

Michal Kršek

ENDOKRINOLOGIE



Upozornění

Všechna práva vyhrazena.
Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být
reprodukována a šířena v papírové, elektronické
či jiné podobě bez předchozího písemného
souhlasu nakladatele.
Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

Galén
Na Bělidle 34, 150 00 Praha 5

www.galen.cz

© Galén, 2011

Michal Kršek



ENDOKRINOLOGIE

Galén

Autor

prof. MUDr. Michal Kršek, CSc.

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

Recenzent

prof. MUDr. Jan Čáp, CSc.

2. interní klinika Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice, Hradec Králové



Michal Kršek

ENDOKRINOLOGIE

První vydání v elektronické verzi

Vydalo nakladatelství Galén, Na Bělidle 34, 150 00 Praha 5

Editor PhDr. Lubomír Houdek

Šéfredaktorka PhDr. Soňa Dernerová

Odpovědná redaktorka MUDr. Dina Válková

Dokumentace z archivu autora a nakladatelství Galén

Sazba Mgr. Alena Laňková, Galén

Tisk GLOS, Špidlenova 436, 513 01 Semily

Určeno odborné veřejnosti

G 301030

www.galen.cz

Všechna práva vyhrazena.

Tato publikace ani žádná její část nesmí být reprodukována, uchovávána v rešeršním systému nebo přenášena jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, elektronického, fotografického či jiného záznamu) bez písemného souhlasu nakladatelství.

Autor i nakladatel vynaložili značné úsilí, aby informace o léčivech odpovídaly stavu znalostí v době zpracování díla. Nakladatel za ně nenese odpovědnost a doporučuje řídit se údaji o doporučeném dávkování a kontraindikacích uvedených výrobcí v příbalovém letáku příslušného léčivého přípravku. Týká se to především přípravků vzácněji používaných nebo nově uváděných na trh.

V textu jsou používány ochranné obchodní známky léků a dalších výrobků. Absence symbolů ochranných známek (©, ™ ap.) neznámá, že se jedná o nechráněné názvy a značky.

© Galén, 2011

První vydání v elektronické verzi

ISBN 978-80-7262-782-0 (PDF)

ISBN 978-80-7262-783-7 (PDF pro čtečky)

OBSAH

1. Úvod, etiologie a obecné příznaky endokrinopatií	7
2. Onemocnění hypothalamu	10
2.1. Pubertas praecox	12
2.2. Diabetes insipidus centralis.....	13
2.3. Mentální anorexie.....	14
3. Onemocnění hypofýzy	15
3.1. Hypopituitarismus.....	16
3.2. Afunkční adenomy hypofýzy.....	17
3.3. Akromegalie a gigantismus	19
3.4. Prolaktinomy.....	21
3.5. Cushingova choroba a Cushingův syndrom.....	22
3.6. Adenomy z gonadotropních buněk.....	26
3.7. Adenomy z thyreotropních buněk	26
4. Onemocnění štítné žlázy	28
4.1. Struma.....	28
4.2. Hyperthyreóza	31
4.2.1. Gravesova-Basedowova choroba.....	33
4.2.2. Toxický adenom štítné žlázy a nodózní toxická struma	34
4.2.3. Thyreotoxická krize.....	35
4.3. Hypothyreóza.....	36
4.3.1. Myxedémové kóma	39
4.4. Záněty štítné žlázy.....	40
4.4.1. Akutní (infekční) thyreoiditida	40
4.4.2. Subakutní thyreoiditida.....	41
4.4.3. Chronická autoimunitní (lymfocytární) thyreoiditida	42
4.5. Nádory štítné žlázy.....	42
4.5.1. Karcinom štítné žlázy	43

5. Onemocnění přštítných tělísek	46
5.1. Primární hyperparathyreóza.....	46
5.2. Sekundární a terciární hyperparathyreóza.....	48
5.3. Hypoparathyreóza a pseudohypoparathyreóza.....	49
6. Onemocnění nadledvin	50
6.1. Cushingův syndrom.....	52
6.2. Adrenokortikální insuficience, Addisonova choroba.....	54
6.3. Primární hyperaldosteronismus, Connův syndrom.....	57
6.4. Feochromocytom.....	59
6.5. Kongenitální adrenální hyperplazie.....	61
7. Onemocnění varlat	64
7.1. Hypogonadismus u mužů.....	65
7.2. Kryptorchismus.....	67
7.3. Klinefelterův syndrom.....	67
7.4. Syndrom Noonanové.....	68
7.5. Nádory varlat.....	68
7.6. Gynekomastie.....	69
8. Onemocnění vaječníků	71
8.1. Hypogonadismus u žen.....	72
8.2. Turnerův syndrom.....	74
8.3. Syndrom polycystických ovaríí.....	75
8.4. Hirsutismus.....	76
8.5. Nádory vaječníků.....	77
9. Endokrinně aktivní nádory trávicího ústrojí	78
9.1. Nádor produkující inzulin.....	78
9.2. Nádor produkující gastrin.....	80
9.3. Nádor produkující vazoaktivní intestinální peptid.....	80
9.4. Nádor produkující glukagon.....	81
9.5. Nádor produkující somatostatin.....	81
9.6. Karcinoid.....	81
10. Polyglandulární syndromy	83
10.1. Syndrom MEN-I – Wermerův syndrom.....	83
10.2. Syndrom MEN-IIa – Sippleův syndrom.....	84
10.3. Syndrom MEN-IIb.....	84
10.4. Autoimunitní polyglandulární syndromy.....	85
Literatura	87
Zkratky	89
Rejstřík	93

1. ÚVOD, ETIOLOGIE A OBECNÉ PŘÍZNAKY ENDOKRINOPATIÍ

Integrita organismu je zabezpečena třemi systémy, nervovým, endokrinním a imunitním, které jsou vzájemně propojeny na různých úrovních.

Endokrinní systém tvoří žlázy s vnitřní sekrecí, které produkují chemické mediátory (hormony a cytokiny). Ty se vyplavují do krevního oběhu a i v malých koncentracích působí s vysokou účinností v cílových tkáních, což označujeme jako **endokrinní působení**. Hormony se také mohou vyplavovat do mezibuněčného prostoru a působit na sousední buňky, jedná se o **parakrinní působení**. Pokud působí na tytéž buňky, kterými jsou produkovány, označujeme tento proces jako **autokrinní působení**.

Hormony dělíme podle chemické struktury do tří skupin: peptidové hormony, aminy a steroidní hormony. V poslední době mezi ně řadíme i malé molekuly (např. NO, H₂S). **Peptidové hormony** jsou tvořeny různě dlouhým řetězcem aminokyselin a obvykle se syntetizují jako tzv. prohormony. Prohormony podléhají posttranslační modifikaci a mění se na vlastní hormony. Některé jsou tvořeny podjednotkami. Mohou vznikat i jinde než v endokrinních žlázách, například v některých nádorech (ektopicky). **Aminy** jsou strukturálně nejjednodušší hormony vznikající z aminokyselin. **Steroidní hormony** mají strukturu, jejímž základem je cholesterol nebo 7-dehydrocholesterol. Jejich syntéza je složitá a prakticky není možná v jiných tkáních než ve vysoce specializovaných příslušných žlázách, a proto se netvoří ektopicky.

Sekrece hormonů může mít různý charakter a vzhledem k jejich vysoké účinnosti musí být přesně regulována. **Uvolňování hormonů** do cirkulace probíhá různými mechanismy, například přeměnou na hydrofilní deriváty (např. odštěpování thyreoidálních hormonů z molekuly thyreoglobulinu), exocytózou ze zásobních granul (peptidové hormony) nebo pasivní difúzí (steroidní hormony). Uvolňování některých hormonů probíhá periodicky s různou délkou cyklu, pravidelné kolísání s periodou jednoho dne nazýváme cirkadiánním rytmem (např. sekrece kortizolu). Vylučování některých hormonů probíhá v sekrečních pulsech (např. sekrece gonadotropinů). **Kontrola sekrece** hormonů musí být velmi přesná a je převážně zajišťována systémem zpětných vazeb (většinou negativních, zřídka pozitivních).

Transport hormonů: některé hormony, zejména peptidové a hormony o malé molekule, jsou rozpustné ve vodě a snadno transportovatelné cirkulací. Hormony neroz-

puštěné ve vodě (např. steroidy a hormony štítné žlázy) musejí být transportovány ve vazbě na transportní (vazebné) bílkoviny. U těchto hormonů se jen velmi malé množství vyskytuje ve volné (nevázané) formě a pouze tyto volné hormony jsou biologicky aktivní.

Receptory jsou struktury v cílových tkáních, na které se specificky váže příslušný hormon a prostřednictvím aktivace těchto receptorů a následně kaskády postreceptorových dějů vykonává svoje účinky. Podle lokalizace rozlišujeme receptory intracelulární a membránové.

Intracelulární receptory se vyskytují uvnitř buňky. Hormony se k nim dostávají zpravidla pasivní difúzí, vážou se na ně a vytvářejí komplex hormon-receptor, který buď vzniká v cytoplasmě a poté se přesouvá do buněčného jádra, nebo vzniká přímo v jádře. Tento komplex se pak váže na hormonresponzivní elementy na deoxyribonukleové kyselině (DNA) a ovlivňuje tak transkripci příslušných genů a následně syntézu proteinů.

Membránové receptory jsou lokalizovány na buněčné membráně a dělí se na několik skupin.

Membránové receptory se sedmi transmembránovými doménami: po navázání hormonu na tyto receptory dochází k dalším dějům pomocí tzv. G-proteinů, které se vyskytují v plazmatické membráně v sousedství receptoru. Do této skupiny patří α - a β -adrenergní receptory, receptory pro dopamin, luteinizační hormon (LH), folikulostimulační hormon (FSH), thyreotropní hormon (TSH), parathormon (PTH), somatostatin, vazopresin, glukagon, angiotenzin II, prostaglandiny, serotonin, adrenokortikotropní hormon (ACTH), gonadoliberin (GnRH), somatoliberin (GHRH) a thyreoliberin (TRH).

Membránové receptory s tyrosinkinázovou aktivitou: po vazbě hormonu na tyto receptory dochází k vzestupu tyrosinkinázové aktivity receptoru a jsou fosforylovány další substance účastníci se přenosu signálu. Do této skupiny patří receptory pro inzulín, inzulínu podobný růstový faktor I (IGF-I), destičkový růstový faktor (PDGF), epidermální růstový faktor (EGF) a fibroblastový růstový faktor (FGF).

Membránové receptory pro růstový hormon a prolaktin: vazba ligandů na tento receptor vede k autofosforylaci tyrosinů vlastního receptoru. Tento proces je zprostředkován cytoplazmatickými kinázami (Janus kinázy) a dále je působení přes tento receptor zprostředkováno proteiny STAT (signal transducers and activators of transcription). Do této skupiny patří receptory pro růstový hormon (STH), prolaktin, leptin, cytokiny (např. interleukiny) a nervový růstový faktor (NGF).

Membránové receptory s guanylátcyklázovou aktivitou: po vazbě ligandu na receptor dochází k syntéze cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP), který slouží jako druhý posel přenosu signálu. Do této skupiny patří receptor pro atriální natriuretický peptid (ANP).

Membránové receptory se serinkinázovou aktivitou: přenos signálu přes tyto receptory je zprostředkován pomocí intracelulárních mediátorů signálu (SMAD). Do této skupiny patří receptor pro transformující růstový faktor β (TGF- β), müllerianský inhibiční faktor a receptory pro kostní morfogenetické proteiny.

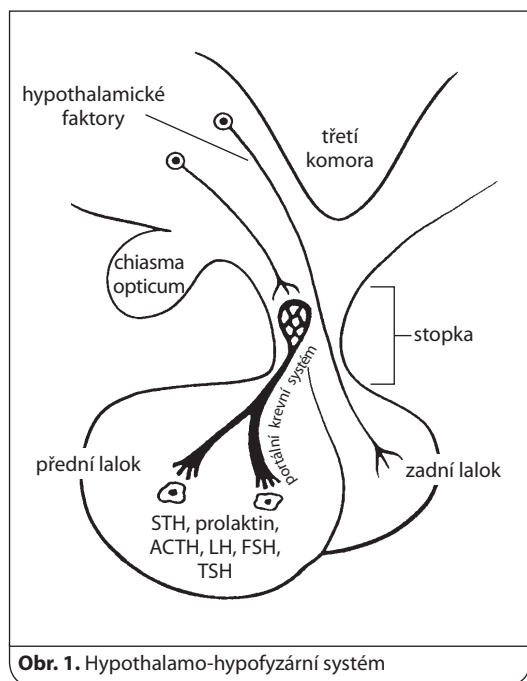
Etiologie endokrinopatií: endokrinologická onemocnění vznikají z těchto příčin:

- nedostatek hormonů – k nedostatku hormonů dochází z řady příčin. Nedostatek může být parciální nebo absolutní;
- nadbytek hormonů – k nadbytku hormonů vede opět řada příčin. Klinické příznaky závisejí na konkrétním hormonu a stupni nadprodukce;
- produkce abnormálních hormonů – v některých případech dochází k produkci abnormálních hormonů; působení takového defektního hormonu může být oslabené a klinický obraz pak odpovídá jeho nedostatku;
- rezistence k působení hormonů – v tomto případě jsou příčinou onemocnění mutace, které vedou k tvorbě defektních receptorů nebo k defektům postreceptorové signalizace. Typické pro tyto poruchy je, že koncentrace příslušného hormonu bývají normální nebo zvýšené, ale klinický obraz odpovídá jeho nedostatku;
- mutace aktivující receptory – jedná se o vzácnou skupinu onemocnění, kdy mutace receptoru vede k zesílení účinku příslušného hormonu, případně je receptor v aktivovaném stavu i bez přítomnosti příslušného hormonu.

Příznaky endokrinopatií: jsou velmi rozmanité a záleží na mnoha okolnostech, z nichž některé byly zmíněny v této kapitole. Konkrétní klinický obraz endokrinopatií bude uveden v příslušných kapitolách.

2. ONEMOCNĚNÍ HYPOTHALAMU

Hypothalamus je část mozku, propojuje signály z centrálního nervového systému (CNS) se signály endokrinními. Kromě toho také ovlivňuje funkci sympatického a parasympatického nervového systému a ve spolupráci s regulací endokrinními se pak podílí na regulaci funkcí vegetativních (krevního tlaku a pulsu, tělesné teploty, spánku a bdění), metabolických (příjmu potravy, příjmu a výdeje tekutin, tělesné hmotnosti a tělesného složení) a na udržování homeostázy vnitřního prostředí (udržování cirkulujícího objemu a osmolality krve).



Obr. 1. Hypothalamo-hypofyzární systém

Hypothalamické hormony: v hypothalamických jádrech je produkována řada hormonů. Hypothalamus je spojen s hypofýzou prostřednictvím stopky a funguje zde portální krevní systém, který zabezpečuje komunikaci mezi hypothalamem a hypofýzou (obr. 1). Hypothalamické hormony ovlivňují sekreci hormonů adenohipofýzy, některé z nich mají i přímé účinky na jiné cílové tkáně. Rozlišujeme je na liberiny (stimulují sekreci hormonů adenohipofýzy) a statiny (inhibují sekreci hormonů adenohipofýzy). Situace však není tak jednoduchá, například u gonadoliberinu je pro stimulační účinek důležitá jeho pulsatilní sekrece. Pokud je tato pulsatilita narušena, pak i při jeho vyšších koncentracích dochází k inhibici sekrece gonadotropinů.