



# Cushingův syndrom u nemocné se syndromem krátkého střeva

Petr Wohl  
Centrum diabetologie IKEM

- Endokrinopatie u nemocných se syndromem krátkého střeva na DPV jsou velmi komplikované
- A) diagnosticky (nelze užít testy s perorální medikací)
- Klinické příznaky mohou být jiné než naučené...
- B) terapeuticky – mnoho preparátů nelze použít

# Poznámka

- Neexistuje literatura, která by hodnotila možnosti farmakologické léčby u syndromu krátkého střeva
- Nelze tedy vůbec odhadnout jaký efekt bude mít léčba...



# Jaké endokrinopatie u SBS

- **Metabolické kostní choroba** – možná jen parenterální léčba
- **Onemocnění štítné žlázy**
- hypothyreoza

Podávání L-thyroxinu u SBS kasuistika 2015

- Vysoké dávky až 2000 ug per os vedly k normalizaci thyroidálních funkcí při ultrakrátkém střevu (jejunum - 30 cm)...
- Hyperthyreoza - resorbce thyreostatik..?

# Jaké endokrinopatie u SBS

- **Diabetes mellitus !!!!** Velmi komplikovaný problém - insulin do vaku/ nebo insulin kontinuálně dávkovačem vedle TPN..
- - labilní diabetes, spíše hyperglykémie v průběhu podávání a vysoké riziko hypoglykémie po ukončení DPV (v cyklickém režimu)
- Obtížné načasování efektu insulinu a ev potavy..i při SBS –
- Častý monitoring, ale při nočním režimu – je minimální kvalita života –
- sensory pro monitoraci..a to jak u DEV tak DPV

# Cushingův syndrom

## Cushing's Syndrome mnemonic: **CUSHING**

**C** – Central obesity, Collagen fiber weakness, Comedones (*acne*)

**U** – Urinary free cortisol and glucose increase

**S** – Striae, Suppressed immunity

**H** – Hypercortisolism, Hypertension, Hyperglycemia, Hypercholesterolemia

**I** – Iatrogenic (Increased administration of corticosteroids)

**N** – Noniatrogenic (Neoplasms)

**G** – Glucose intolerance, Growth retardation



[www.medical-institution.com](http://www.medical-institution.com)





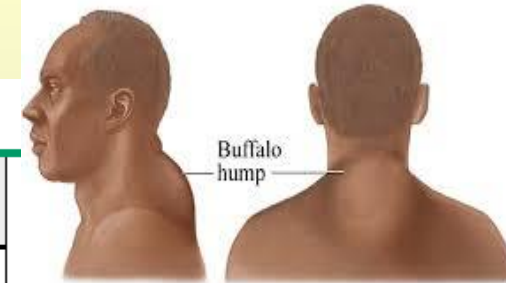
# Cushing's syndrome



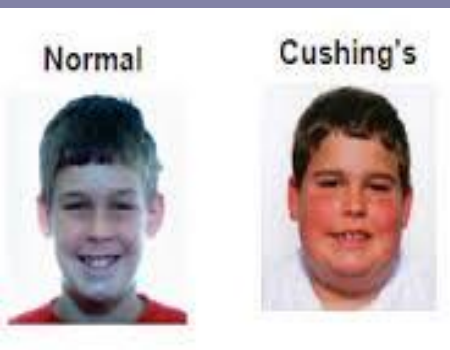
(A) Patient before onset. (B) Same patient with Cushing's syndrome. The white arrow shows the characteristic "moon face" of fat on the upper face.

## Symptoms and signs of Cushing's syndrome

Symptom or sign	Reported incidence, percent
Centripetal obesity	79 to 97
Facial plethora	50 to 94
Glucose intolerance	39 to 90
Weakness, proximal myopathy	29 to 90
Hypertension	74 to 87
Psychological changes	31 to 86
Easy bruisability	23 to 84
Hirsutism	64 to 81
Oligomenorrhea or amenorrhea	55 to 80
Impotence	55 to 80
Acne, oily skin	26 to 80
Abdominal striae	51 to 71
Ankle edema	28 to 60
Backache, vertebral collapse, fracture	40 to 50
Polydipsia, polyuria	25 to 44
Renal calculi	15 to 19
Hyperpigmentation	4 to 16
Headache	0 to 47
Exophthalmos	0 to 33
Tinea versicolor infection	0 to 30
Abdominal pain	0 to 21



© Healthwise, Incorporated



# Příčiny CS

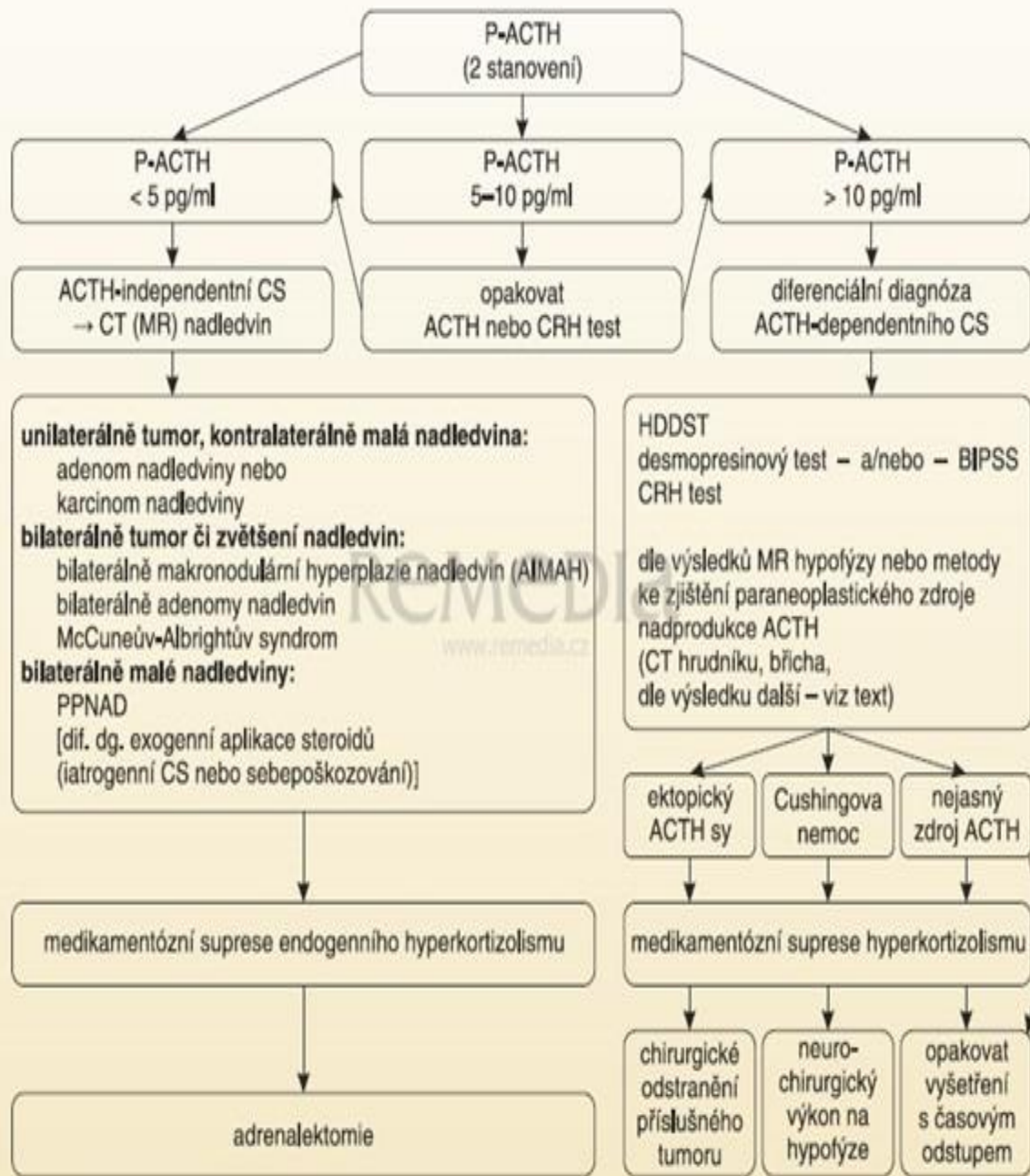
## Frequency of causes of Cushing's syndrome

Diagnosis	Percent of patients
<b>ACTH-dependent Cushing's syndrome</b>	
Cushing's disease	68
Ectopic ACTH syndrome	12
Ectopic CRH syndrome	<<1
<b>ACTH-independent Cushing's syndrome</b>	
Adrenal adenoma	10
Adrenal carcinoma	8
Micronodular hyperplasia	<1
Macronodular hyperplasia	<1
<b>Pseudo-Cushing's syndrome</b>	
Major depressive disorder	1
Alcoholism	<<1

Relative prevalence of various causes of Cushing's syndrome in 630 patients (146 consecutive patients seen at Vanderbilt University Medical Center before 1993 and published reports describing 484 patients). The prevalence of pseudo-Cushing's syndrome depends upon the individual clinician's threshold of clinical suspicion; in our experience, it is very rare. The relative prevalence of various causes of Cushing's syndrome among children and adolescents may differ somewhat from that of adults. The ectopic ACTH syndrome, for example, is less common in children.

ACTH: adrenocorticotrophic hormone; CRH: corticotropin-releasing hormone.





Cushingův syndrom

Vs

Hyperkortizolémie  
kriticky nemocných



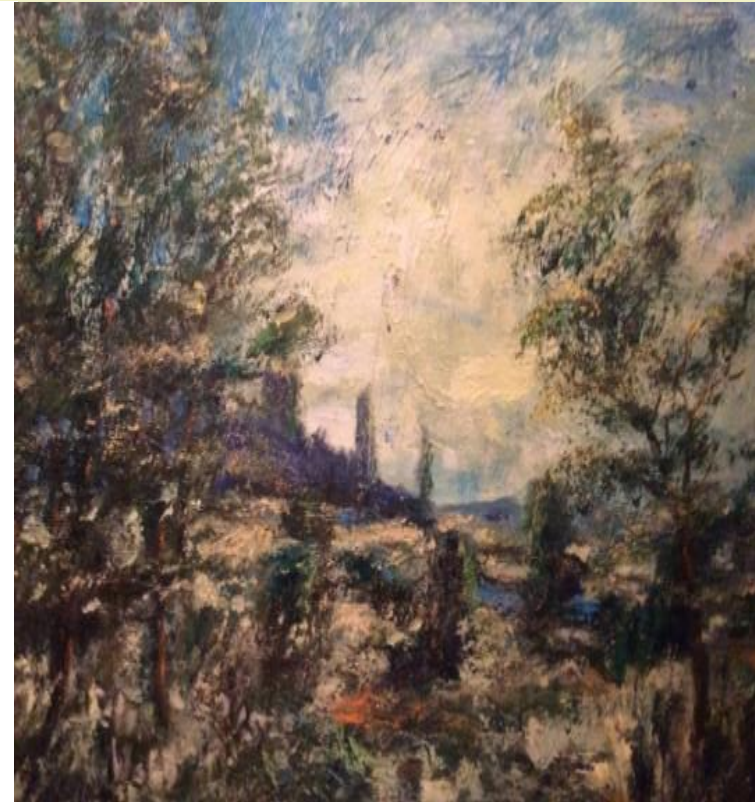
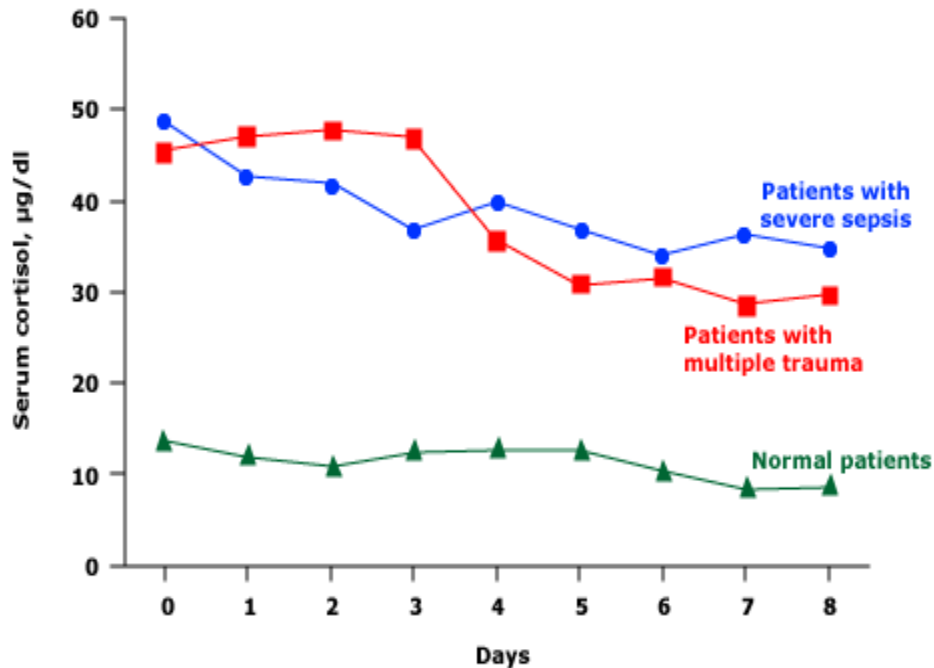
- Subnormal corticosteroid production during critical illness in the absence of structural defects in the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis has been termed "**functional adrenal insufficiency**" or "relative adrenal insufficiency,,
- Critically ill patients with a high basal cortisol level may not show a further increase after corticotropin (ACTH) administration
- Hyperkortizolismus v kritických stavech je odlišný od Cushingova syndromu



- Reduced **cortisol breakdown**, related to suppressed expression and activity of **cortisol-metabolizing enzymes**, may contribute to hypercortisolemia and corticotropin suppression.
- **Renal dysfunction** may prolong the half-life of circulating cortisol.
- **Plasma concentrations of both cortisol binding globulin (CBG)** and albumin, which bind >90 percent of circulating cortisol under normal circumstances, are frequently diminished. This results in an **increase in the free cortisol**, which is believed to be the physiologically active form of the hormone
- **Inflammatory cytokines** may increase glucocorticoid receptor affinity, disable glucocorticoid inactivation, and/or increase the **peripheral conversion** of precursors to cortisol

In summary, while some critically ill patients may have functional adrenal insufficiency, there is currently no consensus on diagnostic criteria or indications for treatment

Cortisol levels in normal subjects and the critically ill



Adapted with permission from: Vermees I, Beishuizen A, Hampsink RM, Haanen C. Dissociation of plasma adrenocorticotropin and cortisol levels in critically ill patients: possible role of endothelin and atrial natriuretic hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:1238. Copyright © 1995 The Endocrine Society.



# Steroidy a ICU

- Recommendations
- We suggest that intravenous corticosteroid therapy (200 to 300 mg per day) be administered to adult patients with **severe septic shock (defined as a systolic blood pressure <90 mmHg for more than one hour despite both adequate fluid resuscitation and vasopressor administration)** ([Grade 2C](#)).
- We suggest NOT administering corticosteroid therapy to patients without shock, or patients with less severe septic shock (defined as those in whom fluid resuscitation and pressor therapy have restored hemodynamic stability) ([Grade 2B](#)).
- Response to ACTH testing **should not be used to select** patients for corticosteroid therapy.
- We typically administer [hydrocortisone](#) for five to seven days and taper the dose as guided by the clinical response. Close observation of those patients whose steroid therapy is stopped without being tapered is warranted. We do not add [fludrocortisone](#) to our regimen.

# Popis případu

- U 60-ti leté pacientky se SBS II. typu (enterokolická anastomoza) byla zahájena domácí parenterální výživa v roce 2008.
- Základní diagnózou byla akutní mesenterální ischemie při stenoze truncus coeliacus s nutností rozsáhlé střevní resekce a ponecháním pouze 30 cm jejunu a vytvořením jejuno-transversoanastomózy.



# Popis případu

- **Neléčila se do 2008**
- **7/2008 - akutní cholecystitida. pro kterou provedena akutní cholecystektomie, komplikovaný pooperační průběh – revize: 2x peritonida při 2x perforaci tenkého střeva, opakované revize.**
- **Pokladem pooperačních komplikací byla mezenteriální ischemie při stenozě truncus coeliacus, pro kterou provedena PTA a zavedení stentu.**
- **2008 – zavedení Broviacova katetru a zahájení domácí parenterální výživy.**
- **2008-2009 – PTA a. femoralis (zhojení dekubitu na patě DK v 2009)**
- **2008 - dle CT vyšetření - přítomnost incidentalomů obou nadledvin, klinicky ale septické stavy, těžká malnutrice, revize.....**
- **6/2011 - choledocholithiasa s cholangitidou a provedením ERCP s extrakcí konkrementu**

# Popis případu

- **2011/2012 - zachycena hypertenze - proto provedena redukce dávky sodíku v parenterální výživě a následně zahájena léčba ACE inhibitory, které se vstřebávají v délce tenkého střeva 30 cm**
- **2013 a 2015 - re-PTA stentu truncus coeliacus pro známky ischemické kolitidy při stenóze stentu ( statiny, ASA, nitráty)**
- **Komplikací PTA krvácení a pseudoaneurysma v oblasti AF, řešení konzervativně - riziko restenózy na DK**
- 
- **2012 : progrese hypertenze, proto zahájen postup k vyloučení sekundární příčiny hypertenze**

**Z klinických příznaků možné hormonální nadprodukce byla přítomna jen hypertenze (léčba 4-kombinací) a osteoporóza (ale klinicky šlo o postmenopausální, podíl malnutriční etiologie..), nebyly objeveny žádné cushingoidní známky.**

# Hormonálním vyšetření

- Negativní - renin/aldosteron, negativní – hladina plazmatických metanefrinů, negativní - hladiny nadledvinových androgenů.
- Opakovaně potvrzena jasně **suprimovaná hodnota ACTH (pod 0,22pmol/l)** při hladině sérového kortisolu kolem 600nmol/l
- Odpady močového kortisolu **381 nmol/den. (80-509 nmol/l – optimálně 4x vyšší**
- Estradiol <44 pmol/l, LH 20.5 U/l, FSH 43.5 U/l, Testosteron total <0.35 nmol/l
- Glykémie 6.59 mmol/l, HbA1c 38.0 mmol/mol
- TSH 2.54 mIU/l, fT3 3.06 pmol/l, fT4 12.43 pmol/l, PTH 1.78 pmol/l,

- Dexamethazonový test (1mg p.o.) potvrdil nesuprimovatelnost sérového kortizolu
- po podání 540nmol/l. (norma do 50 nmol/l)
- *Pro suspekci na nedostatečné vstřebání preparátu p.o.:*
- 2 mg dexamethazonu i.v. s konfirmací nálezu bez suprese hladiny kortizolu (307nmol/l.)
- Diurnální rytmus kortizolu po DEX testu neproveden

# Zobrazovací metody:

CT: adenomy obou nadledvin (32x28mm a 24x36mm) s nativní denzitou do 20HU. - benigní tumory (postkontrastně 20-50 HU)





- **DG: ACTH independentní Cushingův syndrom při oboustranném postižení nadledvin**

- Pro manifestaci CS svědčí vznik hypertenze až v roce 2012, ale subklinicky trvající CS před operací nelze v žádném případě vyloučit.
- Vzhledem k **bilaterálnímu postižení nadledvin** a anamnéze abdominální katastrofy komplikované ještě následnými recidivami ischemické kolitidy při uzávěru stentu v tr. coeliacus nebylo přistoupeno k operačnímu řešení.

# léčba

- Korekce hypertenze – Tensiomin 2-3 denně , Agen 5 mg 1-0-1 tbl, Concor cor 5 mg 1-0-1 , Ebrantil 60 mg 1-0-1, ( efekt až po mnoha kombinacích..)
- Osteoporóza - metabolická kostní choroby (denosumab) s efektem na BMD , calciferol 1x měsíčně, Vigantol
- Aplikace antikoagulancií – preventivní léčba Clexane 0.4 ml 1x denně s.c.
- Nitráty a Statiny: přidány po třetí atace mezenterální ischemie i s vědomím že vstřebání nemusí být dostatečné....
- Léčba CS u naší nemocné ....
- ketokonazol je kontraindikován pro závažnou hepatotoxicitu, vyřazen jako lék pro CS
- metyrapon je sporný z hlediska vstřebání při syndromu krátkého střeva,
- etomidát je rizikový pro podávání v domácích podmínkách,
- analoga somatostatinu jsou indikována jen u centrálních forem hyperkortikalismu.

# Závěr

- Kazuistika upozorňuje na velmi komplikovanou diagnostickou i terapeutickou situací u pacientů se SBS.
- Relativní malnutrice u naší pacientky zřejmě vysvětluje nepřítomnost klasických cushingoidních známek, ale hyperkortikalismus bude velmi pravděpodobně zodpovědný za akceleraci aterosklerozy vedoucí k ischemickému postižení střeva,
- Jednostranná /oboustranná adrenektomie by mohla vést k hypokortikalismu a riziku hypotenze , která by mohla mít negativní dopad na průtok splachnickou oblastí a ve svém důsledku by mohlo dojít i restenoze stentu v truncus coeliacus a nemocná by byla ohrožena život ohrožující recidivou ischemie splachniku.
- 2016 – nemocná zcela stabilizovaná a ambulantně sledována á 3 M

Děkuji za pozornost

