

Koincidence jaterní cirhózy a Cushingovy nemoci

Lucie Krausová¹, Mikuláš Kosák¹, Petr Hříbek¹, David Netuka², Václav Masopust², Tomáš Tůma³,
Soňa Fraňková⁴, Petr Urbánek¹

¹Interní klinika 1. LF UK, Ústřední vojenská nemocnice v Praze

²Neurochirurgická a neuroonkologická klinika 1. LF UK, Ústřední vojenská nemocnice v Praze

³Radiodiagnostické oddělení, Ústřední vojenská nemocnice v Praze

⁴Klinika hepatogastroenterologie, IKEM, Praha

Jaterní cirhóza i Cushingův syndrom jsou izolovaná onemocnění s charakteristickým klinickým obrazem, který obvykle vede ke stanovení diagnózy. Prezентujeme případ 46letého pacienta, u kterého souběh jaterní cirhózy a Cushingovy nemoci významně ovlivnil jak diagnostický, tak zejména terapeutický postup obou onemocnění.

Klíčová slova: jaterní cirhóza, virové hepatitidy, Cushingův syndrom, adenom hypofýzy.

Coincidence of liver cirrhosis and Cushing's disease

Liver cirrhosis as well as Cushing's syndrome have quite characteristic clinical picture that usually leads to an early diagnosis. Here we present a rather complex case of a 46-year-old patient with an unusual coincidence of Cushing's disease and cirrhosis causing complications during diagnostic evaluation and particularly during the treatment of both diseases.

Key words: liver cirrhosis, viral hepatitis, Cushing's syndrome, pituitary adenoma.

Úvod

Kazuistika se věnuje případu 46letého muže, který byl dispenzarizován v hepatologické ambulanci interní kliniky Ústřední vojenské nemocnice v Praze pro pokročilou jaterní cirhózu při potvrzené ko-infekci virem hepatitidy B a hepatitidy D (HBV/HDV) a při chronickém nadužívání alkoholu. Od května 2021 opakovaně prošel hospitalizacemi na lůžkovém oddělení interní kliniky pro klinický obraz odpovídající vaskulární dekompenzaci jaterní cirhózy doprovázené atypickými příznaky charakteru deteriorace vizu a hyperpigmentace kůže při adenomu hypofýzy s nadprodukcí ACTH (Cushingova nemoc).

Jaterní cirhóza

Jaterní cirhóza je konečným stadiem chronických onemocnění jater. V pozdním vývoji jaterní cirhózy dochází k poklesu funkční schopnosti jater. Rozvíjí se, a většinou také postupně progreduje, tzv. jaterní dysfunkce. V našich podmínkách vedou k rozvoji jaterní přestavby nejčastěji alkoholová nemoc jater, nealkoholová steatohepatitida, dále chronická infekce virem hepatitidy C a významně méně často i infekce

virem hepatitidy B. Z klinického pohledu je podstatné nejen zhoršení jaterních funkcí, ale i rozvoj portální hypertenze a komplikací s ní souvisejících. Zpočátku bývá onemocnění jaterní cirhózou klinicky němé či jsou příznaky velice nespecifické (únava, dyspeptické obtíže apod.) a manifestuje se nejčastěji dekompenzací. Dekompenzaci jaterní cirhózy lze charakterizovat jako stav, kdy nároky kladené organismem na játra v dané chvíli překročí jejich funkční zdatnost (1).

Rozlišujeme dekompenzaci vaskulární a metabolickou, ačkoli toto třídění je značně nepřesné, protože téměř vždy jsou v různé míře zastoupeny oba typy současně. Vaskulární dekompenzace cirhózy se projevuje nejčastěji rozvojem ascitu, otoků a/nebo krvácením z jícnových varixů. Metabolická dekompenzace je projevem selhávání syntetických a exkretčních funkcí jater. Dominují příznaky z rozvíjející se poruchy koagulace, hypalbuminémie, vzniká ikterus. Jaterní encefalopatie stojí na pomezí obou forem dekompenzace. Základním předpokladem časného stanovení diagnózy jaterní cirhózy je správná diagnostika chronického jaterního onemocnění. V případě plně rozvinutého klinického obrazu dekompenzované jaterní cirhózy nebývá se stanovením diagnózy většinou problém.

MUDr. Mikuláš Kosák, Ph.D.

Interní klinika 1. LF UK, Ústřední vojenská nemocnice, Praha
mikulas.kosak@uvn.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2024;70(1):55-59

Článek přijat redakcí: 15. 11. 2023

Článek přijat po recenzích: 9. 1. 2024

K potvrzení diagnózy v bezpříznakovém, latentním období se v současné době nejvíce používá metod neinvazivního měření jaterní tuhosti. Měření tuhosti jater umožňuje nejen stanovení diagnózy cirhózy, ale umožňuje i odlišení jednotlivých stadií fibrózy jater v období před rozvojem cirhózy. Ultrasonografie jater, ale ani CT či MR vyšetření neposkytují v tomto ohledu žádoucí senzitivitu. Absence sonografických známek jaterní přestavby cirhózu nevylučuje (zejména pokud není již rozvinuta portální hypertenze). Jinak řečeno: zmíněné zobrazovací techniky velmi dobře odhalí pokročilou jaterní cirhózu, nikoliv však cirhózu počínající, klinicky latentní. Pokud jde o terapii, lze říci, že léčbou jaterní cirhózy s jaterní dysfunkcí je transplantace jater. V řadě situací však může léčba základního jaterního onemocnění progresi fibrotizace jater zpomalit a v některých případech navodit i její regresí. Hraničním bodem, kdy již ani efektivní terapie základního onemocnění nenavodí regresí fibrózy, je pravděpodobně rozvoj portální hypertenze. Poté, pokud není pacient kandidátem transplantace, se jedná v zásadě o léčbu symptomatickou. Jednou z nejčastějších fatálních komplikací jaterní cirhózy je hepatocelulární karcinom (2).

Hepatitida B a D

Infekce virem hepatitidy B (HBV) patří celosvětově mezi nejčastější infekční onemocnění, v měřítku České republiky se jedná, i díky pravidelné vakcinaci, o onemocnění s nízkou incidencí a prevalencí. Akutní hepatitida B v dospělém věku je většinou benigní onemocnění, pouze v 0,1–1 % případů dochází k fulminantnímu průběhu s akutním selháním jater. Do chronicity u imunokompetentních dospělých přechází přibližně 5 % akutních hepatitid, v případě imunokompromitovaných pacientů je to až 50 % případů. Infekce HBV je známým rizikovým faktorem vzniku jaterní cirhózy a hepatocelulárního karcinomu (HCC) (3). Infekce virem hepatitidy D (HDV) se vyskytuje pouze u jedinců, kteří jsou současně infikováni virem HBV, bez něhož se není virus schopen replikovat. Podle časových parametrů přenosu obou virů lze rozlišit koinfekci (oba viry se přenášejí současně) a superinfekci (infekce HBV předchází přenosu HDV). V běžné praxi u chronicky infikovaných osob většinou nelze situaci posoudit, běžně se proto hovoří ne úplně přesně o koinfekci, někdy se používá termín duální infekce. Koinfekce HBV/HDV je v regionu České republiky spíše raritní, častěji se vyskytuje u imigrantů (Ukrajinci, Mongolové). Celosvětově se odhaduje, že počet jedinců infikovaných HDV je mezi 12–72 miliony (4). Chronická koinfekce HBV/HDV je asociována s horším průběhem onemocnění, akcelerací jaterní fibrózy a vyšší incidencí HCC (5).

Cushingův syndrom

Cushingův syndrom je označení pro soubor klinických projevů dlouhodobého působení vysokých hladin kortikoidů na organismus.

Kromě iatrogenního hyperkortizolismu navozeného podáváním vyšších dávek kortikoidů rozlišujeme endogenní hyperkortizolismus (Cushingův syndrom) ACTH independentní, kdy je primární příčinou autonomní nadprodukce kortizolu v nadledvinách (adenom kůry nadledviny, adrenokortikální karcinom, bilaterální hyperplazie) a ACTH dependentní hyperkortizolismus. Zde je příčinou hyperkortizolismu nadprodukce ACTH, která může být vzácněji (20 % případů) tvořena nádorem v rámci paraneoplastického syndromu (nejčastěji jde o neuroendokrinní nádor plic) či častěji je zdrojem adenom hypofýzy produkující ACTH. V tomto případě mluvíme o Cushingově nemoci (6).

Pseudo-Cushingův syndrom

Pojmem pseudo-Cushingův syndrom, někdy také nazývaný neoplastický hyperkortizolismus, označujeme stav imitující některé klinické i biochemické projevy hyperkortizolismu, přičemž prvotní příčinou není nadprodukce kortizolu, ale jiné onemocnění. Mezi onemocnění (stavy), které svými projevy mohou připomínat hyperkortizolismus patří deprese, chronický stres, malnutrice, poruchy příjmu potravy, syndrom polycystických ovarií, dekompenzovaný diabetes mellitus, syndrom spánkové apnoe a chronický abúzus alkoholu. Kromě klinických projevů hyperkortizolismu mohou být u pseudo-Cushingova syndromu přítomny i některé biochemické projevy hyperkortizolismu (např. chybějící supresibilita v dexamethasonovém supresním testu).

Popis případu

Ambulantní péče

Prezentujeme případ muže ve věku 46 let, který byl odeslán do naší poradny v roce 2019. Samotná pozitivita HBsAg byla zachycena již v roce 2018 praktickým lékařem, který pacienta navrhl k převzetí do specializované péče. Dle doplněných vyšetření byla prokázána pokročilá jaterní cirhóza s portální hypertenzí na USG, na externí gastrokopii vyloučena přítomnost jícnových varixů, na CT břicha nebyla popsána žádná patologická ložiska jaterního parenchymu. Samotné CT vyšetření bylo před zahájením protivirové léčby indikováno především za účelem odhalení případného HCC při dané kombinované etiologii a značné pokročilosti onemocnění. V prosinci 2019 byla zahájena terapie tenofovirem (Viread, Gilead Sciences, USA), během které bylo dosaženo pozvolného poklesu virémie. V průběhu dalšího roku byla ale zaznamenána kolísavá sérová aktivita jaterních testů, včetně přetrvávající elevace GGT. Tento obraz vedl k podezření na možnou koinfekci HBV/HDV, proto byla stanovena sérová HDV RNA. Výsledek byl pozitivní. Stav tedy byl přehodnocen na jaterní cirhózu při koinfekci HBV/HDV a spolupodíl alkoholové nemoci jater. Vzhledem k absenci jiných léčebných možností byla v roce 2020

Tab. 1. Fyzikální a laboratorní nálezy u jaterní cirhózy a Cushingova syndromu (2, 6)

	Fyzikální nálezy	Laboratorní nálezy
Jaterní cirhóza	ascites, hepato- a splenomegalie, vyhubnutí končetin, gynekomastie a ztráta ochlupení u mužů, ikterus, pavoučkové névy na kůži, petechie, palmární erytém, otoky dolních končetin, flapping tremor a příznaky jaterní encefalopatie	anémie, trombocytopenie, prodloužení hodnot INR, hypoalbuminemie, jaterní transaminázy nemusí být nutně zvýšené
Cushingův syndrom	centrální obezita, měsícovitý obličej, býčí šíje, tenká kůže s tvorbou tmavě fialových strií, hematomů či akné, fraktury, hirsutismus, alopecie	hypokalemie, zvýšená hladina glukózy, dyslipidemie

zahájena terapie pegylovaným interferonem alfa 2a (PEG-IFN-alfa2a, off-label indikace, ale v souladu s mezinárodními doporučeními) a dále samozřejmě pokračovala léčba tenofovirem. V prvních měsících léčby bylo dosaženo HBV i HDV virologické odpovědi (pokles sérové koncentrace HBV DNA i HDV RNA). V srpnu 2020 došlo opět k postupné obnově replikace HDV (vzestup sérové koncentrace HDV RNA) při trvající minimální sérové HBV DNA. Koncentrace HDV RNA byly dokonce vyšší než při zahájení léčby PEG-IFN-alfa2a. Při delším trvání léčby se dostavily i nežádoucí účinky v souvislosti s léčbou PEG-IFN-alfa2a, zejména trombocytopenie. Podávání PEG-IFN-alfa2a bylo v únoru 2021 ukončeno. V tu dobu byly sérové koncentrace HBV DNA minimální, ale nikoliv nulové. Proto byl k tenofoviru přidán nově adefovir dipivoxil (Hepsera, Gilead Sciences, USA). Poté došlo k dalšímu poklesu sérové HBV DNA, která byla dlouhodobě pod 100 IU/ml.

Průběh hospitalizace

Ačkoliv dle rodiny trvala v průběhu roku 2021 striktní alkoholová abstinence a pacient byl do této chvíle klinicky stabilní na výše uvedené medikaci, přichází v květnu 2021 k hospitalizaci na lůžkové oddělení naší kliniky pro algický syndrom břicha při progredujícím ascitu. Nově pacient udává také zhoršení vizu. Při přijetí pacientova medikace zahrnuje dvojkombinaci antivirotik (tenofovir + adefovir), kličková a kalium šetřící diuretika. Pro vaskulární dekompenzaci jaterní cirhózy s portální hypertenzí (stadium Child-Pugh B) byla provedena řada odlehčovacích punkcí ascitu, zvýšeny dávky diuretik, substituován albumin. Prokázaná spontánní bakteriální peritonitida byla řešena podáním ATB terapie. Mykotická ezofagitida byla léčena antimykotiky. Na CT břicha byla vyslovena suspekce na možné ložisko HCC velikosti 17 × 17 mm v segmentu SVIII v blízkosti ústí horní duté žíly. Z indikace HCC splňujícího Milánská kritéria (jaterní cirhóza s 1 ložiskem nádoru do vel. 5 cm nebo 3 ložisky nádoru do vel. 3 cm, v obou případech bez angioinvasze) (7) byl pacient zařazen na čekací list transplantace jater v pražském Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM).

Pro poruchu vizu, která nepatří do typického klinického obrazu dekompenzace jaterní cirhózy, bylo indikováno oční vyšetření. Oftalmologem bylo zjištěno koncentrického zúžení zorného pole s počínající atrofií zrakového nervu bilaterálně. Proto bylo indikováno CT a následně MR mozku s nálezem selární expanze o velikosti 26 × 29 × 38 mm infiltrující kavernózní splavy se supraselární propagací s útlakem chiasma opticum.

V rámci endokrinologického vyšetření byly provedeny laboratorní testy (viz Tab. 2), kterými byl vyloučen prolaktinom. Koncentrace ranního sérového kortizolu byla vyšší, ale nesignifikantně. Nebyly přítomny

typické klinické projevy hyperkortizolismu, resp. některé projevy byly alterovány známým jaterním onemocněním. Snížená hodnota fT4 při nízkém TSH svědčila pro možnou mírnou centrální hypotyreózu. Vzhledem k rychlé deterioraci vizu byla indikována urgentní operace – resekce selární expanze. Přes přípravu transfuzemi plazmy i trombocytů pro koagulopatii a trombocytopenii byl operační výkon provázen výrazným krvácením, což spolu s tuhostí nádoru umožnilo jen parciální resekci nádorové masy (viz Obr. 1 + Obr. 2). Pooperačně byla zhotovena série dalších vyšetření (viz Tab. 3) potvrzující aktivní endogenní hyperkortizolismus. Tyto laboratorní nálezy spolu s biopsickým vyšetřením vzorku, tedy imunohistochemická pozitivita ACTH, potvrdily diagnózu invazivního kortikotropního adenomu hypofýzy – Cushingovy nemoci.

Pohospitalizační průběh

Léčebný postup u Cushingovy nemoci spočívá v chirurgické resekci adenomu hypofýzy a při nedostatečném efektu se poté přistupuje k radioterapii zpravidla v kombinaci s farmakologickou léčbou (8, 9). Obvykle jako ultimum refugium je používána bilaterální adrenalectomie, která sice pacienta zbaví okamžitě hyperkortizolismu, avšak s rizikem nekontrolovaného růstu adenomu hypofýzy (Nelsonův syndrom) (8).

Farmakologická léčba Cushingovy nemoci spočívá v léčbě analogem somatostatinu (SSA) druhé generace – pasireotidem, který působí na subtypy receptoru pro somatostatin 2 a 5 a na rozdíl od SSA první generace tak působí i na adenomy tvořící ACTH. Jeho výhodou je, že ovlivňuje jak hormonální nadprodukcí, tak i velikost nádoru. Nevýhodou jsou poměrně časté nežádoucí účinky, zejména rozvoj či zhoršení diabetu mellitu a gastrointestinální obtíže (průjmy). Další farmakologickou léčebnou možností jsou blokátory steroidogeneze. Ty v nadledvinách snižují tvorbu kortizolu. Nejčastěji používanými preparáty jsou metopirone (použitý v případě našeho pacienta) a dále ketokonazol. Obě látky mají nežádoucí účinky, kterými jsou u metopirone gastrointestinální intolerance a u ketokonazolu pak hepatotoxicita. Jako doplňující léčba se někdy používá cabergolin jako představitel dopaminergních agonistů. Jde o lék primárně používaný v léčbě prolaktinomů, který může být u Cushingovy nemoci použit v kombinaci s dalšími farmaky, respektive terapeutickými postupy.

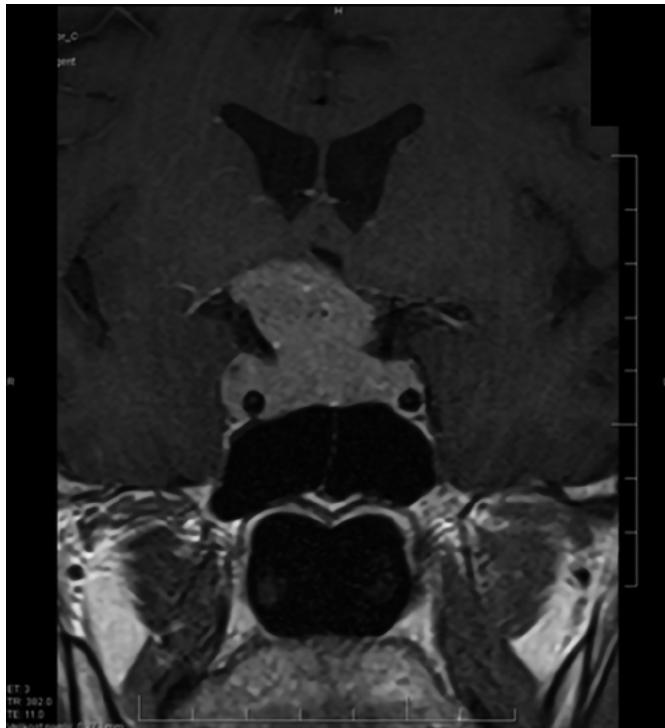
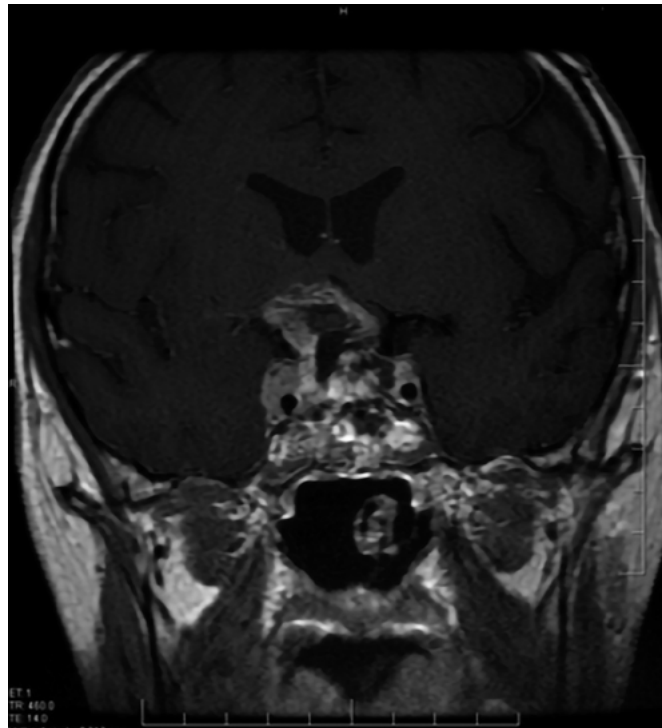
Radioterapie je metodou volby v léčbě všech typů adenomů hypofýzy. Jednou z indikací je zabránění progresu (růstu) nádoru, resp. jeho zmenšení. U hormonálně aktivních nádorů má radioterapie potenciál snížit hormonální nadprodukcí, přičemž adenomy s nadprodukcí ACTH jsou ve srovnání s nádory produkujícími růstový hormon a prolaktin nejvíce radiosenzitivní (10). Efekt ovšem nastupuje s latencí. K dosažení normalizace hormonální nadprodukce u Cushingovy nemoci zpravi-

Tab. 2. Laboratorní hodnoty před operací

Parametr	Hodnota	Referenční rozmezí	Jednotka
Trombocyty	26–60	150–450	* 10 ⁹ /l
INR	1,4–1,7	0,8–1,2	—
fT4	9,11	12–23,5	pmol/l
TSH	0,9	0,3–3,5	mIU/l
Prolaktin	279	20–400	mIU/l
Sérový kortizol (ranní odběr)	665	118–618	nmol/l

Tab. 3. Laboratorní hodnoty po operaci

Parametr	Hodnota	Referenční rozmezí	Jednotka
1 mg dexametazonový test (S-kortizol)	1 267	do 50	nmol/l
Močový volný kortizol	9 417...5 043	do 208	nmol/24 hodin
Noční slinný kortizol	75... 124	do 7	nmol/l
ACTH	75,8	7,2–63,3	ng/l

Obr. 1. MR snímek adenomu hypofýzy před operací**Obr. 2.** MR snímek adenomu hypofýzy po operaci

dla dochází v průběhu 3 let od ozáření, v průměru po 14,5 měsících (11). Pravděpodobnost dosažení remise po 5 letech léčby je 65–75% (12). K maximalizaci efektu záření a zároveň omezení rizika poškození okolních struktur preferenčně používáme metody stereotaktické radiochirurgie (v ČR tedy Leksellův gama nůž či Cyberknife), méně často konvenční radioterapii, resp. protonovou radioterapii.

V případě našeho nemocného již další neurochirurgický zákrok nebyl vzhledem k rizikům indikován, a proto bylo nutné, vzhledem k velikosti rezidua a jeho vztahu k očním nervům, zvolit jinou než stereotaktickou formu radioterapie. Koncem července 2021 byla zahájena léčba protonovou radioterapií. Vzhledem k tomu, že plný efekt radioterapie lze očekávat v horizontu měsíců, resp. let, byla současně zahájena léčba inhibitory steroidogeneze metyraponem (Metopirone, HRA Pharma, Francie) v kombinaci s cabergolinem (Dostinex, Pfizer, USA).

Rehospitalizace

Následně došlo k rozvoji další epizody dekompenzace jaterní cirhózy. Vzhledem ke všem zmíněným okolnostem byl po dohodě pacient přeložen na Klinikou hepatogastroenterologie IKEM k určení dalšího postupu, včetně posouzení indikace k transplantační léčbě. Pro rozvoj hepatorenálního syndromu s refrakterním ascitem byla v dalších dnech provedena opakovaná abdominální paracentéza, pacientovi byla dále diagnostikována i latentní forma TBC, terapie proto byla rozšířena o antituberkulotika. Abdominální paracentéza 33. den hospitalizace vedla při trombocytopenii a koagulopatii k dalším komplikacím ve smyslu krvácení do peritoneální dutiny s hemodynamickou odezvou, bronchoskopický nálezní imponoval jako difúzní krvácení do plic. Pacient byl přeložen k další péči na Klinikou anesteziologie, resuscitace a intenzivní péče IKEM. Podané katecholaminy, krevní převody a koagulační faktory nevedly ke klinickému či

laboratornímu zlepšení, proto bylo přistoupeno k chirurgické revizi břišní dutiny s nálezem difúzního krvácení, jehož zdroj byl ošetřen. Nadále však přetrvávala refrakterní hypotenze s rozvrtem vnitřního prostředí. Stav byl zhodnocen jako infaustní a pacient zemřel týž den.

Diskuze

Prezentovaná kazuistika je příkladem neobvyklé koincidence jaterní cirhózy s Cushingovým syndromem. Klinické příznaky obou diagnóz jsou do jisté míry podobné a rozvíjející se hyperkortizolismus byl do určité míry maskován preexistujícími projevy cirhózy. Po odhalení adenomu hypofýzy tak byly, vzhledem ke známému jaternímu onemocnění, nepřiliš jasně vyjádřené klinické projevy hyperkortizolismu přisuzovány pseudo-Cushingově syndromu. Případ jaterní cirhózy mylně považovaný za pseudo-Cushingův syndrom byl zaznamenán i mezi diagnózami v souboru analyzujícím skupinu pacientů s Cushingovou nemocí původně hodnocenou jako pseudo-Cushingův syndrom (13).

Na druhou stranu se biochemicky těžký hyperkortizolismus nepochybně podílel na průběhu jaterního onemocnění a velmi pravděpodobně nevýznamně přispěl k jeho progresi s fatálním koncem. Hyperkortizolismus se mimo jiné mohl podílet na refrakternosti ascitu, vystupňovaném katabolismu s hypalbuminemií a mohl i zhoršovat krvácivé komplikace (fragilita kapilár). Cushingův syndrom může být také příčinou vzniku oportunních infekcí vč. TBC. Zjištěná latentní TBC tak mohla být reaktivována i při imunosupresi navozené hyperkortizolismem.

Jaterní onemocnění zároveň významně ovlivnilo léčbu Cushingovy nemoci. Primární léčebnou metodou je totiž neurochirurgický výkon, který byl u tohoto pacienta přes přípravu značně limitován pro riziko perioperačního a pooperačního krvácení. Výkon tak neměl potenciál adekvátně ovlivnit hormonální nadprodukcii. Následně léčebné postu-

py (radioterapie, farmakoterapie) měly omezený potenciál pro latenci nástupu účinku a mimo jiné i pro limitované zkušenosti s monitorací efektu, resp. titrací dávky blokátorů steroidogeneze u pacientů s pokročilou jaterní dysfunkcí.

Závěr

Neobvyklá koincidence jaterní cirhózy a Cushingova syndromu může i přes charakteristické projevy obou onemocnění vést k zastření těchto projevů. V tomto případě nebyly pro Cushingův syndrom zpočátku signifikantní ani výsledky laboratorních testů.

Souběh těchto diagnóz zde významným způsobem ovlivnil možnosti léčby, kdy klinický stav pacienta neumožňoval pokus o radikální operační řešení tumoru hypofýzy, jako léčebná metoda se uplatnila stereotaktická forma radioterapie s farmakoterapií. Je zřejmé, že hyperkortizolismus zároveň negativně ovlivnil průběh a odpověď na léčbu jaterní cirhózy. Do jaké míry ovlivnil Cushingův syndrom relativně rychlou a léčebně neovlivnitelnou progresi jaterního onemocnění zůstává otázkou. Jistým faktem zůstává, že nezbytnou podmínkou péče o pacienty je mezioborová spolupráce umožňující hledání optimální diagnostické a léčebné strategie, a to i napříč pracovišti.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Příbramská V, Husová L. Jaterní cirhóza. Interní Med. 2007;9(11):486-489.
2. Lata J, Vanásek T, Stibůrek O. Jaterní cirhóza a její léčba [Liver cirrhosis and its treatment]. Vnitr Lek. 2009;55(9):774-778.
3. Husa P, Šperl J, Urbánek P, et al. Diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection: Czech national guidelines. Klin Mikrobiol Infekc Lek. 2017;23(4):148-164.
4. Buti M, Gonzales A, Riviero-Barcela M, Bourliere M. Management of chronic HBV-HDV patients chronic HBV-HDV infection: A review on new management options. United European Gastroenterol J. 2023 Dec 2. Epub ahead of print. PMID: 38041549
5. Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2010;7(1):31-40.
6. Savas M, Mehta S, Agrawal N, et al. Approach to the Patient: Diagnosis of Cushing Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(11):3162-3174.
7. Brůha R, Šperl J, Urbánek P, et al. Doporučený postup pro léčbu a diagnostiku hepatocelulárního karcinomu. Gastroent Hepatol. 2012;66(2):83-92.
8. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. Endocrine Society. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(8):2807-2831.
9. Casinetti F. Pharmacological Treatment of Cushing's Syndrome. Arch Med Res. 2023 Dec;54(8):102908. doi: 10.1016/j.arcmed.2023.102908. Epub 2023 Nov 15. PMID: 37977919.
10. Becker G, Kocher M, Kortmann RD, et al. Radiation therapy in the multimodal treatment approach of pituitary adenoma. Strahlenther Onkol. 2002 Apr;178(4):173-186.
11. Mehta GU, Ding D, Patibandla MR, et al. Stereotactic Radiosurgery for Cushing Disease: Results of an International, Multicenter Study. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(11):4284-4291.
12. Losa M, Albano L, Bailo M, Barzaghi LR, Mortini P. Role of radiosurgery in the treatment of Cushing's disease. J Neuroendocrinol. 2022 Aug;34(8):e13134.
13. Alwani RA, Schmit Jongbloed LW, de Jong FH, et al. Differentiating between Cushing's disease and pseudo-Cushing's syndrome: comparison of four tests. Eur J Endocrinol. 2014;170(4):477-486.