

29. kapitola

VYBRANÉ ČASTI PATOFYZIOLÓOGIE ENDOKRINNÉHO SYSTÉMU

Ján Hanáček

Endokrinný a nervový systém tvoria **komunikačnú sieť organizmu**. Vďaka ich funkcií sú jednotlivé časti organizmu **vzájomne pospájané, ich činnosť je koordinovaná a integrovaná, sú schopné reagovať na meniace sa podmienky, v ktorých sa organizmus nachádza, čo zabezpečuje integritu organizmu.**

Endokrinný systém pozostáva z viacerých častí. Sú to:

- a) špecializované endokrinné žľazy** – hypotalamus, štítna žľaza, nadobličky, hypofýza, pohlavné žľazy, pankreas, príštítna telieska (paratyreoidea)
- b) špecializované endokrinné bunky lokalizované v neendokrinných orgánoch**, resp. v rôznych tkanivách organizmu – endotelové bunky tvoriace endotelíny a prostaglandíny, endokrinné bunky zažívacieho traktu tvoriace napr. cholecystokinín a ďalšie hormóny
- c) nešpecializované bunky rôznych tkanív** – tvoria cytokíny

Hlavné skupiny hormónov

A. Klasické hormóny

- 1) nízkomolekulové amíny** – odvodené z tyrozínu (katecholamíny, hormóny štítnej žľazy, prostaglandíny, leukotriény, dopamín, serotonín)
- 2) steroidné hormóny** – ich základom je cholesterol (glukokortikoidy, mineralokortikoidy, pohlavné hormóny)
- 3) polypeptidové a bielkovinové hormóny** (inzulín, bradykinín a ďalšie)

B. Skupina novších hormónov

- 1) hypotalamické hormóny (liberíny, statíny)

- 2) polypeptidy tvorené v GIT-e (viac ako 26)
- 3) endogenné opioidy (endorfíny, enkefalíny)
- 4) tkanivové rastové faktory (epidermálny, nervový, platničkový a ďalšie)
- 5) predsieňový a mozgový natriuretický hormón
- 6) transformačné rastové faktory (napr. TGF)
- 7) hemopoetické rastové faktory
- 8) cytokíny

Koncentrácie hormónov v sére sa vyjadrujú: v rozsahu od pg (10^{-12} g) do μ g (10^{-6} g) v 1 ml séra. Koncentrácia závisí od rýchlosti a množstva secerňovaného hormónu, od rýchlosti jeho inaktívácie a od mechanizmu jeho transportu krvou.

Transport hormónov krvou

- proteínové a peptidové hormóny, katecholamíny sú vo vode rozpustné a sú transportované ako solúty
- steroidné hormóny – sú vo vode nerozpustné, sú transportované vo väzbe na albumín (nešpecifický transportér), alebo vo väzbe na špecifický transportér, napr. tyroxín viažuci globulín, sexuálne hormóny viažuci globulín, kortikoidy viažuci globulín.

Len voľná frakcia hormónu je biologicky aktívna, je to cca 10% z jeho celkového množstva.

Pre pochopenie porúch funkcie endokrinného systému ako celku a jeho súčastí je potrebné poznať **všeobecné vlastnosti hormónov**. K nim patria:

Mechanizmus uvoľňovania hormónov

- sú secerňované rôznou rýchlosťou a ich uvoľňovanie do krvi má špecifické rysy – diurnálne, pulzačné, cyklické, závislé na výške hladiny vlastného hormónu alebo substrátu ktorý ovplyvňujú,
- ich sekrécia je regulovaná systémami spätnej väzby,
- vplývajú len na bunky, ktoré majú špecifické receptory pre naviazanie konkrétneho hormónu,
- stimulujú transport iónov a glukózy cez membrány,
- stimulujú alebo inhibujú bunkové enzýmy,
- ovplyvňujú genetickú informáciu buniek,

- sú katabolizované hlavne pečeňou a obličkami, ale sú inaktivované aj v tkanivách v mieste ich pôsobenia.

Základné mechanizmy podieľajúce sa na vzniku porúch hormonálnych funkcií

Ak sa nejaká hormonálna porucha objaví, potom jej vznik môže byť zapríčinený jedným z troch nasledujúcich mechanizmov:

1) primárnym zlyhaním regulačných mechanizmov (napr. spätnej väzby) kontrolujúcich tvorbu a uvoľňovanie hormónov

Takáto regulácia sa normálne uskutočňuje napr. inými hormónmi, nervovým systémom, zmenami plazmatických solútov - iónov, organických nutrientov.

2) primárnou poruchou samotnej endokrinnnej žľazy alebo endokrinnnej aktivity buniek Ide o poškodenie endokrinnnej žľazy patologickým procesom – zápalom, tumorom, degeneratívnym procesom alebo existenciou ektopického zdroja tvorby hormónov.

3) primárnym zlyhaním schopnosti cieľových buniek primerane reagovať na hormón V týchto prípadoch cieľové bunky stratili z nejakých dôvodov (najčastejšie patologických) schopnosť reagovať adekvátne na vplyv hormónu, teda sú hypo – alebo hyperaktívne, napr. z dôvodu zmeny počtu receptorov, porušenej štruktúry a funkcie receptorov, porušenia vlastných funkcií buniek.

Tieto mechanizmy môžu vyústiť do dvoch základných hormonálnych porúch:

I. do zvýšenia koncentrácie/účinku hormónu

II. do zníženia koncentrácie/účinku hormónu

Patogenéza porúch hypotalamo-hypofyzárnej funkcie

Hypotalamus hrá významnú úlohu v regulácii a koordinácii celého endokrinného systému. Jeho hlavnou funkciou je udržanie stability vnútorného prostredia – **homeostázy**. Túto svoju funkciu plní tak, že stimuluje alebo inhibuje mnoho kľúčových procesov v organizme, ako sú: frekvencia srdca a výška tlaku krvi, telesná teplota, stabilita objemu a zloženia telových tekutín, chuť do jedla a telesná hmotnosť, sekrécia žliaz žalúdka a čreva, funkcia hypofýzy, spánkový cyklus a ďalšie. Považujeme ho za spojenie medzi nervovým a endokrinným systémom. Produkuje hormóny, ktoré uvoľňujú alebo inhibujú tvorbu ďalších hormónov v

celom organizme Hypotalamus sa podieľa aj na mnohých funkciách **autonómneho nervového systému**.

Hypotalamické hormóny a ich poruchy

Antidiuretický hormón = arginin vazopresin (ADH alebo AVP) – zvyšuje reabsorpciu vody v zbieracích kanálikoch obličiek a pri vyššej koncentrácii v krvi spôsobuje vazokonstrikciu. Jeho produkciu zvyšujú: systémová hypotenzia, hypovolémia, hyperosmolarita extracelulárnej tekutiny, stimulácia sympatika a zvýšená koncentrácia angiotenzínu II. Poruchy v jeho produkcii a uvoľňovaní sa manifestujú typickými syndrómami. Sú to:

a) Syndróm neprimeranej sekrécie ADH

V hypotalame sa tvorí nadmerné množstvo ADH, ten sa transportuje do zadného laloka hypofýzy a odtiaľ do krvi a v obličkách zvyšuje resorpciu vody, čo vedie k jej akumulácii v organizme. Výsledkom je expanzia a dilúcia extracelulárnej tekutiny, čo sa prejavuje **hypotonickou hypervolémiou a hyponatrémiou**. Ak vznikne z tohto dôvodu **výrazná hyponatrémia** prejaví sa to celým radom symptómov a príznakov ako sú: zvýšená iritabilita, nauzea, zvracanie, tremor, kŕče, kóma, generalizovaná svalová slabosť. Je zrejmé, že na uvedených prejavoch sa podieľa aj prestup tekutiny do buniek (sú v porovnaní s extracelulárnym prostredím hyperosmotické), čiže vzniká intracelulárny edém (nebezpečný je hlavne opuch mozgových buniek).

K hlavným príčinám vzniku tohto syndrómu patria: rôzne druhy neoplastických procesov (pľúcny malobunkový karcinóm, karcinómy prostaty, ovárií, močového mechúra, prsníka, lymfómy, melanómy), zápal (mozgu, pľúc, mozgových blán), čo sú miesta **ektopickej tvorby ADH**, ako aj zlyhanie srdca (ľavého) a psychózy.

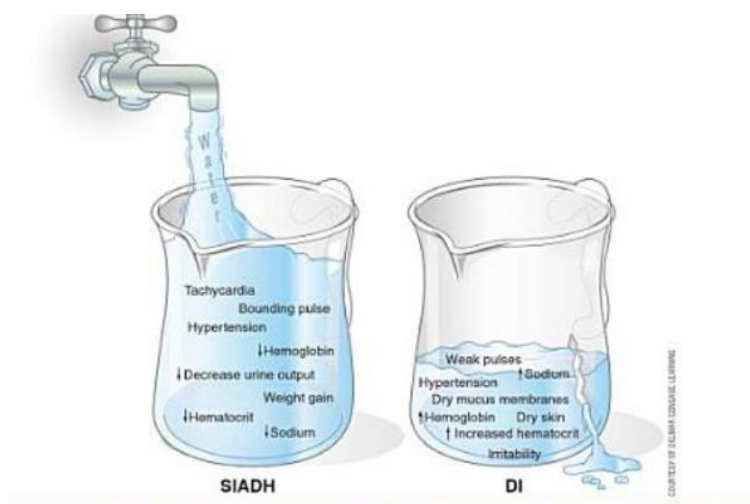
b) Diabetes insipidus (DI)

Ide o syndróm spôsobený nedostatočným množstvom produkovaného alebo nedostatočným účinkom ADH. Nedostatočná tvorba, „skladovanie“ a uvoľňovanie ADH sú spôsobené poškodením hypotalamu (alebo hypofýzy), napr. pri chirurgických výkonoch v uvedenej oblasti mozgu, tumorom alebo zápalom mozgu, úrazom hlavy. Tento typ DI sa nazýva **centrálny alebo neurogenný**. K zníženiu tvorby ADH dochádza aj po požití

alkoholických nápojov a vplyvom chladu. V týchto prípadoch však nejde o DI, ale o prirodzenú/fyziologickú reakciu hypotalamu na konkrétne noxy.

Iným mechanizmom vzniká **nefrogenný DI**. V tomto prípade je dostatok ADH, ale obličkové tubuly naň reagujú slabo alebo nereagujú vôbec. Takýto defekt tubulov môže byť vrodený, ale môže vzniknúť aj v priebehu chronických ochorení obličiek alebo vplyvom niektorých liekov (napr. s obsahom lítia alebo tetracyklínové antibiotikum).

Základnými prejavmi DI sú: extrémna polyúria (vyučovanie až 20 l/deň hypotonického moču – špecifická hustota 1.000 - 1005), čo vedie k vzniku **hypertonickkej dehydratácie** a intenzívnemu smädu, ktorý pacient rieši príjmom extrémneho množstva tekutín (polydipsia). Pacienti trpia nyktúriou a nočným pomočovaním sa. Prejavy syndrómu sú spôsobené hlavne hypertonickou dehydratáciou (pozri príslušnú kapitolu v tejto učebnici).



Ďalšími hormónmi hypotalamu sú liberíny (CRH, GnRH, GHRH, PRH, TRH) aj statíny (napr. PIH) a Oxytocín (pozri PPP na web stránke ÚPF). Sú to hormóny produkované v hypotalame a stimulujú, až na oxytocin a PIH, tvorbu hormónov v hypofýze, teda ACTH, gonadotrofinov, rastového hormónu, prolaktínu a tyreotropného hormónu.

Hypotalamus je zrejme najdôležitejšia časť endokrinného systému, pretože reguluje cestou produkcie špecifických hormónov aj kvalitu činnosti ostatných častí endokrinného systému. Tým zabezpečuje rovnováhu vnútorných procesov organizmu, ktoré fungujú tak, ako to organizmus v danej chvíli, v danej situácii potrebuje.

Patofyziológia predného laloka hypofýzy

V prednej hypofýze sa tvoria pod kontrolou hypotalamu **tropné hormóny– adreno-kortikotropný hormón, gonadotropné hormóny, rastový hormón, tyreotropný hormón a prolaktín.**

Z patofyziologického hľadiska rozoznávame 2 základné patologické zmeny, ktoré postihujú adenohypofýzu. Sú to:

A. Hypofunkcia - hypopituitarizmus

B. Hyperfunkcia - hyperpituitarizmus

A. Hypopituitarizmus

Je to názov pre nedostatočnú tvorbu a sekréciu jedného (parciálny) alebo viacerých hormónov adenohypofýzy (panhypopituitarizmus). Poznáme rad príčin, ktoré môžu takúto zmenu vyvolať, napr. také, ktoré sú lokalizované priamo v adenohypofýze: tumor, ktorý spôsobí deštrukciu adenohypofýzy alebo určitého druhu buniek v nej, tlakom na tkanivo adenohypofýzy z okolia, ischémiou tkaniva (spôsobenej hypotenziou, trombózou, embóliou), krvácaním do tkaniva, chirurgickým výkonom v danej oblasti mozgu, ale aj tie, ktoré sú primárne lokalizované v hypotalame. Dôsledky týchto procesov závisia od **druhu a stupňa hormonálnej deficiencie.** Môžu sa prejaviť vo forme **insuficiencie kôry nadobličiek, závažnej hypofunkcie štítnej žľazy, poruchami funkcie gonád, poruchami rastu,** ale aj nešpecifickými symptómami zvýšenej únavnosti a malátnosti.

Pri parciálnej deficiencii ACTH je bazálna sekrécia kortizolu v nadobličkách normálna, ale počas záťaže (napr. infekčná choroba, operácia, iné druhy stresorov), keď sa normálne tvorba ACTH a následne aj kortizolu zvyšuje, sa však zvýšenie nedostaví a nezvýši sa ani tvorba kortizolu, ktorý je pre prekonanie záťaže potrebný. Vzniknú prejavy insuficiencie kôry nadobličiek.

Pri kompletnej deficiencii ACTH je produkcia tohto hormónu úplne zastavená alebo je dlhodobo na veľmi nízkej úrovni. Výsledkom je aj strata bazálnej sekrécie kortizolu a výsledkom je život ohrozujúce narušenie dôležitých funkcií organizmu vrátane obranných funkcií (Addisonova choroba).

Pri panhypopituitarizme je znížená produkcia nielen ACTH, ale aj gonadálnych, tyreoidálnych a ďalších hormónov, čo sa prejaví hypokortizolizmom, hypogonadizmom,

hypotyreózou, poruchou rastu (ak porucha vznikla v detskom veku) a hypoprolaktinémiou.

Deficiencia ACTH sa prejavujem radom nešpecifických prejavov, napr. nauzeou, zvracaním, únavou, bolesťou hlavy, aj špecifických symptómov a príznakov, napr. tendenciou k hypoglykémii (zvýšená citlivosť na inzulín a oslabené kontraintzulárne mechanizmy), ortostatickou hypotenziou podmienenej stratou extracelulárnej tekutiny (TK v ležiacej polohe môže byť v medziach normy), strata axilárneho a pubického ochlpenia u žien podmienená stratou vplyvu gonadotropných hormónov, zníženie hornej hranice tvorby aldosterónu (ACTH má tropný vplyv na glomerulárnu zónu nadobličiek), hyponatrémiou a eozinofília (z dôvodu chýbania glukokortikoidov).

Pri deficiencii gonadotropných hormónov (FSH-folikuly stimulujúceho hormónu, LH – luteinizačného hormónu) sa u žien vo fertilnom veku vyskytujú anovulačné cykly až po vznik amenorey, atrofia vagíny a uteru, návaly tepla a zníženie libida. U mužov v postpubertálnom období vznikne atrofia testes, oslabenie rastu typického mužského ochlpenia, tvorba jemných vrások na tvári a gynekomastia.

Deficiencia rastového hormónu sa ináč prejavuje, keď vznikne v detskom veku (trpasličí vzrast) a ináč v dospelosti (strata svalovej sily, zníženie tolerancie na fyzickú záťaž, zvýšenie obsahu tuku v tele).

B. Hyperpituitarizmus

Tento termín označuje nadprodukciu hormónov adenohypofýzy. Jej hlavnými príčinami sú: adenóm hypofýzy alebo zvýšená stimulácia adenohypofýzy hormónmi z hypotalamu. Výsledkom sú prejavy spôsobené napr. **nadprodukciou prolaktínu** – hypogonadizmus (pretože prolaktín inhibuje tvorbu a uvoľňovanie gonadotropínov z adenohypofýzy), galaktorea – produkcia a spontánne vytekanie mlieka z mliečnej žľazy mimo laktačného obdobia u ženy, u muža môže spôsobiť erektilnú dysfunkciu a infertilitu. Dlhodobá nadprodukcia prolaktínu je rizikovým faktorom pre vznik hyperglykémie a tá je rizikovým faktorom vzniku diabetes mellitus.

Nadprodukcia rastového hormónu v dobe pred uzavretím epifyzárnych štrbín v dlhých kostiach (v puberte) vedie k nadmernému rastu do výšky – **gigantizmu**. U dospelých sa nadprodukcia RH prejavuje **akromegáliou** – čo je zväčšenie koncových častí tela (nôh, rúk, uší, brady), ako aj vnútorných orgánov (zväčšenie srdca, zväčšenie jazyka, pečene). Zväčšovaním

sánky môže dôjsť k vzniku, resp. zväčšovaniu medzier medzi zubami (pozri obrázky). Pacienti s touto poruchou majú tiež zvýšené riziko vzniku cukrovky.



Porovnanie veľkosti ruky zdravého človeka
a pacienta s akromegáliou



Rozstup zubov u pacienta s akromegáliou

Nadprodukcia ACTH môže byť podmienená nadprodukciou kortikoliberínu (CRH) z hypotalamu (napr. vplyvom stresu), adenómom lokalizovaným v prednom laloku hypofýzy alebo ektopickou tvorbou napr. v bronchiálnom karcinóme. Najdôležitejším efektom ACTH je stimulácia kôry nadobličiek, hlavne jej strednej vrstvy (zona fasciculata), v ktorej sa tvoria glukokortikoidy. ACTH mierne ovplyvňuje aj vonkajšiu vrstvu kôry nadobličiek (trofický vplyv), ale tvorbu mineralokortikoidov v nej priamo nestimuluje. Výsledkom takejto stimulácie je jednak hypertrofia kôry ako aj zvýšenie produkcie glukokortikoidov (hlavne kortizolu). Tieto majú pri ich nadmernom množstve rad negatívnych efektov, prejavujúcich sa v rôznych tkanivách a orgánoch. Ich súhrn sa nazýva **Cushingov syndróm**. K hlavným efektom glukokortikoidov patria:

- a)** stimulácia glukoneogenézy v pečeni a inhibícia spaľovania glukózy v periférnych tkanivách, čo vedie k zvýšeniu rizika vzniku diabetes mellitus (tzv. steroidný DM),
- b)** stimulujú lipolýzu, odbúravanie proteínov v tkanivách a tvorbu plazmatických bielkovín v pečeni. Prejaví sa to hyperlipidémiou (akcelerácia aterosklerózy), stratou svalovej hmoty (napr. tenké dolné končatiny), svalovou slabosťou, stratou kožného kolagénu (koža sa stáva krehká, ľahko sa trhá –vznikajú strie distensae, ak sú poškodené aj kožné cievy vznikajú strie rubrae), osteoporózou (stratou kostnej matrix). V dôsledku nerovnakej citlivosti tukového tkaniva na

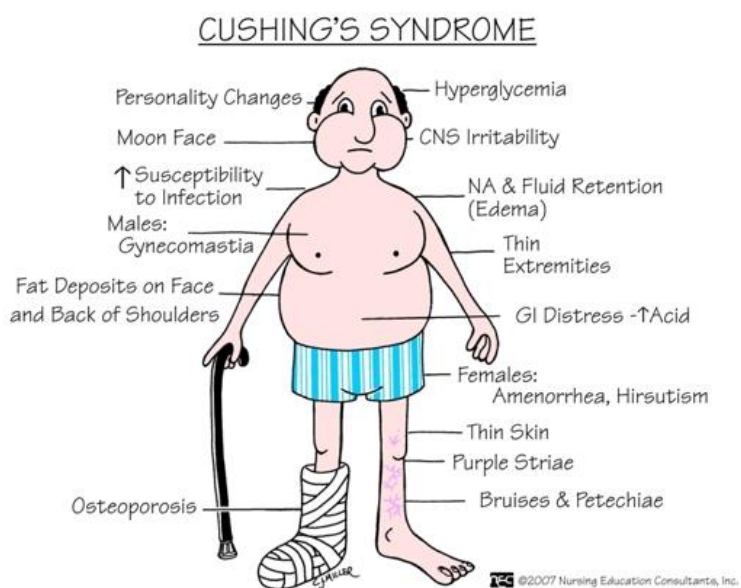
glukokortikoidy a inzulín v rôznych častiach tela dochádza k redistribúcii tuku v organizme – tenké končatiny a hromadenie tuku v oblasti trupu, hlavne v oblasti tváre (mesiačikovitá tvár) a v oblasti šije (byvolia šija). Pretože v organizme prevládajú vplyvom zvýšenej koncentrácie glukokortikoidov katabolické procesy nad anabolickými, je hojenie rán spomalené. U detí to môže spomaliť rast.

c) glukokortikoidy tiež podporujú tvorbu erytrocytov, trombocytov, neutrofilných leukocytov a potláčajú tvorbu eozinofilov, monocytov a lymfocytov, inhibujú aj uvoľňovanie histamínu (z mastocytov), interleukínov a lymfokínov a tvorbu protilátok (pôsobia protizápalovo). Zvýšenie tvorby Er vedie k polycytémii (zvyšuje sa viskozita krvi), zvýšenie tvorby krvných doštičiek zvyšuje nebezpečenstvo tvorby trombov, znižujú množstvo lymfocytov, čo predisponuje týchto pacientov k vzniku infekcií.

d) v žalúdku glukokortikoidy zvyšujú tvorbu HCL a pepsínu, obmedzujú tvorbu hlienu (ochranného faktora sliznice žalúdka proti žalúdokej HCL) – výsledkom je zvýšené riziko vzniku žalúdočných a duodenálnych vredov,

e) zvyšujú excitabilitu nervového systému (vznik endokrinného psychosyndrómu). Pacienti trpiaci toto poruchou majú obvyčajne zvýšený TK, pretože glukokortikoidy zvyšujú citlivosť srdcových aj cievnych svalových buniek na katecholamíny (zvýšenie minútového objemu srdca a vazokonstrikcia ciev),

f) spôsobujú aj hypervolémiu (zadržiavanie Na v obličkách spoločne s vodou podmienené mineralokortikoidným efektom glukokortikoidov).



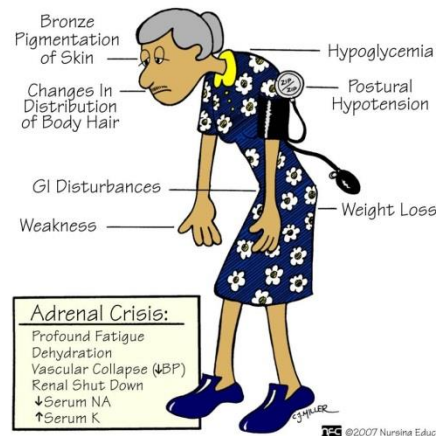
Z výpočtu symptómov a príznakov spôsobených nadmernou produkciou ACTH a následne glukokortikoidov je zrejmé, aké silné a široké účinky tieto hormóny v organizme majú. Okrem toho, že spôsobujú rad poškodení – najmä pri ich nadmernej produkcii alebo terapeutickom podávaní v neadekvátne vysokých dávkach, majú tieto hormóny aj veľmi významné účinky pozitívne a tie sa využívajú jednak v regulácii fyziologických funkcií, ako aj v terapii mnohých ochorení. Ich účinky možno prirovnáť k účinku obojstranne ostrého meča v stredovekých vojnách.

Hyperfunkcia a hypofunkcia kôry nadobličiek môže vzniknúť aj nezávisle od zmien funkcie hypotalamu a hypofýzy. Príčinami sú najčastejšie **primárna hyperplázia a nádor kôry nadobličiek alebo atrofia a deštrukcia kôry nadobličiek, napr. infekciou, autoimunitným procesom alebo krvácaním**. Vo všetkých týchto situáciách ide **o autonómnu**, teda na regulačných mechanizmoch nezávislú, zmenu produkcie nadobličkových hormónov.

Hyperfunkcia sa prejavuje nadbytkom hormónov tvorených bunkami jednotlivých vrstiev kôry. Pri hyperfunkcii buniek v **zona fasciculata** sa zvyšuje koncentrácia glukokortikoidov, ich účinky sú uvedené v predchádzajúcom texte. Ak je hyperfunkcia buniek v **zona reticularis**, potom sa **zvyšuje tvorba androgénov**, čo môže u žien spôsobiť **maskulinizačné prejavy a amenoreu** (virilizmus), u chlapcov **urýchlenie vývoja mužských pohlavných znakov** (pseudopubertas precox). Zvýšená aktivita buniek v **zona glomerulosa** (Connov syndróm) vedie k **nadprodukcii mineralokortikoidov** (hlavne aldosterónu), čo sa prejaví zadržiavaním Na a vody obličkami, hypervolémiou, systémovou artériovou hypertenziou, hypokalémiou, hypomagnezémiou, alkalózou a zvýšenou neuro-muskulárnou dráždivosťou.

Hypofunkcia kôry nadobličiek môže byť generalizovaná (hypofunkčné sú všetky zóny), ale môže byť aj lokalizovaná do jednotlivých zón. Pri **hypofunkcii zona glomerulosa** sa **znižuje produkcia mineralokortikoidov**, čo hrozí značnými stratami solí a vody obličkami a tiež retenciou kália, magnézia a vodíkových iónov. Znížená je aj resorpcia NaCl z GIT-u. Výsledkom je dehydratácia (hypotonická), hypovolémia s poklesom TK a možnosťou vzniku intracelulárneho edému.

ADDISON'S DISEASE



Hyperfunkcia a hypofunkcia štítnej žľazy

Hyperfunkcia štítnej žľazy je charakterizovaná zvýšením tvorby a/alebo zvýšeným účinkom tyreoidálnych hormónov – T_3 a T_4 . Je spôsobená viacerými mechanizmami:

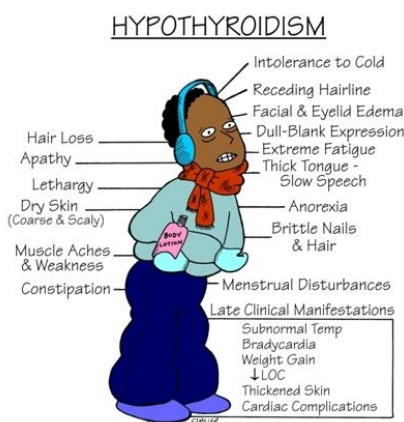
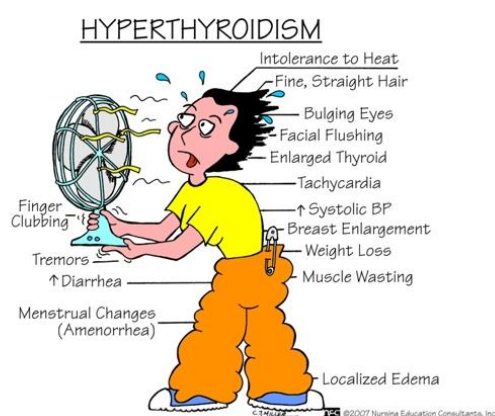
- nadprodukciou tyreoliberínu (TRH) v hypotalame,
- nadprodukciou tyreotropného hormónu v adenohipofýze (TSH),
- toxickým adenómom štítnej žľazy,
- zápalom štítnej žľazy,
- ektopickými tumormi produkujúcimi T_3 a T_4 .

Hyperfunkcia štítnej žľazy (hypertyreóza) je **komplexný patologický proces**. Hlavnými formami tohto ochorenia sú **Gravesova-Basedowova choroba a autonómny toxický adenóm**.

Gravesova – Basedowova choroba je hypertyreóza spojená s hyperplastickou strumou. Je vyvolaná protilátkami (long acting thyroid stimulator – LATS, thyroid stimulating immunoglobulin - TSI) viažucimi sa na receptory buniek štítnej žľazy (TSH receptory). Nadprodukcia T_3 a T_4 spolu s rastom žľazy vedú k vzniku **komplexu symptómov a príznakov**, základom ktorých je **zvýšený metabolizmus v tkanivách organizmu**. K nim patria:

- Merseburská triáda – struma, exoftalmus, tachykardia,
- nervozita, emočná labilita, jemný tremor (prsty rúk),
- intolerancia tepla, nadmerné potenie sa,
- dýchavica, smäd, suchosť v ústach,
- porušená funkcia obličiek – zvýšená glomerulárna filtrácia s polyúriou a častejším močením,
- zmeny funkcie GIT-u – achlorhydria, zvýšená motilita s hnačkami,

- zmeny v krvnom systéme – mierna anémia (z dôvodu achlorhydrie alebo účinku protilátky na intrinsic faktor),
- porušenie funkcie srdca – okrem tachykardie je častá aj fibrilácia predsiení, zníženie kontrakility myokardu (je znížená tvorba ATP – kardiomyopatia),
- sú postihnuté kosti a kalciový metabolizmus – osteoporóza,
- je poškodený aj nervový a svalový systém – encefalopatia, svalová slabosť, myopatia,
- sú prítomné kožné zmeny – teplá, vlhká, jemná koža, dlaňový erytém, škvrnité vitiligo, pretibiálny edém,
- očné zmeny – neinfiltratívna oftalmopatia (retrakcia viečok a „vydesený“ výraz očí, - infiltratívna oftalmopatia – edém retrahovaných viečok, protrúzia očných bulbov



Tyreotoxická kríza

Vzniká ako následok náhleho a masívneho uvoľnenia tyreoidálnych hormónov zo štítnej žľazy alebo ich náhle uvoľnenie z väzby na bielkovinové nosiče v krvi. Prejaví sa výrazným zvýšením intenzity metabolizmu a väčšiny z vyššie uvedených prejavov hypertyreózy. Tachykardia môže dosiahnuť hodnotu až 150/min, pacient je nepokojný s možnosťou vzniku delirantného stavu, má zvýšenú teplotu, bolesti brucha, nauzeu, zvracanie, hnačky (môžu byť príčinou dehydratácie).

Hypofunkcia štítnej žľazy

Je charakterizovaná zníženou produkciou hormónov štítnej žľazy na základe

patologického procesu prebiehajúceho v samotnej štítnej žľaze (**primárna hypotyreóza**), na základe zníženej tvorby TSH v adenohypofýze (**sekundárna hypotyreóza**) alebo TRH v hypotalame (**terciálna hypotyreóza**).

Primárna hypotyreóza je spôsobená autoimunitnou Hashimotovou tyreoiditídou, nedostatkom jódu (dnes už zriedkavo – jodizácia soli), po strumektómii, zvýšenom prívode strumigénov do organizmu alebo po liečbe rádioaktívnym jódom (pri onkologických procesoch v štítnej žľaze). Vznik sekundárnej a terciálnej formy hypotyreózy je podmienený patologickými procesmi na príslušných úrovniach regulácie činnosti štítnej žľazy.

Primárna hypotyreóza dospelých je obvyčajne výsledkom aktivity patogenetického reťazca začínajúceho autoimunitnou tyreoiditídou, vyúsťujúceho do subklinickej hypotyreózy a neskôr do manifestnej hypotyreózy. Jej vývoj je obvyčajne pomalý, trvá roky až desaťročie.

Hlavnými prejavmi primárnej hypotyreózy sú:

- zmeny mentálnych funkcií (zníženie kapacity pamäte, spomalené myslenie, strata záujmu o svoje okolie, zvýšená spavosť), je znížená neuromuskulárna dráždivosť,
- pomalšia a monotónna reč, hrubší a drsný hlas,
- telová teplota je nižšia (až okolo 35⁰ C – znižuje sa produkcia tepla), je znížená tolerancia na chlad,
- voskovitá, suchá a cestovitá koža (nažltlá - ukladanie karoténu a myxedém), hyperkeratóza kože, lámavé vlasy a nechty, opuchnuté viečka,
- myxedém - akumulácia glykosaminoglykanov (mukopolysacharidov) v tkanivách organizmu všeobecne, vedie aj k morfológickým zmenám v srdcovom svale (srdce je zväčšené, dilatované), k zmenám jeho funkcie (pokles sily srdcovej kontrakcie, bradykardia, zníženie minútového objemu srdca),
- znižuje sa lipolýza, čo prispieva k zvyšovaniu hmotnosti pacienta, a vzniku hyperlipidémie (zvýšenie celkového cholesterolu, hlavne jeho VLDL a LDL frakcií, zníženie HDL cholesterolu – výsledkom je akcelerácia aterosklerotického procesu –vznik arcus lipoides corneae)
- dýchanie je spomalené a reakcia dýchacieho systému na prirodzené stimulanty – zvýšenie PaCO₂ a zníženie PaO₂, je znížená,
- funkcia obličiek je znížená – znižuje sa GF, soľ a voda sa retinujú,
- produkcia bielkovín v pečeni sa znižuje a spomaľuje sa odbúravanie steroidných hormónov,
- spomaľuje sa aj črevná peristaltika (vznik zápchy), pacient má prehltacie ťažkosti.



Arcus lipoides corneae

Patofyziológia prištítných žliaz a metabolizmu kalcia

Homeostáza kalcia, fosfátov a magnézia v organizme človeka je zabezpečovaná integrovaným a komplexným endokrinným systémom, ktorý pozostáva z troch regulačných častí:

- 1) z prištítnych teliesok tvoriacich parathormón (PTH)
- 2) z parafolikulárnych buniek štítnej žľazy tvoriacich kalcitonín
- 3) a vitamínu D

Tvorba PTH je regulovaná hladinou ionizovaného kalcia, fosfátov a magnézia v plazme. Zníženie hladiny kalcia a magnézia stimuluje tvorbu PTH (a naopak), zvýšenie hladiny fosfátov tiež zvyšuje sekréciu PTH - nie priamo, ale sekundárne v dôsledku zníženia hladiny kalcia v krvi. Existujú aj ďalšie faktory, ktoré stimulujú tvorbu PTH, napr. adrenalín, gastrín, etanol, rastový hormón, kortizol, vitamín A. Naopak, niektoré faktory tvorbu PTH utlmujú, napr. somatostatín, $\text{PGF}_{2\alpha}$. PTH sa odbúrava hlavne v pečeni a obličkách, preto najmä pri insuficiencii obličiek sa môže zvýšiť hladina PTH v krvi na nebezpečne vysoké hodnoty. Fyziologické hodnoty sérového kalcia sú: - **ionizované kalcium: 1,12 – 1,45 mmol/l, celkové kalcium: 2,2 – 2,6 mmol/l**

Hyperparatyreóza

Ide o poruchu charakterizovanú **zvýšenou produkciou parathormónu**. Táto môže byť výsledkom hyperfunkcie jedného alebo viacerých prištítnych teliesok (**primárna hyperparatyreóza**), môže sa vyvinúť v dôsledku primárnej hypokalcémie, hypovitaminózy D u pacientov s intestinálnym malabsorbčným syndrómom alebo s chronickou renálnou insuficienciou (**sekundárna hyperparatyreóza**). Prejavom zvýšenej produkcie PTH je vznik **hnedých kostných tumorov** a choroby nazvanej **osteitis fibrosa cystica**, čo sa nazýva aj renálna osteodystrofia alebo von Recklinghausenova choroba. K dôsledkom primárnej hyperparatyreózy

patria:

- **renálny syndróm:** charakterizujú ho močové kamene, renálne kóliky; polyúria, polydipsia – podobá sa na diabetes insipidus (z dôvodu hyperkalciúrie sa znižuje citlivosť tubulárnych buniek na antidiuretický hormón; nefrokalcinóza – ukladanie solí kalcia v obličkách
- **kostný syndróm** – osteitis fibróza cystica sa prejavujúca ako difúzne bolesti kostí, spomalenie rastu (u detí) a vznikom patologických fraktúr.
- **gastrointestinálny syndróm** – funkčný dyspeptický syndróm (zápcha, anorexia, zvracanie) vredová choroba duodéna (hyperkalcémia stimuluje produkciu gastrínu), pankreatitída (premena trypsinogénu na trypsin v pankrease), cholelitiáza (vo vápniku presýtenej žlči vznikajú kryštály vápnikových solí
- **hyperurikemický syndróm** – je dôsledkom zníženia funkcie obličiek, ktorá sa prejaví zvýšením hladiny kyseliny močovej a ukladaním jej solí do synoviálnej membrány a kĺbovej chrupavky
- **neuromyopatia** – vzniká z dôvodu zvýšenej hladiny kalcia, čo sa prejaví svalovou slabosťou, zvýšenou únavnosťou a zníženou nervovo-svalovou dráždivosťou. Súčasťou tejto poruchy je aj apatia, depresia, vznik parosmie s možnosťou vzniku až psychózy
- **kardiovaskulárne zmeny** – bradykardia, skrátenie QTc-intervalu, zvýšená citlivosť na digitalisové preparáty, artériová hypertenzia

Hypoparatyreóza

Je to patologický proces spôsobený insuficienciou príšttných teliesok, ktorý sa prejavuje nízkou úrovňou sekrécie PTH na fyziologické stimulačné podnety. Dôsledkom je oslabenie až strata schopnosti organizmu regulovať hladinu kalcia so vznikom hypokalcémie. **Príčinami tohto procesu môžu byť:**

- peroperačné poškodenie alebo odstránenie príšttných teliesok pri chirurgických výkonoch na štítnej žľaze, autoimunitný proces, hypomagnesiémia (vzniká rezistencia periférnych tkanív na PTH)

K prejavom hypoparatyreózy patria:

- alopecie, šupinatosť kože, deformity nechtov
- zvýšená neuromuskulárna dráždivosť v dôsledku zníženej hladiny ionizovaného kalcia v krvi (zvyšuje sa senzitivita Na^+ kanálov, čo predisponuje k zvyšovaniu excitability membrán

svalových a nervových buniek a aj k ľahšiemu vzniku ich depolarizácie). Prejavuje sa parestéziami okolo úst, trpnutím končatín, karmo-pedálnymi spazmami a kŕčmi. Tieto prejavy nazývame **tetaniou**. Hypokalcemická tetania podmienená hypoparatyreózou sa však u dospelých obyčajne nemanifestuje tetanickými záchvatmi, ale organickými, dosť bizarnými prejavmi, napr.:

- pocitom úzkosti a nemotivovanou depresiou,
- migrenóznou bolesťou hlavy,
- parkinsonizmom (z dôvodu kalcifikácie bazálnych ganglií),
- chrapľavou rečou a spazmami laryngu, pocitom „zošnúrovaného hrudníka“ a dusenia sa,
- bolesťami v epigastriu,
- vznikom katarakty,
- predĺžením QTc –intervalu (riziko vzniku závažných dysrytmii).

KAZUISTIKY

Kazuistika 1

Do ambulancie všeobecného lekára prišla 57-ročná pacientka, ktorá sa sťažovala na zvyšujúcu sa telesnú slabosť počas niekoľkých posledných týždňov. Zistila tiež, že jej rýchlejšie bije srdce, čo pociťovala ako búšenie srdca, mala a stále má hnačku – 3-4 stolice/deň. V posledných dňoch bola sotva schopná vystúpiť po schodoch do svojho bytu alebo prejsť do obchodu. Všimla si, že má opuchnutú/zhrubnutú prednú dolnú časť krku. Viac sa potila ako doteraz, snažila sa zdržovať v chladnejšej časti svojho bytu, pretože jej bolo všade teplo. Posledný mesiac schudla o 5 kg.

Všeobecný lekár pri vyšetrení zistil tieto dáta: telesnú hmotnosť 48kg, nepravidelnú činnosť srdca s frekvenciou 120/min, TK 140/65 mmHg, fibriláciu predsiení (z EKG záznamu). Indikoval set laboratórnych vyšetrení, ktoré ukázali, že: počet krviniek je v norme, sedimentácia je 15/41, sérový cholesterol je 3,2 mmol/l, TSH je 0,001, fT3 je 8 nmol/l, fT4 je 54 nmol/l, sérový albumín je 32g/l. Všeobecný lekár poslal pacientku endokrinológovi. Ten indikoval ďalšie laboratórne vyšetrenia: sonografiu štítnej žľazy, výsledok – difúzne zväčšenie bez prítomnosti uzlíkov alebo fokusov. Imunologické vyšetrenie potvrdilo pozitivitu protilátok proti TSH receptorom.

Otázky a úlohy

- a) Identifikujte relevantné symptómy a príznaky ochorenia u tejto pacientky.
- b) Aké patomechanizmy sa podieľajú na vzniku jednotlivých symptómov a príznakov pacienta?
- c) O aký typ poruchy imunity ide u tejto pacientky?
- d) U pacientky môže vzniknúť insuficiencia srdca. Je tento výrok správny? Ak myslíte, že áno, zdôvodnite svoj postoj, ak myslíte, že nie, uveďte prečo.

Kazuistika 2

Ide o 71-ročnú ženu, ktorá je v niekoľkých posledných rokoch abnormálne spavá. Jej deti si všimli, že jej vypadala periférna časť obočia, a že jej opuchli obe predlaktia, pričom opuchy sú tvrdé. Nedávno, jedno ráno, keď pacientka sa ťažko pozviechala z postele, zavolali z obavy o jej zdravie, rodinného lekára. Ten pri vyšetrení pacientky zistil tieto symptómy a príznaky: TK 80/60 mmHg, pulz na periférnych artériách je hmatný, 46/min, tvrdé opuchy na oboch predlaktiach a predkoleniach – v pretibiálnej oblasti. Bol tiež zistený arcus lipoides corneae. Auskultačne boli srdcové ozvy výrazne oslabené. Štítna žľaza nehmatná a nebolestivá. EKG záznam potvrdil frekvenciu srdca 46/min, s nízkou voltážou QRS komplexov, ale so sínusovým rytmom a pravidelnou činnosťou srdca, bez prejavov akútnej lézie myokardu. TSH je 18 nmol/l, preto bola odobratá krv na vyšetrenie sérových hladín T3 a T4. Sérový cholesterol bol 8,2 mmol/l.

Otázky a úlohy

- a) Zhrňte podstatné symptómy a príznaky u tejto pacientky.
- b) Aké sú mechanizmy, ktoré sa podieľajú na vzniku jednotlivých symptómov a príznakov?
- c) O aký typ edému ide u tejto pacientky?
- d) O aké ochorenie u pacientky ide?

Kazuistika 3 (Autor: Dr. Lier)

Ide o 18-ročnú študentku, ktorá navštívila lekára z dôvodu, že v posledných 6 mesiacoch cítila výrazné ubúdanie sily a energie. Predtým bola veľmi aktívna, často sa stretávala s priateľmi, chodila s nimi na výlety a bola aktívna hráčka futbalu. V súčasnosti sa ráno sotva dokáže zdvihnúť z postele, jej absencia v škole narastá. Sťažuje sa aj na opakované infekcie horných dýchacích ciest a vývodných močových ciest. V minulých mesiacoch bola liečená

viacerými antibiotikami, ale keď ich dobrala, infekcia znova prepukla a musela brať ďalšie. Je deprimovaná, a pociťuje zníženú kvalitu života. Jej lekár je presvedčený, že má chronickú infekciu, ktorá je príčinou jej slabosti ako aj opakovaných infekcií. Pacientka a jej rodina prestali lekárovi dôverovať.

Pacientkin stav sa časom trochu zlepšil a preto mohla odísť dovolenku na Krétu. Tu sa v priebehu 2 týždňov veľmi intenzívne opálila, omnoho intenzívnejšie ako jej priatelia. Farba jej kože bola nielen tmavšia, ale na koži boli viditeľné aj lokálne rozdiely v intenzite hnedej farby. Koža bola tmavšia v kožných zárezoch na dlani a na chodidle nohy, v oblasti kĺbov hornej končatiny a v okolí kolena. Matka si to všimla po jej príchode domov a spomenula si, že jej sestra mala tiež podobné prejavy na koži. Išli opäť k praktickému lekárovi, ktorý pacientku odoslal na vyšetrenie k endokrinológovi. Ešte predtým odobral vzorku krvi a jej vyšetrenie ukázalo nasledujúce hodnoty: Na 119 mmol/l; K 4,7mmol/l; Cl 98mmol/l; HCO_3^- 23 mmol/l; glukóza 4.1 mmol/l; kreatinin - 103 $\mu\text{mol/l}$; osmolalita séra 36 mOsm/l; osmolalita moča 163 mOsm/l, Na v moči < 20 mmol/l, sérový kortizolový test použitý pri tomto vyšetrení neodhalil podstatné zmeny hladiny kortizolu.

Endokrinológ na základe uvedeného vyšetrenia urobil záver, že nejde o poškodenia funkcie nadobličky. Matka však žiadala, aby bol použitý iný test na stanovenie kortizolu v krvi, resp. aby sa test opakoval. Endokrinológ súhlasil hlavne preto, lebo pri ďalšom rozhovore s pacientkou zistil, že brala a berie kontraceptíva, čo by mohlo byť dôvodom pre nepresnosť testu na stanovenie hladiny kortizolu. Výsledok opakovaného vyšetrenia ukázal, že kortizol bol menej ako 0,1 a ACTH bol masívne zvýšený. Testovali aj prítomnosť protiliátok v krvi a zistili pozitivitu protiliátok anti 21-OH vo výške 1:50/l.

Otázky a úlohy

- Zapíšte si všetky symptómy a príznaky, ktoré sa u pacientky v priebehu jej choroby vyskytli.
- Aké patomechanizmy sa podieľali na vzniku jednotlivých symptómov a príznakov?
- Ako by ste vysvetlili extrémne silné zhnednutie kože pacientky po expozícii slnku?
- Ktoré z parametrov laboratórneho vyšetrenia by mohli poukazovať na príčinu pacientkiných zdravotných problémov?
- Aká diagnóza prichádza do úvahy u tejto pacientky?

Kazuistika 4

K praktickému lekárovi prišla 56-ročná žena, ktorá sa sťažovala na progredujúcu zvýšenú únavnosť, slabosť a difúzne bolesti kostí. Tieto problémy má už dlhšiu dobu, ale výrazne sa zosilnili v posledných 2 mesiacoch.

Osobná anamnéza: má systémovú hypertenziu, ktorá je však veľmi dobre kontrolovaná a má opakovane renálne kamene.

Fyzikálne vyšetrenie: bez patologického nálezu, laboratórne vyšetrenie: sérové kalcium 4,95 mmol/l

Otázky a úlohy:

- Identifikujte symptómy a príznaky, ktoré pacientka má a vysvetlite mechanizmus ich vzniku.
- Aké príčiny môžu viesť k hyperkalcémii?
- Aká diagnóza prichádza do úvahy u tejto pacientky?

Kazuistika 5

K praktickému lekárovi prišiel 69-ročný muž so sťažnosťami na zvýšenú únavnosť, nauzeu, slabosť a difúznou bolestivosť kostí. Uviedol, že tieto problémy sa postupne zhoršovali počas posledných 2 mesiacov. Okrem toho uviedol, že v tomto istom čase schudol o 7 kg. Jeho manželka, ktorá s ním prišla dodala, že sa jej zdá čím ďalej, tým viac zmätený.

Osobná anamnéza: trpí systémovou hypertenziou, ktorá je dobre kontrolovaná, má chronickú obštrukčnú chorobu pľúc (CHOCHP). V minulosti vyfajčil cca 100 balení/á 20 cigariet ročne.

Fyzikálne vyšetrenie: muž vyzerá na pohľad chorý, je vychudnutý. Parametre vitálnych funkcií sú nasledujúce: TK 120/80mmHg, frekvencia srdca 98/min, frekvencia dýchania 16/min s predĺženou fázou expíria a stredne intenzívnymi piskotmi a vrzgotmi. V ľavej bazálnej časti pľúc sú oslabené dýchacie fenomény. Ostatné parametre fyzikálneho vyšetrenia sú bez podstatných zmien.

Laboratórne vyšetrenie: hladina sérového kalcia 5,76 mmol/l.

Otázky a úlohy

- Identifikujte a zapíšte všetky symptómy a príznaky, ktoré pacient má.
- Vysvetlite možné mechanizmy vzniku jednotlivých symptómov a príznakov.

c) Ako ovplyvňuje hyperkalcémia neuromuskulárnu dráždivosť?

Kazuistika 6

32-ročná žena v 6. mesiaci tehotenstva prišla na ambulanciu urgentného oddelenia z dôvodu náhleho kŕča pravej ruky, čo ju veľmi znepokojilo. Uvádza, že kŕč vznikol pri skladaní prádla, vznikol náhle, bol veľmi silný a spôsobil skrčenie prstov, trval niekoľko minút a potom spontánne skončil.

Osobná anamnéza: pred 3 rokmi tyreoidektómia z dôvodu nádoru štítnej žľazy. Berie substitučnú terapiu vo forme syntetického tyreoidálneho hormónu a prenatálneho multivitamínu.

Fyzikálne vyšetrenie: pozitívny Chvostekov príznak, pozitívny Trousseauov príznak, ostatné parametre bez podstatných zmien.

Laboratórne vyšetrenie: hladina sérového kalcia 1,25 mmol/l.

Otázky a úlohy

- Vyhľadajte v texte kazuistiky všetky symptómy a príznaky, ktoré sa u pacientky vyskytujú.
- Objasnite mechanizmy vzniku jednotlivých symptómov a príznakov.
- Čo mohlo byť príčinou hypokalcémie u tejto pacientky?
- Aká je pravdepodobne hladina ionizovaného kalcia v krvi tejto pacientky?

Kazuistika 7

Do ambulancie urgentného oddelenia nemocnice prišla 30-ročná žena potom, čo pri parkovaní svojho auta poškodila bočnú stranu vedľa parkujúceho auta. Uviedla, že to nie je prvý raz, čo takto zle riadila svoje auto pri jeho parkovaní. Má pocit, že príčinou týchto havárií môže byť porucha jej zraku, pretože parkujúce auto, vedľa ktorého chce zaparkovať svoje auto zaregistrovala až potom, ako poškodila jeho bočnú stranu. Na otázku, či je zranená odpovedá jednoznačne, že nie, ale sťažuje sa na bolesť hlavy (nie však preto, že by si ju pri uvedenom incidente udrela). Ďalej uviedla, že bolesť hlavy, akú pociťuje dnes, má každý deň už v posledných 3 mesiacoch. Bolesť popisuje ako búšivú s lokalizáciou do oblasti čela, ktorá sa zosilňuje v ležiacej polohe, čo je príčinou, že ju občas prebudí zo spánku.

Osobná anamnéza: doterajšia zdravotná anamnéza sa zdá málo významná, odmieta, že by pila alkohol, je nefajčiarka a neberie žiadne drogy. Spomenula však, že má nepravidelnú menštruáciu, ale odmieta, že by mala nejaké ďalšie zdravotné problémy.

Fyzikálne vyšetrenie: normálne vitálne funkcie, vyšetrenie prsníkov – galaktorea, teraz bez menzes. Neurologické vyšetrenie: bola zistená bitemporálna hemianopsia.

Otázky a úlohy

- a) Identifikujte podstatné symptómy a príznaky u tejto pacientky.
- b) Môžete vysvetliť mechanizmus vzniku týchto symptómov a príznakov?
- c) Môže existovať súvislosť medzi bolesťami hlavy pacientky a jej vodičskými problémami?
- d) Aký patologický proces môže spôsobiť výpadky zorného poľa?

Kazuistika 8

RZP priviezla na ambulanciu urgentného príjmu 60-ročného muža. Podľa vyjadrenia jeho manželky bol až do predchádzajúceho dňa v relatívne dobrom zdravotnom stave až na to, že sa jej zdal trochu zmätený. Nasledujúce ráno nevstal z postele v obvyklom čase, zistila, že stále ešte spí, snažila sa ho zobudiť, ale sa jej to nepodarilo, preto zavolała záchranku.

Osobná anamnéza: je dlhodobý fajčiar cigariet – fajčil 40 balíčkov/20 cigariet/rok.

Fyzikálne vyšetrenie: pacient reaguje na bolestivé podnety, ale nehovorí a nereaguje na príkazy.

Laboratórne vyšetrenie: sérové Na 120 mmol/l, RTG hrudníka: 2 cm okrúhly tieň v pravej polovici pľúc.

Otázky a úlohy

- a) Zapište si všetky symptómy a príznaky, ktoré v texte kazuistiky nájdete.
- b) Aké príčiny a mechanizmy sa mohli podieľať na vzniku pacientových zdravotných problémov?
- c) Na aký patologický proces treba myslieť pri uvedenom náleze na RTG hrudníka?
- d) U pacienta ide o poruchu vedomia – čo by mohlo byť jej príčinou? Vysvetlite účasť konkrétnych patomechanizmov.
- e) Čo rozumiete pod pojmom „paraneoplastický syndróm“?