

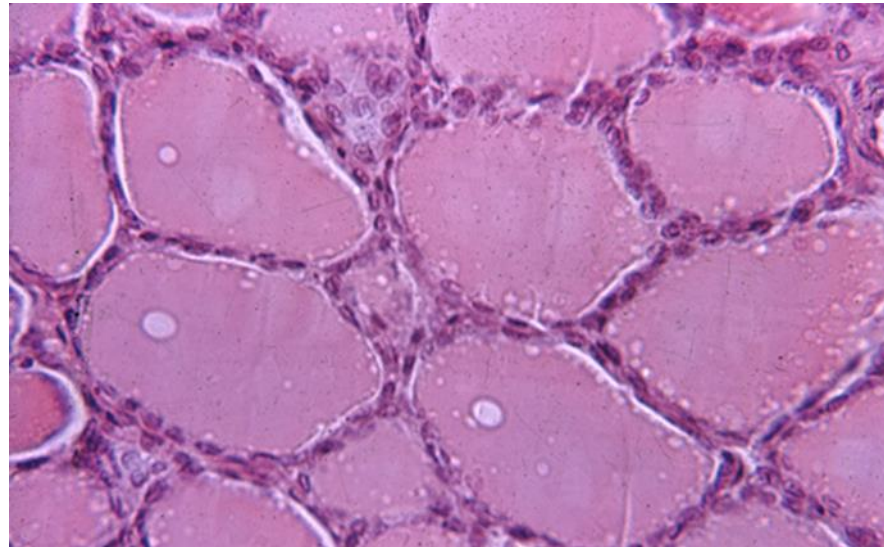
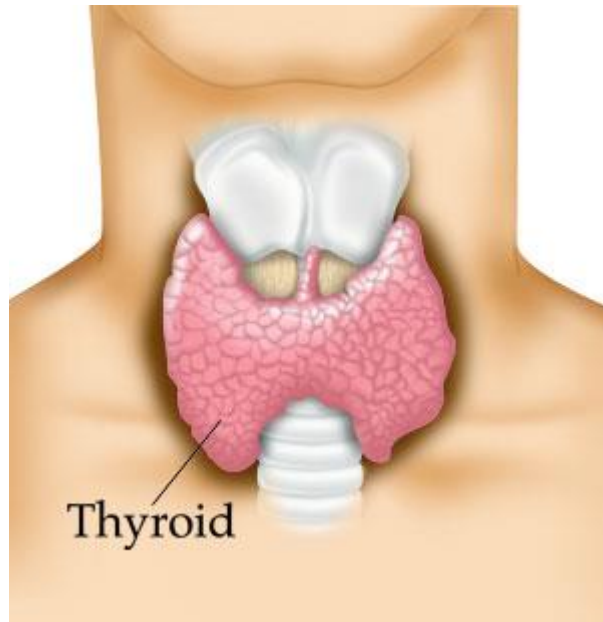
Patofyziologie endokrinního systému III

Štítná žláza

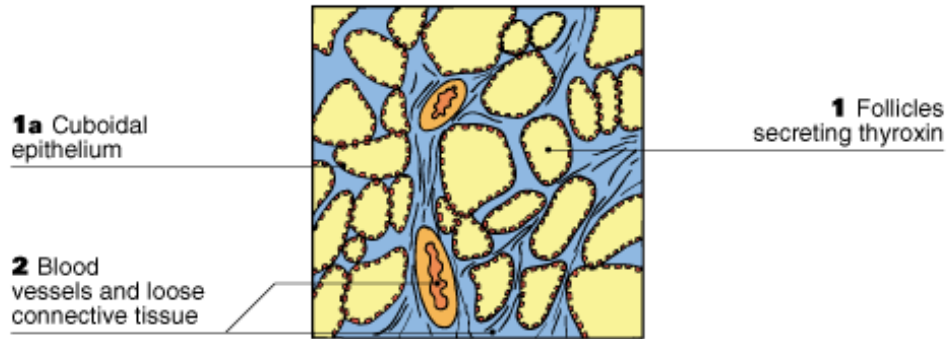
Nadledviny – kůra a dřeň



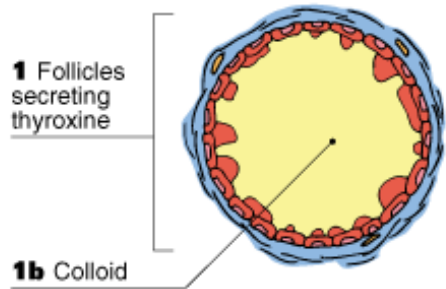
Štítná žláza



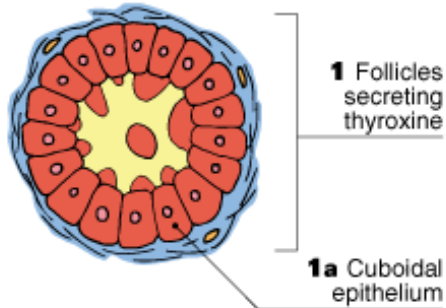
Anatomie, histologie, fyziologie



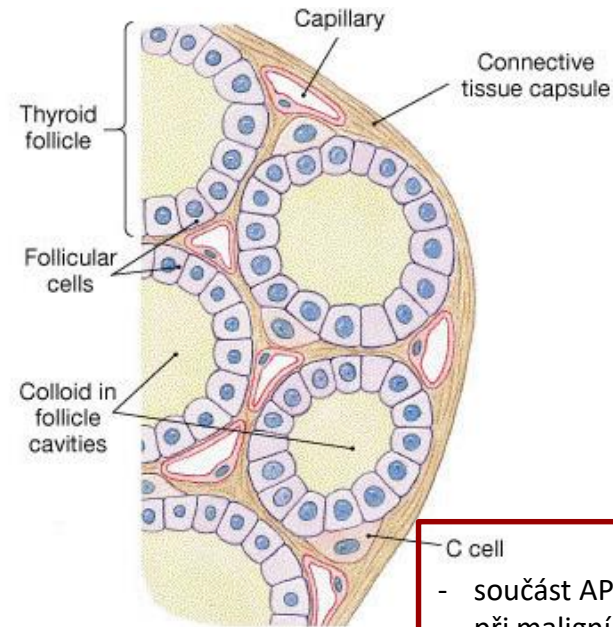
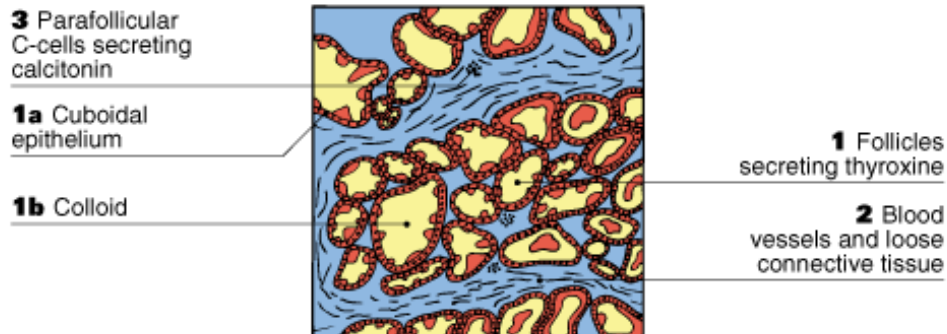
Full thyroid follicle



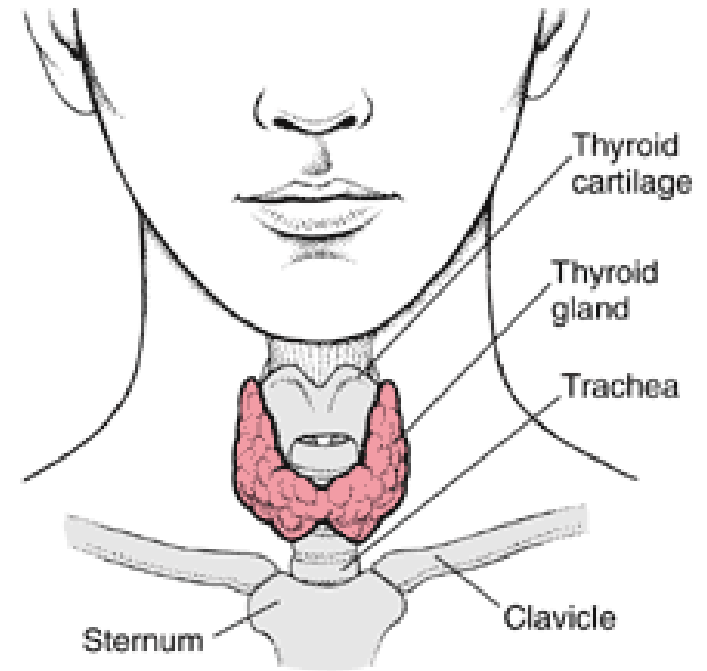
Empty thyroid follicle



Microscopic section through thyroid gland

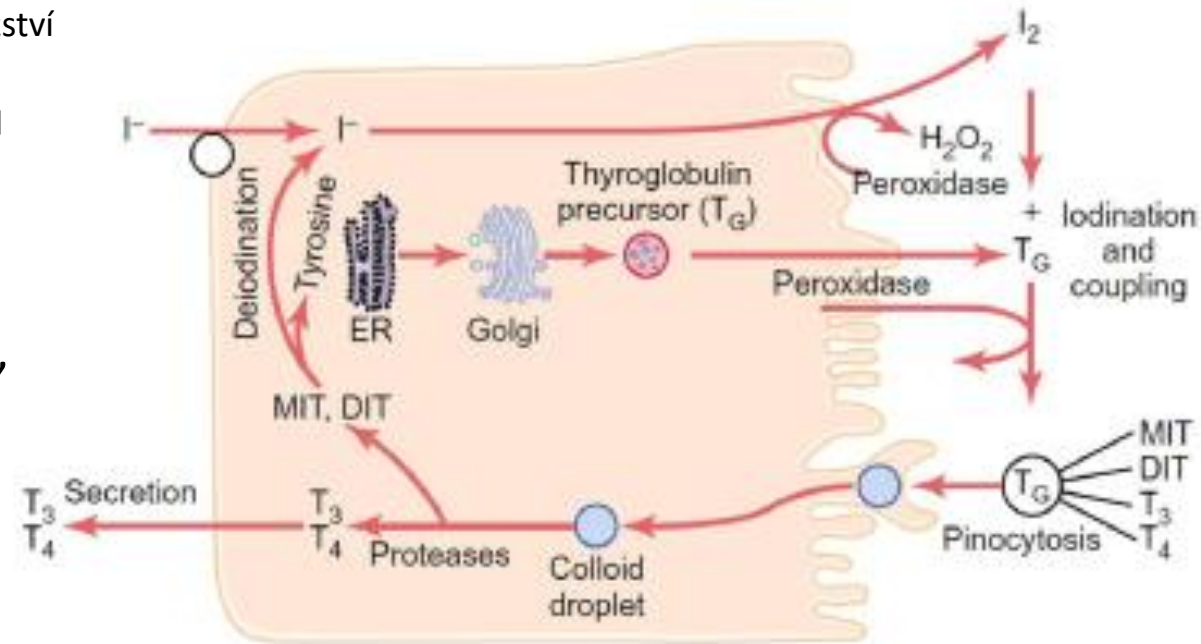
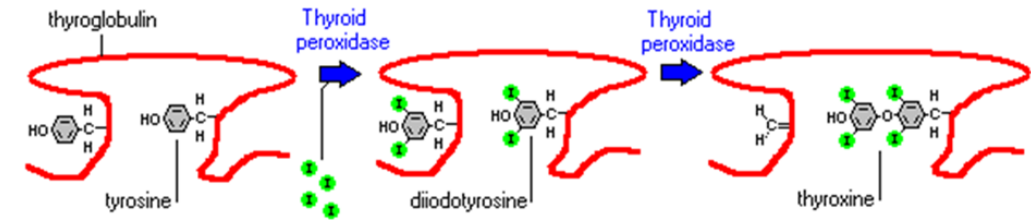


- součást APUD systému (kalcitonin)
- při maligní transformaci medulární karcinom
- deficit/odstranění nemá klinický projev



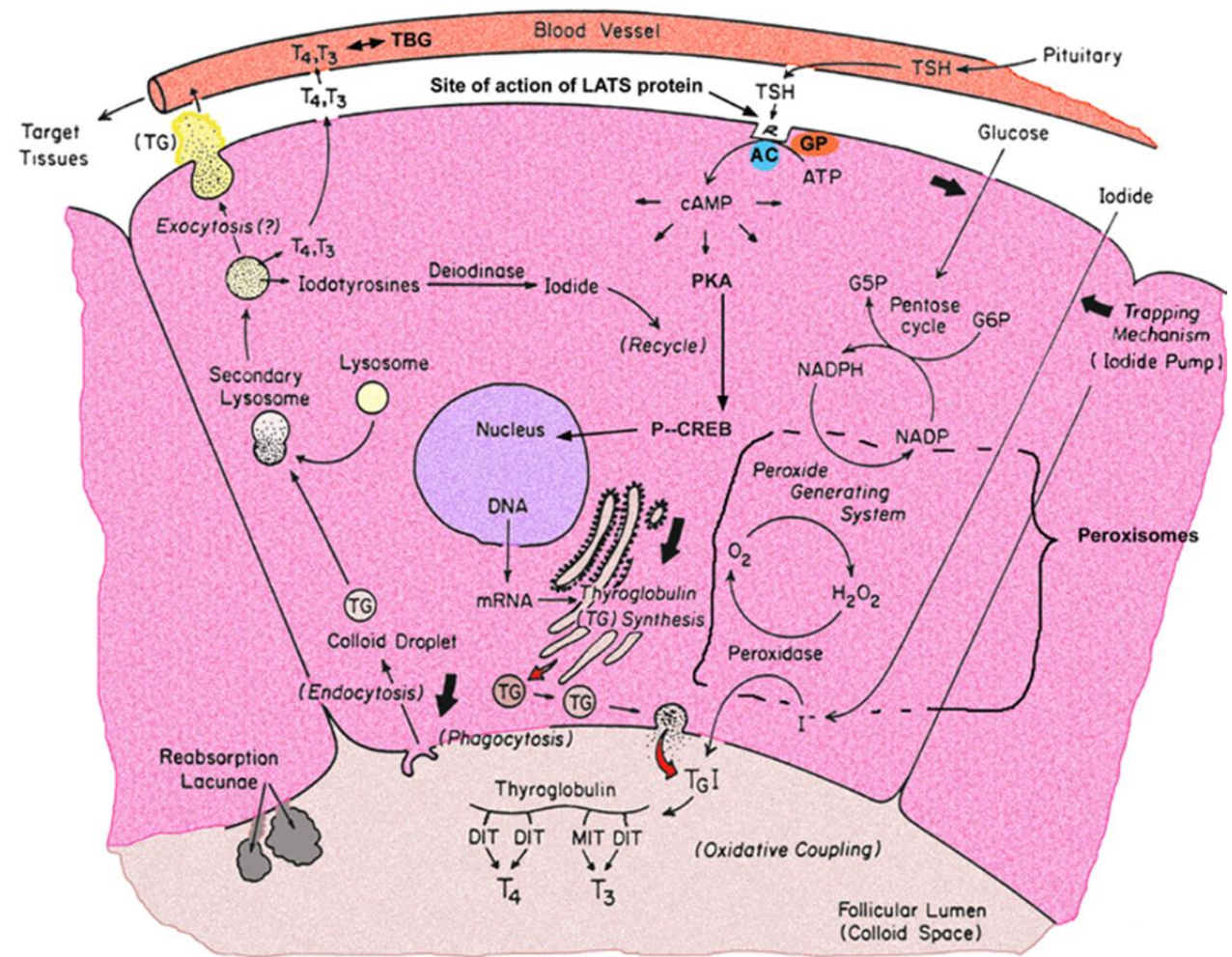
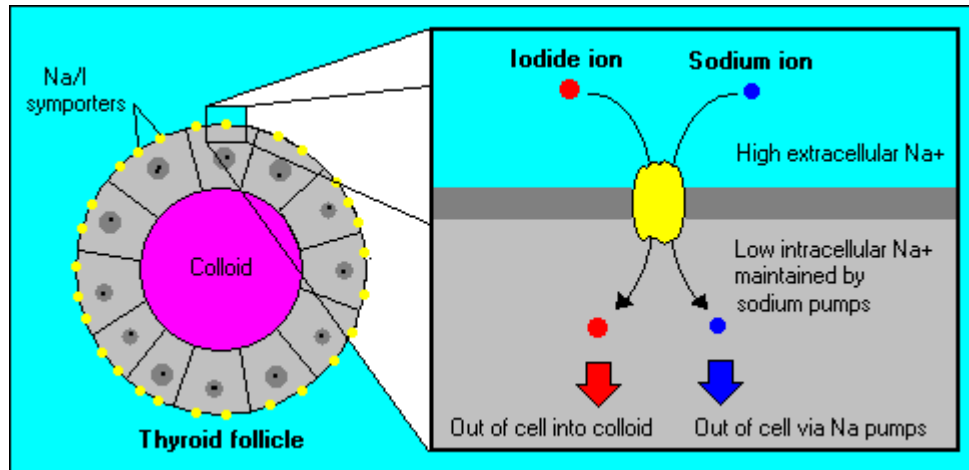
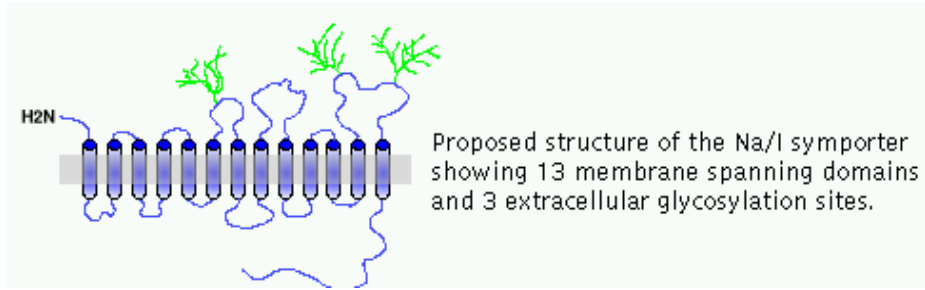
Syntéza hormonů folikulární buňkou

- jodid (dietního původu) je přijat thyreocyty prostřednictvím sodium-iodidového symportéru (NIS) a transportován do folikulárního lumen
- pomocí apikálně membránového enzymu thyreoperoxidáza (TPO, na straně koloidu) jsou tvořeny hormony
 - TPO katalyzuje dva postupné kroky/reakce:
 - jodidace tyrosinů na thyroglobulinu (TG), krok zvaný jako "organifikace jodidu", za vzniku mono- a di-jodotyrosinů (MIT a DIT)
 - syntéza thyroxinu (T₄) a trijodothyroninu (T₃) z dvou jodotyrosinů
 - molekula thyroglobulinu obsahuje 134 tyrosinů, ale pouze malé množství z nich jsou využity k syntéze T₄ a T₃
- po stimulaci TSH se částice jodinovaného thyroglobulinu vrací do folikulárních bb. endocytózou
- endocytické vřetky fúzí s lysozomy za vzniku endozomu
- proteázy lysozomu štěpí peptidové vazby mezi jodinovanými rezidui a thyroglobulinem za vzniku T₃, T₄, MIT a DIT
- volný T₃ a T₄ přestupuje membránou a je uvolněn do kapilární mikrocirkulace
 - T₄ částečně dejodován
 - vazba na TBG (75%), transthyretin (15%) a albumin (10%)
- MIT a DIT uvolněny do cytoplazmy, jod uvolněn deiodinázami a znovu použit



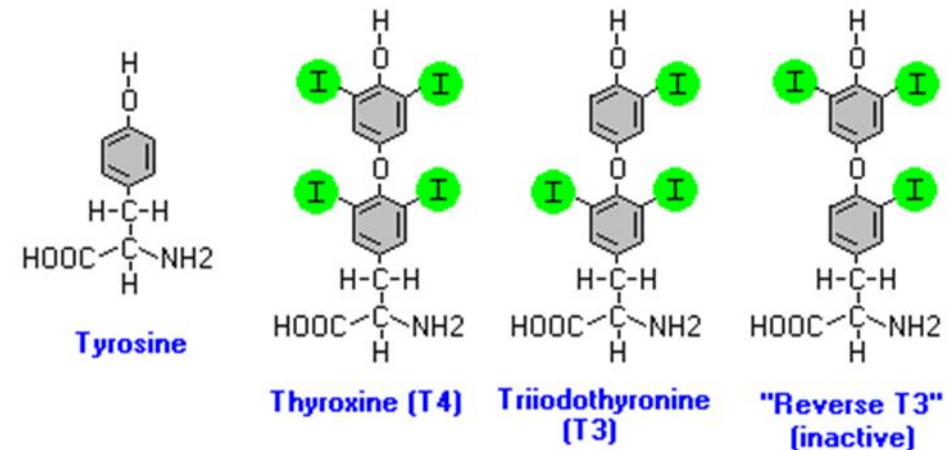
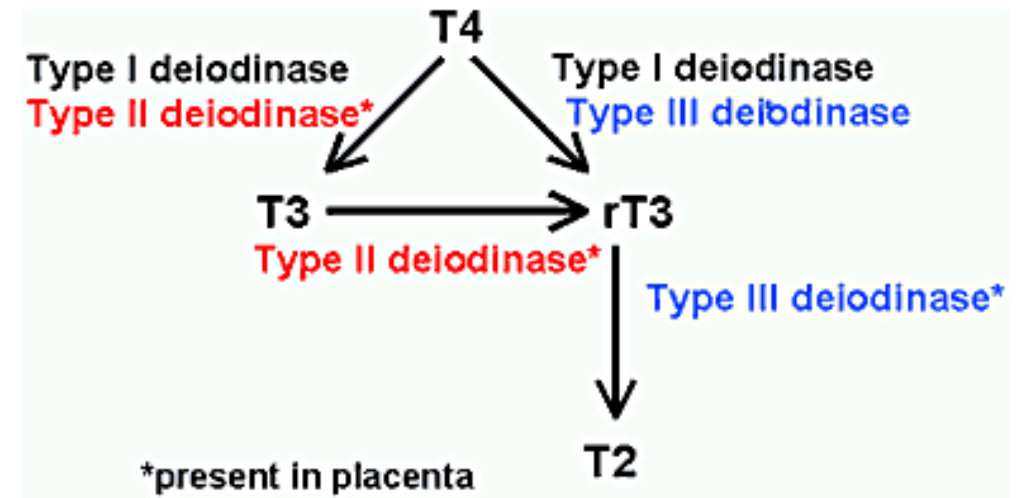
Natrium-iodid symportér

- symport s Na^+ proti velkému konc. gradientu iodidu vyžaduje rovněž velký gradient Na^+
 - aktivní transport !!! (Na^+/K^+ ATP-áza)

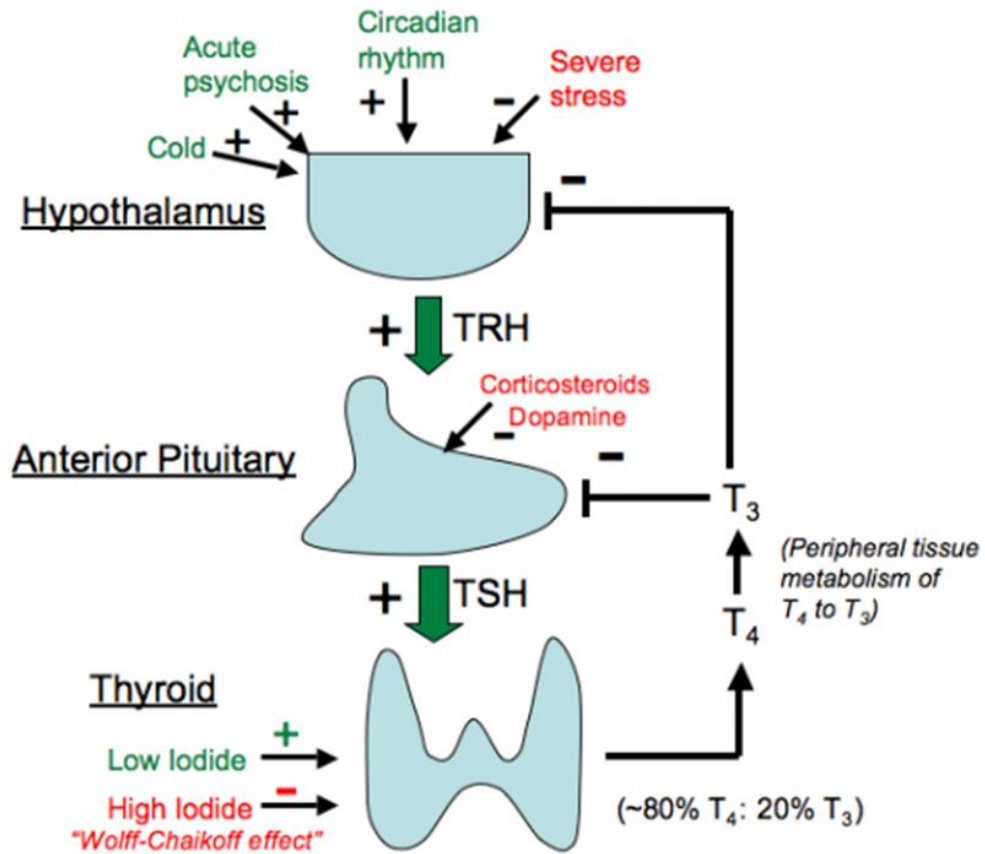


Periferní modulace hladin T4 a T3 enzymatickou konverzí dejodázami

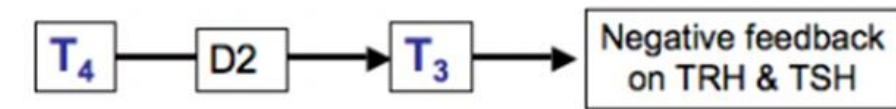
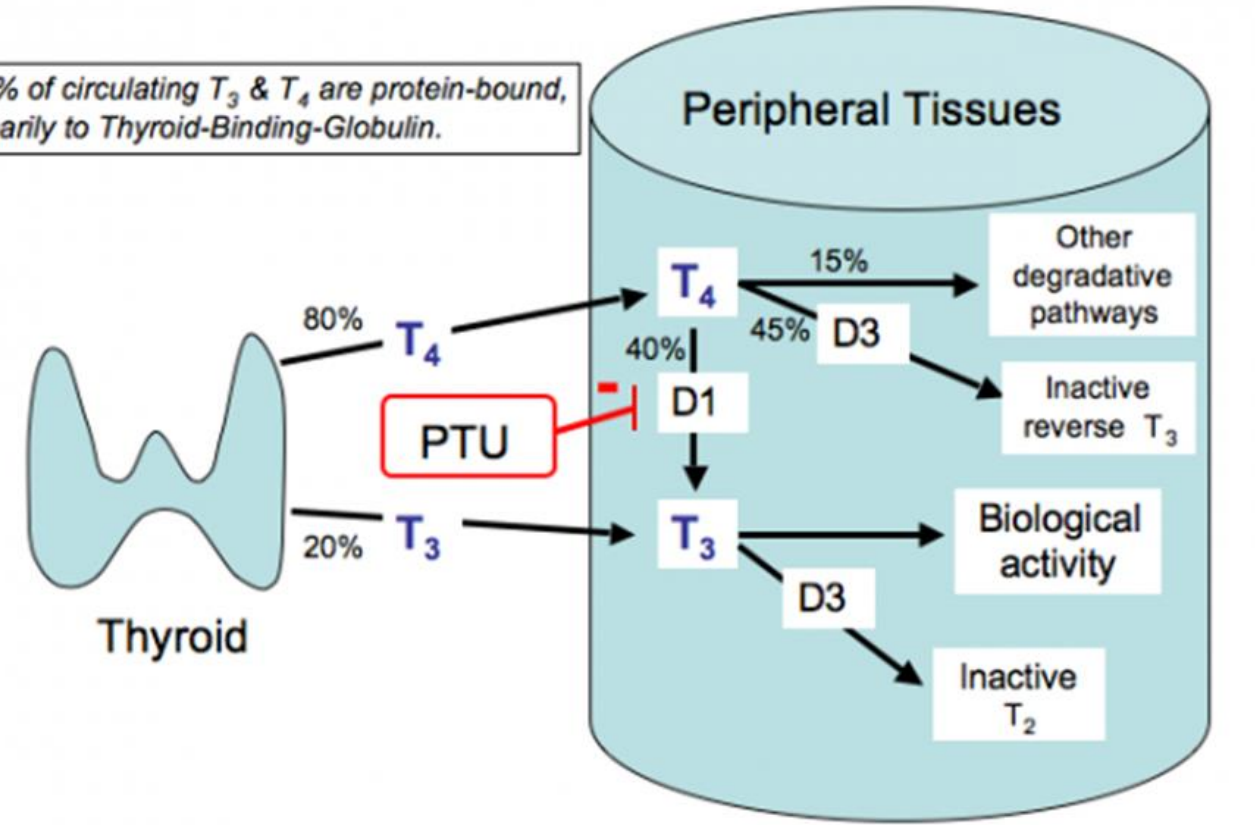
- tkáňová a orgánová specifita (játra, ledviny, ostatní)
- biologický efekt: T3 10× >> T4 > rT3
- různé dejodázy
 - aktivace (D1 a D2): T4 → T3
 - inaktivace (D3): T4 → rT3 (→ T2)



Kvantitativně

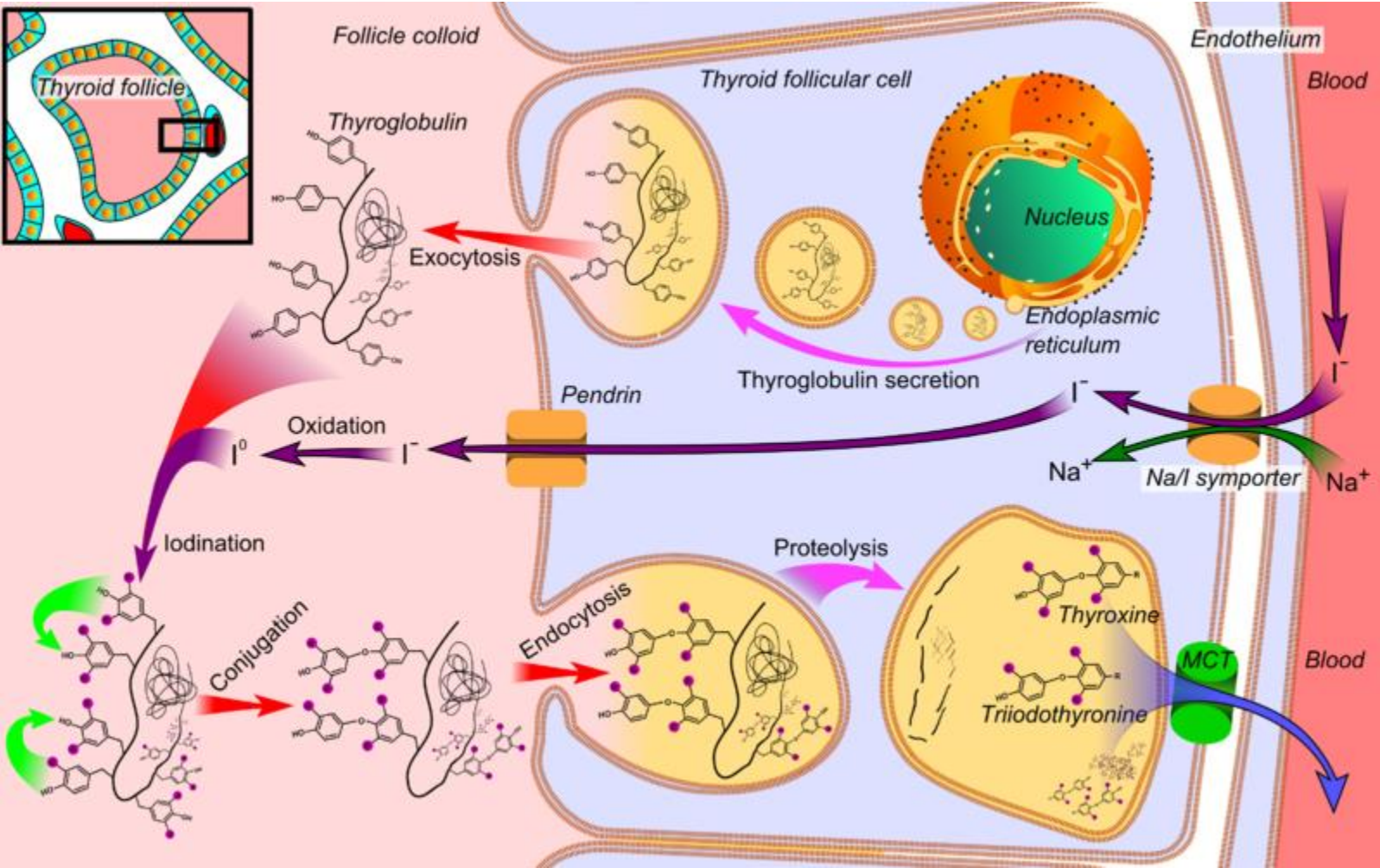


>99% of circulating T_3 & T_4 are protein-bound, primarily to Thyroid-Binding-Globulin.

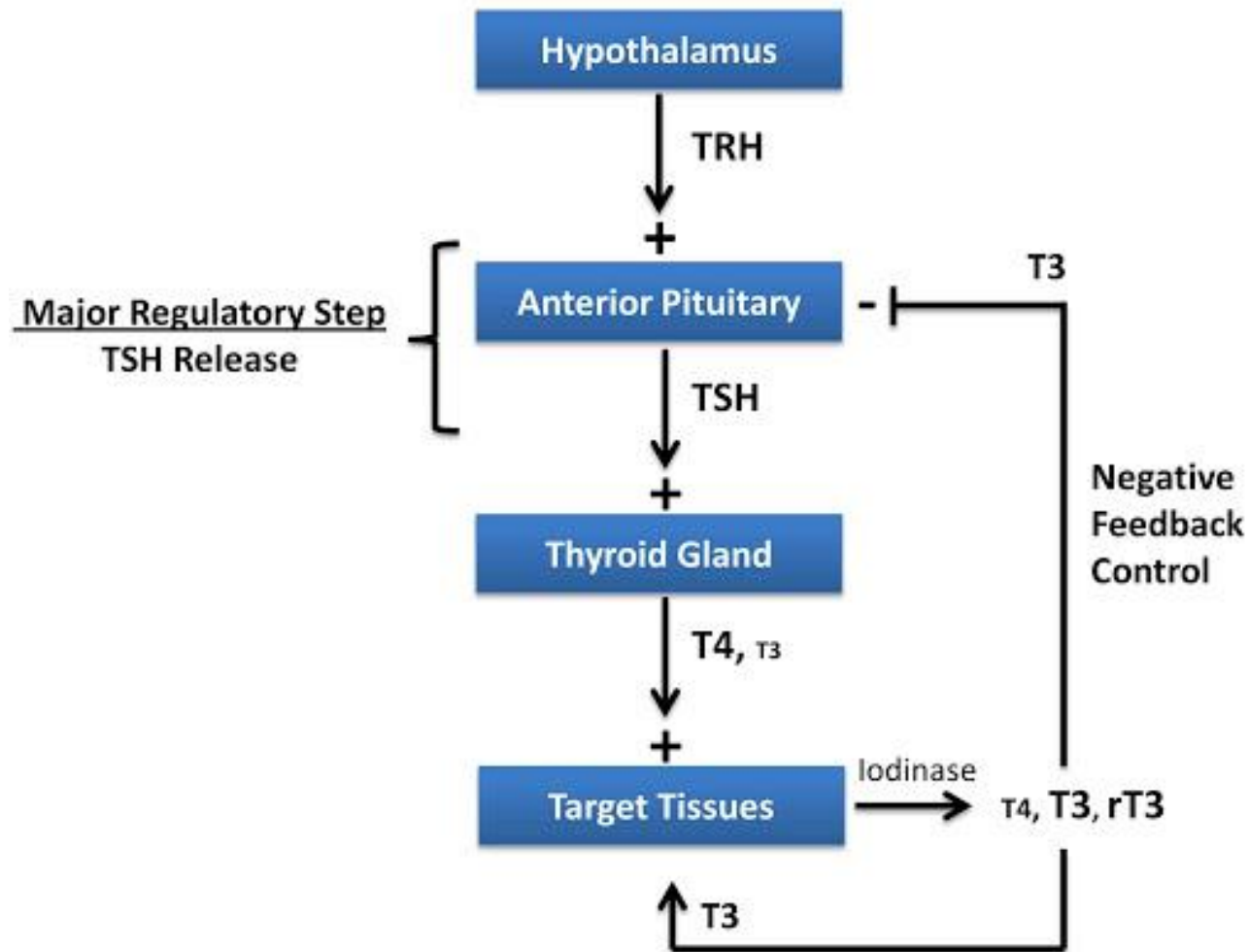


D2 catalyzes production of T_3 for negative feedback

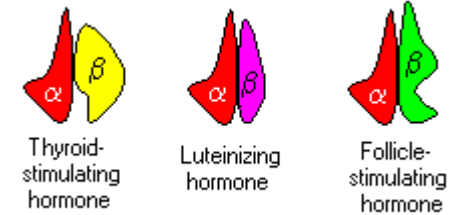
Sumárně ...



Kontrola T3/T4 produkce

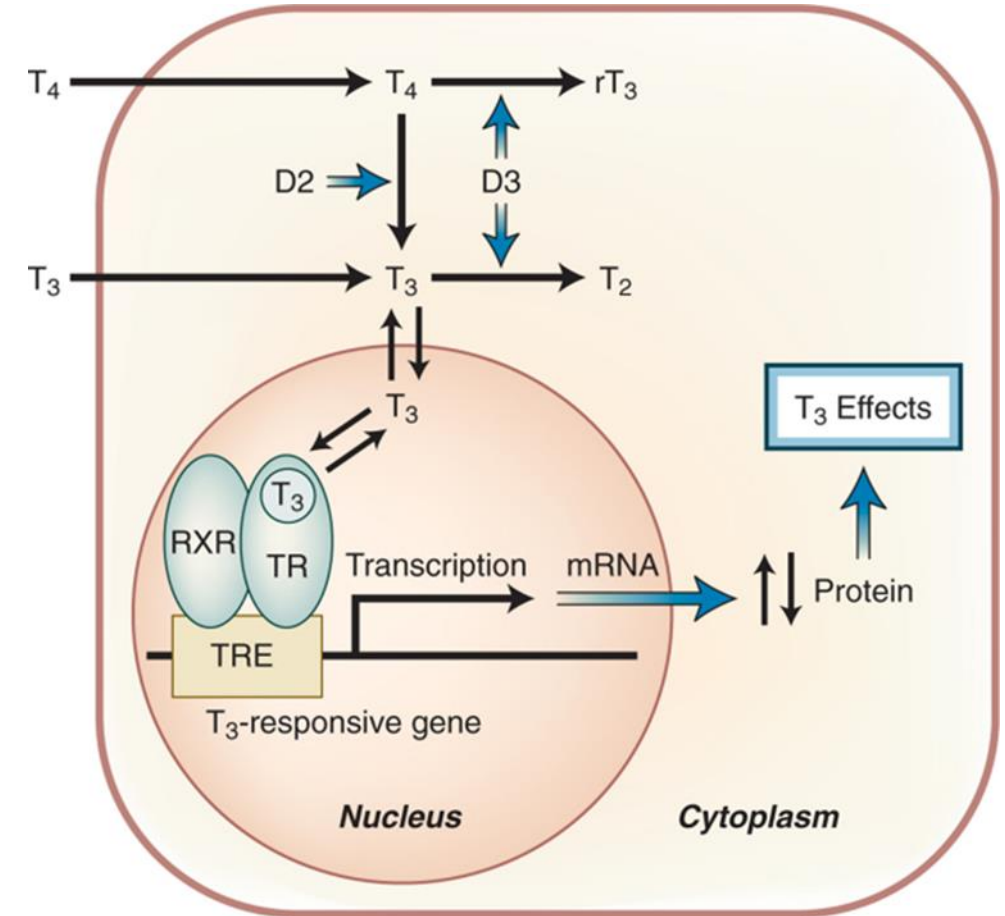


- hypothalamus:
 - TRH
 - somatostatin
- hypofýza:
 - TSH
 - vazba TSH na TSH-R stimuluje:
 - syntézu iodidového transportéru
 - thyroidální peroxidázy
 - přeměna iodidu na atom iodu
 - syntézu thyroglobulinu
 - rychlost endocytózy koloidu
- autoregulace
 - vychytávání a transport jodu



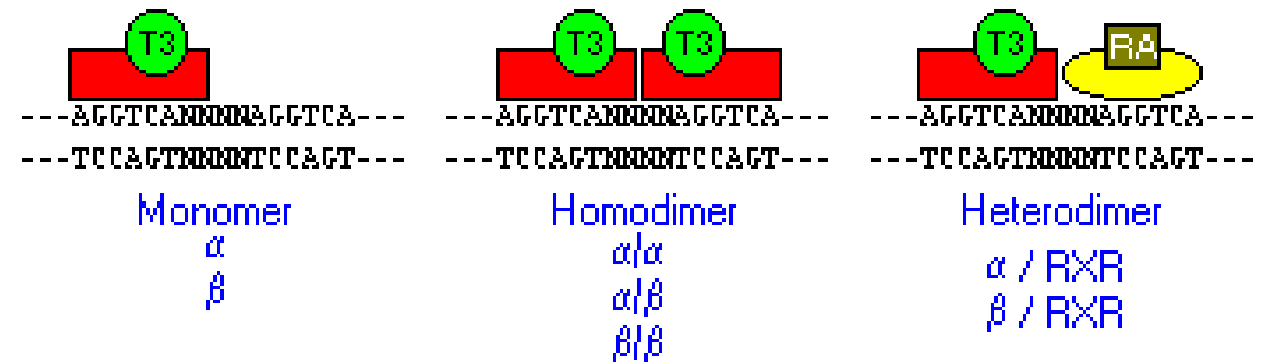
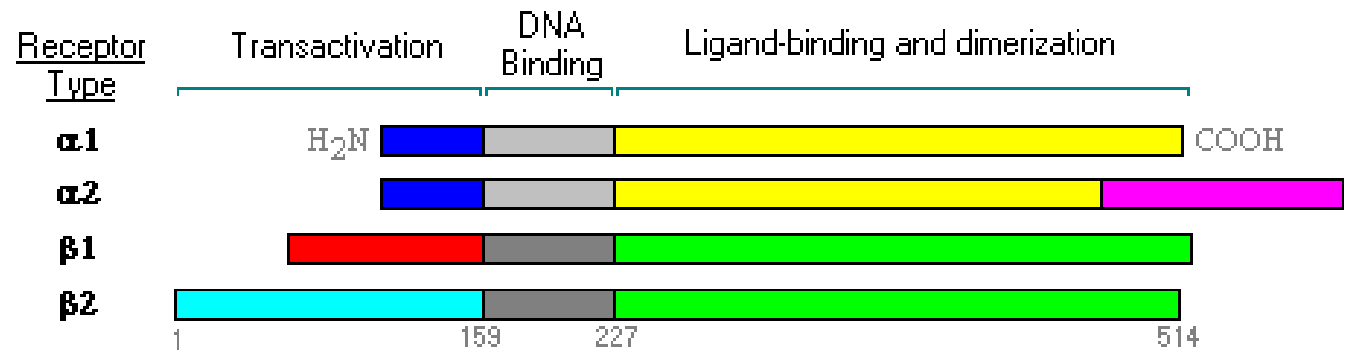
Molekulární podstata působení tyreoidálních hormonů

- (1) genomické efekty
 - komplexy hormon/hormon-aktivovaný **nukleární receptor** funguje jako transkripční faktor
 - po vazbě T3 změna represorového komplexu (bez T3) na aktivátorový komplex (s T3)
 - exprese genů (enzymů) s velmi širokým spektrem účinků
 - na rozdíl od steroidů váží receptory tyreoid. hormonů DNA i v nepřítomnosti hormonu a v tomto stavu fungují jako represory transkripce
- (2) kromě pozdních (genomových) efektů se předpokládají i akutní (negenomické) účinky vazbou na
 - mitochondrie
 - membránové proteiny

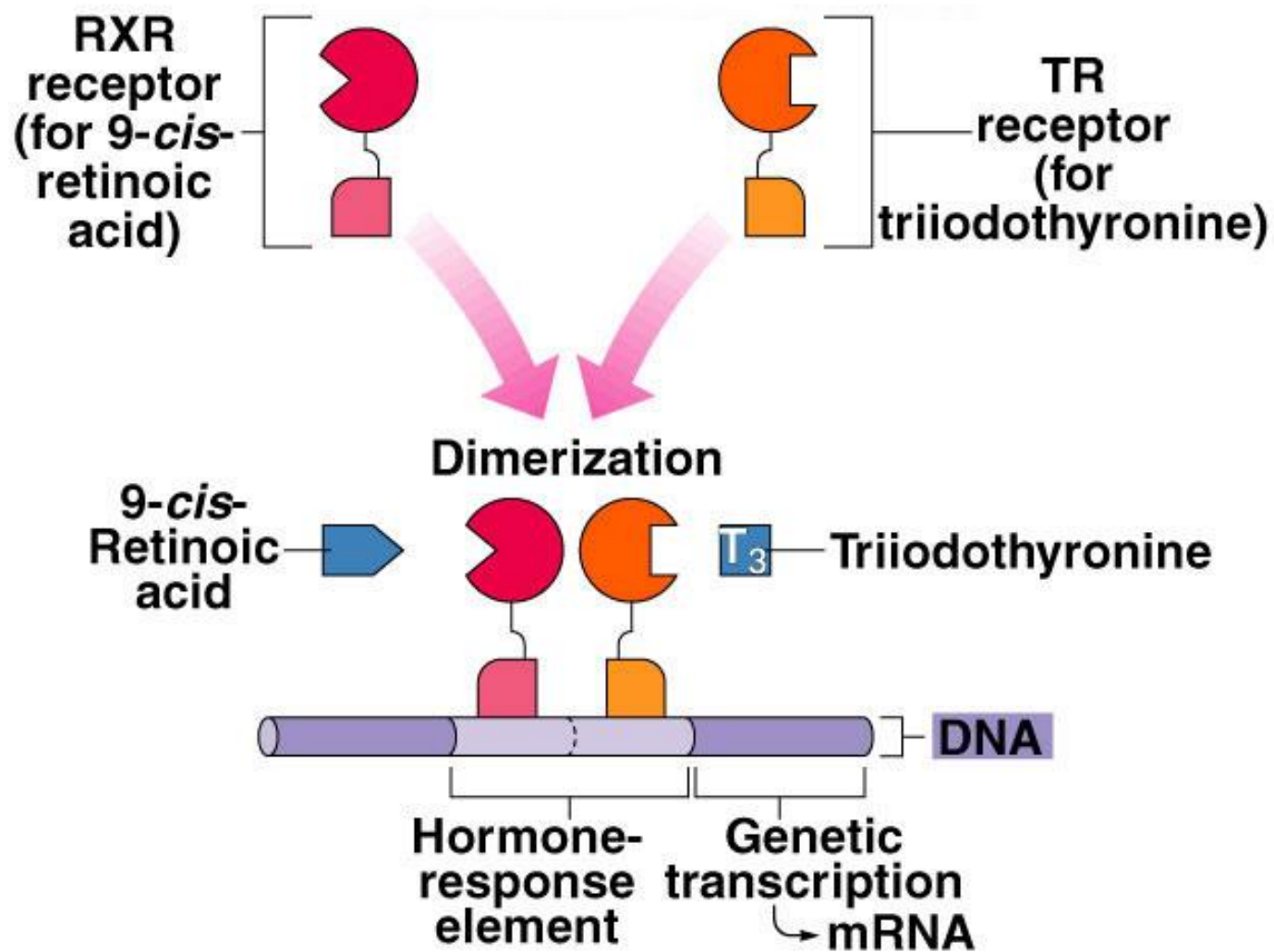


Receptory tyroidálních hormonů

- fungují jako hormony-aktivované transkripční faktory ovlivňující genovou expresi
- kódovány 2 geny označovanými jako alfa a beta
 - primární transkripty obou genů jsou navíc alternativně sestřihovány do 4 isoform: α -1, α -2, β -1 a β -2
 - tkáňově a časově (stadia vývoje) specifická exprese isoformem
- THR se váže na repetitivní sekvenci DNA - thyroid (T3) response elements (TREs)
 - THR se váže na TRE jako mono-, homo- nebo hetero-dimer s retinoid X receptorem (RXR)
 - heterodimer má nejvyšší afinitu k vazbě – hl. funkční forma receptoru

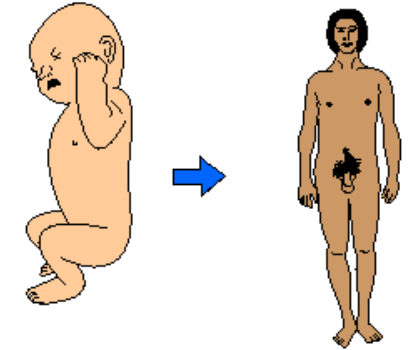
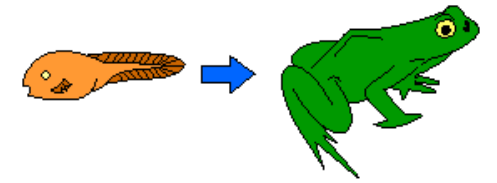


T3 účinek na transkripci genů

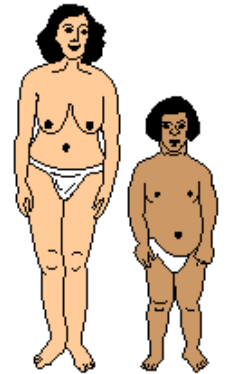


Fyziologické efekty T3/T4

- vývoj
 - zásadní efekt na terminální stadium diferenciacie mozku, tvorbu synapsí, růst dendritů a axonů a myelinizaci (zejm. pyramidové a Purkyňovy bb., bazální ganglia)
 - v těhotenství jsou zvýšeny nároky na št. žlázu
 - u žen se subklinickým hypotyreoidismem může těhotenství manifestovat poruchu
- růst
 - růstová retardace
 - účinek hormonů št. žlázy na růst je nerozlučně propojen s růstovým hormonem
- metabolismus
 - zvýšení bazálního metabolismu
 - produkce tepla při zvýš. spotřebě O₂ a snížené tvorbě ATP ("rozpojení" oxidativní fosforylace)
 - tukový metabolismus
 - mobilizace tuků → zvýš. konc. FFA v plazmě
 - oxidace FFA
 - cholesterol a triglyceridy v plazmě inverzně korelují s hladinami tyreoidálních hormonů
 - sacharidový metabolismus
 - stimulace mnoha kroků v sacharidovém metabolismu vč. insulin-dependentního vychytávání glukózy, zvýš. glukoneogeneze a glycogenolýzy
 - proteinový metabolismus
- ostatní efekty
 - kardiovaskulární, CNS, reprodukce



CRETINISM



AGES:

CHRONOLOGICAL	48	38
BONE	A	5
MENTAL	A	4

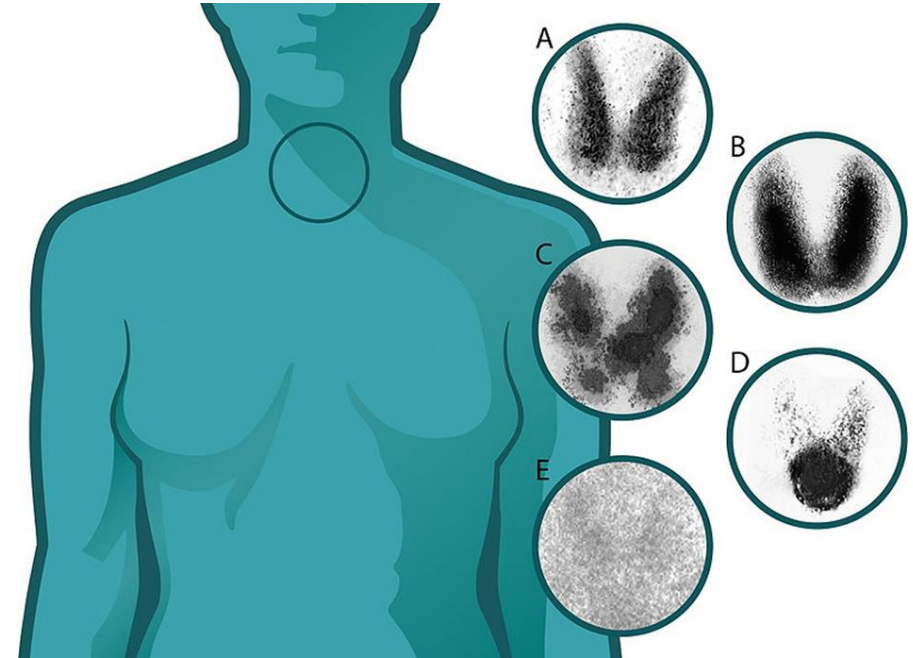
YEARS

Axolotl mexický – T3 efekty a regenerace



Vyšetření funkce štítné žlázy

- jodurie
- sérové hladiny
 - hormony
 - TSH, celk. T4/T3, fT4, fT3, rT3
 - protilátky
 - anti-thyroglobulin (anti-TG)
 - anti-thyroid peroxidase (anti-TPO)
 - kalkulované indexy
 - fT4/fT3, fT3/rT3
- ultrazvuk
- radionuklidový scan
 - jod (^{123}I) nebo pertechnetát (Tc-99)
 - detekce nodulů a zhodnocení funkce
- tenkojehlová biopsie žlázy



- scintigramy (marker ^{99}Tc)
 - A) normální žláza
 - B) Graves-Basedowova nemoc, difuzně zvýšené vychytávání jodu v obou lalocích
 - C) Plummer-Vinson sy (TMNG, toxic multinodular goitre)
 - D) adenom
 - E) thyroiditis



HOT

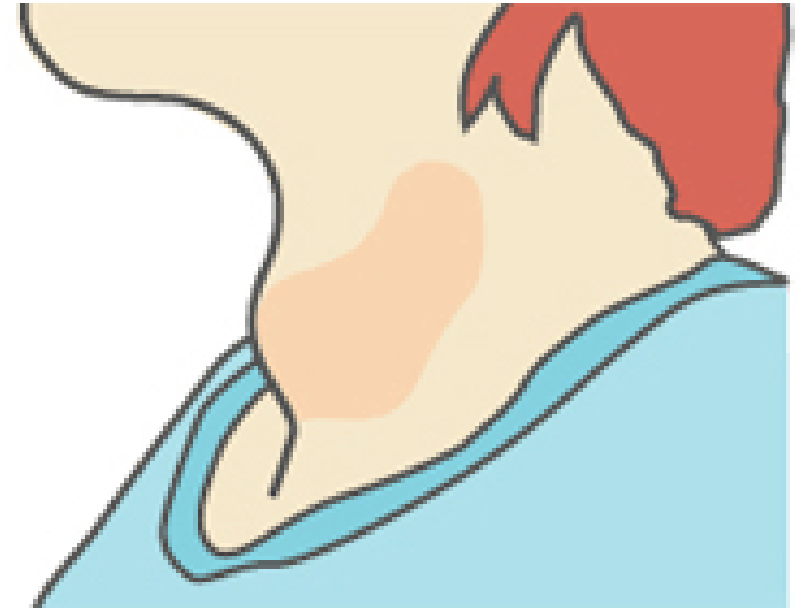


COLD

Onemocnění a poruchy štítné žlázy

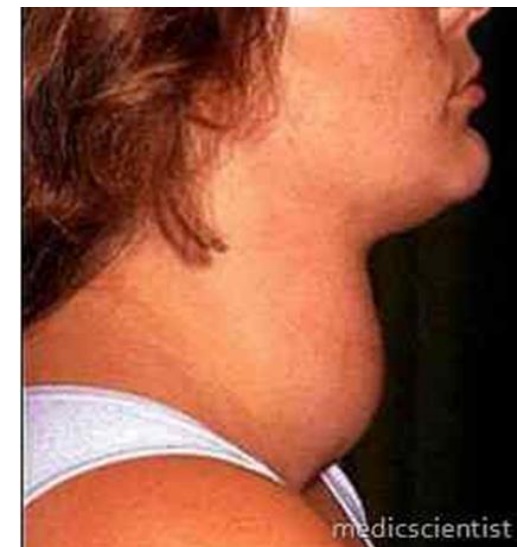
Endokrinopatie štítné žlázy

- poruchy štítné žlázy jsou vůbec nejčastějšími endokrinopatiemi !!!!
- funkční klasifikace
 - hyperthyroidismus
 - toxická difuzní struma (Graves-Basedovova nemoc)
 - autoimunní etiologie
 - toxická nodulární struma (Plummer-Vinsonova nemoc)
 - toxický adenom
 - thyroiditis
 - primární nebo metastatický folikulární karcinom
 - TSH-produkující tumor hypofýzy
 - hypothyroidismus
 - hypotalamický nebo hypofyzární insuficience
 - autoimunní thyroiditis (Hashimotova)
- morfologická klasifikace
 - struma
 - zvětšení št. žlázy, ale různě funkční!!



Struma

- abnormální zvětšení štítné žlázy, které může být spojeno s
 - normální produkcí hormonů = netoxická (euthyroidní)
 - příčiny
 - endemická
 - v důsledku deficitu jodu v dietě (vnitrozemní oblasti všech kontinentů)
 - sporadická
 - “strumigeny” v potravě (např. kapusta, soja, ořechy, špenát, ředkev)
 - forma zpravidla difuzní
 - hyperfunkcí = toxická (vede k hyperthyroidismu, thyreotoxikóze)
 - deficitem hormonů (hypothyroidismus)
 - struma tedy značí problém, ale neříká jaký



Endemická struma

- typická pro vnitrozemí, hornaté oblasti
 - postihuje ~13% populace
 - dalších ~30% v riziku manifestního deficitu
 - Himaláje (Pákistán, Indie, Nepál, Čína), Thajsko, Vietnam, Indonésie, N. Zéland, centr. Evropa (Alpy a ost. hory), Andy, centr. Afrika
- profylaxe!!!



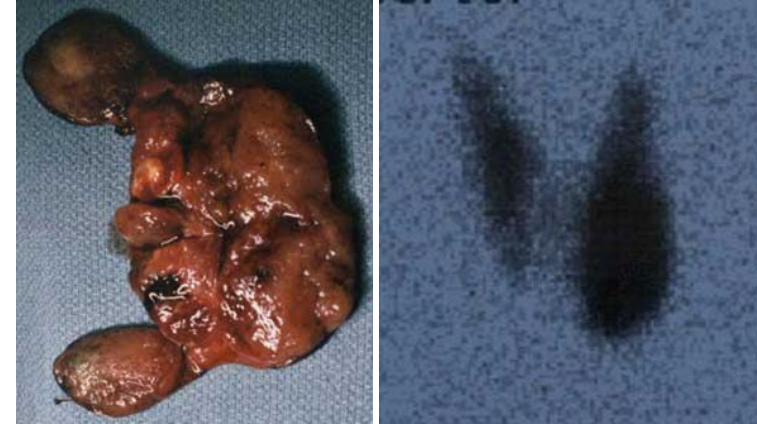
Kretenismus

- vzniká v důsledku vrozeného deficitu hormonů št. žlázy
 - (A) neurologická forma
 - mentální retardace, hluchota, spastická obrna
 - prenatální deficit T3 (kritický zejm. mezi 12. – 18. týdnem gestace)
 - (B) myxedematózní forma
 - těžká růstová retardace, malformace obličeje, myxedém, hypogonadismus, sterilita
 - postnatální deficit T3
 - často atrofie št. žlázy, proto se uvažuje o dalších etiol. faktorech jako jsou toxiny (kasava, technecium atd.)

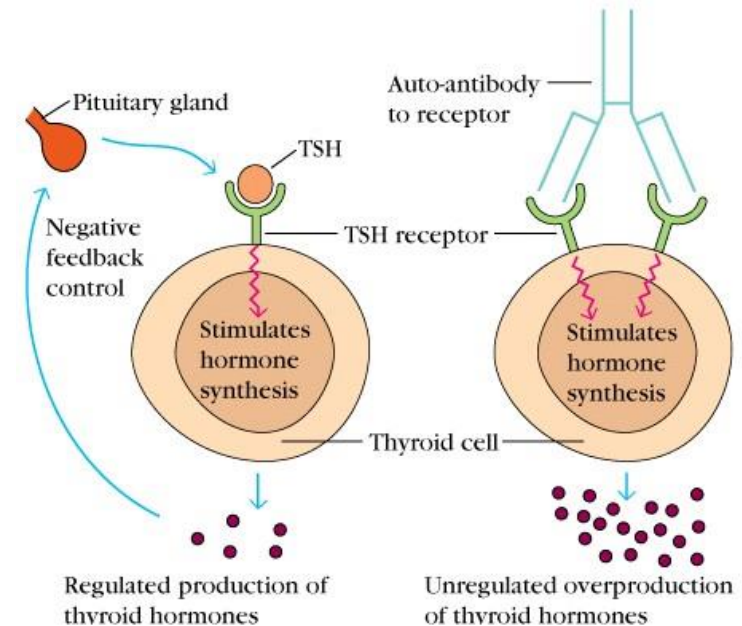


Toxická struma

- příčina hyperthyreózy (thyreotoxikózy)
 - nodulární (Plummer-Vinson)
 - autonomní funkce jednoho nebo více adenomů ve žláze
 - difuzní (Graves-Basedow)
 - stimulace anti-TSH protilátkami (typ V hypersenzitivita) [LATS = long-acting thyroid stimulators]
- převaha žen, střední věk

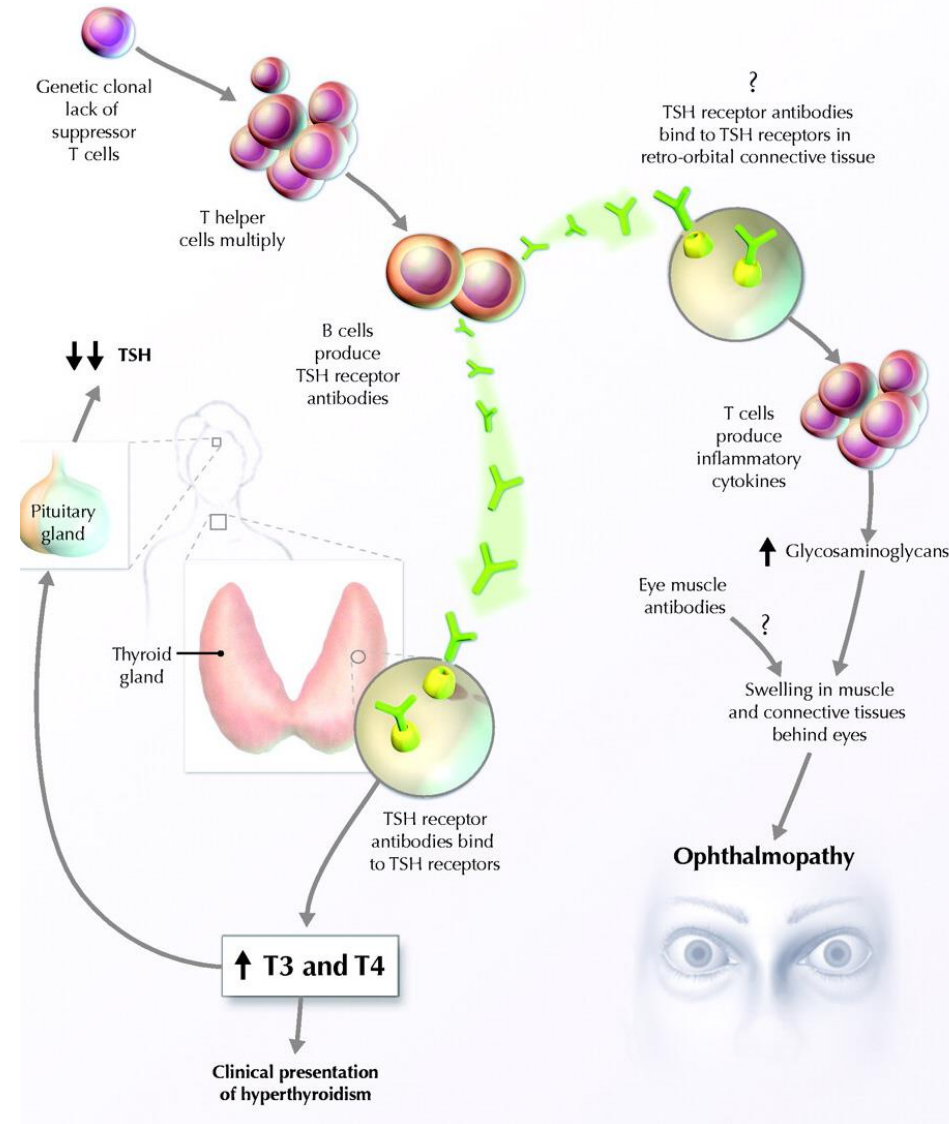


STIMULATING AUTO-ANTIBODIES (Graves' disease)

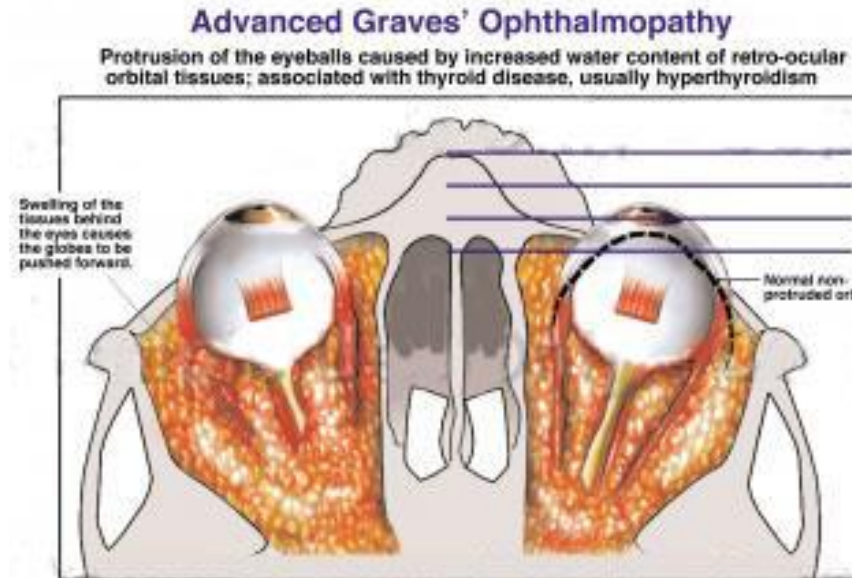
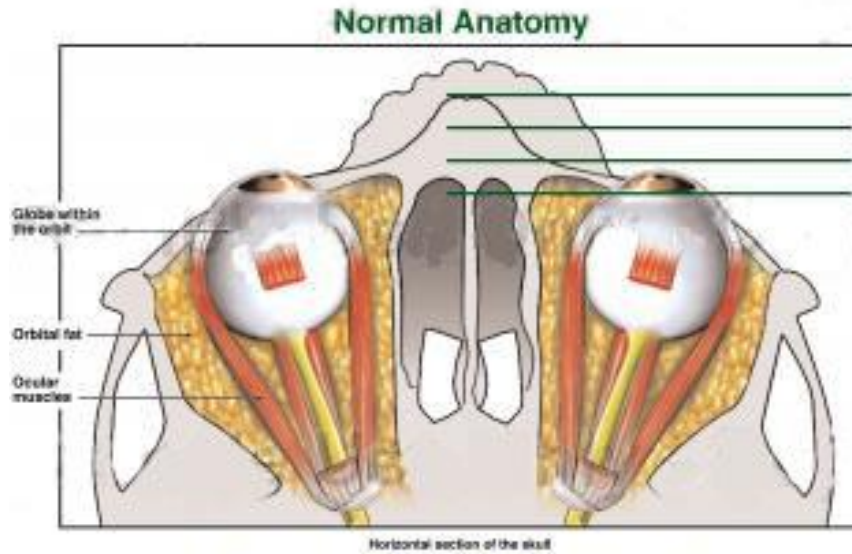


Graves-Basedowova nemoc

- hyperthyreoidismus
- infiltrativní opftalmopatie
 - ~1/2 případů, nezávislá na T hormonech
 - postihuje periorbitální tkáň, oční svaly a tuk
- infiltrativní dermopatie
 - ~1/5 of případů
 - pretibiální myxedém

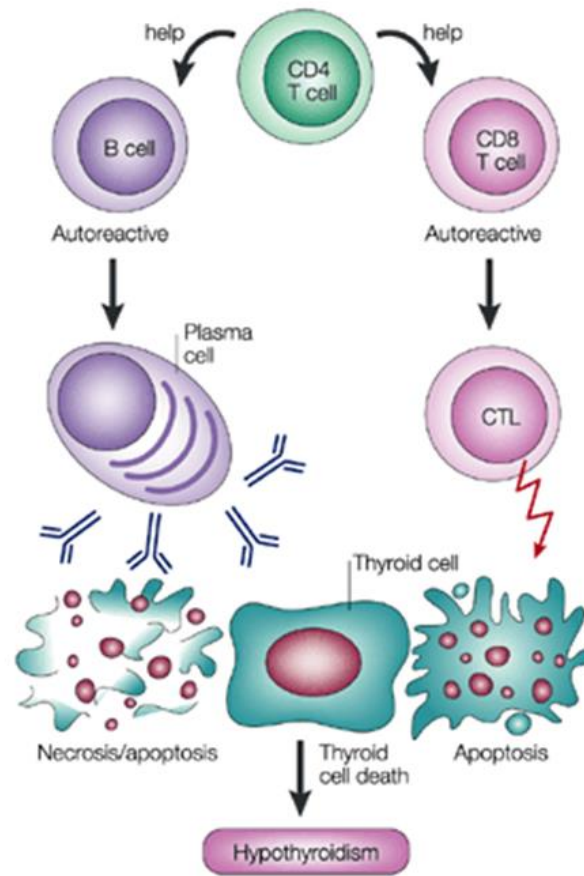
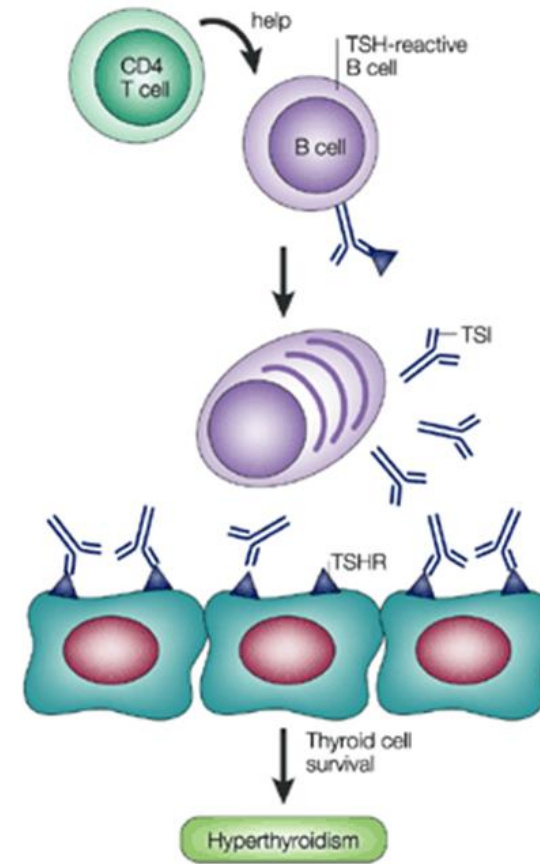


Oftalmopatie u G-B



Hypothyreoidismus

- nejčastější endokrinologická porucha
 - cca 2-5% populace, u žen středního věku až 20%
 - volá po populačním screeningu
- zpravidla důsledek (auto)imunní destrukce
 - de Quervainova thyroditis
 - navazuje na virovou infekci, recidivuje
 - Hashimotova thyroditis
 - primárně autoimunitní
 - porucha centrální autotolerance (genetická dispozice vázaná na HLA), spouštěcí faktory
- v akutní fázi často transitorní hyperthyreoidismus, poté pokles funkce

a Hashimoto's thyroiditis**b Graves' disease**

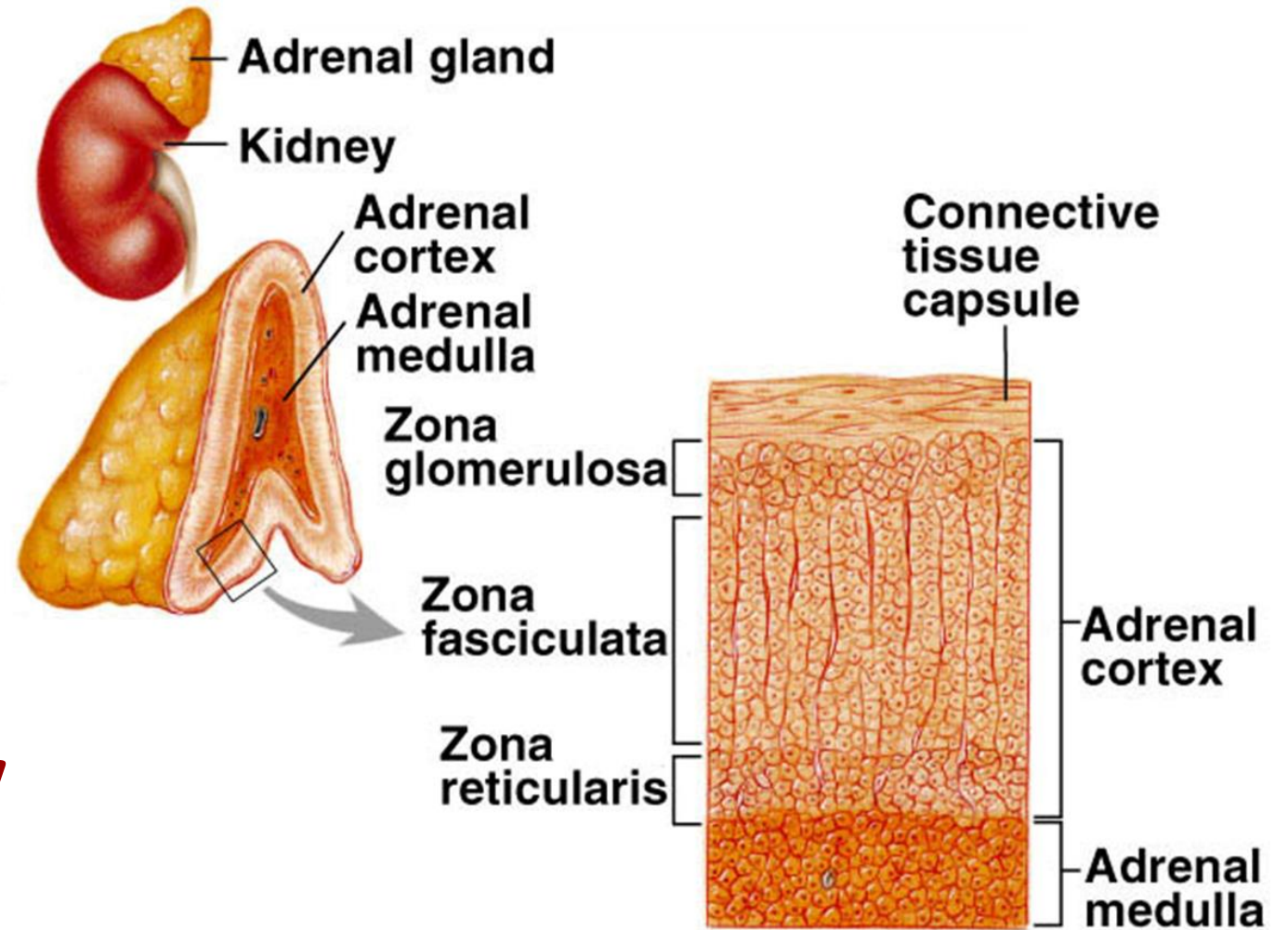
Nature Reviews | Immunology

A. During Hashimoto's thyroiditis, self-reactive CD4⁺ T lymphocytes recruit B cells and CD8⁺ T cells into the thyroid. Disease progression leads to the death of thyroid cells and hypothyroidism. Both autoantibodies and thyroid-specific cytotoxic T lymphocytes (CTLs) have been proposed to be responsible for autoimmune thyrocyte depletion.

B. In Graves' disease, activated CD4⁺ T cells induce B cells to secrete thyroid-stimulating immunoglobulins (TSI) against the thyroid-stimulating hormone receptor (TSHR), resulting in unrestrained thyroid hormone production and hyperthyroidism.

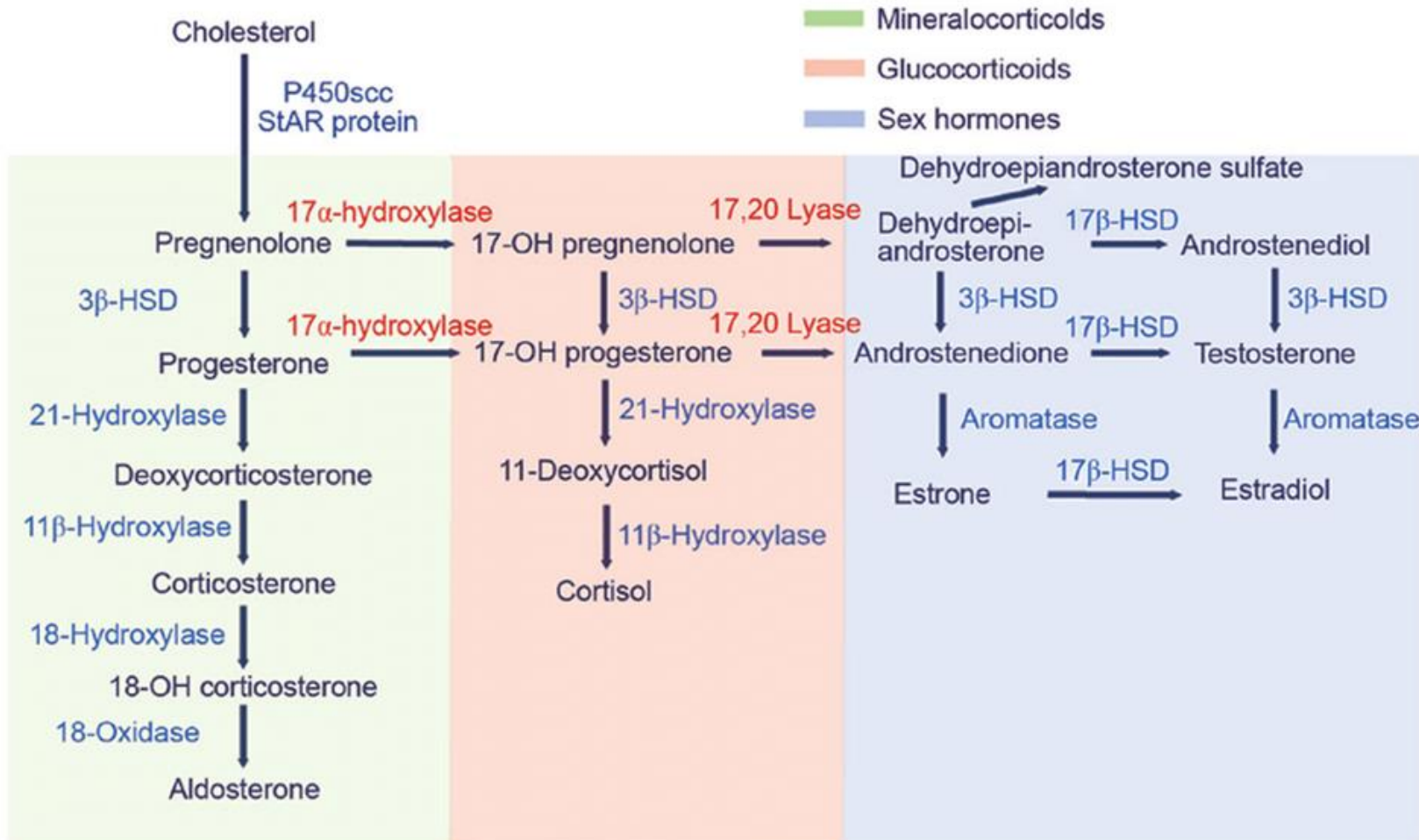


Nadledviny



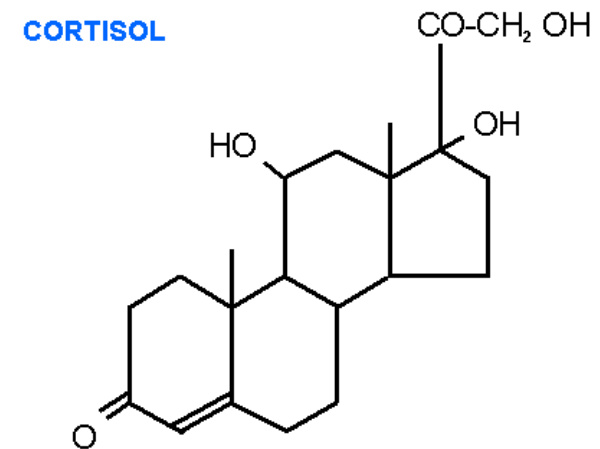
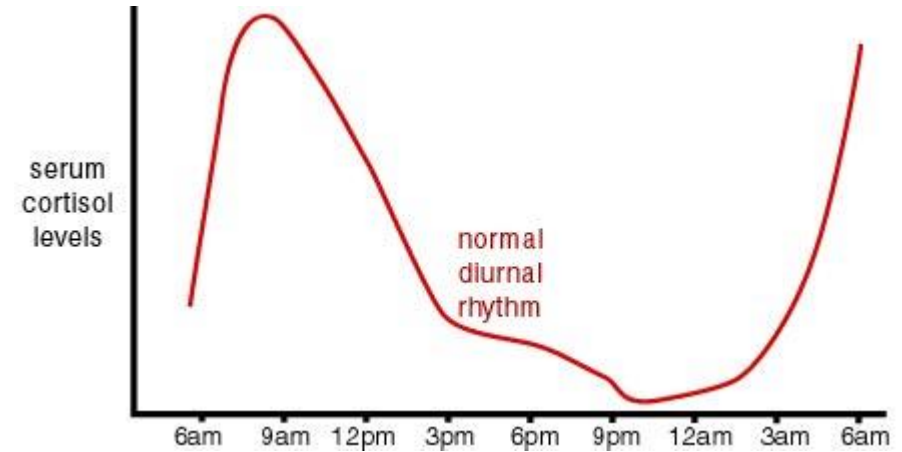
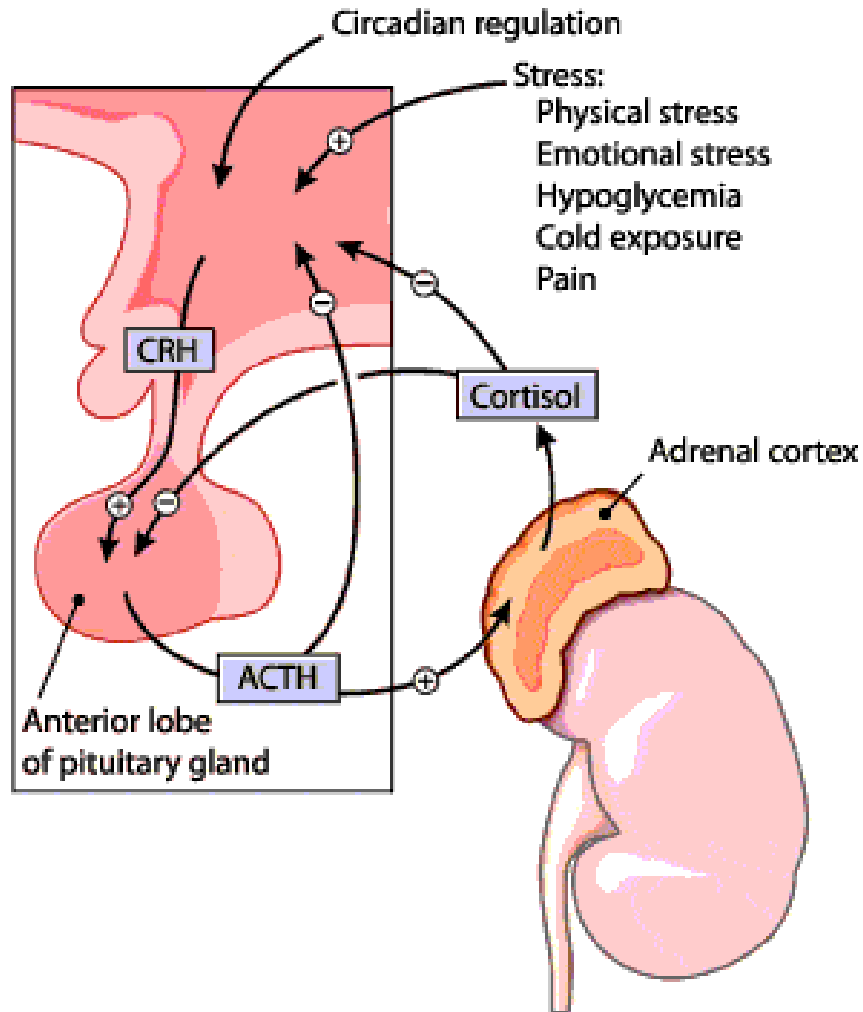
Biosyntéza adrenálních steroidů

Adrenal steroidogenesis pathway

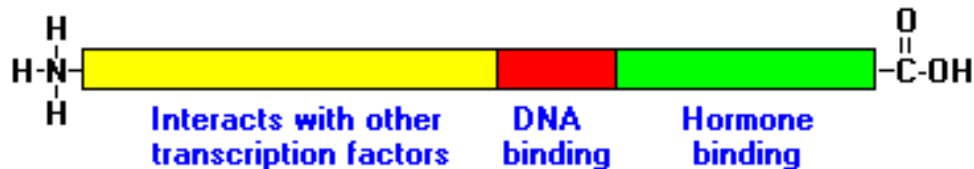
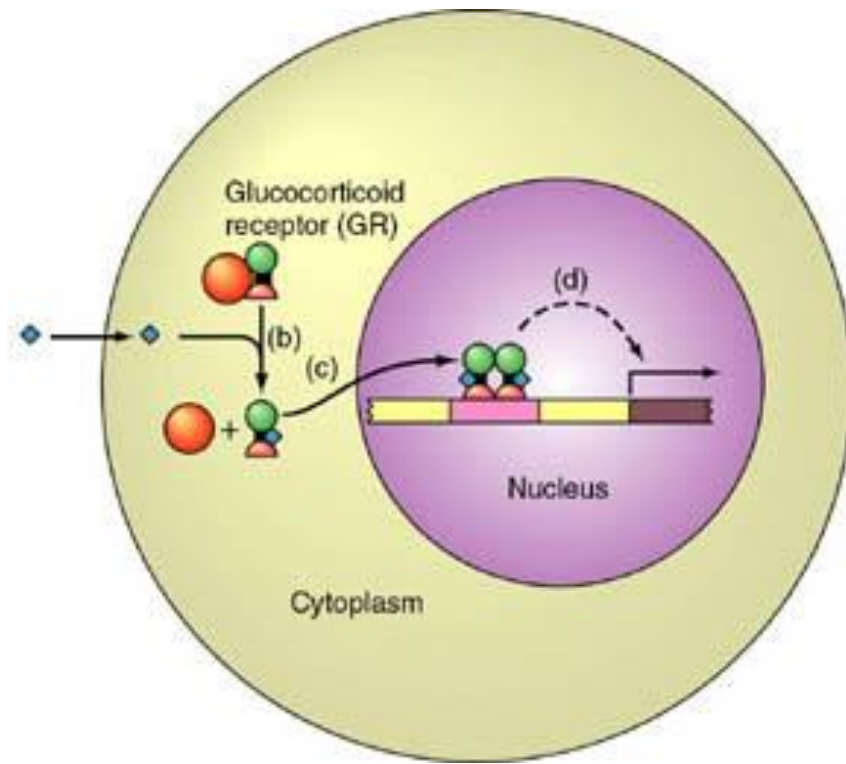


- fyziologická role hormonů kůry nadledvin
 - regulace bazálního metabolismu
 - kr. tlaku a dalších funkcí v kooperaci s katecholaminy
 - permissivní účinek
 - zákl. součást adaptace na stres (GC)
 - udržení objemu a rovnováhy Na⁺ a K⁺ (MC)
 - acidobazická rovnováha – exkrece H⁺ a NH₄⁺ (MC)

Kortizol - profil & regulace



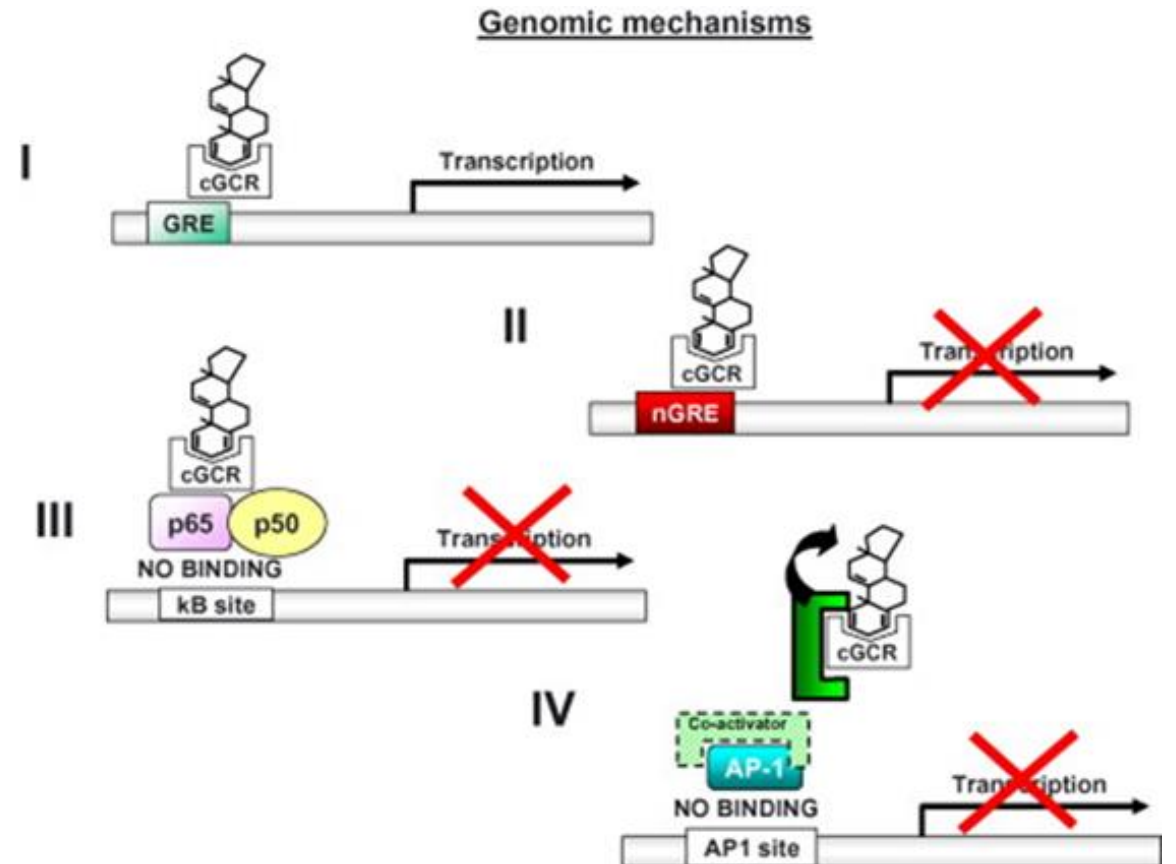
Steroidní receptor



- biologické efekty se do značné míry překrývají
 - efekt na gen. expresi prostřednictvím HRE
 - sekvenční homologie
 - afinita steroidních receptorů (pro GK, aldosteron, estradiol) není specifická!!
 - např. GK se pohotově váží MR v mozku, v ledvině ale omezeně (degradace)
- aktivace receptoru
 - konformační 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

Účinek GK – genomické efekty

- (1) většina metabolických účinků GK je realizována genomicky
 - aktivace receptoru
 - po vazbě GK v cytoplasmě nastává konformační změna a uvolnění z inhibičního komplexu s Hsp → translokace do jádra a homodimerisace
 - efekty:
 - (1) transaktivace = vazba na GRE
 - krátké specifické sekvence DNA promotery genů) → transkripce [I]
 - (2) transreprese = vazba na negativní GRE (nGRE) [II], interakce s jinými TF [III] nebo jejich koaktivátory [IV]
 - represe transkripce nebo blokáda působení TF (např. AP-1, NFκB, ...)
 - sled událostí po vazbě GK na receptory trvá **min. 20 – 30 min** – pozdní efekty ve srovnání s peptidovými hormony nebo non-genomickými účinky GK
- (2) ne-genomické efekty
 - nenspecifické interakce v rámci buněčné membrány
 - specifické interakce s cytosolovými GRs (cGRs)
 - nebo membránovými GRs (mGRs)



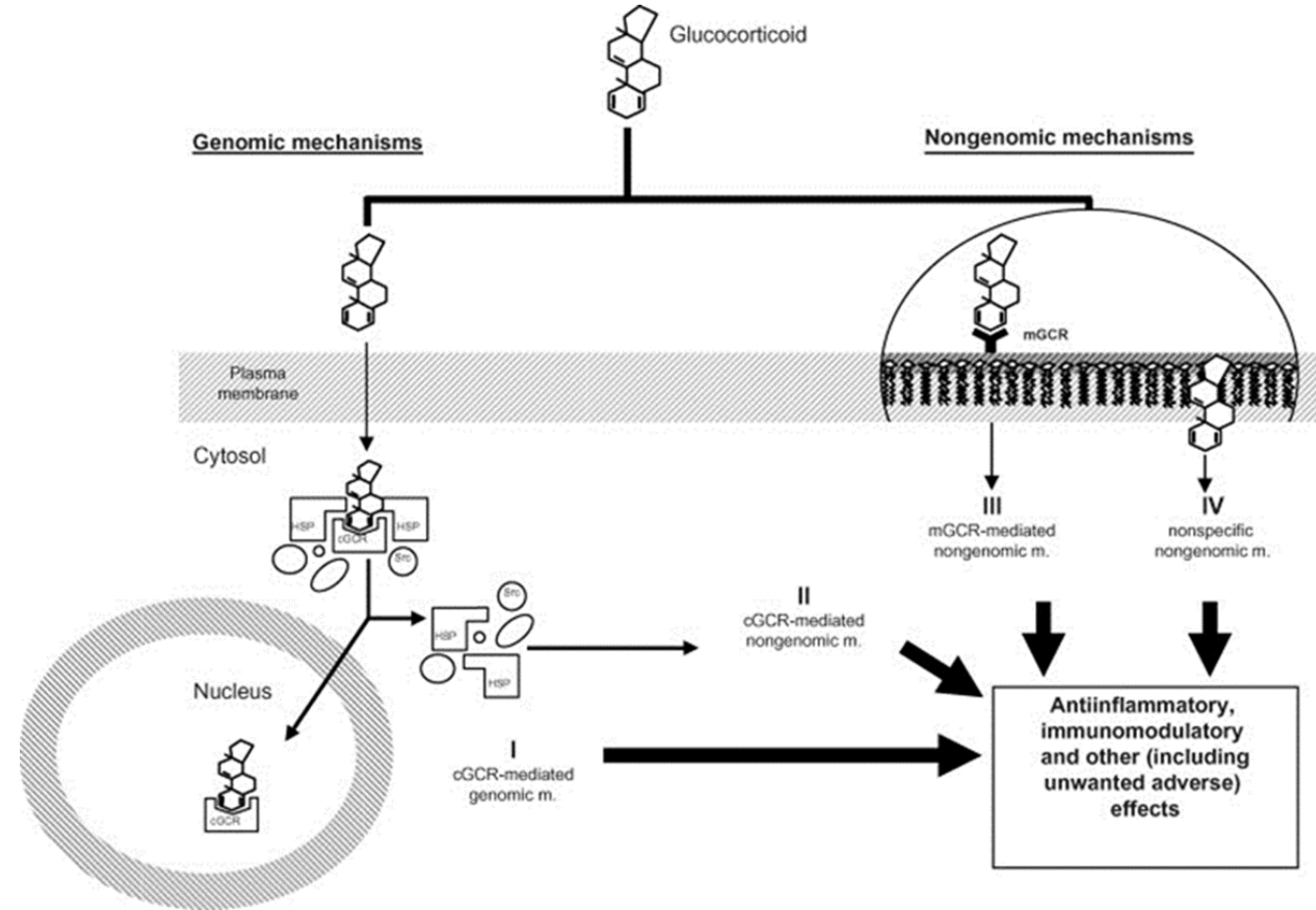
Metabolické aj. efekty GK – zvýšený obrat volných a skladovaných substrátů

Tkáň/orgán	Fyziologické efekty	Důsledky nadprodukce
Játra	↑ Jaterní glukoneogeneze (↑ Glc) (stimulace klíč. enzymů – pyruvátkarboxyláza, PEPCK, G6Páza)	porucha glukózové tolerance/diabetes mellitus
	jaterní lipogeneze (↑ MK a VLDL) (stimulace klíč. enzymů acetyl-CoA-karboxyláza a syntetáza MK)	steatóza/steatohepatitida
Tuková tkáň	↑ lipolýza v subkutánní tuk. tkáni (↑ VMK) (aktivace HSL a inhibice LPL)	insulinová rezistence ve svalu (kompetice VMK s Glc o oxidaci)
	↓ vychytávání Glc (down-regulace IRS, inhibice PI3K, Glut4 translokce aj.)	insulinová rezistence v důsledku interference s post-receptorovou signalizací v insulinu
	↑ diferenciace adipocytů viscerální tuk. tkáně (exprese GR a 11βHSD1 je rozdílná v podkožní a viscerální tuk. tkáni)	trunkální (abdominální) obezita, metabolický syndrom
Kosterní sval	↓ vychytávání Glc (down-regulace IRS, inhibice PI3K, Glut4 translokce aj.)	insulinová rezistence v důsledku interference s post-receptorovou signalizací v insulinu
	↑ proteolýza, ↓ proteosyntéza (↑ AK) (protisměrný efekt k IGF, aktivace ubiquitin/proteasom degradace, ↑ myostatin a glutamin syntetáza)	svalová atrofie, slabost, steroidní myopatie (totéž kost – osteoporóza)
Pankreas (β bb.)	↓ sekrece insulinu (suprese GLUT2 a K ⁺ kanálů, apoptóza)	porucha glukózové tolerance/diabetes mellitus

- gastrointestinální trakt
 - ↓ vstřebávání kalcia, ↓ tvorba žaludečního hlenu (↓ prostaglandiny)
 - **osteoporóza, žaludeční vřed**
- imunitní systém (protizánětlivé účinky)
 - ↓ cytokiny a lymfokiny, prostaglandiny, histamin; ↓ počtu lymfocytů
 - **imunosuprese**
 - ↑ granulocytů
- 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 GIT enzymů
 - **nezralost plic novorozenců**

Mechanismus působení GK na imunitní systém

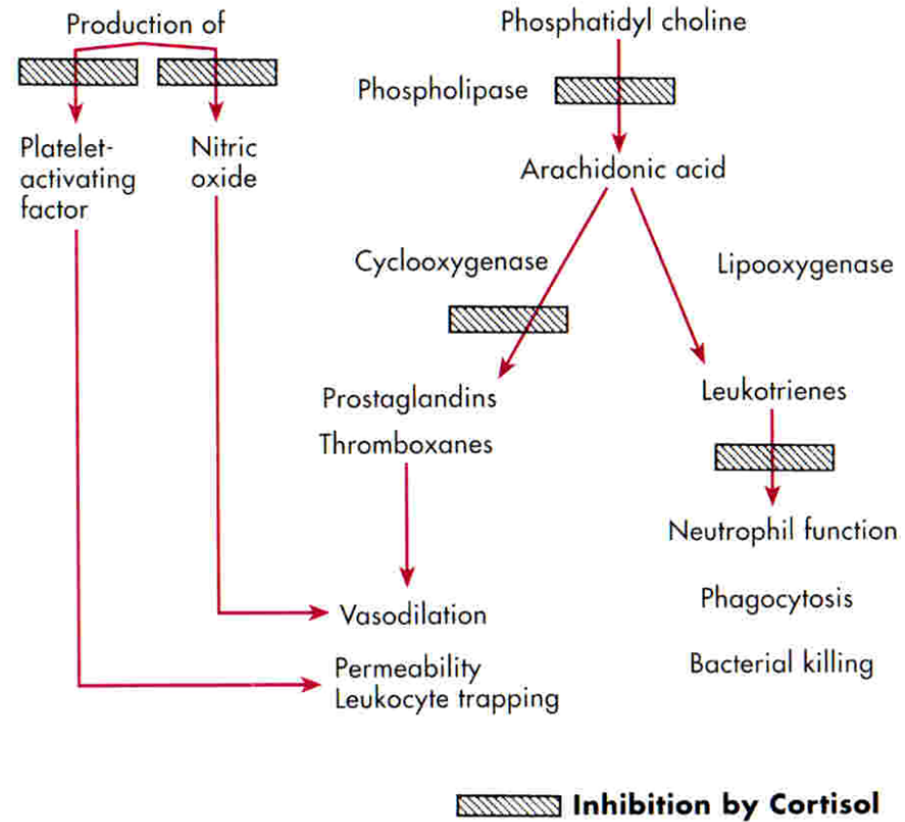
- **(A) genomické efekty [I]**
 - transaktivace a transreprese celé řady proteinů zúčastněných v imunitních reakcích
- **(B) ne-genomické efekty** – celá řada efektů je tak rychlých, že se nedá vysvětlit genomickými efekty
 - sekvestrace proteinů cGR [II]
 - např. kináz (MAPK) → blokáda jejich působení
 - mGR [III] - multi-proteinové komplexy s jinými membránovými receptory → blokáda působení
 - např. růstové faktory
 - alternativně indukce apoptózy
 - přímá interakce GK s buněčnými membránami [IV] → interkalace do membrány → stabilizace
 - inhibice Na/Ca výměníku
 - “proton leak” v mitochondriích → pokles ATP
 - ↓ATP-dependentních procesů v imunitním systému (cytokineze, migrace, fagocytóza, prezentace antigenu, syntéza protilátek, cytotoxicita, ...)



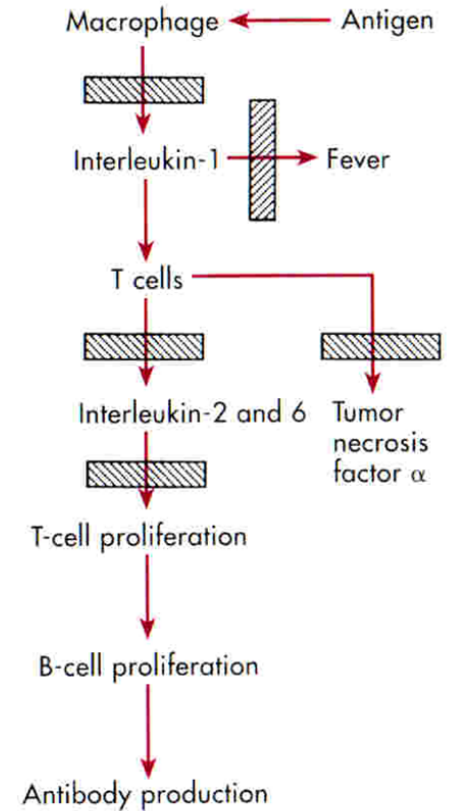
Shrnutí GK a imunitní systém

Efekt GK na buňky imunitního systému	
Monocyty / makrofágy	↓ počet cirkulujících bb. (↓ myelopoéza, ↓ uvolňování) ↓ exprese MHC-II molekul a Fc receptorů ↓ syntéza pro-zánětlivých cytokinů (např. IL-1, -2, -6, TNFα) a prostaglandinů
T lymfocyty	↓ počet cirkulujících bb. (apoptóza, redistribuce) ↓ produkce a účinek IL-2
Granulocyty	↑ počet cirkulujících neutrofilů ↓ počet cirkulujících bazofilů a eosinofilů
Endotelové bb.	↓ cévní permeabilita ↓ exprese of adhesivních molekul ↓ produkce IL-1 a prostaglandinů
Fibroblasty	↓ proliferace ↓ produkce fibronektinu a prostaglandinů

Inflammatory response



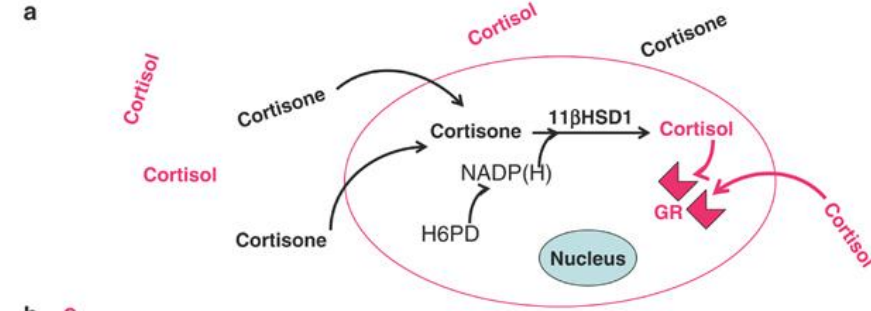
Immune response



Periferní modulace dodávky GK – prostřednictvím enzymů katalyzujících konverzi aktivní a neaktivní formy GK

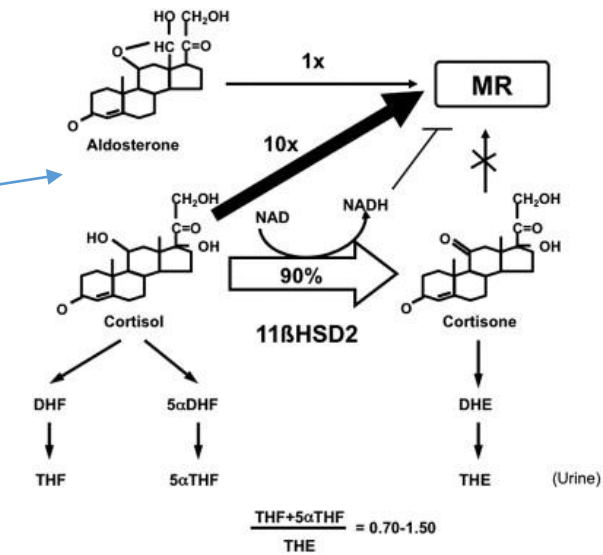
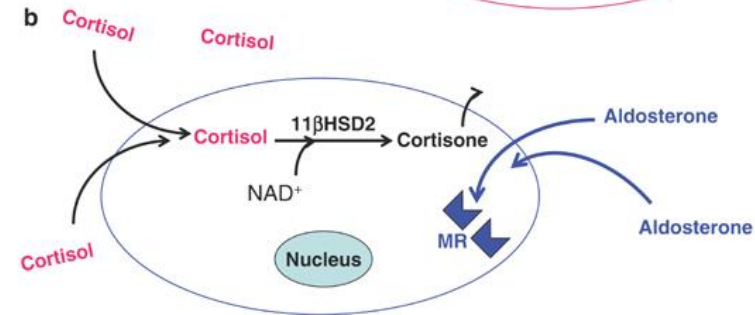
• (a) 11β hydroxysteroid dehydrogenáza typu 1 (11βHSD1)

- působí jako reduktáza, regeneruje kortisol z kortisonu → ↑ intracelulární koncentraci kortisolu
 - zejm. v játrech a tukové tkáni
 - exprese 11βHSD1 je vyšší v ve viscerálním než podkožním tuku → viscerální tuk je tedy flexibilnějším poolem energie, ale zase je citlivěji suprimovatelná (což hraje roli v rozvoji abdominální obezity u Cushingova syndromu)
- ko-lokalizována s GR (v játrech a tuk. tkáni) a tak lokálně amplifikuje efekt kortizolu
 - 11βHSD1 overexprese u myši vede k obezitě, zatímco 11βHSD1 knock-out myši jsou rezistentní k obezitě i při přejídání
 - tkáňově-specifické inhibitory 11βHSD1 by mohly být terapeuticky využitelné u metabolického syndromu a obesity
- patologie spojené s 11βHSD1
 - Cushingův syndrom – vyšší exprese 11βHSD1 ve visc. tuku, ale zároveň vyšší suprese GK vede k převaze lipolýzy v podkožním tuku a jeho kumulaci ve viscerálním
 - kongenitální deficit 11βHSD1 (apparent cortison reductase deficiency) → kompenzatorní aktivace HPA osy → nadbytek adrenálních androgenů → oligomenorhea, hirsutismus u žen
 - overexprese 11βHSD1 v subkutánním tuku (kongenitální nebo získaná) vede k lipodystrofii
 - deficit 11βHSD1 hraje roli v patogenezi syndromu polycystických ovarií (PCOS) → kompenzatorní aktivace HPA osy → hyperandrogenismus → oligomenorhea, hirsutismue, cystická ovaria
- regulace: hladovění, kortisol, další hormony



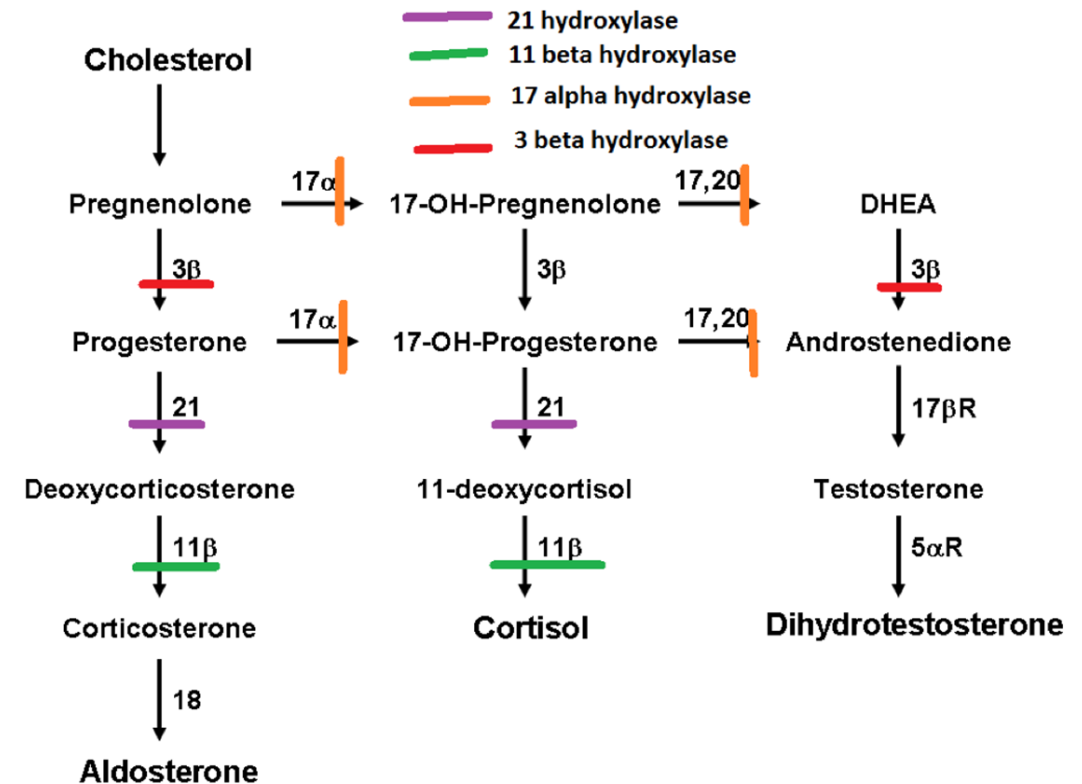
• (b) 11β hydroxysteroid dehydrogenáza typu 2 (11βHSD2)

- působí jako dehydrogenáza, degraduje kortisol na kortisonu → ↓ intracel. koncentraci kortisolu
 - zejm. v ledvině = degradaci kortisolu umožňuje tkáňově specificky preferenční působení aldosteronu na MR i přesto, že konc. plazm. kortisolu >>> aldosteronu
- patologie spojené s 11βHSD2
 - kongenitální deficit 11βHSD2 (apparent mineralocorticoid excess) → monogenní forma hypertenze
 - 11βHSD1 je exprimována v placentě (udržuje nižší hladiny kortizolu ve fetální cirkulaci) – deficit napomáhá některým těhotenským komplikacím (preeclampsie, IUGR, ...) a možná hraje roli při tzv. “fetálním či metabolickém programování”



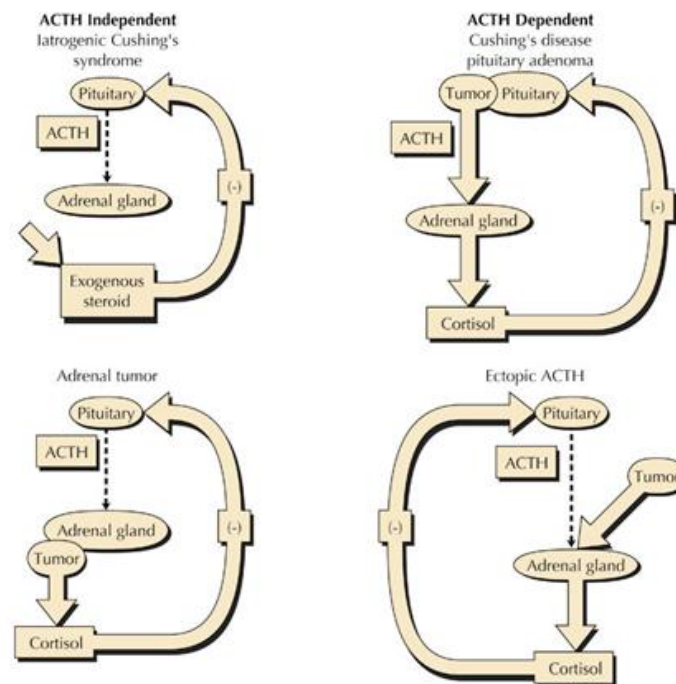
Poruchy funkce kůry nadledvin

- hyperfunkce (hyperkortikalismus)
 - obvykle selektivní
 - primární vs. sekundární
 - Cushingův syndrom
 - hyperaldosteronismus (Connův syndrom)
 - adrenální hyperandrogenismus
 - DHEA produkující adrenální adenom
- hypofunkce (hypokortikalismus)
 - obvykle generalisovaný
 - perif. insuficience (Addisonův syndrom)
 - porucha produkce ACTH
 - hypopituitarismus
 - rezistence
- disociace adrenálních funkcí v důsledku enzymového defektu syntézy kortizolu
 - abnormality syntézy steroidů
 - pokud závažné pak CAH (congenital adrenal hyperlasia)

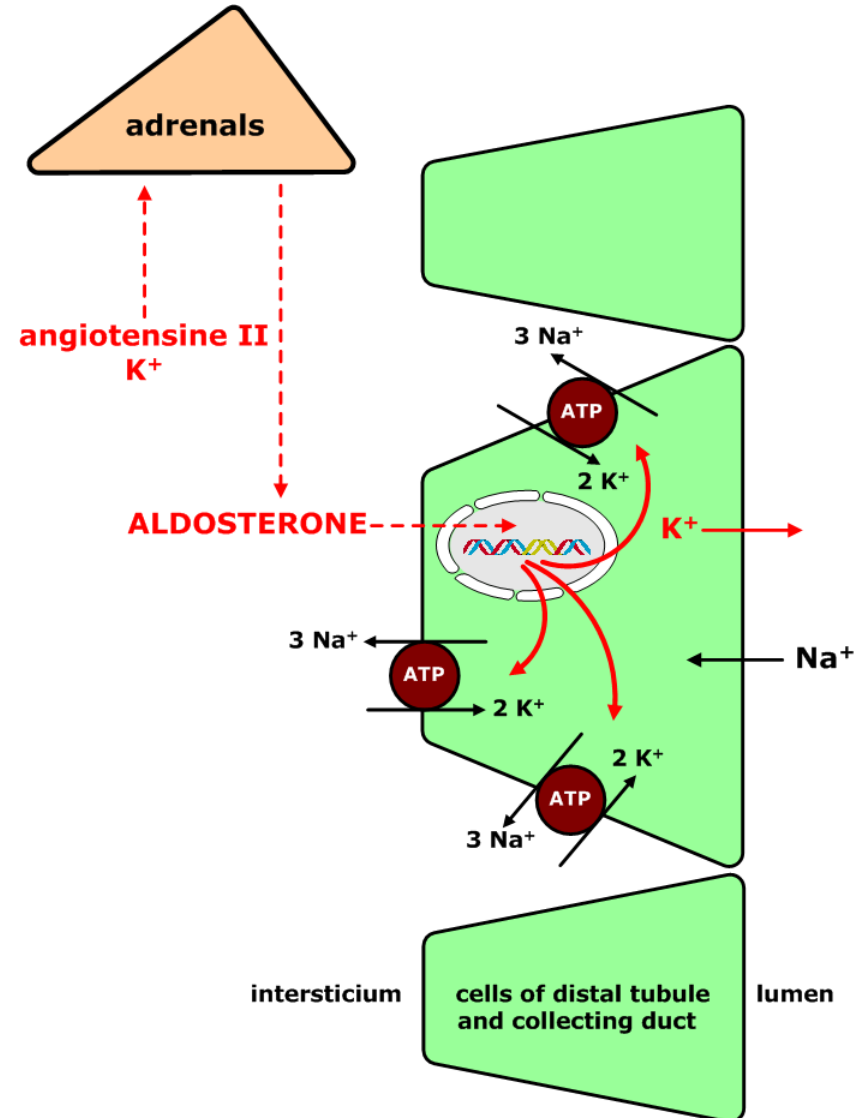
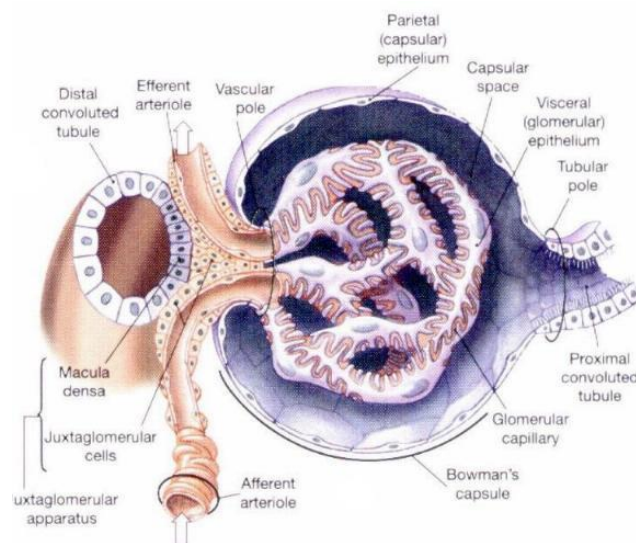
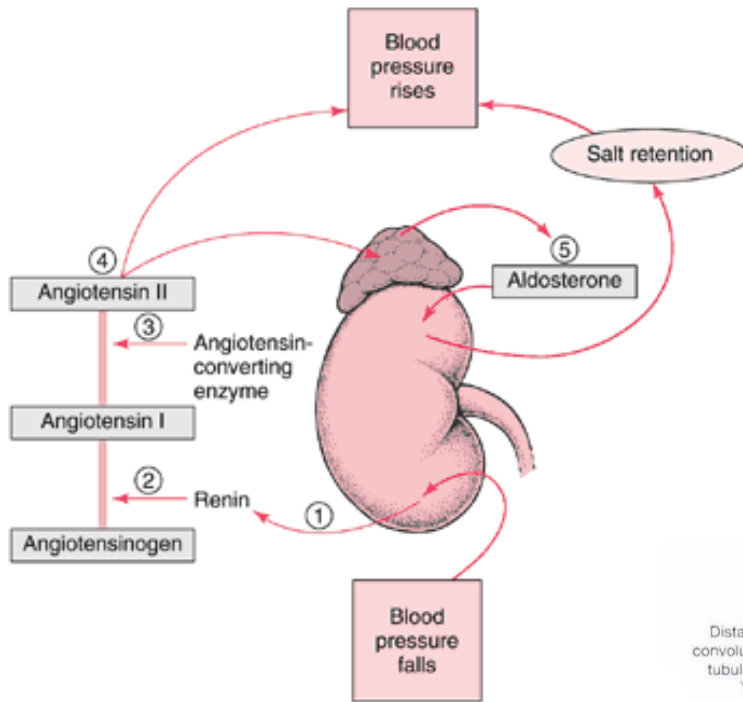


GC exces - Cushingův syndrom - etiologie

- primární
 - GC produkující tumor kůry nadledvin (adenom nebo karcinom)
 - GC produkce ektopicky (embryonálně společné, nejč. ovarium nebo varle)
- sekundární
 - ACTH-produkující hypofyzární tumor (= Cushingova nemoc)
 - CRH-produkující tumoru hypotalamu
 - ektopická produkce ACTH (typicky v mediastinu, nejč. malobuněčný karcinom plic)
 - nízký CBG
- iatrogenní



Mineralokortikoidy – efekty a regulace



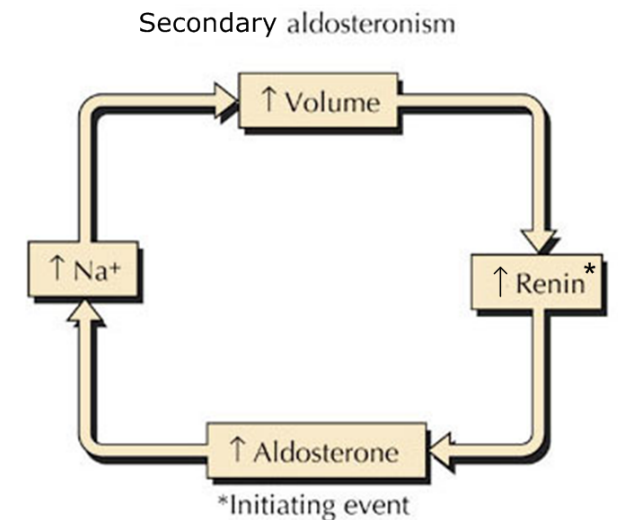
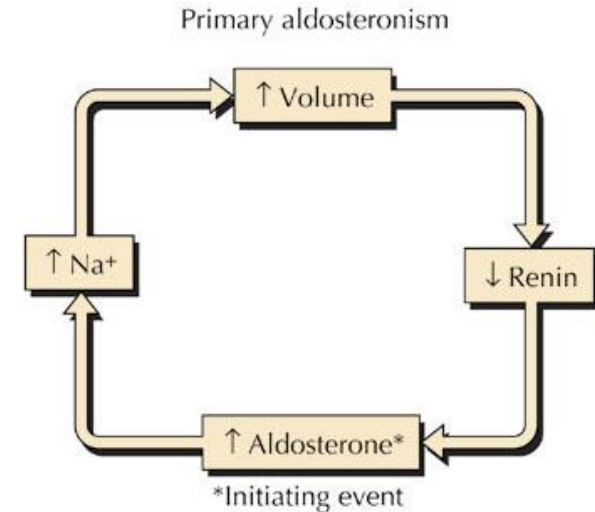
Hyperaldosteronismus

- 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

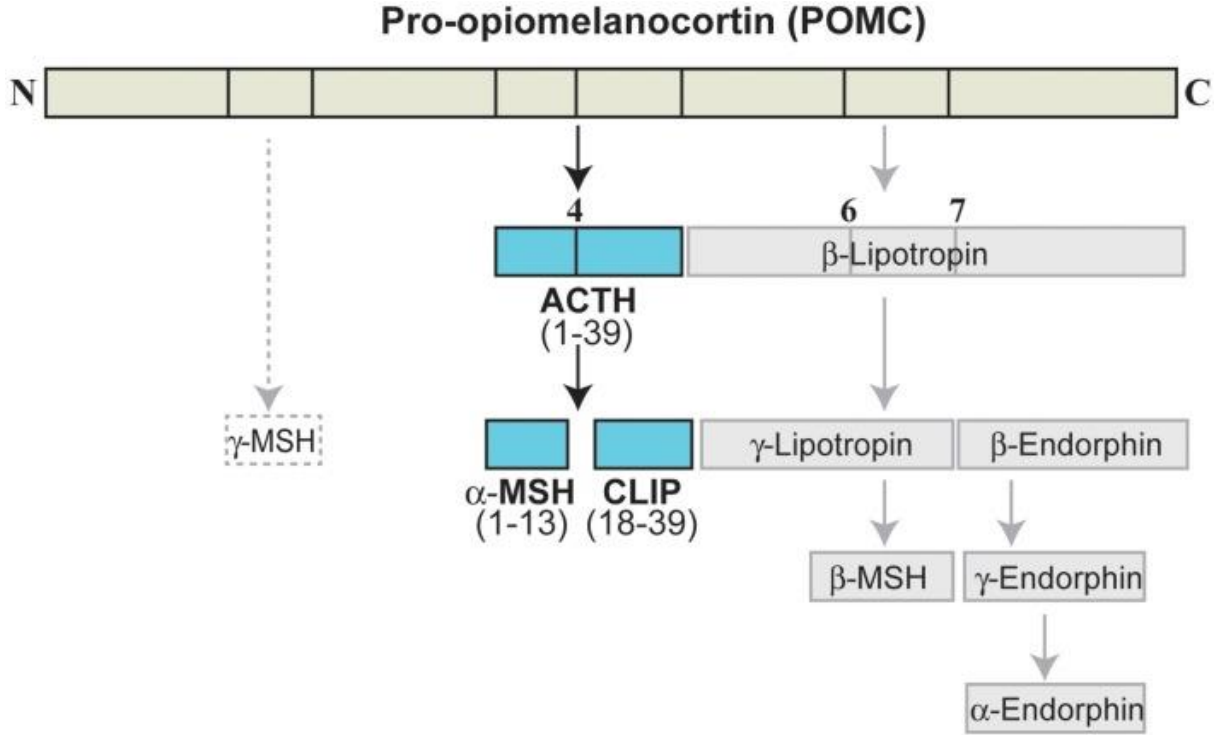
- retence Na^+ (hypernatremie)
 - hypertenze
- ztráty K^+ (hypokalemie)
 - únava, malátnost
- metab. alkalóza



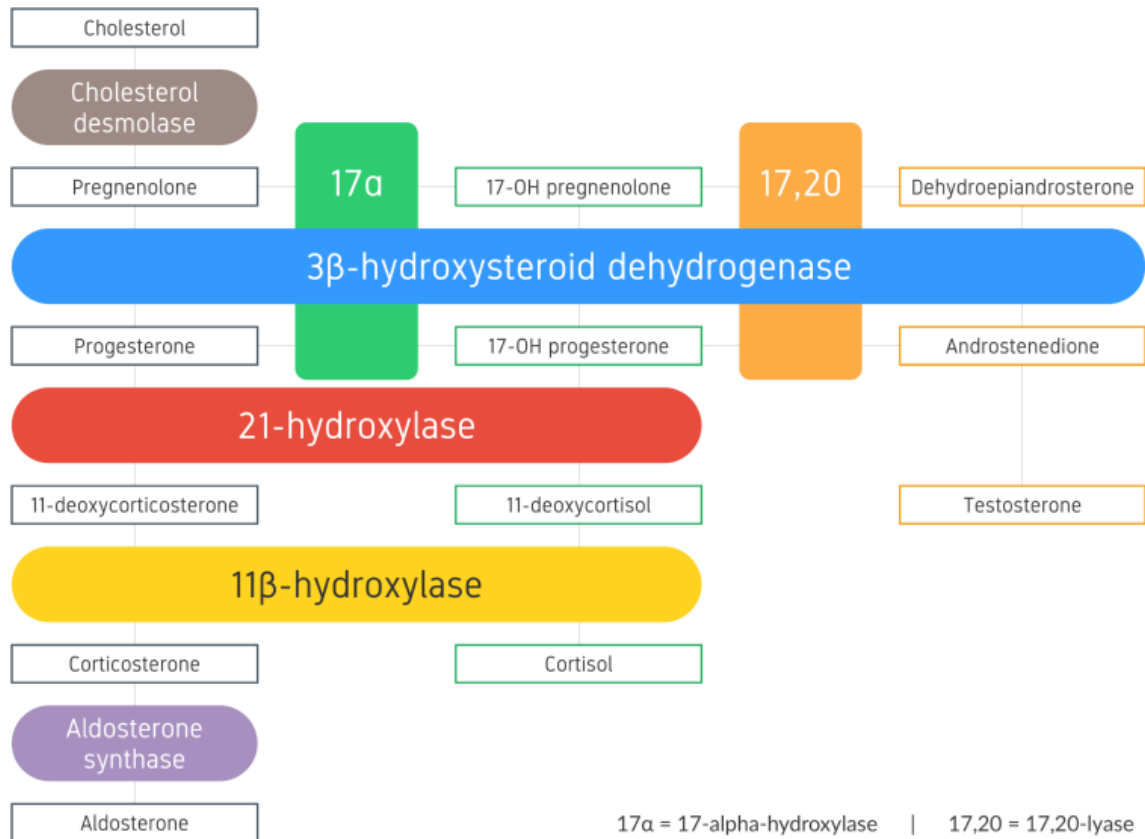
Nedostatečná funkce kůry nadledvin- etiologie

- destruktivní proces zpravidla v celém rozsahu kortexu = tj. snížená produkce kortisolu, aldosteronu a adrenálních androgenů
 - při postupné destrukci kůry nadledvin zpočátku snížená tolerance stresu
 - adrenální insuficience se manifestuje až v okamžiku zničeno ~90% žlázy
- (1) primární generalizovaná (= **Addisonova nemoc**)
 - chronická nebo akutní manifestace (= Addisonská krize) - těžký život ohrožující stav
 - kompenzatorně ↑ ACTH
 - příčiny
 - autoimunní destrukce
 - TBC
 - ischemie při hypotenzi/šoku
 - masivní hemoragická nekróza při meningokokové sepsi (Waterhouse-Friderichsen)
 - vzácné: vrozený defekt, hemochromatóza, adrenalectomie, X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD), amyloidóza, trombóza, ...
- (2) primární disociace adrenální funkce
 - see further
- (3) sekundární v důsledku nízké sekrece ACTH
 - hypopituitarismus
 - Sheehanův syndrom
 - v důsledku závažné postpartální hemoragie nebo jiné ischemie hypofýzy (např. šok)
- symptomy
 - slabost (↑K)
 - anorexie, hypotenze (↓Na)
 - nausea, průjem nebo konstipace (↑Ca)
 - zvracení
 - hypoglykemie
 - bolest břicha (lymfocytóza)
 - ztráta váhy
 - hyperpigmentace
 - u primárních (POMC → MSH → melanocyty)

Addisonova nemoc

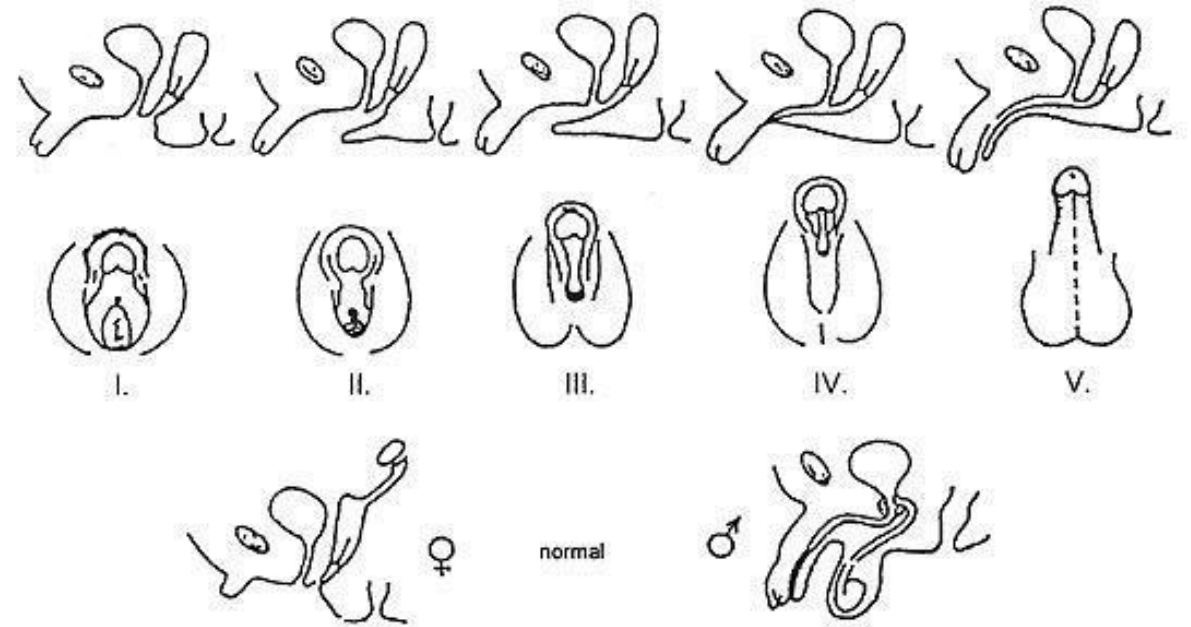
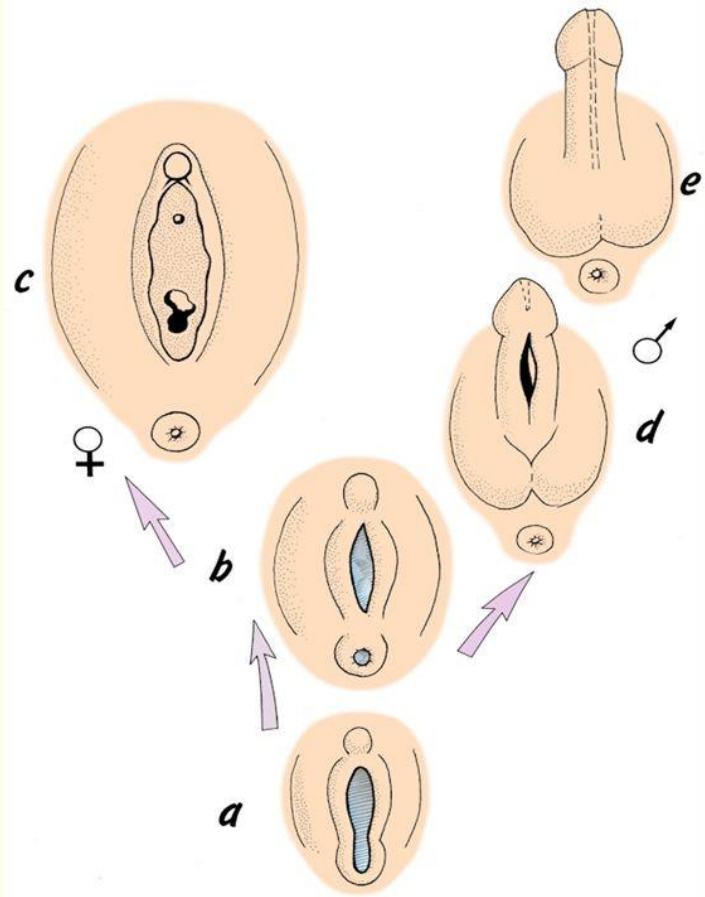


Congenital adrenal hyperplasia (CAH)



- synonymum adrenogenitální syndrom
- vrozený (AR) defekt enzymů metabolismu glukokortikoidů s kompenzatorním \uparrow ACTH způsobujícím hyperplasií kůry
 - v 95% případů **deficit 21-hydroxylázy**
 - v 5% deficit 11-hydroxylázy a dalších enzymů
 - 11-Beta hydroxylase deficiency
 - 17 α -hydroxylase deficiency
 - 3-Beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency
 - congenital lipoid adrenal hyperplasia
 - p450 oxidoreductase deficiency
- frekvence 1/8000 – 10000 novorozenců
- klinicky důsledky kolísají od mírných po velmi závažné v závislosti na míře enzymového deficitu
 - typicky abnormality vývoje a růstu f primary and secondary sex differentiation
- for 21-hydroxylase deficiency:
 - kompenzatorní zvýšení ACTH vede k hyperplazii kůry a stimuluje produkci androgenů (DHEA a androstendionu), které jsou v periférii konvertovány na testosteron
 - malformace zevního genitálu a virilizace u dívek (vnitřní genitál při norm. karyotypu 46XX beze změn)
 - nadměrná maskulinizace a infertilita u chlapců
 - u obou pohlaví rychlejší ale ve výsledku menší vzrůst
 - při těžších formách hrozí elektrolytová dysbalance a adrenální (Addisonská) krize

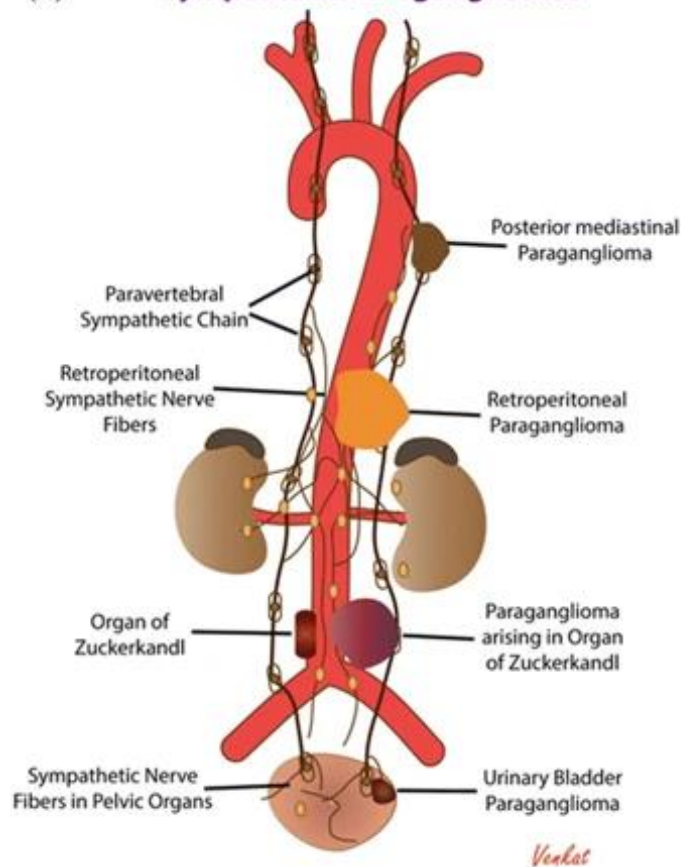
Embryologie - organogeneze zevního genitálu



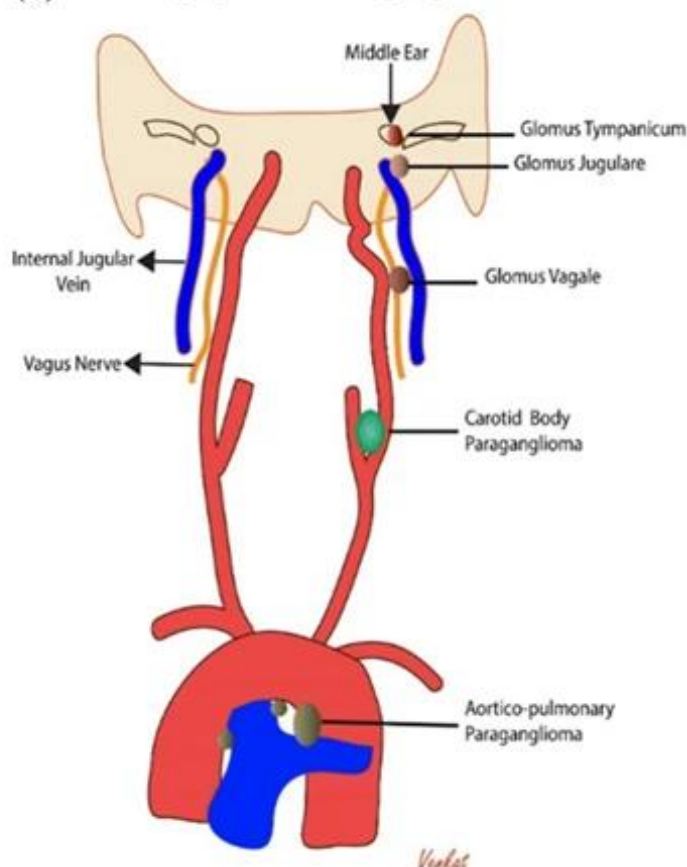
- *Praderova klasifikace intersexuálních malformací pro pseudohermafroditismus femininus*

Dřeň nadledvin a její poruchy

(a) Sympathetic Paragangliomas



(b) Parasympathetic Paragangliomas



- produkce katecholaminů
 - adrenalin (90%)
 - noradrenalin (10%)
 - dopamin
- hyperfunkce – v důsledku hormon produkujícího nádoru (feochromocytom)
 - projevy:
 - hypertenze (často záchvatovitá)
 - tachykardie (typicky záchvatovitá)
 - bolesti hlavy
 - hyperglykemie
 - flush
- feochromocytom je typem nádorů vycházejících z nervové tkáně sympatických a parasympatických ganglií
- mimo dřeň jsou nazývány jako paragangliomy
 - často blízko kr. cév
- mohou být benigní či maligní

