

**UNIVERZITA KOMENSKÉHOV BRATISLAVE
LEKÁRSKA FAKULTA**

doc. MUDr. Stanislav Oravec CSc.

OCHORENIA ENDOKRINNÉHO SYSTÉMU
Vybrané kapitoly

Recenzenti: doc. MUDr.. Soňa Balogová, PhD.
 prof. Ing. Zdeňka Ďuračková, PhD.

© doc. MUDr. Stanislav Oravec, CSc./ Univerzita Komenského v Bratislave, 2012

ISBN 978-80-223-3273-6

OBSAH

SKRATKY	3
1. ÚVOD.....	5
2. CHARAKTERISTIKA HORMÓNOV	6
3. ŽLAZOVÉ HORMÓNY	7
4. TKANIVOVÉ HORMÓNY	12
5. OCHORENIA HYPOTALAMO – HYPOFYZÁRNEHO SYSTÉMU	13
A Ochorenie hypotalamu	13
A.1 Hypotalamické hyperfunkčné syndrómy	13
A.2 Hypotalamické hypofunkčné syndrómy	
Hypotalamické hypopituitarizmy	14
B Ochorenia hypofýzy	16
B.1 Hypofyzárne hyperfunkčné stavy	
Hyperpituitarizmus	16
B.2 Hypofyzárne hypofunkčné stavy	
Hypopituitarizmus	19
ROZDELENIE A CHARAKTERISTIKA HYPOPITUITARIZMOV	19
6. OCHORENIA ŠTÍTNEJ ŽLAZY	25
Hypertyreóza	26
Hypotyreóza	30
Nádory štítnej žľazy	32
7. OCHORENIA PRIŠTÍTNYCH TELIESOK	37
Hyperparatyreóza.....	38
Hypoparatyreóza	43
8. CHOROBY KÔRY NADOBLIČIEK	46
9. OCHORENIA GONÁD	53
9.1 Ochorenia testes.....	53
9.2 Ochorenia ovárií	65
LITERATÚRA	69

SKRATKY

A	Adrenalín
ACTH	Adrenokortikotropný hormón = proopiomelanokortín
ADH	Adiuretín, vasopresín
AGS	Adrenogenitálny syndróm
AHO	Albright's hereditary dystrophy – Hereditárna osteodystrofia Albrightovej
ALP	Alkalická fosfatáza
ANP	Atriový natriuretický peptid
aTG	protilátky proti tyreoglobulínu
aTPO	protilátky proti peroxyzomálnej frakcii
cAMP	cyklický adenosín monofosfát
CBG	cortisol binding globulin
CEA	Karcino–embryonálny antigén
CNS	Centrálny nervový systém
CO	Oxid uhoľnatý
CRH	Corticotrophin releasing hormone, kortikoliberín
CRP	C–reaktívny proteín, proteín akútnej fázy
CT	Computed Tomography = počítačová tomografia
DA	Dopamín
dDAVP	1–deamino–8–D–arginín–vasopresín, Adiuretín
DHA	Dokosaheksaénová kyselina – esenciálna mastná kyselina
DHEA	Dehydroepiandrosterón
DHT	Dihydrotestosterón
DI	Diabetes insipidus
DM	Diabetes mellitus
DNK	Deoxyribonukleová kyselina
DOC	Deoxykortikosterón
DOPA	Dihydroxyfenylalanín
25(OH) D3	Hydroxycholecalciferol = kalcidiol
1,25(OH) ₂ D3	Dihydroxycholecalciferol = kalcitriol
E ₂	17–β E ₂ = estradiol
EDRF	Endotelový relaxačný faktor
EGF	Epithelial growth factor
EPA	Eikosapentaénová kyselina, esenciálna mastná kyselina
ET 1	Endotelín (ET1)
18–FDOPA	18F–dihydroxyfenylalanín
FGF	Fibroblast growth factor, fibroblastový rastový faktor
FSH	Follicle stimulating hormone, folikuly stimulujúci hormón
FW	Sedimentácia erytrocytov, Fahraeus–Westergren
GAG	Glykozoaminoglykány
GF	Glomerulárna filtrácia
GH	Growth hormone = rastový hormón, somatotropný hormón (STH)
GHIH	Growth hormone inhibiting hormone, somatostatín
GHRH	Growth hormone releasing hormone, somatoliberín
GIT	Gastrointestinálny trakt
GnRH	Gonadotrophins releasing hormone, gonadoliberín
GT	Glukózová tolerancia
hCG	human Chorionic Gonadotrophin
hPL	human Placenta Lactogen

HDL	High density lipoprotein
IGF-I	Insulin-like growth factor I = somatomedín C
IGF-II	Insulin-like growth factor II
ICHS	Ischemická choroba srdca
ICHDK	Ischemická choroba dolných končatín
JIS	Jednotka intenzívnej starostlivosti
LDL	Low density lipoprotein
LH	Luteinizig hormone, luteinizačný hormón
LU	Lymfatická uzlina
MEN	Mnohopočetná endokrinná neoplázia
^{99m} Tc-MIBI ^{99m}	Tc-metoxý-izobutyl-izonitril
MIBG	Meta-iodobenzyl guanidín
mRNK	messenger ribonukleová kyselina
MSH	Melanocyte stimulating hormone – časť ACTH
Mts	metastázy
NA	Noradrenalin
NGF	Nerve growth factor
NMR	Nukleárna magnetická rezonancia
NO	Oxid dusnatý
NSE	Neurón špecifická enoláza
PAB	Punkčná aspiračná biopsia
PCO	Syndróm polycystických ovárií
PDGF	Platelet derived growth factor
PGI ₂	Prostaglandín I ₂ = prostacyklín
PGE ₂	Prostaglandín E ₂
PGF ₂ alfa	Prostaglandín F ₂ alfa
PIH	Prolactin inhibiting hormone, prolaktostatín = dopamín
PRA	Plazmatická renínová aktivita
PRL	Prolaktín
Prog	Progesterón
PTH	Parathormón
RAAS	Renín-angiotenzín-aldosterónový systém
RAŠ	Reflex Achillovej šľachy
SHBG	Sex hormone binding globulin
TBA	Thyroxin binding albumin
TBG	Thyroxin binding globulin
TBPA	thyroxin binding prealbumin
TECH	Tromboembolická choroba
TG	Tyreoglobulín
TK	Krvný tlak
TRH	Thyrotropin releasing hormone, thyreoliberín
TSH	Thyroid stimulating hormone, tyreotrópny hormón
T4	Tyroxín
T3	Trijódtyronín
rT3	reverzný T3
TxA ₂ ,	Tromboxan A ₂
UV svetlo	Ultrafialové svetlo
USG	Ultrasonografia
VIP	Vazoaktívny intestinálny peptid
46,XY	mužský genotyp
46,XX	ženský genotyp

1. ÚVOD

Endokrinológia je biologicko–lekárska vedná disciplína, zaoberajúca sa otázkami miesta, biosyntézy, transportu a mechanizmu účinku hormónov – osobitnej skupiny látok, ktorá vykonáva dôležitú integračnú a regulačnú funkciu v organizme.

2. CHARAKTERISTIKA HORMÓNOV

Hormóny sú chemické zlúčeniny produkované žľazami s vnútornou sekréciou (polypeptidy–glykoproteíny– steroidy, aminohormóny), ktoré sa transportujú krvou na vzdialené miesto v organizme, kde vyvolávajú výrazné biologické účinky

Endokrinná funkcia

Neurokrinná (mozog, tvorba neuro–hormónov v mozgu) → krvné riečisko

Parakrinná (bunka–bunka) vzájomné ovplyvňovanie sekrécie priamo medzi susednými bunkami napr. pri tvorbe hormónov v Langeransových ostrovčekoch

Autokrinná ovplyvnenie samotnej bunky vlastným produktom sekrécie

produkt←↑onkoproteín – produkt onkogénu stimuluje sekréciu onkoproteínu v samotnej bunke

Hormóny:

žľazové hormóny (napr. štítna žľaza, prištítné telieska, nadoblička, gonády...)

tkanivové hormóny (napr. pečeň, obličky, gastrointestinálny trakt, srdce...)

3. ŽLAZOVÉ HORMÓNY

Štítna žľaza

Tyroxín – T₄, trijódtyronín T₃ (derivát aminokyseliny tyrozín)

Dejodáciou T₄ vzniká účinnejší T₃, ale aj neúčinný reverzný T₃ (rT₃) v závislosti od metabolickej potreby organizmu, tvorba T₃ však prevažuje.

TRH → TSH → periférna žľaza T₄, T₃ → metabolické účinky v periférnych tkanivách
→ spätná informácia o hladine T₄, T₃ do hypotalamu
– negatívna spätná väzba

Pri zvýšenej koncentrácii hormónov štítnej žľazy v periférnej krvi sa tvorba TRH tlmí. To má za následok zníženie tvorby TSH v hypofýze a zníženie sekrécie TSH do cirkulácie, čo vedie k zníženiu tvorby hormónov v štítnej žľaze.

Pri nízkej koncentrácii hormónov štítnej žľazy v periférnej krvi sa tvorba TRH v hypotalame zvyšuje a to stimuluje hypofýzu k zvýšenej tvorbe TSH. Zvýšená koncentrácia TSH v periférnej krvi stimuluje štítnu žľazu k zvýšenej tvorbe hormónov štítnej žľazy (T₄, T₃), ale aj k rastu samotnej štítnej žľazy, t.j. k zväčšovaniu masy parenchýmu štítnej žľazy.

V krvi sú hormóny štítnej žľazy transportované proteínmi:

TBG (thyroxin binding globulin) TBPA (thyroxin binding prealbumin) a TBA (thyroxin binding albumin). Účinky hormónov štítnej žľazy sa uskutočňujú cez jadrový receptor pre T₃ a aktivuje časť reťazca DNK, dochádza k prenosu informácie, čo sprostredkuje mRNA, dochádza k transkripcii informácie a k novotvorbe špecifického proteínu (enzýmu, receptora, apoproteínu ...)

T₄ – dejodáza – T₃ – väzba na jadrový receptor (T₃ receptor) – translácia mRNK → transkripcia → novotvorba proteínu

Účinky hormónov štítnej žľazy: vývoj, diferenciácia tkanív, syntéza bielkovín, enzýmov, modulovanie vlastností imunokompetentných buniek.

Kalcitonín:

polypeptid parafolikulárnych buniek C v štítnej žľaze.

Kalcitonin kontroluje fosfo-kalciový metabolizmus: má hypokalcemický účinok, aktivuje osteoblasty a napomáha zabudovaniu vápnika do kostí. Synergicky pôsobí s estrogénmi na kostnú štruktúru a zabudovanie kalcia do kostí, má antagonistický účinok oproti parathormónu (rezorpcia kalcia z kostí).

Prištítnne telieska

tvoria parathormón (PTH). PTH aktivuje rezorpciu kalcia z kostí pri hypokalcémii cez aktiváciu osteoklastov, čo vedie k zvýšeniu hladiny kalcia v plazme (sére), t.j. k hyperkalcémii. PTH znižuje exkréciu kalcia cez obličky, zvyšuje rezorpciu kalcia z čreva a tak zabezpečuje homeostázu kalcia v krvi pri stratách kalcia z organizmu. Zvýšená koncentrácia kalcia v plazme potláča sekréciu PTH z prištítnnych teliesok.

Langerhansove ostrovčeky pankreasu

Inzulín, polypeptid, proteohormón sa tvorí v B bunkách pankreasu. Znižuje hladinu glukózy v krvi, zlepšuje utilizáciu glukózy a vstup glukózy do buniek, čím sa podieľa na homeostáze glukózy. Na homeostáze glukózy sa spolupodieľajú aj antagonisticky pôsobiace hormóny, ktoré hladinu glukózy zvyšujú (napr. glukagón, katecholamíny, kortikoidy, rastový hormón ai).

Glukagón, polypeptid, proteohormón, tvorí sa v A bunkách pankreasu. Spôsobuje zvýšenie koncentrácie glukózy v krvi a je prirodzeným antagonistom inzulínu.

Somatostatín, polypeptid, proteohormón, tvorí sa v D bunkách pankreasu, po stimulácii glukózou má mnohopočetné inhibičné účinky (napr. potláča sekréciu inzulínu a glukagónu, sekréciu rastového hormónu z adenohipofýzy a tiež tlmí uvoľňovanie amylázy do krvi z poškodeného pankreasu pri akútnej pankreatitíde).

Pankreatický polypeptid (PP)

Má inhibičné účinky na exokrinnú sekréciu pankreasu (amyláza, lipáza, proteolytické enzýmy), podieľa sa na kontrole sekrécie bikarbonátov a elektrolytov.

Kôra nadobličky

Aldosterón, mineralokortikoid, steroidný hormón (21C): spôsobuje retenciu Na, kontroluje koncentráciu K v extracelulárnej tekutine. Sekrécia aldosterónu je kontrolovaná cez renin – angiotenzín – aldosterónový systém (RAAS).

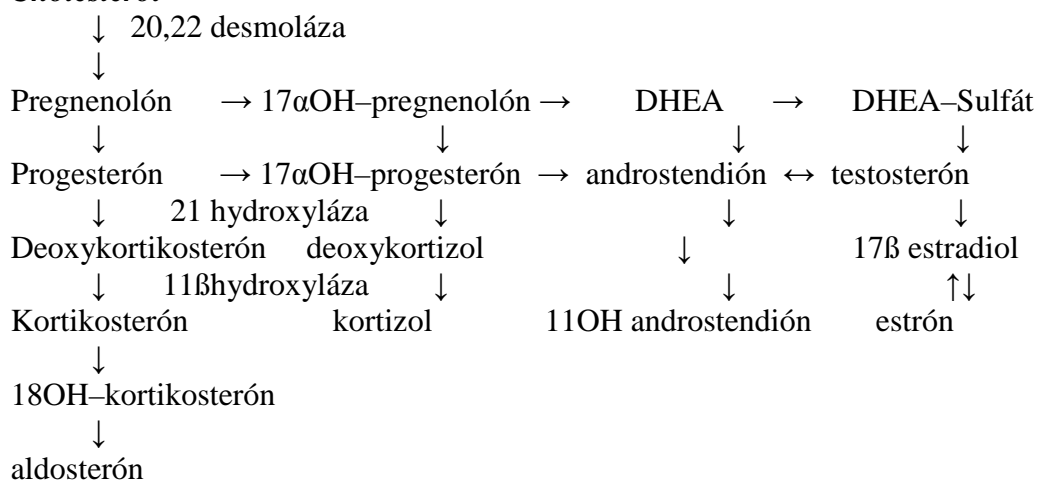
Kortizol: glukokortikoid: zvyšuje glukoneogézu, zvyšuje lipolýzu, má účinky protizápalové, protialergické, katabolické účinky, je stresovým hormónom

Androgény: androstendiol, dehydroepiandrosterón
testosterón, dihydrotestosterón

Estrogény, steroidné hormóny: estradiol, estriol, estrón: majú rastové, proteinovoanaboličné účinky, estrogény modulujú hladinu lipidov v krvi, zvyšujú hladinu HDL a mierne znižujú LDL, neovplyvňujú hladinu triacylglycerolov.

Prekurzorom syntézy steroidných hormónov v kôre nadobličky je

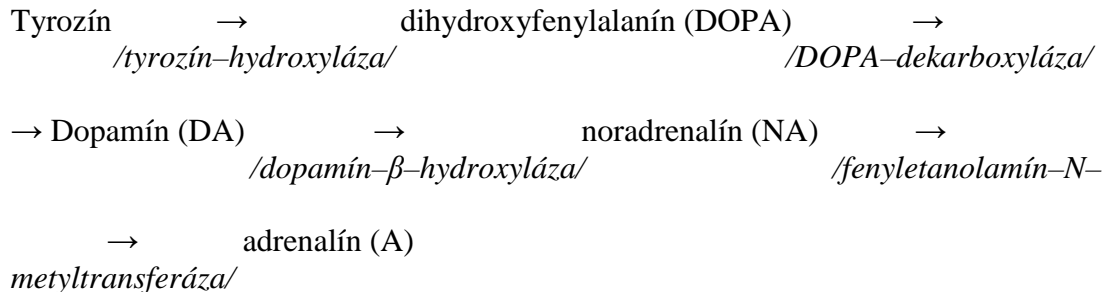
Cholesterol



Dreň nadobličky

Súčasť sympatiko–adrenálneho systému deriváty aminokyseliny tyrozín → katecholamíny: dopamín (DA), adrenalín (A), noradrenalín (NA)

Biosyntéza katecholamínov, metabolická cesta:



Adrenergné receptory (adrenoceptory): dopaminové–R, alfa–receptory, beta–receptory súhra: Katecholamíny vykazujú viacero metabolických účinkov:

vaskulárne účinky: vaskulárny tonus, vazokonstrikcia, vazodilatácia, zmeny periférnej cievnej rezistencie, ovplyvnenie krvného tlaku (TK)

metabolické účinky: glykogenolýza – vedie k hyperglykémii

bronchodilatačné účinky: spôsobujú dilatáciu bronchiolov,

vplyv na Sympatikový nervový systém: zintenzívňuje sa potenie,

kardiálne účinky: účinok inotropný (zvýšenie sily kontrakcie myokardu), chronotropný (zrýchlenie prechodu vzruchu na srdcové komory, zvýšenie frekvencie srdcovej činnosti)

Ovárioium

Estrogény majú 18 uhlíkovú steroidnú kostru (18C), tvoria sa v thékalných bunkách a granulózových. bunkách ovária: reprezentantmi sú:

Estradiol, estrón, estriol

Progesterón sa syntetizuje v bunkách žltého telieska (corpus luteum) a má 21 uhlíkovú steroidnú kostru (21C)

Estrogény predstavujú rastový faktor, spôsobujú rast prsníkov, ženskú distribúciu tuku, vývoj a rast maternice, vajcovodov a pošvy (v proliferáčnej fáze cyklu), stimulujú pigmentáciu prsných areol a bradaviek.

Estrogény majú tiež anabolický účinok, znižujú resorpciu kostí, pri ich deficite dochádza k rozvoju osteopénie a osteoporózy.

Progesterón sa tvorí v corpus luteum v druhej fáze menštruačného cyklu, napomáha vzniku sekréčnej fázy endometria, je potrebný pre implantáciu a vývoj oplodneného vajíčka, tiež pôsobí na rozvoj mliečnych žliaz a cyklický rozvoj žliaz endometria.

Relaxín sa tvorí v corpus luteum počas gravidity a jeho tvorba je pod kontrolou chóriového gonadotropínu (hCG). Uvoľňuje väzy symfýzy ku koncu gravidity.

Testis

Leidigove bunky: hormón testosterón (19C), je pod kontrolou luteinizačného hormónu (LH)

Transportný proteín: proteín viažuci sex hormóny (sex hormone binding proteín SHBG), biologický účinok hormónu je sprostredkovaný cez receptory jadra: proteosyntéza: pohlavné orgány sekundárne pohlavné znaky, svaly, kosti. Najvýraznejšie sa metabolické účinky testosterónu prejavujú počas puberty, rast a pigmentácia skróta, vrásnenie jeho kože, rast penisu, nástup pubického ochlpenia mužského typu, ochlpenia v axilách, na tele a končatinách, spôsobuje rast fúzov, brady, rast prostaty, semenných váčkov s ich exkretčnou funkciou, zväčšovanie laryngu, hlbší hlas, rozvoj pohlavnej potencie, agresívnejšieho správania, rast

svalovej hmoty. Testosterón stimuluje spermatogézu, produkciu erytropoetínu, erytropoézu v kostnej dreni, bráni rozvoj osteoporózy.

testosterón → dihydrotestosterón (DHT) (aktívnejšia forma testosterónu)
/5-alfa-reduktáza/

Epifýza

Mozgová žľaza pod sympatickou inerváciou. Tvorí hormón melatonín, čo je derivát aminokyseliny tryptofánu

Kontroluje denný rytmus: spánok a bdenie

Hypotalamus

Ide o súbor neurosekrečných jadier na spodine mozgu, predovšetkým nucleus supraopticus a nucleus paraventricularis hypothalami, Výbežkami – axónmi je prepojený s neurohypofýzou. V neurosekrečných jadrách hypotalamu sa syntetizujú neurohormóny: vasopresín a oxytocín a tie cez neuroaxóny sú transportované do neurohypofýzy (zadný lalok hypofýzy), odkiaľ sú uvoľňované do krvného obehu.

Druhú skupinu tvoria peptidové hypotalamické regulačné hormóny (releasing hormones, RH), ktoré, cez hypofyzárne portálne cievy sa transportujú do adenohypofýzy (predný lalok hypofýzy).

TRH	(thyrotropin releasing hormone), thyreoliberín, stimuluje sekréciu ↑TSH a ↑PRL
TRH	je releasing hormón pre TSH t.j. tyreoidu stimulujúci hormón a tiež stimuluje sekréciu prolaktínu (PRL)
CRH	(corticotrophin releasing hormone), kortikoliberín stimuluje sekréciu ↑ACTH
GnRH	(gonadotrophins releasing hormone), gonadoliberín stimuluje sekréciu ↑LH a ↑FSH
GHRH	(growth hormone releasing hormone), somatoliberín stimuluje sekréciu ↑GH (rastový hormón = somatotropný hormón (STH))
GHIH	(growth hormone inhibiting hormone), somatostatín potláča sekréciu ↓STH
PIH	(prolactin inhibiting hormone), prolaktostatín = dopamín potláča sekréciu ↓PRL

Adenohypofýza

Endokrinná žľaza mozgový podvesok (predný lalok hypofýzy) syntetizuje tropíny, ktoré regulujú funkciu periférnych endokrinných žliaz.

TSH (thyreoidea stimulating hormone), thyreotropín pôsobí na štítnu žľazu, kontroluje sekréciu hormónov štítnej žľazy: T4, T3 a tiež rast štítnej žľazy.

Gonadotropné hormóny

LH	(luteinizing hormone) u žien kontrolujú ovuláciu, luteinizáciu (estradiol, progesterón) vytvorenie žltého telieska s produkciou progesterónu
FSH	(follicle stimulating hormone) u žien: rast folikulov, zrenie ovula, tvorba estrogénov,
LH	u mužov: stimulácia testosteronu v Leydigových intersticiálnych bunkách
FSH	u mužov: spermatogéza v Sertoliho bunkách, sekrécia inhibínu
ACTH	– (proopiomelanokortín) rast kôry nadobličky, kortizol (MSH (melanocyte stimulating hormone – časť ACTH), melanín v koži po expozícii ultrafialovým (UV) svetlom
GH	= STH, rast (kostí) cez IGF-I (insulin like growth factor-I) = somatomedín C (syntéza v pečeni)
PRL	zabezpečuje laktáciu, rast mliečnej žľazy v gravidite, tlmí sekréciu LH, FSH

Neurohypofýza

V neurohypofýze končia axóny z nucleus supraopticus a nucleus paraventricularis hypothalami s granulami hormónov a z nich sa uvoľňujú hormóny do krvého riečiska.

Granulá, pochádzajúce z hypotalamu sú zdrojom hormónov: vasopresín (adiuretín) a oxytocín (uterokinetický hormón).

Vasopresín:

Stimulom pre sekréciu vasopresínu je zvýšená osmolalita plazmy, znížený objem plazmy,

V1 receptory v hladkých svaloch cievy, V2 v obličkách, čo vedie k retencii vody v zberných kanálikoch obličky

Oxytocín:

Stimulom pre sekréciu oxytocínu je distenzia pôrodných ciest pri pôrode.

Pôsobí na svalové bunky myometria a mliekovodov. Stimulom pre sekréciu oxytocínu je tiež dráždenie bradaviek pri kojení.

4. TKANIVOVÉ HORMÓNY

Tkanivá, ktoré nie sú anatomicky ohraničené endokrinné žľazy (peptidy, proteíny, glyko–proteíny, deriváty aminokyselín, steroidy, eikosanoidy, oxidy).

Placenta

hCG choriový gonadotropín (human Chorionic Gonadotropin) udržuje funkciu žltého telieska, má účinky LH, FSH

hPL placentárny laktogén (human Placenta Lactogen) má účinky (GH=STH, PRL)

Estrogény: rast prsníkov, ženská distribúcia tuku, rozširovanie pôrodných ciest, pred pôrodom, rast maternice počas gravidity

Progesterón: vývoj oplodneného vajíčka a rast plodu.

Pečeň

Angiotenzinogén – súčasť renín–angiotenzín–aldosterónového systému (RAAS)

Angiotenzinogén → (katakytický účinok renínu) → angiotenzín I → aldosterón

Tvorba IGF–I (insulin like growth factor I) = somatomedín C

Kalcidiol = 25 OH – cholekalciferol (vitamín D3)

Obličky

Erytropoetín látka stimulujúca tvorbu erytrocytov v kostnej dreni

Kalcitriol = 1,25 (OH)₂ – cholekalciferol (vitamín D3)

Renín – enzým s katalytickým účinkom (premena angiotenzinogénu na angiotenzín I)

Prostaglandíny: PGI₂, TxA₂, PGE₂, PGF_{2alfa} s vazodilatačnými a vazokonstrikčnými účinkami

Gastrointestinálny systém

Gastrín – sekrécia žalúdočnej šťavy

Cholecystokinín – sekrécia pankreatickej šťavy

Sekretín – sekrécia pankreatických enzýmov a bikarbonátov, znižuje žalúdočnú sekréciu

Somatostatín – inhibícia sekrécie a motility tráviaceho ústrojenstva

VIP – vazoaktívny intestinálny peptid– sekrécia minerálov a vody

Srdce

Atriový natriuretický peptid (ANP), regulácia TK

Cievy: endotelín (ET1) vazokonstrikcia, endotelový relaxačný faktor EDRF– NO,

Prostaglandíny: PGI₂ (prostacyklín), TxA₂, PGE₂, PGF_{2alfa}

Pľúca (ACE, angiotensin converting enzyme)

Angiotenzín I → angiotenzín II, – regulácia TK,

oxid dusnatý (NO), oxid uhoľnatý (CO)

Mozog

Opioidné peptidy: endorfíny, enkefalíny, endogénne benzodiazepíny, anandamid (endogénny kanabinol)

oxid dusnatý (NO), oxid uhoľnatý (CO)

Tukové tkanivo

Adipokíny, adiponektín, leptín...Epitelové rastové faktory EGF, fibroblastový rastový faktor (FGF), nervový rastový faktor (NGF), doštičkový rastový faktor (PDGF) IGF–I, IGF–II. Niektoré rastové faktory sú produktmi onkogénov a podieľajú sa na udržiavaní malígneho rastu.

5. OCHORENIA HYPOTALAMO – HYPOFYZÁRNEHO SYSTÉMU

A Ochorenie hypotalamu

A.1 Hypotalamické hyperfunkčné syndrómy

Pubertas praecox (predčasná puberta)

Predčasné sexuálne dozrievanie a rozvoj druhotných pohlavných znakov pred 8. rokom veku u dievčat, resp. 9. rokom veku u chlapcov.

Etiopatogenéza:

- 1) expanzívny proces – hamartóm
malformované útvary fyziologického nervového tkaniva (pulzový generátor) (M)
cyklická sekrécia gonadotropínov
- 2) zápalový proces hypotalamu a jeho okolia (chlapci)
- 3) idiopatická pubertas praecox s familiárnym výskytom (dievčatá, v 90% u dievčat)

Klinický obraz:

U dievčat:

Zvýšené pubické a axilárne ochlpenie (pubarché, adrenarché,
rast prsníkov (telarché)
menštruačné krvácanie (menarché)

U chlapcov:

rast genitálu, zrýchlené tempo rastu, rýchla progresia kostného veku, uzavretie epifyzárnych štrbín, ukončenie rastu, malá postava.
Porušená psychika u predčasne pohlavne dospievajúcich detí.

Diagnostika:

klinický obraz, pozitívny gonadoliberínový test – premrštená produkcia gonadotropínov → nadmerná tvorba periférnych pohlavných hormónov
CT, NMR vyšetrenie vhodnejšie na diagnostiku hamartómov.

Diferenciálna diagnóza:

pseudopubertas praecox: gonadotropíny LH, FSH sú nízke
vysoká koncentrácia periférnych hormónov = nadprodukcia v periférnych endokrinných žľazách.

Liečba:

extirpácia hamartómu (hypotalamický expanzívny proces)
Blokácia nadmernej sekrécie LH, FSH podávajú sa superaktívne analógy gonadorelínu
Triptorelín – Decapeptyl depot. inj. Odstránenie citlivosti hypofyzárnych gonadotropínov na endogénny GnRH
Liečba až do doby prirodzeného nástupu puberty

Cushingova choroba (Morbus Cushing)

Nadprodukcia kortikoliberínu

CRH (kortikoliberín)↑ → ACTH↑, spojený s adenómom hypofýzy: nadprodukcia ACTH sledovaná s nadmernou produkciou kortizolu kôrou nadobličky

Klinický obraz:

Obraz nadprodukcie kortizolu: Hyperkortizolismus
(viď → Ochorenia hypofýzy a adrenokortexu)

A.2. Hypotalamické hypofunkčné syndrómy Hypotalamické hypopituitarizmy

Kalmanov syndróm

(Olfaktogenitálna dysplázia)

↓GnRH – porucha cyklickej sekrécie gonadoliberínu, malnutrícia, mentálna anorexia, porucha čuchu, hypogonadizmus

Fröhlichov syndróm

Hypotalamická obezita

(Dystrophia adiposogenitalis), hypogonadizmus

Prader Williho syndróm

obezita + mentálna retardácia, hypogonadizmus

Laurence–Moon–Biedlov syndróm

obezita, hypogonadizmus, DI – diabetes insipidus u detí

Mentálna anorexia

Svojvoľné navodenie zníženého príjmu potravy,

energetický deficit ↔ psychická alterácia,

psycho–sociálne faktory, spoločenský protest,

psychická reakcia, prehnaná túžba po štíhlej postave → hypotalamická dysfunkcia.

Karenčný stav pri chronickom deficite proteínov, aminokyselín, mastných kyselín, (esenciálne mastné kyseliny = EPA, DHA), glukózy, glycidov, vitamínov A, B,C, D, E

Klinický obraz a diagnostika:

Kachexia, centrálna amenorea =

GnRH↓ → LH↓ + FSH↓, STH↑, IGF1↓, zmena konverzie T4 na T3; T4 sa vo zvýšenej miere konvertuje na reverzný T3 (↑rT3)

Liečba:

úprava malnutrície, psychoterapia,

liečba často rezistentná → Psychiatrické oddelenie

Diabetes insipidus centrálny (DI centralis)

Centrálna chýbanie antidiuretického hormónu (ADH). Znížená spätná resorpcia vody v distálnych tubuloch obličky, ADH aktivuje proteín tzv. vodného kanála Akvaporin-2 /zvyšuje bunkovú permeabilitu pre vodu/

Etiológia:

- * Deštrukcia nucleus supraopticus a nucleus paraventricularius hypothalami,
- * Autoimúnnny zápal
- * Úraz hlavy – poranenia lebečnej spodiny
- * Expanzívny proces (tumor) v hypothalamu alebo v hypofýze
- * Stav po operácii mozgu pre tumor
- * Meningoencefalitída
- * Granulomatózne procesy v hypothalamu
- * Autozómovo dominantné ochorenie – je geneticky podmienené (vzácné ochorenie)

Klinický obraz:

Vysoká diuréza, vodnatý svetlý moč, polyúria, polydypsia, nadmerný pocit smädu, pacient vymočí 4 – 20 l/d, stratu tekutín pacient kompenzuje nadmerným pitím tekutín (vody), ak je znížený pocit smädu (hypodipsia, adipsia) následkom je ťažká dehydratácia → exitus letalis
Parciálny deficit: mierne zvýšená diuréza (fyziologická hranica je 2,5 l/deň)

Diagnostika:

Na základe klinického obrazu a laboratórneho vyšetrenia:

hypotonický moč pod 660 mOsm/kg, (800 mOsm/kg = norma) diuréza nad 15 – 20 l / 24 hod.
osmolalita plazmy vyše 295–300 mOsm/kg (285–295 mOsm/kg = norma)

Smädivý test (zmerať hmotnosť pred testom, ak dôjde k poklesu hmotnosti (t.j. strate vody) o – 3% oproti pôvodnej hmotnosti pacienta, smädivý test sa ukončí.

Ak osmolalita plazmy je >300 mOsm/kg a osmolalita moču je < 660 mOsm/kg, podá sa ADH.

ADH test: Desmopresín (Adiuretin SD 2 µg i.m., alebo 1µg s.c.) meranie diurézy, osmolalita moču vzrastie o 50% – potvrdenie diabetes insipidus (DI)

ELISA analýza ADH pod 1 pmol/l (norma 3–5 pmol/l), často až nedetegovateľné hodnoty ADH

Diferenciálna diagnóza:

polyúrie a polydypsie inej genézy

Osmoticky podmienená diuréza pri diabetes mellitus, hyperparatyreóza, mierna polyúria pri

Connovom syndróme, hypertyreóze

(normálna osmolalita moču: ≥ 800 mOsm/kg)

Renálna insuficiencia – polyurická fáza (anamnéza)

Psychogénna polydypsia: primárne smäd a nadmerný príjem tekutín, polyúria je následok (podnormálna osmolalita séra < 285 mOsm/kg),

Smädivý test – zvýšenie osmolality séra – psychogénna príčina

Nefrogénny DI = receptorový defekt v distálnych tubuloch obličky,

ADH test s desmopresínom – bez vzostupu osmolality moču, bez utlmenia polyúrie

Liečba DI centralis

Syntetický analóg ADH,

dDAVP, (1–deamino–8–D–arginín–vasopresín) Adiuretin (Spofa), nosné kvapky 1–6 kv, nosný spray, v dávke 1–3 x denne.

Sledovanie diurézy alebo Na v sére

Minirin tbl 1–2x denne

Liečba nefrogénneho DI

Nefrogénny DI je zapríčinený liekmi (lítium), interferuje s renálnou reabsorpciou vody, ukončiť podávanie lítia, úprava elektrolytovej poruchy: hypokaliémia, hyperkalcémia

B Ochorenia hypofýzy

B.1 Hypofyzárne hyperfunkčné stavy Hyperpituitarizmus

Izolovaná nadprodukcia tropínov:

Adenómy hypofýzy (mikro–, makroadenóm)

Hormonálne aktívne adenómy vs. tiché adenómy

Hormonálne aktívne adenómy:

STH ↑: Gigantizmus, akromegália

PRL ↑: Hyperprolaktinémia

ACTH ↑: Cushingova choroba (centrálny Cushingov syndróm)

TSH ↑, LH,FSH↑ adenómy – vzácne

(STH a PRL)↑ adenómy – vzácne

Afunkčné adenómy s tendenciou rastu – expanzia, deštrukcia tkaniva → hypopituitarizmus

Tlak na zrakovú dráhu – zmeny – výpadky zorného poľa (vyšetrenie perimetra)

Gigantizmus (Hypersomatotropizmus)

STH↑ nadmerná produkcia rastového hormónu

somatotropný hormón, hGH (human Growth Hormone)

pred ukončením rastu a uzatvorením epifyzárnych štrbín

Rast kostí do dĺžky pred pubertou, vysoký proporcionálny rast, hypogonadizmus, svalová slabosť v neskoršom veku, zvýšená osteoporóza, artralgie, parestézie, lumbalgie, spondylogénne bolesti.

Laboratórne vyšetrenie:

Sekrécia STH sa po podaní glukózy nepotlačí

Liečba:

gonadotropíny urýchlia kostnú maturáciu a sexuálny vývoj

Akromegália

Hypersomatotropizmus v dospelosti

Klinický obraz:

rast kostí do šírky, hlavne akrá– zhrubnuté prsty na rukách nohách,

rast čeľuste – rozstup zubov, nadočnicových oblúkov, nadmerný rast mäkkých tkanív– nos,

pery, jazyk – makroglosia, ušnice, zhrubnutie hlasu,

Artralgie, spondylogénne bolesti, cefalea, poruchy zraku, amenorea u žien, nadmerné potenie, svalová slabosť,

Nodózna struma, cukrovka, hypertrofia srdca – zlyhanie srdca– myopatia.

Laboratórna diagnostika:

STH ↑, diurnálny rytmus sekrécie STH nad 4–5 ug/l

funkčný test s glukózou – nedochádza k potlačeniu sekrécie STH pod 2 µg/l

Hyperglykémia, porušená GT, IGF–1(somatomedín C)↑, PRL↑

RTG snímky skeletu, sella turcica, oftalmologické vyšetrenie: periméter: bitemporálna hemianopsia – tlak v chiasma opticum na očné nervy, RTG hrudníka, CT, NMR

Liečba:

Operácia, odstránenie hormonálne aktívneho adenómu hypofýzy – transsfenoidálne, ožarovanie rezídua – Leksellov gama nôž

Farmakologická liečba: somatostatín

Analógy somatostatínu:

oktreotid – Sandostatin LAR depot – 1x mesačne i.m.

lancreotid – Somatulin 2x mesačne i.m.

Ergolínové deriváty, bromergokryptín, lisenyl

Hyperprolaktinémia

Prolaktinóm je adenóm hypofýzy z laktotropných buniek tvorí 1/3 všetkých adenómov hypofýzy

Klinický obraz:

Poruchy menštruačného cyklu → LH FSH↓

oligomenorea amenorea, sterilita, galaktorea (mimo obdobia puerpéria)

u mužov:

Strata libida, potencie, potlačenie spermatogenézy, hypogonadizmus, gynekomastia, tlak na očné nervy, poruchy zraku

Diagnostika:

PRL↑, LH FSH↓, zobrazovacie techniky: CT, NMR, RTG snímok so zameraním na Sella turcica

Diferenciálna diagnóza:

Stres, sauna, gravidita, estrogény, psychofarmaká,

užívanie liekov, ktoré tlmia tvorbu dopamínu: fenotiazíny

alfa–metyldopa, rezerpín, metoklopramid, cimetidín,

Hypotalamické expanzie, primárna hypotyreóza,

renálna insuficiencia,

patologické procesy na hrudnej stene, herpes zoster v oblasti prs,

Idiopatická hyperprolaktinémia bez tumoru

Liečba:

Liečbou prvej voľby je liečba medikamentózna:

dopamínerní agonisti: ergolínové deriváty: tergurid (Mysalfon) bromokryptín (Parlodel, Serocryptin tbl), kabergolín (Dostinex tbl.),

neergotamínový preparát: quinagolid (Norprolac tbl.)

Operácia pri nedostatočnosti medikamentózne liečby:

adenomektómia pri makroprolaktinóme, cave!

Nebezpečenstvo vzniku panhypopituitarizmu

Cushingova choroba

kortikotropínový hyperpituitarismus (ACTH↑) (centrálny Cushingov syndróm)

Etiológia:

adenóm hypofýzy, asi 10% hypofyzárnych adenómov

5% pacientov s centrálnym hyperkortizolizmom:

hypotalamický pôvod nadprodukcia CRH

CRH↑ (hypothalamus) → ACTH↑ → kortizol↑

Hyperplázia kortikotropných buniek → ACTH↑

70% všetkých hyperkortizolizmov

Klinický obraz:

Cushingoidná obezita,

facies lunata,

pletorická tvár,

gibus v cerviko – torakálnej oblasti,

centripetálna svalová atrofia – štíhle končatiny, únava

osteoporóza chrbtice, RTG potvrdenie straty 1/3 kostnej hmoty

depresívne stavy → suicídium,

strie cruenta, t.j. fialové strie na hrudníku, stehnách a bruchu
sufúzie

artériová hypertenzia,

perimaleolárne opuchy, retencia Na

porucha menštruácie,

tmavé pigmentácie kožných rýh (vysoký ACTH–MSH)

steroidný diabetes,

hyperlipoproteinémia

ateroskleróza koronárnych ciev

kardiovaskulárne komplikácie

malígne arytmie pri hypokaliémii

Laboratórna diagnostika:

1) potvrdenie hyperkortizolizmu

1a) S–kortizol↑ ACTH↑

1b) zvýšený odpad voľného kortizolu v 24 hod. moči,

1c) porucha diurnálneho rytmu kortizolu,

1d) 2 mg dexametazónový test neznižuje zvýšený sérový kortizol o 50% (oproti hodnotám pred testom)

Skrátený 2 mg dexametazónový test

o 23,00 – 24,00 hod. podať 2 mg dexametazónu

Odber krvi nasledujúci deň ráno

Kortizolémia nad 250 nmol/l, nedôjde k 50% poklesu koncentrácie S–kortizolu

2) lokalizácia príčiny nadprodukcie

2a) Zobrazovacie metódy, CT NMR →

Adenóm hypofýzy

2b) funkčné testy

pri ↑ACTH supresia nadprodukcie kortizolu

8mg dexametazónu denne po dva dni aplikácie

2c) Ultrasonografické vyšetrenie nadobličiek tumor nadobličky vylúči

Diferenciálna diagnostika:

Periférny Cushingov syndróm – adenómom nadobličky, alebo karcinóm nadobličky
exogénna obezita, Diabetes mellitus – DM II typ 2, pseudo–Cushing indukovaný alkoholom,
stresový hyperkortizolizmus, paraneoplastická nadprodukcia \uparrow ACTH, \uparrow CRH a súčasne
nesupresibilita v 8 mg dexametazónovom teste.

Liečba:

chirurgická:

- 1) adenomektómia v oblasti hypofýzy (adenóm)
- 2) bilaterálna adenektómia, ak je zistená len nadprodukcia ACTH bez morfológických zmien na hypofýze

(komplikácia: Nelsonov syndróm, rast adenómu hypofýzy pre vysoké ACTH – ako následok bilaterálnej adenektómie)

Leksellov gama nôž, ožarovanie rezídua adenómu.

Pomocná farmakologická liečba:

Blokátor nadobličkovej steroidogenézy – Ketokonazol (Nizoral) 1200 mg/d

Adenómy z tyreotropných buniek (zriedkavé)

Autonómny adenóm –

centrálna hypertyreóza s difúznou strumou

\uparrow TSH \rightarrow \uparrow T₄, \uparrow T₃

Liečba:

tyreostatiká, analógy somatostatínu, alebo Adenomektómia

Adenómy z gonadotropných buniek (zriedkavé)

U žien poruchy menštruácie, v menopauze lokálny rast adenómu

u mužov \uparrow LH \uparrow FSH – zväčšenie testes

Pri väčších adenómoch intrakraniálna expanzia s poruchami zraku

Liečba:

Operácia – adenomektómia

B.2 Hypofyzárne hypofunkčné stavy Hypopituitarizmus

Rozdelenie a charakteristika hypopituitarizmov

Chorobný stav charakterizovaný

\downarrow sekrécia adeno–hypofyzárnych hormónov: STH, LH+FSH, ACTH, TSH, PRL

Izolovaná hypofunkcia \downarrow :

Centrálny hypogonadizmus (LH,FSH, PRL)

Hypopituitárny nanizmus (STH)

Centrálna hypotyreóza (TSH)

Centrálny hypokorticismus (ACTH)

Hypofunkcia ↓ (panhypopituitarizmus),

globálna
parciálna,
totálna
kombinovaná

Etiológia:

- *Expanzívne procesy (tumory) + komplikácie
krvácanie do tumoru, stav po operácii, ožarovanie
- *Hemoragická nekróza,
- *Autoimúnnny zápal (hypofyzitída)

Klinický obraz:

závisí od deficitu typu hormónov
rozsahu deficitu,
pohlavia,
veku

Pri expanzívnom procese – poradie výpadku funkcie:

somatotropná, gonadotropná, tyreotropná, nakoniec kortikotropná funkcia

Pri zápalovom procese – hypofyzitída – poradie výpadku funkcie:

kortikotropná, tyreotropná funkcia

Hyposomatotropný hypopituitarizmus

Centrálny hyposomatotropizmus: Poškodené somatotropné bunky → pokles sekrécie rastového hormónu, STH↓

Klinický obraz:

STH↓ → hypoglykémia, znížená svalová sila, hromadenie tuku v oblasti brucha, zníženie kostnej denzity, hypercholesterolémia, psychické zmeny

Hypogonadotropný hypopituitarizmus

Centrálny hypogonadizmus: Poškodené gonadotropné a laktotropné bunky

Pri centrálnom hypogonadizme ↓LH + ↓FSH, ↓PRL

Postpartálna nekróza hypofýzy (Morbus Sheehan) → ↓LH+↓FSH, ↓PRL

Klinický obraz:

amenorea, neprítomná laktácia, strata pubického a axilárneho ochlpenia, strata na hmotnosti, (Simmondsova kachexia) slabosť, libido↓, plodnosť↓

Hypothyreotropný hypopituitarizmus

Centrálna hypothyreóza: Poškodené tyreotropné bunky→TSH↓

Klinický obraz:

bledosť, suchosť kože, zimomravosť, obštipácia, hypotenzia, bradykardia, hypotermia, hypercholesterolémia (hyperlipoproteínémia), sideropenická anémia

→ AS universalis: ICHS, ischemická choroba srdca

Ischemická choroba mozgových ciev

ICHDK, ischemická choroba dolných končatín

(Adreno)Kortikotropný hypopituitarizmus

Centrálny hypokorticismus: centrálny typ Addisonovej choroby: Poškodené kortikotropné bunky → ACTH↓

Klinický obraz:

Hypotenzia, hypoglykémia, hypotermia, K↑, Na↓, únava, slabosť, nechutenstvo, zvracanie, hnačky = GIT príznaky, psychické alterácie, zlyhanie periférej cirkulácie (TK↓) elektrolytový rozvrat → centrálny typ Addisonovej choroby bez prítomnej pigmentácie → Addisonská kríza (častá kombinácia s centrálnou hypotyreózou TSH↓ psychotické stavy)

→ Panhypopituitarizmus

Hypopituitarizmus v detskom veku

Hypopituitárny nanizmus

Deficit STH 100%

Súbežný deficit TSH, ACTH, gonadotropínov (LH,FSH) až u 75% postihnutých detí (kombinovaná, parciálna hypofunkcia)

Etiopatogenéza:

- | | |
|-------------------------------|---|
| 1) Idiopatický deficit STH | 6) Radiačné poškodenie |
| 2) Tumor | 7) Kongenitálne |
| 3) Infekcia CNS | 8) Histiocytóza, |
| 4) Trauma CNS | 9) Sarkoidóza |
| 5) Vaskulárne malformácie CNS | 10) Periférna rezistencia na rastový hormón |

1) Idiopatický deficit STH

Najčastejšia forma hypopituitarizmu detí

V perinatálnom období krvácanie v gravidite

Inštrumentálny pôrod, dlhý pôrod, rýchly pôrod

2) tumor mozgu

– germinómy, koloidné cysty v 3.komore mozgovej, papilóm

Kraniofaryngeóm zo zvyškov Rathkeho výčlipky v supraselárnej oblasti (45% kraniofaryngeómov)

Rast cysty – kompresia chiasma opticum,

Klinický obraz:

neskorá cefalea, vomitus, zrakové poruchy – bitemporálna hemianopsia,

zrak– čuchové halucinácie, nízke TSH, ACTH, LH, FSH, Diabetes insipidus (20–50%)

Liečba: Operácia a následná substitúcia deficitu periférnych hormónov

3) infekcia a zápalové ochorenie v CNS

Akútna bakteriálna a vírusová infekcia hypofýzy (Tbc meningoencefalitída)

Autoimúnný zápal kombinovaný s autoimúnnym zápalom inej endokrínnej žľazy:

adrenalitída, paratyreoiditída, tyreoiditída

4) trauma CNS – v perinatálnom období, kontúzia mozgu, subdurálny hematóm

(syndróm týraného dieťaťa)

5) vaskulárne anomálie CNS v oblasti hypofýzy

6) histiocytóza, eozinofilný granulóm (vzácne príčiny detského hypopituitarizmu)

Klinický obraz:

Spomalenie rastu koncom 2. roka veku

Astenický habitus,

oneskorený vývoj frontálnej oblasti tváre
oblasti koreňa nosa.

Definitívna dentícia oneskorená, vlasy jemné, hlas vysoký, maturácie epifýz oneskorená
nástup puberty oneskorený,

Častá je centrálna hypotyreóza, (nízke TSH, nízke T₃, T₄), centrálny hypogonadotropizmus
(deficit LH, FSH, nízke koncentrácie sex hormónov)

Diagnóza:

Sledovanie rastovej dynamiky

Minimálny prírastok výšky 4 cm/rok

Sledovanie kostného veku – stav osifikácie epifýz

Atlas vývoja skeletu ruky a zápästia podľa

Todd, Greulich, Pyle, Tanner, Whitehouse–ho nomogramy

Testy na vyšetrenie sekrečnej kapacity STH:

Spánkový test: vyšetrenie STH 20–90 min po zaspatí

Test s post–inzulínovou hypoglykémiou:

(0,05–0,1 inzulínu IU/kg s.c.) pri dosiahnutí glykémie. < 2,2 mmol/l

Odbery po 30, 60 a 120 min. po aplikácii

Test so somatoliberínom: 100 ug GHRH i.v.

Odbery po 15, 30, 45, 60, 90, 120 min. po aplikácii

Test s levodopou: (125 mg levodopy do 15 kg, 250 mg do 35 kg)

Odbery po 30, 60 a 120 min. po aplikácii

Test s arginínom: (0,5 g arginínu/kg s.c.)

Odbery po 30, 60 a 120 min. po aplikácii

Klonidínový test: (0,1 mg klonidínu/m² povrchu tela)

Vyhodnotenie:

≥ 10 ng STH/ml v dvoch testoch dostatočná odpoveď

5–10 ng STH/ml parciálny deficit

Laboratórna diagnostika:

TSH, fT₃ fT₄, IGF–1, IGFBP–3, LH FSH, ACTH, kortizol

bočná röntgenová snímka lebky so zameraním na Sella turcica, Ca, P, chromozómalny
karyotyp

Diferenciálna diagnóza:

kongenitálne príčiny poruchy rastu,

pri delečných chromozomálnych poruchách,

pri genetických syndrómoch:

Silverov–Russelov syndróm: kranio–faciálna dysostóza

Noonanovej syndróm: pterygium colli, hypertelorismus
 Progéria (Hutchinsonov–Gilfordov syndróm) normálna inteligencia
 Bloomov syndróm: prenatálna rastová retardácia, malignity retikuloendoteliálneho systému
 Seckelov syndróm: (facies pterygoidea)
 Rubinstein–Taybiho syndróm: anomálie tváre, očných štrbín
 Praderov–Williho syndróm: Obezita hypogonadizmus
 Downov syndróm: trizómia 21 XXX
 Turnerov syndróm XO
 Periférna rezistencia na rastový hormón (GH=STH) Laronov trpaslík– vysoké hladiny
 STH, nízky somatomedín C (IGF I, Insulin like growth factor I)
 Konštitučné oneskorenie rastu
 Intrauterinná rastová retardácia,
 Intrauterinná infekcia plodu:
 Rubeola, toxoplazmóza, CMV infekcia, Herpes simplex
 Infekcia matky:
 toxémia, narkománia, hypertenzia, malnutícia
 Chronické ochorenie GIT-u :
 M. Crohn, malnutícia
 Chronická renálna insuficiencia matky,
 Liečba glukokortikoidmi
 Vrodené srdcové chyby
 Psychosociálny nanizmus, psychodeprivácia, anorexia, polydipsia

Liečba deficitu STH:

Rekombinantné biosyntetické preparáty s.c.

0,3 mg/kg s.c./týždenne

0,1 mg/kg 3x týždenne

Zomacton 4 IU i.v. inj. sicc.,

12 IU i.v. inj. sicc.,

Dávkovanie:

0,01–0,1 IU/kg denne, priemerná dávka 0,03 mg/kg telesnej hmotnosti.

Laboratórna diagnostika hypopituitarizmu:

potvrdením výpadku hypofyzárnej funkcie

1) Vyšetrenie hormónov periférnych žliaz,

2) funkčné testy:

1) GH, kortizol, (TSH) T4, T3, LH+FSH, PRL, E₂,

progesterón, testosterón, DHEA, androsténión

2) Inzulínový hypoglykemický test, (GH nad 10 µg/l, kortizol nad 500 nmol/l)

Metopirónový test,

ACTH–Synaktenový test, (Cortrosyn) (kortizol nad 500 nmol/l)

TRH–test, 5–20 IU TSH)

GnRH–test (dvojnásobok bazálnych hodnôt estrogénu E₂)

Na, K, elektrolyty, lipidový profil, glykémia,

Diferenciálna diagnostika:

hypofunkcia periférnych žliaz (tropíny sú zvýšené)

TSH, GH, ACTH, LH, FSH, PRL,

Liečba:

Substitúcia periférnymi hormónmi v poradí:

kortikoidy (gluko-, mineralo-kortikoidy), hormóny štítnej žľazy (T4), gonádové steroidy (estrogény, androgény, testosterón),

suplementácia minerálmi, vitamíny, antianemická liečba

Syndróm nadmernej sekrécie antidiuretického hormónu (ADH)

Syndrome of inappropriate secretion of ADH = SIADH

Schwarz–Bartterov syndróm

Etiológia:

karcinóm pľúc (epidermoidný, malobunkový karcinóm),

karcinóm pankreasu, pečene, lymfómy, ochorenie CNS,

lieky: cyklofosamid, vinkristín, barbituráty, éter, chloroform

Klinický obraz:

intoxikácia vodou: nechutenstvo, nauzea, zvracanie, psychické zmeny, agitovanosť, svalová slabosť, Na 120 mmol/l

Na (natrium) pod 110 mmol/l – neurologická symptomatológia: bulbárna paralýza, kŕče → kóma, retencia vody– hmotnosť sa zvyšuje bez edémov.

časť symptómov zaniká v klinickom obraze primárneho malígneho ochorenia

Laboratórny nález:

↓Na 120 mmol/l, hypochlorémia Cl↓– klinické príznaky ↓Na 110 mmol/l (135–145 mmol/l)

Natriuréza: U–Na vyše 20 mmol/l

neurologické príznaky: bulbárna paralýza, kŕče, kóma

Osmolalita séra: pod 280 mOsm/kg (norma 285 – 300 mOsm/kg)

Osmolalita moču vyššia ako 100 mOsm/kg a nad 40 mmol Na/l

Diagnóza:

klinický obraz + laboratórne výsledky: hyponatrémia, pokles osmolality séra (pod 280 mOsm/kg),

ELISA–ADH vyše 2 (0,6–1,0 mmol/l)

Podanie infúzie 0,9% NaCl nepotláča sekréciu ADH osmolalita plazmy klesá ale Natriuréza stúpa (diagnostický test)

Liečba:

obmedzenie tekutiny, lithium carbonicum (Contemamol tbl.) → farmakologické navodenie renálneho diabetes insipidus.

Diuretická liečba: furosemid (izotonická diuréza) kombinovaná s infúziou hypertonického NaCl – 125 mmol/l

cave: pontínna myelinolýza a lýza ďalších mozgových štruktúr

6. OCHORENIA ŠTÍTNEJ ŽLÁZY

Ochorenia štítnej žľazy predstavujú najčastejšie endokrinopatie v endokrinologických ambulanciách a diagnostikujú sa až u 70% vyšetrených ambulantných pacientov.

Ochorenia štítnej žľazy sa môžu prejavovať ako prosté zväčšenie štítnej žľazy bez poruchy funkcie (tzv. eufunčná struma), ktoré nespôsobuje zdravotné ťažkosti, ale môže ísť aj o závažné ochorenie so zmenenou funkciou v zmysle zvýšenej, resp. zníženej funkcie (hypertyreóza resp. hypotyreóza), ako je zápalové ochorenie štítnej žľazy rôznej genézy (tyreoiditídy), nádorové ochorenie štítnej žľazy benígneho (adenóm), alebo malígneho charakteru (adenokarcinóm štítnej žľazy, t.j. malígna struma).

Rovnako, klinický obraz u jednotlivých diagnóz sa od pacienta k pacientovi líši. Môže prebiehať vo frustnej, subklinickej forme, prípadne oligosymptomaticky, kedy sa manifestujú len niektoré symptómy ochorenia, ale môže prebiehať v ťažkej rozvinutej forme, s celkovými metabolickými prejavmi, rozvratom vnútorného prostredia a početnými orgánovými komplikáciami.

Rôznorodosť klinického obrazu, správne diagnostické závery a liečebné rozhodnutia vyžadujú bohatú klinickú skúsenosť, ako aj spoľahlivý a dobrý štandard vyšetrovacích metód používaných v diagnostike ochorení štítnej žľazy; včítane laboratórnej diagnostiky. Platí to predovšetkým pri ľahkom, či latentnom priebehu ochorenia a pri diagnostike malígneho ochorenia. Rozvinutý obraz ochorenia štítnej žľazy spravidla nerobí diagnostické rozpaky. Optimálna liečba v konkrétnom prípade však vyžaduje používať preverené liečebné postupy a prísne individuálne hodnotenie klinického obrazu každého jednotlivého pacienta. Rešpektovanie týchto krokov je garanciou dobrých liečebných výsledkov, dobrej spolupráce s pacientom a minimalizovania zdravotných komplikácií.

Stratégia liečby ochorení štítnej žľazy tvorí neoddeliteľnú súčasť náuky o štítnej žľaze. Prvoradým predpokladom pri nastavení optimálnej liečby je jej dobrá tolerancia a účinnosť. Z praktického hľadiska ju rozdeľujeme na medikamentóznú liečbu, liečbu rádiojódom a chirurgickú liečbu, pričom jednotlivé typy liečby je potrebné chápať skôr ako dopĺňujúce sa liečebné kroky a postupy, nie ako navzájom sa vylučujúce alternatívy.

Klasifikácia – prehľad

Eutyreoidná struma

difúzna, nodózna,
endemická, sporadická

Hypertyreóza

struma difúzna, nodózna (toxický adenóm)
zápaly štítnej žľazy, jódom indukovaná hypertyreóza, neoplázia

Hypotyreóza

struma difúzna, nodózna

Zápaly štítnej žľazy

akútne, subakútne, chronický

Nádory štítnej žľazy

papilárny karcinóm, folikulárny karcinóm, medulárny karcinóm,
anaplastický karcinóm, lymfóm, MEN, metastázy do štítnej žľazy

Hypertyreóza (tyreotoxikóza) – rozdelenie
struma difúzna (T4,T3, T3–toxikóza)
nodózna (toxický adenóm)
polynodózna toxická struma
zápal štítnej žľazy (prechodná)
jódom navodená: Jód–Basedow (rtg jódomová –kontrastná látka)
centrálna hypertyreóza adenóm hypofýzy
thyreotoxicosis factitia (predávkovanie T4,T3, antiarytmikum amidaron)
Hypertyreóza u tehotných a u novorodencov
paraneoplastická hypertyreóza (hCG, embryonálny karcinóm testes, mola hydatidosa)
ektopická sekrécia TSH (dermoidné tumory, teratómy ovária – struma ovárií)

Hypertyreóza

Toxická difúzna struma

M. Basedow, M. Graves–Basedow

Etiopatogenéza:

Autoimúnne ochorenie (často navodené stresom, infekciou) tvorba protilátok TSIg:

aTG proti tyreoglobulínu,

aTPO (mikrozomálny antigén)

aTSH–R (protilátky proti TSH–receptoru)→ ↑**T4**, ↑**T3** → ↓**TSH**

Ochorenie vyvoláva protilátka proti TSH receptorom štítnej žľazy, ktorá nekontrolovane stimuluje štítnu žľazu do nadmernej tvorby hormónov T3 a T4. Stimulácia žľazy sa týka aj jej rastu – vznik veľkej difúznej strumy. TSH prináleží fyziologická stimulácia štítnej žľazy, nespôsobuje ale nekontrolovanú aktiváciu žľazy. Prítomnosť aTG a TPO, ktoré tiež podčiarkujú autoimúnny charakter ochorenia pri vzniku hypertyreózy, hrajú v aktivácii žľazy podružný význam. Ochorenie sa môže vyvinúť po ťažkom stresovom zážitku, predpokladá sa však prítomnosť aj ďalšieho predisponujúceho (genetického) faktora.

Klinický obraz:

M. Basedow: Merseburské trias: struma, tachykardia, exoftalmus
(známky zvýšeného metabolizmu)

Difúzne zväčšená štítna žľaza, mäkká, pulzuje, hmatný vír

Kardiálne príznaky:

tachykardia, ↑systolický TK, normálny diastolický TK, palpitácie, extrasystólia, fibrilácia predsiení, tyreotoxická kardiomyopatia → kardiálna dekompenzácia,

Kožné príznaky:

vlhká, spotená koža, sálavé dlane, jemné vlasy,

defluvium capilitii – nadmerné vypadávanie vlasov

Toxická myopatia:

svalová slabosť a tras končatín, taburetový príznak,

GIT príznaky:

redšia stolica, častejšia, hnačky zriedka, hlad a chudnutie,

CNS príznaky:

nepokoj, psychická tenzia, drobný tremor rúk, intolerancia tepla

Očné príznaky:

protrúzia bulbov, zvýšený lesk sklér, príznaky:

Moebius–ov, (konvergencia bulbov, akomodácia na blízko)

Stelwaage–ov, (zriedkavé žmurkanie)

Graefe–ho, (pri pohľade dole horné viečko zaostáva)

Dulrymple fenomén, – odkrývanie časti skléry nad rohovkou pre retrakciu horného viečka

Lagofthalmus → vysychanie rohovky, rany a exulcerácie v rohovke,

malígny exoftalmus: perforácia rohovky, diplopia,

toxická orbitopatia, retrobulbárna infiltrácia fibroblastmi GAG, mukopolysacharidy

Oligosymptomatická hypertyreóza:

U starších pacientov

bez rozvinutého klinického obrazu: chudnutie, tachykardia, kardiálna insuficiencia, psychosyndróm, ICHS bez liečebného efektu po kardiotonicknej liečbe

Diagnostika a laboratórne vyšetrenie:

Klinický obraz doplnený laboratórnymi vyšetreniami

↓TSH, ↑T4, ↑T3, TRH–test (potlačený)

USG vyšetrenie štítnej žľazy,

Scintigrafia – so zameraním na difúzne zväčšenie a prítomné nodusy v strume,

akumulačný test vychytávania I 123: zvýšenie vychytávania rádiojódu

Cholesterol↓ (zvýšená syntéza aj odbúravanie LDL), triacylglyceroly↓

Reflex Achillovej šľachy – RAŠ skrátený, test na sálavé teplo pozitívny

EKG vyšetrenie: tachykardia, supraventrikulárne extrasystoly, fibrilácia predsiení, PQ interval skrátený, zvýšená T vlna.

Diferenciálna Diagnostika:

neurovegetatívna dystónia, (spotené studené dlane), tachykardia ustupuje v spánku,

chudnutie – malignita,

unilaterálny exoftalmus: tumor, alebo leukemická infiltrácia retrobulbárneho priestoru

Liečba:

Tyreostatiká:

Tionamidy.

1) metimazol

1–metyl–2–merkaptó–imidazol (Thiamazol,
Thyrozol 10 mg,
Tapazol,
Favistan,

2) propyl–tiouracil

6–n–propyl–2–tiouracil (Propycil 50 mg)

3) karbimazol

1–metyl–2–tio–3–karbetoxy–imidazol
(Carbimazol 5 mg)

Mechanizmus účinku.

1. viažu sa na peroxidázu štítnej žľazy a inaktivujú ju

2. Propyl–tiouracil inhibuje dejodáciu T4 na periférii

3. pri autoimúnnej hypertyreóze inhibujú biosyntézu autoimúnnych protilátok

Aditívna liečba

- neslektívny β -blokátor: Betaloc 5–10 mg, Trimepranol, propranolol (Inderal) atenolol (Tenormín)
- Rádiojód I 131,
- subtotálna strumektómia (subtotálna STE),
- Vitamíny zo skupiny B

Toxická nodózna struma

(Toxický adenóm)

U starších ľudí s dlhotrvajúcou dysfunkciou štítnej žľazy, autonómna nadprodukcia hormónov štítnej žľazy.

Etiológia: neznáma, vznik autonómneho adenómu

Klinický obraz:

Hypermetabolický hyperfunkčný toxický syndróm, nález nodóznej strumy, bez exoftalmu, vyšší vek, Príznaky:

kardiovaskulárne,
cerebrovaskulárne,
muskulokutánne,
gastro–intestinálne.

Diagnostika a klinický obraz:

TSH, T4, T3 TRH–test, EKG, lipidy, ultrasonografické vyšetrenie štítnej žľazy, scintigrafia štítnej žľazy s I 123, alebo s 99mTc
kompenzovaný, v.s. dekompenzovaný toxický adenóm.

Diferenciálna diagnostika.

Ischemická choroba srdca

Liečba:

tyreostatická, lobárna strumektómia, rádiojód 131
injekcia absolútneho alkoholu do adenómu (alternatívna netradičná liečba odporúčaná americkými autormi)

Hypertyreóza pri zápale štítnej žľazy

Akútna tyreoiditída (Akútny hnisavý zápal štítnej žľazy)

Etiológia:

Mikrobiálny hnisavý zápal (stafylokoky) deštrukcia folikulov → vyplavenie hormónov štítnej žľazy do cirkulácie

Klinický obraz:

výrazne bolestivá zdurená struma, nodozita s fluktuáciou, iradiácia bolesti do dolnej čeľuste a do ušného laloka, palpačná bolestivosť, celková alterácia, teploty, zimnica, ↑FW, septický stav, leukocytóza, prechodné známky hypertyreózy

Diagnostika:

Anamnéza, predchorobie – zápalová afekcia v orofaryngu, laryngu a bronchov
klinický obraz, KO, ↑Le, ↑FW, sonografia štítnej žľazy, biopsia na mikrobiologickú kultiváciu a citlivosť na antibiotiká
TSH, T4, T3 – hyperhormonóza

Liečba:

Antibiotiká širokospektrálne – pri urgentnom stave

– ideálne je podať antibiotiká podľa citlivosti, tyreostatická liečba nie je indikovaná,
symptomaticky: β -blokátory, antipyretiká, antiflogistiká, lokálna liečba, absces – chirurgická incízia

Subakútna tyreoiditída

(de Quervain)

Etiopatogenéza:

deštruktívny vírusový zápalový proces zničí folikuly štítnej žľazy, náhle vyplavenie hormónov štítnej žľazy do cirkulácie → hyperhormonóza s klinickým obrazom hypertyreózy. ženy: muži 8:1

Klinický obraz:

Anamnéza– vírusové ochorenie horných dýchacích ciest

bolestivé zápalové zdurenie štítnej žľazy, palpačná deglutinačná bolestivosť s vyžarovaním do ušného laloka a dolnej čeľuste, známky hyperkinetickej cirkulácie

Diagnóza:

klinický obraz, anamnéza, ↓TSH, ↑T4, ↑T3, ↑FW až 3–ciferná, lymfocytóza, ↓Le, ↑CRP.

Cyodiagnostika PAB tenkou ihlou obrovské mnoho–jadrové bunky

Liečba:

Acylpyrín 1g á 6 hodín, nesteroidné antireumatiká,

beta–blokátory, vitamín B, pri ťažších priebehoch kortikoidy Prednizon 5–10 mg á 6 hod,
prejsť na 3x denne tbl. t.j. 10 – 10 – 10 mg

častá recidíva tohto typu zápalu → hypotyreóza

Diferenciálna diagnostika:

Centrálna hypertyreóza

hormonálne aktívny adenóm hypofýzy: ↑TSH → ↑T4 ↑T3

Paraneoplastická hypertyreóza: Klinický obraz primárnej malignity: ↑TSH, ↑hCG

Tyreotoxická kríza:

Definícia:

Urgentná situácia u pacientov s hypertyreózou s obrazom vystupňovanej tyreotoxikózy (nadmerný stres, operačný zákrok)

Klinický obraz:

vystupňované príznaky toxikózy: excesívna tachykardia, hypertermia, psychické znaky dezorientácie, psychotické prejavy, nepokoj, delirantný stav, alebo adynamia, GIT známky, šok → kóma → exitus u 50% pacientov

Diagnostika:

klinický obraz, hypertyreóza v predchorobí

na laboratórnu diagnostiku nie je čas – ex post diagnóza

Liečba:

symptomatická, protišoková, zníženie teploty,

kortikoidy – infúzie: fyziologického roztoku, alebo 5% glukózy a Hydrocortison solubile 100 mg i.v.

Lugolov roztok p.o., Lugolov roztok i.v. 1–2 ml, beta–blokátory, Favistan i.v., tbl., alebo thiamazol (Thyrozol 10 mg)

pri dekompenzovanom Cor thyreotoxicum:

kardiotoniká (digoxin) a diuretiká (Furosemid) podľa potreby

Hypothyreóza

Znížená činnosť štítnej žľazy

Klasifikácia hypothyreóz:

Primárna hypothyreóza: autoimúnna príčina: chronická

Lymfoidná tyreoiditída (M. Hashimoto)

po strumektómii (STE)

po aplikácii radiojódu I131

lithium, strumigény

deficit jódu

Vrodená porucha syntézy (T4)

Sekundárna hypothyreóza:

hypotalamus, hypofýza,

a) Izolovaná sekundárna hypothyreóza

b) Hypothyreóza kombinácie s iným tropínom (ACTH, STH)

c) v rámci panhypopituitarizmu

Kongenitálna novorodenecká hypothyreóza:

Po narodení sú klinické príznaky diskkrétne, prakticky klinicky nepoznatelné.

Suspekcia pri: bezvýrazná tvár novorodenca, defektné tvarovanie nazoorbitálnej časti tváre, veľká zadná fontanella, veľký jazyk, škrekľavý plač, suchá drsná pokožka, suché hrubé vlasy, zápcha, pretrvávajúca novorodenecká žltáčka, nafúknuté brucho, poruchy sania mlieka.

Povinný screening kongenitálnej hypothyreózy v kvapke pupečníkovej krvi (TSH, predtým T4).

Retardácia psychického a somatického vývoja so spomaleným vývojom kostry, poruchou hlasu, poruchou intelektu. T4 suplementácia je nutná čo najskôr, nakoľko odklad T4 suplementácie aj o niekoľko týždňov môže viesť k poškodeniu CNS s trvalou poruchou intelektu – kretenizmus.

Hypothyreóza detského veku:

spomalenie vývoja dieťaťa, rastu, nebezpečie poruchy intelektu, oneskorená puberta.

Hypothyreóza v dospelosti:

Klinický obraz:

nenápadný rozvoj ochorenia,

únava, spavosť, artralgie, myalgie, intolerancia chladu, obstipácia, depresie, známky starnutia, rozvoj aterosklerotických zmien na cievach (srdca, mozgu, ICHS, ICHDK, mozgová skleróza, demencia) spomalená reč, bradypsychizmus, prírastok na hmotnosti,

koža suchá, drsná, bledá s oranžovým nádychom, tvár maskovitá, hlas hrubý, zachrípnutý,

poruchy menštruácie, inferilita, pokles libida, struma často retrosternálna, multi–nodózna

Myxedém kože predlaktia a predkolenia

Bradykardia, hypotenzia, spomalenie šľachových reflexov RAŠ (reflex Achillovej šľachy)

Myxedémová kóma

Ak u hypotyreózy pri chronickom dlhotrvajúcom deficite hormónov štítnej žľazy dôjde k vystupnovaniu klinických príznakov do život ohrozujúceho stavu, dochádza k rozvoju myxedémovej kómy. Vyvolávajúcim faktorom môže byť podchladenie, infekcia, alkohol, úraz, operácia, lieky prehľbujúce hypoventiláciu (psychofarmaká, narkotiká). Postupné znižovanie telesnej teploty, hypoventilácia, extrémna spavosť, hlboký spánok → kóma

Vývoj kómy cez somnolenciu a sopor, hypotermia sa prehľbuje (až pod 30° C)

Prognóza: je zlá pri neskorom diagnostikovaní. 50% mortalita

Laboratórne vyšetrenie:

Primárna hypotyreóza:

↑TSH ↓T4, ↓T3, TRH test: zvýšená – nadmerná – odpoveď

Akumulačný test s 123 I, RAŠ predĺžený, KO anémia, hyperkapnia, hypoxia, ↑ celkový cholesterol a LDL cholesterol ↑ Kreatín kináza (myalgie), protilátky ↑aTG, ↑aTPO, ultrasonografické vyšetrenie štítnej žľazy – mapovitá, nehomogénna štruktúra žľazy.

Pri sekundárnej hypotyreóze:

↓TSH ↓T4, ↓T3 a klinické známky hypotyreózy, TRH test bez odpovede (hypofýza),

Stav po operácii hypofýzy,

RTG so zameraním na Sella turcica: rozšírená, deformovaná pre tumor, CT–vyšetrenie,

Liečba myxedémovej kómy.

Na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS), liečbu zahájime podaním kortikoidov:

Hydrokortizón i.v. bolus 200 mg i.v. pokračovať v dávke Hydrokortizón 50 mg á 6 hodín a až potom substitúcia hormónom štítnej žľazy T4 preparátom levotyroxin:

Euthyrox (s laktózou), l-Thyroxin (bez laktózy), alebo v kombinácii s T3 preparátom – trijódtyronín (Liothyronin), alebo s T4 T3; preparát Thyreotom mite, Thyreotom forte.

Samotný trijódtyronín nepodávame, lebo neúmerne zaťažuje spomalené metabolické pochody.

Pri poruche vedomia podávame preparát nazo–gastrickou sondou v dávke 200– 500 ug/d.

Injekčný preparát T4 nie je k dispozícii.

Chronická lymfoidná tyreoiditída:

(Hashimotova strumitída (tyreoiditída))

Etiológia:

Autoimúnne ochorenie → postupná deštrukcia folikulov, lymfocytová infiltrácia = známky autoimúnneho zápalu

Genetická predispozícia, ženy sú postihnuté v porovnaní s mužmi 4 – 6x viac → rozvoj primárnej hypotyreózy

Diagnostika a laboratórne vyšetrenie:

↓T4 ↓T3, ↑TSH, TRH test nadmerná odpoveď (TSH > 20 IU/l)

Protilátky proti antigénom štítnej žľazy: ↑aTG ↑aTPO, histologicky Ly– infiltrácia.

Liečba:

substitúcia hormónom štítnej žľazy T4 preparátom

l-tyroxín:

Euthyrox 25, 50, 75, 100 (s laktózou)

l-Thyroxin 50, 75, 100, 125, 150 (bez laktózy)

(T3 trijódtyronín Liothyronin 20) (T4 T3 preparát Thyreotom mite, forte)

Riedlova fibrózna tyreoiditída

s tvorbou fibrózneho väziva v žľaze a v okolí žľazy

Etiológia: Neznáma, postupná fibrotizácia s deštrukciou parenchýmu → hypotyreóza

Klinický obraz

Kompresia trachey, poruchy inervácie hlasiviek

Palpácia: tuhá rigídna struma

Diagnóza:

Palpačný nález, USG nález štítnej žľazy, primárna hypotyreóza

↑ TSH, ↓ T4, T3

Diferenciálna diagnóza :

Malígna struma, anaplastický karcinóm štítnej žľazy

Liečba:

T4 substitúcia, glukokortikoidy

Chirurgická liečba – uvoľnenie trachey esofagu prinesie len dočasnú úľavu

Nádory štítnej žľazy

Benígne nádory

Folikulárny adenóm – epitelových buniek

Solitárny, opúzdrený adenóm komprimuje okolie

Malígne nádory

A. Diferencované karcinómy

Papilárny karcinóm

Folikulárny karcinóm

Medulárny karcinóm z parafolikulárnych C buniek štítnej žľazy

B. Nediferencovaný karcinóm

Anaplastický karcinóm

C. Ostatné malígne nádory

Lymfóm, sarkóm

Mnohopočetná endokrinná neoplázia (MEN)

D. Metastázy karcinómov z iných malignít do štítnej žľazy

A. Diferencované karcinómy

Papilárny a

Folikulárny karcinóm

vzniká z epitelových buniek. Maximálny výskyt medzi 40. a 60 rokom veku, u žien 3x častejšie v porovnaní s mužmi.

Mikrokarcinóm – náhodný nález bez príznakov, tumor <10mm

Etiológia:

Ožiarenie krčnej oblasti v detstve, neliečená autoimúnná tyreoiditída, genetické faktory

Klinický obraz:

Solitárny uzol tuhšej konzistencie, tlak na okolie

Zriedka sa manifestuje ako metastázy v kostiach, pľúcach, do regionálnych lymfatických uzlín.

Normálny nález biochemických a hormonálnych parametrov.

Diagnóza:

USG štítnej žľazy – hypoechogénny nodus

PAB štítnej žľazy s cytológiou – pozitívny nález upozorňuje na adenóm. Infiltratívny rast a prítomnosť adenokarcinómu potvrdí až histologické vyšetrenie

Scintigrafia štítnej žľazy – studený nodus 5–20% malígny

Peroperačná biopsia: rozhodujúca diagnostická výpovednosť – potvrdenie infiltratívneho rastu adenómu do väziva štítnej žľazy.

V teplých a horúcich uzloch je nižšia pravdepodobnosť vzniku karcinómu štítnej žľazy

Hyperfunkčné mikrometastázy → hyperhormonóza

Liečba:

Odstránenie celej štítnej žľazy – totálna strumektómia (STE)

Liečba rádiojódom I 131,

Supresívna T4 liečba, nízke TSH

Tyreoglobulín (nádorový marker – vzostup hodnôt tyreoglobulínu po totálnej STE

Recidíva neoplázie štítnej žľazy

Metastázy (mts) do štítnej žľazy,

prognóza dobrá 20-ročné prežívanie u 85% liečených

Medulárny karcinóm

vzniká z parafolikulárnych C buniek štítnej žľazy. Radí sa k diferencovaným karcinómom a tvorí 7–10% všetkých diferencovaných karcinómov štítnej žľazy. Je to neuroendokrinný tumor, ktorý secernuje viaceré neuroendokrinné markery (NSE, Chromogranin A., ACTH, CEA, Somatostatin ai.), ktoré sa môžu použiť ako nádorové markery pri diagnostikovaní a postterapeutickom sledovaní medulárneho karcinómu.

Sporadický výskyt: 65% prípadov medulárneho karcinómu.

Familiárny výskyt: 35% , kedy sa dedí ako autozomálne dominantný znak, ktorého lokus sa nachádza na 10. chromozóme. Familiárne sa vyskytuje spolu s feochromocytómom a primárnou hyperparatyreózou (adenóm) ako súčasť MEN IIa a MEN II b

Klinický obraz:

Nodus, tvrdý, ohraničený, nie ostrých okrajov

Diagnóza:

USG vyšetrenie štítnej žľazy, PAB štítnej žľazy, vyšetrenie kalcitonínu, Calcium–pentagastrínový test

Pozitrónová emisná tomografia

Histochemické vyšetrenie na kalcitonín – argentafinné tkanivo

Liečba:

Totálna strumektómia (STE), odstránenie lymfatických uzlín na krku

Vonkajšie ožiarovanie je indikované pri známkach recidívy a prítomnosti metastáz

B. Nediferencovaný karcinóm

Anaplastický karcinóm

Etiológia:

ožarovanie krčnej oblasti v detstve, malígny zvrät diferencovaného karcinómu štítnej žľazy

Klinický obraz:

Starší pacienti, rýchly rast tumoróznych uzlov

Mechanické obtiaže – rozvoj kompresívneho syndrómu

Diagnóza:

Punkčná aspiračná biopsia (PAB) a histologizácia získaného tkaniva štítnej žľazy

Liečba:

Operácia – ak je to možné

chemoterapia, externá rádioterapia,

Prognóza: prežitie 6 mesiacov od potvrdenia diagnózy malignity.

C. Ostatné malígne nádory

Lymfóm vzniká v 75% u neliečenej chronickej tyreoiditídy.

Klinický obraz:

Rýchly rast, tuhá konzistencia, invazívny rast do okolia

Diagnóza:

USG a PAB štítnej žľazy

Liečba: pod vedením hematónkológa, chemoterapia, externá rádioterapia

T4 substitúcia

Mnohopočetná endokrinná neoplázia (MEN)

(Mnohopočetná endokrinná adenomatóza (MEA))

MEN I Wermerov syndróm

Familiárne sa vyskytujúce ochorenie s autozomálne dominantným prenosom, u jednotlivých členov rodiny sa súčasne môžu vyskytovať nádory hypofýzy, prištítnych žliaz a pankreasu

Klinický obraz:

Primárna hyperparatyreóza (↑PTH, hypercalcémia)

Adenóm dvoch až troch prištítnych teliesok, alebo hyperplázia štyroch prištítnych teliesok

Nádor ostrovčekov pankreasu (gastrinóm– Zöllinger–Ellisonov syndróm, inzulinóm, glukagonóm, VIP–óm, pankreatický (VIP – vazoaktívny intestinálny polypeptid))

Adenóm predného laloka hypofýzy (prolaktinóm ai.)

Bronchiálny karcinoid, afunkčné adenómy štítnej žľazy, alebo nadobličiek

Diagnóza:

Familiárny výskyt nefrolitiázy, hyperparatyreózy, žalúdočné vredy, amenorea,

Vyšetrenie členov 1. generácie, detí od 15. roku veku: sérová hladina kalcia (Ca), parathormón (PTH), gastrín, inzulín, prolaktín (PRL)

USG vyšetrenie prištítnych teliesok, resp. scintigrafia prištítnych teliesok, vyšetrenie oblasti Sella turcica počítačovou tomografiou (CT), alebo nukleárnou magnetickou rezonanciou na vylúčenie tumoru hypofýzy.

Liečba:

Odstránenie tumoru

Subtotálna paratyreoidektómia: odstránenie tri a pol prištítného telieska
gastrinomektómia, chirurgické odstránenie ostatných adenómov.

farmakologická liečba: inhibitor protónovej pumpy: Omeprazol,

MEN IIa Sippleho syndróm

Familiárne ochorenie s autozomálne dominantným prenosom

Etiológia:

Mutácia protoonkogénu ret v centromerickej oblasti 10. chromozómu, ktorý kóduje tyrozínkinázu, na exóne 10 a 11.

Klinický obraz:

Medulárny karcinóm,

Feochromocytóm – bilaterálny aj extraadrenálny

Primárna hyperparatyreóza – adenóm/hyperplázia štyroch prištítnych teliesok

Medulárny karcinóm metastazuje do krčných LU, pľúc, mediastína, pečene

Feochromocytóm ↑katecholamíny, môže byť zvýšený vazoaktívny intestinálny peptid, krvný tlak TK kolíše od normálneho artériového tlaku po mierne zvýšené hodnoty.

Diagnóza:

Vyšetriť kalcitonín, katecholamíny, PTH, vykonať Kalcium– pentagastrínový test

U členov 1. generácie so suspekciou na Sippleho syndróm, ak sú katecholamíny zvýšené – vykonať scintigrafiu s ¹²³I–metajód–benzylguanidín (¹²³I–MIGB), resp. ak je k dispozícii, PET/CT s ¹⁸F–dihydroxyfenylalanínom (¹⁸F–DOPA) – na lokalizáciu extraadrenálnej tvorby katecholamínov.

Preventívna diagnostika: mutačná analýza úseku DNA

Liečba:

Chirurgická: členovia rodiny – preventívna tyreoidektómia u detí nad 1 rok veku.

Adrenalektómia a subtotálna paratyreoidektómia: tri a pol prištítného telieska

MEN IIb

Etiológia:

Mutácia protoonkogénu ret na 10. chromozóme, mutácia je lokalizovaná v exóne 16

Klinický obraz:

Obraz MEN IIa, ku klinickej manifestácii dochádza ešte skôr, medulárny karcinóm štítnej žľazy je agresívnejší

Marfanoidný habitus, neurinómy v ústnej dutine; jazyk, ďasná, farynx, na viečkach spojovke, rohovke.

V GIT: tenké črevo, hrubé črevo a žľník, prítomná ganglioneuromatóza– hypertrofia plexus submucosus a myentericus. Megakolón–obstipácia, hnačky

Diagnóza:

slizničné neuróny, rektálna biopsia ganglioneuromatózy

Liečba:

ako pri MEN IIa, 1.tyreoidektómia – preventívna

D. Metastázy karcinómov do štítnej žľazy

Z prsnej žľazy, z pľúc, z Grawitzovho tumoru obličiek

Klinický obraz:

Solitárny uzol v štítnej žľaze

Diagnóza:

Anamnéza, USG vyšetrenie štítnej žľazy, PAB– štítnej žľazy

Liečba: základného ochorenia

Prognóza: neistá až zlá

7. OCHORENIA PRIŠTÍTNYCH TELIESOK

Fyziológia prištítnych teliesok

Prištítne telieska kontrolujú v tele fosfo–kalciovú homeostázu.

Zadná strana štítnej žľazy: 4 prištítne telieska: horné pravé

horné ľavé

dolné pravé

dolné ľavé

Komponenty kalciotropného systému:

Kalcium (Ca), Fosfor (P)

Parathormón

Kalcitonín

Vitamin D3

Parathormón (PTH)

hormón prištítnych teliesok polypeptid 84 aminokyselinových zvyškov, amino–terminálny

koniec 1–34 peptid je biologicky účinný

podnet k vyplaveniu parathormónu je nízka hladina ionizovaného Ca^{+2}

Metabolické účinky PTH:

Zabránenie nízkej hladiny ionizovaného Ca^{+2}

Kostra

↑ mobilizácie Ca^{+2} a P

Obličky

↑ Ca^{+2} resorpcia

↓ P resorpcia

↑ syntéza 1,25 (OH) $_2$ D3 (1,25 dihydroxy cholecalciferol)

Črevo

žiaden priamy účinok

(cez D3 ↑resorpciu Ca^{+2} v čreve)

Kalcitonín

Tvorí sa v parafolikulárnych C–bunkách štítnej žľazy. Hormón – polypeptid zložený z 32 aminokyselinových zvyškov, tlmí aktivitu osteoklastov– je prirodzeným antagonistom PTH: vykonáva funkciu akútneho hormónu.

Podnet k vyplaveniu kalcitonínu je vysoká hladina ionizovaného Ca^{+2}

(vysoká hladina ionizovaného Ca^{+2} podnetom aj k vyplaveniu gastrínu, cholecysto–kinínu, glukagónu)

escape phenomenon – receptor down regulation

(pri: medulárny karcinóm štítnej žľazy, Stav po strumektómii)

Metabolické účinky kalcitonínu: zabránenie vysokej hladiny ionizovaného Ca^{+2}

Kostra

↓ mobilizácie Ca^{+2} a P

Obličky

↓ Ca^{+2} rezorpcia

↓ P rezorpcia

Črevo

žiaden priamy účinok

Vitamín D

Skupina bioaktívnych steroidných hormónov

* príjem stravou: pre–pro–hormóny:

Vitamín D3 = cholecalciferol zvierací pôvod

Vitamín D2 = ergocalciferol rastlinný pôvod

* endogénna syntéza vitamínu D

Tvorba cholekalciferolu v koži z 7-dehydrocholesterolu pôsobením UV svetla (slnko) tvorí rozhodujúci podiel zásob Vitamínu D v tele.

Pre-pro-hormóny biologicky inaktívne.

Pečeň: prohormón, hydroxylácia v pozícii 25

25 hydroxy cholekalciferol = 25(OH) D3 = (**kalcidiol**) je biologicky málo aktívny

kalcitriol tubuly obličky

1 α hydroxylácia 25(OH) D3 na 1,25 dihydroxycholecalciferol =
1,25(OH)₂ D3 = kalcitriol

Stimul tvorby kalcitriolu:

↑PTH stimuluje aktivitu 1 α hydroxylázy → ↑kalcitriol
↓hladina Ca⁺² →
PTH → ↓hladina P →

Pozn.: D₃ sa viaže na jadrové receptory v bunkách. Má znaky hormónu
kalcitriol ovplyvňuje krvotvorbu, stimuluje imunitný systém, aktiváciu T- a B-lymfocytov

Metabolické účinky D3: Podporovanie mineralizácie kostí

Kostra

↑ mineralizácia kostí

Obličky

↑ Ca⁺² rezorpcia

Črevo

↑ rezorpciu Ca⁺²

↑ rezorpciu P

Hyperparatyreóza

Zvýšená sekrécia parathormónu

Klasifikácia:

* Primárna hyperparatyreóza

autonómna hypersekrécia PTH : adenóm (častá)

* Sekundárna hyperparatyreóza

Hypokalcémiou vyvolaná reaktívna nadprodukcia PTH
(menej častá)

* Terciárna hyperparatyreóza

Pri dlhodobo trvajúcej sekunárnej forme prestáva fungovať mechanizmus negatívnej spätnej väzby → hyperplázia → autonómna hypersekrécia PTH ako pri primárnej hyperparatyreóze (zriedkavý typ hyperparatyreózy)

* Pseudohyperparatyreóza:

paraneoplastická sekrécia PTH-like substancie, t.j. substancie s podobným účinkom ako má PTH, klinický obraz podobný primárnej hyperparatyreóze (pHPT)

Primárna hyperparatyreóza (pHPT)

autonómna hypersekrécia PTH

Incidencia:

1 prípad na 1000 obyvateľov

Ženy : muži 2:1, vek: nad 40 rokov veku

Etiológia

- ° Solitárny **adenóm** benígny (80% prípadov) niektorého z dolných teliesok
- ° **Hyperplázia** hlavných bb 15–20% všetky 4 telieska
zriedka len 2, alebo 3 telieska
- ° **Adenokarcinóm** prištítnych teliesok je príčinou menej ako 1% hyperparatyreózy

Sporadický výskyt:

Familiárny výskyt:

v rámci mnohopočetnej endokrinnej adenomatózy MEN

MEN I

Tu hypofýzy,

Hyperparatyreóza

Tu pankreasu (gastrinóm)

MEN IIa

Hyperparatyreóza

Medulárny karcinóm štítnej žľazy

Feochromocytóm

Patogenéza

Strata fyziologickej spätnoväzobnej kontroly nadmernej sekrécie PTH vyvolanej nízkym extracelulárnym kalcium.

Strata citlivosti buniek prištítnych teliesok na zvýšenú hladinu Ca^{+2} , t.j. nesuprimovateľnosť sekrécie PTH → Hyperkalciémia, hyperkalciúria, tvorba obličkových kameňov, osteoporóza, fraktúry, neuropsychické prejavy hyperkalciémie.

Klinický obraz :

50% pacientov: asymptomatickí alebo majú necharakteristické ťažkosti

Pokročila diagnostika hyperparatyreózy, preto rozvinuté ťažké obrazy ochorenia sú zriedkavosťou.

Vedúce symptómy:

renálne prejavy + kostné prejavy + gastrointestinálne prejavy:

Kamene – kosti – abdominálne bolesti

Stein – Bein – Magenpein

V anglosaskej terminológii:

Stones – bones – abdominal groans, psychic moans with fatigue overtones

Aktuálny klinický obraz: renálne prejavy 25%,
kostné prejavy 10%

hyperkalciémia, (hyperkalciúria)

polydypsia, polyúria

únava, depresie, proximálna svalová slabosť,

neuromuskulárne dysfunkcie

hyperurikémia, dna, chondrokalcinóza, artériová hypertenzia

Renálny nález 60–70% pHPT

Polyúria (vyvolaná hyperkalciúriou), polydypsia, dehydratácia → hyperkalcemická kríza!!!

Renálna tubulárna acidóza

Nefrolitiáza, renálne koliky 25–35%,

nefrokalcinóza je zriedkavejšia, u 7% ochorení dochádza ku kalcifikácii obličkového parenchýmu – klesá glomerulárna filtrácia → renálna insuficiencia

Kostné prejavy

Urýchlený kostný obrat pri zvýšenom PTH

Generalizovaná osteopénia 25%

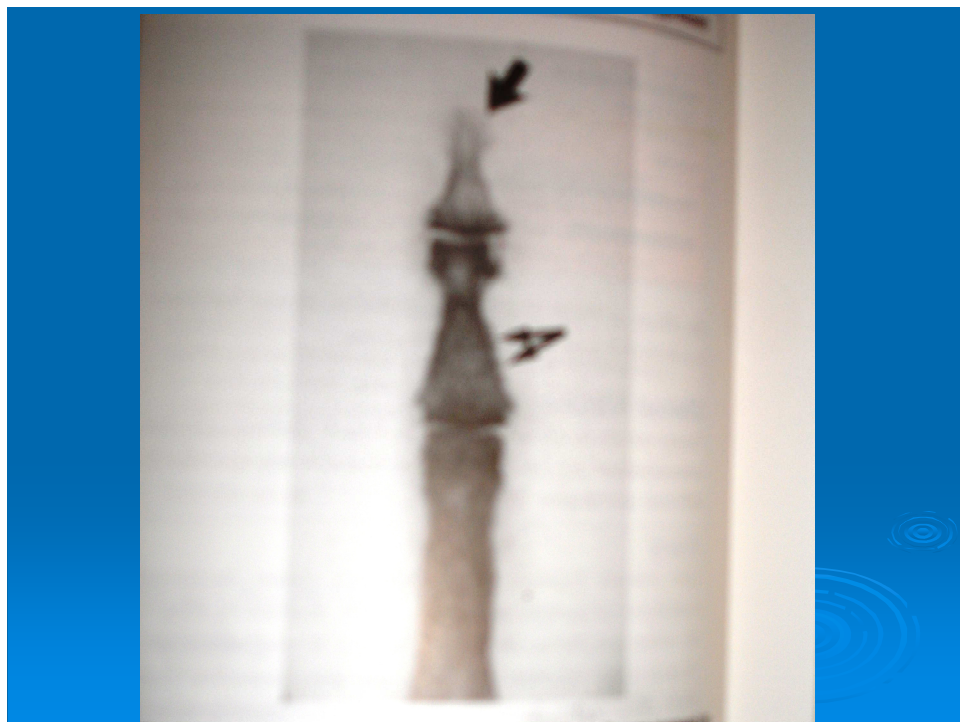
Subperiostálna resorpcia kostí na metakarpoch, distálnych falangoch prstov

RTG obraz kalvy akoby vyžratej od molí

Reumatické bolesti chrbta panvy a bedrových kĺbov, osteoporotické fraktúry

Ostitis fibrosa cystica generalisata M. Recklinghausen pseudocystické prejasnenia kostí

usadzovanie hemosiderinu – hnedé tumory (vzácnosť)



Obr.1 Subperiostálna resorpcia kostí na metakarpoch, distálnych falangoch prstov

Gastrointestinálne prejavy

Vredová choroba žalúdka a duodéna,

Akútna pankreatitída,

tvorba žlčových kameňov → biliárne koliky

(patomechanizmus vzniku nie dostatočne objasnený)

Diagnostika:

Hyperkalcémia, $\uparrow \text{Ca}$ (2,25 – 2,75 mmol/l),

hypofosfatémia $\downarrow \text{P}$ v sére,

hyperkalcúria – a hyperfosfatúria/ 24 hod.

$\uparrow \text{PTH}$, bolesti zo strany skeletu a kĺbov

Zvýšená aktivita ALP (alkalická fosfatáza),

Ultrasonografia obličiek: výskyt kameňov v obličke,

RTG skeletu: falangy prstov: subperiostálna usurácia kosty, RTG lebky– kalva, rebrá

Lokalizácia adenómu:

Ultrasonografické vyšetrenie štítnej žľazy a prištítných teliesok (prípadne aj CT, resp. NMR)

Lokalizačná scintigrafia prištítných teliesok ($^{99\text{n}}\text{Tc-MIBI}$) ($^{99\text{n}}\text{Tc-metoxi-izobutyl-izonitril}$)

Peroperačná lokalizácia hyperfunkčného prištítného telieska

Diferenciálna diagnóza:

Príčiny hyperkalcémie

So zvýšenou hladinou PTH (resp. s normálnou hladinou PTH)

Primárna alebo terciárna hyperparatyreóza

Lítium indukovaná hyperparatyreóza

Familiárna hypokalcirická hyperkalcémia (PTH normálny)

S nízkou hladinou PTH

Malignita (tumor pľúc, prsníka, obličiek, ovárií, hrubého čreva, štítnej žľazy)

Mnohopočetný myelóm (myeloma multiplex)

Vysoká hladina Vitamín 1,25(OH)₂ D3 (t.j.intoxikácia vitamínom D, sarkoidóza)

Tyreotoxikóza

M. Paget s immobilizáciou

Milk alcali syndrome

Tiazidové diuretiká

M. Addisoni – hypokorticismus

Liečba:

operačné odstránenie adenómu

V minulosti: každá hyperparatyreóza sa indikovala k operačnému odstráneniu adenómu

V súčasnosti: len u pacientov s nebezpečenstvom rozvoja komplikácií hyperparatyreózy.

Indikačné kritéria k operácii:

- 1) opakované nameranie zreteľne zvýšenej hladiny kalcia v sére (2,8 mmol/l)
- 2) prítomná nefrolitiáza, recidívy tvorby nefrolitov a uroinfekcie
- 3) zmeny na skelete: usurácie na falangoch a metatarzoch rúk, kalve, predovšetkým u mladých pacientov, kostné cysty pri M. Recklinhausen
- 4) kompresívne fraktúry stavcov
- 5) výskyt GIT prejavov: peptický vred,
recidivujúca pankreatitída

Predoperačná príprava:

rehydratácia, infúzie fyziologického roztoku do 4l / 24 hod. a podanie furosemidu znižuje rezorpciu kalcia v obličkách,

Solitárny adenóm, alebo 2 adenómy, Th – extirpácia adenómu/adenómov

Hyperplázia 4 teliesok:

odstrániť 3 a pol telieska

implantácia ½ telieska do predlaktia

MEN familiárna hyperparatyreóza:

totálna paratyreoidektómia a cervikálna tymektómia s

autotransplantáciou ½ prištítného telieska do predlaktia

Karcinóm prištítných teliesok

extirpácia tumoru „en-bloc“ so súčasným odstránením štítnej žľazy.

Pooperačná starostlivosť

Dostatočný prívod tekutín (4 – 6 l fyziologického roztoku za 24 hod.)

Kontrola sérového kalcia, (Ca^{+2}), suplementácia kalcia: 1–1,5 g kalcia/24 hod.

cave: latentná resp. prechodná hypokalcémia → následná tetánia t.j. tetania parathyreopriva + rekalcifikačná tetánia: kosti sú hladné po kalcii.

Asymptomatická hyperparatyreóza

Zvýšené hladiny PTH bez klinických prejavov

Konzervatívny postup, najmä u starších pacientov
sledovanie hladiny kalcia,
vyšetrovanie denzity kostí každých 6 mesiacov
kontrola kalciúrie, pátranie po litiáze

Liečba:

Popri liekoch nutná hydratácia – vodný režim, nie kalciové prípravky, nie D vitamín)

Calcitonin im., alebo nazálny spray: Miacalcic 50–200 IU

Bifosfonáty (pamidronát (Aredia) 90 mg i.v. 4 hod. infúzia) a kortikoidy (Prednison 40 mg/d)

Po odstránení adenómu dochádza k prejavom hypokalcémie s tetanickými kŕčmi.

Suplemenácia kalcia 1,5 g/24 hodín aj v infúznej forme.

Sekundárna hyperparatyreóza

Etiológia

Reaktívny nárast sekrécie PTH pri hypokalcémii

Hypokalcémia → ↑PTH (50–100x)

*Chronická renálna insuficiencia so zníženou tvorbou kalcitriolu a retenciou fosfátov,

Zvýšená strata Ca^{+2} močom = hypercalciúria

(Fanconiho syndróm, renálna tubulárna acidóza, intoxikácia alumíniom, deficit vitamínu K)

*Intestinálna malabsorpcia pri nedostatku vitamínu D

*porucha metabolizmu D3 (defekt v hydroxylácii) napr. nefropatia a hepatopatia

Pokles glomerulárnej filtrácie (GF) pod 25 ml/min. → retencia P v sére → inhibícia 1α

hydroxylázy v obličkách → nízky kalcitriol → znížená intestinálna resorpcia kalcia.

P viaže kalcium → pokles ionizovaného kalcia: $\downarrow \text{Ca}^{+2}$ → sekrécia ↑PTH

Klinický obraz

Obraz základného ochorenia (renálnej insufície), urémie, psychické poruchy

metabolická acidóza, ↑P ↑Cl, ↑kalcitriol, ↓Ca → normalizácia Ca, ↑Mg, ALP zvýšená, cAMP

(cyklický adenosín monofosfát), hydroxyprolín zvýšený,

RTG nález: masívne oseálne zmeny, fibrózna renálna osteodystrofia, bolesti v kostiach, spontánne fraktúry

Liečba:

zvýšiť prívod kalcia, znížiť hladinu P (alumínium chlorid– cave intoxikácia hliníkom)

Calciferol vitamin D2 1,5 mg/d = 50 000 – 100 000 IU/d

Kalcitriol (Rocaltrol) 1,4–2,5 µg denne

Terciárna hyperparatyreóza

Autonómna nadprodukcia PTH po rokoch trvajúcej sekundárnej hyperparatyreózy, anamnestické a laboratórne odlíšenie.

Hyperkalcemická kríza, Akútna hyperparatyreóza

Urgentná situácia, hospitalizácia na JIS (Jednotka intenzívnej starostlivosti)

Etiológia:

veľké adenómy

karcinómy s vysokou sekréciou PTH,

Hemoragická infarzácia adenómu

Neúspešná explorácia krku – mechanická manipulácia s prištítnou žľazou

Dehydratácia, podávanie tiazidových diuretík, insolácia,

Vysoký príjem kalciových preparátov p.o. resp. i.v.

Liečba:

Rehydratácia: fyziologický roztok + 5% glukóza v infúzii i.v.

Diuréza: podať furosemid á 2 hodiny i.v. 40–100 mg na vyvolanie kalciurézy.

Dialýza pacienta s úpravou hypofosfatémie

Inhibícia cyklooxygenázy: indometacin pri paraneoplastickej hypercalcémii

Glukokortikoidy: 40–100 mg prednizonu denne navodí zvýšené vylučovanie kalcia, znížená rezorpcia kalcia v gastrointestinálnom trakte.

kalcitonin 8 mU/kg každých 6 hodín i.m., podávať albumín i.v.

Hypoparatyreóza

Prištítna telieska nie sú schopné primerane odpovedať sekréciou PTH na nízku hladinu

Ca⁺² a zabezpečiť jeho fyziologickú koncentráciu.

Nedostatočná sekrécia PTH → hypokalcémia → tetanický syndróm

Etiológia:

° Pooperačné poškodenie pri strumektómii (kontúzia, odstránenie, edém prištítnych teliesok, hypoxia)

Prechodná pooperačná tetánia 20–30% (aktivácia zvyšných teliesok trvá dni), hlad kostí po vápniku

Latentná tetánia: manifestácia hyperventiláciou → respiračná alkalóza, (potencovaná už jestvujúcou metabolickou alkalózou,

° V zimnom období nedostatok slnenia, UV žiarenia → nízka tvorba vitamínu D3 = cholekalciferolu v koži.

° Po liečbe štítnej žľazy rádiojódom pre toxickú strumu,

° Rádioeliminácia zvyškov štítnej žľazy pre karcinóm štítnej žľazy.

Klasifikácia

Hypoparatyreóza spontánna = idiopatická

° **Sporadická:**

autoimúnná – protilátky proti antigénom prištítnych teliesok

° **Familiárna:**

združuje sa s hypokorticismom, hypogonadizmom, hypotyreózou, s diabetes mellitus, syndróm polyglandulárnej autoimúnnnej endokrinnnej insuficiencie vitiligo, perniciózna anémia, alopecia, mukokutánná kandidóza.

° Hypoparatyreóza pri stavoch s hypomagnéziímiou

° Periférna rezistencia tkanív na PTH.

° Hypoparatyreóza z funkčného útlmu, tzv. postoperačná hypoparatyreóza

° Neonatálna hypoparatyreóza detí matiek s hyperkalciémiou

Klinický obraz

Zvýšená neuromuskulárna dráždivosť pri poklese Ca^{+2}

Mravenčenie okolo úst, trpnutie končatín,

Karpo–pedálne spazmy (pôrodnická ruka)

Chvostekov a Trousseauov príznak sú pozitívne: vyprovokované tetanické spazmy

Bizarné orgánové príznaky

Depresie, psychotické stavy, pocity úzkosti, migrenózne bolesti hlavy

príznaky pripomínajúce tumor mozgu (edém papily, zvýšený likvorový tlak, kalcifikácie bazálnych ganglií, Parkinsonizmu podobné prejavy

ORL prejavy:

Chrapot–spazmus hlasiviek, spazmy laryngu, astmoidné stavy, bolesti v epigastriu – vredová choroba, pankreatické bolesti, biliárne koliky

Oftalmologická tetanická katarakta nie je reverzibilná

Ekzemoidné trofické zmeny na koži, alopecia areata, zmeny na nechtoch, poruchy dentície a tvorby zubov

Na EKG predĺženie QT intervalu kardiálna dekompenzácia, fibrilácia predsiení: úprava po podaní kalcia. Fibrilácia predsiení na podanie digitálistu v tomto prípade nereaguje

Klinický obraz:

Tetánia: karpo–pedálne spazmy

Diagnóza a diferenciálna diagnóza:

Hypokalcémia, hypofosfatémia, hypomagneziémia, ↓PTH

Ak je prítomná hypokalciémia a PTH normálny alebo zvýšený – pseudohypoparatyreóza

Ak je prítomný aj hypokorticismus, hypotyreóza, diabetická moniliasis (mukokutánná kandidóza)– je pravdepodobne autoimúnnu príčina ochorenia

u detí: hypoparatyreóza a defekt bunkovej imunity, agenéza týmu: DiGeorgeov syndróm

Príčiny hypokalciémie

- * Hypoparatyreóza
- * Osteomalácia a rachitída
- * Po odstránení adenómu paratyreoidei
- * Po odstránení toxického adenómu štítnej žľazy
- * Paraneoplastické hypokalciémie
- * Osteoblastické metastázy
- * Akútna hyperfosfatémia
- * Akútna pankreatitída
- * Toxiinfekčný šok
- * Podávanie chelátov kalcia
- * Neonatálna hypokalciémia detí matiek s hyperkalcémiou
- * Hyperkalcitoninémia

Liečba:

Substitúcia vápnika 1,5 – 2,0 g p.o.

(kalcium acetát, chlorid, laktát, glukonát)

Substitúcia vitamínu D 25 000 – 200 000 U/deň pre defekt 1alfa hydroxylácie

AT–10 denná dávka 8–16 kvapiek p.o. alebo

Tachystin, Calcamin : 8–16 kvapiek p.o.

Rocaltrol 0,14– 2,5 µg denne p.o. pri renálnej insuficiencii so zníženou tvorbou $1,25(\text{OH})_2$ cholekalciferou – kalcitriolu

Pseudohypoparatyreóza

Zriedkavé familiárne ochorenie

- * Somaticky: anomálie typu Albrightovej hereditárnej osteopatie (Turner like syndrome)
- * Hypokalcémia a tetánia, PTH normálny
- * Choroba druhého posla cAMP vrodená rezistencia na viaceré hormóny, ktoré pôsobia cez aktiváciu membránovej adenylát–cyklázy
- * Defekt štruktúry PTH
- * Porucha membránového receptora – defekt G–proteínov – je súčasťou adenyl–cyklázového systému

Klinický obraz:

Tetanické kŕče, svalové spazmy, laryngospazmus, parestézie, mentálne zmeny, parkinsonismus

Známky Albrightovej hereditárnej osteodystrofie (AHO)

Hypokalcémia, kalcifikácie mäkkých tkanív, catarrhacta tetanica

Kostné zmeny: zhrubnutie kalvy, zvýšená denzita kostí, cystická fibróza kostí,

Somatické anomálie: guľatá tvár, krátky krk, krátky IV. metakarpus (metatarsus) zavalitá postava

Pseudohypoparatyreóza typ I

rezistencia na PTH, defekt G–proteínov, súčasne rezistencia aj na TSH, glukagón, gonadotropíny, častý výskyt komorbidít: hypotyreóza, hypogonadismus

Pseudohypoparatyreóza typ II

Kostné zmeny obraz fibro–cystickej osteodystrofie s renálnou poruchou tvorby kalcitriolu.

Následná porucha resorpcie kalcia v čreve

Liečba:

Symptomatická, kalcium, vitamín D prípravky:

Tachystin, Calcamin, Caltrate, Vigantol, Rocaltrol

8. CHOROBY KÔRY NADOBLIČIEK

Fyziológia kôry nadobličky:

Kôra nadobličky syntetizuje steroidné hormóny: kortizol, aldosterón, adrenálne androgény, v menšej miere estrogény a gestagény

Histologický obraz kôry nadobličky:

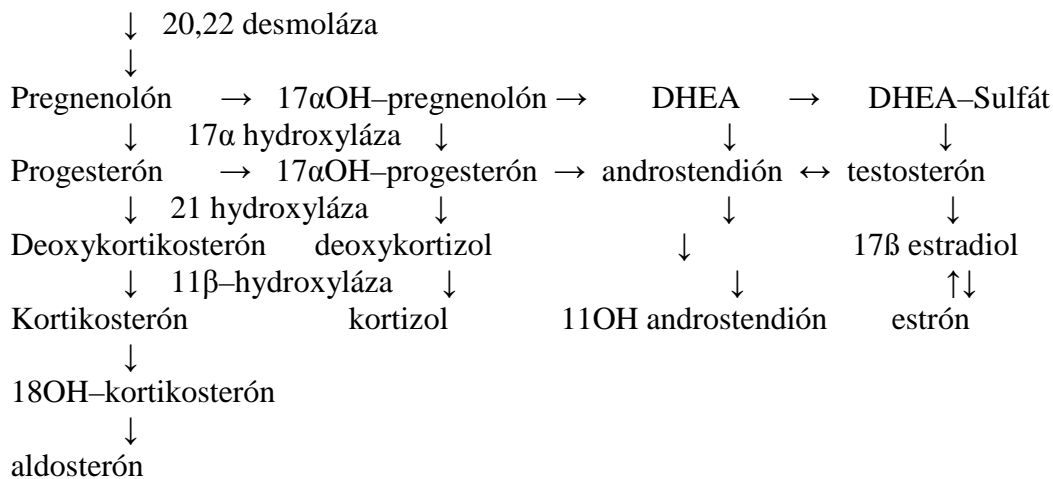
vonkajšia tenšia vrstva: zona glomerulosa: syntetizuje aldosterón
(↓17α hydroxyláza a neprodukuje kortizol a androgény)
súčasť Renín–Angiotenzín–Aldosterónového systému

vnútorné hrubé vrstvy: zona fasciculata

zona reticularis : kortizol,
DHEA, androstendión

Sú kontrolované sekréciou ACTH

Cholesterol



Transport hormónov v krvi:

Kortizol: globulín viažuci kortizol (CBG, transkortín)

Aldosterón: albumín

Androgény: albumín

Voľný hormón je biologicky účinný

Biologické účinky glukokortikoidov (kortizol)

Intermediárny metabolizmus:

Metabolizmus glukózy v pečeni: zvýšenie glukoneogenézy ↑ glukóza

Metabolizmus glukózy v periférii: inhibícia využitia glukózy vo svaloch
a v tukovom tkanive ↑ glukóza

Účinky v tukovom tkanive: zvýšenie lipolýzy

Kardiovaskuárny systém: ↑minútový objem srdca, ↑ cievna rezistencia,
arteriálna hypertenzia

Renálne funkcie: ↑ GF, ↑ retencia Na, ↑ retencia vody, ↓ K, ↑ TK

Spojivové tkanivo: inhibícia fibroblastov, strata kolagénu

Kosti: inhibícia tvorby kosti, zvýšená osteolýza

Metabolizmus kalcia: ↓ intestinálnej resorpcie, ↑ renálnej exkrécie

Imunologické účinky: ↑ počet cirkulujúcich Le,
↓ počet Ly, monocytov, eozinofilov, zníženie migrácie
Zápalové bunky, interferencia v reakcii antigén–protilátka, inhibícia fosfolipázy A2
Žalúdočná sliznica: potenciálna indukcia peptických vredov
Očné účinky: zvyšuje vnútroočný tlak, vznik katarakty
Ovplyvňuje tyreoidálne a gonádové funkcie:

Biologické účinky mineralokortikoidov: (aldosterón)

Regulujú homeostázu elektrolytov: Na, K, vody, regulujú objem intravaskulárnej tekutiny a krvého tlaku.

Zvýšená spätná rezorpcia Na v distálnych a zberných tubuloch obličiek

Zvýšená exkrécia K, a iónov H^+ v distálnych tubuloch obličiek

Biologické účinky androgénov: testosterón, DHEA, androstendión

U mužov: sekundárne pohlavné znaky, kostra, svalstvo, anabolické účinky, hrubší hlas

U žien v nadbytku: hypertrichóza, hirsutizmus, virilizácia, amenorea, atrofia prsníkov, vypadávanie vlasov

Obraz klasických endokrinopatií:

Nadprodukcia hormónov kôry nadobličky:

Cushingov syndróm (primárny hyperkortizolizmus)

Connov syndróm (primárny hyperaldosteronizmus)

Adrenogenitálny syndróm

Nedostatočnosť tvorby hormónov kôry nadobličky:

Addisonova choroba (hypokorticismus)

Akútna adrenokortikálna (addisonská) kríza

Cushingov syndróm

Hyperkortizolizmus: nadmerná produkcia kortizolu

Etiológia, klasifikácia:

Centrálny typ Cushingovho syndrómu (Cushingova choroba)

A) hyperplastické kortikotrofy ako následok stimulácie nadmernej sekrécie ↑ CRH v hypotalame

B) adenóm, alebo hyperplázia hypofýzy → ↑ ACTH (70% všetkých ochorení)
→ hyperplázia nadobličiek (zona reticularis, zona fasciculata) zvýšená sekrécia kortizolu, androgénov, DOC (deoxykortikosterón)

Periférny typ (Cushingov syndróm)

C) autonómny adenóm nadobličky (↓ ACTH) – adrenokortikálna hyperfunkcia – dlhodobá nadmerná sekrécia kortizolu – hyperkortizolizmus – klinický obraz ochorenia

D) karcinóm nadobličky – nadprodukcia kortizolu spojená s ↓ ACTH

E) paraneoplastická tvorba ↑ ACTH (CRH) ide o ektopickú sekréciu ACTH, alebo CRH zo zhubných nádorov: bronchogénny karcinóm, alebo karcinóm obličky

F) iatrogénne podmienený hyperkortizolizmus pri dlhodobej liečbe glukokortikoidmi

Adrenokortikálna hyperfunkcia

Hyperkortizolizmus Cushingov syndróm – dlhodobá nadmerná sekrécia kortizolu

Klinický obraz:

ako dôsledok metabolických účinkov ↑ kortizolu + mineralokortikoidov (Aldosterón, deoxykortikosterón = DOC) a androgénov (častejšie u žien v strednom veku)

- * Obezita centrálného typu s tenkými končatinami
- * Mesiačikovitá tvár (facies lunata), pletora * Gibus– býčia šija,
- * Strie cruentae, sufúzie na hrudníku, bruchu, podbrušku, na vnútornej strane stehien, koža je tenká – trhá sa, petechie, zakrvácania, infikované kožné defekty,
- * Arteriálna hypertenzia,
- * Hypertrichóza až hirsutizmus u žien,
- * Poruchy gonádovej funkcie
 - poruchy menzes, oligomenorea až amenorea, znížené libido, infertility
 - u mužov: impotencia,
- * Tromboembolická choroba (TECH), časté trombózy dolných končatín
 - * Akcelerovaná celková ateroskleróza (aterosclerosis universalis)
- * Svalová slabosť
- * Osteoporóza s patologickými fraktúrami
- * Nefrolitiáza s hypercalciúriou
- * Diabetes mellitus typ 2
- * Hyperpigmentácie kože (centrálny typ)
- * Psychické poruchy: psychická labilita, depresie

U detí prevažuje obezita, zastavenie rastu, retardácia sexuálnej maturácie, u dospelých osteoporóza, atrofia svalstva– extrémna svalová slabosť, na koži: vznikajú ružové strie

Laboratórne vyšetrenie:

Polyglobúlia, leukocytóza, ↓ Ly, ↓ Eo, ↓ K, metabolická alkalóza, hyperglykémia, znížená glukózová tolerancia (znížená GT),

V moči: Hypercalciúria

RTG vyšetrenie: osteoporóza, kompresívne frakúry stavcov

Zvýšená exkrécia voľného kortizolu v 24 hod. moči nad 850 mmol/24hod.

Vymiznutie cirkadiálneho rytmu plazmatického kortizolu

Dynamický test pozitívny

2mg Dexametazónový test nesuprimuje exkréciu voľného kortizolu o 50%

Určenie miesta tvorby (origa) nadmernej tvorby kortizolu:

Centrálny: Hypotalamický: ↑ CRH → ↑ ACTH → ↑ kortizol

Periférny: ↑ kortizol → ↓ ACTH

Dexametazónový supresný test (skrátенý)

2 mg Dexametazón o 23,00 hod večer – odber na kortizol

ranná kortizolémia je potlačená pod 50% voči kortizolu z predchádzajúceho rána (aj noci) a neklesne pod 250 mmol/l

Centrálna forma: adenóm hypofýzy

↑ACTH → ↑kortizol, adenóm hypofýzy: zmeny na Sella turcica, CT, NMR, bilaterálna hyperplázia nadobličiek

Dexametazónový test 8 mg potláča sekréciu kortizolu

Solitárny adenóm nadobličky: ↓ACTH, 24 hod. močová exkrécia voľného kortizolu↑, ↑ kortizol v plazme, porucha diurnálneho rytmu a 2 mg dexametazónový test nepotláča nadprodukcii kortizolu

8 mg dexametazónový test pozitívny – (t.j. potláča tvorbu kortizolu)

Adenokarcinóm nadobličky: nesupresibilný 8 mg dexametazónom, rýchla progresia ochorenia, vysoké androgény, hirsutizmus, amenorea

paraneoplastický Cushingov syndróm: ↑ ACTH, ↑ CRH klinický obraz primárneho malígneho ochorenia,

8 mg dexametazón slabá supresia, alebo supresia chýba

Diferenciálna diagnostika:

stres, alkoholom podmienený Cushingov syndróm, exogénna obezita, užívanie estrogénov, gravidita, depresívne stavy

Liečba:

Centrálne formy:

odstránenie adenómu, prípadne bilaterálna adrenalectómia, farmakoterapia nebýva efektívna

Periférna forma:

adrenalectómia, inhibítory steroidogenézy: ketokonazol, metyrapon, aminoglutetimid, valproát sodný

Karcinóm kôry nadobličky:

operácia, pre metastázy (v čase diagnózy ochorenia už jestvujú) chemoterapia:

o,p- DDD, mitotan, Lysodren 8– 0 mg/d, substitúcia hydrokortizónom, neurotoxické nežiaduce účinky – B vitamíny, B-komplex forte

Paraneoplastický Cushingov syndróm

operácia primárneho tumoru, bilaterálna adrenalectómia, resp. liečba mitotanom, ako alternatívna liečba: somatostatín

Connov syndróm

primárny hyperaldosteronizmus

Nadprodukcia mineralokortikoidov (zona glomerulosa)

Jedna z najčastejších foriem sekundárnej hypertenzie: 1–5% príčin arteriálnej hypertenzie

Etiológia:

Adenóm kôry nadobličky,

Karcinóm kôry nadobličky

Idiopatický hyperaldosteronizmus s bilaterálnou hyperpláziou kôry

Dexametazón supresibilný hyperaldosteronizmus (pod kontrolou ACTH spätно-väzobná regulácia)

Klinický obraz:

Artérová hypertenzia, neuromuskulárne prejavy, svalová slabosť, parestézie, neprítomné opuchy, polyúria

Laboratórny nález:

↑ Aldosterón v plazme a v moči, ↓ plazmatická renínová aktivita (PRA), hypokaliémia pod 3 mmol/l, ↑ Na, hyperkaliúria, metabolická alkalóza, dlhodobá deplécia K → pokles inzulínovej sekrécie → Diabetes mellitus

Aldosterón/PRA, vyšetrenie CT, NMR nadobličiek, separovaný odber hormónov z oboch nadobličkových vén a z vena cava nad a pod vyústením nadobličkových vén: Aldosterón, kortizol a vyšetrenie funkcie obličky (kaliopenická intersticiálna nefropatia)

Prognóza neliečeného hyperaldosteronizmu je vážna

Liečba:

autonómny adenóm: operácia, ak je operácia kontraindikovaná, dlhodobá liečba

spironolaktónom je indikovaná (Spirolakton, Verospiron), kortikoidy: Dexametazón

Adrenogenitálny syndróm (AGS)

Etiológia:

Vrodené, alebo získané ochorenie charakterizované nadprodukciou nadobličkových androgénov

Vrodený adrenogenitálny syndróm

deficit enzýmov steroidogenézy, znížená tvorba kortizolu má za následok zvýšenú sekreciu ACTH. \uparrow ACTH \rightarrow bilaterálna hyperplázia kôry nadobličiek

Deficit 21-hydroxylázy: AGS s depléciou soli – v detstve deficit kortizolu aldosterónu \downarrow Na, \uparrow K, \downarrow Cl, dehydratácia šok,

Virilizujúci AGS miernejší obraz, nízky kortizol, aldosterón v norme

Neskorá manifestácia AGS, mierny hirsutismus, poruchy menzes, latentná insuficiencia až dostatočná produkcia kortizolu aj aldosterónu

Deficit 11- β hydroxylázy: zmnožené androgény a nadmerná tvorba mineralokortikoidov deoxykortikosterónu a deoxykortizolu $\rightarrow \uparrow$ TK

Získaný adrenogenitálny syndróm:

zvýšená tvorba nadobličkových androgénov na podklade tumoru nadobličky, aj tumoru ovária

Klinický obraz:

U chlapcov: spomalenie rastu, predčasná puberta

U mladých žien: poruchy menštruácie, amenorea, akné, virilizácia, zhrubnutie hlasu, atrofia prsníkov, sterilita

Tumor nadobličky: výraznejší klinický obraz: rýchlejšia progresia ochorenia, pri deficite 11 β -hydroxylázy dochádza k vzniku artériovej hypertenzie

Laboratórne vyšetrenie:

\uparrow ACTH, \uparrow progesterón, \uparrow 17 α hydroxyprogesterón \downarrow kortizol, \uparrow DHEA, \uparrow androstendión, \uparrow testosterón, \uparrow 11-deoxykortizolu

Morfologická diagnostika:

CT, USG, alebo NMR nadobličiek, adrenálna flebografia, USG ovárií, DHEA-sulfát, stanovenie androgénov v ovariálnych žilách

Dexametazónový test:

suprimuje pregnántriol v moči pri hyperplázii, pri tumore nedochádza k supresii.

Liečba:

glukokortikoidy: hydrokortizón 20–40 mg/d, fludrokortizón do 0,2 mg/d, dexametazón do 0,5 mg/d, operácia tumorov

Addisonova choroba (hypokorticismus)

Nedostatočnosť tvorby hormónov kôry nadobličky:

Chronická primárna adrenokortikálna nedostatočnosť
glukokortikoidov
mineralokortikoidov
androgénov

Etiológia:

Autoimúnná adrenalitída (80%) združené s ďalšími autoimúnnymi procesmi, tuberkulóza, mikrobiálna infekcia, malígne tumory, metastázy malígneho ochorenia postradiačné stavy, adrenotoxické látky – lieky, vrodené enzymopátie

Klinický obraz:

Únava, slabosť, nechutenstvo, nauzea, bolesti brucha, hnačky, intolerancia tepla, chudnutie, asténia, hypotenzia, znížená potencia, u žien menštruačné poruchy, kožné hyperpigmentácie, hyperpigmentované dlaňové ryhy, grafitové škvrny na bukálnej, rektálnej, vaginálnej sliznici, redšie ochlpenie, strata kožného pigmentu – vitiligo

Laboratórny nález:

↓ glukóza, ↓ kortizol, ↑ ACTH, ↓ exkrécia voľného kortizolu v 24 hod. moči, KO: eozinofília, ↓ Na, ↑ K, znížený pomer Na/K pod 30, kalcifikácie v oblasti nadobličky

Diagnóza:

klinický obraz, laboratórne výsledky, ACTH – stimulačný test, Metopirónový test

Liečba:

glukokortikoidy a mineralkokortikoidy celoživotne

Hydrokortizón 20 mg v dávkach 20–50 mg/d ráno sa podá najvyššia dávka, večerná dávka je nízka, alebo sa vynechá

Mineralokortikoidy pri hypotenzii: fludrokortizón (Florinef) 0,1–0,2 mg/d, sleduje sa hladina K^+ , infúzia glukózy s inzulínom, ak je K^+ nad 5 mmol/l.

Prevenia Addisonovej krízy pri operáciách, strese:

Podáva sa 10 násobok bežnej dávky napr. 400 mg/d jednorázovo (v prípade, že pacient je nastavený na liečbu 40 mg hydrokortizónu denne), alebo rozdelená v 2 dávkach.

Akútna adrenokortikálna kríza

Náhly nepomer medzi produkciou a potrebou glukokortikoidov

Etiológia:

Závažnosť pacientov s chronickou latentnou (nediagnostikovanou) nadobličkovou insuficienciou

Náhle vysadenie glukokortikoidnej liečby

Trauma oboch nadobličiek, krvácivé stavy,

Krvácanie pri sepe (Waterhouse–Friderichsenov syndróm)

Odstránenie jednostranného hyperfunkčného adenómu

Bilaterálna adrenalektómia, poškodenie adenohipofýzy

Klinický obraz:

Náhla slabosť, nauzea, zvracanie, bolesti hlavy, brucha, svalov a kĺbov, hnačka, dehydratácia, artériová hypotenzia, šok, alterácia vedomia, náhle úmrtie

Laboratórny nález:

hypoglykémia, ↑ K, ↓ Na, ↓ kortizol ↑ ACTH, eosinofília, ↑ úrea, ACTH test, Metopirónový test

Diferenciálna diagnóza:

iné stavy hypotenzie, šok, septické stavy, alterácie vedomia

Liečba:

protišoková liečba, parenterálna substitúcia glukokortikoidov v infúzii fyziologického roztoku a glukózy, adekvátny prívod tekutín a soli

100 mg hydrokortizón i.v. jednorázovo a potom každých 6 hodín až do stabilizovania klinického stavu.

Redukcia dávky na 50 mg hydrokortizónu každých 6 hodín, neskôr 3 x 10 mg Hydrokortizónu p.o. do 4.–5. dňa pridať mineralokortikoid (Florinef 0,2 mg/d)

Prejsť na udržiavaciu dávku hydrokortizónu s podávaním per os.

9. OCHORENIA GONÁD

9.1. Ochorenia testes

Mužský hypogonadizmus

Fyziológia regulácie tvorby gonádových hormónov:

GnRH hypotalamus



LH, FSH hypofýza



Testes

Leydigové intersticiálne bunky Testosterón / 90% / SHBG (sex hormone binding globulin)
spätná väzba s LH, testosterón je pod kontrolou LH = ICSH (interstitial cells stimulating hormone)

Sertoliho bunky a zárodočné bunky v semenotvorných kanálikoch – tvorba spermií,

Inhibín spätná väzba → tlmí sekréciu FSH

Obraz nedostatočnej sekrécie testosterónu

- a) In utero – počas embryonálneho života
- b) Pre pubertálne
- c) Post pubertálne

a) Počas embryonálneho života:

Rôzne malformovaný vonkajší genitál a mužský pseudohermafroditizmus

Mužský genotyp a mužské gonády

Vonkajší genitál: rôzny stupeň malformácie

1) Hypospádia

(vyústenie uretry na spodine falusu, obojstranný kryptorchizmus)

2) hypospadický falus, testes v skrotiformných lábiach

3) peniformný klitoris so sinus urogenitalis persistens (spojené, alebo oddelené vyústenie uretry a pseudovagíny) s testes v skrotiformných lábiach,

alebo intra-abdominálne

alebo inguinálne (ambisexuálny vonkajší genitál)

4) vonkajší ženský genitál, ženský fenotyp

mužské gonády v lábiach,

v inguine alebo

intraabdominálne

b) Pre-pubertálne obdobie

Infantilný falus,

infantilné skrótum

Skromné ochlpenie tváre a trupu, gynekomastia,

Eunuchoidné telesné rozmery (končatiny dlhé, krátky driek –
rozpätie horných končatín je väčšie než telesná výška

c) Post-pubertálne obdobie

Pokles libida a potencie, infertilita, gynekomastia

Slabé zarastanie tváre

Hypotrofia testes, sú mäkkej konzistencie

Biely kolorit kože (anémia)

Periorálne a periorbitálne drobné vrásky
Osteoporóza (predčasná)

Klasifikácia a príčiny mužského hypogonadizmu
(Deficit testikulárnych androgénov)

- A. Hypotalamo–hypofyzárny (centrálny) hypogonadizmus
(hypogonadotropný hypogonadizmus)
↓ LH ↓ FSH, ↓ testosterón (↓ inhibín)
- B. Gonadálna porucha, (periférny, primárny, testikulárny) hypogonadizmus
(hypergonadotropný hypogonadizmus)
↑ LH ↑ FSH, ↓ testosterón (deficit – ↓ inhibínu)

A. Hypotalamo–hypofyzárny hypogonadizmus

A.1. Kongenitálne poruchy

- a) izolovaný deficit gonadotropínov
- b) selektívny deficit LH (Pasqualiniho syndróm)
- c) panhypopituitarizmus

A.2. Akvirované poruchy

- a) hyperprolaktinémia s hypofyzárnym prolaktinómom
- b) kraniofaryngeóm a iné neoplázie a organické lézie hypotalamu a hypofýzy

B. Gonadálny (periférny, primárny, testikulárny) hypogonadizmus

B.1.1. Kongenitálne – gonozómové anomálie

- a) Klinefelterov syndróm a jeho varianty,
- b) mužský Turnerov syndróm
- c) syndróm XX muža

B. 1.2. Kongenitálne – negonozómové poruchy

- a) anorchia
- b) bilaterálny kryptorchizmus
- c) defekty biosyntézy testosterónu
- d) defekt biosyntézy dihydrotestosterónu

B.2. Akvirované

- a) ťažká orchitída po parotitíde
- b) kastrácia, trauma, lokálna vaskulárna insuficiencia

C. Rezistencia tkanív voči testosterónu

- a) kompletná testikulárna feminizácia
- b) inkompletná (Reifensteinov syndróm)

D. Následky iného neendokrinného a endokrinného ochorenia

- a) funkčný hypogonadizmus pri chronických chorobách a hladovaní
- b) symptomatický hypogonadizmus pri cirhóze pečene, hemochromatózach
- c) nadbytku androgénov a estrogénov z nefyziologických zdrojov

Základný diagnostický algoritmus

LH, FSH, PRL, testosterón, vyšetrenie spermioqramu
Chromozómové vyšetrenie: karyotyp

Dynamické testy:

hCG stimulačný test – biologicky účinok LH

3000 IU i.m. 3 dni po sebe – stimulácia sekrécie testosterónu (TST)

Nomálna odpoveď: 2 násobok koncentrácie testosterónu

pri periférnom hypogonadizme: znížená odpoveď

GnRH stimulačný test:

100 µg GnRH i.v. fyziologicky: 2–5 násobný vzostup LH a 2 násobne FSH, hypotalamická /
hypofyzárna porucha: odpoveď chýba, resp. je nedostatočná

A. Hypotalamo–hypofyzárny (centrálny) hypogonadizmus

A.1.a kongenitálna porucha

Kongenitálny izolovaný deficit LH, FSH

Kallmanov de Morsierov syndróm

spojenie s anosmiou, hyposmiou

(najčastejšia forma kongenitálneho centrálného hypogonadizmu)

↓ LH, FSH + Hypogonadizmus (mikrofalus, malé testes)

Etiológia:

Defekt vo vývoji hypotalamu následok deficit produkcie GnRH

Klinický obraz:

Detstvo: normálny vývin (kryptorchizmus, rozštep podnebia)

Puberta: nedôjde k sexuálnej maturácii

Eunuchoidné telesné rozmery, porucha čuchu:

káva, voňavka– nerozpoznávanie

čpavok– vnímanie

A.1.b Kongenitálny selektívny deficit LH

Syndróm fertilného eunucha (Pasqualiniho syndróm)

Je zachovaná spermatogenéza (čiastočne)

Klinický obraz:

Normálne vyvinuté testes, subnormálny falus a eunuchoidný habitus

↓ LH, ↓ testosterón, FSH normálne

Čiastočne poškodená spermatogenéza napriek normálnemu FSH (pre nízke LH)

Impotencia coeundi, aj inpotencia generandi

Liečba:

indukcia spermiogenézy gonadotropínmi LH, FSH, aplikácia GnRH pulzne pumpou
v 60 – 120 minútových intervaloch

A.1.c **Kongenitálny panhypopituitarizmus**

Deficit všetkých hypofyzárnych hormónov, zaostávajúci rast v detstve, hypotyreóza, hypokorticismus, od puberty hypogonadizmus, mikrofalus

Laboratórne vyšetrenie:

↓ LH, FSH, ↓ testosterón, TSH, ACTH, STH, poškodená spermatogenéza

Liečba:

suplementácia hormónmi periférnych žliaz podľa inkretorického deficitu

A. Hypotalamo–hypofyzárne hypogonadizmy

A.2. **Akvirované**

A.2.a **Hyperprolaktinémia**

Etiológia:

tumor hypofýzy prolaktinóm – kompresia

Muži: gynekomastia, galaktorea, pokles libida, potencie, infertility

neskôr: bolesti hlavy – makroprolaktinóm, poruchy vízu, hypopituitarizmus

PRL: > 4000 U/l mikroadenóm > 8000 makroadenóm

Diferenciálna diagnóza:

primárna hypotyreóza, užívanie liekov: rauwolfia, fenotiazíny, cyklické antidepresíva

Laboratórny nález:

↑ PRL, ↓ testosterón, LH, FSH normálne až znížené, oligospermia

Liečba:

ergolinové preparáty, operácia tumoru, substitúcia gonadotropínmi, androgénmi

A.2.b **Kraniofaryngeóm a iné neoplázie a organické lézie hypotalamu a hypofýzy**

Etiológia:

Tumor v hypotalamo–hypofyzárnej oblasti

Klinický obraz:

hypogonadotropného hypogonadizmu: ↑ LH + FSH, ↓ testosterón

Laboratórne vyšetrenie:

↓ LH, ↓ FSH ↓ testosterón, ↓ TSH, ↓ ACTH, STH normálne hodnoty

Deficit tvorby gonadotropínov, aj ďalších tropných hormónov

morfologické zmeny v oblasti hypotalamu–hypofýzy,

Známky intrakraniálnej expanzie CT, NMR vyšetrenie

Liečba:

Komplexný liečebný prístup, liečba panhypopituitarizmu, suplementácia hormónmi periférnych žliaz podľa inkretorického deficitu

B. Gonadálne poruchy (primárne poruchy testes)

B.1.1. Kongenitálne gonozómové anomálie

B.1.1.a Klinefelterov sy.

(kongenitálny, periférny, testikulárny, mužský hypogonadizmus)

Etiológia:

Chromozomálna anomália, prítomnosť jedného, alebo niekoľkých nadbytočných X chromozómov v chromozómovej výbave muža

Genotyp 47,XXY

46,XY/ 47,XXY – mozaiková forma

XXXY, XXXXY, XXYY

Výskyt 2–3 chlapci na 1000 živonarodených chlapcov

U mentálnej subnormy u mužov. 4–20 prípadov ochorenia na 1000 živonarodených chlapcov.

Defekt v meiotickom delení

Ovum alebo spermatozoid s nadbytočnými X chromozómami

XX ovum + Y spermatozoid = XXY zygota

X ovum + XY spermatozoid = XXY zygota

Klinický obraz:

Manifestácia ochorenia v puberte

Fibrotizované malé testes, mikrofalus, nedostatočné zarastanie tváre a trupu, femínne pubické ochlpenie, vysoký telesný vzrast, znížená mentálna úroveň

asociálne správanie, ťažký mentálny deficit, keď je prítomných viac X gonozómov
agresivita, násilníctvo, keď je prítomných viac Y gonozómov

Laboratórne vyšetrenie:

cytogenetické vyšetrenie: vyšetrenie karyotypu

pozitívny X–chromatín v bunkách bukálnej sliznice (muža)

Spermigram – azoospermia v 99%,

deficit inhibínu ↓testosterón, ↑FSH, LH, ↑E₂, gynekomastia,

(E₂↑, periférna konverzia T na E₂), E₂ → ↑SHBG

Výskyt pridruženého ochorenia: Chronická bronchitída, astma bronchiale, hypotyreóza, porušená GT, varikozita dolných končatín,

karcinóm mliečnej žľazy 20 krát častejší oproti zdravým mužom,

Liečba:

substitúcia androgénmi (Sustanon 250 mg),

testosteron undekanoát (Undestor), p.o. tbl.

mesterolone (Proviron) tbl.,

Operácia: pri extrémnej gynekomastii je indikovaná korekcia prsnej žľazy, prípadne aj ako prevencia malígneho ochorenia prsnej žľazy sa indikuje mastektómia

B.1.1.b Mužský Turnerov syndróm

(Ullrich Turnerov syndróm, syndróm Noonanovej)

Kongenitálny periférny hypogonadizmus

Etiológia:

Chromozomálna anomália

Klinický obraz:

Nízky vzrast, pterygium colli, pectus excavatus, vrodené vady srdca, gynekomastia,

Malé tuhé testes, kryptorchizmus,

↓ Testosteron, ↑ LH, ↑ FSH, normálne až zvýšené E₂, karyotyp XY/XO

Liečba:

substitúcia androgénmi (Sustanon 250 mg),

testosteron undekanoát (Undestor 40 mg), p.o. tbl.

mesterolón (Proviron) tbl.,

Pri extrémnej gynekomastii je indikovaná korekcia prsnej žľazy, prípadne aj ako prevencia malígneho ochorenia prsnej žľazy – mastektómia

B.1.1.c Syndróm XX muža

Kongenitálny periférny hypogonadizmu mužov – zriedkavý výskyt

Etiológia:

Chromozomálna anomália

Fenotyp muži 46,XX, mužská psychoorientácia

Klinický nález:

Malé tuhé testes, subnormálny až normálny falus, gynekomastia, inferilita,

Azoospermia, ↓ testosterón, ↑ LH ↑ FSH, ↑ E₂

Nižší vzrast než v zdravej mužskej populácii, nie je prítomná mentálna retardácia, hypospádia genitálu je častejšia

Liečba:

substitúcia androgénmi (Sustanon 250 mg),

testosteron undekanoát (Undestor 40 mg), p.o. tbl.

mesterolón (Proviron) tbl.,

B. Gonadálny (primárny) hypogonadizmus

B.1.2. Kongenitálne negonozómové anomálie

B.1.2.a Syndróm miznúceho testis

Kongenitálna anorchia

Etiológia: nejasná,

Klinický obraz:

Bilaterálny zánik testes v priebehu vývoja plodu po maskulinizácii vonkajšieho genitálu

V puberte nedochádza k sexuálnej maturácii, falus ostáva infantilný, (mikrofalus),

chýba pubické a axilárne ochlpenie, ochlpenie trupu, skrótum prázdne, eunuchoidné telesné rozmery.

Diagnostika:

klinický obraz, Cytogeneticky 46, XY

Laboratórne vyšetrenie:

↓ Testosterón, ↑ LH, ↑ FSH

hCG test: nedochádza k nárastu testosterónu (diferenciálna diagnóza: kryptorchizmus)

Liečba:

substitúcia androgénmi (Sustanon 250 mg),

testosterón undekanoát (Undestor 40 mg), p.o. tbl.

mesterolone (Proviron) tbl.,

B.1.2.b Bilaterálny kryptorchizmus

Nezostúpenie testis do skróta (8. mesiac intrauterinne)

Novorodení chlapci 2 –3% spontánny zostup v 1. roku života

Etiológia:

Mechanická prekážka, enzymopatie steroidogenézy,

dysgenéza testikulárneho tkaniva (spojená s 20–40x častejším výskytom tumoru testis)

Porucha spermatogenézy 90%, hypogonadizmus

Testosterón je znížený, až normálny, ↑ LH, ↑ FSH

Diagnóza:

Vykonanie hCG testu: nárast testosterónu

Diferenciálna diagnóza:

Testis retractilis, testis migrans retentio testis, testis inguinalis, testis abdominalis

Liečba:

Praedyn (hCG), Cryptocur (GnRH) podávať 3 mesiace

Orchidopexia, chirurgická intervencia,

Neúspech liečby → kastrácia, predísť malignizácii testis a androgénová substitúcia

B.1.2.c Defekt biosyntézy testosterónu

Na syntéze testosterónu sa podieľa päť enzymatických systémov.

1) 20,22–hydroxylázový:20,22–lyázový komplex

2) Dehydrogenáza 3β–hydroxysteroidov a Δ 5.4–izomeráza

3) 17α–hydroxyláza

4) 17,20–lyáza

5) Dehydrogenáza 17β–hydroxysteroidov

Vrodený defekt niektorého z enzýmov, podieľajúcich sa na syntéze testosterónu vedie k poruche syntézy testosterónu. Následky defektu u jedincov s mužským genotypom sa prejavujú už vo fetálnom živote → mužský pseudohermafroditizmus.

Klinický obraz:

mužský pseudohermafroditizmus:

mužský genotyp XY, mužské gonády

ambisexuálny až zjavne ženský vonkajší genitál

prvé tri enzymopatie:
defekt tvorby: testosterónu aj kortizolu
obraz kongenitálnej adrenálnej hyperplázie

Nedostatočnosť 17,20-lyázy

Postihuje gonády aj kôru nadobličiek.

Blok v konverzii 17 OH-pregnenolón → DHEA

17 OH-progesterón → androstendión

Deficit steroidných prekursorov testosterónu, ale aj nedostatok substrátu pre tvorbu estrónu a estradiolu.

Klinický obraz:

Mikrofalus s kryptorchizmom – hypospádia genitálu – ženský vonkajší genitál

V puberte nekompletná virilizácia.

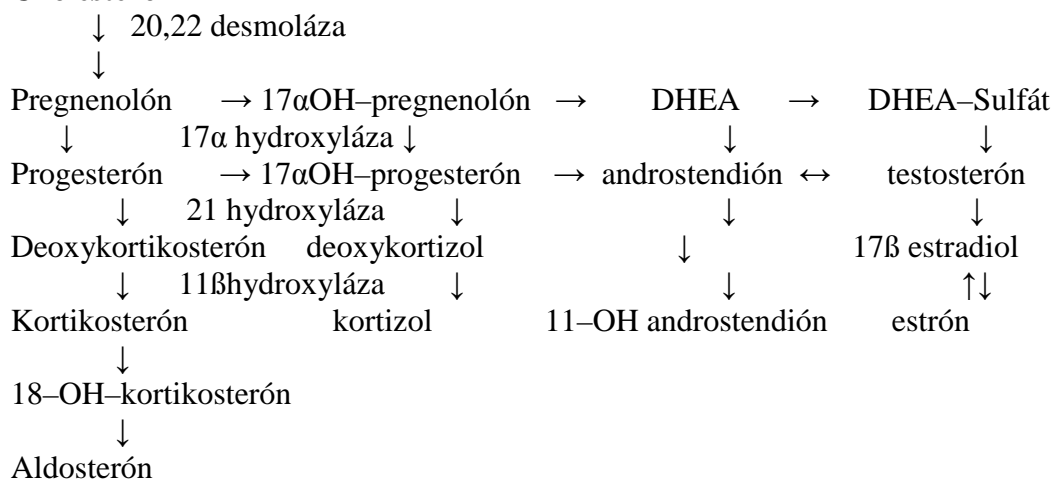
Diagnóza:

Vyšetrenie: ↓ testosterón, ↑ LH+FSH, ↓ DHEA, ↓ androstendión, ↑ 17 OH- progesterón, ↑ progesterón, ↑ 17 OH pregnenolón, hCG test: nedostatočná odpoveď pre testosterón, Androstendión, DHEA, nadmerná odpoveď pre 17 OH-progesterón, progesterón a 17 OH Pregnenolón, kortizol

Liečba:

Voľba pohlavia pri mužskom pseudohermafroditizme, plastická úprava vonkajšieho genitálu, substitúcia androgénmi vzhľadom na ich deficit v endogénnej syntéze (testosterón). Pri potvrdenom deficite tvorby kortizolu, suplementácia hydrokortizónom.

Cholesterol



Nedostatočnosť dehydrogenázy 17β-hydroxysteroidov

defektná konverzia: androstendiónu → testosterón, estrón → estradiol

Klinický obraz:

Pri narodení: vonkajší ženský genitál, so slepo končiacou krátkou vaginou, testes sú uložené inguinálne resp. intraabdominálne

Genotyp XY , mužské gonády

V puberte: virilizácia: hypertrofia klitorisu, zarastanie tváre a trupu, vznik gynekomastie

Laboratórne vyšetrenia:

Cytogenetické vyšetrenie, určenie genotypu: 46,XY, ↓ testosterón, ↑ androstendión, ↑ LH, ↑ FSH, ↑ estrón, ↓ estradiol, hCG test

Diagnóza:

Klinický obraz, vysoký pomer androstendion/testosteron, ktorý sa zvyšuje hCG testom

Liečba:

Voľba pohlavia pri mužskom pseudohermafroditizme. Plastická úprava vonkajšieho genitálu, substitúcia androgénmi vzhľadom na ich deficit v endogénnej syntéze (testosterón).

B.1.2.d Defekt biosynézy dihydrotestosterónu

Nedostatočnosť 5 α -reduktázy

Testosterón je hlavným androgénovým efektorom pre kostrové svalstvo, seminiferné kanáliky
Dihydrotestosterón je androgénový efektor pre vnútorný a vonkajší genitál, kožu, mozog

5 α -reduktáza

Testosterón —————→ dihydrotestosterón

Etiopatogenéza:

Nedostatočnosť 5 α -reduktázy ako následok mutácie génu na chromozóme 2

Klinický obraz:

pri narodení:

Genotypovo XY jedinci: sinus urogenitalis persistens, klitoriformný falus, testes v inguinálnom kanáli, alebo v skrotifotmných lábiách

puberta:

Hypertrofia falusu, mohutnie svalstvo, hlbší hlas, bez vzniku gynekomastie, spermatogenéza neporušená (impotencia coeundi)
nezarastanie tváre a trupu, malá prostata

Diagnostika:

Normálna až zvýšená koncentrácia testosterónu, ↓ dihydrotestosterón, zvýšený pomer testosterón/dihydrotestosterón, ktorý sa zvyšuje v hCG teste, ↑ LH

Liečba:

Krytie inkretorického deficitu androgénov v substitučnom podávaní testosterónu (androgénové receptory vychytávajú ako dihydrotestosterón tak aj testosterón).

Cieľom je rozvinúť a udržiavať somatický a psychický status závislý na androgénoch.

Vo vyššom veku sa prechádza na anabolické steroidy.

B. Gonadálny (primárny) hypogonadizmus

B.2. Gonadálne poruchy akvirované

Akvirované poškodenie testes sa spravidla obmedzuje na porušenú funkciu seminiférnych kanálikov. Pri ťažkých infekčných zápaloch sa rozsah poškodenia rozširuje na poškodenie Leydigových buniek → znížená tvorba testosterónu → ↑ LH

Etiopatogenéza:

- *Mumpsová orchitída
- *Orchitída pri Echo a Coxackie vírusovej infekcii
- *Tbc orchitída,
- *Syfilitická orchitída,
- *Iradiácia testes,
- *Cytostatická liečba,
- *Vaskulárna insuficiencia a poškodenie a. spermatica pri herniorháfii,
- *Varikokéla,
- *Trauma testes, kastrácia

Liečba:

Po odstránení primárnej príčiny dochádza k remisii hypogonadizmu (korekcia varikokély) Vo väčšine prípadov sú však zmeny ireverzibilné. V prípade potvrdeného inkretorického deficitu androgénov je indikovaná substitúcia testosterónom. Tam, kde „restitutio ad integrum“ nie je možné, sa odporúča udržiavať somatický a psychický status závislý na androgénoch trvalou substitúciou testosterónom.

C. Rezistencia tkanív voči testosterónu

Etiológia:

Testosterónový receptorový defekt

Klinický obraz:

- A) Normálny mužský fenotyp s oligo–azoospermiou
- B) Hypospádia genitálu s kratším falusom, kryptorchismus, azoospermia, gynekomastia, v puberte: nedostatočná maskulinizácia
Inkompletná testikulárna feminizácia (Reifensteinov syndróm)
- C) fenotyp normálnej ženy s chýbajúcim pubickým a axilárnym ochlpením:
Kompletná rezistencia – Syndróm testikulárnej feminizácie

Diferenciálna diagnostika:

ambisexuálneho vonkajšieho genitálu

Cytogenetické vyšetrenie: karyotyp

A Genotyp 46,XX :

17–OH progesterón, 17–OH pregnenolón, DHEA, 11–deoxykortizol

B genotyp 46,XY :

vyšetrenie anatomických pomerov vnútorného genitálu, LH, FSH, testosterón, 17–OH progesterón, dihydrotestosterón, androstendión

Liečba:

Odstránenie dysgenetických, intraabdominálnych a retinovaných testes – prekanceróza a následná estrogén–progesterónová substitúcia.

D. Následky iného neendokrinného alebo endokrinného ochorenia, funkčný hypogonadismus

Choroby alterujúce celkový stav organizmu, ťažký priebeh infekčného ochorenia, metabolické ochorenia, čo vedie k vzniku funkčného (symptomatického) hypogonadizmu.

Symptomatický hypogonadismus:

cirhóza pečene, chronická hepatitída, diabetes mellitus, hemochromatóza (↓LH, FSH) (↑konverzia androgénov na estrogény v pečeni, ↑SHBG)
hyperkortizolismus, hypotyreóza, chronická podvýživa mentálna anorexia mužských adolescentov, renálna insuficiencia, kardiálne ochorenia

Diagnostika

súvisí s primárnym ochorením, ktoré doprevádza hypogonadizmus

Liečba:

Kauzálnou liečbou primárnej príčiny možno očakávať aspoň čiastočnú remisiu hypogonadizmu. V prípade trvalého pretrvávania inkretorického deficitu androgénov je indikované podávať androgény (testosterón, Undestor 40 mg).

Odporúčaná liečba inkretorického deficitu androgénov pri mužskom hypogonadizme.

Liečba inkretorického deficitu:

Substitúcia: testosterón po 13. roku veku

Agovirin amp. i.m. 50 mg 2–3x týždenne i.m. 1 amp. (2–4 mesiace)

Sustanon 250 1 amp. im. mesačne

Undestor 40 mg kapsle– testosteron undekanoát 120–160 mg denne po dobu 2–3 týždňov, udržiavacia dávka 40 mg denne

Monitorovanie liečby vyšetrenie testosterónu v plazme

Vedľajšie účinky: erytrocytóza, retencia tekutín, arteriálna hypertenzia,

Zníženie hladiny TBG, CBG, znížená konc. T4, T3, ale FT3 FT4 je v norme.

Známky predávkovania: priapismus, akné, agresivita

Komplikácia liečby: vznik cirhózy pečene

Liečba centrálného hypogonadizmu zapríčineného zvýšenou tvorbou prolaktínu

Hyperprolaktinémia:

ergolínové preparáty, Tergurid, Mysalfon, Lysenyl, 1–3 mg denne

Parlodel 2,5 mg denne

Liečba deficitu produkcia gonadotropínov

Praedyn 1500–2000 U hCG 2 x týždenne i.m. alebo Profasi

Po dobu 12–18 mesiacov

Pergonal hMG (LH FSH) 1 amp. 2 x týždenne i.m. 3 mesiace

E. Testikulárne tumory

1–2 % všetkých malígnych neoplázií muža.

20–35 rok veku skôr u mužov s kryptorchizmom.

Rozdelenie nádorov

nádory z germinatívnych buniek

seminóm,

teratokarcinóm

embryonálny karcinóm

choriokarcinóm

nádory zo Sertoliho buniek

nádory z Leydigových buniek

Klinický obraz:

Vznik nádorovej masy: Zväčšenie testis, asymetria, indurácia, nebolestivé zväčšené testis pocit plnosti, oťaženia skróta, strata libida, potencie, gynekomastia

Diagnostika:

USG vyšetrenie skróta netestikulárne postihnutie, hydrokéla

Diferenciálna diagnóza:

akútna a chronická epididymitída.

Metastázy do kostí– chrbtice, lymfatické cesty:

inguinálna adenopátia, intraabdominálna adenopátia, supraklavikulárna adenopátia

Tumor z germinatívnych buniek – vysoko malígne ochorenie

↑hCG syntéza, progesterónu, estradiolu, alfa fetoproteín, CEA

Tumor zo Sertoliho buniek

Syntéza estrogénov – známky feminizácie: gynekomastia, regresia ochlpenia, zmenšovanie prostaty, nádorom nepostihnuté testis je hypotrofické

Tumor z Leydigových buniek

väčšinou benígne

u detí známky virilizácie: pseudopubertas praecox (↑testosterón)

u dospelých mužov: feminizačné príznaky gynekomastia...(↑estrogény)

Liečba:

Orchidectomy,

pri neoplázii z germinatívnych buniek je indikovaná kombinovaná liečba chirurgická s rádioterápiou a chemoterápiou.

9.2. Ochorenia ovárií

Fyziológia regulácie tvorby gonádových hormónov:

GnRH hypotalamus



LH FSH, (PRL) hypofýza



Ovárioium

Primordiálny folikul v priebehu cyklu 2–2,5 cm v priemere pred ovuláciou
po ovulácii sa zvyšky folikulu menia na corpus luteum s tvorbou progesterónu

Estradiol E2 – vrchol v pozdnej folikulárnej fáze

Progesterón (z corpus luteum) – vrchol v strede luteálnej fáze

Cyklus 29 ± 3 dni

Androgény:

androstendion, dehydroepiandrosteron, testosteron

Inhibin – supresia sekrécie FSH

Hormóny naviazané na sex hormone binding globulin (SHBG) a albumín

Ovária sú pod kontrolou gonadotropínov LH, FSH

GnRH hypotalamu

LH stúpa vo folikulárnej fáze prudký vzostup v čase ovulácie, pokles v pozdnej luteálnej fáze

FSH vrchol s LH v strede cyklu – pri ovulácii

Poruchy endokrínnej funkcie ovárií

Predčasná alebo oneskorená sekrécia estrogénov

Predčasná a oneskorená puberta

Deficit estrogénov – metabolické dôsledky: osteoporóza, akcelerácia aterosklerózy,

atrofia dolného urogenitálneho traktu

Hromadenie tuku v abdominálnej oblasti

Atrofia kože, alopecia, hirsutismus (relatívny nadbytok androgénov)

Vazomotorická klimakterická symptomatika – návaly horúčky, potenie, sčervenanie tváre a hrudníka

Poruchy menštruačného cyklu (MC) a infertility

MC 29 ± 3 dni

*Hypermenorea – menzes viac než 7 dní

*Hypomenorea – cyklické slabé krvácanie

*Polymenorea – časté krvácanie po ≤ 23 dňoch

*Oligomenorea – predĺžený MC na >35 dní

*Metroragia – krvácanie z uteru mimo cyklus

*Amenorea – primárna – chýba do 17. roku veku

sekundárna – vynechanie menzes po viac než 6 mesiacoch cyklu

*Nadmerná sekrécia androgénov

hirsutismus, akné alopecia, poruchy MC

Porucha funkcie ovárií

Primárna, ovariálna porucha

Hypergonadotropný hypogonadismus

Turnerov syndróm

Chromozomálny defekt karyotyp 45 X0, mozaika 45X0/46XX,

Klinický obraz:

Absencia pohlavného dozrievania, nízky vzrast do 143 cm, pterygium coli, epikantus,
USG vyšetrenie abdominálnych orgánov:
abnormality obličiek, agenéza ovárií, koarktácia aorty, artérová hypertenzia

Laboratórne vyšetrenie:

↑LH, ↑FSH, ↓E2, ↓Prog
Karyotyp X0,

Liečba:

rastový hormón, substitúcia estrogény a progesterón od 12–13 roku veku

Predčasné ovariálne zlyhanie

Etiológia:

neznáma, pravdepodobne autoimúnne ochorenie, protilátky proti ováriálnym antigénom

Klinický obraz:

Predčasná amenorea a nástup menopauzy u žien v reprodukčnom veku

Laboratórny nález:

Vysoké LH FSH, nízky estradiol (E₂)

Liečba:

Cyklická substitúcia estrogénmi a gestagénmi

Centrálna porucha funkcie ovárií

(Hypogonadotropný hypogonadismus)

Etiológia:

Funkčná dysregulácia sekrécie gonadotropínov zmenou sekrécie GnRH
Stres, zmeny hmotnosti, mentálnej anorexii, extrémna telesná záťaž.

Porucha sekrécie pred pubertou:

nízke gonadotropíny, nízky E₂, normálny vzrast

Porucha sekrécie po puberte:

oligomenorea, amenorea, sterilita

Liečba:

Vychádza z etiológie,

A) Cyklická substitúcia estrogénovo–gestagénová,

Estrogén sa podáva 3 týždne, v 2. polovici mesiaca sa pridávajú gestagény počas
10–12 dní, potom nutné vysadenie hormónov → krvácanie zo spádu →
→ cyklické krvácanie z maternice

B) Kontinuálna substitúcia

trvalé podávanie E₂ s gestagénmi → atrofia endometria → ukončenie menštruačného
krvácania

C) Substitučná liečba gonadotropínmi LH, FSH – navodenie zrenia folikula, ovulácie a
gravidity u centrálnych hypogonadizmov.

D) Substitučná liečba GnRH: pulzná aplikácia 90–120 min pulzoch, – navodenie ovulácie a gravidity u centrálnej formy ováriálnej insuficiencie

Porucha sekrécie ovárií pri nadprodukcii androgénov **Syndróm polycystických ovárií – Stein Leventhalov syndróm**

Etiológia: Nejasná

Klinický obraz:

Oligo– amenorea, anovulačné cykly 50%, infertilita 75%, akné, hirsutizmus 70%, obezita 40%.
Hyperinzulinizmus, Diabetes mellitus (DM) 2 typ, arteriálna hypertenzia

Laboratórne vyšetrenie:

vysoké LH, FSH, zvýšená koncentrácia androgénov, zvýšená aktivita 5 alfa–reduktázy
USG ovárií: zväčšené, lesklé, polycystické ovária so zhrubnutou tunica albuginea

Liečba:

klomifen, klinovitá resekcia ovárií

Hirsutizmus

Nadmerný rast pigmentovaných chlpkov u žien:

tvár, horná pera, brada, krk, hrudník, chrbát, linea alba, vnútorné plochy stehien,
Virilizácia: somatické zmeny – vlasové kúty, hrubší hlas, atrofia prsníkov, hypertrofia
clitorisu, zvýšená tvorba svalovej masy, akné, mastná pleť, oligo–amenorea

Etiológia:

- * Zvýšená produkcia androgénov v ováriách, nadobličke:
Syndróm PCO, nádory ovárií, hyperplázia nadličiek, deficit enzýmov steroidogenézy
- * Znížená tvorba SHBG – hypotyreóza, obezita, akromegália, glukokortikoidová a androgénová liečba
- * Zvýšená aktivita 5 alfa–reduktázy – dihydro– testosterón ,
zvyšuje rast pigmentových chlpkov
- * Lieky: cyklosporin, minoxidil, fenytoin, danazol, anabotiká
- * Idiopatický hirsutizmus– príčina sa nedá určiť

Diferenciálna diagnostika

Nádory produkujúce androgény, ovárium, nadoblička

Podľa etiológie, tumory – chirurgická liečba,

Liečba hirsutizmu: Antiandrogény: cyproterón acetát, Androcur , antagonist aldosterónu
Spironolaktón, Verospiron

Nádory vaječníkov

Karcinóm vaječníkov sú hlavnou príčinou úmrtí na gynekologické nádory: 5% úmrtí na
malígne ochorenia u žien medzi 40.–80. rokom veku
epiteliálne 85%,

10% nádory zo stromálnych buniek:

Bunky granulózy, théky, Leidigove bunky, Sertoliho bunky, 5% germinálne bunky,

teratómy, dysgerminómy, embryonálny karcinóm
metastázy do ovária z prsníka, hrubého čreva, žalúdka, pankreasu

Klinický obraz:

Abdominálne bolesti, ascites, hirsutismus, virilizácia, poruchy menštruácie,
Predčasná puberta v detskom veku

Diagnostika:

Transvaginálne USG vyšetrenie ovárií, laparoscopia, CT, NMR, tumor markery Ca 125

Nádory z buniek granulózy

tvoria E₂ – poruchy menštruácie, metrorágia, krvácanie v menopauze, predčasná puberta
v detskom veku

Nádory zo Sertoliho buniek a Leidigových buniek –
androgény– hirsutismus, virilizácia

Teratómy – tkanivo štítnej žľazy – tyroxín (struma ovarii) karcinoid – 5 OH tryptamín
(serotonín)

Liečba:

operácia, paliatívna liečba, hormonálna suplementácia pri hormonálnom deficite

LITERATÚRA

- 1) BROOK, C., MARSHALL, N.J. *Essential Endocrinology*. 4th ed. Oxford : Blackwell Science, 2001. 179 s. ISBN 0-632-05-615-0.
- 2) ĎURIŠ, I., HULÍN, I., BERNADIČ, M. *Princípy internej medicíny*. Bratislava : SAP, 2001. 2951 s. ISBN 80-88908-69-8.
- 3) HALL, R., EVERED, D., GREENE, R.A. *Colour Atlas of Endocrinology*. London : Wolfe Medical, 1979. 176 s. ISBN 0-7234-0411-9.
- 4) HASLETT, C. et al. *Davidson's Principles and Practice of Medicine*. 19th ed. Edinburgh : Churchill Livingstone, 2002. 1274 s. ISSN 0-443-07035-0.
- 5) KLENER, P. a spol. *Vnitřní lékařství*. Praha : Galen : Karolinum, 1999. 949 s. ISBN 80-7262-007-X (Galen). ISBN 80-7184-853-0 (Karolinum).
- 6) KREZE, A. et al. *Praktická endokrinológia*. Bratislava : SAP, 1993. 549 s. ISBN 80-85665-17-4.