

Cushingův syndrom – charakteristika, diagnostika a léčba

MUDr. Viktória Ďurovcová, prof. MUDr. Michal Kršek, CSc.

3. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Cushingův syndrom (CS, syndrom způsobený nadbytkem glukokortikoidů v organismu) je poměrně vzácné onemocnění. Je ale nutné na něj myslet u pacientů s rozvojem těžko korigovatelné arteriální hypertenze a známek metabolického syndromu, zejména v přítomnosti některých typických znaků CS. Těmi jsou výrazně centralizovaná obezita, resp. přibývání na hmotnosti bez zjevné příčiny, měsícovitý obličej, kožní změny zejména ve smyslu purpurových strií a snadné tvorby hematomů, poruchy menstruace u žen ve fertilním věku, rozvoj osteoporózy, bolesti svalů a svalová slabost, změny psychické a další. V diagnostice se používají laboratorní metody určené k potvrzení přítomnosti hyperkortizolizmu a metody sloužící k detekci zdroje nadprodukce CS vyvolávajících hormonů, které jsou laboratorní a zobrazovací. Léčba CS je převážně chirurgická, důležitými modalitami jsou ale i léčba radiační a medikamentózní. Vzhledem k závažnosti této nemoci a jejímu často komplikovanému průběhu patří diagnostika i léčba pacientů s CS do rukou endokrinologů a specializovaných endokrinologických a chirurgických center. Nejdůležitějším ale zůstává na tuto diagnózu myslet v prvním kontaktu s pacientem, aby mohl být na tyto pracoviště odeslán.

Klíčová slova: Cushingův syndrom, arteriální hypertenze, metabolický syndrom, diagnostika, léčba.

Cushing's syndrome – characteristics, diagnostics and treatment

Cushing's syndrome (CS, syndrome caused by elevated blood and tissue levels of glucocorticoids) is a quite rare disease. It is necessary to think of it in patients with hardly treatable arterial hypertension and signs of metabolic syndrome with some specific characteristics. These patients are usually defined by central obesity and/or unexpected weight gain, moon face, skin changes – especially purple striae and easy bruising, menstruation cycle disturbances in fertile women, development of osteoporosis, muscle weakness and pain, psychical changes, etc. Two types of methods are used in the diagnostics of CS – methods for detection of the presence of hypercortisolism and methods for localization of the source of hormonal overproduction. The treatment of CS is mainly surgical but radiation and pharmacotherapy are important as well. With regard to the severity of this disease and its complications the diagnosis and treatment of patients with CS belong to specialized endocrinological and surgical centers. The most important thing is to think about the possibility of this diagnosis in the first contact with the patient so he can be sent to these centers.

Key words: Cushing's syndrome, arterial hypertension, metabolic syndrome, diagnosis, treatment.

Med. Pro Praxi 2009; 6(6): 295–299

Úvod

Glukokortikoidy (GK) patří mezi základní a pro život nezbytné steroidní hormony. Jejich nadbytek i nedostatek způsobuje závažné poruchy.

GK jsou produkovány buňkami v kůře nadledvin (zona fasciculata). Jejich tvorba podléhá regulaci z vyšších center, kterými jsou hypothalamus a hypofýza. Neurony hypothalamu tvoří CRH (corticotropin releasing hormone), který je pak jejich axony transportován do hypofýzy, kde je secernován a reguluje produkci ACTH (adrenokortikotropního hormonu). ACTH je produkován a secernován kortikotropními buňkami předního laloku hypofýzy. Sekrece má pulzní charakter a je pro ní typický cirkadiánní rytmus s maximem brzo ráno a nočním minimem. Tento rytmus je pak přenášen i na sekreci kortizolu. Hypotalamo–hypofýzo–adrenokortikální (HPA) osa tvoří jednotný celek, jehož jednotlivé součásti se vzájemně ovlivňují a zasahují do nervových, hormonálních i imunitních regulací (1).

Cushingův syndrom (CS) je onemocnění způsobené nadbytkem GK, který může být exogenního nebo endogenního původu. Exogenní (iatrogenní) CS je zdaleka nejčastější formou hyperkortizolizmu. Je způsoben, ve většině případů, léčebným podáváním GK. Endogenní CS je způsoben autonomní nadprodukcí ACTH nebo samotného kortizolu; autonomní nadprodukce CRH je velmi vzácná. Specifickou situací jsou pseudo-cushingoidní stavy, u nichž dochází z různých příčin k aktivaci HPA osy na různých jejích úrovních. Tyto stavy mohou jak laboratorně, tak klinicky (většinou v mírné intenzitě) napodobovat CS. Nadprodukce kortizolu v těchto situacích ale není autonomní, základní mechanismy zpětnovazebné inhibice HPA osy jsou zachované. Etiologicky sem řadíme stavy spojené s depresí, chronickým stresem, alkoholizmem a obezitou (1).

Endogenní Cushingův syndrom

Přesný výskyt endogenního CS není znám. V literatuře se nejčastěji odhadovaná incidence

pohybuje mezi 1 až 2 případy na 500 000 obyvatelů za rok. Incidence CS u mužů a žen se liší dle konkrétní formy CS (2).

Endogenní CS lze etiologicky rozdělit na ACTH-dependentní a ACTH-independentní formu. ACTH-dependentní forma CS je primárně vyvolána nadprodukcí ACTH, který následně stimuluje produkci kortizolu v kůře nadledvin. Zdrojem nadprodukce ACTH je obvykle tumor hypofýzy – v takovém případě je CS nazýván také Cushingova choroba. Většinou se jedná o adenom, karcinomy hypofýzy jsou extrémně vzácné (3). Zdrojem nadprodukce ACTH může být ale i jiný tumor, v takovém případě hovoříme o ektopickém CS. Nejčastějšími zdroji ektopické sekrece ACTH jsou malobuněčný karcinom plic a bronchiální karcinoid (4).

ACTH-independentní CS je primárně způsoben autonomní nadprodukcí kortizolu v kůře nadledvin. Naprosto převažující příčinou jsou unilaterální tumory nadledvin – adenomy, méně často karcinomy, výjimečně hyperplazie.

Adenomy rostou většinou pomalu, narozdíl od karcinomů, které v době diagnózy často dosahují již velikosti nad 5 cm. Kromě invaze do okolních tkání a metastazování je pro karcinomy typický také nízký stupeň diferenciaci s chaotickou steroidogenezí, s výraznou nadprodukcí nejen glukokortikoidů, ale většinou i androgenů s příslušnou klinickou manifestací. V obou případech (unilaterálních adenomů i karcinomů) dochází při nadprodukcí kortizolu a zpětnovazebném útlumu HPA osy k atrofizaci zdravé nadledviny (5).

Bilaterální postižení nadledvin jako příčina CS je poměrně vzácné. Do této skupiny patří kromě bilaterálních adenomů nadledvin zejména bilaterální hyperplazie nadledvin, a to primární pigmentovaná nodulární adrenokortikální nemoc (PPNAD) a ACTH-independentní bilaterální makronodulární adrenální hyperplazie (AIMAH) (6, 7). Procentuální zastoupení četnosti jednotlivých forem CS je zobrazeno v tabulce 1 (1).

Diagnostika Cushingova syndromu
Klinický obraz

Vyjádření klinického obrazu CS je dáno délkou a intenzitou expozice organismu nadměrným koncentracím kortizolu. Typický je vzestup hmotnosti s centrálním ukládáním tuku, tj. zmnožením zejména viscerálního tuku („pavoučí“ typ obezity). Tuk se ukládá i v dalších predilekčních oblastech – subkutánně v oblasti obličeje, čímž vzniká obraz měsícovitého obličeje; dále v oblasti vzadu na krku (obraz „buffalo hump“, „býčí šíje“); supraklavikulárně (až obraz „límce“), v mediastinu nebo epidurálně v páteřním kanálu (s možnými neurologickými projevy). Naopak podkožní tuk na končetinách mizí. Současně často dochází k atrofizaci svalů končetin, zejména pletencových, až rozvoji steroidní myopatie se svalovými bolestmi a slabostí, které jsou velmi časté.

Časté a typické jsou rovněž změny kožní. Kůže je ztenčená, křehká, již při minimálním traumatu se vytvářejí hematomy, zejména na předloktích a dorzu rukou. Specifické jsou purpurové strie, při plně rozvinutém CS širší než 1 cm, typicky abdominálně, objevují se někdy i na prsou, axillárně, stehnech či lýtkách. Častá je pletora obličeje, známky hirsutizmu, akné, alopecie (u žen), zhoršené hojení ran, zvýšená frekvence bakteriálních kožních infekcí, otoky dolních končetin (obrázky 1a, b, c) (1, 2).

Kromě morfologických změn jsou častými stesky pacientů bolesti zad, které obvykle souvisí s rozvojem osteopenie, osteoporózy až patologických fraktur. Tyto změny jsou dané

Tabulka 1. Přehled etiologie Cushingova syndromu s procentuálním zastoupením jednotlivých forem (1)

ACTH-dependentní Cushingův syndrom (75–80%)	ACTH produkující adenom hypofýzy (80%)
	ACTH produkující karcinom hypofýzy (vzácný)
	Ektopická nadprodukce ACTH (20%)
	Ektopická nadprodukce CRH (vzácná)
ACTH-independentní Cushingův syndrom (20–25%)	Adenom kůry nadledvin unilaterální (50–60%)
	Adenom kůry nadledvin bilaterální (vzácný)
	Karcinom kůry nadledvin (40–50%, čtenější v dětství)
	Primární pigmentovaná nodulární adrenokortikální nemoc (vzácná)
	ACTH-independentní makronodulární adrenální hyperplazie (vzácná)

Obrázek 1a. Plně vyjádřený klinický obraz Cushingova syndromu (měsícovitý obličej, pletora tváří, supraklavikulární nahromadění tuku, centrální obezita, strie, hematomy, pustulózní kožní změny); b. Identická pacientka po vyléčení Cushingova syndromu; c. Detail na kožní změny – strie, pustuly, hematomy



Obrázek 2. CT obraz tumoru nadledviny vpravo a hyperplazie nadledviny vlevo



působením GK na kostní tkáň a kalciofosfátový metabolismus. U žen v reprodukčním období je typicky přítomná porucha menstruačního cyklu až amenorea, anovulace a infertilita, u mužů snížení libida. Poměrně specifickým příznakem CS jsou také psychické změny ve smyslu emoční lability, depresivního ladění, afektivní poruchy, celková únavnost, výpadky paměti, či poruchy koncentrace (1, 2, 8).

Arteriální hypertenze se vyskytuje u naprosté většiny pacientů s CS. Je charakterizována typickými znaky sekundární hypertenze, tj. špatnou medikamentózní ovlivnitelností a chybějícím nočním poklesem krevního tlaku. Tyto změny jsou z části způsobené mineralokortikoidním účinkem GK. Ten je odpovědný také za častou laboratorní odchylku u CS – hypokalemii (1, 2, 9).

U pacientů s CS se kromě centrální obezity a arteriální hypertenze objevují i další příznaky společné s tzv. metabolickým syndromem, a to porucha glukózové tolerance až diabetes mellitus (DM) s výraznou inzulinovou rezistencí a poruchy lipidového spektra ve smyslu vzestupu hladin celkového i LDL-cholesterolu a triglyceridů a poklesu HDL-cholesterolu. Uvedené poruchy jsou odpovědné za výrazné zvýšení kardiovaskulární morbidity a mortality pacientů s CS, přičemž se zdá, že zvýšené kardiovaskulární riziko a parametry cévního poškození přetrvávají i po úspěšné léčbě CS (1, 2, 10, 11, 12).

Závěrem této kapitoly je nutno zmínit, že klinický obraz CS může být i značně odlišný. Jedná se zejména o těžké formy CS s rychlým průběhem při velmi vysokých koncentracích kortizolu (paraneoplastická nadprodukce ACTH maligními tumory), kdy se výše zmíněný obraz CS nestihne vyvinout. Pacienti mohou hubnout, častá je těžká hypokalemie a hypokalemická alkalóza; CS se může manifestovat patologickou frakturou, či výrazně dekompenzovanou arteriální

hypertenzí. Jak už bylo zmiňováno výš, pro karcinomy nadledvin s různým stupněm diferenciace je typická manifestace ve formě hirsutismu a virilizace u žen při výrazné nadprodukci androgenů (1, 2).

Laboratorní a zobrazovací metody v diagnostice Cushingova syndromu

Diagnostika CS by měla obecně probíhat ve dvou krocích. 1. potvrzení přítomnosti hyperkortizolizmu, 2. pátrání po zdroji nadprodukce ACTH nebo kortizolu. V obou případech je důležité, aby zejména laboratorní výsledky nebyly zkreslené užíváním medikací pacienta, jakou je kortikoterapie (včetně inhalačních preparátů) a hormonální antikoncepce u žen (tu je nutno vysadit ideálně 6 týdnů před zahájením diagnostického procesu).

Základní laboratorní vyšetření, která slouží ke konfirmaci přítomnosti CS jsou:

1. Cirkadiánní variabilita koncentrací kortizolu. Jak bylo zmíněno výše, sekrece kortizolu má za normálních okolností pod vlivem ACTH svůj diurnální rytmus s minimem v nočních hodinách. U CS je tento rytmus setřelý. Vyšetřuje se buď celodenní profil plazmatického kortizolu, nebo pouze jeho noční koncentrace ve 24 hod. CS lze jednoznačně vyloučit při noční hladině plazmatického kortizolu pod 50 nmol/l. Jelikož je kortizol hormonem stresovým, ideálně by se toto vyšetření mělo provádět až po dvou dnech pobytu pacienta na nemocničním lůžku, kdy je adaptovaný na prostředí. O nočním náběru by pacient neměl být předem informován, ideální je krev odebrat z již přes den zavedené kanyly ve spánku pacienta, nebo do 5 minut

od jeho probuzení. Jelikož jsou tyto podmínky obtížně splnitelné, zavádí se nová metoda měření kortizolu, a to ze slin, kde je jeho koncentrace méně stresově ovlivnitelná.

2. Volný močový kortizol za 24 hodin.

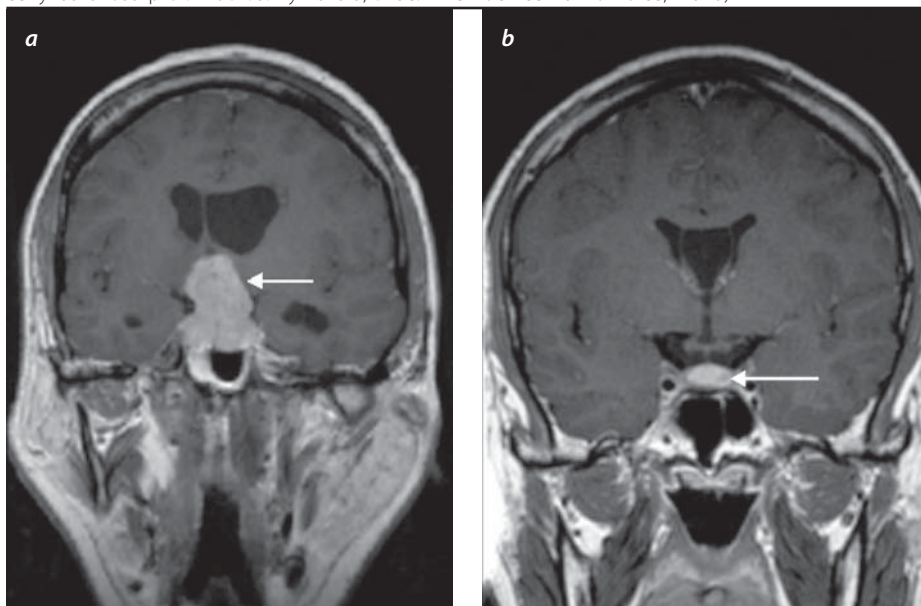
Vzhledem k tomu, že sekrece kortizolu/ACTH nádorem nebývá konstantní, doporučuje se provádět minimálně 2 sběry močového kortizolu. Hodnoty volného močového kortizolu nad horní hranici normy dané laboratoře se již považují za suspektní z CS, obvykle však u CS bývají několikanásobně zvýšené.

3. Nízkodávkový dexamethazonový supresní test se provádí ve dvou variantách. V 1 mg „overnight“ testu je pacientovi podán 1 mg dexamethazonu ve 23 hod a další den v 8 hod ráno je odebrána krev na stanovení koncentrace plazmatického kortizolu. Druhou variantou je dvoudenní 2 mg dexamethazonový test, kdy je pacientovi podáváno 0,5 mg dexamethazonu v 6hodinových intervalech (12–18–24–06 hod) a hladina plazmatického kortizolu je na konci vyšetřena 2 hodiny po podání poslední tablety (tj. v 8 hod). CS lze vyloučit při poklesu hodnoty plazmatického kortizolu na konci testu pod 50 nmol/l.

V případě, že se potvrdí přítomnost hyperkortizolizmu, je nutné určit jeho zdroj. K tomu slouží další laboratorní testy a samozřejmě zobrazovací metody. Z laboratorních testů je důležité určení **bazální ranní hladiny ACTH v plazmě**, nejméně dvakrát. Při ACTH-independentním CS je hladina ACTH suprimovaná pod 5 pg/ml. Při ACTH-dependentním CS je hladina ACTH nad 10 pg/ml, přičemž u ektopické nadprodukce ACTH jsou jeho koncentrace obvykle výrazně zvýšené. Dalším vyšetřením je **vysokodávkový dexamethazonový supresní test**, který se opět používá ve dvou variantách – jako „overnight“ varianta, která probíhá obdobně jako 1 mg test, ale podává se 8 mg dexamethazonu. Druhou variantou je dvoudenní test, kdy se podávají 2 mg dexamethazonu ve stejném časovém harmonogramu jako je to u nízkodávkové formy. V obou případech svědčí pokles koncentrace plazmatického kortizolu pod 50 % jeho bazální hodnoty pro centrální, tj. hypofyzární etiologii ACTH nadprodukce s přibližně 80 % spolehlivostí. V opačném případě lze předpokládat ektopickou formu CS.

Co se týče **zobrazovacích metod**, vyšetřením volby v případě laboratorně prokazaného ACTH-independentního CS je CT (computed tomography, výpočetní tomografie) břicha se zaměřením na nadledviny (obrázek 2). V případě, že laboratoř ukazuje na přítomnost ACTH-

Obrázek 3a. Makroadenom hypofýzy na MR; **b.** Mikroadenom hypofýzy na MR (snímky byly zapůjčeny laskavostí prof. MUDr. J. Vymazala, DrSc. z nemocnice Na Homolce, Praha)



Doporučený postup pro praktické lékaře

1. Myslet na možnost hyperkortizolizmu u pacientů s relativně náhlým rozvojem známek metabolického syndromu a obtížně korigovatelné arteriální hypertenze, zvláště v přítomnosti dalších specifických morfologických a funkčních změn zmiňovaných v textu.
2. V případě podezření na Cushingův syndrom odeslat pacienta do endokrinologické ambulance v místě bydliště k dalšímu řešení.

dependentního CS, metodou první volby je MR (magnetic resonance imaging, magnetická rezonance) mozku se zaměřením na hypofýzu (obrázky 3a, b).

V případech, kdy vzniká diskrepance mezi výsledky laboratorních a zobrazovacích metod (zobrazení, resp. nezobrazení tumoru MR při jasném laboratorním nálezu) se využívají další formy vyšetření. K odlišení hypofyzární a paraneoplastické nadprodukce ACTH se provádí **katetrizace dolních petrózních splavů**. Při tomto vyšetření se měří koncentrace ACTH zvlášť v pravém, zvlášť v levém petrózním splavu a na periférii, a to bazálně a po stimulaci intravenózním podáním CRH. Při jasné převaze centrálních hodnot ACTH vůči periferním, jak bazálně, tak po stimulaci (2, resp. 3:1), se velmi pravděpodobně jedná o nadprodukcí ACTH hypofyzárním tumorem. V oblasti nadledvin se u ACTH-independentního CS používá **selektivní katetrizace nadledvinových žil**, a to v případech, kdy je přítomné bilaterální zvětšení nadledvin a je potřeba rozhodnout, jestli se jedná o unilaterální nebo bilaterální nadprodukcí kortizolu, nebo v případě, že i přes laboratorní nález se na nadledvinách žádný tumor nezobrazí. Hladiny kortizolu se měří zvlášť v pravé a v levé nadledvinové žíle, srovnávací vzorek se odebrá z dolní duté žíly nad ústím nadledvinových žil.

V tomto případě se ale hodnoty kortizolu dávají ještě do poměru k hladinám aldosteronu naměřeným ve stejných lokalizacích a srovnávají se absolutní hodnoty daných poměrů.

Zvláštní kapitolou je **diagnostika ektopických forem CS**. Poté, co hodnota ACTH, výsledek vysokodávkového dexamethazonového testu, negativní MR hypofýzy, ev. i katetrizace petrózních splavů ukazují na přítomnost ektopického zdroje nadprodukce ACTH, dalším krokem je hledání jeho lokalizace. Indikuje se MR, resp. CT hrudníku a břicha, přičemž nejčastější lokalizací ACTH produkujících tumorů je hrudní dutina. Při nejasném nálezu je indikováno provedení Octreoscanu, tj. scintigrafického vyšetření s podáním ^{111}In -octreotidu, který je vychytáván tumory s přítomností somatostatinových receptorů, mezi které patří i nejčastější tumory produkující ACTH, karcinoidy, nebo klasické PET-CT (pozitronová emisní tomografie). Dalšími diagnostickými modalitami jsou bronchoskopie, nebo invazivní vyšetření zažívacího traktu (gastroskopie, koloskopie, kontrastní rtg vyšetření tenkého střeva) a jiné (1, 2).

Léčba Cushingova syndromu

Vzhledem k tomu, že za vznik CS jsou v naprosté většině případů odpovědné tumory, léčba je většinou primárně chirurgická.

Přibližně od roku 1999 jsou v našich podmínkách realizované laparoskopické adrenalectomie, které mají méně per- i pooperačních komplikací jako dříve prováděné laparotomické výkony. Indikují se obvykle jako kauzální léčba nemoci v případech, že je známý tumor/tumory nadledvin odpovědný za nadprodukcí kortizolu. Bilaterální adrenalectomie se indikují i jako terapie symptomatické či paliativní v případech těžkého obrazu ACTH-dependentního CS bez nálezu primárního, ektopického zdroje nadprodukce ACTH. Tímto výkonem se zabrzdí produkce kortizolu odpovědného za samotný klinický obraz CS.

Technika operací hypofýzy prodělala v posledních letech rovněž značný vývoj. Recentně jsou prováděné operace transnazálně, endoskopickou technikou za peroperační MR kontroly s minimem pooperačních komplikací a minimální zátěží pacienta.

Další používanou léčebnou metodou v oblasti hypofýzy je Leksellův gamanůž (LGN), kterého využití se ale značně liší od pracoviště k pracovišti. Jedná se o tzv. stereotaktickou radiochirurgickou metodu, kdy je neinvazivně a jednorázově aplikována účinná dávka záření do přesně určeného malého objemu nemocné tkáně (tumoru). Jednorázovost aplikace ozáření, ale i menší frekvence nežádoucích účinků na okolní zdravou hypofyzární a mozkovou tkáň, jsou základními výhodami oproti klasické frakcionované radioterapii (LINAC – Linear particle accelerator irradiation), která se v této indikaci může rovněž použít. Použití LGN je vymezeno jen pro léčbu těch tumorů hypofýzy, nebo po-

peračních reziduí, které splňují velikostní kritéria a určitou minimální vzdálenost od zrakové dráhy. Účinek LGN co do snížení produkce ACTH, resp. redukce objemu tumoru, je dosažen přibližně za 2–5 let. Toto období je většinou nutno překlenout farmakologickou terapií (1, 13).

Ve farmakologické terapii se uplatňuje jen několik málo preparátů, a to v indikacích, kdy se buď čeká na nástup efektu již aplikované jiné léčby (typicky ozáření), nebo na překlenutí období do možné operace, resp. nalezení tumoru odpovědného za CS při rozvinutém klinickém obrazu nemoci. Používají se inhibitory produkce GK, jakými jsou ketokonazol, nebo lépe snášený metyrapon. V případech zhoubných nádorů nadledvin, zejména metastazovaných nebo inoperabilních, se používá adrenolytický preparát mitotan nebo kombinovaná chemoterapie. U karcinoidů produkujících ACTH je indikována léčba superaktivními analogy somatostatinu, která se někdy používá i u ACTH produkujících adenomů hypofýzy (1, 14).

Literatura

1. Kršek M, Hána V, Vymazal J, Weichet J. Cushingův syndrom. 1. vyd. Praha: Galen, 2006: 15.
2. Nieman LK. Cushing's syndrome. In: De Groot LJ, Jameson JL. Endocrinology. 4 ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2001: 1691–1715.
3. Dahia PLM, Grossman AB. The molecular pathogenesis of corticotroph tumors. Endocr Rev, 1999; 20: 136–155.
4. Wajchenberg BL, Mendonca BB, Liberman B, et al. Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome. Endocr Rev, 1994; 15: 752–787.
5. Beuschlein F, Reincke M, Karl M, et al. Clonal composition of human adrenocortical neoplasms. Cancer Res, 1994; 54: 4927–4932.
6. Carney JA, Young WF. Primary pigmented nodular adrenocortical disease and its associated conditions. Endocrinologist, 1992; 2: 6–21.
7. Bourdeau I, Lacroix A. Aberrant hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. Curr Opin Endocrinol Diab, 2002; 9: 230–236.
8. Starkman MN, Scheingart DE. Neuropsychiatric manifestation of patients with Cushing's syndrome: Relationship to cortisol and adrenocorticotrophic hormone levels. Arch Intern Med, 1981; 141: 215–219.
9. Saruta T, Suzuki H, Handa M, et al. Multiple factors contribute to the pathogenesis of hypertension in Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab, 1986; 62: 275–279.
10. Friedman TC, Mastorakos G, Newman TD, et al. Carbohydrate and lipid metabolism in endogenous hypercortisolism: shared features with metabolic syndrome X and NIDDM. Endocrin J, 1996; 43: 645–655.
11. Extabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: An epidemiological approach. Clin Endocrinol, 1994; 40: 479–484.
12. Ross EJ, Linch DC. Cushing's syndrome – killing disease: Discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis. Lancet, 1982; 2: 646–649.
13. Sheehan JM, Vance ML, Sheehan JP, et al. Radiosurgery for Cushing's disease after failed transsphenoidal surgery. J Neurosurg, 2000; 93: 738–742.
14. Morris D, Grossman A. The medical management of Cushing's syndrome. Ann NY Acad Sci, 2002; 970: 119–133.

MUDr. Viktória Ďurovcová

3. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 00 Praha 2
viktorija.durovcova@gmail.com

