


e-ISSN: 2345-0592	<b>Medical Sciences</b>	
<b>Online issue</b>		
Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Official website: <a href="http://www.medicisciences.com">www.medicisciences.com</a>	

## Cushing's Syndrome Etiology, Clinical symptoms, Diagnostics and Treatment

Karolina Krikščiūnaitė<sup>1</sup>, Viktorija Mačiulytė<sup>1</sup>, Natalija Markevičiūtė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Liethuanina University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

### Abstract

Cushing's syndrome is a severe condition caused by a long – term increased concentration of cortisol in the blood flow and which causes a variety of concomitant diseases. Effective treatment is necessary in order to diminish mortality, risk of comorbidity complications and improve a long-term quality of life. The most effective first – line treatment on purpose to reduce the concentration of cortisol in blood flow is surgery of the causal infringement. Additional treatment for the symptoms of comorbidities is usually needed during the active stage of the disease and for the persistent comorbidities as well. Second – line treatment involves various agents of pharmacotherapy, bilateral adrenalectomy and radiotherapy. We will review causality, diagnostics and treatment of Cushing's syndrome in the article.

**Aim:** analyze and evaluate the latest information involving Cushing's syndrome: causes, diagnostics and methods of treatment.

**Methods:** information for this literature review was collected using keywords related to Cushing's syndrome and its comorbidities in "PubMed" database.

**Conclusions:** Cushing's syndrome involves many systems and significantly reduces patient's quality of life. Diagnosis and treatment of the syndrome is a multi – step process which can take a long time because of its difficult differentiation, patient's late visit to endocrinologist and often contradictory laboratory findings. This can worsen patient's condition as late diagnosis leads to late symptomatic or etiological treatment.

**Keywords:** Cushing, syndrome.

## Kušingo sindromas: etiologija, klinika, diagnostika ir gydymas

Karolina Krikščiūnaitė<sup>1</sup>, Viktorija Mačiulytė<sup>1</sup>, Natalija Markevičiūtė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas

### Santrauka

Kušingo sindromas - tai būklė, sąlygojama ilgalaikio kortizolio koncentracijos kraujyje padidėjimo, sukiantis daugybinius gretutinius susirgimus. Veiksmingas gydymas yra būtinas norint sumažinti mirtingumą, gretutinių ligų komplikacijų riziką ir pagerinti ilgalaikę gyvenimo kokybę. Priežastinio pažeidimo chirurginė operacija dažniausiai yra pirmos eilės veiksmingiausias gydymas, siekiant normalizuoti kortizolio koncentraciją kraujyje. Papildomas simptominis gretutinių ligų gydymas dažnai yra būtinas tiek esant aktyviajai ligos fazei, tiek ir esant nuolatinėms gretutinėms ligoms. Antrosios eilės gydymas apima įvairius farmakologinius gydymo būdus, dvišalę adrenalektomiją ir navikų radioterapiją. Šiame straipsnyje apžvelgsime Kušingo sindromo priežastinius veiksnius, gydymo taktikas bei diagnostikos ypatumus.

**Tikslas:** įvertinti ir išanalizuoti naujausią informaciją susijusią su Kušingo sindromu: priežastis, diagnostikos principus, gydymo ypatumus.

**Metodai:** literatūros apžvalgai informacija buvo renkama pasitelkus "PubMed" duomenų bazę. Šiam tikslui buvo naudojami raktiniai žodžiai susiję su Kušingo sindromu bei jo gretutinėmis ligomis.

**Išvados:** Kušingo sindromas - daugelį sistemų apimanti ir reikšmingai paciento gyvenimo kokybę mažinanti liga. Šio sindromo diagnozavimas ir gydymas yra daugiapakopis procesas, kuris dėl sudėtingos diferencinės diagnostikos, nesavalaikio patekimo pas gydytoją endokrinologą ir dažnai prieštaringų tyrimų rezultatų ilgai užtrunka ir gali pabloginti paciento išėitis dėl laikų nepaskirto simptominio ar etiologinio gydymo.

**Raktiniai žodžiai:** Kušingas, sindromas.

## **Ižanga**

Kušingo sindromas – tai reta lėtinė liga, išsivystanti dėl lėtinio padidėjusio kortizolio kiekio kraujyje. Dažniausiai padidėjęs kortizolio kiekis kraujyje cirkuliuoja dėl egzogeninių gliukokortikoidų, į organizmą patenkančių juos skiriant dėl sutrikimų, tokių kaip astma, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, reumatoidiniai susirgimai [1]. Nors šis sindromas priskiriamas retoms ligoms, vis daugiau atliktų tyrimų rodo didesnę susirgimų dažnį tarp tam tikrų rizikos grupių, tokių kaip pacientai, sergantys antro tipo cukriniu diabetu, pirmine arterine hipertenzija ir osteoporozė [2]. Kušingo sindromas mažina gyvenimo kokybę, kuri apima fizinius, psichologinius ir socialinius individo gyvenimo aspektus, taip pat didina sergamumą ir mirtingumą [2,3]. Šiame straipsnyje apžvelgsime Kušingo sindromo priežastinius veiksnius, diagnostikos ypatumus bei gydymo taktikas.

## **Epidemiologija**

Kušingo sindromo diagnozė, dėl daugeliui būklių būdingų simptomų, yra nustatoma sunkiai ir retai, o tyrimai, siekinatys nustatyti sindromo paplitimą, dažniausiai apima gana mažą imtį, tad sergamumas yra mažas [4,5]. Jungtinėse Amerikos Valstijose 2007 – 2010 metais vykdyta studija, siekinati parodyti Kušingo sindromo sergamumą, padarė išvadas, kad naujų atveju per metus skaičius gali siekti nuo 39,5 iki 49 atveju milijonui gyventojų. Tyrimas taip pat žiūrėjo į atvejų pasiskirstymą tarp amžiaus grupių: daugiausia naujų atvejų nustatyta 35 – 44 metų amžiaus grupėje (51,8 atvejo milijonui gyventojų 2010m.), mažiausiai – jaunesnimes nei 17 metų amžiaus pacientams (12,9 atveju milijonui gyventojų). Ta pati studija parodė, kad sindromas dažniau nustatomas moterims nei vyrams (61,5 atvejo milijonui moterų gretinant su 15,6 atvejo milijonui vyrų 2010 metais), tačiau vyrams ir moterims sindromas dažniau nustatomas skirtingose amžiaus grupėse. Didžiausias atvejų skaičius milijonui gyventojų (82,2) tarp moterų nustatytas 35 – 44 metų amžiaus grupėje, kai vyrų sergamumas kyla jiems esant vyresniems – 55 – 64 metų amžiaus grupėje (26,1 atvejis milijonui

gyventojų) [6]. Endogeninių veiksnių sukeltas Kušingo sindromas nustatomas rečiausiai, 0,7 – 2,4 atveju milijonui gyventojų per metus. Pastebėta, jog tobulėjant radiologinei diagnostikai ir dažniau taikant kompiuterinės tomografijos ar magnetinio rezonanso tyrimus, padaugėjo atsitiktinai randamų antinksčių auglių. Tokių incidentalomų radimas padidėjo nuo 0,2 % iki 7%, šios grupės pacientai, kuriems pasireiškia lengvos formos arba subkliniškas Kušingo sindromas sudaro iki 10% [7].

## **Rizikos veiksniai**

Kaip parodė epidemiologinės studijos, moterims Kušingo sindromas pasireiškia dažniau, nei vyrams (61,5 atvejo milijonui moterų gretinant su 15,6 atvejo milijonui vyrų 2010 metais) [6]. Kušingo sindromas dažniausiai pasireiškia dėl egzogeninių veiksnių, kai pacientui skiriami geriamieji ar leidžiamieji gliukokortikoidai, sergant lėtinėmis ligomis, tad pacientai, sergantys astma, LOPL, reumatoidinėmis ligomis ir gaunantys tokius preparatus, gali būti priskiriami rizikos grupei [2]. Pastebėta, kad vis daugiau Kušingo sindromo atvejų fiksuojama pacientams, turintiems gliukozės metabolizmo sutrikimą, sergantiems antro tipo cukriniu diabetu bei pirmine arterine hipertenzija, osteoporozė, tad šios ligos taip pat turėtų būti priskiriamos rizikos veiksniams.

## **Simptomai**

Klinikinė Kušingo sindromo išraiška priklauso nuo didesnio nei normaliai kortizolio kiekio, cirkuliuojančio kraujyje ir kiek laiko pacientas gyvena su hiperkortizmu [8]. Simptomai apima daugelį sistemų, dažniausiai pasireiškia svorio didėjimas, raumenų silpnumas, veido raudonis, strijos, hipertenzija ir gliukozės tolerancijos sutrikimas, moterims sutrinka menstruacijų ciklas. Iš rečiau pasireiškiančių simptomų svarbu paminėti osteopeniją, hiperlipidemiją, taip pat gali pasireikšti neuropsichiatriniai sutrikimai (1 lentelė) [7]. Esant dideliems kortizolio kiekiams ir stipriai išreikštam sindromui pacientai dažniausiai skundžiasi raumenų silpnumu, stebimas padidėjęs riebalų kiekis pilvo ir veido srityse, rausvos

strijos. Tačiau esant lengvesnei ar ciklinei ligos eigai, simptomai gali būti ne tokie žymūs, be to, ne visiems pacientams pasireiškia visi simptomai [8, 9]. Taip pat svarbu atkreipti dėmesį, kad kai kurie simptomai, būdingi ir Kušingo sindromui, ir kitiems sutrikimams, tokiems kaip cukrinis diabetas ar nutukimas, kas apsunkina ligos diagnozę [10]. Pastebėta, kad simptomai sunkėja ir progresuoja, o hipertenzija, pasireiškianti iki 85% pacientų, dažnėja didėjant pacientų amžiui [8, 7, 11].

Simptomas	Dažnis, %
<i>Bendrieji simptomai</i>	
Nutukimas ir svorio didėjimas	70 – 90
Suapvalėjęs veidas (mėnulio veidas)	81 – 90
Supraklavikulinės ir dorsocervikalinės riebalų masės (bizono kupra)	
<i>Oda</i>	50
Hirsutizmas/alopecija	75
Veido raudonis	70 – 90
Strijos	44 – 50
Aknė	20 – 35
Lengvai atsirandančios mėlynės	35 – 65
<i>Gonados</i>	
Nereguliarus menstruacijų ciklas	70 – 80
Sumažėjęs libido	24 – 80
<i>Neuropsichiatrija</i>	70 – 85
Emocinis nestabilumas/depresija	
Psichozė/manija	
Kognityvinių funkcijų sutrikimas/trumpalaikis atminties sutrikimas	
<i>Muskuloskeletinė sistema</i>	
Raumenų silpnumas/atrofija	60 – 82
Osteopenija ir kaulų lūžiai	40 – 70
Sumažėjęs augimas vaikams	70 – 80
<i>Metaboliniai sutrikimai</i>	
Hipertenzija	70 – 85
Sutrikusi gliukozės tolerancija	45 – 70
Hiperlipidemija	70
Kepenų steatozė	20
Nefrolitiazė	21 – 50

Lentelė 1. Simptomai, pasireiškiantys pacientams su Kušingo sindromu [7]

## Etiologija ir patogenezė

Kušingo sindromas pagal kilmę yra skirstomas į egzogeninį, endogeninį ir pseudo-Kušingo sindromą.

Egzogeninis Kušingo sindromas, kitaip vadinamas jatrogeniniu, atsiranda dėl ilgalaikio gliukokortikoidų vartojimo. Gliukokortikoidai mažina uždegimą ir imuninį atsaką, ir šiuolaikinėje klinikinėje praktikoje vartojami alerginėms, reumatologinėms, dermatologinėms, kraujagyslių ir kitoms sisteminėms ligoms gydyti [12]. Ilgai vartojant gliukokortikoidus, slopinama pogumburio-hipofizės-antinksčių (PHA) ašis, mažėja adrenokortikotropinio hormono (AKTH) sekrecija ir ilgaiui atrofuoja antinksčių žievė ir išsivysto antrinis antinksčių nepakankamumas. PHA ašies slopinimo laispmis ir šalutinio poveikio pasireiškimas priklauso nuo gliukokortikoidų dozės, vartojimo būdo, dažnumo ir trukmės. Vartojant sisteminius gliukokortikoidus, šalutiniai poveikiai pasireiškia dažniau, lyginant su vietišku vartojimu [12,13].

Endogeninis Kušingo sindromas skirstomas į dvi pagrindines formas: nuo AKTH priklausomą, kuomet dėl įvairių patologijų padidėja AKTH sekrecija ir antinksčiai gamina daugiau kortizolio, ir nepriklausomą, kuomet kortizolio sekrecija padidėja dėl pirminės antinksčių patologijos. Nuo AKTH priklausomas Kušingo sindromas sudaro apie 80 proc. endogeninio Kušingo sindromo atvejų [14]. Apie 65-70 proc. atvejų sudaro hipofizės navikai, apie 10-15 proc. atsiranda dėl karcinoidų, smulkių ląstelių plaučių karcinomos, kasos adenokarcinomos sąlygotos ektochinės AKTH sekrecijos, mažiau nei 1 proc. atvejų sukelia neuroendokrinių navikų sąlygota ektochinė kortikotropiną atpalaiduojančio hormono (CRH) sekrecija [14,15]. Nuo AKTH nepriklausomas Kušingo sindromas sudaro apie 20 proc. atvejų ir dažniausiai atsiranda dėl kortizolį sekretuojančių antinksčių žievės navikų (adenomų, karcinomų), daugiamazgės antinksčių hiperplazijos, McCune-Albright sindromo [16].

Pseudo-Kušingo sindromas, kitaip vadinamas fiziologiniu hiperkorticismu, yra susijęs su kitomis būklėmis arba ligomis, dėl kurių padidėja kortizolio sekrecija. Fiziologinis hiperkorticismas gali pasireikšti esant nėštumui, nutukimui (ypač

pilvinio tipo), psichologiniam arba fiziniam stresui, depresijai, nekontroliuojamam diabetui, lėtiniam alkoholizmui, obstrukcinei miego apnėjai. Esant šioms būklėms ir ligoms, dažniausiai pasireiškia Kušingo sindromo odos ir raumenų klinikiniai požymiai [14,17]. Tuo tarpu nervinė anoreksija, nuolatinis didelis fizinis krūvis, pogumburinė amenorėja, atsparumas gliukokortikoidams retai sukelia Kušingo sindromui būdingus simptomus, nors kortizolio sekrecija šių būklių metu taip pat padidėja [14].

### Diagnostika

Hiperkorticismas gali būti sukeltas Kušingo sindromo, tačiau neretai jį sukelia kitos būklės arba ligos, todėl nustatant Kušingo sindromą, dažnai patiriama sunkumų. Nekontroliojamo cukrinio diabeto, nutukimo, priklausomybės nuo alkoholio, depresijos, psichozės, atsparumo gliukokortikoidams atvejais PHA ašis gali būti aktyvuojama antriniu būdu ir gali sąlygoti Kušingo sindromo klinikinį vaizdą [9]. Aukštas osteoporozės, cukrinio diabeto, arterinės hipertenzijos paplitimas vyresnėje populiacijoje taip pat apsunkina diagnostiką, kadangi šios ligos gali būti sukeltos hiperkorticismo. Tačiau nustačius šias ligas jaunesniems pacientams, padidėja Kušingo sindromo diagnozės tikimybė. Išreikštus Kušingo sindromo simptomus nesunku atpažinti, tačiau lengva eiga gali likti nepastebėta [18].

Įtariant ir nustatant Kušingo sindromo diagnozę, svarbu laikytis tam tikros ištyrimo veiksmų sekos. Tyrėjas turėtų išskelti ir atsakyti į tris pagrindinius klausimus:

1. Ar klinikiniai požymiai leidžia įtarti Kušingo sindromą?
2. Ar yra hiperkortizolemija?
3. Kokia yra priežastis?

Taigi, nustatant Kušingo sindromo diagnozę, svarbu išsamiai išsiaiškinti paciento anamnezę, atlikti objektyvų ištyrimą, laboratorinius ir radiologinius tyrimus [17,18].

Renkant anamnezę, būtina išsiaiškinti gretutines paciento ligas ir gliukokortikoidų vartojimą, siekiant atmesti egzogeninio Kušingo sindromo

diagnozę. Svarbu prisiminti ir priminti pacientui, kad gliukokortikoidai gali būti vartojami ne tik peroraliai, bet ir inhaliuojamu, injekuojamu, tepalų pavidalu [19]. Išsiaiškinus, kad pacientas vartojo arba vartoja gliukokortikoidų preparatus, reikia patikslinti preparatų vartojimo indikacijas, dozę, trukmę, dažnumą. Jei remiantis anamneze neįmanoma atmesti egzogeninio Kušingo sindromo diagnozės, atliekami laboratoriniai sintetinių gliukokortikoidų, AKTH ir/arba DHEAS tyrimai. Egzogeninio Kušingo sindromo atveju nustatoma žema endogeninio kortizolio, AKTH, DHEAS koncentracija ir randama egzogeninių gliukokortikoidų [10].

Esant didelei Kušingo sindromo tikimybei bei atmetus egzogeninio Kušingo sindromo diagnozę, atliekami patikros tyrimai:

- 1 mg nakties deksametazono supresijos mėginys
- 2 mg 48 val. deksametazono supresijos mėginys
- Laisvo kortizolio kiekio nustatymas paros šlapime
- Naktinis kortizolio tyrimas seilėse

Normoje visų tyrimų atvejais kortizolio koncentracija neturėtų viršyti 50 nmol/l [9]. 2 mg 48 val. deksametazono supresijos mėginys yra specifiskiausias, 1 mg nakties deksametazono supresijos mėginys yra jautriausias, laisvo kortizolio kiekio nustatymas paros šlapime mažiausiai jautrus tyrimas, tačiau visų patikros tyrimų specifiskumas ir diagnostinis tikslumas yra aukštas [20]. Tikslinga kartoti tyrimus esant ribiniams arba prieštarīgiems rezultatams arba įtariant protarpinį hiperkorticismą [21]. Jei pacientas vartoja peroralinius estrogenus, patariama tyrimus atlikti praėjus 6 mėn. nuo vartojimo nutraukimo [18]. Jei dviejų patikros tyrimų rezultatai patologiniai, nustatoma Kušingo sindromo diagnozė [9].

Sekantis žingsnis po diagnozės nustatymo yra priežasties paieška. Norint nustatyti, kuriame PHA ašies lygmenyje yra pažeidimas, du kartus atliekamas AKTH kiekio kraujo plazmoje tyrimas, leidžiantis diferencijuoti nuo AKTH priklausomą ir nepriklausomą nuo AKTH Kušingo sindromą.

Esant nuo AKTH nepriklausomam Kušingo sindromui, nustatomas žemas AKTH kiekis plazmoje (<5 pg/ml) ir įtariama antinksčių patologija [9]. Atliekamas antinksčių KT arba BMR tyrimas ir dažniausiai nustatoma antinksčių adenoma arba karcinoma. Jei randama daugiamazgės antinksčių hiperplazijos požymių, diagnozė gali būti patvirtinta nustatant padidėjusią kortizolio sekreciją stimuliuojant pakitusius vazopresino, nuo gliukozės priklausomo insulinotropinio polipeptido, serotonino, β-agonistų ir LH/HCG receptorių [18]. Daugiamazgė židininė hiperplazija gali pasireikšti dėl paveldimos ARMC5 geno mutacijos, todėl gali būti tikslinga iširti paciento besimptomius šeimos narius [22].

Jei Kušingo sindromas priklausomas nuo AKTH, AKTH kiekis plazmoje būna padidėjęs (>20 pg/ml) [9]. Tokiu atveju siekiama diferencijuoti hipofizės ir ektopinę AKTH sekreciją ir atliekami tyrimai:

- Didelių dozių deksametazono supresijos mėginys. Hipofizės adenomos atveju dalinai išlieka neigiama grįžtamoji AKTH sekrecijos reakcija į gliukokortikoidus, todėl po mėginio nustatomas kortizolio slopinimas daugiau nei 50 proc. nuo bazinio lygio [14]. Esant ektopinei AKTH sekrecijai, kortizolio slopinimo nėra, išskyrus retus atvejus, esant AKTH sekretuojantiems bronchų karcinoidams [23].
- Kortikotropiną atpalaiduojančio hormono (CRH) mėginys. Hipofizės adenomos atveju, suleidus avies CRH į veną, stebimas AKTH koncentracijos padidėjimas 35-50 proc. ir kortizolio koncentracijos padidėjimas 14-20 proc. nuo bazinio lygio [18].
- Sinus petrosus inferior mėginys. Tyrimo jautrumas ir specifiškumas siekia 95 proc., todėl jis yra auksinis standartas, norint atskirti hipofizės ir ektopinę AKTH sekreciją, tačiau yra invazinis [14]. Tyrimo metu kateterizuojama šlaunies vena ir per jungo veną

pasiekiamas sinus petrosus inferior. Vienu metu imamas kraujas iš periferinės venos ir iš sinus petrosus inferior ir tiriama AKTH koncentracija. Jei centrinė (sinus petrosus inferior) AKTH koncentracija yra didesnė už periferinę 2 ir daugiau kartų arba 3 ir daugiau kartų po CRH stimuliacijos, nustatoma, kad padidėjusios AKTH sekrecijos šaltinis yra hipofizė [23]. Dažnai diagnozei nustatyti pakanka didelių dozių deksametazono supresijos mėginio, CRH mėginio ir vaizdinių tyrimų, tačiau sinus petrosus mėginys gali būti naudingas esant prieštaraujantiems tyrimų rezultatams.

- Vaizdiniai tyrimai. Hipofizės vaizdiniai tyrimai atliekami tik tuo atveju, jei biocheminiais tyrimais nustatytas nuo AKTH priklausomas Kušingo sindromas. Jei gaunami atitinkami biocheminių tyrimų rezultatai ir BMR tyrimo metu nustatoma adenoma, kuri yra didesnė nei 6 mm, patvirtinama Kušingo liga (hipofizės adenoma). Jei adenomos dydis yra 6 mm arba mažesnis, atliekamas sinus petrosus inferior mėginys ir remiantis jo rezultatais patvirtinama hipofizės sąlygota arba ektopinė AKTH sekrecija. Nustačius ektopinę AKTH sekreciją, atliekami kitų sričių vaizdiniai tyrimai – galvos, kaklo, krūtinės, pilvo, dubens KT arba BMR tyrimas, somatostatino receptorių scintigrafija, PET arba PET-KT [14].

Įvertinus atliktų tyrimų duomenis ir nustatant Kušingo sindromo priežastį, parenkamas tinkamas simptominis ir etiologinis gydymas.

## Gydymas

Svarbiausias gydymo tikslas – kortizolio gamybos normalizavimas.

Pirmos eilės gydymas tai chirurginis hipofizės adenomos pašalinimas taikant transfenoidalinį metodą. Kadangi dauguma hipofizės adenomų yra mikroadenomos, ideali operacija yra selektyvi adenomektomija, kuri išsaugo normalią hipofizės funkciją. Po operacijos pacientams dažnai pasireiškia tranzitinis antinksčių žievės nepakankamumas, kuris trunka nuo kelių savaitių iki kelių mėnesių. Labai nedaugeliu atvejų antinksčių žievės nepakankamumas gali pasireikšti po kelių savaitių, todėl būtina kruopščiai iš naujo įvertinti endokrininės sistemos būklę praėjus trims mėnesiams po operacijos.[24]

Spindulinis gydymas dažniausiai pasirenkamas, kai chirurginis gydymas yra neįmanomas. Pagrindinė procedūra yra įprastinė frakcionuota radiacijos terapija ir stereotaksinė radiochirurgija (SRS), įskaitant gama peilio radiochirurgiją. Pastaraisiais metais SRS tapo pirmo pasirinkimo būdu mažiems adenomos navikams, esantiems pakaušio strityse.[25]

Kušingo sindromą taip pat gali sukelti antinksčių adenomos – tai nepiktybiniai antinksčių žievės navikai, sekretuojantys kortizolį. Antinksčių naviko pašalinimui atliekama laparoskopinė adrenalektomija. Po operacijos būtina skirti gliukokortikoidų terapiją, kadangi reikia laiko, kol atsinaujina kito antinksčio veikla. [26,27]

Medikamentinis gydymas dažniausiai skiriamas kaip pirmos eilės gydymas neoperuojamiems pacientams. Reiktų paminėti, jog visi „antikortizoliniai vaistai“ yra draudžiami nėščioms moterims. Taip pat jie gali sukelti antinksčių nepakankamumą. Kortizolio gamyba yra koreguojama ketokonazoliu, mitotanu ir metiraponu.[28] Šių vaistų poveikis apibendrinamas 1 lentelėje.

Jei Kušingo sindromą sukėlė ilgalaikis gliukokortikoidų vartojimas, šių medikamentų vartojimas turėtų būti palaipsniui mažinamas. Tačiau vaistų dozės turėtų būti paliktos, kad būtų tęsiamas ligų, dėl kurių buvo skirti šie vaistai, gydymas. [29,30]

Arterinė hipertenzija yra viena iš Kušingo sindromo gretutinių ligų. Net pašalinus auglį reikia laiko, kol normalizuojasi normalus paciento kraujo spaudimas. Antihipertenzinis gydymas turėtų būti paskirtas laikantis atnaujintų rekomendacijų prieš ir po operacijos. Pacientai taip pat turėtų būti mokomi gyvenimo

būdo, vengti alkoholio, rūkymo, riboti druskos vartojimą. [31,32]

Taikinys	Medikamentas	Efektyvumas	Poveikio laikas	Šalutinis poveikis
Hipofizę veikiantys vaistai	Pasireotidas	26-40%	1 mėn.	Hiperglikemija, viduriavimas, tulžies pūslės akmenys
	Kabergolinas	28-40%	> 1 mėn.	Gera toleruojamas (silpnumas, galvos svaigimas)
Antinksčius veikiantys vaistai	Ketokonazolis	>50%	2-3 d.	Ginekomastija, hipogonadizmas
	Metiraponas	>50%	Keilios val.	Odos bėrimai, prakaitavimas, raumenų skausmai
	Mitotanas	75%	> 3 mėn.	Gastrointestinaliniai sutrikimai, silpnumas, neurologiniai sutrikimai
Gliukokortikoidų receptorių veikiantys vaistai	Mifepristonas	38-60%	Keilios d.	Silpnumas, galvos svaigimas, hipokalemija

2 lentelė. Pagrindinės Kušingo sindromo farmakologinio gydymo ypatybės [24].

]

## Apibendrinimas

Kušingo sindromas – tai reta būklė, kuri išsivysto dėl didelio, ilgai besitęsiančio kortizolio kiekio kraujyje. Kušingo sindromas sukelia daugybę medžiagų apykaitos, širdies ir kraujagyslių sistemos, raumenų ir skeleto bei kognityvinių pokyčių, kurie tik iš dalies yra grįžtami po to, kai pasiekiamas normalus kortizolio kiekis kraujyje. Dažniausia Kušingo sindromo priežastis yra egzogeninių gliukokortikoidų skyrimas, daugiausia juos skiriant lėtinių sutrikimų, tokių kaip astma, lėtinė obstrukcinė plaučių liga ir reumatinės būklės gydymui. Retesnis yra endogeninis Kušingo sindromas. Patogenetinius endogeninio Kušingo sindromo mechanizmus galima suskirstyti į priklausomus nuo AKTH (80 proc.

atvejų - iš hipofizės naviko) ir nepriklausomus nuo AKTH (20 proc. atvejų - dėl autonominio antinksčių perteklinio kortizolio gaminimo).

Kušingo sindromo diagnozė dažnai tampa iššūkiu gydytojams dėl kintančių biocheminių parametrų modelio ir klinikinių požymių nespecifiškumo, ypač lengvo hiperkorticizmo atvejais. Endogeninio Kušingo sindromo diagnozė turėtų prasidėti nuo kruopštaus ligos istorijos ir fizinio ištyrimo, kad būtų galima atmesti egzogeninį Kušingo sindromą. [33]

Gydymo taktika parenkama atsižvelgiant į ligonio būklę bei Kušingo sindromo tipą. Skiriamas chirurginis, medikamentinis arba spindulinis gydymas. Taip pat gydomas gretutinės ligos, kurias sukėlė per didelis kortizolio kiekis kraujyje.

## Literatūros šaltiniai

1. Barbot M, Zilio M, et al. Cushing's syndrome: Overview of clinical presentation, diagnostic tools and complications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020; 101380.
2. León-Justel A, Madrazo-Atutxa A, et al. A Probabilistic Model for Cushing's Syndrome Screening in At-Risk Populations: A Prospective Multicenter Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2016; 101(10):3747–3754.
3. Moyers SA, Tiemensma J. The association between physical activity, sleep, and quality of life in patients in bio-chemical remission from Cushing's syndrome. *Qual Life Res* 2020.
4. Ragnarsson O, Olsson DS, et al. The incidence of Cushing's disease: a nationwide Swedish study 2019; 22:179–186.
5. Carroll TB, Findling JW. The diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocr Metab Disord* 2010; 11:147–153.
6. Broder MS, Neary MP, et al. Incidence of Cushing's syndrome and Cushing's disease in commercially-insured patients <65 years old in the United States. 2015; 18:283–289.
7. Sharma ST, Nieman LK, et al. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol.* 2015; 7:281-293.
8. Nieman LK. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. *European Journal of Endocrinology,* 173(4), M33-38.
9. Nieman LK, Beverly MK, et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008; 93(5):1526–1540.
10. Nieman LK. Diagnosis of Cushing's Syndrome in the Modern Era. *Endocrinology and Metabolism Clinics* 2018; 47(2):259-273.
11. Arnaldi G, Mancini T, et al. Advances in the epidemiology, pathogenesis, and management of Cushing's syndrome complications. *J.Endocrinol Invest* 2012; 35:434–448.
12. Schäcke H, Döcke WD, et al. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther.* 2002; 96(1):23.
13. Volkmann ER, Rezai S, et al. We still don't know how to taper glucocorticoids in rheumatoid arthritis, and we can do better. *J Rheumatol* 2013; 40:1646.



14. Lacroix A, Feelders RA, et al. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2015; 386(9996):913.
15. Pivonello R, De Martino MC, et al. Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2008; 37: 135–149
16. Newell-Price J, Bertagna X, et al. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006; 367: 1605– 1617.
17. [Arnaldi G, Angeli A, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. \*J Clin Endocrinol Metab\* 2003; 88:5593.](#)
18. Debono M, Newell-Price J. Cushing's Syndrome: Where and How to Find It. *Front Horm Res*. 2016; 46:15-27
19. Tritos NA, Biller BM. Cushing's disease. *Handb Clin Neurol*. 2014; 124:221-34
20. Galm BP, Qiao N, et al. Accuracy of laboratory tests for the diagnosis of Cushing's syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2020. doi:10.1210/clinem/dgaa105
21. Kidambi S, Raff H, et al. Limitations of nocturnal salivary cortisol and urine free cortisol in the diagnosis of mild Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 725–731.
22. Assie G, Libe R, et al. ARMC5 mutations in macronodular adrenal hyperplasia with Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 2013; 369:2105–2114.
23. Deldycke A, Haenebalcke C, et al. Paraneoplastic Cushing syndrome, case-series and review of the literature. *Acta Clinica Belgica* 2017; 73(4), 298–304.
24. Ferriere A. Cushing's syndrome: Treatment and new therapeutic approaches. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020; 101381.
25. Hughes JD, Young WF, et al. Radiosurgical Management of Patients With Persistent or Recurrent Cushing Disease After Prior Transsphenoidal Surgery: A Management Algorithm Based on a 25-Year Experience. *Neurosurgery* 2020; 86(4):557-564.
26. Ragnarsson O. Cushing's syndrome e Disease monitoring: Recurrence, surveillance with biomarkers or imaging studies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;101382
27. Di Dalmazi G, Reincke M. Adrenal Surgery for Cushing's Syndrome: An Update. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(2):385-394.
28. Ioachimescu AG. Cushing's Syndrome 2018: Best Practices and Looking Ahead. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(2):13-14.
29. Notay M, Fazel N, et al. Cushing Syndrome Induced by Topical Corticosteroids for the Treatment of Lichen Sclerosus. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2019;32(1):83-85.
30. Tritos NA, Biller BMK. Medical Therapy for Cushing's Syndrome in the Twenty-first Century. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(2):427-440.
31. Barbot M, Ceccato F, et al. The Pathophysiology and Treatment of Hypertension in Patients With Cushing's Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10:321
32. Morelli V, Arosio M, et al. Cardiovascular mortality in patients with subclinical Cushing. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018;79(3):149-152.
33. Barbot M, Zilio M, et al. Cushing's syndrome: Overview of clinical presentation, diagnostic tools and complications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020; 101380.