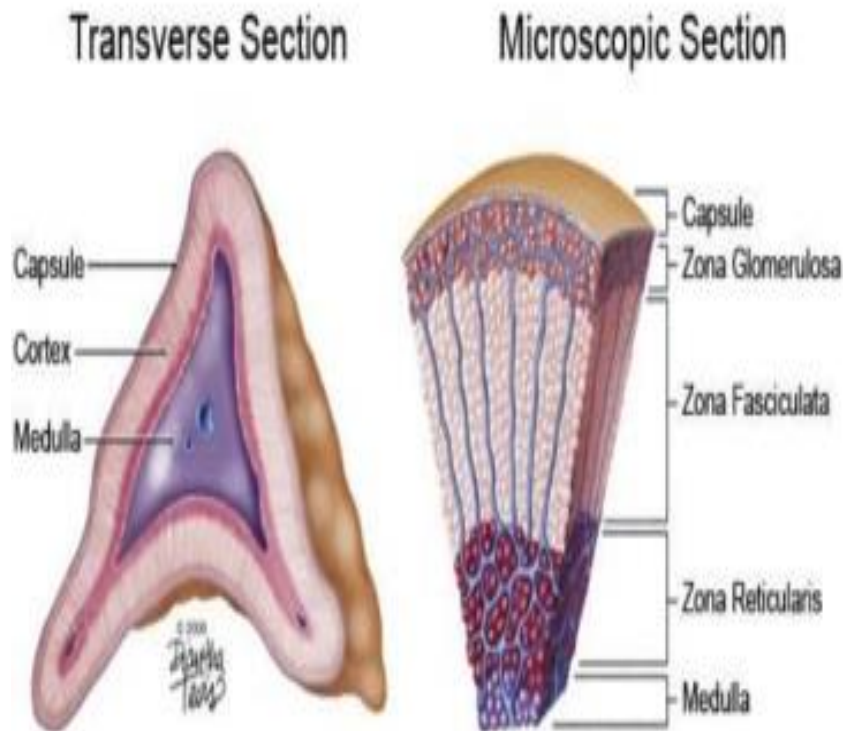


КУШИНГОВ СИНДРОМ

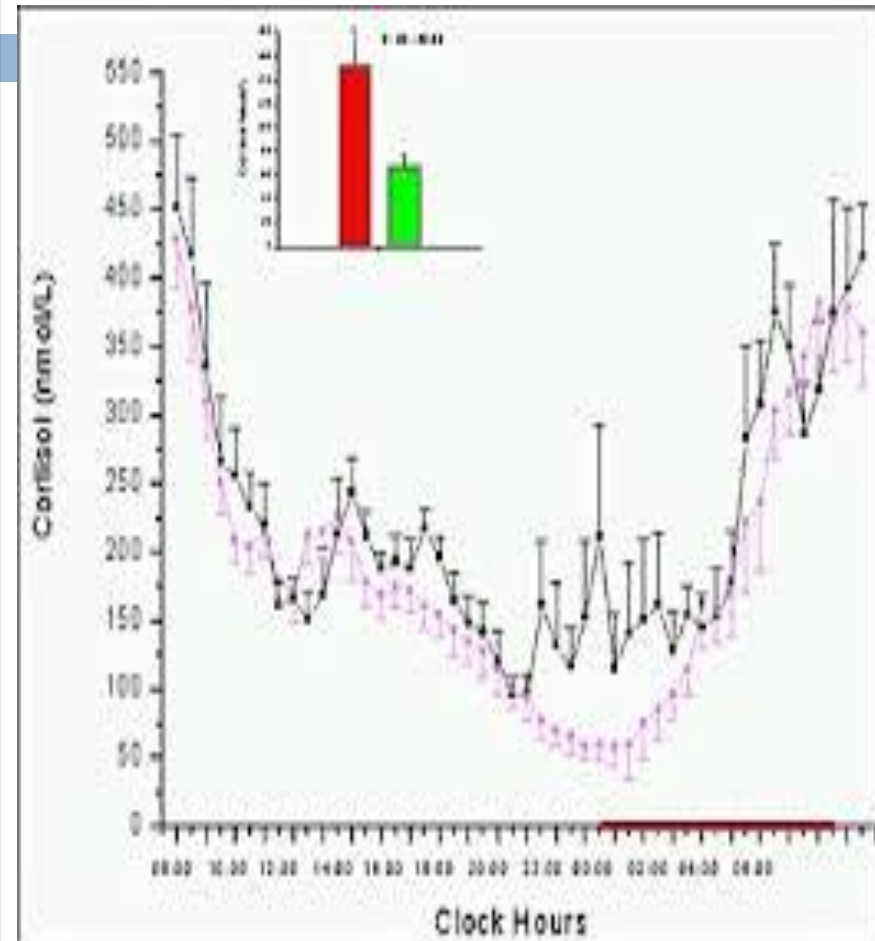
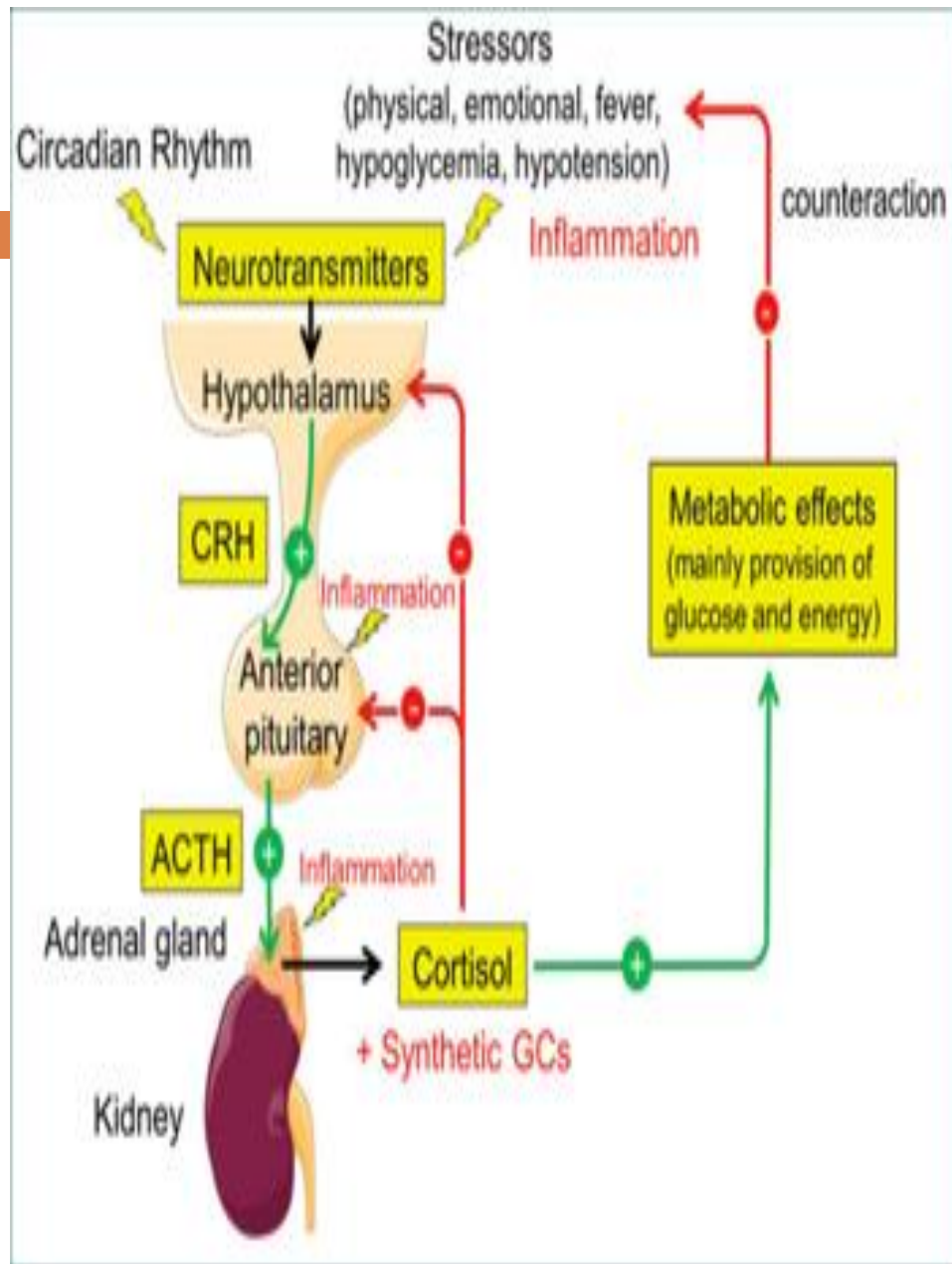
Проф др Славица Шубеска Статрова

АДРЕНАЛЕН КОРТЕКС И МЕДУЛА

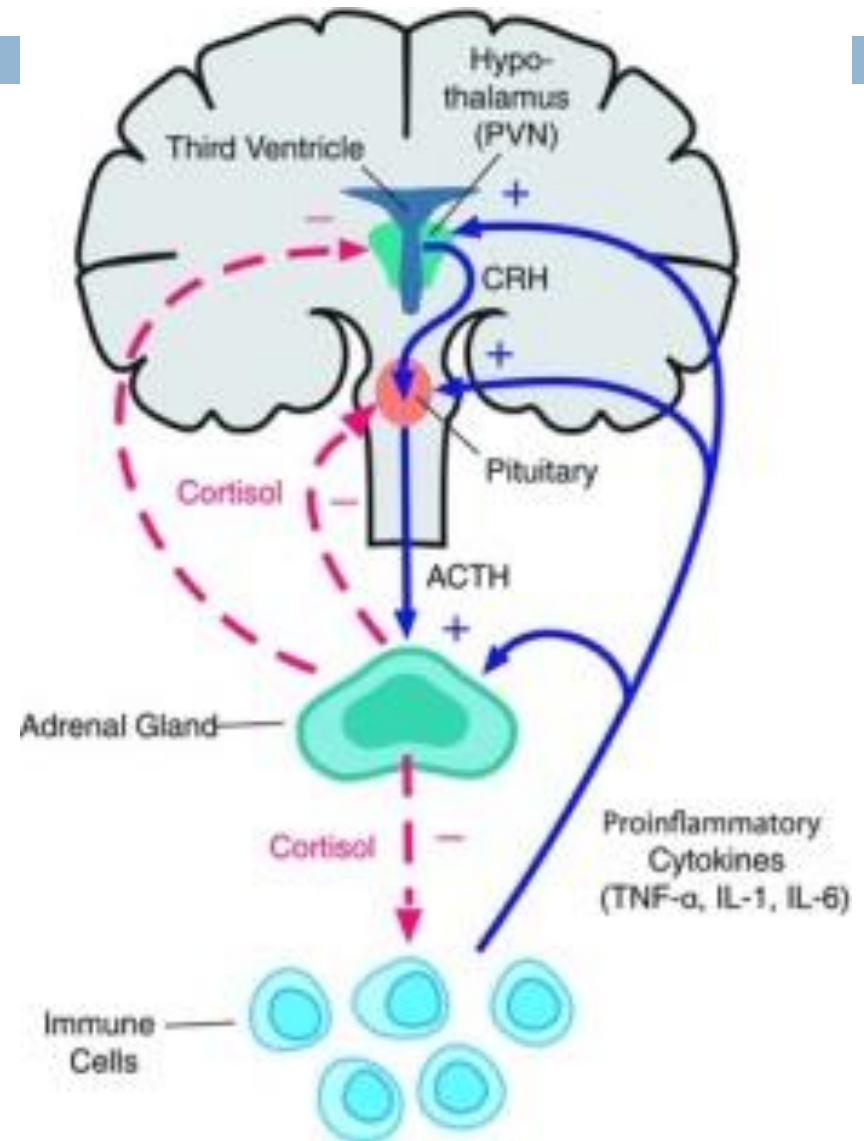
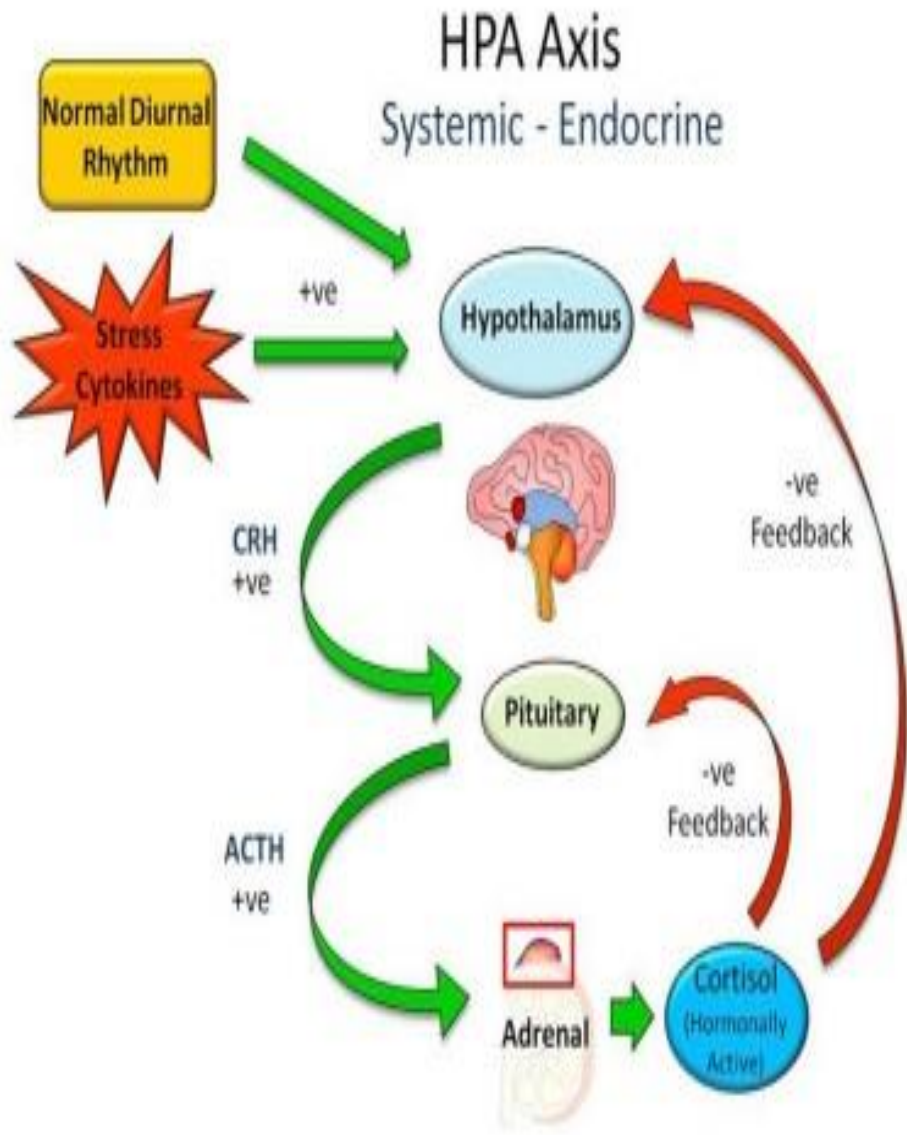
Adrenal gland cross section



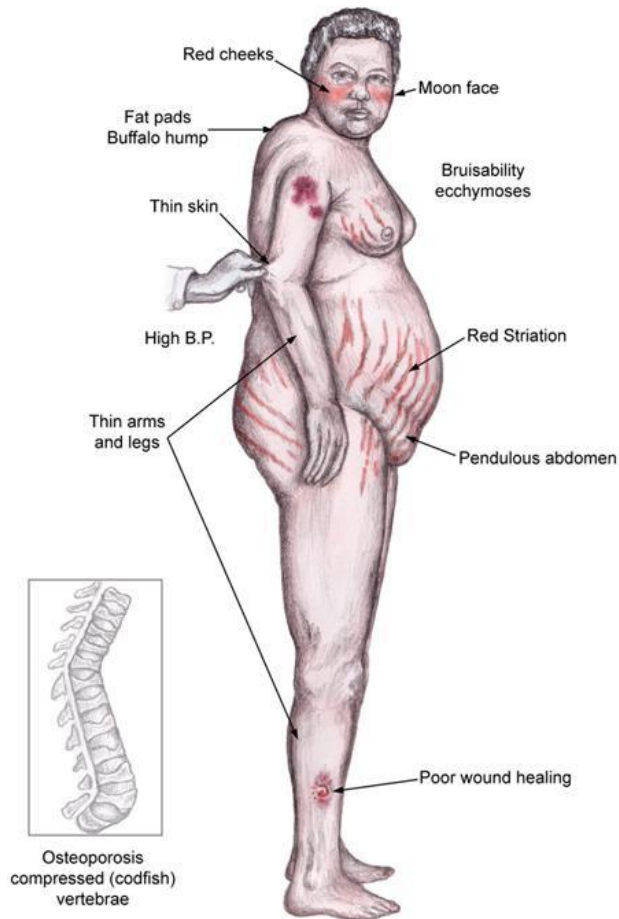
- **Capsule**
- **Zona Glomerulosa**
Секретира минералокортикоиди:
Алдостерон, дезоксикортикостерон
- **Zona Fasciculata**
Секретира гликокортикоиди:
Кортизол, кортизон, кортикостерон
- **Zona Reticularis**
Андрогени:тестостерон, естрадиол,
прогестерон
- **Medulla**
Катехоламини



Hypothalamic-pituitary-adrenal axis



КУШИГОВ СИНДРОМ - CUSHING SYNDROME



- Кушинговиот синдром (CS) е клинички израз за долготраен хиперкортицизам.
- CS е комплекс од симптоми кои се одраз на пролонгирано изложување на зголемени нивои на ендогени или егзогени гликокортикоиди.
- Ендоген CS - зголемена ендогена секреција на кортизол (хиперкортизолемија) од надбубрежните жлезди.

ЕТИОЛОГИЈА НА CS

КУШИНГОВ СИНДРОМ

ендогени фактори

егзогени фактори
(јатрогени)

АСТН-зависен

АСТН-не зависен

(80%)

CS (20%)

ту на надбубрег

Morbus CS

екопичен CS

↑АСТН

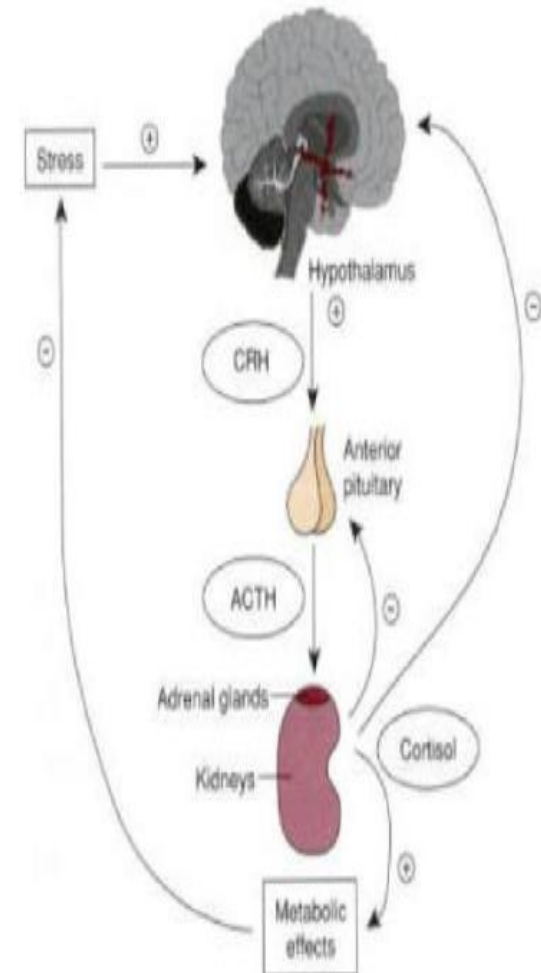
↑АСТН

хипофизна

ектопична

секреција

секреција



ЕТИОЛОГИЈА НА CS

I. Хиперплазија на кората на надбубрегот

А) Зголемена хипофизна секреција на АСТН

1. хипофизно-хипоталамусна дисфункција
 2. хипофизен аденом
- 90% микроаденом (<10mm; 50% - 5mm),
 - 10% макроаденом (>10mm)
 - дифузна хиперплазија на кортикотропните клетки

Б) Зголемена ектопична секреција на АСТН од неендокрини тумори (плуќа, тимус, панкреас, карцином на бронхи..)

II. Нодуларна билатерална хиперплазија на кората на надбубрегот

III. Тумори на кората на надбубрегот

- аденоми
- карциноми

IV. Јатрогени причини (гликокортикоиди, АСТН)

Кушингова болест (M.Cushing)

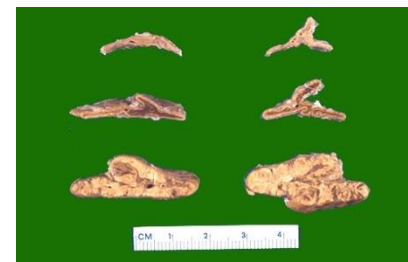
форма на CS, се карактеризира со:

- ↑ секреција на АСТН од базофилен аденом на хипофизата,
- хиперкортизолемија,
- билатерална хиперплазија на кората на надбубрежните жлезди.

Годишна инциденца

- МС 1.2-1.7/милион жители
- Адrenalен аденом 0.6/мил.жители
- Адrenalен 0.2/мил.жител

Просечна возраст 25-40 год.(меѓу 3-та и 5-та декада), - Жени → мажи (3:1; 5:1)



ЕТИОЛОГИЈА НА CS

- По хируршкиот третман рецидив се јавува кај 20% од пациентите со микроаденом.
- **Нелсон (Nelson) синдром** е опишан како прогресија на кортикотрофните тумори кај пациенти кои имале билатерална адреналектомија како радикален третман за болеста Кушинг (20%).
- Зголемување на кортикотрофниот тумор може да се манифестира клинички со симптоми на компресија, како што се главоболка, промена на видот, окуларна парализа и хиперпигментација поради многу високи концентрации на АСТН.

жени:мажи/ 6:1; Четврта деценија

I. Хиперплазија на кората на надбубрегот

Б) Зголемена ектопична секреција на АСТН од неендокрини тумори (плуќа, ситноклеточен карцином на белите дробови, тимус, панкреас, карцином на бронхи, карциноидни тумори, тумори со невроендокрино потекло).

- Брзиот развој на карактеристиките на хиперкортизолизмот поврзани со хиперпигментација на кожата и со тешка миопатија укажува на постоење на ектопичен извор на АСТН.
- Ектопична CRH секреција →
↑ АСТН секрецијата → cortisol

Tumours associated with ectopic ACTH

Tumor Type	Approximate Incidence (%)
Small-cell lung carcinoma	50
Non-small-cell lung carcinoma	5
Pancreatic tumors (including carcinoids)	10
Thymic tumors (including carcinoids)	5
Lung carcinoids	10
Other carcinoids	2
Medullary carcinoma of thyroid	5
Pheochromocytoma and related tumors	3
Rare carcinomas of prostate, breast, ovary, gallbladder, colon	10

ЕТИОЛОГИЈА НА CS

II. Нодуларна билатерална хиперплазија на кората на надбубрегот

Микро – или макронодуларна (1%)

Микронодуларната адренална хиперплазија

- Пигментна мултинодуларна кортикална дисплазија
- Мали или \square адренални жлезди
- Со хиперпластични (диспластични) гликокортикоидно секретирачки клетки
- Фамилијарно автоимуно нарушување во детската и младата адултна популација
- Благи и атипични карактеристики на CS
- Carney-ов комплекс (атријален миксом, нервни тумори и адренална макронодуларна хиперплазија).
- Пигментни кожни лезии, мезенхимни и ендокрини тумори.

Макронодуларната хиперплазија кај адултите

- Специфичен ентитет кој се должи на изменетиот кортизолски одговор на гастричниот инхибиторен полипептид (ГИП)
- Изменетата експресија на рецепторите за тој пептид во адреналниот кортекс.
- Генетски мутации, паракрина АСТН секреција, аберантни хормонски рецептори.
- Зголемени адренални жлезди
- Мултипли големи непигментни адренални нодули

III. Тумори на кората на надбубрегот

- аденоми
- карциноми

IV. Јатрогени причини (гликокортикоиди, АСТН)

Најчеста причина за CS

Егзоген, јатроген CS

Пролонгирана примена на гликокортикоиди и АСТН

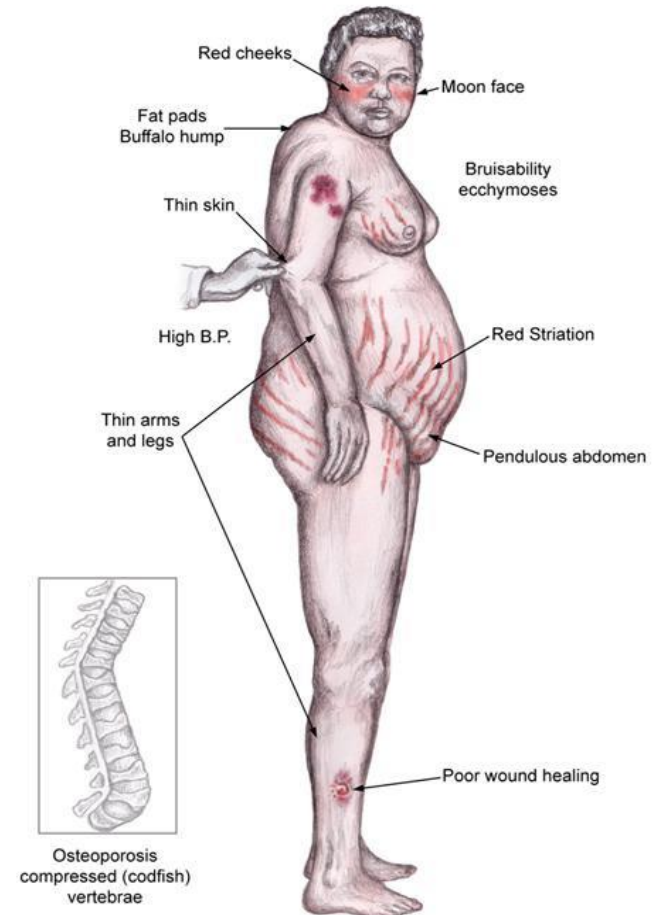
Клиничката слика има сличности со онаа кај адреналните тумори,

Пациентите можат да бидат диференцирани врз основа на анамнеза и лабораториски испитувања.

Обавезно да се бара и исклучи овој етиолошки фактор.

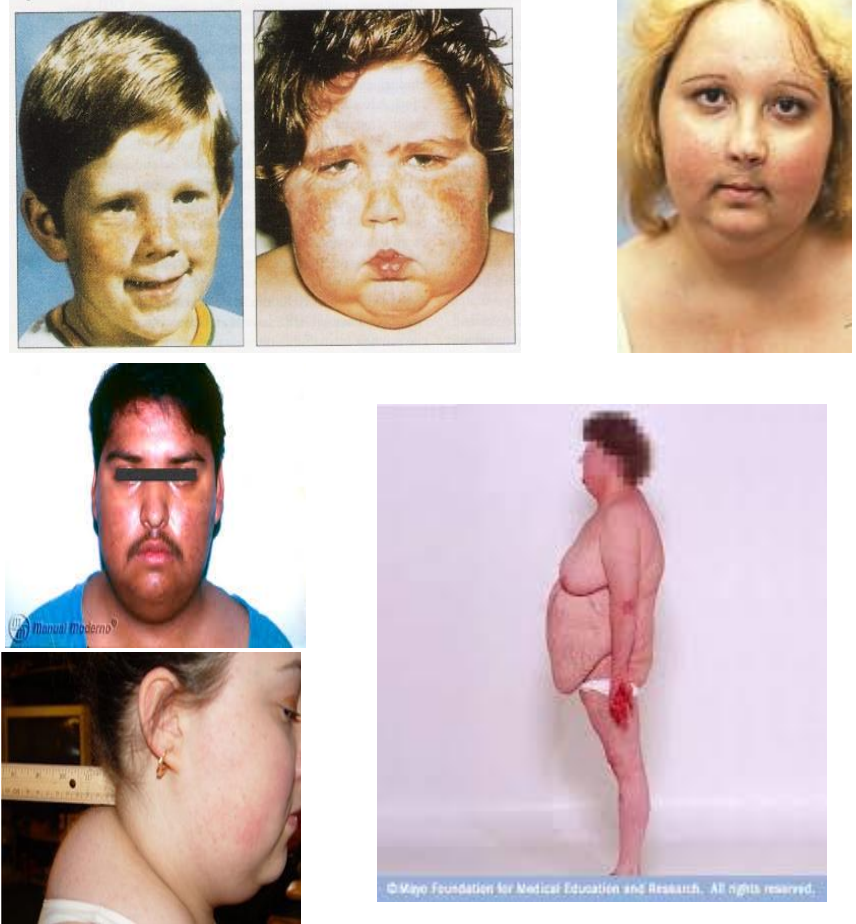
КЛИНИЧКА СЛИКА НА CS

- Сите нарушувања се последица на хиперкортоцизмот
- ефектите на делување на зголемените-нефизиолошки дози на гликокортикоиди на органите и ткивата
- Симптомите и знаците на Кушингов синдром произлегуваат од познатото делување на гликокортикоидите и на андрогените.
- Дебелината е еден од најизразените знаци на ова заболување.
- Зголемување на телесната тежина и BMI просечно $30\text{kg}/\text{m}^2$. Умерено здебелување (до 92кг).
- Карактеристична е специфична редистрибуција на масното ткиво, централно насобирање на масти.
- Карактеристичен е центрипетален тип на дебелина (централна дебелина)
- Зголемен сооднос меѓу половината и колкот >1 кај мажи и $> 0,85$ кај жени;
- КТ скенирање на абдоменот - евидентна е зголемена висцерална маст.



КЛИНИЧКА СЛИКА НА CS

- Мастите се депонираат во горниот дел на лицето (месечесто лице – *facies lunata*), “*facies lunata et pletorica*” во отсуство на некакво покачување на концентрацијата на еритроцитите
- во интерскапуларниот простор, на базата на вратот се наоѓа (“buffalo” грба) - “бизонски врат”.
- супраклавикуларни масни перничииња,
- особено во мезентериумот продуцирајќи обезност на “трупот”, “трунгална” здебеленост.
- екстремитетите се “поштедени”, и во контраст со претходните промени изгледаат тенки.



- Причината за оваа дистрибуција не е позната.

КЛИНИЧКА СЛИКА НА CS

Кожните промени

- Катаболен ефект на гликокортикоидите во епидермисот (зголемен катаболизам и смален анаболизам на протеините).
- Кожата по целото тело е сува, тенка, атрофична, со мраморен иглед на поткожната капиларна мрежа која се просира.
- Најкарактеристични кожни промени се виолетовите стрии, широки околу 0.5-2cm и долги 18-20 cm, кои се јавуваат на stomакот, задникот, горните бутони, бедрата, градите, аксилите, долниот дел на грбот и тн.
- Виолетови линии на кожата и лесно стекнати модринки (петехии, суфузии, екхимози) - секундарни знаци на слабеењето и пукањето на колагените влакна во дермисот.
- може да имаат телеангиектазија и пурпура.



ЕФЕКТИ НА ХИПЕРАНДРОГЕНЕМИЈА

- Кај жените - акни, хирзутизам и олиго/аменореја.
- Менструални неправилности, аменореа, неплодност и намалено либидо (инхибиција на пулсирачката секреција на LH, FSH, LHRH).
- Кај мажите, намалување на либидото и импотенција (инхибицијата на LHRH и FSH/LH функцијата)
- адrenalен карцином како основна причина за Кушингов синдром, брз почеток на симптоми на гликокортикоиден вишок во врска со хиперандрогенизам кој се презентира како вирилизација кај жени или феминизација кај мажи
- Галакторејата може да се случи кога туморите на предната хипофиза го компресираат стеблото на хипофизата, што доведува до покачени нивоа на пролактин.
- **хематопоетински карактеристики на хиперкортицизмот** може да се јават леукоцитоза, лимфопенија и еозинопенија. Во имунолошкото потиснување спаѓа и одложената хиперсензитивност.



КЛИНИЧКА СЛИКА НА CS

Дејство на метаболизмот на протеини

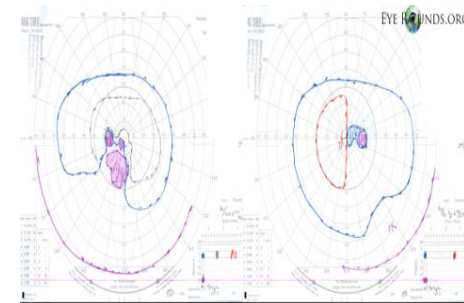
- зголемен катаболизам и смален анаболизам на протеините
(негативен азотен биланс и зголемена креатинурија)
- Катаболичката реакција на периферното потпорно ткиво предизвикува:
 - најизразени промени во мускулите па доаѓа до смалување на мускулната маса на екстремитетите, амиотрофија, мускулна слабост и склоност кон замор (тешкотии да се качуваат по скалите, да станат од низок стол и да ги подигнат рацете).
 - Остеопороза - рана појава кај децата и кај младите жени,
 - колапс на вертебралните прешленски тела (кифоза, болки) до патолошки фрактури на долгите коски
 - аваскуларна некроза на колкот

Дејство на метаболизмот на јаглени хидрати:

- Кортизолот е антагонист на инсулилот
- инсулинска резистенција и хиперинсулинемија, понекогаш присутен Акантозис нигриканс
- фавозирајќи клеточна и хепатална гликонеогенеза.
- така доведува до хипергликемија, нарушена толеранција кон гликоза,
- манифестен дијабетес мелитус (<20% - лица со предиспозици).

Психички промени

- емоционалните промени од иритабилност и емоционална лабилност,
- когнитивна дисфункција
- до сериозни психички промени: тешка депресија, манија, конфузност и јасна психоза.
- Дефекти во визуелното поле, често битемпорални и нејасна визија (големи тумори на хипофизата) кои влијаат на оптичката хијазма



КЛИНИЧКА СЛИКА НА CS

- Пептична улцерација може да се појави со или без симптоми. Особено изложени на ризик се пациенти со високи дози на глюкокортикоиди (ретки кај ендеген хиперкортизолизам).

Дејството на метаболизмот на електролити и вода:

- *задржување Na* и зголемување на Ca, и смалување на K во плазмата.
- *хипоK, хипоCl и метаболичка алкалоза*, особено со ектопична продукција на кортизол.
- $K < 3.3 \text{ mmol/l}$ (70% - ектопична АСТН секреција, 10% - АСТН зависен CS)
- Хипертензија и евентуално едем може да бидат присутни поради кортизолска активација на минералокортикоидниот рецептор што доведува до задржување на Na и вода.
- CS поврзан со срцеви структурни и функционални промени.
- Хипертрофија на левата комора (LV) и оштетена LV дијастолна функција се опишани кај пациенти со CS (овие промени се менуваат по нормализирање на вишокот на кортикостероиди)

ДИЈАГНОСТИКА НА CS

- Клинички наод (анамнеза, физикален преглед)
- Лабораториски наоди
- Дијагностички тестови
- Визуализациски методи

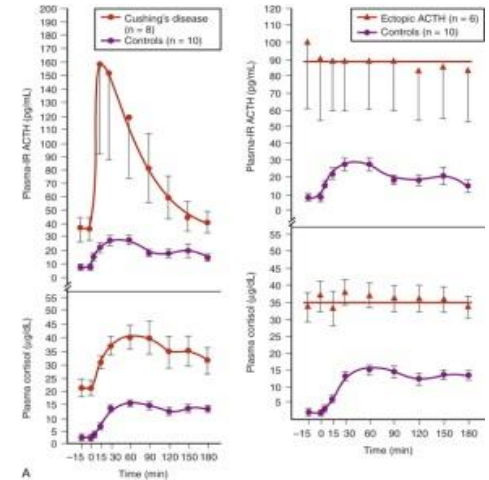
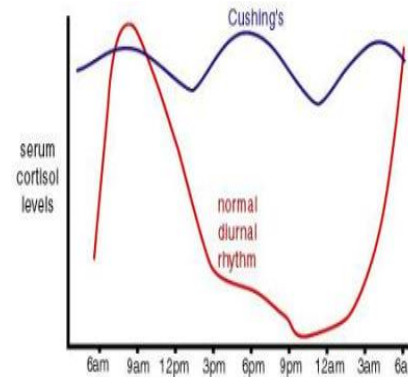
ДИЈАГНОСТИЧКИ ПРИСТАП

- Доказување на хиперкортизолемија
- Диференцирање на АСТН зависниот CS од АСТН независниот CS
- Диференцирање на Morbus CS од ектопичен АСТН продуцирачки тумор

ХИПЕРКОРТИЗОЛЕМИЈА – зголемена

ендогена продукција на кортизол

- ↑ Кортизол → серум, урина, плунка и коса
- Променет (нарушен) циркадиелен ритам на секреција на кортизол



- ↑ серум кортизол во 23 часот (5-10мин по будење) – 20 часот контролна вредност
- Плазма кортизол на полноќ (95% дг. прецизност) → CS >7.5µg/L
- ↑ полноќен саливарен кортизол
- ↑ слободен уринарен кортизол за 24h период (UFC) – иницијален скрининг на CS
- UFC CS (3x > max) >275 nmol/l (100µg/dl)

ДИЈАГНОСТИКА НА CS

ACTH - независен CS – адринален аденом или карцином и јатроген CS

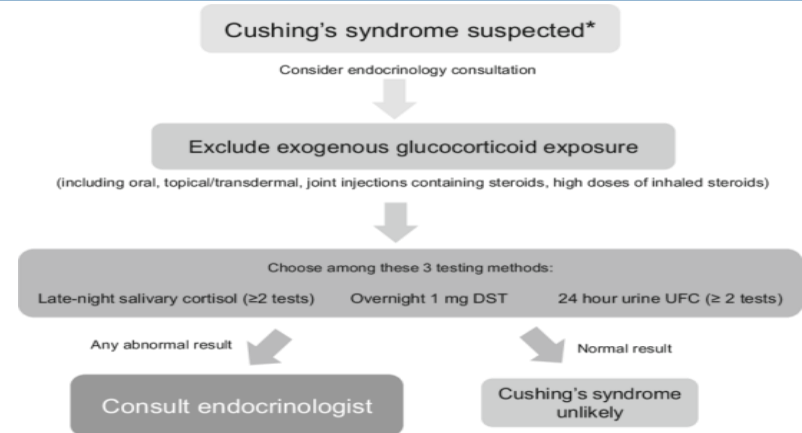
- **↑cortisol; ↓ACTH или немерлив**
[<5pg/ml (<10pg/ml), <1.1 pmol/l (2pmol/l)]
- [нормални нивоа <60pg/ml (<14pmol/l)]

ACTH - зависен CS – питуитарен микроаденом и хипофизно-хипоталамусна дисфункција

- (↑cortisol; ↑ACTH >15pg/ml, >3.3pmol/l)
- (30-150pg/ml; 6-30 pmol/l)

Ектопичен ACTH синдром:

- ACTH > 40 pmol/l (200pg/ml), до многу високи вредности 110 pmol/l (500 pg/ml)
- Ектопичен: питуитарен аденом = 8:1



ДЕКСАМЕТАЗОНСКА СУПРЕСИЈА

- Се базира на нормалната физиологија на ХПА оската
- глюкокортикоиди → инхибиција на секреција на CRH и ACTH → ↓ плазма кортизол ↓ UFC
- скрининг тест – искористува ефект на негативен фидбек на гликокортикоидите за да се намали ACTH (последователно серумскиот кортизол)

ДЕКСАМЕТАЗОНСКА СУПРЕСИЈА

1 mg dexamethasone прекуноќен супресивен тест

- иницијален скрининг тест
- мерење на концентрација на кортизол во плазма во 08h
- 1 mg dexamethasone орално во 23h, ↓ плазма супримиран кортизол следното утро 08.00-09.00h <50nmol/l (1.8 mcg/dL) исклучува CS
- [супримиран плазма кортизол >140nmol/l (5µg/dl) → CS]
- 8% лажно негативни наоди, 30% лажно позитивни наоди кај суспектни за CS

Стандарден супресорен тест со ниски дози на дексаметазон (0.5mg на секои 6 часа во период од 48 часа)

- Дексаметазонски тест со мали дози
- Орално примање на 0.5mg dexamethason/6h (48 часа) два последователни дена
- супримиран плазма кортизол >140nmol/l (5µg/dl) → CS
- ↓ плазма кортизол се намалува под 140nmol/l (5µg/dl)
- слободен кортизол UFC > 80nmol/d (30 µg/d) → CS
- ↓ UFC се намалува под 25nmol/ден (10µg/ден).
- Ги разграничува пациентите со псевдо-Кушингова состојба, S 90-100%, SP 97-100%.
- Ако се користат крајните точки, на кортизол во плазма помали од 1.4 или 2.2 µg/dL.
- Дексаметазон доза од 2mg не супримира кортизол кај CS.

ДЕКСАМЕТАЗОНСКА СУПРЕСИЈА

Дексаметазонски супресивен тест со големи дози

- 2mg дексаметазон на секои 6 часа, 8mg во период од два дена
- Кортизол супресија за 50%
- UFC ↓ за 90% од базалната вредност (позитивен тест) → Morbus CS.
- Супресија на UFC од 90% исклучува дг. на ектопичен АСТН, и има скоро 100% специфичност за питуитарна болест.

8mg dexamethasone прекуноќен супресивен тест

- Се одредува базалниот кортизол во 08 утрото пред ингестија на дексаметазонот
- Ингестира 8mg дексаметазон орално во 23 часот
- Се мери нивото на кортизол во 8 часот наутро следниот ден.
- Позитивен тест - супресија на плазма, серум кортизолот за помалку од 50% од базалната → Morbus CS
- Дијагностичката точност е само 70-80%.

CRH TEST

АСТН и стероидна секреција

- **CRH** → ↑ (хипофизно-хипоталамусна дисфункција и/или микроаденом. Нема зголемување при ектопични тумори)
- CRH тест – DDg. → АСТН-зависен CS (питуитарна Morbus CS)
- → окултна АСТН хиперсекреција на неендокрин тумор
- ivCRH → ↑ АСТН и cortisol (питуитарна АСТН секреција)
- ivCRH → не влијае на АСТН и cortisol (ектопична АСТН секреција)
- АСТН, cortisol примероци → администрирање на CRH 1mcg/kg (15,30,45,60,90,120 мин.)
- Пораст на АСТН >35% (15-30 мин) → питуитарно АСТН-зависен CS
- Пораст на cortisol >20% (30-45 мин) → питуитарно АСТН-зависен CS
- Питуитарен микро и макроаденом - ↑ АСТН (барем два пати од базалните вредности).

Адренални малигноми – 17КС и плазма DHEA-S силно ↑

– резистентни на CRH стимулација и на дексамент.суперсија

Кортизол продуцирачки адренален аденом - ↑ UFC, малку ↑ KS и DHEA-S базални нивои.

ДИЈАГНОСТИЧКИ ТЕСТОВИ

Инсулински предизвикана хипогликемија (ivITT)

- дејство на повисоките нервни центри или самата хипофиза
- iv инсулин (0.05-0.01U/kg телесна маса), ↓ ниво на гликоза на гладно 50% под базалното ниво.
- стимулира ослободување на СТН и АСТН, ↑ кортизолот (нормална реакција е да се зголеми кортизолот на помалку од 500nmol/l (18μg/dl)).
- Овој тест е контраиндициран кај поединците со заболување на коронарните артерии или нарушување со напади.

METIRAPONSKI TEST

- 750mg Метирапон/ 4 часа/во тек на 24 часа
- инхибира 11β-хидроксилаза во адреналните жлезди
- нарушена конверзија на 11-деоксикортизол кој се акумулира во крвта [↑210nmol/l (7μg/dl)]
- концентрација на кортизол ↓ во крвта
- ↓ кортизол стимулира секреција на АСТН [↑17pmol/l (75 pg/l)].
- одредување на кортизол и АСТН и 11-деоксикортизол
- Порастот на АСТН по примена на метапирон го наоѓаме кај болни со хипофизен облик АСТН зависен CS.

ВИЗУАЛИЗАЦИСКИ ИСПИТУВАЊА

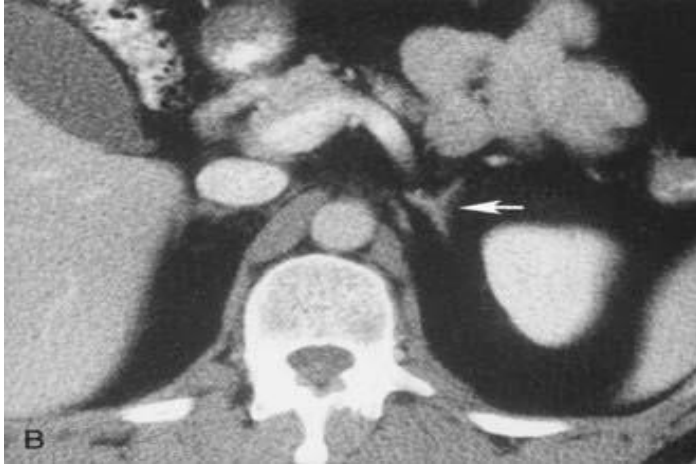
- Визуализациски испитувања треба да се вршат по извршена биохемиска евалуација.
- Случајно снимање на хипофизата или надбубрежните жлезди → 10% инциденца на случајно откриени ту,
- инцидентни нефункционални хипофизни или надбубрежни аденоми
- Биохемиските абнормалности треба да се усогласат со анатомските абнормалности.

Компјутеризирана томографија (КТ-скен) на абдомен

- Радиолошки метод на испитување што се преферира во визуализација на адреналните жлезди:
 - при постоење на сомнение на примарна адренална патологија, за локализација на адреналните тумори
 - при дијагностицирање на билатералната адренална хиперплазија.
- АСТН-независен CS, адренален аденом и карцином (>4-6cm):
- еднострана адренална маса, со атрофија на соседното и контралатералното ткиво

КТ НА НАДБУБРЕЖНИ ЖЛЕЗДИ

- Нормален КТ наод



- Адrenalен карцином



- Адrenalен аденом (4cm)

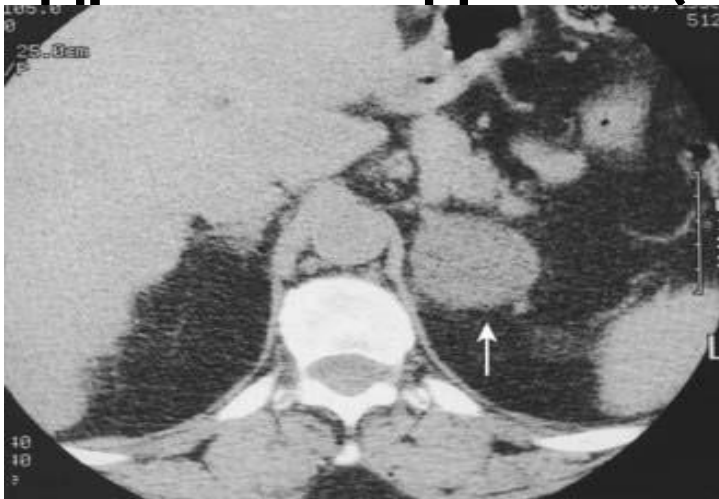


Figure 9. Adrenal carcinoma on CT scanning. Post-contrast CT of the adrenal glands acquired 60 seconds after intravenous contrast administration showing a large heterogeneous right adrenal mass in a patient with ACTH-independent Cushing's disease. There is direct invasion of the adjacent inferior vena cava (arrow). The appearances are typical for adrenal carcinoma and this was confirmed histologically.

КТ НА НАДБУБРЕЖНИ ЖЛЕЗДИ

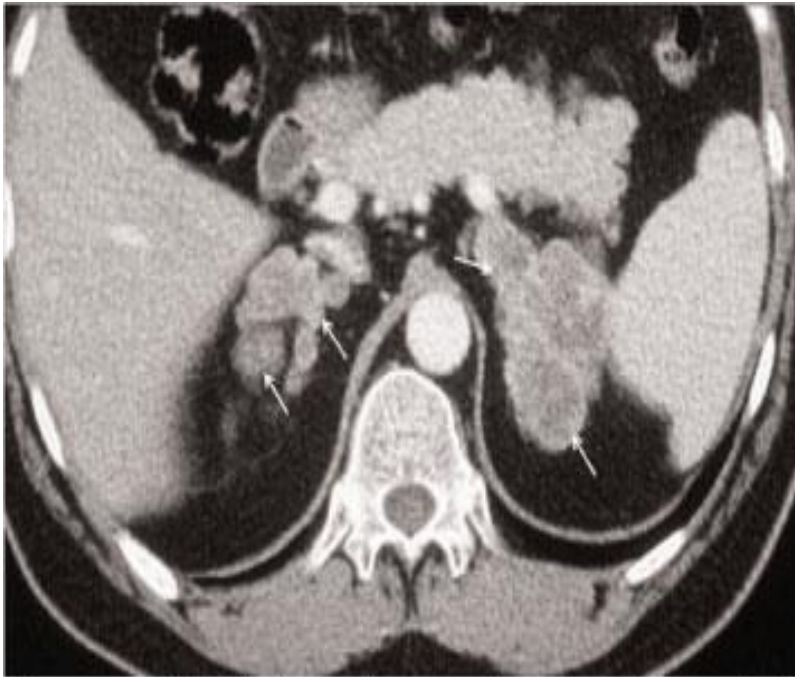


Figure 10. ACTH-independent massive adrenal hyperplasia. Post-contrast CT of the adrenal glands acquired 60 seconds after intravenous contrast administration demonstrating massive nodular hyperplasia of both adrenal glands (arrows). The suppressed ACTH levels distinguish this macronodular hyperplasia from the ACTH-dependent hyperplasia in pituitary adenomas and ectopic ACTH production.

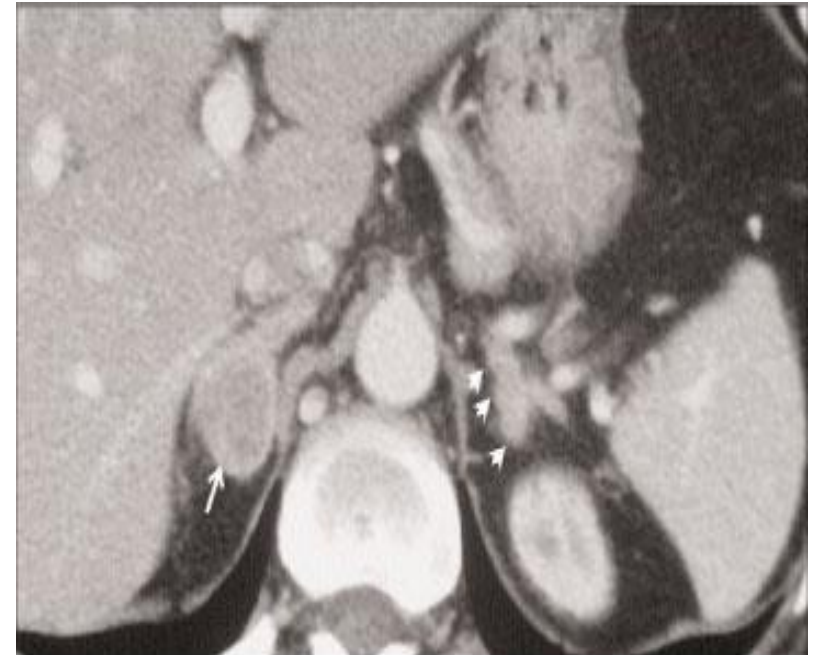


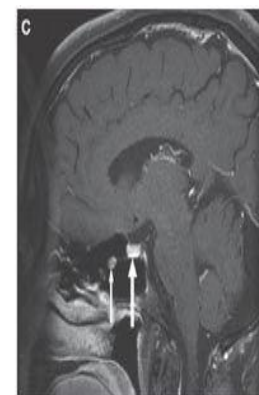
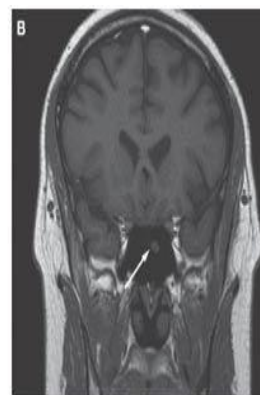
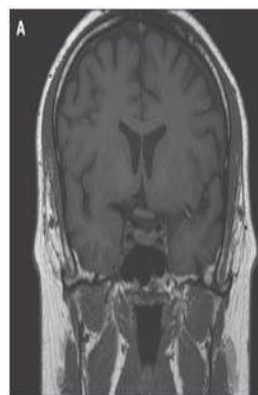
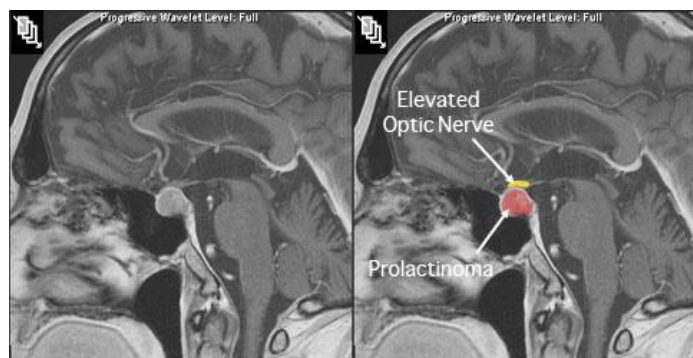
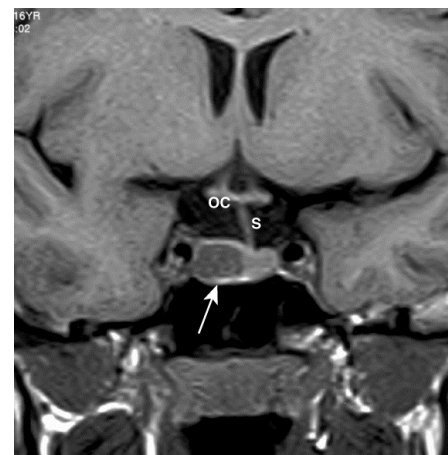
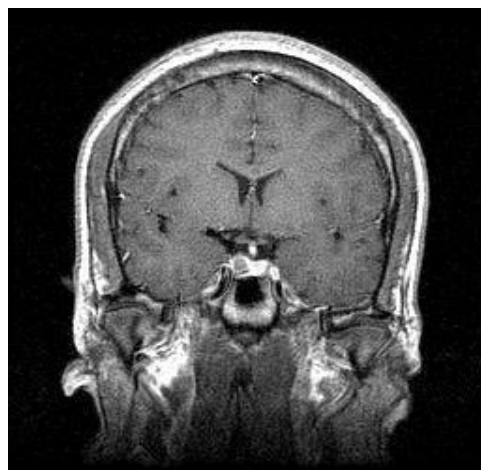
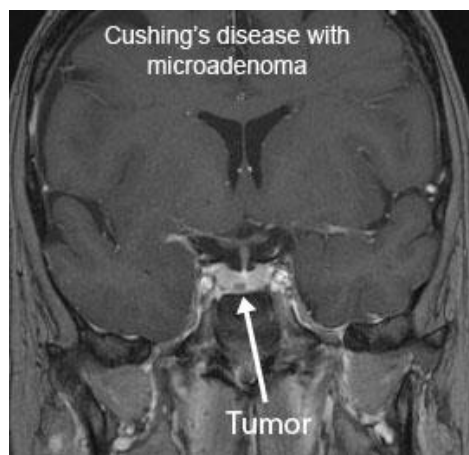
Figure 2. ACTH-dependent macronodular hyperplasia of the adrenals. Post-contrast CT of the adrenal glands acquired 60 seconds after intravenous contrast administration from a patient with Cushing's disease. Both adrenal glands are hyperplastic, with multiple small nodules in the left adrenal gland (arrow heads) and a dominant nodule in the right adrenal gland (arrow). The macronodular hyperplasia was secondary to an ACTH producing pituitary adenoma.

ВИЗУАЛИЗАЦИСКИ ИСПИТУВАЊА

MAGNETNA REZONANCA

- Хиперсекреција на АСТН → КТ и MRI на питуитарната жлезда
- Локализација на питуитарните тумори.
- MRI се преферира како метод, со контрастно средство.
- покажува тумор микроаденом кај околу 40 до 50%, кај околу половина од пациентите со Кушингова болест,
- и се прави рутински, пред да се земе примерок на крв од петрозниот синус или пред операција.
- Малите микроаденоми не се детектираат, можат да останат незабележани
- Лажно позитивни промени (артефакти, питуитарни инцидентални цисти, несекреторни лезии на нормалната хипофиза се чести).
- Микроаденомите можат да се детектираат кај 10-20% од лицата кои немале познато хипофизно заболување, позитивниот наод не докажува дека хипофизата е изворот на прекумерното количество на АСТН.

ВИЗУАЛИЗАЦИСКИ ИСПИТУВАЊА

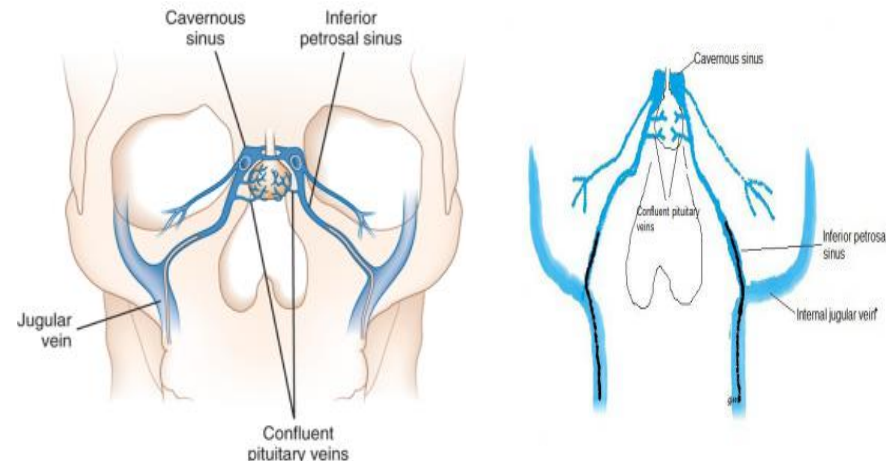


ВИЗУАЛИЗАЦИСКИ ИСПИТУВАЊА

Селективно земање на примероци на АСТН од долниот петрозен венозен синус

- е најдобар тест за разграничување меѓу хипофизен и ектопичен извор на вишок на АСТН.
- се користи кај оние лица кај кои испитувањата со MRI снимање дале негативни резултати
- снимањето на хипофиза со MRI со гадолиниумски засилувач не е доволно сензитивна за откривање на малите (помали од 2mm) АСТН – секретирачки хипофизни тумори.

- катетеризација на периферна вена и петрозните синуси во кои се дренира секрецијата на хипофизната жлезда,
- истовремено мерење на нивоата на АСТН на секоја страна пред и 2,5,10 минути по примање на овчиот CRH ($1\mu/kgIV$).



ВИЗУАЛИЗАЦИСКИ ИСПИТУВАЊА

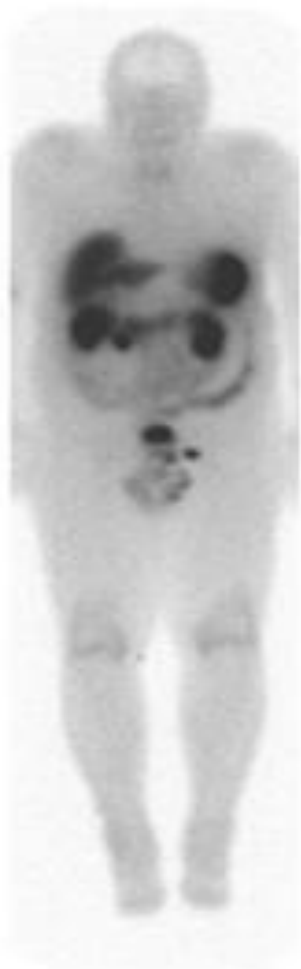
- Соодносот на АСТН (долна петрозан/периферна вена) за повеќе од 2 пред и повеќе од 3 по примање на CRH е конзистентен со Кушинговата болест.
- процедура која е тешка за спроведување од технички аспект
- околу 0.05% од пациентите на кои им се прави развиваат невромускуларни компликации, мозочен удар.
- Процедурата не треба да се изведува кај пациенти со хипертензија или во присуство на хипофизен аденом што е јасно видлив на МР.

Ектопична продукција на АСТН

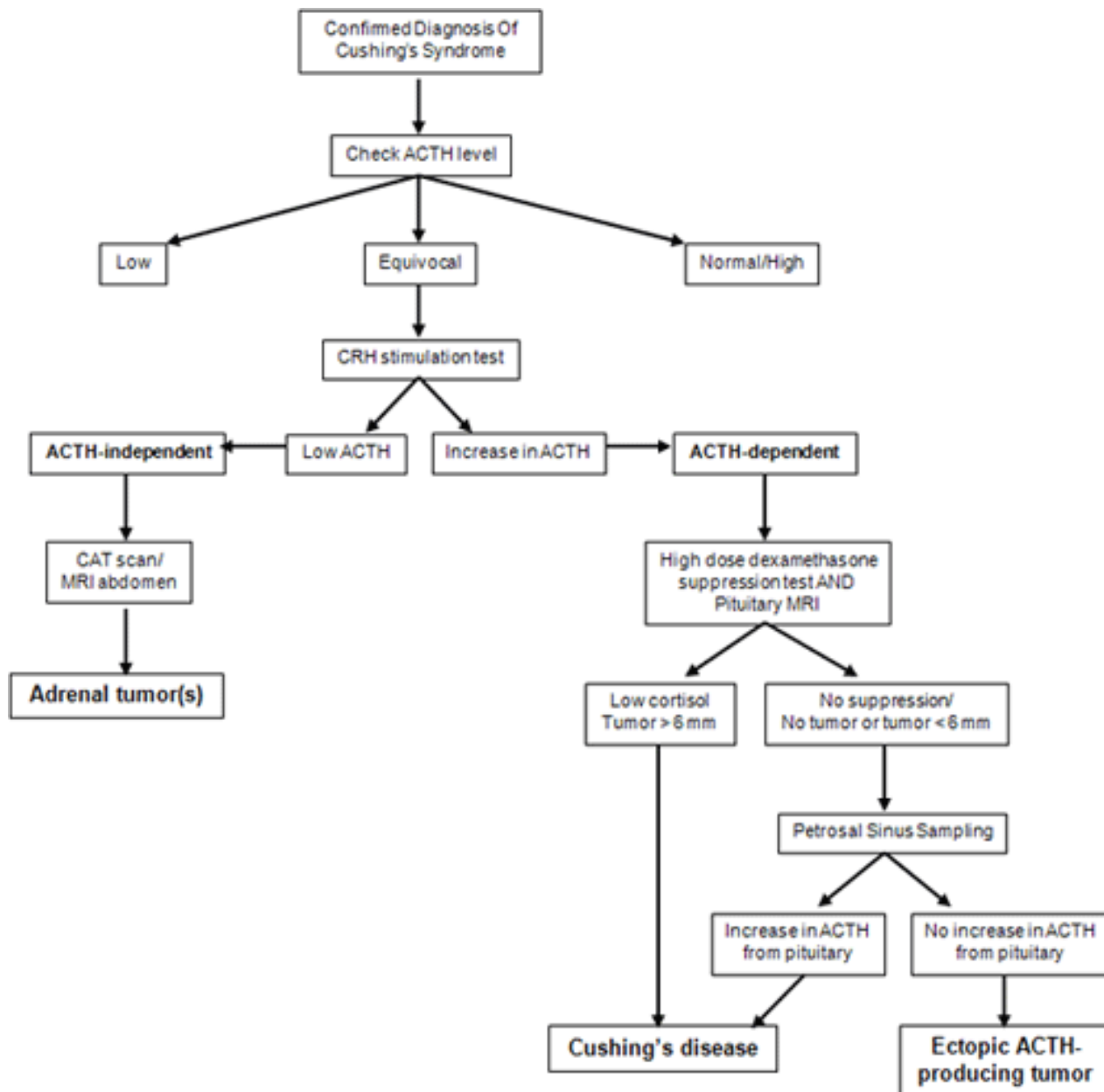
снимки за локализирање на туморот

- Рендгенографија на белите дробови
- Скенови со компјутерска томографија и магнетна резонанца на тораксот
- (тие тумори најчесто се во торакалната празнина.)
- КТ скен на абдомен.

- Сцинтиграфија – OSTRONTIDE може да биде корисна во откривањето на ектопичните АСТН тумори, бидејќи некои невроендокрини тумори обично имаат рецептори на клеточната површина за соматостатин.
- Доколку постои прашање во врска со билатералната функција, скенот со јодхолестерол може да ги исклучи нефункционалните маси.



WB ANTERIOR24HP. WB POSTERIOR24H WB ANTERIOR24PR WB POSTERIOR24H



Диференцијална дијагноза

Pseudo Cushing Syndrome

- дефиниран како состојба која има некои клинички карактеристики и биохемиски докази за CS.
- Решавање на примарната состојба
- Благиот CS често тешко се разликува од \square секреција на кортизол или псевдо-CS-состојби.
- Дијагностичките тестови можат да произведат лажно-позитивни тестови и лажно-негативни тестови.
- Лажно позитивните резултати се поврзани со дебелина, алкохолзам, хронична бубрежна инсуфициенција, афективни нарушувања, напорни вежби или пореметувања во исхраната.

Егзогената обезност

- Екстремната обезност е невообичаена кај CS
- Генерализирана дистрибуција на масното ткиво, не трункална дебелина
- Адrenокортикалните тестови се нормални.
- Нивоата на кортизол во крвта и урината се нормални, а нормален е и деноноќниот ритам на кортизол.
- Може да биде присутна зголемена конверзија на стероидите во нивните екскреторни метаболити.
- Основните екскрециски вредности на концентрацијата на стероидите во урината кај дебели пациенти, исто така или се нормални или се благо покачени
- Нормалниот одговор на кортизол и АСТН во тек на инсулин-индуцирана хипогликемија и на CRH тест по претходна супресија со дексаметазон, најдобро ги одвојува овие пациенти од оние со Кушингов синдром.

Диференцијална дијагноза

Хронична злоупотреба на алкохолот и депресија

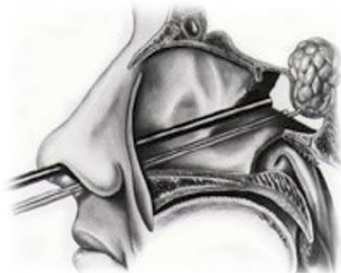
- Често се среќаваат клинички и биохемиски наоди кои сугерираат CS.
- Покажуваат слични абнормалности во кортизолското ослободување
- Уринарниот кортизол лесно е покачен, деноноќниот ритам на кортизол е отсутен, и отсутна е супресија на кортизол при брз и дексаметазонски тест со мали дози.
- За разлика од пациентите со хроничен алкохолизам, пациентите со депресија не покажуваат стигмати за Кушингов синдром.
- Стероидните тестови се враќаат на нормалата по прекинувањето на консумирањето алкохол и со подобрување на емоционалниот статус.
- **Акутна болест (болка, температура)** пациентите покажуваат абнормални резултати на лабораториски тестови и изостанува питуитарно-адреналната супресија поради дисрегулација на АСТН секрецијата.

Јатрогениот Кушингов синдром

- Се должи на хронична примена на гликокортикоиди и други стероиди кои се врзуваат за гликокортикоидните рецептори
- Базалните кортизолски нивои и на уринарниот слободен кортизол се ниски поради супресија на хипоталамо-питуитарна-адренална оска.
- Тежината на изразеноста на клиничката слика на јатрогениот Кушингов синдром зависи од: вкупната стероидна доза, биолошкиот полуживот на стероидот и времето на траење на терапијата.
- Пациенти кои примаат стероиди на ручек и навечер побрзо развиваат Кушингов синдром од оние кои ги земаат наутро.
- АСТН, обично, е помалку од 10pg/mL кај примарни адренални нарушувања, но, исто така, е супримиран од егзогени стероиди.
- Внимателна анамнеза за егзогено внесување на стероиди.

ТЕРАПИЈА НА КУШИНГОВ СИНДРОМ

- хируршка ресекција на предизвикувачкиот тумор.
- глукокортикоиди во интраоперативен и непосреден постоперативен период.
- следење и приспособување на дозата
- лекување на коморбидитетите
- еднострана адреналектомија, со лапараскопска техника
- Микродродуларната или макронудуларната хиперплазија - билатерална адреналектомија
- адренални карциноми-индицирана е хируршка адреналектомија
- за класичната Кушингова болест - трансфеноидална хирургија
- отстранување на аденомот, зачувувајќи колку што е можно поголема хипофизарна функција.
- АСТН- или CRH-секретирачките неендокрини тумори, примарна терапија е хируршко отстранување на туморот.
- *Радиотерапија* не се препорачува како примарна терапија. Може да се изведе само по негативна хипофизна експлорација и при тешка хиперкортизолемија по хируршка билатерална адреналектомија.



МЕДИКАМЕНТОЗЕН ТРЕТМАН

- Кај пациенти кај кои хируршкиот третман е неизводлив, контраиндициран или неуспешен, се препорачува неинвазивна “медикаментозна адреналектомија”
- Лековите кои се користат во третманот на синдромот Кушинг вклучуваат следново:
 - Адренални стероидни инхибитори: метирапон, кетоконазол, етоמידат
 - Адренолитички агенси: Митотан
 - Антагонист на гликокортикоидни рецептори: Мифепристон
 - Соматостатин аналози: пасиреотид
- Ketokonazolot е дериват на имидазолот со антимиотично дејство, се дава два пати на ден (600-1200 mg/ден), ефикасно ги намалува нивоата на кортизол кај повеќето пациенти со Кушингова болест. Како чести несакани последици се јавуваат зголемување на нивоата на хепаталните трансаминази, главоболка, гинекомастија, импотенција, нерегуларен мензес, гастроинтестинална вознемиреност и едеми.

МЕДИКАМЕНТОЗЕН ТРЕТМАН

- **Метипраном** ја блокира активноста на 11-бета-хидроксилаза, последниот чекор во синтезата на кортизол.
- Несакани ефекти присутни од зголемување на андрогените и минералокортикоидните прекурзори и вклучуваат хипертензија, акни и хирзутизам.
- **Етомидат**, анестетички агенс деривати на имидазол, ја блокира 11-бета-хидроксилаза, брзо ја намалува концентрацијата на кортизол и може да се користи како додаток на претстојната хируршка процедура.
- **Mitotane** е адренолитичен агенс кој дејствува со инхибиција на 11-бета хидроксилаза и неколку ензими за расцеп на странични ланци на холестерол. Овој лек, исто така, доведува до митохондријално уништување и некроза на адренортикалните клетки во зоната фасцикулата и ретикуларис.
- **Мифепристонот** антагонист на гликокортикоидни рецептори, компетитивен инхибитор на врзувањето на гликокортикоидите за нивните рецептори може да биде опција за лекување.
- **Pasireotide (Signifor)** е аналог на соматостатин кој ги врзува и активира хуманите соматостатин рецептори, што резултира со инхибиција на секрецијата на АСТН, што доведува до намалена секреција на кортизол.

