

Při konkordantní pozitivitě dvou různých testů by se mělo přistoupit ke druhému kroku – tedy určení příčiny Cushingovy choroby. Pokud jsou výsledky ze dvou různých testů konkordantně negativní, další vyšetřování hyperkortizolismu již doporučováno není (s výjimkou suspekce na velmi vzácný cyklický Cushingův syndrom).

Při volbě vhodného testu je třeba si uvědomit, že některé současně podávané léky mohou interferovat s diagnostickými testy (např. induktoři cytochromu CYP3A4, jako např. karbamazepin či pioglitazon, které urychlí metabolismus dexametasonu a mohou tak vést k falešně vyšším výsledkům; nebo naopak inhibitory CPA3A4 jako fluoxetin, diltiazem, itrakonazol, které zpomalí metabolismus dexametasonu a mohou tak vést k falešně nízkým výsledkům; dále léky, které zvýšením produkce cortisol-binding proteinu/CBG, typicky estrogenu, mohou falešně zvýšit hladiny kortizolu; také některé léky či látky mohou zvyšovat výsledky UFC, jako např. karbamazepin, fenofibrát, některé syntetické steroidy; a konečně inhibitory 11-beta hydroxysteroidní dehydrogenázy 2, např. lékořice, mohou ovlivnit výsledek slinného kortizolu) (2).

Vzhledem k možné variabilitě nadprodukce kortizolu se doporučuje u UFC a nočního kortizolu aspoň dvě opakovaná měření. Vyšetření volného močového kortizolu (UFC) je považováno za pozitivní, pokud je jeho výsledek nad doporučenou horní hranicí konkrétního testu při ověření kompletního sběru moči a vyloučení polyurie. Při UFC se měří kortizol, který není vázán na CBG a výsledek testu tak není ovlivněn stavy či léky interferujícími s množstvím CBG. Spolehlivost UFC je nižší u pacientů se sníženou renální funkcí, může být negativní u pacientů s cyklickou chorobou či mírným CS. Půlnoční kortizol je metodou s vysokou senzitivitou a specificitou detekce hyperkortizolismu v rámci CS, neboť CS je konzistentně spojen se ztrátou diurnální variability sekrece kortizolu. Pro ambulantní provoz je ideální půlnoční slinný kortizol (normální hodnoty u zdravých osob nepřekračují hodnotu 4 nmol/l). Falešně vyšších výsledků mohou dosáhnout osoby konzumující lékořici či žvýkácké tabák. Velkou výhodou tohoto testu je dlouhodobá stabilita vzorku při pokojové teplotě či v lednici. Při hospitalizaci se provádí stanovení sérového půlnočního kortizolu (příp. diurnální profil). 1mg DST je funkčním testem, který vychází z principu, že u pacientů s endogenním Cushingovým syndromem chybí fyziologická suprese kortizolu po podání suprafyziologické dávky glukokortikoidu. Test lze jednoduše provést v domácím prostředí (pacient užije 1 mg dexametasonu ve 23 hodin a další den kolem 8. hodiny ránní je změřen sérový kortizol). Při zvolené hranici potestového kortizolu 50 nmol/l dosáhneme vysoké senzitivity (95 %), ale nižší specificity (80 %). Někteří autoři doporučují v rámci iniciálního skríninku provádět dvoudenní nízkodávkový DST (LDDST), protože některé stavy (např. psychické poruchy, morbidní obezita, alkoholismus či diabetes) mohou být spojeny s hyperaktivací osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny a testy jako UFC nejsou u těchto pacientů optimální variantou. Test se provádí podáním 0,5 mg dexametasonu po 6 hodinách po dobu 48 hodin s odběrem sérového kortizolu 3. den kolem 8. hodiny ránní (2).

Ve druhém kroku je třeba (pomocí stanovení ACTH) odlišit jednotlivé formy CS – ACTH/adrenokortikotropní hormon/-dependentní (80 %), tedy klasická Cushingova nemoc – adenom hypofýzy, či paraneoplastický CS; a ACTH-independentní (20 %), způsobený patologickou

nadprodukcí kortizolu v nadledvinách adenomem či karcinomem (1). Na základě výsledků ACTH indikujeme příslušné zobrazovací vyšetření (CT nadledvin, MR/magnetickou rezonanci mozku – hypofýzy). V případě ACTH-dependentního CS s negativním MR nálezem v oblasti hypofýzy pátráme po možné paraneoplastické produkci baterií dalších vyšetření (1, 2). Subklinický CS je definován absencí suprese v DST, přičemž typické klinické známky CS nejsou vyjádřeny (3).

K hlavním projevům CS patří centrální typ obezity, ukládání tuku do oblasti šíje (tzv. býčí šíje), měsícovitý obličej, kožní změny (především purpurové strie na břicho, stehnech, axilách a prsou) a snadno vznikající hematomy. Často se objevuje také hypertenze, diabetes mellitus (DM), osteoporóza, hirsutismus, psychické změny (např. deprese, manické epizody, psychózy, obsedantně kompulzivní chování či poruchy spánkového cyklu) a poruchy menstruace u žen. Mnoho pacientů trpí svalovou slabostí či bolestmi svalů. Pacienti s CS mají vzhledem k relativní imunopresi zvýšené riziko infekce (1, 4).

Roční incidence CS se odhaduje na 2–3 záchyty na 1 milion obyvatel, jeho prevalence se pohybuje okolo 40 případů/1 milion obyvatel. Poměr výskytu CS u mužů a žen je přibližně 1 : 3, častěji je pozorován ve 3. a 4. dekádě života, což je dáno hlavně vyšším výskytem Cushingovy choroby (ACTH-produkující adenom hypofýzy) u žen (5).

Retrospektivní analýza dat 5367 pacientů z různých částí světa uvádí průměrnou dobu stanovení diagnózy od prvního příznaku CS 34 měsíců, nejrychleji byla diagnóza stanovena u CS ektopického původu (14 měsíců), pomaleji u adrenální lokalizace (30 měsíců) a nejpozději u lokalizace pituitární (38 měsíců) (6).

Morbidita a mortalita u pacientů s CS je spojena s výše uvedenými onemocněními, k nejčastějším příčinám smrti u pacientů s CS patří kardiovaskulární příhody, sepse a tromboembolismus (7). Subklinický CS by dle definice neměl být spojen s typickými klinickými projevy CS, ale některé práce ukazují, že i u subklinického CS je častější výskyt hypertenze, poruch glukózového metabolismu, zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod a vyšší kardiovaskulární mortalita (8). V těchto případech se však nabízí otázka, zda se skutečně jedná o CS subklinický, a obvykle při přítomnosti komorbidit typických pro CS volíme u pacientů se subklinickým CS radikálnější léčbu (operaci), nikoli pouze sledování.

## Sekundární diabetes při endogenním CS mezi pacienty s diabetes mellitus

Odhaduje se, že porušený metabolismus glukózy u CS se objevuje až u 70 % pacientů, prevalence DM se pohybuje mezi 20–45 %. Záchytnu mohou uniknout zejména pacienti, u nichž je testována pouze glykémie na lačno a není jim proveden orální glukózový toleranční test (9, 10). Při výše uvedené populační prevalenci CS lze odhadovat, že v naší populaci diabetiků bude pacientů se sekundárním diabetem na podkladě CS přibližně 100–200. Řada z nich však může vzhledem k podobnosti s klinickými rysy diabetu 2. typu (DM2T) uniknout pozornosti a být mylně jako DM2T klasifikována. Proto je třeba na CS myslet nejen při záchytu DM, ale v průběhu sledování registrovat případně klinické změny spojené s CS, pokud se u některého z pacientů objeví.

DM je tedy onemocnění, které by mohlo zvyšovat pravděpodobnost záchytu CS, ať již částečně, či plně klinicky vyjádřeného, nebo