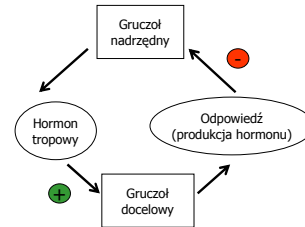


## Patofizjologia układu dokrewnego

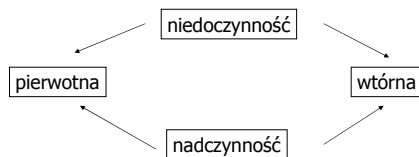
Zaburzenia czynności podwzgórza, przysadki mózgowej, gruczołów nadnerczowych i gruczołów płciowych

Katedra i Zakład Patologii Ogólnej i Doświadczalnej AM w Warszawie

## Ujemne sprzężenie zwrotne



## Zaburzenia czynnościowe układu dokrewnego



## Hormony podwzgórza

- Tyreoliberyna TRH
- Somatostatyna
- Gonadoliberyna GnRH
- Dopamina
- Somatoliberyna GHRH
- Kortykoliberyna CRH

## Zaburzenia czynności podwzgórza

- Akromegalia pochodzenia podwzgórzowego
- Hiperprolaktynemia – uszkodzenie organiczne lub polekowe
- Zespół Cushinga pochodzenia podwzgórzowego
- Banalny zespół tłuszczowo – płciowy (z. Babińskiego – Fröhlicha - uszkodzenie organiczne)

## Hormon antydiuretyczny (ADH) - działanie

- receptor  $V_1$  - umiejscowiony w mięśniówce naczyń; działanie wazokonstrykcyjne
- receptor  $V_2$  - umiejscowiony na powierzchni przykanalikowej cewek zbiorczych, nasila wchłanianie wody w cewkach zbiorczych Bardzo ważny wpływ na bilans wodny!!!
- receptor  $V_3$  - ułatwia zapamiętywanie

## ADH - regulacja wydzielenia

Pobudzają wydzielenie:

- **Zwiększenie ciśnienia osmotycznego**
- **Zmniejszenie objętości płynu pozakomórkowego - krwotok**
- Leki:
  - Morfina
  - Nikotyna
  - Barbiturany
  - **Tiazydy**
  - Chlorpropamid
- O.U.N. – ból, uraz, bodźce psychiczne
- Wzrost temperatury

Hamują wydzielenie:

- **Zmniejszenie ciśnienia osmotycznego**
- Obniżona temperatura
- **Alkohol!**

## Niedobór hormonu antydiuretycznego moczówka prosta ośrodkowa (*diabetes insipidus*)

### Przyczyny

Urazy	Guzy	Postać idiopatyczna 30-50%
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ lokomocyjne</li> <li>■ jatrogenne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <i>craniopharyngioma</i></li> <li>■ gruczolaki przysadki</li> <li>■ przerzuty</li> <li>■ torbiele</li> <li>■ histiocytoza</li> <li>■ zapalenie mózgu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ rodzinna – cecha autosomalna dominująca</li> <li>■ autoimmunologiczna</li> </ul>

## Moczówka prosta ośrodkowa (diabetes insipidus)

poliuria 5 – 10 litrów/dobę  
(mocz o niskim ciężarze właściwym)

odwodnienie komórkowe i pozakomórkowe

pobudzenie ośrodka pragnienia

Polidypsja  
5 - 10 l/d

## Moczówka prosta nerkowa

1. Wzrost stężenia ADH
2. Genetycznie uwarunkowany defekt receptorów  $V_2$  – cecha recesywna sprzężona z chromosomem X
3. Postać nabyta – uszkodzenie w przypadku hipokaliemii, hiperkalcemii, polekowe

## SIADH

### Zespół nieprawidłowego wydzielenia ADH

#### Z. Schwartz - Barttera

Przyczyny

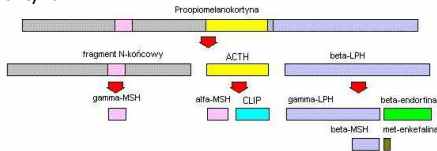
- Rak owsianokomórkowy (80%)
- Inne nowotwory
- Choroby płuc – zapalenie płuc, gruźlica
- Zapalenie mózgu, zapalenie opon m-r
- Udar krwotoczny
- Leki: p-bólowe, cytostatyki, narkotyki

### SIADH- objawy

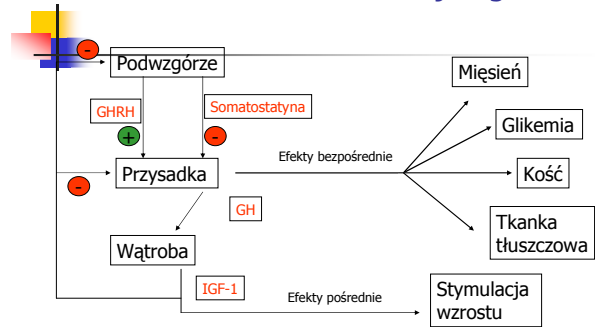
- Zmniejszenie klirensu wolnej wody - Przewodnienie hipotoniczne – hiponatremia
- Nadmierna pobudliwość, zmiany nastroju, zaburzenia neurologiczne
- Utrata apetytu, nudności, wymioty,
- Spadek napięcia mięśni, odruchów ścięgnistych
- Śpiączka, drgawki, śmierć!
- Brak obrzęków

## Płat przedni przysadki (*adenohypophysis*)

- Tyreotropina **TSH**
- Gonadotropiny: hormon luteinizujący **LH** i folikulotropina **FSH**
- Hormon wzrostu **GH**
- Prolaktyna **PRL**
- Proopiomelanokortyna **POMC**
  - Adrenokortykotropina **ACTH**
  - Melanotropina **MSH**
  - $\beta$ -lipotropina  **$\beta$ -LPH**
  - $\beta$ -endorfina



## Hormon wzrostu - rola fizjologiczna



## Hormon wzrostu

### Stymulatory

- Hipoglikemia poinsulinowa!
- GHRH
- Wysiłki fizyczne
- Agoniści dopaminergiczni

### Inhibitory

- Somatostatyna
- Doustne obciążenie glukozą!
- Etanol
- Atropina
- Wolne kwasy tłuszczowe

## Akromegalia

## Gigantyzm

- Gruczołak kwasochłonny
- Po zarośnięciu stref wzrostowych
- Wybiórczy wzrost i poszerzenie obwodowych części ciała
- Gruczołak kwasochłonny
- Przed zarośnięciem stref wzrostowych
- Nadmierny wzrost – prawidłowe proporcje

Upośledzona tolerancja węglowodanów, nadciśnienie tętnicze, zespół cieśni nadgarstka, pocenie się, niedowidzenie dwuskroniowe połowicze.

## Karłowatość przysadkowa

- Idiopatyczna - rodzinna;
- organiczna - stany zapalne (gruźlicze zapalenie opon m-r), nowotwory, urazy

## Objawy

- „Początek” choroby w 2-3 r.ż.
- Upośledzenie wzrostu nasila się w kolejnych latach
- Noworodki mają prawidłową masę i długość
- Normalna sprawność intelektualna, lalkowata twarz, otyłość tułowia.
- Opóźnione ząbkowanie, opóźniony wiek kostny
- Zwiększona wrażliwość na insulinę
- Bez zaburzeń dojrzewania płciowego

## Prolaktyna

- Działanie: jeden z czynników warunkujących laktację, pobudza rozwój gruczołu piersiowego.
- Dopamina – PIH (Prolactin inhibiting hormone)
- Pobudzenie wydzielania: drażnienie brodawki sutkowej, hipoglikemia, podwzgórzowe czynniki hormonalne – prolaktoliberyna i tyreoliberyna; leki zmniejszające stężenie dopaminy: neuroleptyki, metoklopramid.
- Wydzielanie jest związane z rytmem snu i czuwania. Duże stężenia 10x występują podczas ciąży.

## Hiperprolaktynemia

### Przyczyny

- Uszkodzenia podwzgórza, uszkodzenia szypuły przysadki;
- Gruczolak przysadki - *prolactinoma*;
- Leki: neuroleptyki, estrogeny, TLPD, opiaty, metoklopramid, antihistaminica;
- Pierwotna niedoczynność gruczołu tarczowego, niewydolność nerek, niewydolność wątroby.

## Hiperprolaktynemia

**Patofizjologia:** zahamowanie neuronów produkujących GnRH

- Zahamowanie pulsacyjnego wydzielania FSH i LH
- supresja funkcji endokrynnej gonad;

- **Objawy u kobiet:** zaburzenia miesiączkowania i bezowulacyjne cykle; śladowy mlekotok, utrata libido
- **Objawy u mężczyzn:** utrata libido, impotencja, bardzo rzadko ginekomastia

Prawdopodobnie ok. 20% wtórnego braku miesiączki ma związek z hiperprolaktynemią

## Niedoczynność przysadki

Def: Choroba wywołana zniszczeniem mięszu przedniego płata przysadki z następczym niedoborem hormonów przysadkowych.

Przyczyny: (9 „I”)

- Poporodowa martwica przedniej części przysadki – z. **Sheehana**
- Rozrosty w obrębie siodła tureckiego – z. **Glińskiego – Simmondsa**; *craniopharyngioma*, przerzuty, sarkoidoza, gruźlica.
- Jatrogenne – radioterapia, operacja neurochirurgiczna.

## Objawy

- Niedobór hormonu wzrostu
- Wtórny hipogonadyzm
  - Kobiety – zanik jajników, ustanie miesiączek, bezpłodność. Zanik popędu płciowego, zmiany atroficzne pochwy i macicy.
  - Mężczyźni – impotencja. Utrata owłosienia płciowego, zmiany troficzne skóry, zanik narządów płciowych.
- Wtórna niedoczynność tarczycy
- Wtórna niedoczynność kory nadnerczy.

## Gruczoł nadnerczowy - część korowa

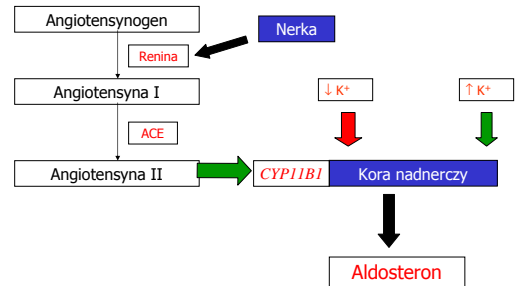
- Strefa kłębkowata - **mineralokortykosteroidy**
- Strefa pasmowata - **glikokortykosteroidy**
- Strefa siatkowata - **steroidy płciowe**

## Aldosteron - rola fizjologiczna

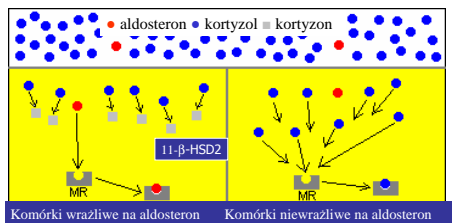
Nasilenie resorpcji jonów  $\text{Na}^+$  w drodze wymiany na jony  $\text{K}^+$  w kanalikach nerkowych, wtórnie nasila to zatrzymywanie wody i zubożenie ustroju w potas.

Zwiększenie wrażliwości tętniczek na czynniki presyjne.

## Aldosteron – regulacja wydzielania



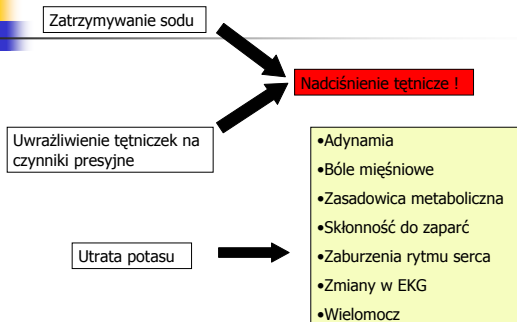
## Receptor aldosteronowy



## Hiperaldosteronizm pierwotny

- Gruczolak nadnerczy – Zespół Conna (2/100 000)
- Samoistny przerost nadnerczy
- Hiperaldosteronizm poddający się leczeniu glukokortykoidami
- Rak nadnerczy
- Synteza ektopowa – rak jajnika

## Zespół Conna - objawy



## Hiperaldosteronizm wtórny

- Nasilenie aktywności układu renina - angiotensyna
- nasilenie wydzielania ACTH
- ciąża
- niewydolność krążenia
- niewydolność wątroby i nerek

## Działanie glikokortykosteroidów

### 1. Metaboliczne

- Hiperglikemizujące – wzrost glukoneogenezy, spadek zużycia glukozy na obwodzie, wzrost magazynowania i produkcji glikogenu
- Zwiększenie lipolizy oraz ułatwienie działania czynników lipogenetycznych np. insuliny
- Kataboliczne działanie na białka, zmniejszenie syntezy

## Działanie glikokortykosteroidów

### 2. Przeciwzapalne

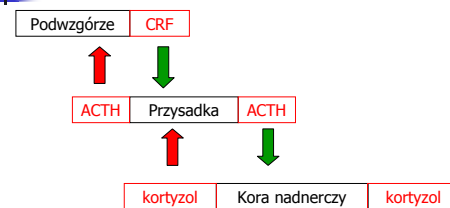
- Hamowanie marginacji i migracji krwinek białych, nasilenie limfocytolizy w grasicy (neutrofilia, limfocytopenia, eozynopenia)
- Stabilizacja błon komórkowych – spadek aktywności enzymów litycznych, zmniejszenie przepuszczalności naczyń – zmniejszenie wysięku zapalnego
- Inhibicja fosfolipazy A<sub>2</sub> (nasilenie syntezy lipokortyny) – zmniejszenie liczby mediatorów zapalenia
- Blokada działania substancji uwalnianych podczas reakcji alergicznej

## Działanie glikokortykosteroidów

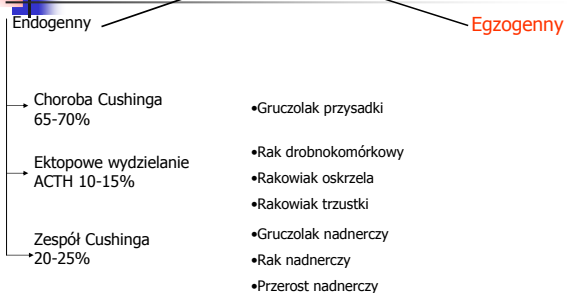
### 3. Inne

- Ujemny bilans Ca<sup>2+</sup> - hamowanie wchłaniania, zwiększenie resorpcji z kości, wydalania przez nerki.
- Działanie antymitotycznie – zmniejsza się odnowa hepatocytów, komórek śluzówki żołądka
- Hamowanie syntezy PGE<sub>2</sub>
- Hamowanie aktywności fibroblastów
- Zwiększenie liczby erytrocytów i płytek krwi

## Glikokortykosteroidy - regulacja wydzielania



## Hiperkortyzolizm - przyczyny



## Hiperkortyzolizm - objawy

- otyłość centralna, twarz księżycowata, kark bawoli, szczupłe kończyny
- nietolerancja glukozy, cukrzyca
- zanik tkanki mięśniowej, adynamia, rozstępki skórne, podbiegnięcia krwawe
- osteoporoza,
- hipercholesterolemia
- nadciśnienie tętnicze,
- skłonność do infekcji,
- skłonność do występowania owrzodzeń błony śluzowej żołądka
- stany psychiczne, depresja
- przy wzroście ACTH następuje wzrost androgenów – trądzik, hirsutyzm, łysienie czołowe, clitoromegalia, amenorrhea



## DHEAS - fizjologia

- Główny androgen produkowany przez nadnercza
- Niskie stężenia przed okresem pokwitania
- Stymuluje adrenarche
- Wydzielanie jest częściowo zależne od ACTH

## Zespół nadnerczowo - płciowy

- Niedobór enzymów związanych ze steroidogenezą prowadzący do niedoboru kortyzolu
- 21-beta-hydroksylaza, 11-beta-hydroksylaza
- NIEDOBÓR KORTYZOLU, NADMIAR ANDROGENÓW, WTÓRNY NIEDOBÓR GONADOTROPIN

## Zespół nadnerczowo – płciowy bez zespołu utraty soli

- U płci męskiej – przedwczesne dojrzewanie **izoseksualne**
- W 4-5 r.ż. pojawienie się II i III-rzędowych cech płciowych
- Jądra mają wielkość przedpokwitaniową
- Wiek kostny przyspieszony
- U płci żeńskiej – obojnactwo rzekome żeńskie
- Objawy widoczne przy urodzeniu – powiększenie łechtaczki i zarosnięcie warg sromowych
- Po urodzeniu postępująca maskulinizacja – sylwetka chłopięca, duża masa mięśniowa, przyspieszony wiek kostny
- Zespół ujawniający się w w wieku dojrzałym – wtórny brak miesiączki, małe sutki, bezpłodność, hirsutyzm

## Zespół nadnerczowo – płciowy z zespołem utraty soli

- Objawy wkrótce po urodzeniu
- Ubytek masy ciała, odwodnienie, wymioty, brak apetytu
- ZGON!

## Zespół nadnerczowo – płciowy Badania hormonalne

- Niski poziom sodu i chloru (zespół utraty soli)
- Podwyższony 17-OHP w osoczu, podwyższony ACTH
- Zwiększone wydalanie 17-ketosteroidów z moczem

## Wirylicujące guzy kory nadnerczy

- Objawy wirylizacji u dziewczynek poprzednio zdrowych
- Przedwczesne dojrzewanie płciowe u chłopców
- Podwyższony poziom DHEAS i androstendionu, oraz wzmożone wydalanie 17-ketosteroidów z moczem

## Niedoczynność ostra kory nadnerczy

Niedoczynność spowodowana szybko postępującym, niekiedy błyskawicznym uszkodzeniem kory nadnerczy i/lub zwiększonym zapotrzebowaniem ustroju na kortykosteroidy, któremu nadnercza nie są w stanie sprostać.

## Przyczyny niedoczynności ostrej kory nadnerczy

1. Przełom u pacjentów z przewlekłą niewydolnością
2. Nagłe odstawienie hormonów u pacjentów na długotrwałej sterydoterapii
3. Uszkodzenie organiczne
  - Krwawienie do kory nadnerczy: u noworodków, pooperacyjne, u pacjentów ze skazą krwotoczną
  - Posocznica, meningokokowa (z. **Waterhouse'a-Friderichsena**)

## Niedoczynność ostra kory nadnerczy

### Objawy

- Odwodnienie, hipowolemia, wstrząs
  - Pseudoperitonitis, biegunka, wymioty
  - Hipoglikemia, kwasica metaboliczna
- Zespół W-F
- Podwyższona ciepłota ciała
  - Skaza krwotoczna

## Przewlekła pierwotna niedoczynność kory nadnerczy (Choroba Addisona)

8 / 100 000

Przyczyny:

1. Autoimmunologiczne zapalenie (55-70%)  
HLA-DR3
2. Gruźlica (15-30%)
3. Przerzuty
4. Skaza krwotoczna – wylewy krwi do nadnerczy

## Choroba Addisona - objawy

Brak glikokortykoidów	Brak mineralokortykoidów	Brak androgenów
<ul style="list-style-type: none"><li>■ Skłonność do hipoglikemii,</li><li>■ utrata masy ciała, utrata łaknienia,</li><li>■ wymioty, achlorhydria,</li><li>■ niedokrwistość, leukopenia, eozynofilia, limfocytoza,</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ hiponatremia, hiperkalemia,</li><li>■ odwodnienie hipotoniczne,</li><li>■ Hipotensja – omdlenia ortostatyczne,</li><li>■ łatwe męczenie się, adynamia mięśniowa,</li><li>■ zaburzenia rytmu serca, zmiany w EKG</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ Zaniki mięśniowe,</li><li>■ utrata owłosienia łonowego u kobiet</li></ul>
Ciemne zabarwienie skóry i plamiste przebarwienia błon śluzowych		



## Przewlekła wtórna niewydolność kory nadnerczy

Wywołana niedoborem ACTH lub CRH w wyniku: uszkodzenia podwzgórza lub przysadki

Skóra porcelanowo jasna, brodawki sutkowe nie są przebarwione, okolica sromu i odbytu o bardzo słabej pigmentacji

## Nadczynność rdzenia nadnerczy - *pheochromocytoma*

Jest to guz z komórek chromochłonnych rdzenia nadnerczy lub wywodzący się z *paraganglia*, produkujący katecholaminy. Najczęściej jest to rozrost łagodny, mniej niż 10% to zmiany złośliwe. Może dotyczyć jednego lub obu nadnerczy.

## Objawy

- Charakter napadowy
- Podwyższone ciśnienie tętnicze – epizodycznie lub utrwalone z przełomami.
- Kołatanie serca, zimny pot, bledność powłok
- Ból głowy, ból w klatce piersiowej,
- Utrata masy ciała.

## Gruzoły płciowe męskie

- FSH – pobudza spermatogenezę, biosyntezę ABP, syntezę estradiolu i inhibiny w komórkach Sertolego
- LH – pobudza syntezę testosteronu w komórkach Leydiga
- Inhibina, estradiol oraz testosteron hamują wydzielanie GnRH, FSH i LH

## Testosteron

- W surowicy w 97-99% związany z SHBG
- Konwersja obwodowa do dehydrotestosteronu (5-alfa-reduktaza)
- W 8-12 Hbd decyduje o wirylizacji płodów XY
- Powoduje rozwój II-rzędowych cech płciowych, ma działanie anaboliczne, powoduje zrastanie się nasad kości z trzonem

## Hipogonadyzm pierwotny (hipergonadotropowy)

- Wrodzony – anorchia, zespół Klinefeltera, zespół Noonana, defekty biosyntezy testosteronu
- Nabyty – uszkodzenie jąder na skutek: kastracji, stanów zapalnych (ŚWINKA), radioterapii, przegrzania, urazów

## Hipogonadyzm - objawy

- Brak czynności androgennej
- Zależny od czasu wystąpienia niedoboru testosteronu
- Obojnactwo
- Eunuchoidyzm (wysoki wzrost, słabo rozwinięte zewnętrzne narządy płciowe, brak zarostu na twarzy, dziecięcy głos)
- W wieku dorosłym – zmniejszenie libido, potencji, czasami objawy depresji

## Nadczynność gonady męskiej

- Guzy z komórek zarodkowych – objawy miejscowe, ginekomastia, wzrost stężenia hCG, estrogenów i alfa-fetoproteiny
- Guzy z komórek Leydiga – przedwczesne dojrzewanie płciowe, u dorosłych ginekomastia. Zwiększenie stężenia testosteronu w surowicy krwi

## Gruzoły płciowe żeńskie

- FSH – pobudza wzrost pęcherzyka jajnikowego, stymuluje podziały komórek ziarnistych, stymuluje formowanie receptorów dla LH, stymuluje wydzielanie estradiolu
- LH – udział w procesach wewnątrzpęcherzykowych warunkujących jajczkowanie, podtrzymywanie czynności ciała żółtego, sekrecję progesteronu

## Estrogeny

- |  |  |
|--|--|
| <b>Działanie na narząd rodny</b>   | <b>Działanie metaboliczne</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ Powstanie II i III-rzędowych cech płciowych</li><li>■ Wzrost endometrium</li><li>■ Przyrost masy mięśniowej macicy</li><li>■ Wydzielanie przezroczystego śluzu przez nabłonek szyjki</li><li>■ Wzrost gruczołu sutkowego</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>■ Działanie kościotwórcze</li><li>■ Zwiększenie syntezy białek w wątrobie (SHBG, czynnik krzepnięcia II, VII, IX i X)</li><li>■ Rozszerzają naczynia krwionośne (NO)</li><li>■ Obniżają stężenie cholesterolu całk. LDL, zwiększają HDL i TG</li><li>■ Kształtują sylwetkę kobiecą</li><li>■ Korzystny wpływ na libido</li><li>■ Korzystny wpływ na funkcje kognitywne</li></ul> |

## Progesteron

- |  |  |
|--|--|
| <b>Działanie na narząd rodny</b>   | <b>Działanie metaboliczne</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ Hamuje rozrost endometrium, powoduje przemianę wydzielniczą</li><li>■ Hamuje czynność skurczową macicy</li><li>■ Znosi działanie estrogenów na czynność gruczołów szyjki</li><li>■ Pobudza wzrost gruczołu sutkowego</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>■ Pobudza formowanie kości i zmniejsza obrót kostny</li><li>■ Pobudza ośrodek oddechowy</li><li>■ W obrębie skóry działa anty androgennie hamując 5-alfa-reduktazę</li><li>■ Korzystnie działa na funkcje kognitywne</li></ul> |

## Hipogonadyzm pierwotny (hipergonadotropowy)

- Wrodzony – zespół Turnera (45X, 45X/46X,X) dysgeneza gonad, zespół Steina – Leventhala
  - Nabyty – kastracja, zniszczenie jajników w wyniku: stanów zapalnych, radioterapii, zmian nowotworowych
- Wzrost FSH, LH i GnRH w surowicy



## Nadczynność gonady żeńskiej

- Nadmierne wytwarzanie estrogenów – guzy:  
ziarniszcak (granulosa cell tumor)  
w wieku dziecięcym – objawy przedwczesnego dojrzewania płciowego  
w wieku dorosłym – przerost endometrium i nieregularne krwawienia
- Nadmierne wytwarzanie androgenów – androblastoma, gonadoblastoma, luteoma  
rzadko w okresie dziecięcym, raczej w wieku dojrzałym –  
objawy maskulinizacji: hirsutyzm, zanik krwawień,  
konstytucja męska, clitoromegalia.