

Nové terapeutické možnosti u Cushingova syndromu

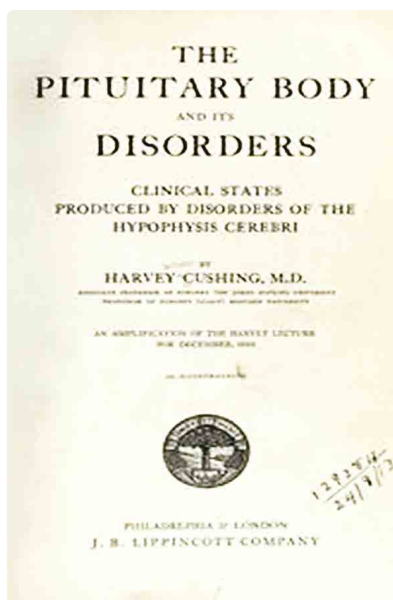
Slovenská endokrinologická společnost s Českou endokrinologickou společností, s Lékařskou fakultou Univerzity Komenského v Bratislavě a s V. interní klinikou LF UK a UN Bratislava uspořádala uprostřed října 2024 již 47. endokrinologické dny s mezinárodní účastí. Mezi partnery pořadatelů byla i společnost Recordati, která představila problematiku endogenního Cushingova syndromu. Na sympoziu, jemuž předsedali prezident kongresu prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP, FEFIM, (Bratislava) a **prof. MUDr. Michal Kršek, CSc., MBA, FEFIM**, (Praha) hovořili kromě již zmíněného profesora Krška také doc. MUDr. Martin Kužma, PhD., (Bratislava) a MUDr. Marie Gajošová (Ostrava); jejich příspěvky přineseme v příštím čísle.

Význam včasné léčby Cushingova syndromu

Profesor Michal Kršek zahájil svou přednášku výzvou: „Doufám, že se mi podaří vás přesvědčit o tom, že Cushingův syndrom je smrtelné onemocnění, a to především v důsledku zvýšeného kardiovaskulárního rizika.“

Historická poznámka

Americký lékař, neurochirurg a endokrinolog Harvey William Cushing (1869–1939) poprvé popsal případ hyperkortizolismu u třidvacetileté Miss M. G., známé také jako Minnie G., která k lékaři přišla v roce 1909. Její kauzistiku uvedl v přednášce v roce 1910 a publikována byla v roce 1912 (The pituitary body and its disorders: clinical states produced by disorders of the hypophysis cerebri by Harvey Cushing,



Prvním popisem hyperkortizolismu položil Harvey Cushing základy oboru endokrinologie

M.D., JB Lippincott Company). Tím byly položeny základy oboru endokrinologie.

Klinický obraz, komorbidita a rizikový profil

Jedná se o vzácné onemocnění s odhadovanou incidencí 1–3 nové případy na 1 000 000 obyvatel za rok.¹ Symptomy Cushingova syndromu (CS) jsou velmi pestré: z endokrinologického pohledu bývají přítomny hypotyreóza, hypogonadismus, hyposomatotropismus a hyperandrogenismus. V důsledku působení zvýšené koncentrace kortizolu dochází k poruchám tělesného složení: k redistribuci tuku, atrofii kůže a podkoží, svalové atrofii a osteoporóze. Pro hyperkoagulační stav jsou častější žilní trombózy a embolie. Pacienti s CS trpí

Tab. 1 **Metabolický syndrom a obezita u Cushingova syndromu**

Obezita a vzestup hmotnosti	95 %
Pletora	90 %
Hypertenze	75 %
Porucha glukózové tolerance	60 %
Zvýšená koncentrace triglyceridů	20 %
Snížená koncentrace HDL cholesterolu	36 %
Alespoň tři kritéria metabolického syndromu	60 %

i psychickými potížemi – depresivní poruchou, psychózami, poruchami paměti a nespavostí. Největší riziko však představuje metabolický syndrom s centrální obezitou, arteriální hypertenzí, diabetem a dyslipidemií, který společně s hyperkoagulačním stavem zvyšuje kardiovaskulární mortalitu CS (tab. 1).² „Kromě kouření mají pacienti s Cushingovým syndromem všechny kardiovaskulární rizikové faktory,” upozornil profesor Kršek.

Porucha glukózové tolerance a diabetes mellitus u CS

V důsledku přímého účinku kortizolu je u více než 60 % pacientů přítomna porucha glukózové tolerance. Patogeneticky se uplatňuje zvýšení inzulinové rezistence periferních tkání (jaterní, tukové a příčně pruhovaných svalů), dysfunkce beta buněk pankreatu a snížení inzulinotropního účinku GLP-1.^{2,3}

Dyslipidemie

„Změny koncentrace lipidů nejsou nalézány zcela konzistentně, existují rozdíly v nálezech i interpretacích,” komentoval profesor Kršek. Jde o zvýšení koncentrace triacylglycerolů (TAG), celkového cholesterolu a zvýšení poměru LDL cholesterolu k HDL cholesterolu jako následek stimulace lipoproteinových lipáz (hormonsenzitivní lipázy, lipázy TAG tukové tkáně), permisivního účinku na lipomobilizační účinek katecholaminů v tukové tkáni, stimulace adipogeneze a adenosinmonofosfokinázy (AMPK) ve viscerální tukové tkáni. Na úrovni jaterní tkáně dochází ke stimulaci glukoneogeneze, lipogeneze, syntézy lipoproteinů s velmi nízkou hustotou (VLDL), AMPK, k hromadění TAG, k inhibici betaoxidace

volných mastných kyselin a ke vzniku jaterní steatózy.⁴

Hypertenze

U Cushingova syndromu jde především o hypertenzi sekundární, respektive o zhoršení již preexistující hypertenze. Podezření na ni by měl vzbudit rychlý rozvoj těžké hypertenze, špatná/zhoršená reakce na léčbu a ve čtyřicetihodinovém monitorování patrná snížená variabilita krevního tlaku a nízký nebo chybějící noční pokles tlaku.

Hypertenze u CS má různou tíži, ne vždy koreluje se stupněm hyperkortizolismu. Může být provázena hypokalemií, případně hypokalemickou alkalózou. Obvykle se rozvíjejí ostatní klinické známky CS, ale ne vždy.

Patogeneze hypertenze u pacientů s CS je komplexní a ne zcela objasněná. Nadbytek volného kortizolu v renálních tubulech stimuluje mineralokortikoidní receptory, které jsou stimulovány též intermediárními steroidními metabolity s mineralokortikoidní aktivitou. U Cushingova syndromu je popisována aktivace systému renin-angiotenzin. Kortizol potencuje inotropní a presorické účinky vazoaktivních látek (katecholaminů, angiotenzinu II, vazopresinu) a naopak snižuje aktivitu vazodilatačních mechanismů (snižuje aktivitu NO syntázy, oslabuje vazodilatační aktivitu prostacyklinu a systému kinin-kalitrein). Důležitou úlohu pravděpodobně hraje i aktivace glukokortikoidních a mineralokortikoidních receptorů v centrálním nervovém systému.^{1,5,6}

Postižení srdce a cév

V literatuře je popisována porucha geometrie levé komory srdeční s hypertrofií svaloviny a s diastolickou dysfunkcí, zejména s poruchou relaxace

a plnění komory. Systolická funkce bývá zachována. Popisované změny jsou většinou po úspěšné léčbě reverzibilní. Mohou být také přítomny dysbalance mezi sympatikem a parasympatikem a alterovaná variabilita srdeční frekvence, které rovněž mohou přispívat ke zvýšené kardiovaskulární morbiditě a mortalitě.

Cévy u CS jsou postiženy akcelerovaným vývojem aterosklerózy, což lze prokázat zvýšenou intimomediální tloušťkou karotid (IMT) u pacientů s CS ve srovnání se zdravými kontrolami, která však přetrvává řadu let po úspěšné léčbě. Byla zaznamenána i alterace endoteliální funkce, respektive zvýšení koncentrace endotelinu, vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF), cytoadhezních cévních molekul a některých dalších cytokinů, což je spojeno s přetrvávajícím zvýšeným kardiovaskulárním rizikem.^{6,7}

Hyperkoagulace

Metaanalýza 48 studií (Medline a Scopus) potvrzuje téměř dvacetinásobné zvýšení spontánního žilního tromboembolismu (VTE) u CS (OR: 17,82; 95% CI 15,24–20,85, $p < 0,00001$) ve srovnání se zdravou populací. U pacientů s CS podstupujících operaci je poměr šancí (s antikoagulací/bez antikoagulace) spontánní VTE 0,26 (95% CI 0,07–0,11, $p < 0,00001$), resp. 0,34 (0,19–0,36, $p < 0,00001$) ve srovnání s pacienty podstupujícími operaci zlomeniny kyčelního kloubu, kteří nebyli léčeni antikoagulancii. Koagulační profily u pacientů s CS vykazovaly statisticky významné rozdíly ve srovnání s kontrolami, což se projevilo zvýšením von Willebrandova faktoru (vWF) (180,11 vs. 112,53 IU/dl, $p < 0,01$), snížením aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT; 26,91 vs. 30,65, $p < 0,001$) a zvýšením faktoru VIII (169 vs. 137 IU/dl, $p < 0,05$). Cushingův syndrom je tedy spojen s významně zvýšeným rizikem VTE oproti běžné populaci, ale s nižším rizikem než u pacientů podstupujících velký ortopedický výkon. I když přesné načasování, typ a dávka antikoagulační medikace ještě nejsou stanoveny, lékaři mohou při hodnocení pacientů s CS zvážit sledování vWF, aPTT a faktoru

VIII a vyvažovat výhody tromboprofylaxe s rizikem krvácení.⁸

Podle další studie měly děti s CS před léčbou ve srovnání s kontrolami zvýšené koncentrace prokoagulancií, antifibrinolytik a antikoagulancií; po chirurgickém řešení byla pozorována normalizace koagulačních faktorů. Přes nárůst dávkování antikoagulancií je hyperkortizolemie u dětí, stejně jako u dospělých, spojena s hyperkoagulačním stavem.⁹ „Neexistuje jednotný návod, jak postupovat v prevenci tromboembolismu u pacientů s Cushingovým syndromem. Je nutné zohlednit další přídatná rizika,“ doporučil profesor Kršek. Dalšími faktory statisticky významně ovlivňujícími riziko VTE jsou věk, pohlaví, oboustranná adrenalectomie a diabetes. Riziko též (statisticky méně významně) zvyšují kuřáctví a transsfenoidální hypofyzektomie.⁸ Profesor Kršek doporučuje chirurgický výkon překrýt antikoagulancii, a to po dostatečně dlouhou dobu. Podle studií může dojít k pooperační VTE až za tři měsíce s maximem výskytu v průběhu druhého měsíce u pacientů s CS, proto je racionální podávat antikoagulancia po dva měsíce, zhodnotil profesor Kršek.

Subklinický Cushingův syndrom

Takzvaný mild autonomous cortisol secretion (MACS) vedl k diskusím, zda těmto pacientům věnovat pozornost. Podle publikace z roku 2024¹⁰ jsou náhodně objevené tumory nadledvin většinou benigní adrenokortikální adenomy, jejichž prevalence se pohybuje v rozmezí 1–7 % při vyšetření břicha zobrazovacími metodami. Mohou to být nefunkční nádory nadledvin nebo mohou být spojeny s autonomní sekrecí kortizolu ve spektru, které sahá od vzácného klinicky zjevného Cushingova syndromu až po mnohem častější MACS bez symptomů CS. MACS je diagnostikován (na základě abnormálního nočního supresního testu s dexamethasonem) u 20–50 % pacientů s adenomy nadledvin. Je spojen s kardiovaskulární morbiditou, křečkovitostí, sníženou kvalitou života a se zvýšenou mortalitou. Léčba MACS by měla být individualizována na základě charakteristik pacienta a zahrnuje adrenalectomii nebo konzervativní sledování s léčbou přidružených komorbidit. Identifikace pacientů s MACS, u nichž je

největší pravděpodobnost, že budou mít prospěch z adrenalectomie, je náročná, protože adrenalectomie vede ke snížení kardiovaskulární morbidity u některých, ale ne u všech pacientů s MACS. Mezi současné nedostatky v klinické praxi MACS patří nedostatek specifických biomarkerů pro diagnostiku výsledků souvisejících s MACS a nedostatek či spíše neproveditelnost klinických studií prokazujících účinnost adrenalectomie na komorbiditu spojené s MACS.¹⁰

Nutnost léčit včas

Za cíle včasné léčby označil profesor Kršek terapii samotného CS a léčbu či prevenci dyslipidemie, poruchy glukózové tolerance/diabetu, hypertenze, hyperkoagulačního stavu i osteoporózy. „Některé změny u Cushingova syndromu mají výrazný vliv na morbiditu i mortalitu, a proto je nutné jim zabránit včasnou léčbou. My endokrinologové jsme internisté, takže můžeme terapeuticky zasáhnout i v léčbě komorbidit,“ nabádal profesor Kršek.

Zpracovala MUDr. Marta Šimůnková

Literatura

1. Kršek M. Cushingův syndrom a kardiovaskulární riziko. *Kardiolog Rev Int Med* 2015;17:161–166.
2. Pivonello R, Faggiano A, Lombardi G, Colao A. The metabolic syndrome and cardiovascular risk in Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:327–339.
3. Qi D, Rodrigues B. Glucocorticoids produce whole body insulin resistance with changes in cardiac metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292:E654–E667.
4. Arnaldi G, Scandali VM, Trementino L, et al. Pathophysiology of dyslipidemia in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology* 2010;92(Suppl 1):86–90.
5. Saruta T, Suzuki H, Handa M, et al. Multiple factors contribute to the pathogenesis of hypertension in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:275–279.
6. Mitchell BM, Webb RC. Impaired vasodilatation and nitric oxid synthase activity in glucocorticoid-induced hypertension. *Biol Res Nurs* 2002;4:16–21.
7. Pereira AM, Delgado V, Romijn JA, et al. Cardiac dysfunction is reversed upon successful treatment of Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2010;162:331–340. doi: 10.1530/EJE-09-0621.
8. Wagner J, Langlois F, Lim DST, et al. Hypercoagulability and Risk of Venous Thromboembolic Events in Endogenous Cushing's Syndrome: A Systematic Meta-Analysis. *Front Endocrinol* 2019;9:805.
9. Birdwell L, Ladish M, Tirosh A, et al. Coagulation Profile Dynamics in Pediatric Patients with Cushing Syndrome: A Prospective, Observational Comparative Study. *J Pediatr* 2016;177:227–231.
10. Prete A, Bancos I. Mild autonomous cortisol secretion: pathophysiology, comorbidities and management approaches. *Nat Rev Endocrinol* 2022;20:460–473. doi.org/10.1038/s41574-024-00984-y