

UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
JESSENIOVA LEKÁRSKA FAKULTA V MARTINE
Klinika detí a dorastu

Choroby nadobličiek v detskom veku

Jarmila Vojtková
Vysokoškolské skriptá



Martin, 2017

Choroby nadobličiek v detskom veku

Vysokoškolské skriptá

Autor: **MUDr. Jarmila Vojtková, PhD.**

Klinika detí a dorastu, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta
a Univerzitná nemocnica, Martin

Recenzenti:

doc. MUDr. Miriam Čiljaková, PhD.

Klinika detí a dorastu, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta
a Univerzitná nemocnica, Martin

MUDr. Adriana Dankovčíková

Klinika detí a dorastu, Univerzita P.J.Šafárika, Lekárska fakulta a Detská fakultná nemocnica,
Košice

Vydanie: prvé

Počet strán: 98

Text neprešiel jazykovou korektúrou, za odbornú a jazykovú stránku zodpovedá autor.

Zverejnené na <http://portal.jfmed.uniba.sk>

ISBN **978-80-8187-035-4**

EAN **9788081870354**

Pod'akovanie

Moje pod'akovanie patrí prof. MUDr. P. Bánovčino, CSc. za podnetné pracovné prostredie a dlhodobú podporu počas klinickej aj pedagogickej činnosti. Ďakujem tiež doc. MUDr. M. Čiljakovej, PhD. a MUDr. A. Szökeovej za nezištnú pomoc a ochotu pri odovzdávaní „*know-how*“ v odbore detskej endokrinológie.

Obsah

PodĎakovanie	3
Obsah	4
Zoznam skratiek	6
Predhovor	8
Úvod	9
1. Základy anatómie, histológie, embryológie a fyziológie nadobličiek	10
1.1. Anatómia	10
1.2. Histológia	10
1.3. Embryológia	11
1.4. Biosyntéza hormónov nadobličiek	12
1.4.1. Biosyntéza steroidov	12
1.4.2. Biosyntéza katecholamínov	15
1.5. Regulácia sekrécie hormónov nadobličiek	17
1.5.1. Regulácia sekrécie kortizolu	17
1.5.2. Regulácia sekrécie aldosterónu	18
1.5.3. Regulácia sekrécie adrenálnych androgénov	19
1.5.4. Regulácia sekrécie katecholamínov	19
1.6. Účinky hormónov nadobličiek	20
1.6.1. Účinky glukokortikoidov	20
1.6.2. Účinky mineralokortikoidov	24
1.6.3. Účinky adrenálnych androgénov	24
1.6.5. Účinky katecholamínov	27
1.7. Plazmatická cirkulácia a katabolizmus hormónov nadobličiek	29
1.7.1. Plazmatická cirkulácia a katabolizmus hormónov kôry nadobličiek	29
1.7.2. Plazmatická cirkulácia a katabolizmus hormónov drene nadobličiek	30
1.8. Fyziologické laboratórne hodnoty, podmienky merania a interpretácia	31
2. Insuficiencia kôry nadobličiek	36
2.1. Delenie	36
2.2. Etiológia	38
2.3. Klinická manifestácia	43
2.4. Laboratórne nálezy a zobrazovacie vyšetrenia	45
2.5. Diferenciálna diagnostika	50
2.6. Liečba	50
2.6.1. Liečba akútnej adrenálnej insuficiencie (addisonskej krízy)	50
2.6.2. Chronická liečba	52
2.6.3. Monitoring liečby	53
2.6.4. Iná liečba	54
2.7. Zhrnutie	54
3. Hypoaldosteronizmus	55
3.1. Etiológia	55
3.2. Klinický obraz	56
3.3. Laboratórne nálezy	57
3.4. Terapia	57
4. Hyperfunkcia kôry nadobličiek	58
5. Cushingov syndróm	58
5.1. Etiológia	59
5.2. Klinické príznaky	61

5.3.	Laboratórne nálezy a zobrazovacie vyšetrenia	62
5.4.	Diferenciálna diagnostika	64
5.5.	Liečba.....	64
6.	Hyperaldosteronizmus	67
6.1.	Etiológia.....	68
6.2.	Klinický obraz.....	69
6.3.	Laboratórne nálezy a zobrazovacie vyšetrenia	69
6.4.	Diferenciálna diagnostika	70
6.5.	Liečba.....	73
6.6.	Zhrnutie.....	73
7.	Nadbytok iných adrenálnych hormónov a incidentalómy nadobličiek.....	74
8.	Poruchy drene nadobličiek.....	77
8.1.	Hypofunkcia drene nadobličiek	77
8.2.	Hyperfunkcia drene nadobličiek	78
8.3.	Feochromocytóm	78
8.3.1.	Etiológia.....	79
8.3.2.	Klinická manifestácia.....	80
8.3.3.	Laboratórne nálezy a pomocné vyšetrenia.....	81
8.3.4.	Diferenciálna diagnostika	83
8.3.5.	Liečba.....	83
8.4.	Neuroblastóm a ganglioneuróm	86
8.5.	Zhrnutie.....	87
9.	Kongenitálna adrenálna hyperplázia.....	88
9.1.	Etiopatogenéza	88
9.2.	Klinické prejavy.....	90
9.3.	Diagnostika	92
9.4.	Liečba.....	94
9.5.	Zhrnutie.....	95
10.	Záver	96
	Literatúra.....	97

Zoznam skratiek

ACAT	acyl-CoA-cholesterol-acyltransferáza
ACE	angiotenzín konvertujúci enzým
ACTH	adrenokortikotropný hormón (<i>adrenocorticotropic hormone</i>)
ADH	antidiuretický hormón
11βHSD	11 β -hydroxysteroiddehydrogenáza
CAH	kongenitálna adrenálna hyperplázia (<i>congenital adrenal hyperplasia</i>)
cAMP	cyklický adenosínmonofosfát
CBG	kortizol viažuci globulín (<i>corticosteroid-binding globulin</i>)
CLIP	intermediárny peptid podobný kortikotropínu (<i>corticotropin-like intermediate lobe peptide</i>)
CNS	centrálny nervový systém
CRH	kortikotropín uvoľňujúci hormón (<i>corticotropin releasing hormone</i>)
CSHI	kontinuálna subkutánna infúzna liečba hydrokortizonom (<i>continuous subcutaneous hydrocortisone infusion</i>)
CT	počítačová tomografia (<i>computer tomography</i>)
DHEA	dehydroepiandrosterón
DHEAS	dehydroepiandrosterón sulfát
11-DOC	11-deoxykortikosterón
DOPA	dihydroxyfenylalanín
GK	glukokortikoidy
HPLC	vysoko účinná kvapalinová chromatografia (<i>high-performance liquid chromatography</i>)
HSD3B	3 β -hydroxysteroiddehydrogenáza
HSL	hormón senzitívna lipáza
17-OHCS	17-hydroxykortikosteroidy
MEN	mnohopočetná endokrinná neoplázia
MR	mineralokortikodný receptor
MRI	magnetická rezonancia (<i>magnetic resonance imaging</i>)
17-OHP	17-hydroxyprogesterón
PHA	pseudohypoaldosteronizmus

PRA	plazmatická renínová aktivita
RIA	rádioimunologické metódy (<i>radioimmunoassay</i>)
StAR	steroidogénny akútny regulačný proteín (<i>steroidogenic acute regulatory protein</i>)
TSH	tyreotropný hormón

Predhovor

Nadobličky boli prvý krát opísané v roku 1563 talianskym anatómom Bartolomeom Eustachiom, ktorý je skôr známy pre svoj opis Eustachovej trubice. Lekársky záujem o nadobličky, ako o niečo iné ako len anatomickú zaujímavosť, začal až v polovici 19. storočia. Anglický lekár Thomas Addison (1793 – 1860) vtedy opísal klasickú adrenálnu insuficienciu u niekoľkých ľudí, ktorí zomreli pre kardiálnu insuficienciu, mali slabosť kostrových svalov a hyperpigmentácie pokožky, pričom pri pitve bola vo väčšine prípadov potvrdená tuberkulóza oboch nadobličiek. Fyziológ a neurológ Ch. E. Brown-Séquard experimentálne zrealizoval podobné ochorenie na zvieracích modeloch, ktoré podstúpili adenektómiu. Symptómy nadbytku glukokortikoidov sú známe od roku 1932, keď americký neurochirurg Harvey W. Cushing (1869 – 1939) opísal tumor hypofýzy vedúci k hyperfunkcii nadobličiek. O dve desaťročia neskôr bol prvýkrát opísaný Connov syndróm americkým endokrinológom Jeromom Connom, ktorý identifikoval tumor nadobličky produkujúci aldosterón u pacienta s periodickými kŕčmi až s paralýzou dolných končatín. V dvadsiatych a tridsiatych rokoch 20. storočia bol opísaný vplyv adenektómie na vodný a soľný metabolizmus a tiež boli navrhnuté pojmy „glukokortikoid“ a „mineralokortikoid“, čím sa odlišili dve kategórie účinkov nadobličkových výťažkov. Na experimentálnej úrovni bol pripravený nadobličkový extrakt kortín, ktorý mal priaznivé účinky u pacientov s Addisonovou chorobou a predlžoval život zvierat, ktorým boli odstránené nadobličky. Postupne boli dôkladne izolované a štrukturálne objasnené početné adrenálne steroidy, z ktorých mnohé boli chemicky syntetizované, čím mohli byť použité nielen pre experimentálne ale neskôr najmä pre liečebné účely. Ocenením práce zaoberajúcej sa účinkami produktov nadobličiek bolo udelenie Nobelovej ceny E. Kendallovi, T. Reichsteinovi a P. Henchovi v roku 1950 za objav hormónu kortizonu a jeho využitie v liečbe reumatoidnej artritídy.

Úvod

Nadobličky patria medzi najdôležitejšie žľazy s vnútornou sekréciou, ktorých význam začína už v prenatálnom období a ktorých správna činnosť je esenciálna pre funkciu všetkých ostatných orgánových systémov. Absolútny nedostatok nadobličkových hormónov je nezlučiteľný so životom, preto včasné rozpoznanie symptómov a adekvátne liečba sú nevyhnutné pre záchranu života a jeho následnú primeranú kvalitu.

V predloženom učebnom texte sú opísané základné fyziologické poznatky o nadobličkách a ich hormónoch, ďalej etiológia, príznaky, súčasné možnosti diagnostiky a liečby pri nedostatku a nadbytku jednotlivých hormónov kôry a drene nadobličiek, pričom samostatnú kapitolu tvorí kongenitálna adrenálna hyperplázia. Verím, že tieto poznatky budú nápomocné pre študentov študujúcich v odbore Všeobecné lekárstvo, najmä v príprave na skúšku z pediatrie, ale aj pre iné príbuzné odbory.

1. Základy anatómie, histológie, embryológie a fyziológie nadobličiek

1.1. Anatómia

Nadobličky (adrenálne, suprarenálne žľazy) sú **párové žľazy** lokalizované **nad horným pólom** každej obličky. Ich arteriálne zásobenie je zabezpečené niekoľkými malými tepnami, ktoré vychádzajú z renálnych a frenických artérií, z aorty a niekedy aj z ovariálnej a ľavej testikulárnej artérie. Vény **neprebiehajú paralelne** s artériami – ľavá adrenálna vena ústi do ľavej renálnej žily, zatiaľ čo pravá adrenálna vena ide priamo do dolnej dutej žily. Arteriálna krv vstupuje do sinusoidálnej cirkulácie kôry a vyúsťuje priamo do drene, takže chromafinné bunky drene sú vystavené vysokým koncentráciám steroidných hormónov. Vysoké koncentrácie kortizolu sú nutné pre expresiu medulárneho enzýmu fenyletanolamínu-N-metyltransferázy, ktorý konvertuje noradrenalín na adrenalín, čím je prepojená kortikálna a medulárna odpoveď na stres.

1.2. Histológia

Každá nadoblička je zložená z dvoch embryologicky, histologicky aj funkčne odlišných endokrinných tkanív – **kôry** a **drene**. Kôra nadobličiek pozostáva z troch častí: *zona glomerulosa* (najperiférnejšie uložená, približne 15 % kôry, produkuje aldosterón), *zona fasciculata* (uložená v strede, 75 % kôry, produkuje prevažne kortizol) a *zona reticularis* (najvnútornejšia časť, asi 10 % kôry, produkuje androgény), ktoré sa navzájom líšia (tab. č. 1), avšak podľa imunocytochemických zistení sa do značnej miery aj prekrývajú a navzájom do seba zapadajú (Sperling, 2014). Dreň nadobličiek sa skladá najmä z neuroendokrinných (chromafinných) a gliálnych buniek. Je miestom syntézy adrenalínu a noradrenalínu.

Tab. č. 1 Časti kôry nadobličiek

	uloženie	podiel kôry (u staršieho dieťaťa a dospelého)	hormonálna produkcia
<i>zona glomerulosa</i>	najperiférnejšia zóna pod kapsulou	15%	aldosterón
<i>zona fasciculata</i>	v strede	75%	kortizol, v menšej miere androgény
<i>zona reticularis</i>	najvnútornejšia zóna najbližšie k dreni	10%	androgény

1.3.Embryológia

Chromafinné bunky drene sú embryologicky odvodené z neuroektodermu a bunky kôry nadobličiek z mezodermu (podobne ako aj gonády). Adreno-gonadálne progenitorové bunky sa objavujú okolo **4. gestačného týždňa** ako zhrubnutie celomového epitelu a mezodermu (v oblasti medzi urogenitálnym hrebeňom a dorzálnym mezentériom). Postupne asi v 5. – 6. gestačnom týždni sa spoločné progenitorové bunky rozdelia, pričom adrenálne bunky migrujú retroperitoneálne na kraniálny pól mezonefros a gonadálne bunky migrujú kaudálne. Medzi 7. – 8. týždňom gestácie do adrenálneho primordia invadujú nervové bunky sympatika odvodené z neurálnej lišty, ktoré sa ďalej diferencujú na chromafinné bunky schopné syntetizovať a uskladiť katecholamíny, čo vedie k vzniku drene nadobličiek. Do konca 8. týždňa sú rudimentárne nadobličky opuzdrené a pridružené k hornému pólu obličiek, ktoré sú v tom čase oveľa menšie ako nadobličky. Už v **8. – 10. týždni** sú bunky nadobličiek schopné **steroidogenézy**. Fetálne nadobličky sa skladajú z **vonkajšej „definitívnej“** zóny („adultnej“ zóny, hlavné miesto syntézy glukokortikoidov a mineralokortikoidov) a väčšej **vnútornej „fetálnej“** zóny, ktorá produkuje androgénne prekurzory (DHEA, DHEAS) nevyhnutné pre placentárnu syntézu estriolu počas tehotenstva. Pravdepodobne existuje aj „prechodná“ zóna medzi týmito dvomi oblasťami až do konca fetálneho obdobia, ale jej funkcia zostáva nejasná. Fetálne nadobličky sú v porovnaní s inými štruktúrami proporcionálne väčšie a pokračujú v raste do konca tretieho trimestra. V čase pôrodu donoseného novorodenca vážia nadobličky **8 – 9 g** (približne rovnaká hmotnosť ako u dospelého) a predstavujú asi 0,4% celkovej telovej hmotnosti. Fetálna zóna kôry predstavuje asi 80% žľazy a definitívna zóna 20%. Po pôrode však fetálna zóna rapídne involuje s rýchlosťou redukcie asi 50% za 1 mesiac a prakticky vymizne do 6 – 12 mesiaca postnatálneho života. Naopak, „definitívna“ zóna expanduje centripetálnou migráciou

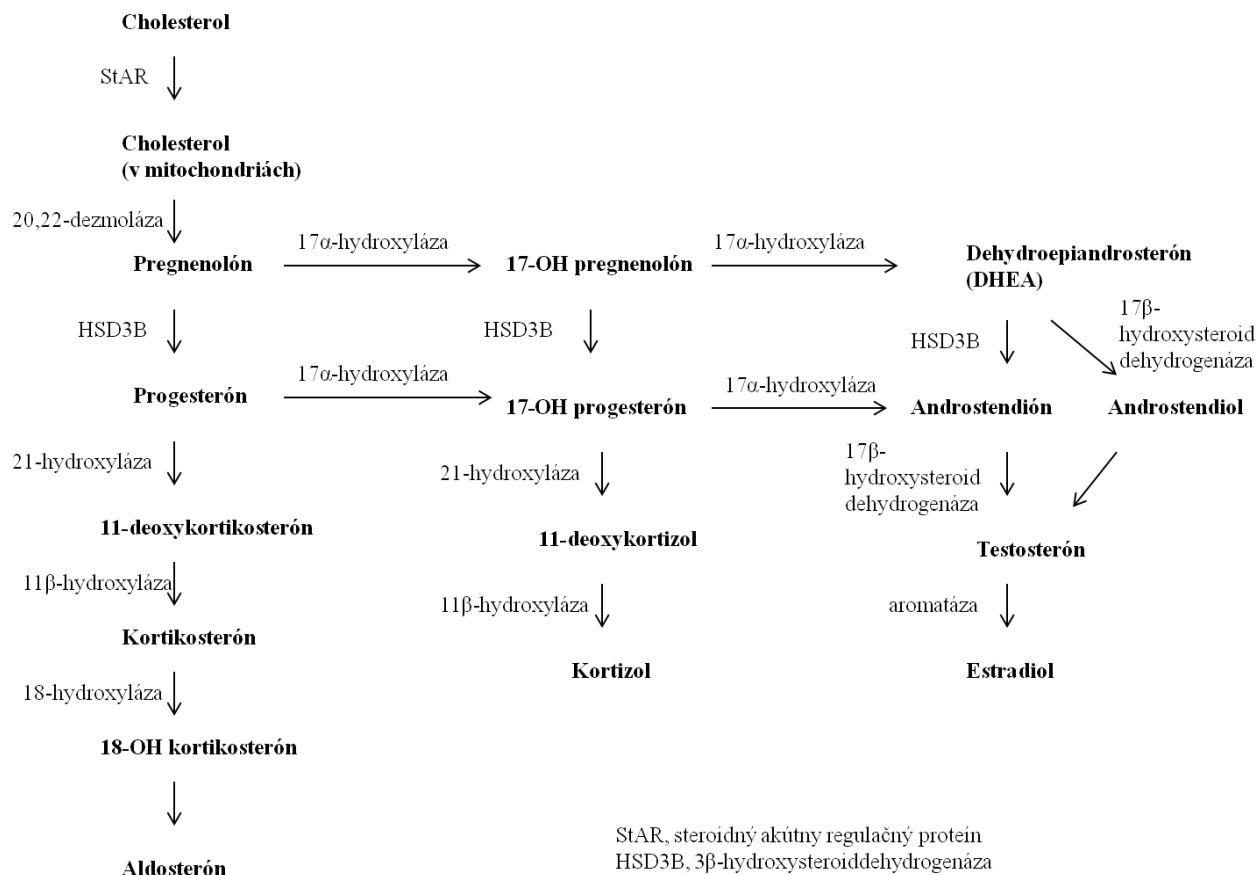
buniek do degenerujúcej fetálnej zóny a anatomicky sa mení na *zona fasciculata*, *glomerulosa* a *reticularis*. *Zona glomerulosa* a *fasciculata* nie sú úplne diferencované asi **do 3 rokov** života a *zona reticularis* nemusí byť plne diferencovaná približne **do 15 rokov**, teda do obdobia puberty. Dreň nadobličiek je v čase pôrodu relatívne malá a k jej nárastu dochádza v priebehu prvých šiestich mesiacoch postnatálneho života. Vo veku 1 roka váži každá nadoblička menej ako 1g. Následne nadobličky rastú relatívne pomalšie a v dospelosti predstavujú tieto žľazy iba okolo 0,01 % telesnej hmotnosti (8 – 9 g).

Mechanizmus regulácie vývoja nadobličiek je komplexný a nie úplne objasnený. Esenciálnym pre rast a dozrievanie nadobličiek je **adrenokortikotropný hormón (ACTH)**, ktorého regulácia spätnou väzbou je zjavná už okolo 8. – 10. gestačného týždňa. Ďalšími dôležitými faktormi sú placentárne choriogonadotropíny a početné peptidové rastové faktory produkované placentou a samotným plodom. Vo včasných štádiách adrenálnej diferenciácie a vývoja hrajú úlohu početné signálne dráhy (*hedgehog/GLI3*, *WNT3/WNT4/WNT1*, *midkine*), transkripčné faktory (*SF1*, *DAX1*, *WT1*, *SALL1*, *FOXD2*, *PBX1*), koregulátory (*CITED2*), matrixové proteíny (*SPARC*) a regulátory telomerázovej aktivity (*ACD*). Ďalší rast nadobličiek je závislý na ACTH, jeho receptore (MC2R), ich signálnych dráhach a tiež na signálnych dráhach niektorých rastových faktorov.

1.4.Biosyntéza hormónov nadobličiek

1.4.1. Biosyntéza steroidov

Zložitá biosyntéza steroidov je uvedená na obrázku č.1, pričom vychádza z **cholesterolu**. Bunky kôry nadobličiek sú schopné syntetizovať cholesterol aj *de novo* z acetátu, avšak väčšina cholesterolu potrebného pre syntézu steroidných hormónov pochádza z cirkulujúcich lipoproteínov. Na povrchu buniek kôry nadobličiek sú exprimované SR-B1 receptory (*scavenger receptor class B type I*) pre lipoproteíny s nízkou hustotou (*low-density lipoprotein*, LDL) aj pre lipoproteíny s vysokou hustotou (*high-density lipoprotein*, HDL) a dochádza k receptorom-mediovej endocytóze. Cholesterol je v bunkách skladovaný vo forme cholesteryl esterov vo vezikulách a pre potreby syntézy steroidov je hydrolyzovaný na voľný cholesterol pôsobením hormón senzitívnej lipázy (HSL). Naopak, voľný cholesterol môže byť opäť esterifikovaný acyl-CoA-cholesterol-acyltransferázou (ACAT) a uskladnený v tukových kvapôčkach.



Obr. č. 1 Biosyntéza kortikoidov

Rýchlosť limitujúcim krokom steroidogenézy je vstup cholesterolu cez vonkajšiu a vnútornú mitochondriálnu membránu, čo vyžaduje činnosť niekoľkých proteínov, najmä steroidogénneho akútneho regulačného proteínu (*steroidogenic acute regulatory protein*, StAR). StAR má veľmi krátky biologický polčas a jeho syntéza je výrazne indukovaná kortikotropným hormónom ACTH, takže predstavuje hlavný krátkodobý regulátor biosyntézy steroidov (minúty až hodiny). ACTH tiež stimuluje aktivitu HMG-CoA reduktázy (kľúčový enzým syntézy cholesterolu), LDL receptorov a vychytávanie LDL cholesterolu, stimuluje HSL a inhibuje ACAT, čím zvyšuje dostupnosť voľného cholesterolu pre syntézu steroidov.

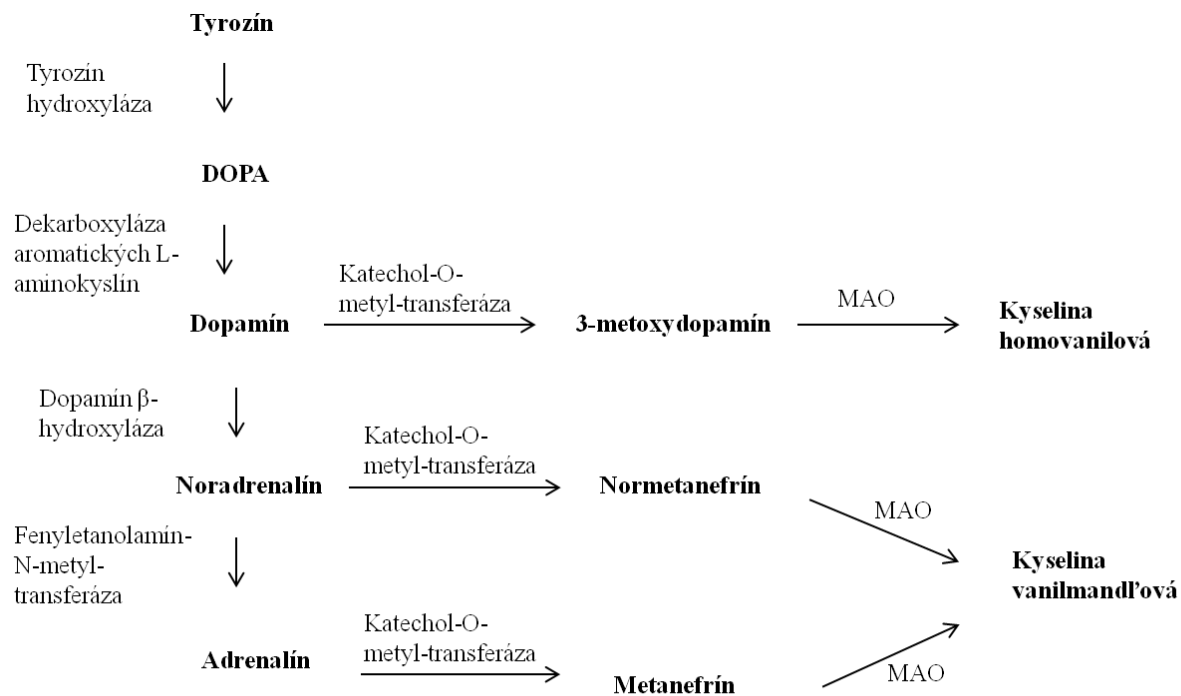
Vo vnútornej mitochondriálnej membráne dochádza k štiepeniu postranného reťazca cholesterolu cholesterol-20,22-dezmolázou (patriaci k enzýmom cytochrómu P450) za vzniku pregnenolonu, ktorý difunduje von z mitochondrie a vstupuje do endoplazmatického retikula. Následné reakcie sú rôzne v jednotlivých zónach adrenokortexu (obr. č. 1), pričom v *zona glomerulosa* postupne cez medziprodukty vzniká aldosterón, v *zona fasciculata* kortizol a v *zona*

reticularis androstendión, ktorý môže byť v ďalších tkanivách menený na testosterón a estrogény.

Vo „fetálnej“ zóne plodu je enzým HSD3B (konverjúci pregnenolon na progesterón) suprimovaný placentárnym CRH a estradiolom (Lebl a kol., 2004) a hlavným produktom tejto zóny je DHEA. Príčinou regresie tejto zóny po pôrode je pravdepodobne popôrodné prerušenie dodávky placentárneho CRH. „Definitívna“ zóna plodu má kompletné enzymatické vybavenie a syntéza steroidov vo fetálnych nadobličkách začína krátko po ich vzniku (v 8. – 10. gestačnom týždni) aj keď v minimálnom množstve. Následkom stimulácie prostredníctvom ACTH, angiotenzínu II a kália sú schopné vylučovať kortizol a aldosterón. Kortizol negatívnou spätnou väzbou na hypotalamus a hypofýzu suprimuje sekréciu ACTH. Toto obdobie je zároveň kritické pre **diferenciáciu externého genitálu** u oboch pohlaví. Aby sa predišlo virilizácii plodu ženského pohlavia, plod nesmie byť vystavený vysokej koncentrácii androgénov nadobličkového pôvodu; u plodov mužského pohlavia musí zostať nízka aktivita placentárnej aromatázy, aby sa zamedzilo konverzii testosterónu na estradiol, reakcii interferujúcej s maskulinizáciou. Po 12. gestačnom týždni sa znižuje fetálna aktivita enzýmu HSD3B a zvyšuje sa steroidná sulfokinázová aktivita, preto je v tomto období hlavným produktom nadobličiek DHEA a DHEA sulfát (DHEAS), ktorý sa ďalej metabolizuje v pečeni na 16 α -hydroxy-DHEAS. V rovnakom čase sa zvyšuje v placente aktivita aromatázy, takže placenta využíva spomínané androgény ako substráty pre estrón, estradiol a estriol. ACTH neprechádza placentou, kortizol a aldosterón áno a pre väčšiu časť tehotenstva sú tieto hormóny vo fetálnej cirkulácii materského pôvodu. Placenta a niektoré ďalšie tkanivá plodu obsahujú enzým 11 β -hydroxysteroiddehydrogenázu, ktorý degraduje kortizol na inaktívny kortizon a tým chráni plod pred nadmernými koncentráciami kortizolu. Počas druhého trimestra je aktivita kortizolu nízka, čo môže slúžiť ako prevencia predčasnej sekrécie surfaktantu vyvíjajúcimi sa pľúcami, pretože koncentrácia surfaktantu môže ovplyvniť načasovanie pôrodu. S blížiacim sa termínom pôrodu sa zvyšuje fetálna koncentrácia kortizolu ako následok jeho zvýšenej sekrécie a zníženej konverzie sa kortizon. Podobne s blížiacim sa termínom pôrodu sa zvyšuje aj sekrečná kapacita aldosterónu.

1.4.2. Biosyntéza katecholamínov

Syntéza katecholamínov vychádza z tyrozínu a je znázornená na obr. č. 2. Tyrozín je premieňaný na dihydroxyfenylalanín (DOPA) enzýmom tyrozínhydroxylázou, ktorá je rýchlosť limitujúcim enzýmom biosyntézy katecholamínov v chromafinných bunkách. Následkom ďalších enzymatických reakcií sa tvorí noradrenalín, ktorý je neurotransmitterom v sympatikovom nervovom systéme. Vysoké koncentrácie glukokortikoidov v dreni nadobličiek (následkom kortikálnej produkcie) indukujú enzým fenyletanolamín-N-metyl-transferázu, ktorý konvertuje noradrenalín na adrenalín, pričom táto reakcia prebieha len v dreni nadobličiek (nie v sympatických gangliách). Katecholamíny sú uskladňované v chromafinných granulách (spolu s ATP a niektorými neuropeptidmi, napr. chromogranínmi) a uvoľňované exocytózou. Syntéza katecholamínov tiež prebieha v mozgu, sympatických nervových zakončeníach a chromafinných bunkách mimo drene nadobličiek. Pomer medzi adrenalínom a noradrenalínom v nadobličke sa mení s vekom dieťaťa. Vo včasných fetálnych štádiách sa adrenalín prakticky nevyskytuje, v čase **narodenia** zostáva dominantným **noradrenalín**. U **dospelých** však dominuje **adrenalín**, pričom noradrenalín predstavuje iba 10 – 30 % katecholamínov v dreni nadobličiek.



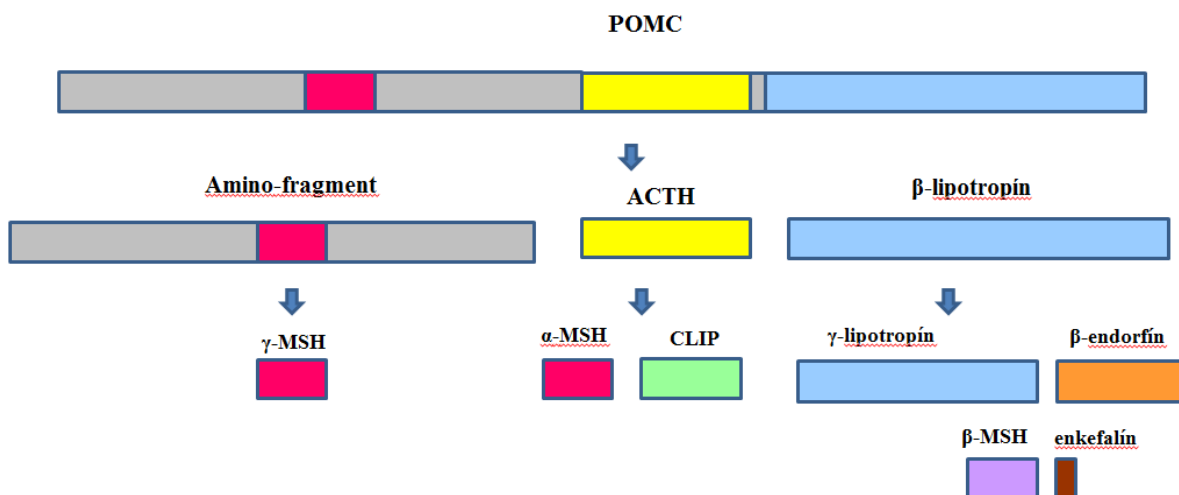
DOPA, dihydroxyfenylalanín;
MAO, monoaminoxidáza

Obr. č. 2 Biosyntéza a degradácia katecholamínov

1.5.Regulácia sekrécie hormónov nadobličiek

1.5.1. Regulácia sekrécie kortizolu

Sekrécia glukokortikoidov je regulovaná hlavne adrenokortikotropným hormónom (**ACTH**), peptidom zloženým z 39 aminokyselín produkovaným v adenohipofýze (Čiljaková a kol., 2006). Syntetizovaný je ako súčasť prekursora proopiomelanokortínu (POMC), ktorý je zdrojom aj β -lipotropínu. ACTH a β -lipotropín sú ďalej štiepené na α -melanocyty stimulujúci hormón (α -MSH), intermediárny peptid podobný kortikotropínu (*corticotropin-like intermediate lobe peptide*, CLIP), γ -lipotropín, β -endorfíny, β -melanocyty stimulujúci hormón (β -MSH) a enkefalín (obr. č. 3).



Obr. č. 3 Sekrécia ACTH

ACTH je uvoľňovaný v sekrečných pulzoch kolísavej amplitúdy v priebehu dňa a noci. Plazmatické koncentrácie kortizolu sú paralelné s koncentraciami ACTH a normálny diurnálny rytmus sekrécie kortizolu je spôsobený práve pulznou sekréciou ACTH. Pulzy ACTH a kortizolu sa objavujú každých 30 – 120 minút, sú najvyššie ráno v čase prebúdžania, nízke popoludní a večer, pričom najnižšie hodnoty sa dosahujú asi 1 – 2 hodiny po zaspaní (u dospelých okolo 23 hod). Najvýznamnejším stimulátorom sekrécie ACTH je kortikoliberín (*corticotropin releasing hormone*, CRH), syntetizovaný parvicelulárnymi neuroendokrinnými bunkami paraventriculárneho jadra v hypotalame. Je uvoľňovaný neurosekrečnými zakončeniami týchto neurónov do primárneho kapilárneho plexu hypotalamo-hypofyzárneho portálneho systému.

Navyše, ACTH môže byť stimulovaný aj antidiuretickým hormónom (arginín vazopresín, AVP). Aktivita CRH je podporená arginín vazopresínom (AVP) a neurálne stimuly mozgu dokážu uvoľňovať AVP aj CRH. Sekrécia AVP a CRH do hypofyzárneho portálneho systému je tiež pulzného charakteru a zodpovedá za cirkadiánnny rytmus sekrécie CRH, čo je regulované suprachiazmatickým jadrom a vplyvmi aj iných mozgových oblastí. Kortizol pôsobí negatívnou spätnou väzbou na syntézu a sekréciu ACTH, CRH a AVP. ACTH inhibuje svoju vlastnú sekréciu a tiež sekréciu CRH. Výsledná sekrécia kortizolu je teda dôsledkom komplexnej interakcie činnosti hypotalamu, hypofýzy, nadobličiek a iných nervových stimulov.

ACTH pôsobí cez **špecifický receptor** (*G protein-coupled*, melanokortínový receptor-2, kódovaný *MCR2* génom), ktorý aktivuje adenylát cyklázu a zvyšuje koncentráciu cyklického adenozínmonofosfátu (cAMP). cAMP má krátko trvajúci účinok (niekoľko minút až hodín) na transport cholesterolu do mitochondrie zvýšením exprese akútneho regulačného proteínu steroidogenézy (StAR). Dlhो trvajúcim efektom ACTH (niekoľko hodín až dní) je zvýšenie vychytávania cholesterolu a zvýšenie exprese génov kódujúcich enzýmy nevyhnutných pre syntézu kortizolu cez aktiváciu niekoľkých regulačných transkripčných faktorov.

1.5.2. Regulácia sekrécie aldosterónu

Syntéza aldosterónu je za normálnych okolností asi 100- až 1000-násobne nižšia ako syntéza kortizolu. Hlavným regulátorom je systém **renín-angiotenzín** a koncentrácia **draslíka**, pričom menší a krátko trvajúci vplyv má aj **ACTH**.

Renín je syntetizovaný juxtaglomerulárnymi bunkami obličiek ako odpoveď na znížený intravaskulárny objem. Je to proteolytický enzým, ktorý štiepi angiotenzinogén (α 2-globulín produkovaný pečeňou) na inaktívny dekapeptid angiotenzín-I. Angiotenzín-I je štiepený angiotenzín-konvertujúcim enzýmom (ACE) v pľúcach ale aj iných tkanivách na biologicky aktívny oktapeptid angiotenzín-II. Štiepením angiotenzínu-II vzniká heptapeptid angiotenzín-III. Angiotenzíny II a III stimulujú sekréciu aldosterónu, pričom angiotenzín-II je účinnejším vazopresorom. Angiotenzíny II a III sa viažu na G-proteínový receptor a aktivujú inozitolfosfátový systém, čím sa zvyšuje intracelulárna koncentrácia vápnika, aktivuje sa proteínkináza C a kalmodulín-aktivované kinázy (CaM). Podobne aj zvýšené koncentrácie extracelulárneho draslíka depolarizujú bunkové membrány a zvyšujú vstup kalcia cez napäťovo

riadené kalciové kanály L-typu. CaM kinázy fosforylujú transkripčné regulačné faktory a zvyšujú transkripciu aldosterónsyntázy (CYP11B2).

1.5.3. Regulácia sekrécie adrenálnych androgénov

Mechanizmus regulácie adrenálnych androgénov dehydroepiandrosterónu (DHEA), DHEA sulfátu (DHEAS) a androstendiónu (prekursor testosterónu) nie je kompletne objasnený. **Adrenarché** predstavuje proces dozrievania v nadobličke, ktorý vyúsťuje do zvýšenej sekrécie adrenálnych androgénov vo veku cca 6 – 20 rokov. Tento proces sa začína už pred prvými známkami puberty a pokračuje v celom jej priebehu. Histologicky je spojený s objavením sa *zona reticularis*. Sekrécia adrenálnych androgénov je regulovaná ACTH (ktorý je však primárne regulátorom syntézy kortizolu) a tiež inými faktormi, ako napr. intraadrenálne zvýšenou aktivitou 17, 20-lyázy s následnou fosforyláciou CYP17, alebo zvýšenou expresiou cytochrómu b5. Keďže včasnejší nástup adrenarché sa pozoruje u detí malých na svoj gestačný vek s intrauterinnou rastovou reštrikciou, a tiež u detí s nadváhou, predpokladá sa, že adrenarché môže byť ovplyvnené fyziologickým „naprogramovaním“ vo včasnom detstve, telesnou hmotnosťou a signálmi z tukového tkaniva.

1.5.4. Regulácia sekrécie katecholamínov

Sekrécia katecholamínov je stimulovaná vyplavením **acetylcholínu** z pregangliových vlákien splanchnických nervov, ktoré inervujú dreň nadobličiek (vychádzajúce z miechových segmentov Th3-L3). Následkom acetylcholínu sa depolarizuje plazmatická membrána, zvýši sa koncentrácia intracelulárneho vápnika a dochádza k exocytóze chromafinných granúl. Podnetmi pre túto stimuláciu sú **stresové** faktory ako fyzická alebo psychická námaha, bolesť, chlad, trauma, hypoglykémia, hypoxia, alebo hypotenzia. Na syntézu adrenálnych katecholamínov pôsobí stimulačne aj **kortizol**, čím je prepojená kortikálna a medulárna odpoveď na stres. Naopak v kľudových situáciách a počas spánku je uvoľňovanie katecholamínov nízke. Koncentrácia katecholamínov v sympatikoadrenálnom systéme zostáva relatívne stabilná, napriek výrazným zmenám v sympatikovej aktivite, pravdepodobne následkom vyváženej rovnováhy medzi ich biosyntézou, uskladňovaním, uvoľňovaním a spätným vychytávaním.

1.6. Účinky hormónov nadobličiek

1.6.1. Účinky glukokortikoidov

Glukokortikoidy (GK) sú hormóny nevyhnutné pre normálne prežívanie. Ich názov bol odvodený od vplyvu na metabolizmus sacharidov, avšak okrem toho majú tieto hormóny vplyv na metabolizmus lipidov a proteínov, regulujú imunitné, cirkulačné a renálne funkcie, ovplyvňujú rast, vývoj, kostný metabolizmus a aktivitu prakticky všetkých orgánových systémov (tab. č. 2). V stresových situáciách sa sekrécia glukokortikoidov môže zvýšiť až 10-násobne.

Vplyv na metabolizmus. Primárnym účinkom GK v metabolizme sacharidov je zvýšenie produkcie glukózy zvýšením glukoneogenézy v pečeni. GK zvyšujú rezistenciu periférnych buniek (tukových, svalových buniek a fibroblastov) na inzulín inhibíciou presunu glukózového transportéra GLUT-4 na bunkovú membránu, čím dochádza k zníženiu vstupu glukózy do buniek a k **zvýšeniu glykémie**. Na druhej strane, GK spolupôsobia s účinkom inzulínu pri ochrane pred dlho-trvajúcim hladovaním tým, že v pečeni stimulujú glykogenosyntézu (stimuláciou enzýmu glykogénsyntázy). Sú nutné pre glykogenolýzu stimulovanú katecholamínmi a glukagónom.

GK zvyšujú koncentráciu voľných mastných kyselín podporou **lipolýzy**, znížením vychytávania glukózy bunkami a znížením produkcie glycerolu, ktorý je nevyhnutný pre reesterifikáciu mastných kyselín. Zvýšenie lipolýzy je tiež stimulované permisívnym vplyvom iných faktorov, napr. adrenalínu. Vplyv na adipocyty je však rôzny podľa anatomickej lokalizácie (strata tuku na končatinách a nadbytok na trupe, krku a tvári u pacientov s nadbytkom GK), z čoho sa dá predpokladať vplyv GK na diferenciáciu adipocytov.

GK majú katabolický alebo antianabolický vplyv na metabolizmus proteínov. **Proteolýzou** v tukovom tkanive, kostrovom svalstve, v kostiach, lymfoidnom a spojivovom tkanive dochádza k zvýšenej ponuke aminokyselín, ktoré môžu byť použité v glukoneogenéze. Srdcový sval, pečeň a bránica sú týchto katabolických vplyvov ušetrené.

GK zvyšujú **retenciu sodíka, exkréciu káliových a vodíkových iónov** (čo vedie k hypokaliémii a alkalóze), zvyšujú kalciúriu a fosfatúriu, znižujú absorpciu vápnika a jeho plazmatickú koncentráciu. GK udržujú vodnú homeostázu organizmu reguláciou odpovede na atriálny nátriuretický peptid. GK centrálnie stimulujú pocit smädu a periférne môžu viesť k potencovanej diuréze.

Vplyv na cirkuláciu. GK majú pozitívny inotropný efekt na srdce, zvyšujú ejekčnú frakciu ľavej komory. Majú tiež permissívny vplyv na presorické účinky adrenalínu a noradrenalínu na srdce a cievy. Retencia sodíka a zvýšenie intravaskulárneho objemu vedie k artériovej hypertenzii.

Vplyv na rast. Pri produkcii v nadbytku GK v detskom veku inhibujú lineárny rast a dozrievanie kostí prostredníctvom priameho vplyvu na epifýzu. GK sú však nevyhnutné pre normálny rast a diferenciáciu. U plodov a novorodencov GK urýchľujú diferenciáciu a vývoj rôznych tkanív (vrátane hepatálneho a gastrointestinálneho systému) a tiež produkciu surfaktantu vo fetálnych pľúcach.

Vplyv na imunitný systém. GK majú dôležitú úlohu v regulácii imunitného systému. Inhibujú syntézu glykolipidov a prekursorov prostaglandínu a inhibujú účinky bradykinínu. Blokovanie sekrécie a účinku histamínu, produktov anafylaxie (SRS-A, *slow reacting substance of anaphylaxis*) a prozápalových cytokínov (TNF- α , IL-1, IL-6) inhibujú zápalový proces. Vysoké dávky GK vedú k zníženiu počtu monocytov, eozinofilov a lymfocytov, najmä T-buniek. Tieto účinky sú aspoň čiastočne spôsobené blokádou G1 fázy bunkového delenia a aktiváciou apoptózy cez efekty mediované GK receptorom. Účinky na lymfocyty sú primárne zamerané na T1-helperické bunky a tým na celulárnu imunitu, zatiaľ čo T2 -helperické bunky sú ušetrené, čo vedie predominantne k humorálnej imunitnej odpovedi. Farmakologické dávky GK môžu tiež zredukovať veľkosť imunologických tkanív (sleziny, týmu a lymfatických uzlín). GK zvyšujú počet cirkulujúcich polymorfonukleárov najmä zabránením ich úniku z cirkulácie, avšak znížením diapedézy, chemotaxie a fagocytózy polymorfonukleárne bunky nie sú schopné dostatočne dosiahnuť miesto zápalu a spustiť adekvátnu imunitnú odpoveď.

Vplyv na spojivé, svalové, kožné a kostné tkanivá. GK inhibujú fibroblasty, čo vedie k atrofii kože, k nedostatočnému hojeniu rán a k tvorbe strií. GK majú hypokalcemický efekt pravdepodobne pre zníženie intestinálnej absorpcie kalcia a zníženie renálnej reabsorpcie vápnika a fosforu. Vo všeobecnosti však nedochádza k zníženiu sérovej kalcémie pre sekundárny vzostup sekrécie parathormónu. GK inhibujú osteoblastickú aktivitu znížením počtu a aktivity osteoblastov. GK tiež znižujú aktivitu osteoklastov avšak v menšej miere v porovnaní s inhibíciou osteoblastov, čo vedie k nízkej kostnej prestavbe s celkovo negatívnou bilanciou (osteoporóza pri dlho trvajúcom nadbytku GK). Tendencia GK znižovať sérové kalcium a fosfor spôsobuje sekundárnu hyperparatyreózu, čo tiež vedie k nedostatočným kostným prírastkom a k

strate kostnej mineralizácie. Následkom katabolizmu bielkovín vedú GK k zmenšeniu svalovej masy a k oslabeniu svalovej sily (avšak aj nedostatok GK sa prejavuje svalovou slabosťou).

Vplyv na centrálny nervový systém. GK sú schopné prenikať cez hematoencefalickú bariéru a tým majú priamy vplyv na metabolizmus mozgu. GK znižujú niektoré typy mozgového edému, čo sa využíva v liečbe zvýšeného intrakraniálneho tlaku. GK zvyšujú chuť do jedla, spôsobujú insomniu s redukciou REM spánku, zvyšujú iritabilitu a emočnú labilitu s poruchami pamäte a schopnosti koncentrácie. Ľahký a stredný nadbytok GK počas kratšieho obdobia často vedie k pocitom eufórie, avšak nadbytok a tiež deficit GK môže viesť k depresii, dokonca u niektorých pacientov nadbytok GK vedie k psychózam. Vplyv GK v mozgu je sprostredkovaný cez početné interakcie s mineralokortikoidnými aj glukokortikoidnými receptormi (typ I a typ II receptory). Aktivácia receptorov typu II zvyšuje senzitivitu hipokampálnych neurónov na serotonín, čím môže byť vysvetlená eufória u niektorých pacientov. GK suprimujú uvoľnenie CRH v prednom hypotalame, avšak stimulujú uvoľnenie CRH v centrálnom jadre amygdaly a postrannom jadre *stria terminalis*, čím môžu byť spôsobené úzkostné a depresívne stavy. GK majú tiež negenomické vplyvy na receptory kyseliny γ -aminomaslovej (GABA) a N-metyl-d-aspartátu (NMDA) (Mokrý a kol., 2012).

Vplyv na ostatné systémy. V gastrointestinálnom systéme GK stimulujú sekréciu tráviacich štiav a enzýmov vrátane kyseliny chlorovodíkovej. GK vedú k zvýšenému vnútroočnému tlaku (až glaukóm) a tiež k vzniku katarakty. Inhibujú uvoľnenie antidiuretického hormónu, tlmia odpoveď štítnej žľazy na TSH, inhibujú premenu T4 na T3 a znižujú koncentráciu bielkoviny viažúcej tyroxín.

Tab. č. 2 Prehľad účinkov glukokortikoidov

	Účinok
Metabolizmus sacharidov	Stimulácia glukoneogenézy, znížená utilizácia glukózy v tkanivách, hyperglykémia , inzulínová rezistencia, stimulácia glykogenosyntézy v pečeni, permissívna úloha v glykogenolýze stimulovanej katecholamínmi a glukagónom
Metabolizmus proteínov	Katabolizmus bielkovín vo väčšine orgánov, inhibícia vstupu aminokyselín do svalových buniek, pokles syntézy bielkovín, anabolizmus bielkovín v pečeni
Metabolizmus lipidov	Lipolýza , zvýšenie koncentrácie mastných kyselín, centripetálna distribúcia tuku
Metabolizmus elektrolytov	Mierna retencia sodíka, exkrécia draslíka , exkrécia vodíkových iónov (hypokaliémia, alkalóza), kalciúria a fosfatúria, antagonista vitamínu D (znižuje absorpciu vápnika a kalcímiu)
Kardiovaskulárny systém	Artériová hypertenzia , hypervolémia, zvýšenie vývrhového a minútového objemu srdca, pozitívny inotropný účinok, hypertrofia myokardu, sklon k edémom
Obličky	Zvýšenie prietoku krvi obličkami, zvýšenie glomerulovej filtrácie a diurézy, zvýšená exkrécia káliových a vodíkových iónov
Gastrointestinálny systém	Zvýšenie sekrécie HCl, všetkých tráviacich štiav a enzýmov, zmeny ochrannnej hlienovej bariéry žalúdočnej sliznice
Centrálny nervový systém	Eufória, zvýšenie chuti do jedla, emočná labilita, poruchy koncentrácie a pamäti, zníženie libida, insomnia s obmedzením REM spánku, zvýšená dráždivosť, psychózy, antiedematózne účinky
Hematologický systém	Polyglobúlia, trombocytóza, neutrofília (avšak znížená chemotaxia, diapedéza a fagocytóza neutrofilov), relatívna lymfopénia, eozinopénia, monocytopenia
Imunitný systém	Tlmenie najmä T1 lymfocytov (celulárnej imunity), tlmenie aktivácie makrofágov, inhibícia účinku mnohých cytokínov, zníženie syntézy prostaglandínov, leukotriénov, inhibícia účinku histamínu, SRS-A, TNF- α , IL-1, IL-6 a vazoaktívnych látok,
Endokrinný systém	Tlmenie sekrécie CRH a ACTH negatívnou spätnou väzbou, antagonistický účinok k inzulínu, synergický účinok s glukagónom a katecholamínmi, inhibícia sekrécie ADH, tlmenie odpovede štítnej žľazy na TSH, inhibícia premeny T4 na T3, zníženie koncentrácie bielkoviny viažúcej tyroxín, možná sekundárna hyperparatyreóza následkom hypokalcémie
Rast	Zníženie intenzity rastu a dozrievania kostí, útlm enchondrálnej osifikácie
Kosti	Stimulácia činnosti osteoklastov a resorpcie kostí, osteoporóza
Svaly	Oslabenie svalovej sily, zmenšenie svalovej masy
Koža	Zvýšená priepustnosť, inhibícia činnosti fibroblastov – tlé hojenie rán, stenčenie kože, stimulácia ochlpenia a tvorby strií
Oči	Katarakta, zvýšenie vnútroočného tlaku
Plod	Urýchlenie dozrievania tkanív (najmä pľúc), tvorba surfaktantu

1.6.2. Účinky mineralokortikoidov

Najdôležitejším mineralokortikoidom je **aldosterón** a menšieho významu je 11-deoxykortikosterón. Kortikosterón a kortizol za normálnych okolností nemajú významné mineralokortikoidné účinky, tieto sa však prejavia pri ich nadmernej syntéze.

Hlavnou funkciou mineralokortikoidov je udržanie intravaskulárneho objemu zadržaním sodíka a vylučovaním draslíkových a vodíkových iónov v obličkách, čreve, v slinných a potných žľazách. Najdôležitejším miestom účinku sú obličkové distálne tubuly a zberné kanáliky kôry obličiek, kde indukujú reabsorpciu sodíka a exkréciu draslíka. V zberných kanálikoch drene pôsobia permissívne na účinok vazopresínu, kde zvyšujú osmotický tok vody. Mechanizmus účinku aldosterónu nie je kompletne objasnený, avšak pravdepodobne je umožnený expresiou génov sprostredkovanou mineralokortikoidným receptorom. Ako odpoveď na aldosterón dochádza k zvýšeniu podjednotiek Na^+K^+ ATPázy a epiteliálneho sodíkového kanála. Aldosterón tiež zvyšuje expresiu kinázy SGK (*serum and glucocorticoid-regulated kinase*), ktorá nepriamo znižuje obrat podjednotiek epiteliálneho sodíkového kanála a tým zvyšuje počet otvorených sodíkových kanálov.

1.6.3. Účinky adrenálnych androgénov

Väčšina účinkov adrenálnych androgénov je možná cez ich premenu na aktívne androgény alebo estrogény, ako je testosterón, dihydrotestosterón, estrón a estradiol. U mužov predstavujú adrenálne androgény menej ako 2 % celkových androgénov, avšak u žien až okolo 50 % androgénov je nadobličkového pôvodu. Adrenálne androgény prispievajú k fyziologickému vývoju pubického a axilárneho ochlpenia počas puberty, avšak tiež hrajú rolu v patofyziológii kongenitálnej adrenálnej hyperplázie, predčasného adrenarché, adrenálnych tumorov a Cushingovho syndrómu. Vplyv nadobličiek na sérové koncentrácie estrogénov je dôležitá najmä v patologických podmienkach ako sú feminizujúce adrenálne tumory. Sérové koncentrácie hlavných adrenálnych androgénov – DHEA a DHEAS dosahuje najvyššie hodnoty počas včasnej dospelosti a následne klesajú.

1.6.4. Účinky syntetických kortikoidov

Od zavedenia syntetických kortikoidov do klinickej medicíny v začiatkoch päťdesiatych rokoch 20. storočia, boli použité v liečbe širokého spektra ochorení. Ich využitie môžeme rozdeliť do dvoch kategórií – substitučná liečba adrenálnej insuficiencie a farmakoterapeutické použitie (imunosupresia po transplantácii orgánov, chemoterapia, liečba autoimunitných ochorení – kolagénových, vaskulárnych, hematologických, nefrotického syndrómu, chronických zápalových ochorení čriev, liečba astmy, dermatitídy, neuritíd, niektorých infekcií, pseudotumor cerebri a iné) (Dedinská a kol., 2017). V súčasnosti je dostupných niekoľko syntetických analógov kortizolu. **Hydrokortizon** má identickú molekulu s kortizolom, využíva sa najmä ako substitučná liečba deficitu kortizolu a tiež pri niektorých akútnych stavoch (alergia, anafylaxia). Maximálna plazmatická koncentrácia po perorálnom podaní je dosiahnutá približne za hodinu, plazmatický polčas je dosiahnutý asi za 90 minút a jeho biologický (tkanivový) polčas je asi 8 hodín. **Prednizon**, podobne ako kortizon, nie je aktívnym metabolitom, ale je premieňaný enzýmom 11 β -steroiddehydrogenázou v pečeni na aktívny **prednizolon**. Prednizon a prednizolon majú 4- až 5-násobne vyšší protizápalový efekt a vyšší vplyv na metabolizmus sacharidov ako kortizol, ale v porovnaní s ním majú menší vplyv na retenciu vody a sodíka. V praxi sa využívajú najmä pri chronických autoimunitných ochoreniach a v dospelom veku sa môžu použiť aj ako substitučná terapia adrenálnej insuficiencie. Maximálna plazmatická koncentrácia prednizonu je dosiahnutá približne o 1 – 2 hodiny po perorálnom podaní, plazmatický polčas je asi 3 hodiny a jeho biologický (tkanivový) polčas je 12 – 24 hodín. Halogénové deriváty, **betametazon** a **dexametazon**, majú 25- až 40-násobne vyšší glukokortikoidný účinok v porovnaní s kortizolom avšak minimálny až žiadny mineralokortikoidný účinok a výrazný vplyv na retardáciu rastu (tab. č. 3). **Tieto analógy preto nesmú byť používané z indikácie substitučnej liečby adrenálnej insuficiencie ako náhrada hydrokortizonu**, ale zvyčajne sa používajú pre ich protizápalové a imunosupresívne vlastnosti. Po perorálnom podaní dexametazonu sa maximálne plazmatické koncentrácie dosahujú asi po 1 – 2 hodinách, priemerný plazmatický polčas je asi 4 hodiny a biologický polčas 36 – 72 hodín s veľkou interindividuálnou variabilitou. Použitie farmakologických dávok GK viac ako 1 – 2 týždne môže viesť k príznakom iatrogénneho Cushingovho syndrómu (tab. č. 4), ktorý zvyčajne nie je asociovaný s príznakmi nadbytku androgénov a veľmi zriedkavé sú aj príznaky nadbytku mineralokortikoidov.

Fludrokortizon má asi 15-násobne väčší protizápalový účinok ako hydrokortizon a až 125-násobne vyšší mineralokortikoidný efekt, preto je využívaný v liečbe deficitu aldosterónu.

Tab. č. 3 Porovnanie účinkov biologických a syntetických kortikoidov (podľa Sperling a kol., 2014)

Steroid	Protizápalový gluko- kortikoidný účinok	Vplyv na retardáciu rastu	Mineralo- kortikoidný účinok	Biologický polčas (hodiny)	Plazmatický polčas (minúty)	Ekvivalentná dávka (mg)
Kortizol (hydrokortizon)	1,0	1,0	1,0	8-12	80 – 120	20
Kortizon acetát	0,8	0,8	0,8	8-12	80 – 120	25
Prednizon	4	5	0,25	16-36	200	5
Prednizolon	4		0,25	16-36	120 – 300	5
Metylprednizolon	5	7,5	0,4	16-36		4
Betametazon	25		0	36-72	130 – 330	0,75
Dexametazon	30	80	0	36-72	150 – 300	0,75
9α-fluorokortizon	15		200	8-12		-
Aldosterón	0,3		200 - 1000			-

Tab. č. 4 Nežiadúce účinky liečby glukokortikoidmi (podľa Sperling a kol., 2014)

Krátko trvajúca liečba	Dlho trvajúca liečba
Gastritída	Ulcerácie žalúdka
Zastavenie rastu	Nízka postava
Zvýšená chuť do jedla	Nárast hmotnosti
Glykozúria	Osteopénia, fraktúry, ischemické kostné nekrózy
Hyperkalciúria	Nedostatočné hojenie rán
Supresia imunitnej odpovede	Katabolizmus
Infekcie, horúčka	Katarakta
Toxická psychóza	Modriny (fragilita kapilár)
	Supresia hypotalamu a hypofýzy
	Toxická psychóza

Vysadzovaniu glukokortikoidnej liečby sa musí venovať dostatočná pozornosť, pretože môže viesť k symptómom insuficiencie glukokortikoidov. Ak liečba GK trvá do 10 dní, môže byť vysadená náhle aj pri použití vysokých dávok. Hoci aj jedna alebo dve dávky GK dokážu suprimovať os hypotalamus – hypofýza – nadobličky, táto os sa pri krátko trvajúcej supresii rýchlo zotaví. Keď však liečba trvá 2 týždne a dlhšie, zotavenie je pomalšie, a sú indikované postupne sa znižujúce dávky glukokortikoidov. Dĺžka vysadzovania GK závisí od dĺžky liečby. Liečba trvajúca niekoľko mesiacov kompletne suprimuje os hypotalamus – hypofýza – nadobličky, ale nespôsobí atrofiu nadobličiek. Terapia trvajúca niekoľko rokov môže viesť k takmer totálnej atrofii *zona fasciculata* a *reticularis* a preto režim retrakcie GK môže trvať niekoľko mesiacov. Náhle prerušenie liečby môže u týchto pacientov viesť k syndrómu z vysadenia kortikoidov. Je to syndróm s príznakmi insuficiencie GK, pričom funkcia produkcie mineralokortikoidov v *zona glomerulosa*, ktorá je regulovaná systémom renín – angiotenzín – aldosterón, zostáva zachovaná.

Postupy pre znižovanie dávky steroidov sú empirické a závisia od dĺžky, druhu liečby a individuálnej odpovede pacienta. U pacientov, ktorí dostávali liečbu každý druhý deň, je vysadzovanie jednoduchšie ako u jedincov liečených každý deň, najmä glukokortikoidmi s dlho-trvajúcim účinkom. V prípadoch dlho trvajúcej kortikoidnej liečby je všeobecne odporúčaná redukcia o 25% predchádzajúcej dávky týždenne. Pacienti počas tohto obdobia musia byť sledovaní a poučení o možných príznakoch nedostatku GK (únava, letargia, anorexia, nauzea, vracanie, bolesti hlavy). Aj po úspešnom ukončení liečby nie je os hypotalamus – hypofýza – nadobličky úplne normálna a nemusí byť schopná adekvátne reagovať na stresové situácie až po dobu 6 – 12 mesiacov.

1.6.5. Účinky katecholamínov

Hlavnými fyziologicky aktívnymi hormónmi drene nadobličiek sú katecholamíny – dopamín, noradrenalín (norepinefrín) a adrenalin (epinefrín). Cirkulujúce hormóny uvoľnené z drene nadobličiek majú v porovnaní s hormónmi uvoľňovanými na postgangliových vláknach 5- až 10-krát dlhší biologický polčas, ich účinok trvá asi 2 minúty. Adrenalin má až 10-krát silnejší účinok ako noradrenalin a celkový metabolizmus môže až zdvojnásobiť.

Účinky katecholamínov sú sprostredkované cez α - a β -adrenergné G proteínové receptory. Alfa1-receptory sú postsynaptické excitačné receptory nachádzajúce sa v hladkom svalstve ciev,

v gastrointestinálnom, urogenitálnom systéme a v srdcovom svale, ich aktiváciou sa cez inozitolfosfátový systém zvyšuje intracelulárna koncentrácia kalcia. Alfa2-receptory sú presynaptické a zodpovedajú za spätnoväzbovú inhibíciu sekrécie noradrenalínu a tiež za zníženie sekrécie inzulínu, po ich stimulácii dochádza k inhibícii adenylcyklázového systému a k zníženiu cAMP. Receptory $\beta 1$ sa nachádzajú v srdcovom svale a $\beta 2$ -receptory v hladkom svalstve ciev a bronchov, ich stimulácia vedie k zvýšeniu cAMP. Prehľad účinkov katecholamínov podľa väzby na jednotlivé receptory je uvedený v tab. č. 5. Noradrenalín má silnejší aktivačný účinok na α -receptory. Účinkom na α -receptory adrenalín aj noradrenalín **zvyšujú stredný arteriálny tlak** a adrenalín zvyšuje kardiálny výdaj (pozitívny inotropný efekt). Adrenalín tiež pôsobí ako **bronchodilatans**, zvyšuje srdcovú frekvenciu a znížením periférnej vaskulárnej rezistencie znižuje diastolický tlak. Zvyšovaním periférnej vaskulárnej rezistencie noradrenalín zvyšuje systolický a diastolický tlak s iba malou zmenou srdcovej frekvencie. Medzi metabolické účinky katecholamínov patrí glykogenolýza, lipolýza, transport iónov a sekrécia mnohých enzýmov. Hyperglykemické a kalorigénne účinky noradrenalínu sú menej vyjadrené ako účinky adrenalínu.

Tab. č. 5 Prehľad účinku katecholamínov

Adrenergný receptor	Účinok
$\alpha 1$	Arteriokonstrikcia
$\alpha 2$	Presynaptická spätnoväzbová inhibícia uvoľňovania noradrenalínu, zníženie sekrécie inzulínu
$\beta 1$	Zvýšenie srdcového rytmu a kontrakility
$\beta 2$	Arteriolárna a venózna dilatácia, relaxácia tracheobronchiálneho svalstva

1.7. Plazmatická cirkulácia a katabolizmus hormónov nadobličiek

1.7.1. Plazmatická cirkulácia a katabolizmus hormónov kôry nadobličiek

Kvantita sekrécie adrenálnych hormónov u dospelého človeka je asi 20 mg/deň kortizolu (8 – 25 mg/deň, 4,6 – 14,4 mg/m²/deň), rovnaké množstvo DHEA, asi 2 mg/deň kortikosterónu a 0,1 mg/deň aldosterónu (Sperling a kol., 2014). Kortizol je vylučovaný v cirkadiánnom rytme s plazmatickým maximom medzi 4. a 8. hodinou ráno a s nočným poklesom na menej ako 50 % rannej plazmatickej koncentrácie. Priemerné koncentrácie kortizolu počas života sú skôr konštantné bez podstatných rozdielov medzi pohlaviami. Typický cirkadiánnny rytmus však nie je vyvinutý pred 6. mesiacom postnatálneho života, podľa niektorých autorov nemusí byť prítomný až do 3 rokov veku dieťaťa.

Väčšina cirkulujúcich steroidov sa viaže na plazmatické proteíny, najmä na **kortikoidy viažuci globulín** (CBG, *corticosteroid-binding globulin*, transkortín), tiež na **albumín** a α 1-kyslý glykoproteín. CBG má vysokú afinitu pre kortizol ale relatívne nízku väzbovú kapacitu, albumín má naopak nízku afinitu ale vysokú kapacitu a vlastnosti α 1-kyslého glykoproteínu sú uprostred medzi CBG a albumínom. Za fyziologických okolností je asi 90 % kortizolu viazaného na CBG a zvyšok na iné plazmatické proteíny. Biologicky dôležité steroidy sú však rozpustné vo vode vo fyziologicky účinných koncentráciách a chýbanie CBG nevedie k zistiteľným poruchám. Týmto je zaistené, že všetky periférne tkanivá sú „obmývané“ približne rovnakými koncentraciami kortizolu, čím sa minimalizuje efekt diurnálnej variácie sekrécie kortizolu na jednotlivé tkanivá. Väčšina syntetických GK používaných v liečbe sa významne neviaže na CBG a len slabo na albumín, čo sčasti prispieva k ich väčšiemu účinku. Aldosterón sa dobre neviaže na žiadny plazmatický proteín. Zmeny v koncentrácii plazmatických bielkovín preto neovplyvňujú koncentráciu aldosterónu, ale ovplyvňujú koncentráciu plazmatického kortizolu. Estradiol a testosterón sa silne viažu na **pohlavné steroidy viažuci globulín** (*sex-steroid-binding globulin*) a slabo na albumín.

Množstvo voľných neviazaných steroidov však nie je jediným faktorom, ktorý ovplyvňuje ich biologickú aktivitu. Cieľové tkanivá obsahujú enzýmy, ktoré modifikujú cirkulujúce steroidy. Napríklad aktivita testosterónu je sprostredkovaná účinkom dihydrotestosterónu, ktorý vzniká aktivitou 5 α -reduktázy (v semenníkoch, prostate, vonkajších genitáliách, vo vlasových folikuloch). Kortizol má v rôznych tkanivách rozličné účinky následkom prítomnosti alebo

chýbania dvoch izoenzýmov 11 β -hydroxysteroiddehydrogenázy, ktorá môže inaktivovať kortizol na kortizon alebo reaktivovať kortizon späť na kortizol.

Polčas kortizolu v cirkulácii je normálne okolo 60 – 90 minút a môže sa predĺžiť pri strese, hypotyreóze alebo pri ochorení pečene. Dávka intramuskulárne alebo intravenózne podaného hydrokortizonu sa počas 12 hodín takmer úplne vylúči, preto na zachovanie trvale vysokej koncentrácie v krvi je nutné dávku opakovať po 4 – 6 hodinách.

Len asi 1% cirkulujúceho plazmatického kortizolu a aldosterónu sú vylučované v nezmenenom stave obličkami. Väčšina je metabolizovaná v **pečeni**, kde dochádza k ich redukcii (tetrahydrokortizol), oxidácii a hydroxylácii (17-hydroxysteroidy, 17-ketosteroidy), k pripojeniu na sulfátové alebo glukuronidové skupiny, čím je umožnená ich lepšia rozpustnosť a ľahšia **eliminácia obličkami**. Vyšetrenie močových metabolitov cirkulujúcich steroidov v 24-hodinovom moči je využívané v diagnostike porúch nadobličkových funkcií. V menšej miere sú metabolity kortikoidov vylučované žľou.

1.7.2. Plazmatická cirkulácia a katabolizmus hormónov drene nadobličiek

Katecholamíny drene nadobličiek sú uvoľňované exocytózou do cirkulácie, kde sa voľne viažu albumín alebo iné plazmatické bielkoviny. V plazme je asi 70 % noradrenalínu a adrenalínu konjugovaného so sulfátmi, čo predstavuje neúčinnú formu. U ľudí v ľahu je fyziologická hladina plazmatického voľného noradrenalínu asi 300 pg/ml, pričom po vzpriamení dochádza k jeho zvýšeniu asi o 50 – 100%. Fyziologická hladina voľného adrenalínu je asi 30 pg/ml. Tkanivový noradrenalín pochádza prevažne zo sympatikových nervových zakončení, tkanivový adrenalín (okrem tkaniva drene nadobličiek a mozgu) pochádza najmä z cirkulácie a nevzniká lokálnou syntézou. Polčas katecholamínov v plazme je asi 2 minúty. Biologický účinok je ukončený spätným vychytávaním sympatikovými nervovými zakončeniami (najmä noradrenalín), premenou na inaktívne metabolity a renálnou exkréciou. Katecholamíny sú enzymaticky katabolizované (obr. č. 2) – metoxylované na metanefrín a normetanefrín a oxidované na kyselinu vanilmandľovú. Katecholamíny sa vylučujú močom, pričom vo voľnej forme len v malom množstve, asi v 50 % ako voľný alebo konjugovaný metanefrín a normetanefrín a v 35 % ako kyselina vanilmandľová.

1.8. Fyziologické laboratórne hodnoty, podmienky merania a interpretácia

Koncentrácia hormónov nadobličiek môže byť meraná v krvi, moči a slinách. Testami je možné detekovať buď voľnú frakciu hormónov, viazanú na proteíny alebo obe formy. Keďže práve voľná frakcia hormónov sa viaže na steroidný receptor a zaisťuje následné biochemické odpovede, v početných klinických situáciách a tiež v prípade podozrenia na poruchy väzobných proteínov v cirkulácii sa preferuje meranie **voľnej frakcie**.

Vyšetrením **močovej koncentrácie** hormónov je možné zmerať väčšinu dennej sekrečnej aktivity steroidogenézy, ale je závislé na kompletnosti zberu moča a na fyziologickej funkcii obličiek. Ďalšou nevýhodou je časová náročnosť (24 hodinový zber moču). Močové testy však stále majú miesto v diagnostike, najmä v stanovení **voľného močového kortizolu**. **Krvné testy** sú v rutinej praxi omnoho častejšie používané a sú pohodlnejšie pre pacienta aj pre laboratórium. Navyše z pohľadu provokačných (stimulačných a supresných) testov je vyšetrenie hormónov v krvi presnejšie v porovnaní s močovým vyšetrením. Limitáciou krvných testov je rýchla fluktuácia a pulzatilita koncentrácií hormónov, preto je potrebné tieto testy realizovať v presne stanovených denných hodinách. Aj keď nie je jednoznačný dôkaz, že koncentrácie steroidov sú rozdielne v sére a plazme, odporúča sa rýchla separácia červených krviniek v odobratej vzorke, pretože erytrocyty môžu ovplyvňovať koncentrácie aktívnych steroidných hormónov napr. inaktiváciou kortizolu na kortizon. Keďže existuje viacero metód stanovenia steroidných hormónov, pri hodnotení výsledkov je nutné poznať referenčné hodnoty danej metodiky konkrétneho laboratória, jej špecifickosť a senzitivitu. Väčšinu steroidov je možné merať aj v **slinách**, ale doteraz neboli kompletne stanovené presné fyziologické hodnoty. Zdá sa, že koncentrácie hormónov v slinách (napr. v prípade kortizolu a progesterónu) reflektujú voľnú neviazanú frakciu hormónov v krvi, čím poskytujú podobnú informáciu ako vyšetrenie voľného močového kortizolu. Výhodou slinných vzoriek je ich neinvazivita a jednoduchý odber bez provokácie stresu.

Kortizol ako hlavný glukokortikoid je vylučovaný kôrou nadobličiek v cirkadiánnom rytme s maximom okolo 8 hodiny ráno a s minimom okolo polnoci (cirkadiánnny rytmus nie je prítomný u detí do 6 mesiacov a nemusí byť vyvinutý až do 3 rokov). V bežnej praxi sú koncentrácie **celkového kortizolu** (voľného a viazaného) vyšetrované priamo v plazme rôznymi imunologickými testami (*immunoassay*, napr. *radioimmunoassay*, RIA), ktoré sú rýchle, jednoduché, pomerne špecifické a senzitívne. V tab. č. 6 sú uvedené referenčné hodnoty

celkového plazmatického kortizolu (voľného a viazaného) vyšetrovaného imunologickými testami. Väčšina takýchto testov však detekuje kortizol spolu s kortizonom, ktoré sú lepšie odlišiteľné pomocou vysoko-účinnnej kvapalinovej chromatografie (*high-performance liquid chromatography*, HPLC). Tento fakt je potrebné brať do úvahy najmä pri hodnotení výsledkov u novorodencov v prvých dňoch života, u ktorých je plazme prítomné väčšie množstvo kortizonu v porovnaní s kortizolom. Preto výsledky plazmatického „kortizolu“ u novorodencov budú vyššie pri použití *immunoassays* v porovnaní s HPLC a nesmú byť nesprávne interpretované ako adrenálna insuficiencia alebo hyperfunkcia.

Tab. č. 6 Priemerné hodnoty celkového kortizolu meraných imunologickými testami (podľa Ranke a Mullis, 2011)

	Kortizol (nmol/l)
Pupočníková krv	360
Prematúrni novorodenci	180
Novorodenci	140
Deti 1 – 2 roky (o 8hod ráno)	110 – 550
2 – 18 rokov, dospelí (o 8hod ráno)	280 – 550
Dospelí (o 16hod poobede)	140 – 280
Dospelí okolo polnoci	30 - 110

Stanovenie voľnej, bioaktívnej zložky kortizolu je užitočné pre skríning ochorení s nadprodukciou kortizolu. Metódy pre stanovenie voľného kortizolu v sére nie sú pre bežnú prax dostupné. Väčšinou imunologických testov je možné meranie **voľného kortizolu v moči**, ktoré odráža približne 2% aktívneho kortizolu.

Pred odberom krvi na hormóny kôry nadobličiek je nutná podrobná **anamnéza** zameraná najmä na lieky potenciálne ovplyvňujúce získané výsledky. Exogénne kortikoidy sú v súčasnosti indikované pomerne často (respiračné, dermatologické, reumatologické, gastroenterologické ochorenia), pričom je potrebné myslieť aj na lokálne formy aplikácie (inhalácie, masti). Os hypotalamus – hypofýza – nadobličky môže byť po ukončení liečby znížená 6 – 36 mesiacov.

ACTH, hlavný regulátor adrenálnej produkcie kortizolu, je vylučovaný do cirkulácie z hypofýzy v cirkadiánnom rytme s maximom ráno po prebudení a s minimom okolo polnoci. ACTH je v krvi veľmi nestabilný, má krátky biologický polčas (<10 minút), čo sťažuje jeho biochemické stanovenie. Vzorky na vyšetrenie plazmatického ACTH musia byť odobrané do plastických skúmaviek s obsahom heparínu alebo EDTA a okamžite uskladnené v ľade, pretože ACTH má tendenciu adherovať ku sklu a je rýchlo inaktivovaný. U starších detí s vyvinutým cirkadiánnym rytmom a u dospelých plazmatické koncentrácie ACTH o 8 hod ráno zvyčajne nepresiahnu 50 – 60 ng/l a koncentrácie o 20 hod zvyčajne nie sú detekovateľné.

Plazmatické koncentrácie **progestínov** (pregnenolon, progesterón, 17-hydroxyprogesterón) a **androgénov** (DHEA, DHEAS, androstendión) sa líšia v závislosti od veku, pohlavia a štádia puberty. Napríklad po pôrode je zvýšená koncentrácia adrenálnych steroidov (progesterónu, 17-OHP, 11-DOC), ktoré dramaticky klesajú v priebehu prvých štyroch dní po pôrode. Aj z tohto dôvodu sa **neonatálny skrining** kongenitálnej adrenálnej hyperplázie (deficit 21-hydroxylázy) realizuje na 4. deň postnatálneho života RIA metodikou vyšetrením 17-hydroxyprogesterónu z tzv. suchej kvapky krvi. Pri hodnotení je však potrebné brať do úvahy aj gestačný vek novorodenca, pretože predčasne narodené deti majú vo všeobecnosti na 4. deň života vyššie koncentrácie 17-OHP so širšou variabilitou v porovnaní s termínovými novorodencami. Tieto koncentrácie sa vracajú k normálnym hodnotám v priebehu prvých troch mesiacoch života. Priemerné hodnoty 17-hydroxyprogesterónu v jednotlivých vekových kategóriách sú uvedené v tab. č. 7.

Tab. č. 7 Priemerné hodnoty sérového 17-hydroxyprogesterónu (podľa Lebl a kol., 2016)

Vek	17-OHP (nmol/l)
1. deň	1,0 – 22,0
2.-6. deň	0,1 – 14,0
7. – 28. deň	0,5 – 10,0
1 – 3 mesiace	0,5 – 12,2
3 – 4 mesiace	0,5 – 10,0
4 – 6 mesiacov	0,5 – 6,0
6 – 10 mesiacov	0,5 – 4,7
10 mesiacov – 9 rokov	0,3 – 2,9
9 – 15 rokov	0,8 – 6,4
15 – 30 rokov	1,3 – 3,4

DHEA je predovšetkým produktom kôry nadobličiek. Viac ako 99 % DHEA je pred jeho sekréciou do cirkulácie sulfonylovaný na DHEAS. Vzostup plazmatických koncentrácií DHEA/DHEAS okolo 6. – 8. roku života je charakteristický pre funkčnú aktiváciu *zona reticularis* kôry nadobličiek, tzv. „adrenarché“. 5 – 10 % adrenálneho DHEA je konvertovaných na androstendión, ktorý je na periférii premieňaný na testosterón. U detí je pôvod androstendiónu prevažne v nadobličkách na rozdiel od dospelých, kde približne polovica cirkulujúceho androstendiónu pochádza z pohlavných žliaz.

Stanovenie **plazmatického aldosterónu** sa zvyčajne realizuje RIA technológiou použitím špecifických protilátok. Hodnoty aldosterónu varírujú v priebehu dňa, sú najvyššie ráno a najnižšie večer, podobne ako kortizol, ale nie sú pod priamym vplyvom ACTH. Hodnoty aldosterónu sa **zvyšujú vo vzpriamenej polohe** (tab. č. 8). Vzhľadom na ovplyvnenie hodnôt ACTH mnohými faktormi (príjem tekutín, solí, poloha vyšetřovaného, čas odberu) je najvhodnejšie vyšetřovať plazmatický ACTH počas hospitalizácie, keď sú zabezpečené štandardné podmienky odberu.

Tab. č. 8 Fyziologické hodnoty plazmatického aldosterónu (podľa Ranke a Mullis, 2011)

Aldosterón	Supinačná poloha nmol/l	Vzpriamená poloha nmol/l
Novorodenci	0,035 – 6,5	
Dojčatá (1 – 12 mesiacov)	0,18 – 3,25	
Batoľatá (1 – 2 roky)	0,18 – 1,8	
Prepubertálne deti (2 – 10 rokov)	0,1 – 1,26	0,18 – 2,89
Pubertálne deti (11 – 15 rokov)	0,07 – 0,72	0,14 – 1,62
Dospelí	0,054 – 0,54	0,11 – 0,9

Normálne hodnoty **voľného močového aldosterónu** použitím štandardných RIA metodík sú zvyčajne medzi 5 až 70 µg za 24 hodín. Výsledky tiež závisia od správneho odberu 24-hodinového moču, od fyziologickej funkcie obličiek a sú ovplyvnené denným príjmom sodíka v strave (čím vyšší príjem sodíka, tým nižšia koncentrácia aldosterónu).

Koncentrácie cirkulujúceho renínu sa zvyčajne merajú pomerne náročným vyšetrením **plazmatickej renínovej aktivity (PRA)** (tab. č. 9). Fyziologické koncentrácie PRA sú 0,5 – 4 ng/ml/hod (t.j. 8 – 66 mg/l/s), pričom vyššie uvedené hodnody sú typicky po záťaži. U novorodencov môžu byť hodnoty PRA až 10 ng/ml/hod, s vekom postupne klesajú, ale zvýšené hodnoty môžu byť pozorované až do veku 5 rokov. Vyšetrenie plazmatickej koncentrácie imunoreaktívneho renínu (irR) pomocou komerčných kitov imunorádiometrických testov je technicky omnoho jednoduchšie, avšak v bežných podmienkach nie je dostupné.

Tab. č. 9 Priemerné hodnoty aldosterónu a PRA meraných rádioimunologickými testami (podľa Ranke a Mullis, 2011), * hodnoty v ležiacej polohe / vo vzpriamenej polohe

	Aldosterón (nmol/l)	Plazmatická renínová aktivita (mg/l/s)
Pupočníková krv	2,4	50
Prematúrne novorodenci	2,8	222
Novorodenci	2,6	58
Deti 1 – 2 roky	0,8	15
2 – 10 rokov	0,3 / 0,8 *	8,3
10 – 15 rokov	0,1 / 0,6 *	3,3
Dospelí	0,2 / 0,4 *	2,8 / 4,0 *

2. Insuficiencia kôry nadobličiek

Insuficiencia kôry nadobličiek je charakterizovaná **absolútnou** alebo **relatívnou nedostatočnou** produkciou adrenálnych hormónov. K jej trvalým prejavom dôjde pri vyradení viac ako 90 % kôry nadobličiek. Ešte 10 % zachovalej žľazy dokáže udržať jej funkčnosť zvyčajne za cenu zvýšenej sekrécie ACTH, avšak už predtým sa však môže prejaviť latentná insuficiencia pri záťažových situáciách.

2.1.Delenie

Podľa klinického priebehu môže byť adrenálna insuficiencia **akútna** alebo **chronická**. Akútna adrenálna insuficiencia (addisonská kríza) je život ohrozujúci stav následkom akútneho zlyhania funkcie nadobličiek. Môže k nemu dôjsť pri prechode nepoznanej a neliečenej adrenálnej insuficiencie do akútnej krízy, pri nedostatočnej liečbe známej adrenálnej insuficiencie najmä v záťažových situáciách (trauma, stres, infekcia, operácia), pri náhlom vysadení terapie glukokortikoidmi alebo pri náhlej deštrukcii tkaniva nadobličiek (infarzáciou alebo krvácaním do nadobličiek). Nevyhnutnosťou pre prežitie pacienta je jej včasné rozpoznanie a emergentná liečba.

Insuficiencia kôry nadobličiek môže byť generalizovaná t. j. úplná, alebo zriedkavejšie môže postihovať len niektoré funkcie (izolovaný hypokorticismus alebo izolovaný hypoaldosteronizmus), prípadne sekrécia hormónov môže byť len čiastočne znížená (parciálna insuficiencia). Podľa lokalizácie poruchy môžu byť ochorenia s nedostatočnou funkciou nadobličiek **primárne** (porucha je priamo v periférnej žľaze produkujúcej hormóny, t.j. v nadobličke), **sekundárne** (porucha je v regulačnom orgáne – v hypofýze) alebo **terciárne** (porucha je v nadradenom regulačnom orgáne – hypotalame). Poruchy môžu byť ďalej **vrodené** (dedičné ochorenia) alebo **získané**, prípadne idiopatické. Podobný klinický obraz môže byť spôsobený aj syndrómom necitlivosti na hormóny, pri ktorom nie je poškodená funkcia endokrinnnej žľazy, ale následkom receptorovej poruchy periférne tkanivá nemajú schopnosť reagovať na hormóny. Zhrnutie príčin adrenálnej insuficiencie uvádza tabuľka č. 10.

Tab. č. 10 Možné príčiny adrenálnej insuficiencie

Primárna insuficiencia nadobličiek (so zvýšenou sekréciou ACTH)	
<i>Chronická</i>	
-	Generalizovaná chronická nedostatočnosť
	Autoimunitná adrenalitída (izolovaná alebo súčasť APS) Infekčné ochorenia (AIDS, bakteriálna sepsa, parazitárne ochorenia, mykózy, tuberkulóza nadobličiek, syfilis) Vrodená hypoplázia alebo aplázia nadobličiek Adrenoleukodystrofia Allgrovov syndróm (trippel A) Smith-Lemli-Opitzov syndróm Kearns-Sayrov syndróm Wolmanova choroba Necitlivosť na ACTH (familiárny deficit glukokortikoidov) Stav po adenektómii Deštrukcia tkaniva (primárne nádory, metastázy, tuková degenerácia, amyloid) Hemochromatóza
-	Chronická insuficiencia s disociáciou adrenálnych funkcií
	Kongenitálna adrenálna hyperplázia
<i>Akútna</i>	
-	Addisonská kríza
	Prekročenie tolerancie organizmu pri chronickej adrenálnej insuficiencii
-	Adrenálna apoplexia a ischémia
	Akútna adrenálna insuficiencia u novorodencov – hemoragická infarzácia nadobličiek, pôrodný traumatizmus, hemoragická diatéza, hypoxia Waterhouse-Friderichsenov syndróm pri perakútnej sepse, pri meningitíde Hemorágia pri terapii antikoagulanciami (heparín, dikumarol) Trombóza adrenálnych žíl (obojstranná)
-	Iatrogénna
	Zlyhanie po podaní adrenostatík (metyrapon, ketokonazol, rifampicín, fenobarbital, fenytoín, aminoglutetimid, mitotan) Náhle prerušenie podávania kortikoidov Chirurgické odstránenie nádoru nadobličiek, adenektómia
-	Útlm nadobličiek plodu
	Hyperkorticismus matky Antenatálna liečba matky kortikoidmi Protinádorová terapia Refraktérna artériová hypertenzia
Sekundárna adrenálna insuficiencia (so zníženou produkciou ACTH)	
-	Lézie hypofýzy
	Nádory (mikroadenóm, kraniofaryngeóm) Hypoplázia / aplázia hypofýzy Autoimunitná hypofyzitída Stav po kranioálnej rádioterapii, kranioálnej traume, meningoencefalitíde Hemorágia po pôrode s nekrozou hypofýzy (Sheehanov syndróm) Mutácia génu TPIT alebo POMC Panhypopituitarizmus alebo izolovaná nedostatočnosť sekrécie ACTH
-	Iatrogénne po terapii kortikoidmi alebo ACTH
	Útlm hypotalamo-hypofyzárnej funkcie
Terciárna adrenálna insuficiencia (so zníženou produkciou ACTH a CRH)	
-	Lézie hypotalamu
	Vrodené poruchy vývoja CNS (anencefália, septooptická dysplázia) Nádory Hemorágie Stav po kranioálnej rádioterapii, kranioálnej traume, meningoencefalitíde Mnohopočetný deficit alebo izolovaný deficit CRH
-	Iatrogénne po terapii kortikoidmi alebo ACTH
	Útlm hypotalamo-hypofyzárnej funkcie

2.2.Etiológia

V časoch anglického lekára Thomasa Addisona, ktorý opísal adrenálnu insuficienciu v roku 1855, bolo najčastejšou príčinou zlyhania nadobličiek ich zničenie tuberkulóznym procesom. Dnes je jednoznačne najčastejšou príčinou **autoimunitné ochorenie nadobličiek**. Už samotné zvýšenie protilátok proti nadobličke zvyšuje riziko klinicky manifestnej adrenálnej insuficiencie, ktorá sa po čase dostaví u 50 % dospelých a u 90 % detí s pozitívnymi protilátkami. Asi u 75% prípadov s autoimunitnou adrenálnou insuficienciou sú okrem postihnutia kôry nadobličiek prítomné aj autoimunitné ochorenia iných orgánov. Podobne, výskyt autoimunitnej adrenálnej insuficiencie je vyšší u pacientov s inými autoimunitnými ochoreniami (napr. pacienti s diabetes mellitus 1. typu, s autoimunitnou tyreoiditídou) v porovnaní s bežnou populáciou (Vojtková a kol., 2013). Autoimunitná adrenalitída môže byť súčasťou autoimunitných polyglandulárnych syndrómov (APS) typu I a II (tab. č. 11).

Tab. č. 11 Autoimunitné polyglandulárne syndrómy I. a II. typu

	APS I	APS II
Genetická asociácia	monogénová autozomálne recesívna, <i>AIRE</i> gén (21q22.3)	polygénová, HLA antigény
Addisonova choroba	60 – 80%	70 – 100%
Autoimunitné tyreopatie	5 - 30%	70 – 75%
Diabetes mellitus 1. typu	< 20%	> 50%
Hypoparatyreóza	80 – 95%	< 5%
Hypogonadizmus	7 – 50%	5 – 10%
Mukokutánna kandidóza	75 – 100%	nepozorovaná
Vitiligo	5 – 15%	5%
Alopecia	20 – 30%	2%
Perniciózna anémia	10 – 15%	2 – 25%
Autoimunitná hepatitída	10 – 15%	pozorované
Celiakia	10 – 18%	pozorované
Iné neendokrinné autoimunitné ochorenia (autoimunitná gastritída, autoimunitné ochorenie pľúc, Sjorgenov syndróm, myastenia gravis)	pozorované	pozorované

V poslednej dobe je insuficiencia nadobličiek často zisťovaná u pacientov s **AIDS**, u ktorých pozitívne koreluje s rozvojom HIV infekcie. V patogenéze rozvoja adrenálnej insuficiencie u pacientov s AIDS hrajú úlohy patogény, ktoré v teréne imunodeficiencie atakujú nadobličky (cytomegalovírus, *Mycobacterium*, *Toxoplasma*), podávané lieky (ketokonazol – fungicídum a zároveň blokátor steroidogenézy, rifampicim, fenytoín, opiáty – zvyšujú metabolickú degradáciu kortikoidov, ďalšie lieky meniace pomer renálne vylučovaného nátría a kália) a cytokíny produkované makrofágmi, ktoré môžu prispievať k útlmu osi hypotalamus – hypofýza – nadobličky. U väčšiny pacientov rozsah nekrotizujúcej adrenalitídy nepresahuje 50 %, takže klinicky manifestná adrenálna insuficiencia sa hneď neprejavuje. Viac býva postihnutá sekrécia mineralokortikoidov a androgénov než glukokortikoidov (v.s. následkom stresu pri ochorení), ale hyponatrémia môže byť aj dôsledkom poruchy sekrécie vazopresínu. V každom prípade poruchy rovnováhy minerálov a hypotenzia u pacientov s HIV infekciou by mali viesť v rámci diferenciálnej diagnostiky aj k podozreniu na adrenálnu insuficienciu.

Príčinou adrenálnej insuficiencie môže byť **hemorágia** do nadobličiek, napr. u novorodencov v rámci popôrodného traumatizmu, v priebehu ťažkej hemoragickej choroby novorodencov alebo pri závažnej asfyxii. Zakrvácanie do nadobličiek pri perakútnej sepe alebo perakútnej meningitíde (najčastejšie pri meningokokovej) sa označuje ako Waterhousov-Fridrichsenov syndróm. Adrenálna hemorágia môže byť prítomná u pacientov s tromboembolizmom, s koagulopatiami, po chirurgickom zákroku a u kriticky chorých pacientov v šokovom stave, s popáleninami alebo so sepsou. Zlyhanie nadobličiek následkom bilaterálnej kortikálnej hemorágie alebo trombózy nadobličkových ciev bolo opísané u jedincov s antifosfolipidovým syndrómom.

Stále častejšie sa stretávame s **iatrogénnymi** príčinami hypokorticismu. Vzniká najmä po náhlom prerušení dlhodobého podávania kortikoidov z rôznych indikácií (alergické, autoimunitné, reumatologické, kožné ochorenia), pričom pozornosť je potrebné venovať aj lokálnym aplikáciám liekov (inhalačná alebo topická kožná forma). Po ukončení liečby je funkčná rezerva osi hypotalamus – hypofýza – nadobličky znížená ešte asi 6 mesiacov. Najväčšie riziko je počas prvého týždňa po ukončení kortikoterapie, ale útlm osi hypotalamus – hypofýza – nadobličky môže pretrvávať až 36 mesiacov, takže počas záťažových situácií v tomto období sa môže manifestovať akútne zlyhanie kôry nadobličiek. Iatrogénny hypokorticismus

býva spôsobený aj liekmi, ktoré okrem iných žiadúcich účinkov pôsobia ako blokátory steroidogenézy alebo interakciou s metabolizujúcimi enzýmami v pečeni znižujú účinok kortikoidov – ketokonazol, rifampicín, mitotán, fenobarbital, fenytoín, aminoglutetimid. Novorodenec je ohrozený adrenálnou insuficienciou aj pri podávaní uvedených liekov matke počas tehotenstva alebo pri dlhodobej antenatálnej terapii kortikoidmi.

Rozširujúcou sa skupinou porúch vedúcich k hypokorticismu sú **vrodené dedičné ochorenia**. Dá sa predpokladať, že mnohé formy adrenálnej insuficiencie doteraz označované ako idiopatické budú s rozvojom diagnostických možností (najmä genetických a molekulovo-biologických) patriť do tejto skupiny.

Adrenoleukodystrofia je peroxizómová choroba viazaná na X chromozóm s mutáciou génu *ABCD1* (Xq28). Aj napriek X-recesívnemu charakteru dedičnosti sa miernejšie formy ochorenia vyskytujú aj u žien. Hlavnou charakteristikou je porucha transportu a β -oxidácie mastných kyselín s veľmi dlhým reťazcom a následná akumulácia týchto kyselín a ich cholesterolových esterov v peroxizómoch tkanív centrálného nervového systému, periférnych nervov, nadobličiek a v telových tekutinách. Ochorenie sa vyskytuje v niekoľkých fenotypoch. *Detská cerebrálna forma* sa manifestuje medzi 3. až 10. rokom, pričom dochádza k progresívnemu deficitu behaviorálnych, kognitívnych a neurologických funkcií. Medzi prvé príznaky môže patriť emocionálna labilita, ťažkosti s porozumením reči, výpadok zorného poľa, zníženie zrakovej ostrosti, apraxia, zlá orientácia v čase, v školskom veku dochádza k zhoršovaniu prospechu, pamäti, zmenám správania a grafického prejavu. Znamky demencie a kŕče bývajú prítomné v pokročilom štádiu. Až u 90% pacientov sú príznaky adrenálnej insuficiencie. *Adolescentná cerebrálna forma* sa manifestuje vo veku 11 – 21 rokov s podobnými symptómami avšak s miernejšou progresiou ochorenia. *Forma dospelých (adrenomyeloneuropatia)* zvyčajne nastupuje medzi 30. až 40. rokom, pričom dominujú príznaky periférnej motorickej a senzorickej neuropatie, poruchy miechy a nadobličiek. Prvými príznakmi bývajú sfinkterové poruchy, stuhnutie a slabosť nôh, postupne sa vyvíja spastická paraparéza, neuropatia a insuficiencia kôry nadobličiek. Až u 40% pacientov môžu príznaky hypokorticismu predchádzať neurologickým príznakom. Ochorenie býva asociované s gonadálnou insuficienciou, impotenciou a s problémami s močením. *Nadobličková forma* (Addisonova forma) adrenoleukodystrofie sa prejavuje adrenálnou insuficienciou s minimálnymi neurologickými príznakmi, preto by sa

u všetkých mladých pacientov s nedostatočnou funkciou nadobličiek malo myslieť aj na možnosť adrenoleukodystrofie.

Neonatálna adrenoleukodystrofia je zriedkavou formou Zellwegerovho syndrómu (cerebro-hepato-renálneho syndrómu). Je to autozomálne recesívne ochorenie, pri ktorom následkom mutácie v *PEX* génoch dochádza k poruche funkcie peroxizómov a k hromadeniu mastných kyselín s veľmi dlhým reťazcom v rôznych orgánoch. Vyvíja sa ťažká psychomotorická retardácia, poruchy zraku a sluchu, deti zvyčajne umierajú vo včasnom detstve.

Familiárna insuficiencia glukokortikoidov v dôsledku necitlivosti nadobličiek na ACTH je zriedkavé autozomálne recesívne ochorenie s mutáciou génu pre ACTH receptor v membráne buniek *zona fasciculata* a *zona reticularis* alebo s defektom ďalšieho prenosu signálu vnútri bunky (porucha aktivácie adenylcyklázy). V niektorých rodinách je dedičnosť viazaná na X chromozóm. Pacienti už v ranom veku (5 – 12 mesiacov) majú prejavy deficitu glukokortikoidov - hyperpigmentácie, hypoglykémie, problémy s kŕmením, nemajú však prejavy nedostatku mineralokortikoidov (dysbalancia minerálov, soľná kríza, dehydratácia). V puberte býva zníženie pubického ochlpenia u dievčat, pacienti bývajú vysokej postavy a kostný vek predbieha chronologický. Ochorenie sa vyskytuje v troch formách: familiárny deficit glukokortikoidov-1 (mutácia génu pre receptor melanokortínu MC2R, identický s receptorom ACTH, 18p11.2), familiárny deficit glukokortikoidov-2 (mutácia génu pre akcesórny proteín receptora pre melanokortín MRAP, 21q22.1) a familiárny deficit glukokortikoidov-3 (mutácia génu pre steroidogénny akútny regulačný proteín StAR, 8p11.2).

Allgrovov syndróm alebo **triple A syndróm** (adrenálna insuficiencia, achalázia, alakrímia) je vzácne familiárne ochorenie, u ktorého sú príznaky izolovanej adrenálnej glukokortikoidnej nedostatočnosti (ACTH rezistentnej) spojené s ďalšími príznakmi ako je achalázia kardia, alakrímia, s neurologickými a dermatologickými príznakmi. Hypoglykémie v prvej dekáde života bývajú závažné a môžu viesť k náhlemu úmrtiu dieťaťa. U 15 % prípadov bola pozorovaná aj nedostatočná sekrécia mineralokortikoidov.

Vzácnou vývojovou poruchou nadobličiek, ktorá je bez liečby letálna, je **kongenitálna adrenálna hypoplázia** vyskytujúca sa v niekoľkých formách. *X viazaná recesívna forma* je spôsobená mutáciou alebo deléciou génu *DAX1 (NR0B1)* na chromozóme Xp21, ktorý kóduje nukleárny transkripčný faktor nevyhnutný pre vývoj nadobličiek a semenníkov a ktorý je tiež exprimovaný v gonadotropných bunkách hypofýzy. Pri tejto forme sa nevyvinula definitívna

zóna nadobličiek, ale perzistujúca fetálna zóna je vakuolovaná a cytomegalická. Asi u polovice chlapcov sa ochorenie manifestuje vo včasnom postnatálnom období ako adrenálna insuficiencia so soľnou krízou, u zvyšných pacientov sa choroba prezentuje počas detstva ako chronická adrenálna insuficiencia. Ochorenie je asociované s hypogonadotropným hypogonadizmom, s oneskorenou pubertou a s poruchou spermatogenézy, u dievčat v heterozygotnom stave môže viesť k oneskorenej puberte. *Autozomálne recesívna forma* je spôsobená mutáciou génu pre steroidogénny faktor 1 (SF-1, NR5A1, 9q33). Manifestuje sa adrenálnou insuficienciou a tiež je spojená s hypogonadotropným hypogonadizmom. Primárna adrenálna hypoplázia je súčasťou *IMAGE syndrómu* (intrauterinná rastová reštrikcia, metafyzeálna dysplázia, adrenálna hypoplázia, genitourinárne anomálie) a bola opísaná aj v súvislosti s ďalšími syndrómami (Pena-Shoekirov syndróm typ 1, pseudotrizómia 13, Meckelov-Gruberov syndróm, Pallister-Hallovo syndróm alebo defekty v géne *WNT3*).

Smith-Lemli-Opitzov syndróm je autozómovo recesívne ochorenie spôsobené deficitom enzýmu 7-dehydrocholesterolreduktázy v syntéze cholesterolu (mutácia génu *DHCR7* na chromozóme 11q12-13), následkom čoho je znížená plazmatická koncentrácia celkového cholesterolu a hromadia sa prekursor cholesterolu (7-dehydro- a 8-dehydrocholesterol). V závažných formách sú prítomné dysmorfne faciálne črty, mikrocefália, rásť podnebia, syndaktília (najmä druhého a tretieho prstu), polydaktília, abnormality genitálií (mikropenis, hypospádia, nejednoznačné genitálie), rastová a psychomotorická retardácia. Jedinci so stredne závažným postihnutím trpia jemnými dysmorfiami a poruchami učenia a správania. Keďže cholesterol je prekursorom tvorby kortikoidov, môžu sa vyskytnúť aj prípady nedostatočnej syntézy kortikoidov až adrenálneho zlyhania, najmä počas záťažových situácií.

Kearns-Sayreov syndróm (tezaurizmoz esterov cholesterolu) je porucha mitochondriovej DNA, ktorá sa prejavuje progresívnou externou oftalmoplégiou, pigmentovou retinopatiou a poruchami srdcového vedenia. Medzi ďalšie časté príznaky patrí cerebelárna ataxia, myopatia, hluchota, hypoparatyreóza, insuficiencia nadobličiek, diabetes mellitus alebo deficit rastového hormónu.

Wolmanova choroba (primárna xantomatóza) je autozómovo recesívne ochorenie spôsobené mutáciou génu *LIPA* (lyzozomálna kyslá lipáza, cholesterol esteráza) na chromozóme 10q23.2 – 23.3 s hromadením lipidov v pečeni, slezine, tenkom čreve, kostnej dreni a v nadobličkách. Typickými príznakmi už krátko po narodení sú vracanie, problémy s kŕmením,

steatorea, hnačky, neprospievanie, hepatosplenomegália, zobrazovacím vyšetrením sú viditeľné kalkifikácie nadobličiek.

2.3.Klinická manifestácia

Adrenálna insuficiencia vedie k nedostatku glukokortikoidov a často aj k nedostatku mineralokortikoidov, z čoho je možné odvodiť klinický obraz ochorenia (tab. č. 12). Dominujúce príznaky bývajú **gastrointestinálne** – nauzea, vracanie, bolesti brucha, nechutenstvo, prípadne hnačky, ďalej **chudnutie, únava**, nevykonnosť. Únava sa typicky stupňuje v priebehu dňa, môže byť prítomná **svalová slabosť**, myalgie, horúčka. Medzi typické laboratórne príznaky patrí **hypoglykémia** často sprevádzaná zvýšenou koncentráciou **ketolátok**, keďže organizmus využíva mastné kyseliny ako alternatívny zdroj energie. Deficit kortizolu vedie k zníženému srdcovému výdaju a k zníženému cievnemu tonusu, k čomu prispieva aj chýbanie synergického efektu kortizolu na inotropný a presorický efekt katecholamínov. Manifestným symptómom býva ortostatická **hypotenzia** až šokový stav. K hypotenzii prispieva aj deficit aldosterónu, ktorý vedie k **hypovolémii** pre zníženú reabsorpciu sodíka v distálnom tubule obličiek. Hypotenzia a znížený srdcový výdaj vedú k zníženiu glomerulárnej filtrácie a tým k zníženiu schopnosti obličiek vylučovať voľnú vodu. Ako odpoveď na hypotenziu a tiež pre chýbanie inhibície kortizolom je z neurohypofýzy vylučovaný antidiuretický hormón (ADH, vazopresín), ktorý prispieva k zníženiu osmolality plazmy a k **hyponatrémii**. Hyponatrémia je závažnejšia pri súčasnom deficite kortizolu aj aldosterónu. Deficit aldosterónu vedie tiež k **hyperkalémii** vzhľadom na zníženie vylučovanie draslíka v distálnom tubule (samotný deficit kortizolu nespôsobuje hyperkalémiu). U pacientov s deficitom mineralokortikoidov býva prítomná chuť na soľ alebo slané jedlá. Medzi ďalšie možné laboratórne príznaky patrí eozinofília, lymfocytóza, hyperkalcémia a anémia.

Deficit kortizolu vedie k zníženej negatívnej spätnej väzbe na hypotalamus a hypofýzu. Následkom je **zvýšená sekrécia ACTH** ale tiež iných peptidových hormónov (melanocyty stimulujúci hormón) vznikajúcich z prekursoru ACTH – proopiomelanokortínu. U jedincov so svetlou pleťou tak môže mať pokožka bronzový nádych. **Hyperpigmentácia** býva najlepšie viditeľná na kožných záhyboch, na miestach vystavených tlaku, na slizniciach a v jazvách, u pacientov s tmavou pleťou býva pigmentácia viditeľná na gingivách a bukálnej sliznici.

Klinickým prejavom chýbania adrenálnych androgénov býva **ústup** pubického a axilárneho **ochlpenia**, impotencia, **amenorea**, asténia, úbytok svalovej hmoty.

Tab. č. 12 Prehľad klinických príznakov adrenálnej insuficiencie (podľa Zamrazil a kol., 2007)

Nedostatok glukokortikoidov	Príznaky
Metabolizmus sacharidov	Hypoglykémia, hlad, mozgová dysfunkcia, zmeny na EEG, strach, nauzea
Metabolizmus proteínov a lipidov	Strata hmotnosti, asténia, ketoacidóza, hypocholesterolémia
Vplyv na hematopoézu	Normocytárna anémia, leukopénia, eozinofília, lymfocytóza
Vplyv na kardiovaskulárny systém	Tachykardia, potenie
Vplyv na gastrointestinálny systém	Subacidita až anacidita (zníž. sekrécia HCl), nauzea, vracanie
Vplyv na metabolizmus vody	Opsiúria
Vplyv na centrálny nervový systém	Endokrinný psychosyndróm
Zvýšenie sekrécie ACTH a MSH	Hyperpigmentácia kože a slizníc
Nedostatok mineralokortikoidov	Príznaky
Hyponatrémia, hypochlorémia	Únava, svalová slabosť, nevoľnosť, zvracanie
Hyperkalémia	Svalové kŕče, parézy, arytmie, zmeny na EKG
Acidóza	Hyperventilácia, poruchy vedomia, kóma
Extracelulárna dehydratácia	Hypotenzia, ortostatický kolaps, tachykardia
Intracelulárna hydratácia	Bolesti hlavy, apatia, zmätenosť, poruchy vedomia
Nedostatok androgénov	Príznaky
Zníženie anabolickej stimulácie	Asténia, úbytok svalovej hmoty
Zníženie androgénnej stimulácie	Ústup sekundárnych pohlavných znakov, amenorea, impotencia

Klinické príznaky **akútnej adrenálnej insuficiencie** sa vyvíjajú rýchlo, často v priebehu niekoľkých hodín. Sú prítomné hypoglykemické zášklby a **kŕče**, ťažká adynamia vedúca až k **parézam končatín, zvracanie, hnačky, abdominálne koliky, hypotenzia**, hypovolémia, hyponatrémia, **dehydratácia**, obehové zlyhanie, šoková symptomatika, tachykardia, hyperkalémia s poruchami srdcového rytmu, acidóza, podráždenosť, neskôr **apatia** a **somnolencia**. Koža je studená a suchá, býva prítomná hypotermia, ktorá môže prejsť do hyperpyrexie.

Klinický obraz adrenálnej insuficiencie závisí od veku pacienta, od rozsahu deficitu hormónov (od toho, či je súčasne prítomný deficit kortizolu aj aldosterónu) a z časti od etiológie ochorenia. V **novorodeneckom a dojčeneckom veku** sú najčastejšou príčinou adrenálnej insuficiencie vrodené chyby biosyntézy steroidov, sepsa, vrodená adrenálna hypoplázia, kongenitálna adrenálna hyperplázia a krvácanie do nadobličiek. Tieto deti majú relatívne vyššie požiadavky pre aldosterón v porovnaní so staršími deťmi pravdepodobne pre nezrelosť obličiek (vyššie straty sodíka) a pre nízky obsah sodíka v materskom mlieku a v mliečnych formulách. U detí najmladšej vekovej kategórie je dominujúcim príznakom adrenálnej insuficiencie hyponatrémia, hyperkalémia a hypoglykémia. Vývoj ochorenia je zvyčajne rýchly. Len niekoľko dní môže byť prítomná znížená aktivita, anorexia a vracanie s následným vývojom kritických abnormalít elektrolytov (tzv. „**sol'ná kríza**”). Ku kritickému stavu môžu prispievať aj pridružené ochorenia eventuálne etiologická príčina adrenálnej insuficiencie (prematurita, sepsa). Zvýšená koncentrácia ketolátok nie je konštantne prítomná, pretože organizmus ešte nevie dostatočne produkovať ketolátky v porovnaní so staršími deťmi. Hyperpigmentácia zvyčajne nie je viditeľná, keďže pre jej vznik sú potrebné týždne až mesiace a výskyt ortostatickej hypotenzie je v tejto skupine detí ťažko dokázateľný.

U **starších detí** sú zvyčajne prítomné symptómy ako svalová slabosť, malátnosť, anorexia, vracanie, strata hmotnosti a ortostatická hypotenzia, pričom nástup týchto príznakov môže byť pozvoľný. U niektorých pacientov môže dôjsť k akútnej dekompenzácii (adrenálna kríza) počas záťažových stavov, napr. počas akútnych infekčných ochorení, pri zvýšenej fyzickej aktivite alebo počas nadmerného stresu. Častými príznakmi sú hyponatrémia a hypoglykémia so zvýšenou koncentráciou ketolátok. Hyperkalémia sa u starších detí zvyčajne objaví neskôr v priebehu ochorenia v porovnaní s mladšími deťmi.

2.4.Laboratórne nálezy a zobrazovacie vyšetrenia

Ako už bolo opísané v časti „Klinická manifestácia“, typickými laboratórnymi nálezmi sú **hypoglykémia, ketóza, hyponatrémia a hyperkalémia**. Často je prítomná acidóza, hyperkalcémia, eventuálne pri dehydratácii pacienta aj zvýšené koncentrácie kreatinínu a urey.

Vzorky krvi pre vyšetrenie kortizolu a ACTH musia byť odobrané **pred začatím terapie** glukokortikoidmi. Vyšetrenie bazálneho kortizolu a ACTH majú výpovednú hodnotu najmä u stresovaného pacienta s príznakmi Addisonskej krízy. U nestresovaných pacientov majú tieto

vyšetrenia limitovanú diagnostickú hodnotu a aj hodnoty ranných koncentrácií sa značne prekrývajú medzi pacientami s adrenálnou insuficienciou a zdravými jedincami. Ranná koncentrácia **kortizolu** pod 138 nmol/l je veľmi suspektná z hypokorticismu a naopak ranná koncentrácia nad 550 nmol/l robí diagnózu nepravdepodobnou. V niektorých prípadoch môže byť kortizolémia v dolnom pásme referenčných hodnôt, ale vzhľadom na celkový chorobný stav pacienta by mala byť považovaná za nízku (keďže pri fyziologickej funkcii nadobličiek akútne ochorenie vedie k zvýšeniu koncentrácie kortizolu často nad referenčné hodnoty). V prípade realizácie **diurnálneho profilu kortizolémie** sú typické nízke koncentrácie kortizolu počas celého dňa. Pre primárnu adrenálnu insuficienciu sú diagnostické výrazne zvýšené hodnoty **ACTH** (nad 200 pg/ml) so súčasne zníženým kortizolom, preto v niektorých prípadoch sú pre presnú diagnostiku nutné dynamické testy osi hypotalamus – hypofýza – nadobličky.

Hodnoty **aldosterónu** môžu byť v dolnom pásme referenčných hodnôt, ale vzhľadom na hyponatrémiu, hyperkalémiu a hypovolémiu by mali byť považované na znížené (pri fyziologickej funkcii nadobličiek vedú uvedené stavy k stimulácii sekrécie aldosterónu). Plazmatická renínová aktivita (**PRA**) býva zvýšená. Často bývajú zvýšené eozinofily, ale ich stanovenie nepatrí k štandardne využívaným vyšetreniam. Močová exkrécia sodíka a chloridov býva zvýšená a močová exkrécia kálie znížená. Presná interpretácia močových elektrolytov vyžaduje 24-hodinový zber moču a dôkladné poznanie pacientovho príjmu nátría a kálie. Exkrécia 17-hydroxykortikosterónu a 17-hydroxykortizolu v moči býva znížená.

Vzhľadom na častý autoimunitný pôvod adrenálnej insuficiencie je vhodné vyšetrenie **autoprotilátok** proti cytoplazmatickým antigénom buniek kôry nadobličiek - proti enzýmom 21-hydroxyláze (CYP21A2), 17 α -hydroxyláze (CYP17A1), 20.22-dezmozoláze (CYP11A1) a proti mikrozómom (*adrenal cortex autoantibody*, ACA) a tiež funkciu ostatných endokrinných žliaz.

U detí mužského pohlavia s adrenálnou insuficienciou je potrebné zvážiť vyšetrenie koncentrácie mastných kyselín s veľmi dlhým reťazcom (*very long chain fatty acid*, VLCFA), ktorá býva zvýšená v prípade adrenoleukodystrofie. Pri podozrení na toto ochorenie alebo iné zo skupiny genetických chorôb je indikované **genetické vyšetrenie** (karyotyp a analýza špecifických génov).

Užitočným vyšetrením je **elektrokardiografia** (EKG) pre rýchlu detekciu hyperkalémie najmä u kriticky chorého dieťaťa. Veľkosť a štruktúru nadobličiek zobrazujeme orientačne

ultrasonograficky (Pršo a kol., 2017), čím môže byť verifikované prípadné krvácanie alebo kalcifikácie nadobličiek. V indikovaných prípadoch (podozrenie na tumor nadobličky alebo nádor CNS) je vhodné **CT** alebo **MRI** vyšetrenie, pričom MRI je preferovanou zobrazovacou metódou pre vizualizáciu hypotalamu a hypofýzy a CT pre zobrazenie nadobličiek. Vzhľadom na radiačnú záťaž CT vyšetrením sa však stále častejšie volí MRI vyšetrenie aj pre zobrazenie nadobličiek.

Pre definitívne stanovenie diagnózy adrenálnej insuficiencie je v niektorých prípadoch nutný **ACTH stimulačný test**, ktorý je založený na schopnosti ACTH akútne aj chronicky stimulovať syntézu a sekréciu kortizolu. Akútna stimulácia s intravenózne podaným ACTH (Synacthen) u pacientov s primárnou aj sekundárnou adrenálnou insuficienciou nevedie k adekvátnemu vzostupu kortizolu. Existuje niekoľko variánt testu, pričom najčastejšie využívané sú krátke intravenózne ACTH testy. **Krátky 1 µg (nízкодávkový) ACTH test.** Test je indikovaný u pacientov s príznakmi adrenálnej insuficiencie, pričom sa ním dajú diagnostikovať aj niektoré virilizujúce syndrómy pri kongenitálnej adrenálnej hyperplázii. Test je kontraindikovaný pri precitlivelosti na syntetický ACTH (tetrakozaktid, Synacthen), pri akútnych psychózach, pri peptickom vrede žalúdka a dvanástnika, pri feochromocytóme, pri kardiálnom zlyhaní, pri Waterhouse-Fridrichsenovom syndróme, pri amyloidóze a tromboflebitíde. Nízкодávkový ACTH test je možné indikovať za účelom posúdenia hypofyzárnej rezervy ACTH u pacientov, ktorým je kontraindikovaný inzulínový test. Pacient je inštruovaný 24 hodín pred testom vynechať liečbu glukokortikoidmi a od polnoci byť nalačno. Po bazálnom odbere krvi sa podá syntetický ACTH v dávke 1 µg (alebo 0,5 µg /m²) ako i.v.bolus a následne sa odoberie krv v 30. minúte po podaní (možné sú aj frekventnejšie odbery v 15., 20., 30., 40., 60. minúte). Normálnou odpoveďou je vrcholová poststimulačná hodnota kortizolémie nad 500 nmol/l kedykoľvek počas testu. Normálnou odpoveďou je aj vzostup kortizolémie na dvoj- až trojnásobok bazálnej hodnoty alebo absolútny vzostup v akomkoľvek čase o viac ako 190 nmol/l. Výhodou nízкодávkového ACTH testu je jeho senzitivita pre sekundárnu adrenálnu insuficienciu (najmä ak bazálne hodnoty kortizolémie sú normálne), avšak týmto testom nie je možné rozlíšiť hypotalamickú a hypofyzárnu poruchu.

Ranné stanovenie kortizolu a ACTH. Po štandardnom ACTH teste je možné v nasledujúci deň o 8 hod ráno stanoviť bazálnu plazmatickú koncentráciu kortizolu a ACTH pre diagnostický

skrining primárnej adrenálnej insuficiencie. Hodnota kortizolu pod 276 nmol/l a súčasne ACTH nad 250 pg/ml svedčí pre primárnu adrenálnu insuficienciu bez nutnosti ďalšieho testovania osi hypotalamus – hypofýza – nadobličky.

Pre diagnostiku sekundárneho (centrálneho) hypokorticismu je indikovaný inzulínový, glukagónový, CRH alebo metyrapónový test. V **inzulínovom teste** sa využíva hypoglykémia ako silný a rýchly stimul pre sekréciu CRH, ACTH a následne kortizolu. Pre možné nežiaduce účinky hypoglykémie je odporúčané test realizovať počas hospitalizácie a je relatívne kontraindikovaný u pacientov s diabetes mellitus, s cerebrovaskulárnym, kardiovaskulárnym alebo kŕčovým ochorením. Ak pri dosiahnutí hypoglykémie 2,2 mmol/l je vrcholová kortizolémia nad 550 nmol/l, je funkcia osi hypotalamus – hypofýza – nadobličky fyziologická. Vrcholová koncentrácia ACTH nad 150 pg/ml (alebo 3 – 10 násobné zvýšenie v porovnaní s bazálnou hodnotou) svedčí pre normálnu funkciu hypotalamu a hypofýzy, vrcholová hodnota ACTH pod 10 pg/ml poukazuje na sekundárnu alebo terciárnu adrenálnu insuficienciu.

Glukagónový stimulačný test. Test je bezpečnejšou alternatívou k inzulínovému hypoglykemickému testu v diagnostike centrálneho hypokorticismu. V teste sa využíva schopnosť glukagónu po prvotnej hyperglykémii stimulovať sekréciu endogénneho inzulínu, pričom následná hypoglykémia je stimulom pre sekréciu ACTH. Glukagón sa podáva v dávke 0,03 – 0,1 mg/kg i.m. (maximum 1 mg). Krv na vyšetrenie kortizolu sa odoberá bazálne a v 30., 60., 90., 120., 150. a 180. minúte po podaní glukagónu. Normálnou odpoveďou je vzostup kortizolémie nad 550 nmol/l. Zvyčajne sa glukagónový test používa súčasne pri podozrení na deficit rastového hormónu, keďže pri poruchách adenohipofýzy môže byť prítomný deficit viacerých hormónov.

Kortikoliberínový (CRH) test. Test je indikovaný v diferenciálnej diagnostike sekundárnej a terciárnej adrenálnej insuficiencie, ale tiež v diferenciálnej diagnostike Cushingovho syndrómu. Pacient pred testom vynechá lieky ovplyvňujúce sekréciu kortizolu a od polnoci je nalačno. Po dvoch odberoch bazálnej vzorky krvi (v 5-minútových intervaloch) okolo 8 hod ráno sa aplikuje ako i.v. bolus počas 30 – 60 sekúnd 1 µg/kg ovčieho alebo ľudského CRH (100 µg/1,73 m², maximálne 100 µg). Následne sa odoberá krv na stanovenie kortizolu a ACTH v 15., 30. a 60. minúte po podaní CRH (prípadne v 15-minútových intervaloch počas 60 – 120 minút po podaní CRH). Pre normálnu funkciu osi hypotalamus – hypofýza – nadobličky svedčí vrcholová

hodnota kortizolu nad 550 nmol/l a hodnota ACTH 20 – 100 pg/ml (alebo dvojnásobok bazálnej hodnoty). Normálnou odpoveďou je aj vzostup plazmatického ACTH o viac ako 34% a kortizolu o viac ako 20% v porovnaní s bazálnymi hodnotami. U pacientov so sekundárnym hypokorticismom (poruchy hypofýzy) nedôjde k vzostupu ACTH a kortizolu po podaní CRH, pričom pacienti s terciárnym hypokorticismom (poruchy hypotalamu s deficitom CRH) majú prehnanú a prolongovanú odpoveď ACTH a subnormálnu odpoveď kortizolu. Vrcholová koncentrácia ACTH býva po 15. – 30. minútach po podaní CRH, kortizolémia zvyčajne dosahuje vrchol mierne neskôr – okolo 30. až 60. minúty od podania CRH. Ovčie CRH vzhľadom na nižší metabolický klírens vedie k väčšej a dlhšej odpovedi v porovnaní s ľudským CRH. Nežiaducim účinkom môže byť flush alebo alergická reakcia po podaní ovčieho CRH.

2.5.Diferenciálna diagnostika

Insuficiencia nadobličiek musí byť v prvom rade odlišená od akútnych ochorení ako je gastroenteritída s dehydratáciou, náhla brušná príhoda alebo sepsa, najmä u pacientov s pozvoľným nástupom príznakov. Nejasné abdominálne príznaky, slabosť alebo strata hmotnosti môžu imitovať diabetes mellitus. Potrebné je odlíšiť svalové ochorenia s adynamiou (myastenia gravis), neurologické ochorenia a iné ochorenia s hyperpigmentáciou (porfýria, hemochromatóza, Wilsonova choroba, cirhóza pečene). Vhodné je pri anamnestickom vyšetrení cielene pátrať, či adrenálna insuficiencia (často relatívna) nie je následkom vysadenia terapie kortikoidmi (možné aj pri lokálnom podávaní !) pri liečbe astmy, alergických, reumatologických, kožných alebo gastrointestinálnych ochorení.

Podozrenie na kongenitálnu adrenálnu hyperpláziu je nutné overiť vyšetrením prekursorov kortizolu (**17-hydroxyprogesterón**). Zvýšená koncentrácia mastných kyselín s veľmi dlhým reťazcom (najmä kyseliny hexakozanovej) je typická pre adrenoleukodystrofiu, pričom pri podozrení na tento syndróm sa dopĺňajú neurofyziológické vyšetrenia, magnetická rezonancia mozgu a genetická analýza. Prítomnosť protilátok proti kôre nadobličiek alebo proti 21-hydroxyláze svedčí pre autoimunitný pôvod ochorenia. Pacienti s autoimunitnou Addisonovou chorobou musia byť sledovaní pre možný vývoj **iných autoimunitných ochorení** (hypoparatyreóza, diabetes mellitus 1. typu, autoimunitná tyreoiditída, celiakia a iné). Naopak, na Addisonovu chorobu je potrebné myslieť u pacientov s už existujúcim iným autoimunitným ochorením (diabetes mellitus 1. typu, autoimunitná tyreoiditída). Aktívny skrining v týchto prípadoch nie je odporúčaný, avšak pri podozrení na insuficienciu nadobličiek je nutné vyšetriť ich funkčný stav.

2.6.Liečba

2.6.1. Liečba akútnej adrenálnej insuficiencie (addisonskej krízy)

Liečba akútnej adrenálnej insuficiencie musí byť rázna a zahájená čo najskôr, najlepšie na jednotke intenzívnej starostlivosti. Nevyhnutnými krokmi sú podanie kortikoidov a súčasne tekutinová resuscitácia (vhodné je zabezpečenie aspoň dvoch periférnych venózných vstupov, prípadne centrálného venózneho katétra). **Hydrokortizon** sa podáva intravenózne najskôr bolusovo v dávke 10 mg pre novorodencov a dojčatá, 25 mg pre batoláta, 50 mg pre deti predškolského veku, 75 mg pre staršie deti a 100 mg pre adolescentov. Tieto bolusové dávky sú

následne pravidelne opakované o 6 – 8 hodín. V prípade závažného klinického stavu (pri proťahovaom šoku s ťažkými poruchami mikrocirkulácie) môže byť interval medzi dávkami skrátený na 3 – 4 hodiny. Podľa inej schémy sa podáva hydrokortizon i.v. spolu 100 mg/m²/24 hodín, z toho ¼ až ½ dávky na začiatku jednorazovo a pokračuje sa v kontinuálnej infúzii. Pri zlepšení klinického stavu a laboratórnych nálezov sa prechádza na perorálnu formu liečby ako pri chronickej adrenálnej insuficiencii.

Rovnako dôležitou úlohou je intravenózný prívod **tekutín** – podávanie 0,9% NaCl pre korekciu hypovolémie a hyponatrémie; a pri hypoglykémii súčasné podávanie 10% glukózy. Hypotonické tekutiny sa neodporúčajú, pretože môžu zhoršiť preexistujúcu hyponatrémiu. Štandardnou dávkou je najskôr bolusové podanie tekutín i.v. 10 – 20 ml/kg hmotnosti za 1 hodinu eventuálne pri závažnej dehydratácii s poruchami mikrocirkulácie až 30 – 40 ml/kg hmotnosti za 1 hodinu. V ďalšom priebehu sa rýchlosť podávania tekutín riadi podľa klinického stavu pacienta, laboratórnych výsledkov a diurézy. Vypočítaný bazálny príjem tekutín za hodinu podľa Holiday-Segarovho vzorca (4 ml/kg/hod na prvých 10 kg hmotnosti + 2 ml/kg/hod na druhých 10 kg hmotnosti + 1 ml/kg/hod na každý ďalší kg hmotnosti) sa násobí faktorom korekcie 1,2 – 1,5 podľa klinického stavu pacienta. Základom tekutinovej substitúcie je 0,9% NaCl (fyziologický roztok) a podľa aktuálnych výsledkov glykémie sa pridáva 10% (event. 20%) glukóza. Hyperkalémia sa zvyčajne upraví po podaní hydrokortizonu, v prípade jej pretrvávania je indikované podanie i.v. kalcia a/alebo bikarbonátu, intrarektálneho rezínu viažuceho kalium, podanie i.v. glukózy s inzulínom alebo inhalácia salbutamolom.

Podľa mineralogramu a podľa parametrov obehových funkcií sa do liečby môžu pridať **mineralokortikoidy** (fludrokortizon 0,05 – 0,2 mg tbl, prípadne na začiatku deoxykortikosterón acetát DOCA 1 – 5 mg i.m.). Pri niektorých etiologických príčinách adrenálnej krízy je možná kauzálna liečba. Antibiotiká sú indikované v prípade infekčnej príčiny (Waterhousov-Fridrichsenov syndróm, gramnegatívna sepsa), protamín sa podáva pri vzniku adrenálnej krízy následkom antikoagulačnej liečby.

Po zvládnutí krízy, pri zlepšení klinickej symptomatológie a laboratórnych nálezov sa postupne prechádza z megadávok kortikoidov na substitučné dávky a zahajuje sa perorálny prívod tekutín.

Zvlášť nutná pozornosť musí byť venovaná pacientovi, ktorý má **súčasne insuficienciu nadobličiek a hypotyreózu**, pretože podávaný tyroxín zvyšuje klírens kortizolu. U takéhoto

pacienta sa môže objaviť adrenálna kríza, ak je hypotyreóza liečená bez adekvátnej substitúcie glukokortikoidmi, preto je v tomto prípade nutné **najskôr substituovať kortikoidy** a až neskôr do liečby pridať L-tyroxín.

2.6.2. Chronická liečba

Terapia chronickej adrenálnej insuficiencie spočíva najmä v plnej **substitučnej liečbe** kortikoidmi, na ktorú musia byť pacienti nastavení po zvládnutí akútneho stavu adrenálnej insuficiencie. Zvyčajná dávka **hydrokortizonu** je **10 mg/m²/deň** p.o. rozdelených do 3 dávok, u niektorých pacientov je nutné dávku zvýšiť na **15 mg/m²/deň**. Pre zachovanie fyziologického diurnálneho rytmu by ranná dávka mala byť najvyššia a večerná najnižšia (asi 1/2 dávky ráno, 1/3 dávky na obed, zvyšok večer). Výhodou podávania hydrokortizonu je jeho súčasný mineralokortikoidný účinok. Alternatívnou možnosťou u dospelých pacientov je podávanie **prednizonu** alebo prednizolonu (ekvivalent 25 % dávky hydrokortizonu) rozdelených do dvoch denných dávok.

Pri súčasne prítomnom deficite aldosterónu je indikované podanie **fludrokortizonu** (syntetický mineralokortikoid) v jednej p.o. dávke 0,05 – 0,2 mg denne (prípadne rozdelenej do dvoch dávok). Doplnkom liečby môže byť podávanie kuchynskej soli (výdatné solenie jedál) a reštrikcia draslíka (potrebné zvážiť pri súčasnom podávaní mineralokortikoidov). Niektoré získané poruchy periférneho hypokorticismu je možné liečiť kauzálne (adekvátne liečba septického stavu, hemoragickej diatézy, hyperkoagulačných stavov).

Počas **záťažových situácií** (stres, infekcia, menšie operačné výkony) musia byť dávky hydrokortizonu zvýšené na dvoj až trojnásobok. Väčšie operačné výkony v celkovej anestéze vyžadujú vysoké intravenózne dávky hydrokortizonu podobné tým, ktoré sú používané počas akútnej adrenálnej insuficiencie. Pred operáciou sa podáva i.v. hydrokortizon (10 mg pre novorodencov a dojčatá, 25 mg pre batolátá, 50 mg pre staršie deti a 100 mg pre adolescentov) a pri dlhších operáciách sa dávka opakuje každé 4 hodiny. Po operácii sa v dávke pokračuje každých 6 hodín až do doby, keď je možná perorálna substitúcia kortikoidmi. Počas operácie a po operácii sú ako tekutinové roztoky indikované 0,9% NaCl a 10% glukóza.

Tehotenstvo u liečených pacientiek je možné, ale substitúciu je potrebné starostlivo sledovať. Plod svojimi hormónmi prispieva k hormonálnej homeostáze matky, ale tá je ohrozená

najmä hyperemézou, stresom počas pôrodu a poruchou laktácie. Počas pôrodu sú nutné rovnaké opatrenia ako pri operáciách.

Alternatívou perorálnej substitučnej liečby Addisonovej choroby je **kontinuálna subkutánná infúzna liečba hydrokortizonom** pomocou inzulínovej pumpy (*continuous subcutaneous hydrocortisone infusion*, CSHI), ktorá je zatiaľ využívaná skôr experimentálne u pacientov s intoleranciou orálnej liečby (Khanna a kol., 2015). Medzi nesporné výhody CSHI patrí najmä schopnosť najlepšie imitovať cirkadiánnny rytmus kortizolémie a vyhnúť sa obdobiam počas dňa, kedy je koncentrácia kortizolu nedostatočná (Björnsdottir a kol., 2015).

V liečbe sekundárnej a terciárnej adrenálnej insuficiencie je zvyčajne postačujúca substitúcia glukokortikoidmi, pretože sekrécia aldosterónu býva zachovaná. V prípade súčasnej nedostatočnosti tyroidálnej funkcie je nutné terapiu začať substitúciou kortikoidmi a až po odstránení známk adrenálnej insuficiencie podať hormóny štítnej žľazy. Pri nádorovej etiológii centrálneho hypokorticismu spočíva liečba v odstránení nádoru.

2.6.3. Monitoring liečby

Úvodné nastavenie liečebných dávok sa realizuje pri denných kontrolách (ideálne počas hospitalizácie), potom sú postačujúce kontroly približne raz za 3 mesiace. Ako monitoring liečby substitúcie glukokortikoidov slúži stanovenie koncentrácie **ACTH** pri primárnej adrenálnej insuficiencie a **prekurzory** tvorby kortizolu pri kongenitálnej adrenálnej hyperplázii. Krvné vzorky by mali byť odobrané v rovnaký denný čas a v rovnakom vzťahu k podaniu hydrokortizonu (pred alebo po požití). Uspokojujúcou hranicou je aj koncentrácia ACTH do 2-3 násobku referenčných hodnôt. Vyššie hodnoty ACTH je nutné posudzovať individuálne, pretože v niektorých prípadoch pri dobrom klinickom stave nie je nutné zvyšovať liečbu kortikoidmi napriek vysokým laboratórnym hodnotám ACTH. Pre monitoring liečby mineralokortikoidmi je užitočné stanovenie **plazmatickej renínovej aktivity, kaliémie a krvného tlaku**.

Nedostatočne liečení pacienti sú ohrození akútnou dekompenzáciou aj počas relatívne mierneho ochorenia alebo stresového stavu, prejavom **poddávkovania** je okrem laboratórných zmien zväčšovanie hyperpigmentácií. Chronické **predávkovanie** glukokortikoidmi vedie k obezite, nízkemu vzrastu a osteoporóze. Predávkovanie fludrokortizonom vedie k retencii sodíka, hypertenzii, tachykardii a niekedy k hypokalémii. Život ohrozujúcim stavom môže byť kardiálne mestnanie, kardiálna insuficiencia a edém pľúc, preto už pri prvých známkach edému

je potrebné vysadiť mineralokortikoidy, počas 2 – 3 dní zvýšiť hydrokortizon, zachovávať kľud na lôžku, obmedziť príjem soli a užívať kaliumchlorid 500 mg – 1 g v 2 – 3 denných dávkach. Až po úprave rovnováhy elektrolytov sa môžu pridať diuretiká prípadne digoxin.

2.6.4. Iná liečba

Substitúcia dehydroepiandrosteronom (DHEA) u dospelých zostáva kontroverznou otázkou. Z liečby by mohli profitovať dospelé ženy s adrenálnou insuficienciou a chronickou únavou, keďže u nich adrenálne androgény predstavujú asi 50 % celkovej sekrécie androgénov.

Doplnkovou liečbou je liečba príčin adrenálnej insuficiencie, ako sú infekcie alebo metabolické poruchy. V liečbe adrenoleukodystrofie sa obmedzuje prívod nasýtených mastných kyselín a okrem substitúcie kortikoidov sa dodávajú nenasýtené mastné kyseliny, glycerol trioleát a glycerol trierukát (Lorenzov olej), transplantácia kostnej drene a lovastátin.

2.7. Zhrnutie

Adrenálna insuficiencia je **život ohrozujúci stav** a môže viesť až k smrti dieťaťa

Príznaky nedostatku glukokortikoidov sú **neprospievanie, vracanie, bolesti brucha, únava, slabosť, hypoglykémie**

Príznaky nedostatku mineralokortikoidov sú **hyponatrémia, hyperkaliémia**, metabolická acidóza

Addisonova choroba je najčastejšie **autoimunitnej** etiológie, môže byť asociovaná aj s inými autoimunitnými ochoreniami

Akútnou liečbou je podanie i.v. **hydrokortizonu** a tekutín (0,9% NaCl, 10% glukóza), chronickou liečbou je substitúcia hydrokortizonu event. aj fludrokortizonu

V stresových situáciách (choroba, operácie) je nevyhnutné chronickú substitučnú liečbu dvoj- až trojnásobne **zvýšiť**

3. Hypoaldosteronizmus

Hypoaldosteronizmus je charakterizovaný zníženou sekréciou aldosterónu alebo jeho zníženou účinnosťou. Býva súčasťou mnohých foriem kongenitálnej adrenálnej hyperplázie, insuficiencie nadobličiek z rôznych príčin ale zriedkavo sa môže vyskytovať aj izolovane. Na túto diagnózu je potrebné myslieť u pacientov s perzistujúcou **hyperkaliémiou** bez jasnej príčiny (ako napr. renálna insuficiencia, suplementácia draslíkom, kalium šetriace diuretiká).

3.1.Etiológia

Hypoaldosteronizmus sa môže vyskytovať **primárne** (pri normálnej až kompenzačne zvýšenej sekrécii renínu, hyperreninemický hypoaldosteronizmus) alebo **sekundárne** (následkom nedostatočnej sekrécie renínu, hyporeninemický hypoaldosteronizmus).

Najčastejšou príčinou **hyperreninemického hypoaldosteronizmu** je deficit enzýmov zúčastňujúcich sa biosyntézy aldosterónu. Väčšina deficitov je príčinou **kongenitálnej adrenálnej hyperplázie**. Okrem toho je známy **deficit aldosterónsyntázy**, ktorý sa vyskytuje v dvoch formách (typ I, t.j. deficit 18-hydroxylázovej aktivity a typ II, t.j. deficit 18-oxidázovej aktivity). K nedostatku aldosterónu môžu viesť všetky príčiny vedúce k **adrenálnej insuficiencii**, ktoré vedú zároveň k nedostatku glukokortikoidov (tab. č. 10 v kapitole Insuficiencia kôry nadobličiek). K možným príčinám vzniku hyperreninemického hypoaldosteronizmu patrí aj podávanie niektorých **liekov** (ACE inhibítory, heparín).

Hyporeninemický hypoaldosteronizmus je zriedkavá porucha sekrécie renínu s následným znížením sekrécie aldosterónu. Môže sa vyskytovať následkom **ochorenia obličiek** z rôznych príčin (diabetes mellitus, intersticiálna nefritída, mnohopočetný myelóm, otrava olovom), následkom podávania niektorých **liečiv** (nesteroidné antiflogistiká, inhibítory kalcineurínu – cyklosporín, takrolimus, pimekrolimus) alebo primárne s **familiárnym** výskytom. Klinickým prejavom je syndróm zo straty solí, ktorý sa môže prejavovať už v dojčenskom veku.

Klinické príznaky hypoaldosteronizmu môžu byť prítomné aj pri **poruche** bunkových **receptorov** pre aldosterón alebo pri nedostatočnej odpovedi cieľových orgánov na aldosterón. Receptory sú vo viacerých orgánoch, najmä v obličkových tubuloch (sodíkové kanáliky citlivé na amilorid). **Pseudohypoaldosteronizmus** (PHA) je stav imitujúci hypoaldosteronizmus pri súčasne zvýšenej koncentrácii aldosterónu (tab. č. 13).

Tab.č. 13 Prehľad foriem pseudohypoaldosteronizmu (PHA)

	Forma	Mutácia génu (chromozóm)	Produkt génu	Príznaky	Priebeh
PHA typ I	Autozomálne recesívna (Ia)	<i>SCNN1A</i> (12p13), <i>SCNN1B</i> (16p12), <i>SCNN1G</i> (16p12)	Podjednotky epiteliálneho sodíkového kanála	Strata sodíka z tubulov obličiek, z hrubého čreva, z potných a slinných žliaz	Závažný, syndróm straty solí, iné príznaky (arytmia, pľúcne infekcie)
	Autozomálne dominantná (Ib)	<i>NR3C2</i> (4q31.1)	Mineralokortikoidný receptor	Excesívna strata sodíka obličkami	Mierny, môže sa zlepšiť
PHA typ II	Autozomálne dominantná	<i>WNK1</i> (12p13.3) - nadmerná expresia génu	Kinázy v regulácii transportu sodíka a draslíka cez bunkové membrány v obličkách	Zvýšená reabsorpcia sodíka, hypernatrémia, hyperkalémia, hypertenzia	Celoživotné ochorenie
		<i>WNK4</i> (17q21–22) – expresia abnormálneho proteínu		Zvýšená reabsorpcia sodíka, znížená sekrécie draslíka, hypertenzia, hyperkaliémia	

3.2.Klinický obraz

Hypoaldosteronizmus sa prejavuje **príznakmi straty solí**. Býva prítomná dehydratácia, horúčka, neprospievanie, poruchy vývoja. Minerálové zmeny (hyperkaliémia, hyponatrémia, prípadne metabolická acidóza) vedú k nešpecifickým symptómom ako je nauzea, vracanie, únava, svalová slabosť. V dojčenskom veku sú príznaky závažnejšie, v predškolskom a školskom veku sa ochorenie prejavuje anorexiou, poruchou rastu a miernejšími epizódami dehydratácií. U dospelých jedincov môže byť prítomná len hyperkaliémia bez hyponatrémie vďaka dostatočnému kompenzačnému mechanizmu iných faktorov (angiotenzín II, noradrenalín). Podobne, hyponatrémia nebýva typická pre izolovaný hypoaldosteronizmus, keďže nedochádza k hypovolémii-indukovanému uvoľneniu ADH a keďže plazmatická koncentrácia kortizolu, ktorý je inhibítorom sekrécie ADH, je v norme. Prítomná hyponatrémia však často svedčí pre adrenálnu insuficienciu so súčasným deficitom kortizolu, čo vedie k stimulácii sekrécie ADH, k retencii vody a k poklesu plazmatickej koncentrácii sodíka.

3.3.Laboratórne nálezy

Typickými nálezmi sú **hyperkaliémia**, **hyponatrémia**, hypochlorémia a metabolická acidóza. Býva zvýšená natriuréza pri zachovaných ostatných funkciách obličiek. **Plazmatická renínová aktivita** je pri primárnych formách ochorenia zvýšená, pri sekundárnych znížená. Koncentrácia aldosterónu je znížená pri primárnom hypoaldosteronizme a zvýšená pri pseudohypoaldosteronizme. Pre potvrdenie hyporenínového hypoaldosteronizmu je indikovaný **ortostatický test**, typickým nálezom sú nízke hodnoty aldosterónu bazálne a po ortostáze spolu s chýbajúcou odpoveďou PRA.

3.4.Terapia

Princípom liečby je perorálne dodávanie **solí** (NaCl 1 – 2 g /24 hod) a **mineralokortikoidov** (fludrokortizon 0,1 – 0,3 mg /24 hod). Pri dozrievaní funkcie obličiek je možné postupne dávku solí znižovať až vysadiť. Pacientom s hyporeninickým hypoaldosteronizmom postačuje dodávanie kuchynskej soli.

Po začaní liečby a úprave elektrolytovej rovnováhy zvyčajne dôjde k prudkému rastu do výšky, pričom liečba mineralokortikoidmi má trvať do ukončenia rastu. Niektorí pacienti sú rezistentní na liečbu a môžu byť ohrození hyperkaliemickou srdcovou dysrýmiou.

4. Hyperfunkcia kôry nadobličiek

Hyperfunkcia kôry nadobličiek sa v závislosti od druhu nadmerne tvorených hormónov môže prejavovať ako jeden z nasledovných syndrómov: **Cushingov syndróm** (nadbytok glukokortikoidov), **hyperaldosteronizmus** (Connov syndróm, nadbytok mineralokortikoidov), **syndróm adrenálnej feminizácie** a **syndróm adrenálnej virilizácie**. Klinický obraz môže byť veľmi variabilný, keďže v nadbytku sa môžu tvoriť viaceré hormóny v rôznych kombináciách.

5. Cushingov syndróm

Cushingov syndróm je výsledkom abnormálne vysokej plazmatickej koncentrácie kortizolu alebo iných **glukokortikoidov**, pričom tvorba kortizolu býva zvyčajne 2 – 5-násobne zvýšená oproti fyziologickým hodnotám. Asi v polovici prípadov býva súčasne zvýšená tvorba nadobličkových androgénov, pričom sekrécia aldosterónu môže byť normálna, zvýšená alebo znížená.

Podľa zdroja nadbytku kortikoidov existuje **endogénny** a **exogénny** (iatrogénny) Cushingov syndróm pri dlhodobom podávaní kortikoidov alebo ACTH. Endogénny Cushingov syndróm môže byť buď **periférny** (primárny, nezávislý od ACTH) alebo **centrálny** (sekundárny alebo terciárny, závislý od ACTH, Cushingova choroba) (tab. č. 14).

Tab. č. 14 Možné príčiny Cushingovho syndrómu

Nadbytok glukokortikoidov (Cushingov syndróm)	
Periférny Cushingov syndróm (nezávislý od ACTH)	Mikronodulárna pigmentová hyperplázia kôry nadobličiek (izolovaná alebo súčasť Carneyho komplexu) Makronodulárna hyperplázia kôry nadobličiek Neoplázia kôry nadobličiek (karcinóm, adenóm) McCune-Albrightov syndróm
Centrálny Cushingov syndróm (závislý od ACTH, Cushingova choroba)	Nádory hypofýzy produkujúce ACTH (mikroadenóm, makroadenóm) – sekundárny Cushingov syndróm Nádory hypotalamu produkujúce CRH – terciárny Cushingov syndróm
Paraneoplastický Cushingov syndróm (závislý od ACTH)	Nádory ektopicky produkujúce ACTH a/alebo CRH
Nadbytok glukokortikoidov z iných zdrojov	Iatrogénny (exogénny) Cushingov syndróm Iné

5.1.Etiológia

U detí je Cushingov syndróm najčastejšie spôsobený **funkčným tumorom** kôry nadobličiek, väčšinou je to malígny karcinóm, zriedkavejšie benígny adenóm. Väčšinou sa vyskytuje u detí mladších než 7 rokov, viac ako polovica detí je mladších ako 3 roky. Najčastejšie sú prítomné príznaky zmiešanej formy hyperkorticizmu (súčasny nadbytok androgénov, estrogénov, aldosterónu). Karcinómy cievny systémom metastazujú do pečene a pľúc.

Primárna pigmentová mikronodulárna hyperplázia kôry nadobličiek je forma Cushingovho syndrómu nezávislého od ACTH, častá u dojčiat a malých detí, spôsobená inaktivačnou mutáciou tumor-supresorového génu *PRKARIA*. Nadobličky sú malé atrofické s množstvom drobných tmavo pigmentovaných uzlíkov (<1 cm) s veľkými bunkami s lipofuscínom v cytoplazme. Klinická manifestácia býva atypická, habitus je skôr astenický ako obézny, býva nízka postava, ťažká osteoporóza a úbytok svalovej hmoty. Toto ochorenie sa môže vyskytovať izolovane (familiárne prípady s autozomálne dominantnou dedičnosťou) alebo ako súčasť tzv. Carneyho komplexu spolu s myxómom srdca, fibrómami a škvrnitou pigmentáciou kože.

Makronodulárna hyperplázia kôry nadobličiek, ACTH-nezávislá, je zriedkavou formou Cushingovho syndrómu charakterizovaná nodulárnym zväčšením oboch nadobličiek (uzly viac ako 1 cm v priemere), ktoré produkujú nadbytok kortizolu. Ochorenie sa môže objaviť v prvých rokoch života alebo v 5. – 6. dekáde. V etiológii sa predpokladá expresia aberantných membránových receptorov buniek kôry nadobličiek, ktoré regulujú sekréciu kortizolu a sú stimulované gastrickým inhibičným peptidom (GIP), vazopresínom, serotoninóm, katecholamínmi a luteinizačným hormónom. Choroba sa môže vyskytovať v subklinickej forme a lézie nadobličiek môžu byť nájdené náhodným vyšetrením.

Nadprodukcia kortikoidov môže byť spôsobená **mutáciami** viacerých génov a môže sa vyskytovať ako súčasť niektorých syndrómov, napr. McCune-Albrightov syndróm, Beckwith-Wiedemanov syndróm alebo Liov-Fraumeniho syndróm (tab. č. 15).

Tab. č. 15 Prehľad genetických foriem primálnej nadprodukcie glukokortikoidov (podľa Lebl a kol., 2016)

	Mutácia génu	Syndróm
Hypersekrécia ACTH	<i>MENIN</i>	MEN-1
Adrenálna hyperplázia	<i>MENIN</i>	MEN-1
	<i>GNAS1</i>	McCune-Albrightov syndróm
	<i>PRKARIA</i>	Primárna pigmentová mikronodulárna hyperplázia kôry nadobličiek (Carneyho komplex)
	<i>ARMC5, PDE11A, PDE8D</i>	Makronodulárna adrenálna hyperplázia
Kacinóm nadobličky	<i>TP53</i>	Liov-Fraumeniho syndróm
	<i>GNAS</i>	McCune-Albrightov syndróm
	<i>MENIN</i>	MEN-1
	<i>IGF-2, H19, CDKN1C</i>	Beckwith-Wiedemanov syndróm

Obojstranná hyperplázia kôry nadobličiek je najčastejšou príčinou Cushingovho syndrómu u detí starších ako 7 rokov, ktorá je závislá od ACTH. Najčastejším dôvodom sú mikroadenómy alebo **adenómy hypofýzy produkujúce ACTH**. Príčinou môže byť aj **ektopická produkcia ACTH** (paraneoplastický Cushingov syndróm), ktorý môže sprevádzať

karcinómy pankreasu, týmusu, neuroblastóm, Wilmsov tumor, bronchogénny karcinóm, medulárny karcinóm štítnej žľazy alebo iné. Ektopická produkcia ACTH je v detskom veku extrémne zriedkavá, ale môže sa vyskytovať až u 15 % dospelých s príznakmi Cushingovho syndrómu.

Stále častejšie sa stretávame s prípadmi **exogénneho** (iatrogénneho) Cushingovho syndrómu následkom liečby kortikoidmi z rôznych indikácií (alergické, reumatologické, iné ochorenia).

Pseudo-Cushingov syndróm predstavuje skupinu ochorení asociovaných s klinickými a biochemickými prejavmi Cushingovho syndrómu, avšak hyperkortizolémia je sekundárna následkom iných faktorov. Medzi ochorenia, ktoré môžu viesť k zvýšeniu kortizolémie, patrí obezita, depresia, poruchy príjmu potravy, malnutrícia, syndróm polycystických ovárií, nedostatočne kontrolovaný diabetes mellitus, syndróm obštrukčného spánkového apnoe alebo chronický alkoholizmus. Terapia uvedených stavov (remisia depresie, abstinencia od alkoholu, kompenzácia diabetu) vedie k zmierneniu dlhodobej aktivácie osi hypotalamus – hypofýza – nadobličky a k zníženiu kortizolémie. S metabolizmom kortikoidov môžu interferovať aj perorálne kontraceptíva, pretože estrogény spôsobujú zvýšenie kortizol-viažúceho globulínu (CBG) a tiež globulínu viažúceho sexuálne hormóny (SHBG).

5.2.Klinické príznaky

Príznaky Cushingovho syndrómu je možné rozpoznať už u detí mladších ako 1 rok. Poruchy bývajú závažnejšie a nápadnejšie u dojčiat a batoliat v porovnaní so staršími deťmi. Typická je okrúhla tvár, prominujúce líca a **sčervenalý** vzhľad (mesiačikovitá tvár). U mladších detí je typická generalizovaná **obezita**. Nápadným a včasným znakom je **spomalenie rastu** s dĺžkou pod tretím percentilom, okrem prípadu výraznej produkcie androgénov, ktoré môžu až zrýchliť doterajšie rastové tempo. Následkom adrenálneho tumoru sa často vyskytujú príznaky abnormálnej **maskulinizácie** a virilizácie – hirsutizmus na tvári a trupe, pubické ochlpenie, akné, hlboký hlas, zväčšenie klitorisu u dievčat a penisu u chlapcov bez zväčšenia veľkosti testes. Častá je **hypertenzia**, ktorá môže ojedinele viesť k srdcovému zlyhaniu. Vzhľadom na imunosupresívny efekt kortikoidov sú časté recidivujúce **infekcie**, ktoré môžu viesť až k sepe.

U starších detí je častým klinickým príznakom postupný nástup **obezity**, ktorá je výraznejšia na tvári a trupe v porovnaní s končatinami, a **spomalenie až zastavenie rastu**. Typickým nálezom sú purpurové **strie** na bokoch, bruchu a stehnách, ktoré sú následkom prudkého nárastu

hmotnosti a teda nie sú patognomické len pre Cushingov syndróm. **Vývoj puberty** býva **oneskorený**, alebo u dievčat po menarché sa môže objaviť sekundárna amenorea, alebo oligomenorea. Zvyčajne sa vyskytuje artérová **hypertenzia** a **hyperglykémia**, ktorá môže progredovať až do steroidného diabetes mellitus. Deti sa sťažujú na svalovú **slabosť**, **únavu**, **bolesti hlavy** alebo rodičia nás môžu upozorniť na emocionálnu labilitu alebo zhoršenie výsledkov v škole. Častá je aj **osteopénia** s možným vznikom patologických fraktúr.

5.3.Laboratórne nálezy a zobrazovacie vyšetrenia

Diagnostika hyperkorticizmu má zahŕňať dôkladnú **anamnézu** s vylúčením príjmu exogénnych kortikoidov, a to nielen perorálnou formou, ale aj parenterálnou, inhalačnou alebo topickou. Koncentrácia kortizolu v prípade Cushingovho syndrómu býva 2 – 5-násobne zvýšená oproti fyziologickým hodnotám. Pri nájdenej **zvýšenej kortizolémii** v rámci skríniového vyšetrenia je nutné výsledok zopakovať, pretože u niektorých pacientov dochádza k periodickým alebo epizodickým vzostupom sekrécie kortizolu, takisto je nutné vylúčiť možnú stresovú reakciu.

Pri podozrení na Cushingov syndróm je odporúčané vyšetrenie **voľného močového kortizolu** v 24-hodinovej vzorke moču a vyšetrenie **diurnálneho rytmu kortizolémie**. Typickým nálezom je **strata diurnálneho rytmu**. Ranné hodnoty kortizolémie môžu byť niekedy v norme alebo len mierne zvýšené, ale koncentrácie nočnej kortizolémie sú zvýšené. Cirkadiánnny rytmus ešte nemusí byť vyvinutý u detí do 3 rokov, podobne, diurnálna variácia býva skreslená u pacientov s abnormálnym rytmom spánku a bdenia (ľudia pracujúci vo večerných alebo nočných zmenách). Test je nutné realizovať formou hospitalizácie, pred vyšetrením je odporúčané dodržať dvojdnovú adaptačnú dobu a prerušiť liečbu liekmi, ktoré ovplyvňujú adrenálne funkcie (napr. antitykotiká). Odoberajú sa vzorky krvi na stanovenie kortizolémie minimálne o 8. hod ráno a o 23. hod v noci, alebo frekventnejšie o 8. hod, 12. hod, 16. hod, 20. hod a 23. hod. Počas spánku o 23. hod u hospitalizovaného jedinca sa hodnota kortizolémie nad **50 nmol/l** považuje za hodnotu s vysokou senzitivitou pre Cushingov syndróm ale s nízkou špecificitou, preto sa na väčšine pracoviskách uznáva *cut-off* hodnota **200 nmol/l** , ktorá má takmer 100% špecificitu. Pacientom s Cushingovým syndrómom chýba pokles nočnej kortizolémie pod 50 % ranej koncentrácie, o 16. hodine býva koncentrácia kortizolu vyššia než ráno a najvyššia býva okolo 20. hodiny.

Pri **dexametazónovom supresnom teste** sa využíva poznatok, že podanie exogénnych glukokortikoidov vo vyšších dávkach vedie k zvýrazneniu negatívnej spätnej väzby na centrálnu produkciu CRH a ACTH a k promptnej supresii adrenálnej biosyntézy steroidov. U pacientov s Cushingovým syndrómom závislým od ACTH je táto spätná väzba porušená. Dexametazon je syntetický glukokortikoid s dlhým biologickým polčasom (36 – 54 hodín) a s vysokou glukokortikoidnou aktivitou (30 – 80-násobná v porovnaní s kortizolom). V detskom veku sa využíva najmä **nízkodávkový nočný dexametazónový supresný test** (dávka $0,3 \text{ mg/m}^2$, max. 1 mg) s podaním p.o. dexametazonu o 23. hod večer a odberom krvi pre stanovenie koncentrácie kortizolu (prípadne aj ACTH) nasledujúce ráno o 8. hod. Počas **2 mg dexametazónového supresného testu** sa podáva 0,5 mg dexametazonu každých 6 hodín (12 – 18 – 24 – 6 hod), pričom existuje kratší **jednodňový** variant testu alebo dlhší **dvojdnňový** (t.j. podávanie 0,5 mg dexametazonu každých 6 hodín počas 2 dní). Následne o 8 hod ráno sa odoberá vzorka krvi, hodnota kortizolémie pod 50 nmol/l s vysokou pravdepodobnosťou vylučuje Cushingov syndróm. Iné testy (metyrapónové, CRH) nie sú v pediatrickej praxi v súčasnosti využívané.

U pacientov s hyperkorticizmom býva **mineralogram** zvyčajne v norme, ale v niektorých prípadoch môže byť prítomná hypernatrémia, hypokalémia a alkalóza, najmä u pacientov s tumormi s ektopickou produkciou ACTH. Vzhľadom na hyperglykémie býva abnormálny výsledok **glukózo tolerančného testu** – svedčiaci pre poruchu glukózovej tolerancie alebo až pre diabetes mellitus. Býva prítomná hyperinzulinémia, rezistencia na inzulín, hyperlipoproteinémia, kalciúria a eozinopénia. Pri príznakoch virilizácie je nutné vyšetriť aj koncentráciu adrenálnych **androgénov** (DHEA, DHEAS, androstendión, testosterón).

Zobrazovacie vyšetrenia majú význam pre vizualizáciu nadobličiek, hypotalamo-hypofyzárnej oblasti event. ďalších orgánov. **Sonografia** nadobličiek patrí medzi základné neinvazívne vyšetrenie, ktorým je možné zobrazit' obojstranné alebo jednostranné zväčšenie veľkosti nadobličiek najmä pri podozrení na tumor nadobličky. Má však nízku senzitivitu a pre stanovenie definitívnej diagnózy nie je dostatočná. Sonografia obličiek má význam tiež pre diagnostikovanie nefrolitiázy, ktorá môže súvisieť s hyperkalciúriou. Pri sonografickom podozrení na tumor nadobličiek je indikované CT alebo MRI nadobličiek, pričom **CT** vyšetrením je možné presnejšie zobrazit' kôru a dreň nadobličiek, avšak pre radiačnú záťaž sa na niektorých pracoviskách preferuje MRI vyšetrenie. **MRI** vyšetrenie hypotalamo-hypofýzovej oblasti je indikované pre detekciu adenómov hypofýzy. Vzhľadom na častú zníženú kostnú

denzitu až osteoporózu je pacientom odporúčané doplniť **denzitometrické** vyšetrenie eventuálne RTG vyšetrenie chrbtice.

5.4.Diferenciálna diagnostika

Na Cushingov syndróm je potrebné myslieť u detí s **obezitou**, najmä ak sú súčasne prítomné **strie a hypertenzia**. Tieto deti sú zvyčajne **nízke** alebo majú **spomalený rast**, zatiaľ čo deti s jednoduchou obezitou bývajú normálnej výšky. Aj u detí s jednoduchou exogénnou obezitou môžeme nájsť zvýšenú močovú exkréciu kortizolu, avšak býva zachovaný diurnálny rytmus kortizolémie s poklesom v polnočných hodinách a sekrécia kortizolu je suprimovaná už po orálnom podaní nízkych dávok dexametazonu.

Zvýšené koncentrácie kortizolu a ACTH bez klinicky zjavných príznakov Cushingovho syndrómu sa vyskytujú u pacientov s **rezistenciou na glukokortikoidy** (s mutáciou glukokortikoidného receptora). Takíto jedinci môžu byť asymptomatickí alebo môžu mať hypertenziu, hypokalémiu a predčasnú pseudopubertu následkom zvýšenej sekrécie mineralokortikoidov a androgénov ako odpoveď na zvýšenú koncentráciu ACTH.

5.5.Liečba

Liečbou voľby je **chirurgické riešenie** – podľa lokalizácie nádoru **neurochirurgické** (transsfenoidálna hypofyzárna mikrochirurgia) alebo **laparoskopické / laparotomické** (nádory nadobličiek). Pre pooperačné sledovanie je nutné monitorovanie sérovej a močovej koncentrácie kortizolu. Vo väčšine prípadov dôjde k dlhotrvajúcej remisii, prípadné relapsy sa riešia reoperáciou alebo radiačnou terapiou. Ak adenóm hypofýzy nemôže byť resekovaný alebo ak je ACTH vylučovaný ektopickým metastatickým tumorom, otáznou možnosťou je adrenalektómia – zvyčajne laparoskopicky. Adrenalektómia však môže viesť k zvýšeniu sekrécie ACTH neresekovaným adenómom hypofýzy, čo sa prejaví hyperpigmentáciou (Nelsonov syndróm). Jednostranné nádory nadobličiek sú indikáciou pre **unilaterálnu adrenalektómiu**, primárna pigmentová mikronodulárna hyperplázia kôry nadobličiek sa zvyčajne rieši **bilaterálnou adrenalektómiou**.

Manažment pacientov, ktorí podstupujú adrenalektómiu, vyžaduje adekvátnu pooperačnú a pooperačnú **substitučnú liečbu kortikoidmi**. Tumor produkujúci kortikoidy zvyčajne vedie k atrofii normálneho tkaniva nadobličiek a vyžaduje sa substitúcia kortikoidmi (10 mg/m²/deň

v 3 dávkach hneď v pooperačnom období) až do obnovenia osi hypotalamus – hypofýza – nadobličky. Možnými pooperačnými komplikáciami sú sepsa, pankreatitída, trombóza, nedostatočné hojenie rán alebo kolapsové stavy najmä u malých detí s Cushingovým syndrómom. Po operácii zvyčajne dôjde k normalizácii rastu (*catch-up*), k rozvoju puberty a k nárastu kostnej hmoty, ale často zostávajú abnormity kostnej hustoty a výsledná dospelá výška je často pod prediktívnou genetickou hodnotou.

Ďalšou možnosťou je **supresná** medikamentózna liečba, ktorú je možné využiť v predoperačnom období na dosiahnutie normalizácie kortizolémie, pri kontraindikácii alebo odmietnutí chirurgickej liečby, po neúspešnej chirurgickej liečbe alebo v prechodnom období po podanej rádioterapii do prejavenia sa jej účinkov. Medzi **inhibítory adrenálnej steroidogenézy** patrí metyrapon, ketokonazol, aminoglutetimid, mitotan a etomidát, medzi **centrálne pôsobiace** lieky suprimujúce sekréciu ACTH patrí cypheptadín, kabergolín, oktreotid alebo temozolomid, **antagonista glukokortikoidných receptorov** je mifepriston (tab. č. 16).

Európska lieková agentúra v roku 2013 odporučila pozastaviť registráciu perorálnych prípravkov obsahujúcich ketokonazol (antimykotikum) v celej Európskej únii pre riziko hepatotoxicity prevažujúce prínos pri liečbe mykotických infekcií. Viac než 30 rokov sa však **ketokonazol** využíva v liečbe Cushingovej choroby pre jeho efekt inhibujúci steroidogézu. Keďže počet pacientov s nadbytkom kortikoidov je nízky, štúdie o medikamentóznych možnostiach liečby sú obmedzené. Podľa dostupných štúdií je však liečba ketokonazolom (v dávke 200 – 1200 mg denne, priemerná dávka 600 mg denne) účinná s akceptovateľnými nežiadúcimi účinkami – miernou hepatopatiou, ktorá je reverzibilná po vysadení liečby (Castinetti a kol., 2014).

Mitotan, cytostatikum s adrenolytickým efektom a s efektom inhibujúcim steroidogézu, má pomalší nástup účinku, avšak vďaka vysoko lipofilnej molekule môže byť jeho účinok dlhodobejší. V niektorých krajinách sa využíva sa v liečbe malígnych nádorov nadobličiek. **Metyrapon** inhibuje posledný enzýmy v biosyntéze steroidov (11-betahydroxylázu) a využíva sa v diagnostike funkcie osi hypotalamus – hypofýza – nadobličky a tiež ako alternatíva v liečbe Cushingovho syndrómu. Na Slovensku, podobne ako vo väčšine európskych krajín, však nie je dostupný.

Kabergolín je pre svoj dlhodobý dopaminergný účinok (agonista D2 receptorov) známejší svojím použitím v liečbe hyperprolaktinémie. Po dokázaní, že D2 receptory sú exprimované v

asi 80 % hypofýzových a ektopických tumorov secernujúcich ACTH, sa začal s úspechom používať aj v liečbe Cushingovej choroby (Ambrogio a kol., 2016).

Mifepriston je antiprogesterón využívaný pre ukončenie tehotenstva a u dospelých pacientov je odporúčaný v medikamentóznej liečbe Cushingovej choroby (Fein a kol., 2015) v dávke 300 mg – maximálne 1200 mg denne, pričom v ojedinelých kazuistikách bol bezpečne použitý aj u detských pacientov (Banarjee a kol., 2015).

Tab. č. 16 Možnosti farmakologickej liečby Cushingovho syndrómu (podľa Ambrogio a kol., 2016)

Liečivo	Dávka	Nežiaduce účinky
Ketokonazol	200 – 1600 mg / deň	Reverzibilná hepatotoxicita, dyskomfort gastrointestinálneho systému, gynekomastia, hypogonadizmus u mužov
Mitotan	500 mg – 6 g / deň	Dyskomfort gastrointestinálneho systému, hepatotoxicita, poruchy koncentrácie, závraty, cholestáza, hyperlipidémia, gynekomastia, predĺžený čas krvácania
Metyrapon	500 mg – 4 g / deň	Hirzutizmus, akné, hypertenzia, edémy, dyskomfort gastrointestinálneho systému, závraty
Etomidát	Bolus 0,03 mg/kg, následne v infúzii 0,1 mg/kg/hod	Sedácia, nefrotoxická
Kabergolín	1 – 7 mg / týždeň	Nauzea, posturálna hypotenzia, bolesti hlavy, fibróza, srdcová valvulopatia
Temozolomid	150 – 200 mg/m ² /deň – počas 5 dní každé 4 týždne	Myelotoxicita, nauzea, vracanie, únava
Mifepriston	300 – 1200 mg / deň	Hypokalémia, hypertenzia, endometriálna hyperplázia, dyskomfort gastrointestinálneho systému

6. Hyperaldosteronizmus

Nadmerná tvorba mineralokortikoidov je v detskom veku veľmi zriedkavá, avšak v dospelom veku môže predstavovať 5 – 10 % príčin sekundárnej hypertenzie. Podľa etiológie môže byť hyperaldosteronizmus **primárny** (nadmerná produkcia aldosterónu nadobličkami) alebo **sekundárny** (nadmerná produkcia renínu) (tab.č. 17).

Tab. č. 17 Možné príčiny nadbytku mineralokortikoidov

Primárny hyperaldosteronizmus	Bilaterálna mikronodulárna hyperplázia nadobličiek Familiárny hyperaldosteronizmus typ 1 (glukokortikoidmi supresibilný) Familiárny hyperaldosteronizmus typ 2 (glukokortikoidmi nesupresibilný) Deficit 11 β -hydroxysteroiddehydrogenázy 2 Nádory produkujúce aldosterón (adenóm, karcinóm)
Sekundárny hyperaldosteronizmus	Hypovolémia (dehydratácia, krvácanie) Zmeny iónov (hyponatrémia, hyperkaliémia) Edematózne stavy (nefrotický syndróm, kardiálne zlyhanie, cirhóza pečene) Stenóza arteria renalis alebo jej vetiev Toxíny (sladké drievko) Bartterov syndróm, Liddleho syndróm, Gitelmanov syndróm Nádor buniek juxtaglomerulového aparátu produkujúci renín Rezistencia tubulárnych buniek na aldosterón

6.1.Etiológia

Najčastejšou príčinou primárneho hyperaldosteronizmu je **bilaterálna hyperplázia nadobličiek**. Vyskytuje sa skôr u starších detí a častejšia je u mužského pohlavia. Zriedkavejším nálezom môže byť aj unilaterálna hyperplázia nadobličiek. Etiopatogenéza tejto podskupiny hyperaldosteronizmu nie je v súčasnosti kompletne známa, ale s rozvojom genetických a molekulárno-biologických metód sa dá očakávať jej postupné objasnenie.

V dospelom veku je najčastejšou príčinou hyperaldosteronizmu **adenóm nadobličiek**. Je známy ako Connov syndróm, keďže bol prvýkrát opísaný v roku 1956 americkým endokrinológom Jeromom Connom, ktorý našiel adrenálny tumor produkujúci aldosterón u pacienta s dlhodobou anamnézou periodických kŕčov až paralýzy dolných končatín. Adenómy sú najčastejšie unilaterálne a solitárne. V detstve sú raritné a môžu sa manifestovať už vo včasnom veku (okolo 3 rokov) s častejším postihnutím dievčat. Boli opísané aj familiárne formy hyperaldosteronizmu (tab. č. 18).

Tab. č. 18 Formy familiárneho hyperaldosteronizmu (FHA)

	Dedičnosť (mutácia génu na chromozóme)	Laboratórne prejavy	Symptómy
FHA typ I	Autozomálne dominantná, hybridný fúzny gén <i>CYP11B1/CYP11B2</i> (8q21), glukokortikoidmi supresibilná	↓ Aktivita 17 α -hydroxylázy, stimulácia ACTH, ↑ mineralokortikoidov	Stredne ťažká až ťažká hypertenzia, riziko cerebrovaskulárnych príhod
FHA typ II	Autozomálne dominantná (7p22), glukokortikoidmi nesupresibilný	Stimulácia angiotenzínu II, ↑↑ sekrecia aldosterónu	Hypertenzia
FHA typ III	<i>KCNJ5</i> (11p24)	↑ aldosterón	Hypertenzia, fibrilácia predsiení

Diagnostickou úlohou je odlíšiť primárny hyperaldosteronizmus od **sekundárneho (hyperreninemického) hyperaldosteronizmu**, ktorý sa vyskytuje ako fyziologická odpoveď na mnohé poruchy spojené so stratami sodíka, s retenciou draslíka alebo s poklesom objemu krvi (tab. č. 17).

6.2.Klinický obraz

Vzhľadom na retenciu sodíka je typická systolická aj diastolická **artériová hypertenzia**, ktorá nemusí byť prítomná v ranom veku, ale vyvíja sa pred 20. rokom života. Hypertenzia môže byť závažného stupňa (až do 240 / 150 mmHg) s bolesťami hlavy, závratmi a s poruchami videnia. S jej vznikom je možné najmä v neskoršom veku očakávať komplikácie – hypertrofiu ľavej komory, hypertenznú retinopatiu, zvýšené riziko intracerebrálnej hemorágie, kardiovaskulárnych ochorení a renálneho zlyhania. Vzhľadom na hypokaliémiu sú časté **neurologické príznaky** – bolesti hlavy, svalová slabosť, parestézie až periodické paralýzy (napr. pri záťažových situáciách), poruchy videnia, tetánie. Býva prítomná polyúria a polydipsia (**hypokaliemická nefropatia**) alebo *enuresis nocturna* u mladších detí. Nápadným znakom môže byť **spomalenie až zastavenie rastu**. Pri niektorých príčinách sekundárneho hyperaldosteronizmu môžu byť prítomné edémy.

6.3.Laboratórne nálezy a zobrazovacie vyšetrenia

Typickým nálezom je **hypokaliémia** (pod 3,5 mmol/l), metabolická **alkalóza**, zvýšená exkrécia draslíkových a vodíkových iónov, bikarbonátov a amoniaku, znížená plazmatická koncentrácia chloridov, horčíka, prípadne ionizovaného vápnika. Môže byť prítomná **hypernatrémia**. Plazmatický **aldosterón** môže byť normálny alebo zvýšený, avšak koncentrácia aldosterónu v 24-hodinovom moči je vždy zvýšená.

Pri **primárnom hyperaldosteronizme** býva **zvýšený** plazmatický aj močový **aldosterón** a **znížená plazmatická renínová aktivita** (ktorá však máva veľa falošne pozitívnych a negatívnych výsledkov). Vzorka krvi na stanovenie PRA a aldosterónu sa odoberá ráno (najvyššie koncentrácie podľa diurnálneho rytmu) po dvojhodinovej ortostatickej polohe tela a vypočíta sa aldosterón – renínový pomer (ARR, *aldosterone – renin ratio*). ARR nad 25 (aldosterón v ng/dl, PRA v ng/ml/h) alebo nad 0,55 (aldosterón v nmol/l, PRA v ng/ml/h) sa považuje za pozitívny výsledok, pomer nad 50 (resp. 1,38) je pozitívny s 90 – 100% špecificitou a senzitivitou. Koncentrácie renínu a aldosterónu sú najvyššie u novorodencov a s vekom postupne klesajú. Vyšetrenia mineralokortikoidov je nutné realizovať pri normokaliémii a prípadnú hypokaliémiu čo najskôr korigovať. Dôležité je zabezpečiť dostatočný denný príjem sodíka, keďže jeho vysoký príjem znižuje koncentráciu renínu a aldosterónu a nízky príjem tieto koncentrácie naopak zvyšuje. Pred vyšetrením sekrécie mineralokortikoidov a PRA je

odporúčené prerušiť podávanie liekov, ktoré by mohli ovplyvniť ich koncentráciu (diuretiká, laxatíva a hormonálne kontraceptíva zvyšujú koncentráciu aldosterónu a PRA; ACE inhibítory a inhibítory angiotenzínových receptorov zvyšujú PRA a znižujú aldosterón; nesteroidné antiflogistiká a beta-blokátory znižujú koncentráciu aldosterónu a PRA)

Furosemidový test (podanie 40 mg alebo 1 mg / kg hmotnosti furosemidu i.v.) patrí medzi skriningové testy pre primárny hyperaldosteronizmus. Za fyziologických okolností kľúčkové diuretiká následkom nátriurézy stimulujú PRA do 2 – 4 hodín po p.o. podaní. Pri primárnom hyperaldosteronizme je však PRA potlačená a chýba jej reaktivita na stimulačné podnety (ortostáza). Medzi ďalšie možné stimulačné testy (na odlíšenie primárneho hyperaldosteronizmu od esenciálnej artériovej hypertenzie) patrí kaptoprilový test, fludrokortizonový test, **ortostatický test**, i.v. **sodný test** (s 0,9% NaCl) a p.o. sodný test (s 2 g NaCl). Fyziologickou odpoveďou po podaní NaCl je pokles aldosterónu o 50 – 80 % v porovnaní s bazálnou hodnotou.

Na diagnostiku supresibilného hyperaldosteronizmu slúži trojdňový **dexametazónový test** a najmä genetické vyšetrenie.

Pri **sekundárnom hyperaldosteronizme** hypokaliémia a artériová hypertenzia väčšinou chýbajú, typická je zvýšená plazmatická renínová aktivita a zvýšený aldosterón. Niektorí pacienti majú rezistenciu na vazopresín a nefrogénny diabetes insipidus.

Zobrazovacími vyšetreniami – sonografiou, CT eventuálne MRI vyšetrením, je možné vizualizovať adenóm alebo hyperpláziu nadobličiek. MRI vyšetrenie je tiež indikované pri ťažkých formách hypertenzie za účelom angiografického posúdenia cerebrálnych ciev.

6.4.Diferenciálna diagnostika

V diferenciálnej diagnostike je potrebné myslieť na početné možné príčiny sekundárneho hyperaldosteronizmu, ako je hypovolémia, artériová hypotenzia, renovaskulárna hypertenzia, syndróm dychovej tiesne alebo edematózne stavy.

Pre **Bartterov syndróm** (autozomálne recesívne ochorenie, renálny tubulárny syndróm) je charakteristická porucha iónového prenosu vo vzostupnej časti Henleovej kľúčky nefrónu, čo vedie k nedostatočnému vstrebávaniu sodíka, následne k zvýšeniu aktivity systému renín – angiotenzín – aldosterón a k sekundárnemu hyperaldosteronizmu. Typická je normotenzia, hypokaliémia, hypokaliemická hypochloremická alkalóza, hyperaldosteronizmus,

hyperreninémia, nanizmus a častá mentálna retardácia. Typické sú aj zvýšené koncentrácie prostaglandínov. Existuje niekoľko fenotypov, ktoré sa líšia vekom manifestácie, klinickým obrazom a intenzitou močovej exkrécie kálie, kalcia a prostaglandínov – klasický Bartterov syndróm, neonatálny (alebo antenatálny) Bartterov syndróm, Bartterov syndróm so senzorineurálnou hluchotou, Bartterov syndróm asociovaný s autozomálne dominantnou hypokalcémiou a Gitelmanov syndróm. Prehľad troch najčastejších fenotypov je uvedený v tab. č. 19.

Tab. č. 19 Fenotypové varianty Bartterovho syndrómu (podľa Šašinka a kol., 2007)

	Klasický Bartterov syndróm	Antenatálny hyperkalciurický Bartterov syndróm (syndróm hyperprostaglandínu E)	Hypokalciuricko-hypomagneziemický Gitelmanov syndróm
Mutácia génu	<i>CLCNKB</i> (chlorid channel Kb) 1p36	<i>NKCC</i> (Na-K-Cl cotransporter) 5q23.3, <i>ROMK</i> (renal outer medullary potassium channel) 11q24	<i>TSC</i> (thiazide sensitive Na-Cl cotransporter) 16q13
Vek pri manifestácii	Dojčatá, malé deti	In utero, dojčatá	Deti, adolescenti
Prematurita, polyhydramnion	+/-	++	-
Zaostávanie v raste	++	+++	-
Mentálna retardácia	+/-	+	-
Polyúria, polydipsia	++	+++	+
Tetánia	Zriedkavo	-	++
Sérový horčík	↓ u 20%	↓/N	↓ u 100%
Močová exkrécia kalcia	N / ↑	↑↑↑	↓
Nefrokalcinóza	+/-	++	-
Močová exkrécia prostaglandínov	↑	↑↑↑	N
Terapeutická odpoveď na indometacín	+/-	Často život zachraňujúca	-

(N, normálny)

Liddleov syndróm (pseudoaldosteronizmus) je autozomálne dominantné ochorenie spôsobené mutáciou génu *SCNN1B* alebo *1G* (16p12) s dysreguláciou sodíkového kanálika v epiteliálnych bunkách obličiek, pľúc a potných žliaz, čo vedie k zvýšenej reabsorpcii sodíka. Následkom je hypertenzia, nízka PRA, metabolická alkalóza, hypokaliémia a normálne koncentrácie aldosterónu. Liečbou je nízko sodíková diéta a kálium šetriace diuretiká.

Aktivačná mutácia mineralokortikoidného receptora (Gellerov syndróm) je spojená s **hypertenziou v gravidite**. Mutácia sa vyskytuje v hormón-viažúcej doméne *MCR* génu (4q31). Následkom mutácie je receptor konštitutívne aktívny a stráca sa jeho špecificita, takže steroidné hormóny ako progesterón a kortizon, ktoré sú normálne jeho antagonistami, pôsobia ako agonisti. Ochorenie sa viditeľne prejavuje v gravidite (vzhľadom na asi 100-násobne zvýšenú produkciu progesterónu) a vedie k retencii sodíka, expanzii intravaskulárnej tekutiny a k hypertenzii. Plazmatický aldosterón a PRA sú nízke. Jedinou známou liečbou je pôrod, t.j. ukončenie gravidity, čím dôjde k zníženiu koncentrácie progesterónu a k zníženiu krvného tlaku. Spironolaktón a iné antagonisti MR receptora sú kontraindikované.

Niektoré formy **kongenitálnej adrenálnej hyperplázie** (deficit 11β -hydroxylázy a 17α -hydroxylázy) sú spojené s nadmernou mineralokortikoidnou aktivitou pre nadbytok tvorby deoxykortikosterónu, v týchto prípadoch býva ale produkcia aldosterónu znížená alebo normálna so zníženou PRA. V klinickej manifestácii býva prítomná okrem príznakov CAH (abnormality genitálu, virilizácia, oneskorená puberta, retardácia rastu) retencia sodíka, hypertenzia a hypokaliémia.

6.5.Liečba

Voľba liečby závisí od príčiny hyperaldosteronizmu. Pri bilaterálnej hyperplázii nadobličiek sa používa **spironolaktón** (neselektívny antagonist aldosterónu) alebo **eplerenon** (selektívny antagonist receptora aldosterónu). S použitím spironolaktónu sú väčšie klinické skúsenosti, ale vzhľadom na jeho antiandrogénne vlastnosti nemusí byť vhodný v období puberty u pacientov mužského pohlavia. Klinické skúsenosti s použitím eplerenonu sú v pediatrickej populácii len minimálne. Ďalšou možnosťou liečby je **amilorid**, blokátor epiteliálneho sodíkového kanála alebo iné antihypertenzívne liečivá. Súčasťou komplexnej liečby je reštrikcia soli v strave. U pacientov nereagujúcich na medikamentóznú liečbu by mala byť zvažovaná jednostranná adrenalektómia.

Pacientom s familiárnym hyperaldosteronizmom typu 1 sa podávajú **glukokortikoidy** – dexametazon 25 µg/kg/deň v rozdelených dávkach, amilorid a spironolaktón. V prípade nutnosti ďalšej antihypertenzívnej liečby je možné pridať blokátory kalciových kanálov. Pri familiárnom hyperaldosteronizme typu 2 hypertenzia neodpovedá na liečbu glukokortikoidmi, ale efektívnym liekom je spironolaktón. Pri mutáciách 11βHSD2 liečba zahŕňa podávanie antagonistov mineralokortikoidného receptora, korekciu hypokaliémie, nízko-sodíkovú diétu a diuretiká.

Pri nádorovej etiológii je indikované **chirurgické riešenie** (adrenalektómia) s adekvátnou perioperačnou prípravou. Pred operáciou je nutné upraviť hypertenziu a hypokaliémiu, po výkone sa dlhodobo podáva soľ.

6.6.Zhrnutie

Hyperfunkcia kôry nadobličiek je v detskom veku zriedkavá, avšak môže sa manifestovať včasným nástupom **obezity**, **nízkym vzrastom** alebo **spomalením rastového tempa**, súčasne môže byť prítomná **hypertenzia** s **hyperandrogénnym** stavom.

Hypertenzia s hypokaliémiou a metabolickou acidózou má viesť k podozreniu na endkrinne podmienenú hypertenziu

7. Nadbytok iných adrenálnych hormónov a incidentalómy nadobličiek

Raritne sa v detskom veku môže vyskytnúť ochorenie nadobličiek s nadbytkom androgénov, estrogénov, deoxykortikosterónu alebo zmiešané formy (tab. č. 20).

Tab. č. 20 Etiológia nadbytku ostatných adrenálnych hormónov (podľa Šašinka a kol., 2007)

Nadbytok androgénov	
Kongenitálna hyperplázia nadobličiek	Deficit 21-hydroxylázy
	Deficit 11 β -hydroxylázy
	Deficit 3 β -hydroxysteroiddehydrogenázy
Nádory	Karcinóm, adenóm
Nadbytok estrogénov (syndróm adrenálnej feminizácie)	
Nádory	Karcinóm, adenóm
Nadbytok deoxykortikosterónu	
Hyperplázia nadobličiek	Deficit 11 β -hydroxylázy
	Deficit 17 α -hydroxylázy
Nádory	Karcinóm, adenóm
Zmiešané formy nadbytku adrenálnych hormónov	
Nádory	Karcinóm, adenóm

Syndróm adrenálnej virilizácie je ochorenie s nadmernou sekréciou adrenálnych androgénov spôsobujúcich virilizáciu. Väčšina virilizujúcich adrenálnych tumorov sú adrenálne **karcinómy**, ktoré produkujú **androgény** a súčasne **glukokortikoidy**. Virilizujúce adrenálne adenómy sú zriedkavé. V detskom veku je najčastejšou príčinou nadbytku androgénov kongenitálna adrenálna hyperplázia (CAH), ktorej je venovaná samostatná kapitola. Ak sa adrenálna virilizácia objaví v neskoršom veku, u dievčat je typický **hirzutizmus** (najmä na tvári), včasné objavenie sa pubického a axilárneho ochlpenia, poruchy menštruačného cyklu až anovulácia, zväčšenie klitorisu, hlbší hlas, nápadnejší ohryzok alebo vyvinuté svalstvo. U chlapcov býva včasné objavenie sa pubického a axilárneho ochlpenia, predčasná pseudopuberta, zväčšený penis (ale normálna veľkosť testes), erekcie, dobre vyvinuté svalstvo, hlbší hlas. Zvýšené koncentrácie testosterónu u mladých chlapcov môžu viesť k zmenám

správania ako je zvýšená dráždivosť, hyperaktivita alebo agresivita. Diagnostické vyšetrenia smerujú k odhaleniu príčiny virilizácie – vyšetrenie 17-OHP, androstendiónu, DHEAS, testosterónu, dexametazonový supresný test, genetické vyšetrenie, zobrazovacie vyšetrenia nadobličiek (ultrasonografia, CT, eventuálne MRI). Terapia CAH spočíva v substitúcii glukokortikoidmi (viď príslušná kapitola), terapia nádorov je chirurgická (prípadne spojená s chemoterapiou).

Syndróm adrenálnej feminizácie predstavuje extrémne zriedkavú skupinu ochorení kôry nadobličiek. Príčinou sú adrenálne tumory vylučujúce **estrogény**. Enzým aromatáza, ktorý premieňa testosterón na estrogény, sa za normálnych okolností v nadobličkách nevyskytuje, ale nachádza sa v periférnych tkanivách (napr. v tukovom tkanive). Nie je objasnené, či väčšina feminizujúcich adrenálnych tumorov je spojená s ektopickou adrenálnou produkciou aromatázy, či niektorý iný enzým v tumore umožňuje aromatizáciu alebo či tieto nádory v skutočnosti produkujú androgény a objavujú sa v prostredí s nezvyčajne efektívnou periférnou aromatizáciou adrenálnych androgénov. Klinickou manifestáciou u chlapcov je gynekomastia, **strata ochlpenia**, strata potencie, **testikulárna atrofia** (penis a prostata bývajú normálnej veľkosti), **hyperpigmentácia**. U dievčat sa vyvíjajú príznaky **predčasnej izosexuálnej pseudopuberty**. U oboch pohlaví je včasný zrýchlený rast a nízka finálna výška. Diagnostika tumorov spočíva v zobrazovacom vyšetrení a v biochemických vyšetreniach (estrogény, testosterón, kortizol, gonadotropíny), terapia je chirurgická, eventuálne spojená s chemoterapiou.

Nadbytok deoxykortikosterónu. Deoxykortikosterón (DOC) je hormón produkovaný v *zona fasciculata* aj *zona glomerulosa*. Dôvodom jeho nadbytku môžu byť niektoré formy CAH (deficit 11 β -hydroxylázy a deficit 17 α -hydroxylázy) alebo nádor (adenóm, karcinóm) vylučujúci DOC. Keďže DOC má mineralokortikoidnú aktivitu, klinickou manifestáciou býva **hypertenzia**, retencia sodíka a **hypokaliémia**, PRA býva znížená, plazmatická koncentrácia aldosterónu normálna alebo znížená. V diagnostike je okrem už spomenutých parametrov nutné doplniť vyšetrenie kortizolu a zobrazovacie vyšetrenia nadobličiek. Liečba podľa etiológie spočíva buď v substitúcii glukokortikoidami alebo v resekcii nádoru.

Incidentalóm nadobličky je náhodne zistený nádor nadobličky pri niektorom zobrazovacom vyšetrení. U dospelých sa vyskytuje asi v 1 %, u detí mladších ako 3 roky len v 0,06 % a u detí pod 19 rokov asi v 0,09 %. Môže ísť o benígny alebo malígny nádor (adenóm, karcinóm, feochromocytóm) alebo o metastázu iného primárneho nádoru. U detí je relatívne

častý karcinóm, pričom asi až v 80 % je hormonálne aktívny, čo vedie k skoršej diagnóze. Incidentalómy sú častejšie pri MEN typu 1, pri McCune-Albrightovom syndróme a pri kongenitálnej adrenálnej hyperplázii. Diagnostika je najmä CT a MRI vyšetrením, terapia je chirurgická.

8. Poruchy drene nadobličiek

Poruchy drene nadobličiek patria medzi veľmi zriedkavé ochorenia, ich rozdelenie je uvedené v tab. č. 21. Z klinického hľadiska je najčastejší feochromocytóm, ktorý vzhľadom na nadprodukciu katecholamínov sa najčastejšie manifestuje paroxyzmálnou alebo trvalou hypertenziou a môže viesť k život ohrozujúcej hypertenznej kríze.

Tab. č. 21 Poruchy drene nadobličiek

Hypofunkcia drene nadobličiek
Kongenitálne príčiny
Krvácanie
Infekcia
Tumory
Idiopatické
Hyperfunkcia drene nadobličiek
Tumory: Feochromocytóm
Neuroblastóm
Ganglioneuróm

8.1. Hypofunkcia drene nadobličiek

Stavy vedúce k insuficiencii kôry nadobličiek môže spôsobiť aj hypofunkciu drene nadobličiek. Strata oboch adrenálnych žliaz ale len zriedka vedie k stavu s deficitom katecholamínov, keďže katecholamíny sú zároveň produkované v sympatických neurónoch autonómneho nervového systému. Tento deficit však môže byť viditeľný u pacientov s diabetes mellitus na liečbe inzulínom. V prípade hypoglykémie sú katecholamíny ako regulačné hormóny nevyhnutné pre stimuláciu glykogenolýzy v pečeni. Ak je súčasne prítomná autonómna neuropatia, porucha uvoľňovania adrenalínu počas hypoglykémie môže viesť k prolongovaniu a k zhoršeniu hypoglykemického stavu.

8.2. Hyperfunkcia drene nadobličiek

Stavy s nadmernou produkciou katecholamínov súvisia primárne s neopláziami drene nadobličiek, ktoré sú vo všeobecnosti zriedkavé. Najčastejším z nich je **feochromocytóm** vychádzajúci z chromafinných buniek, ktorý nadmerne vylučuje katecholamíny a môže sa nachádzať v intraadrenálnych alebo v extraadrenálnych chromafinných bunkách. Neoplázie tiež môžu vychádzať z nervových buniek – **neuroblastómy** a **ganglioneurómy**, raritne boli tiež opísané tumory vychádzajúce z podporných buniek.

8.3. Feochromocytóm

Feochromocytóm je tumor produkujúci **katecholamíny**, ktorý vychádza z chromafinných buniek. Asi v 90 % prípadoch je miesto pôvodu **dreň nadobličiek** (intraadrenálny adenóm), ale môže sa objaviť aj v **sympatických gangliách** (paragangliómy) v brušnej dutine, pozdĺž aorty, alebo menej často v periadrenálnej oblasti, v blízkosti močového mechúra, ureterov, v hrudnej dutine a tiež v krčnej oblasti. Asi 10 % sa vyskytuje v detskom veku, najčastejšie sa prezentuje medzi 6. a 14. rokom života. Veľkosť tumoru varíruje od 1 do 10 cm v priemere a častejšie sú na pravej strane. V pätine prípadov postihnutých detí sa vyskytujú bilaterálne a až u 30 – 40 % detí sú tumory nájdené aj v adrenálnej aj v extraadrenálnej oblasti alebo iba v extraadrenálnej oblasti. Histologicky je asi 90 % feochromocytómov benígnych, asi 10 % malígnych (často mnohopočetné nádory).

Hlavným produktom drene nadobličiek je **adrenalin** (epinefrín), ktorý je secernovaný do krvného obehu a jeho plazmatická koncentrácia odráža primárne funkciu drene nadobličiek. Spolu s adrenalinom prebieha sekrécia **noradrenalinu** (norepinefrínu), ktorý má skôr charakter lokálneho neurotransmiteru na periférnej aj centrálnej úrovni. Koncentrácia noradrenalinu v plazme je výsledkom sekrécie z nadobličiek aj z adrenergných nervových zakončení. Ďalším produkovaným katecholamínom je **dopamín**, ktorého úloha ako neurotransmitera je skôr známa v centrálnom nervovom systéme. U dospelých pacientov s feochromocytómom sú zvyčajne zvýšené koncentrácie adrenalinu aj noradrenalinu, avšak detskí pacienti s feochromocytómom predominantne vylučujú noradrenalin. Spolu s katecholamínmi môže dôjsť k vyplavovaniu ďalších hormónov (napr. kalcitonín).

8.3.1. Etiológia

Feochromocytóm môže byť asociovaný s genetickými syndrómami ako je von Hippel-Lindauov syndróm, neurofibromatóza alebo môže byť súčasťou syndrómov mnohopočetnej endokrinnnej neoplázie MEN 2A alebo MEN 2B.

Von Hippel-Lindauov syndróm je zriedkavé autozomálne dominantné ochorenie charakterizované viscerálnymi cystami a benígnymi tumormi viacerých orgánových systémov, ktoré sú náchylné na malígne zvrhnutie. Častými nálezmi sú hemangiómy, hemangioblastómy centrálného nervového systému a retiny, renálne karcinómy a feochromocytóm. U pacientov bola identifikovaná mutácia von Hippel-Lindau tumor supresorového génu (*VHL* génu) na chromozóme 3p25-26.

Syndróm mnohopočetnej endokrinnnej neoplázie (MEN) predstavuje skupinu zriedkavých familiárnych ochorení, ktoré sú charakterizované neoplastickými zmenami dvoch alebo viacerých endokrinných žliaz (tab. č. 22). Feochromocytóm sa môže vyskytovať v rámci syndrómov MEN 2A a MEN 2B, pri ktorých bola identifikovaná mutácia RET protoonkogénu (10q11.2).

Feochromocytóm môže byť tiež asociovaný s tuberóznou sklerózou, Sturge-Weberovým syndrómom alebo s *ataxia-teleangiectatica*. Sporadické feochromocytómy sú zvyčajne unicentrické a unilaterálne, familiárne postihnutie býva multicentrické a bilaterálna adrenálna nenádorová dreň býva hyperplastická.

Tab. č. 22 Syndrómy mnohopočetnej endokrinnej neoplázie (MEN)

	MEN 1 (Wermerov syndróm)	MEN 2		
		MEN 2A (Sippleov syndróm)	MEN 2B (alebo MEN 3)	FMTc
Pankreatické tumory	Gastrinóm (50%) Inzulinóm (20%) VIP-óm Glukagonóm PP-óm	-	-	-
Adenóm hypofýzy	66%	-	-	-
Angiofibróm	65%	-	-	-
Lipóm	15-20%	-	-	-
Tumor prištítnych teliesok	90%	50%	-	-
Medulárny karcinóm štítnej žľazy	-	100%	85%	100%
Feochromocytóm	-	>33%	50%	-
Marfanoidný habitus	-	-	80%	-
Neurómy slizníc	-	-	100%	-
Mutácia génu	<i>MEN1</i>	<i>RET</i>	<i>RET</i>	<i>RET, NTRK1</i>
Približná prevalencia	1:20 000 – 1:40 000	1:40 000	1:600 000 - 1:4 000 000	

8.3.2. Klinická manifestácia

Klinická manifestácia feochromocytómu varíruje od asymptomatických foriem (napr. rámci sledovania rizikových pacientov s vyššie uvedenými syndrómami) až po formy s rôznorodým klinickým obrazom. Príznaky súvisia s vyplavovaním katecholamínov do cirkulácie a môžu sa vyskytovať buď ojedinele, paroxyzmálne alebo trvalo. Symptómy sa môžu exacerbovať fyzickou a psychickou námahou, zmenou polohy, mikciou, obstipáciou, užitím niektorých liekov (histamín, glukagón, ACTH, TSH, metoklopramid, morfín, naloxon, tricyklické antidepresíva, anestetiká) alebo drog (pseudoefedrín). Typickým príznakom je **hypertenzia**, ktorá je u detí skôr trvalá v porovnaní s paroxyzmálnou hypertenziou, ktorá je typickejšia pre feochromocytóm dospelého veku. U časti chorých môžeme nájsť ortostatickú **hypotenziu** až so šokovým stavom, niektorí môžu byť **normotenzní** alebo sa môžu striedať **epizódy hypertenzie a hypotenzie**. Ak sú prítomné paroxyzmy hypertenzie, spočiatku málo časté ataky sa postupne stávajú frekventnejšími a môžu vyústiť až do kontinuálnej hypertenzie

(často ťažká hypertenzia: 180 – 260 mmHg systolický tlak a 120 – 210 mmHg diastolický tlak). Medzi atakmi môže byť pacient bez príznakov a bez ťažkostí. Počas hypertenzných stavov sa pacient sťažuje na záchvatovité **bolesti hlavy**, závrate, poruchy videnia, **palpitácie**, bolesti na hrudníku, bolesti brucha, môže byť prítomná tachykardia, arytmie, nauzea, vracanie. Ruky sú zvyčajne studené a spotené, niektorí pacienti popisujú nervozitu, anxiózne stavy až panický strach. Dieťa má zvyčajne dostatočnú chuť do jedla, ale následkom **hypermetabolického stavu** nepriberá na hmotnosti, naopak, môže sa vyvinúť ťažká kachexia (obezita však diagnózu nevylučuje). Nápadným príznakom môže byť **porucha rastu**. Zvýšená koncentrácia katecholamínov môže inhibovať motilitu žalúdka a čriev a spôsobiť **obstipáciu**, ileus alebo megakolon. **Bolesti brucha** môžu imitovať náhlu brušnú príhodu, často sú lokalizované v ľavom hypochondriu, môžu byť podmienené hepatálnou stázou a imitovať žľčníkovú koliku. Ojedinele však môže dôjsť k intestinálnej ischémii až nekróze následkom vazokonstriktie mezenterickej artérie. U 60-70% pacientov sa vyskytuje nadmerné **potenie** a neznášanlivosť tepla. Časté je začervenanie tváre a hornej polovice tela po vyplavení adrenalínu, naopak pri vyplavení noradrenalínu sa pozoruje nápadná bledosť kože. Polyúria a polydipsia môžu imitovať diabetes insipidus. Vysokým rizikom feochromocytómu je **hypertenzná kríza** s príznakmi - ťažká cefalea, poruchy videnia, encefalopatia, kŕče, palpitácie, bolesť v prekordiu, pľúcny edém, kongestívne srdcové zlyhanie, kardiovaskulárna alebo cerebrovaskulárna príhoda. Medzi komplikácie feochromocytómu patrí ischémia a infarkt myokardu, katecholamínmi indukovaná myokarditída a kardiomyopatia, akútna periférna ischémia, multisystémové zlyhanie, pľúcny edém, náhle brušné príhody, renálne zlyhanie a náhle cievne mozgové príhody.

8.3.3. Laboratórne nálezy a pomocné vyšetrenia

Diagnostika spočíva v dôkaze vysokej koncentrácie močových a plazmatických katecholamínov. Celková **močová exkrécia katecholamínov** typicky presahuje 300 µg/24 hodín. Hlavným metabolitom adrenalínu a noradrenalínu je **kyselina vanilmandľová** (3-metoxi-4-hydroxymandľová kyselina, VMA), ktorej močová exkrécia je v prípade feochromocytómu zvýšená a používa sa najmä pre skrining ochorenia. Pred vyšetrením je nutné vysadiť lieky, ktoré by mohli interferovať so sekréciou katecholamínov (inhibítory monoaminoxidázy) a tiež jedlá obsahujúce vanilku a ovocie, ktoré môžu priniesť falošne pozitívny výsledok. VMA však nie je špecifickým ukazovateľom, preto je odporučené

vyšetrovať ďalšie metabolity katecholamínov, ktoré sú schopné odlišiť nádorový alebo neuronálny pôvod katecholamínov. Vhodné je vyšetrenie **močového metanefrínu** (metadrenalínu), ktorý sa tvorí extraneuronálne, prevažne v dreni nadobličiek.

V plazme môžu byť detegované zvýšené koncentrácie katecholamínov a metanefrínov, pričom v detskom veku sa dosahuje najvyššia senzitivita a špecificita meraním **plazmatického normetanefrínu** a **noradrenalínu**. U detí s feochromocytómom nie sú spoľahlivo zvýšené koncentrácie adrenalínu a metanefrínu. Pred vyšetrením je zakázané piť kofeínové nápoje (káva, čaj), alkohol, nikotín a užívať lieky, ktoré by mohli ovplyvniť výsledok (acetaminofén, α - a β -blokátory, vazodilatátory, blokátory kalciového kanála, sympatomimetiká, inhibítory monoaminoxidázy, tricyklické antidepresíva, levodopa, kokaín). Ak je to možné, krv by mala byť odobratá z už zavedeného i.v. katétra, aby sa pacienti vyhli stresu spojeného s venepunkciou (a zvýšeniu katecholamínov následkom stresu).

Medzi možné močové nálezy patrí proteinúria, valce a ojedinele glykozúria. Očným vyšetrením je možné odhaliť edém papily, retinálne krvácanie, exsudáty a konstrikcii artérií. Sonografické vyšetrenie nadobličiek zvyčajne nie je postačujúce. Pre diagnostiku tumorov drene nadobličiek je nutné **CT** alebo **MRI** vyšetrenie, ktorými však môže byť obtiažne diagnostikovať extraadrenálne tumory. V tomto prípade je indikované scintigrafické vyšetrenie ^{131}I -metajodobenzylguanidínom (**MIBG**), ktorý je ako analóg noradrenalínu vychytávaný chromafínnymi bunkami, čím je možné lokalizovať aj menšie tumory.

Z dynamických testov je možné využiť stimulačný **klonidínový test** alebo **glukagónový test**, ktoré sú indikované v prípade hraničných hodnôt metanefrínu a normetanefrínu. Hranične zvýšené hodnoty oproti norme môžu znamenať len falošne pozitívny výsledok, pričom výrazne zvýšené hodnoty metabolitov sú vysoko pravdepodobné pre diagnózu feochromocytómu (tab. č. 23).

Tab. č. 23 Koncentrácie normetanefrínu a metanefrínu

	Normálne hodnoty	Hraničné hodnoty	Výrazne zvýšené hodnoty
Normetanefrín (ng/l)	<112	112 – 400	>400
Metanefrín (ng/l)	< 61	61 – 236	>236

8.3.4. Diferenciálna diagnostika

Keďže hlavným príznakom je hypertenzia, diferenciálna diagnostika sa musí uberať práve týmto smerom a vylúčiť iné možné príčiny hypertenzie – renálne alebo renovaskulárne ochorenia, koarktáciu aorty, hypertyreózu, Cushingov syndróm, deficit 11 β -hydroxylázy, 17 α -hydroxylázy alebo deficit 11 β -hydroxysteroiddehydrogenázy, primárny hyperaldosteronizmus, adrenokortikálne tumory, esenciálnu hypertenziu. Paroxyzmálna hypertenzia sa môže vyskytnúť pri porfýrii alebo familiárnej dysautonomii. Vzhľadom na neurologické príznaky musia byť vylúčené cerebrálne ochorenia. Pre polyúriu, polydipsiu a chudnutie je nutné myslieť na diabetes insipidus, diabetes mellitus a hypertyreózu.

Produkcia katecholamínov je zvýšená aj u niektorých nádorov – neuroblastóm, ganglioneuroblastóm a ganglioneuróm, ale močová koncentrácia katecholamínov je vyššia u pacientov s feochromocytómom, zatiaľ čo koncentrácia dopamínu a kyseliny homovanilovej sú vyššie u pacientov s neuroblastómom. Neurogénne tumory sú často spojené s hypertenziu, nadmerným potením, začervenaním, polyúriou a polydipsiou. Častým príznakom najmä u pacientov s ganglioneurómom sú chronické hnačky, ktoré imitujú celiakiu alebo iné črevné ochorenia.

Príčinou zvýšených koncentrácií katecholamínov v plazme a v moči môžu byť viaceré ochorenia (kongestívne zlyhanie srdca, renovaskulárna hypertenzia, šok, sepsa, dumping syndróm, spánkové apnoe, úzkostná neuróza, panické stavy), čo je nutné vziať do úvahy pri hodnotení laboratórnych výsledkov.

8.3.5. Liečba

Kauzálnou liečbou je **chirurgické odstránenie** tumoru. Zvláštna pozornosť však musí byť venovaná **perioperačnému manažmentu**, ktorý je zameraný najmä na kontrolu hypertenzie vrátane hypertenznej krízy predoperačne, na zaistenie stabilného krvného tlaku, minimalizáciu nežiadúcich účinkov anestetík, minimalizáciu príznakov vyvolaných vysokými koncentraciami katecholamínov počas operácie a na dostatočnú kontrolu obehových parametrov a klinických symptómov po operácii. Príprava na operáciu trvá v ideálnom prípade 2 – 4 týždne. **Najskôr** sú podávané **blokátory α -adrenoreceptorov** (fentolamín, fenoxibenzamín alebo prazosín). Vzhľadom na dostupnosť v Slovenskej republike je výhodné použitie α 1-adrenoreceptorových blokátorov (terazosín, doxazosín). U pacientov s klinickou symptomatológiou vyvolanou

stimuláciou β -adrenoreceptorov (tachykardia, arytmie, bolesti na hrudníku, nervozita) je indikované **následné** podanie **β -adrenoreceptorových blokátorov** (propranolol, metoprolol, atenolol). **Beta-blokátory nesmú byť podané samostatne pred α -blokátormi**, pretože stimulácia α -receptorov bez možnosti vazodilatácie sprostredkovanej β -receptormi môže vyvolať život ohrozujúcu hypertenziu. Kombinované α - a β -blokátory (karvedilol, labetalol), nie sú zvyčajne odporúčané, pretože u niektorých pacientov sa môže prejaviť hypertenzia pravdepodobne výraznejšími účinkami liečiv na β -receptory v porovnaní s α -receptormi. U pacientov, ktorým napriek terapii α - a β -blokátormi pretrvávajú klinické príznaky vrátane hypertenzie, je vhodné podanie metyrozínu (α -metyl-L-tyrozín), ktorý inhibuje syntézu katecholamínov inhibíciou tyrozínhydroxylázy. Liek však na Slovensku nie je registrovaný.

Adekvátne predoperačné príprava znamená dosiahnutie kontroly krvného tlaku do 160/90 mmHg, ortostatická hypotenzia neprevyšujúca 80/45 mmHg, EKG bez nešpecifickej elevácie alebo depresie ST segmentu, bez inverzie T vlny a nie viac než jedna ventrikulárna extrasystola za 5 minút. Intraadrenálne nádory sú zvyčajne operované laparoskopicky, kedy sú znížené riziká hemodynamických zmien indukovaných katecholamínmi počas operácie v porovnaní s konvenčnou transabdominálnou adrenalektómiou. V detskom veku sú však tieto nádory často mnohopočetné, takže sa zvyčajne volí transabdominálna explorácia všetkých typických miest výskytu. Počas anestézy je nutná dostatočná expanzia krvného objemu a tekutín i.v., aby sa predišlo náhlemu poklesu krvného tlaku počas operácie a v pooperačnom období. Manipulácia a excízia týchto tumorov vedie k významnému vzostupu sekrécie katecholamínov so zvýšením krvného tlaku a srdcového rytmu. Následkom nadmernej sekrécie inzulínu, ktorý bol predtým inhibovaný vysokými cirkulujúcimi katecholamínmi, sa v pooperačnom období môže objaviť **hypoglykémia**, ktorú je nutné korigovať 10% glukózou. Pooperačná starostlivosť musí byť zabezpečená na jednotke intenzívnej starostlivosti s kontinuálnym sledovaním vitálnych funkcií. Napriek úspešne odstránenému feochromocytómu môže až u 25 % pacientov pretrvávať hypertenzia.

Prípadnú **hypertenznú krízu** je nutné liečiť i.v. bolusom 0,05 – 0,1 mg/kg fentolamínu (u dospelých 2,5 – 5 mg). Vzhľadom na jeho veľmi krátky rozpad je jeho dávku nutné opakovať každé 2 minúty až do vymiznutia nekontrolovanej hypertenzie, ale možné je aj jeho kontinuálne podávanie (100 mg v 500 ml 5% glukózy). Alternatívnou liečbou je kontinuálne podávanie nitroprusidu sodného v začiatkovej dávke 0,3 – 0,5 μ g/kg/min, ktorú titrujeme do požadovaného

efektu (zvyčajne 3 – 4 µg/kg/min), maximálna dávka je 10 µg/kg/min. Možné je aj podanie nifedipínu 0,25 – 0,5 mg/kg/dávku každých 4-6 hodín s.l. Krvný tlak nie je vhodné korigovať úplne k norme, bezpečné je jeho **zníženie o 25 – 30 %**. Po zlepšení klinického stavu prechádzame na p.o. podanie antihypertenzív.

U pacientov s familiárnym alebo metastatickým feochromocytómom liečebný postup závisí od lokalizácie tumoru (unilaterálne alebo bilaterálne) a od prítomnosti metastáz. Pri unilaterálnej lokalizácii sa najskôr odstraňuje feochromocytóm a až potom nasleduje liečba ďalších koexistujúcich ochorení (medulárny karcinóm štítnej žľazy, hyperparatyreóza, iné). Pri metastatickom feochromocytóme alebo pri bilaterálnom postihnutí je iniciálnou terapiou rádionuklidová liečba ¹³¹I MIBG. Rádioterapia je menej účinná a skôr používaná paliatívne pri kostných metastázach. Liečba cytostatikami má v súčasnosti skôr experimentálny charakter.

Asi 10 % feochromocytómov je malígnych, čo je však v detskom veku zriedkavé. U detí sú malígne feochromocytómy častejšie lokalizované extraadrenálne a sú často asociované s mutáciou *SDHB* génu (ktorý kóduje podjednotku sukcinátdehydrogenázy). Okrem tradičnej antihypertenzívnej liečby je nutné zvážiť cytotoxickú liečbu (pri agresívnych metastázach) eventuálne rádioterapiu (pri bolestivých kostných metastázach). Podľa nových prístupov sa podávajú somatostatínové analógy – oktreotid alebo α-interferón.

Po operácii je nutné dlhodobé sledovanie, pretože sa môžu objaviť funkčné tumory aj na iných miestach. Vyšetrenie príbuzných pacientov môže odhaliť asymptomatické tumory.

8.4. Neuroblastóm a ganglioneuróm

Neuroblastómy sú nádory nezrelých neuroblastových buniek vychádzajúcich zo sympatického nervového systému v gangliách a v dreni nadobličiek. Nádorové bunky môžu spontánne dozrievať, pričom nádor obsahujúci len zrelé bunky sa označuje ako ganglioneuróm. Tieto nádory predstavujú 7 – 10 % nádorov v detskom veku. Medián veku diagnostikovania neuroblastómu je 18 mesiacov, ale môže sa vyskytnúť už pri narodení. U viac ako polovice prípadov sú v čase stanovenia diagnózy prítomné metastázy. Často sa vyskytuje pri neurofibromatóze, familiárnom feochromocytóme, fetálnom alkoholovom a hydantoinovom syndróme. V komplexnej etiopatogenéze hrajú úlohu aj genetické faktory, najmä aktivácia protoonkogénu *n-myc* a delécia chromozómu 1p v nádorových bunkách.

Neuroblastóm môže byť lokalizovaný kdekoľvek v tele, pričom asi v 65 % sa nájde v brušnej dutine, najčastejšie v dreni nadobličiek. Môže byť tiež lokalizovaný v oblasti hlavy, krku, v hrudníku alebo v panve, od čoho závisí aj klinická manifestácia (tab. č. 24).

Tab. č. 24 Možné príznaky neuroblastómu v závislosti od lokalizácie

Lokalizácia	Symptómy
V orbite	Exoftalmus, supraorbitálna masa, edém, ptóza
V mozgu	Nauzea, vracanie, bolesti hlavy, kŕče, poruchy vedomia
V krčnej oblasti	Hornerov syndróm (ptóza, mióza, enoftalmus), dysfágia
V hrudnej oblasti	Asymptomatický, dysfágia, dyspnoe
V brušnej dutine	Bolesti brucha, vracanie, obstipácia
V panve	Retencia moču, obstipácia, presakrálna masa
Paraspínálne	Boleť chrbtice, paraplégia alebo skolióza

Špecifickým klinickým obrazom s nejasou patogenézou je akútna myoklonová encefalopatia s akútnymi atakmi chaotických očných pohybov, s nepravidelnými záškľbami končatín aj svalov trupu. Vo viac ako 90 % prípadov je zvýšená koncentrácia katecholamínov, z čoho vyplývajú príznaky – artérová hypertenzia, ataky potenia, bledosti, bolestí hlavy, palpitácie. Na rozdiel od feochromocytómu sa však len zriedka prezentujú emergentnými symptómami (hypertenzná kríza, hypertenzná encefalopatia, cievne príhody). Pacienti majú **paraneoplastické** príznaky z

nadprodukcie vazoaktívneho intestinálneho peptidu – sekrečnú hnačku, abdominálnu distenziu, neprospievanie s hypokaliemickou alkalózou.

Ganglioneurómy sú väčšinou benígne, často sú metabolicky inaktívne a asymptomatické. Bývajú diagnostikované náhodne alebo pre kompresívne symptómy najmä v zadnom mediastine alebo retroperitoneu. Okolo 40 % pacientov má nadbytok katecholamínov.

Diagnostika spočíva v zobrazovacích metódach (RTG, USG, CT, MRI). Laboratórne bývajú zvýšené sérové aj močové katecholamíny a ich metabolity, typické je zvýšenie neurónšpecifickej enolázy (NSE), vhodné je genetické vyšetrenie na detekciu karyotypových zmien a mutácií typických pre neuroblastóm. Na detekciu metastáz sa využíva scintigrafické vyšetrenie pomocou ^{131}I -metajódbenzylguanidínu (MIBG).

Liečba zahŕňa chirurgické odstránenie nádoru a podľa štádia tumoru aj chemoterapiu a rádioterapiu. Napriek pokrokom v diagnostike a liečbe patrí neuroblastóm k nádorom s horšou prognózou, celkové 5-ročné prežívanie je okolo 55 %.

8.5.Zhrnutie

Klinické prejavy feochromocytómu sú rôznorodé a môžu imitovať najrozmanitejšie ochorenia. Najčastejším klinickým príznakom je **hypertenzia** (trvalá alebo paroxyzmálna), môže byť však prítomná aj **normotenzia** alebo **hypotenzia**.

Feochromocytóm sa môže vyskytovať ako súčasť iných syndrómov, napr. môže byť **asociovaný s medulárnym karcinómom štítnej žľazy** (súčasť syndrómu MEN2).

Predoperačný manažment liečby feochromocytómu zahŕňa podávanie **najskôr α -blokátorov**, následne **β -blokátorov**.

Benígne formy feochromocytómu majú priaznivú prognózu.

9. Kongenitálna adrenálna hyperplázia

Kongenitálna adrenálna hyperplázia (*congenital adrenal hyperplasia*, CAH) predstavuje skupinu autozomálne recesívnych ochorení charakterizovaných **poruchou syntézy kortizolu**. Vyskytuje sa s prevalenciou 1: 10 000 a ročná incidencia varíruje medzi 1: 5000 až 1 : 15 000 živonarodených detí.

9.1.Etiopatogenéza

Podľa typu mutácie jednotlivých génov a následne podľa deficitu jednotlivých enzýmov existuje niekoľko foriem CAH (tab. č. 25). Najčastejšou formou je **deficit 21-hydroxylázy**, ktorá predstavuje až 90 – 95 % všetkých prípadov CAH. Následkom enzýmového bloku je zníženie koncentrácie až úplný **nedostatok kortizolu** s typickými klinickými prejavmi. Nedostatok kortizolu vedie k stimulácii ACTH, k stimulácii rastu kôry nadobličiek a k **hromadeniu prekurzorov** syntézy kortizolu, ktoré sú najčastejšie presmerované na biosyntézu pohlavných hormónov (**nadbytok androgénov** – virilizácia dievčenského genitálu). Druhou najčastejšou formou CAH (asi 5 %) je **deficit 11 β -hydroxylázy**, pre ktorú je okrem deficitu glukokortikoidov a nadbytku androgénov typické aj zvýšenie prekurzorov s **mineralokortikoidnou** aktivitou, čo vedie k hypertenzii. Klinické prejavy menej častých foriem CAH môžu byť rôznorodé v závislosti od stupňa závažnosti chýbajúceho enzýmu a biologickej aktivity hromadiaceho sa prekurzora; ich prehľad je uvedený v tab. č. 26.

Tab. č. 25 Rozdelenie jednotlivých foriem CAH

Deficit 21-hydroxylázy	So stratou solí
	Virilizujúca forma
	Netypická forma
Deficit 11-betahydroxylázy	
Lipoidná forma CAH (deficit 20,22-desmolázy)	
Deficit 3-beta-hydroxysteroid-dehydrogenázy	
Deficit aldosterónsyntázy	
Deficit kortikosterónmetoxydáz typu I a typu II	
Glukokortikoidmi supresibilná hypertenzia	
Deficit 17-alfa-hydroxylázy/17/20-lyázy	
Deficit P450 oxidoreduktázy	
Defekt glukokortikoidného receptora	
Iné poruchy, nešpecifikované	

Tab. č. 26 Laboratórne a klinické prejavy jednotlivých foriem kongenitálnej adrenálnej hyperplázie (CAH)

Forma CAH	Mutácia génu (na chromozóme)	Laboratórne parametre	Klinické prejavy
Deficit 21-hydroxylázy	<i>CYP21A2</i> (6p21.3)	↑ 17-OHP, ↑ androgény, ↓ mineralokortikoidy, ↓ glukokortikoidy	Príznaky straty solí, virilizácia, nejednoznačný genitál u dievčat, hirsutizmus
Deficit 11β-hydroxylázy	<i>CYP11B1</i> (8q21-22)	↑ 11deoxykortizol (= mineralokortikoid), ↑ androgény	Príznaky straty solí, virilizácia, hypertenzia
Deficit 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenázy	<i>HSD3B2</i> (1p13.1)	↓ androgény, ↓ mineralokortikoidy, ↓ glukokortikoidy	Príznaky straty solí, nejednoznačný genitál u chlapcov
Deficit 17α-hydroxylázy	<i>CYP17A1</i> (10q24.3)	↓ androgény, ↓ kortizol, ↑ kortikosterón, ↑ mineralokortikoidy	Oneskorená puberta, primárna amenorea, hypertenzia (insuficiencia nadobličiek zvyčajne nebýva prítomná)
Deficit 20, 22 desmolázy (lipoidná forma)	<i>STAR</i> (8p11.23), <i>CYP11A1</i> (15q24.1)	↓ androgény, ↓ mineralokortikoidy, ↓ glukokortikoidy	Feminizovaný genitál u chlapcov, adrenálna insuficiencia, akumulácia cholesterolu v nadobličkách

9.2.Klinické prejavy

Klinická manifestácia jednotlivých foriem CAH závisí od typu mutácie konkrétneho génu, od stupňa následného enzýmového defektu, t.j. od stupňa deficitu kortizolu a/alebo aldosterónu a ďalej od biologickej aktivity hromadiaceho sa prekursora pred enzýmových blokom. Keďže hromadiaci sa prekursor je najčastejšie presmerovaný na biosyntézu androgénov, klinická manifestácia závisí tiež od od stupňa nadbytku androgénov a od pohlavia dieťaťa.

Dievčatá s ťažkým deficitom enzýmu (21-hydroxylázy, 11-betahydroxylázy alebo 3-beta-hydroxysteroiddehydrogenázy) majú pri narodení rôzne stupne **virilizácie vonkajšieho genitálu** (klasická virilizujúca forma CAH) – hypertrofia klitorisu, zadná fúzia labioskrotálnych rýh, urogenitálny sinus s vyústením na perineu, falus s výzorom penisu s kompletnou fúziou labioskrotálnych rýh a urogenitálny sínus s vyústením na báze alebo ventrálnej strane falusu, až nakoniec falus s výzorom dobre vyvinutého penisu s kompletnou fúziou labioskrotálnych rýh a urogenitálny sínus vyúsťujúci na tele penisu alebo v balanickej oblasti (stupne virilizácie 1 – 5 podľa Pradera). V prípade najťažšej virilizujúcej formy má narodené dievčatko genitál imitujúci chlapčenský penis a skrotum, pričom pochopiteľne testes nebývajú prítomné.

Dievčatá so stredne ťažkým deficitom enzýmu 21-hydroxylázy majú príznaky až neskôr v priebehu detstva v zmysle predčasného pubického ochlpenia, zväčšenia klitorisu, akcelerácie rastu a kostnej zrelosti (jednoduchá virilizujúca forma CAH). Príznaky predčasnej pseudopuberty nesú riziko včasného uzáveru rastových štbní a nízkej finálnej výšky. Dievčatá s **miernym deficitom** enzýmu (21-hydroxylázy alebo 3-beta-hydroxysteroiddehydrogenázy) môžu mať príznaky až v období adolescencie s objavením sa hirsutizmu, oligomenorey a / alebo s poruchami fertility (neklasická forma CAH). Špecifickým prípadom je deficit 17-hydroxylázy, pri ktorej je fenotyp dievčat nezmenený, avšak v čase prepokladaného nástupu puberty nedochádza k rastu prsníkov ani k menštruácii, navyše môže byť prítomná hypertenzia.

Chlapci s deficitom 21-hydroxylázy majú normálny vzhľad genitálu, takže je u nich vyššie riziko neskorej diagnostiky ochorenia. **Ťažký deficit** enzýmu vedie v novorodeneckom veku k **soľnej kríze** s príznakmi neprospievania, opakovaného vracania, dehydratácie, hypotenzie, hyponatrémie, hyperkalémie až k šokovému stavu (klasická forma CAH so stratou solí). Chlapci s **menej závažným** deficitom 21-hydroxylázy majú v priebehu detstva včasný vývoj pubického ochlpenia, zväčšenie falu (jednoduchá virilizujúca forma CAH), avšak veľkosť testes býva nezmenená, keďže rast testes je regulovaný gonadotropínmi, ktorých sekrécia nesúvisí s CAH.

Lineárny rast a kostná zrelosť bývajú predčasne urýchlené, pričom pre skorý uzáver epifyzárných štrbín je finálna výška znížená (často pod 3. percentilom).

Chlapci so zriedkavejšími formami CAH s nedostatkom androgénov (deficit steroidogénneho regulárora, 3-beta-hydroxysteroiddehydrogenázy alebo 17-hydroxylázy) majú nejednoznačný genitál alebo ženský genitál (bez rastu prsníkov), a častým príznakom býva **hypertenzia**.

Formy CAH s **nadbytkom mineralokortikoidov** (deficit 17-hydroxylázy 11-betahydroxylázy) sa manifestujú **hypertenziou** a / alebo hypokaliemickou alkalózou. Typicky sa hypertenzia objavuje až po 1. – 2. roku života, čo súvisí s väčším podielom soli v strave v porovnaní s mliečnymi formulami počas dojčenského obdobia. Následkom nedostatku kortizolu býva zvýšená sekrécia ACTH a s tým súvisiaca **hyperpigmentácia** pokožky – bronzová farba kože, hyperpigmentácie v palmárnych ryhách, v kožných zhyboch alebo v jazvách.

9.3.Diagnostika

Stratégia diagnostiky CAH je založená na korelácii medzi klinickými príznakmi a dôkazom neadekvátnej produkcie kortizolu, aldosterónu a adrenálnych androgénov. Následkom enzýmového bloku je hromadenie konkrétneho medziproduktu v biosyntéze steroidov (tab. č. 27).

Tab. č. 27 Laboratórne prejavy jednotlivých foriem CAH

	V sére	V moči
Deficit 21-hydroxylázy	↑ 17-hydroxyprogesterón ↑ 21-deoxykortizol ↓ aldosterón, ↓ testosterón, ↓ DHEA, ↓ androstendión	↑ 17-ketosteroidy, ↑ 17-hydroxypregnanolon, ↑ pregnanetriol
Deficit 11-betahydroxylázy	↑ 17-hydroxyprogesterón , ↑ 11-deoxykortizol a deoxykortikosterón (mineralokortikoidné účinky)	↑ 17-ketosteroidy, ↑ tetrahydro-11-deoxykortizol
Deficit 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenázy	↑ 17-hydroxypregnenolon, ↑ 17-hydroxyprogesterón, ↑ DHEA, ↓ androstendión	↑ 16-hydroxy-DHEA ↑ 16-hydroxy-pregnenolon ↑ androstetriol
Deficit 17α-hydroxylázy	↑ 17-deoxysteroidy (mineralokortikoidné účinky), ↓ dehydroepiandrosterón, ↓ testosterón ↓ 17-hydroxypregnenolon, ↓ 17-hydroxyprogesterón	↓ 17-ketosteroidy
Deficit 20, 22 desmolázy (lipoidná forma)	↓ kortizol, ↓ aldosterón, ↓ deoxykortikosterón, ↓ DHEA, ↓ androstendión	↓ 17-hydroxysteroidy, ↓ 17-ketosteroidy

Príznaky CAH so stratou solí sú charakterizované **hyponatrémiou**, **hyperkaliémiou**, hypovolémiou, nízkou koncentráciou aldosterónu a zvýšenou plazmatickou renínovou aktivitou. Naopak, pre hypertenzné formy CAH je typická nízka plazmatická renínová aktivita a často **hypokaliémia**. Miernejšie (netypické) formy CAH môžu byť diagnostikové **ACTH stimulačným testom** s dôkazom akumulácie prekursorov steroidov. Rozšírený je **krátky ACTH test**, pri ktorom sa podáva intravenózne bolusovo 0,25 mg syntetického ACTH s odbermi krvi

pre stanovenie 17-hydroxyprogesterónu, androstendiónu a kortizolu bazálne a po prvej (prípadne aj druhej) hodine.

Zo zobrazovacích vyšetrení slúži **ultrasonografia** nadobličiek pre orientačné vyšetrenie, presnejšiu diagnostiku prináša **CT** alebo **MRI** nadobličiek. U detí s nejednoznačným genitálom je indikované **MRI** vyšetrenie malej panvy pre identifikáciu gonád a tiež vyšetrenie **karyotypu**. V prípade oneskorených foriem CAH s manifestáciou predčasného pubického ochlpenia je užitočné **RTG zápästí** pre určenie kostného veku, pričom typickým nálezom je kostný vek predbiehajúci kalendárny vek dieťaťa. Pre presnú diagnostiku jednotlivých foriem CAH je indikované **genetické vyšetrenie**. Možná je aj **prenatálna** diagnostika CAH v priebehu 10.-12. týždňa tehotenstva odberom choriových klkov alebo počas 15.- 18. týždňa amniocentézou meraním enzýmovej aktivity 17-OHP.

Život-zachraňujúcim najmä pre novorodencov mužského pohlavia je zavedenie **skríningu** deficitu 21-hydroxylázy (v Slovenskej republike od roku 2003). Vyšetrovaným metabolitom v suchej kvapke krvi odoberanej medzi **72. a 96. hodinou** života novorodenca je 17-hydroxyprogesterón, ktorého zvýšenie je typické pre najčastejšiu formu CAH – deficit 21-hydroxylázy. Falošná pozitivita výsledku môže byť aj u zdravých predčasne narodených detí pravdepodobne pre nezrelú funkciu nadobličiek s nižšou kapacitou niektorých enzýmov s následne vyššou koncentráciou steroidných metabolitov v cirkulujúcej krvi. Navyše, pre indukciu pľúcnej zrelosti je väčšina predčasne narodených detí prenatálne liečená kortikoidmi, čo vedie k poklesu bazálnych koncentrácií kortizolu. Takáto suprimovaná kortizolémia môže pretrvávajúť niekoľko hodín až dní, podľa niektorých údajov až do 7. dňa života. Predčasne narodené deti majú vyššiu koncentráciu ACTH následkom stresu, avšak adekvátne zvýšenie kortizolémie a teda primeraná reakcia na stres závisí od viacerých faktorov (zrelosť nadobličiek, liečba exogénnymi kortikoidmi, pridružené ochorenia) a nemusí byť vždy adekvátna. Z uvedených dôvodov sa vykonáva **reskríning** počas 10. – 14. dňa života novorodenca v prípade jeho nezrelosti (≤ 35 . gestačný týždeň), v prípade poskytovania intenzívnej zdravotnej starostlivosti, v prípade prvého skríninového odberu po podaní kortikoidov (matke v poslednom trimestri alebo novorodencovi po pôrode) alebo po podaní transfúzie krvi. Reskríning sa tiež realizuje v prípade technických alebo iných chýb pri odbere vzorky (zvyšky dezinfekčného roztoku, zriedenie infúznym roztokom, zle usušená vzorka a podobne) (Lysinová, 2015).

9.4.Liečba

Novorodenci s nejednoznačným genitálom majú byť až do potvrdenia definitívnej diagnózy starostlivo sledovaní pre možný vývoj príznakov zo straty solí (neprospievanie, strata hmotnosti, vracanie, abnormality elektrolytov). Liečba v **akútnej fáze** CAH s dehydratáciou, hyponatrémiou a hyperkaliémiou zahŕňa i.v. **bolus** izotonického **0,9% NaCl** (10 – 20 ml/kg) za hodinu, ktorý môže byť opakovaný až do obnovy intravaskulárneho objemu a krvného tlaku. Súčasťou následných rehydratačných roztokov musí byť **glukóza** ako prevencia vzniku hypoglykémie. Po odbere vzoriek krvi pre vyšetrenie glykémie, elektrolytov, kortizolu, aldosterónu, 17-OHP a ACTH môže byť pacient liečený **glukokortikoidmi**, pričom liečba nemá byť prerušená počas čakania na výsledky potvrdzujúce diagnózu CAH. Dávka **hydrokortizonu** v akútnych situáciách je 1 – 2 mg/kg i.v. v iniciálnej dávke a následne 1 – 2 mg/kg/deň (alebo 50 – 100 mg/m²/deň) v rozdelenej dávke každých 6 hodín. Po stabilizácii stavu sa prechádza na **chronickú** perorálnu **liečbu** glukokortikoidom prípadne aj mineralokortikoidom podľa typu enzýmového defektu konkrétnej formy CAH. Zvyčajná p.o. dávka hydrokortizonu je 10 – 15 mg/m²/deň v troch dávkach, pričom dávku je potrebné titrovať ako prevenciu vzniku Cushingovho syndrómu. Súčasťou monitoringu liečby je aj pravidelné vyšetrenie 17-OHP. Vo väčšine prípadov je potrebné aj podávanie **fludrokortizonu**.

Prenatálna liečba kortikoidmi pri prenatálne diagnostikovanom CAH je považovaná za experimentálnu. Dievčatám s nejednoznačným genitálom a výraznejším stupňom virilizácie je odporučená **plastická chirurgia** – vo včasnom detstve resekcia klitorisu a neskôr v postpubertálnom období vaginoplastika. Adrenalektómia nepatrí do liečebného manažmentu CAH. V multidisciplinárnom prístupe je často okrem endokrinológa a gynekológa nutný aj psychológ, prípadne psychiater.

9.5.Zhrnutie

CAH predstavuje heterogénnu skupinu ochorení, pri ktorých je následkom enzýmového bloku **nedostatočná syntéza kortizolu, hromadenie metabolitov** pred enzýmových blokom a často **nadmerná syntéza androgénov**.

Klinická manifestácia CAH závisí od stupňa nedostatku kortizolu, od typu konkrétnej mutácie a od **pohlavia dieťaťa**

Klasická forma CAH sa manifestuje **sol'nou krízou** v novorodeneckom veku, u dievčat býva **virilizovaný genitál**. Formy s neskorším nástupom sa manifestujú predčasným **pubickým ochlpením**, hirsutizmom a predčasným **rastovým zrýchlením** a kostnou zrelosťou. Pre niektoré formy CAH s hromadením prekurzorov mineralokortikoidov je typická **hypertenzia**.

Liečba CAH predstavuje celoživotnú **substitúciu kortikoidov**.

10. Záver

Choroby nadobličiek predstavujú zriedkavé, ale klinicky závažné ochorenia, ktorých včasná a správna diagnostika je nevyhnutná pre následný správny vývoj dieťaťa. Emergentným stavom môže byť akútna insuficiencia nadobličiek, ktorej typickým prejavom sú gastrointestinálne symptómy (nauzea, vracanie, neprospievanie). Pre lekára je preto nevyhnutné v rámci diferenciálnej diagnostiky nauzey a vracania okrem iných chorobných stavov (akútne a chronické ochorenia gastrointestinálneho systému, prejavy intrakraniálnej hypertenzie pri poruchách centrálného nervového systému, iné) myslieť aj na nedostatok kortikoidov. V súčasnosti je najčastejšou etiologickou príčinou Addisonovej choroby autoimunitný proces a v porovnaní s bežnou populáciou je Addisonova choroba častejšia u pacientov s inými autoimunitnými ochoreniami (autoimunitná tyreoiditída, diabetes mellitus 1. typu, celiakia). Pacientov s už diagnostikovanou Addisonovou chorobou na substitučnej liečbe kortikoidmi je nutné edukovať o nevyhnutnosti zvýšenia dávok kortikoidov v prípade záťažových situácií (stres, operácia, akútne ochorenie) na dvoj- až trojnásobok pôvodného dávkovania.

Na druhej strane diagnostického spektra stojí dieťa s včasným nástupom obezity, s nízkym vzrastom a často aj s hypertenziou, u ktorého je nutné vylúčiť Cushingov syndróm ako endokrinnú príčinu obezity. Hypertenzia, trvalá alebo paroxyzmálna, patrí medzi typické prejavy feochromocytómu, ktorého klinická manifestácia môže byť rôznorodá. Nutnosťou perioperačného manažmentu feochromocytómu ako prevencia hypertenznej krízy až malígnej hypertenzie počas operácie je podávanie najskôr α -blokátorov a až následne β -blokátorov v predoperačnom období.

Komplexné vedomosti o metabolizme a biologickej aktivite hormónov kôry a drene nadobličiek tak dávajú základ pre správnu diagnostiku a následný menežment pacientov, čo v konečnom dôsledku vedie k zlepšeniu kvality ich života.

Literatúra

1. Ambrogio AG, Cavagnini F. Role of "old" pharmacological agents in the treatment of Cushing's syndrome. *J Endocrinol Invest* 2016; 39(9): 957-65.
2. Banerjee RR, Marina N, Katznelson L, Feldman BJ. Mifepristone Treatment of Cushing's Syndrome in a Pediatric Patient. *Pediatrics* 2015; 136 (5): e1377-81.
3. Björnsdóttir S, Øksnes M, Isaksson M, Methlie P, Nilsen RM, Hustad S, Kämpe O, Hulting AL, Husebye ES, Løvås K, Nyström T, Bensing S. Circadian hormone profiles and insulin sensitivity in patients with Addison's disease: a comparison of continuous subcutaneous hydrocortisone infusion with conventional glucocorticoid replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 83(1): 28-35.
4. Castinetti F, Guignat L, Giraud P, Muller M, Kamenicky P, Drui D, Caron P, Luca F, Donadille B, Vantyghem MC, Bihan H, Delemer B, Raverot G, Motte E, Philippon M, Morange I, Conte-Devolx B, Quinquis L, Martinie M, Vezzosi D, Le Bras M, Baudry C, Christin-Maitre S, Goichot B, Chanson P, Young J, Chabre O, Tabarin A, Bertherat J, Brue T. Ketoconazole in Cushing's disease: is it worth a try? *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(5): 1623-30.
5. Čiljaková M., Havlíčková Z. Mikroadenóm hypofýzy ako príčina atypického priebehu predčasnej puberty. *Pediatrica (Bratisl.)* 2006; 1(6): 365 – 367.
6. Dedinská I., Palkoci B., Miklušica J., Osinová D., Galajda P., Mokán M. Metabolic syndrome and new onset diabetes after kidney transplantation. *Diabetes Metab Syndr* 2017; 11(3): 211 – 214.
7. Fein HG, Vaughan TB 3rd, Kushner H, Cram D, Nguyen D. Sustained weight loss in patients treated with mifepristone for Cushing's syndrome: a follow-up analysis of the SEISMIC study and long-term extension. *BMC Endocr Disord*. 2015; 15: 63.
8. Khanna A, Khurana R, Kyriacou A, Davies R, Ray DW. Management of adrenocortical insufficiency with continuous subcutaneous hydrocortisone infusion: long-term experience in three patients. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2015;2015:150005.
9. Kliegman R.M., Stanton B.M.D., Geme J.St., Schor N., Behrman R.E. Nelson Textbook of Pediatrics, 19th Edition. Saunders Elsevier, USA, 2011, 2680p. ISBN 978-1-4377-0755-7.

10. Kreze A. jr., Vaňuga P., Pura M. Prehľad testov v endokrinológii. Juraj Štefuň – GEORG, Žilina, 2005, 136s. ISBN 80-969161-2-2.
11. Lebl J., Al Taji E., Koloušková S., Pruhová Š., Šnajderová M., Šumník Z. Dětská endokrinologie a diabetologie. 1.vyd., Galén, Praha, 2016, 616s. ISBN 978-80-7492-271-8.
12. Lebl J., Zapletalová J., Koloušková S. et al. Trendy soudobé pediatrie. Dětská endokrinologie. Galén, Praha, 2004, 479s. ISBN 80-7262-250-1.
13. Lysinová M., Knapková M., Dluholucký S., Králinský K. Novorodenecký skríníng v súčasnosti. Pediatr. prax, 2015, 16(5): 188 – 191.
14. Meško D., Pullmann R., Nosál'ová G. Vademecum klinickej biochémie. Osveta, Martin, 1998, 1647s. IBSN 8080630054.
15. Mokry J., Mokrá D. Glukokortikoidy v pediatrii – genómové a negenómové účinky. Pediatra (Bratisl.) 2012; 7(1): 13 – 17.
16. Pršo M., Michnová Z., Zúbriková L., Kuchta M., Bánovčín P. Kontrastná ultrasonografia v pediatrii. Pediatra (Bratisl.) 2017; 12(2): 95 – 98.
17. Ranke M.B., Mullis P.E. Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents. S.Karger AG, Basel, Switzerland, 4th revised edition, 2011, 535p. ISBN 978-3805594141.
18. Sperling M.A. Pediatric endocrinology. 4th edition. Saunders Elsevier, Philadelphia, USA, 2014, 1080p. ISBN 978-1-4557-4858-7.
19. Šašíka M., Kúšková M. Choroby nadobličiek. In: Šašíka M., Šagát T, Kovács L a kol. Pediatra. Druhé doplnené vydanie. Herba, Bratislava, 2007, s.949 – 975. ISBN 978-80-89171-49-1.
20. Vojtková J., Čiljaková M. Diabetes mellitus 1.typu a endokrinný systém. Pediatra (Bratisl.) 2013; 8(2): 103 – 107.
21. Zamrazil V., Pelikánová T. a kol. Akútní stavy v endokrinológii a diabetológii. Prvé vydanie. Galén, Praha, 2007, 177s. IBSN 978-80-7262-478-2.