

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 diferenciálně 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 diferenciální 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 diferenciální 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