

Cushingův syndrom: současný pohled

Michal Kršek

III. interní klinika–klinika endokrinologie a metabolismu,

1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Cushingův syndrom je vzácné endokrinní onemocnění, které významně postihuje své nositele a je spojené s významně zvýšenou morbiditou a mortalitou, především v důsledku kardiovaskulárních poruch a komplikací. Zvýšená morbidita a mortalita přetrvávají dokonce řadu let po úspěšné léčbě. Včasné stanovení diagnózy a časná léčba mají proto velký význam. Je nezbytné zdůraznit, že diagnostika a diferenciální diagnostika Cushingova syndromu patří mezi nejobtížnější v klinické endokrinologii, především v důsledku variabilní etiologie a také nedostatečné senzitivity a specifity používaných testů. Toto rovněž platí pro léčbu, která musí být často komplexní a musí zahrnovat rovněž léčbu komorbidit.

Klíčová slova: Cushingův syndrom, klinický obraz, diagnostika, léčba.

Cushing's syndrome: current view

Cushing's syndrome is a rare endocrine disorder that significantly affects patients and is associated with significantly increased morbidity and mortality, mainly due to cardiovascular disorders and complications. Increased morbidity and mortality persist even many years after the successful cure. Therefore, early diagnosis and treatment are of eminent importance. It is necessary to state that diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome belong to the most difficult ones in clinical endocrinology mainly for variable aetiology and also not sufficiently good performance of diagnostic tests. That also pays for the treatment that often has to be complex and has to include also the treatment of comorbidities.

Key words: Cushing's syndrome, clinical presentation, diagnosis, treatment.

Definice a epidemiologie

Cushingův syndrom (CS) je pojmenován podle amerického neurochirurga Harvey W. Cushinga, který ho poprvé komplexně popsal v roce 1932 (1). Jedná se o soubor příznaků, který vzniká následkem dlouhodobé nadměrné autonomní produkce kortizolu a jeho působení na buňky, tkáně a orgány lidského těla a komplexně a závažně postihuje své nositele. **Exogenní či iatrogenní CS** je způsoben dlouhodobým působením glukokortikoidů podávaných systémově a podobá se klinicky endogennímu CS. **Endogenní CS** patří mezi vzácná onemocnění. Jeho prevalence a incidence se podle jednotlivých prací liší. Incidence se pohybuje mezi 0,7–3,0 případy na 1 000 000 obyvatel a 1 rok a prevalence mezi 22–55 případy na 1 000 000 obyvatel (2, 3, 4). K dalším stavům, které je v souvislosti s CS potřeba uvést, patří následující: **Cyklický (periodický) CS** je stavem, kdy se střídají období

aktivity onemocnění s obdobími neaktivními, ve kterých někdy může být přítomen i funkční hypokortikalismus. Tato forma je obtížná z hlediska diagnostiky, diferenciální diagnostiky i managementu. Může se vyskytovat u všech forem (centrální, periferní i ektopické – viz níže).

Pseudo-Cushingův syndrom je název pro hypersekreci kortizolu v důsledku aktivace osy hypothalamus-hypofýzy-nadledviny. Tato hypersekrece není zcela autonomní a vyskytuje se u různých stavů. Patří sem například etylismus, depresivní porucha, obezita, ale i například mentální anorexie. **Mírná autonomní nadprodukce kortizolu (mild autonomous cortisol secretion – MACS)**. Tento termín se nejčastěji používá v souvislosti s tzv. incidentalomy nadledvin, ve kterých dochází k autonomní nadprodukci kortizolu, která však nedostačuje k rozvoji manifestního CS. Je však pravděpodobné, že při dlouhodobém trvání své nositele poškozuje.

Etiologie a patogeneze endogenního Cushingova syndromu

CS je polyetiologický syndrom. Základní rozlišení je na endogenní CS, kterému se věnuje tento článek, a exogenní (iatrogenní) CS v důsledku podávání glukokortikoidních preparátů, v naprosté většině systémově.

Endogenní CS rozdělujeme podle sekrece adrenokortikotropního hormonu (ACTH) na ACTH-dependentní CS vznikající primárně nadprodukcí ACTH a sekundárně stimulací kůry nadledvin a ACTH-independentní CS vznikající primárně nadprodukcí kortizolu v kůře nadledvin.

ACTH-dependentní CS je častější a představuje přibližně 70–80 % všech případů endogenního CS. Nejčastější příčinou nadprodukce ACTH je ACTH produkující adenom hypofýzy (cca 80–90 % ACTH-dependentních forem), tuto situaci nazýváme Cushingovou nemocí. ACTH produkující karcinomy hypofýzy jsou raritní. Mezi adenomy převažují mikroadenomy (≤ 1 cm) nad makroadenomy (> 1 cm). Cushingova nemoc je častější u žen (3–8 : 1). Méně častá je ektopická nadprodukce ACTH jinými tumory (paraneoplastický/ektopický CS). Jde o heterogenní skupinu tumorů různých lokalizací s maximem výskytu ve 4.–5. deceniu a srovnatelným výskytem u mužů a u žen. V 80 % případů se tumory ektopicky produkující ACTH vyskytují v oblasti hrudníku a mediastinu a jedná se zde většinou o bronchiální karcinoid nebo malobuněčný plicní karcinom. K dalším relativně častějším tumorům s ektopickou nadprodukcí ACTH patří neuroendokrinní tumory thymu, gastrointestinálního traktu včetně pankreatu, medulární karcinom štítné žlázy, feochromocytom a paragangliom (5, 6).

ACTH-independentní CS je způsoben primární nadprodukcí kortizolu v kůře nadledvin a tvoří 20–30 % všech případů endogenního CS. Nejčastěji se jedná o adenom kůry nadledviny, který se obvykle vyskytuje unilaterálně a převažuje postižení žen nad muži v poměru 2 : 1. Karcinom kůry nadledviny je méně častý a vyskytuje se ve všech věkových skupinách a poměr postižení mužů a žen je srovnatelný. Vzácnou příčinou CS je bilaterální produkce kortizolu v nadledvinách (< 2 %). Častější je primární bilaterální makronodulární adrenální hyperplazie (PBMAH či BiMAH), dříve nazývaná ACTH-independentní makronodulární adrenální hyperplazie (AIMAH). Morfologicky je charakterizována přítomností makronodulů (obvykle > 1 cm), postižení nadledvin je většinou asymetrické, maximální výskyt je mezi 50.–65. rokem věku

a mírně vyšší incidence je u žen. Podkladem vzniku je stimulace sekrece kortizolu v kůře nadledvin, většinou v důsledku přítomnosti tzv. aberantních receptorů. Méně častá je primární pigmentovaná adrenální nodulární nemoc (PPNAD) morfologicky charakterizovaná malými pigmentovanými mikronoduly (< 1 cm). Nejčastěji se vyskytuje v rámci tzv. Carneyho komplexu. Maximum výskytu je v dětství a časně dospělosti (7). Přehled etiologie CS je uveden v tabulce 1.

Klinický obraz

Klinický obraz je komplexní, zahrnuje postižení prakticky celého organismu, a je také velmi variabilní (8).

U většiny pacientů je přítomen nárůst tělesné hmotnosti a obezita. Typicky se jedná o tzv. centripetální či trunkální obezitu. Dochází k hromadění tuku především na trupu, zejména se zvětšuje množství viscerálního tuku. S tím kontrastují relativně tenké končetiny. Patogeneze disproporcionální distribuce tuku není dosud přesně objasněna. Kromě uvedených typické centrální obezity nacházíme u velké části pacientů i další relativně typické lokalizace ukládání tuku, mezi které patří především hromadění tuku v obličeji (tzv. měsícovitý obličej, „moon face“), hromadění tuku dorzálně na šíji ve formě tukového hrbolu (tzv. býčí šíje, „buffalo hump“) a hromadění tuku v supraklavikulární oblasti. K patologické depozici tuku dochází i na dalších místech, například se zmnoužuje tuk perikardiální, může docházet ke spinální lipomatóze, která může ojediněle vést i k projevům z útlaku míšního nebo útlaku nervových kořenů.

Kožní manifestace zahrnuje purpurové strie, které jsou v typických případech silné až kolem 1 cm a tmavě červeně až lividně zbarvené. Setkáváme se s nimi u přibližně poloviny případů, a pokud jsou přítomny, jsou diagnosticky velmi cenné. Kromě typické lokalizace na břicho mohou být přítomny v méně typických lokalizacích, jako například na hýždích, v axilách, na stehnech. Kůže je tenčí, fragilní, i při minimálním traumatu dochází k oděrkám a hematomům. Je přítomno zhoršené hojení kůže a časté jsou infekce kůže a podkoží. Zvýšená stimulace androgenních receptorů může zejména u žen vést k alopecii, akné, a u stavů s výraznou nadprodukcí androgenů i k hirsutismu či virilizaci.

Nadbytek glukokortikoidů vede k alteraci funkce ostatních hypofyzárních regulačních os. Klinicky se projevuje zejména útlum osy hypothalamus, hypofýza, gonády. U žen dochází k poruše menstruačního cyklu, k anovulaci, infertilitě, oligomenorree až amenorree. U mužů

Tab. 1. Rozdělení endogenního Cushingova syndromu dle etiologie

Skupiny podle nadprodukce ACTH (% endogenních forem Cushingova sy.)	Jednotlivé příčiny v rámci skupiny (% výskytu v konkrétní skupině)
ACTH-dependentní Cushingův syndrom (70–80)	Cushingova choroba (~80–90) Ektopický ACTH syndrom (~10–20) Ektopický CRH syndrom (vzácný)
ACTH-independentní Cushingův syndrom (20–30)	Adenom kůry nadledviny (70–80) Karcinom kůry nadledviny (20–30) ACTH-independentní makronodulární adrenální hyperplazie (AIMAH) (také primární bilaterální makronodulární adrenální hyperplazie-PBMAH) (vzácná) Primární pigmentovaná nodulární adrenální nemoc (PPNAD) (vzácná) Bilaterální adenomy nebo karcinomy (vzácné)

ACTH-adrenokortikotropní hormon; AIMAH-ACTH-independentní makronodulární adrenální hyperplazie; CRH-kortikoliberin (corticotropin releasing hormone); PBMAH-primární bilaterální makronodulární adrenální hyperplazie; PPNAD-primární pigmentovaná nodulární adrenální nemoc
Upraveno dle: Gadelha M, Gatto F, Wildemberg LE et al. Cushing's syndrome. Lancet 2023; 402: 2237-2252.

je typický pokles libida a erektilní dysfunkce. Spíše laboratorně nežli klinicky můžeme zjistit obraz ve smyslu centrální hypotyreózy. Defektní je i sekrece růstového hormonu a aktivita osy růstový hormon-IGF-I, které se klinicky projeví zejména u dětí zpomalením či zástavou růstu, u dospělých se pak může podílet na úbytku aktivní tělesné hmoty a nárůstu tukové tělesné hmoty, především viscerálního tuku.

Neuropsychiatrické projevy zjišťujeme u přibližně poloviny pacientů. Je popisována řada poruch, mezi nejčastější patří depresivní ladění, úzkost, ale výjimkou nejsou ani těžká depresivní porucha se sebevražedným jednáním, psychotické stavy s bludy, paranoia. Dochází k poruchám paměti, především krátkodobé a ke zhoršení kognitivních funkcí. Častá je agitovanost, podrážděnost, nespavost. Pacienti mají zhoršenou kvalitu života a po úspěšném vyléčení onemocnění nemusí docházet k její kompletní restituci.

Muskuloskeletální postižení je typické. Svalové postižení je charakterizované tzv. steroidní myopatií a svalovou atrofií. Výrazněji jsou postiženy proximální svalové skupiny, což se klinicky projeví obtížnou chůzí do schodů, obtížným vstáváním z dřepu či nízkého sedu, obtížnou prací horními končetinami nad horizontálou. Je přítomna nízká svalová síla a zvýšená únava, někdy i bolesti svalů při námaze. Kostní postižení je běžné a pokud po něm aktivně pátráme, je přítomné u naprosté většiny pacientů a patří k důležitým diferenciativním diagnostickým parametrům. Patogeneze kostního postižení je komplexní. Hlavním patogenetickým činitelem je zvýšená osteoresorpce, která je stimulována přímým působením glukokortikoidů na osteoklasty. Glukokortikoidy také inhibují osteoblastickou kostní novotvorbu. Dalšími faktory jsou porucha hydroxylace vitaminu D, snížené vstřebávání a zvýšené vylučování kalcia a následná stimulace sekrece parathormonu. Celý tento komplex dějů vede k úbytku kostní tkáně, osteopenii, osteoporóze a zvýšenému riziku fraktur. U pacientů s hyperkortizolismem se častěji vyskytují aseptické kostní nekrózy, především v oblasti hlavičky femuru a humeru.

Kardiovaskulární postižení je dominantně zodpovědné za zvýšenou morbiditu a mortalitu pacientů s CS. Typická je arteriální hypertenze. Etiopatogeneze hypertenze má komplexní charakter. Podílí se na ní aktivace mineralokortikoidního receptoru kortizolem, případně steroidními metabolity s mineralokortikoidní aktivitou, s následnou retencí sodíku a vody, dochází k aktivaci systému renin-angiotensin-aldosteron, kortikoidy potencují účinky vazopresoricky působících látek (katecholaminů, vazopresinu a angiotensinu II), naopak dochází ke snížení aktivity vasodilatačně působících látek (prostacyklinu, systému kalikrein-kinin), glukokortikoidy snižují aktivitu NO syntázy. Arteriální hypertenze spolu s dalšími kardiovaskulárními rizikovými faktory, obezitou, poruchou glukózové tolerance a diabetes mellitus, dyslipidemií a hyperkoagulačním stavem pak přispívají k významnému zvýšení kardiovaskulární morbidity a mortality. Zvýšení kardiovaskulární morbidity a mortality přetrvává řadu let po normalizaci hormonální aktivity (9).

Glukokortikoidy mají imunosupresivní účinky a jejich nadbytek vede ke zvýšení náchylnosti pacientů vůči infekčním onemocněním. Infekční onemocnění mají navíc u pacientů s CS atypický či mitigovalý průběh, což je dáno potlačením normální zánětlivé odpovědi. Laboratorní diagnostiku ztěžuje i leukocytóza, která je u hyperkortizolismu běžná a nemusí být známkou infekčního onemocnění, řídit se pak musíme

dalšími parametry, jako je C-reaktivní protein a prokalcitonin. Kromě běžných bakteriálních infekcí se u pacientů s CS setkáváme s reaktivací tuberkulózy, parazitárními infekcemi a také infekcemi způsobenými oportunními patogeny. Jsou popisovány například případy atypických pneumonií včetně pneumonií pneumocystových.

Metabolické změny provázející nadbytek glukokortikoidů jsou rovněž komplexní. Kromě výše uvedené obezity dochází zejména k poruše glukózové tolerance až diabetes mellitus, které se vyskytují u více než 50 % pacientů. Pokud bychom však po nich aktivně pátrali pomocí orálního glukózového tolerančního testu (oGTT), bylo by toto číslo pravděpodobně významně vyšší. Patogeneticky se uplatňují především přímé účinky kortizolu. Pankreatické β -buňky na svém povrchu exprimují glukokortikoidní receptory a bylo prokázáno, že glukokortikoidy vedou k jejich dysfunkci. Krátkodobé podávání glukokortikoidů vede rovněž ke snížení inzulinotropního účinku GLP-1 (glucagon-like peptide-1). Hlavním mechanismem rozvoje glukózové intolerance a DM u CS je glukokortikoidy indukovaná inzulinová rezistence periferních tkání, zejména pak v játrech, přičemž ruhoované svalové a tukové tkáni. Ve svalové a tukové tkáni kortizol vede postreceptorovým mechanismem k alteraci všech účinků inzulínu. V játrech dochází účinkem glukokortikoidů ke zvýšení glukoneogeneze a glykogenolýzy, ve svalové a tukové tkáni dochází ke snížení vychytávání a metabolismu glukózy, v tukové tkáni dochází navíc ke zvýšení lipolýzy a uvolňování volných mastných kyselin do oběhu. Kromě uvedených účinků kortizol moduluje expresi a aktivitu některých adipokínů, např. adiponektinu, leptinu, resistinu a apelinu a prostřednictvím nich rovněž ovlivňuje inzulinovou senzitivitu. Aminokyseliny uvolňované ve zvýšené míře díky akcentovanému katabolismu bílkovin jsou používány k rovněž zvýšené glukoneogenezi. Další významnou metabolickou poruchou je dyslipidemie. Popisované změny lipidového profilu však nejsou jednotné. Hypercholesterolemie je v publikacích udávána u 16–60 % pacientů, hypertriglycerolemie u 36–70 % pacientů. V pouze některých studiích se udává snížený poměr HDL-LDL cholesterolu (10).

Oční postižení není obvykle v popředí klinického obrazu. S nadbytkem glukokortikoidů jsou však spojené tři oční příznaky. Zvýšení nitroočního tlaku, přítomné až u jedné třetiny pacientů, které může vést u disponovaných jedinců k manifestaci glaukomu, vznik zadní kapsulární katarakty a vzácně popisovaný exoftalmus v důsledku retroorbitální depozice tuku.

Shrnutí klinických příznaků CS je uvedeno v tabulce 2.

Diagnostika a diferenciativní diagnostika

Pokud na základě klinického obrazu vyslovíme podezření na přítomnost CS, musí následovat bezodkladná laboratorní diagnostika. Diagnostický postup můžeme rozdělit do dvou fází. První je průkaz autonomní nadprodukce kortizolu, tedy CS jako takového. V případě průkazu CS následuje druhá fáze, tedy jeho etiologická diferenciativní diagnostika.

Průkaz autonomní nadprodukce kortizolu spočívá v základní triádě (případně tetradě) testů, z dexametazonového supresního testu s nízkou dávkou dexametazonu (LDDST), vyšetření nočního sérového či plazmatického kortizolu, a vyšetření vylučování volného močového

Tab. 2. Klinické příznaky Cushingova syndromu

Časté a nespecifické příznaky v %	Časté a specifické příznaky v %
Recentní vzestup hmotnosti, 70–95 Pletora, 70–90 Oligo- nebo amenorea, 70–80 Arteriální hypertenze, 60–90 Hirsutismus (ženy), 50–75 Poruchy spánku, cca 60 Dyslipidemie, 40–70 Snížené libido, 25–90 Kognitivní poruchy, prevalence neznámá	Měsícovitý obličej, ≤ 90 Osteopenie, osteoporóza, zlomeniny, ≤ 80 Svalová slabost, 60–80
Méně časté a nespecifické příznaky v %	Méně časté a specifické příznaky v %
Nefrolitiáza, ≤ 50 Diabetes mellitus, cca 30 Ateroskleróza, cca 30 Akné, < 50 Ztráta vlasů, cca 30	Býčí šíje, cca 50 Purpurové strie, < 50 Snadná tvorba modřin, cca 50 Ztenčení kůže, cca 40
Laboratorní abnormality	
Leukocytóza s poklesem lymfocytů, eosinofilů, monocytů a bazofilů Zvýšení glykemie a koncentrace inzulínu Hypokalemie Zvýšení koncentrací triacylglycerolů a celkového cholesterolu Zvýšení aktivity jaterních enzymů Změny některých parametrů koagulace (u části pacientů) Hyperkalciurie, vzácněji hypokalcemie, hypofosfatemie, zvýšení aktivity ALP	
<i>Upraveno dle: Reincke M. Fleseriu M. Cushing syndrome: a review. JAMA 2023; 330 (2): 170-180.</i>	

kortizolu za 24 hodin (UFC), nově je do uvedeného schématu zařazováno vyšetření noční koncentrace kortizolu ve slinách.

Dexametazonový supresní test s nízkou dávkou dexametazonu (LDDST), zkrácená (overnight) varianta. Zkrácený 1 mg LDDST provádíme tak, že pacientovi ve 23:00 hod. večer podáme p. o. 1 mg dexametazonu a druhý den ráno v 08:00 provedeme odběr krve na stanovení koncentrace kortizolu. Koncentrace pod 50 nmol/l s přibližně 95 % spolehlivostí vylučuje autonomní nadprodukcí kortizolu. Koncentrace nad 148 nmol/l svědčí pro pravděpodobný CS. Hodnoty 50–148 nmol/l patří do tzv. šedé zóny. LDDST, dvoudenní (dlouhá) varianta patří mezi testy druhé linie v diagnostice CS. Má mírně vyšší senzitivitu a specifitu oproti zkrácenému (overnight) testu. Pacientovi podáváme perorálně po dva dny 0,5 mg dexametazonu po 6 hodinách. 3. den testu v 08:00 hod. odebíráme krev na stanovení koncentrace kortizolu. Kritéria hodnocení jsou stejná jako pro krátký LDDST, ale senzitivita a specifita testu jsou mírně vyšší (11, 12, 13).

Vyšetření nočního kortizolu. U pacientů s CS je setřený cirkadiánní rytmus sekrece kortizolu a nedochází k poklesu jeho sekrece v noci. Vyšetření je nutné provádět za hospitalizace. Den před odběrem je pacientovi zavedena intravenózní kanyla a pacient by neměl být upozorněn na to, že mu bude v noci odebírána krev. Odběr krve má být proveden ve spánku ve 24:00 hod. z předem zavedené i. v. kanyly. Pokud dojde k probuzení, musí být odběr proveden maximálně do 5 minut po probuzení, jinak je test nespolehlivý (dochází již ke „stresovému“ zvýšení sekrece kortizolu). CS lze s vysokou spolehlivostí vyloučit při poklesu nočního kortizolu pod 148 nmol/l. Existují různé doporučené diskriminační hodnoty, se snižující se diskriminační hodnotou stoupá senzitivita vzhledem k vyloučení CS, ale klesá specifita (stoupá procento falešně pozitivních výsledků) (11, 12, 13).

Vyšetření vylučování volného močového kortizolu (UFC).

Vyšetření se provádí z moče sbírané pacientem po dobu 24 hodin a výsledek se uvádí v nmol/24 hodin. V diagnostice CS se doporučuje vycházet nejméně ze dvou nezávislých stanovení. U pacientů s CS je UFC zvýšený většinou více než čtyřnásobně. Mírnější zvýšení nacházíme u mírných forem CS a u tzv. pseudo-Cushingova syndromu (11, 12, 13).

Noční koncentrace kortizolu ve slinách. Koncentrace kortizolu ve slinách kopíruje cirkadiánní rytmus sekrece kortizolu, reflektuje koncentrace volného kortizolu, a její reakce na různé podněty jako např. stres je mírnější a opožděnější oproti koncentracím v krvi. Diskriminační hodnoty závisí na použité metodě, pro nejvíce validované enzymoimunoanalýzy a tandemovou hmotnostní spektrometrii platí, že noční koncentrace kortizolu ve slinách pod 4 nmol/l svědčí proti a hodnoty nad 9 nmol/l pro přítomnost CS (14).

Diferenciální diagnostika Cushingova syndromu

Po průkazu CS stanovujeme plazmatické koncentrace ACTH nejméně dvakrát ráno nalačno. Suprimované plazmatické koncentrace ACTH pod 5 pg/ml svědčí pro ACTH-independentní CS, koncentrace nad 10 pg/ml (normální nebo zvýšené) svědčí pro ACTH-dependentní CS, při koncentracích ACTH 5–10 pg/ml vyšetření opakujeme, ve sporných případech doplňujeme desmopressinový test, který u ACTH-dependentních forem prokáže oploštěnou reakci na stimulaci desmopressinem.

U ACTH-dependentního CS pomocí dalších testů rozlišujeme hypofyzární nadprodukcí ACTH od ektopické nadprodukce ACTH.

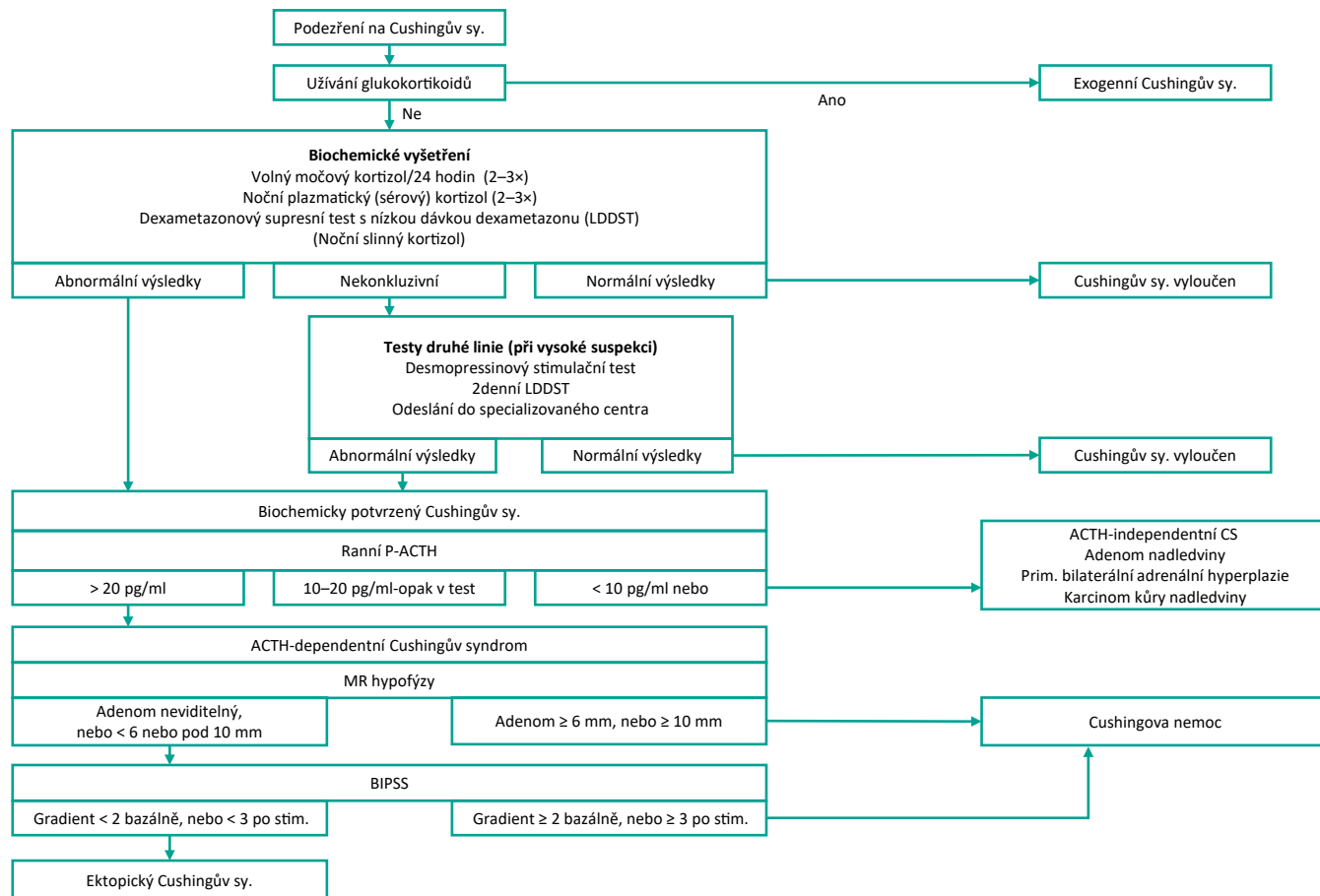
Magnetická rezonance hypofýzy je vyšetřením první volby při zobrazení hypofýzy a protokoly specifické na zobrazení mikroadenomů hypofýzy jsou dnes schopné zobrazit již malé mikroadenomy o velikosti přibližně od 2 mm.

Dexametazonový supresní test s vysokou dávkou dexametazonu (HDDST) provádíme obdobně, jako LDDST, ale podáváme vysokou dávku dexametazonu, nejčastěji 8 mg. U Cushingovy choroby obvykle dochází k supresi kortizolemie o více než 50 % výchozích hodnot, u paraneoplastických forem CS nikoliv. Nevýhodou testu je jeho nízká senzitivita i specifita a některými autory není proto doporučován (11).

Desmopressinový test je založen na skutečnosti, že desmopressin v kortikotrofních buňkách hypofýzy stimuluje sekreci ACTH pomocí aktivace V3 receptorů pro vazopresin, jejichž exprese je v buňkách kortikotrofních adenomů zvýšená. Po provedení bazálních odběrů krve na stanovení plazmatického ACTH a následné aplikaci 10 µg desmopressinu i. v. stanovujeme ACTH v krvi po 15 minutách po dobu 2 hodin po aplikaci. Pro Cushingovu chorobu svědčí stimulace koncentrací ACTH o více než 50 % výchozích hodnot po aplikaci desmopressinu. Pokud k této stimulaci nedojde, svědčí to pro paraneoplastický CS s vysokou senzitivitou a specifitou. Parenterální přípravek desmopressinu je u nás t. č. k dispozici pouze na tzv. mimořádný dovoz.

Kortikoliberinový (CRH) test je založen na faktu, že CRH stimuluje v kortikotrofních buňkách hypofýzy sekreci ACTH pomocí aktivace receptoru pro CRH. Při provádění testu po bazálních odběrech následuje aplikace 100 µg hrCRH i. v. a koncentrace ACTH stanovujeme po 15 minutách po dobu 2 hodin po aplikaci. Pro Cushingovu chorobu

Obr. 1. Diagnostika a diferenciální diagnostika Cushingova syndromu



Upraveno dle: Reincke M, Fleseriu M. Cushing syndrome: a review. *JAMA* 2023;330(2):170-180.

svědčí stimulace koncentrací ACTH o více než 35 % výchozích hodnot po aplikaci kortikoliberinu. Pokud k této stimulaci nedojde, svědčí to pro paraneoplastický CS s vysokou senzitivitou a specificitou. Test však v současné době pro nedostupnost CRH neprovádíme.

Katetrizace obou sinus petrosi inferiores (BIPSS) se simultánními odběry krve ze sinus petrosus inferior (SPI) je nejspolehlivější metodou v dif. dg. ACTH-dependentních forem CS. Po zavedení katétrů do obou SPI cestou vv. femorales a zavedení periferní žilní kanyly následují odběry krve na stanovení koncentrací ACTH, které se provádí bazálně (před) a dále 2,5, 5 a 10 minut po i. v. aplikaci 10 µg desmopresinu. Poté se kalkuluje poměr koncentrací ACTH z SPI a z periferní krve a hodnoty nad 2 bazálně a nad 3 po stimulaci svědčí pro centrální CS, menší poměr pro paraneoplastický CS.

Hodnocení testů a rozhodovací proces. Součástí diferenciálně diagnostického postupu je i provedení magnetické rezonance hypofýzy (MR). Nejvíce doporučovaný postup je následující: a) pokud zjistíme na MR hypofýzy jasný adenom o velikosti 6 mm a více, klinický obraz je kompatibilní s Cushingovou chorobou a nejméně jeden z diagnostických dynamických testů podporuje její diagnózu, je indikováno neurochirurgické řešení hypofyzárního adenomu, b) pokud na MR hypofýzy není zobrazitelný adenom hypofýzy a/nebo pro Cushingovu chorobu nesvědčí výsledky dynamických testů, nebo když klinický obraz či jiné vyšetřovací metody svědčí pro pravděpodobný paraneoplastický CS, je indikováno provedení BIPSS k určení etiologie nadprodukce ACTH.

Pokud výsledek BIPSS svědčí pro hypofyzární nadprodukcí ACTH, je indikován neurochirurgický výkon na hypofýze i při nepřítomnosti adenomu na MR. Pokud výsledek BIPSS svědčí pro ektopický CS, je indikováno pátrání po ektopickém zdroji nadprodukce ACTH.

Po zjištění **ACTH-independentního CS** následuje CT či MR vyšetření nadledvin, které může prokázat následující situace: **a) tumor nadledviny na jedné straně a atrofická nadledvina kontralaterálně**, kdy tumor na jedné straně je kortizol produkujícím adenomem nebo karcinomem a kontralaterální zdravá nadledvina je většinou menší díky zpětnovazebnému útlumu osy HPA, **b) bilaterální zvětšení nadledvin** nalézáme u ACTH-independentního CS zřídka a může k němu dojít při následujících situacích: AIMAH (BiMAH), bilaterální kortizol produkující tumory (adenomy, raritně karcinomy), na jedné straně kortizol produkující tumor (adenom nebo karcinom), na druhé straně afunkční tumor (většinou adenom; incidentalom), **c) bilaterálně malé nebo normálně velké nadledviny**, pokud vyloučíme exogenní přívod glukokortikoidů, jedná se o raritní PPNAD.

Zjednodušený algoritmus diagnostiky a diferenciální diagnostiky CS je uveden na obrázku 1.

Léčba

Vzhledem k povaze CS, komplexnímu postižení organismu a významně zvýšené morbiditě a mortalitě, je indikována časná a pokud možno etiologicky cílená léčba. Obecné cíle léčby CS jsou následující:

normalizace hormonální aktivity, resp. produkce kortizolu, snížení morbidita a mortality pacientů, odstranění etiologické příčiny, normalizace funkce osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny a zabránění či minimalizace rizika recidivy CS.

Léčba Cushingovy choroby

Metodou první volby v léčbě Cushingovy choroby je neurochirurgické odstranění tumoru (téměř vždy adenomu) hypofýzy. V dnešní době se v naprosté většině případů provádí transsfenoidálním přístupem a mělo by být prováděno na specializovaném pracovišti neurochirurgem specializovaným na tuto problematiku. V případě mikroadenomů je kurativita primoooperací ve specializovaných centrech udávána na 80–90 %, u makroadenomů je to přibližně pouze 50 % (15). U reoperací jejich úspěšnost ve smyslu kurability výkonu výrazně klesá s počtem operací. Pro posouzení úspěšnosti výkonu je doporučováno a používáno několik postupů. Nejvíce používaným postupem je stanovení ranní kortizolémie po 24 hod. vynechání substituce hydrokortisonem, provedené několik dnů po operaci (obvykle 3.–5. den). Velmi nízké koncentrace kortizolu, obvykle pod 30 nmol/l svědčí pro kurativní výkon (16).

Po neúspěšné primoooperaci je možné přistoupit k reoperaci nebo k léčbě radiační. V současné době preferujeme stereotaktickou radiochirurgickou léčbu za použití Leksellova gamanože, případně cyberkníže. V ojedinělých případech můžeme stereotaktickou radiochirurgickou léčbu použít i jako primární terapii u pacientů, kteří neurochirurgický výkon odmítnou nebo je pro ně vysoce rizikový. V tom případě je ale nutné počítat s tím, že do doby normalizace (medián 2–3 roky) bude nutné hormonální aktivitu kontrolovat medikamentózní léčbou (17). Pokud není možné použití radiochirurgické léčby, je alternativou použití konformní frakcionované radioterapie a v indikovaných případech i protonové léčby.

Léčba nadledvinových forem Cushingova syndromu

V léčbě nadledvinových příčin CS je metodou první volby léčba chirurgická, provedení adrenalectomie. U **adenomů kůry** nadledvin se jedná prakticky ve 100 % o kurativní výkon. V současné době se tyto operace provádějí v naprosté většině laparoskopickou, respektive minimálně invazivní technikou, která výrazně snižila perioperační morbiditu a mortalitu a zkrátila dobu rekonvalescence.

Terapie **karcinomu nadledviny** se řídí především stadiem onemocnění. V I. a II. stadiu onemocnění je indikována chirurgická léčba, tedy optimálně odstranění či tzv. debulking tumoru, případně odstranění resekabilních metastáz. Medikamentózní léčba karcinomu kůry nadledviny je dnes doménou onkologie. Základním lékem je mitotan (o, p, DDD), který se používá v monoterapii, nebo je součástí kombinací protinádorové terapie. Mitotan kromě svého cytotoxického efektu na buňky kůry nadledviny je též inhibitorem steroidogeneze, a přispívá tak ke snížení nadprodukce kortizolu. Nejvíce používanými kombinacemi jsou mitotan + streptozotocin, mitotan + cisplatina + etoposid + doxorubicin, nebo gemcitabin + paclitaxel. Jako perspektivní se jeví použití inhibitorů angiogeneze (anti-VEGF; bevacizumab), blokátorů

EGF receptoru (cetuximab), inhibitorů tyrozínkinázové aktivity EGF receptoru (erlotinib) (18, 19).

PBMAH by bylo v případě úspěšné identifikace aberantních receptorů možno léčit medikamentózně příslušným blokátorem/inhibitorem. Pokud příslušný typ receptoru neidentifikujeme, tak je ve většině případů indikována bilaterální adrenalectomie s nutností následné doživotní substituce hypokortikalismu. Její alternativou by byla dlouhodobá medikamentózní léčba inhibitory steroidogeneze, která je ale dlouhodobě obtížná.

PPNAD je indikací k provedení bilaterální adrenalectomie s nutností doživotní substituce hypokortikalismu.

Léčba ektopického ACTH syndromu

Strategie a léčba ektopického ACTH syndromu je specifická podle toho, který konkrétní tumor je za nadprodukcí ACTH zodpovědný. U naprosté většiny takových tumorů je metodou první volby chirurgická léčba, snaha o jejich odstranění. Při reziduálním onemocnění může být indikována specifická protinádorová chemoterapie, radioterapie, u neuroendokrinních ACTH produkujících tumorů je indikována léčba somatostatinovými analogy nebo cílená terapie radioaktivně značenými analogy somatostatinu (20, 21). V případě trvání hormonální aktivity procesu je nutná současná medikamentózní léčba ke snížení produkce ACTH, respektive kortizolu. Management CS je schematicky uveden na obrázku 2.

Medikamentózní léčba Cushingova syndromu

Medikamentózní léčbu používáme ve všech situacích, kdy je nutné normalizovat, respektive snižovat hormonální aktivitu onemocnění a dělíme ji podle místa, na kterém zasahuje, na léčbu neuromodulační, adrenolytickou a léčbu antagonisty glukokortikoidních receptorů.

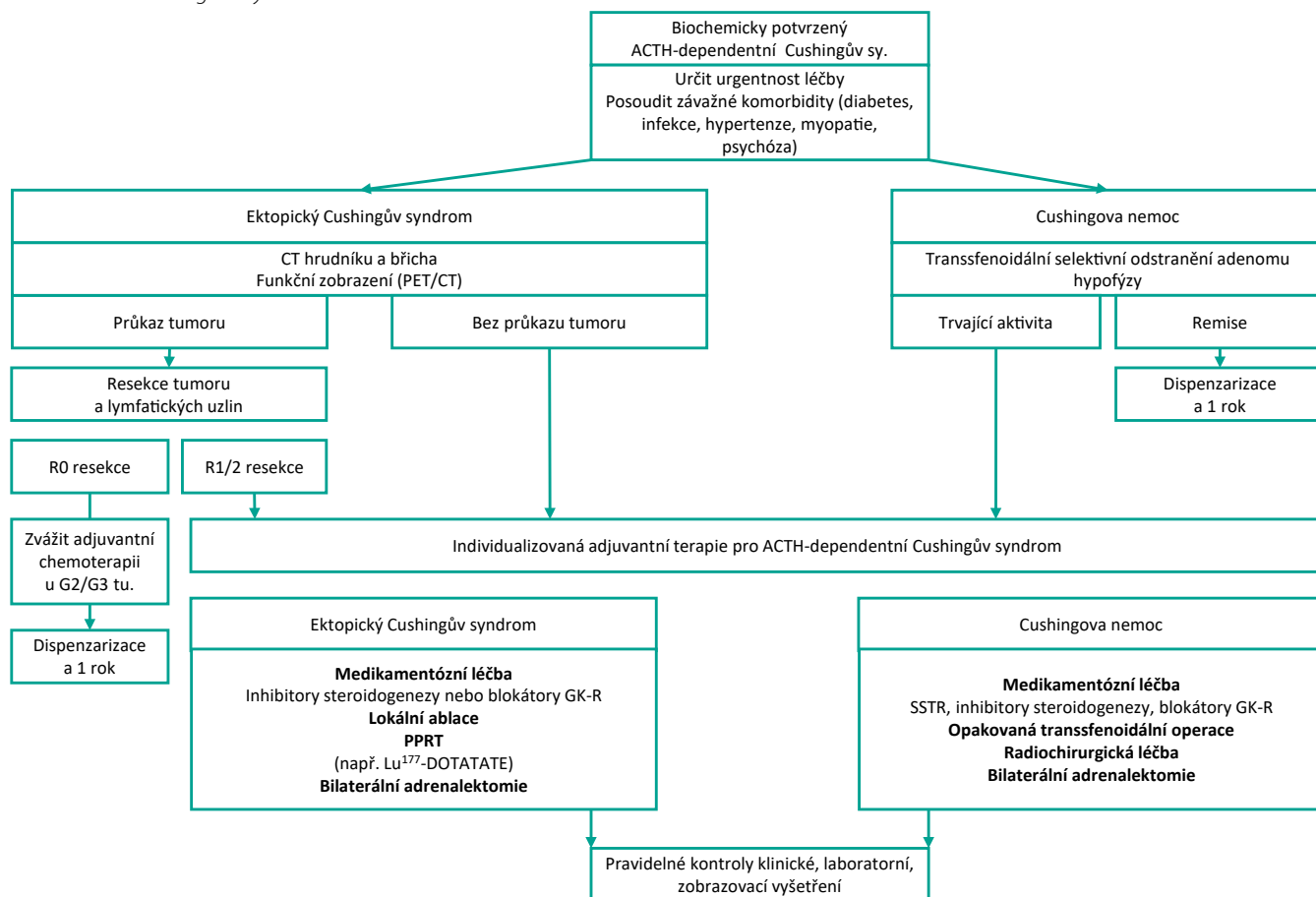
Neuromodulační léčba

Pomocí neuromodulační léčby ovlivňujeme různými mechanismy na neuroendokrinní (hypotalamo-hypofyzární) úrovni sekreci ACTH.

Agonisté dopaminu. V současnosti v indikaci léčby Cushingovy nemoci preferenčně používáme kabergolin, který je účinnější než ostatní agonisté dopaminu a je provázen menším výskytem nežádoucích účinků. Podle některých recentních studií je kabergolin schopen normalizovat vylučování volného močového kortizolu (UFC) až u 36 % pacientů s Cushingovou nemocí, snížit až u 75 % pacientů. Rozmezí používaných dávek je 1–6 mg týdně. K nežádoucím účinkům patří: nauzea, ortostatická hypotenze, bolesti hlavy, kongesce nosní sliznice, halucinace či vzácně i kompulzivní jednání. Je nutno zmínit teoretickou možnost poškození chlopenního aparátu při dlouhodobém použití vysokých dávek kabergolinu (22).

Analoga somatostatinu. ACTH produkující adenomy hypofýzy však exprimují preferenčně 5. podtyp somatostatinového receptoru, proto léčba lanreotidem a oktreotidem u naprosté většiny pacientů s Cushingovou nemocí selhává a je potřebné použití multiligandového analogu somatostatinu pasireotidu, který má nejvyšší afinitu právě k 5. podtypu. Při léčbě se vyskytovaly nežádoucí účinky společné pro somatostatinová analoga (cholecystolithiasa, bolesti břicha, průjem, nauzea, zvracení, slabost,

Obr. 2. Léčba Cushingova syndromu



Upraveno dle: Reincke M, Fleseriu M. Cushing syndrome: a review. JAMA 2023;330(2):170-180.

únavnost, hypotenze, vertigo, bolesti hlavy, elevace jaterních testů) a navíc specificky výskyt hyperglykemie, poruchy glukózové tolerance a ke vzniku nebo zhoršení diabetes mellitus (23). I přes uvedené nežádoucí účinky je nejúčinnějším neuromodulačním lékem v léčbě Cushingovy nemoci. Používáme lékovou formu s prodlouženým uvolňováním ve stoupající dávce 10–40 mg aplikované ve 4týdenních intervalech. Je schopen v monoterapii normalizovat hormonální aktivitu u více než 40 % pacientů.

Adrenolytická léčba

Adrenolytická léčba je primárně zaměřená na buňky kůry nadledvin a inhibici adrenální steroidogeneze. I přes některé pokroky v poslední době stále zůstává základem medikamentózní léčby CS různých etiologie.

Ketokonazol je antimykotikum, které rovněž inhibuje v kůře nadledvin syntézu sexuálních steroidů a kortizolu mechanismem inhibice 17 α -hydroxylázy, C17-20 lyázy a syntézy cholesterolu. Má pomalý nástup účinku. Začínáme dávkou 400 mg denně, účinné dávky se pohybují v rozmezí 600–1200 mg denně, podávaných rozděleně ve 2–3 dávkách. V takto vysokých dávkách má řadu nežádoucích účinků, zejména gastrointestinálních (nauzea, zvracení), kožních (raš, alopecie). Nejzávažnější je hepatotoxicita, vzácně může docházet i k závažnému poškození jater charakteru hepatodystrofie s akutním jaterním selháním (24). Jsou nutné laboratorní kontroly jaterních parametrů. Inhibici syntézy androgenů lze využít u žen, naopak u mužů může podávání ketokonazolu vést k poklesu libida a ke vzniku gynekomastie. Pro optimální vstřebávání je

nutná přítomnost kyselého prostředí v žaludku, účinnost ketokonazolu je proto významně snížena u pacientů s achlorhydrií. Nástup účinku ketokonazolu trvá několik týdnů. Nyní je ve 3. fázi klinického zkoušení **non-racemická forma ketokonazolu (COR-003)**, u které je předpokládána vyšší inhibice steroidogenezy a snížená hepatotoxicita (25).

Metyrapon je inhibitor 11 β -hydroxylázy s rychlým nástupem účinku. Léčbu zahajujeme dávkou 750 mg denně a podle účinnosti ji titrujeme až do dávky 3–8 g denně rozděleně do 4 denních dávek (26). Nežádoucí účinky nejsou časté, nicméně zejména při podávání vysokých dávek se může objevit nechutenství, nauzea, zvracení, bolesti břicha, elevace jaterních enzymů, u žen se v důsledku vzestupu koncentrací androgenů může objevit hirsutismus a akné.

Osilodrostat je novým inhibitorem 11 β -hydroxylázy, který má v porovnání s metyraponem vyšší účinnost a delší poločas. Používáme ho v dávkách 2–60 mg denně p. o., v 1–2 denních dávkách. Je schopen normalizovat sekreci kortizolu v 77–83 % případů. Osilodrostat je obecně dobře tolerovaný. Nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky byly adrenální insuficience, únava, nauzea, bolest hlavy a zvracení. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je adrenální insuficience (27, 28).

Mitotan (o, p, DDD; orto, para, dichloro, difenyl, dichloro etan) snižuje syntézu kortizolu mechanismem blokady SCC (side-chain cleavage), 3 β -hydroxysteroidní dehydrogenázy, 11 β -hydroxylázy a aldosteronu mechanismem blokady aldosteronsyntázy. Nástup účinku je pomalý, ale působení je protrahované se supresí funkce kůry nadledvin až

INZERCE

Tab. 3. Přehled medikamentózní léčby Cushingova syndromu

Lék	Mechanismus působení	Doporučená dávka	Účinnost
Ketokonazol	Inhibice CYP11A1, CYP17A1, CYP11B1, CYP11B2	1000–1200 mg denně p. o.	Normalizace UFC v 50–66 %
Levoketokonazol	Inhibice steroidogeneze	300–1200 mg denně p. o.	Normalizace UFC v 50–81 %
Metypaon	Inhibice CYP11B1 a CYP11B2	600–6000 mg denně p. o.	Normalizace UFC ve 42–47 %
Osilodrostat	Inhibice CYP11B1 a CYP11B2	2–60 mg denně p. o.	Normalizace UFC v 77–83 %
Etomidát	Inhibice CYP11A1, CYP17A1, CYP11B1	0,1 mg/kg/hod. (i. v.), nedostatek dat	
Mitotan	Inhibice steroidogeneze	500–4000 mg denně p. o.	Normalizace UFC v 72 %
Pasireotid	Antagonista SSTR (s afinitou k SSTR5)	1,2–1,8 mg denně s. c.	Normalizace UFC v 15–26 %
Pasireotid (LAR)	Antagonista SSTR (s afinitou k SSTR5)	10–40 mg po 4 týdnech i. m.	Normalizace UFC ve 41–42 %
Kabergolin	Agonista D2 receptoru pro dopamin	0,1–7 mg týdně p. o.	Normalizace UFC ve 40 %
Mifepriston	Kompetitivní antagonist glukokortikoidního receptoru	300–1200 mg denně	Zlepšení glykemie v 60 % Zlepšení celkové klinické odpovědi v 88 %
Relakorilant			

Upraveno dle: Araujo-Castro M, Lamas C, Nowak E, et al. Update and practical recommendations for the use of medical treatment for Cushing syndrome. *Endocr Rev.* 2026;47:301–328.

několik měsíců po vysazení léčby. Léčbu v případě karcinomu kůry nadledvin obvykle začínáme dávkami 1–1,5 g denně a dávku postupně zvyšujeme podle efektu na steroidogenezu a nežádoucích účinků, respektive tolerance, až do dávky 6–10 g denně. Nutné je monitorovat koncentraci mitotanu v krvi, za terapeutické rozmezí jsou považovány koncentrace 14–20 mg/l. Při léčbě mitotaniem je třeba počítat s četnými nežádoucími účinky, především s nechutenstvím, nauzeou, zvracením, rašem, vertigem, apatií, ataxií, poruchami artikulace a koncentrace (29). Laboratorně může docházet k elevaci jaterních enzymů, hypercholesterolemii, prodloužení krvácivosti. V indikaci inhibice steroidogeneze mitotan používáme zřídka a pokud jsme nuceni ho použít, pak podáváme obvykle nižší dávky než při léčbě adenokortikálního karcinomu.

Etomidat je celkové anestetikum, chemicky derivát imidazolu, který inhibuje steroidogenezu mechanismem inhibice 11 β -hydroxylázy, 17-hydroxylázy a v menší míře C 17-20 lyázy a SCC. V indikaci inhibice steroidogeneze je podáván v „neanestetických“ dávkách 1,6–4,2 mg/hod. i. v. V těchto dávkách je účinným inhibitelem steroidogeneze, s rychlým nástupem účinku, jehož nevýhodou je nutnost parenterální aplikace. Vhodné je jeho použití u těžkých případů v podmínkách jednotky intenzivní péče (30).

Další adrenolytický působící léky, které nejsou běžně používány pro nízkou účinnost, jsou například aminoglutethimid a trilostan.

Blokátory glukokortikoidního receptoru

V klinické praxi byl zkoušen a v některých zemích je k léčbě CS registrován antagonist glukokortikoidních a progesteronových receptorů **mifepriston**. Jeho podání vede k zablokování glukokortikoidního receptoru a zvýšení produkce CRH, ACTH a kortizolu. Nevýhodou léčby mifepristonem je nemožnost jejího spolehlivého laboratorního monitorování. Nově je zkoušen selektivní antagonist glukokortikoidního receptoru **relakorilant**. Nevýhodou je opět nemožnost spolehlivého laboratorního monitorování léčby.

Kombinační léčba

V medikamentózní léčbě často používáme kombinaci několika látek. Kombinační léčba nám v řadě případů umožní snížení dávek jednotlivých

léků a tím snížení frekvence nežádoucích účinků za současného zvýšení účinnosti léčby (31).

Možnosti medikamentózní léčby CS jsou uvedeny v tabulce 3.

Bilaterální adrenalectomie

U pacientů s CS a s trvajícím hormonální aktivitou neřešitelnou výše uvedenými způsoby máme k dispozici provedení bilaterální adrenalectomie jako definitivního řešení hyperkortizolismu. Bilaterální adrenalectomii jsme dnes nuceni indikovat jen výjimečně. Její výhodou je rychlé a definitivní řešení hyperkortizolismu (ne však etiologické), nevýhodami jsou nutnost doživotní substituce hypokortikalismu a v případě Cushingovy choroby nebezpečí rozvoje Nelsonova syndromu. Jako Nelsonův syndrom označujeme rychlý a často agresivní růst ACTH produkujícího tumoru hypofýzy po provedení bilaterální adrenalectomie.

Léčba komorbidit

Vzhledem k závažnosti postižení je nutné kromě léčby CS samotného rovněž aktivně vyhledávat, aktivně léčit a těsná kontrola všech komorbidit a doprovodných poruch, zejména arteriální hypertenze, diabetes mellitus, dyslipidemie a rovněž léčba glukokortikoidy indukovaného kostního postižení. O pacienty s aktivním CS, i po jeho vyléčení, je nutné pečovat jako o pacienty ve vysokém kardiovaskulárním riziku a snažit se o dosažení příslušných cílových hodnot sérových lipoproteinů (celkový cholesterol < 5 mmol/l, LDL cholesterol < 2,5 mmol/l, triacylglyceroly pod 1,7 mmol/l), normalizaci arteriálního krevního tlaku a těsnou kontrolu diabetes mellitus, pokud je přítomen. Z hlediska kostního postižení podáváme standardně preparáty vitamínu D a kalcia, u těžších a komplikovaných forem příslušné další léčebné modalit.

Důležitá a v současné době extenzivně diskutovaná je prevence tromboembolických komplikací u pacientů s aktivním CS, perioperačně a pooperačně. Konkrétní doporučení ohledně dávky a doby pooperačního podávání antikoagulancií zatím nejsou zcela konsenzuální.

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. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Cushing HW. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1932;50:137-195.
2. Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:117-123.
3. Extabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;40:479-484.
4. Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol.* 2015;7:281-293.
5. Reincke M, Fliseriu M. Cushing syndrome: A review. *JAMA.* 2023;330(2):170-181.
6. Gadelha M, Gatto F, Wildemberg LE, et al. Cushing's syndrome. *Lancet.* 2023;402:2237-2252.
7. Araujo-Castro M, Marazuela M. Cushing's syndrome due to bilateral adrenal cortical disease: Bilateral macronodular adrenal cortical disease and bilateral micronodular adrenal cortical disease. *Frontiers in Endocrinology.* 2022;13:913253.
8. Nieman LK, Castinetti F, Newell-Price J, et al. Cushing syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2025;11(1):4.
9. Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, et al. Cushing's syndrome: aftermath of cure. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51:1381-1391.
10. Ferraú F, Korbonits M. Metabolic comorbidities in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2015;173:M133-M157.
11. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1526-1540.
12. Fliseriu M, Auchus R, Bancos I, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(12):847-875.
13. Hinojosa-Amaya JM, Varlamov EV, McCartney S, et al. Hypercortisolemia recurrence in Cushing's disease: a diagnostic challenge. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:740.
14. Petersenn S. Biochemical diagnosis of Cushing's disease: Screening and confirmatory testing. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021;35(1):101519.
15. Utz AL, Swearingen B, Biller BM. Pituitary surgery and postoperative management in Cushing's disease. *Endocrinol Metab North Am.* 2005;34:459-478.
16. McCance DR, Besser M, Atkinson AB. Assessment of cure after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *Clin Endocrinol.* 1996;44:1-6.
17. Marek J, Ježková J, Hána V, et al. Gamma knife radiosurgery for Cushing's disease and Nelson's syndrome. *Pituitary.* 2015;18:376-384.
18. Fassnacht M, Libe R, Kroiss M, et al. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. *Nature Rev Endocrinol.* 2011;7:323-335.
19. Fassnacht M, Kroiss M, Allolio B. Update in adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:4551-4564.
20. de Bruin C, Feelders RA, Lamberts SW, et al. Somatostatin and dopamine receptors as targets for medical treatment of Cushing's syndrome. *Rev Endocr Metab Disord.* 2009;10:91-102.
21. Kam BL, Teunissen JJ, Krenning EP, et al. Lutetium-labelled peptides for therapy of neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39(Suppl 1):103-112.
22. Godboud A, Manavela M, Danilowicz K, et al. Cabergoline monotherapy in the long-term treatment of Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 2010;165:709-716.
23. Cuevas-Ramos D, Lim DST, Fliseriu M. Update on medical treatment of Cushing's disease. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2016;2:16.
24. Knight TE, Shikuma CY, Knight J. Ketoconazole-induced fulminant hepatitis necessitating liver transplantation. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25:398-400.
25. Fliseriu M, Castinetti F. Updates on the role of adrenal steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome: a focus on novel therapies. *Pituitary.* 2016;19:643-653.
26. Verhelst JA, Trainer PJ, Howlett TA, et al. Short and long-term responses to metyrapone in the medical management of 91 patients with Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1991;35:169-178.
27. Fliseriu M, Newell-Price J, Pivonello R, et al. Long-term outcomes of osilodrostat in Cushing's disease: LINC 3 study extension. *Eur J Endocrinol.* 2022;187:531-541.
28. Gadelha M, Bex M, Feelders RA, et al. Randomized Trial of Osilodrostat for the Treatment of Cushing Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107:e2882-e2895.
29. Haak HR, Hermans J, van de Velde CJ, et al. Optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane: results in consecutive series of 96 patients. *Br J Cancer.* 1994;69:947-951.
30. Drake WM, Perry LA, Hinds CJ, et al. Emergency and prolonged use of intravenous etomidate to control hypercortisolaemia in a patient with Cushing's syndrome and peritonitis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3542-3544.
31. Feelders RA, de Bruin C, Pereira AM, et al. Pasireotide alone or with cabergoline and ketoconazole in Cushing's disease. *N Engl J Med.* 2010;362:1846-1848.

INZERCE