

# **Kůra nadledvin**

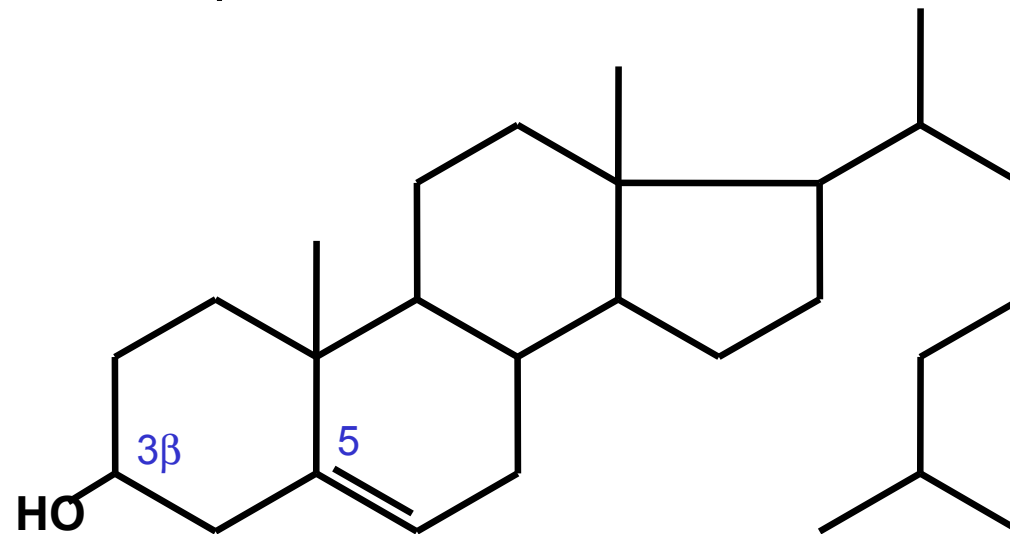
Biochemický ústav LF MU

2008 (J.S.)

**Výchozí látkou pro syntézu všech významných steroidů v živočišných buňkách je cholesterol.**

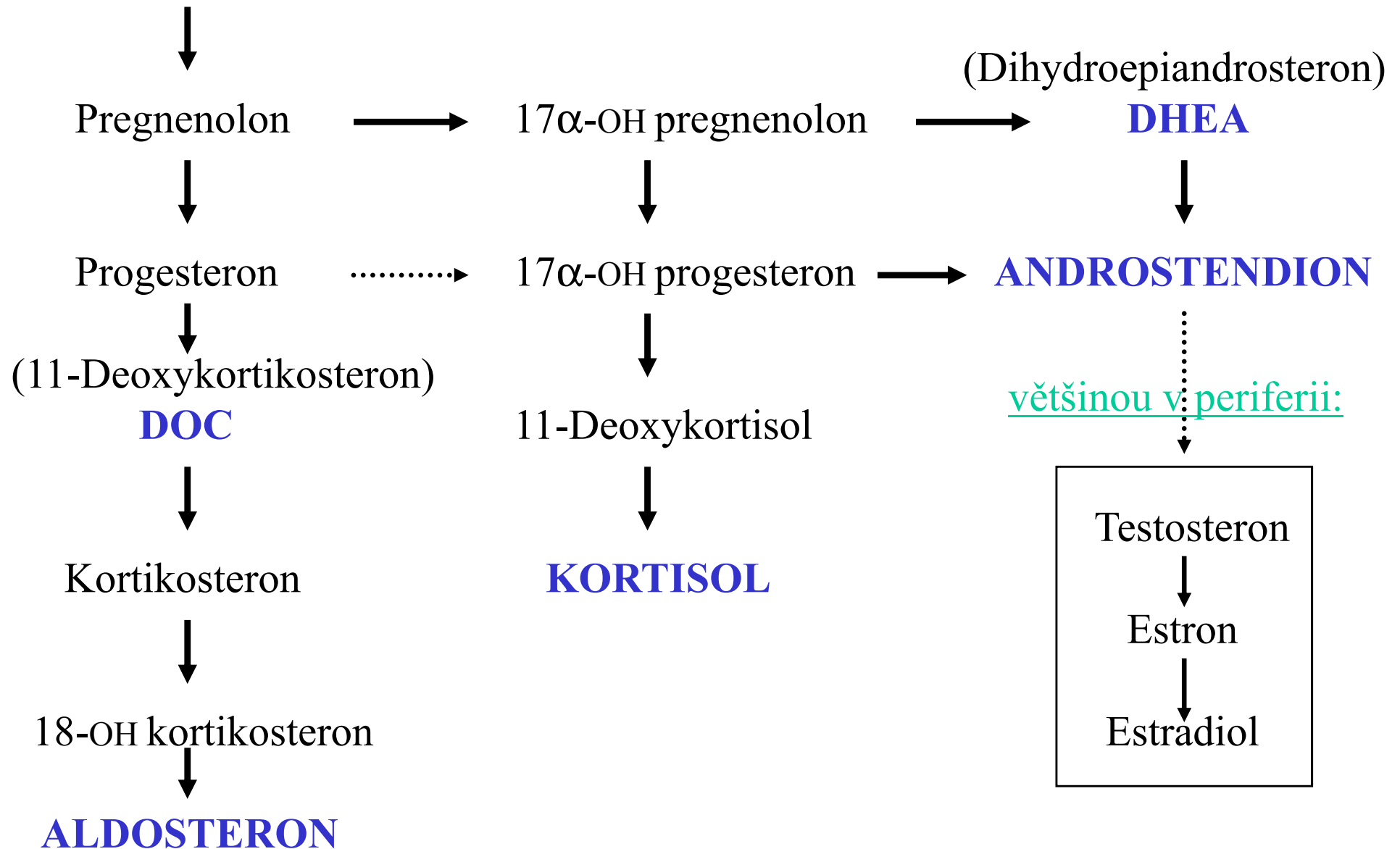
## Cholesterol

cholest-5-en-3 $\beta$ -ol

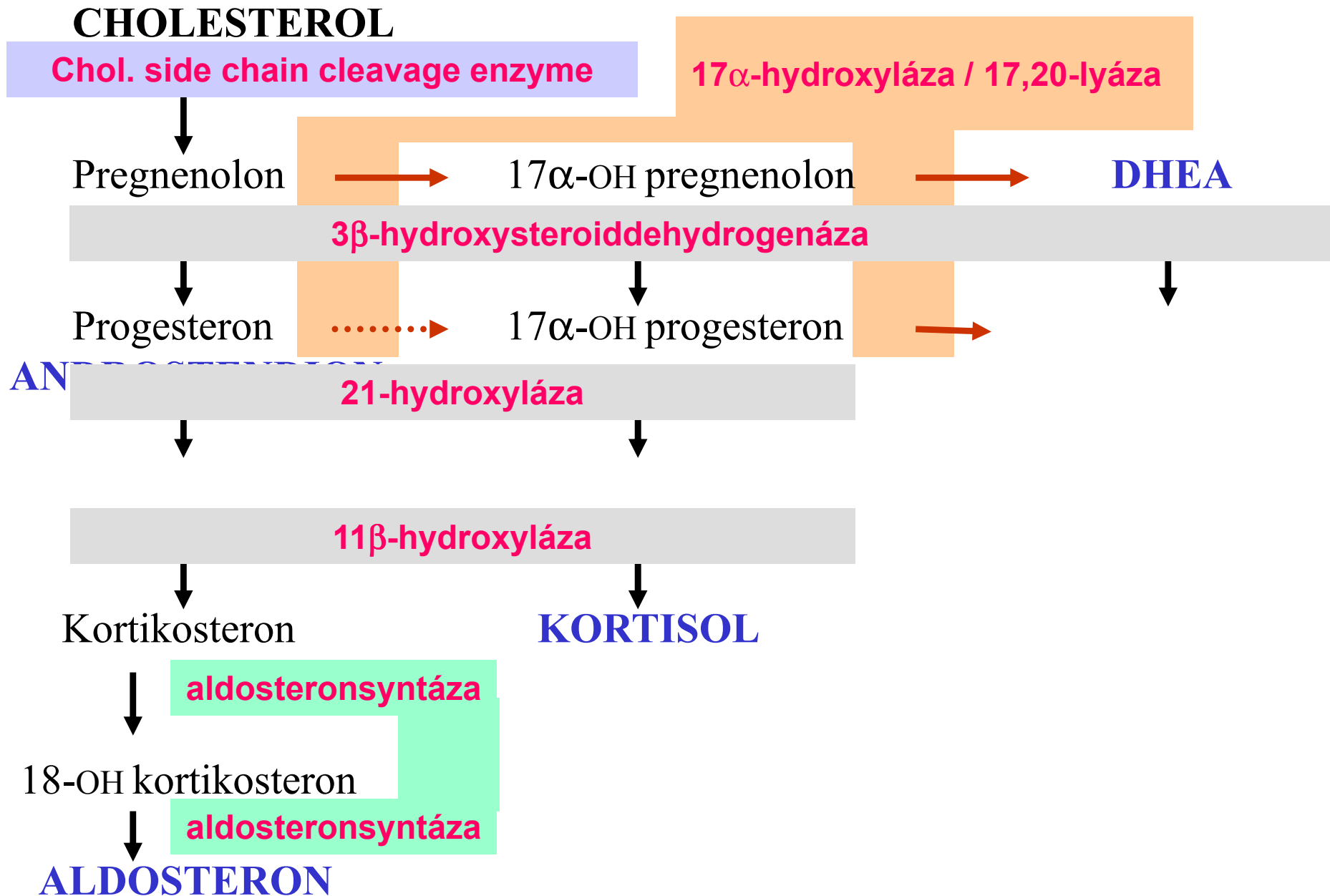


# Syntéza steroidních hormonů v kůře nadledvin:

## CHOLESTEROL



# Enzymy syntézy korových hormonů:



Kůra nadledviny má v histologickém obrazu tři zóny. Jejich buňky mají rozdílné enzymové vybavení, takže v kůře existují **dvě funkční jednotky**, s rozdílnou regulací a s různými produkty:

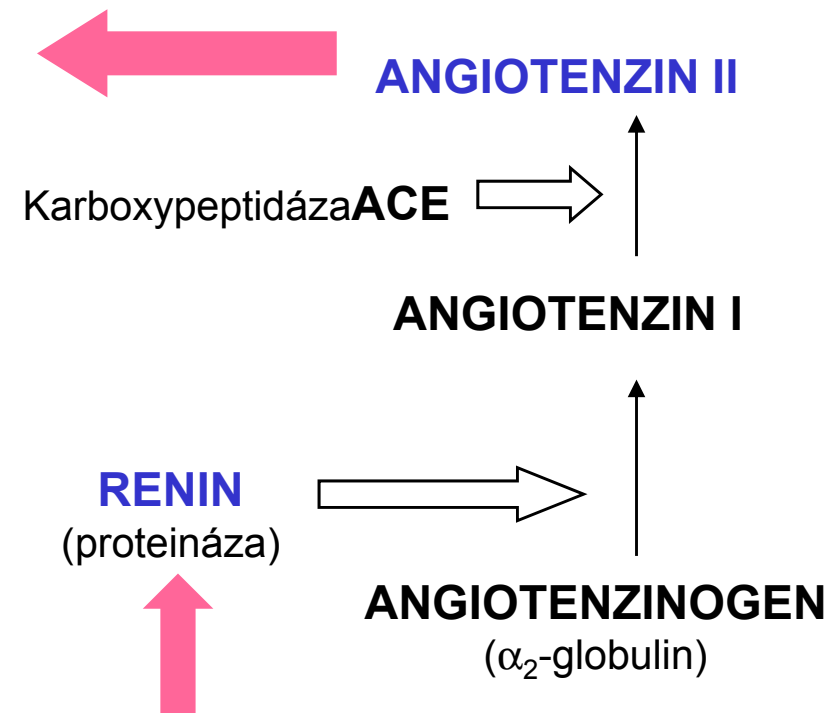
Buňky zevní zóny - **zona glomerulosa**

- neexprimují 17 $\alpha$ -hydroxylázu, proto **neprodukují prekursory glukokortikoidů a korových androgenů**,
- na rozdíl od ostatních zón **secernují aldosteron**, protože je v nich exprimován gen aldosteronsyntázy,
- syntéza a sekrece aldosteronu je **regulována renin-angiotenzinovým** systémem a koncentrací K<sup>+</sup> v plazmě, působení ACTH se příliš neuplatňuje.

Obě vnitřní zóny - **zona fasciculata** a **zona reticularis**

- **produkují glukokortikoidy, androgeny** (minimum testosteronu) a malá množství estrogenů,
- produkce mineralokortikoidů (DOC a kortikosteron) není příliš významná,
- rozhodující je **regulace účinkem ACTH**

# Syntéza aldosteronu v zona glomerulosa a regulace sekrece:



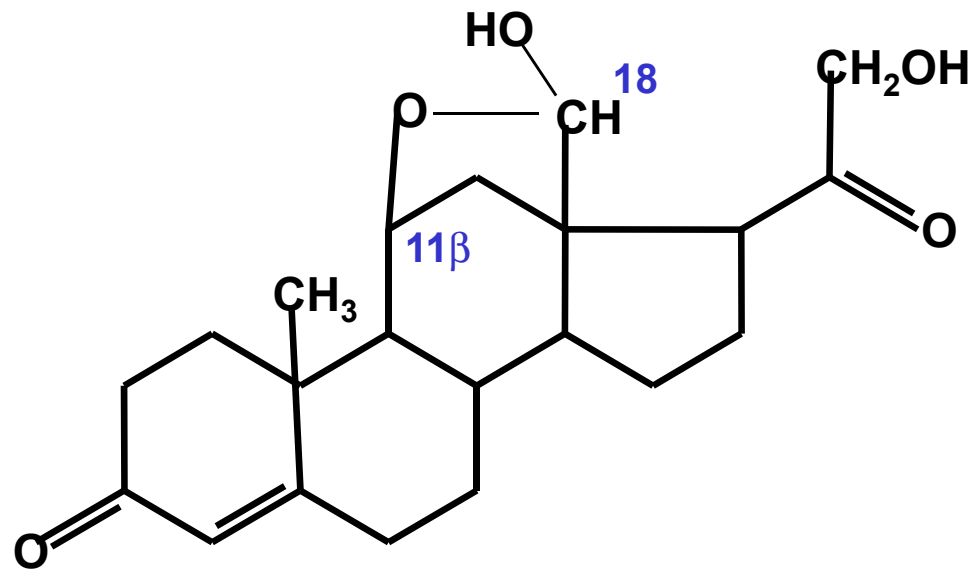
Sekrece juxtaglomerulárními bb. stimulována

- poklesem tlaku v arteriolae afferentes
- cirkulujícími katecholaminy
- poklesem [Na<sup>+</sup>] a [Cl<sup>-</sup>] v tubulární tekutině (detekují bb. macula densa)

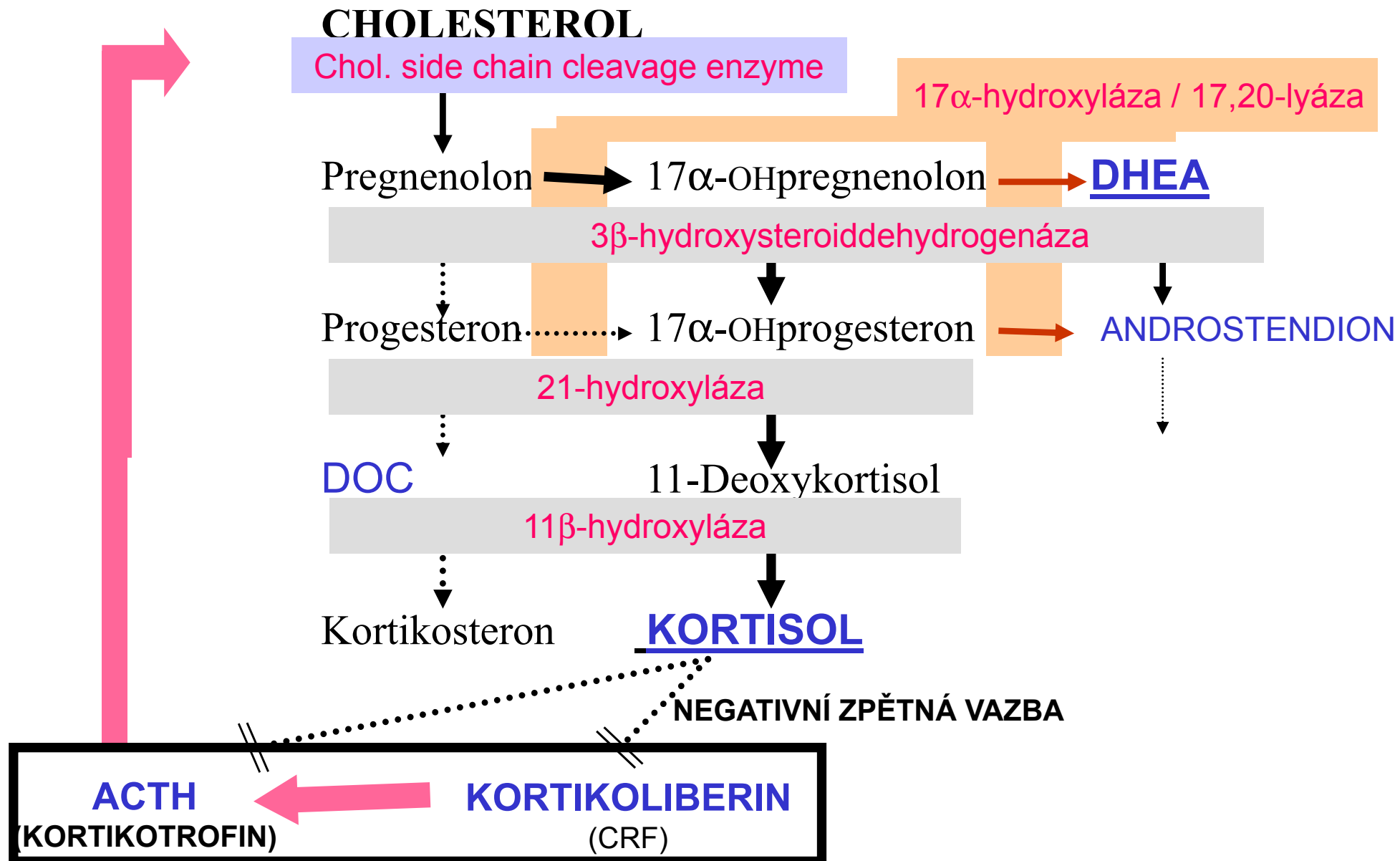
**RETENCE Na<sup>+</sup>, exkrece K<sup>+</sup>**

## Aldosteron

11 $\beta$ ,18-epoxy-18,21-dihydroxypregn-4-en-3,20-dion



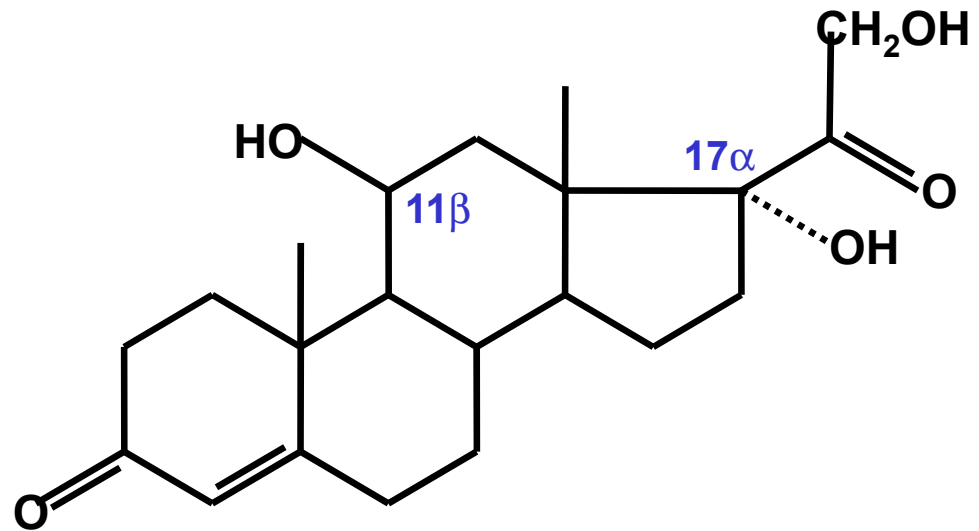
# Syntéza steroidů v zona fasciculata a zona reticularis:





## Kortisol (hydrokortison)

11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihydroxypregn-4-en-3,20-dion



# Vyšetření funkce kůry nadledvin

## Základní vyšetření

### *- glukokortikoidy*

**Kortisol v séru** - bazální hodnota v 8 h ráno muži 250 – 650 nmol/l,  
ženy 140 – 740 nmol/l.

**Denní profil kortisolu** - porušen, je-li kolem 17 h je více než 410 nmol/l.

**Volný kortisol v moči** - rozpětí 14 – 135 nmol/d (HPLC)  
50 – 250 nmol/d (RIA).

### *- mineralokortikoidy*

**S-Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, dU- Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, FE (Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>).**

**Plazmatická reninová aktivita, PRA** - není zcela specifické, avšak úměrné koncentracím angiotenzinu I; při odběru po naprostém klidu na lůžku aktivita nepřesahuje 2 nmol/h na litr - změny polohy a zátěž zvyšují. V diagnostice renovaskulární hypertenze se snad velmi osvědčuje stanovení reninové aktivity 1 h po podání inhibitoru ACE kaptoprilu, tzv. kaptoprilový test (výrazné zvýšení PRA na rozdíl od esenciální hypertenze).

**Skríningové vyšetření 17 $\alpha$ -hydroxyprogesteronu u novorozenců** ze suché kapky krve se zavádí ke zjištění nebezpečné salt-wasting formy (těžkého hypoaldosteronismu) deficitu 21-hydroxylázy.

## Funkční zkoušky regulačních mechanismů

**Stimulační test s ACTH, zrychlený:** Odběr na základní kortisol; po 250 µg Synacthenu (syntetický ACTH) i.v. za 1 a 2 h vzorky na kortisol. *Insuficience nadledvin* vyloučena při zvýšení nad 690 nmol/l.

**Stimulační test insulinovou hypoglykemií:** Hypoglykemie prostřednictvím CNS uvolňuje CRH, ACTH a kortisol. Po insulinu 0,1 IU/kg i.v. (aby byla glykemie 2,2 mmol/l nebo 50 % výchozí) během 2 h *zvýšení* kortisolu, které vylučuje insuficienci kůry a pokles hypofyzární rezervy ACTH.

**Supresní test dexametazonem, jednodenní:** Ranní kortisol, večer 1 mg dexametazonu p.o., ráno druhý vzorek. U zdravých *snížení* kortisolu *pod 100 nmol/l*, nedostatečná suprese u Cushingova sy.

**Dvoudenní test vysokodávkový:** Bazální hodnota kortisolu a z 24 h sběru močový kortisol. Podává se 4x 2 mg dexametazonu co 6 h, ráno krev a sběr moče na kortisol. *Snížení* S-kortisolu *pod 55 nmol/l*, dU-kortisol *pod 55 nmol/d*.

**Metyraponový blokační test** na hyperkorticismus. Inhibicí 11β-hydroxylasy snížení kortisolemie, zvýšení 11-deoxykortisolu. Krev na kortisol a 11-deoxykortisol, ve 24 h p.o. 30 mg/kg metyraponu, ráno krev na kortisol a 11-deoxykortisol. Normálně *zvýšení* S-11-deoxykortisolu na *více než 190 nmol/l*, pokles kortisolu dokládá dostatečnost dávky. Slabá odpověď u ektopického ACTH, normální až extrémní odpověď u Cushingovy choroby.

**CRH-stimulační test.** Výchozí hodnoty kortisolu a ACTH, 1 µg CRH/kg i.v. a 2 h se berou vzorky na kortisol a ACTH. Odpověď u hypopituitarismu nebo ektopického ACTH chybí, opožděná u poruch hypotalamu, přehnaná u prim. insuficience nadledvin nebo u Cushingovy ch.

## Speciální testy

**P-ACTH:** Odběr kolem 9 h ráno, rozpětí přibl. 2,0 – 15,5 pmol/l. Rozliší Cushingův sy (pod 1,1 pmol/l) od Cushingovy choroby (nad 17,5 pmol/l).

**Vyšetření autoimunních protilátek vůči kůře** nadledvin. Jejich přítomnost se prokazuje (EIA) až u 78 % případů Addisonovy choroby.

**Aldosteron v plazmě** s odběrem po naprostém klidu na lůžku, 100 – 500 pmol/l.

**Exkrece aldosteronu močí** – stanovuje se obvykle aldosteron-18-glukosiduronát, referenční rozpětí přibl. 15 – 55 nmol/d (tj. 5 – 20 µg/d).

### *U adrenogenitálních syndromů:*

**S-17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron:** Skrining u novorozenců byl popsán výše. U *deficitu 21-hydroxylázy* s klasickou virilizací může být hladina normální nebo jen lehce zvýšena, charakteristický je však *vzestup po Synacthenu* při zrychleném testu na více než 30 nmol/l za 60 min (normálně na méně než 18 nmol/l).

U *deficitu ;3 $\beta$ -hydroxysteroiddehydrogenázy* koncentrace velmi nízké.

**S-11-deoxykortisol.** U *deficitu 11 $\beta$ -hydroxylázy* v séru zvýšení *nad 350 pmol/l* (spolu s 11-desoxykortikosteronem). Výrazný vzrůst po Synacthenu u homozygotů.

**S-DHEA-sulfát** bez androgenní aktivity, secernovaný kůrou (nepatrně i gonádami); v séru přibližně 800 – 7 000 nmol/l, výrazné zvýšení u nádorů kůry, hyperplazie nadledvin a u hirsutismu.

**Vyšetření spektra steroidů vylučovaných močí (MS-GC)** ke zpřesnění dg tumorů kůry, produkují kromě DHEA a 17-OH pregnenolonu další méně obvyklé steroidy.

# INSUFICIENCE KŮRY NADLEDVIN

## **Primární porucha nadledvin – Addisonova choroba**

autoimunitní poškození

infekce, hemoragie

bilaterálně metastázy solidního karcinomu

kongenitální hypoplazie

## **Sekundární insuficience – chybí stimulační účinek ACTH**

dlouhodobá terapie kortikoidy

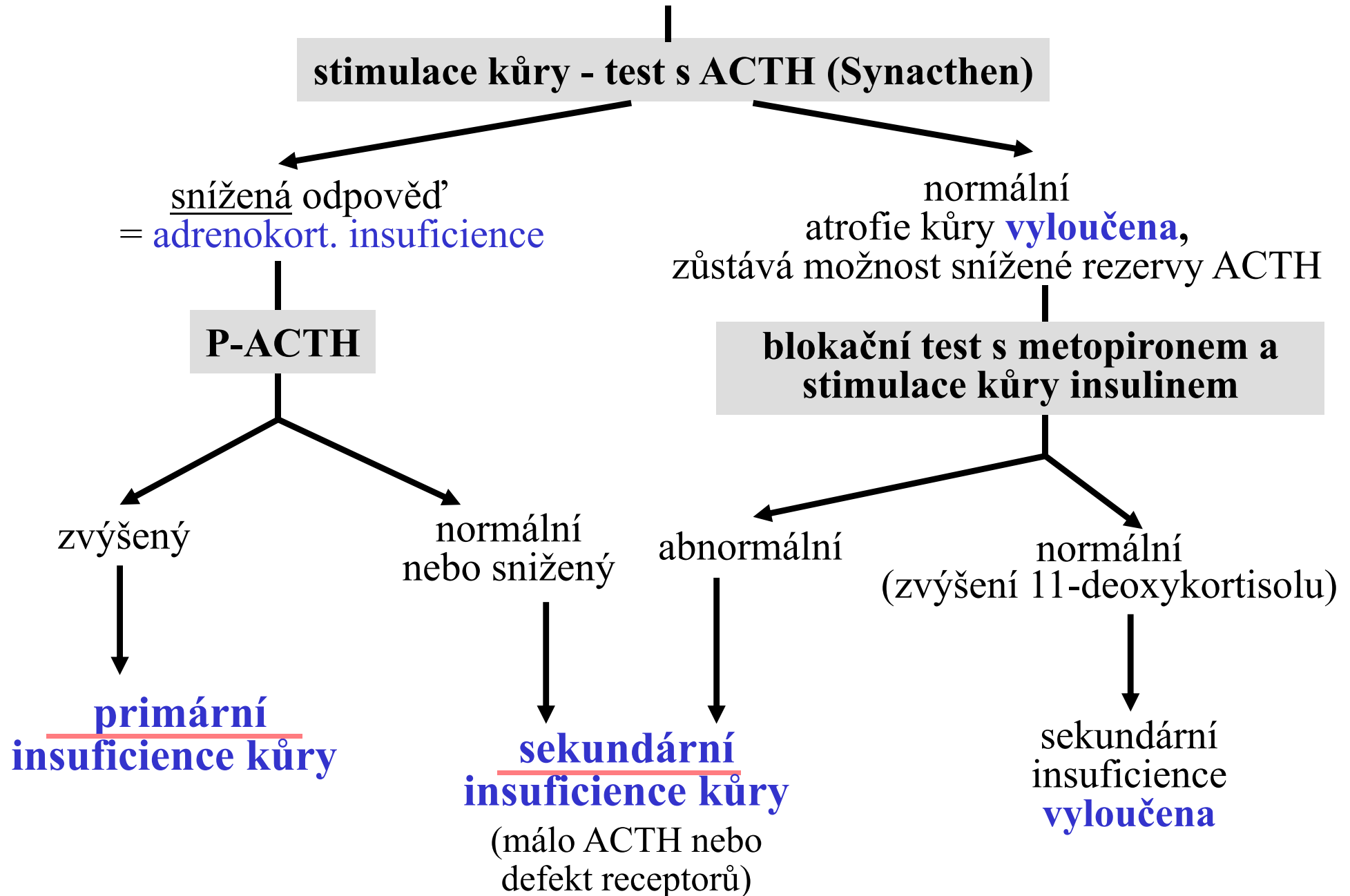
postižení hypotalamu, infundibula nebo hypofýzy

(tumor, hemoragie, infarcerace)

Vyšetření: S-kortisol, P-ACTH, stimulační testy

Rozlišení: pigmentace a P-ACTH, cirkulující autoimunní protilátky

# Podezření na adrenokortikální insuficienci



# HYPERKORTIKALISMY

## Hyperkortisolismy - Cushingův syndrom

- zvýšená produkce ACTH hypofýzou (Cushingova choroba)
- ektopická produkce ACTH
- exogenní steroidy nebo ACTH
- hyperplazie, adenom, karcinom z. *fasciculata a reticularis*

## Hyperaldosteronismus

### primární – Connův syndrom

- hyperplazie, adenom, karcinom z. *glomerulosa*

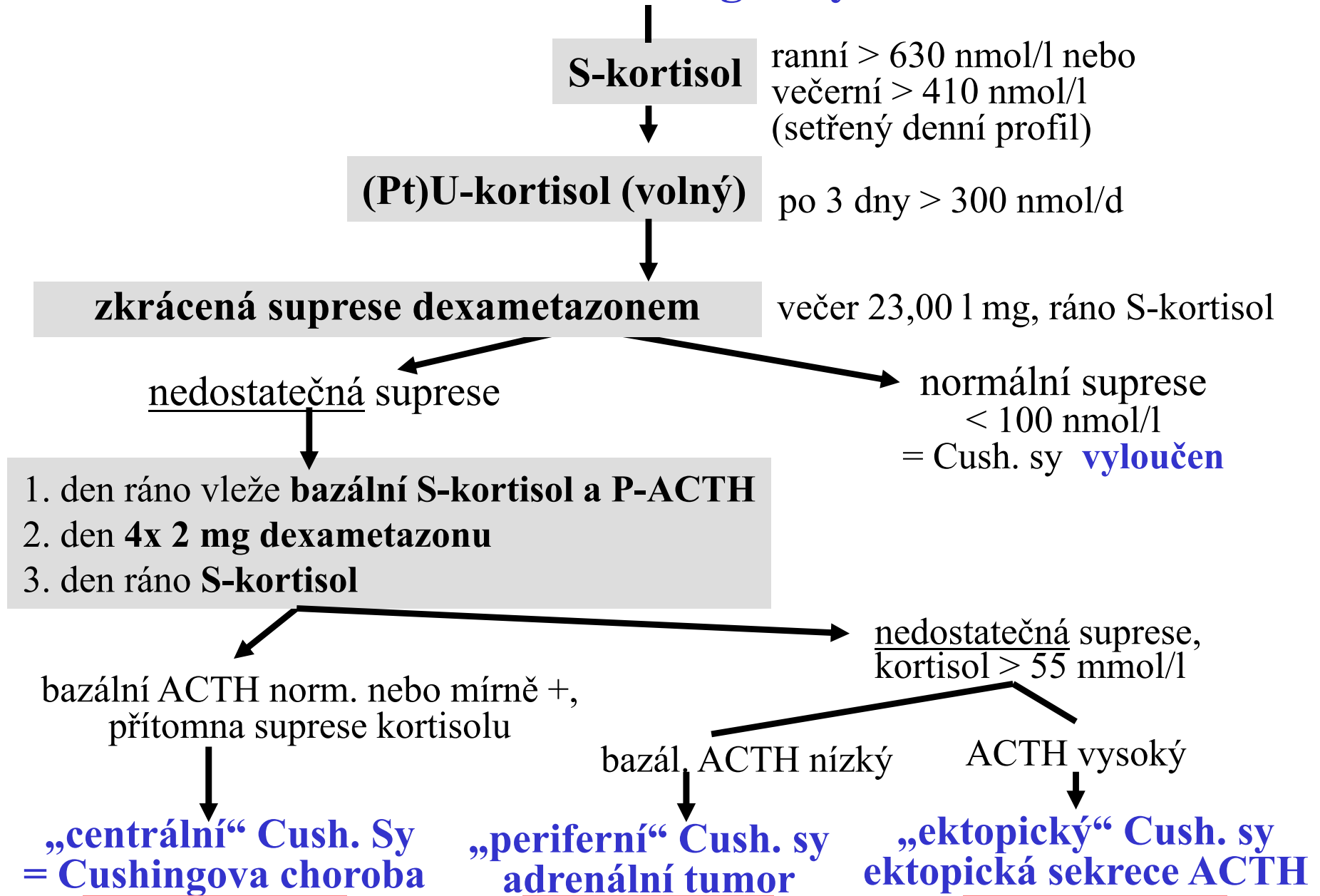
### sekundární aktivace renin-angiotensinového systému

- renovaskulární hypertenze
- otoky, ascites, nefrózy
- gravidita, pooperační stavy
- juxtaglomerulární hyperplazie - Bartterův syndrom

## Kongenitální hyperplazie kůry – adrenogenitální syndromy

- defekt 21-hydroxylázy – prostá virilizující a salt-wasting forma AGS
- defekt 11 $\beta$ -hydroxylázy – hypertenzivní virilizující forma AGS
- dílčí defekt 17 $\alpha$ -hydroxylázy/17,20-lyázy – nevirilizující forma
- defekt 3 $\beta$ -hydroxysteroiddehydrogenázy

# Podezření na Cushingův syndrom





## Diferenční diagnostika Cushingova syndromu

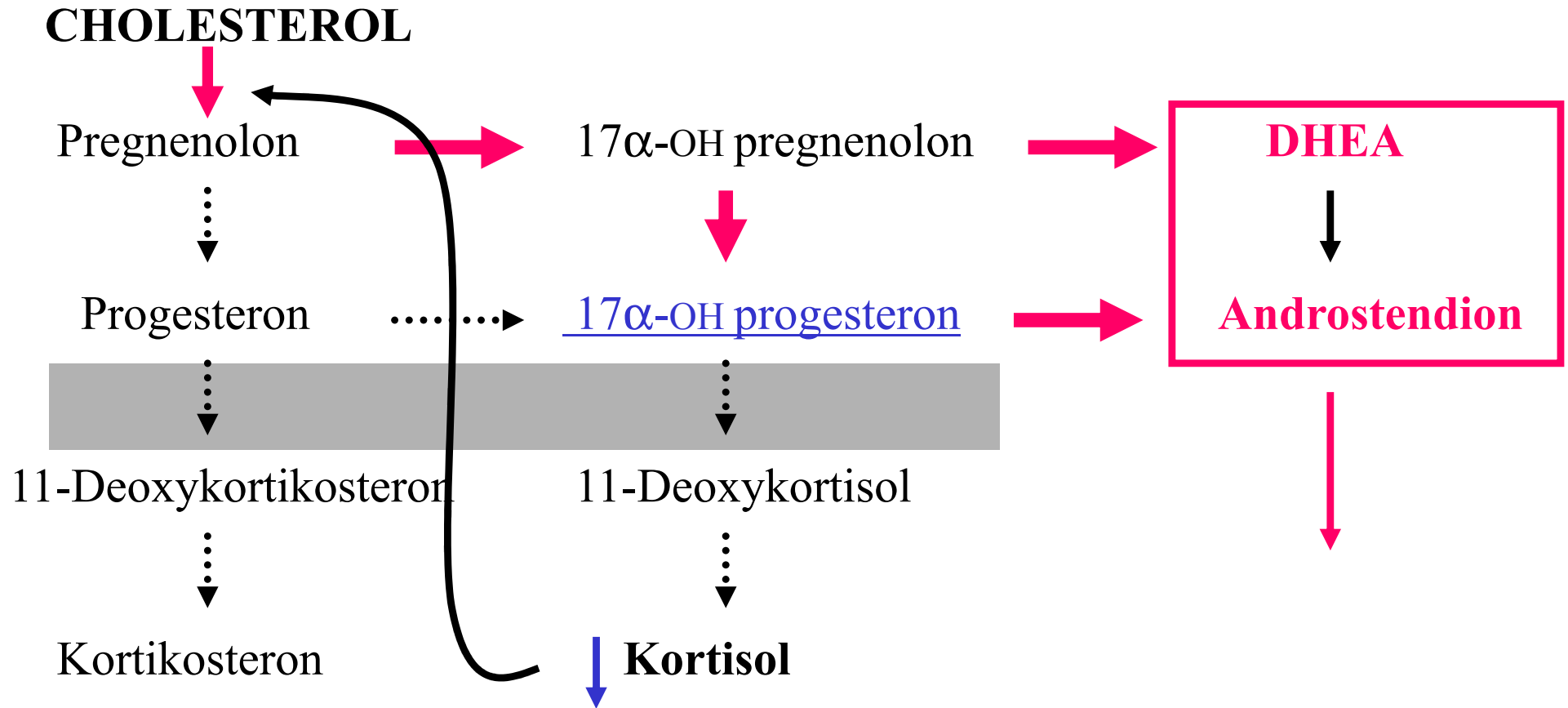
	<b>Hypofyzární (Cushingova choroba)</b>	<b>Ektopická produkce ACTH</b>	<b>Nádor kůry nadledviny</b>
S-Kortisol	jen zánik denního rytmu	<b>velmi zvýšený</b>	jen zánik denního rytmu
dU-Kortisol	zvýšený	<b>velmi zvýšený</b>	zvýšený
P-ACTH	zvýšený	<b>velmi zvýšený</b>	<b>snížený</b>
Supresní test dexametazon 2 mg/d	bez odpovědi	bez odpovědi	bez odpovědi
Supresní test dexametazon 8 mg/d	<b>suprese</b>	bez odpovědi	bez odpovědi

# Diferenciální diagnostika hypertenze s hypokalemií

(dle Poršové-Dutoit)

Příčina:	Aldosteron	Renin	Poznámky
<b>Prim. hyperaldosteronismus</b> (Connův syndrom)	<b>zvýšen</b>	<b>snížen</b>	
<b>Sek. hyperaldosteronismus</b> (stenóza a.renalis, hypovolemie)	<b>zvýšen</b>	<b>zvýšen</b>	
<b>Cushingův syndrom</b>	normální	snížen	Zejména ektopický ACTH syndrom a karcinom ledvin
<b>AGS - blok 11<math>\beta</math>-hydroxylázy</b>	normální	snížen	Virilismus, zvýšení DOC a 11-deoxykortisolu
<b>AGS - blok 17<math>\alpha</math>-hydroxylázy</b>	normální	snížen	Dívky infantilismus, chlapci pseudohermafroditismus zvýšení DOC a kortikosteronu

## Deficit 21-hydroxylázy



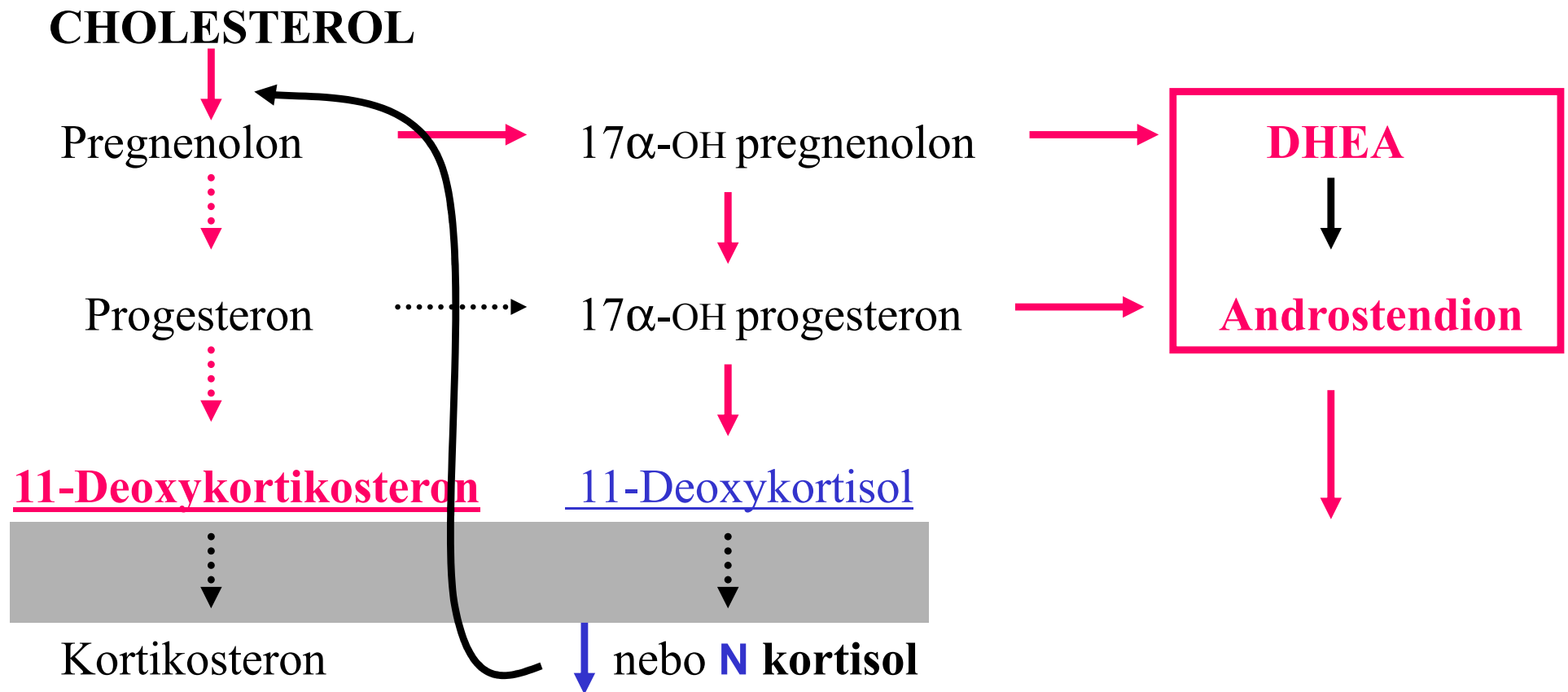
Nejčastější typ kongenitální adrenální hyperplazie (90 - 95 %).

Nebezpečná těžká (salt-wasting) **sůl ztrácející forma** u novorozenců;

**„prostá“ virilizující forma** – u dívek ženský pseudohermafroditismus,  
- u chlapců hypertrofie penisu a atrofie varlat.

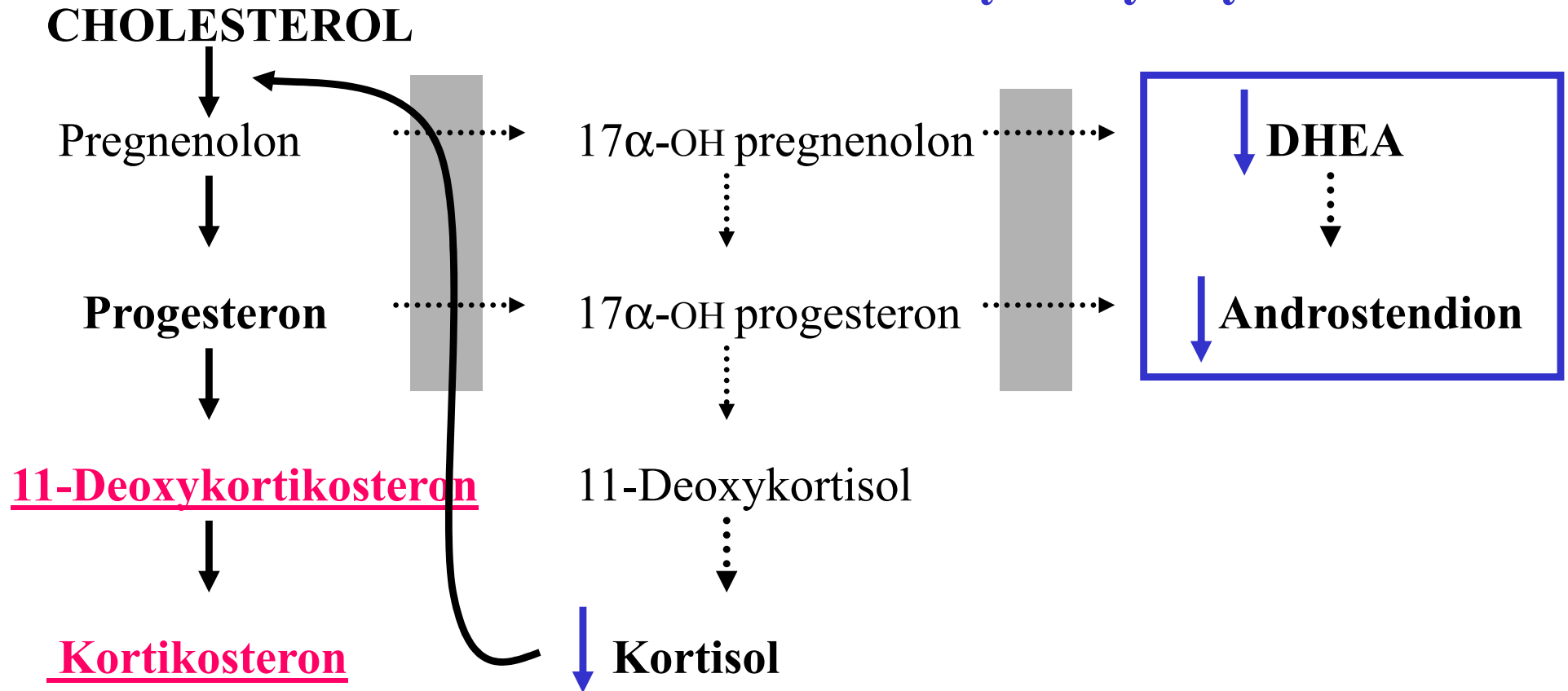
Varieta pozdního výskytu - **hirsutismus**.

## Deficit 11 $\beta$ -hydroxylázy



**Hypertenzní virilizující** forma kongenitální adrenální hyperplazie: Virilizace, hypertenze, hypokalemie; obvykle virilizace konstatována již postnatálně, u částečného defektu žen možný projev virilizace až v dospělosti.

## Deficit 17 $\alpha$ -hydroxylázy



**Nevirilizující forma** kongenitální adrenální hyperplazie:

U chlapců pseudohermafroditismus, u obou pohlaví opožděný sexuální vývoj (sexuální infantilismus). Hypertenze, hypokalemická alkalóza, potlačení sekrece reninu a aldosteronu. Často bývá zjištěna až během puberty.