I) i tricij (^3H), a danas je razvijena IRMA u kojoj se umjesto antigena koristi radiotopom obilježeno protutijelo. Ovime su povećani osjetljivost i specifičnost.
- Enzimski imunoesej (EIA). Ovdje se kao obilježivači koriste enzimi. Najčešće su to alkalna fosfataza, peroksidaza, glukoza-6-fosfat dehidrogenaza ili β -galaktozidaza. Osjetljivost ove metode ovisi o supstratu za enzim. Najpoznatiji test iz ove skupine poznat je kao ELISA test.
- Fluoroimunoanaliza (FIA). Ova metoda bazirana je na svojstvu da određene molekule apsorbiraju zračenje jedne valne duljine, a emitiraju zračenje druge valne duljine. Kao obilježivač koristi se fluorescentna molekula. Za to može poslužiti fluorescein, rodamin, euporij, samarij ili umbeliferon.
- Kemiluminiscencija (CMIA). Kod ove metode, do ekscitacije dolazi zbog kemijske reakcije. Zapravo se radi o oksidaciji organskog spoja oksidansom. Od organskih spojeva koriste se luminol, izoluminol, ester akridinija ili luciferin, a kao oksidans može poslužiti vodikov peroksid ili hipoklorit. Za reakciju su potrebni katalizatori. Ako se kao katalizator koriste enzimi (luciferaze), onda se izvedena metoda naziva bioluminiscencijom. Prelaskom molekule iz pobuđenog stanja u osnovno stanje dolazi do emisije svjetlosti.

- Elektrokemiluminiscija (ECLIA). Ovdje ekscitaciju uzrokuje elektrokemijska reakcija koja se događa na površini elektrode.

Razvojem imunokemijskih metoda, napredovala je i automatizacija samog sustava te su se pojavili autoanalizatori. Time je dodatno povećana specifičnost, točnost i preciznost rezultata te analitička osjetljivost – najniža mjerljiva koncentracija hormona koji se ispituje.



Slika 2. Imunoesej. (a) Kompetitivni imunoesej. (b) Nekompetitivni imunoesej.

Izvor: https://www.researchgate.net/figure/Schematic-representation-of-a-competitive-immunoassay-a-The-antibody-is-immobilized_fig1_330894379 (14)

Fundamentalna pitanja na koja treba dati odgovor pomoću laboratorijske dijagnostike su boluje li bolesnik od hiperkortizolizma te koji je tome uzrok. Pri sumnji na CS, treba provesti neki od sljedećih testova (24).

- mjerenje slobodnog kortizola u 24-satnom urinu (dva mjerenja);
- mjerenje kortizola iz sline kasno navečer (dva mjerenja);
- supresijski deksametazonski testovi

Ako je rezultat testa normalan, vjerojatno se radi o zdravoj osobi (osim kod cikličkog CS-a). Ako je rezultat testa patološki, potrebno je ponoviti test te provesti još jedan ili dva preostala testa. Ako se opet pojave patološki rezultati, radi se o CS-u (24).

Kako je kod nekih bolesnika jutarnji nalaz kortizola uredan, CS se može prepoznati samo iz povišene razine kortizola u kasnim večernjim satima. Kod tih pacijenata, lučenje kortizola se tijekom dana ne smanjuje, pa je i ukupna količina kortizola izlučena tijekom 24 sata prevelika. Kod ovog testa, stres ili promjena dnevnog ritma mogu uzrokovati lažno pozitivan nalaz.

Kod dijagnostike hiperkortizolizma, obrada može početi mjerenjem slobodnog kortizola u mokraći (UFC) čije se referentne vrijednosti kreću između 55,2 i 276 nmol/24 h (12). Radi se o pretrazi koja uključuje prikupljanje mokraće tijekom 24 sata. Slobodni kortizol u mokraći, koji nije vezan za proteinske nosače, može se odrediti izravno iz mokraće ili uz prethodnu ekstrakciju. Kod izravnog mjerenja, na rezultat mogu utjecati razni metaboliti steroida koji mogu uzrokovati lažno povišene vrijednosti. Zato se ipak preporučuje ekstrakcija kojom se uklanja većina spojeva koji bi mogli interferirati. Tako se povećava osjetljivost testa, ali je potrebno više vremena za njegovo provođenje. Osim izbora metode, nevjerojatno je bitno da se mokraća pravilno prikupi. Blago povišene vrijednosti ne moraju se pojaviti samo kod osoba oboljelih od CS-a, nego i kod osoba koje boluju od pretilosti, depresije ili policističnih jajnika. Stoga je u tom slučaju potrebno nastaviti sa daljnjom obradom. Ipak, klinički sumljiv pacijent koji ima i više od 4 puta povišen rezultat UFC-a, gotovo sigurno boluje od CS-a. S druge strane, kod bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom ovim se testom mogu izmjeriti niže razine kortizola od stvarnih vrijednosti. Nasuprot tome, kod jako povećanog dnevnog unosa tekućine, primjene nekih lijekova (karbamazepin, fenofibrat) ili psiholoških poremećaja, kao što je depresija, nalaz može biti lažno pozitivan (24).

Alternativno, koncentracija kortizola u slini kasno navečer se može koristiti za postavljanje dijagnoze. Slina se lako prikuplja, a kortizol je u slini stabilan na sobnoj temperature čak i do

nekoliko dana. Bolesnik može prikupiti uzorak sline kod kuće i odnijeti ga na analizu sljedećeg dana. Poznato je da su razine kortizola najviše rano ujutro i smanjuje se kako dolazi večer. Metoda je bazirana na činjenici da je kasnovečernji pad razine kortizola očuvan kod pretilih ili depresivnih pacijenata (kod kojih bi se u nekim slučajevima mogao pojaviti lažno pozitivan rezultat), ali ne i kod bolesnika sa CS-om. Metoda je posebno korisna kod pacijenata kod kojih se sumnja na ciklički ili intermitentni CS jer se uzorci mogu prikupljati kroz nekoliko dana i zatim svi zajedno predati na testiranje. Kako je večernja razina kortizola povezana s početkom sna, navedeni test nije preporučeno za osobe koje imaju loše usklađen raspored spavanja (24).

Bolesnika se može i hospitalizirati radi mjerenja kortizola u plazmi u ponoć. Metoda je bazirana na istom konceptu kao i određivanje razine kortizola u slini kasno navečer. Ovaj je test manje praktičan od prethodno navedenog, pa se rijetko upotrebljava. Razina kortizola u plazmi iznad 207 nmol/L se koristi za identifikaciju CS-a (24).

Za postavljanje inicijalne dijagnoze CS-a također se može primijeniti i niskodozni deksametazonski test (19). Visokodozni deksametazonski test se ne koristi za inicijalnu dijagnozu CS, već za diferencijaciju CS-a uzrokovanog abnormalnim lučenjem ACTH iz hipofize i CS-a uzrokovanog ektopičnim lučenjem ACTH. Postoje dvije vrste niskodoznog deksametazonskog testa (24):

- 1 mg prekonoćni niskodozni DST;
- 2 mg dvodnevni niskodozni DST ili Liddleov test.

Pri prekonoćnoj varijanti testa pacijent uzme 1 mg deksametazona između 23 i 24 sata te se sljedećeg jutra u 8 sati određuje razina kortizola. Ako je razina kortizola iznad 50 nmol/L, test je pozitivan. Ipak, s obzirom na to da se neka istraživanja ne podudaraju s navedenom granicom, ovaj se test ne bi trebao koristiti sam za postavljanje dijagnoze CS-a (24).

Dvodnevni niskodozni DST sastoji se od uzimanja po 0,5 mg deksametazona svakih 6 sati tijekom dva dana, do ukupno 8 doza. Potom se razina kortizola mjeri iz plazme 2 ili 6 sati nakon posljednje doze. Kriteriji za pozitivan test isti su kao kod prekonoćne varijante. Rezultat može biti lažno pozitivan ako bolesnik ima smanjenu jetrenu ili bubrežnu funkciju jer je tada smanjen klirens deksametazona (24).

Za trudnice kod kojih se sumnja na CS preporučeno je mjeriti slobodni kortizol u mokraći ili kasnovečernji kortizol iz sline, ali nije preporučeno koristiti niskodozni DST (24).

Nakon što je dijagnoza CS-a potvrđena, sljedeći korak je kategorizirati ga na CS neovisan o ACTH i CS ovisan o ACTH. To se utvrđuje mjerenjem razine ACTH u plazmi. U CS-u neovisnom o ACTH, vrijednosti ACTH u plazmi će biti niske ili nemjerljive, što će usmjeravati na adrenalnu etiologiju. S druge strane, u CS-u ovisnom o ACTH vrijednosti ACTH u plazmi patološki su normalne ili visoke, što će upućivati na pituitarnu ili ektopičnu etiologiju.

Kada se radi o CS-u ovisnom o ACTH, daljnji cilj jest odrediti radi li se o CB-u o ektopičnom izvoru sekrecije ACTH. Za navedenu diferencijaciju koristi se visokodozni deksametazonski test. Taj se test temelji na činjenici da se prekomjerno izlučivanje ACTH kod CB-a može djelomično ili potpuno suprimirati visokim dozama deksametazona (otprilike 8 mg). Kao i kod niskodoznog DST, koristi se oralni deksametazon te postoje dva oblika (4):

- preonoćni visokodozni DST;
- dvodnevni visokodozni DST.

Kod izvođenja preonoćnog visokodoznog DST, mjeri se bazalna jutarnja razina kortizola, nakon čega se iste večeri između 23 i 24 sata uzima 8 mg deksametazona. Sljedećeg jutra ponovo se mjeri razina kortizola u plazmi (4).

Kod izvođenja dvodnevnog visokodoznog DST, mjeri se bazalna jutarnja razina kortizola ili slobodni kortizol u urinu tijekom 24 sata. Potom se uzima po 2 mg deksametazona svakih 6 sati tijekom 2 dana, tijekom čega se sakuplja urin za mjerenje UFC. Kao kod niskodoznog dvodnevnog DST, mjeri se kortizol u plazmi 6 sati nakon posljednje doze deksametazona (4).

Kod smanjenja razine UFC ili serumskog kortizola više od 50% tijekom noćnog ili dvodnevnog visokodoznog DST vjerojatno se radi o CB-u (4).

Osim navedenih testova, također se može koristiti intravenski deksametazonski test. Ovaj test pomaže u početnoj dijagnozi CS-a, dok prevladava zabrinutost zbog pridržavanja uzimanja lijeka i malapsorpcije. Test se izvodi tako da se prvo izmjeri početni jutarnji serumski kortizol, a zatim se primjenjuje intravenska infuzija deksametazona od 1 mg/sat tijekom 4 do 7 sati. Razine kortizola u serumu ponovo se mjere na kraju infuzije i 23 do 24 sata kasnije. Dijagnoza CS-a postavlja se kada je razina kortizola izmjerena drugi dan nakon testa veća od 130 nmol/L (4).

Na temelju obrazloženja da se glukokortikoidna supresija HPA osi može prevladati stimulacijom CRH kod CB-a, ali ne i kod fiziološkog hiperkortizolizma, može se koristiti deksametazon – CRH test za razlikovanje dvaju entiteta. Oralno se uzima 0,5 mg deksametazona svakih 6 sati tijekom 48 sati. Dva sata nakon posljednje doze deksametazona primjenjuje se intravenska doza CRH

od 1 mcg/kg, a serumski kortizol se uzima 15 minuta kasnije. Vrijednosti kortizola u serumu veće od 39 mol/L izmjerene nakon 15 minuta upućuju na CB (37).

U CRH stimulacijskom testu, rekombinantna ovčja ili ljudska sekvenca CRH (1 µg/kg, maksimalna doza 100 µg) koriste se za stimulaciju kortikotropnih tumora na lučenje ACTH. Većina bolesnika sa CB-om reagira povećanjem razine ACTH (> 34%) i/ili kortizola (> 20%) unutar 45 minuta nakon intravenske primjene ovčjeg CRH (31).

Nakon primjene humanog CRH, kod većine pacijenata sa CB-om povećava se razina kortizola za najmanje 14% (21). Sustavni pregled svih objavljenih istraživanja o CRH-stimulacijskom testu otkrio je da između 7% i 14% pacijenata sa CB-om ne reagira na CRH (31). Neki pacijenti s plućnim karcinoidima koji luče ACTH (~10%) mogu odgovoriti na deksametazon i/ili CRH (22).

Prikaz preporučenih testova za dijagnozu CS nalazi se u tablici 3.

Tablica 3. Dijagnostičke pretrage kod CS-a.

(izvor: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/endokrinologija/bolesti-nadbubreznih-zlijezda/cushingov-sindrom> (12))

Stanje	Kortizol u serumu ujutro	Kortizol u slini ili serumu u ponoć	Slobodni kortizol u mokraći	supresivni test niskom dozom deksametazona	Supresivni test visokom dozom deksametazona	CRH test
Normalno	normalno	normalno	normalno *	suprimirano	suprimirano	normalno
CB	normalno/povišeno	povišeno	povišeno	nesuprimirano	suprimirano	normalno/povišeno
Ektopični ACTH	normalno/povišeno	povišeno	povišeno	nesuprimirano	nesuprimirano	normalno
Adrenalni tumor	normalno/povišeno	povišeno	povišeno	nesuprimirano	nesuprimirano	normalno

* U nekim stanjima može biti povišeno.

Ako CRH stimulacijski test i visokodozni DST idu u prilog pituitarnoj etiologiji te slikovne pretrage ukazuju na adenom hipofize (> 6 mm), daljnje testiranje nije potrebno. S druge strane, ako su rezultati biokemijskog testiranja dvojbeni i/ili je nalaz magnetne rezonancije hipofize normalan, odnosno dvosmislen (lezija < 6 mm), treba provesti kateterizaciju donjeg petroznog sinusa (IPSS) s mjerenjem ACTH prije i nakon primjene CRH (31). Centralno – periferni gradijent ACTH veći od 2,0 prije i/ili 3,0 nakon primjene CRH ukazuje na CB. Sustavni pregled svih objavljenih istraživanja o IPSS-u pokazao je ukupnu osjetljivost od 96 % i specifičnost od 100 % korištenjem ovih kriterija (31).

Iako je IPSS test zlatnog standarda za razlikovanje hipofiznog i ektopičnog izvora ACTH, to je invazivan postupak koji zahtijeva dobru vještinu te se stoga uglavnom izvodi u određenim bolničkim centrima. Lažno negativni rezultati IPSS-a pojavljuju se u 1% do 10% pacijenata, a pripisuju se abnormalnoj venskoj drenaži, abnormalnoj venskoj anatomiji, nedostatku stručnosti i tehničkim problemima (18). Pregled IPSS venograma i/ili mjerenja prolaktina tijekom IPSS-a može poboljšati dijagnostičku točnost i smanjiti broj lažno negativnih rezultata (20).

Lažno pozitivni rezultati IPSS-a mogu se pojaviti u rijetkim slučajevima ektopične proizvodnje CRH (35) i u bolesnika s cikličkim CS-om ako normalni kortikotropi nisu potpuno potisnuti (36). Dokumentacija trajnog hiperkortizolizma prije dinamičkog testiranja stoga ostaje ključna.

3.3. DIFERENCIJALNA DIJAGNOSTIKA

Prije svega, treba razlikovati bolesti koje znaju imati vrlo slične simptome CS-u. Radi se o pretilosti, šećernoj bolesti tipa 2, alkoholnom CS-u i depresiji. U pretilih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, vrijednosti kortizola u serumu su normalne. Kod hiperkortizolizma uzrovanog alkoholom (pseudo CS), nakon sedmodnevne apstinencije od alkohola, razina serumskog kortizola se normalizira (6).

CS može biti uzrokovan endogenim ili egzogenim uzrocima. Najčešći uzrok pojave CS-a je jatrogeno davanje glukokortikoida u razne terapijske svrhe. S druge strane, endogeni CS klasificira se u dvije skupine: ovisan o ACTH-u i neovisan o ACTH-u (23).

Postoje razni uzroci CS-a ovisnog i neovisnog o ACTH. CS ovisan o ACTH može biti uzrokovan adenomom hipofize (CB), hiperplazijom kore nadbubrežne žlijezde, hiperplazijom kortikotropnih stanica hipofize (zbog poremećaja hipotalamusa), ektopičnom sekrecijom CRH ili ektopičnom

sekrecijom ACTH. CS neovisan o ACTH obuhvaća adenom ili karcinom kore nadbubrežne žlijezde, mikronodularnu displaziju kore nadbubrežne žlijezde, McCune-Albrightov sindrom i obostranu nodularnu hiperplaziju kore nadbubrežne žlijezde. Bitno je otkriti točan uzrok CS-a kako bi se moglo provesti adekvatno liječenje.

3.3.1. RJEDI UZROCI CS-A

Do ektopičnog lučenja ACTH najčešće dolazi zbog adenoma hipofize ili tumora neendokrinog podrijetla. Najčešće se radi o mikrocelularnom karcinomu pluća, ali istu pojavu puno rjeđe mogu uzrokovati i ostali karcinomi pluća, karcinoidi gušterače, timusa ili pluća, medularni karcinom tireoidne žlijezde ili feokromocitom. Izuzetno rijetko, i drugi karcinomi mogu ektopično lučiti ACTH. Statistika pokazuje da je pojava ektopičnog lučenja ACTH u tumorima vrlo rijetka i nastaje pri 0,5-1% slučajeva (6). Kod indolentnih tumora, klinička slika hiperkortizolizma nastaje unutar 18 mjeseci, dok kod vrlo zloćudnih tumora klinička slika nastaje vrlo brzo i progresivno unutar 3 mjeseca. Posljedično, dolazi do supresije lučenja kortikotropnih stanica hipofize. Laboratorijske pretrage pokazuju visoke vrijednosti ACTH i kortizola u serumu. Kateterizacijom donjih petroznih sinusa i nakon CRH testa, omjer koncentracije ACTH u krvi dobivenoj kateterizacijom i perifernoj krvi manji je od 1,4 : 1.

U nekim slučajevima pojavljuje se ciklički CS, kojeg karakteriziraju epizode prekomjerne razine kortizola koje se izmjenjuju sa periodima normalne sekrecije. Epizode visoke sekrecije mogu se pojavljivati pravilno ili nepravilno, s intercikličkim fazama od nekoliko dana, pa do nekoliko mjeseci. Kod bolesnika sa sumnjom na ciklički CS, preporuča se mjeriti UFC ili kasnovječernji kortizol iz sline. Ako inicijalno testiranje pokaže uredne rezultate, ali i dalje postoji velika sumnja na ciklički CS, preporuča se ponovno testiranje. Pravi ciklički CS je rijedak, ali varijabilnost u izmjerenim UFC je česta u svim oblicima CS-a (24).

Osim ektopičnog lučenja ACTH, uzrok CS-a može biti i ektopično lučenje CRH. Ova pojava vrlo je rijetka i očituje se kao gubitak normalne glukokortikoidne povratne sprege. Dolazi do hiperplazije i pojačanog lučenja kortikotropnih stanica hipofize, ali bez stvaranja adenoma. Ektopična sekrecija CRH najčešće potječe iz bronhalnog karcinoida, medularnog karcinoma štitnjače ili karcinoma prostate.

Još jedan rijedak uzrok CS-a ovisnog o ACTH-u može biti makronodularna hiperplazija nadbubrežne žlijezde (MAH). Zbog dugotrajne stimulacije nadbubrežne žlijezde ACTH-om, stvaraju se autonomni adrenalni adenomi. Zanimljivo je da razvojem MAH-a, razina ACTH postaje relativno niska.

Dok je CS ovisan o ACTH najčešće posljedica ektopične sekrecije iz tumora, CS neovisan o ACTH obično se pojavljuje kao dio sindroma.

Mccune-Albrighov sindrom nastaje zbog mutacije gena za α -podjedinicu G-proteina vezanog za adenilat ciklazu. Karakteristično se pojavljuju adenalna, tiroidna i gonadalna hiperfunkcija te hiperpigmentacija kože. U serumu je snižena razina ACTH. U kliničkoj slici pojavljuje se preuranjeni pubertet, CS i poremećaj sekrecije hormona rasta (8).

Mikronodularna displazija kore nadbubrežne žlijezde može se pojaviti sporadično ili kao dio Carneyevog sindroma. Za sporadični oblik karakteristična je pojava tamno pigmentiranih čvorova (veličine 2-4 mm) unutar atrofične kore nadbubrežne žlijezde, a pojavljuje se u osoba mlađih od 30 godina (6). Carneyev sindrom nasljeđuje se autosomno dominantno. U većine oboljelih od ovog sindroma pojavljuju se miksomi kože i srca. Dodatno, mogu se pojaviti fibroadenomi dojke, multiple endokrine neoplazije, tumori testisa te razne druge novotvorine. Prosječna starost oboljelih od spomenutog sindroma je 20 godina (13).

3.4. SLIKOVNE METODE

Za konačno postavljanje dijagnoze CS-a, odnosno CB-a, nužne su radiološke metode. Različito se pristupa pacijentima čiji uzrok bolesti leži u hipofizi, odnosno čiji uzrok bolesti leži u nadbubrežnoj žlijezdi.

3.4.1. PITUITARNA ŽLIJEZDA

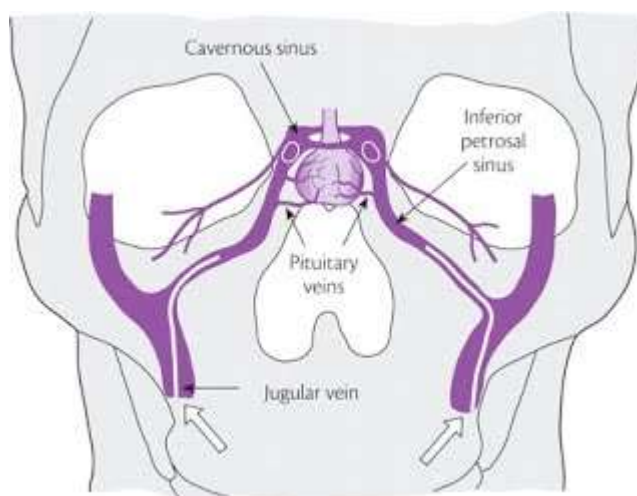
Nakon potvrđene dijagnoze CS-a ovisnom o ACTH, svim bolesnicima treba napraviti MR hipofize visoke razlučivosti s kontrastnim sredstvom na bazi gadolinija. Ova pretraga koristi se za potvrdu prisutnosti ili odsutnosti lezije hipofize te za određivanje je li mjesto sekrecije ACTH adenom hipofize ili ektopična lezija. MR omogućuje prikazivanje anatomskih detalja i multiplanarne slike

bez ionizirajućeg zračenja. Nakon IV injekcije kontrastnog sredstva na bazi gadolinija, slike tankih T1 presjeka dobivaju se kroz sellu turcicu (34).

MR otkriva diskretni adenom hipofize u do 60% bolesnika s CS-om ovisnim o ACTH. Adenom hipofize je obično mikroadenom (manji od 10 mm u najdužoj dimenziji). Na MR-u, adenom hipofize se pojavljuje kao fokalni hipointenzivni čvor u ranoj dinamičkoj fazi u usporedbi s okolnom hiperintenzivnom žlijezdom (34).

Ako je MR selarne regije normalan, može se provesti i bilateralna kateterizacija petroznih sinusa zbog diferencijalne dijagnostike između CB-a i ektopičnog lučenja ACTH-a. Tako se može odrediti ACTH nakon stimulacije sa CRH. Ako je omjer koncentracija ACTH centralno i na periferiji prije primjene CRH veći od 2, odnosno nakon primjene CRH veći od 3, to upućuje na hipofizno porijeklo hiperkortizolizma. Iako se radi o invazivnom testu, komplikacije su rijetke. S obzirom na to da bolesnici boluju od CS-a, povećana je vjerojatnost pojave tromboembolije, pa se prije provođenja testa profilaktički može primijeniti niskomolekularni heparin (6).

Na slici 3 je shematski prikazana bilateralna kateterizacija petroznih sinusa



Slika 3. Bilateralna kateterizacija petroznih sinusa.

Izvor: <https://csrf.net/doctors-articles/inferior-petrosal-sinus-sampling-diagnosis-cushings-disease/> (9)

Osim uloge u dijagnostici, u zadnje vrijeme sve se više koristi i intraoperativni MR koji omogućuje točniju intraoperativnu lokalizaciju i sigurnije odstranjenje. U ranoj dijagnostici kortikotropina hipofize, korisne su se pokazale i nuklearnomedicinske metode (SPECT, PET) u kombinaciji s

MR-om (6). Scintigrafija okreotidom se također može koristiti kako bi se detektirao okultni ektopični ACTH sekretirajući neuroendokrini tumor, ako identificiranje tumora MR-om bude neuspješno (15).

Osim što omogućuju vizualizaciju tumora, na snimkama MR-a moguće je detektirati i druge patološke znakove poput pomaka drška hipofize ili asimetrije dna sele. S obzirom na to da se tumorski proces može širiti, pri analizi snimki bitno je procijeniti i njegovu proširenost na okolne strukture. Kada se novotvorina širi supraselarno, može doći do potiskivanja optičke kijazme i posljedične bitemporalne hemianopsije. Proces se može širiti još kranijalnije utiskujući se u hipotalamus. Agresivni makroadenomi mogu se širiti i kaudalno, a od velike je važnosti i detektirati je li se tumorski process proširio u kavernozni sinus.

Nakon neurokirurškog liječenja, MR selarne i paraselarne regije primjenjuje se i za postoperativno praćenje bolesnika. Postoperativno neuroradiološko praćenje često je jako izazovno zbog intraoperativno promijenjenih anatomskih struktura te implantiranih tkiva i materijala. S neuroradiološkim postoperativnim kontrolama predlaže se započeti 3 do 4 mjeseca nakon kirurškog zahvata, osim u slučajevima kada neurokirurg nije siguran u potpuno odstranjenje tumora. Tada valja učiniti postoperativni MR 24 sata nakon operacije (6).

Kateterizacija donjeg petroznog sinusa može se vršiti uz ili bez primjene CRH. U svakom slučaju, uspoređuje se količina ACTH u krvi dobivnoj kateterizacijom i u perifernoj krvi. Ako je količina ACTH iz krvi petroznog sinusa dva puta veća od količine u perifernoj krvi, radi se o CB-u. Pouzdanost ove metode kreće se oko 90% (6).

3.4.2. NADBUBREŽNA ŽLIJEZDA

Radiološke metode vizualizacije nadbubrežne žlijezde su MR i CT. CT je optimalna neinvazivna slikovna pretraga za dijagnosticiranje lezija nadbubrežne žlijezde u CS-u neovisno o ACTH jer se adenom nadbubrežne žlijezde, karcinom i makronodularna hiperplazija nadbubrežne žlijezde neovisno o ACTH uvijek mogu detektirati CT-om (17). CT nadbubrežne žlijezde treba napraviti tankim rezovima prije i nakon IV primjene 100–150 mL jodiranog kontrastnog materijala. Tumori nadbubrežnih žlijezda najčešće se slučajno otkriju prilikom CT ili MR pregledu abdomena te se najčešće radi o adenomima (34). Više od 80% adenoma nije funkcionalno te neće uzrokovati hiperkortizolizam. Međutim, u manjem broju slučajeva adenom vrši hipersekreciju hormona. Histološki se može raditi o feokromocitomu, adrenokortikalnom adenomu, metastazama,

cističnim tvorbama ili mijelolipomu (6). Nažalost, slikovne značajke na CT-u hiperfunkcionalnih adenoma koji proizvode kortizol koji uzrokuju CS preklapaju se s onima slučajnih nefunkcionalnih adenoma, stoga se ne mogu razlikovati jedan od drugog samo konvencionalnim snimanjem, ali se mogu razlikovati uzorkovanjem nadbubrežne vene (34).

Kako adenom kore nadbubrežne žlijezde tipično sadržavaju veliku količinu intracelularnih lipida, uglavnom se može koristiti nativni CT pregled jer ima nisku gustoću (manje od 10 Housenfieldovih jedinica /H. j./). Međutim, oko 30% adenoma sadrži nisku količinu lipida, pa gustoća prelazi 10 H.j. U takvim slučajevima, nativni CT neće biti dostatan za razlikovanje adenoma od ostalih tumorskih tvorbi. Tada dijagnostiku treba nastaviti MR-om ili CT-om uz primjenu kontrastnog sredstva. Postkontrastno snimanje treba učiniti u venskoj i odgođenoj fazi. Venska faza nastupa 60 do 80 sekundi nakon primjene kontrastnog sredstva, a odgođena faza 15 minuta nakon primjene kontrastnog sredstva. Adenomi su specifični po brzom ispiranju kontrastnog sredstva. Zato prema protokolu treba izračunati apsolutno ispiranje prema sljedećoj formuli:

$$\text{apsolutno ispiranje} = \frac{\text{gustoća u venskoj fazi} - \text{gustoća u odgođenoj fazi}}{\text{gustoća u venskoj fazi} - \text{gustoća nativno}}.$$

Ako nije obavljeno nativno snimanje, može se izračunati relativno ispiranje koristeći formulu:

$$\text{relativno ispiranje} = \frac{\text{gustoća u venskoj fazi} - \text{gustoća u odgođenoj fazi}}{\text{gustoća u venskoj fazi}}.$$

Apsolutno ispiranje veće od 60% i relativno ispiranje veće od 40% upućuju na adenom.

MR je koristan u snimanju nadbubrežne žlijezde zbog svoje inherentne sposobnosti karakterizacije tkiva i sposobnosti snimanja kemijskog pomaka (CSI), što je ključni slijed MRI procjene lezija nadbubrežne žlijezde (2). Normalne nadbubrežne žlijezde pokazuju nizak do srednji signal na T1 slici i sličan ili nešto niži signal na T2 slici u usporedbi s jetrom (34). Adenomi se obično pojavljuju kao dobro definirane, okrugle ili ovoidne lezije s glatkim rubovima, homogeno, relativno niskim signalom na T1 slici i izointenzivnim signalom na T2 slici u usporedbi s jetrom. Veći adenomi mogu sadržavati područja nekroze, cistične degeneracije i krvarenja.

4. KOMPLIKACIJE HIPERKORTIZOLIZMA

Neliječeni CS povećava morbiditet i mortalitet oboljele osobe. Radi se o hormonalnom poremećaju, stoga ne iznenađuje širok spektar mogućih komplikacija. U ovom poglavlju opisani su razne popratne pojave koje dolaze zajedno s CS-om, uključujući metabolički sindrom i povećani kardiovaskularni rizik, imunosupresivan učinak glukokortikoida, rizik od prijeloma kosti te psihijatrijske manifestacije bolesti.

Povećani kardiovaskularni rizik očituje se u učestalijem poboljavanju od infarkta miokarda, moždanog udara i srčanog popuštanja, a povećava smrtnost osobe oboljele od CS-a čak četiri puta u usporedbi s općom populacijom (6). Povećan kardiovaskularni rizik posljedica je metaboličkog sindroma, endotelne disfunkcije, ateroskleroze te strukturne i funkcionalne abnormalnosti miokarda. Metabolički sindrom označava centralni tip pretilosti, hipertenziju, rezistenciju na inzulin i dislipidemiju. U oboljelih od CS-a opažena je i pojačana koagulabilnost krvi do koje dolazi jer visoka razina glukokortikoida povišuje razinu faktora zgrušavanja (osobito von Willebrandova faktora i faktora VIII) te istodobno smanjuje sposobnost fibrinolize (6). Povećani kardiovaskularni rizik pojavljuje se u aktivnoj fazi bolesti, no, ostaje prisutan i nakon normalizacije razine glukokortikoida u tijelu. Naime, nakon prestanka hiperkortizolizma, strukturne i funkcionalne promjene na srcu se oporavljaju, ali metabolički sindrom i dalje može perzistirati. Zato je važan kardiovaskularni nadzor i nakon remisije CS-a.

Kao snažni protuupalni i imunosupresivni spojevi, glukokortikoidi koče aktivnost fosfolipaze A2 i ciklooksigenaze, smanjuju količinu protuupalnih citokina te koče rad imunskih stanica. Posebno snažno koče staničnu imunost (6). Zbog svega navedenog, kod oboljelih od CS-a može biti znatno oslabljen imunوسي odgovor i zaštita organizma od raznih drugih bolesti.

Glukokortikoidi izravno utječu i na koštane stanice (osteoblaste, osteoklaste i osteocite), a posredno na metabolizam kalcija i smanjenje količine spolnih hormona. Zbog svega navedenog, dolazi do neravnoteže između koštane izgradnje i koštanje razgradnje te se može pojaviti osteoporoza. Tako nastala osteoporoza sličnija je osteoporozi u starijih osoba nego postmenopauzalnoj osteoporozi. Kao posljedica osteoporoze, kod oboljelih od CS-a mogu se pojaviti i frakture kostiju, a taj se rizik smanjuje već u prvoj godini nakon uspješnog liječenja CS-a ili po prekidu uzimanja glukokortikoida (6).

Kod oboljelih od CS-a, mogu se dogoditi i razne psihičke promjene. Najčešće se radi o depresiji. Velik dio oboljelih od CS-a ima osjećaj kroničnog umora, poremećaj libida, poremećaj apetita ili poremećaj spavanja (6).

Zbog svega navedenog, od fundamentalne je važnosti što prije dijagnosticirati i liječiti stanje hiperkortizolizma.

5. LIJEČENJE

Osnovni su ciljevi liječenja CS-a ukloniti kliničke manifestacije normalizacijom sekrecije kortizola, eradicirati bilo kakav tumor koji ugrožava zdravlje bolesnika, izbjeći trajnu ovisnost o lijekovima te izbjeći trajan nedostatak hormona (27). Ipak, kod nekih je pacijenata potrebno žrtvovati neki od zadnja tri cilja kako bi se postigao fundamentalni prvi cilj. Kako bi se CS pravilno liječio, neophodno je odrediti točan uzrok bolesti. Tijekom liječenja osnovne bolesti, ne smije se zaboraviti liječiti i komorbiditete, kao što su hipertenzija, osteoporoza i dijabetes melitus (25). Dodatno, potrebno je uključiti i lijekove za sprječavanje tromboze i osteoporoze.

Glavna odrednica liječenja jatrogenog CS-a prestanak je uzimanja glukokortikoida. Kako bi nagli prestanak uzimanja glukokortikoida rezultirao periodom insuficijencije HPA osi, potrebno je postupno smanjivati glukokortikoidnu terapiju sve do potpunog izbacivanja glukokortikoida iz terapije (29).

Kada je mikroadenom hipofize moguće jasno identificirati (što ubuhvaća samo 10-15% pacijenata), optimalna je terapija transsfenoidalna adenomektomija., kako je prikazano na slici 4. Ukoliko mikroadenom nije moguće identificirati, može se učiniti subtotalna resekcija prednjeg režnja hipofize, ukoliko nije nužno održati fertilitnost pacijenta (27). Postoperativno potrebno je procijeniti ostatnu funkciju hipofize, jer što je veći opseg resekcije, to je veća vjerojatnost gubitka funkcija hipofize (30). Postotak izlječenja navedenom metodom iznosi 70-80%, ali kasni povrati tumora smanjuju trajno izlječenje na otprilike 60-70% (27). Medikamentozna terapija CB-a često je potrebna ako je operacija odgođena, kontraindicirana ili neuspješna. Najčešće se koriste inhibitori adrenalnih enzima, ali se ponekad koriste i adrenolitici – lijekovi koji utječu na hipofizu i antagonisti glukokortikoidnih receptora. Lijekovi poput kabergolina i pasireotida mogu normalizirati 24 satni UFC u 20-40% slučajeva. Antagonist glukokortikoida mifepriston može se koristiti kod pacijenata koji nisu kandidati za operaciju (26). Radioterapija hipofize korisna je kod pacijenata koji žele zadržati fertilitnost i kod kojih tumor nije nađen te se ne može odstraniti transfenoidalnom resekcijom, kao i kod pacijenata mlađih od 18 godina. Maksimalni učinak se najčešće postigne unutar 6 do 12 mjeseci, ali je ponekad potrebno nastaviti terapiju 2 do 3 godine, tijekom čega bi hiperkortizolizam trebao biti kontroliran inhibitorima adrenalnih enzima (27). Totalna bilateralna adrenalektomija je trajno rješenje nakon kojeg je potrebno uzimati nadomjesnu terapiju glukokortikoidima i mineralokortikoidima. Neki pacijenti preferiraju navedenu terapiju u odnosu na zračenje (28).

Optimalna terapija CS-a uzrokovanog ektopičnim lučenjem ACTH je kirurška ekscizija tumora koji je uzrok (27). Ako tumor nije resektabilan, hiperkortizolizam je moguće kontrolirati inhibitorima adrenalnih enzima kao što su ketokonazol, metirapon ili etomidat (26). Ako je CS uzrokovan indolentnim tumorom s dugim životnim očekivanjem, ali se ne može kirurški odstraniti, pacijenta se može liječiti mitotanom, čime se može postići medikamentozna adrenalektomija (26).

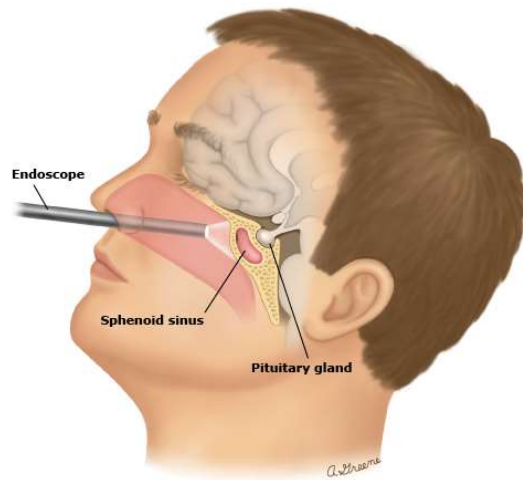
CS uzrokovan ektopičnim lučenjem CRH jako je rijedak fenomen, a najčešće je uzrokovan plućnim karcinoidnim tumorima. Terapija i prognoza ovakvog oblika sindroma jednaka je kao i kod CS-a uzrokovanog ektopičnim lučenjem ACTH (27).

Otprilike 10% slučajeva CS-a uzrokovano je adenomom nadbubrežne žlijezde. U ovom slučaju terapija izbora uvijek je unilateralna adrenalektomija. Operacija se najčešće izvodi laparoskopski (27). Preporučeno je koristiti tromboprofilaksu pacijenata koji su podvrgnuti navedenoj operaciji. (33). Gotovo svi pacijenti sa adenomom nadbubrežne žlijezde izliječeni su ovim postupkom. Postoperativni glukokortikoidi potrebni su jer je višak sekrecije kortizola potisnuo lučenje CRH i ACTH. Najčešće pacijent primi 150 do 200 mg hidrokortizona u infuziji tijekom prvih 24 sata nakon indukcije anestezije (27). Preporučuje se infuzija od 200 mg hidrokortizona tijekom prvih 24 sata nakon operacije, a zatim 100 mg, 75 mg, 50 mg te dodatno doza održavanja hidrokortizona (od 10 do 25 mg ujutro) sljedećih dana (32). Često je potrebna i nadomjesna terapija glukokortikoidima čak do godine dana i duže zbog atrofije kontralateralne kore nadbubrežne žlijezde (27).

Kirurška bilateralna adrenalektomija terapija je izbora za pacijente mikronodularnom adrenalnom hiperplazijom, kao i kod većine pacijenata s makronodularnom adrenalnom hiperplazijom. Operacija se najčešće izvodi laparoskopski i uzrokuje trajnu adrenalnu insuficijenciju (27). Iako medikamentozna terapija ne može izliječiti mikronodularnu ili makronodularnu adrenalnu hiperplaziju ovisnu o ACTH, inhibitori adrenalnih enzima, kao što su metirapon i ketokonazol, mogu se primijeniti u svrhu smanjivanja sekrecije glukokortikoida i poboljšanja stanja pacijenta prije operacije (27).

Fizički simptomi, kao i znakovi CS-a postupno nestaju u periodu od 2 do 12 mjeseca nakon terapije, dok simptomi poput pretilosti, hipertenzije i intolerancije glukoze ne moraju potpuno nestati (27).

Neliječeni CS često je fatalan, a najčešći uzroci smrti su kardiovaskularne, tromboembolične, hipertenzivne ili infekcijske etiologije. Liječeni CS ima dobru prognozu, ali u rijetkim slučajevima pacijenti mogu umrijeti tijekom operacije (27).



Slika 4. Transsfenoidalna adenomektomija

Izvor:

https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PI%2F75464&topicKey=PI%2F2177&source=see_link (11)

ZAKLJUČAK

CS je složeni poremećaj obilježen visokim koncentracijama glukokortikoida u krvi. Kod najvećeg broja oboljelih pojavljuju se nespecifični simptomi poput pretilosti, hipertenzije, dijabetesa i depresije. Zato je nerijetko potrebno proći i nekoliko godina prije nego što se otkrije da je posrijedi CS. Što ranija dijagnoza ima veliku kliničku važnost kako bi se smanjio morbiditet i mortalitet oboljelih. Dijagnostika se temelji na kliničkoj slici, laboratorijskim pretragama i radiološkom evaluacijom. Laboratorijske metode moraju biti jako precizne, a najčešće se mjeri slobodni kortizol u 24-satnom urinu, provodi deksametazonski test ili mjeri kortizol u plazmi u ponoć. Jednom kada se utvrdi da se radi o hiperkortizolizmu, određuje se je li CS ovisan ili ne o ACTH-u. Kasnije se slikovnim metodama detektiraju se i karakteriziraju patološke promjene hipofize ili nadbubrežne žlijezde. Najviše se primjenjuju CT i MR, a ponekad je potrebno učiniti i invazivnu kateterizaciju petroznih sinusa. Liječenje se provodi kirurški kad god je moguće, a drugu liniju predstavljaju radioterapija i medikamentna terapija. Nakon provedenog liječenja, bitno je potvrditi da je nastupila remisija bolesti te pratiti bolesnika kako ne bi došlo do recidiva.

LITERATURA

1. Aumüller G, Anatomija, 3. prerađeno izdanje, Zagreb, 2018 .
2. Blake MA, Cronin CG, Boland GW, Adrenal Imaging, American Journal of Roentgenology 2010.
3. Cooper GM, Hausman RE, Stanica. Molekularni pristup, 5. izdanje, Zagreb, 2010 .
4. Dogra P, Vijayashankar NP. Dexamethasone Suppression Test, StatPearls Publishing. 2022.
5. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, Patofiziologija, Zagreb, 2011 .
6. Gnjidić Ž, Kaštelan D, Cushingov sindrom, Zagreb, 2013.
7. Guyton AC, Hall JE, Medicinska Fiziologija, 12. izdanje, Zagreb, 2012.
8. Holbrook L, Brady R. McCune Albright Syndrome, Publishing; 2022.
9. <http://csrf.net/doctors-articles/inferior-petrosal-sinus-sampling-diagnosis-cushings-disease/>
10. <http://en.wikipedia.org/wiki/Cortisol#/media/File:Cortisol3.svg>
11. http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PI%2F75464&topicKey=PI%2F2177&source=see_link
12. <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/endokrinologija/bolesti-nadbubreznih-zlijezda/cushingov-sindrom>
13. <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/kardiologija/tumori-srca>
14. http://www.researchgate.net/figure/Schematic-representation-of-a-competitive-immunoassay-a-The-antibody-is-immobilized_fig1_330894379
15. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznik RH, Jenkins PJ, Monson JP, Grossman AB, Besser GM. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006.
16. Katzung BG, Temeljna i klinička farmakologija, 11. izdanje, Zagreb, 2011 .
17. Korivi BR, Elsayes KM. Cross-sectional imaging work-up of adrenal masses. World journal of radiology. 2013.
18. López J, Barceló B, Lucas T, Salame F, Alameda C, Boronat M, Salto L, Estrada J. Petrosal sinus sampling for diagnosis of Cushing's disease: evidence of false negative results. Clin Endocrinol (Oxf). 1996.
19. Mojtahedzadeh M, Shaesteh N, Haykani M, Low-Dose and Standard Overnight and Low Dose-Two Day Dexamethasone Suppression Tests in Patients with Mild and/or Episodic Hypercortisolism. Horm Metab Res. 2018.

20. Mulligan GB, Eray E, Faiman C, Gupta M, Pineyro MM, Makdissi A, Suh JH, Masaryk TJ, Prayson R, Weil RJ, Hamrahian AH. Reduction of false-negative results in inferior petrosal sinus sampling with simultaneous prolactin and corticotropin measurement. *Endocr Pract.* 2011.
21. Newell-Price J, Morris DG, Drake WM, Korbonits M, Monson JP, Besser GM, Grossman AB. Optimal response criteria for the human CRH test in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002.
22. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev.* 1998.
23. Nieman LK, Epidemiology and clinical manifestations of Cushing's syndrome, UpToDate, link: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-clinical-manifestations-of-cushings-syndrome>
24. Nieman LK, Establishing the diagnosis of Cushing's syndrome, UpToDate, link: <https://www.uptodate.com/contents/establishing-the-diagnosis-of-cushings-syndrome>
25. Nieman LK. Hypertension and Cardiovascular Mortality in Patients with Cushing Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019.
26. Nieman LK. Medical therapy of hypercortisolism (Cushing's syndrome), UpToDate, link: <https://www.uptodate.com/contents/medical-therapy-of-hypercortisolism-cushings-syndrome>
27. Nieman LK, Overview of the treatment of Cushing's syndrome, UpToDate, link: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-cushings-syndrome>
28. Nieman LK, Persistent or recurrent Cushing's disease: Surgical adrenalectomy, UpToDate, link: <https://www.uptodate.com/contents/persistent-or-recurrent-cushings-disease-surgical-adrenalectomy>
29. Nieman LK, Pharmacologic use of glucocorticoids, UpToDate, link: <https://www.uptodate.com/contents/pharmacologic-use-of-glucocorticoids>
30. Nieman LK, Primary therapy of Cushing's disease: Transsphenoidal surgery and pituitary irradiation, UpToDate, link: <https://www.uptodate.com/contents/primary-therapy-of-cushings-disease-transsphenoidal-surgery-and-pituitary-irradiation>
31. Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK, Chrousos GP, Miller DL, Katz DA, Cutler GB Jr, Loriaux DL. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med.* 1991.
32. Orth DN, Kovaks WJ, "The adrenal cortex," in *Williams Textbook of Endocrinology*, Philadelphia, USA, 1998.
33. Pai M, Douketis JD, Prevention of venous thromboembolic disease in adult nonorthopedic surgical patients, UpToDate, link: <https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-venous-thromboembolic-disease-in-adult-nonorthopedic-surgical-patients>
34. Wagner-Bartak, Nicolaus A; Baiomy, Ali; Habra, Mouhammed Amir; Mukhi, Shalini V; Morani, Ajaykumar C; Korivi, Brinda R; Waguespack, Steven G; Elsayes, Khaled M, "Cushing Syndrome: Diagnostic Workup and Imaging Features, with Clinical and Pathologic Correlation". *American Journal of Roentgenology.* 2017.

35. Shahani S, Nudelman RJ, Nalini R, Kim HS, Samson SL. Ectopic corticotropin-releasing hormone (CRH) syndrome from metastatic small cell carcinoma: a case report and review of the literature. *Diagn Pathol*. 2010.
36. Sharma ST, Raff H, Nieman LK. Prolactin as a marker of successful catheterization during IPSS in patients with ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011
37. Yanovski JA, Cutler GB Jr, Chrousos GP, Nieman LK. The dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone stimulation test differentiates mild Cushing's disease from normal physiology. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998.

ŽIVOTOPIS

Leon Čukman rođen je 28.10.1997. godine u Zagrebu. Osnovnu školu Jordanovac završio je 2012. godine te se iste godine upisao u XV. gimnaziju u Zagrebu. Nakon završenog srednjoškolskog obrazovanja, 2016. godine upisao je Medicinski fakultet na Sveučilištu u Zagrebu.