

Cushingův syndrom v intenzivní péči

aneb
O chlupaté princezně



Jan Maňák

III. Interní klinika gerontologická a metabolická

FN Hradec Králové

Kazuistika z interny

- žena 58 let
- Z anamnézy:
 - Hypertenze na 4-kombinaci léků
 - DM na intenzivní inzulinoterapii, těžko korigovatelný
 - Morbidní obezita
 - CHOPN u kuřačky
 - Dyslipidemie
 - St.p. opakovaných CMP
 - St.p. bulosním erysipelu se sepsí 8/2023
 - Cirkulární defekt pravého bérce
 - Sledována v psychiatrické ambulanci (deprese?)

Nynější onemocnění

- Přijata 9/2023 pro průjmy, slabost
- Lab:
 - hypokalemie, hypernatremie
 - porucha renálních funkcí
 - hyperglykemie
 - vysoké známky zánětu
 - Salmonella enteritidis ve stolici a hemokultuře
- Hydratace, kompenzace DM, Ciprofloxacin
- Dobrý efekt léčby

Hospitalizace v menší nemocnici

- Příčina poruchy minerálového hospodářství ?

Hospitalizace v menší nemocnici

- Příčina poruchy minerálového hospodářství ?
- Dehydratace
 - průjmy
 - diuretika
 - dekompenzace DM
- Léky
 - diuretika, ACEI
- Porucha ledvin
- Hormonální příčiny?

Hormonální abnormality

- Hyperkortizolémie
 - 1200-3500 nmol/l (norma 138-690 nmol/l v 8.00h)
 - vysoký ACTH
- Další vyšetření ?

MRI 26/9/2023

- Susp. **drobný mikroadenom (pikoadenom) adenohypofýzy** intrasellárně v levé laterální části adenohypofýzy do vel. 2mm.
- Mnohočetná drobná **postischemická ložiska** v centrum semiovale obou mozkových hemisfér, několik velmi drobných postischemických ložisek v oblasti pontu při cerebral small vessel disease.
- Bez hemoragie, bez hydrocefalu, bez herniace mozkového kmene, bez známek intrakraniální hypertenze

Cushingův syndrom

- **Chronický hyperkortizolismus**
- **ACTH dependentní** 80% oboustranná hyperplazie nadledvin
 - **Cushingova nemoc – pituitární hypersekrece ACTH** 65-70%
 - Ektopická sekrece ACTH 10-15%
 - Ektopická sekrece CRH vedoucí k hypofyzární hypersekreci ACTH < 1%
 - Iatrogenní Cushing - exogenní dodávka ACTH < 1%
- **ACTH independentní** 20%
 - Iatrogenní
 - Adrenokortikální adenomy a karcinomy (promární adrenokortikální hyperfunkce)
 - Bilaterální adrenální mikro- / makronodulární hyperplazie

Klinický obraz

•Časté příznaky

- Snížené libido
- Centrální obezita/přibývání na váze
- Úbytek svalové hmoty končetin
- Proximální svalová slabost
- Plethora
- Měsícovitý obličej
- Menstruační změny
- Hirsutismus
- Hypertenze
- Ekchymózy, křehká kůže, mykózy
- Letargie, deprese
- Tukový hrb, tuk v nadklíčkových jamkách
- Poruchy glukózové tolerance, DM
- Neuropsychiatrické příznaky
- Kardiovaskulární příhody (IM, TEN, CMP)

•Méně časté příznaky

- Abnormality EKG nebo ateroskleróza
- Srdeční selhání, dilatovaná KMP
- Purpurové strie
- Edémy
- Osteopenie nebo zlomeniny
- Bolesti hlavy
- Bolesti zad
- Opakující se infekce
- Bolesti břicha
- Akné
- Ženské plešatění
- Hyperpigmentace

Fat pad
"buffalo
hump"

Thin arms
and legs

Thin skin
- bruising

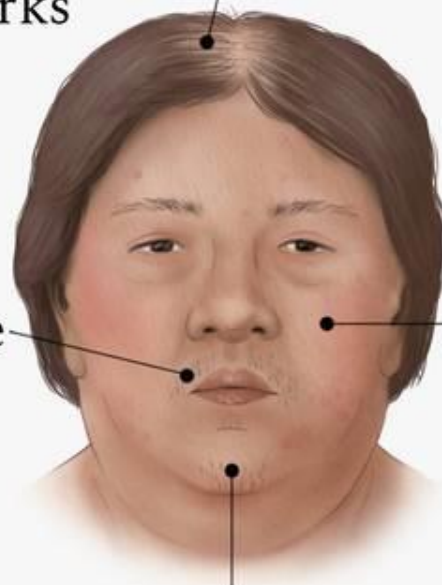
Stretch
marks

Extra face
and body
hair

Thinning hair

Red
cheeks

Round "moon" face



buoy





Klinický obraz

•Časté příznaky

- Snížené libido
- Centrální obezita/přibývání na váze
- Úbytek svalové hmoty končetin
- Proximální svalová slabost
- Plethora
- Měsícovitý obličej
- Menstruační změny
- Hirsutismus
- Hypertenze
- Ekchymózy, křehká kůže, mykózy
- Letargie, deprese
- Tukový hrb, tuk v nadklíčkových jamkách
- Poruchy glukózové tolerance, DM
- Neuropsychiatrické příznaky
- Kardiovaskulární příhody (IM, TEN, CMP)

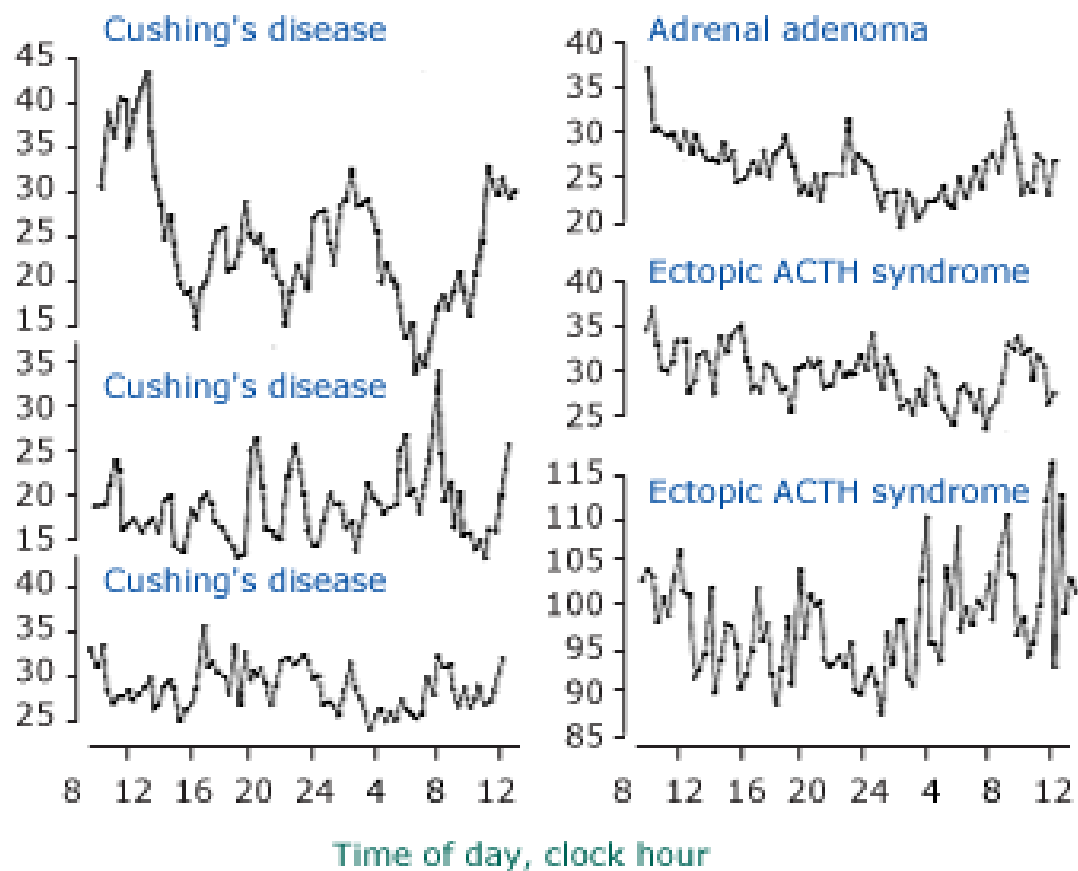
•Méně časté příznaky

- Abnormality EKG nebo ateroskleróza
- Srdeční selhání, dilatovaná KMP
- Purpurové strie
- Edémy
- Osteopenie nebo zlomeniny
- Bolesti hlavy
- Bolesti zad
- Opakující se infekce
- Bolesti břicha
- Akné
- Ženské plešatění
- Hyperpigmentace

Diagnóza Cushingova syndromu

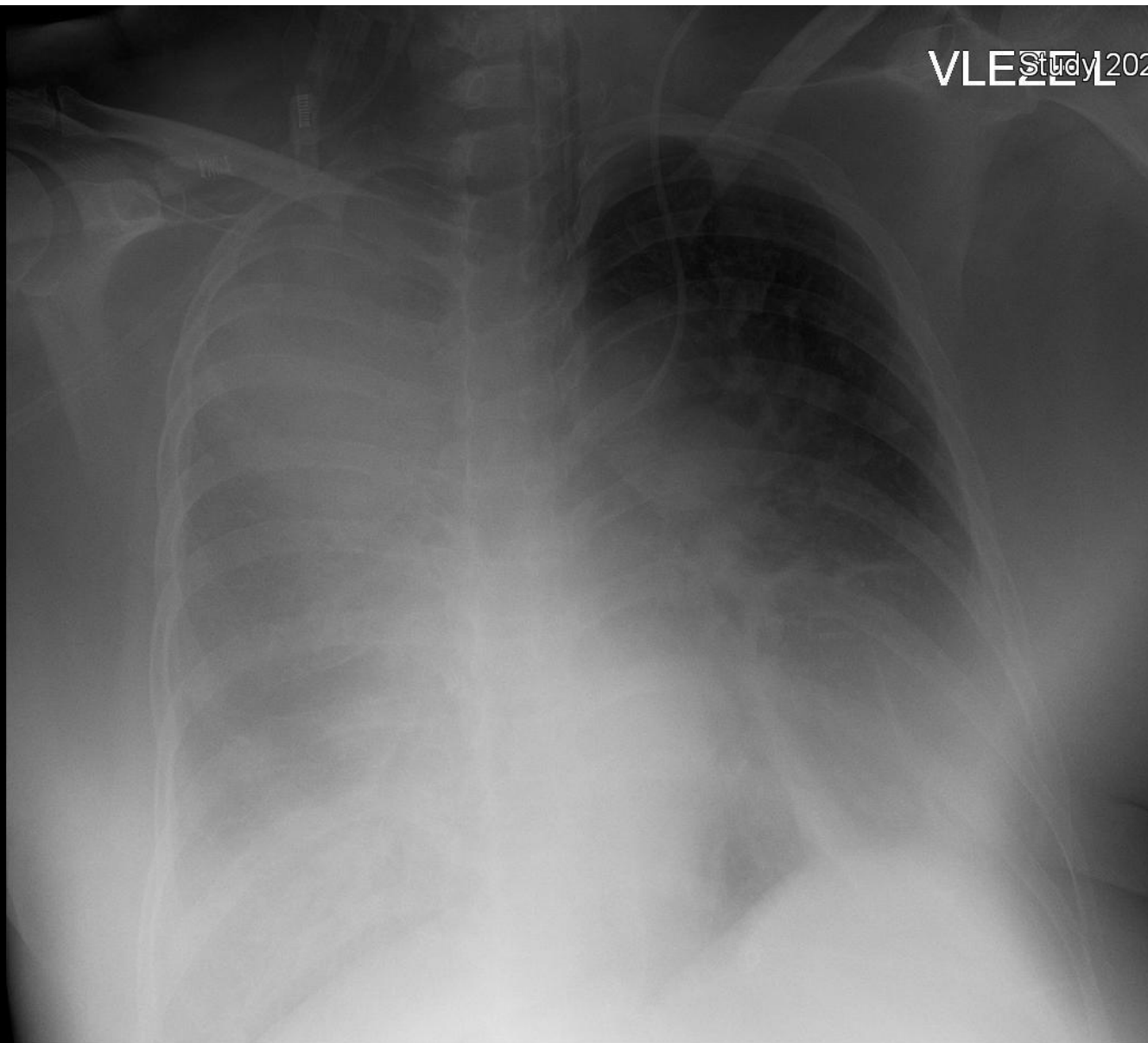
- Podezření
 - klinický obraz, příznaky a fyzikální nález
- Potvrzení
 - biochemické hodnoty (večerní kortizol ve slinách, 24-h odpady kortizolu močí, dexamethazonový supresní test, hyperkortizolemie)
- Nalezení příčiny
 - morfologická aj. vyšetření

Kolísání kortizolemie



Další vývoj

- 29.9.2023 rychlý rozvoj respirační insuficience
 - Porucha vědomí
 - Intubace, UPV
 - Hypotenze. šok
 - Oligurie
-
- Překlad na naši JIP



FNHK

Study 2023-09-29 / 12:11:27

Zvětšení 0,38
Šířka: 16383
Střed: 8192

CHEST

Další vývoj

- 29.9.2023 rychlý rozvoj respirační insuficience
- Porucha vědomí
- Intubace, UPV
- Hypotenze. šok
- Oligurie

- Překlad na naši JIP
- **Nozokomiální pneumonie, septický šok, MOF**
- Volba antibiotika ?

Volba antibiotika

- **Den 1** empirická léčba
- meropenem 3x2g
- linezolid 2x600mg
- biseptol 3x3360mg
- vorikonazol 600mg
- BAL, hemokultivace, odběr materiálů...

Mikrobiologie

- **Hemokultury:**
 - Ps. aeruginosa MR
- **BAL:**
 - Aspergillový manan, Aspergillus DNA 6,67.E3 kopií/ml,
 - 3 CFU Aspergillus fumigatus

CMV průkaz: DNA neprokázána

HSV 1,2 průkaz/typ.: DNA neprokázána

Legionella pneum. P: DNA neprokázána

Aspergillus průkaz: DNA prokázána

Pneumocystis jir. P: DNA neprokázána

Mycobact. sp. , Mycobact. TBC P: DNA neprokázána

Inf A, Inf B, PIV 1-4, RSV, MPV, AdV, rhinoviry, enteroviry a coronaviry včetně MERS-CoV a SARS-CoV-2.

Součástí panelu je detekce Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Bordetella pertussis a Bordetella parapertussis

Volba antibiotika

Den 2

- ... hemokultura: *Ps. aeruginosa* MR
- aspergillový manan z BAL...
- ceftazidim + avibactam
- colimycin
- levofloxacin
- biseptol
- vorikonazol

Léčba šoku

- Monitorace
 - ateriální katetr
 - echo srdce
 - velmi špatná vyšetřitelnost
 - oddíly dobře plněné, bez větších poruch kontraktility, bez větší vady, bez výpotku. (Shoda s předchozím UZ)
 - dutá žíla nezachycena
 - tekutinová zkouška bez efektu
- Pac. není volum – responzivní
 - CVVH s vyrovnanou bilancí
 - noradrenalin, arginin-vasopresin
 - další postupy?

Léčba šoku

- Pacientka nereaguje na bolusy tekutin, další nepodávány
- Postupně stoupající potřeba noradrenalinu a vasopresinu
- Co dál?

Léčba šoku

- Pacientka nereaguje na bolusy tekutin, další nepodávány
- Postupně stoupající potřeba noradrenalinu
- Přidat kortikoidy?

Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021



Recommendation

58. For adults with septic shock and an ongoing requirement for vaso-pressor therapy we **suggest** using IV corticosteroids
Weak recommendation; moderate quality of evidence

Remark

The typical corticosteroid used in adults with septic shock is IV hydrocortisone at a dose of 200 mg/day given as 50 mg intravenously every 6 h or as a continuous infusion. It is suggested that this is commenced at a dose of norepinephrine or epinephrine ≥ 0.25 mcg/kg/min at least 4 h after initiation

Léčba sepse u Cushingova syndromu

- Co s kortizolem?
 - Snížit?
 - Zvýšit?
 - Nechat být?
- Jaká je citlivost receptorů ?
- Lze manipulovat s kortizolem?
- Léčit hyperkortizolemii v sepsi ?

Léčba Cushingova syndromu

- Chirurgická n. radiologická
- Medikamentózní

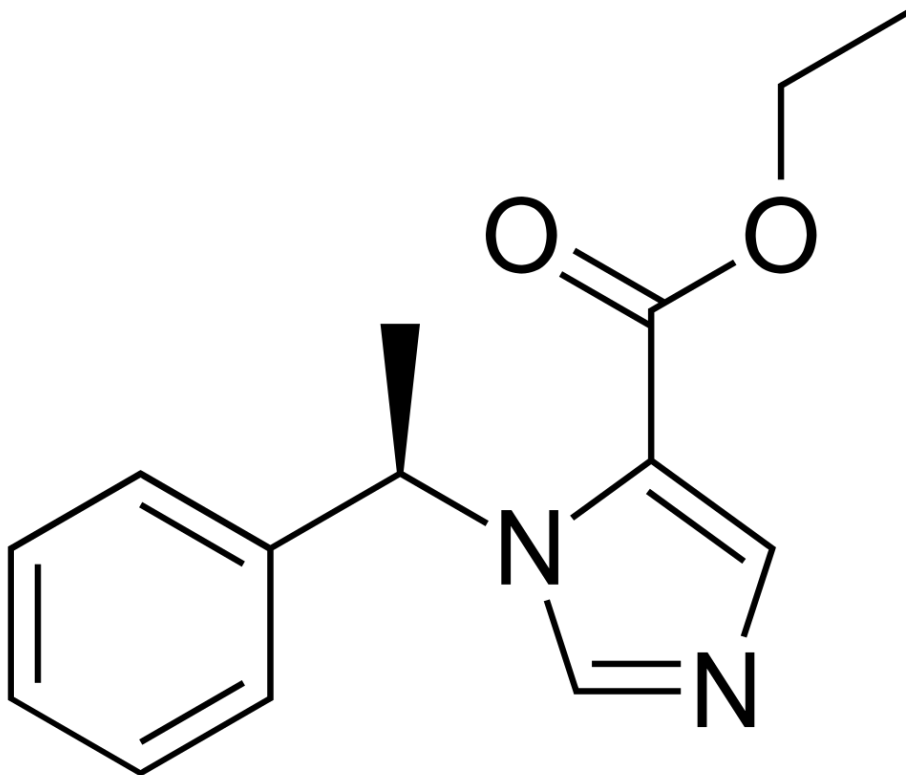
Indikace medikamentosní léčby Cushingovy nemoci

- **Adjuvantní** léčba perzistujícího hyperkortizolismu po operaci
- **Předoperační** léčba v těžkých případech
- Léčba akutních a život ohrožujících **komplikací** hyperkortizolismu
 - sepse
 - nekontrolovaná hypertenze
 - těžká hyperglykémie
 - srdeční selhání
 - neřešitelná hypokalémie
 - psychóza
- **Čekání** na plné léčebné účinky radioterapie
- Léčba první linie u pacientů s **chirurgickými kontraindikacemi** a u těch, kteří **odmítají operaci**

Léky užívané na Cushingovu nemoc

Drug class	Compound	Number of patients evaluated	Efficacy range (UFC normalization)
Pituitary-targeting drugs	Cabergoline [25–27]	62	25–40 %
	Pasireotide [37–39]	208	16–29 %
	Retinoic acid [57]	7	57 %
	EGFR-antagonists	N/A	N/A
Adrenal-targeting drugs	Ketoconazole [59, 62, 66]	66	14–100 %
	Fluconazole	N/A	N/A
	Metyrapone [77]	57	70 % (patients also underwent pituitary irradiation)
	Mitotane [83, 84]	113	72–83 %
	Etomidate	N/A	N/A
	LCI699 [93]	9	89 %
	Mifepristone	N/A	N/A
Glucocorticoid receptor antagonists			

Etomidat



Etomidat

- Krátkodobě působící IV hypnotikum
- úvod do anestezie, krátké procedury
- imidazolový derivát
- účinek na retikulární formaci cestou GABA
- poločas 75 min., účinek kratší (redistribuce)
- metabolizován hydrolýzou esteru v játrech
- minimální vliv na oběh
- vazebná místa: GABA receptor, α_2 B adrenergní receptor, cytochrom P450 (11B1, 11B2)

How to improve intubation in the intensive care unit. Update on knowledge and devices

DRUGS FOR RAPID SEQUENCE INDUCTION

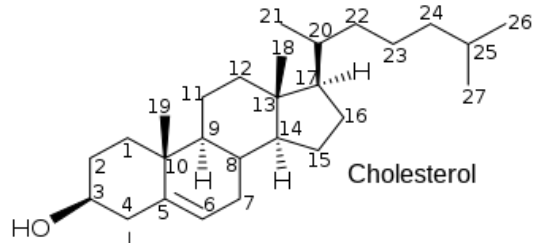



HYPNOTICS			+	NEUROMUSCULAR BLOCKERS		
	PROS	CONS			PROS	CONS
ETOMIDATE	• More hemodynamic stability • Rapid onset: 15 to 45 s	• Corticosteroid insufficiency		SUCCINYLCHOLINE	• Rapid onset: 45-60 s • Improved glottic visualization	• Risk of hyperkalemia • Anaphylactic risk • Increase in oxygen consumption
KETAMINE	• More hemodynamic stability • Bronchodilator • Analgesic effect • Rapid onset: 45 to 60 s	• Hallucinations				
PROPOFOL	• Bronchodilator • Rapid onset: 15 to 45 s • Anti-epileptic • Better suppression of upper airway reflexes	• Hemodynamic compromise		ROCURONIUM	• No risk of hyperkalemia • Antidote: sugammadex	• Less rapid onset: 45-90 s • Anaphylactic risk

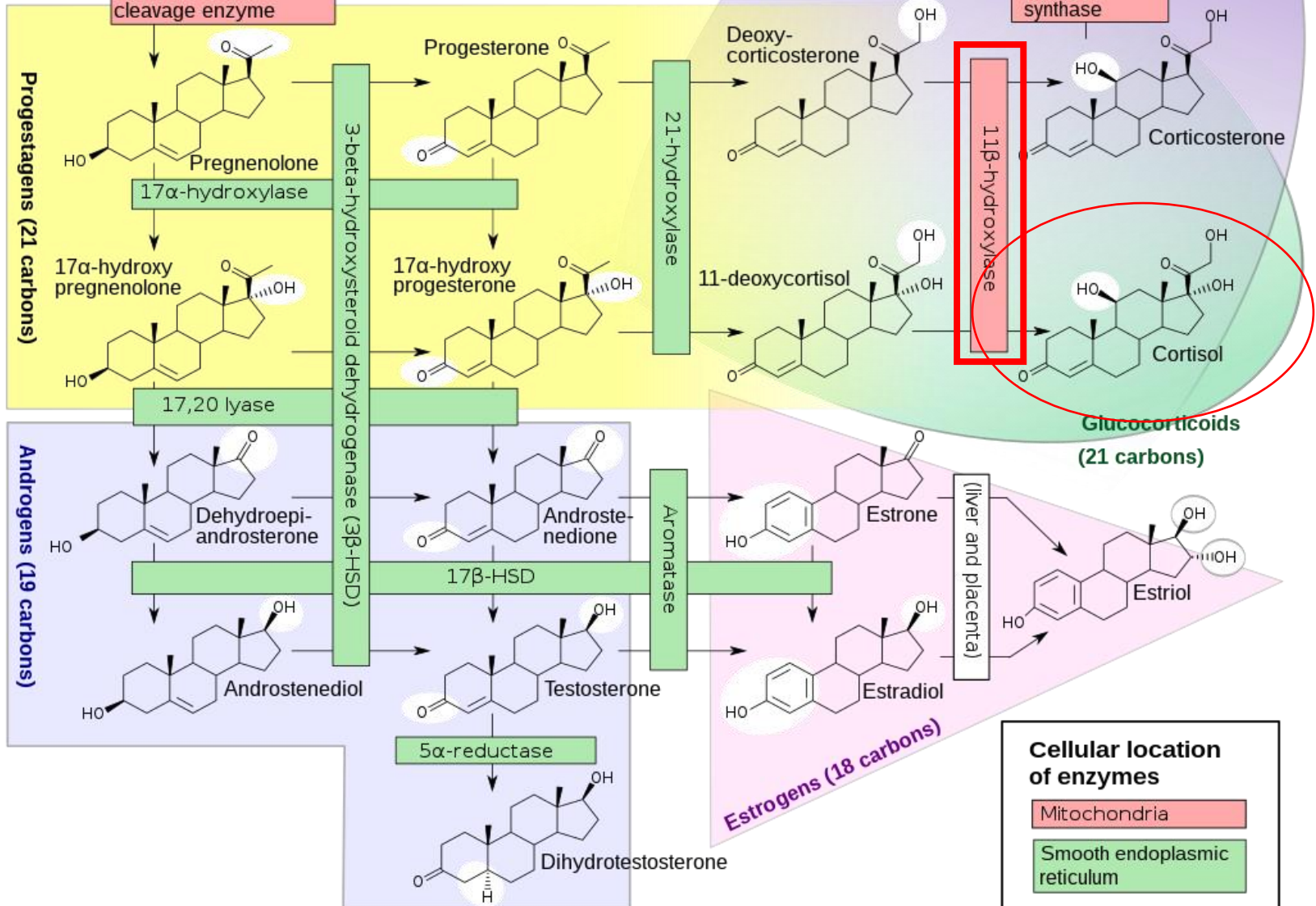
Fig. 2 Drugs used for the intubation procedure: pros and cons

Etomidat

- Krátkodobě působící IV hypnotikum
- úvod do anestezie, krátké procedury
- **imidazolový derivát**
- účinek na retikulární formaci cestou GABA
- poločas 75 min., účinek kratší (redistribuce)
- metabolizován hydrolýzou esteru v játrech
- minimální vliv na oběh
- vazebná místa: GABA receptor, $\alpha 2B$ adrenergní receptor, **cytochrom P450 (11B1, 11B2)**
(**inhibice 11-beta-hydroxylázy** v procesu steroidogeneze)



Cholesterol side-chain cleavage enzyme



Etomidat

- Rapid Sequence Intubation: 0,2-0,3mg/kg IV
- Procedurální sedace 0,1-0,2mg/kg á 3-5min.
- Celková anestezie 0,2-0,6 mg/kg
- Cushingův syndrom:
 - 3-5mg bolus - **0,01-0,05 mg/kg/h** (off-label)

Letters to the Editor

INFLUENCE OF SEDATION ON MORTALITY IN CRITICALLY ILL MULTIPLE TRAUMA PATIENTS

CASE FATALITY RATES BY TYPE OF SEDATION

ISS	Opiates and benzodiazepines	Opiates and etomidate	p
<i>All patients</i>	12/47 (25%)	→ 18/26 (69%) →	<0.0005
10-20	1/16 (6%)	4/8 (50%)	<0.05
21-30	4/11 (36%)	7/9 (77%)	NS
>30	7/20 (35%)	9/9 (100%)	<0.002

Amongst several possible mechanisms to explain this apparent effect of etomidate is suppression of adrenocortical function, as observed in rats⁵ and critically ill patients.^{6,7}

I. MCA. LEDINGHAM
IAN WATT

THE LANCET, JUNE 4, 1983

Adrenocortical suppression in multiply injured patients: a complication of etomidate treatment

I W FELLOWS, M D BASTOW, A J BYRNE, S P ALLISON

Median plasma cortisol concentrations at 0900 were significantly lower in the three patients receiving etomidate than in the three patients not receiving it (table II; $p=0.05$). Similarly, median plasma concentrations of adrenocorticotrophic hormone were significantly higher in those patients receiving etomidate than in those not (table II;

ETOMIDATE IN THE INTENSIVE CARE UNIT

We cannot confirm the influence of etomidate sedation on mortality observed by Ledingham and Watt. The administration of high doses of etomidate did not influence the favourable outcome of our severe cases of multiple injury.

27 patients received a pharmacological dose of corticosteroids (dexamethasone 1 mg/kg) in the resuscitation period. Afterwards 19 patients were given a maintenance dose of corticosteroids—in 6 for the treatment of cerebral oedema, in the remaining 13 patients on the suspicion of relative adrenocortical insufficiency. When adrenocortical insufficiency was suspected a test dose of prednisolone was given.

D. REIS MIRANDA
CH. P. STOUTENBEEK

THE LANCET, SEPTEMBER 17, 1983

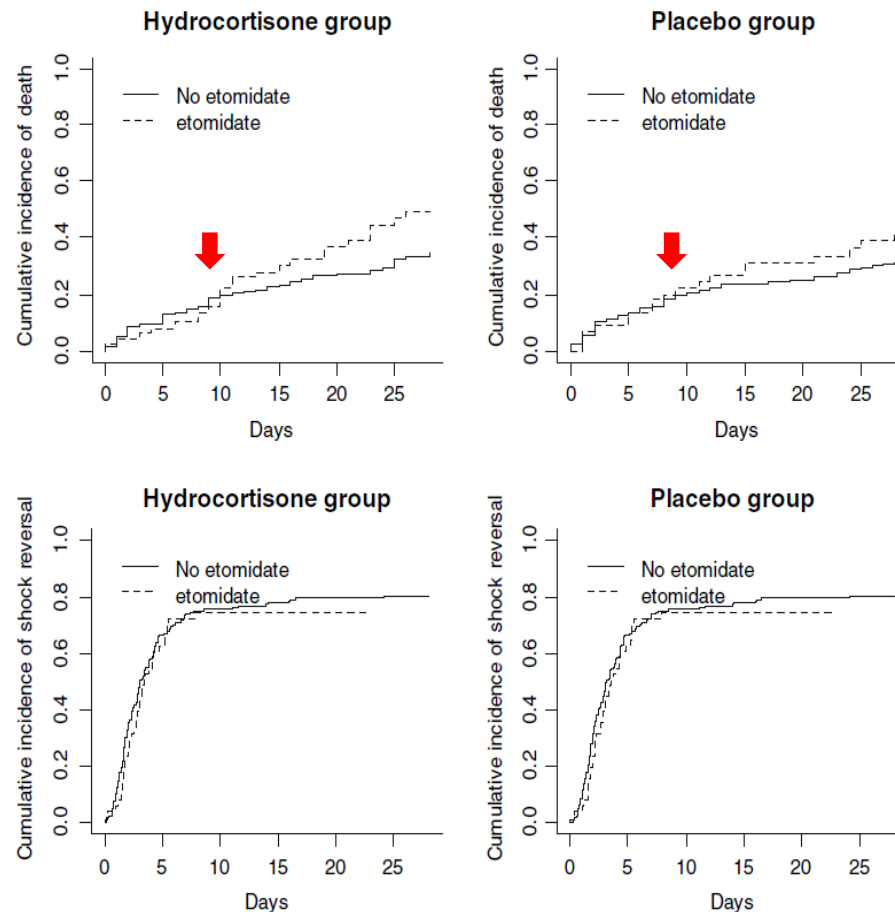
Hydrocortisone Therapy for Patients with Septic Shock

Charles L. Sprung, M.D., Djillali Annane, M.D., Ph.D., Didier Keh, M.D., Rui Moreno, M.D., Ph.D.,

- „CORTICUS“
- Septický šok
- 4x50mg hydrocortisonu vs. placebo po 5 dní, n=499
- **Hydrocortison nezlepšil přežití**
 - vedl k rychlejší reverzi šoku
 - ale více infekcí
- **Etomidat** dostalo cca 20% pacientů
- 60% z nich neodpovídalo na ACTH test
- **vyšší mortalita** u etomidatu ($p=0,03$)

Brian H. Cuthbertson
Charles L. Sprung
Djillali Annane
Sylvie Chevret
Mark Garfield
Serge Goodman
Pierre-Francois Laterre
Jean Louis Vincent
Klaus Freivogel
Konrad Reinhart
Mervyn Singer
Didier Payen
Yoram G. Weiss

The effects of etomidate on adrenal responsiveness and mortality in patients with septic shock



Brian H. Cuthbertson
Charles L. Sprung
Djillali Annane
Sylvie Chevret
Mark Garfield
Serge Goodman
Pierre-Francois Laterre
Jean Louis Vincent
Klaus Freivogel
Konrad Reinhart
Mervyn Singer
Didier Payen
Yoram G. Weiss

The effects of etomidate on adrenal responsiveness and mortality in patients with septic shock

- Procento pacientů neodpovídající na ACTH stimulační test je vyšší po etomidatu (*61 vs 44,6%, $p = 0,004$*)
- **Etomidat** spojen s **vyšší 28denní mortalitou** (*42,7 vs 30,5%, $p = 0,03$*)
- **Hydrocortison** mortalitu **nezlepšil** v žádné skupině

Brian H. Cuthbertson
Charles L. Sprung
Djillali Annane
Sylvie Chevret
Mark Garfield
Serge Goodman
Pierre-Francois Laterre
Jean Louis Vincent
Klaus Freivogel
Konrad Reinhart
Mervyn Singer
Didier Payen
Yoram G. Weiss

The effects of etomidate on adrenal responsiveness and mortality in patients with septic shock

- Doporučujeme nejvyšší opatrnost při podávání etomidatu pacientům v septickém šoku

RESEARCH**Open Access**

Effects of etomidate on complications related to intubation and on mortality in septic shock patients treated with hydrocortisone: a propensity score analysis

Boris Jung¹, Noemie Clavieras¹, Stephanie Nougaret², Nicolas Molinari³, Antoine Roquilly⁴, Moussa Cisse¹, Julie Carr¹, Gerald Chanques¹, Karim Asehnoune⁴ and Samir Jaber^{1*}

Conclusion: In septic shock patients treated with hydrocortisone, etomidate did not decrease life-threatening complications following intubation, but when associated with hydrocortisone it also did not impair outcome.

RESEARCH**Open Access**

Comparison of clinical outcome variables in patients with and without etomidate-facilitated anesthesia induction ahead of major cardiac surgery: a retrospective analysis

Sebastian Heinrich^{1*}, Joachim Schmidt¹, Andreas Ackermann¹, Andreas Moritz¹, Frank Harig² and Ixchel Castellanos¹

Conclusions: This study found no evidence for differences in key clinical outcome parameters based on anesthesia induction with or without administration of a single dose of etomidate. In consequence, etomidate might remain an acceptable option for single-dose anesthesia induction.

Single induction dose of etomidate versus other induction agents for endotracheal intubation in critically ill patients (Review)

Bruder EA, Ball IM, Ridi S, Pickett W, Hohl C

No strong evidence exists to suggest that etomidate, when compared to other bolus dose induction agents, increases mortality in critically ill patients. We must be careful in interpreting this finding because only large studies would be able to show a difference in mortality. So far, no such study has been completed.

Etomidate does seem to impair adrenal gland functioning. Functioning is impaired most between four and six hours after etomidate is given.

The effects of impaired adrenal gland functioning and higher SOFA scores on people's health is unknown.

Léčba sepse u Cushingova syndromu

- Co s kortizolem?
 - Snížit?
 - Zvýšit?
 - Nechat být?
- Jaká je citlivost receptorů ?
- Lze manipulovat s kortizolem?
- Léčit hyperkortizolemii v sepsi ?

Continuous Etomidate Infusion for the Management of Severe Cushing Syndrome: Validation of a Standard Protocol

Ty B. Carroll,¹ William J. Peppard,^{2,3} David J. Herrmann,²
Bradley R. Javorsky,¹ Tracy S. Wang,³ Hina Patel,⁴ Katarzyna Zarnecki,⁵
and James W. Findling¹

Cortisol Goal

- The desired cortisol level depends on the clinical situation and should take into consideration the serum cortisol level that would be expected in the given clinical scenario in the absence of Cushing's syndrome
 - Normal physiologic cortisol levels are considered to be 5-25 mcg/dL at 8:00 AM and 5-15 mcg/dL from noon to 8:00 PM³
 - Cortisol levels of 15-30 mcg/dL have been associated with the stress of critical illness⁴⁻⁵
 - A consensus has not been established for cortisol goal (while on cortisol- suppression drug therapy) for Cushing's syndrome^{6,7}
- The goal cortisol level is generally 10-20 mcg/dL, but may be specified by endocrinology or managing physician

Continuous Etomidate Infusion for the Management of Severe Cushing Syndrome: Validation of a Standard Protocol

Ty B. Carroll,¹ William J. Peppard,^{2,3} David J. Herrmann,²
Bradley R. Javorsky,¹ Tracy S. Wang,³ Hina Patel,⁴ Katarzyna Zarnecki,⁵
and James W. Findling¹

- cílová hladina kortizolu **záleží na klinické situaci**
- **není konsensus** ohledně cíle
- **norma:** 138-690 nmol/l v 8.00h
- ve **stresu** a kritickém stavu: 413-828 nmol/l
- **obecně přijímaný cíl:** 275-552 nmol/l

Continuous Etomidate Infusion for the Management of Severe Cushing Syndrome: Validation of a Standard Protocol

Ty B. Carroll,¹ William J. Peppard,^{2,3} David J. Herrmann,²
Bradley R. Javorsky,¹ Tracy S. Wang,³ Hina Patel,⁴ Katarzyna Zarnecki,⁵
and James W. Findling¹

- Etomidat bolus 5mg IV / 30-60 sec
- Etomidat infuse 0,02mg/kg/h
- měření kortizolu á 6 h
- změna rychlosti á 6h po krocích 0,01-0,02mg/kg/h
- maximum 0,3mg/kg/h
- Multimodální monitorace + RASS

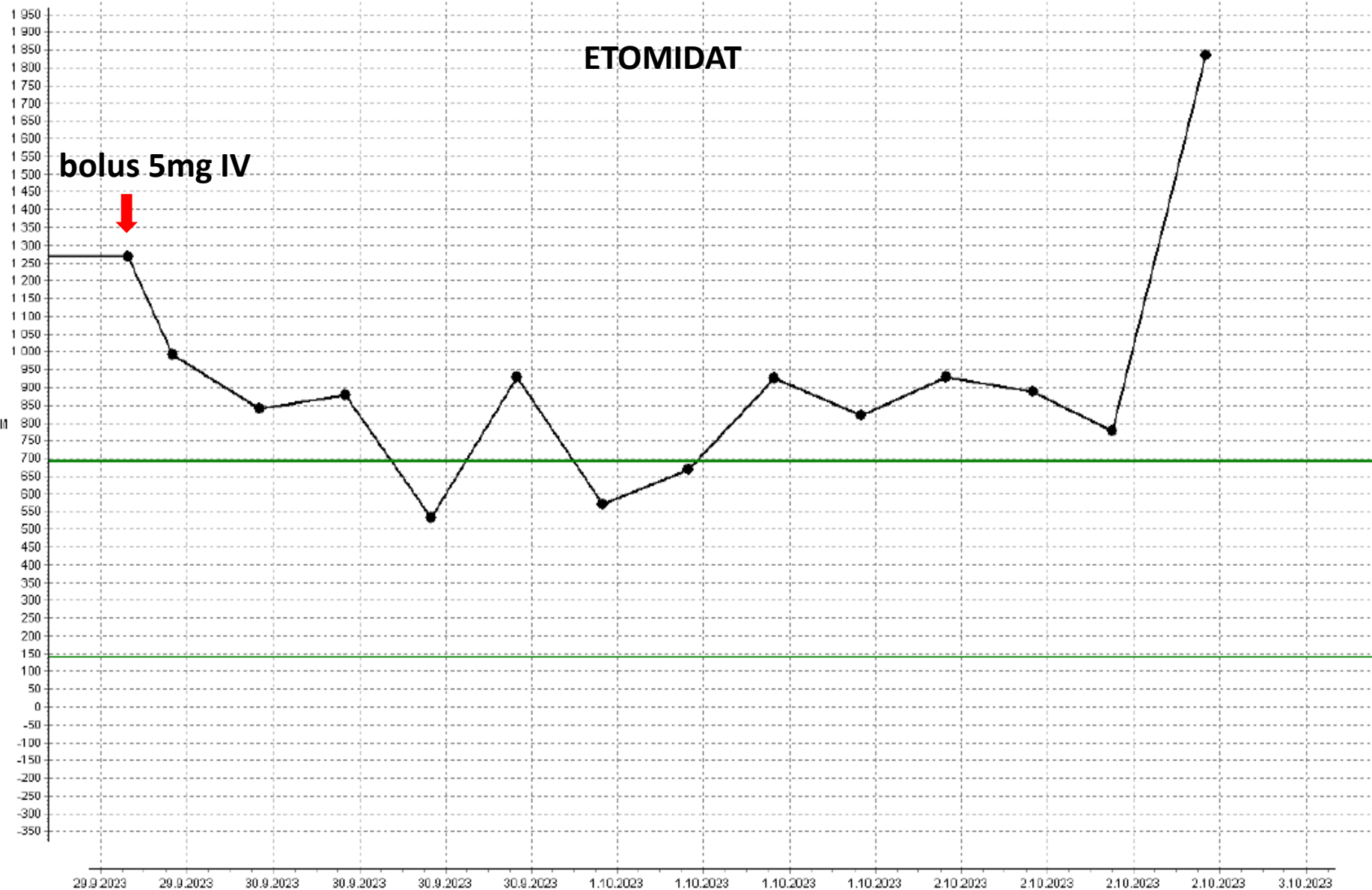
S-Kortizol
Kortizol

ETOMIDAT

bolus 5mg IV



nmol/l



S-Kortizol
Kortizol

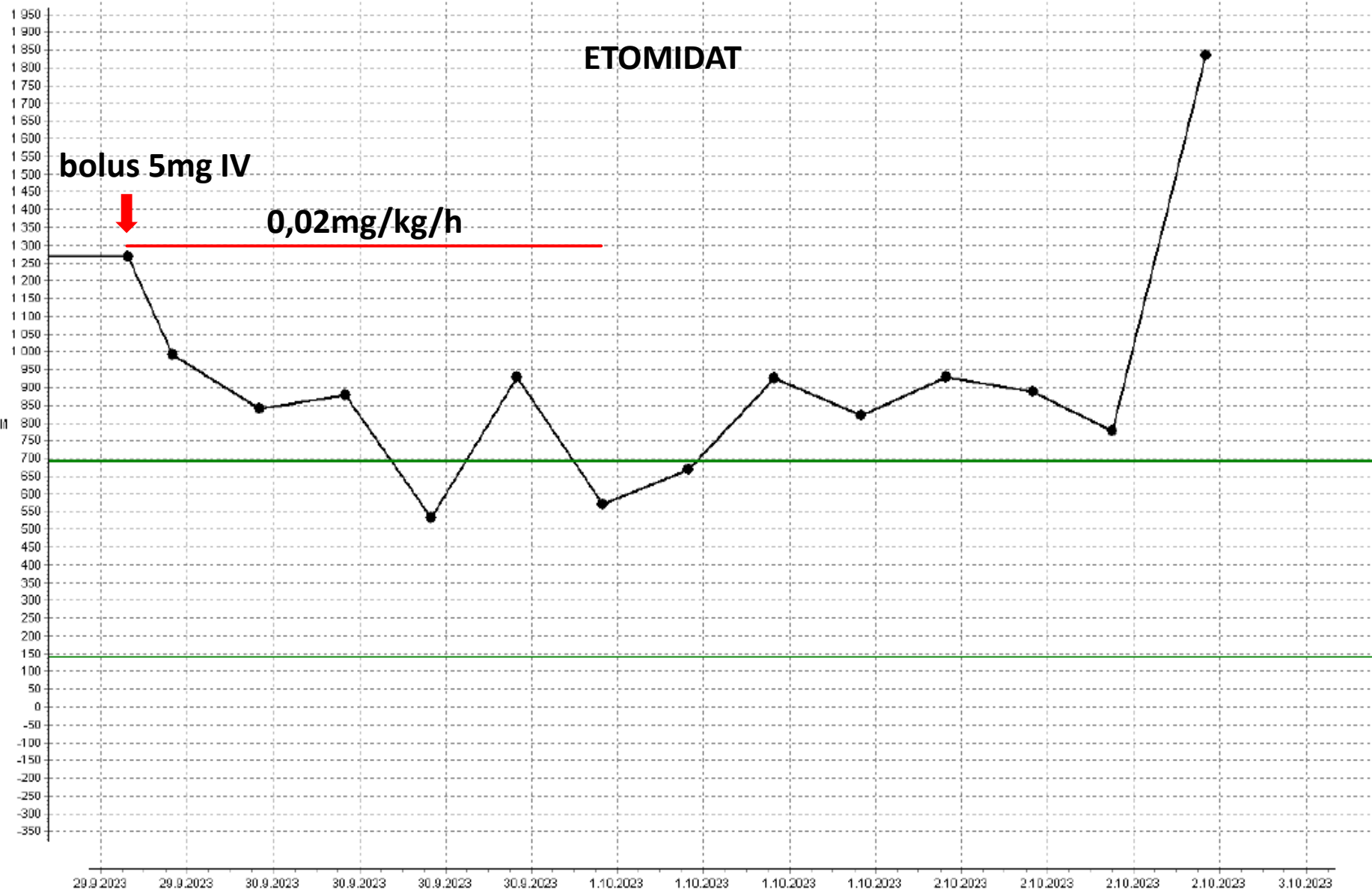
ETOMIDAT

bolus 5mg IV



0,02mg/kg/h

nmol/l



S-Kortizol
Kortizol

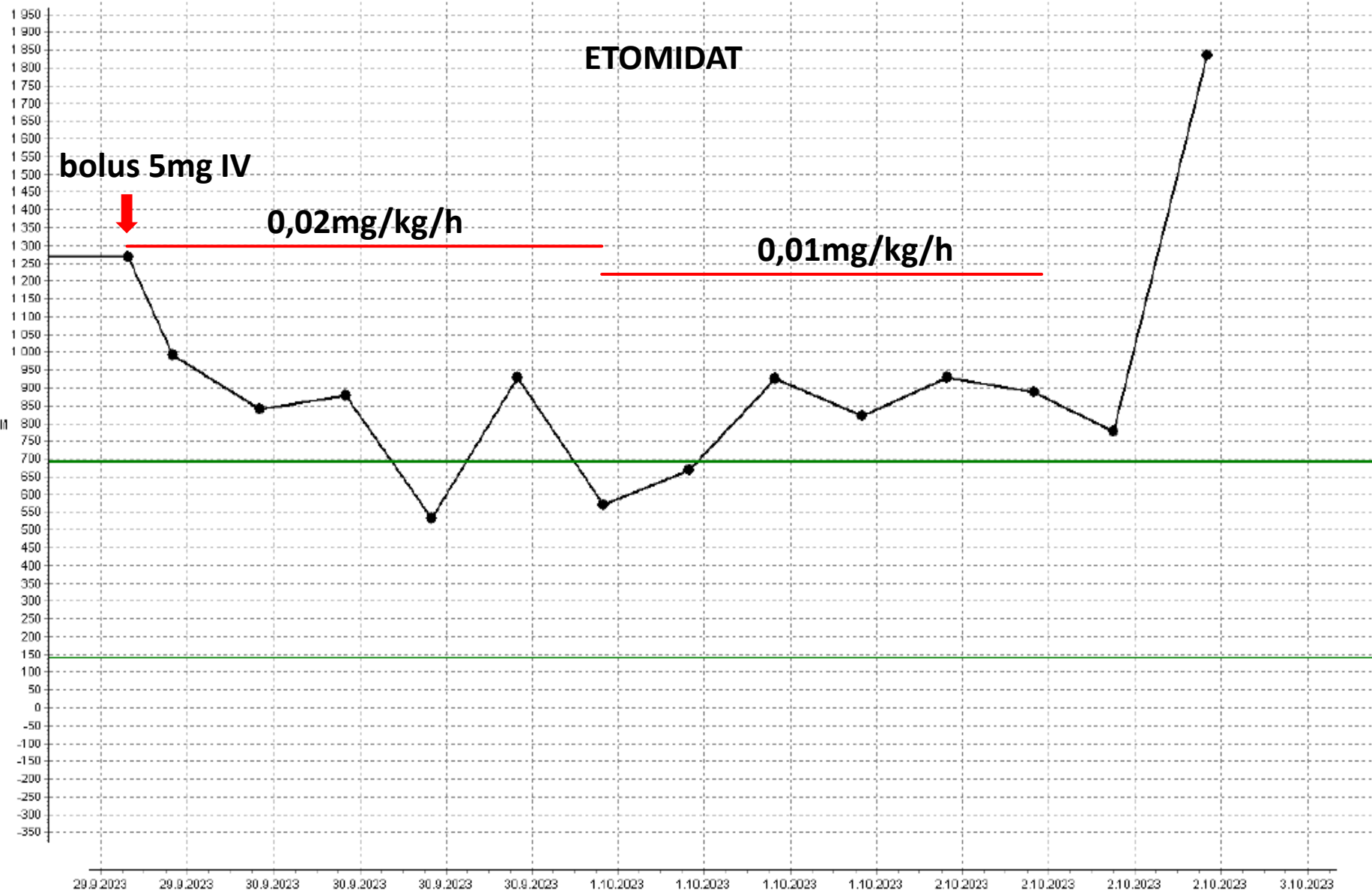
ETOMIDAT

bolus 5mg IV

0,02mg/kg/h

0,01mg/kg/h

nmol/l



S-Kortizol
Kortizol

ETOMIDAT

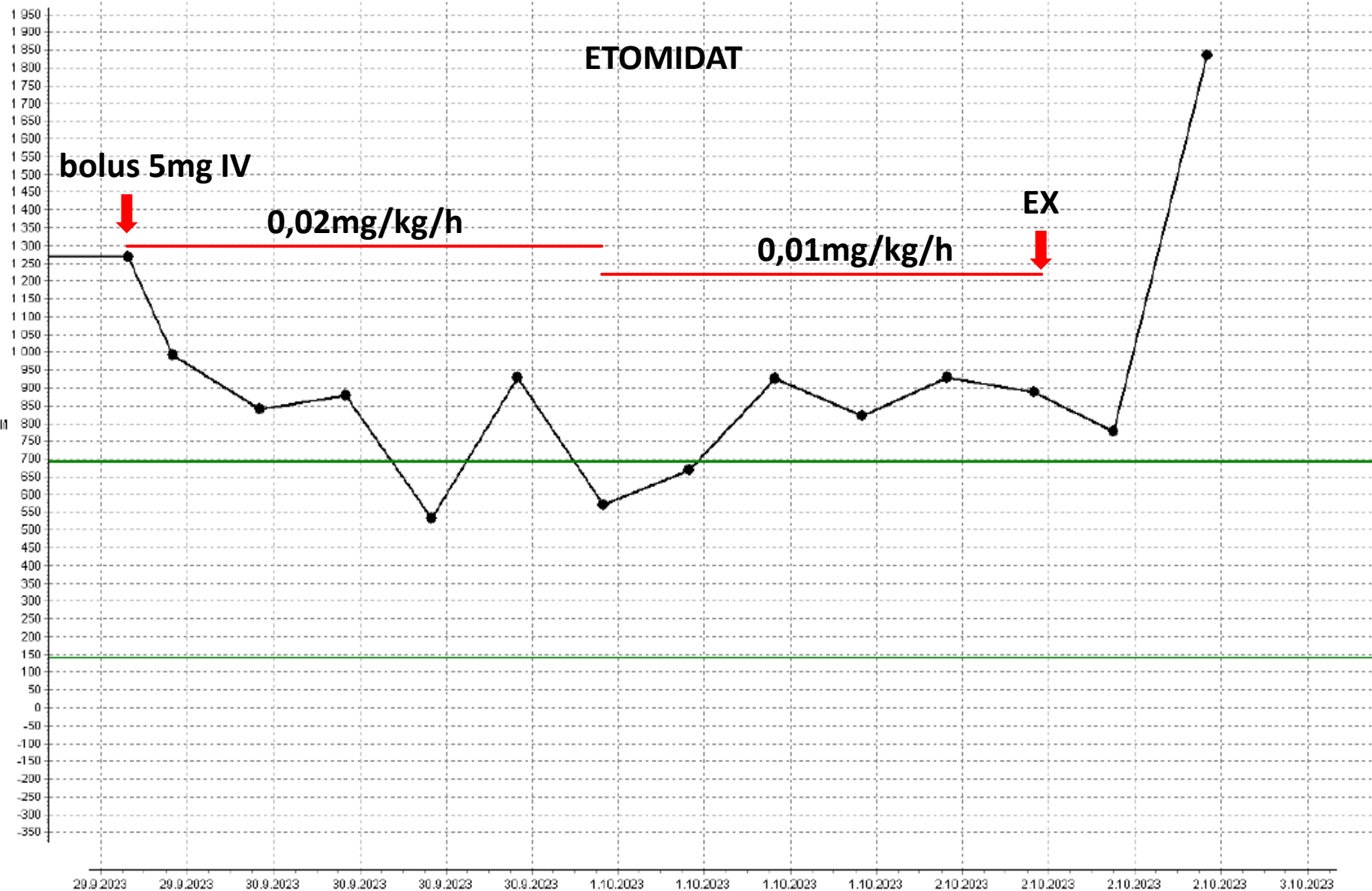
bolus 5mg IV

0,02mg/kg/h

0,01mg/kg/h

EX

nmol/l



S-Kortizol
Kortizol

ETOMIDAT

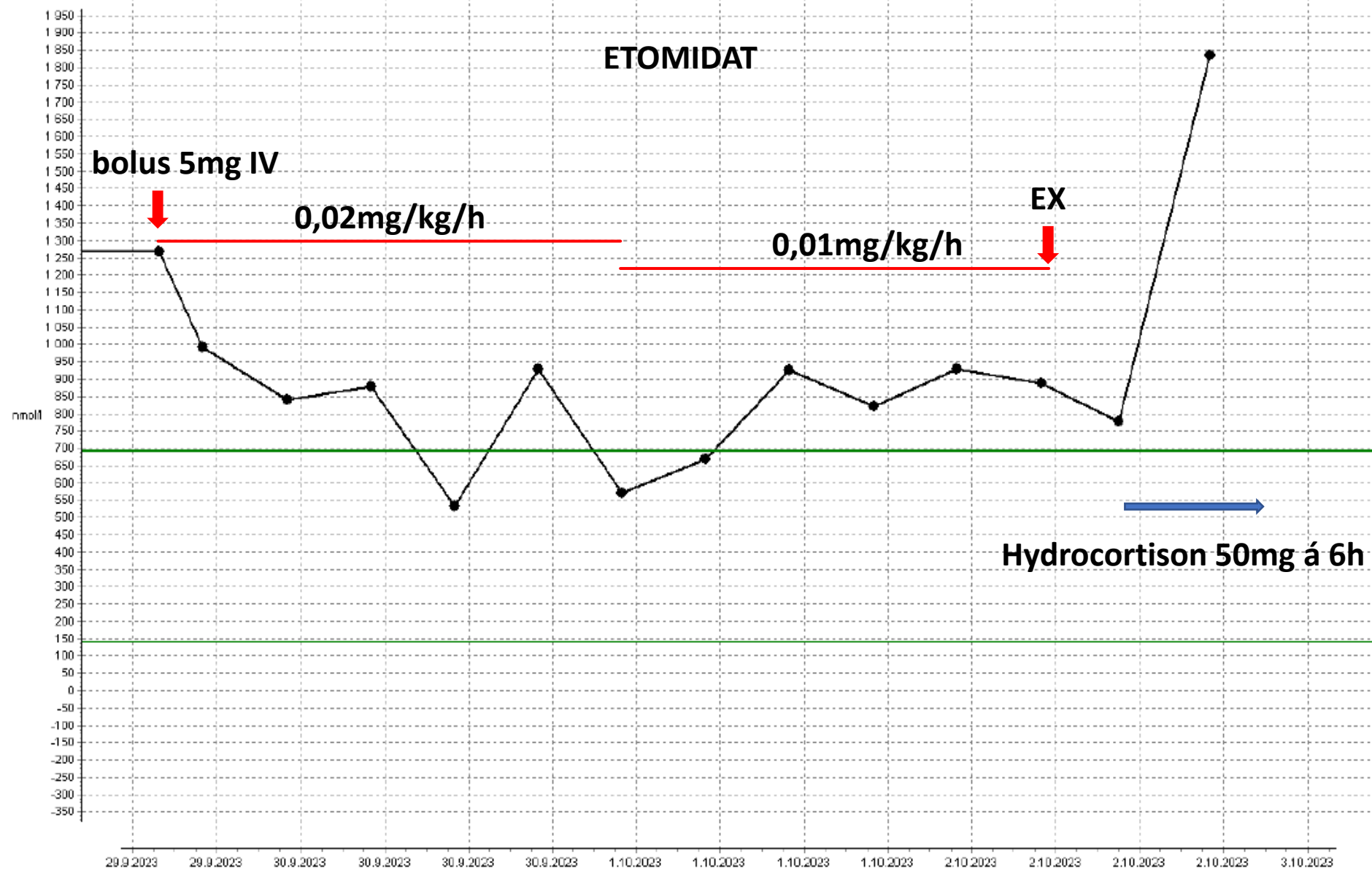
bolus 5mg IV

0,02mg/kg/h

0,01mg/kg/h

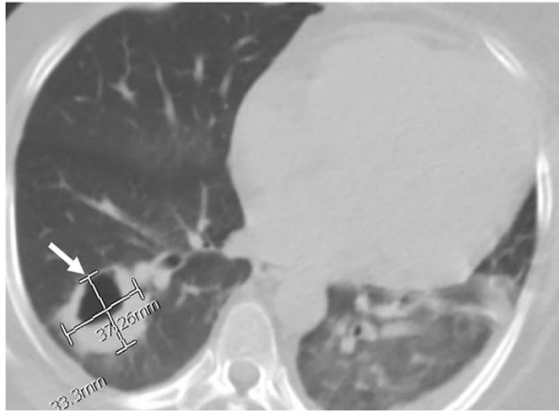
EX

Hydrocortison 50mg á 6h



Use of Continuous Etomidate Infusion to Rapidly Correct Hypercortisolism in a Patient With Disseminated Nocardiosis

Azka Tasleem¹, Melissa Cavaghan², Quinn A. Czosnowski³, Zeb Saeed¹



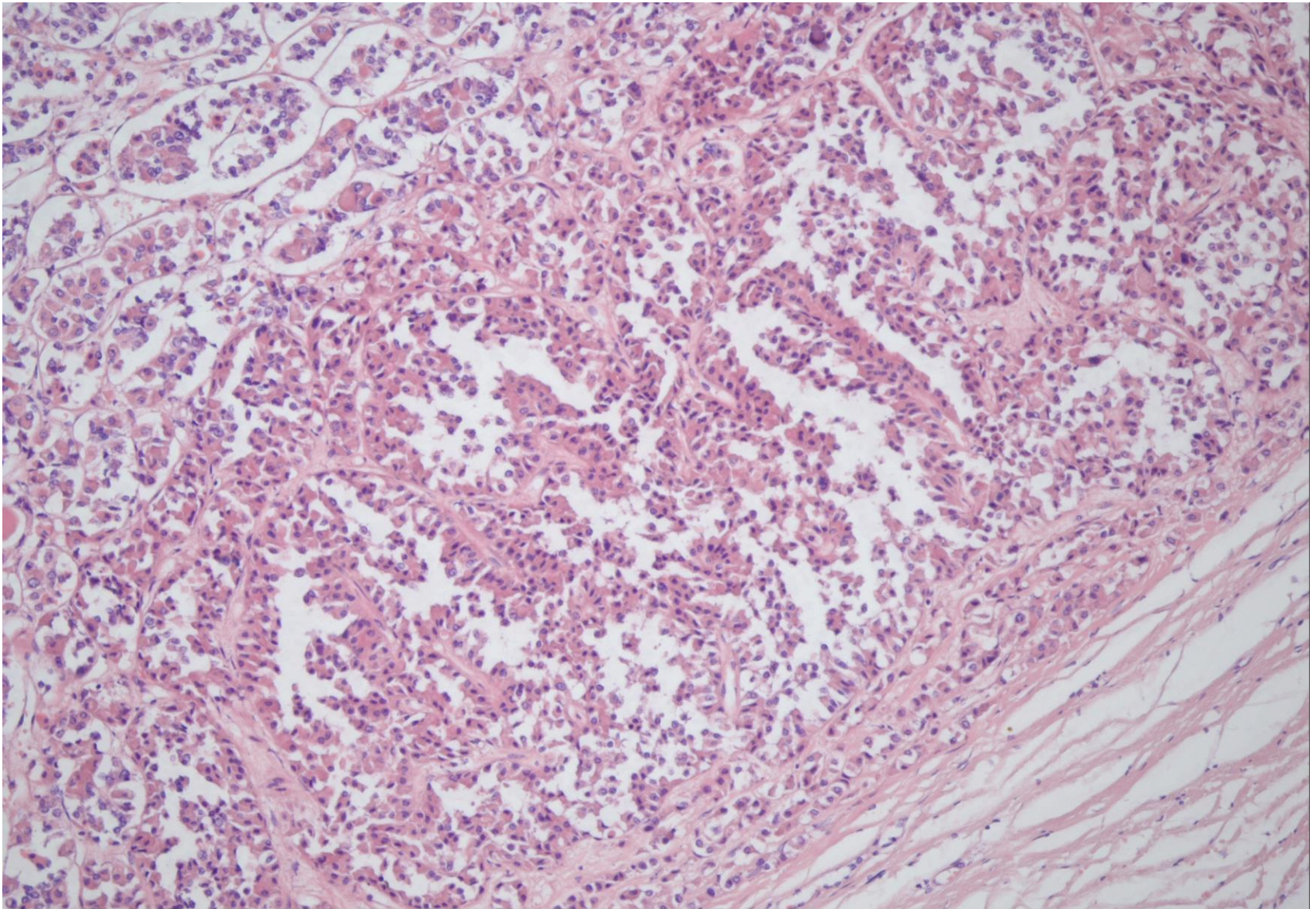
- 29-letá žena s diseminovanou nokardiózou a Cushingovým syndromem
- Léčena dle citlivosti antibiotiky a kontinuálním etomidatem do normalizace hladin kortizolu (= 24h + pokračováno 5 dní)
- Přechodně na JIP pro respirační insuficienci, v šoku asi nebyla
- Přechod na ketokonazol a metyrapon
- Hypofyzektomie jako definitivní řešení mikroadenomu
- **Z: Nutnost snížit kortizolemii při léčbě závažné infekce**

Další vývoj případu

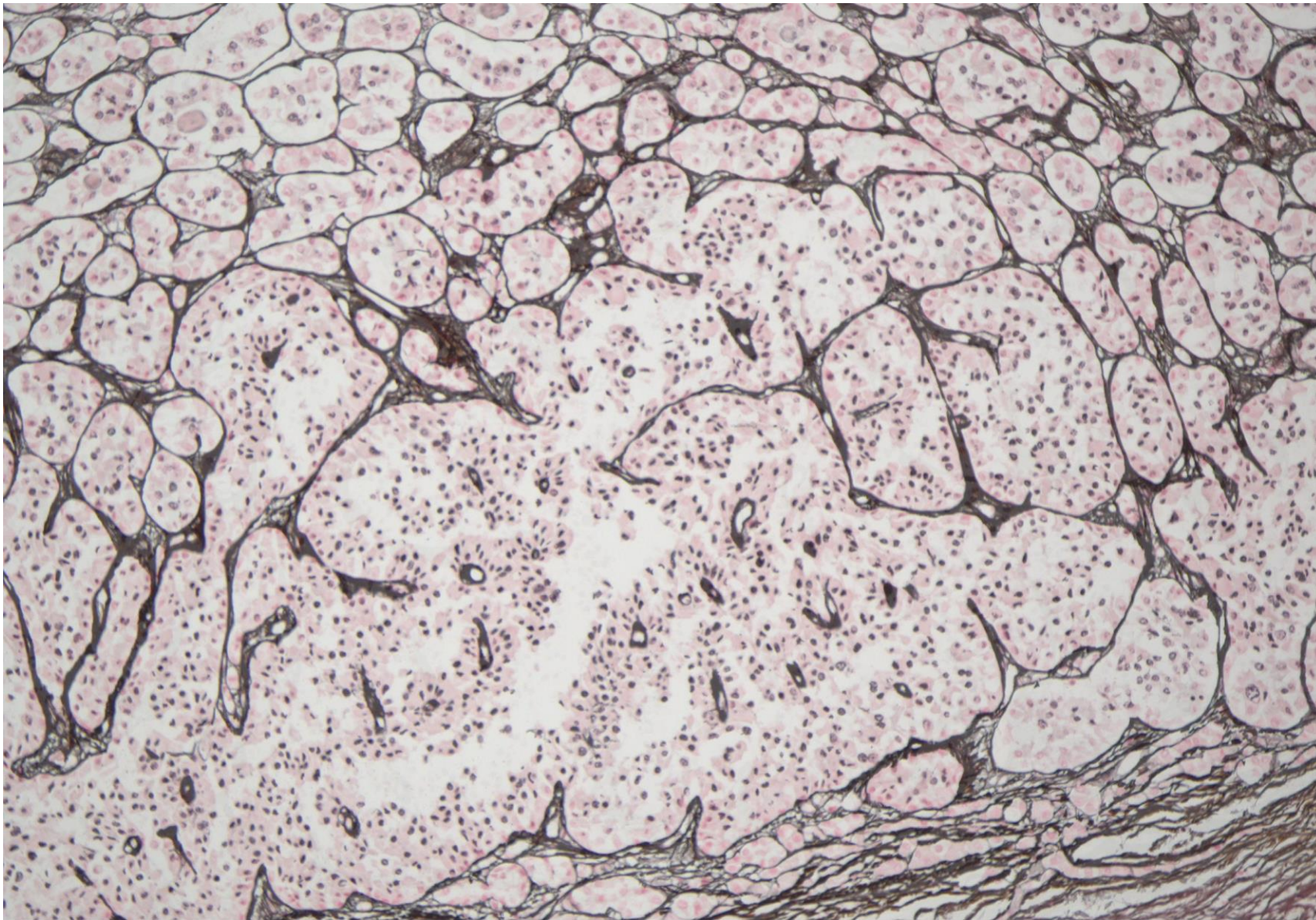
- Progrese septického šoku
- Bez reakce na jakékoliv léčebné zásahy
- Zhoršování ventilace
- Progrese orgánové hypoperfuze
 - klinika (mramoráž, akra)
 - laboratoř (laktát)
- **Exitus letalis 4. dne hospitalizace**

Patologicko – anatomická pitva

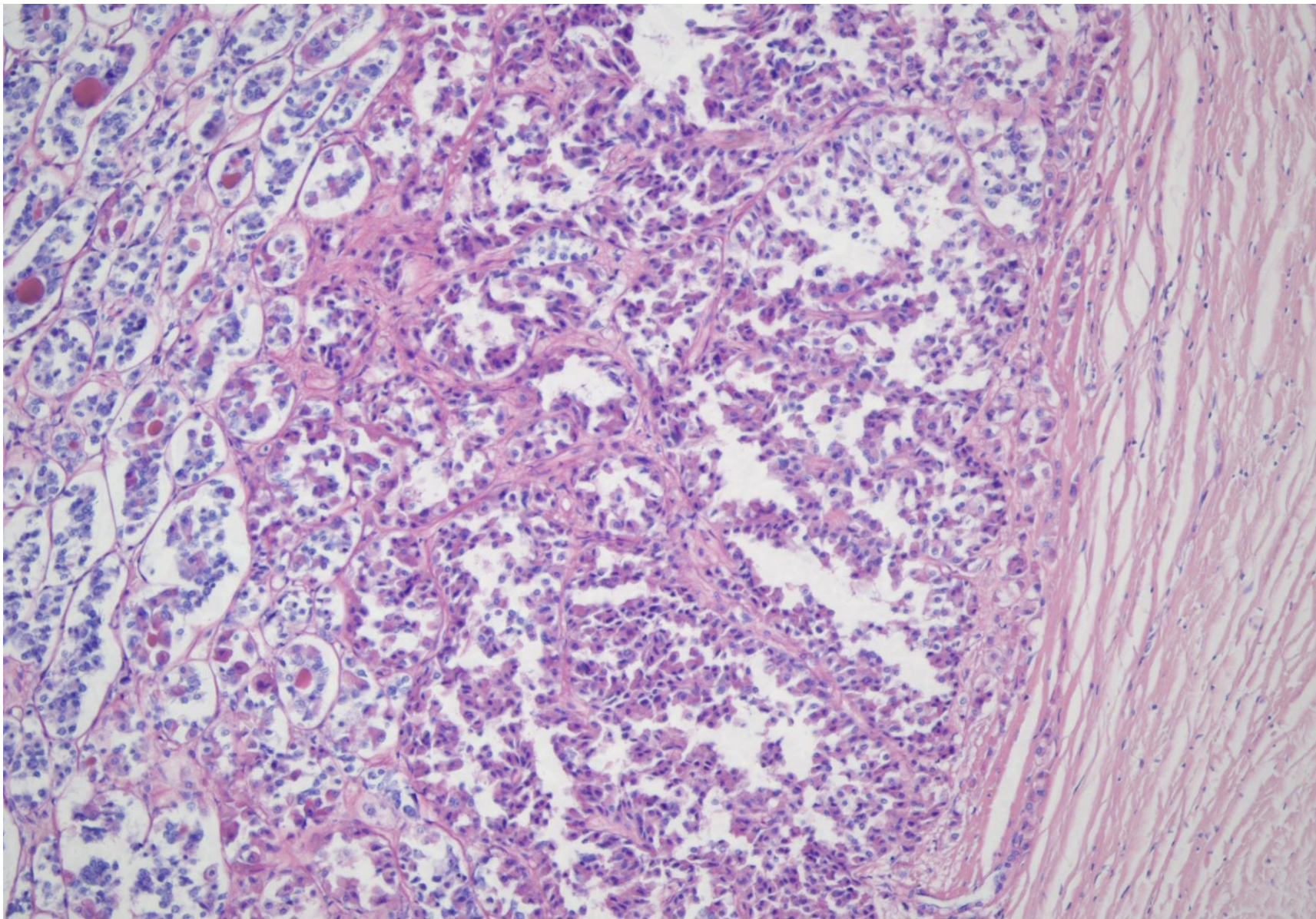
- **Pituitární neuroendokrinní tumor** (PitNET / pituitární adenom) průměru 1,5 mm
 - rozměrem odpovídá mikroadenommu
 - morfologicky i klinicky kompatibilní s kortikotrofním denzně granulovaným subtypem
 - při pitvě bez invazivního růstu a generalizace



Trabekulárně či mikropapilárně uspořádaný **tumor hypofýzy** tvořený blandními buňkami s eosinofilní cytoplasmou, okolní adenohypofýza jeví uspořádání do "hnízd,,. Zvětšeno 100x



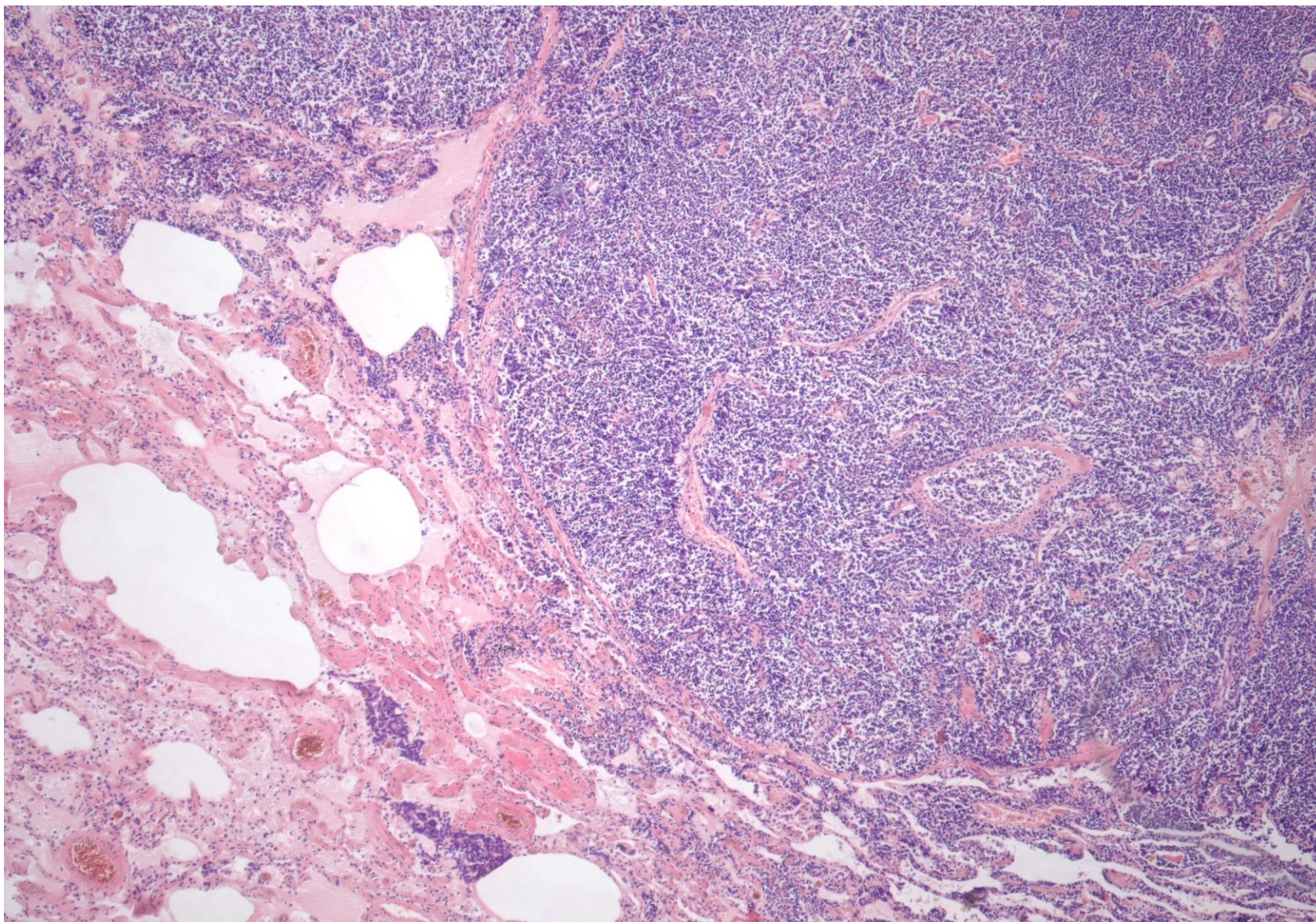
Tumor hypofýzy, barvení dle Gömöriho: lépe vynikne porucha architektoniky (dole tumor, nahoře zdravá tkáň uspořádaná do "hnízd"). 100x zvětšeno



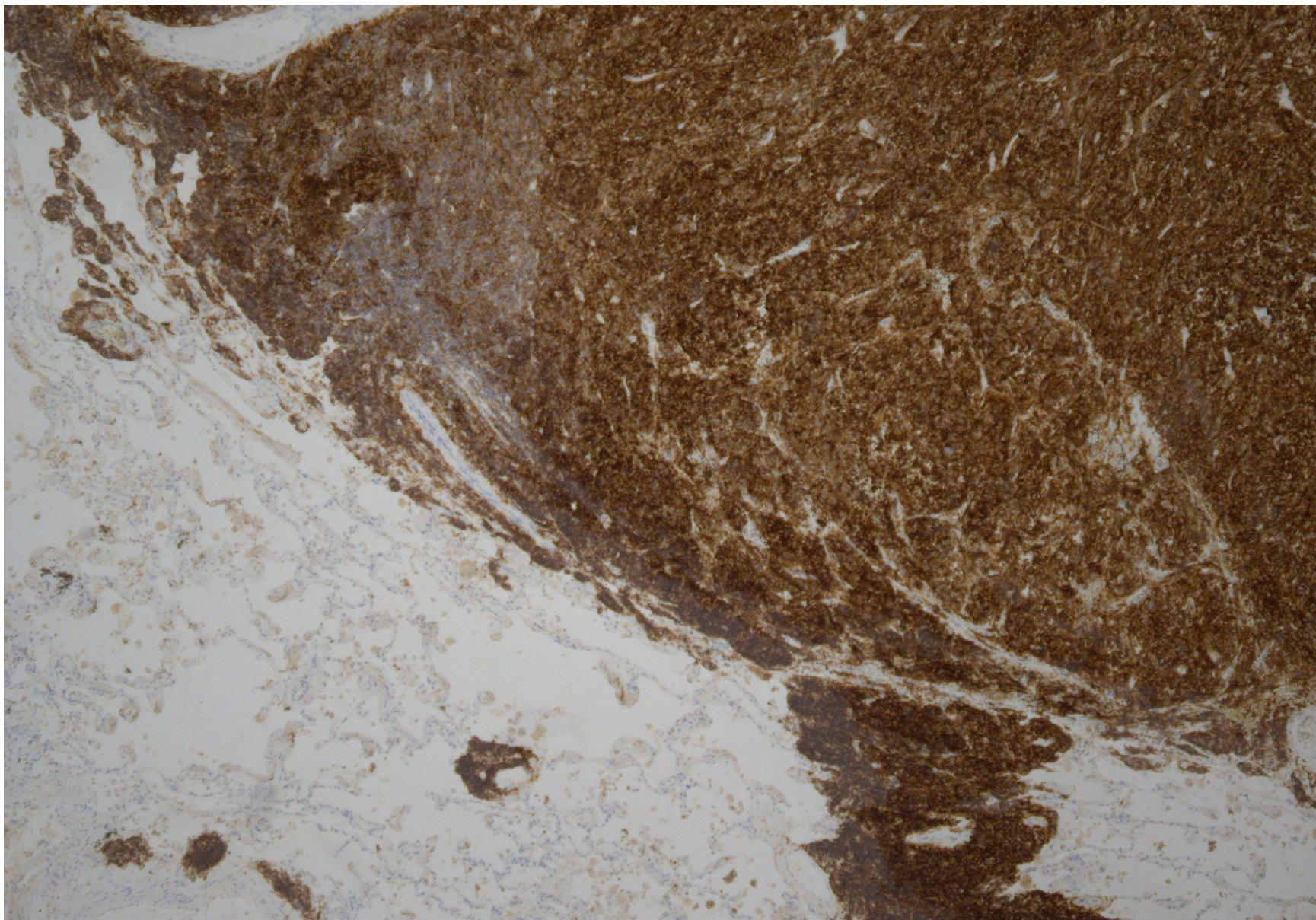
Tumor hypofýzy, v barvení PAS jsou dobře vidět sekreční granula (vínově zbarvená, v tumoru uprostřed hustější než v okolní zdravé tkáni vlevo - tomuto subtypu PitNETu se říká denzně granulovaný) 100x zvětšeno

Patologicko – anatomická pitva

- **Duplicita** maligních tumorů:
- **Pituitární neuroendokrinní tumor** (PitNET / pituitární adenom) průměru 1,5 mm
 - rozměrem odpovídá mikroadenom
 - morfologicky i klinicky kompatibilní s kortikotrofním denzně granulovaným subtypem
 - při pitvě bez invazivního růstu a generalizace
- **Velkobuněčný neuroendokrinní karcinom** horního laloku **pravé plíce** průměru 12 mm
 - Metastázy velkobuněčného neuroendokrinního karcinomu do pravostranných hilových a mediastinálních lymfatických uzlin (bifurkační lymfatické uzliny až do průměru 40 mm)



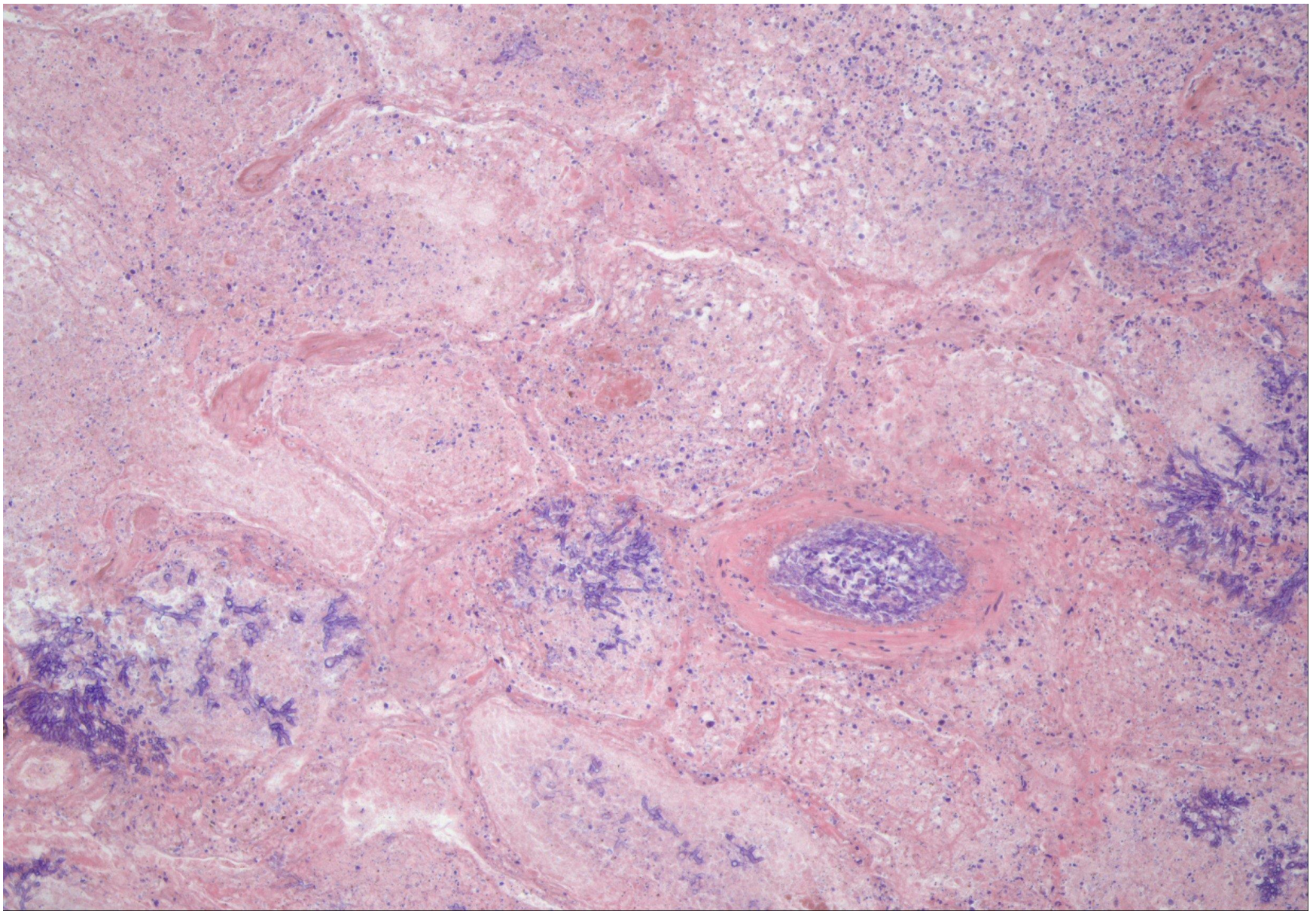
Neuroendokrinní Ca plic velkobuněčného subtypu. 40x zvětšeno



Neuroendokrinní Ca plic velkobuněčného subtypu, průkaz neuroendokrinního původu markerem CD56. 40x zvětšeno

Patologicko – anatomická pitva

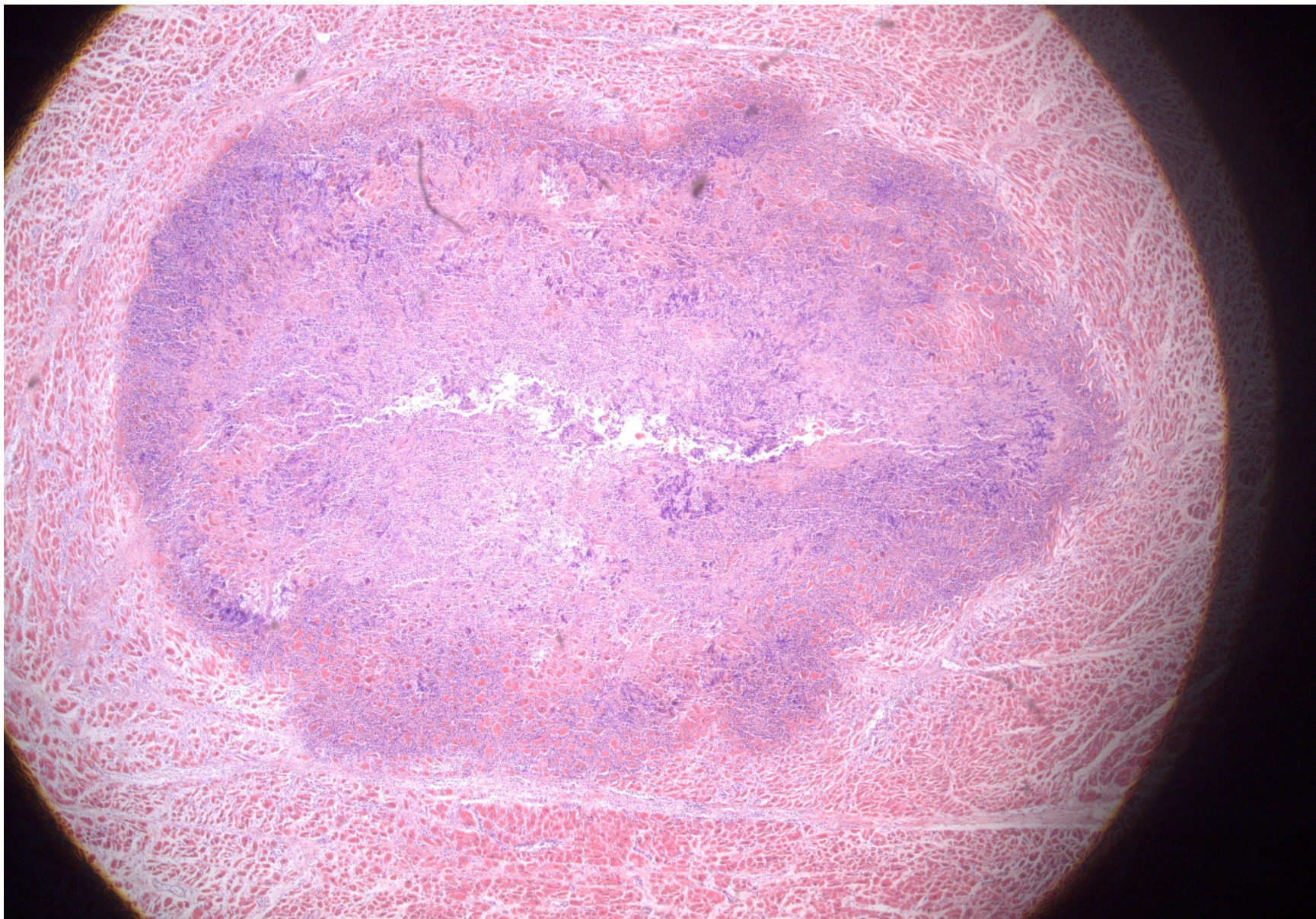
- **Nekrotizující aspergillová pneumonie** oboustranně, více vpravo
 - Fibrinózní pleuritida vpravo
 - Pravostranný hydrotorax (300 ml čiré tekutiny)
- Dilatace obou srdečních komor
 - Hydroperikard (70 ml čiré tekutiny)



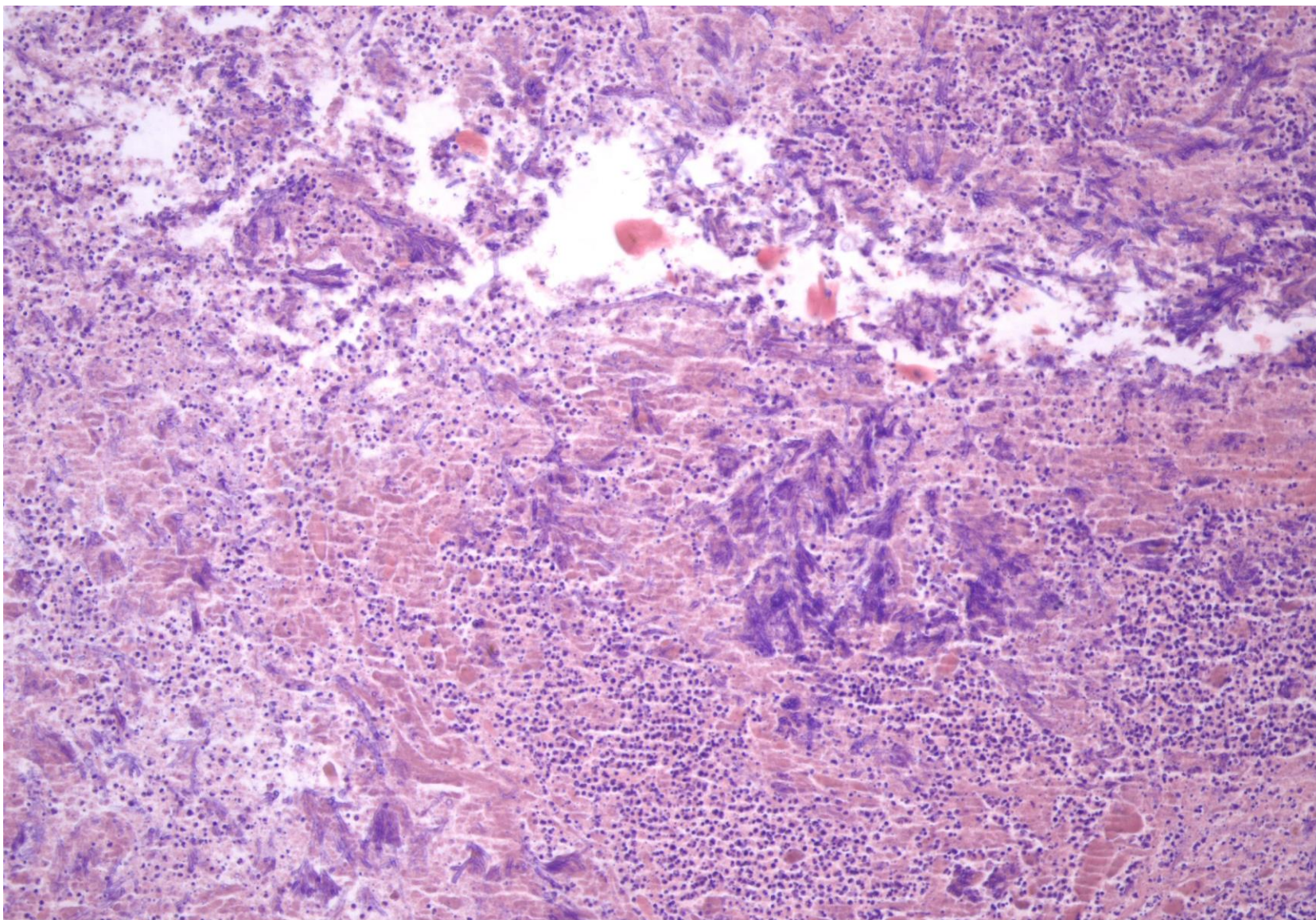
Plíce - **nekrotizující pneumonie**, uprostřed je vidět **invaze mykotických elementů Aspergillus** do cévy. 100x zvětšeno

Patologicko – anatomická pitva

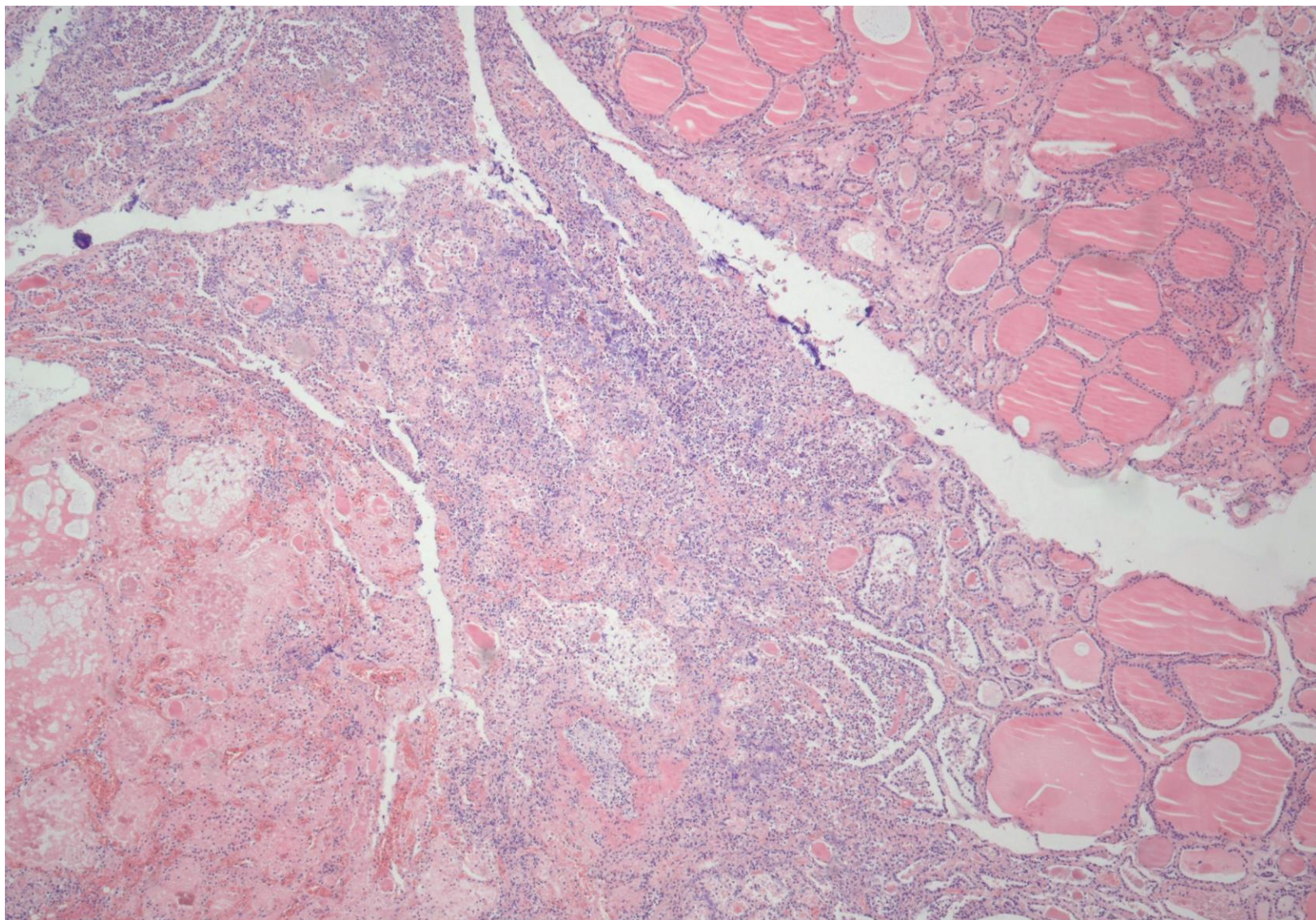
- **Nekrotizující aspergillová pneumonie** oboustranně, více vpravo
 - Fibrinózní pleuritida vpravo
 - Pravostranný hydrotorax (300 ml čiré tekutiny)
- Dilatace obou srdečních komor
 - Hydroperikard (70 ml čiré tekutiny)
- **Příčina smrti:**
- **Mykotická sepse** – abscesová ložiska ve vícečetných lokalizacích, *Aspergillus fumigatus*
 - průměru 4 mm v myokardu laterální stěny levé komory,
 - průměru 5 mm ve štítné žláze
 - průměru 3 mm na konvexitě pravé ledviny



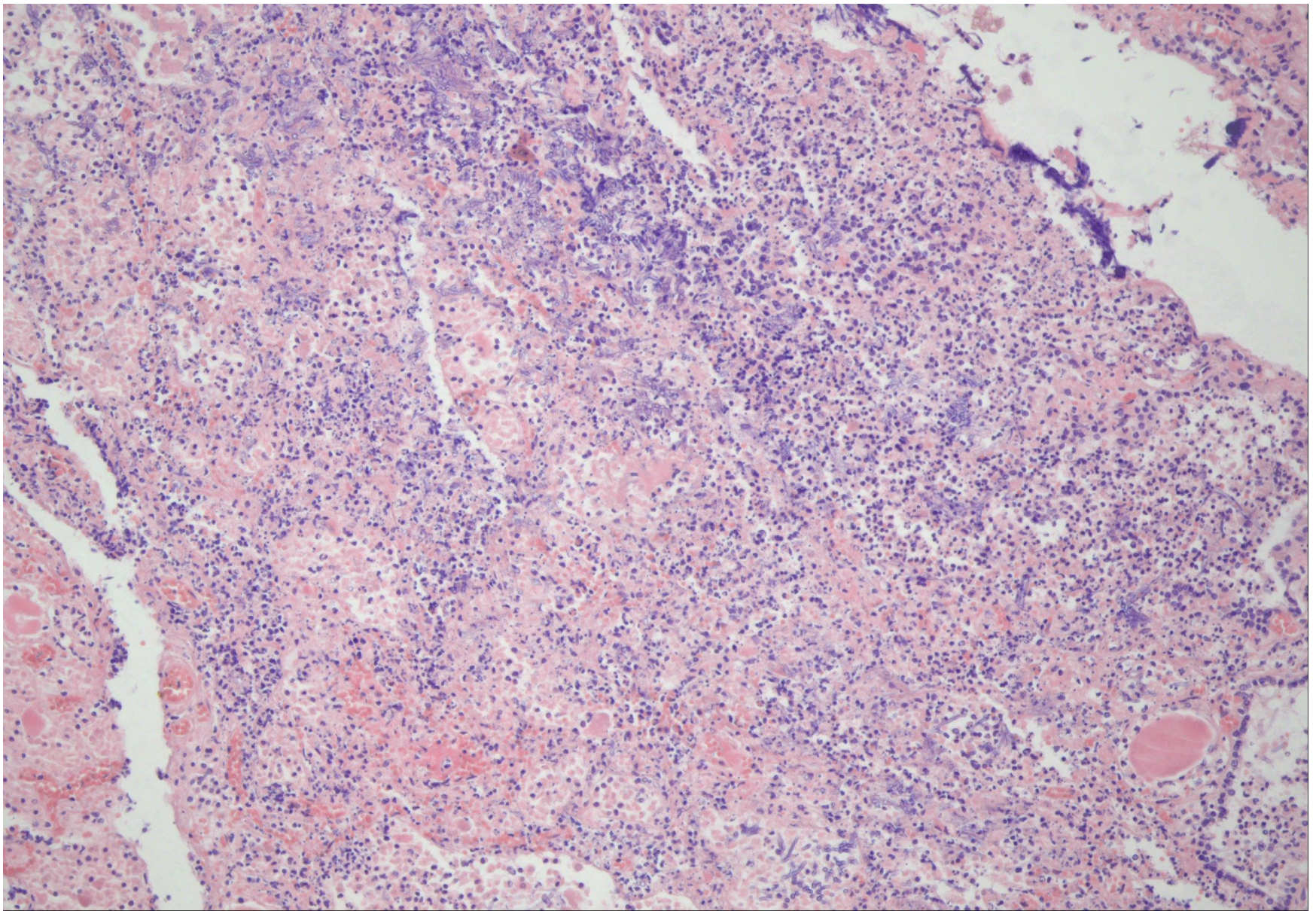
Myokard, mykotický absces, *Aspergillus*. 20x zvětšeno



Myokard, přítomnost mykotických elementů *Aspergillus*. 100x zvětšeno



Štítná žláza, mykotický absces, *Aspergillus*. 40x zvětšeno



Štítná žláza, přítomnost mykotických elementů **Aspergillus**. 100x zvětšeno

Cushingův syndrom

- Chronický hyperkortizolismus
- ACTH dependentní 80% oboustranná hyperplazie nadledvin
 - ➔ • Cushingova nemoc – pituitární hypersekrece ACTH 65-70%
 - ➔ • Ektopická sekrece ACTH 10-15%
 - Ektopická sekrece CRH vedoucí k hypofyzární hypersekreci ACTH < 1%
 - Iatrogenní Cushing - exogenní dodávka ACTH < 1%
- ACTH independentní 20%
 - Iatrogenní
 - Adrenokortikální adenomy a karcinomy (primární adrenokortikální hyperfunkce)
 - Bilaterální adrenální mikro- / makronodulární hyperplazie

Take home message

- Repetitorium Cushingova syndromu
 - časná diagnóza!
- Sepse u Cushingova sy – oportunní etiologie, často fatální průběh
- Léčba hyperkortizolemie
- Etomidat v sepsi / sept. šoku