

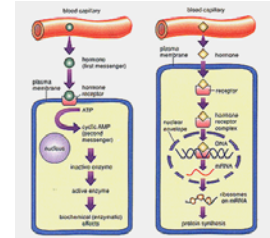
# Patofyziologie endokrinního systému I

Hypotalamus, hypofýza a nadledviny



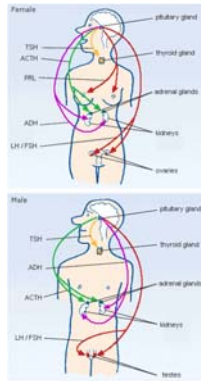
# Endokrinní systém

- Regulace – zpětné vazby
  - negativní
  - pozitivní
- Mechanismus účinku hormonů
  - receptory a signální kaskády
    - membránové (2. posel)
    - intracelulární



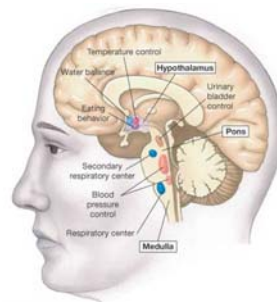
# Mechanismus vzniku endokrinopatií

- (1) deficit hormonu
  - destrukční proces postihující žlázu nebo porucha syntézy
    - hereditární
      - genetický defekt
    - získány
      - infekce
      - infarkt
      - komprese tumorem
      - autoimunita
        - většinou hypersensitivita II. typu
- (2) nadbytek hormonu
  - autotopická sekrece – ve žláze
    - tumor (adenom)
    - imunopatologická
      - hypersensitivita V. typu – stimulace anti-receptorovými Ig
  - ektopická sekrece – jinde
    - tumor
  - exogenní (iatrogenní) – terapeutická nutnost
- (3) rezistence k hormonu
  - abnormální hormon
  - protilátky proti hormonu nebo receptoru
  - receptorový defekt
  - post-receptorový defekt



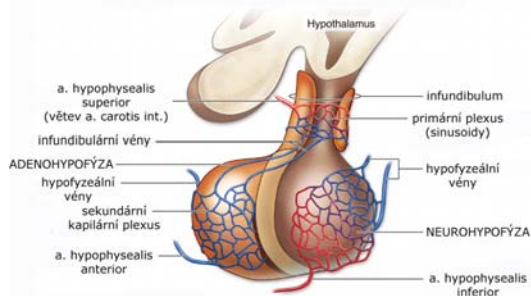
# Hypotalamus – fyziol. funkce

- koordinace funkcí vegetativního a somatického nerv. systému, limbického systému, imunity a endokrinních žláz → **udržování homeostázy**
  - termoregulace
  - chemická homeostáza (osmolarita, acidobáza, cirk. volum)
  - kontrola uvolňování hormonů z adenohypofýzy (hypofyzeotropní hormony)
    - liberiny ("releasing hormony")
      - somatostatiny
      - dopamin (prolaktostatin)
  - produkce hormonů (SON, PVN) transportovaných axonálními transportem do neurohypofýzy
    - ADH (vazopresin) a oxytocin
  - kontrola energetického metabolismu
    - množství tukových zásob
    - pocit sytosti/hladu
  - kontrola reprodukčních (sexuálních) funkcí
  - kontrola vegetativního nerv. systému
    - koordinace stresové reakce
- lokální porušení hematoencefalická bariéry umožňují funkci "statu"
- hypotalamus tvořen jádry v okolí 3. komory
  - nervová spojení spojení s ostatními částmi CNS (front. laloky a mozk kmenem) vč. **axonálního transportu** do neurohypofýzy
  - **portální systém** mezi hypotalamem a adenohypofýzou

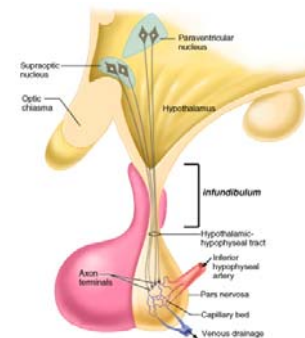


# Endokrinní funkční jednotka hypotalamus - adenohypofýza

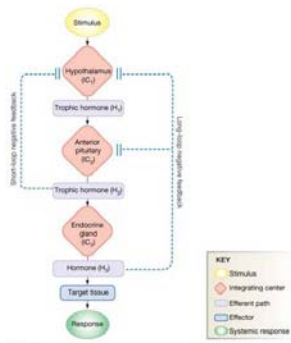
HYPOTHALAMO-HYPOFYZEÁRNÍ PORTÁLNÍ SYSTÉM



# Endokrinní funkční jednotka hypotalamus - neurohypofýza



## Sekrece hypofyzeotropních hormonů



- thyrotropin-releasing hormon (TRH)
- korticotropin-releasing hormon (CRH)
- gonadotropin-releasing hormon (GnRH)
- growth hormone-releasing (GHRH) a growth hormone-inhibiting hormon (GHIH)
- prolaktin-releasing (PRF) a prolaktin-inhibiting hormon (PIH)
  - PIH = dopamin

## Poruchy funkce hypotalamu

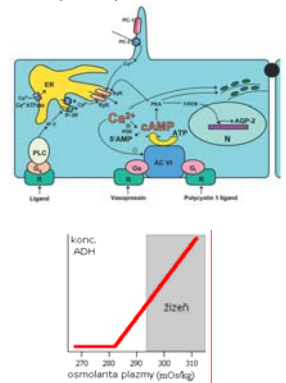
- důsledek
  - nádorů CNS a metastáz do CNS
  - cyst
  - hemoragie
  - ischemie
  - autoimunity
  - TBC a sarkoidózy
  - poúrazové a pooperační stavy
- endokrinní syndromy často provázeny dalšími
  - poruchy příjmu potravy (hypothal. obezita)
  - poruchy spánku a bdění
  - poruchy termoregulace (hypertermie)
  - poruchy sexuálního chování
- vzácné komplexní hypothalamické syndromy
  - Prader-Willy (hyperfágie)
  - Fröhlichův (obezita a hypogonadismus)

## Poruchy funkce hypotalamu

- (A) hypofunkční syndromy
  - (1) hypothalamický hypopituitarismus
    - porucha GnRH (→ hypogonadismus)
    - porucha GHRH (→ nanismus)
  - (2) centrální diabetes insipidus
- (B) hyperfunkční syndromy
  - (1) pubertas praecox
    - předčasné zahájení pulzní sekrece GnRH
    - pokud je důvodem předč. produkce pohl. hormonů v kůře nadledvín nebo gonádách, jedná se o pseudopubertas praecox
  - (2) syndrom nadměrné produkce ADH (Schwartz-Barterův syndrom)
    - vede k retenci tekutiny (hyponatremii) a hypertenzi

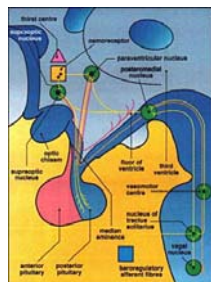
## Diabetes insipidus (DI)

- (a) centrální DI
  - při poškození >85% ADH-produkujících neuronů PVN a SON nebo neurohypofýzy = ↓ ADH
- (b) renální DI
  - z důsledku mutací v genech pro ADH-receptory (V2) nebo aquaporin-2 = ↑ ADH
- patofyziologie
  - ADH (vazopresin) se váže na své receptory
    - V1a – hl. sval. bb. medie cév → vazokonstrikce
    - V1b – kortikotropní bb. adenohipofýzy → produkce ACTH
    - V2 – bb. sbíracího kanálku
      - tvorba a translokace kanálků pro vodu (aquaporin-2) z cytoplazmy do membrány → resorpce vody do hypertonicke dleňe
  - diuréza až 20l/den (↓ osmolarita moči / ↑ osmolarita plazmy)
  - hypnatremie (Na >145mmol/l)
  - pocit žízně a příjem tekutin může DI kompenzovat
    - ale při poruše příjmu tekutin nebo poruše pocitu žízně (hypodipsie, adipsie) hrozí dehydratace
  - diff. dg.
    - primární polydipsie
      - psychogenní nadměrný příjem tekutin, není ale hypernatremií!
    - těhotenský DI
      - placenta produkuje enzym vazopresinázu (štěpi ADH)

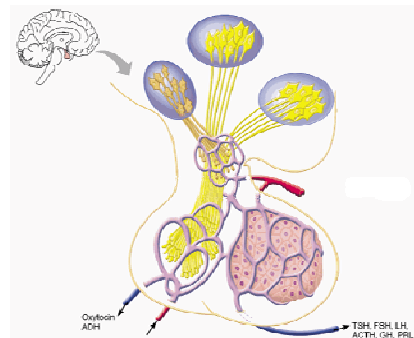


## Hypotalamický "osmostat" a ADH

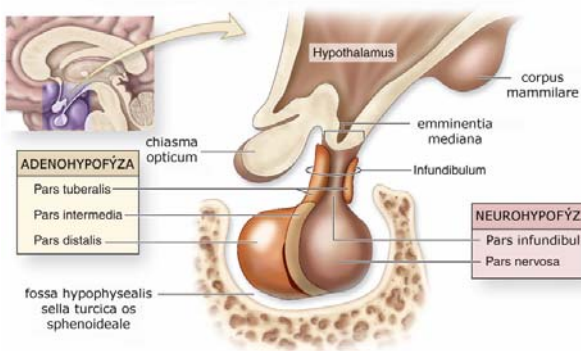
- reaguje na 1% odchylky od normy [275 - 295mosm/l]
- produkci ADH tlumí
  - snížení osmolarity
  - alkohol
  - chlád



## Hypofýza

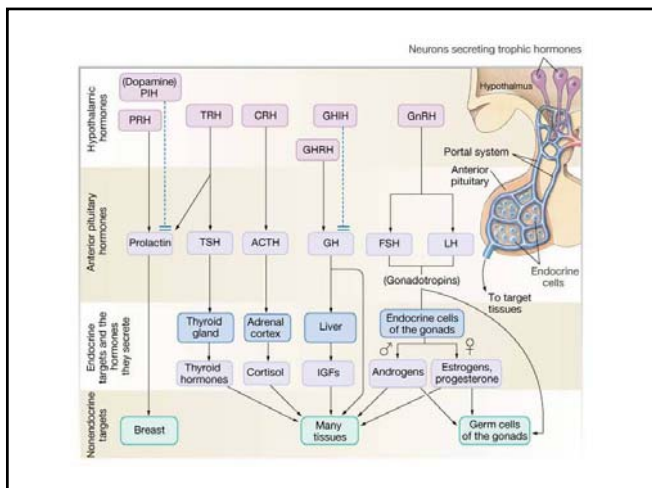
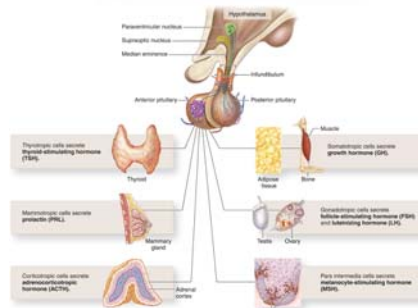


## Hypofýza - anatomie



## Adenohipofýza

- 5 typů endokrinně aktivních bb.
  - TSH
  - FSH + LH
  - ACTH + MSH +  $\beta$ -endorfin (z proopiomelanokortinu)
  - růstový hormon
  - prolaktin

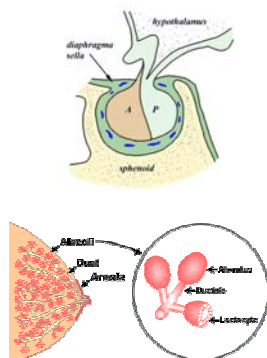


## Poruchy funkce adenohipofýzy

- Hyperfunkční stavy (hyperpituitarismus)
  - nejč. benigní nádory (adenomy)
    - prolaktinom
    - STH nebo ACTH produkující adenom
    - ostatní vzácně
- Hypofunkční stavy (hypopituitarismus)
  - často postihuje nespecificky všechny typy bb.
  - úrazem, hemoragií, ischemií
  - Sheehanův syndrom
    - v těhotenství adenohipofýza hypertrofuje, je citlivá k ischemii
    - při velkých poporodních ztrátách krve může dojít k ischemii a akutní nekróze

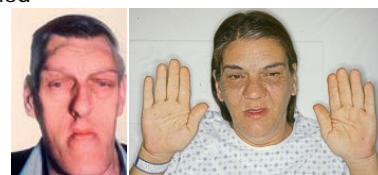
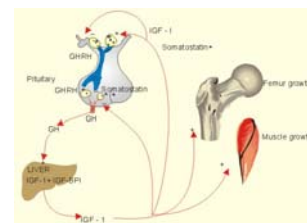
## Prolaktinom/hyperprolaktinémie

- jeden z nejčastějších adenomů hypofýzy
- produkce tlumena dopaminem z hypothalamu
- příznaky:
  - galaktorhea (mimo období kojení u žen nebo u mužů)
  - amenorhea, infertilita
    - prolaktin periferně inhibuje účinky estrogenu a centrálně tlumí produkci GnRH v hypothalamu

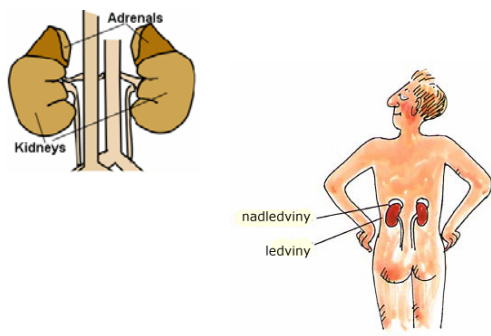


## Adenom produkující GH/akromegalie

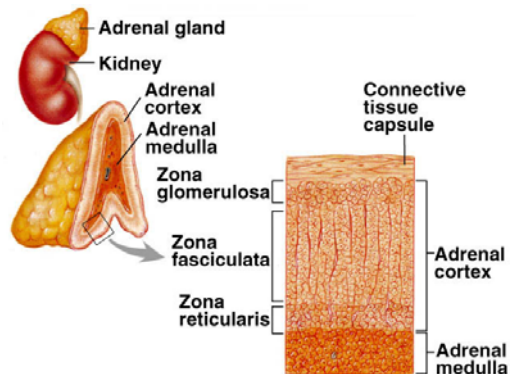
- v dětství způsobují gigantismus, v dospělosti akromegálii
- změna fyziognomie
- zvětšení akrálních částí rukou a nohou
- makroglosie
- zhrubnutí hlasu
- obezita
- diabetes
- hypertenze



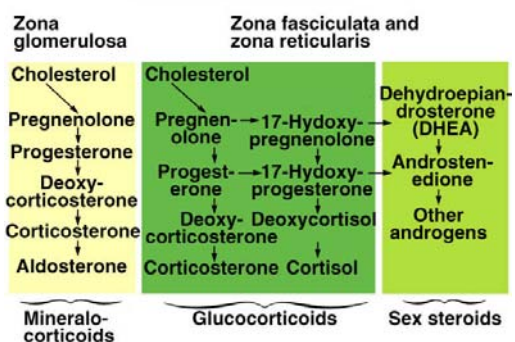
# Nadledviny



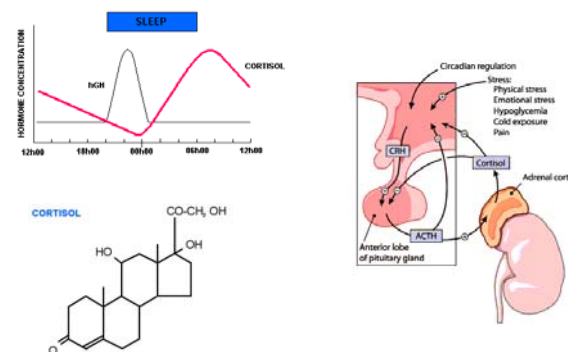
# Anatomie, histologie, fyziologie



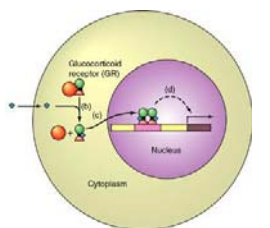
# Hormony kůry nadledvin



# Kortizol – denní profil & regulace



# Steroidní receptor



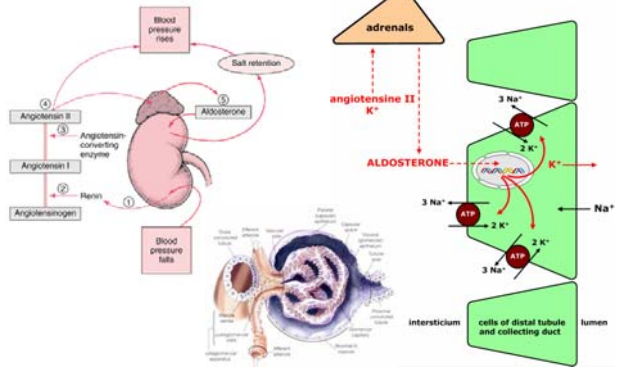
- aktivace receptoru
  - conformační změny a uvolnění z inhibičního komplexu s Hsp90, 56, 70
  - homodimerizace
- vazba na hormon-responsivní elementy (HREs)
  - krátké specifické sekvence DNA v promotorech
  - fosforylace
- indukce transkripce
  - vazba na HRE usnadňuje vazbu TF na TATA box
  - komplex hormon-receptor-HRE tedy funguje jako **enhancer**

# Fyziologické efekty GK

- Játra (prosyntetické účinky)
  - ↑ glukoneogeneze: ↑ vychytávání glukózy perif. tkáněmi, ↑ glykogensyntézy, ↑ aktivity G-6-fosfatázy a tím ↑ glykémie
  - diabetes mellitus
- Svaly, kost a pojivová tkáň (prokatabolické účinky)
  - ↓ syntéza kolagenu: ↓ syntéza proteinů, ↑ resorpce kosti
  - osteoporóza, žaludeční vřed
- Tuková tkáň (lipolytické účinky)
  - ↑ lipolýzy, ↑ uvolňování VMK a glycerolu
- Gastrointestinální trakt
  - ↓ vstřebávání kalcia, ↓ tvorba žaludečního hlenu (↓ prostaglandiny)
- Imunitní systém (protizánětlivé účinky)
  - ↓ cytokiny a lymfokiny, prostaglandiny, histamin; ↓ počtu lymfocytů a granulocytů
  - Imunosuprese
- Oběhový systém
  - ↑ srd. výdeje a perif. rezistence
  - hypertenze
- Ledviny
  - ↑ glom. filtrace, ↑ retence Na
- Chování
  - nejasný mechanismus
  - deprese, psychózy
- Embryonální a neonatální vývoj
  - surfaktant a dozrávání plic fétu; indukce jaterních a gastrointestinálních enzymů
  - nezralost plic novorozenců



## Mineralokortikoidy – efekty a regulace

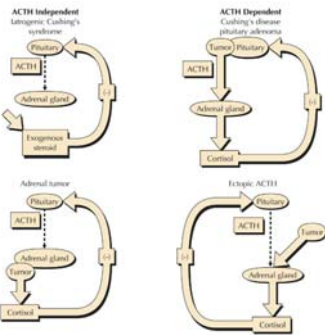


## Poruchy funkce kůry nadledvin

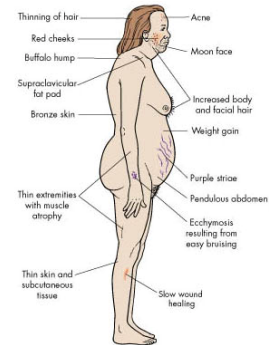
- **Hyperfunkce (hyperkortikalismus)**
  - Cushingův syndrom (ev. nemoc)
  - hyperaldosteronismus (Connův syndrom)
- **Hypofunkce (hypokortikalismus)**
  - perif. insuficience
  - porucha produkce ACTH
    - hypopituitarismus
  - enzymový defekt syntézy kortizolu

## Cushingův syndrom/nemoc

- **Etiologie**
  - tumor kůry nadledvin
  - ACTH-produkující hypofyzární tumor (Cushingova nemoc)
  - ektopická produkce ACTH
    - malobuněčný karcinom plic
  - nadbytek CRH z tumoru hypotalamu
  - ektopická sekrece CRH-produkujícího tumoru

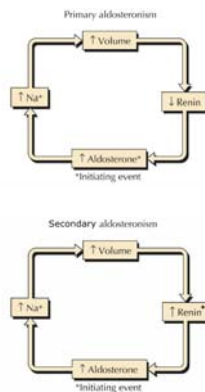


## Cushingův syndrom



## Hyperaldosteronismus

- **Etiologie**
  - primární hyperaldosteronismus
    - unilaterální adenom (Connův syndrom)
      - ◀ 70%, benigní tumor
    - bilaterální adrenální hyperplazie
  - sekundární hyperaldosteronismus
    - ↑ RAAS
    - ↑ ACTH
  - terciární hyperaldosteronismus
    - snížené odbourávání aldosteronu – jaterní onemocnění
- **Projevy**
  - retence Na<sup>+</sup>
    - hypertenze
  - ztráty K<sup>+</sup>
    - únava, malátnost
    - alkalóza
    - ◀ cave: výměna K<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>



## Oboustranná insuficience kůry nadledvin

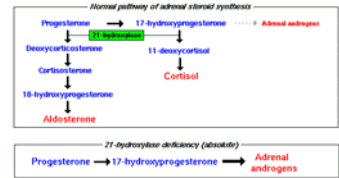
- **Etiologie**
  - primární - autoimunní - porucha kůry nadledvin (Addisonova choroba)
  - TBC
  - ischemie při hypotenzi/šoku
  - nekróza při meningokokové sepsi (Waterhouse-Friderichsen)
  - vrozený enzymatický defekt
  - porucha produkce ACTH

## Addisonova choroba

- primární porucha kůry nadledvin (Addisonova choroba)
  - autoimunní (typ II hs) destruktivní proces zpravidla v celém rozsahu kortexu
    - při postupné destrukci kůry nadledvin zprůčátku snížená tolerance stresu
    - adrenální insuficience se manifestuje až v okamžiku zničení ~90% žlázy
  - je snížená produkce kortizolu, aldosteronu a adrenálních androgenů
  - může vyústit v těžký život ohrožující stav (tzv. Addisonská krize)
- Symptomy
  - slabost (↑K)
  - anorexie, hypotenze (↓Na)
  - nausea, průjem nebo konstipace (↑Ca)
  - zvracení
  - hypoglykemie
  - bolest břicha (lymfocytoza)
  - ztráta váhy
  - hyperpigmentace
    - u primárních (POMC → MSH → melanocyty)

## Adrenogenitální syndrom

- synonymum kongenitální adrenální hyperplazie (CAH)
- vrozený (AR) defekt enzymů metabolismu glukokortikoidů
  - v 95% případů deficit 21-hydroxylázy
- kompenzatorní ↑ ACTH stimuluje produkci androgenů (DHEA a androstendionu), které jsou v periférii konvertovány na testosteron
  - virilizace u dívek
  - nadměrná maskulinizace a infertilita u chlapců



## Poruchy dřeně nadledvin

- produkce katecholaminů
  - adrenalin (90%)
  - noradrenalin (10%)
  - dopamin
- Hyperfunkce – v důsledku hormonů produkujícího nádoru (feochromocytom)
  - projevy:
    - hypertenze
    - tachykardie (záchvatovitá)
    - bolesti hlavy
    - hyperglykemie