

ENDOKRINNÁ PATOFYZIOLÓGIA

3

ROMAN BEŇAČKA

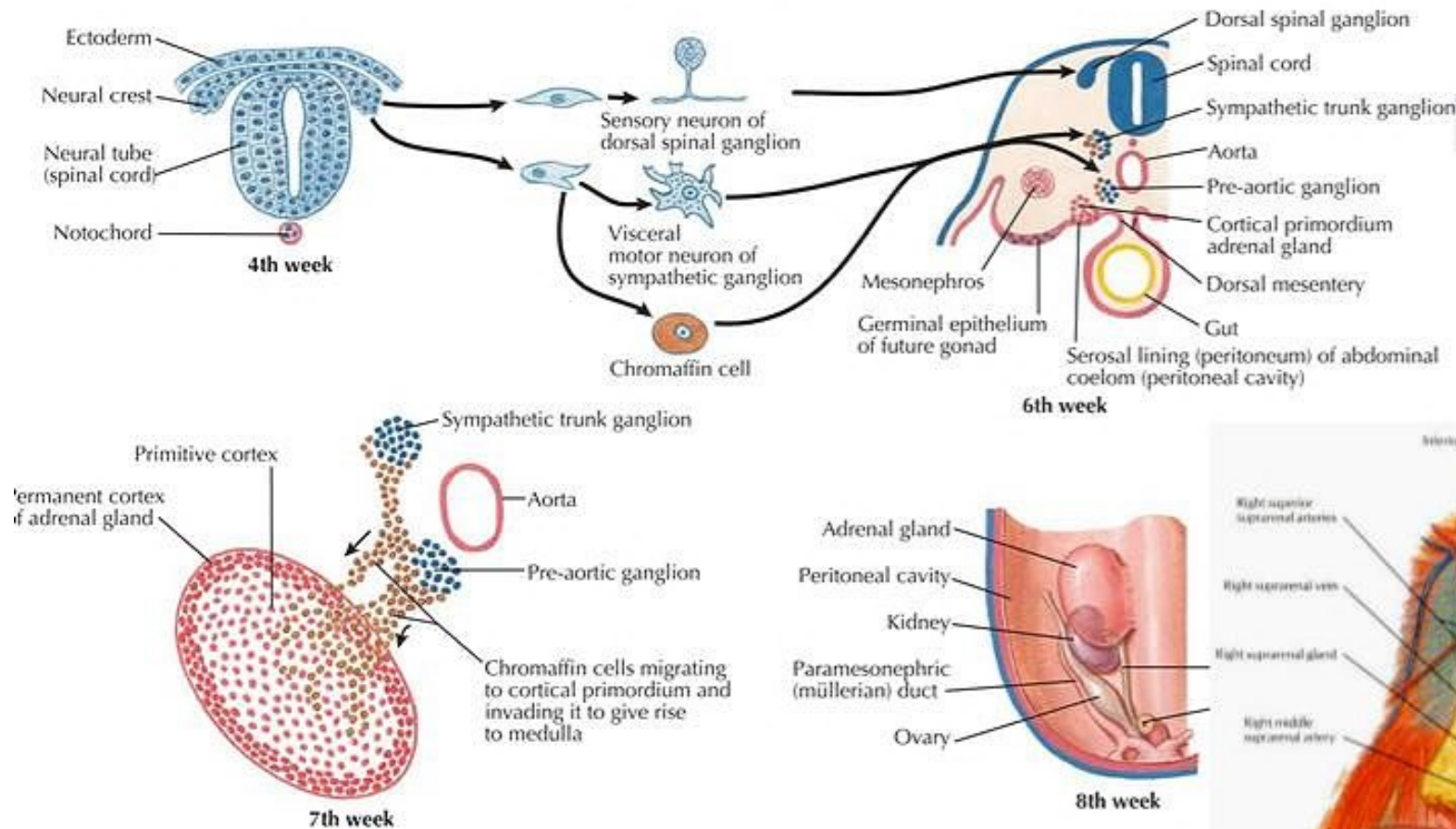
Ústav Patologickej fyziológie

LF UPJŠ, Košice

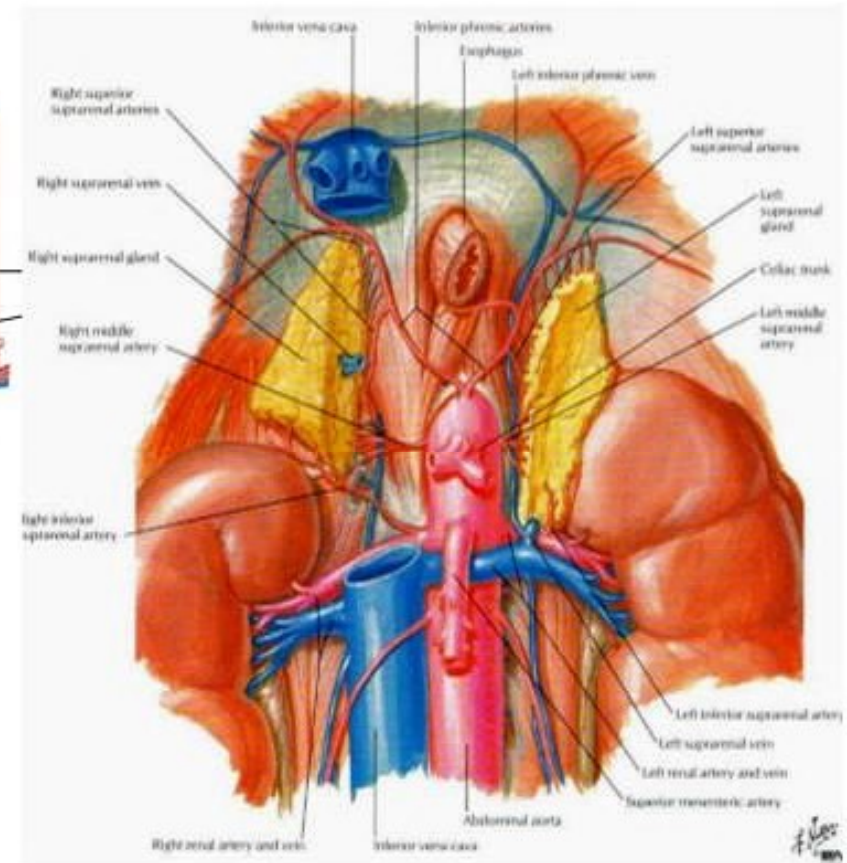


Poruchy nadobličky

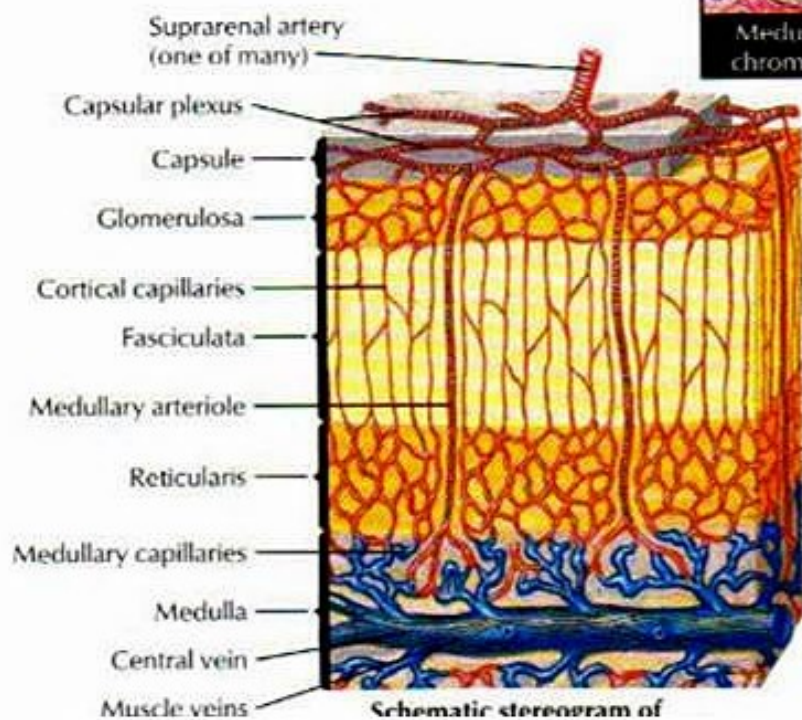
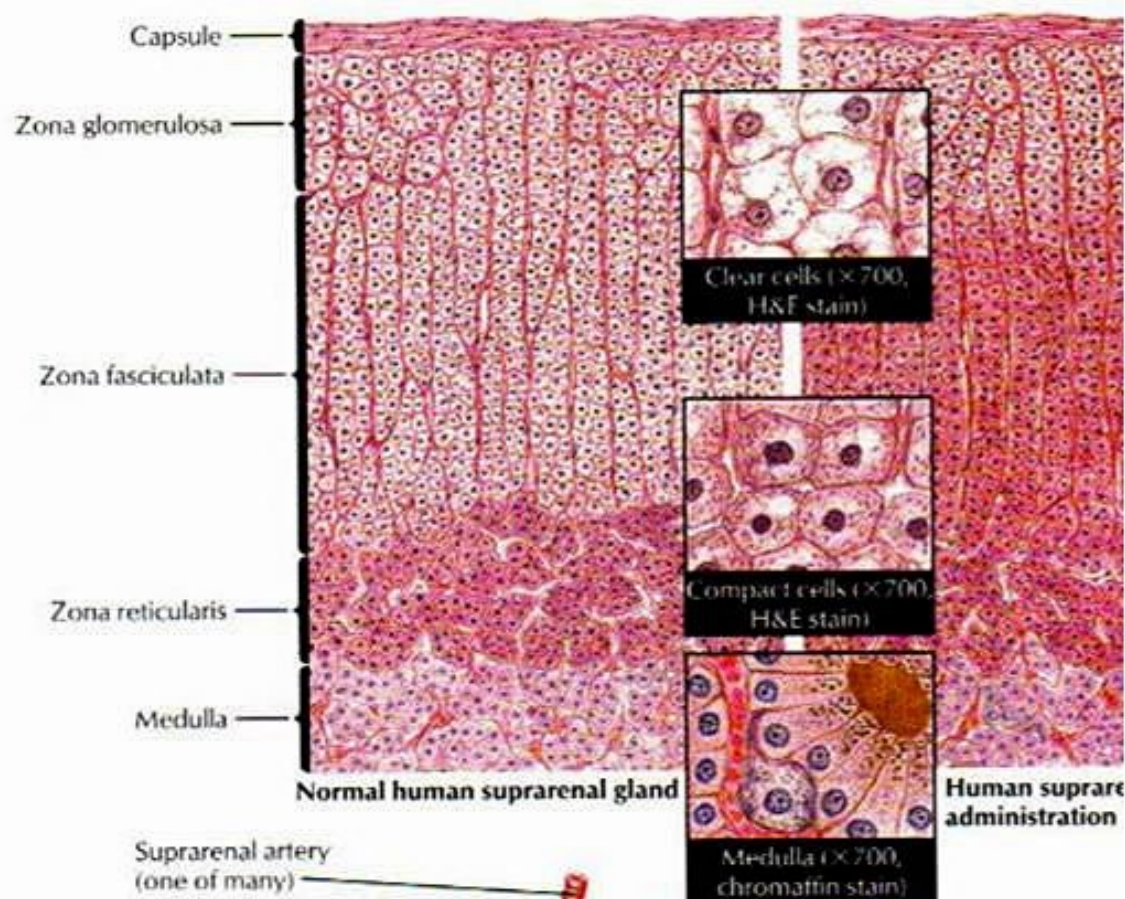
Vývojové aspekty



- Embryonálny vývoj – odlišný pôvod drene (neuroblast) a kôry nadobličky
- Párový orgán pyramídálneho tvaru (4-6 cm) tvaru nad obličkami, hmotnosť 4g; dobré krvné zásobenie



Tvorba hormónov



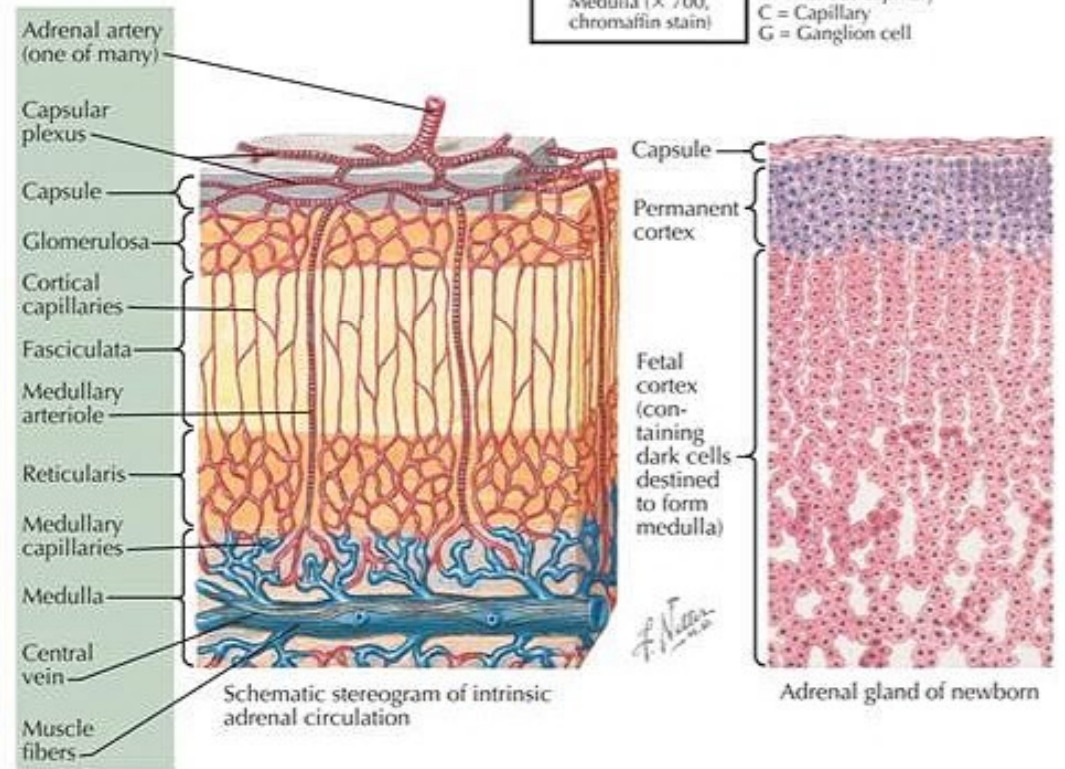
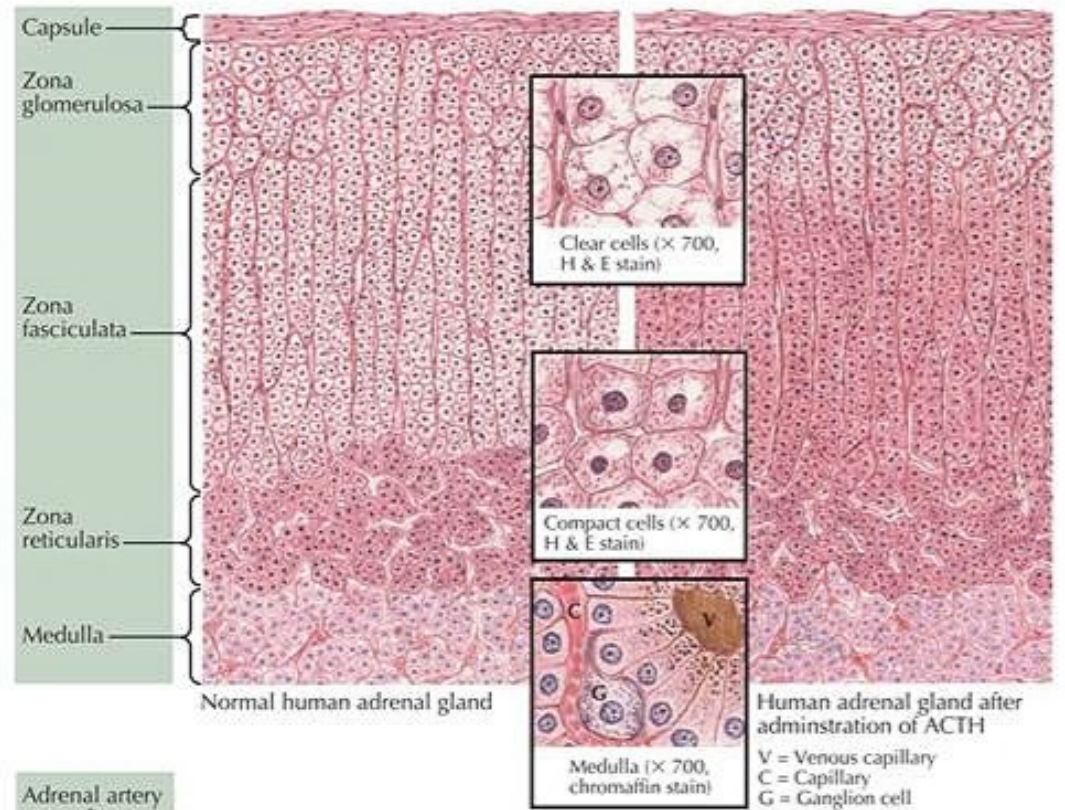
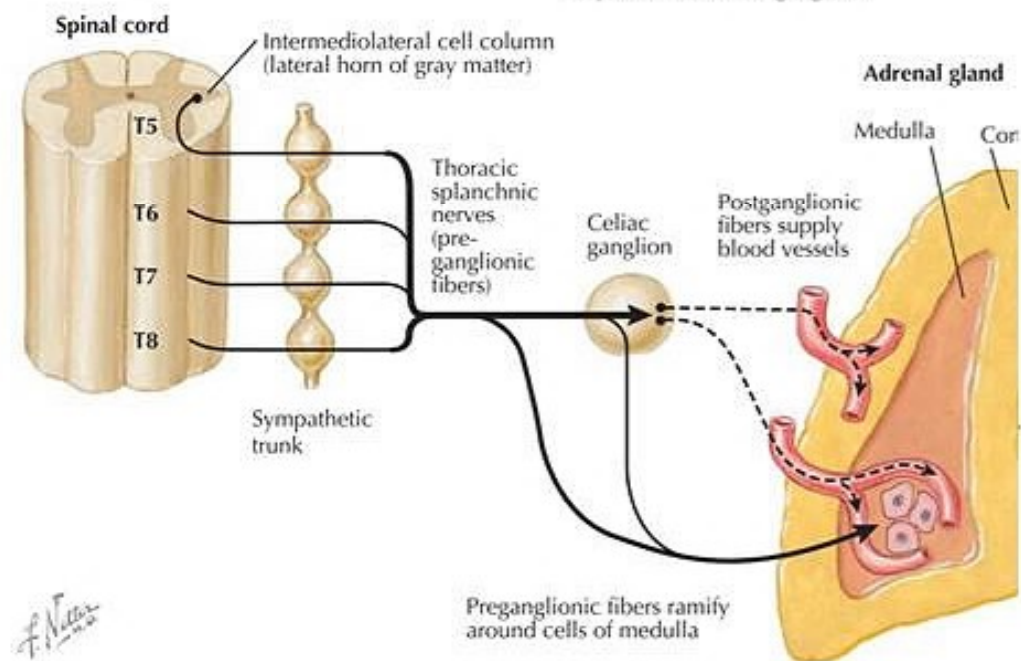
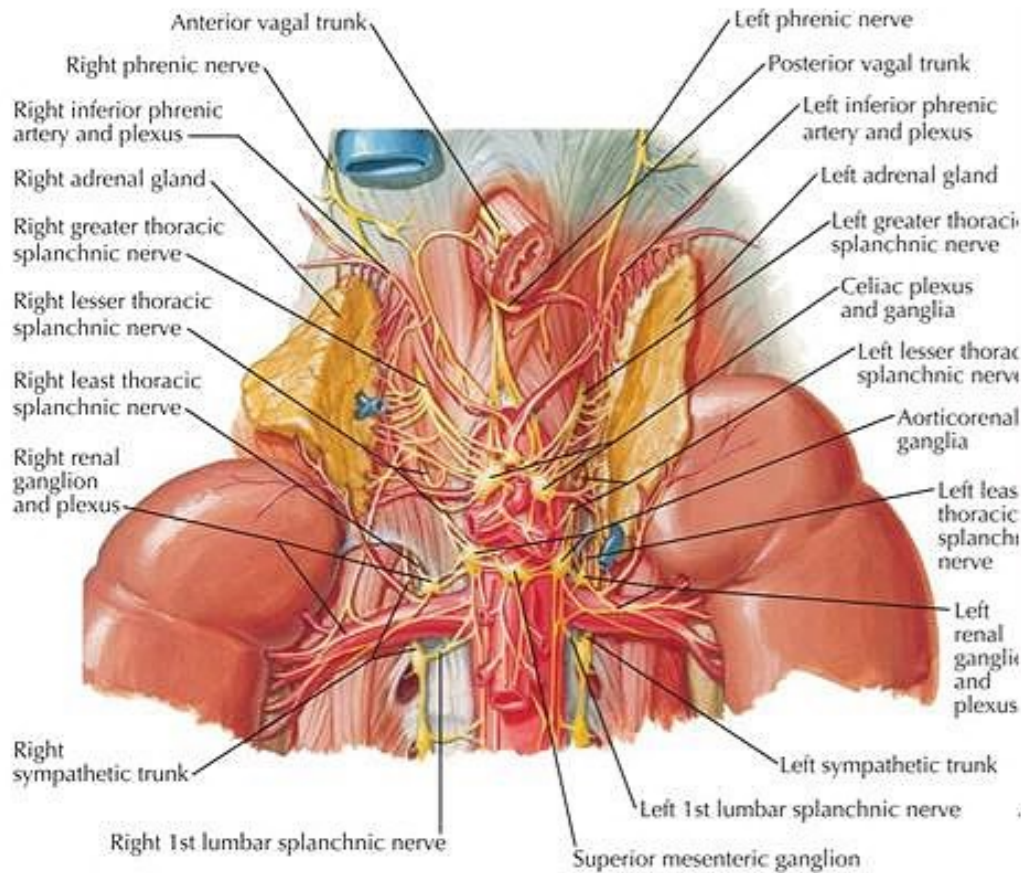
- **zona glomerulosa** - 15% obj. kôry
produkcia aldosterónu ; stimulované angiotenzínom, hyperkalémiou, inhibícia ANH a somatostatín

- **zona fasciculata** - 75% obj. kôry
produkcia kortizolu, kostikosterónu, stimulované cestou ACTH

- **zona reticularis** – 10% obj. kôry
produkcia glukokortikosteroidov a androgénov S- DHEA

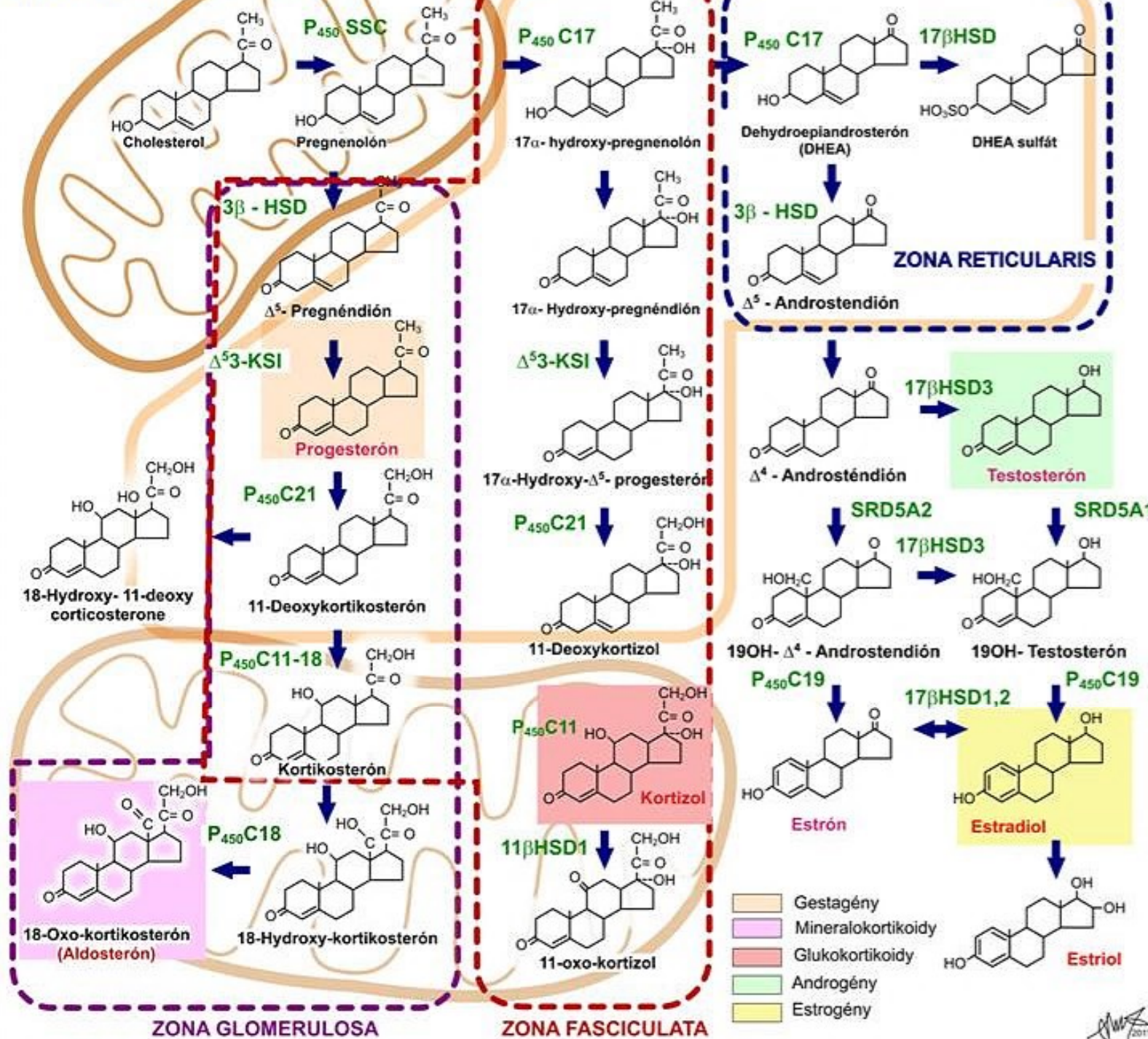
- **Ektopické kortikálne sekrečné adrenálne tkanivo:**

retroperitoneum, široké ligamentum blízko ovárii, v okolí epididimis, v pľúcach, pečeni



MITOCHONDRIA

ENDOPLAZMATICKÉ RETIKULUM



Cholesterol (27C) → Pregnenolón (21C)

Androgény (DHEA) v zona reticularis a fasciculata (19C)

Glukokortikoidy (kortizol) v zona fasciculata a reticularis (21C)
17 a-hydroxyláza, 21-hydroxyláza, 11 b-hydroxyláza

Mineralokortikoidy (aldosterón) zona glomerulosa (21C)
21- hydroxyláza, 11 b - hydroxyláza, 18 hydroxyláza

Účinky glukokortikoidov

- Bielkoviny – katabolizmus, svaly, spojivo – kolagén; (nie plazma);
- Cukry - syntéza glykogénu (pečeň); stresová glukoneogenéza → hyperglykémia
- Lipidy - redistribúcia tuku; lipolýza na končatinách; akumulácia gluteálna a trunkálna
- Permisívny účinok na účinok katecholamínov → cievy, oblička
- Mineralokortikoidný efekt – reabsorpcia solútov a vody
- Pokles dráždivosti neurónov, zmeny činnosti CNS
- Útlm nešpec. a špec. imunitnej odpovede – inhibícia tvorby histamínu prostaglandínov, migrácie leukocytov, adhézie
- Vápnik – kompelxný efekt : pokles rezorbacie v čreve (proti D3) + vylučovanie vápnika v obličke; zvýšenie Ca^{2+} v plazme (zvýšený parathormón + tlmenie osteoblastov a aktivácia osteoklastov) → osteoporóza



Hyperfunkcie

Hyperaldosteronizmus (Connov syndróm)

- **Def:** súbor prejavov vznikajúcich v dôsledku zvýšeného účinku aldosterónu v cieľových tkanivách.
- Produkcia aldosterónu je regulovaná účinkom **renín-angiotenzínového systému** a hladinami Na^+ a K^+ v krvi. Uvoľňovanie renínu z juxtaglomerulárnych buniek obličky závisí od prietoku krvi do obličky, koncentrácie chloridov v moči a aktivity sympatika.
- **Ko: Hypernatriémia** - reabsopcia Na^+ a Cl^- , osmoticky H_2O + vylučovanie H^+ a K^+
- **Hypervolémia** → objemové preťaženie srdca „preload“.; vazokonstrikčný účinnok Ang II u arteriol → ↑ periférny odpor → ↑ systémový **arteriálny krvný tlak** → ↑ „afterload“ pre srdce.
- **Hypokalémia** - > poruchy membránovej repolarizácie → CNS: únava a apatia na úrovni CNS. Svaly: slabosť, areflexia, paralýzy. Srdce: vzniká tachykardia, objavujú sa zmeny EKG (depresia ST segmentu, depresia T vlny, event. rozšírenie QRS komplexu), objavujú sa poruchy rytmu (dysrytmie).
- **Hyperchloremická alkalóza**: Vylučovanie H^+ iónov; novotvorba HCO_3^-

Hyperaldosteronizmus

Príčiny:

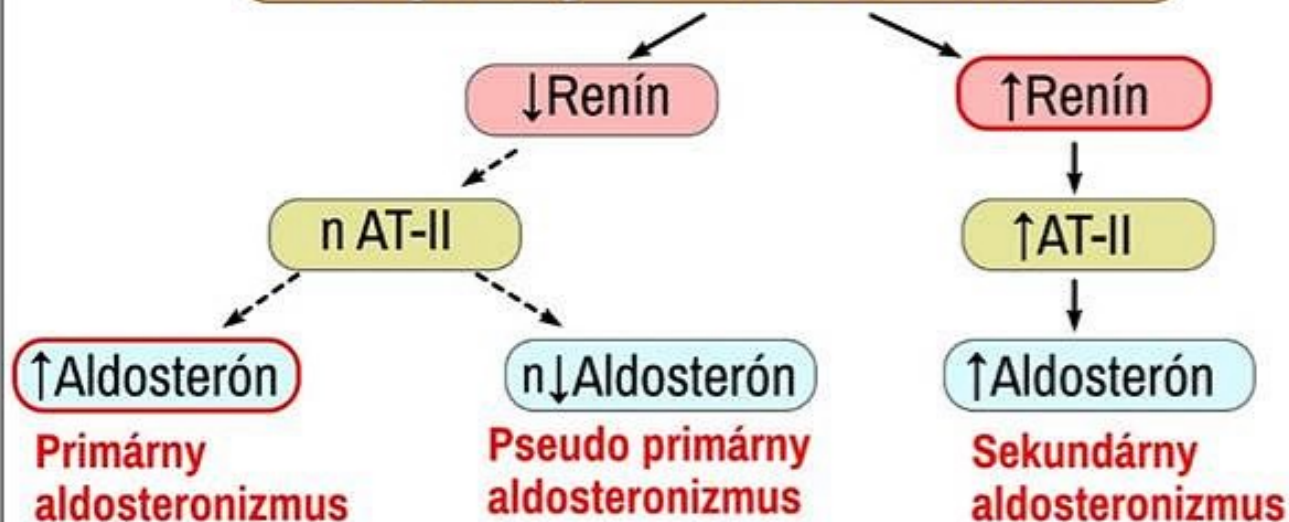
1. Primárny hyperaldosteronizmus

- Hyperplázia kôry nadobličky s produkciou aldosterónu - nárast aldosterónu, normálny alebo znížený renín
- Adenóm alebo karcinóm kôry nadobličky - nárast aldosterón, normálny alebo znížený renín

2. Sekundárny hyperaldosteronizmus

- Renovaskulárne ochorenia (skleróza alebo ateromatóza) znižujúce perfúziu obličky
- Chronická hypotenzia, kardiálne zlyhanie
- Chronická hypovolémia (dehydratácia, liečba diuretikami, straty plazmatických bielkovín - nefrotický syndróm, nedostatočná syntéza bielkovín - hepatálne ochorenia)
- Tumory produkujúce renín
- Ektopická tvorba aldosterónu

Príčiny nadbytku mineralokortikoidov



Hereditárne formy

Získané formy

- Unilaterálna adrenálna hyperplázia
- Obojstranná adrenálna hyperplázia
- Adenóm
- Adrenokortikálny karcinóm

Získané formy

- Hyperkortizolizmus
- Toxicita sladkého drievka (inhibícia 11 β HSD2)

Hereditárne formy

- Sy. zdanlivého hypermineralokorticizmu (mutácia 11- β HSD2)
- Aktivačná mutácia receptora aldosterónu
- Liddleho sy. (zisková mutácia v géne ENAC)
- Vrodená adrenálna hyperplázia (deficit 11 β -OH a 17 α -OH)

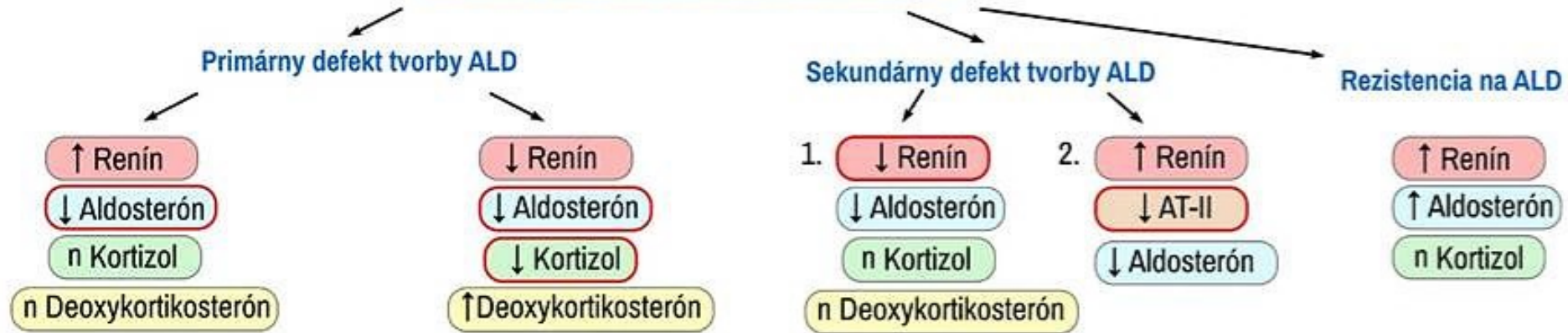
S hypertenziou

- Stenóza a. renalis
- Koarktácia aorty
- Reninóm

Bez hypertenzie

- Gittlemanov. sy.
- Barterov sy.
- Diuretiká
- Nefrotický sy.
- Cirhóza pečene

Príčiny deficitu mineralokortikoidov



Izolovaný defekt tvorby ALD

a) Vrodené formy

- Deficit CYP11B2 (aldosterónsyntáza)
- Deficit kortikosterón metyloxidázy I
- Deficit kortikosterón metyloxidázy II

b) Získané formy

Stavy s hypotenziou/ hypovolémiou

- Sepsa, zápal pľúc, peritonitída
- Cholangitída, zlyhanie pečene
- Resekcia nádoru produkujúceho ALD
- Prerušenie mineralokortikoidnej liečby
- Podávanie heparínu

Kombinovaný defekt tvorby ALD

a) Vrodené formy

- Kongenitálna adrenálna hypoplázia
- Kongenitálna adrenálna hyperplázia
- Deficit cholesterol dezmolázy
- Deficit 3p-hydroxysteroid dehydrogenázy
- Deficit 21-hydroxylázy
- Deficit 11p-hydroxylázy
- Adrenolekodystrofia

b) Získané formy

- **Autoimunitné ochorenie nadobličiek**
- Addisonova choroba
- Polygland. autoimunitná endokrinopatia
- **Infekčná deštrukcia nadobličiek**
- Bakteriálna, mykózna infekcia
- **Infiltrácia nadobličiek**
- Amyloidóza, Echromatóza, Saridóza
- Metastázy resp. malígna infiltrácia
- **Bilaterálna adrenalektómia**
- **Navodené liekmi:** Mitotan, Minoglutetimid, Torilostan, Ketokonazol

Porucha stimulácie ALD

1. Hyporeninémický hypoaldosteronizmus

a) Vrodené formy

- pri diabetes mellitus (? dysutonómia)
- pri nefropatiách (glomerulonefritída, nefritída pri dne, systémovom lupuse, pri myelóme, kryoglobulinémii, amyloidóze, Ig nefropatii, pyelonefritíde, nefrolitiáze)
- pri vegetatívnom zlyhaní, polyneuropatii
- pri cirhóze, kosáčikovitej anémii
- pri AIDS, otrave olovom,
- Lieky zasahujúce do tvorby renínu
- beta blokátory, inhibitory COX 1, 2 (antiflogistiká), blokátory vápnikových kanálov
- Iné lieky: Cyklosporín A, Mitomycín C

2. Porucha tvorby AT- II

- Lieky zasahujúce do tvorby AT
- Antihypertenzíva (Inhibitory ACE)

Defekt účinku ALD

Pseudohypoaldosteronizmus (PHA)

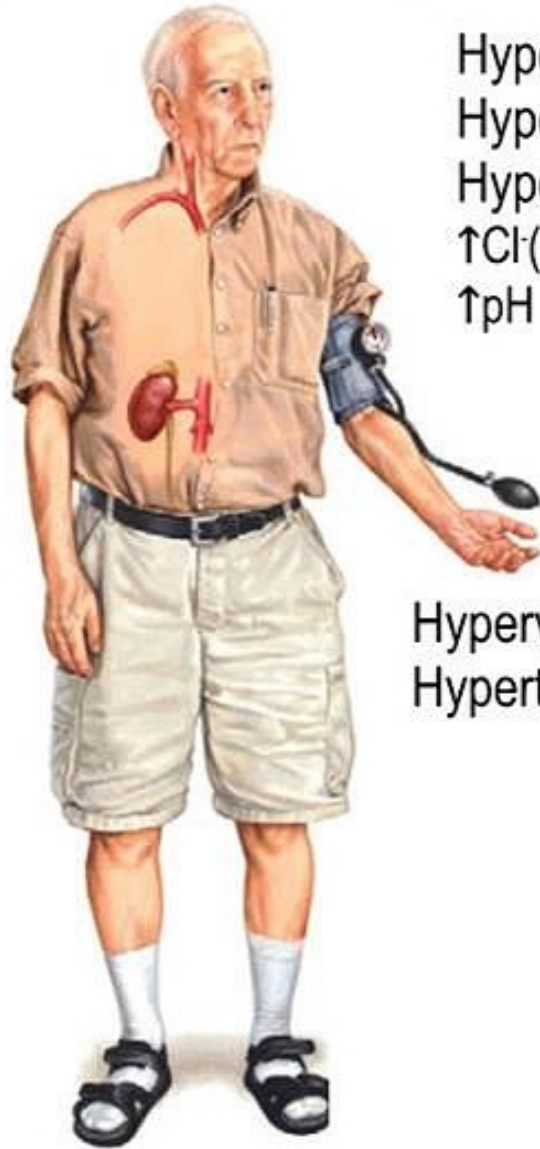
- Renálny (autozom. dom. PHA)
- Systémový PHA (autozom. rec. PHA)

Sekundárny pseudohypoaldosteronizmus

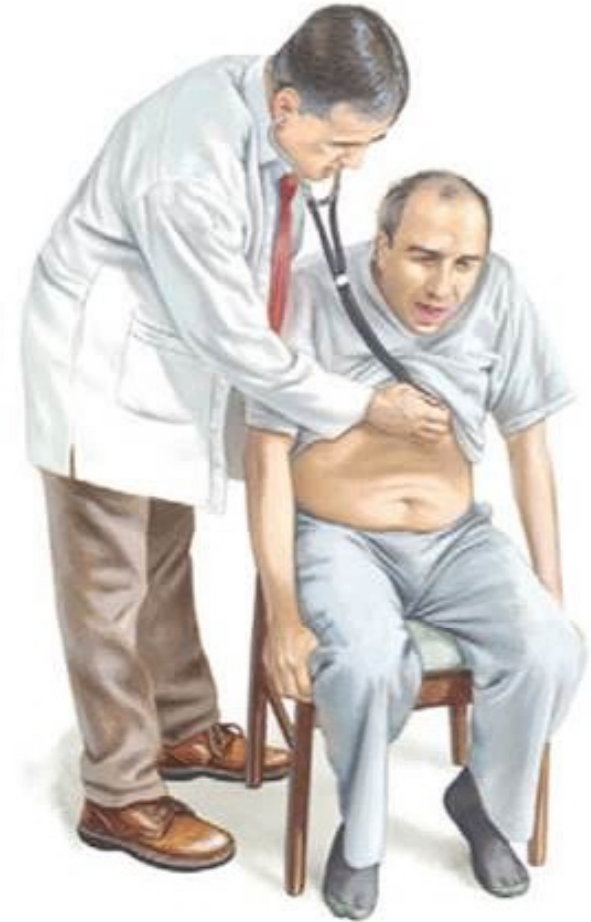
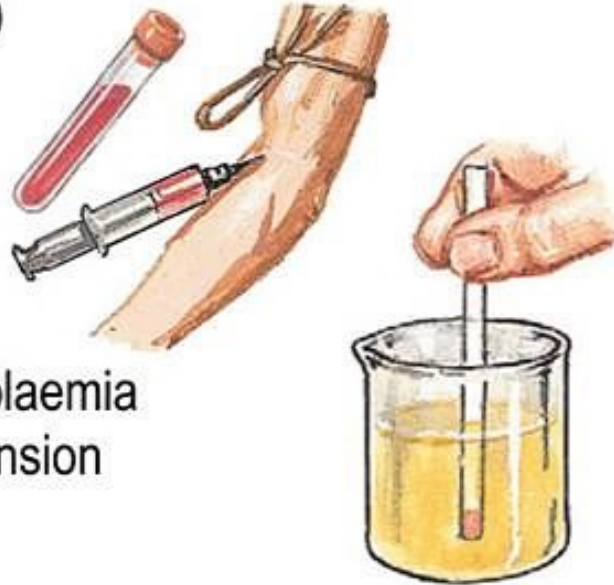
- Pri infekcii močových ciest
- Lieky blokujúce amiloridový Na+kanál (Amilorid, Triamterén, Trimetoprim, ...)
- Lieky antagonizujúce aldosterón (Spironolaktón, progesteróny, progestíny, ...)
- Lieky vedúce k rezistencii na aldosterón (cyklosporín A, tacrolimus)

Hyperaldosteronismus

Hypokalemia $\downarrow K^+(S)$
Hyponatremia $\uparrow Na^+(S)$
Hyperchloremic alkalosis
 $\uparrow Cl^-(S)$
 $\uparrow pH$



Hypervolaemia
Hypertension



Hyperkorticizmus (Cushingov syndróm)

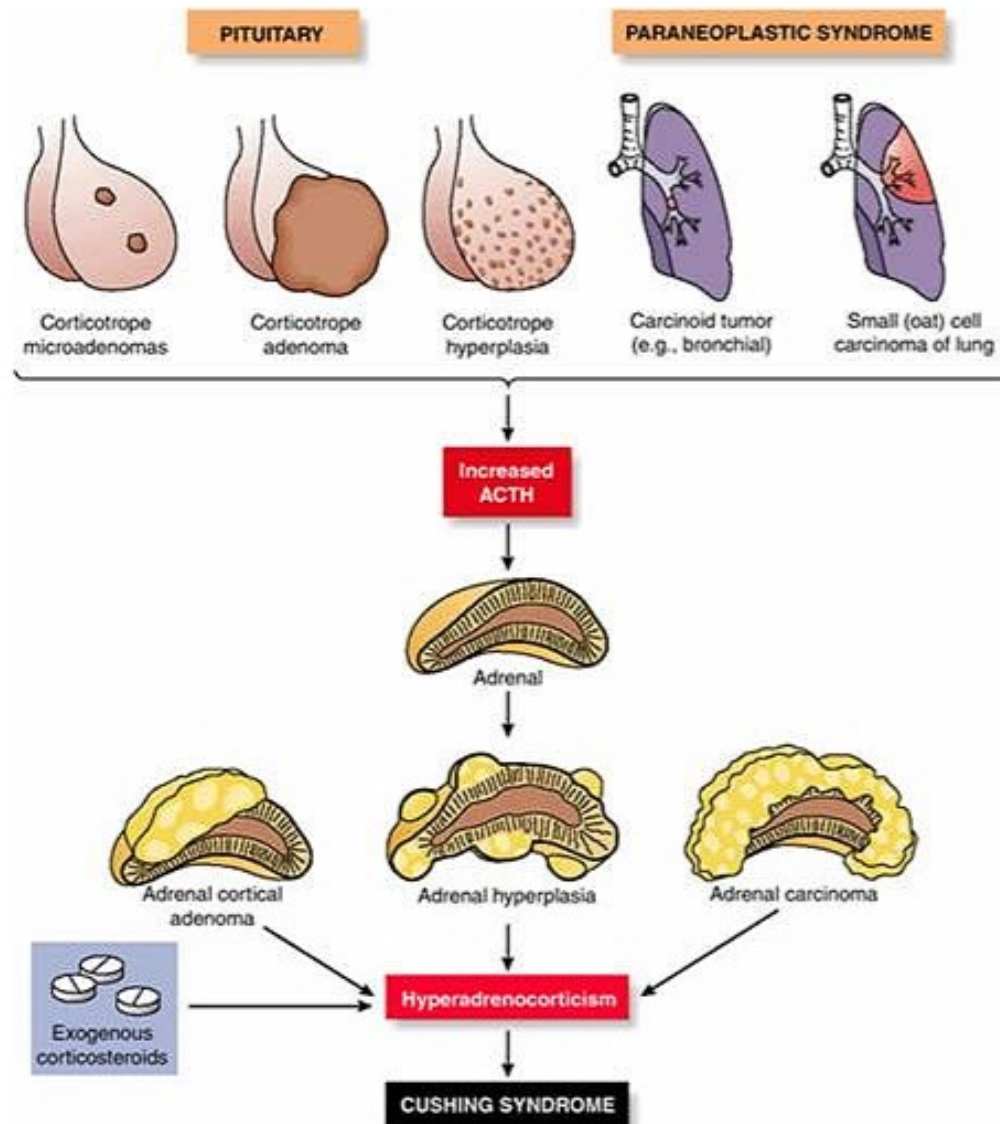
Príčiny:

1. Primárny hyperkorticizmus

- Bilaterálna adrenálna kortikálna hyperplázia - ↑ kortizolu, ↑ androgénov, ↓ ACTH
- Adenóm alebo karcinóm kôry nadobličky - ↑ kortizolu, ↓ androgénov, ↓ ACTH,

2. Sekundárny hyperkorticizmus

- Adenómy hypofýzy (Cushingova choroba) – ↑ ACTH, ↑ kortizolu,
- Iatrogénny hyperkorticizmus (liečba kortikoidmi) - ↓ ACTH, ↓ endogénneho kortizolu
- Ektopická tvorba kortizolu (nádory) - ↓ ACTH, ↓ endogénneho kortizolu



Hyperkorticizmus

■ Primárny hyperkorticizmus

- u dospelých bilaterálna kortikálna hyperplázia (**10-15% prípadov**)
- u detí: adenóm/ karcinóm z buniek kôry nadobličky.
- spätnou väzbou dochádza k poklese tvorby ACTH → kortizol nie je ovplyvnený + inhibícia tvorby adrenálnych androgénov.

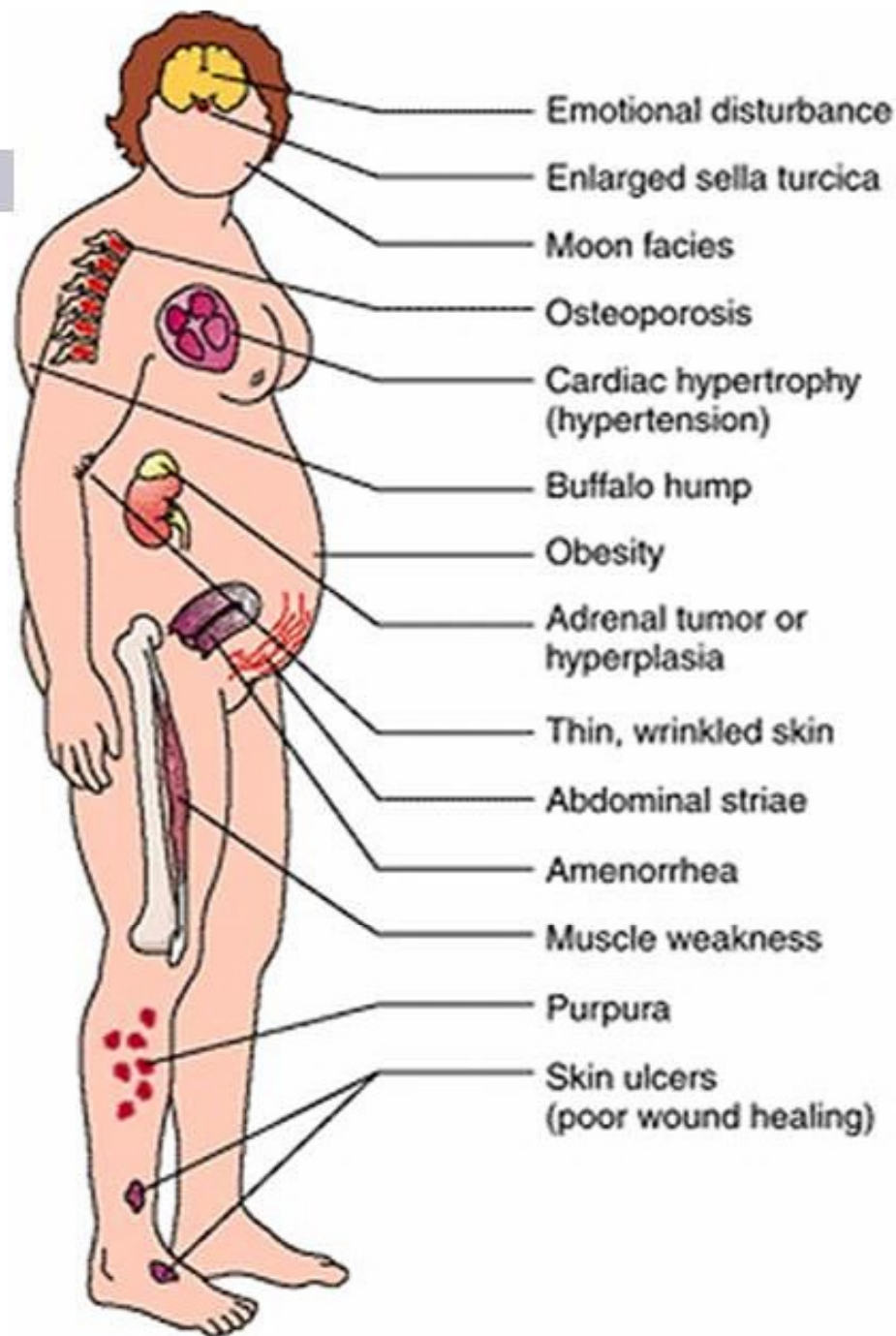
■ Sekundárny hyperkorticizmus

- v dospelosti adenómy hypofýzy (Cushingova choroba) **75-80%** u žien 3:1
- kortikoidná liečba alebo ektopická tvorba kortizolu. (**10-15%**)
- spätnou väzbou k útlmu tvorby → pokles glukokortikoidov

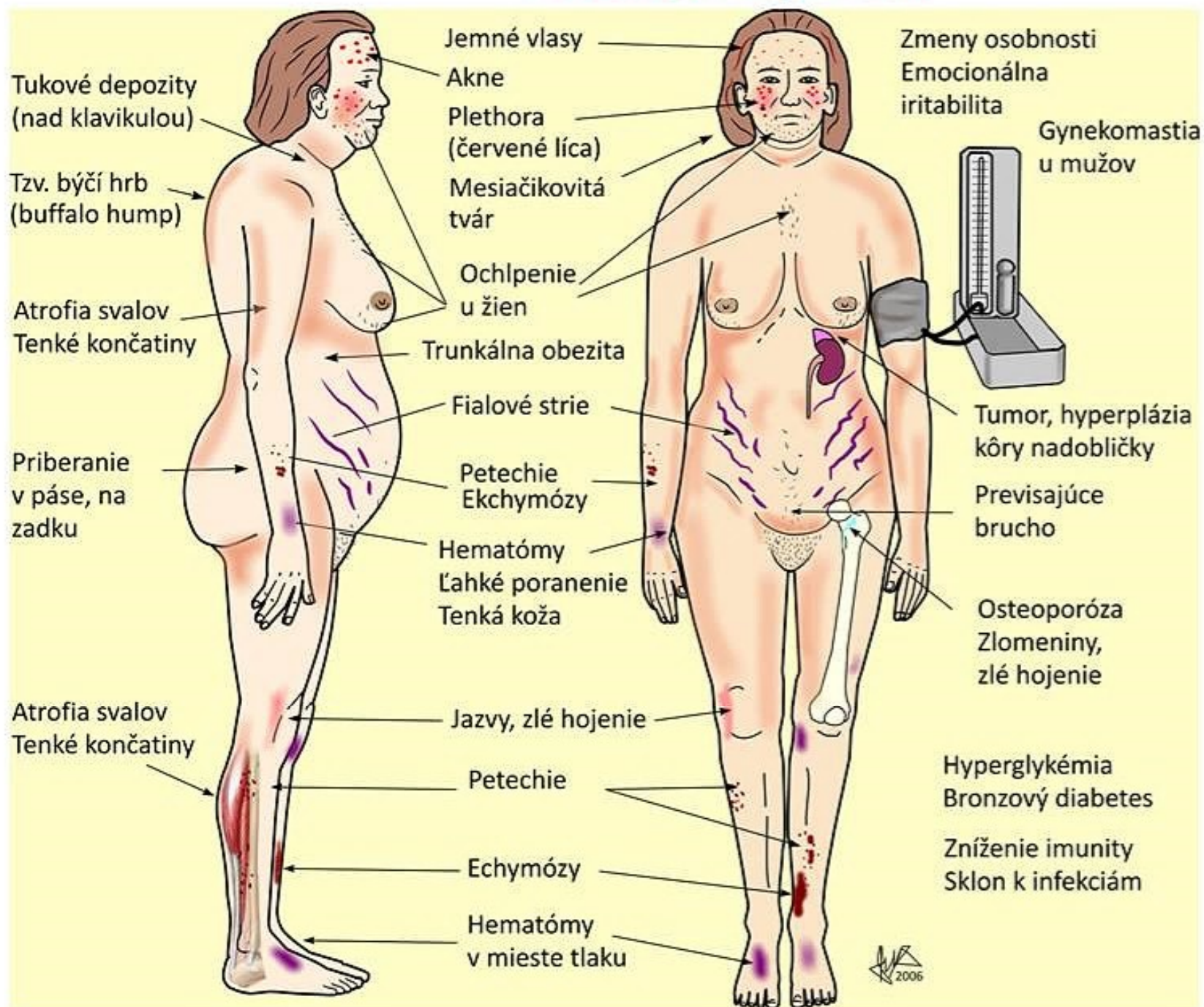
Hyperkorticizmus

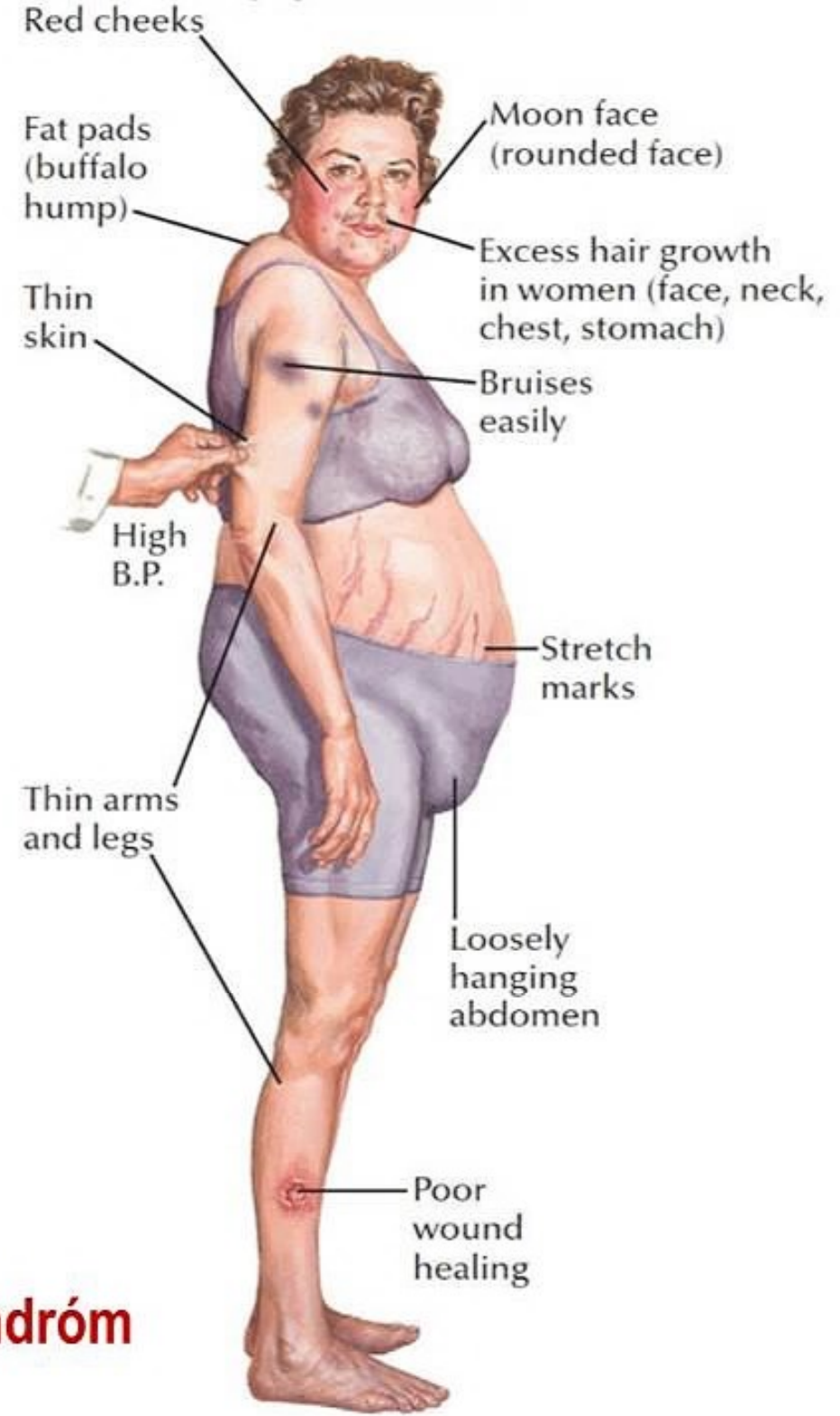
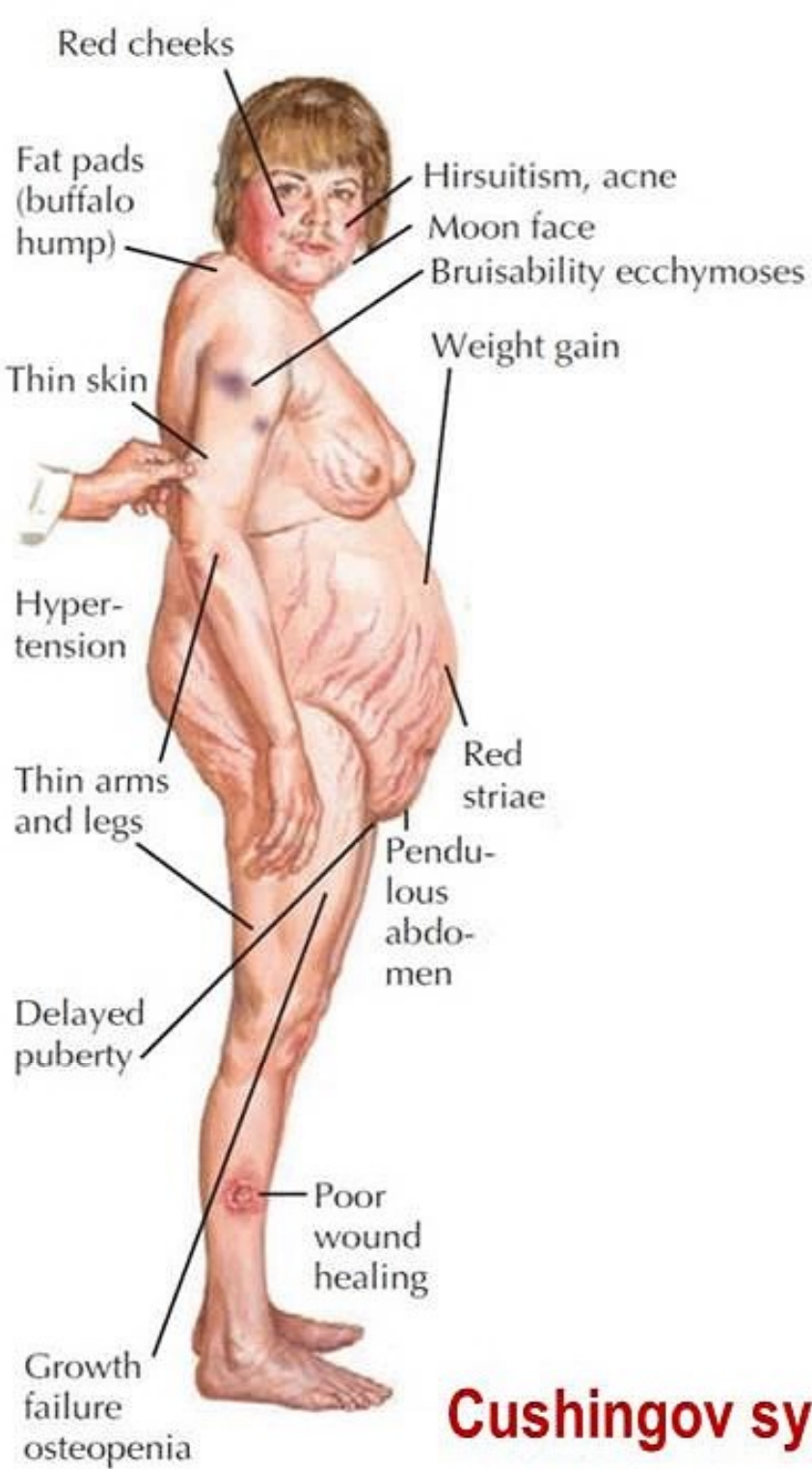
Prehľad prejavov hyperkorticizmu

<i>Nervovo- psychické</i>	nepokoj , nespavosť, emočná labilita; slabosť svalov, zväčšená sella turcica
<i>Metabolické</i>	obezita (gynoidná) , mesiačikovitá tvár, hyperglykémia , osteoporóza
<i>Kardiovasku- lárne</i>	hypertrofia srdca , zvýšený srdcový vývrh, hypertenzia ,
<i>Koža a prídavné tkanivá</i>	koža bledá (hypopigmentácia), vráščitá, stenčená, citlivá - ulcerácie kože , lividné strie (brucho), purpura, zlé hojenie rán
<i>Reproduktív- ne</i>	oligomenorea až amenorea, pokles libida



Cushingov syndróm





Cushingov syndróm

NODULÁRNE ADRENOKORTIKÁLNE OCHORENIE



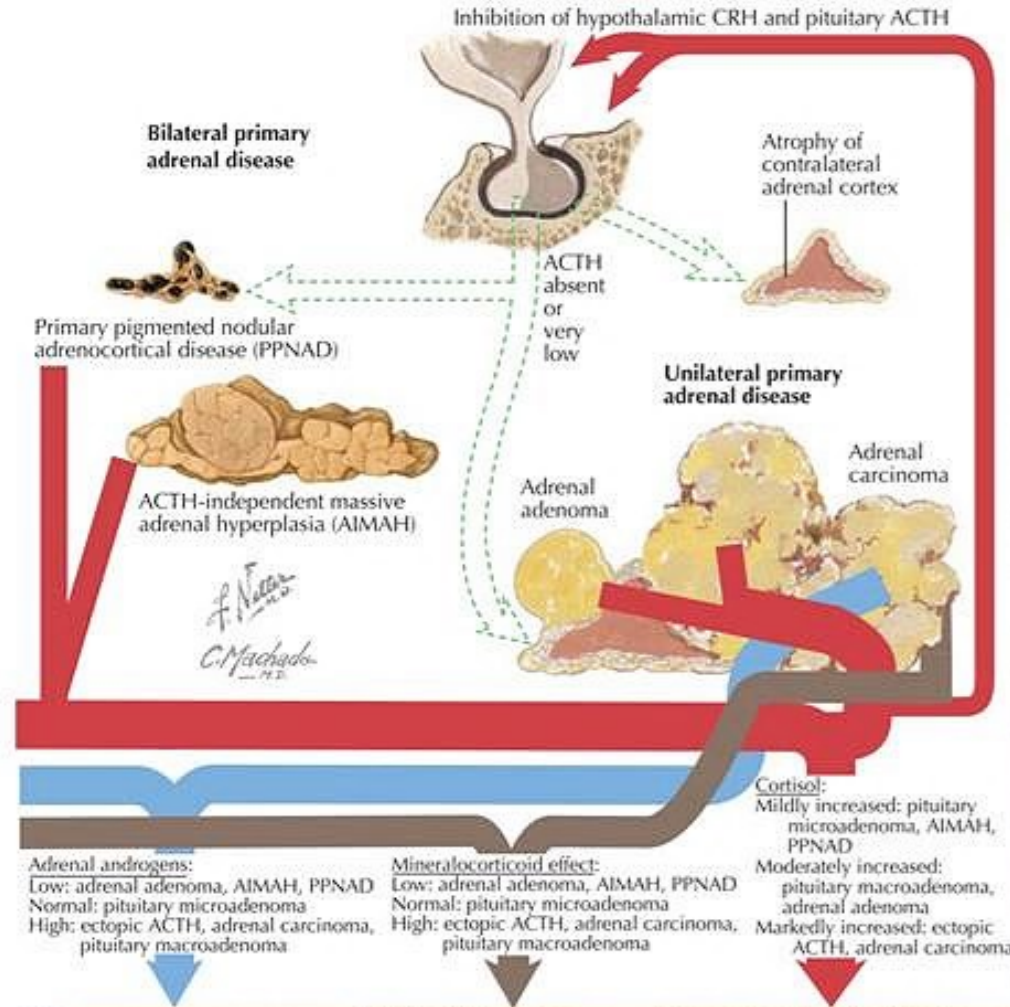
The Carney complex is characterized by spotty skin pigmentation, pigmented lentigines and blue nevi can be seen on the face—including the eyelids, the vermilion borders of the lips, the conjunctivae, the sclera—and the abia and scrotum.

Additional features of the Carney complex can include:

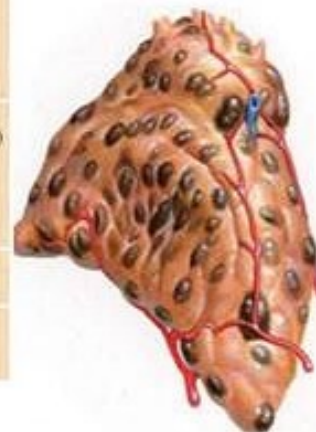
- Myxomas: cardiac atrium, cutaneous (e.g., eyelid), and mammary
- Testicular large-cell calcifying Sertoli cell tumors
- Growth hormone-secreting pituitary adenomas
- Psammomatous melanotic schwannomas



C. Machado



	Adrenal androgens	Mineralocorticoid effect	Cortisol
Clinical features	Acne Hirsutism Recess of scalp hair Clitoral enlargement (rarely) Breast atrophy Increased libido	Moderate hypertension	Weight gain with central obesity Facial rounding and plethora Supraclavicular and dorsocervical fat pads Easy bruising and poor wound healing Red-purple striae Proximal muscle weakness
Blood	DHEA-S: increased Androstenedione: increased Testosterone: increased	Na ⁺ : slightly elevated K ⁺ : normal or low Plasma renin activity: low DOC or aldosterone: high	Neutrophilia Relative lymphopenia (less than 20%) Relative eosinopenia Hyperglycemia Cortisol: increased and lack of diurnal variation
Urine	17-ketosteroids: increased	24-hour urinary aldosterone: increased	Midnight salivary cortisol: increased 24-hour urinary cortisol: increased Hypercalciuria



PPNAD adrenal glands are usually of normal size, and most are studded with black, brown, or red nodules. Most of the pigmented nodules are less than 4 mm in diameter and interspersed in the adjacent atrophic cortex.

Adrenogenitálny syndróm (AGS)

- Def: symptómy navodené nadprodukciou adrenokortikálnych androgénov. **dehydroepiandrosterión (DHEA)** a **androstendión** (sexuálne správanie, libido, mužské pohlavné znaky)

1. Kongenitálny AGS

- Pričiny: hereditárna enzymopátia, pokles tvorby *progesterónu* (z 5-pregnenolónu na 5-pregnendión) tvorby kortikoidov (11-deoxykortikosterónu (DOC), kortikosterónu, aldosterónu i kortizolu).
- Pokles glukokortikoidov → zvýšenie tvorby ACTH v hypofýze → stimulácia kortizolu (alternatívne cez hydroxypregnenolón) + DHEA a androstendiónu.
- Prejavy:
- Ženy: zväčšený klitoris a veľké pysky. Zmeny ochlpenia. Vnútorne genitálie nie sú výraznejšie postihnuté (**pseudohermafroditizmus**).
- Chalpci: urýchljuje a zvýrazňuje sa vývoj vonkajších pohlavných znakov - zväčšuje sa penis, skrótum; celkový habitus – urýchljuje sa vývoj kostry a svalov neprimerane veku („detský Herkules“).



	↓ 21-hydroxyláza	↓ 11-hydroxyláza	↓ 17-hydroxyláza	↓ 20,22-dezmoláza	↓ 3-H-steroid-DH
Krv	N / ↓ Aldosterón N / ↓ Kortizol ↑ Testosterón	↓ Aldosterón N / ↓ Kortizol ↑ Testosterón ↑ Deoxykortikosterón	↓ Aldosterón ↓ Kortizol ↓ Testosterón ↑ Deoxykortikosterón	↓ Aldosterón ↓ Kortizol ↓ Testosterón	↓ Aldosterón ↓ Kortizol ↓ Testosterón
Moč	↑↑ 17-ketosteroidy ↓ 17-hydroxysteroidy ↑↑ Pregnántriol	↑↑ 17-ketosteroidy ↑↑ 17-hydroxysteroidy	↓↓ 17-ketosteroidy ↓↓ 17-hydroxysteroidy	↓↓ 17-ketosteroidy ↓↓ 17-hydroxysteroidy	↑ 17-ketosteroidy ↓↓ 17-hydroxysteroidy

Adrenogenitálny syndróm (AGS)

2. Pre-pubertálny AGS

- Príčiny: Ochorenie sa objavuje u detí do 13-15 r. života, zmeny sú náhle – príčinou bývajú adenokarcinómy kôry produkujúce androgény.
- Prejavy:
 - U dievčat: „maskulinizácia“ vonkajších genitálií; **zväčšenie klitorisu, veľké pysky, mení sa kvalita pokožky i celkový charakter ochlpenia, ktorý sa podobá mužskému (zarastanie na nohách, rozšírenie pubického ochlpenia)**, mení sa i správanie.
 - U chlapcov: **zväčšujú sa celkové telesné proporcie**, svalstvo, kostra, pomerne **rýchlo sa objavuje ochlpenie**. Vzhľadom k nádorovej etiológii tieto zmeny kontrastujú s predošlým vývojom.

3. Postpubertálny AGS (dospelí)

- Príčiny: Dospelí: **adenómy, adenokarcinómy, alebo hyperplázia adrenálnych bunkových línií v nadobličke (zona reticularis)** produkujúce DHEA alebo abnormálne (normálne neprodukované) androgény a estrogény.

Adrenogenitálny syndróm (AGS)

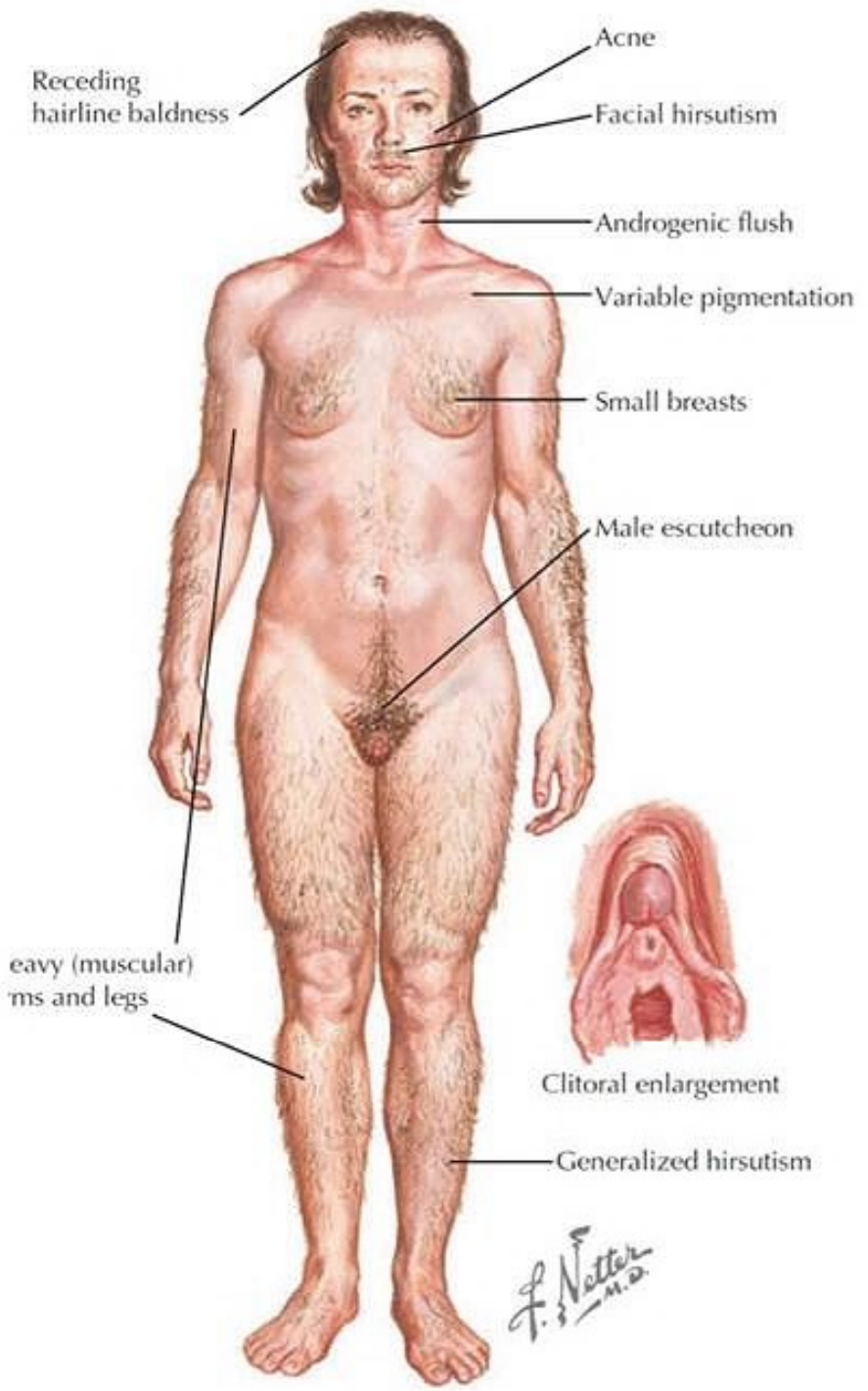
Prejavy:

U žien:

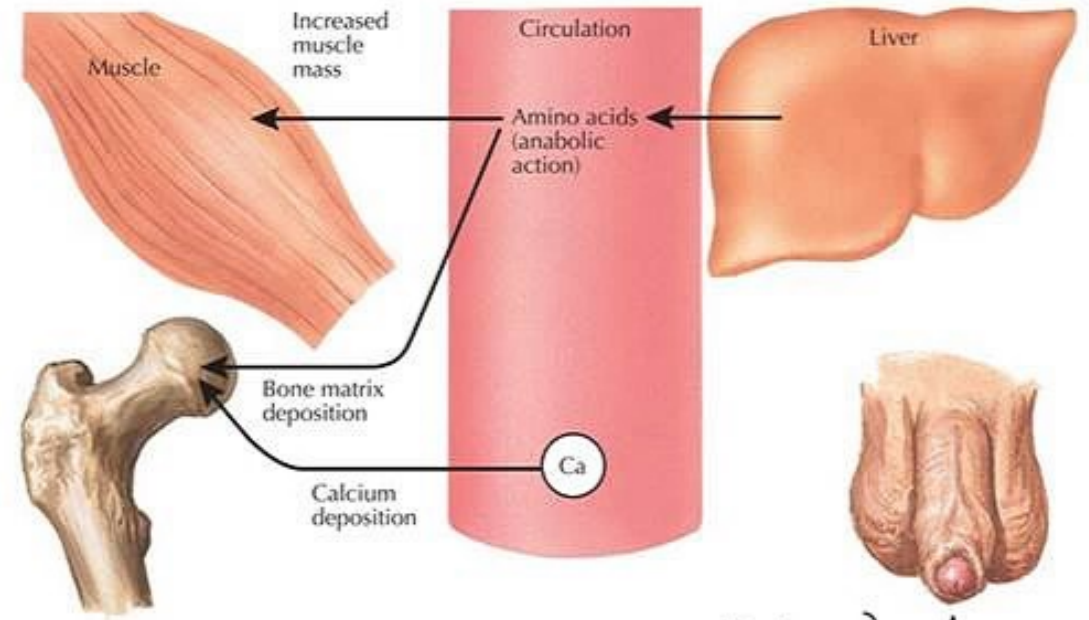
- **atrofia prsníkov**, prehĺbuje sa hlas,
- zväčšenie **kostrového svalstva**, spevňuje sa kostra, zväčšuje sa hrudník oproti bokom.
- **zmeny ochlpenia** – zvýšené zarastanie v typicky ženských i mužských lokalitách; (**hirzutimus** – **virilizmus**); zväčšenie klitorisu.

U mužov:

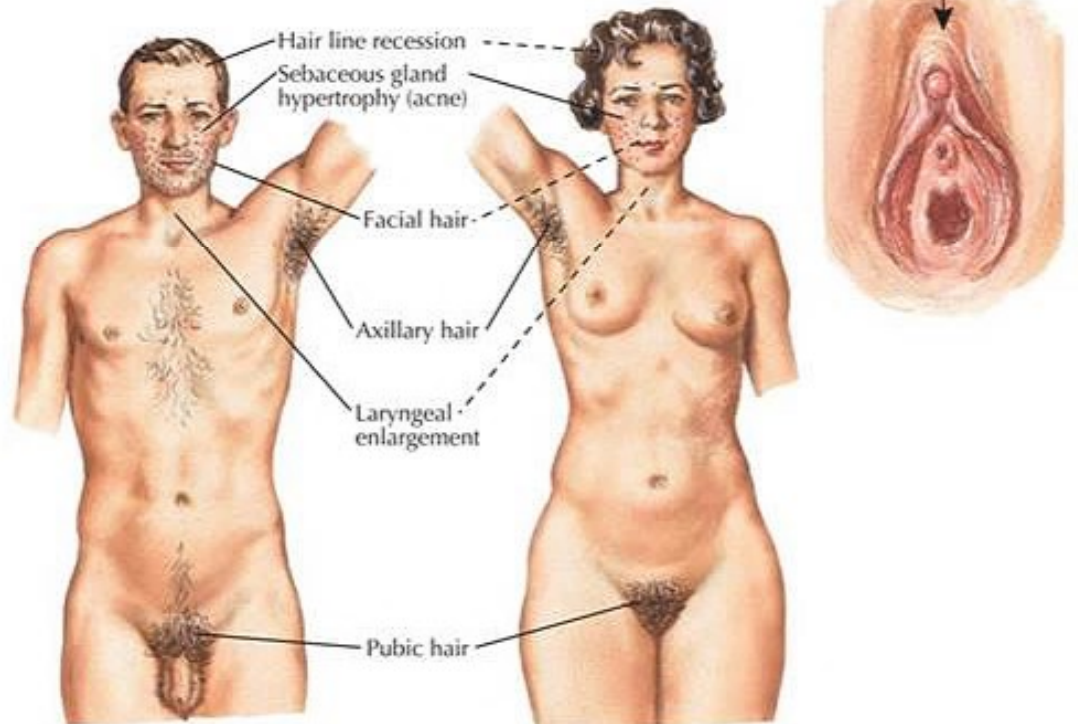
- **gynekomastia**, dochádza k involúcii semenníkov,
- **znižuje sa spermatogenéza, vzniká impotencia**, klesá libido,
- vypadávanie ochlpenia i celkovému úbytku svalstva a zmenám na kostre, **gynoidný typ obezity**, únava – adynamia.



Prepubertálny virilizmus



Postpubertálny virilizmus





Hypofunkcie

Hypokorticismus (Addisonov syndróm)

Príčiny:

1. Primárny hypokorticismus (normálna alebo zvýšená hladina ACTH)

- Idiopatická forma (orgánovo - špecifická autominuitná adrenalitída)
- Familiárna adrenálna insuficiencia
- Organické poškodenie nadobličky – tuberkulóza, amyloidóza, metastázy nádorov, krvácanie do nadobličky, adrenoleukodystrofia, a pod.
- Exogénne (iatrogénne) poškodenie nadobličky – chirurgicky, postradiačné poškodenie, trauma.

2. Sekundárny hypokorticismus (nízke až nemerateľné hladiny ACTH)

- Panhypopituitarizmus (Sheehanov syndróm, hypofyzektómia)
- Náhle vysadenie kortikoidnej liečby (liečba vedie k útlmu normálnej tvorby)
- Ektopická tvorba kortikoidov (vedie k útlmu tvorby až atrofii žľazy)

Hypokorticismus (Addisonov syndróm)

Thomas Addison, (1793 – 1860) 1855 - On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules

(A) Primárny hypokorticismus

Príčiny: - deštrukcia nadobličky (tuberkulóza, autoimunitne (50-70% prípadov protilátky proti bunkám zona fasciculata) dreň za zachováva; iné autoimúnne choroby - Hashimotova tyroidída, perniciózna anémia, a pod. Predispozícia k tomuto stavu má hereditárny podklad.

(B) Sekundárny hypokorticismus:

Príčiny: a) znížená hladina kortikotropínu (ACTH) u parciálnych a totálnych hypopituitarizmov; b) podávanie kortikoidov v neendokrinných indikáciách (napr. reumatické ochorenia, hypersenzitivita a autoimunitné ochorenia), c) nádorová hyperprodukcia.

Hypokorticismus (Addisonov syndróm)

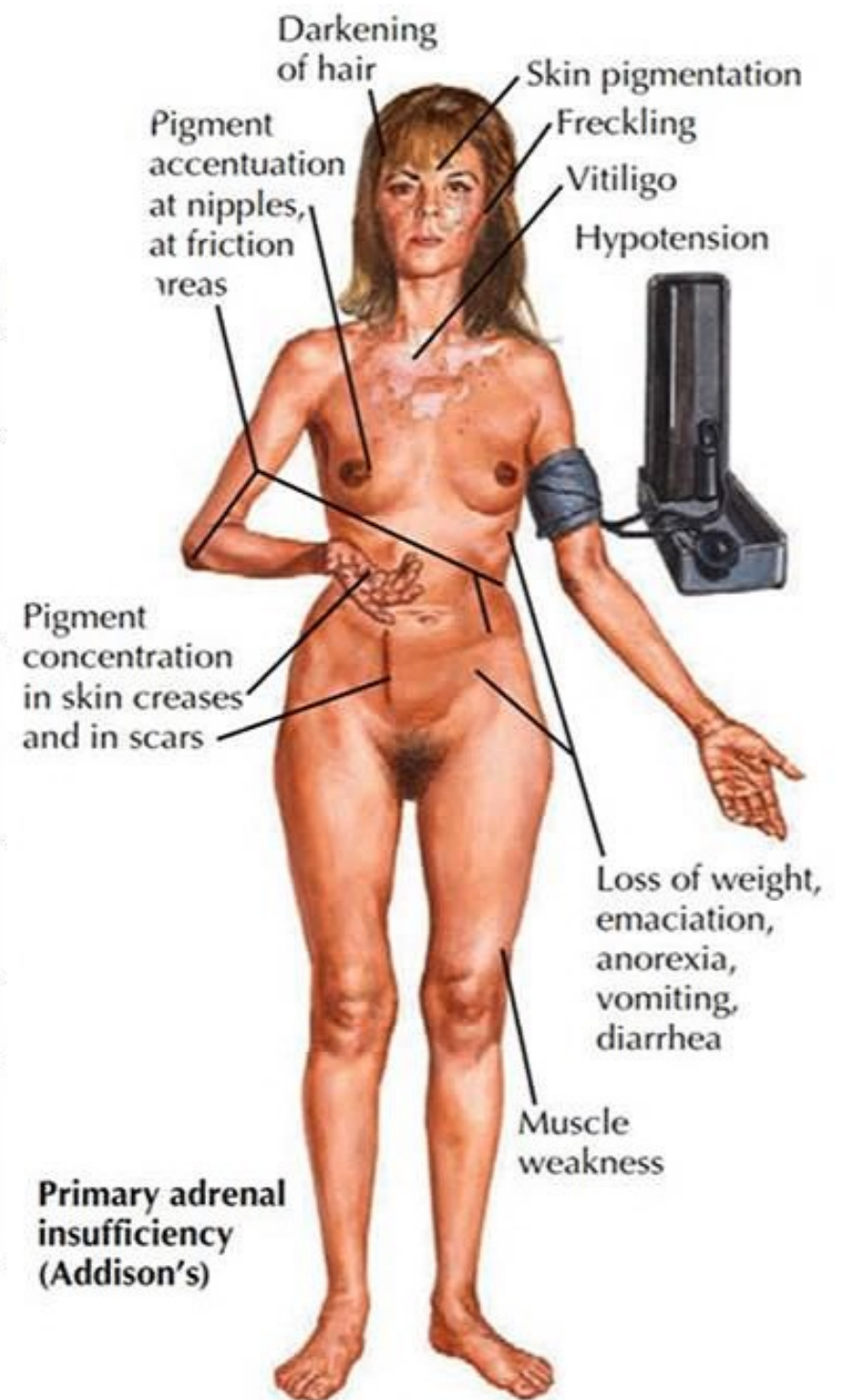
Prejavy:

- **Deficit mineralokortikoidov:** *Mineralokortikoidný deficit: hypovolémia a dehydratácia*, strata Na⁺, nárast K⁺, **kyslým posunpH**. **Hyperkaliémia** → tendencia k alkalóze,
- **Deficit glukokortikoidov:** pokles glukoneogénneho účinku v pečeni → hypoglykémia
 - fyzická i psychická únavnosť, apatia a vyčerpanie k večeru, záťaži a strese.
 - gastrointestinálne príznaky – bolestivá peristaltika, hnačky, nauzea i vracanie. Pacient je schudnutý.
- **Deficit androgénov:** u mužov minimálny; u žien – chýbanie libida, vypadávanie ochlpenia
- **Iné:** U primárneho hypokorticismu (↑ ACTH) → (↑ MSH) → je koža tmavšia (na tvári a akrách končatín) MSH sa syntetizuje spolu s ACTH z proopiomelanokortínu, POMC
- Vznikajú tiež ohraničené oblasti hypopigmentácie (vyblednutie kože) - vitiligo.

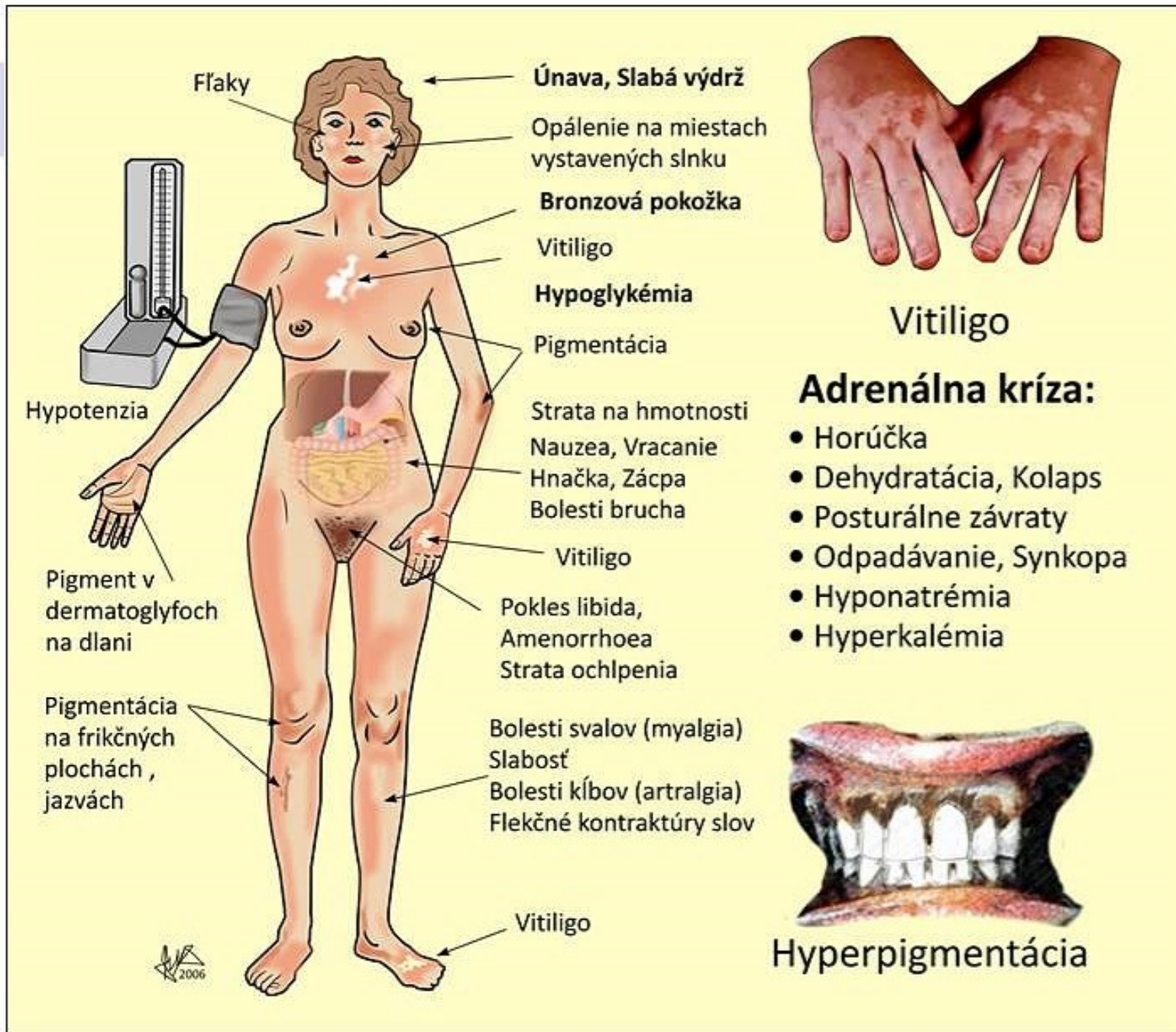
Hypokorticismus

Prehľad prejavov hypokortikalizmu

<i>Nervovo- psychické</i>	únava, celková vyčerpanosť, mentálny útlm (konfúzie), apatia, psychózy; svalová slabosť
<i>Gastrointestinálne</i>	nechuť do jedla, nauzea, zrýchlená pasáž, bolestivá peristaltika, hnačky, vracanie
<i>Metabolické</i>	hypoglykémia, dehydratácia, hyperkalémia, hyponatriémia
<i>Kardiovaskulárne</i>	hypotenzia , hypovolémia
<i>Koža</i>	bronzová hyperpigmentácia , vitiligo (biele škvrny), u žien vypadávanie ochlpenia



Addisonova choroba



Vitiligo

Adrenálna kríza:

- Horúčka
- Dehydratácia, Kolaps
- Posturálne závraty
- Odpadávanie, Synkopa
- Hyponatrémia
- Hyperkalémia



Hyperpigmentácia



KONIEC