

ZESPOL CUSHINGA

• FAKTY, O KTÓRYCH POWINIENES WIEDZIEĆ •

CO TO JEST ZESPOL CUSHINGA?

Zespół Cushinga jest chorobą spowodowaną przez nadprodukcję kortyzolu lub przez nadmierne stosowanie steroidów podobnych do kortyzolu (glikokortykosterydów).

Kortyzol jest wytwarzany w korze nadnerczy, które są położone powyżej nerek. Jego funkcją jest regulowanie odpowiedzi organizmu na stres. Kortyzol reguluje metabolizm białek, węglowodanów i tłuszczów; jest odpowiedzialny za reakcje organizmu na stany zapalne, stimuluje wątrobę aby podwyższyła poziom glukozy we krwi i pomaga w kontroli ilości wody w organizmie. Drugim hormonem wydzielanym przez zewnątrzwydzielniczą część nadnerczy, kore, jest aldosteron. Aldosteron reguluje poziom soli i wody co wpływa na objętość i ciśnienie krwi. Małe ilości androgenów (hormonów męskich) są też produkowane w korze nadnerczy. Produkcja kortyzolu jest regulowana przez hormon adrenokortykotropowy (ACTH), który jest wydzielany przez przysadkę mózgową, znajdującą się pod mózgiem.

Nadmiar kortyzolu w organizmie powoduje duże zmiany w tkankach i organach. Te zmiany w organizmie nazywane są Zespołem Cushinga.

Zespół Cushinga nazywamy Chorobą Cushinga gdy jest spowodowany przez nadmierną produkcję hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), który jest wytwarzany w przysadce mózgowej. Dr. Cushing opisał po raz pierwszy symptomy tej kondycji u kobiety w 1912 roku; w 1932 roku Dr. Cushing udokumentował związek nadprodukcji ACTH i zmian w przysadce mózgowej.

CO POWODUJE ZESPOL CUSHINGA?

Kortyzon, czy inne glikokortykosterydy (tak jak hydrokortyzon, prednizone, metyl-prednizone, czy dexamethasone) stosowane w nadmiarze w przeciągłym czasie, mogą spowodować Zespół Cushinga. Ten jatrogeny (spowodowany przez leczenie) rodzaj choroby jest niefortunnym skutkiem wysokich dawek steroidów które są przepisywane w niektórych zagrożających-życiu chorobach, np. astma, reumatoidalne zapalenie stawów, liszaj rumieniowaty, zapalenie jelit, niektóre alergie i inne choroby.

Nadprodukcja kortyzolu przez nadnercza może być spowodowana zawyżonym poziomem ACTH lub może być niezależna od ACTH. Podwyższony poziom ACTH może być spowodowany nowotworem przysadki mózgowej. ACTH stimuluje nadnercza do rozrostu (hyperplasia) i wywołuje nadprodukcję kortyzolu. Ten stan nazywamy Chorobą Cushinga i powoduje 70% zachorowań na spontaniczny Zespół Cushinga. ACTH może być też produkowane poza przysadką mózgową, na przykład przez nowotwór (złośliwy lub nie złośliwy) w płucach, w grasicy, w trzustce, lub w innym organie. Taki rodzaj produkcji ACTH nazywamy ektopowym.

Gdy nadprodukcja kortyzolu jest spowodowana nowotworem nadnerczy, wtedy jest niezależna od poziomu ACTH. Nowotwór, który jest na ogół tylko na jednej z nadnerczy, może produkować kortyzol, jednocześnie drugie nadnercze będzie się zmniejszać pod wpływem ACTH. Nowotwór kory nadnerczy może być niezłosliviwy (gruczolak) lub złośliwy (rak). Nowotwór występujący na obu nadnerczach zdarza się bardzo rzadko.

Ciągle nie wiadomo co powoduje nowotwory które wywołuje Zespół Cushinga. Nie znaleziono specyficznego genetycznego, zakaźnego czy środowiskowego czynnika.

JAK CZĘSTO WYSTĘPUJE ZESPÓŁ CUSHINGA?

Jatrogeniczny rodzaj Zespołu Cushinga występuje często ponieważ używanie steroidów do leczenia różnorodnych chorób jest bardzo rozpowszechnione.

Zespół Cushinga może występować u dzieci i dorosłych. Choroba Cushinga (przysadki mózowej) na ogół rozwija się po okresie dojrzewania, z tą samą częstotliwością u chłopców jak i u dziewcząt. U osób dorosłych, kobiety dostają ją częściej niż mężczyźni, najczęściej pomiędzy 25 a 40 rokiem życia. Średnio, występuje około 5 do 25 nowych zachorowań na milion osób. Ektopowa nadprodukcja ACTH, która wywołuje Zespół Cushinga występuje częściej ze względu na wyższą zachorowalność na raka płuc (około 660 osób na milion na rok), ale często nie jest rozpoznana. Liczba zachorowań zwiększa się z wiekiem.

Nowotwory (złośliwe i niezłośliwe) nadnerczy występują rzadko i wywołują Zespół Cushinga średnio u dwóch osób na milion w roku. Kobiety zachorowują 4 do 5 razy częściej niż mężczyźni.

SYMPTOMY ZESPÓŁU CUSHINGA

Nadmiar kortyzolu wywołuje duże zmiany w wyglądzie i w stanie zdrowia osoby. Te zmiany zależą od przyczyny i długości choroby. U niektórych osób mogą być bardziej zauważalne, mogą być objawy maskulinizacji, zmiany w ciśnieniu krwi i wagi.

No ogół, osoba chora ma tendencję do tycia, szczególnie w okolicy tułowia, na twarzy, szyi, i na karku; mięśnie na rękach i udach zmniejszają się i słabną; skóra robi się cięsza i jest podatna na skaleczenia i siniaki; pojawiają się różowe czy purpurowe rozstępy skórne na brzuchu, udach, piersiach i ramionach; u kobiet pojawia się trądzik i zarost na twarzy i wypadanie włosów; u niektórych osób twarz i szyja robią się czerwone; następuje zrogowacenie skóry na szyi. U dzieci będzie tendencja do otyłości i zwolnionego wzrostu.

Badanie lekarskie wykaze też podwyższone ciśnienie krwi, osłabienie mięśni w ramionach i udach, i u czasem u kobiet powiększona lechtaczka.

Choroba objawia się następującymi symptomami: zmęczenie, osłabienie, depresja, zmiany nastroju, poczucie pragnienia, częste oddawanie moczu, u kobiet utrata miesiączki.

Badanie krwi u osób z Zespołem Cushinga wykaze podwyższoną ilość białych ciałek krwi, wysoki poziom cukru (w granicy osób które mają cukrzyce) i obniżony potas w surowicy krwi. Takie wyniki badania krwi upewnia lekarza że pacjent ma Zespół Cushinga. Ektopowy Zespół Cushinga nie objawia się tak bardzo charakterystycznie; przede wszystkim następuje wysokie ciśnienie krwi, obniżony ilość potasu, i jeżeli pacjent ma raka może być utrata wagi.

Pozostawiony bez leczenia, Zespół Cushinga będzie powodować coraz większe osłabienie mięśni, zmęczenie, zwolnione gojenie ran, osłabienie kości rdzenia kręgowego (osteoporoza), i zwiększona wrażliwość na infekcje włączając zapalenie płuc i gruźlicę.

DIAGNOZA ZESPOLU CUSHINGA

Dużo osób wygląda tak jakby miało Zespół Cushinga, w rzeczywistości nie ma tej choroby. Przede wszystkim należy wykluczyć jatrogeny Zespół Cushinga. Trzeba też wziąć pod uwagę inne możliwe przyczyny tego charakterystycznego wyglądu tak jak: jajnik wielotorbielkowy (nadwydajność hormonu androgenowego przez jajniki), nowotwór jajników, wrodzone powiększenie nadnerczy, otyłość, nadmierne spożywanie alkoholu, lub po prostu wrodzona tendencja aby mieć okrągłą twarz i tułów i podwyższone ciśnienie krwi i cukru.

Zespół Cushinga występuje rzadko ale jest bardzo poważnym schorzeniem. W czasie wystawiania diagnozy, należy metodycznie wykluczyć inne schorzenia i poszczególne typy Zespołu Cushinga i odnaleźć powód choroby, aby zacząć prawidłową terapię. Ten proces wymaga różnorodnych badań, zajmuje na ogół wiele dni lub tygodni, wymaga cierpliwości i kooperacji chorego.

Po wstępnym ustaleniu historii choroby, badaniu lekarskim i analizie krwi, należy potwierdzić podwyższony poziom kortyzolu specyficznym badaniem krwi i 24-godzinnym testem moczu. Należy też zrobić ewaluację produkcji kortyzolu poprzez zachamowanie wytwarzania dexamethasonu. W czasie tego badania, dexamethasone, steroid, jest podawany doustnie, po czym krew i mocz są analizowane na kortyzol i inne hormony. Wstępne badania są wykonane w nocy. Jeżeli te badania wykazały nieprawidłowy poziom hormonów wtedy czterodniowy test jest wykonany w czasie którego podawane są niskie i wysokie dawki dexamethasonu. Rano, należy też zrobić badanie krwi na ACTH aby potwierdzić czy jest zależna czy nie od ACTH. Należy też zakończyć badanie krwi i moczu na hormony androgenowe. Dodatkowe badania przy użyciu leków *metirapone* i CRH (wywołujące wydzielanie kortykotropinowych hormonów) mogą być też pomocne.

Wyniki badań krwi i moczu wykazały czy Zespół Cushinga jest uzależniony

Choroba Addisona powstaje w wyniku zniszczenia kory nadnerczy i poważnego lub całkowitego upośledzenia wydzielania hormonów. Zdrowa osoba ma dwa nadnercza położone po jednym nad każdą z nerek. Nadnercza składają się z dwóch gruczołów wydzielania dokrewnego (bezprowadowych i produkujących hormony). Wewnętrzna część nadnerczy, rdzeń, produkuje epinefrynę nazywaną także adrenaliną, która jest produkowana w czasie stresu i umożliwia organizmowi nagłą/szybką reakcję poprzez podwyższenie pulsu, ciśnienia i poziomu glukozy we krwi. Upośledzenie rdzenia nadnerczy i brak adrenaliny nie powoduje choroby Addisona.

Zewnętrzna część nadnerczy, kora, jest krytyczną częścią nadnerczy w chorobie Addisona. Kora wytwarza dwa bardzo ważne hormony sterydowe, kortyzol i aldosteron. Kortyzol reguluje metabolizm białek, węglowodanów i tłuszczów; jest odpowiedzialny za reakcje organizmu na stany zapalne, stimuluje wątrobę aby podwyższyła poziom glukozy we krwi i pomaga w kontroli ilości wody w organizmie. Aldosteron reguluje poziom soli i wody co wpływa na objętość i ciśnienie krwi. Klasyczna choroba Addisona powstaje w wyniku zniszczenia obu nadnerczy i upośledzenia wydzielania zarówno kortyzolu jak i aldosteronu. Nazywamy to pierwotną niewydolnością nadnerczy. Produkcja kortyzolu jest regulowana przez adrenokortykotropik hormon (ACTH) który jest wytwarzany w przysadce mózgowej ulokowanej tuż pod mózgiem. Brak ACTH spowoduje że mało kortyzolu jest produkowane, jednocześnie poziom aldosteronu pozostaje prawidłowy. Nazywamy to wtórną niewydolnością

nadnerczy. Ten stan nie powinien być mylony z chorobą Addisona, chociaż jest podobny do niej ponieważ charakteryzuje się brakiem wydzielania kortyzolu.

Interior vena cava – wewnętrzna żyła główna	Aorta – aorta, tętnica główna
Right adrenal – prawe nadnercze	Lungs, front lobes removed – płuca, przedni płat usunięty
Right kidney – prawa nerka	Left adrenal – lewe nadnercze
Ureter – moczowód	Left kidney – lewa nerka
	Renal artery – tętnica nerkowa
	Renal vein – żyła nerkowa
	Bladder – pęcherz moczowy

CO POWODUJE CHOROBE ADDISONA?

Doktor Thomas Addison po raz pierwszy opisał tą chorobę w Londynie w 1855 roku. W tamtych czasach największą jej przyczyną była gruźlica. I tak trwało aż do połowy dwudziestego wieku gdy antybiotyki znacznie zredukowały ilość zachorowań na gruźlicę. Obecnie, główną przyczyną choroby Addisona jest proces autoimmunologiczny, w czasie którego układ immunologiczny organizmu wytwarza przeciwciała przeciw komórkom nadnerczy i powoli je niszczy. Ten proces może trwać miesiącami lub latami. Zdarzają się też inne, rzadziej występujące powody choroby Addisona, na przykład chroniczne infekcje inne niż gruźlica, tak jak grzybica, lub rak, CMV virus związany z AIDS, krwotok w nadnerczach, albo chirurgiczne usunięcie nadnerczy.

JAK SIĘ LECZY CHOROBE ADDISONA?

Objawy choroby Addisona są spowodowane brakiem kortyzolu i aldosteronu, dlatego terapia ta polega na zastąpieniu ich podobnymi steroidami. Kortyzol jest na ogół zastąpiony pigułkami kortyzonu, hydrokortyzonu, lub rzadziej przepisywanym prednizonem. Aldosteron jest zastąpiony przez syntetyczny steroid, fludrokortyzon (Florinef) w formie tabletek, które bierze się raz dziennie. Dawki powyższych leków zależą od wzrostu i wagi pacjenta i jego kondycji medycznej. W nagłych stanach lub w czasie operacji, hydrokortyzon musi być podawany dożylnie. Pacjenci z chorobą Addisona powinni spożywać więcej soli, płynów i dodatkowy hydrokortyzol w okresie innych obciążeń organizmu, np. w czasie przeziębienia, szczególnie gdy choroba objawia się gorączką, wymiotami, lub biegunką. Jeżeli te objawy przedłużają się, pacjent powinien natychmiast zgłosić się do izby przyjęć w szpitalu i dożylnie dostać solankę i hydrokortyzon. Choroba Addisona jest chroniczna i dlatego codzienne dawki hormonów muszą być kontynuowane, muszą być brane do końca życia.

Terapia wymaga regularnych wizyt lekarskich, badań krwi i obserwacji także omawiania symptomów z lekarzem. Wyniki badań jonów sodowych i potasowych, liczby krwinek i zawartości reniny w płazmie jest bardzo pomocna przy ustalaniu odpowiednich dawek hormonów.

DLACZEGO PACJENT POWINIEN SKONSULTOWAĆ SIĘ Z ENDOKRYNOLOGIEM?

Endokrynolog jest specjalistą od chorób gruczołów wydzielania wewnętrznego, np. nadnerczy. Choroba Addisona jest schorzeniem rzadko spotykanym. Endokrynolog ma lepsze przygotowanie i więcej doświadczenia przy wystawianiu diagnozy i w czasie leczenia niż lekarz ogólny.

CZY ISTNIEJĄ INNE CHOROBY SPOKREWNIONE Z CHOROBA ADDISONA?

Podobnie jak choroba Addisona, wtórna niewydalność nadnerczy charakteryzuje się obniżoną produkcją kortyzolu lecz produkcja aldosteronu pozostaje bez zmian. Powodem wtórnej niewydolności nadnerczy jest niedobór ACTH, który jest stymulatorem wydzielania kortyzolu. Niedobór ACTH jest spowodowany chorobą przysadki mózgowej, np. guzem lub długotrwałym używaniem steroidów obniżających ACTH. Leczenie polega na terapii substytucyjnej kortyzolu syntetycznym steroidem, np. prednisonem lub hydrokortyzonem czy kortyzonem.

Osoby które mają chorobę Addisona spowodowaną autoagresją, mogą też mieć inne autoimmunologiczne choroby gruczołów wydzielania wewnętrznego. Najczęściej spotykana jest niedoczynność tarczycy. Stan w którym chory ma chorobę Addisona i niedoczynność tarczycy nazywa się Schmidt's syndrom. Rzadziej występujące są: cukrzyca insulino-zależna, niewydolność przytarczyc, niewydolność gonad czyli gruczołów płciowych i niedokrwistość złośliwa.

JAK CZĘSTO WYSTĘPUJE CHOROBA ADDISONA?

Nie ma dokładnych danych jak często ta choroba występuje w Stanach Zjednoczonych. Według danych z Londynu z 1960 roku, 39 osób na milion miało chorobę Addisona. Spośród nich 12 osob miało gruźlicę. Wśród pozostałych, kobiety chorowały trzy razy częściej niż mężczyźni. Przeliczając tą statystykę na Stany Zjednoczone, około 8800 osób ma chorobę Addisona, jakkolwiek ten numer jest prawdopodobnie zaniżony.

JAKIE SĄ SYMPTOMY CHOROBY ADDISONA?

Powolna i stopniowa utrata wydzielania kortyzolu i aldosteronu powoduje chroniczne i pogarszające się uczucie zmęczenia, utratę apetytu i wagi. Ciśnienie krwi jest niskie, obniża się gdy osoba jest w pozycji stojącej i powoduje zawroty głowy. Często występują mdłości, czasem z wymiotami i biegunką. Mięśnie są osłabione i dochodzi do częstych skurczy. Chora osoba może też odczuwać zmiany emocjonalne, szczególnie rozdrażnienie i depresję. Z powodu utraty soli, jest silna chęć na słone jedzenie. Podwyższona koncentracja ACTH spowodowana brakiem kortyzolu może spowodować zciemnienie skóry, które wygląda jak opalenizna. Niestety, te wolno rozwijające się symptomy są często niezauważone dopóki inna choroba, tak jak grypa, wypadek lub operacja nie spowodują nagłego pogorszenia się stanu zdrowia. Dochodzi wtedy do tak zwanego kryzysu Addisona, który wymaga natychmiastowej opieki medycznej.

JAK ROZPOZNAJE SIĘ CHOROBE ADDISONA?

Symptomy opisane powyżej, a szczególnie zciemnienie skóry jest wystarczającym powodem aby podejrzewać chorobę Addisona i rozpocząć odpowiednie badania. Niestety często zdarza się, że chorobę tą rozpoznaje się przez przypadek. Na przykład wyniki rutynowych badań krwi mogą wykazać podwyższony poziom potasu, obniżony poziom sodu, zmiany w proporcji pewnych rodzajów białych ciałek krwi, lub niezwykle zmiany na EKG czy prześwietleniu klatki piersiowej spowodowane podwyższonym poziomem potasu lub zaniżoną objętością krwi. Te zmiany mogą mieć różnorodne przyczyny, które muszą być wzięte pod uwagę, np. mogą być spowodowane niektórymi lekami. Aby potwierdzić chorobę Addisona odpowiednie badania muszą być przeprowadzone. Poziom hormonów, kortyzolu i aldosteronu, powinien być zbadany we krwi i moczu. U osoby chorej na chorobę Addisona, poziom ACTH we krwi jest podwyższony. Należy potwierdzić że poziom hormonów

nie podwyższy się nawet gdy chory dostanie zastrzyk z ACTH. W wypadku gdy pacjent jest bardzo chory, i jest podejrzenie o chorobę Addisona, leczenie można rozpocząć zanim wyniki wszystkich badań są znane. Gdy choroba Addisona jest potwierdzona, należy sprawdzić czy nie była ona spowodowana gruźlicą lub innym zakażeniem. Należy też zbadać przeciwciała komórek nadnerczy, szczególnie 21OH, które są charakterystyczne do autoimmunologicznej choroby Addisona.



NADF popiera używanie *Medic Alert* embleatów

CZY OSOBA KTÓRA MA CHOROBY ADDISONA MOŻE PROWADZIĆ NORMALNE ŻYCIE?

Jeżeli dawki hormonów są prawidłowe i codziennie brane, pacjent może prowadzić normalne życie. Nie ma żadnych specyficznych fizycznych czy zawodowych restrykcji. Należy mieć regularne wizyty lekarskie, unikać odwodnienia i brać więcej hormonów w razie choroby (np. przeziębienia). Ciąża jest możliwa, ale wymaga większej ilości badań, opieki lekarskiej i zastępczych hormonów. Każda osoba chora na chorobę Addisona powinna zawsze nosić bransoletkę czy naszyjnik z identyfikacją choroby aby w razie wypadku zapewnić odpowiednie leczenie. Karta opisującą leczenie też jest wskazana. W obecnych czasach, osoba chora na chorobę Addisona powinna spodziewać się normalnej długości życia.

Autor: Paul Margulies, MD, FACE, FACP, Medial Director, NADF
Clinical Associate Professor of Medicine Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell

The National Adrenal Diseases Foundation
P.O. Box 95149, Newton, MA 02495 (847) 726-9010
www.nadf.us • NADFmail@nadf.us

© 2021 NADF - All Rights Reserved



Narodowa Fundacja Chorób Nadnerczy jest niedochodową organizacją, która udostępnia informacje, uczy i daje poparcie osobom ze schorzeniem nadnerczy. Aby zapisać się do NADF czy znaleźć lokalną grupę wzajemnego wsparcia, skontaktuj się: