

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