

ENDOKRINNÁ PATOFYZIOLÓGIA 2

R. Beňačka

Ústav Patologickej fyziológie
Lekárska fakulta, UPJŠ, Košice

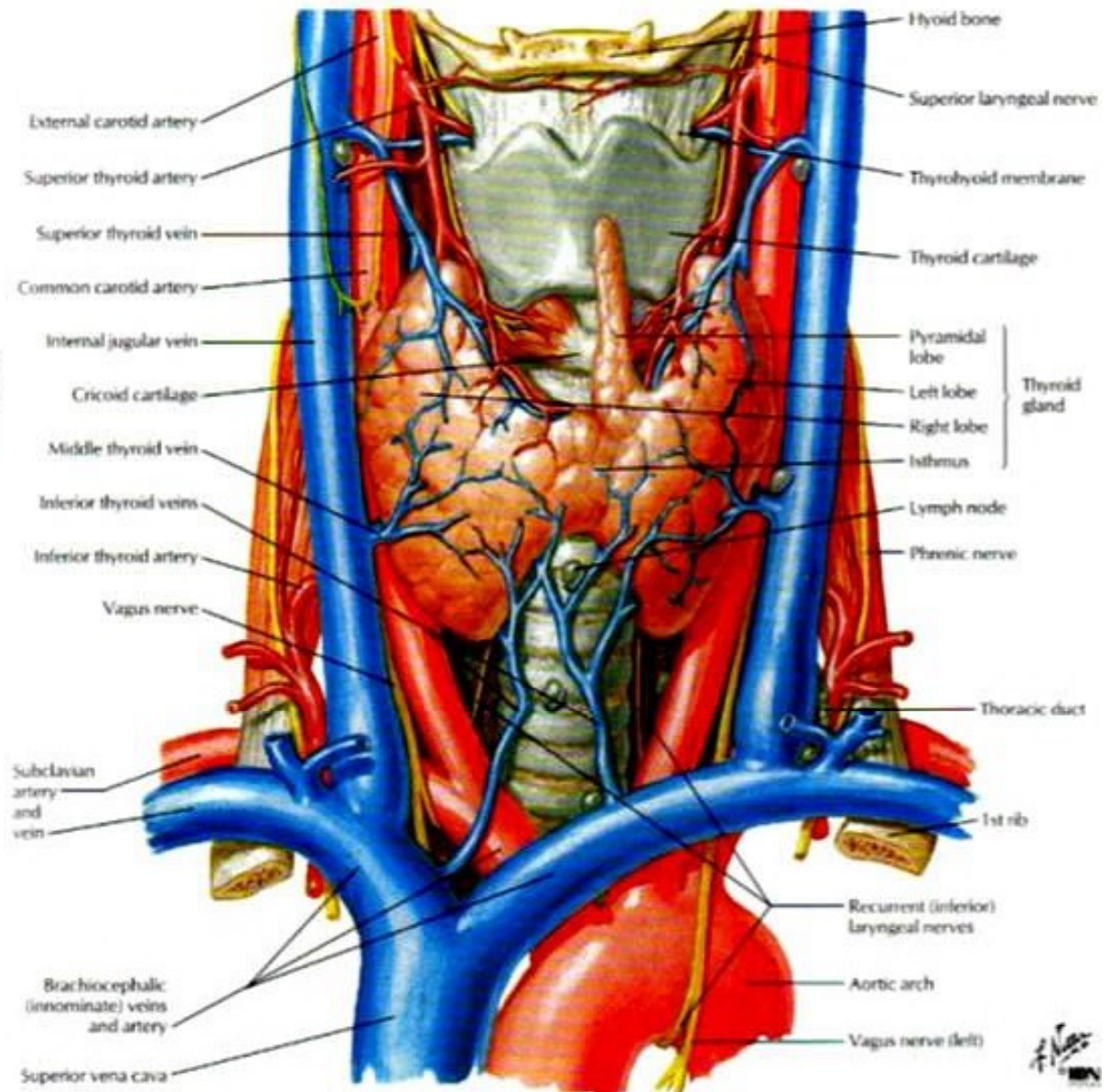
Obrázky a tabuľky v prezentácii sú buď originálne alebo prepracované z rôznych tlačených a elektronických zdrojov a slúžia len pre edukačné nekomerčné účely

Štítna žláza

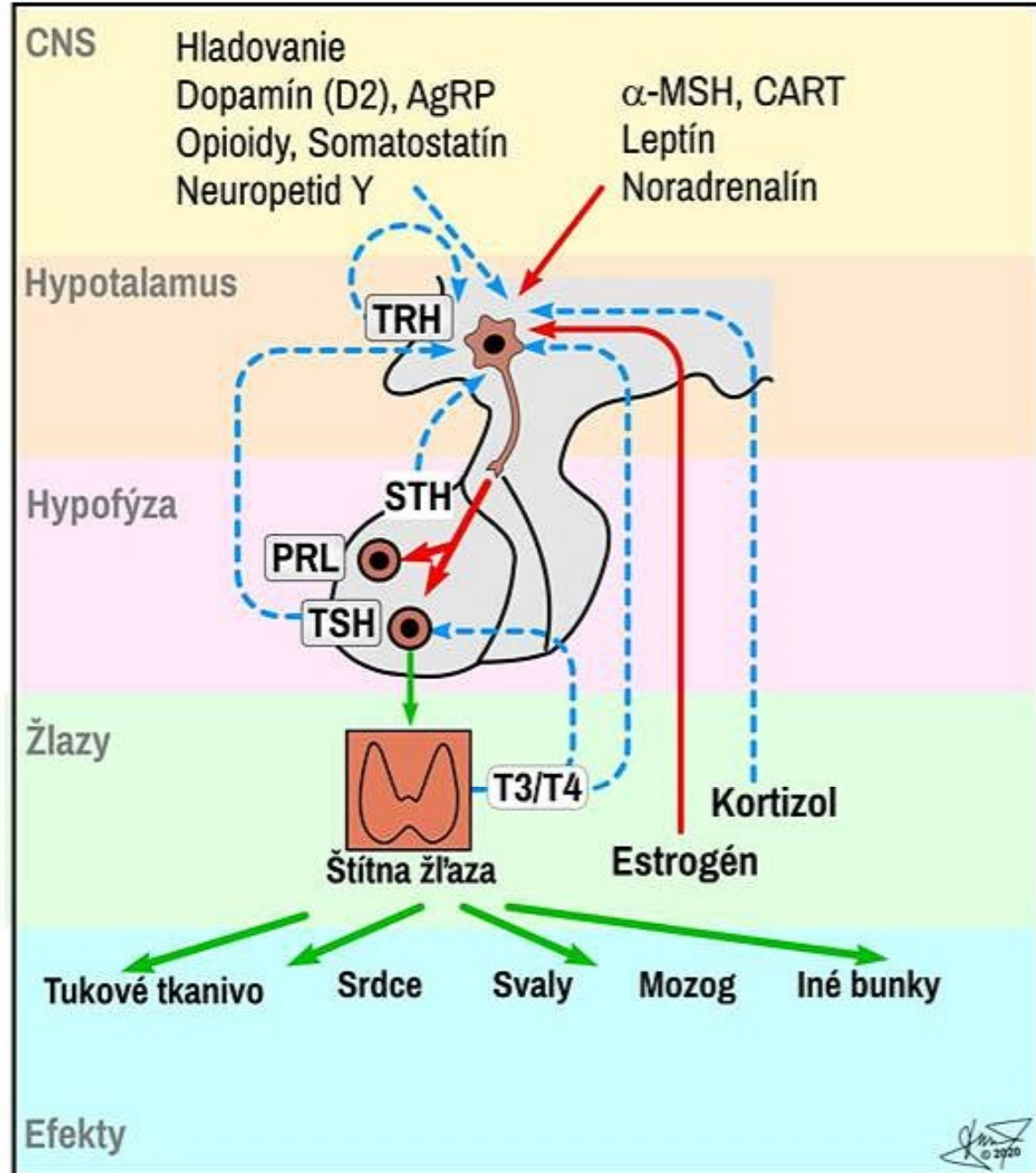
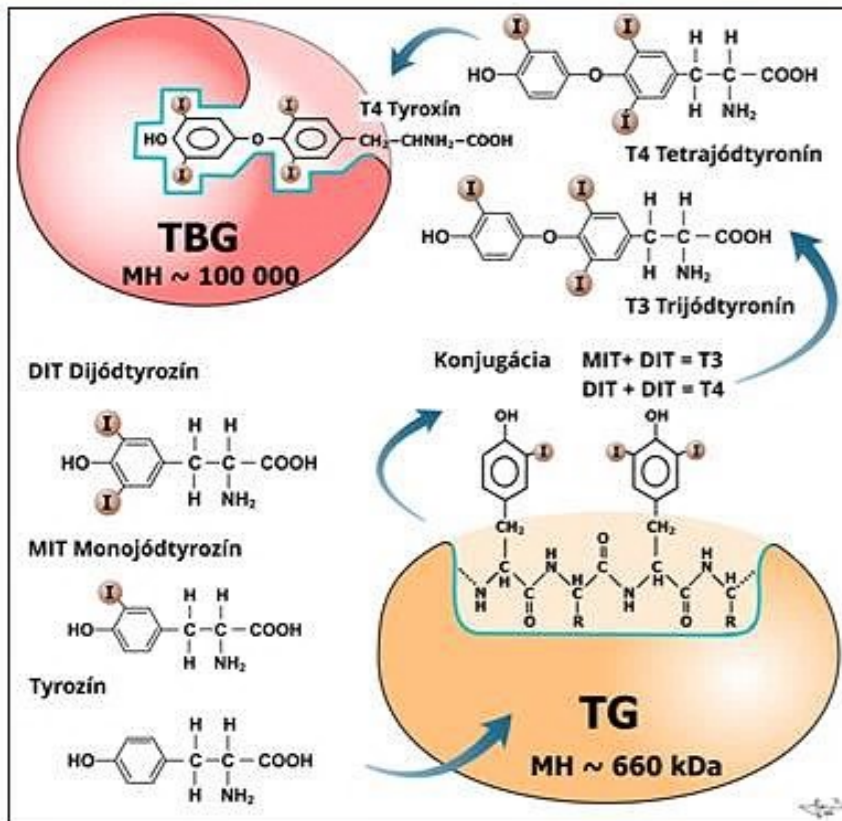
- Fyziologický prehľad
- Hypertyreoidizmus
- Kongenitálny hypotyreodizmus
- Hypotyreoidizmus u dospelých

Štítna žľaza – anatómia a fyziológia

- Najväčší endokrinný orgán v tele; dobre zásobovaný krvou; citlivý na ischemiu
- Produkcia, uchovávanie, uvoľňovanie tyroidálnych hormónov
- Funkcia je regulovaná:
 - Kaskádou : mozog (NA, DA, 5-HT) → TRH (hypotalamus) → TSH (hypofýza)
 - Dostupnosťou jódu, látkami, hormónmi
- Význam:
 - Prenatálny vývoj CNS
 - Regulácia bazálneho metabolizmu
 - Kardiálna inotropia, batmotropia
 - Zvýšenie účinku katecholamínov
 - Regulácia motility čriev
 - Zrýchlenie svalovej kontrakcie
 - Pokles hladinu cholesterolu (LDL)

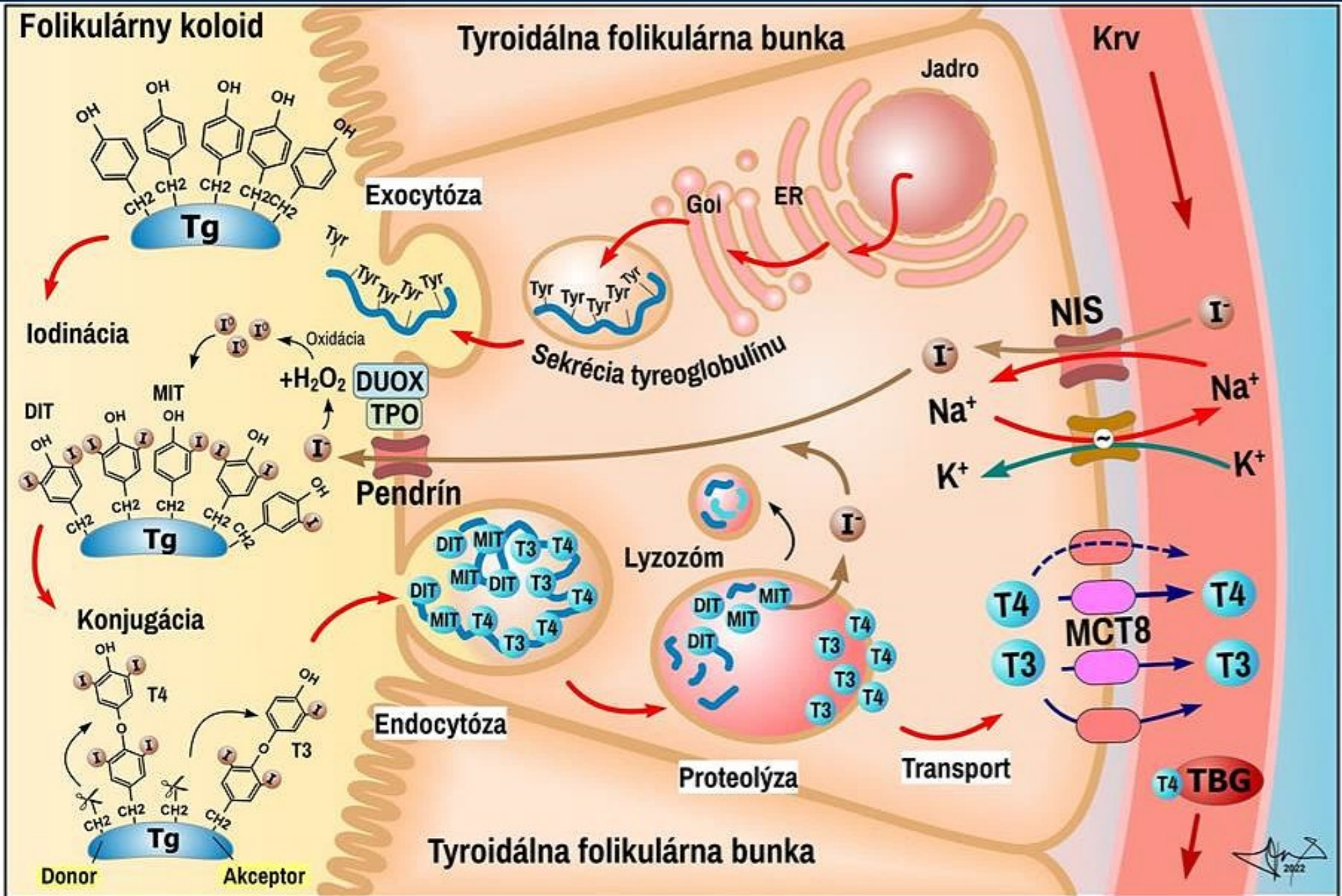


Regulácia uvoľňovania hormónov štítnej žľazy



- Vychytávanie jódu → väzba na tyreoglobulin (TG)
- Tvorba a uchovávanie monoiodotyrozínu (MIT) a diiodotyrozínu (DIT) vo folikulárnom priestore
- Tvorba T₃ (10%) a T₄ (90%) z MIT / DIT;
- Uvoľnenie T₃, T₄ do séra → väzba na transtyrenín, TBG, pre-albumín, albumín
- Rozpad T₃, T₄ a uvoľnenie jódu

Štítna žľaza – anatómia a fyziológia



Fyziologické účinky hormónov štítnej žľazy -1

Orgán	Účinok	Mechanizmus
Srdce	Chronotropia	Zvyšuje počet a afinitu adrenergnych receptorov
	Inotropia	Zvyšuje účinky katecholaminov Zvyšuje podiel ťažkých reťazcov alfa-myozínu (s vyššou ATP-ázovou aktivitou).
Tuk. tkanivo	Katabolické	Stimuluje lipolýzu
Svaly	Katabolické	Stimuluje proteolýzu
Kosti	Vývojové a metabolické	Urýchľuje normálny rast a skeletálny vývoj; akceleruje rast kosti
Nervový systém	Vývojové účinky	Zabezpečuje proliferáciu neurónov a neuroglie; podporuje prenatálny vývoj a postnatálne dozrievanie CNS
GIT	Metabolické účinky	Podporuje absorpciu cukrov
Lipoproteíny	Metabolické účinky	Stimuluje tvorbu LDL – receptorov v bunkách
Iné	Kalorigénne účinky	Stimuluje metabolický obrat a spotrebu O ₂ v tkanivách (výnimka : dospelý mozog, testes, uterus, lymfatické uzliny, slezina, adenohipofýza)

Fyziologické účinky hormónov štítnej žľazy -2

■ Účinky hormónu štítnej žľazy na organizmus/ metabolizmus

- Bazálny metabolizmus ↑
- Spotreba kyslíka ↑ Výroba energie ↑
- Termogenéza ↑

■ Hnedé tukové tkanivo

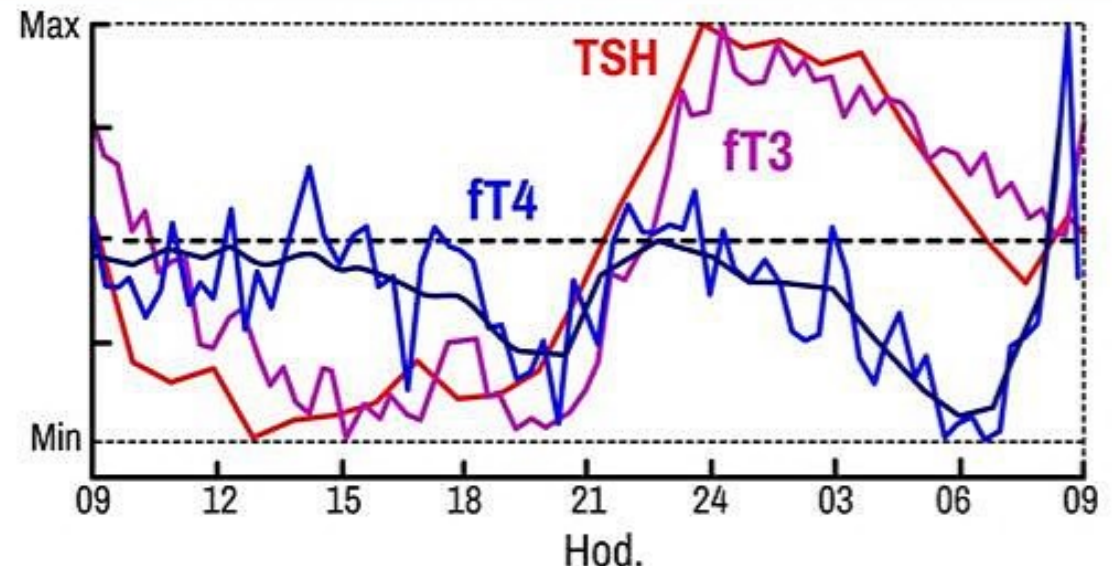
- Expresia génu pre termogenín → teplota ↑

■ Cukry

- Glukóza v krvi ↑
- Glukoneogenéza z aminokyselín (svaly) ↑
- Rozklad glykogénu ↑

■ Tuky

- Syntéza mastných kyselín ↑
- Lipolýza ↑
- Syntéza cholesterolu ↑
- Rozklad cholesterolu ↑
- Hladina cholesterolu ↓ (netto)



Priebeh spriemerovaných diurnálnych kriviek pre TSH, fT4 a fT3 v jednej relatívnej škále (denné min- max). Cirkadiánný priebeh fT3, na rozdiel od fT4, časovo i intenzitou dobre kopíruje TSH.

■ Rast a diferenciácia

- Rast tela ↑ STH ↑
- Podporuje vývoj mozgu
- Zriadenie osifikačných centier

■ Myokard

- Počet β -receptorov ↑ [kontraktilita]
- Odpor periférnych ciev ↓

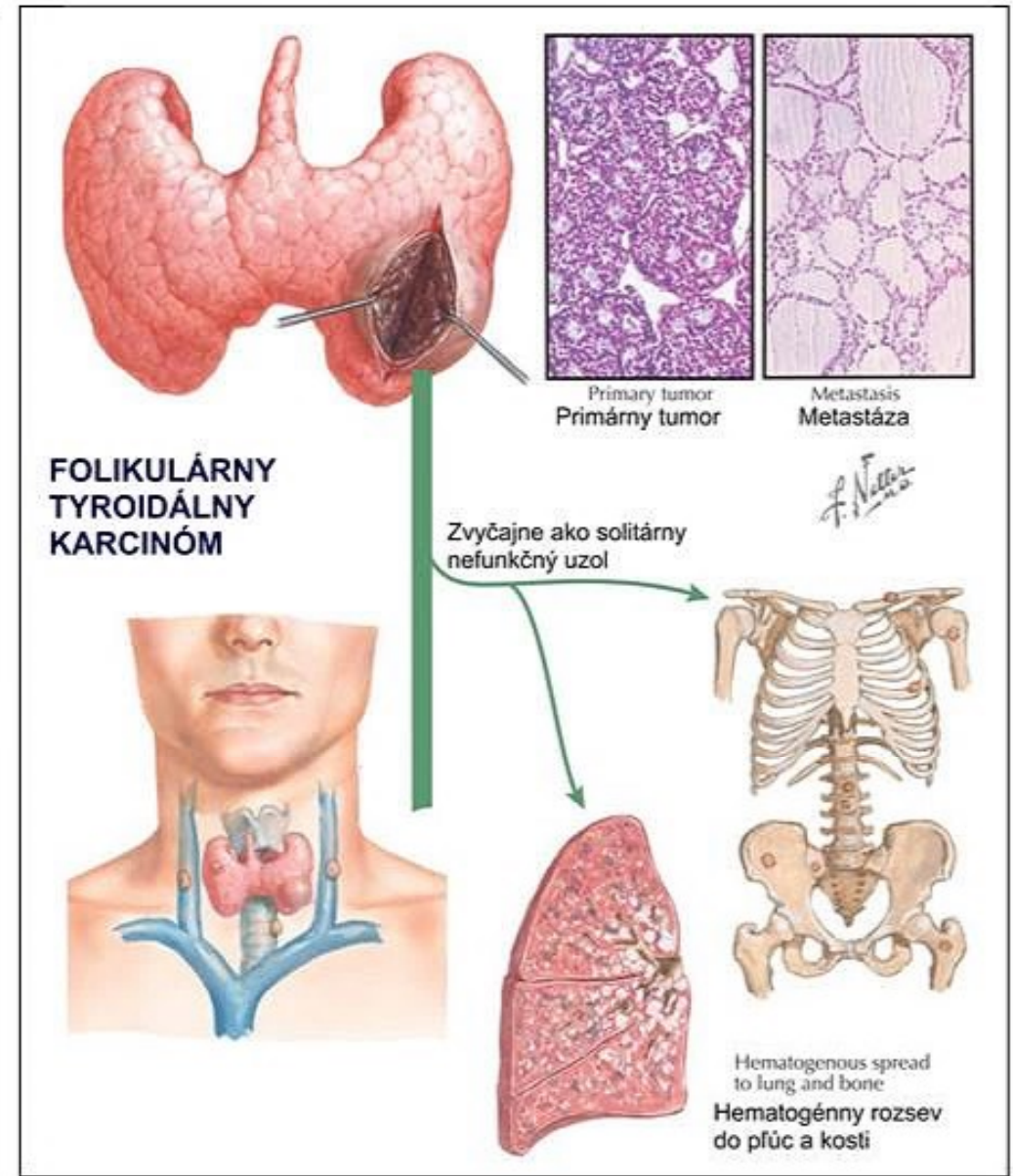
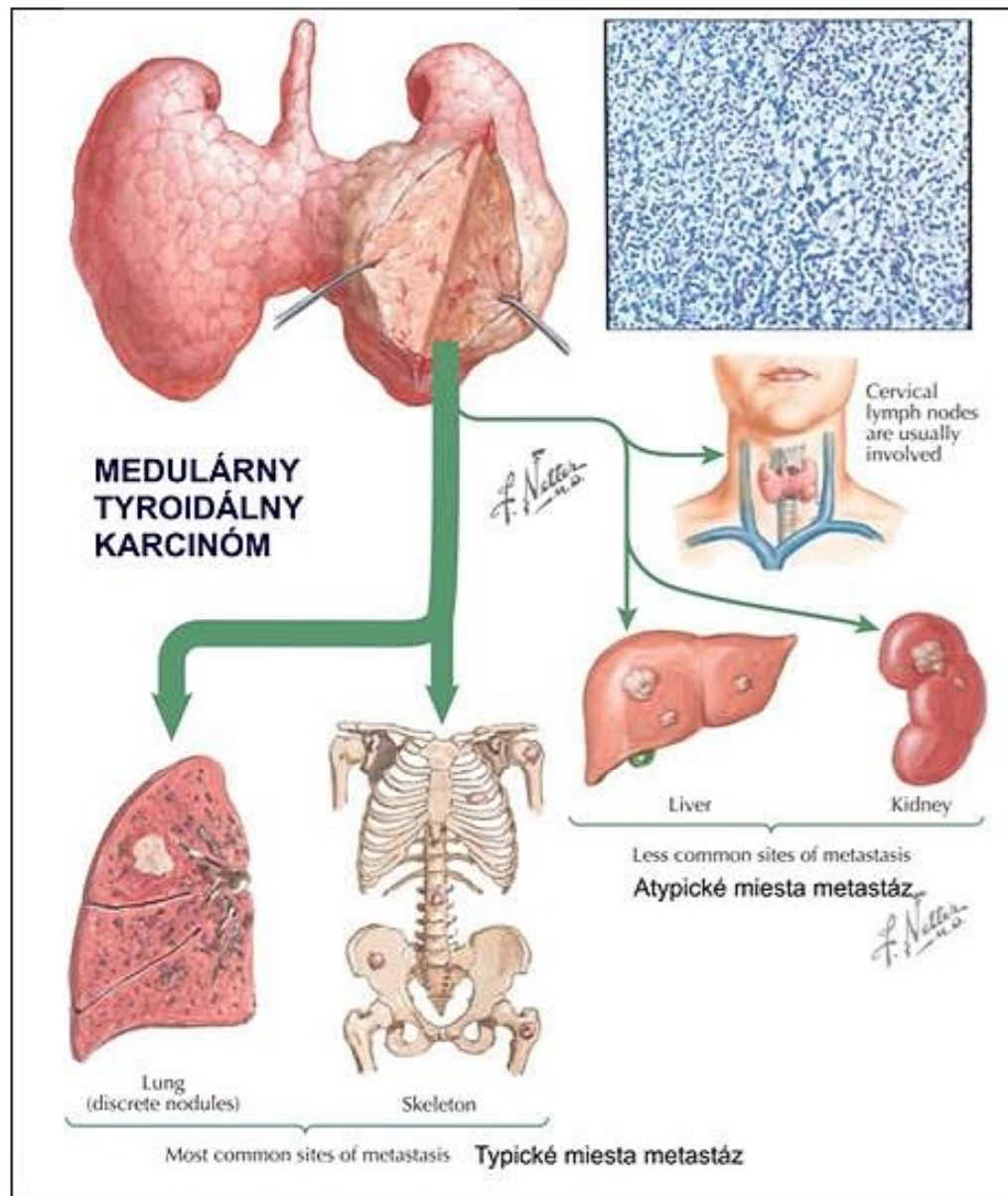


Hypertyreóza

Hypertyroidizmus: Príčiny

Etiologická klasifikácia	Patogenetický mechanizmus
Nadprodukcia tyroidných hormónov	
Gravesova choroba	Protilátky typu TSH
Toxická multinodulárna struma	Autonómna hyperfunkcia
Folikulárny adenóm	Autonómna hyperfunkcia
Hypofyzárny adenóm	Hypersekrécia TSH (vzácne)
Hypofyzárna insensitivita	Resistencia na tyroidné hormóny (vzácne)
Hypotalamická porucha	Nadprodukcia TRH
Tumory z germinatívnych buniek: choriokarcinóm, mola hydatidosa	Tvorba HCG (choriogonadotropin)
Struma ovarii (ovarian teratoma)	Funkčné tyroidné elementy – tvorba T3 a T4
Metastatický folikulárny karcinóm	Metastázy produkujúce T3 a T4
Deštrukcia štítnej žľazy	
Lymfocytárna thyreoiditída	Uvoľnenie uskladnených hormónov
Granulomatózna subakútne thyreoiditída	Uvoľnenie uskladnených hormónov
Hashimotova thyreoiditída	Prechodné uvoľnenie uskladnených hormónov
Iné	
Thyrotoxicosis medicamentosa, factitia	Exogénny prívod tyroidálnych hormónov

Príčiny spojenené hypertyroidizmom



Príčiny spoéjené s hypertyoidizmom

Scintigrafia štítnej žľazy

Hyperfunkčný adenóm

Remainder of gland—involution

Adenoma—hyperplasia

Symphysis menti Hyoid bone

Suprasternal not

Scintigrafia štítnej žľazy

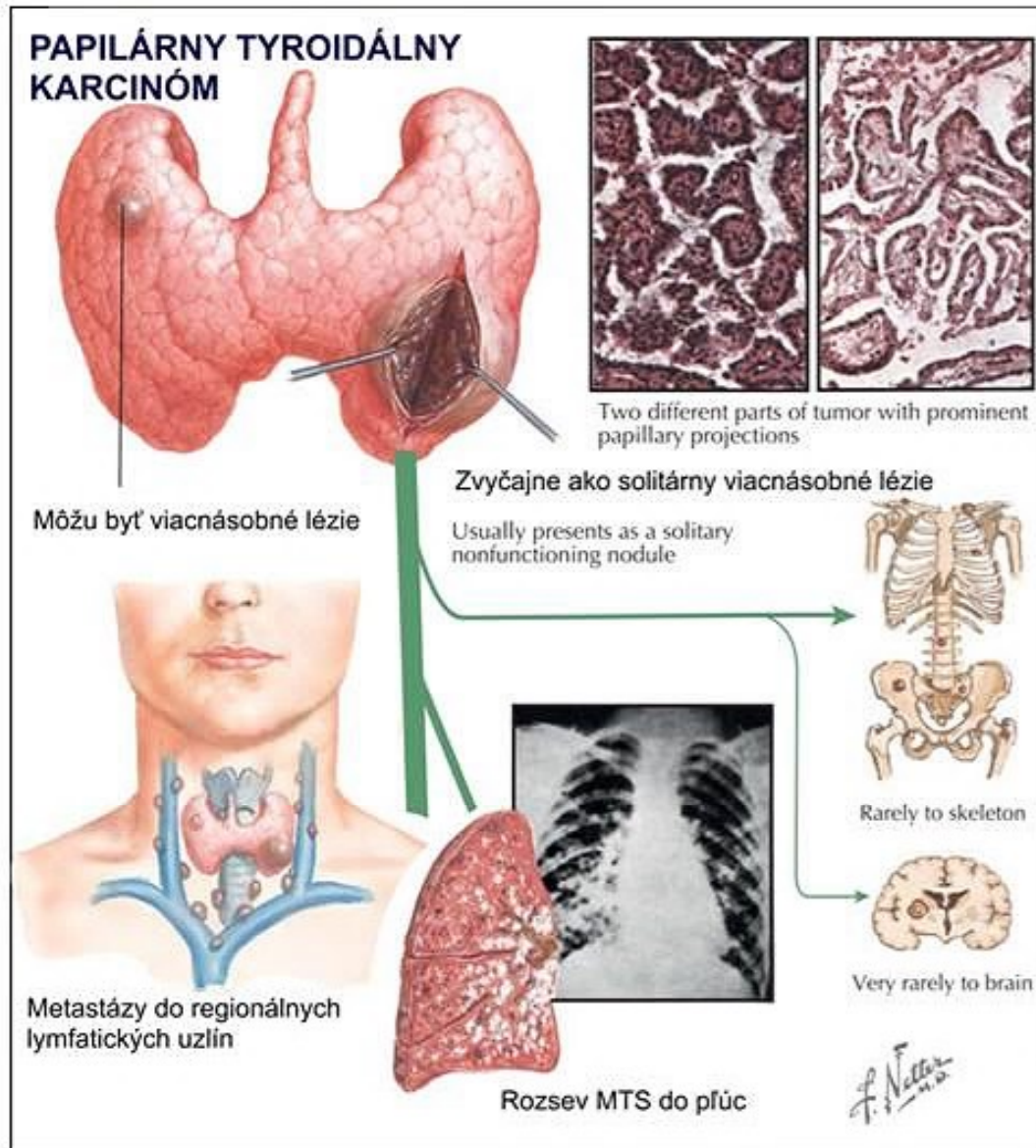
Diffuse goiter of moderate size

Difúzna struma

Difúzna hyperplázia

Hyperplázia, lymfocytárny infiltrát

Príčiny spojenené z hypertyroidizmom



Gravesova- Basedowova choroba

Hypertyroidizmus – Klinické prejavy

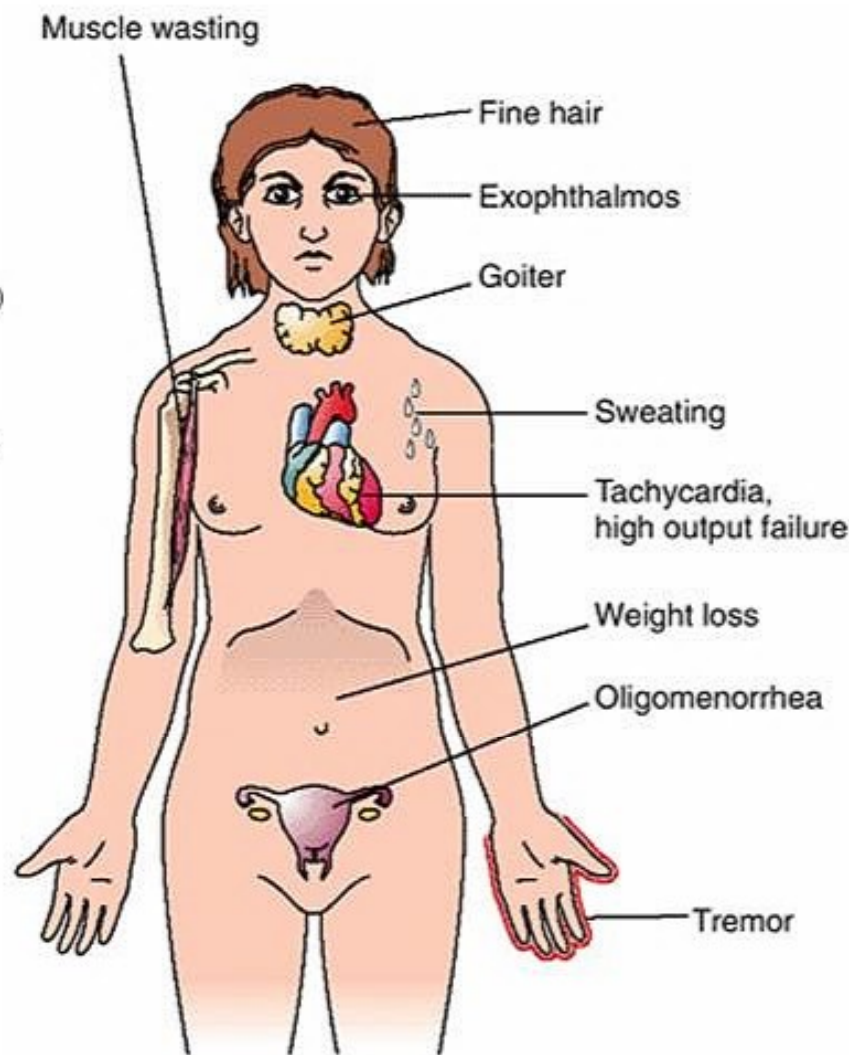
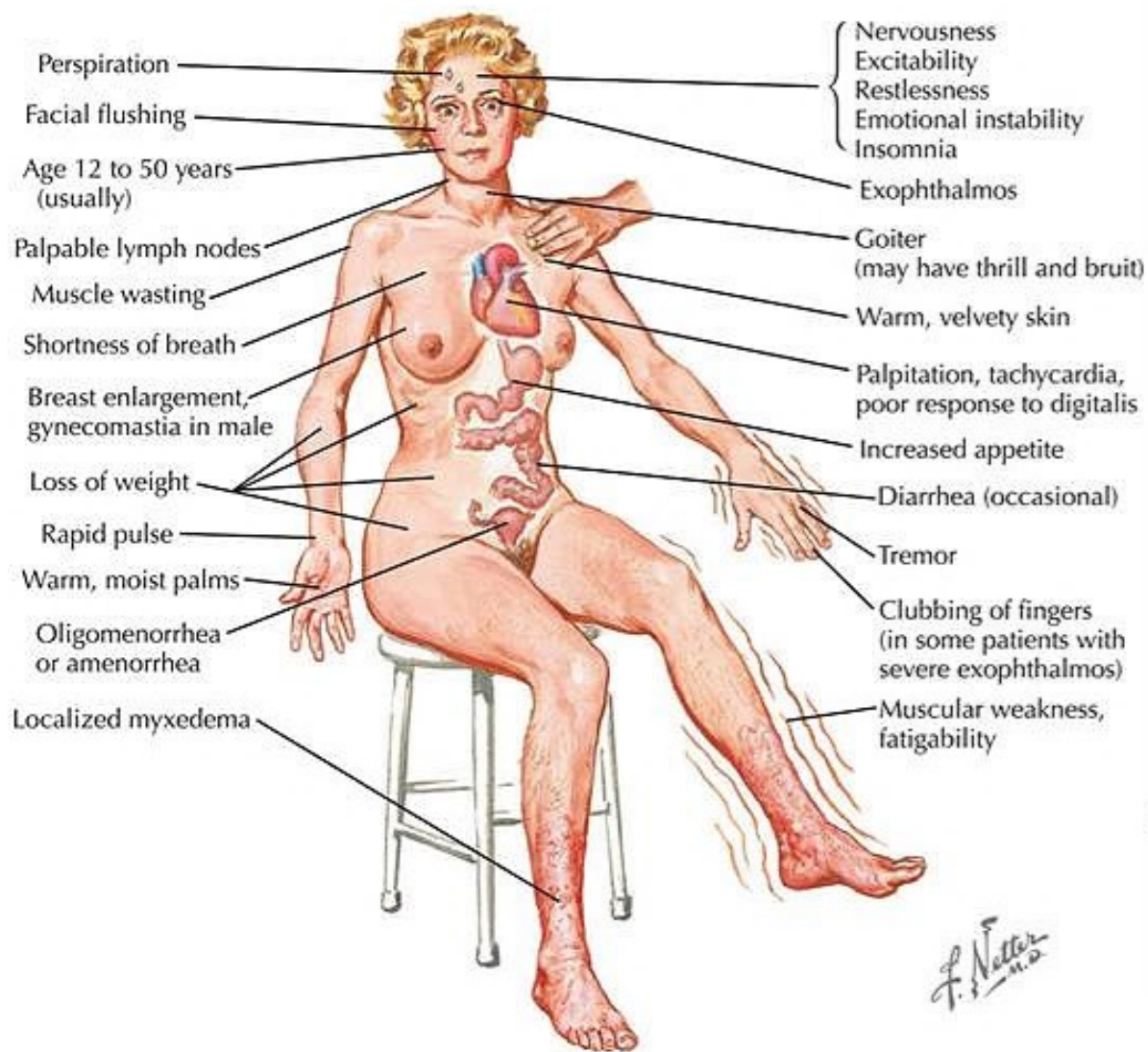
■ Sympt.:

- **Behaviorálne:** nervozita až iritabilita, napätie, slabá relaxácia, poruchy zaspávania, slabá koncentrácia, emočná labilita
- **Neuro:** hyperkinézia, jemný tremor, zrýchlená reč a pohyby, niekedy slabosť, zvýšená únavnosť svalstva (hlavne proximálnych - quadriceps)
- **Kardio- respiračné:** palpitácie, tachykardia, arytmie: SVT, atriálna fibrilácia, pulz široký, akcentovaná prvý ozva; dyspnoe
- **Gastro:** veľká chuť (žravosť) do jedla, (napriek tomu pokles váhy), kručanie v žalúdku, zvýšená peristaltika čriev, hyperdefekácia
- **Koža & väzivo:** potenie, jemná vlhká koža, jemné ochlpenie, u žien nadmerné; onycholýza, periorbitálny edém, proptóza, vypúlené oči (exophthalmus)
- **Intolerancia na teplo**, vyhľadávanie chladu (leto vs. zima)
- **Iné:** Exoftalmus, periorbital edema, roztvorenie viečok – vybúlenie bulbov, ptóza

■ Lab. nálezy

- Pokles serového TSH, zvýšený celkový sérový T4, zvýšené vychytávanie T3 alebo T4, zvýšený thyroxínový index
- Zvýšené vychytávanie radioaktívneho jódu (v niektorých prípadoch)
- Zvýšený bazálny metabolický obrat (BMR)
- Pokles hladiny cholesterolu

Hypertyroidizmus - Klinické prejavy



Gravesova – Basedowova choroba

- **Etio:** Autoimunitné ochorenie ← protilátky proti receptoru **TSH (anti-TSH-R Ab)**; TSH-R patrí ku GPCR; Ab blokujú väzbu TSH ale tiež vyradia jeho inaktivačný mechanizmus
- **Sympt:** Najčastejšia forma hypertyreózy
 - Prejavy hypertyroidizmu
 - (+) Výrazný exoftalmus a struma
 - (+) zriedka gravesovská akropatia, dermatopatia
- **Lab. :** nízke hladiny TSH, normálne/vysoké FT_4 , anti-TSH – R protilátky, zvýšené vychyt. [I^{123}]
- **Liečba:**
 - Konzervatívna – Propothyouracil, Metimazole, Propranolol
 - Chirurgická: subtotálna thyroidektómia
 - Rádioablácia štítnej žľazy [I^{131} (μ Ci/g) x váha / %RAIU]





Hypothyreóza

Hypotyreóza - Príčiny

Etiologická klasifikácia	Patogenetický mechanizmus
Primárne – defekt na úrovni štítnej žľazy	
Hashimotova thyroditída so strumou	Autominunitná deštrukcia so zachovanou kompenzačnou hypertrofiou
Idiopatická thyroideálna atrofia	Koncové štádium autoimunitnej deštrukcie štítnej žľazy pri Gravesovej chorobe alebo Hashimotovej ch.
Neonatólny hypotyroidizmus	Placentárny presun protilátok proti TSH-R do plodu z krvi matky trpiacej Gravesovou chorobou
Deštrukcia štítnej žľazy	Radioaktívna terapia pri hypertyroidizme Subtotálna tyreoidektómia pri Gravesovej chorobe
Hypofyzárna insensitivita	Resistencia na tyroideálne hormóny (vzácne)
Problém s jodizáciou	Excesívne vychytávanie jódu; deficiencia jódu, Strumigény, lítium, terapia pri hypertyroidizme
Granulomatózna subakútna thyroditída	Nedostatočná tvorba hormónov
Iné vzácne formy	Vrodená porucha syntézy T3 a T4
Sekundárne – porucha na úrovni hypofýzy	
Hypopituitarizmus	Adenóm, poškodenie chirurgicky, deštrukcia (chýba TSH)
Terciálne – porucha na úrovni hypotalamu	
Hypotalamická dysfunkcia	Chýbanie TSH a TRH

Kongenitálny hypotyreoidizmus

- **Etio:** Primárne i centrálné (TSH/TRH)
 - najčastejšie dysgenéza štítnej žľazy (80%) (agenéza, ektopia, hypoplázia)
 - dyshormogenéza vrátane deficitu jódu od matky (endemický typ)
- **Symp:**
 - Zvyčajne pri pôrode minim.; zrejme od 6 týždňa (letargia, spavosť, probl. krmenie, hypotermia, ikterus)
 - Pri ťažkých formách už pri narodení makroglossia, pootvorené ústa, krátky krk, hypotónia svalstva (vypúlené brucho, prominujúci umbilikus)
 - Kreténizmus – mentálna retardácia v kombinácii s oneskorením rastu pri ťažkom deficite jódu v gravidite
 - Opuchy tváre a rúk, koža je chladná, suchá, hypotermia,
 - Neurologické reflexy oslabené, niekedy asociovaná hluchota.



Endemická struma a kreténizmus v Bolívii. Matka so strumou, mentálne v norme; dcéra so strumou mentálne retardovaná, hluchá, klinicky eutyroidná



Kongenitálna hypotyreóza

- Znížená aktivita, hytonia vybúlené brucho,
- Veľká predná fontanelle
- Slabý prírastok na váhe
- Malá postava alebo zlý rast
- Žltáčka



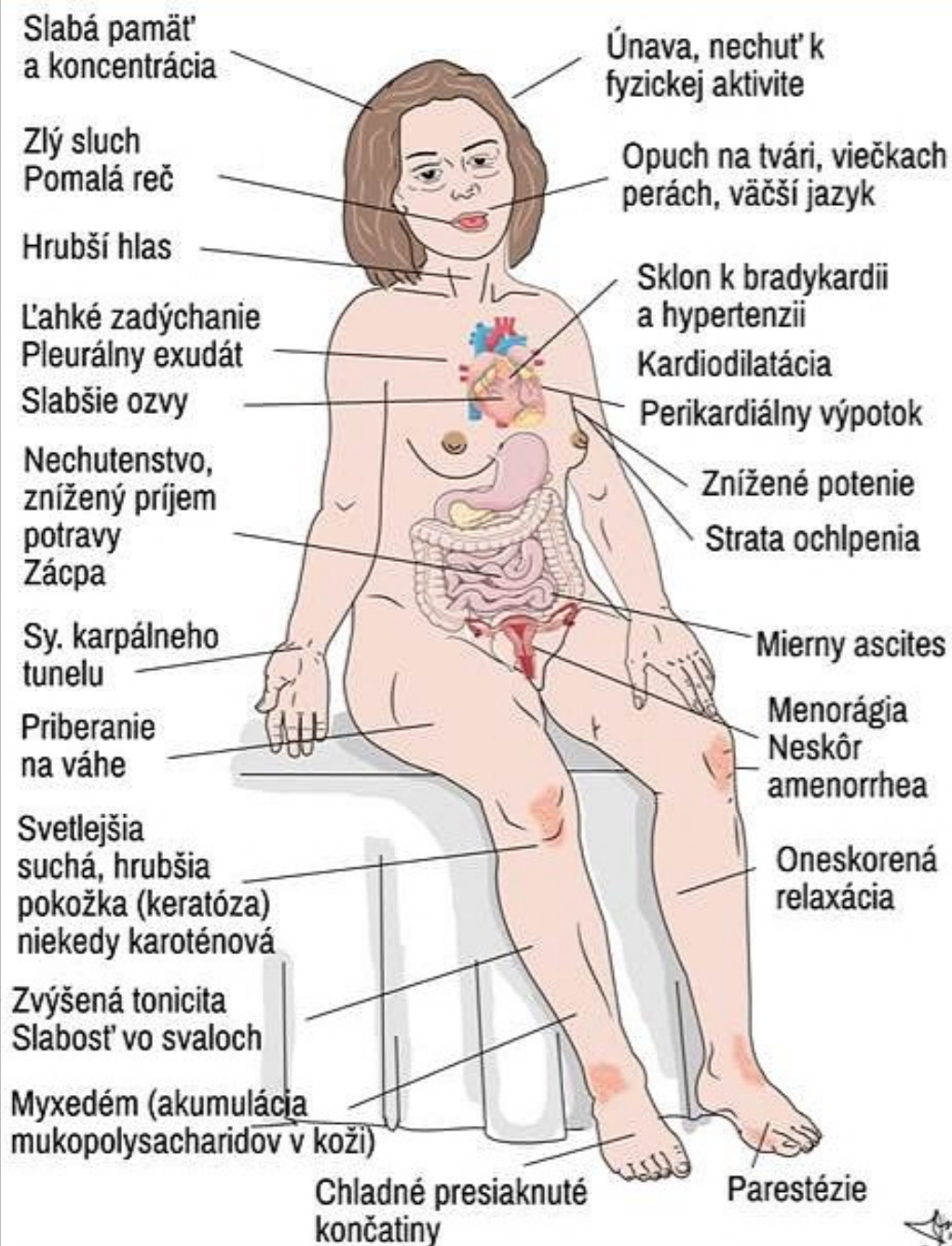
A

C

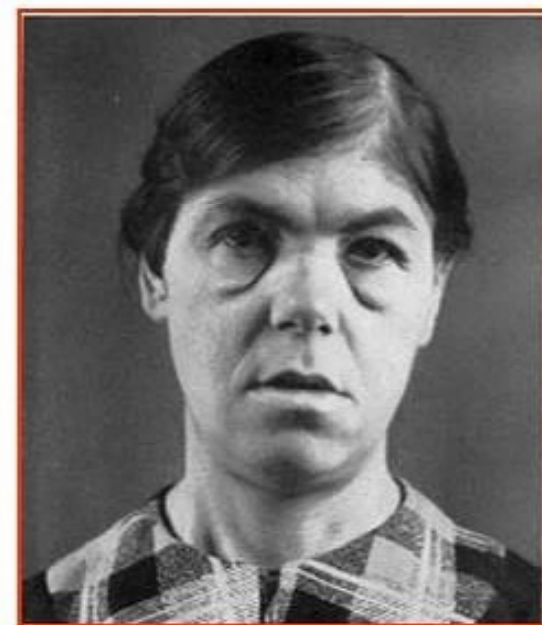
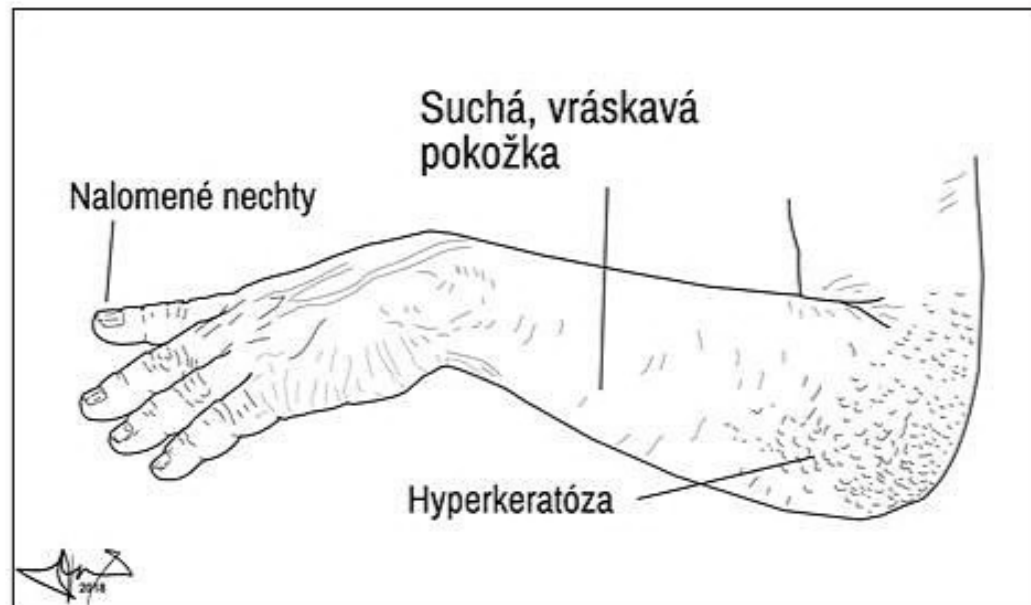
Hypotyreóza

■ Symp:

- **Psycho:** letargia, spomalené zahmlné myslenie, depresivita, spomalená reč,
- **Neuro:** Hypokinesia; generalizovaná svalová slabosť, slabá relax. Šlach.-okost. reflexov,
- **Kardio:** zväčšenie srdca, bradykardia, zplývajúce srdcové ozvy
- **Myxedém:** okrúhla, opuchnutá tvár, edémy okolo členkov ascites; perikardialny výpotok,
- **Gastro:** Strata chuti do jedla, naberanie na váhe, slabá peristaltika, zápchy
- **Koža&väzivo:** koža hrubá suchá, hrubé lámavé ochlpenie, strata ochlpenia, pozdĺžne brázdny na nechtoch, periorbitálny edém, zväčšený jazyk,
- **Iné:** Menorrhagia; zmenšené libido, intolerancia chladu, vyhľadávanie tepla
- **Lab. nálezy:**
 - Zvýšené TSH; Pokles sérového T4 a T3,
 - Znížené vychytávanie T3 alebo T4



Hypotyreóza - prejavy



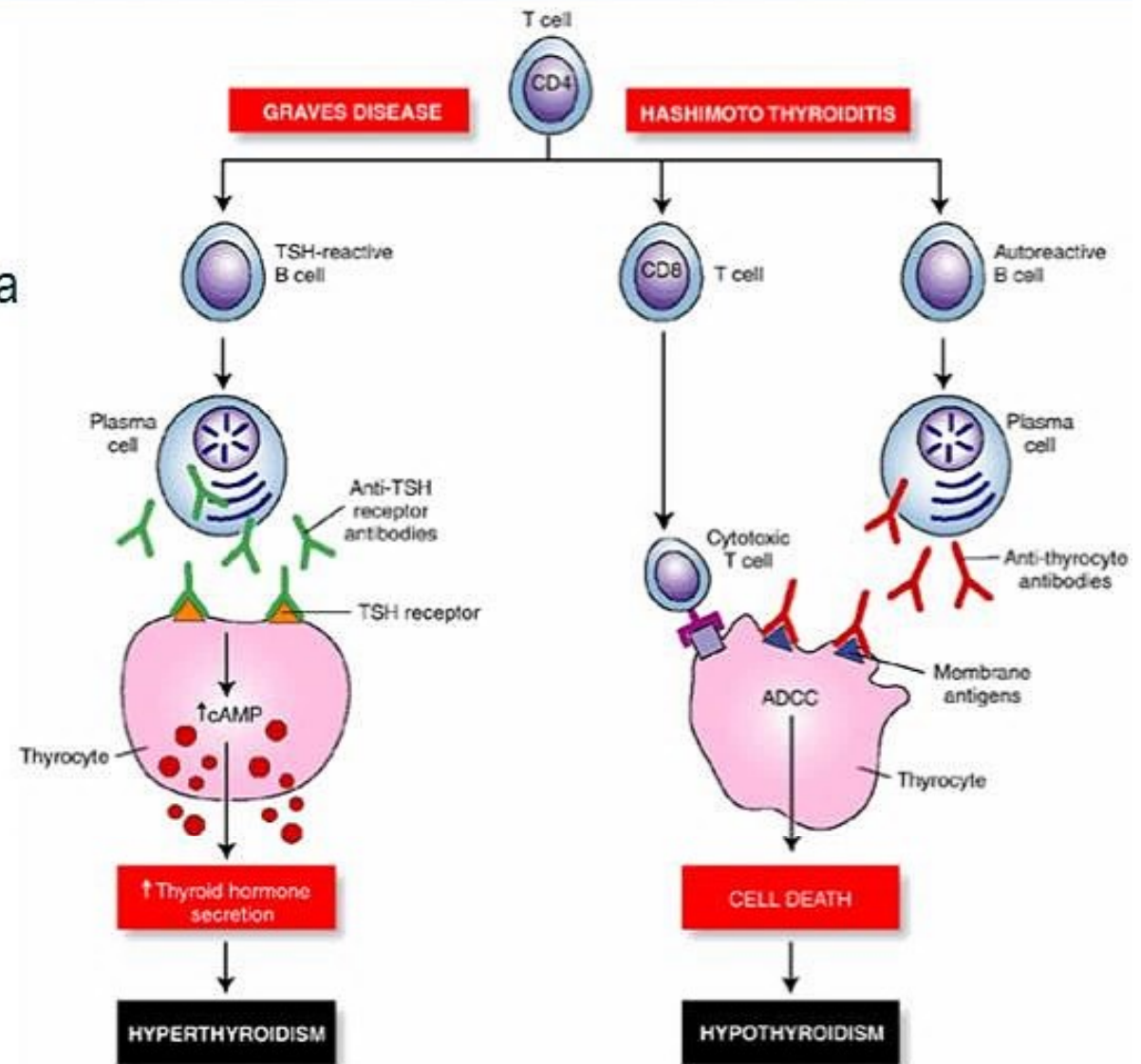
Autoimunitné ochorenia, ktoré sa nezriedka objavujú spolu s Gravesovou chorobou a Hashimotovou tyroiditídou

■ Endokrinné ochorenia

- Diabetes mellitus
- Addisonova choroba
- Autoimúnna orchitída alebo ooforitída
- Idiopatický hypoparatyroidizmus

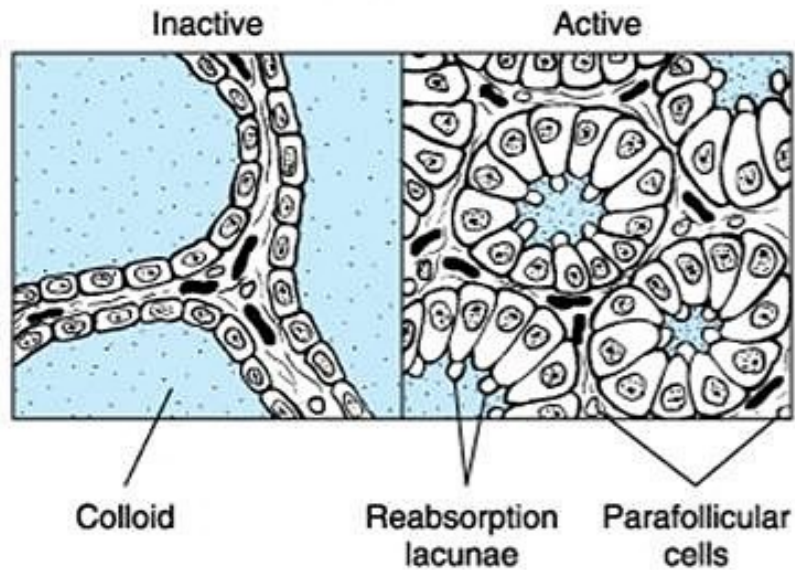
■ Ne-endokrinné ochorenia

- Perniciózna anémia
- Vitiligo
- Systémový lupus erytematodes
- Reumatoidná artritída
- Trombocytopenická purpura
- Myasthenia gravis
- Sjögrenov syndróm
- Primárna biliárna cirhóza
- Chronická aktívna hepatitída

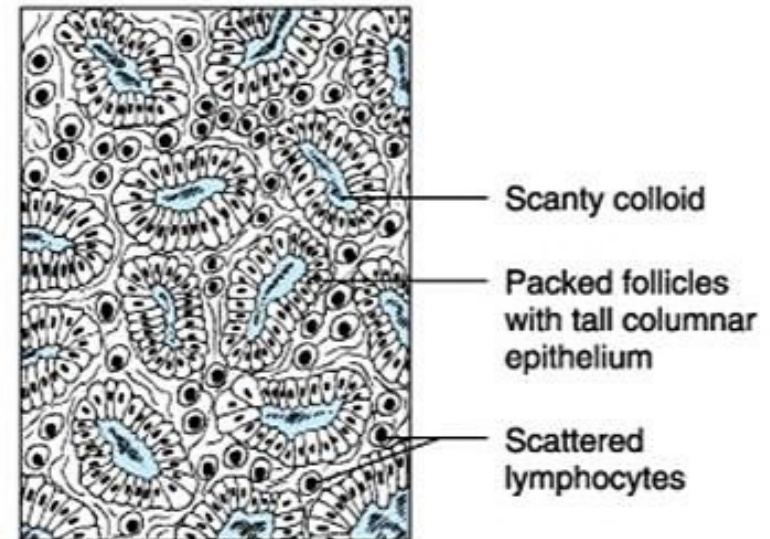


Histologické porovnanie

Normal



Graves' disease



Adenoma

Histologically very similar to normal thyroid

Fibrous capsule

Compressed rim of residual normal thyroid

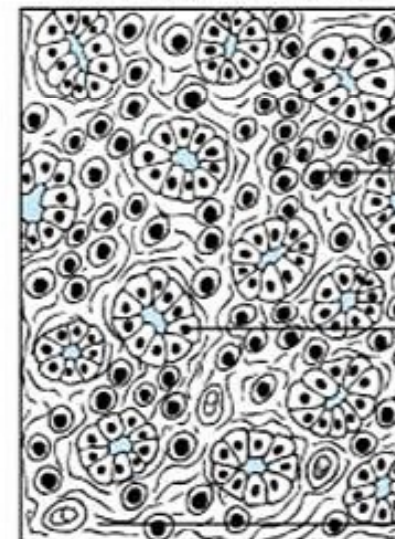


Hashimoto's disease

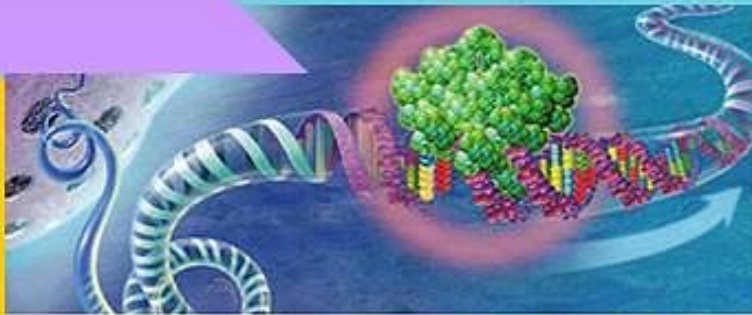
Numerous lymphocytes and plasma cells

Scattered follicles, often markedly eosinophilic cytoplasm (Hürthle cells)

Marked fibrosis in late stages



Upravené Benacka 2012



Struma

Etiológia strummy

a) Hypo-/ eutyroidná struma

■ Obrat jódu

- Deficit jódu v potrave (endemická struma; dnes suplementácia)
- Porucha transportu jódu vo folikulárnych bunkách (syntéza hormónov)

■ Biosyntéza hormónov

- Narušená organifikácia jódu: chýbanie/ abnormálna peroxidáza
- Kongenitálne ochorenia
- Tyreoglobulín (TG) / jodotyrozíny: defektná dejodínácia

■ Exogénne látky a lieky

■ Strumigény

- Liečivá: tioamidy (propylthiouracil, methimazol, karbimazol), tiokyanáty (nitroprusid), anilínové deriváty (sulfonylurea, sulfonamidy, kys. aminosalicyllová, fenylbutazón, aminoglutetimid; Litium (ovplyvňuje sekréciu T3 a T4)

■ Rezistencia

- Hypofyzárna a periférna rezistencia na T3 a T4

■ Deštrukcia žľazy

- Hashimotova tyreoiditída, Subakútna tyreoiditída

