

PATOLOGIE ENDOKRINNÍHO SYSTEMU

ENDOKRINNÍ SYSTÉM

= soubor žláz s vnitřní sekrecí, které prostřednictvím působků – HORMONŮ – ovlivňují vnitřní prostředí organismu

Součásti endokrinního systému:

- * hypothalamus
- * hypofýza
- * štítná žláza
- * příštítná tělíska
- * nadledviny
- * Langerhansovy ostrůvky pankreatu

PORUCHY FUNKCE ENDOKRINNÍHO SYSTÉMU

A) Snížení produkce hormonu = **HYPOFUNKCE**

- * primární (vrozený nedostatek hormonu)

- * sekundární (zánět, nekróza, chirurgický zákrok)

B) Zvýšení produkce hormonu = **HYPERFUNKCE**

(hyperplazie, nádor)

PATOLOGIE HYPOTHALAMU

Hypothalamus = řídící centrum endokrinního systému (podřízen je CNS), který ovládá prostřednictvím hypofýzy

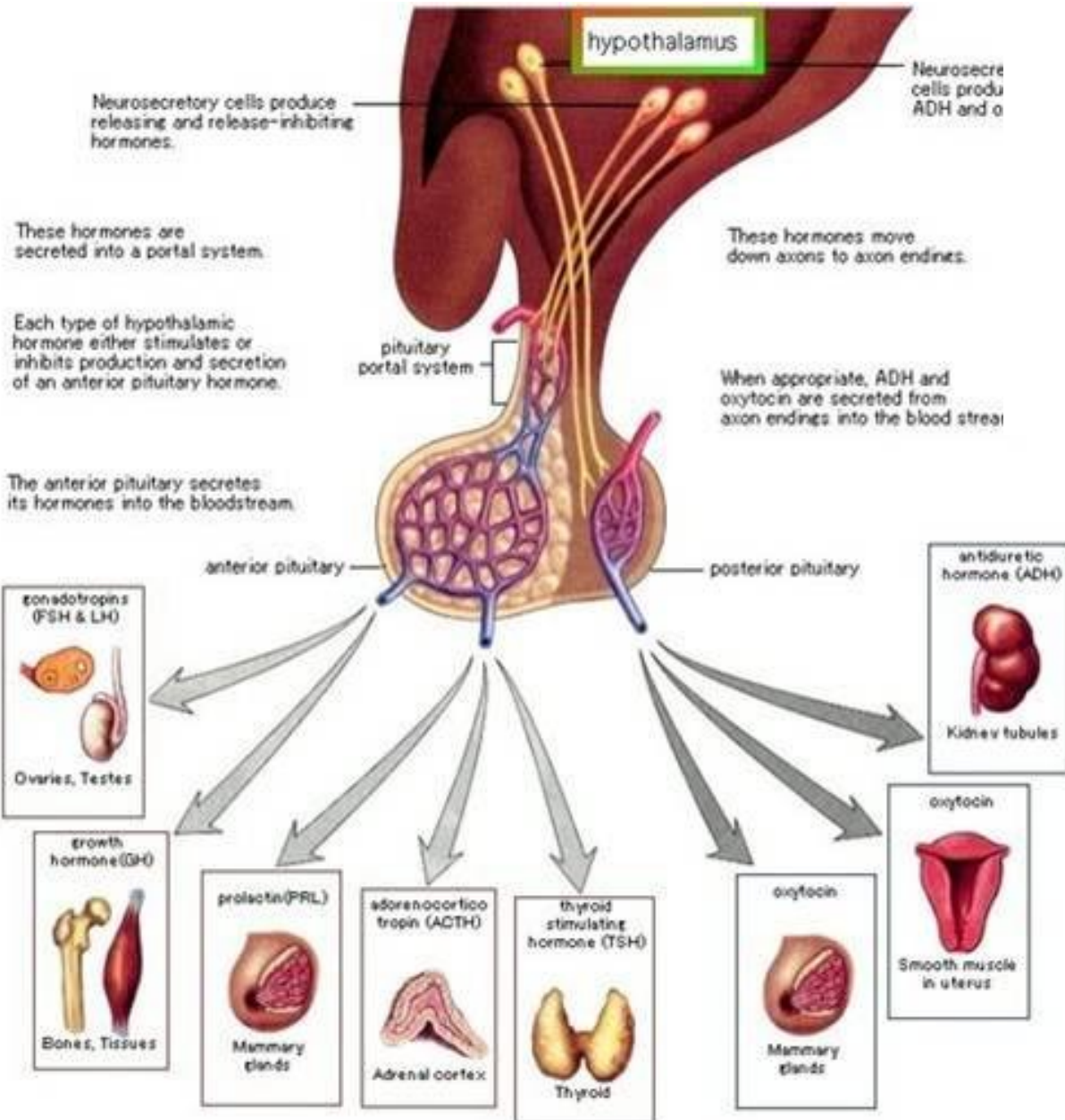
Produkty:

1. **LIBERINY (releasing hormones)** – CRH, TRH...
2. **STATINY (inhibiting hormones)** – PIH, somatostatin

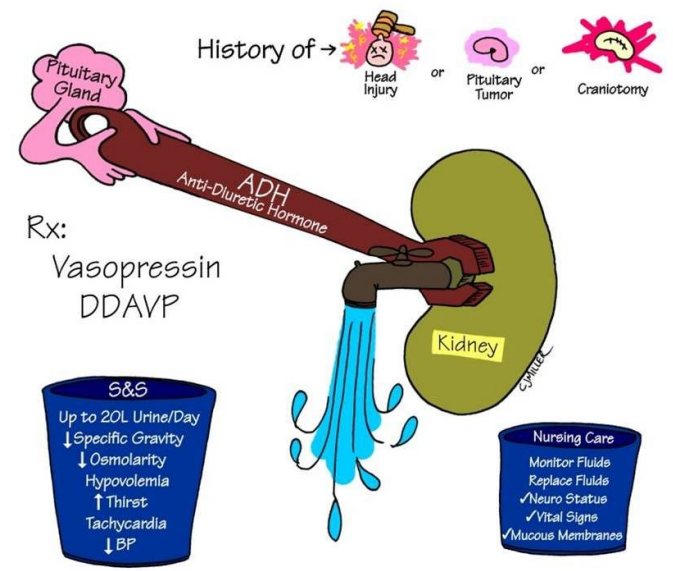
Diabetes insipidus:

= nedostatečná tvorba **ADH** v jádrech hypothalamu, vede k poklesu resorpce vody z primární moči => ztráta vody až 15l/24h => polyurie, polydypsie

Hypothalamus



DIABETES INSIPIDUS



PATOLOGIE HYPOFÝZY

Anatomie, fyziologie:

1. **ADENOHYPOFÝZA** (vlastní endokrinní žláza)

Histologie: 3 buněčné typy ve světelné mikroskopii:

- eosinofilní bb. (STH, prolaktin)
- bazofilní bb. (ACTH, TSH, FSH+LH)
- chromofobní bb. (bb. s nízkým obsahem hormonu)

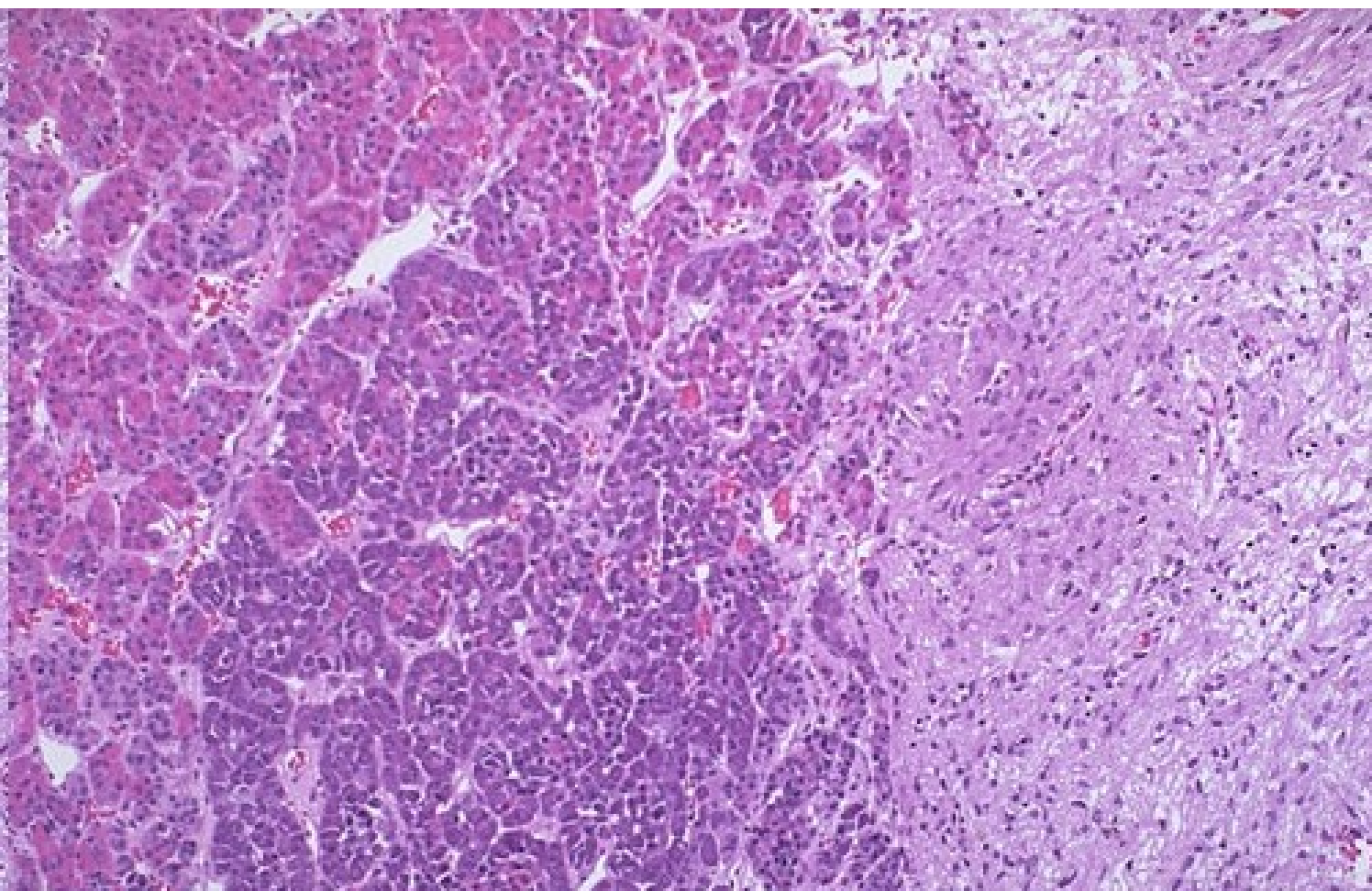
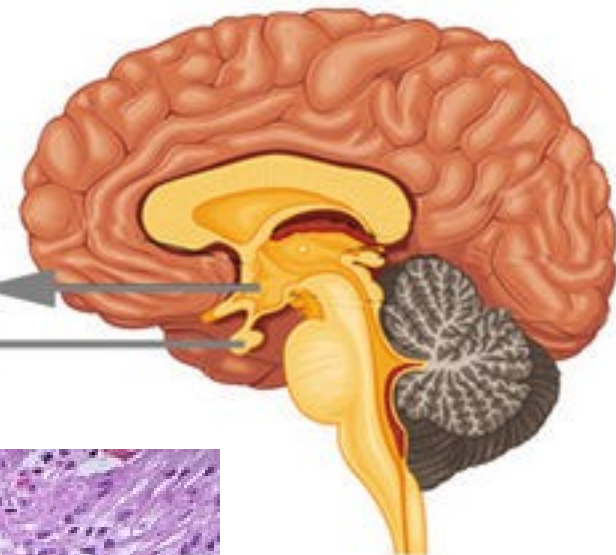
2. **NEUROHYPOFÝZA** (výběžek CNS – hypothalamu)

- ▶ **ADH** = vasopresin (resorpce vody z primární moči)
- ▶ **oxytocin** (kontrakce hladké svaloviny děložní a myoepitelií mléčné žlázy)

Normální hypofýza

Hypothalamus

Hypofýza



HYPERFUNKCE HYPOFÝZY

Příčinou jsou obvykle adenomy.

Klinické projevy:

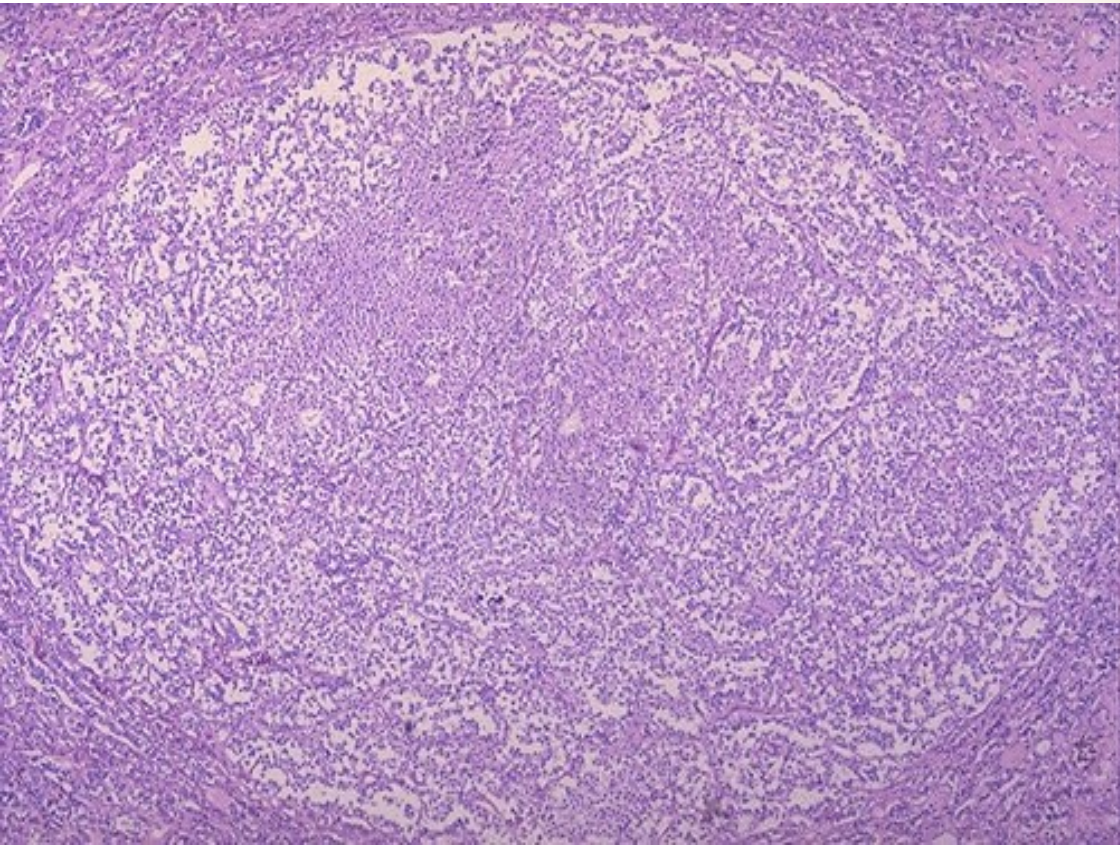
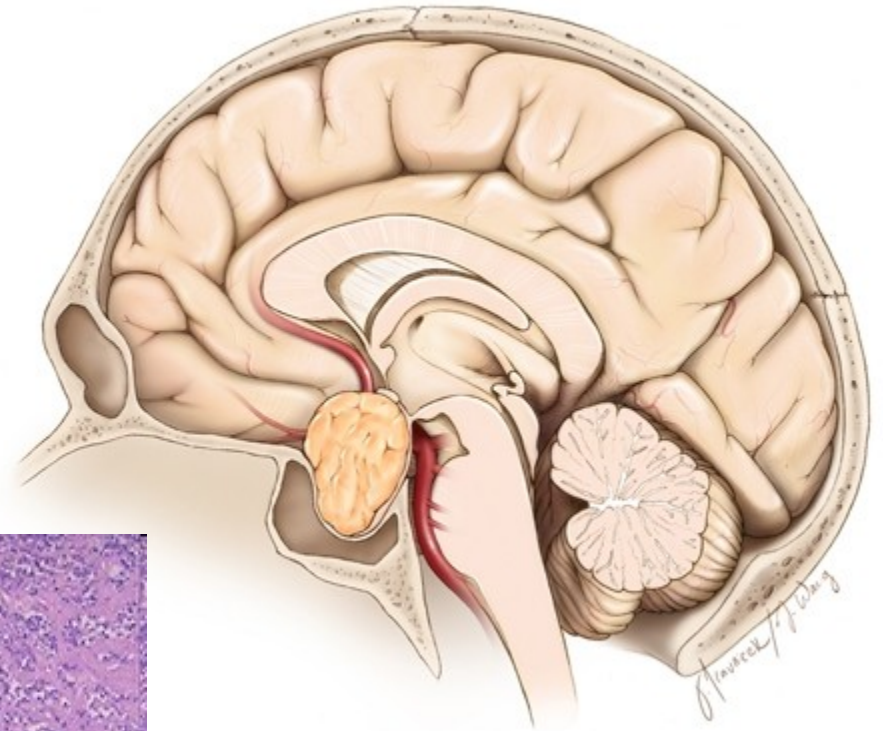
- ▶ z hyperfunkce (hypertyreóza, hyperkortikalismus...)
- ▶ z útlaku okolí (poruchy zorného pole)

MA: ohraničený uzlík

MI: uniformní populace polygonálních bb.
pruhy nebo hnízda

klasifikace dle IHC průkazu produkovaného
hormonu (prolaktinom, somatotropní adenom,
kortikotropní adenom...)

Adenom hypofýzy



1. Prolaktinom

- ▶ Nejčastější (20–30% adenomů)
- ▶ Klinika: amenorea, galaktorea, infertilita (anovulační cykly)

2. Somatotropní adenom

- ▶ Děti: gigantismus
- ▶ Dospělí (po uzávěru růstových štěrbin)
 - akromegalie
 - diabetes mellitus
 - poruchy funkce gonád

3. Kortikotropní adenom

- ▶ Centrální (**sekundární***) Cushingova nemoc

Akromegalie



HYPOFUNKCE ADENOHYPOFÝZY = HYPOPITUITARISMUS

Příčinou je zničení více než 90% tkáně:

- a) adenomem
- b) jiným nádorem (kraniofaryngeom, metastáza)
- c) zánětem, nekrózou atd.

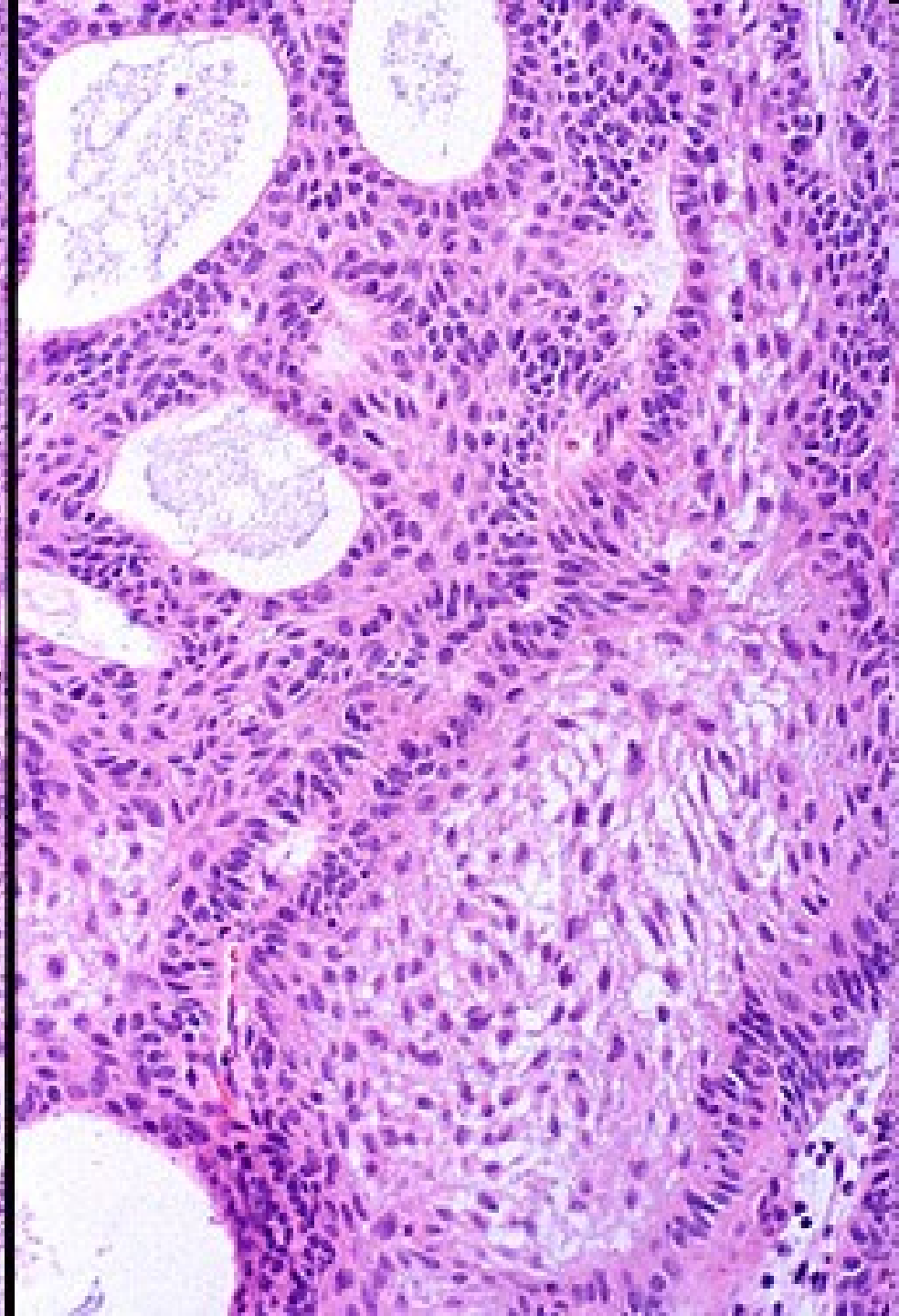
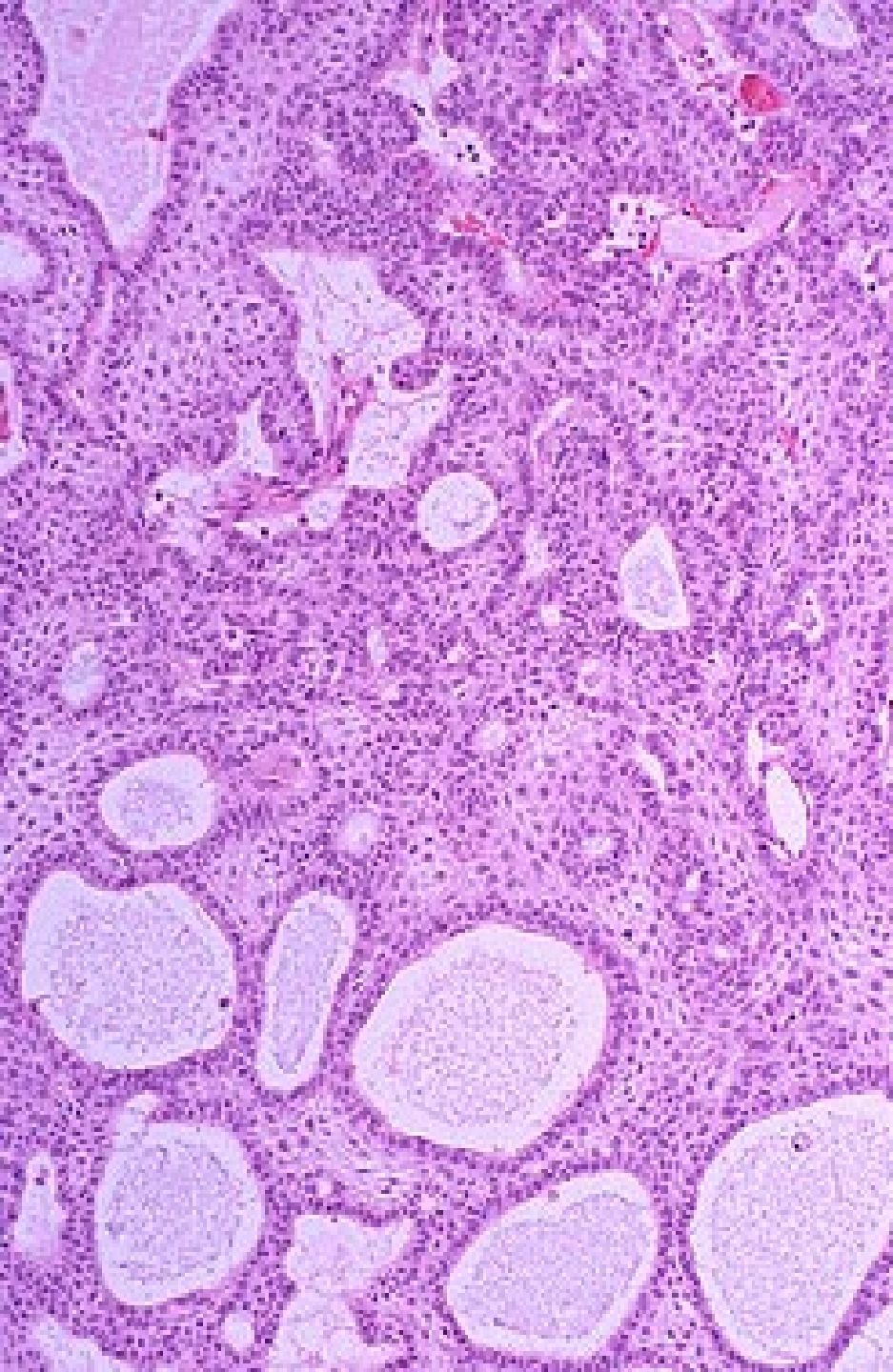
Klinika:

1. projevy hypofunkce příslušných periferních žláz
(atrofie gonád, sekundární hypothyreóza,
sekundární hypokortikalismus)
2. proporcionální hypofyzární nanismus – u dětí

KRANIOFARYNGEOM

= nádor vycházející z epitelových zbytků Ratkeho výchlípky

- ▶ Histologie: benigní **dlaždicobuněčný** nádor
- ▶ Klinika:
 - **hormonálně němý**
 - útlak okolí: **porucha zorného pole**
 - panhypopituitarismus



PATOLOGIE ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

Embryologie: výchlípka epitelu kořene jazyka

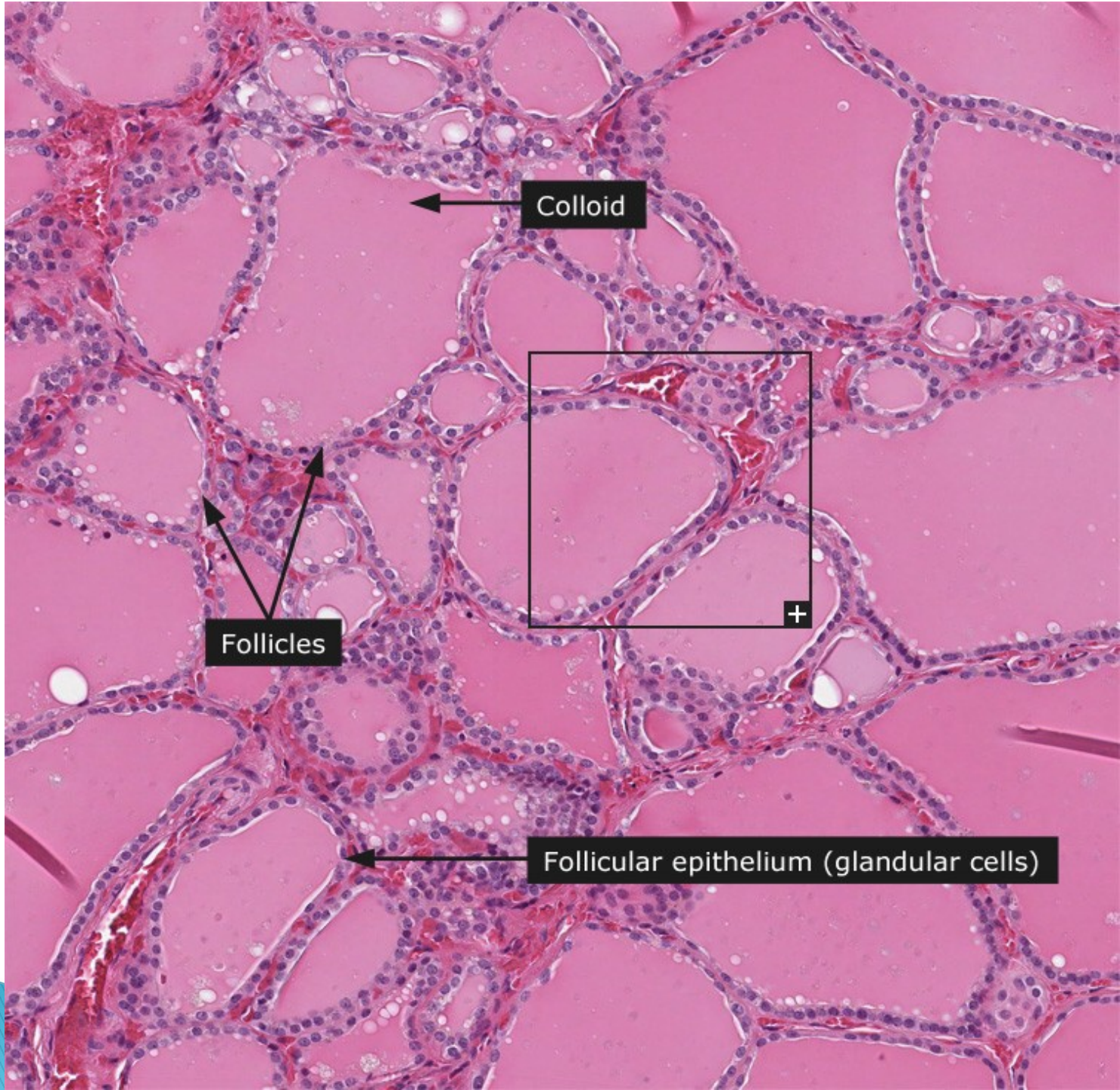
Anatomie:

- ▶ 2 laloky a istmus
- ▶ uložení po stranách laryngu

Histologie:

- ▶ folikulární uspořádání (1 vrstva)
- ▶ v luminu KOLOID s obsahem thyreoglobulinu
- ▶ **parafolikulární bb.** (kalcitonin)





Colloid

Follicles

Follicular epithelium (glandular cells)

+

Fyziologie:

Thyreoglobulin (folikly)



Stimulace TSH

Uvolnění T3, T4



Transport ve vazbě na TBG

+

Malé množství fT4 = účinná
forma

Účinky hormonů štítné žlázy:

THYROXIN (T4), TRIJODTHYRONIN (T3)

- ▶ **Zvýšení bazálního metabolismu**
- ▶ Termoregulace
- ▶ Proteosyntéza
- ▶ Růst
- ▶ Vývoj CNS

KALCITONIN

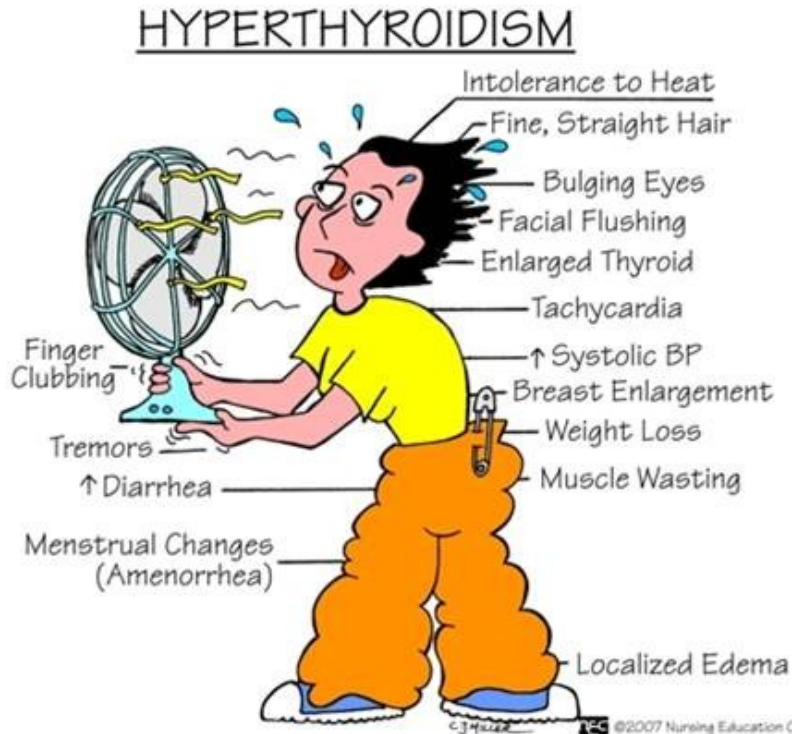
- ▶ **Ukládání kalcia do kostí (snížení aktivity osteoklastů) = antagonist parathormonu**

PORUCHY FUNKCE ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

A) HYPERFUNKCE – **HYPERTHYREÓZA**:

Zvýšení bazálního metabolismu =>

- * úbytek hmotnosti
- * intolerance tepla
- * třes, tachykardie



B) HYPOFUNKCE – **HYPOTHYREÓZA**:

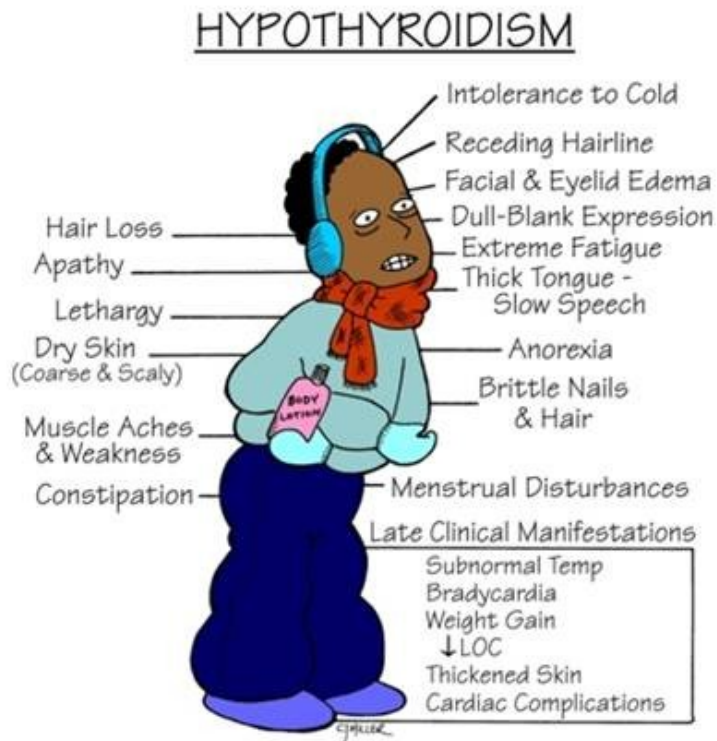
Snížení BM => * vzestup hmotnosti

* intolerance chladu, ↓ tělesné teploty

* zpomalení psychomotorického
tempa

* suchá prosáklá kůže = **MYXEDÉM**

* zácpa, zvýšení hladiny cholesterolu



STRUMA

= popisný termín pro **zvětšení štítné žlázy nad 60 g** (dospělí), event. nad **7 g** (novorozenci)

Příčiny:

- a) zánět
- b) hyperplazie
- c) nádor



ZÁNĚTY ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

1. AKUTNÍ THYREOIDITIS

- obvykle bakteriální zánět
- vzácná

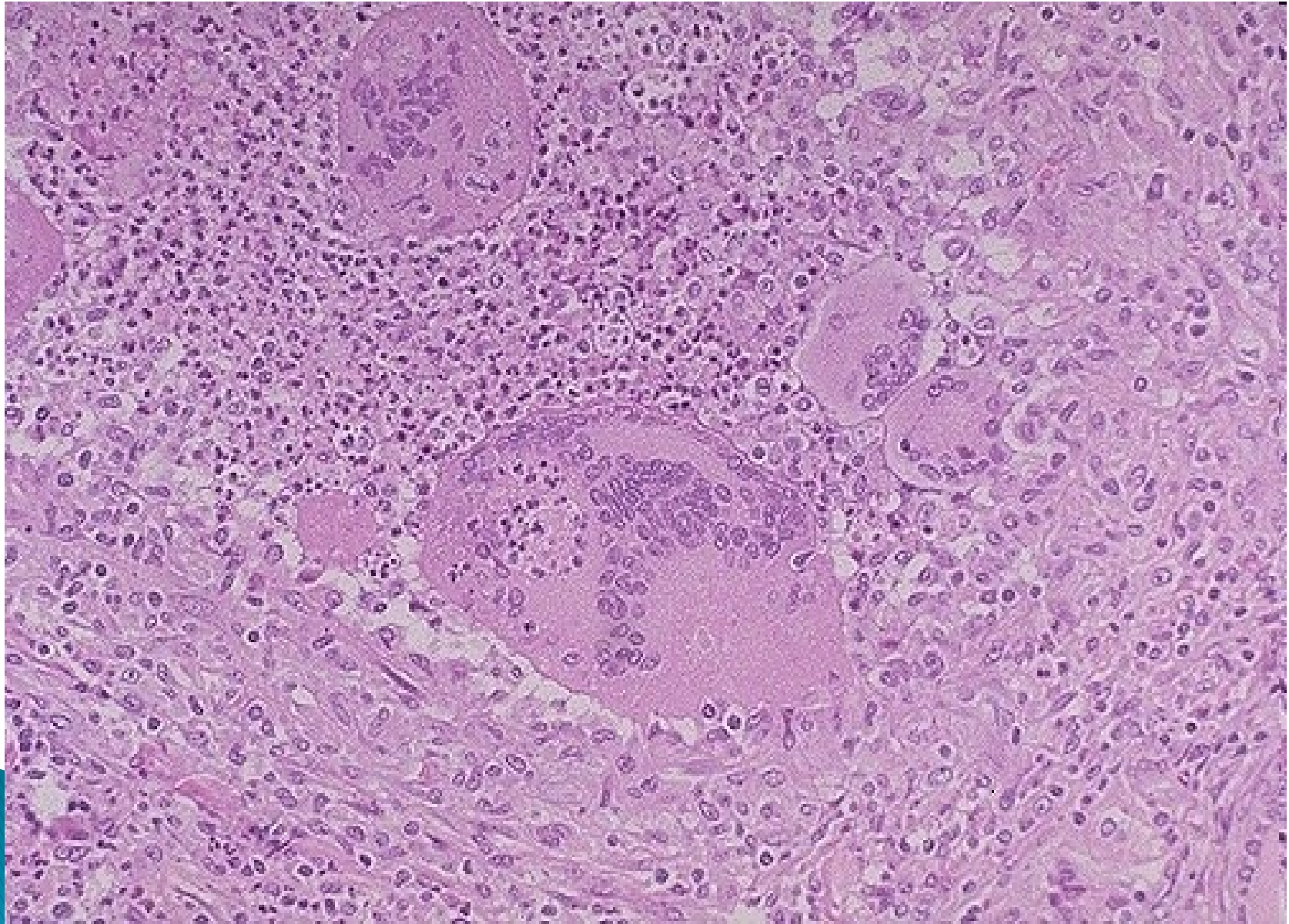
2. SUBAKUTNÍ (GRANULOMATÓZNÍ) THYREOIDITIS (DE QUERVAINOVA)

- pravděpodobně virová
- ženy středního věku
- bolestivé zduření žlázy po prodělané viróze
- přechodná hypothyreóza, spontánní úprava

MA: zvětšení žlázy, nekrózy, fibróza

MI: granulomy (histiocyty a obrovské mnohojaderné
bb.)

Subakutní granulomatózní thyreoiditis



3. CHRONICKÁ LYMFOCYTÁRNÍ THYREOIDITIS (HASHIMOTOVA)

= autoimunní zánět způsobený tvorbou protilátek proti thyreocytům

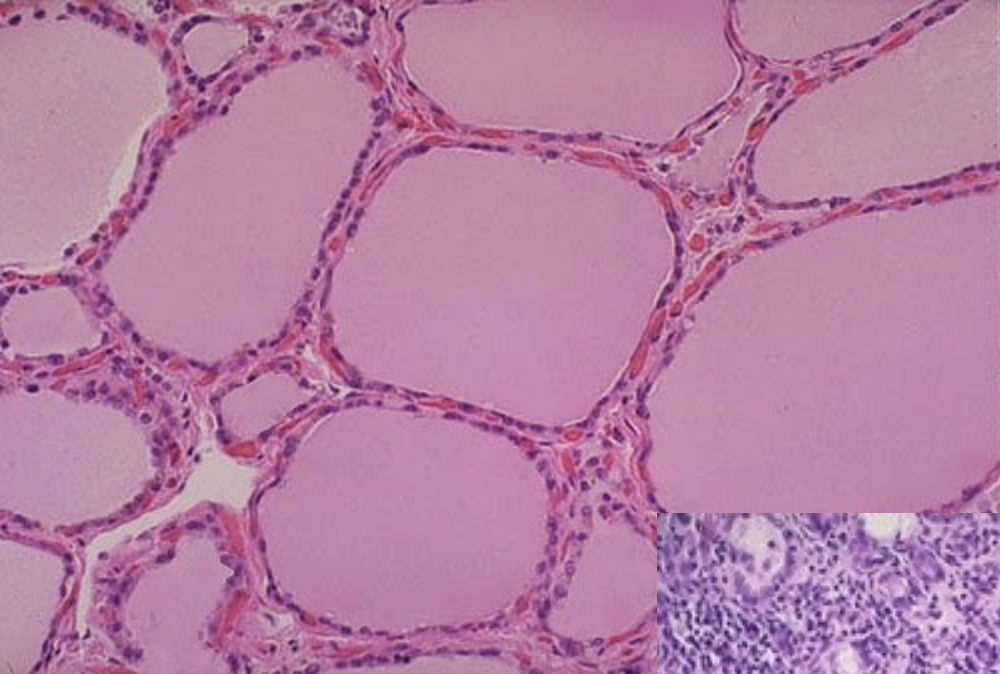
Klinika:

- ▶ Ženy mladšího a středního věku
- ▶ Přejídná hyperfunkce, později hypofunkce
- ▶ !! Prekanceróza (MALT lymfom, karcinom)

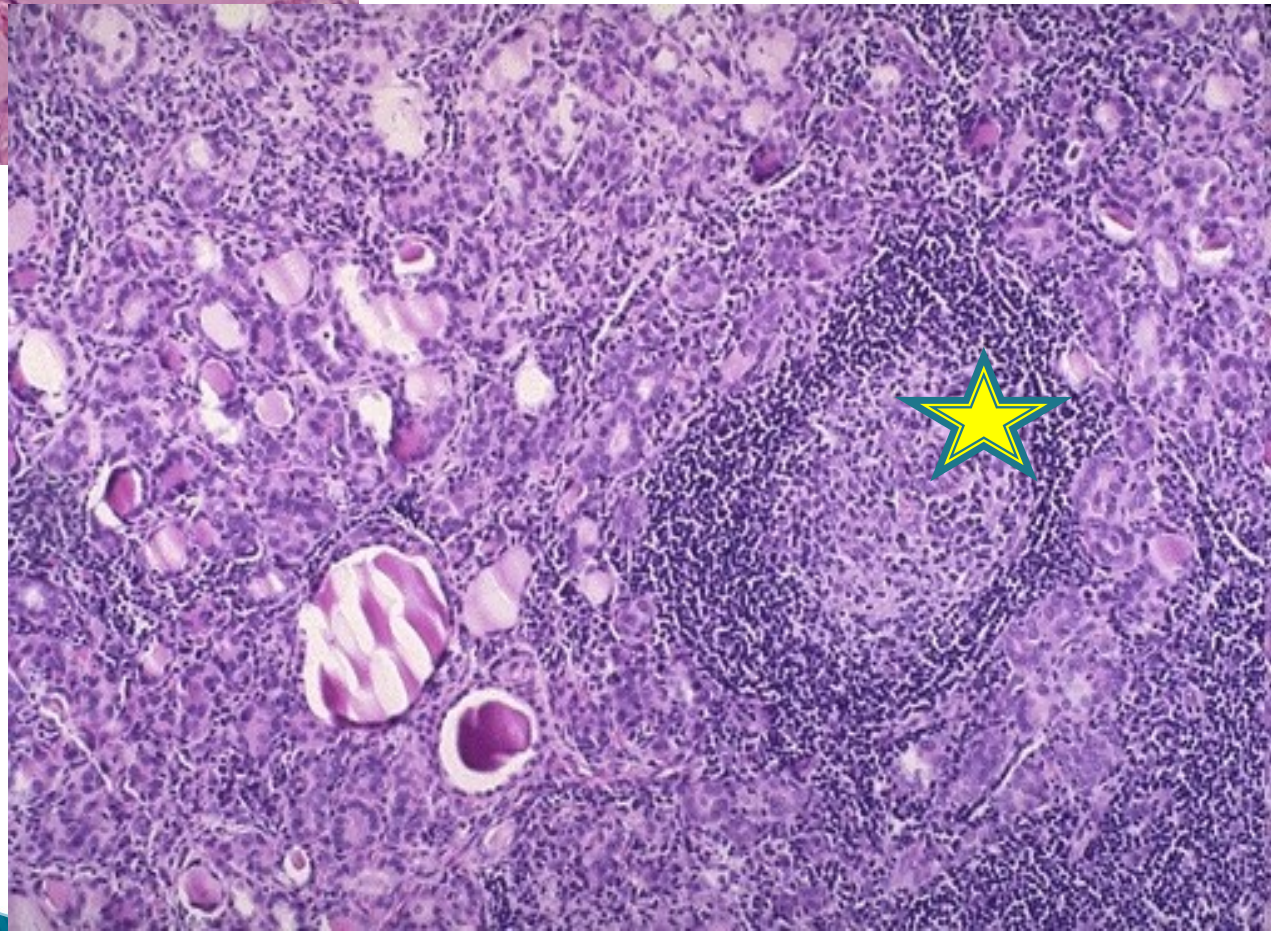
MI: těžká destrukce žlázy (náhrada lymfatickou tkání, atrofie foliklů)

Hakaru Hashimoto





Chronická lymfocytární thyreoiditis (Hashimotova)



HYPERPLASTICKÁ STRUMA

= zvětšení štítné žlázy na podkladě hyperplazie

Dělení dle výskytu:

- a) Endemická – nedostatek jódu v pitné vodě
– nad 10% populace
- b) Sporadická – strumigeny, enzymová porucha,
hormonální porucha (thyreotropní adenom
hypofýzy..)

Dělení dle stavby:

DIFUZNÍ x NODÓZNÍ

PARENCHYMATÓZNÍ x KOLOIDNÍ

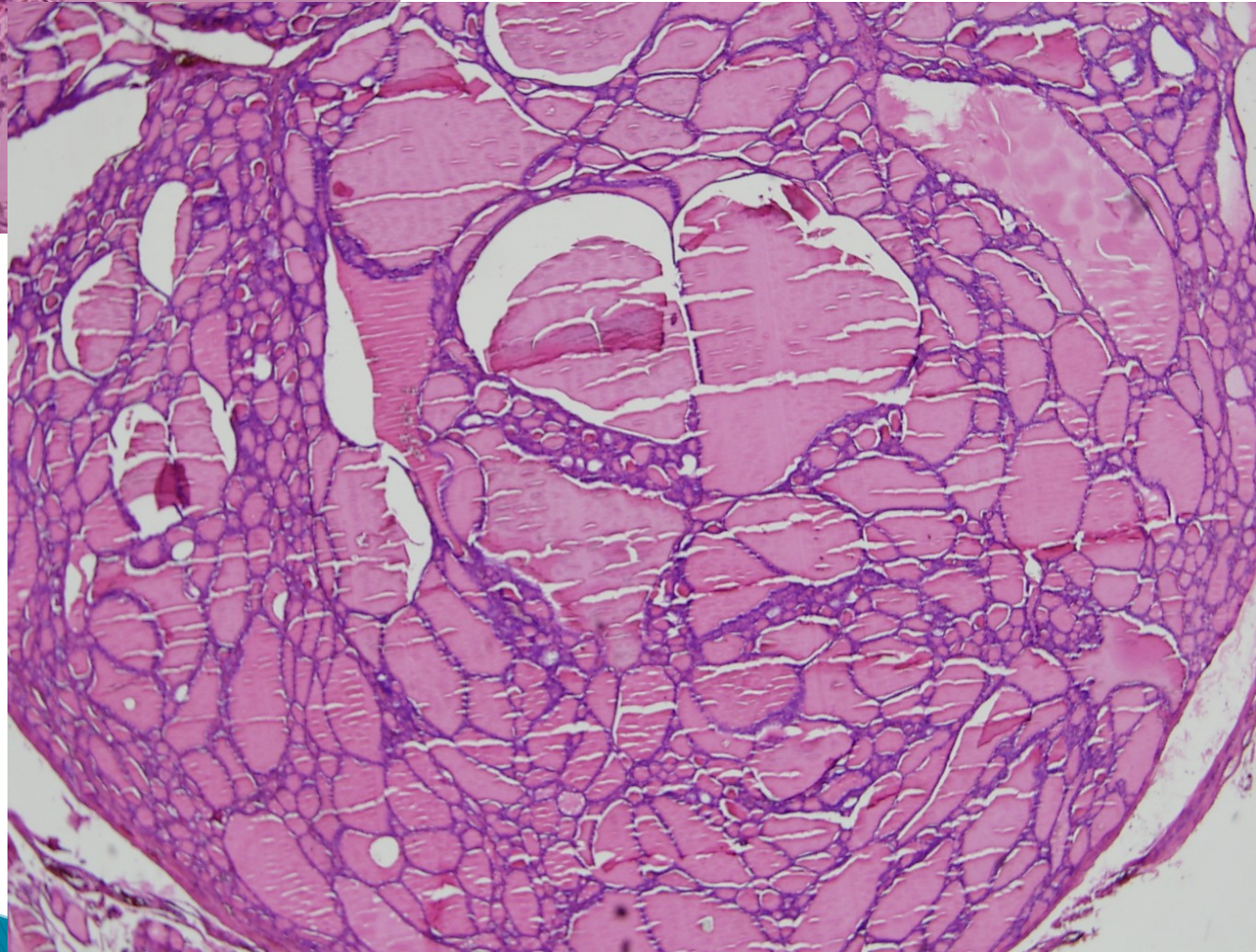
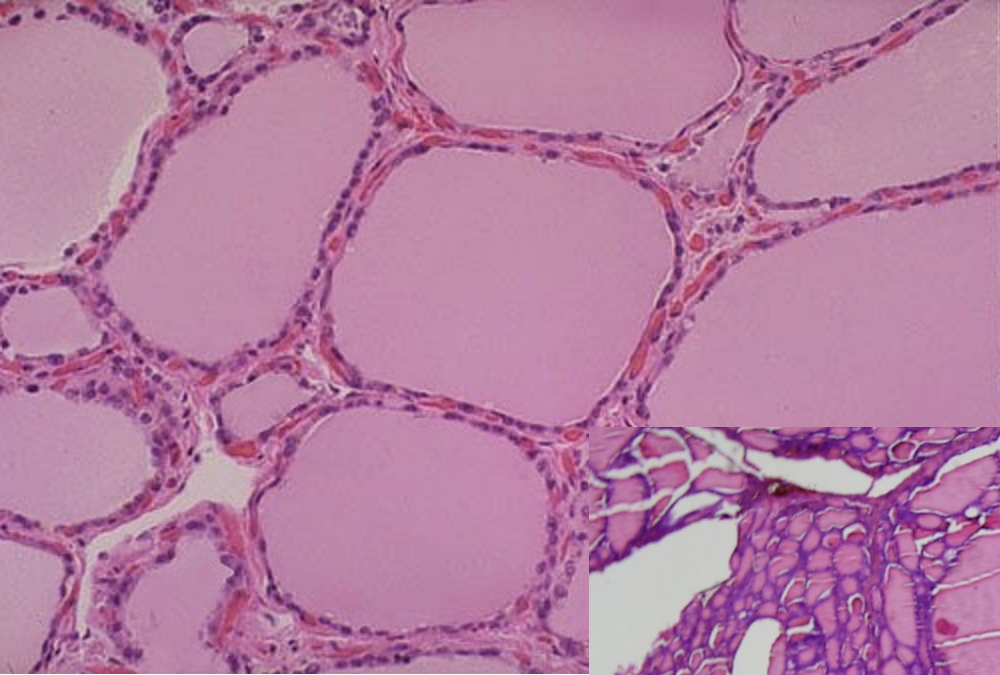
Endemická struma



Koloidní uzel



Nodózní koloidní struma



GRAVES–BASEDOWOVA CHOROBA (difuzní parenchymatózní struma toxická)

Etiopatogeneza:

autoimunní choroba: protilátky proti TSH receptoru



stimulace



thyreotoxikóza

Klinika:

- ▶ hyperthyreóza
- ▶ endokrinní orbitopatie

Makroskopie:

- ▶ difuzní zvětšení
- ▶ masitý vzhled

Histologie:

- ▶ vysoký epitel a vakuolizace koloidu



Endokrinní orbitopatie



NÁDORY ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

Většinou vycházejí z folikulárních bb. (thyreocytů), výjimkou* je medulární karcinom z bb. parafolikulárních.

A) BENIGNÍ

- ▶ Folikulární adenom

B) MALIGNÍ

- ▶ Folikulární karcinom
- ▶ Papilární karcinom
- ▶ Medulární karcinom*
- ▶ Anaplastický karcinom

FOLIKULÁRNÍ ADENOM

MA: solitární opouzdřený uzel

MI: * folikulární stavba (napodobuje normální žlázu)

* vazivové pouzdro

* tlaková atrofie v okolí

Klinika: klinicky němý nebo hyperfunkční

FOLIKULÁRNÍ KARCINOM

= maligní protějšek folikulárního adenomu

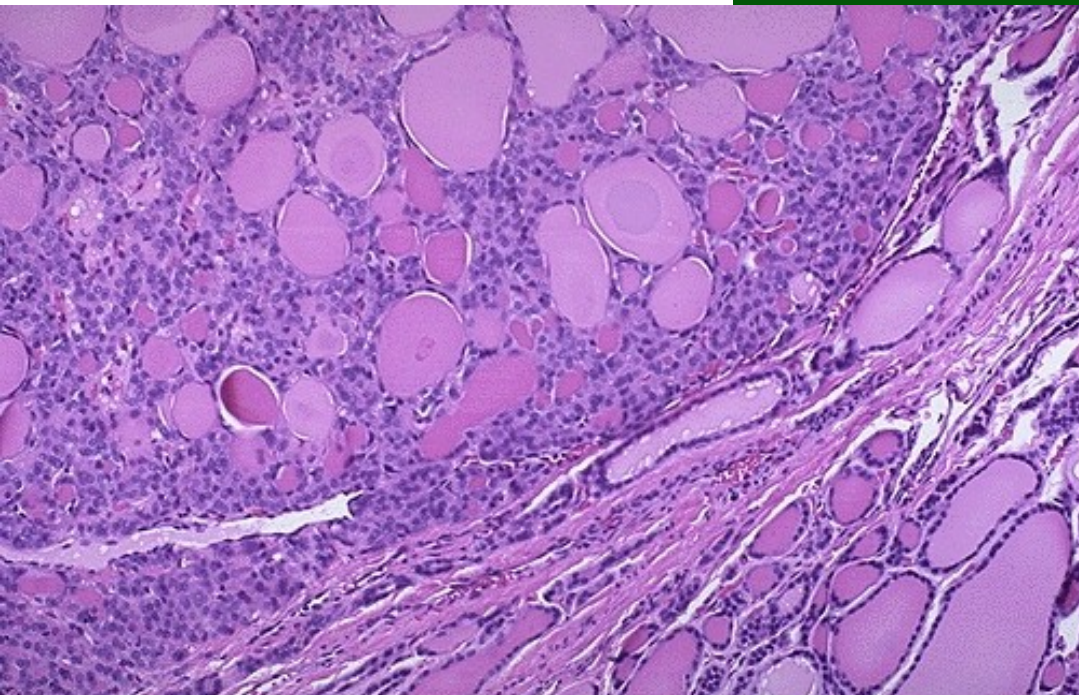
Vzhled: podobný adenomu

X

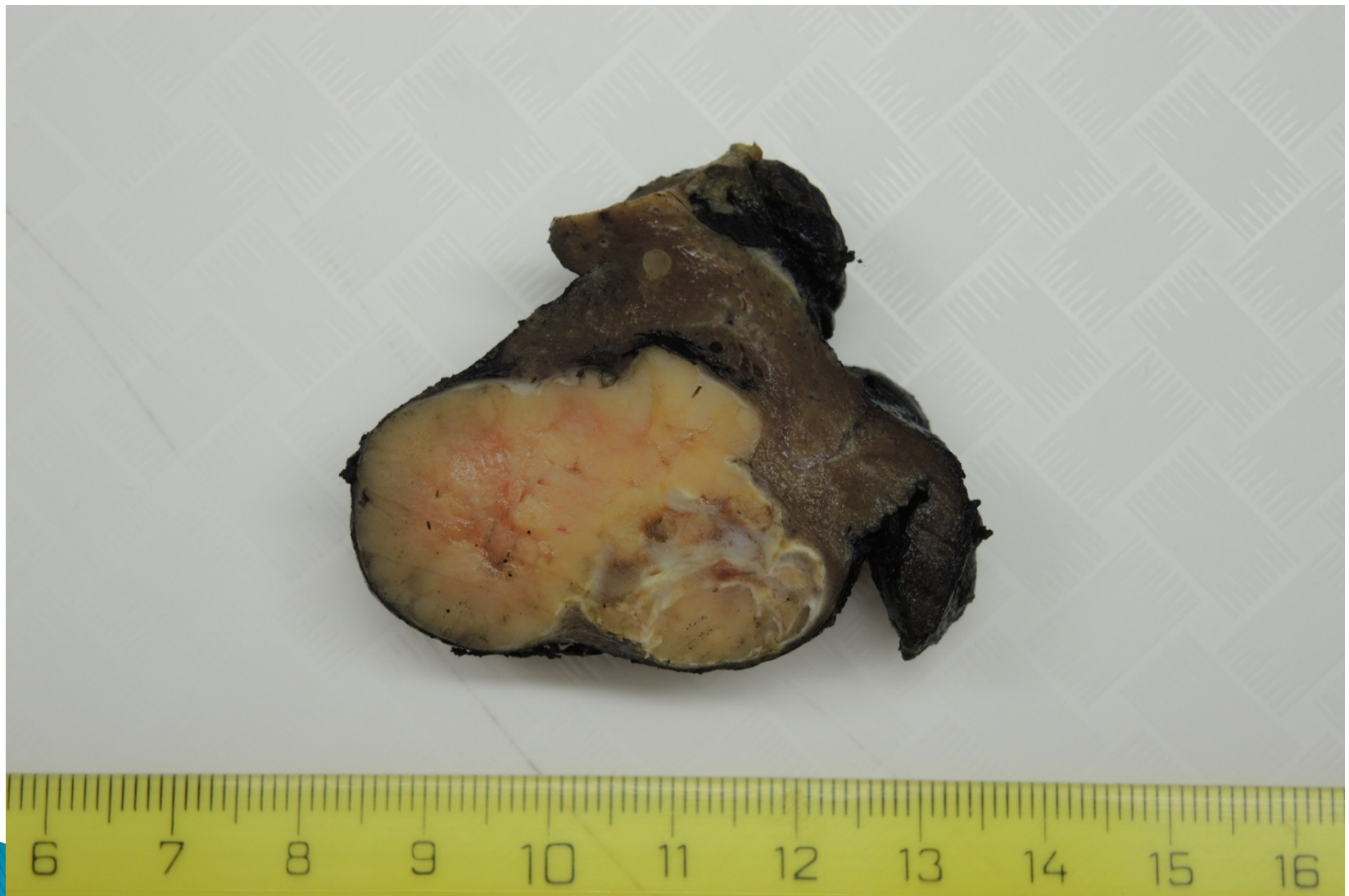
angioinvaze a/nebo invaze přes pouzdro

Klinika: meta LU, plíce, kosti, mozek

Folikulární adenom



Folikulární karcinom



PAPILÁRNÍ KARCINOM

= nejčastější malignita štítné žlázy

Klinika:

- nejčastěji ženy středního věku (ale může se vyskytnout i u dětí)
- relativně **dobrá prognóza** – metastazování lymfogenní cestou do LU, vzdálené meta pozdě

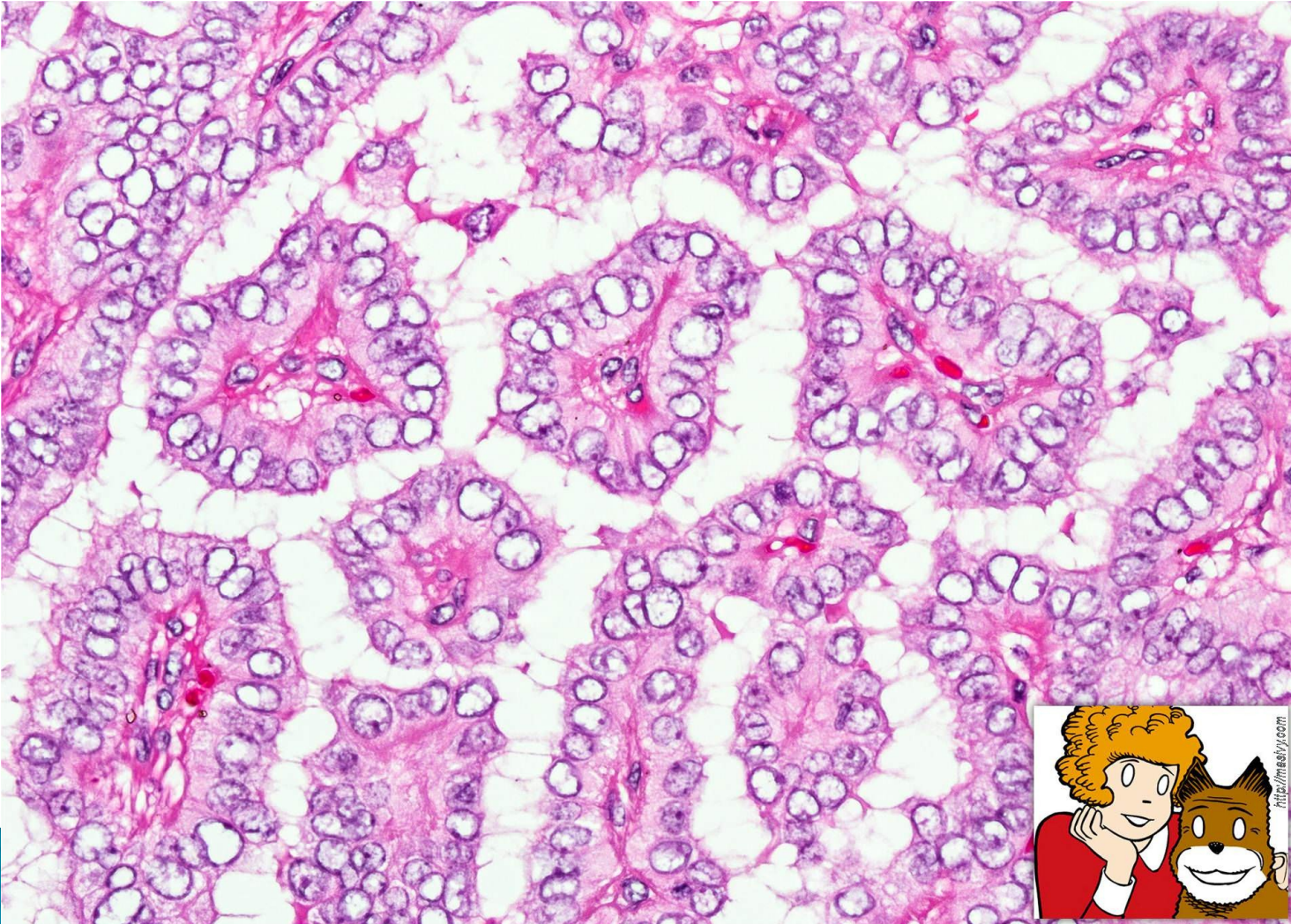
MA: – bělavé ložisko, často multifokální výskyt
– do 10 mm – tzv. mikrokarcinom

MI: – **matnicová jádra** – zřetelná kontura a matné
projasnění
– nejčastěji papilární uspořádání, ale není
podmínkou

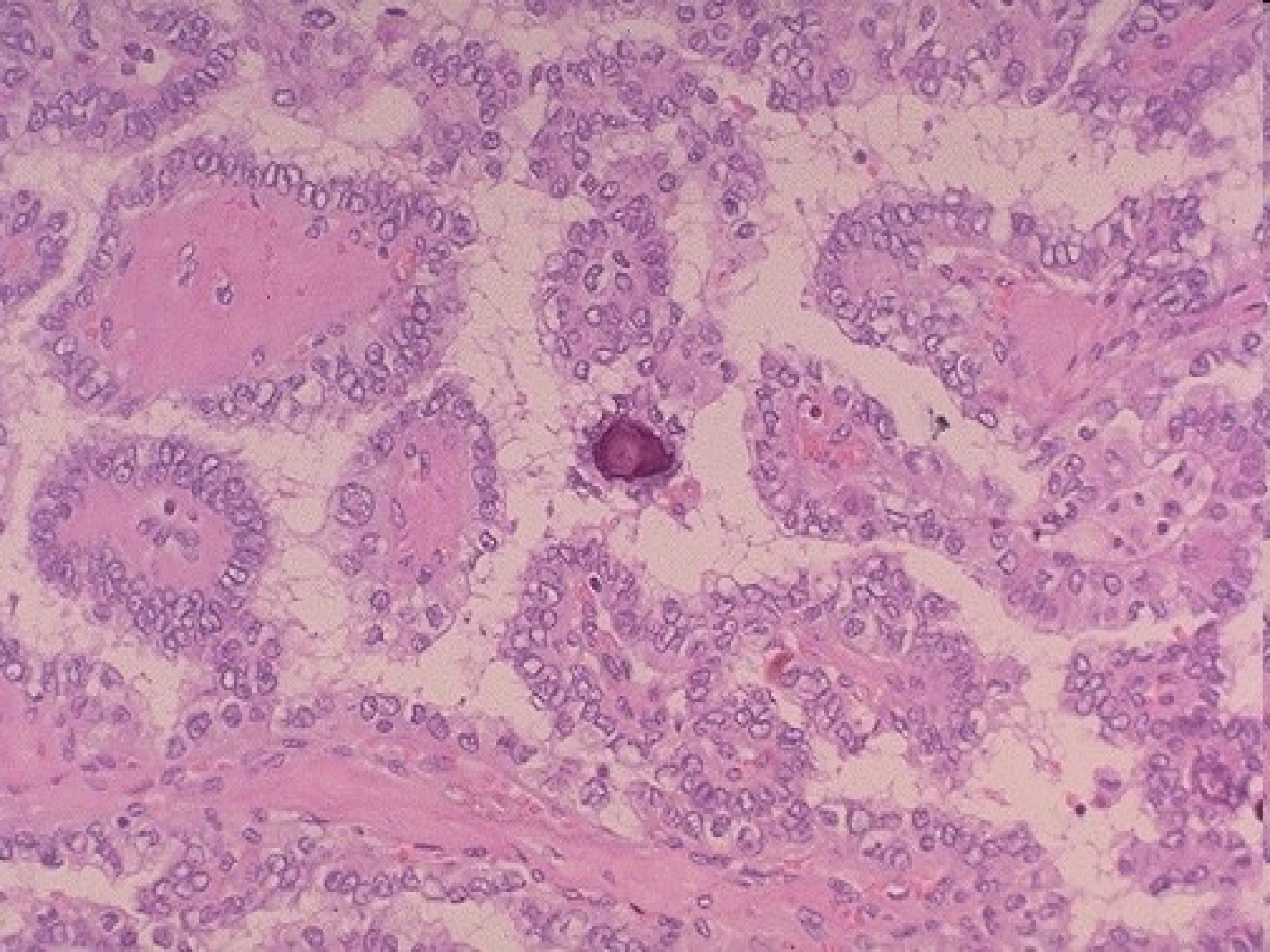
Papilární karcinom štítné žlázy



Matnicová jádra



Papillary thyroid carcinoma with Orphan Annie eye nuclei:
optically clear (empty, ground-glass) nuclei with thick nuclear membrane (H&E, ×40)



MEDULÁRNÍ KARCINOM

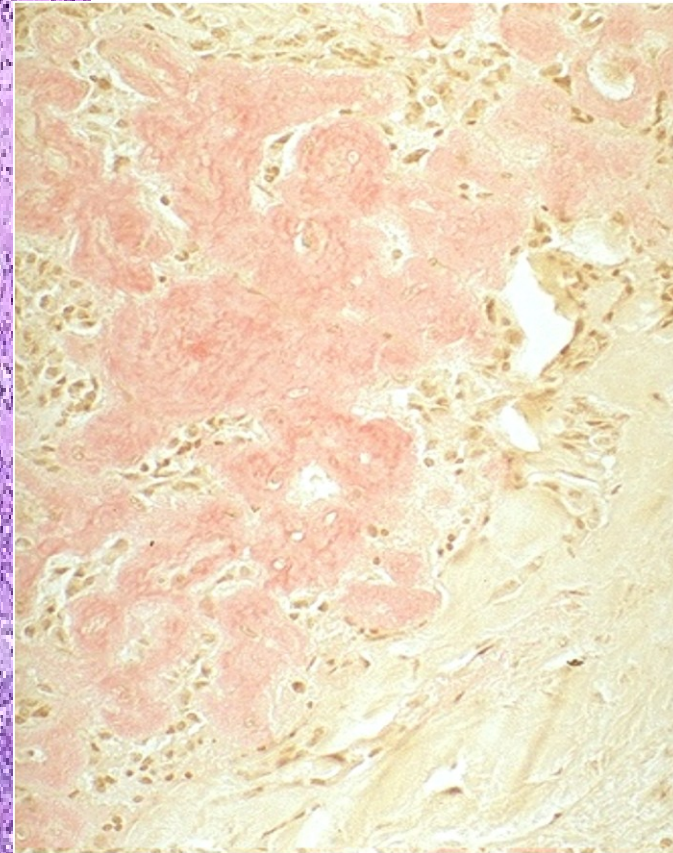
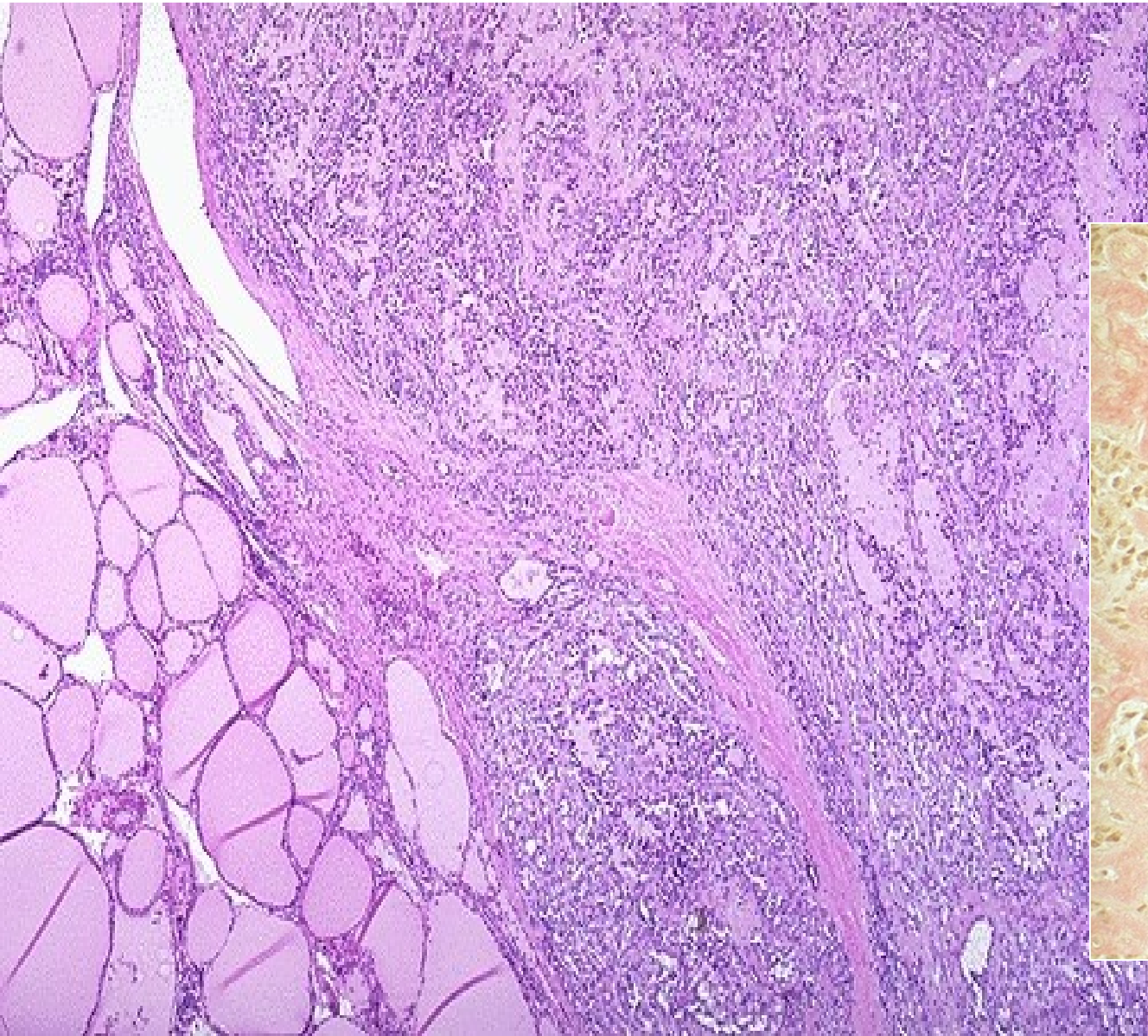
- = nádor z C bb. (parafolikulárních bb.) štítné žlázy
- produkuje kalcitonin (i jiné hormony)
- cca 5–10% karcinomů štítné žlázy

Klinika:

- výskyt sporadický nebo jako součást syndromů MEN
- hypokalcémie (PTH), průjmy (VIP), oběhové poruchy (serotonin)

Histologie:

- ▶ polygonální/vřetenité bb. se špatně zřetelnými hranicemi
- ▶ stroma obsahuje amyloid



ANAPLASTICKÝ KARCINOM

Klinika:

- staří pacienti (7.–8. dekáda)
- rychlá **lokální progrese** (útlak dých.cest, syndrom HDŽ..)
- časně metastazování

Histologie:

- bb. velmi málo připomínají štítnou žlázu (anaplazie)
- vzhled bb. kolísá (malobuněčný, velkobuněčný, sarkomatoidní...)
- četné nekrózy, hemoragie

PATOLOGIE PŘÍŠTÍTNÝCH TĚLÍSEK

ANATOMIE:

- ▶ obvykle 4 tělíška (horní a dolní pár) při pólech laloků štítné žlázy

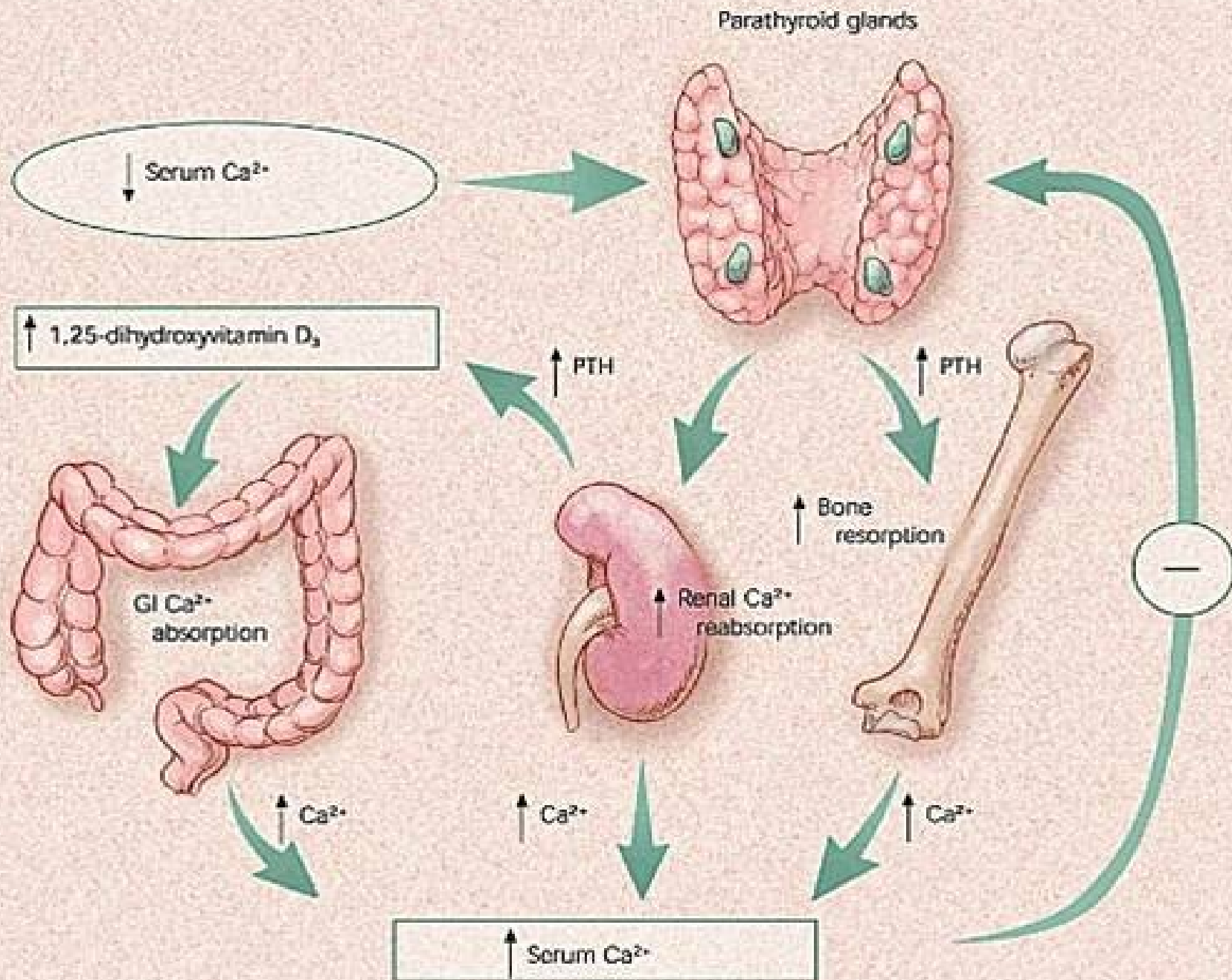
FYZIOLOGIE:

Produktem je parathormon (PTH).

Účinky: ↑ hladinu Ca, ↓ hladinu fosfátů v séru

- ▶ resorpce Ca z kostí
- ▶ zpětná resorpce Ca z primární moči
- ▶ resorpce Ca ve střevě

Regulace: negativní zpětnou vazbou – dle kalcémie



HYPOPARATHYREOIDISMUS

Příčina:

- a) operativní odstranění příštítných tělísek
- b) destrukce příštítných tělísek autoimunitním zánětem
- c) vrozená hypoplazie/aplazie

Klinika: **TETANIE** = křeče prstů horních i dolních končetin při porušené nervosvalové dráždivosti

HYPERPARATHYREOIDISMUS

= syndrom z nadprodukce PTH

PRIMÁRNÍ

- a) adenom příštítných tělísek (80–90%)
- b) hyperplazie příštítných tělísek
- c) karcinom příštítných tělísek – velmi vzácný

Laboratorně: ↑ PTH, ↑↑Ca (aktivace osteoklastů)

Klinika:

- ▶ metastatické zvápenatění (plíce, žaludek, ledviny, tepny)
- ▶ resorpce kostí (hl. metafýz) – bolesti
- ▶ rtg nálezn: subperiostální resorpce kostí prstů
- ▶ slabost, únava

Adenom příštítných tělísek

MA: obvykle solitární uzel utlačující okolní parenchym

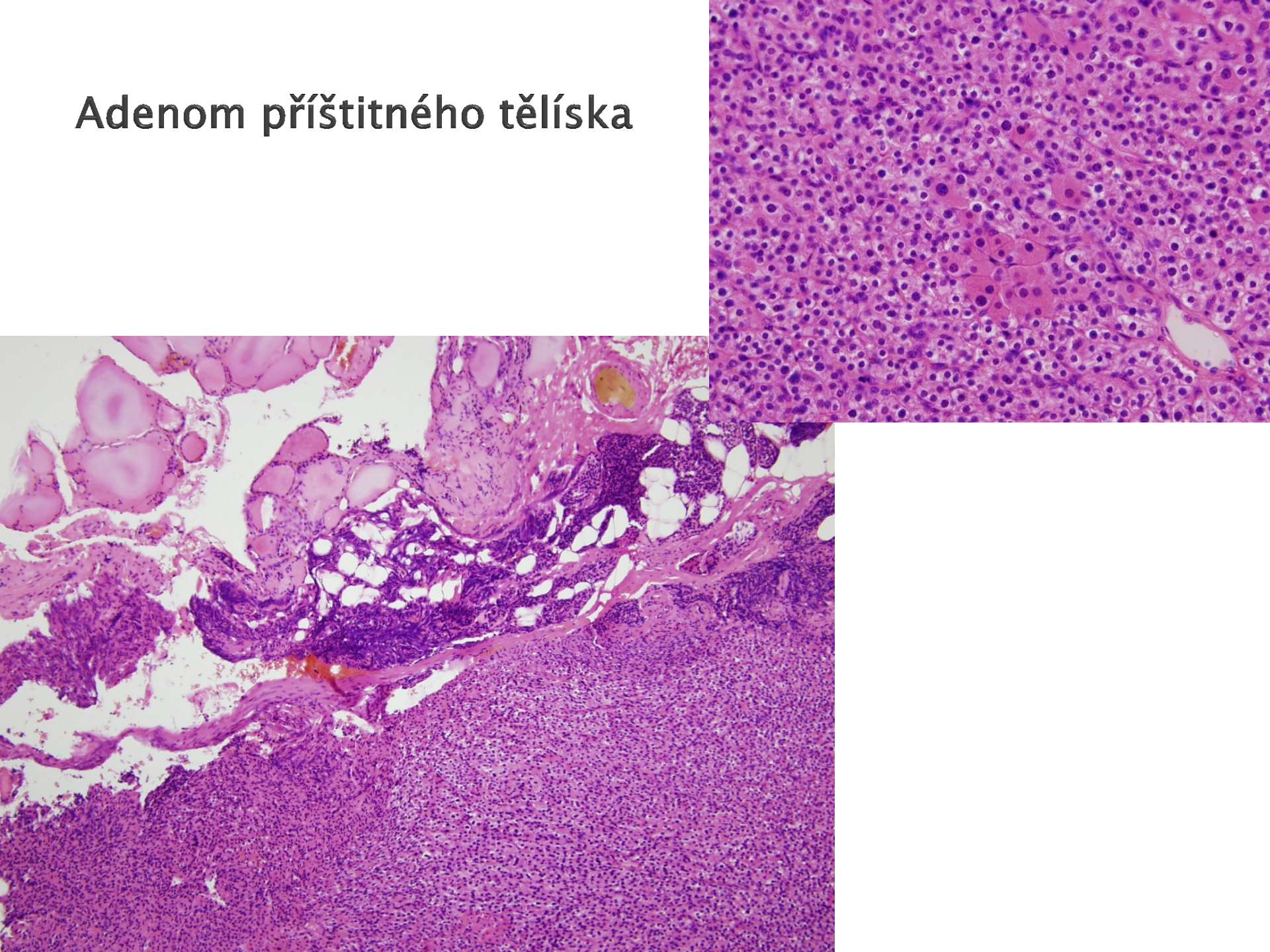
MI: solidní pole nádorových bb., žádný vmezeřený tuk
často opouzdřený
atrofie okolního parenchymu

Hyperplazie příštítných tělísek

MA: zvětšení obvykle všech příštítných tělísek

MI: zbytnělá tělíška
tuková tkáň přítomna
pouzdro chybí

Adenom příštítného tělíska



PATOLOGIE NADLEDVIN

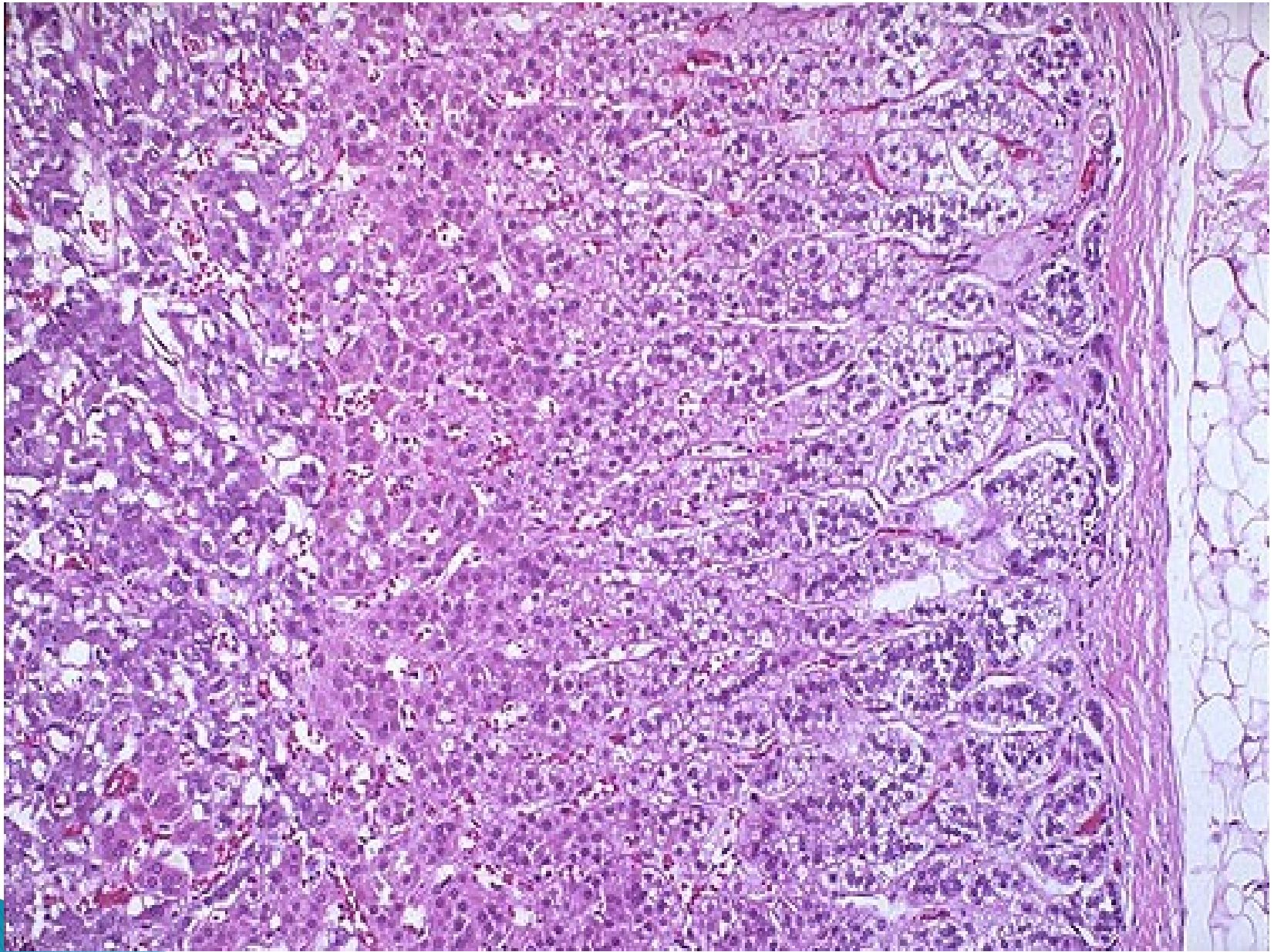
Fyziologie:

KŮRA (90% objemu):

- ▶ zona glomerulosa...mineralokortikoidy (aldosteron)
- ▶ zona fasciculata glukokortikoidy (kortisol)
- ▶ zona reticularis glukokortikoidy, estrogen,
androgeny

DŘEŇ (10% objemu):

- = derivát neuroektodermu – obs. chromafinní bb.
(příbuzné neuronům) a sustentakulární bb.
(podpůrné)
- adrenalin, noradrenalin



Účinky hormonů nadledvin:

GLUKOKORTIKOIDY (KORTISOL)

- ▶ ovlivnění metabolismu sacharidů, tuků i bílkovin
- ▶ zvyšují hladinu Glc tvorbou z tuků a bílkovin

MINERALOKORTIKOIDY (ALDOSTERON)

- ▶ řídí hospodaření s vodou a minerály: retence Na^+ a vylučování K^+ močí

HORMONY DŘENĚ (ADRENALIN, NORADRENALIN)

- ▶ zvýšení TK

HYPERFUNKCE KŮRY NADLEDVIN

A. **NADPRODUKCE KORTISOLU** (**HYPERKORTIKALISMUS, CUSHINGŮV SY.**)

Dle příčiny:

- a) primární (adenom kůry nadledvin)
- b) sekundární (kortikotropní adenom hypofýzy)
- c) paraneoplastický (nadprodukce ACTH tumorem, např. malobuněčný karcinom plic)
- d) iatrogenní (léčba glukokortikoidy)

Klinické projevy:

- vyplývají z poruchy metabolismu
- ▶ **obezita: měsícovitý obličej, býčí šíje, tenké končetiny**
- ▶ **strie**
- ▶ **steroidní diabetes**
- ▶ **steroidní osteoporóza**
- ▶ **hypertenze**
- ▶ **hypertrichóza**

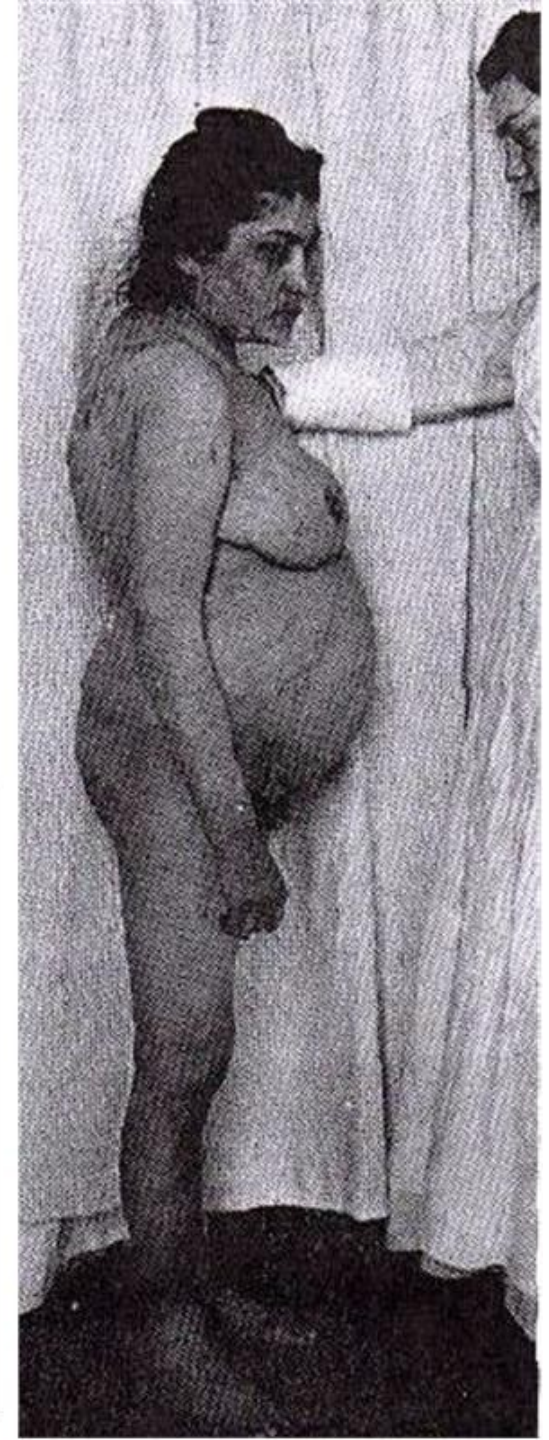


The photographs are from: *The pituitary body and its disorders: clinical states produced by disorders of the hypophysis cerebri* by Harvey Cushing, M.D., J.B. Lippincott Company (1912)

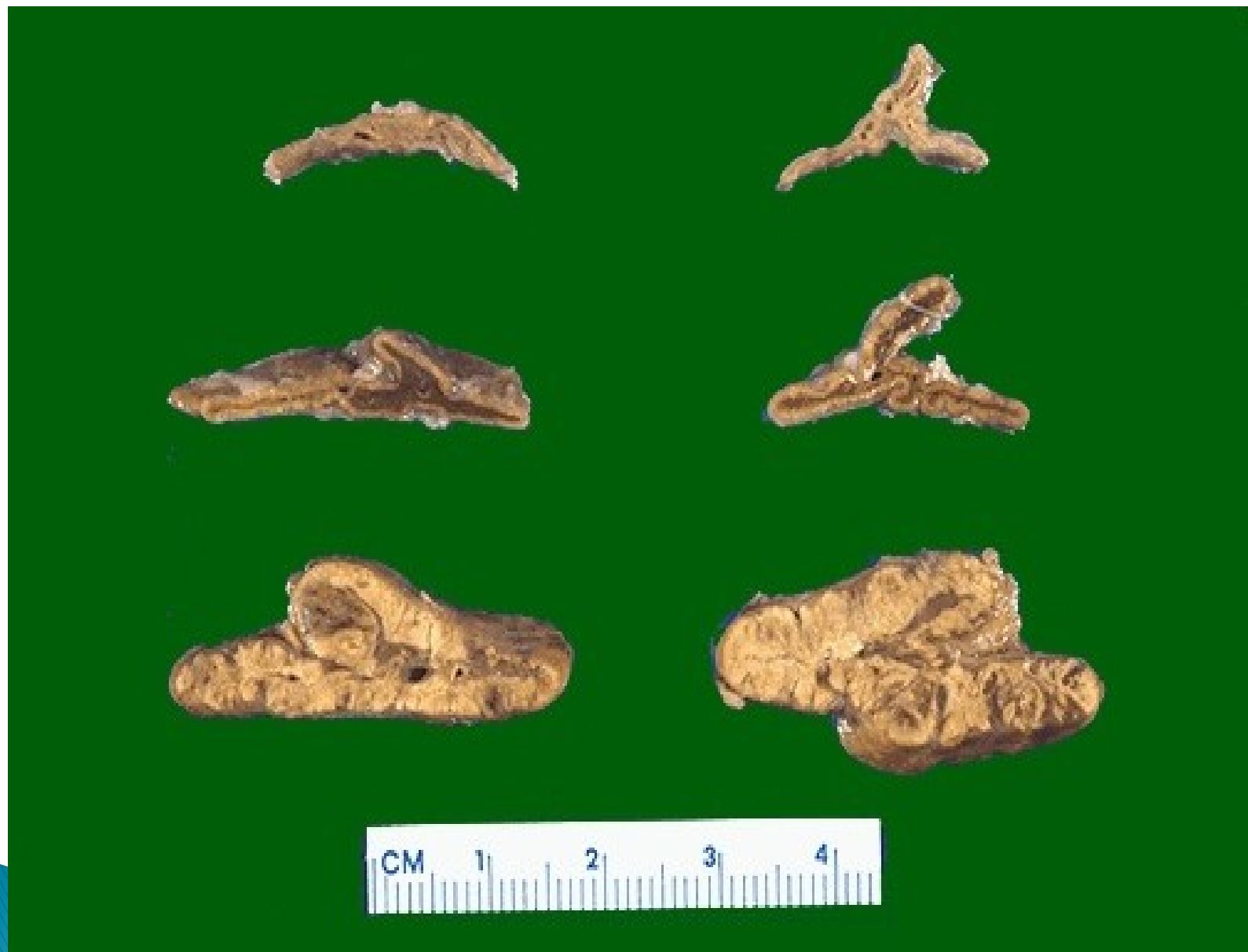
This 23-year old woman is Miss M.G., whose case was described by Harvey Cushing in 1912. Her potbelly and her round "moon" face are markers for a disease that is usually called Cushing's syndrome. This disease is caused by an excess of the stress hormone cortisol, so it is sometimes called *hypercortisolism*.

At the time these pictures were taken, Miss M.G. was 4' 9" and weighed 137 pounds.

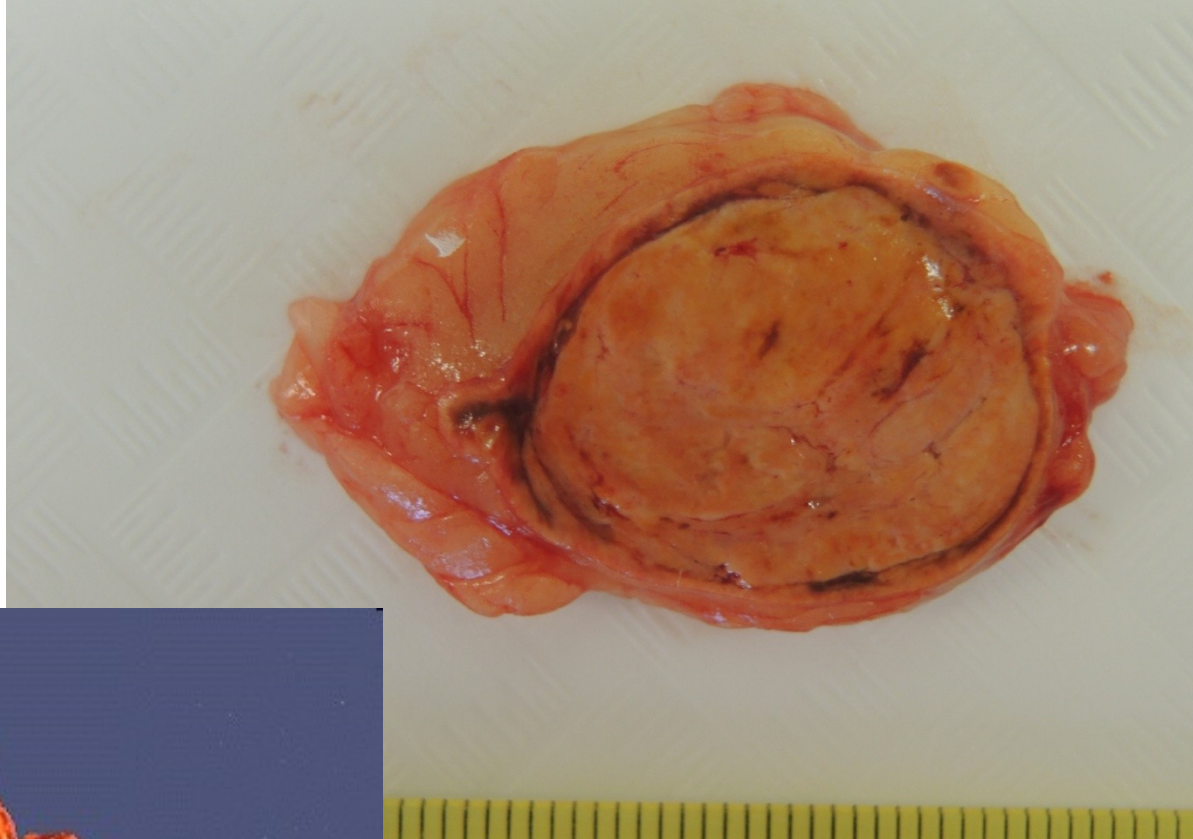
Miss M.G.'s hypercortisolism was almost certainly caused by a tumor, although it was never discovered. Less extreme cases of hypercortisolism can be caused by stress and germs.



Nadledviny atrofické, normální a hyperplastické



(Kortikální)
adenom
nadledviny



B. NADPRODUKCE ALDOSTERONU (HYPERALDOSTERONISMUS, **CONNŮV SY.**)

Příčiny:

- a) adenom kůry nadledvin
- b) hyperplazie kůry nadledvin (cca 15% případů)

Klinické projevy:

- ▶ retence Na^+ hypertenze
- ▶ ztráty K^+ svalová slabost

C. NADPRODUKCE ANDROGENŮ

Příčiny:

- a) adenom
- b) hyperplazie
- c) enzymatický defekt syntézy korových hormonů –
tzv. **adrenogenitální syndrom (AGS)**
 - hromadí se steroidní prekurzory s androgenními účinky

Klinické projevy:

- ▶ dívky pseudohermafroditismus femininus, ženy virilizace
- ▶ chlapci – předčasná puberta, muži –

HYPOFUNKCE KŮRY NADLEDVIN

Dle příčiny:

- ▶ PRIMÁRNÍ: onemocnění kůry (autoimunitní zánět, tbc, metastázy, amyloidóza, sarkoidóza)
- ▶ SEKUNDÁRNÍ: onemocnění hypofýzy – pokles ACTH (němý adenom, Sheehanův syndrom)

Dle průběhu:

- ▶ AKUTNÍ = Addisonská krize
- ▶ CHRONICKÁ = Addisonova choroba

ADDISONOVA NEMOC (chronický hypoadrenalismus)

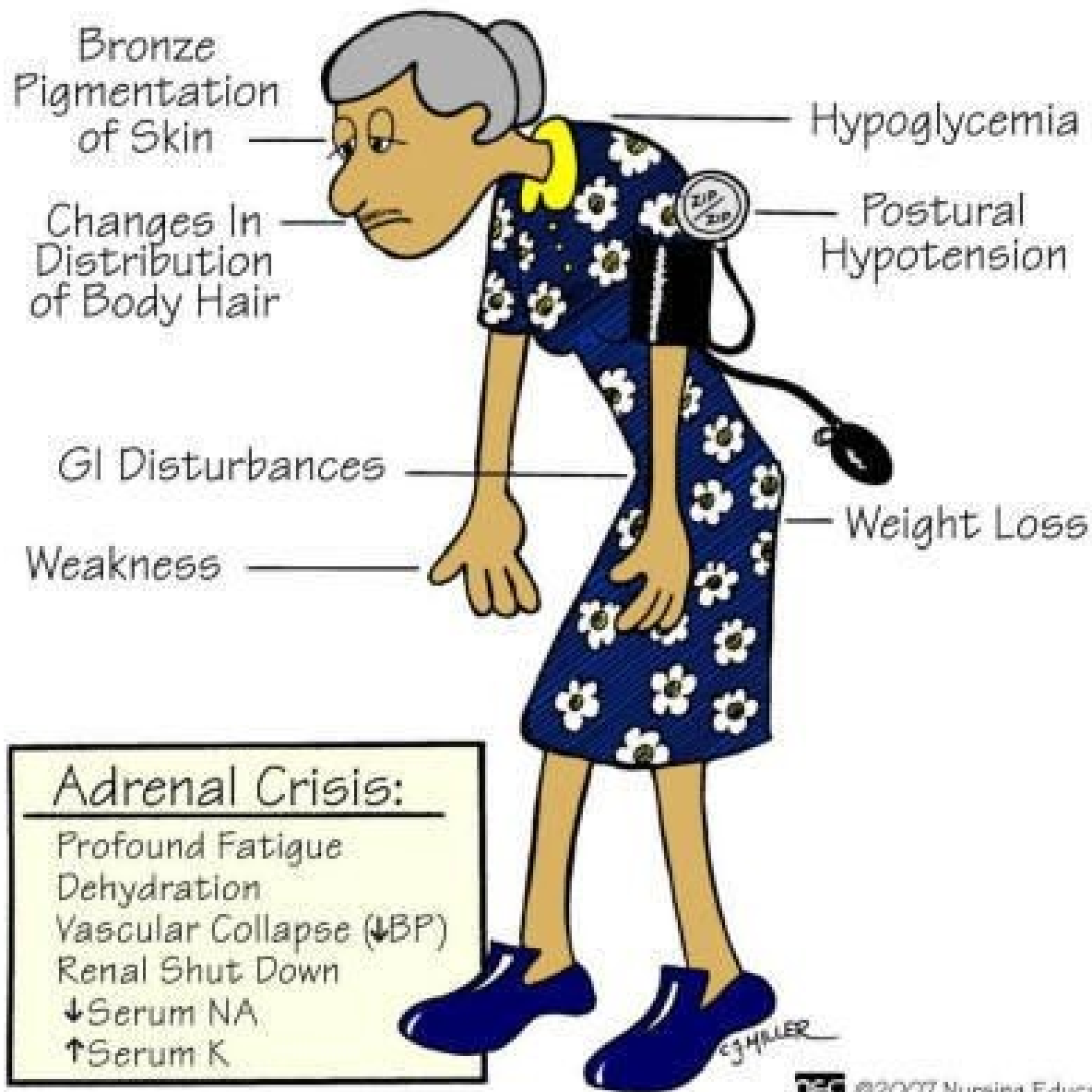
PRIMÁRNÍ

- ▶ při zničení 80–90% kůry nadledvin
- ▶ porucha metabolismu
 - elektrolytů a vody (aldosteron) ... ↓Na, ↓TK
 - bílkovin úbytek svalové hmoty
 - sacharidů.... hypoglykemie
- ▶ pokles odolnosti (únava, slabost, hubnutí)
- ▶ hyperpigmentace (↑ACTH)

SEKUNDÁRNÍ

- ▶ převažuje výpadek glukokortikoidů nad aldosteronem
- ▶ chybí hyperpigmentace ("bílý Addison")

ADDISON'S DISEASE



nejznámějším
addisonikem byl
prezident Kennedy



Addisonská krize (akutní hypoadrenalismus)

Vznik:

a) **dekompenzace** pacientů s (nepoznanou)

Addisonovou chorobou – infekce, operace, trauma

b) **náhlá destrukce** kůry nadledvin

- ▶ sepse (např. meningokoková) – Waterhouse–Friderichsenův syndrom
- ▶ novorozenci po těžkém porodu – krvácení

Klinické projevy:

- ▶ hypotenze
- ▶ elektrolytový rozvrat

NEMOCI DŘENĚ NADLEDVIN

Feochromocytom

= nádor z chromafinních bb. produkujících adrenalin a noradrenalin = katecholaminy

MA: obvykle solitární uzel, někdy cysty/prokrvácení

MI: polygonální bb.

drobná hnízda obklopená vazivově–kapilární kostrou

Klinika:

- ▶ **HYPERTENZE** – trvalá nebo záchvatovitá
- ▶ projevy aktivace sympatiku: pocení, třes, tachykardie, palpitace

90% jsou solitární, benigní, lokalizované v nadledvině

10% mnohotné (MEN syndrom), maligní, extraadrenální

Common in the fourth and fifth decades of life

Adrenal Pheochromocytoma

Tumour arising from catecholamine producing chromaffin cells in the adrenal gland medulla

Clinical presentation:

- Severe headache
- Hypertension
- Palpitation
- Sweating
- Tremor
- Paleness of face

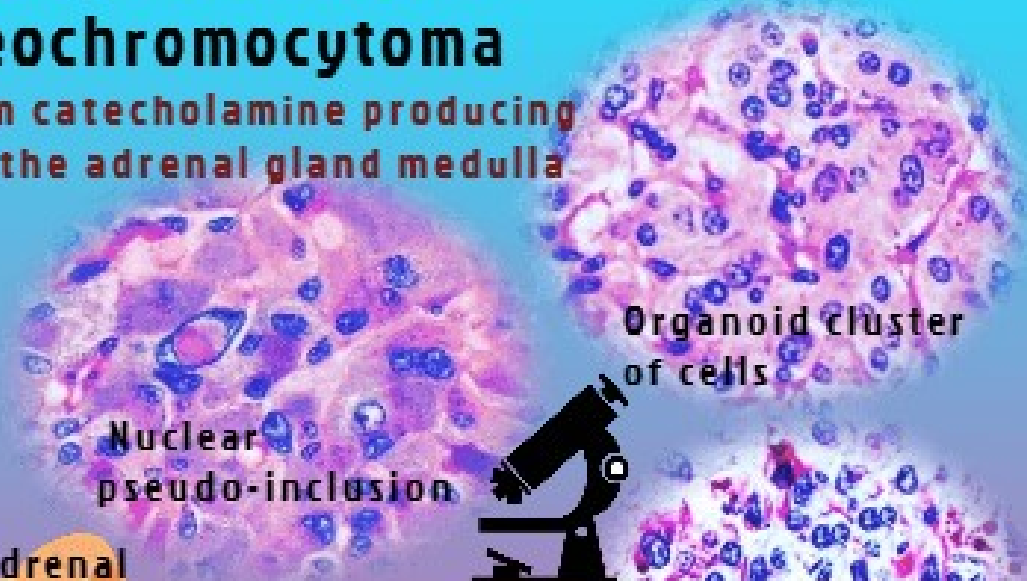
Tumour range in size from 2 - 10 cm



Adrenal



Nuclear pseudo-inclusion

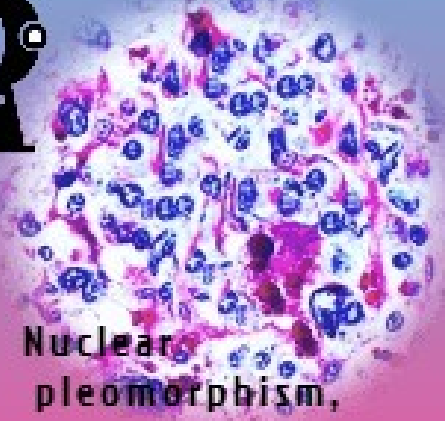


Organoid cluster of cells



3 major histologic patterns:

- Alveolar (nested)
- Trabecular
- Solid



Nuclear pleomorphism,

Intracytoplasmic hyaline globules

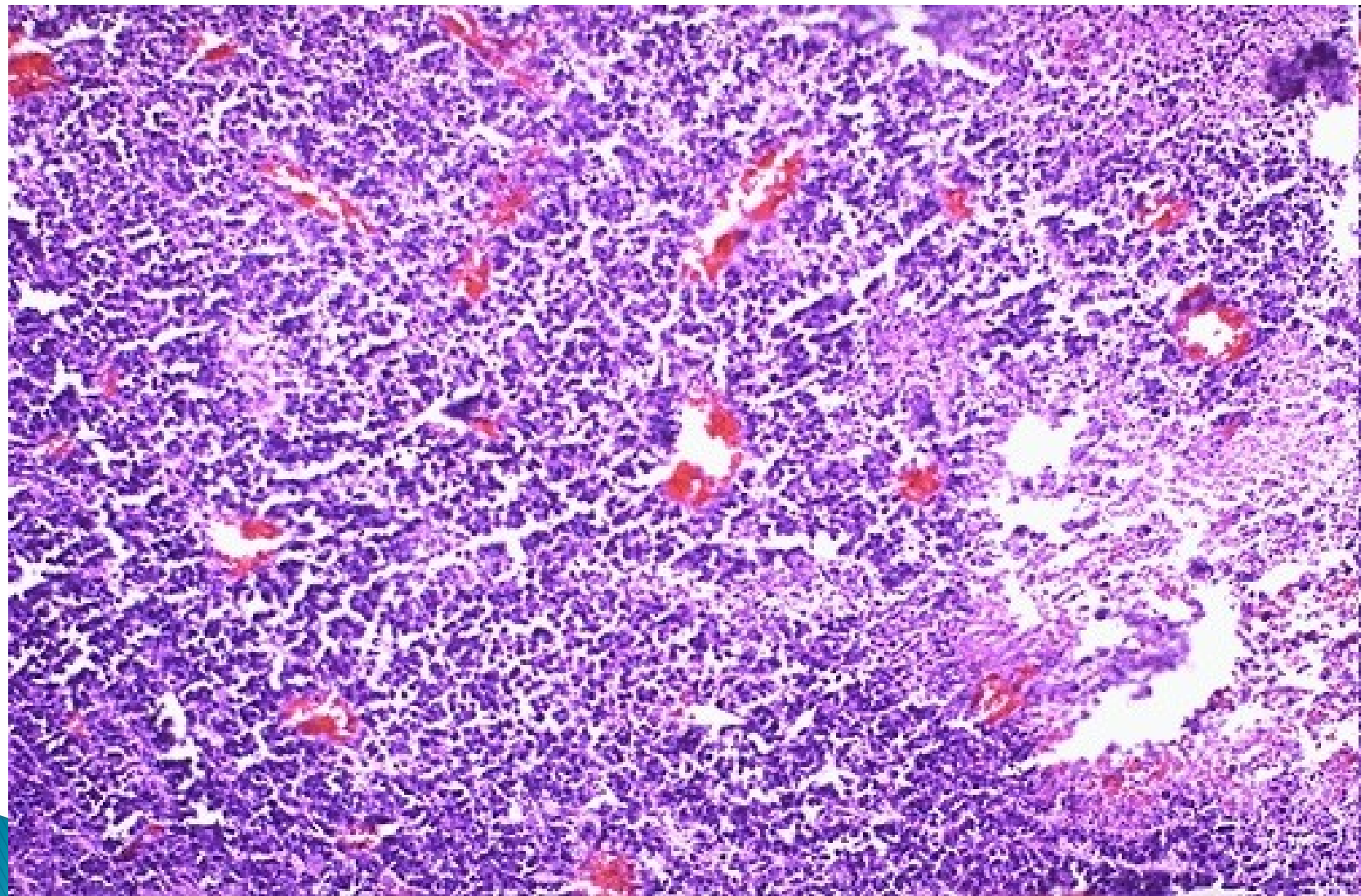
Neuroblastom

= nádor dětského věku

Prognóza je různá – část pacientů remise, vyzrání
X

- pacienti s t(myc) z 2. na 1. chromosom
a amplifikací mají špatnou prognózu

Neuroblastom nadledviny



OTÁZKY

- ▶ Jak se mohou klinicky projevat jednotlivé nádory hypofýzy?
- ▶ Jaké jsou projevy hyperfunkce/hypofunkce štítné žlázy?
- ▶ Jaký je nejčastější maligní nádor štítné žlázy v ČR?
- ▶ Z kterých buněk vychází medulární karcinom štítné žlázy?
- ▶ Co je to Graves–Basedowova choroba?
- ▶ Jaké mohou být příčiny Cushingova syndromu?
- ▶ Jak se nazývá nádor dřeně nadledvin, který produkuje katecholaminy?