

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 hyperplazii (AIMAH). Morfologicky je charakterizovaná 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, oligomenorhee až amenorhee. 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.