

Kušingov sindrom

Sadržaj:

UVOD	1
Nadbubrežna žlijezda i hormoni	2
Prekomjerno lučenje kortizola (Kušingov sindrom)	2
Etiologija	2
ACTH zavisni:	2
ACTH nezavisni:	2
Klinička slika i simptomi	2
Dijagnoza	3
Terapija	4
Zaključak	4
Prilozi	5
Literatura	8

UVOD

Endokrini sistem usklađuje djelatnost različitih organa putem hormona, koje u krv otpuštaju žlijezde s unutrašnjim lučenjem (tj. bez izvodnih kanala). Hormoni iz krvi utiču na funkcije ciljnih tkiva. Hormoni mogu biti peptidi različitih veličina, steroidi (derivati holesterola) ili derivati aminokiselina [1]. Prema topljivosti, hormoni se dijele na hidrofilne (većina je proteinske strukture) i hidrofobne (uključuju steroidne i tireoidne hormone). Razlika između njih je što se hidrofilni hormoni otapaju u krvi, a lipofilni budući da nisu rastvorljivi u vodi, ne tope se u krvi, već se vežu na plazmatske proteine u krvi. Razlika je i u mehanizmu lipofilni hormoni prolaze kroz membranu i vežu se za receptore u unutrašnjosti ciljne ćelije, a hidrofilni hormoni ne mogu proći kroz membranu pa se receptori za njih nalaze na površini spoljašnje membrane. Hidrofilni hormoni uključuju aktivaciju sekundarnog glasnika unutar ciljne ćelije (cAMP) koja direktno dovodi do aktivnosti intracelularnih proteina da bi se ostvario željeni učinak. S druge strane, lipofilni hormoni aktiviraju specifične gene u ciljnoj ćeliji kako bi došlo do stvaranja novih intracelularnih proteina koji potiču specifične ćelijske funkcije [2].

Holesterol iz hrane i onaj koji potiče iz endogene sinteze supstrat je za stvaranje steroidnih hormona nadbubrežne žlijezde. Tri glavna puta biosinteze vode stvaranju glukokortikoida (kortizola), mineralokortikoida (aldosterona) i adrenalnih (dehidroepiandrosterona). [3]

Kušingov sindrom je rijedak poremećaj koji nastaje kao rezultat dugotrajne izloženosti povišenim koncentracijama bilo endogenih ili egzogenih glukokortikoida [4,5]. Češće se javlja kod žena, u odnosu 3:1. Vrhunac javljanja je u trećoj i četvrtoj deceniji života [6]. Izuzetno rijetko se javlja kod djece, a kad se pojavi, zapažena je dominacija kod muške djece [7].

Nadbubrežna žlijezda i hormoni

Nadbubrežne žlijezde se sastoje iz kore i srži. Kora stvara glukokortikoide prvenstveno kortizol, mineralokortikoide (aldosteron) i androgene (dehidroepiandrosteron i androstendion). Kortizol reguliše metabolizam ugljenih hidrata, masti i minerala, djeluje kao „stres hormon“ koji se u stanju fizičkog i psihičkog stresa pojačanim lučenjem prilagođava organizam. Najviše se luči u jutarnjim časovima, a najmanje uveče [8].

Prekomjerno lučenje kortizola (Kušingov sindrom)

Etiologija

Najčešći uzrok Kušingove bolesti je primjena glukokortikoidne terapije (egzogena ili jatrogena forma bolesti). Endogena forma bolesti se dijeli na ACTH zavisni i ACTH nezavisni oblik bolesti.

ACTH zavisni:

- Adenom hipofize (Kušingova bolest) izaziva bilateralnu hiperplaziju kore nadbubrega zbog povećanje produkcije ACTH
- Ektopična ACTH sekrecija- može biti funkcionalna karakteristika karcinoma pluća, tumora pankreasa, medularnog karcinoma štitaste žlijezde

ACTH nezavisni:

- Adrenalna neoplazma podrazumijeva autonomnu sekreciju malignog ili benignog tumora kore nadbubrega
- Nodularna adrenalna hiperplazija [3]

Klinička slika i simptomi

Klinička prezentacija Kušingovog sindroma je raznovrsna. Iako se dijagnoza lako postavlja u klinički jasnim slučajevima, postaviti sumnju na ovu bolest je relativno

teško u slučaju blagog hiperkortizolizma, pogotovo jer nijedan znak ni simptom nije specifičan. [4]

Karakteristični klinički znakovi: povećana tjelesna težina s centripetalnom distribucijom masnog tkiva (nakupljanje masnog tkiva u području lica-okruglo, rumeno nalik na pun mjesec, supraklavikularne regije i zadnjeg dijela vrata- engl. buffalo hump), znakovi manjka proteina poput tanke kože, crvenih do ljubastih strija na području abdomena, bokova i pazušne regije, usporeno zarastanje rana . Prisutna je osteopenija, koja se može razviti do osteoporoze, povišen krvni pritisak i intolerancija glukoze. Kod djece javlja se zaostajanje u rastu, a kod žena poremećaj menstrualnog ciklusa u vidu oligomenoreje i amenoreje. Psihijatrijski poremećaji ispoljavaju se najčešće kao depresija, anksioznost, poremećaj spavanja. [6,8]

Dijagnoza

Karakteristični simptomi brzo ukazuju na dijagnozu, a za potvrdu su potrebne dalje pretrage.

Mjeri se slobodan kortizol u mokraći [UFC od engl. urinary free cortisol]

- normalno 55,2–276 nmol/24 h (20–100 µg/24 h)]
- UFC >331 nmol/L (>120 µg) kod svih bolesnika s Kušingovim sindromom
- UFC 276–414 nmol/24 h (100–150 µg/24 h) kod osoba sa policističnim jajnicima i koje su u depresiji ali nemaju Kušingov sindrom.

Kod blago povišenih vrijednosti potrebna je dalja pretraga. Koristi se deksametazonski test: daje se 1, 1,5 ili 2 mg deksametazona per os u 11 ili 12 h navečer, a drugo jutro se u 8 ili 9 h određuje kortizol u plazmi. Kod većine endokrino zdravih osoba tako se jutarnje vrijednosti kortizola snižavaju na ≤ 50 nmol/L ($\leq 1,8$ µg/ml), dok bolesnici sa Kušingovim sindromom skoro po pravilu imaju znatno više vrijednosti. Još specifičniji, ali jednako osjetljiv test predstavlja davanje 0,5 mg deksametazona per os svako 6 h kroz 2 dana [8].

Terapija

Transfenoidna operacija je prva linija terapije Kušingove bolesti. U slučaju neuspjeha prve operacije, vrši se ponovna operacija, propisuje medikamentna terapija, radioterapija ili bilateralna adrenalektomija [6,9,10].

Uspješnost operacije je 50-70%, ali je povezana sa povećanim rizikom od dijabetes inspidusa, curenjem cerebrospinalnog likvora [13]. Medikamentna terapija dovodi do smanjene sinteze i sekrecije kortizola (mitotan, ketokonazol, metirapon), blokade glukokortikoidnih receptora (mifepriston) i inhibicije sekrecije ACTH-a (kabergolin, pasireotid). Primjenjuje se u slučaju postojanja kontraindikacija ili odbijanja operacije, dok se čeka učinak radioterapije i u rijetkom slučaju karcinoma hipofize [6,9,10,11].

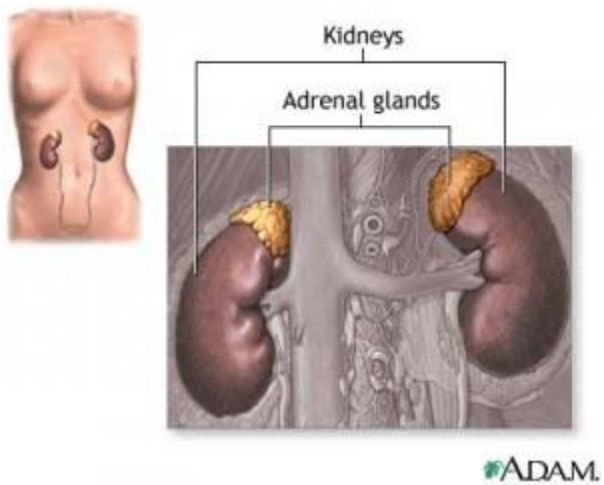
Radioterapija dovodi do kontrole povećanog lučenja kortizola kod 50-60% pacijenata toko 3-5 godina, ali i do panhipopituitarizma kod više od 80% pacijenata. Bilateralna adrenalektomija se provodi kod teškog hiperkorizolizma kad je potrebna brza terapija što rezultira potrebom za doživotnom nadoknadom glukokortikoida i mineralokortikoida. Prisutan je i rizik za nastanak Nelsonovog sindroma, koji označava progresiju kortikotropnog tumora [6, 9].

Zaključak

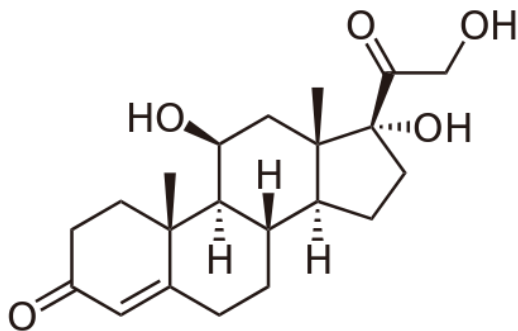
Kortizol je antagonist insulina i suprotstavljajući se njegovom djelovanju stimulira glikoneogenezu, smanjuje iskorišćavanje glukoze u ćelijama i time podstiče razvoj hiperglikemije. Pored uloge u metabolizmu ugljenih hidrata, ima ulogu i u metabolizmu proteina i masti. Smanjuje nivo proteina u ćeliji zbog čega dolazi do njenog oštećenja usled povećanog stvaranja antitijela. Dovodi do mobilizacije masnih kiselina iz masnog tkiva, više masnih kiselina je u krvi i dolazi do razvoja ateroskleroze. Usled povećanog lučenja kortizola kod Kušingovog sindroma javljaju se poremećaji u metabolizmima koje se mogu manifestovati dijabetesom, infekcijama, pojava infarkta miokarda. Zbog složenog djelovanja kortizola na nivou organizma neophodno je pristupiti terapiji u vidu različitih medikamenata (mitotan, ketokonazol, metirapon) dok različiti tretmani i operacije mogu dovesti do daljih komplikacija koje vode prema mortalitetu i morbiditetu.

Prilozi

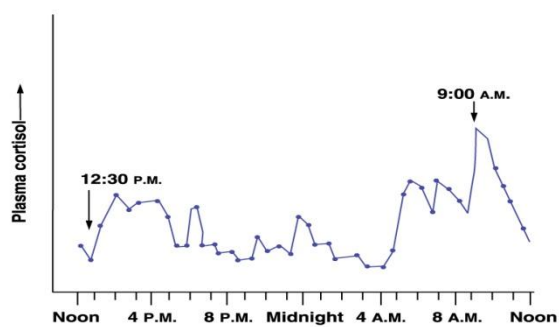
Prilog 1: Lokacija i izgled nadbubrežne žlijezde



Prilog 2: Struktura kortizola



Prilog 3: Šematski prikaz kada se najviše luči



Prilog 4: klinički znaci



Prilog 5: dijagnostičke pretrage kod Kušingove bolesti

STANJE	Kortizol u serumu, 9h ujutro	Kortizol u slini ili serumu u ponoć	Slobodni kortizol u mokraći	Pokušaj sa niskom dozom deksametazona	Visoka doza deksametazona	CRH
Normalno	N	N	N*	S	S	N
Cushingova bolest	N ili ↑	↑	↑	NS	S	N ili ↑
Ektopični ACTH	N ili ↑	↑	↑	NS	NS	Ravno
Adrenalni tumor	N ili ↑	↑	↑	NS	NS	Ravno

*Može biti povišen u nekim drugim stanjima

N = normalno; S = suprimirano; NS = nesuprimirano; Ravno = neznan porast ACTH ili kortizola

Literatura

1. <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/endokrinologija/osnove-endokrinologije>
2. Sherwood, L. (2010). Human Physiology: From Cells to Systems, 7. Cengage Learning
3. Stevan Ilić, Slobodan Antić (2009) Interna medicina; 330-332
4. Sharma ST, Nieman LK. (2011) Cushing's Syndrome: All variants, detection and treatment. Endocrinol Metab Clin North Am; 40(2): 379-391
5. Adler GK. (2014) Cushing's Syndrome <https://emedicine.medscape.com/>
6. Castinetti F, Morange I, ConteGDevolx B, Brue T. (2012) Cushing's disease. Orphanet Journal of Rare Disease; 7: 41
7. Storr HL, Alexandraki KI, Martin L, Isidori AM, Kaltsas G, Monson JP, et al. Comparisons in the epidemiology, diagnostic features and cure rate by transsphenoidal therapy between paediatric and adult Cushing's disease. Eur J Endocrinol. 2011;164:667–674
8. <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/endokrinologija/bolesti-nadbubreznih-zlijezda/cushingov-sindrom>
9. Mancini T, Porcelli T, Giustina A. (2010) Treatment of Cushing's disease: overview and recent findings. Therapeutics and clinical risk management; 6: 505-516
10. Biller BMK, Grossman AB, Stewart AM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, Buchfelder M, Colao A, Hermus AR, Hofland LJ, Klibanski A, Lacroix A, Lindsay JR, Newell-Price J, Nieman LK, Petersenn S, Sonino N, Stalla GK, Swearingen BK, Vance ML, Wass JAH, Boscaro M. (2008) Treatment of Adrenocorticotropin-Dependent Cushing's Syndrome: A Consensus Statement. J Clin Endocrinol Metab; 93(7): 2454–2462.
11. Tritos NA (2012) Advances in Medical Therapies for Cushing's Syndrome. Discov Med; 13(69): 171-179
<http://thepainsource.com/history-of-corticosteroids-gluocorticoids/>
<http://saynototopicalsteroids.com/cortisol-effects-on-skin/>

https://www.researchgate.net/figure/230835669_fig2_a-Patient%27s-facial-appearance-3-months-after-therapy-with-inhaled-fluticasone

<http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Cushingoid+facies>