



Postępowanie w chorobie Cushinga — od testu diagnostycznego do leczenia

The management of Cushing's disease — from investigation to treatment

Agata Juszcak, Ashley Grossman

Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Churchill Hospital, University of Oxford, Wielka Brytania

Przedrukowano za zgodą z: Endokrynologia Polska 2013; 64 (2): 166–174

Streszczenie

Choroba Cushinga jest spowodowana przez gruczolaka przysadki, produkującego hormon adrenokortykotropowy (ACTH) i jest najczęstszą przyczyną endogennego hiperkortyzolizmu. W przypadku podejrzenia zespołu Cushinga zalecane testy przesiewowe to test hamowania 1 mg deksametazonu, test hamowania małymi dawkami deksametazonu albo badanie nocnego kortyzolu w ślinie. Jeżeli wynik testu przesiewowego jest 2-krotnie dodatni, pacjent powinien być skierowany do specjalisty-endokrynologa, a stwierdzenie w warunkach szpitalnych podwyższonego stężenia kortyzolu w surowicy o północy i brak hamowania kortyzolu małymi dawkami deksametazonu potwierdza hiperkortyzolemię. Następnie należy oznaczyć stężenie ACTH we krwi o 9. rano i jeżeli jest podwyższone należy wykonać MR przysadki.

Test stymulacji CRH (hormonem uwalniającym hormon kortykotropowy) pomaga odróżnić przysadkowy od ektopowego ACTH-zależnego zespół Cushinga, ale „złotym standardem” pozostaje cewnikowanie zatok skalistych w celu pobrania krwi do oznaczeń ACTH. Operacyjne usunięcie gruczolaka przysadki przez zatokę klinową jest leczeniem pierwszego rzutu w chorobie Cushinga i może być powtórzone jeżeli będzie nieskuteczne. Leczeniem drugiego rzutu są radioterapia przysadki, obustronne usunięcie nadnerczy i leczenie farmakologiczne. Radioterapia przysadki jest bardzo skuteczna, ale pełny efekt leczniczy uzyskujemy po kilku latach. Obustronne usunięcie nadnerczy jest nadal stosowane u ciężko chorych pacjentów, którzy nie tolerują leczenia farmakologicznego. Najbardziej skuteczne leki hamujące syntezę steroidów nadnerczowych to metyrapon, ketokonazol, mitotan i etomidat. Leczenie farmakologiczne stosuje się podczas przygotowania do operacji, kiedy operacja jest nieskuteczna albo w czasie oczekiwania na skutki radioterapii. Kabergolina i pasireotyd obniżają stężenie ACTH, ale są skuteczne odpowiednio tylko w 30% i 25%. Pacjenci z chorobą Cushinga powinni być leczeni w specjalistycznych ośrodkach endokrynologicznych, ponieważ współpraca wielodyscyplinarnego zespołu specjalistów (endokrynologów, neurochirurgów, onkologów i radiologów) decyduje o powodzeniu leczenia. (Endokrynol Pol 2013; 64 (2): 166–174)

Słowa kluczowe: choroba Cushinga; diagnostyka; leczenie; praca pogładowa

Abstract

Cushing's disease (CD) is caused by an adrenocorticotrophin (ACTH) secreting pituitary adenoma and it is the commonest cause of endogenous hypercortisolism. When high suspicion of Cushing's syndrome (CS) exists, recommended screening tests include the overnight dexamethasone suppression test, the low-dose dexamethasone suppression test, or late night salivary cortisol. If the initial test is positive on two occasions, the patient should be referred to a specialist endocrinologist for in-patient assessment, while elevated midnight serum cortisol and a low dose dexamethasone suppression test will confirm endogenous hypercortisolaemia. Plasma ACTH measurement at 9am follows and, if elevated, MRI scan of the pituitary should be performed. Corticotrophin releasing hormone (CRH) test helps to distinguish pituitary from ectopic ACTH-dependent CS, though bilateral petrosal sinus sampling remains the gold standard.

Transsphenoidal surgery is the recognised first-line treatment of CD, and can be repeated if unsuccessful. Second line therapy includes pituitary radiotherapy, bilateral adrenalectomy and medical treatment. Pituitary radiotherapy is very effective but it usually takes several years for its full effect to be seen. Bilateral adrenalectomy is useful in acutely unwell patients, who are unable to tolerate medical therapy. The most effective medical agents inhibit adrenal steroidogenesis and include metyrapone, ketoconazole, mitotane and etomidate. They are used in preparation for surgery, when an operation has been unsuccessful, or when the effects of radiotherapy are being awaited. Cabergoline and pasireotide decrease ACTH production, but are effective in only 30% and 25% of patients, respectively. It is crucial for patients with CD to be managed in specialist endocrine centres, as the expertise of multidisciplinary team members predicts the best outcome. (Endokrynol Pol 2013; 64 (2): 166–174)

Key words: Cushing's disease; investigation; treatment; review

Wstęp

Choroba Cushinga (CD, *Cushing's disease*) to rzadkie schorzenie endokrynologiczne, o współczynniku zapadalności wynoszącym 1–2 przypadki na milion

populacji ogólnej na rok. Przyczyną CD są gruczolaki przysadki wydzielające adrenokortykotropinę (ACTH, *adrenocorticotrophin*), czego efektem jest nadprodukcja kortyzolu. Pacjenci z CD stanowią 80–85% pacjentów z ACTH-zależnym zespołem Cushinga. Wśród doro-



Prof. Ashley Grossman M.D., Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Churchill Hospital, Oxford OX3 7LE, Wielka Brytania,
e-mail: ashley.grossman@ocdem.ox.ac.uk

słych, trzy czwarte chorujących na tę chorobę to kobiety, natomiast u dzieci w okresie przedpokwitaniowym choroba ta jest częstsza wśród chłopców [1]. W latach 50. XX wieku odsetek 5-letnich przeżyć w przypadku nieleczzonego zespołu Cushinga był szacowany na 50%, a zgony w przebiegu tego schorzenia były konsekwencją współistniejących chorób układu krążenia i zakażeń [2]. Nowsze badania epidemiologiczne sugerują, że czas przeżycia chorych z zespołem Cushinga (pod warunkiem wyleczenia hiperkortyzolemii) może być porównywalny do czasu przeżycia w odpowiednio dobranej pod względem wieku populacji [3], choć obserwacje te budzą wątpliwości. W przypadku utrzymywania się umiarkowanie nasilonych objawów zespołu Cushinga standaryzowany współczynnik umieralności jest 3,8–5-krotnie podwyższony [4].

Diagnostykę CD rozpoczyna się od starannie zebranego wywiadu i badania przedmiotowego. Najbardziej swoistymi objawami hiperkortyzolemii są szerokie purpurowe rozstępy, ścieńczała skóra z tendencją do siniaczenia, miopatia proksymalna, rumień twarzy (*plethora*) i osteoporoza występująca w młodym wieku. Stosunkowo często stwierdza się takie objawy, jak: nadciśnienie tętnicze, otyłość brzuszna czy upośledzona tolerancja glukozy, które często rozpoznawane są jako zespół metaboliczny. Z kolei trądzik, hirsutyzm, zaburzenia miesiączkowania i depresja to objawy nakładające się na symptomatologię zespołu wielotorbielotworych jajników i innych schorzeń. U dzieci najbardziej charakterystycznym objawem hiperkortyzolemii jest rozwój otyłości połączonej z opóźnieniem wzrastania.

W badaniu podmiotowym niezwykle ważne jest wykluczenie jatrogennych przyczyn zespołu Cushinga, ponieważ szacuje się, że przeciętnie 1% osób w krajach zachodnich przyjmuje kortykosteroidy w ramach leczenia różnych innych schorzeń. Należy przy tym pamiętać, że do rozwoju objawów hiperkortyzolemii mogą przyczyniać się nie tylko preparaty stosowane doustnie lub we wstrzyknięciach, ale też preparaty stosowane miejscowo, wziewnie, doodbytniczo, dostawowo, donosowo i do oka.

Wstępne badania dodatkowe (ryc. 1)

W diagnostyce przyczyn CD, po wykluczeniu stosowania kortykosteroidów egzogennych, należy potwierdzić nadmiar kortyzolu endogenego. Jako badanie przesiewowe zalecamy jedno z następujących badań: nocny test hamowania deksametazonem (ONDST, *overnight dexamethasone suppression test*) w dawce 1 mg lub standardowy test hamowania deksametazonem w niskich dawkach (LDDST, *low-dose dexamethasone suppression test*); przydatne może też być, jeśli dostępne, późnowieczorne oznaczanie stężenia kortyzolu w ślinie (dwa

oznaczenia). Choć nie zaleca się rutynowo oznaczania stężenia wolnego kortyzolu w 24-godzinnej zbiorce moczu, to w przypadku wykonywania tego badania, należy pamiętać, aby stężenie wolnego kortyzolu oznaczyć w trzech zbiórkach moczu.

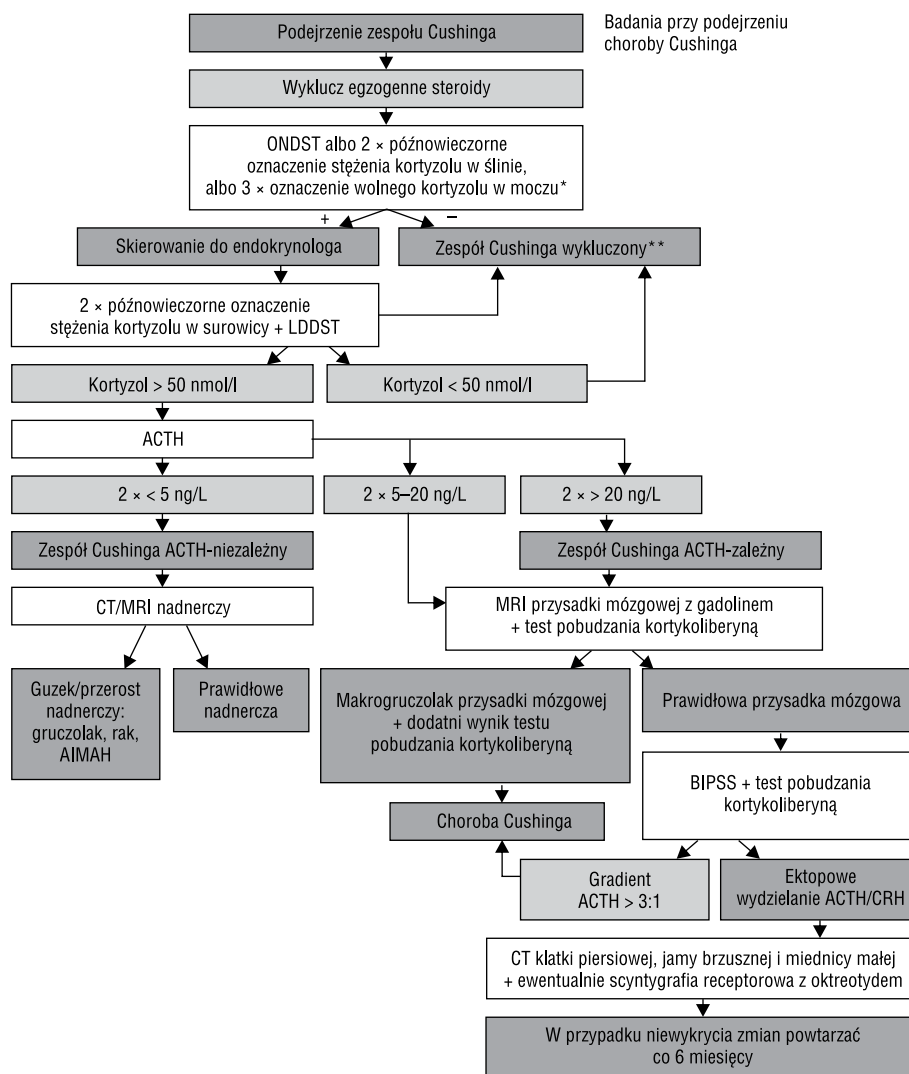
Nocny test hamowania deksametazonem (ONDST) i test hamowania deksametazonem w niskich dawkach (LDDST)

W badaniach diagnostycznych w kierunku hiperkortyzolemii wykorzystuje się istnienie fizjologicznego mechanizmu regulacji osi podwzgórze–przysadka–nadnercza jakim jest ujemne sprzężenie zwrotne. U osób zdrowych dawki dowolnego glikokortykoidu przekraczające dawki fizjologiczne wywołują zahamowanie wydzielania ACTH i co za tym idzie — wytwarzania kortyzolu.

W ONDST o północy podaje się 1 mg deksametazonu, a o godzinie 9 rano oznacza się stężenie kortyzolu w surowicy. Jeśli w ONDST stężenie kortyzolu wynosi mniej niż 50 nmol/l (1,8 µg/dl) jest niezwykle mało prawdopodobne, że występuje zespół Cushinga. Tę samą wartość odcięcia stosuje się w LDDST, w którym deksametazon w dawce 0,5 mg podaje się w odstępach 6-godzinnych przez 48 godzin począwszy od godziny 9 rano, a stężenie kortyzolu oznacza się po 48 godzinach od podania pierwszej dawki. Oba testy cechują się bardzo wysoką czułością przekraczającą 95%, podczas gdy ich swoistość szacuje się na najwyżej 87% w przypadku ONDST i 97–100% w przypadku LDDST [5].

Ze względu na fakt, że kortykosteroidy metabolizowane są w wątrobie, wszystkie związki indukujące enzymy wątrobowe mogą prowadzić do fałszywie dodatnich, a związki hamujące enzymy wątrobowe — do fałszywie ujemnych wyników powyższych testów. Do związków indukujących izoenzym CYP 3A4 należą między innymi: fenobarbital, fenytoina, karbamazepina, rifampicyna i pioglitazon, natomiast przykładami związków hamujących izoenzym CYP 3A4 są cymetydyna, itrakonazol, diltiazem, cyprofloksacyna i fluoksetyna [6, 7]. W ocenie wiarygodności testów należy brać pod uwagę wszystkie stosowane przez pacjenta leki. W sytuacji, gdy nie można odstawić leków wpływających na metabolizm kortykosteroidów, należy zastosować inne testy diagnostyczne.

Należy również pamiętać, że aktualnie stosowane metody analityczne pozwalają na oznaczanie stężenia całkowitego kortyzolu w surowicy, w związku z czym w sytuacjach przebiegających z podwyższonym stężeniem globuliny wiążącej kortyzol (CBG, *cortisol-binding globulin*), czyli na przykład u pacjentów przyjmujących estrogeny lub mitotan, a także u kobiet w ciąży, oznaczenia te mogą dawać wyniki fałszywie dodatnie. W tej sytuacji przydatne będzie późnowieczorne oznaczanie



Rycina 1. Algorytm postępowania w zespole Cushinga — optymalne metody diagnostyczne i leczenie (Zaadaptowano z: Juszcak A, Grossman A. The investigation of Cushing syndrome: essentials in optimizing appropriate diagnosis and management. Ann Saudi Med 2012; 32: 455–461)

Figure 1. Investigation algorithm in Cushing’s syndrome (Adapted with permission from: Juszcak A, Grossman A. The investigation of Cushing syndrome: essentials in optimizing appropriate diagnosis and management. Ann Saudi Med 2012; 32: 455–461)

stężenia kortyzolu w ślinie lub oznaczenie wydalania kortyzolu w 24-godzinnej zbiórce moczu. Jeśli możliwe jest odstawienie estrogenów przyjmowanych w postaci doustnych środków antykoncepcyjnych lub w ramach hormonalnego leczenia zastępczego, wówczas zanim wykona się oznaczenie, należy odczekać 4–6 tygodni.

Późnowieczorne oznaczenie stężenia kortyzolu w ślinie i oznaczenie stężenia kortyzolu w surowicy o północy podczas snu

U zdrowych osobników stężenie kortyzolu w surowicy osiąga wartość minimalną około północy i zaczyna rosnąć między godziną 2 a 4 nad ranem, osiągając wartość maksymalną między godziną 7 a 9 rano. To fizjologiczne zjawisko jest przydatne w diagnostyce zespołu Cushinga,

bowiem w tej chorobie opisany powyżej okołodobowy rytm wytwarzania kortyzolu jest zniesiony.

Jedynie 3–4% krążącego we krwi kortyzolu występuje w postaci niezwiązanej i tylko ta postać przenika do śliny [8]. Późnowieczorne stężenie kortyzolu w ślinie dobrze koreluje ze stężeniem wolnego kortyzolu w surowicy, szczególnie jeśli próbki śliny są pobierane z użyciem specjalnych próbek Salivette® [9, 10]. Alternatywnie ślina może też być pobierana drogą odpluwania. Według metaanalizy przeprowadzonej przez Carroll i wsp. skumulowana swoistość i skumulowana czułość dla rozpoznania zespołu Cushinga na podstawie tej metody wynosi odpowiednio 92% i 96% [11]. Ślina w celu oznaczenia późnowieczornego stężenia kortyzolu może być pobierana w domu, próbki są stabilne w temperaturze

pokojujowej, proces pobierania jest bezstresowy, a wyniki powtarzalne [11]. W związku z tym oznaczanie stężenia kortyzolu w ślinie jest wartościowym badaniem przesiewowym, szczególnie u dzieci i w przypadku konieczności pobrania wielu próbek przy podejrzeniu cyklicznego zespołu Cushinga. Stosowanie tej metody zaleca się również we wczesnej ciąży oraz u kobiet przyjmujących doustne preparaty estrogenów, kiedy to zwiększone stężenie CBG prowadzi do uzyskiwania fałszywie dodatnich wyników przy oznaczaniu stężenia kortyzolu w surowicy. Ponieważ jednak dla każdej metody analitycznej konieczne jest ustalenie zakresu wartości prawidłowych, nie ma na razie pewności co do tego, czy oznaczanie stężenia kortyzolu w ślinie jest przydatne u pacjentów z łagodnymi (subklinicznymi?) postaciami zespołu Cushinga. Przed pobraniem śliny w celu oznaczenia stężenia kortyzolu pacjentom należy polecić, aby unikali palenia papierosów, żucia tytoniu czy spożywania produktów zawierających lukrecję, gdyż substancje te blokują śliniankową dehydrogenazę 11 β -hydroksysteroidową typu 2 (katalizującą przemianę kortyzolu w kortyzon), prowadząc do uzyskiwania fałszywie dodatnich wyników.

Zalecanym testem potwierdzającym rozpoznanie zespołu Cushinga jest oznaczanie stężenia kortyzolu w surowicy o północy podczas snu. Nie zaleca się stosowania go jako testu przesiewowego, gdyż wymaga co najmniej 48-godzinnej hospitalizacji. Krew na oznaczenie stężenia kortyzolu w surowicy o północy podczas snu powinno się — w idealnych warunkach — pobrać w ciągu 15 minut od przebudzenia. Zespół Cushinga można z dużą pewnością wykluczyć, nawet na podstawie jednorazowego oznaczenia, jeśli stężenie kortyzolu w surowicy będzie mniejsze od 50 nmol/l (1,8 μ g/dl) [13]. Niektórzy klinicyści w celu potwierdzenia endogennej hiperkortyzolemii oznaczają stężenie kortyzolu w surowicy o północy u pacjenta w stanie czuwania, stosując wartość odcięcia wynoszącą 207 nmol/l (7,5 μ g/dl), przy czym w tym przypadku czułość i swoistość tego oznaczenia przekracza 96% [14]. W populacji osób otyłych swoistość tego oznaczenia spada jednak do 83% [15]. Jak widać, zakres od 50 do około 200 nmol/l stanowi istotną „szarą strefę”.

Oznaczanie stężenia wolnego kortyzolu w 24-godzinnej zbiórce moczu

Niezwiązany z białkami krwi kortyzol jest wydalany przez nerki i w większości podlega zwrotnemu wchłonięciu w kanalikach nerkowych. W związku z tym tylko niewielka jego frakcja jest możliwa do oznaczenia w moczu. Oznaczanie stężenia wolnego kortyzolu w 24-godzinnej zbiórce moczu w celu rozpoznania zespołu Cushinga cechuje się wysoką czułością (96%) pod warunkiem używania niskiej wartości progowej, jednak wówczas swoistość oznaczenia jest niewielka

(40–50%) [13]. W związku z tym generalnie odradzamy stosowanie tego oznaczenia jako testu przesiewowego. Jeśli badanie to jest wykonywane, wówczas konieczne jest wykonanie oznaczenia w co najmniej trzech zbiórkach moczu. W badaniu przeprowadzonym przez Nieman i wsp. nawet u pacjentów, u których późniejsze badanie histopatologiczne potwierdziło CD, co czwarte oznaczenie stężenia wolnego kortyzolu w 24-godzinnej zbiórce moczu było prawidłowe u 11% pacjentów [16]. Na tej metodzie nie można polegać u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek oraz u pacjentów przyjmujących ponad 5 litrów płynów na dobę, w tym drugim bowiem przypadku uzyskuje się wyniki fałszywie dodatnie [17]. Stwierdzono też interakcje oznaczenia z karbenoksolonem, karbamazepiną, fenofibratem i lukrecją [6].

Dalsza diagnostyka

Pacjentów z dużym klinicznym podejrzeniem zespołu Cushinga i dodatnim wynikiem dwóch testów przesiewowych należy kierować do specjalisty endokrynologa w celu dalszej diagnostyki i leczenia. W ośrodku autorów pracy tacy pacjenci są hospitalizowani i wykonywane jest u nich 2-krotnie oznaczenie stężenia kortyzolu w surowicy o północy podczas snu, a następnie LDDST z oznaczeniem wyjściowego stężenia ACTH. Jeśli stężenie kortyzolu w teście hamowania nie obniży się poniżej 50 nmol/l (1,8 μ g/dl), wówczas wykonywany jest test pobudzania kortykoliberyną (CRH, *corticotrophin-releasing hormone*) z oznaczeniem stężenia zarówno ACTH, jak i kortyzolu.

Należy pamiętać, że u pacjentów z dużym klinicznym zespołem Cushinga i ujemnymi wynikami testów przesiewowych należy wykluczyć cykliczny zespół Cushinga. W związku z tym testy te należy powtórzyć wielokrotnie, szczególnie zaś w okresach, w których choroba wykazuje aktywność kliniczną. Rozpowszechnienie cyklicznego zespołu Cushinga szacuje się na 15%, przy czym schorzenie to jest częstsze u kobiet [18].

Oznaczanie stężenia ACTH w osoczu i test pobudzania kortykoliberyną

Po potwierdzeniu hiperkortyzolemii, w celu różnicowania jej przyczyn, następnym krokiem powinno być oznaczenie stężenia ACTH w osoczu. Próbkę krwi pobrana na oznaczenie ACTH musi zostać natychmiast odwirowana, a osocze zamrożone, gdyż w przeciwnym wypadku wyniki mogą być fałszywie zaniżone. Stężenie ACTH przekraczające 15–20 ng/l sugeruje ACTH-zależny, a poniżej 10 ng/l — ACTH-niezależny zespół Cushinga. W przypadku wyników mieszczących się pomiędzy tymi wartościami należy przeprowadzić test z kortykoliberyną w celu różnicowania pomiędzy

chorobą Cushinga, ektopowym zespołem Cushinga i zespołem Cushinga o etiologii pierwotnie nadnerczowej [1].

Do patognomicznych objawów ektopowego ACTH-zależnego zespołu Cushinga należy szybki rozwój hiperkortyzolemii (w ciągu kilku tygodni lub miesięcy) oraz hipokaliemia stwierdzana u prawie 100% pacjentów, a jedynie u 10% pacjentów z chorobą Cushinga (choć prawdopodobnie u większego odsetka u pacjentów z makrogruczolakami przysadki [19]). Jest to konsekwencją wyższego stężenia kortyzolu i wysycenia dehydrogenazy 11 β -hydroksysteroidowej typu 2, która warunkuje przemianę kortyzolu w kortyzon i zapobiega w ten sposób jego działaniu mineralokortykoidowemu.

Z reguły oznaczane przygodnie stężenia ACTH w osoczu i kortyzolu w surowicy u pacjentów z ektopowym zespołem Cushinga są wyższe niż w chorobie Cushinga, a stężenie kortyzolu w surowicy podczas LDDST u pacjentów z chorobą Cushinga zwykle spada o 30%, podczas gdy w przypadku ektopowego zespołu Cushinga pozostaje praktycznie niezmiennione [20]. Wyjątek od tej ogólnej reguły stanowią pacjenci z chorobą Cushinga w przebiegu makrogruczolaka przysadki (ok. 5–10% przypadków CD), którzy mogą wykazywać charakterystykę biochemiczną typową dla ektopowego zespołu Cushinga.

Test z kortykoliberyną jest pomocny w dalszym różnicowaniu przyczyn ACTH-zależnego zespołu Cushinga. U dorosłych podaje się we wstrzyknięciu dożylnym 100 μ g ludzkiej lub owczej kortykoliberyny, a następnie oznacza się stężenie ACTH i kortyzolu po 15., 30., 45., 60. i 90. minutach. W CD stężenie ACTH zwykle zwiększa się o 35–50%, a kortyzolu o co najmniej 20%, czego nie obserwuje się w ektopowym ACTH-zależnym zespole Cushinga [21]. Wyniki te tłumaczy się częstą obecnością receptorów CRH1 na powierzchni komórek kortykotropowych gruczolaków przysadki, choć około 7–14% pacjentów, u których w późniejszym czasie zostaje w badaniu histopatologicznym potwierdzona CD, nie wykazuje żadnej odpowiedzi w teście z CRH [13].

Test hamowania deksametazonem w dużych dawkach (HDDST)

Do niedawna po LDDST wykonywano test hamowania dużymi dawkami deksametazonu (HDDST, *high-dose dexamethasone suppression test*). W teście tym deksametazon w dawce 2 mg podawano w 6-godzinnych odstępach przez 48 godzin, a stężenie kortyzolu oznaczano 6 godzin po podaniu ostatniej dawki. Stwierdzono, że u około 80% pacjentów z CD stężenie kortyzolu spada o 50% w stosunku do wartości wyjściowych, czego nie obserwowano w ektopowym zespole Cushinga

[13]. Jednak w wielu ośrodkach endokrynologicznych, w których istnieje możliwość wykonania cewnikowania zatok skalistych dolnych, zaprzestano wykonywania tego testu, gdyż dostarczał on niewiele dodatkowych informacji diagnostycznych.

Badania obrazowe

Przysadka

Preferowanym badaniem obrazowym w CD jest rezonans magnetyczny przysadki. Badanie bez kontrastu umożliwia wizualizację gruczolaka przysadki u 50% pacjentów, podczas gdy zastosowanie gadolinowego środka kontrastującego zwiększa ten odsetek tylko do 50–60%. W większości przypadków stwierdza się obecność mikrogruczolaka o przeciętnej średnicy 6 mm, który cechuje się hipodensyjnością przed podaniem kontrastu, natomiast po dożylnym podaniu gadolinu w 95% przypadków nie ulega wzmocnieniu kontrastowemu, a w pozostałych 5% przypadków staje się izodensyjny [22, 23]. Dokładność identyfikacji zmian w przysadce może zwiększać obrazowanie dynamiczne z kontrastem. Należy też pamiętać o tym, że u 10% pacjentów poddawanych badaniom obrazowym mózgu z przeróżnych wskazań wykrywa się „incydentalomę” przysadki [24].

Nadnercza

Nie ma potrzeby rutynowego wykonywania badań obrazowych nadnerczy, jeśli wyniki badań biochemicznych wskazują na CD. Z danych literaturowych wynika, że u osób, u których mimo rozpoznania ACTH-zależnego zespołu Cushinga wykonywano tomografię komputerową nadnerczy, u 70% pacjentów z CD i u wszystkich pacjentów z ektopowym zespołem Cushinga stwierdzano obustronny rozrost nadnerczy [25].

Obustronne cewnikowanie zatok skalistych dolnych (BIPSS)

Obustronne cewnikowanie zatok skalistych dolnych (BIPSS, *bilateral inferior petrosal sinus sampling*) to najbardziej dokładne badanie diagnostyczne w rozpoznawaniu CD. Cechuje się ono nawet 97-procentową czułością i 100-procentową swoistością pod warunkiem stosowania stymulacji kortykoliberyną [26]. Odsetek badań zakończonych sukcesem zależy jednak od doświadczenia radiologa i liczby badań wykonywanych w ciągu roku. W ośrodku autorów pracy BIPSS wykonuje się u prawie wszystkich pacjentów z ACTH-zależnym zespołem Cushinga z wyjątkiem chorych z makrogruczolakami przysadki. Prawidłowe zacewnikowanie zatok skalistych dolnych potwierdza się wenograficznie, a jeśli cewnikowanie nie powiedzie się, wówczas próbkę pobiera się z wysoko położonego odcinka żyły szyjnej

wewnętrznej. W ośrodku autorów pracy w celu pobudzenia wydzielania ACTH — aby zwiększyć swoistość badania — stosuje się 100 µg ludzkiej kortykoliberyny podawanej dożylnie; alternatywnie można podać we wstrzyknięciu 10 µg desmopresyny, choć wyniki uzyskane z zastosowaniem desmopresyny są jak na razie oparte na badaniach z udziałem niewielkiej liczby pacjentów. Próbkę krwi w celu oznaczenia stężenia ACTH są pobierane jednocześnie z obu zatok skalistych dolnych i z krwi obwodowej na początku testu, a następnie po 3–5, 8–10 i 12–15 minutach. O biochemicznym potwierdzeniu CD można mówić wówczas, gdy stosunek stężenia ACTH w próbkach z zatok skalistych dolnych do stężenia ACTH w próbce krwi obwodowej pobranej w czasie zero przekracza 2:1 lub stosunek stężenia ACTH w próbkach z zatok skalistych dolnych do stężenia ACTH w krwi obwodowej po pobudzeniu kortykoliberyną przekracza 3:1; w ektopowym ACTH-zależnym zespole Cushinga stosunek ten jest mniejszy od 2:1 (bez względu na zastosowanie stymulacji), a średnia wartość wynosi tu $1,3 \pm 0,1$ [26]. W przebadanej kohorcie chorych z londyńskiego szpitala Św. Bartłomieja większość pacjentów z diagnostycznym stosunkiem stężenia ACTH w próbkach z zatok skalistych dolnych do stężenia ACTH w próbkach krwi obwodowej uzyskiwano dla próbek pobranych po 5 minutach, w związku z czym można wywnioskować, że pobieranie próbki po 12–15 minutach nie jest konieczne.

BIPSS połączone z pobudzeniem wydzielania ACTH — jeśli zakończone jest sukcesem — może być stosowane do przedoperacyjnego stwierdzenia lateralizacji gruczolaka, przy czym diagnostyczny w tym przypadku jest stosunek stężenia ACTH w próbce pobranej z jednej zatoki skalistej dolnej do stężenia ACTH w próbce pobranej z przeciwległej zatoki skalistej dolnej przekraczający 1:1,4 [26, 27], choć niektóre ośrodki uznają to oznaczenie za niewiarygodne. U dorosłych pacjentów zgodność wyniku badania BIPSS z wynikiem zabiegu chirurgicznego wynosi 72–83%, a u dzieci odsetek ten jest nieco wyższy [28].

Leczenie

Celem leczenia w CD jest przywrócenie prawidłowych stężeń kortyzolu w surowicy oraz złagodzenie, a nawet całkowite wyeliminowanie skutków hiperkortyzolemii. Możliwość osiągnięcia tego celu daje leczenie chirurgiczne z dostępu przez zatokę klinową, radioterapia, obustronna adrenalektomia lub leczenie farmakologiczne. W przypadkach choroby Cushinga w przebiegu makrogruczolaka uciskającego skrzyżowanie wzrokowe lub trzeci nerw czaszkowy może istnieć pilna konieczność wykonania odbarczającego zabiegu chirurgicznego z dostępu przez zatokę klinową.

Leczenie chirurgiczne z dostępu przez zatokę klinową

Leczenie chirurgiczne z dostępu przez zatokę klinową uważa się w CD za leczenie pierwszego rzutu. W idealnych warunkach powinno się wykonać mikroadenomektomię. Jeśli jednak podczas zabiegu guz nie jest widoczny, wówczas jedną z opcji może być hemihipofizektomia wsparta wynikami BIPSS i rezonansu magnetycznego. Jeśli w przedoperacyjnych badaniach obrazowych zostanie stwierdzony makrogruczolak z rozrostem nadsiodłowym, wówczas leczenie chirurgiczne nadal jest wskazane, choć może ono nie doprowadzić do wyleczenia.

Pod względem biochemicznym celem leczenia chirurgicznego w CD jest uzyskanie stężenia kortyzolu w surowicy w próbce pobranej o godzinie 9 rano w pierwszym tygodniu po zabiegu (co najmniej 12 godz. po odstawieniu hydrokortyzonu stosowanego w ramach leczenia substytucyjnego) wynoszącego mniej niż 50 nmol/l (1,8 µg/l), choć remisja biochemiczna ze stężeniem kortyzolu w surowicy mieszczącym się w zakresie 50–300 nmol/l (1,8–10,8 µg/l) w 5-punktowym dobowym profilu kortyzolu nadal świadczy o powodzeniu zabiegu. O chorobie przetrwałej mówi się wówczas, gdy stężenie kortyzolu w surowicy przekracza 300 nmol/l [29]. Odsetek remisji w przypadku mikrogruczolaków wynosi 65–90% [29–31], a w przypadku makrogruczolaków tylko 35–60%. Do nawrotu dochodzi najczęściej w pierwszych 2 latach od operacji [32]. U 5–10% pacjentów stwierdza się nawrót po 5 latach od zabiegu, a u 15–20% po 10 latach [3, 33], przy czym do nawrotu może dojść również u pacjentów uznanych za „wyleczonych” na podstawie nawet najsurowszych kryteriów. Najlepszym czynnikiem predykcyjnym długookresowego wyleczenia wydaje się być brak powrotu funkcji osi podwzgórze–przysadka–nadnercza w pierwszych 3 latach po zabiegu [33].

Jeśli hiperkortyzolemia utrzymuje się mimo zabiegu chirurgicznego, wówczas możliwa jest reoperacja, szczególnie w przypadkach, w których za odpowiednią postępowanie uznaje się całkowitą hipofizektomię. W tych przypadkach odsetek remisji jest jednak nieco niższy i wynosi 50–70% w przypadku mikrogruczolaków [34]. W niektórych ośrodkach w przypadku nieuzyskania wyleczenia zabieg operacyjny z dostępu przez zatokę klinową powtarza się już w pierwszym tygodniu po pierwotnym zabiegu, choć postępowanie to jest kontrowersyjne, ponieważ w niektórych przypadkach opisywano opóźnione uzyskiwanie kontroli nad hiperkortyzolemią po pierwszorazowej operacji [35].

Radioterapia

W przypadku przetrwałej lub nawrotowej choroby Cushinga, jeśli istnieją przeciwwskazania do ponow-

nego zabiegu, za leczenie drugiego rzutu uważa się teloradioterapię. Aktualnie stosuje się radioterapię stereotaktyczną dawkowaną w sposób konwencjonalny w 25–20 frakcjach do dawki całkowitej 45–50 Gy albo radiochirurgię z zastosowaniem silnie skupionej wiązki w pojedynczej dawce 18–24 Gy. W przypadku stosowania radiochirurgii gruczolak przysadki musi być oddalony od skrzyżowania wzrokowego o co najmniej 5 mm, w celu zminimalizowania ryzyka jego uszkodzenia [36]. Niedoczynność przysadki stwierdza się u 20–40% pacjentów w okresie ponad 10 lat po radioterapii, a neuropatię nerwu wzrokowego u 0–4% [37].

Choć za pomocą radioterapii można uzyskać skuteczną kontrolę hiperkortyzolemii, to często pierwsze zmiany świadczące o jej skuteczności pojawiają się ze znacznym opóźnieniem. W związku z tym w międzyczasie konieczne jest stosowanie farmakoterapii. Kontrolę nad wzrostem nowotworu stwierdza się u 93–100% pacjentów 8 lat po konwencjonalnej radioterapii frakcjonowanej, a remisję biochemiczną — w 46–74% przypadków [38]. W opublikowanym piśmiennictwie brak prac bezpośrednio porównujących wyniki konwencjonalnej radioterapii z wynikami radiochirurgii stereotaktycznej z zastosowaniem „noża gamma”. W przypadku radiochirurgii opisuje się uzyskanie kontroli biochemicznej w CD u 42–54% pacjentów w ciągu 45–55 miesięcy od zastosowania tej metody, przy czym początek remisji opisywany jest po 13–22 miesiącach [39]. Pierwsze cechy świadczące w wyrównaniu hiperkortyzolemii pojawiają się szybciej u dzieci, często w czasie krótszym od 12 miesięcy.

Obustronna adrenalektomia

Obustronna adrenalektomia nadal jest wartościową opcją leczenia ciężkich postaci CD u pacjentów z ostrymi objawami, kiedy hiperkortyzolemia musi być wyrównana natychmiast, a pacjent nie toleruje leczenia farmakologicznego. Obustronną adrenalektomię zaleca się również w przypadkach, w których leczenie chirurgiczne z dostępu przez zatokę klinową, radioterapia i farmakoterapia nie doprowadziły do opanowania objawów CD. Obustronna adrenalektomia może być leczeniem z wyboru po nieudanej operacji przysadki u kobiet, które pragną zachowania płodności i nie chcą ryzykować niedoboru gonadotropin wskutek radioterapii [29]. W idealnych warunkach zabieg ten powinien zostać wykonany laparoskopowo i wymaga on dożywotniego leczenia substytucyjnego gliko- i mineralokortykoidami.

Obustronna adrenalektomia to radykalna opcja leczenia w przypadku hiperkortyzolemii z wyjątkiem pacjentów z przerzutowym rakiem nadnercza, u których zmniejszenie stężenia kortyzolu w wyniku tego zabiegu jest jedynie przemijające. Zabieg ten nie

prowadzi do obniżenia stężenia ACTH, w związku z czym hiperpigmentacja może się nadal nasilać, a pacjent w ramach nadzoru onkologicznego wymaga — w celu ewentualnego wykrycia zespołu Nelsona — corocznego wykonywania rezonansu magnetycznego przysadki i oznaczania stężenia ACTH. Zespół Nelsona jest wywołany przez autonomiczny rozrost gruczolaka korykotropowego po obustronnej adrenalektomii z powodu CD i stwierdza się go u 30–50% pacjentów. W niektórych ośrodkach stosuje się radioterapię neoadiuwantową, która — jak wykazano — może zapobiegać rozwojowi zespołu Nelsona nawet w 50% przypadków [40, 41]. Jednak autorzy artykułu, wobec dostępności nowoczesnego obrazowania metodą rezonansu magnetycznego, zwykle wolą odkładać radioterapię do momentu, w którym stwierdzą wyraźne cechy progresji guza.

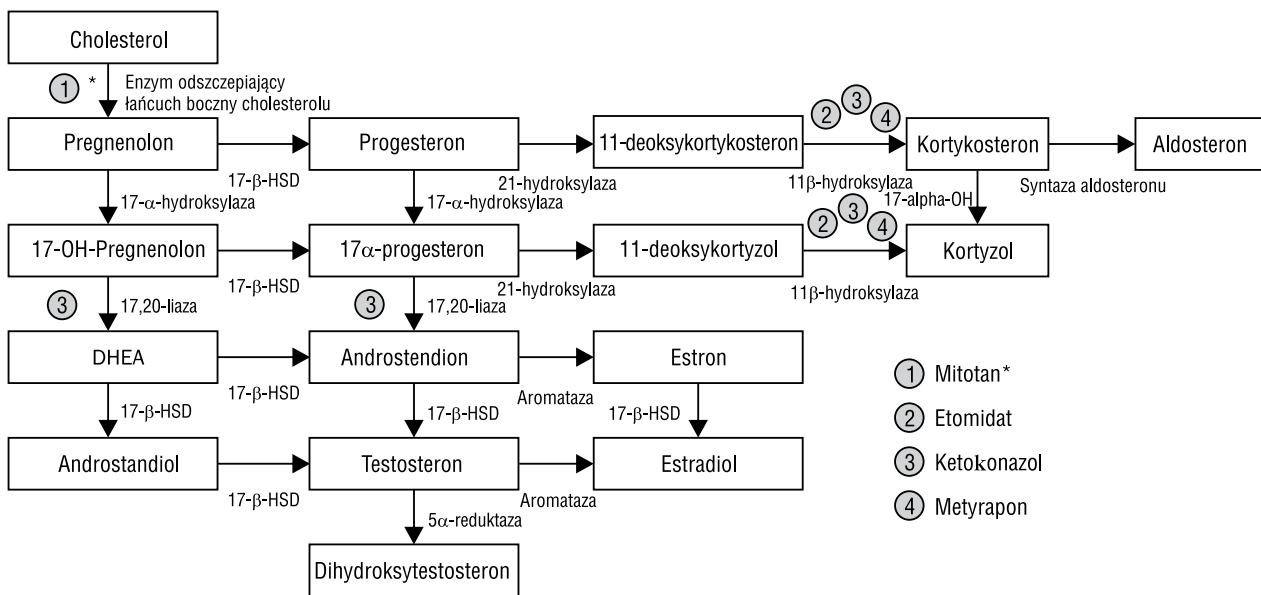
Leczenie farmakologiczne

Leczenie farmakologiczne w CD stosuje się w celu opanowania objawów hiperkortyzolemii w okresie przedoperacyjnym albo w przypadkach, w których oczekuje się na efekty radioterapii. W leczeniu farmakologicznym najczęściej stosuje się inhibitory steroidogenezy nadnerczowej: metyrapon, ketokonazol, mitotan i etomidat. Leki te nadal są najskuteczniejsze. Nie wpływają one na stężenie ACTH ani na wzrost guza, jednak zmniejszają one wytwarzanie kortyzolu i łagodzą takie objawy CD, jak hiperglikemia, nadciśnienie tętnicze i retencja płynów. Jeśli inhibitory steroidogenezy są źle tolerowane lub jeśli u pacjenta występuje łagodna postać CD, wówczas można zastosować leki o działaniu ośrodkowym, takie jak kabergolina i pasyreotyd, choć ich skuteczność nie jest już tak spektakularna. Celem stosowania wszystkich wymienionych wyżej leków jest uzyskanie średniego stężenia kortyzolu w surowicy w zakresie 150–300 nmol/l w 5- lub 3-punktowym profilu dobowym kortyzolu. Innym mechanizmem działania cechuje się mifepryston, który jest antagonistą receptora glikokortykoidowego, jednak doświadczenie ze stosowaniem tego leku jest jak na razie ograniczone.

Metyrapon

Mechanizm działania metyraponu polega na hamowaniu 11 β -hydroksylazy (ryc. 2) i co za tym idzie, wytwarzania kortyzolu i aldosteronu. W efekcie powstaje nadmiar 11-deoksykortyzolu (który może wchodzić w reakcje krzyżowe podczas oznaczania stężenia kortyzolu [42]), nadmiar 11-deoksykortykosteronu i nadmiar androgenów nadnerczowych.

W ośrodku endokrynologicznym autorów niniejszej pracy metyrapon jest lekiem pierwszego rzutu w farmakologicznym leczeniu CD, choć jego dostęp-



Rycina 2. Steroidogeneza w nadnerczach

Figure 2. Adrenal steroidogenesis

ność w niektórych krajach może być ograniczona. Dawka początkowa metyraponu to 250–500 mg trzy razy na dobę doustnie, a dawka maksymalna wynosi 1500 mg cztery razy na dobę. Metyrapon znacznie obniża stężenie kortyzolu po dwóch godzinach, a średnie stężenie kortyzolu poniżej 400 nmol/l zwykle uzyskiwane jest po okresie, którego mediana u większości pacjentów wynosi dwa tygodnie [43]. Większość działań niepożądanych metyraponu (do których zalicza się nudności i wymioty, narastającą hipokaliemię, nadciśnienie tętnicze, obrzęki, hirsutyzm i trądzik) i objawów hiperkortyzolemii nakłada się, w związku z czym długotrwałe jego stosowanie nie jest zalecane u młodych kobiet, u których preferowanym lekiem jest ketokonazol [29].

Ketokonazol

Ketokonazol to lek przeciwgrzybiczy hamujący 11 β -hydroksylazę i 17,20-liazę w szlaku syntezy steroidów (ryc. 2) i zmniejszający w ten sposób wytwarzanie kortyzolu i androgenów. Zalecana dawka początkowa to 200 mg dwa razy na dobę. Dawka ta, jeśli tolerowana, może zostać zwiększona do dawki maksymalnej wynoszącej 400 mg trzy razy na dobę. Pełny efekt leczniczy w zakresie kontroli hiperkortyzolemii ujawnia się w ciągu kilku tygodni, a przy starannym monitorowaniu kortyzolemii rzadko dochodzi do rozwoju niedoczynności kory nadnerczy. Należy pamiętać o tym, że na czas leczenia ketokonazolem należy odstawić inhibitory pompy protonowej, bowiem do wchłaniania ketokonazolu niezbędny jest kwaśny odczyn w żołądku. Długotrwałe leczenie ketokona-

zolem prowadzi do opanowania hiperkortyzolemii u 51,5% pacjentów [44].

Z najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należy wymienić zaburzenia żołądkowo-jelitowe, wysypkę oraz nieprawidłowe wyniki oznaczenia aktywności enzymów wątrobowych (podwyższona aktywność aminotransferaz i GGTP), czemu mogą nie towarzyszyć objawy kliniczne (choć w jednym na 15 000 przypadków może występować ból w prawym górnym kwadrancie brzucha z ostrą niewydolnością wątroby [45]). Podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych, o ile nie przekracza ono 3-krotności górnej granicy normy, nie stanowi przeciwwskazania do stosowania ketokonazolu, jednak w tym przypadku czynność wątroby wymaga uważnego monitorowania [29]. Zwykle wysypka i objawy hepatotoksyczności pojawiają się w pierwszym tygodniu leczenia lub po zwiększeniu dawki [42]. Poza tym mężczyźni mogą skarżyć się na obniżenie libido, zaburzenia wzrodu lub ginekomastię, czyli objawy działania antyandrogennego, w związku z czym może istnieć konieczność kontrolowania porannego stężenia testosteronu.

Mitotan

Mitotan to doustny lek adrenolityczny. Jest on czasem stosowany jako lek trzeciego rzutu w farmakoterapii ciężkich postaci CD, choć większość doświadczeń z jego stosowaniem pochodzi z leczenia raków nie gruczolakoraków nadnerczy wydzielających kortyzol. Zalecana dawka początkowa to 500 mg na noc. Dawkę tę można stopniowo zwiększać do 1000 mg trzy razy na

dobę, jeśli jest ona tolerowana. Początek działania leku jest opóźniony o 4–6 tygodni, a lek ten wykazuje długi okres półtrwania związany z jego kumulacją w tkance tłuszczowej. W związku z tym po odstawieniu mitotanu efekty jego działania utrzymują się jeszcze przez kilka tygodni, a nawet miesięcy [46]. Mitotan powoduje zwiększenie stężenia CBG, w związku z czym oznaczanie stężenia kortyzolu w surowicy nie jest specjalnie przydatne w monitorowaniu leczenia. Należy natomiast kontrolować stężenie mitotanu w surowicy w celu uniknięcia stężeń toksycznych, przy czym mniej lub bardziej pomocne może być oznaczanie stężenia wolnego kortyzolu w moczu. W przypadku stosowania schematu blokująco-substytucyjnego należy pamiętać o tym, że mitotan nasila metabolizm egzogennych steroidów, w związku z czym należy je przepisywać w dawkach około 30% wyższych niż zwykle [47].

Leczenie mitotaniem zwykle ogranicza kilka działań niepożądanych, które prawie zawsze występują przy stosowaniu wyższych dawek. Spośród zgłaszanych działań niepożądanych należy wymienić zaburzenia żołądkowo-jelitowe, jadłowstręt, ataksję, zawroty głowy, zaburzenia czynności wątroby i tarczycy, hiperurykemię i hipercholesterolemię [42, 45].

Etomidat

Etomidat to środek znieczulający będący jedynym preparatem dożylnym dostępnym w leczeniu pacjentów z ostrymi objawami CD, którzy nie są w stanie przyjmować leków doustnie i którzy ze względu na stan ogólny nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego. Etomidat hamuje 11 β - i 18-hydroksylazę oraz 17,20-liazę (ryc. 2). Etomidat umożliwia opanowanie hiperkortyzolemii w ciągu pierwszych 12 godzin leczenia [48] i może wywoływać niedoczynność kory nadnerczy, w związku z czym podczas jego podawania co 4 godziny należy kontrolować stężenie kortyzolu i potasu. Z tego powodu, a także ze względu na swoje działanie sedacyjne, etomidat powinien być generalnie stosowany na oddziale intensywnej terapii. W piśmiennictwie donosi się o stosowaniu dawki początkowej wynoszącej 2 mg/h i taką też dawkę autorzy niniejszego opracowania stosują w swoim ośrodku, obierając za cel uzyskanie stężenia kortyzolu w surowicy w zakresie 500–800 nmol/l u pacjentów ciężko chorych (np. z powodu współistniejącej infekcji), a po jej ustąpieniu 150–300 nmol/l. Czasami w trakcie leczenia może być konieczne równoległe podawanie wlewu hydrokortyzonu z szybkością 0,5–2,0 mg/h [49].

Kabergolina

Agoniści receptora dopaminowego, na przykład bromokryptyna czy kabergolina, wywierają działanie ośrodkowe, ale dane na temat ich skuteczności w CD

są ograniczone. Receptory dopaminergiczne D₂ stwierdza się na komórkach gruczolaków kortykotropowych w 75–83% przypadków [50]. W pracach opisujących pojedyncze przypadki donoszono, że u 1–50% pacjentów z CD leczonych bromokryptyną może dojść do spadku stężenia ACTH i kortyzolu, a u 20% — do zmniejszenia się wymiarów nowotworu. Efekt ten jest jednak słabo wyrażony [51]. Na podstawie analizy niezbyt licznych serii przypadków stwierdzono, że kabergolina w dawkach wynoszących 1–7 mg na tydzień prowadzi do opanowania hiperkortyzolemii u 25–40% pacjentów z CD [50, 52, 53]. Godbout i wsp. w niedawno przeprowadzonym badaniu z udziałem 30 pacjentów stwierdzili, że kabergolina stosowana w średniej dawce wynoszącej 2 mg/tydzień prowadziła do uzyskania kontroli nad stężeniem wolnego kortyzolu w moczu i nad objawami klinicznymi CD u 30% pacjentów z przetrwałą lub nawrotową CD w czasie obserwacji wynoszącym średnio 37 miesięcy [52]. Agoniści receptora dopaminowego są zwykle dobrze tolerowani, a do często występujących działań niepożądanych zalicza się nudności i zawroty głowy. Doniesienia o rozwoju wad zastawkowych serca jako powikłania leczenia kabergoliną w dawkach stosowanych w leczeniu guzów przysadki mózgowej mają charakter kazuistyczny i nie powinny nikogo niepokoić.

Pasyreotyd

Pasyreotyd to nowy analog somatostatyny wykazujący powinowactwo do większości receptorów somatostatynowych: SST1-3 i SST5. Początkowo z lekiem tym wiązano duże nadzieje w leczeniu CD, gdyż w jednym z badań stwierdzono, że 38% komórek gruczolaka kortykotropowego wykazuje ekspresję receptora SST5 [54]. Colao i wsp. opublikowali wyniki badania wielośrodowego III fazy z udziałem 162 pacjentów z chorobą Cushinga, którzy otrzymywali pasyreotyd w dawce 600 μ g albo 900 μ g dwa razy na dobę podskórną. W badaniu tym, po 12 miesiącach stosowania pasyreotydu, stwierdzono normalizację stężenia wolnego kortyzolu w moczu jedynie u 25% pacjentów otrzymujących wyższą dawkę i 13% pacjentów otrzymujących niższą dawkę leku. Stwierdzono też, że na badany lek zareagowali głównie pacjenci z łagodną lub umiarkowaną hiperkortyzolemią [55, 56]. U 73% pacjentów doszło bądź do pojawienia się hiperglikemii *de novo*, bądź do nasilenia obecnej już uprzednio hiperglikemii, mimo obniżającego się stężenia kortyzolu, przy czym 46% pacjentów wymagało zastosowania leków hipoglikemizujących. Łagodne i przemijające podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych odnotowano u 29% pacjentów, biegunkę i nudności u ponad 50% pacjentów, a kamicy żółciową — u 30%.

Mifepryston

Mifepryston to antagonist receptoru progesteronowego i glikokortykoidowego, powszechniej znany jako środek wczesnoporonny. Doświadczenie ze stosowaniem tego leku w CD jest ograniczone, w związku z czym lek ten powinien być brany pod uwagę wyłącznie w leczeniu uzupełniającym. Podczas stosowania tego leku stężenie ACTH i kortyzolu pozostaje podwyższone, w związku z czym monitorowanie opiera się wyłącznie na podstawie oceny klinicznej. Ponieważ duże stężenia kortyzolu oddziałują na receptory mineralokortykoidowe, poważnymi problemami w trakcie leczenia mifeprystonem są nadciśnienie tętnicze, retencja wody i hipokaliemia. Na podstawie wyników badania autorstwa Flesariu i wsp. z udziałem 43 pacjentów z CD leczonych mifeprystonem, w którym wykazano poprawę w zakresie pola powierzchni pod krzywą stężenia glukozy w teście tolerancji glukozy u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym, a także poprawę w zakresie poziomu HbA_{1c} (spadek z 7,4% do 6,2%) u pacjentów z wcześniej rozpoznaną cukrzycą [57] lek ten został zarejestrowany przez Agencję Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) do stosowania w leczeniu hiperglikemii związanej z zespołem Cushinga. Do badania włączono dziesięciu pacjentów z makrogruczolakiem przysadki, przy czym u jednego z nich wykryto powiększenie się rozmiarów guza w kontrolnym badaniu obrazowym sześć miesięcy później.

Obserwacja

Nawet pacjenci z wylezoną chorobą Cushinga wymagają dożywotniej obserwacji kontrolnej, gdyż nawet po 20 latach od zakończonego sukcesem leczenia chirurgicznego notuje się nawroty. W ośrodku autorów pracy pacjenci wyleczeni lub znajdujący się w remisji poddawani są badaniom kontrolnym raz w roku [33].

Wnioski

Choroba Cushinga — choć jest rzadko występującym schorzeniem endokrynologicznym — wiąże się z istotnymi powikłaniami. Powinna być diagnozowana i leczona w specjalistycznym ośrodku endokrynologicznym, w którym możliwe jest wykonywanie odpowiednich badań diagnostycznych i zabiegów. Najlepiej zatem, aby pacjenci z tą chorobą prowadzeni byli przez wielodyscyplinarny zespół złożony między innymi z doświadczonego neurochirurga, neuroradiologa i onkologa. Leczenie CD stawia przed lekarzami duże wyzwania, jednak uzyskanie długo utrzymującej się remisji może znacząco poprawić jakość życia pacjentów i przynieść satysfakcję lekarzowi prowadzącemu.

Piśmiennictwo

1. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB i wsp. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006; 367: 1605–1617.
2. Plotz CM, Knowlton AI, Ragan C. The natural history of Cushing's syndrome. *Am J Med* 1952; 13: 597–614.
3. Swearingen B, Biller BM, Barker FG, 2nd i wsp. Long-term mortality after transphenoidal surgery for Cushing disease. *Ann Intern Med* 1999; 130: 821–824.
4. Lindholm J, Juul S, Jorgensen JO, i wsp. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 117–123.
5. Kennedy L, Atkinson AB, Johnston H i wsp. Serum cortisol concentrations during low dose dexamethasone suppression test to screen for Cushing's syndrome. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289: 1188–1191.
6. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, i wsp. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1526–1540.
7. Putignano P, Kaltsas GA, Satta MA i wsp. The effects of anti-convulsant drugs on adrenal function. *Horm Metab Res* 1998; 30: 389–397.
8. Raff H, Raff JL, Findling JW. Late-night salivary cortisol as a screening test for Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2681–2686.
9. Kahn JP, Rubinow DR, Davis CL i wsp. Salivary cortisol: a practical method for evaluation of adrenal function. *Biol Psychiatry* 1988; 23: 335–349.
10. Poll EM, Kreitschmann-Andermahr I, Langejuergen Y i wsp. Saliva collection method affects predictability of serum cortisol. *Clin Chim Acta* 2007; 382: 15–19.
11. Carroll T, Raff H, Findling JW. Late-night salivary cortisol for the diagnosis of Cushing syndrome: a meta-analysis. *Endocr Pract* 2009; 15: 335–342.
12. Viardot A, Huber P, Puder JJ i wsp. Reproducibility of nighttime salivary cortisol and its use in the diagnosis of hypercortisolism compared with urinary free cortisol and overnight dexamethasone suppression test. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5730–5736.
13. Newell-Price J, Trainer P, Besser M i wsp. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 1998; 19: 647–672.
14. Papanicolaou DA, Yanovski JA, Cutler GB i wsp. A single midnight serum cortisol measurement distinguishes Cushing's syndrome from pseudo-Cushing states. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1163–1167.
15. Putignano P, Bertolini M, Losa M i wsp. Screening for Cushing's syndrome in obese women with and without polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 539–544.
16. Newell-Price J, Jorgensen JO, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Horm Res* 1999; 51 (Suppl. 3): 81–94.
17. Mericq MV, Cutler GB, Jr. High fluid intake increases urine free cortisol excretion in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 682–684.
18. Alexandraki KI, Kaltsas GA, Isidori AM i wsp. The prevalence and characteristic features of cyclicality and variability in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 1011–1018.
19. Newell-Price J, Grossman AB. Differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007; 51: 1199–1206.
20. Isidori AM, Kaltsas GA, Mohammed S i wsp. Discriminatory value of the low-dose dexamethasone suppression test in establishing the diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5299–5306.
21. Newell-Price J, Morris DG, Drake WM i wsp. Optimal response criteria for the human CRH test in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1640–1645.
22. Buchfelder M, Nistor R, Fahlbusch R i wsp. The accuracy of CT and MR evaluation of the sella turcica for detection of adrenocorticotrophic hormone-secreting adenomas in Cushing disease. *AJNR Am J Neuro-radiol* 1993; 14: 1183–1190.
23. Findling JW, Doppman JL. Biochemical and radiologic diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 511–537.
24. Buurman H, Saeger W. Subclinical adenomas in postmortem pituitaries: classification and correlations to clinical data. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 753–758.
25. Sahdev A, Reznick RH, Evanson J i wsp. Imaging in Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007; 51: 1319–1328.
26. Kaltsas GA, Giannulis MG, Newell-Price JD i wsp. A critical analysis of the value of simultaneous inferior petrosal sinus sampling in Cushing's disease and the occult ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 487–492.
27. Oldfield EH, Chrousos GP, Schulte HM i wsp. Preoperative lateralization of ACTH-secreting pituitary microadenomas by bilateral and simultaneous inferior petrosal venous sinus sampling. *N Engl J Med* 1985; 312: 100–103.

28. Lienhardt A, Grossman AB, Dacie JE i wsp. Relative contributions of inferior petrosal sinus sampling and pituitary imaging in the investigation of children and adolescents with ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5711–5714.
29. Biller BM, Grossman AB, Stewart PM i wsp. Treatment of adrenocorticotropic- dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2454–2462.
30. Hassan-Smith ZK, Sherlock M, Reulen RC i wsp. Outcome of Cushing's disease following transsphenoidal surgery in a single center over 20 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1194–1201.
31. Hofmann BM, Fahlbusch R. Treatment of Cushing's disease: a retrospective clinical study of the latest 100 cases. *Front Horm Res* 2006; 34: 158–184.
32. Storr HL, Alexandraki KI, Martin L i wsp. Comparisons in the epidemiology, diagnostic features and cure rate by transsphenoidal surgery between paediatric and adult-onset Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 667–674.
33. Alexandraki KI, Kaltsas G, Isidori AM i wsp. Long-Term Remission and Recurrence Rates in Cushing's Disease: Predictive Factors in a Single-Centre Study. *Eur J Endocrinol* 2013; 168: 639–648.
34. Hofmann BM, Hlavac M, Kreutzer J i wsp. Surgical treatment of recurrent Cushing's disease. *Neurosurgery* 2006; 58: 1108–1118.
35. Valassi E, Biller BM, Swearingen B i wsp. Delayed remission after transsphenoidal surgery in patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 601–610.
36. Leber KA, Bergloff J, Pendl G. Dose-response tolerance of the visual pathways and cranial nerves of the cavernous sinus to stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg* 1998; 88: 43–50.
37. Minniti G, Brada M. Radiotherapy and radiosurgery for Cushing's disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007; 51: 1373–1380.
38. Minniti G, Osti M, Jaffrain-Rea ML i wsp. Long-term follow-up results of postoperative radiation therapy for Cushing's disease. *J Neurooncol* 2007; 84: 79–84.
39. Castinetti E, Nagai M, Dufour H i wsp. Gamma knife radiosurgery is a successful adjunctive treatment in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 91–98.
40. Jenkins PJ, Trainer PJ, Plowman PN i wsp. The long-term outcome after adrenalectomy and prophylactic pituitary radiotherapy in adrenocorticotropic- dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 165–171.
41. Gil-Cardenas A, Herrera MF, Diaz-Polanco A i wsp. Nelson's syndrome after bilateral adrenalectomy for Cushing's disease. *Surgery* 2007; 141: 147–151.
42. Dang CN, Trainer P. Pharmacological management of Cushing's syndrome: an update. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007; 51: 1339–1348.
43. Verhelst JA, Trainer PJ, Howlett TA i wsp. Short and long-term responses to metyrapone in the medical management of 91 patients with Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 35: 169–178.
44. Castinetti E, Morange I, Jaquet P i wsp. Ketoconazole revisited: a preoperative or postoperative treatment in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 91–99.
45. Praw SS, Heaney AP. Medical treatment of Cushing's disease: Overview and recent findings. *Int J Gen Med* 2009; 2: 209–217.
46. Luton JP, Cerdas S, Billaud L i wsp. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *N Engl J Med* 1990; 322: 1195–1201.
47. Hague RV, May W, Cullen DR. Hepatic microsomal enzyme induction and adrenal crisis due to o,p'-DDD therapy for metastatic adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 31: 51–57.
48. Schulte HM, Benker G, Reinwein D i wsp. Infusion of low dose etomidate: correction of hypercortisolemia in patients with Cushing's syndrome and dose-response relationship in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1426–1430.
49. Preda VA, Sen J, Karavitaki N i wsp. Etomidate in the Management of Hypercortisolaemia in Cushing's Syndrome. *Eur J Endocrinol* 2012; 167: 137–143.
50. Pivonello R, Ferone D, de Herder WW i wsp. Dopamine receptor expression and function in corticotroph pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2452–2462.
51. Boscaro M, Benato M, Mantero F. Effect of bromocriptine in pituitary-dependent Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983; 19: 485–491.
52. Godbout A, Manavela M, Danilowicz K i wsp. Cabergoline monotherapy in the long-term treatment of Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2010; 163: 709–716.
53. Vilar L, Naves LA, Azevedo MF i wsp. Effectiveness of cabergoline in monotherapy and combined with ketoconazole in the management of Cushing's disease. *Pituitary* 2010; 13: 123–129.
54. Day R, Dong W, Panetta R i wsp. Expression of mRNA for somatostatin receptor (sstr) types 2 and 5 in individual rat pituitary cells. A double labeling in situ hybridization analysis. *Endocrinology* 1995; 136: 5232–5235.
55. Boscaro M, Ludlam WH, Atkinson B i wsp. Treatment of pituitary-dependent Cushing's disease with the multireceptor ligand somatostatin analog pasireotide (SOM230): a multicenter, phase II trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 115–122.
56. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J i wsp. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 914–924.
57. Fleseriu M, Biller BM, Findling JW i wsp. Mifepristone, a Glucocorticoid Receptor Antagonist, Produces Clinical and Metabolic Benefits in Patients with Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2039–2049.