Cyklický Cushingov syndróm: kazuistika a prehľad

Jana Kollerová¹, Ján Malina², Andrej Šteňo³, Pavol Povinec⁴, Juraj Payer¹

¹V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava, Slovenská republika

²Klinika onkologickej chirurgie LF UK a Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava, Slovenská republika

³Neurochirurgická klinika LF UK a UNB, Nemocnica Akademika L. Déřera, Bratislava, Slovenská republika

⁴Pracoviisko BIONT, a.s., Bratislava, Slovenská republika

Práca bola prvýkrát prednesená na XXXIX. endokrinologických dňoch s medzinárodnou účasťou (29. 9.–1. 10. 2016, Košice, Slovenská republika)

Súhrn

Cushingov syndróm, najmä Cushinova choroba, patrí medzi diagnosticky i terapeuticky komplikované medicínske situácie. Cyklické zmeny produkcie u niektorých pacientov ešte navyše sťažujú diagnostiku v zmysle lokalizácie zdroja a manažmentu hormonálnej nadprodukcie. I roky po liečbe nemusí byť zrejme, či je pacient vyliečený. Jedná sa o zriedkavý variant hyperkorticizmu, jeho výskyt je ale reálne vyšší, ako sa diagnostikuje. V článku sa zaoberáme komplikovaným priebehom diagnostiky a liečby u pacienta s cyklickým Cushingovým syndrómom.

Kľúčové slová: Cushingova choroba – cyklický Cushingov syndróm – hyperkorticizmus

Cyclic Cushing's syndrome: a case study and overview

Summary

Cushing's syndrome and especially Cushing's disease represent diagnostically and therapeutically complicated medical situations. In some patients, cyclic changes in cortisol production additionally hamper the diagnosis in terms of source identification and management of hormone overproduction. It may not be clear, whether the patient is cured or not even years after the treatment. It is a rare disorder variant, but we assume that it is underdiagnosed and its incidence is actually higher. The article deals with a complicated course of diagnosis and treatment in a patient with cyclic Cushing's syndrome.

Key words: Cushing's disease – cyclic Cushing's syndrome – hypercortisolism

Úvod

Cushingov syndróm (CS) patrí v endokrinológii medzi diagnostické i terapeutické výzvy. Sú však situácie ako cyklický Cushingov syndróm, ktoré ešte navyše sťažujú manažment pacienta. Jedná sa o zriedkavý a zrejme i významne „poddagnostikovaný“ fenomén. Pritom intermitentná hypersekrécia kortizolu je taktiež asociovaná so zvýšenou morbiditou a mortalitou. Ku nadprodukcii kortizolu dochádza len v určitých obdobiach, často bez evidentného provokujúceho momentu. Dĺžka trvania nadprodukcie i intervaly medzi týmito obdobiami sú variabilné. Incidencia Cushingovej choroby v populácii sa odhaduje na 0,1–1,0 na 100 000 obyvateľov [1]. Podľa jedného z retrospektívnych prieskumov Cushingovej choroby až asi 15 % centrálnych hyperkortizolizmov môže byť cyklických [2]. Číslo ale v čase skoršej diagnózy môže byť i podhodnotené, v prípade, že sa problém vyrieši skôr, ako by sa pokles/výstup v rámci produkcie identifikoval. Podľa iných zdrojov sa o cyklickú formu Cushin-

govho syndrómu môže jednať až v 20–40 % pacientov s Cushingovou chorobou [3]. Z ektopickej produkcie ACTH je cyklický CS najčastejšie prítomný pri karcinoidoch [2].

Kazuistika

71-ročný pacient s viacročnou anamnézou artériovej hypertenzie a s diabetes mellitus 2. typu požiadal o konzultáciu na endokrinologickej ambulancii V. internej kliniky LF UK a UNB v Bratislave v júni roku 2013. Dôvodom boli epizódy problematickej kompenzácie diabetu, kontroly artériovej hypertenzie, opuchy dolných končatín a úzkostné stavy. Ťažkosti sa minulosti objavovali asi raz ročne, v poslednom roku sa opakovali už po niekoľkých mesiacoch, v trvaní niekoľkých dní až týždňov. Objektívne boli u pacienta identifikovateľné cushingoidné črty – centripetálna obezita, hypotrofia proximálnych pletencov končatín, mesiačkovitá tvár, kožné hematómy, purpurové strie, opuchy perimaleo-

lárne. Hodnota krvného tlaku bola 160/90 mm Hg napriek 4-kombinácii antihypertenzív (sartan, betablokátor, antagonist mineralokortikoidných receptorov, centrálne antihypertenzívum). Diabetes bol kontrolovaný intenzifikovaným inzulínovým režimom. Na základe klinického obrazu a výsledkov sme potvrdili ACTH dependentný Cushingov syndróm (tab. 1). U nášho pacienta sme pre predpoklad centrálneho pôvodu CS doplnili vyšetrenie hypofýzy pomocou MRI. Adenóm, ktorý

Tab. 1. Potvrdenie ACTH dependentného Cushingova syndrómu

nátrium (mmol/l)	kálium (mmol/l)	glukóza (mmol/l)
142,3	3,17	8,08

8-mg dexametazónový test – 24-hod UFC	bazálny ... polnočný sérový kortizol
6 560 ... 634,40	1 166 ... 1 107 nmol/l

bazálny sérový kortizol (N 171–540 nmol/l)	24-hod UFC (odpady kortizolu) (N 57–807 nmol/d)	P-ACTH (N 7–63 ng/l)
1 748,00	> 7 863,15	149,50
1 388,00	> 6 560	106,60

UFC – voľný močový kortizol/urinary free cortisol

by mohol byť zdrojom ACTH, sa však lokalizovať nepodarilo, akceptujeme však limitáciu 1,5T MRI prístroja. Pacienta sme dôkladne prešetrili vrátane vyšetrenia pľúcnych onkomarkerov, RTG a CT hrudníka a brucha, endoskopických a urologického vyšetrenia. Onkologický proces, ktorý by spôsoboval paraneoplastickú produkciu, sme neidentifikovali.

Vzhľadom ku potrebe kontroly produkcie kortizolu sme pristúpili ku vtedy ešte dostupnej liečbe ketokonazolom. Po iničiálnom zlepšení klinického stavu pri liečbe sa však u pacienta v priebehu 2 mesiacov objavili prejavy akútnej adrenálnej insuficiencie. Od toho obdobia sme opakovane zaznamenávali výstupy a pokles produkcie kortizolu (graf 1 a graf 2). Pacient bol poúčený upravovať si dávku ketokonazolu podľa kontroly hypertenzie a diabetu, výskytu opuchov, v dávke v rozmedzí 0–4 tbl denne. Stav s nami opakovane konzultoval, v prípade potreby sme dopĺňali laboratórne vyšetrenia na overenie hormonálnej produkcie, zápalovej aktivity pre riziko zápalových komplikácií, zvyčajne spojených s poklesom kortizolémie.

V apríli roku 2014 sme u pacienta zopakovali MRI hypofýzy, s nálezom mikroadenómu v dorzálnnej časti hypofýzy rozmerov 5,5 × 8,5 × 6 mm (obr. 1). Nález bol identifikovaný na 1,5T prístroji, doplnili sme ale aj vyšetrenie na MRI 3,0T, popísané rozmery sa podstatne nelíšili. Zopakovali sme i CT hrudníka, tentokrát aj s nálezom drobného asi 1 cm ložiska v periférnej oblasti ľavých pľúc, nedostupného na prípadnú bronchoskopickú histológiu.

Graf 1. ACTH v ng/l

Graf 2. UFC v nmol/d

záciu (obr. 2). Pri dileme o identifikácii zdroja produkcie ACTH sme u pacienta doplnili PET CT s FDG a následne i oktreosken (obr. 3). Plúcne ložisko sme lokalizovali, metabolická aktivita však bola nízka a pre onkologický proces jednoznačne nesvedčala. Pri problematickej lokalizácii zdroja sa odporúča u pacientov s ACTH dependentným CS realizovať sampling petróznych splavov – BIPSS (bilateral inferior petrosal sinus sampling) [2]. Pacienta sme odoslali na pracovisko s najväčšími skúsenosťami s týmto vyšetrením na Slovensku – na Rádiologickú kliniku v Banskej Bystrici. V čase požiadavky na vyšetrenie

nie mal potvrdenú vysokú produkciu ACTH i kortizolu, v čase zrealizovaného vyšetrenia však produkcia poklesla a zdroj nebolo možné identifikovať (tab. 2). Pri komplikovanej kontrole hyperkorticismu, a na základe konzultácií s pľúcny onkológom a neurochirurgom sme pacienta indikovali na selektívnu adenomektómiu hypofýzy. Operácia prebehla na Neurochirurgickej klinike LF UK a UNB v Bratislave v novembri roku 2014. Bola vykonaná selektívna adenomektómia transsfenoidálnym prístupom. Chirurg však nález považoval za pomerne nejasný, zákrok bol sprevádzaný výrazným krvácaním a tkanivo

Obr. 1. MRI hypofýzy

Obr. 2. CT hrudníka

Obr. 3. PET CT a oktreosken

tumoru navyše nebolo jednoznačne odlišiteľné od okolitej hypofýzy. Histologicky síce bolo v resekáte zachytené okrem tkaniva nenádorovej adenohypofýzy aj nádorové tkanivo adenómu hypofýzy (strata acinárnej štruktúry a dominancia Crookových buniek), pacientov klinický stav sa však krátko po operácii výrazne zhoršil. Napriek očakávanému hypokorticismu bol klinicky i laboratórne evidentný floridný Cushingov syndróm (s vysokými produkciami kortizolu, ťažkou hypokaliémiou, hyperglykémiami, ťažko kontrolovateľnou hypertenziou, výraznými opuchmi dolných končatín). Prechodne sme zaznamenali diabetes insipidus. Pacient mal ťažkú psychotickú symptomatológiu. Stav sa podarilo stabilizovať komplexnou liečbou vrátane opätovného podávania ketokonazolu. Na kontrolnom MRI vyšetrení hypofýzy adenóm rádiológovia neidentifikovali. Pre potrebu kontroly hyperkorticismu a pri ukončení registrácie ketokonazolu sme sa museli rozhodnúť pre dostupnú alternatívu terapie. U pacienta sme zvažovali liečbu gamanožom v Nemocnici na Homolce v Prahe. Do termínu stereotaktickej chirurgie sme iniciovali liečbu somatostatínovým analógom, využívaným v špecifickej indikácii pre Cushingovu cho-

robu – pasireotidom. U pacienta terapia nebola efektívna, okrem toho indukovala vznik pomerne raritnej komplikácie – cytolytickej hepatitídy, s výstupom ALT na takmer 20-násobok normy. Liečbu sme museli po 2 týždňoch podávania ukončiť (graf 3). Kontrolu hyperkorticismu sme z dostupných terapeutických možností čiastočne zabezpečili podávaním dopamínového agonistu – kabergolínu. Liečba si ale vyžadovala intenzívny monitoring klinického stavu pacienta, produkcie kortizolu, hladín pečeňových testov [4].

V nasledujúcich mesiacoch (január až apríl roku 2015) došlo u pacienta k progresii komplikácií. Plánovanú liečbu gamanožom bolo potrebné odložiť. Objavila sa vertebrálna fraktúra L₃. Potvrdili sme ťažký kombinovaný bunkový i protilátkový imunodeficit, ako komplikáciu hyperkorticismu. So zvyšujúcou sa frekvenciou dochádzalo k výskytu protrahovaných bronchopneumónií s nutnosťou užívania rezervných antibiotík a antimykotík. Podľa recidívy alebo remisie zápalu výrazne kolísala i kortizolémia. Pri výstupe CRP (graf 4) pri prebiehajúcej liečbe hyperkorticismu nám pacient opakovane upadal do adrenálnej insuficiencie s nutnosťou podávania glu-

Tab. 2. Sampling petróznych splavov - ACTH v plazme v pg/ml (N 5-46) v apríli 2014

periféria	v. jugularis l. sin.	sinus petrosus l. sin. ústie	sinus petrosus l. sin.	sinus petrosus l. dx. ústie	sinus petrosus l. dx.
30,9	43,2	42,2	22,8	36,8	47,4

Graf 3. Hepatálne parametre (ALT, ALP) pri liečbe pasireotidom

Graf 4. Zápalová aktivita – hodnoty CRP

kokortikoidov. S recidivujúcimi zápalmi, ťažko kontrolovateľným hyperkorticismom, bolesťami chrbtice pri vertebrálnej fraktúre, bol pacient i horšie imobilný, čo znovu prispievalo k výskytu infekčných komplikácií. V apríli roku 2015 sme z dôvodu náročnej kontroly produkcie a významných komplikácií pri nejednoznačne lokalizovanom zdroji u pacienta indikovali bilaterálnu adrenalectómiu. V zložitých situáciách pri Cushingovej chorobe sa táto liečebná modalita zvažuje i ako prvá voľba v liečbe. Pochopiteľne však so sebou prináša následky s nutnosťou trvalej substitúcie adrenálnej insuficiencie. Pacient laparoskopický výkon absolvoval na Chirurgickej klinike Onkologického ústavu sv. Alžbety v Bratislave bez komplikácií.

Od adrenalectómie v apríli roku 2015 je pacient podstatne zlepšený, plne mobilný, s úpravou imunodeficitu. Arteriálna hypertenzia je kontrolovaná monoterapiou, diabetes základnou dávkou metformínu. Je indikovaná liečba periférneho hypokorticismu – perorálny hydrokortizón, fludrokortizón. Hypofyzárny deficit nemá. Prípadné výstupy ACTH už nie je možné klinicky identifikovať. Pri pravidelných kontrolách sa hodnoty pohybujú v pásme normy, resp. sú mierne zvýšené. Kontrolné MRI hypofýzy nepreukázalo ložiskové zmeny v zmysle adenómu, hypofýza je mierne zmenšená v dôsledku operačného výkonu. CT hrudníka je bez rastu drobného ložiska vľavo. Pre miernu progresiu onkomarkera CYFRA (6,61 µg/l pri norme 0–3,3) sme doplnili i oktreosken a PET CT, zvýšenú aktivitu v tejto lokalite ale neidentifikovali. Zdroj ACTH a jeho prípadná fluktuácia zostáva nejasný a v tomto štádiu už ťažko identifikujeme i prípadné výstupy produkcie. U pacienta je nutný intenzívny dohľad. Nielen pre potrebu adekvátnej substitúcie nadobličkových hormónov, ale i pre možnosť manifestácie prípadného aktuálne okultného nádorového procesu, resp. Nelsonovho syndrómu.

Diskusia

Cyklický Cushingov syndróm je raritnou diagnózou. Odhaduje sa, že napr. u pacientov s Cushingovou chorobou je jeho výskyt približne 15% [3]. Reálne čísla sú však pravdepodobne vyššie. Možno ho definovať ako epizódy nadbytku kortizolu, striedajúce sa s periódami fyziologickej kortizolovej sekrécie. Epizódy hyperkorticismu môžu byť pravidelné alebo nepravidelné. Intercyklické fázy pritom môžu trvať dni až roky. Vo väčšine literárnych zdrojov sa diagnóza cyklického Cushingovho syndrómu pripisuje pacientovi s potvrdenými 3 výstupmi a 2 poklesmi kortizolovej produkcie [5]. Nezriedka však pre veľmi dlhé intercyklické periódy (aj niekoľko rokov) počet cyklov nemožno dobre identifikovať. Cykly môžu mať rôzne trvanie a sú nepredvídateľné. Klinický prejav cyklického Cushingovho syndrómu koreluje s laboratórnou fluktuáciou. Prvýkrát bol cyklický Cushingov syndróm (CS) zadaný v roku 1971 Baileyom [6], ale už predtým, v roku 1957, bol v literatúre prípad fluktuujúcej produkcie kortizolu popísaný [7]. V minulosti sa cyklický CS označoval i ako intermitentný hyperkorticismus, periodický CS, fluktuujúca exkrécia kortizolu, periodická

hormonogénna, cyklická hormonogénna, nepredvídateľná hypersekrécia kortizolu.

V **etiológii** cyklického CS podľa literatúry prevažujú adenómy hypofýzy, môže sa ale vyskytovať i pri ektopickom paraneoplastickom Cushingovom syndróme (najmä pri karcinoidoch) a môže mať i adrenálny pôvod. Podľa prieskumu holandských autorov vychádzal cyklický CS v 54 % z kortikotropných adenómov hypofýzy, v 26 % z ACTH produkujúcich ektopických tumorov a v 11 % je pôvod v nadobličkovej nadprodukcii kortizolu. U zostávajúcich pacientov sa zdroj identifikovať nepodarilo [8]. Patofyziologický mechanizmus nie je presne známy. Uvažuje sa o niekoľkých mechanizmoch, ako napr. epizodických zakrvácaniach do tumoru, synchronnom raste a apoptóze tumor-produkujúcich ACTH buniek, úlohe kalcifikátov v neoplastickom tkanive hypofýzy, o vplyve produkcie neurotransmiterov, o výskyte patologických receptorov na tumoróznych bunkách a podobne.

Diagnostika cyklického CS je v prvom rade založená na fluktuujúcom klinickom obraze. Výskyt prejavov je zvyčajne v súlade s príznakmi ako u pacientov s necyklickým CS. Niekedy sa však dominantne môže objavovať jeden symptóm, napr. rekurentné opuchy dolných končatín. Ani laboratórna diagnostika Cushingovho syndrómu sa zásadne neodlišuje od diagnostiky CS. Vzhľadom ku kolísaniu endogénnej produkcie kortizolu nemusia byť supresné testy presné. Popísané boli dokonca paradoxné výstupy kortizolu po podaní dexametazónu. Vyšetrenia treba pri podozrení na CS opakovať, najmä v čase klinických prejavov. Vhodné sú najmä vyšetrenie kortizolu v slinách a diurnálny profil kortizolu, vychádzať však treba z dostupných vyšetrení. Vyšetrenie kortizolúrie je výraznejšie ovplyvnené presnosťou zberu zo strany pacienta, optimálne treba zber opakovať 3-krát [9]. I lokalizačná diagnostika môže byť komplikovaná. Najmä pri pôvode v adenóme hypofýzy býva niekedy pre jeho veľkosť zdroj na MRI náročne lokalizovať. Optimálne je pacienta vyšetriť na kvalitnejšom prístroji s vyšším rozlíšením. Na odlišenie pôvodu zdroja napomáha sampling petróznych splavov (BIPSS – bilateral inferior petrosal sinus sampling), je však významne ovplyvnený aktuálnou produkciou ACTH [2]. Zachytenie výstupu produkcie kortizolu je vhodné nielen z dôvodu potvrdenia cyklického CS ako diagnózy, ale aj pre manažment pacientov už so známou poruchou, s rýchlymi výstupmi s potrebou rýchlej úpravy medikamentóznej terapie.

Liečba cyklického CS závisí od identifikácie zdroja. Optimálne je kauzálna – chirurgická. Percento recidív býva pri cyklickom CS vyššie ako percento u pacientov s „klasickou“ Cushingovou chorobou. Často sa efekt dá vyhodnotiť až s odstupom času pri nástupe ďalšieho „cyklu“. Aj tento fakt môže zohrávať úlohu pri rozhodovaní o radikálnosti operácie. Alternatívou možnosťou terapie je v prípade Cushingovej choroby stereotaktická rádiocirurgia. Pri potrebe kontroly hyperkorticismu, v procese diagnostiky, pri neznámom zdroji resp. pri nemožnosti operačného riešenia, sa pristupuje ku medikamentóz-

nej kontrole hyperkorticismu. Medzi možnosti patrí liečba na ovplyvnenie ACTH/CRH syntézy alebo uvoľňovania napr. somatostatínovým analógmi, dopamínovými agonistami. V literatúre sa spomína využitie valproátu sodného [3]. Využívajú sa i lieky na ovplyvnenie steroidogenézy, resp. na úrovni ovplyvnenia steroidných receptorov. Špecifikom pri cyklickom CS je však riziko vývoja adrenálnej insuficiencie v čase spontánnej normalizácie funkcie v spojení s medikamentóznou supresiou produkcie kortizolu. Jednou z možností ako tejto komplikácii zabrániť je tzv. „block and replace“ liečba, trvalá supresia produkcie a substitučná terapia adrenálnymi hormónmi. Chirurgická bilaterálna adrenalectómia je v situácii, keď sa zdroj nedarí lokalizovať, taktiež vhodným riešením. Možno o nej uvažovať i ako o prvej voľbe v terapii. V našej kazuistike už bola „život zachraňujúcou“ liečbou. Jednoznačné odporúčenia k liečbe pacientov s cyklickým Cushingovým syndrómom však neexistujú [2,3,10].

Záver

Cyklický Cushingov syndróm predstavuje závažný a značne nedostatočne diagnosticky zachytený zdravotný problém, a teda aj výzvu pre diagnostiku i liečbu. Nesprávna alebo nedôsledná diagnostika môže mať závažné klinické následky.

V kazuistike sa snažíme upozorniť na to, myslieť na cyklický CS i v prípade klinického podozrenia pri negatívnom biochemickom skríningu, pri paradoxnej odpovedi kortizolu v dexametazónovom teste, pri fluk-

tuujúcich hladinách kortizolu. Pri klinickom podozrení je vhodné podozrivých pacientov testovať opakovane. I napriek správne stanoveniu cyklického CS môže ďalší problém predstavovať lokalizácia zdroja nadprodukcie a veľkou výzvou je i manažovanie liečby. Vzhľadom na variácie steroidogenézy treba s opatrnosťou hodnotiť i odpoveď na medikamentóznou a chirurgickú liečbu. Pre túto diagnózu pre jej značné variácie zatiaľ nie sú jednoznačne popísané odporúčané diagnostické a terapeutické postupy, u daného pacienta sa treba riadiť konkrétnymi okolnosťami a aktuálnymi možnosťami diagnostiky a liečby.

Dodatok ku článku (zo dňa 28. 2. 2018)

Vzhľadom ku recentne dostupnému vyšetreniu PET/CT s Ga DOTATOC v Slovenskej republike bol náš pacient jedným z prvých vyšetrených na pracovisku BIONT v Bratislave (obr. 4).

Nálezom bola „jednoznačná patologická ložisková lézia v oblasti tela pankreasu s vysokou denzitou somatostatínových receptorov, priemeru asi 7 mm (v.s. primárny tumor). Fokus zvýšenej akumulácie rádiofarmaka v úrovni lôžka pravej nadobličky – v.s. fyziologická akumulácia v rezidu po adrenalectómii (zachované 1 ramienko?). Inak bez jednoznačných lézií s vysokou denzitou somatostatínových receptorov, vrátane pľúcneho parenchýmu, bez zrejmej lymfadenopatickej metastázy. Doplnené endosonografické vyšetrenie potvrdilo nález solidného ložiska v tele pankreasu, s obrazom kompatibilným s pankreatickou NEN (obr. 5, s. 456).

Obr. 4. Pozitronová emisná tomografia – PET/CT trupu s 68Ga-DOTATOC (tumor označený).

Archiv spoločnosti BIONT, a.s., Bratislava

Obr. 5. Endosonografia tela pankreasu (tumor označený). Archiv V. internej kliniky LF UK, SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

Literatúra

1. Boscaro M, Barzon L, Fallo F et al. Cushing's syndrome. *Lancet* 2001; 357(9258): 783–791. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04172-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04172-6)>.
2. Meinardi JR, Wolffenbuttel BHR, Dullaart RP. Cyclic Cushing's syndrome: a clinical challenge. *Eur J Endocrinol* 2007; 157(3): 245–254. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-07-0262>>.
3. Alexandraki KI, Kaltsas GA, Isidori AM et al. The prevalence and characteristic features of cyclicity and variability in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2009; 160(6): 1011–1018. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-09-0046>>.

4. Kršek M, Čáp J, Hána V et al. Doporučení České endokrinologické společnosti pro léčbu Cushingova syndromu v dospělosti. *Vnitř Lék* 2013; 59(9): 819–827.
5. Brown RD, Van Loon GR, Orth DN et al. Cushing's disease with periodic hormonogenesis: one explanation for paradoxical response to dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 36(3): 445–451. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jcem-36-3-445>>.
6. Bailey RE. Periodic hormonogenesis – a new phenomenon. Periodicity in function of a hormone-producing tumor in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 32(3): 317–327. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jcem-32-3-317>>.
7. Bassoe HH, Emberland R, Stoa KF. Fluctuating steroid excretion in Cushing's syndrome. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1958; 28(2): 163–168.
8. Orth DN. Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332(12): 791–803. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199503233321207>>. Erratum in *N Engl J Med* 1995; 332(22): 1527.
9. Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW et al. High variability in baseline urinary free cortisol values in patients with Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 80(2): 261–269. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/cen.12259>>.
10. Atkinson B, Mullan KR. What is the best approach to suspected cyclical Cushing syndrome? Strategies for managing Cushing's syndrome with variable laboratory data. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75(1): 27–30. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04033.x>>.

MUDr. Jana Kollerová

✉ jana.kollerova@ru.unb.sk

V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava, Slovenská republika

www.fmed.uniba.sk

Doručeno do redakce 23. 3. 2017

Přijato po recenzi 22. 1. 2018