



Speciální
patofyziologie
hormonů

VL 22. 3. 2017

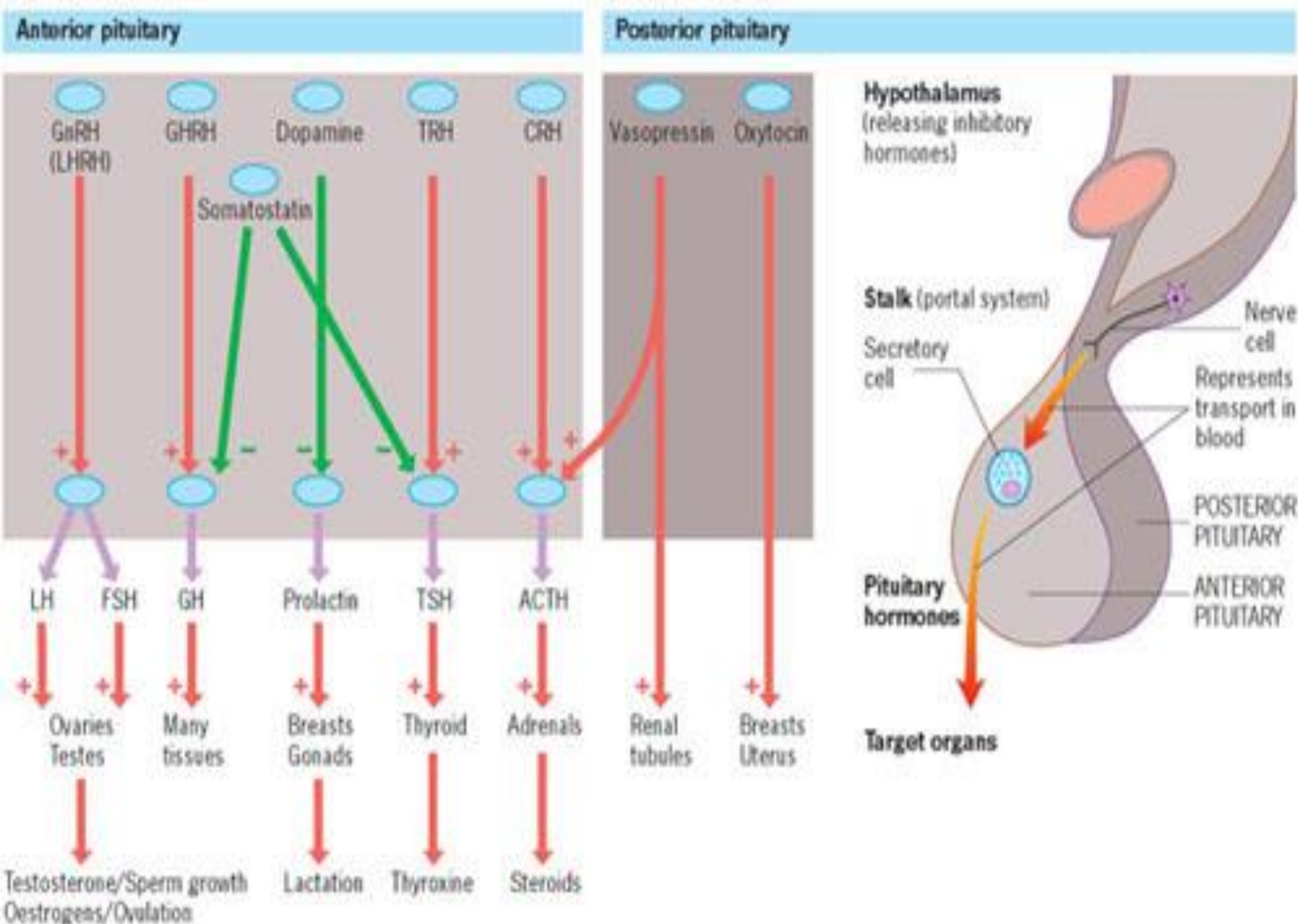
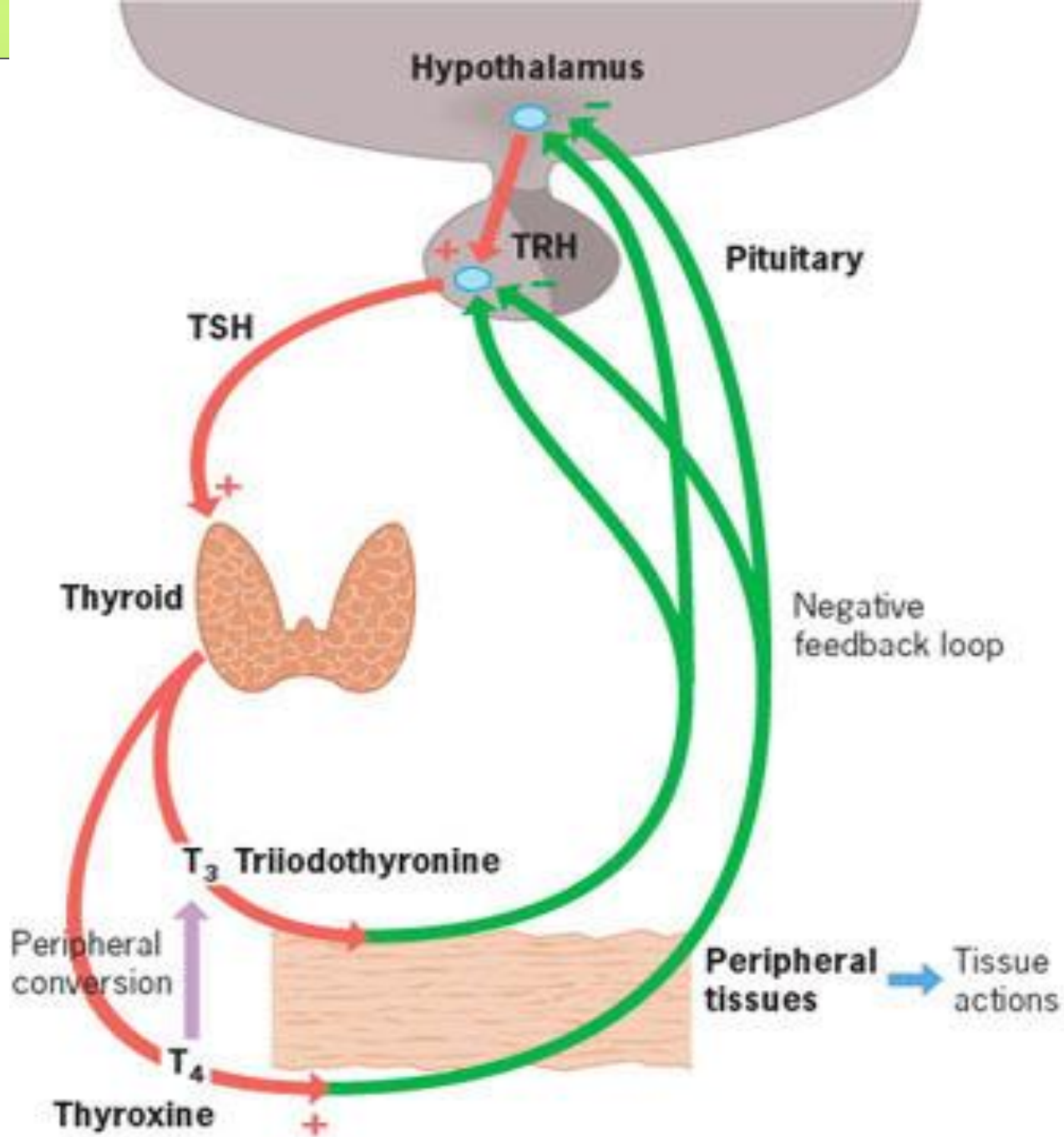


Table 18.5**Nomenclature and biochemistry of hypothalamic, pituitary and peripheral hormones**

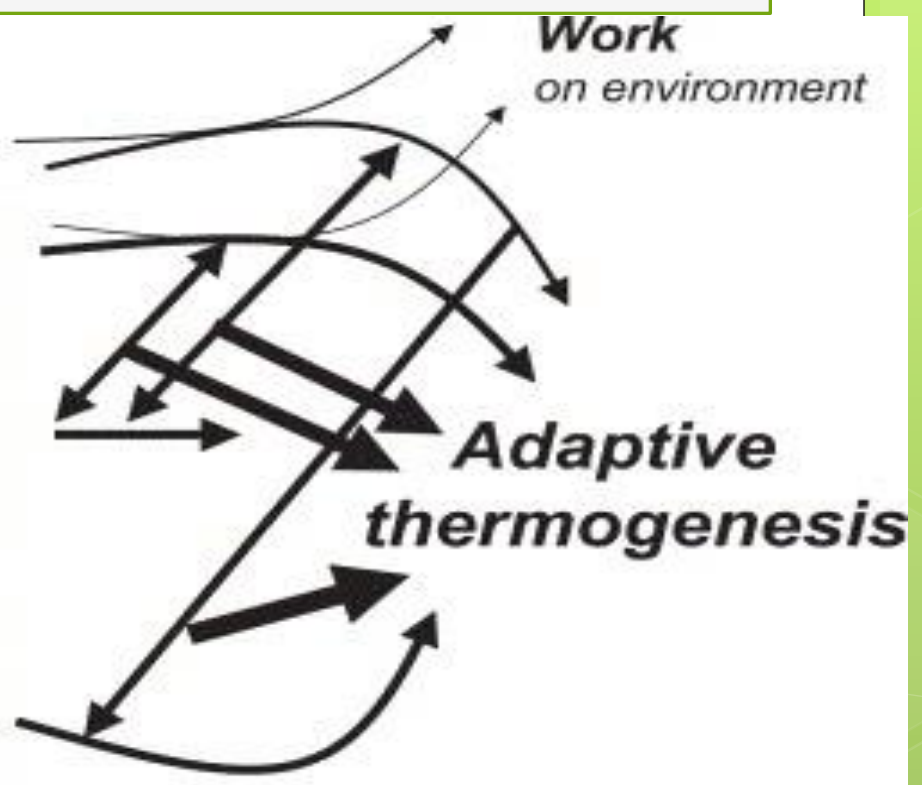
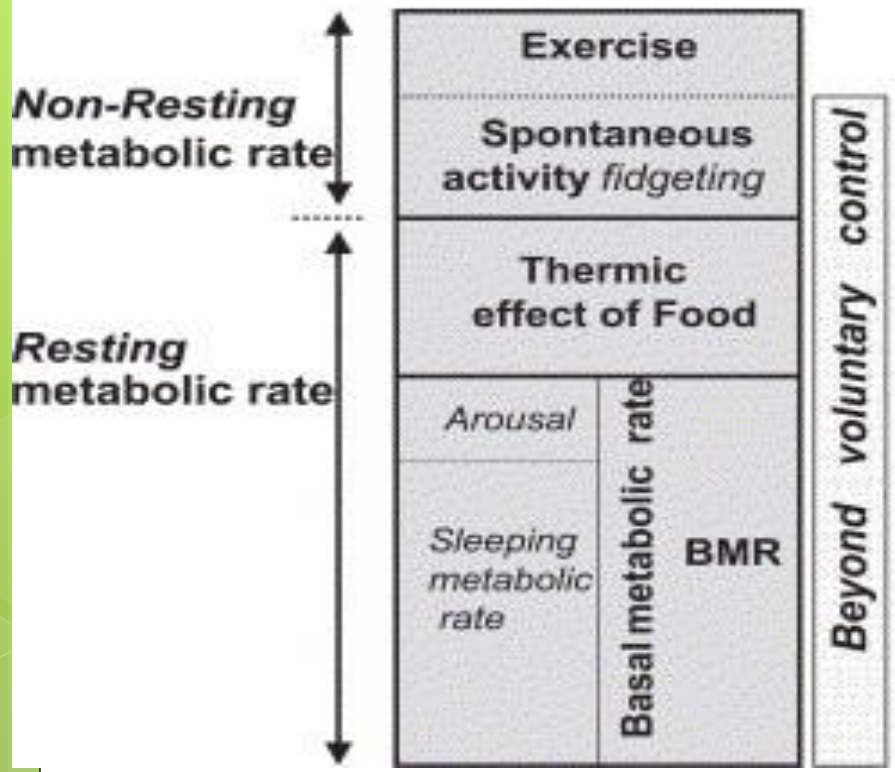
Hypothalamic hormones	Pituitary hormones	Peripheral hormones
Gonadotrophin-releasing hormone (GnRH, LHRH) (Decapeptide)	Luteinizing hormone (LH) Follicle-stimulating hormone (FSH) (Two-chain α , β peptides)	Oestrogens/androgens (Steroid ring)
Prolactin inhibiting factor (PIF – dopamine) (Amine)	Prolactin (PRL) (Single chain peptide)	–
Growth hormone-releasing hormone (GHRH) (Peptide)	Growth hormone (GH) (Peptide)	Insulin-like growth factor-I (IGF-1) (Peptide)
Somatostatin (GHRH) (Cyclic peptide)		
Thyrotrophin-releasing hormone (TRH) (Tripeptide)	Thyroid-stimulating hormone (TSH) (Two-chain α , β peptide)	Thyroxine (T_4), triiodothyronine (T_3) (Thyronines)
Corticotropin-releasing hormone (CRH) (Single-chain peptide)	Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) (Single-chain peptide)	Cortisol (Steroid ring)
Vasopressin (antidiuretic hormone; ADH) (Nonapeptide)	–	–
Oxytocin (Nonapeptide)	–	–

NB: The α chains of LH, FSH and TSH are identical
GHRH, growth hormone release inhibitory hormone



Funkce osy - příklad

- TRH (thyrotrophin-releasing hormone) je secernován v hypotalamu a je transportován portálním systémem do hypofýzy, kde stimuluje thyreotropní buňky k produkci thyreoidního stimulačního hormonu (TSH).
- TSH se sekretuje do systémové cirkulace, kde stimuluje vychytávání jódu štítnou žlázou a syntézu a uvolnění T3 a T4.
- Konverze T4 na T3 v periferních tkáních je stimulována TSH.
- T3 a T4 vstupují do buněk, kde se vážou na nukleární receptory a ovlivněním transkripce genů zvyšují metabolickou i buněčnou aktivitu.
- Zpětné vazby mezi T3, T4, TRH a TSH.



Hladina organizace	Hypothyroidismus	Hyperthyroidismus
Bazální metabolický obrat	Snížený	Zvýšený
Senzitivita na katecholaminy	Snížená	Zvýšená
Celkové znaky	Rysy myxedému Hluboký hlas Útlum růstu (u dětí)	Exoftalmus Pomalé mrkání
Hladiny cholesterolu	Zvýšené	Snížené
Celkové chování	Mentální retardace Bradypsychismus Somnolence	Neklid, iritabilita, úzkostnost Hyperkineza Neschopnost odpočívat

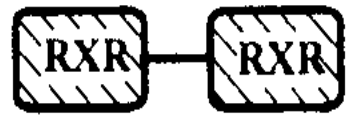
Manifestace hyper- a hypotyreoidních stavů

Hladina organizace	Hypotyreoidismus	Hypertyreoidismus
Kardiovaskulární funkce	Snížený srdeční výdej Bradykardie	Zvýšený srdeční výdej Tachykardie a palpitace
Funkce GIT	Obstipace Snížená chuť k jídlu Hypoventilace	Diarhea Zvýšená chuť k jídlu Dyspnoe
Respirační funkce Svalový tonus a reflexy	Snížené	Zvýšené, s tremorem a fibrilací
Teplotní tolerance Kůže a vlasy	Chladová intolerance Snížené pocení Lomivá a suchá kůže a vlasy Nárůst	Intolerance tepla Zvýšené pocení Tenká a lesklá kůže a vlasy Ztráta hmotnosti

RXR a jeho promiskuitní
partneři v nukleární
receptorové funkci

Receptor dimer

Activator



9-cis RA



(ATRA, 9-cis RA)



peroxisome
proliferators



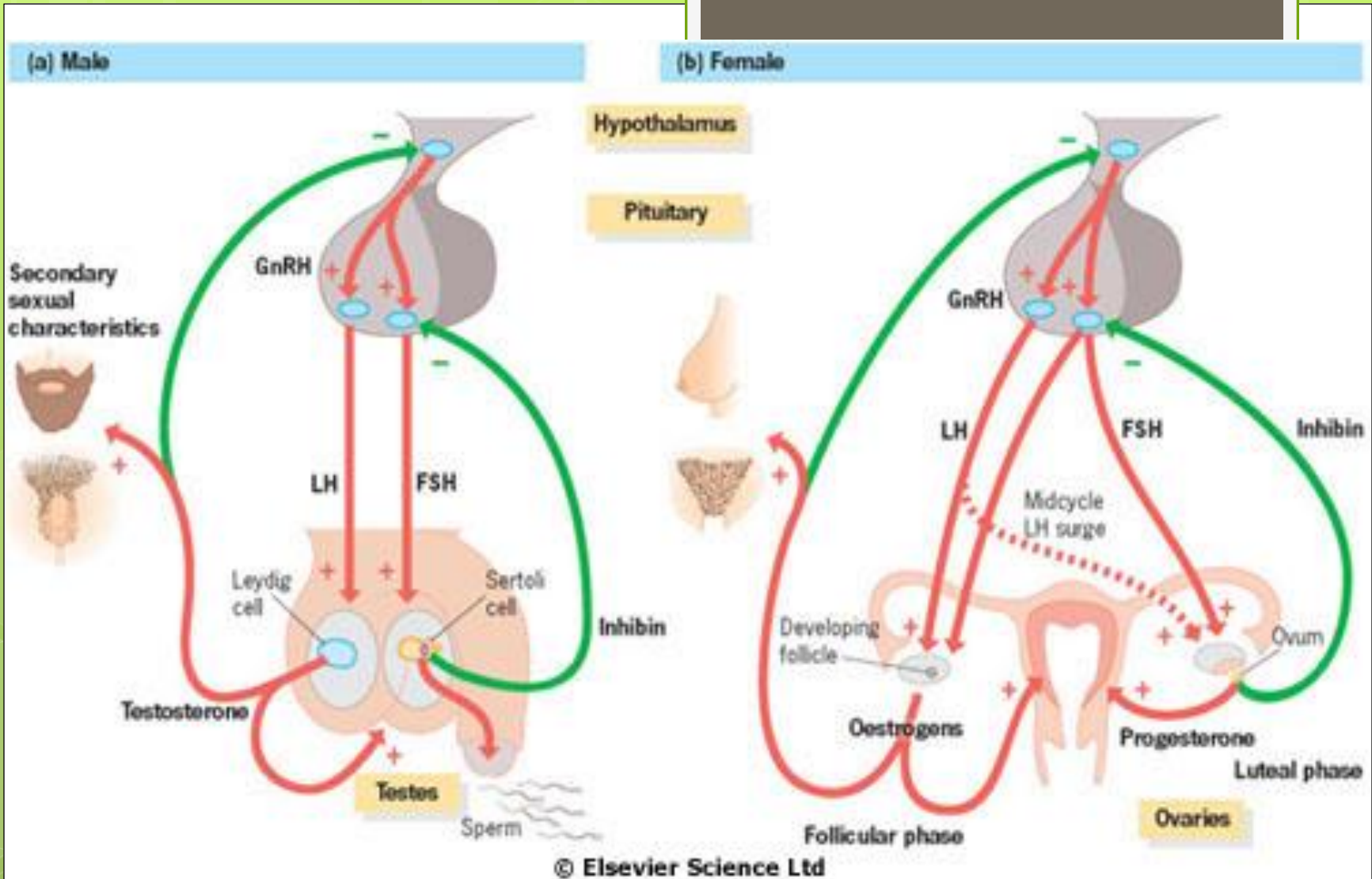
T₃



VD₃

Autoimunní polyglandulární syndrom

- = současné autoimunitní postižení nejméně dvou endokrinních žláz
- APS-1 je jediným autoimunitním onemocněním, u něhož byla prokázána monogenní dědičnost, s kompletní penetrancí.
- První autoimunní choroba s genetickým problémem mimo HLA.
- Mutace v genu AIRE (21q22.3, autoimmune regulator), který se zřejmě uplatňuje v regulaci rovnováhy mezi Th1 a Th2.



Hypotalamo-hypofyzárně- gonadální osy u muže a ženy.
 Zeleně značené negativní zpětné vazby

Hypotalamicko-hypofyzárně-testikulární osa

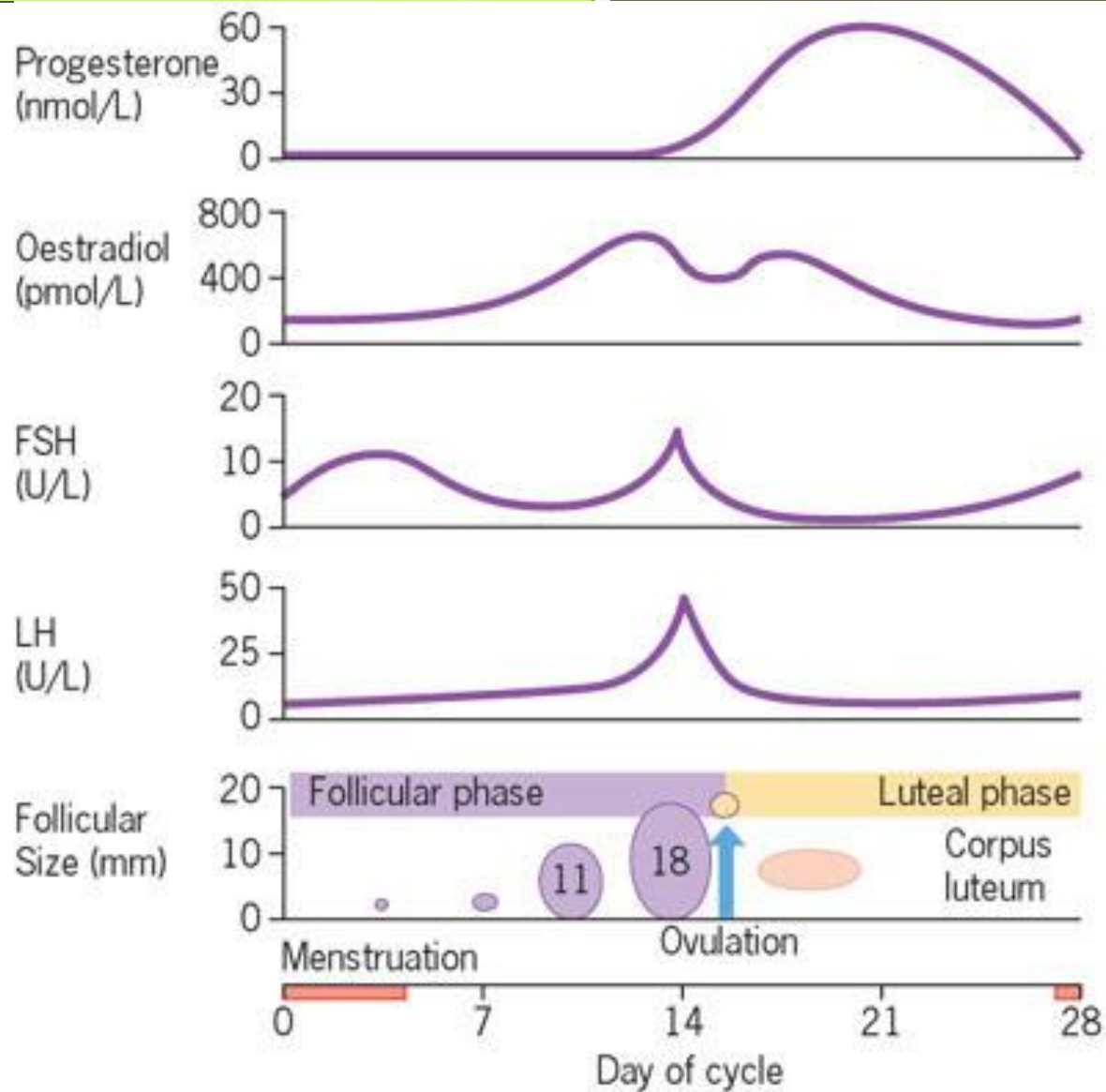
- GnRH (LHRH) jsou pulzně uvolňovány z hypotalamu a stimulují uvolnění LH a FSH z adenohypofýzy.
- LH stimuluje tvorbu testosteronu v Leydigových buňkách varlat.
- Produkce testosteronu vede systémově k tvorbě mužských sekundárních pohlavních znaků, anabolizmu a udržení libida.
- Lokálně napomáhá spermatogeneze.
- Testosteron cirkuluje ve vazbě na sex hormone-binding globulin (SHBG).
- Negativně zpětnovazebně tlumí produkci GnRH.
- FSH stimuluje Sertoliho buňky v seminiferních kanálcích k produkci zralého spermatu.
- Sekundární sexuální charakteristiky, k jejichž rozvoji je potřebný testosteron, jsou: růst publického, axilárního ochlupení a vousů, růst vnějších genitálií, hlasivek, ovlivnění sekrece mazu, svalový růst a posléze tvorba frontální alopecie.

Hypotalamicko-hypofyzárně-gonadální osa u ženy

- U dospělé ženy se ustavuje menstruační cyklus cca 28 denní, pod vlivem hypothalamického GnRH.
- Pulzní sekrece GnRH (2 hodinové intervaly) stimuluje uvolnění hypofyzárních LH a FSH.
- LH stimuluje produkci ovariálních androgenů ovariálními theka buňkami.
- FSH stimuluje rozvoj folikulů a aktivitu aromatázy (aromatáza konvertuje ovariální androgeny na estrogeny) v ovariálních granulózních buňkách.
- FSH také stimuluje uvolnění inhibinu z ovariálních stromálních buněk
- Inhibin inhibuje uvolnění FSH.
- Dominantní folikuly jsou vybrány 8.-10. den cyklu pro vývoj ve zralý Graafův folikul.

Hypotalamicko-hypofyzárně-gonadální osa u ženy

- **Folikulární fáze**
- Estrogeny uskutečňují v adenohipofýze dvojí zpětnovazebnou akci:
- Zpočátku inhibují sekreci gonadotropinu (*negativní zpětnovazebný okruh*)
- Později vysoké hladiny zvyšují sekreci GnRH a zvyšují citlivost LH na GnRH (*pozitivní zpětná vazba*), což vede k náhlému nárůstu LH uprostřed cyklu, který indukuje **ovulaci** ze zralého folikulu.
- Folikul se potom diferencuje do corpus luteum, které sekretuje jak progesteron, tak estradiol v druhé polovině cyklu (**luteální fáze**).
- Estrogeny napřed a progesteron později způsobují proliferaci endometria jako přípravu na případnou implantaci: pokud k ní nedojde, dojde k regresi corpus luteum, klesá sekrece progesteronu a inhibinu, endometrium se odloučí (**menstruace**) a narůstá sekrece GnRH a FSH.
- Dojde-li k implantaci a počátku těhotenství, corpus luteum produkuje lidský choriový gonadotropin (HCG), který udrží funkci corpus luteum do 10.-12. týdne gestace. Během této doby vznikající placenta dozrává do schopnosti dostatečné produkce estrogenů a progesteronu pro vlastní funkci.



© Elsevier Science Ltd

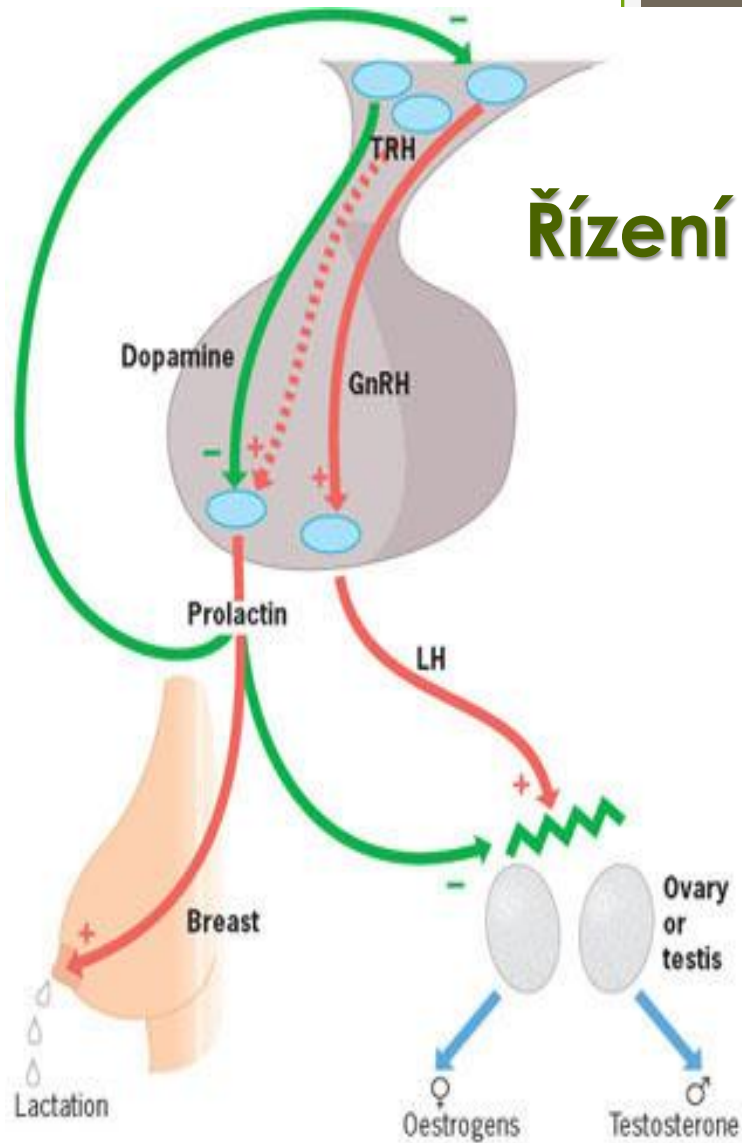
Hormonální a folikulární změny během normálního menstruačního cyklu.

Hypotalamicko-hypofyzárně-gonadální osa u ženy

Estrogeny indukují také ženské sekundární charakteristiky:

- Rozvoj prsou a prsních bradavek
- Růst vaginální a vulvární oblasti
- Růst pubického ochlupení
- Růst a zrání dělohy a vejcovodů
- Cirkulují ve vazbě na SHBG.

Řízení sekrece prolaktinu



Prolaktinová sekrece za fyziologických podmínek

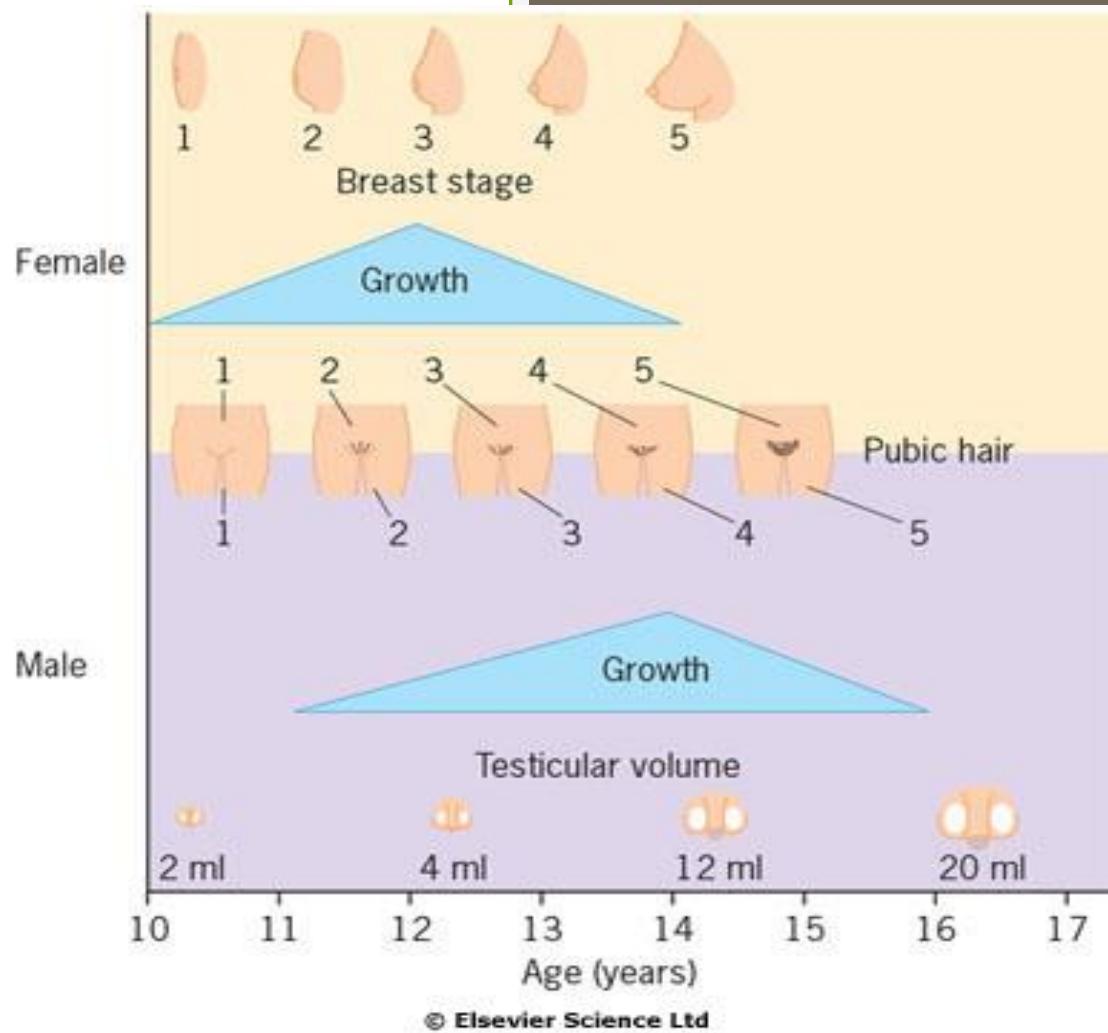
- Prolaktin je pod vlivem tonické inhibice dopaminem, částečně tlumen hormonem uvolňujícím tyreotropin.
- Prolaktin stimuluje sekreci mléka a redukuje aktivitu ovárií.
- Snižuje pulzabilitu GnRH
- Částečně blokuje působení LH na ovária a testes, což může vést k hypogonadismu.

Puberta

- Mechanismy iniciující pubertu nejsou zcela jasné, ale musí dojít k centrálnímu odblokování inhibice GnRH.
- LH a FSH jsou u prepubertálního dítěte nízké.
- V časně pubertě začíná FSH narůstat, především v nočních pulzech; následuje nárůst LH s následným zvýšením hladin testosteronu nebo estrogenů.
- **U chlapců** začínají pubertální změny ve věku 10-14 let a jsou dokončeny mezi 15 a 17 lety.
- Nejvyšší rychlost růstu mezi 12-17 lety během pozdní fáze vývoje varlat.
- Plně funkční spermatogeneza.

Puberta

- *U dívek* začíná puberta asi o rok dříve. Rozvoj prsou začíná mezi 9.-13. rokem pokračuje do 12 - 18 let.
- Pubické ochlupení vzniká mezi 9.-14. rokem a je dokončeno mezi 12.-16. rokem.
- **Menarche** nastupuje relativně pozdě (11-15 let)
- Největší rychlost růstu 10-13 let
- Růst dokončen dříve než u chlapců.



Věk a puberta.

Číslo 2-5 znamenají stádia rozvoje

Pubertas praecox

- Rozvoj sekundárních pohlavních znaků nebo menarché u dívek pod 9 let věku.
- **Všechny případy patří do rukou dětského endokrinologa.**
- *Idiopatická p. p.* u chlapců velmi vzácná.
- *Cerebrální.* Hypotalamické nemoci, zejména tumory.
- *McCune-Albright syndrom.* U dívek, souvšlyt s polycystickou fibrozní dysplazií a kožní pigmentací (café-au-lait).
- *Předčasná thelarche.* Předčasný rozvoj prsou, někdy přechodný, ve věku 2-4 let. Může regredovat nebo perzistovat až do puberty. K vývoji folikulů nedochází.
- *Předčasná adrenarche.* Časný rozvoj pubického ochlupení, bez jiných změn, po 5 letech věku, častěji u dívek.

Opožděná puberta

- Více než 95% dětí má příznaky puberty ve věku 14 let.
- S vyšetřením se začíná v 15 letech
- Konstituční opožděnost: stav puberty, kostní věk a výška jsou v souladu. Pozitivní rodinná anamnéza u chlapců, u dívek zřídka.

Menopauza

- Ukončení periodicity u žen ve věku 45-55 let.
- Koncem 40. let věku ženy začínají stoupat hladiny FSH, později LH.
- Pokles hladiny estrogenů. Nepravidelné cykly, amenorhea nebo menorhagie.
- Menopauzální hormonální profil:
 - ✓ Nízké hladiny estradiolu
 - ✓ Vysoce zvýšené hladiny LH a FSH.

Table 18.17**Amenorrhoea – differential diagnosis and investigation**

Diagnosis	Biochemical markers	Secondary tests
Polycystic ovarian syndrome*	Normal/slightly high testosterone Normal/high LH Normal FSH Normal/high prolactin Variable estradiol	Serum androgens SHBG Ultrasound of ovary Progesterone challenge
Ovarian failure		
Ovarian dysgenesis*	High FSH	Repeat FSH
Premature ovarian failure*	High LH	Karyotype
Steroid biosynthetic defect* (Oophorectomy) (Chemotherapy) Resistant ovary syndrome	Low estradiol Normal prolactin	Ultrasound of ovary/uterus Laparoscopy/biopsy of ovary HCG stimulation
Gonadotrophin failure (see also hypothalamic causes below)		
Hypothalamic-pituitary disease*	Low LH	Pituitary MRI if diagnosis unclear
Kallmann's syndrome*	Low FSH	Clomifene test
Anorexia*	Low estradiol	Possibly LHRH test
Weight loss*	Normal/low prolactin	Serum thyroxine
General illness*		
Possible hypothalamic causes		
Hypothalamic amenorrhoea*	Variable LH	Serum thyroxine
Weight gain/loss*	Variable FSH	Serum testosterone, SHBG
Exercise-induced amenorrhoea	Normal prolactin	
Post-pill amenorrhoea	Low/normal estradiol	Pituitary MRI unless diagnosis clear

Předčasná menopauza

- Před 40 lety věku
- Selhání funkce ovárií autoimunní nebo neznámé etiologie

Stárnoucí muž

- Progresivní ztráta sexuální funkce s redukcí ranních erekcí a frekvence pohlavních styků.
- Věk je velmi individuální, vyvíjí se profil:
 - ✓ Snižuje se celkový testikulární objem
 - ✓ Gonadotropiny postupně rostou.

Disorders of sexual differentiation

- Disorders of sexual differentiation are rare but may affect chromosomal, gonadal, endocrine and phenotypic development.
- Such cases always require extensive, multidisciplinary clinical management. An individual's sex can be defined in several ways:

Disorders of sexual differentiation

- *Chromosomal sex*. The normal female is 46XX, the normal male 46XY. The Y chromosome confers male sex; if it is not present, development follows female lines.
- *Gonadal sex*. This is obviously determined predominantly by chromosomal sex, but requires normal embryological development.
- *Phenotypic sex*. This describes the normal physical appearance and characteristics of male and female body shape. This in turn is a manifestation of gonadal sex and subsequent sex hormone production.
- *Social sex (gender)*. This is heavily dependent on phenotypic sex and normally assigned on appearance of the external genitalia at birth.
- *Sexual orientation* - heterosexual, homosexual or bisexual. Some studies suggest that there may be some element of genetic determination of homosexuality.

Determinace pohlaví

- Mozková sexuální diferenciace nemůže začít bez iniciace normální sexuální determinace fetálních gonád pod vlivem genetického sexu. Během časného embryonálního vývoje se gonády jako primární zdroje steroidních hormonů neliší mezi chlapci a dívkami a jsou nazývány bipotenciálními gonádami.
- Iniciace jejich v přeměny ve varlata u chlapců je řízena proteinem sex-determinující oblastí chromosomu Y (SRY), který je kódován Sry genem na krátkém raménku Y chromozomu. SRY protein (člen rodiny DNA transkripčních faktorů typu SOX diferencuje preSertoliho buňky na Sertoliho buňky. Sertoli buňky sekretují protein Desert Hedgehog, který způsobuje diferenciaci a expanzi Leydogových buněk, které syntetizují testosteron. V nepřítomnosti Sry, což je případ fétu ženského pohlaví, se bipotenciální gonády diferencují do ovarií.

Sexuální diferenciaci mozku

- Celkové hladiny testosteronu jsou u savčích samců během fetálního i perinatálního vývoje vyšší. Ve specifických časových vývojových bodech jsou cirkulující hladiny testosteronu zřetelně zvýšené. Hladina testosteronu u chlapců startuje a zvyšuje se během druhého měsíce prvního trimestru a dosahuje nejvyšších hodnot ve druhém trimestru. Tyto hodnoty zůstávají vysoké až do pozdní gestace.
- Okolo porodu jsou ale tyto hladiny jen o málo vyšší u chlapců než u dívek.
- V prvním roce po narození vzniká další velký vzestup hladiny testosteronu, který se udržuje až do začátku puberty, a ten iniciuje sexuální diferenciaci mozku.

Sexuální diferenciaci mozku

- Incidence některých nemocí (anorexia nervosa, bulimia) mnohem vyšší u žen než u mužů; u mužů častější dyslexie, spánková apnoe.
- Incidence „gender identity disorders“ také záleží na pohlaví. Např. v Holandsku je 3x méně transsexuálů „male-to-female“ než female-to-male.
- Rozdíly též v incidenci psychiatrických nemocí.

Table 18.18
Disorders of sexual differentiation

Condition	Chromosomes	Gonads	Phenotype	Remarks
Turner's syndrome	45X	Streak	Female	Often morphological features (e.g. short stature, web neck, coarctation of aorta)
Gonadal dysgenesis	46XY	Streak or minimal testes*	Immature female	
Congenital adrenal hyperplasia	46XX	Ovary	Female with variable virilization	Obvious androgen excess
Virilizing tumour	46XX	Ovary	Female with variable virilization	Obvious androgen excess
True hermaphroditism	46XX/XY or mosaic	Testis and ovary	Male or ambiguous	
Klinefelter's syndrome	47XXY	Small testes	Male, often with gynaecomastia	Many are hypogonadal
Testicular feminization	46XY	Testes*	Ambiguous or infantile female	Androgen receptor defective
Testicular synthetic defects	46XY	Testes*	Cryptorchid, ambiguous	
5 α -Reductase deficiency	46XY	Testes	Cryptorchid, ambiguous	Impaired conversion of testosterone to dihydrotestosterone
Anorchia	46XY	Absent	Immature female	

*Gonadectomy advised because of high risk of malignancy

Hypogonadismus u mužů

- **Kryptorchismus.** Do 5 let musejí varlata sestoupit do šourku. Potom se germinativní epitel dostává do rostoucího rizika: v pubertě jsou nesestouplá varlata spojena se subfertilitou. Intraabdominální varlata mají zvýšené riziko malignizace.
- **Klinefelterův syndrom** (dysgeneze seminiferního tubulu) je chromosomální onemocnění (47XXY), které postihuje 1/1000 mužů a zahrnuje dysgenezi seminiferních tubulů a ztrátu Leydigových buněk. Infertilita, někdy mentální retardace.

Hypogonadismus u mužů

- **Kallmannův syndrom:** izolovaný deficit GnRH. Často spjat se snížením nebo vymizením čichu (anosmia), někdy jsou společně přítomny další abnormality kostní (rozštěpy patra), renální a cerebrální (např. barvoslepost). Často familiární výskyt, vazba na chromosom X. Fertilita může být zachována.
- **Oligospermie nebo azospermie** může vznikat v důsledku deficitu androgenů. Častěji se rozvíjí jako následek primární insuficience varlat.
- Azospermie s normální velikostí varlat a s nízkými hladinami FSH ukazují na blokádu vas deferens.

Gynekomastie

- Je rozvoj prsní žlázy u muže.
- *Pubertální gynekomastie* se objevuje až u 50% normálních chlapců, obvykle asymetrická. Spontánně mizí za 6-18 měsíců.
- Příčinou patrně relativní nadbytek estrogenů.

Gynekomastie

- *U starších mužů* je vždy důvodem k pozornému vyšetření k vyloučení závažných nemocí, jako je bronchiální karcinom a testikulární tumory (např. tumor z Leydigových buněk).
- Častý je vliv léků (digoxin a spironolakton)
- Vážná insuficience jater

Hypogonadismus u žen

- Snížená funkce ovárií vede k nedostatku estrogenů a k poruchám menstruačního cyklu. Symptomy závisejí na věku:
- Před začátkem puberty vzniká primární amenorhea, případně s opožděnou pubertou
- Po pubertě se rozvíjí sekundární amenorhea a hypogonadism.
- **Deficit estrogenů**
- **Amenorrhoea**
- Nepřítomnost period
- Zřetelně nepravidelné řídké periody

Hypogonadismus u žen

- **Amenorrhoea při nízké váze**
- Pro pravidelnou menstruaci je potřebná minimální hmotnost organismu. Anorexia nervosa s extrémně nízkou váhou je biochemicky neodlišitelná od deficitu gonadotropinů. Podobné problémy se objevují u žen s intenzivním fyzickým tréninkem a u tanečnic.

Hypogonadismus u žen -PCOS

Syndrom polycystických ovaríí (PCOS) je syndromem s vysokou prevalencí (u nás kolem 5 %) s nejasnou etiologií s dosud nikoli jednoznačně poznanou patogenezí a s dosud nezmapovaným genetickým pozadím.

Pro diagnózu PCOS je nutná přítomnost dvou znaků ze tří:

- oligomenorhea
- hyperandrogenismus
- polyfolikulární morfologické změny na vaječnících.

Hypogonadismus u žen -PCOS

U přibližně poloviny žen s PCOS se zjišťuje inzulinová rezistence.

Rizika:

- infertilita
- rizikové těhotenství
- karcinom endometria
- poruchy glycidového metabolismu
- kardiovaskulární onemocnění

Hypogonadismus u žen

- **Hypothalamická amenorrhea** = amenorrhea s nízkou hladinou estrogenů a gonadotropinů při nepřítomnosti organického postižení hypotalamu, ztráty hmotnosti nebo excesivního cvičení.
- **Hypothyreoidismus**
- Oligomenorrhea a amenorrhea jsou častými nálezy u mladých závažně hypothyreoidních žen.
- **Jiné**
- Těhotenství
- Abnormality genitálního traktu
- Těžké nemoci

Table 18.17**Amenorrhoea – differential diagnosis and investigation**

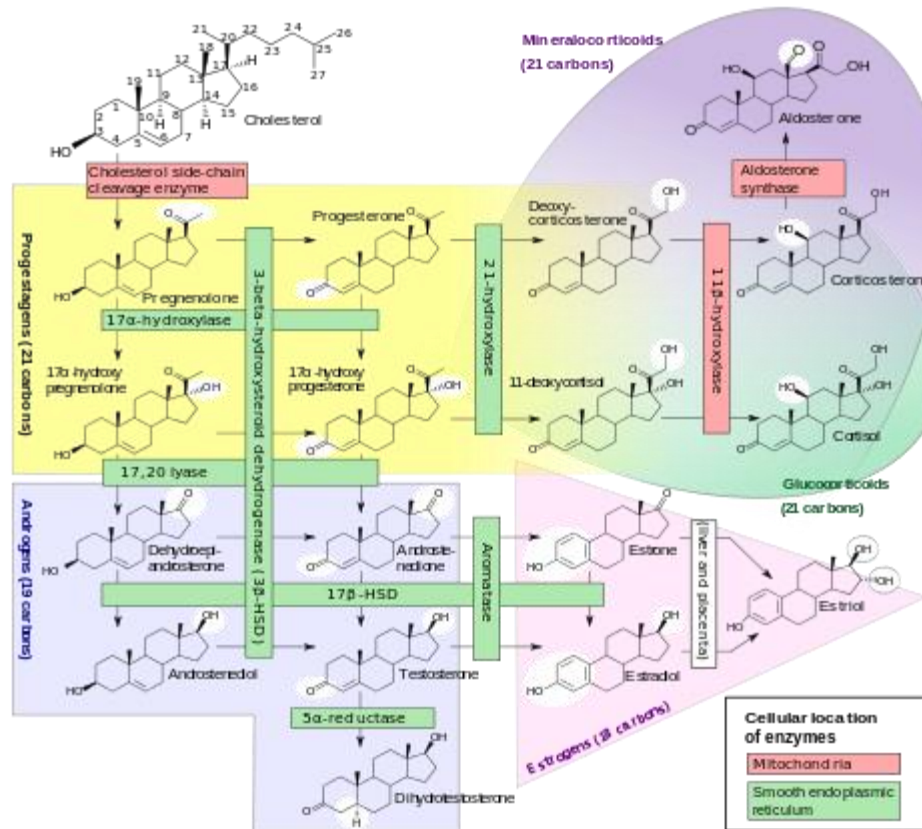
Diagnosis	Biochemical markers	Secondary tests
Polycystic ovarian syndrome*	Normal/slightly high testosterone Normal/high LH Normal FSH Normal/high prolactin Variable estradiol	Serum androgens SHBG Ultrasound of ovary Progesterone challenge
Ovarian failure		
Ovarian dysgenesis*	High FSH	Repeat FSH
Premature ovarian failure*	High LH	Karyotype
Steroid biosynthetic defect* (Oophorectomy) (Chemotherapy) Resistant ovary syndrome	Low estradiol Normal prolactin	Ultrasound of ovary/uterus Laparoscopy/biopsy of ovary HCG stimulation
Gonadotrophin failure (see also hypothalamic causes below)		
Hypothalamic–pituitary disease*	Low LH	Pituitary MRI if diagnosis unclear
Kallmann's syndrome*	Low FSH	Clomifene test
Anorexia*	Low estradiol	Possibly LHRH test
Weight loss*	Normal/low prolactin	Serum thyroxine
General illness*		
Possible hypothalamic causes		
Hypothalamic amenorrhoea*	Variable LH	Serum thyroxine
Weight gain/loss*	Variable FSH	Serum testosterone, SHBG
Exercise-induced amenorrhoea	Normal prolactin	
Post-pill amenorrhoea	Low/normal estradiol	Pituitary MRI unless diagnosis clear

Adrenální insuficience

- Klinická manifestace výsledkem neadekvátní sekrece glukokortikoidů, mineralokortikoidů nebo obou
- Nadprodukce androgenů v závislosti na místě blokády → změny na zevním genitálu (pseudohermafroditismus)
- **Deficit kortizolu**
- Hypoglykémie, nezvládnutí stresu, vazomotorický kolaps, hyperpigmentace, apnoické pauzy, hypoglykemické křeče, svalová slabost, únavnost
- **Deficit aldosteronu**
- Zvracení, hyponatremie, ztráty Na močí, hyperkalémie, acidóza, neprospívání, deplece objemu cirkulující tekutiny, hypotenze, dehydratace, šok, průjem, svalová slabost

Adrenální insuficience- enzymatické defekty

- deficit 21-hydroxylázy
- deficit 11-beta hydroxylázy
- deficit 17-hydroxylázy



Kongenitální hyperplázie nadledvinek (Congenital adrenal hyperplasia = CAH) (Adrenogenitální syndrom)

- AR dědičnost, 1:14 500 (Evropa 1:5 500 – 17 000)
- 95% - deficit 21-hydroxylázy
- 4% - deficit 11 β -hydroxylázy
- 1% - další enzymatické defekty
- Součást novorozeneckého screeningu (suchá kapka krve z paty) – národní studie

CAH

- Některé dívky mají oba typy genitálií díky vysokým hladinám androgenů in utero. CAH s defektem [21-hydroxylázy](#) jsou nejčastější příčinou hermafroditismu u chromosomálně normálních dívek 46 XY. Časná [pubarche](#). Často symptomy syndromu polycystických ovárií ([oligomenorrhea](#), polycystická ovária, [hirsutismus](#)).
- Chlapci obvykle při narození bez klinických příznaků. Někteří hyperpigmentováni (MSH), zvětšení penisu. Dg závisí na příznacích deficitu aldosteronu. Chlapci se solnou poruchou mají časně příznaky hyponatrémie a hypovolémie. Chlapci bez solné poruchy mají později příznaky virilizace.

Laboratoř:

U 21-hydroxylázového deficitu:

- hypoglykémie (jako důsledek hypokorticismu)
- hyponatrémie (jako důsledek hypoaldosteronismu)
- hyperkalémie (jako důsledek hypoaldosteronismu)
- Zvýšen [17a-hydroxyprogesteron](#) (vyšší u pacientů se solnou poruchou)

Klasický deficit 21-hydroxylázy typicky způsobuje zvýšení hladin 17a-hydroxyprogesteronu v krvi >242 nmol/L. (u třídenního dítěte narozeného v termínu <3 nmol/L).

DEFICIT 21-HYDROXYLÁZY (6p)

- Kongenitální hyperplázie nadledvinek (CAH)
- = virilizující steroidní enzymopatie, převaha androgenů
- 1. *Klasická forma*
- 3/4 pacientů: ↓ tvorba kortizolu i aldosteronu , ohrožení na životě **solnou poruchou**
- 2. *Neklasická forma:*
- 1/4 pacientů: virilizující forma CAH bez solné poruchy
- V novorozeneckém věku není virilizace genitálu, později nadprodukce androgenů → pubertas praecox, hirsutismus, akné
- Praderova klasifikace virilizace genitálu u děvčat s CAH do 5 stupňů
- ↓ kortizol + stimulace ACTH → nadprodukce androgenů
- + hyperplázie kůry nadledvin

DEFICIT 21-HYDROXYLÁZY (6p)

- Klinické příznaky CAH:
- Ženský pseudohermafroditismus – při narození
- předčasná heterosexuální pseudopuberta – při neléčení
- U chlapců – zvětšený penis a hyperpigmentace skróta – při narození
- předčasná isosexuální puberta – při neléčení
- Kostní věk předbíhá chronologický, předčasný uzávěr růstových štěrbin → malý vzrůst
- Solná porucha – 2.- 5. týden po narození zvracení průjem, dehydratace, šok

DEFICIT 21-HYDROXYLÁZY (6p)

- Laboratorní nálezy:
- Sérum: Na↓, Cl ↓, K ↑, renin ↑, kortizol ↓, ↑ 17-OHP (hydroxyprogesteron), hypoglykémie 4.-5. den života
- Moč: 17-KS ↑, pregnantriol ↑ při deficitu 11β-hydroxylázy ↑ DOC (11-doexykortizol) v séru
- Vyšetření karyotypu: 46 XX a 46 XY
- Prenatální diagnostika – choriové klky, amniální tekutina, analýza DNA, 17-OHP, karyotyp

Včasná diagnostika !

DEFICIT 11 β -HYDROXYLÁZY (8q22)

- Maskulinizace genitálu v novorozeneckém věku u dívek, někdy solná porucha, zřídka hypertenze
- ↑ 11 – DOC (deoxykortikosteron)
- Retence Na → hypervolémie → arteriální hypertenze s hypokalémií (?)
- Terapie:
- Dexamethason matce = prenatální léčba
- Hydrocortizon (5 – 7,5 mg/den)
- Fludrocortizon (6,05 – 6,1 mg/den) (cyproteroaacetát – antiandrogen)
- Chirurgická úprava dívčího genitálu mezi 1. – 2. rokem
- U neléčených stavů pokračuje virilizace !
- *Při akutní solné krizi:*
- Solné roztoky + hydrokortizon + decorton (ob den)
- NaCl ke stravě + NaHCO₃ (1 : 1) 1-2 g/den
- *Prognóza:* při včasné léčbě dobrá, normální vývoj i fertilita

Disorders of sex development (DSD)

- Ten years after the consensus meeting on disorders of sex development (DSD), genital surgery continues to raise questions and criticisms concerning its indications, its technical aspects, timing and evaluation.
- 5 main groups of DSD patients with atypical genitalia:
 - the 46,XX DSD group (**congenital adrenal hyperplasia**);
 - **the heterogeneous 46,XY DSD group** (gonadal dysgenesis, disorders of steroidogenesis, target tissues impairments ...);
 - **gonosomic mosaicisms** (45,X/46,XY patients);
 - ovo-testicular DSD;
 - "non-hormonal/non chromosomal" DSD



Děkuji vám za pozornost

