PATOFYZIOLOGIE ENDOKRINNÍHO SYSTÉMU

Systém hypotalamus – hypofýza

Jan Cendelín
Ústav patofyziologie, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova

Systém hypotalamus – hypofýza lze rozdělit na dva dílčí systémy s odlišným vztahem mezi hypotalamem a příslušnou částí hypofýzy:

1) Hypotalamus – adenohypofýza (= přední lalok hypofýzy)
   Hypotalamus produkuje liberiny a statiny, které se krví portálním cévním systémem (dvě navazující kapilární sítě) přes hypotalamo-hypofyzární stopku dostávají do adenohypofýzy, kde řídí produkci adenohypofyzárních hormonů. Adenohypofýza produkuje hormony působící na periferní tkáně (růstový hormon, prolaktin) a tzv. glandotropní hormony (adrenokortikotropin, tyreotropin, gonadotropiny) řídící činnost periferních žláz (tj. kůry nadledvin, štítné žlázy, gonád).
2) Hypotalamus – neurohypofýza (= zadní lalok hypofýzy)
   Hypotalamus (nc. supraopticus, nc. paraventricularis) syntetizuje vazopresin (= antidiuretický hormon, ADH) a oxytocin, které se axonálním transportem (axony hypotalamických neuronů produkujících tyto hormony procházejí hypotalamo-hypofyzární stopkou) do neurohypofýzy, která je pouze místem jejich uvolňování do krve.

Základní hypotalamické liberiny a statiny jsou tyto:
Liberiny:

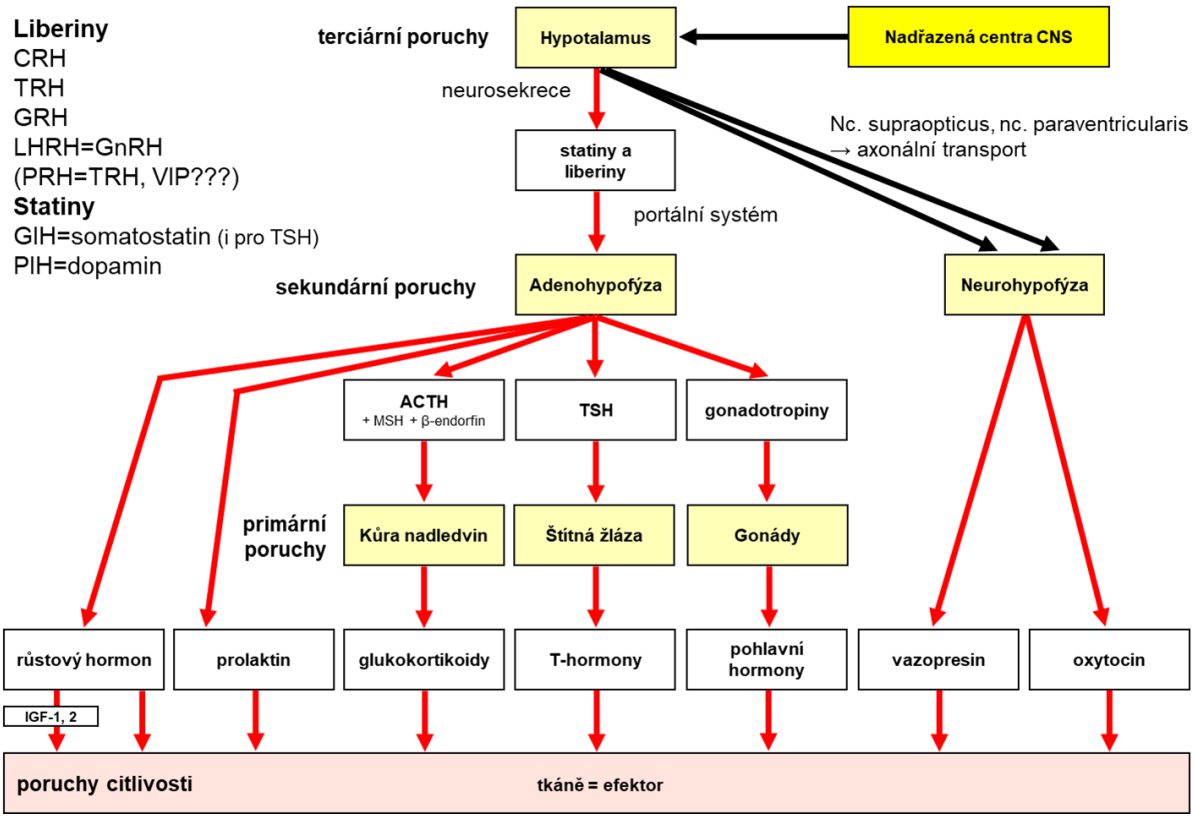
- kortikoliberin (corticotropin-releasing hormone, CRH; corticotropin releasing factor, CRF)
- tyreoliberin (thyreotropin-releasing hormone, TRH)
- somatoliberin (growth hormone-releasing hormone, GRH)
- gonadoliberin (gonadotropin-releasing hormone, GnRH)

Statiny:

- somatostatin (growth hormone-inhibiting hormone, GIH)
- dopamin (prolactin-inhibiting hormone, PIH)

Kromě těchto hlavních látek existují nebo jsou předpokládány další působky uplatňující se v humorálním řízení adenohypofýzy hypotalamem, mající však méně výrazný nebo doplňkový účinek.
Přehled hlavních liberinů a statinů ukazuje, že většina adenohypofyzárních hormonů je z hypotalamu řízena především stimulačním působením. Prolaktin má naopak pouze inhibiční regulaci. Pro růstový hormon existuje významný liberin i statin, silnější účinek má však somatoliberin. Z toho vyplývá, že **při zániku veškeré kontroly adenohypofýzy hypotalamem** (např. při přerušení hypotalamo-hypofyzární stopky) **klesá** produkce **všech hormonů adenohypofýzy** (odpadá převažující stimulační vliv příslušných liberinů) **s výjimkou prolaktinu**, jehož produkce stoupá (odpadá inhibice dopaminem).

Schéma systému hypotalamus-hypofýza



Hypotalamus

Z endokrinologické problematiky zahrnuje patofyziologie hypotalamu:

- Syndromy s komplexnější symptomatologií:
  - Fröhlichův syndrom = adiposogenitální syndrom = dystrophia adiposogenitalis
    - obezita, hypogonadismus, mentální retardace
  - Laurencův-Moonův-Biedlův syndrom
    - obezita, hypogonadismus, retinitida, centrální diabetes insipidus
  - Praderův-Williho syndrom
    - obezita, mentální retardace, nízký vzrůst, hypogonadismus, kryptorchismus
  - Kallmannův syndrom - olfaktogenitální dysplazie
- Systém hypotalamus – neurohypofýza (viz dále)
- Systém hypotalamus – adenohypofýza (viz dále)

Hypotalamus – neurohypofýza

Syntéza hormonů v nc. supraopticus a nc. paraventricularis hypotalamu:
- oxytocin, vazopresin (peptidové hormony)
Hormony jsou dopraveny **axonálním transportem** do neurohypofýzy, kde jsou uvolňovány do krve.

Oxytocin

Účinky:
- kontrakce myoepitelových buněk vývodů mléčné žlázy
- kontrakce děložního svalstva při porodu
- význam pro vybudování vtahu mezi matkou a dítětem
- vliv na chování – pozitivní hodnocení jiného jedince, navození pocitu důvěry

Klinický význam oxytocinu: aplikace k posílení kontrakcí dělohy při porodu

Vazopresin (antidiuretický hormon, ADH)

Působí na cílové tkáně prostřednictvím několika typů receptorů s různými účinky:
V_{1A} – vazokonstrikce
V_{1B} – v adenohypofýze zvyšuje sekreci adrenokortikotropinu (ACTH)
V_2 – přesun akvaporinů do luminální membrány buněk sběrných kanálků ledvin

Regulace sekrece ADH
Sekreci ADH zvyšuje:
- zvýšená osmolalita extracelulární tekutiny (osmoreceptory v předním hypotalamu)
- pokles krevního tlaku (takto je zprostředkováno působení hypovolemie)
- stres, fyzická námaha, bolest (které jsou též stresorem)

Diabetes insipidus = úplavice močová
= nedostatečné působení ADH v ledvinách
To vede ke snížené propustnosti sběrných kanálků pro vodu, a tedy k omezení zpětné resorpce vody v této části tubulárního sytému ledviny. Důsledkem je vylučování zvýšeného množství (polyurie) hypotonické moči, ztráta tekutiny s dehydratací, hypovolémií a zvýšením osmolality vnitřního prostředí s příslušnými dopady na fungování organismu, případně včetně smrti, pokud nejsou ztráty vody doplňovány.
V případě absolutní nepropustnosti stěny sběracích kanálků pro vodu (tj. v situaci kompletní absence působení ADH) je denní diuréza kolem 20 l. To odpovídá objemu tubulární tekutiny přitékající do sběrných kanálků z vyšších oddílů tubulárního systému ledviny. Tato tekutina za zmíněné extrémní patologické situace již dále nepodléhá žádné resorpci a odchází z těla močením. Takové ztráty tekutiny bez náležité náhrady pochopitelně ohrozí organismus dehydratací a selháním oběhu velmi rychle. K méně závažným, avšak obtěžujícím příznakům diabetes insipidus můžeme počítat časté močení a pocit žízně.

Diabetes insipidus má následující dvě varianty:

Centrální diabetes insipidus
= nedostatek ADH, jde o poruchu syntézy ADH nebo jeho vyplavování do krve
Příčiny:
- Poškození hypotalamu
- Poškození neurohypofýzy nebo hypotalamo-hypofyzární stopky – V tomto případě bývá nedostatek ADH přechodný, sekrece do krve se časem obnovuje.
- Mutace genu pro prekurzor ADH (propressophysin)

Centrální diabetes insipidus lze léčit substituční terapií (podávání ADH).

Jelikož jde o nedostatek ADH, chybí nejen jeho působení na ledviny, ale i jeho vasokonstrikční účinky.

Renální (periferní) diabetes insipidus
= necitlivost ledviny k ADH
Příčiny:
- Mutace genu pro receptor V_2
- Mutace genu pro akvaporin-2
- Získané poruchy funkce tubulů při onemocněních ledvin s omezením koncentračních schopností ledvin.

Renální diabetes insipidus nereaguje na substituční terapii. Zachované jsou však vasokonstrikční účinky ADH zprostředkované jiným receptorem v cévách.

Syndrom nepřiměřené sekrece ADH (SIADH, Schwartzův-Bartterův sy)
Příčiny: ektopická sekrece nádorem (malobuněčný karcinom plic), poškození mozku
Zvýšená sekrece ADH vede k retenci vody. To zvyšuje objem extracelulární tekutiny. Nepřímým důsledkem pak je snížení sekrece aldosteronu, což zvyšuje ztráty sodíku a s ním vody močí, a tak do jisté míry omezuje retenci vody. Ztráty sodíku spolu se zvětšením objemu tělesné vody však znamenají hyponatremii se slabostí, zmateností, křečemi, až kómatem.

Hromadění vody je též částečně kompenzováno zvýšenou sekrecí atriálního natriuretického peptidu (ANP, podnětem k jeho sekreci je dilatace srdečních síní při hypervolémii). Díky těmto druhotným endokrinním kompenzacím je hromadění vody mírnější, než by odpovídalo samotné úrovni nadprodukce ADH, a proto zpravidla nebývají otoky.

Hypotalamus - adenohypofýza

Tuto problematiku můžeme rozdělit 1) na poruchy jednoho nebo více hypotalamických liberinů a statinů a 2) na poruchy adenohypofýzy.

Poruchy hypotalamu (viz výše) zahrnují:
- Hypotalamické syndromy (Fröhlichův, Laurencův-Moonův-Biedlův, Praderův-Williho)
- Hypotalamický hypopituitarismus
- Hyperfunkční syndromy: terciární hyperfunkční syndromy (pubertas praecox...)

Poruchy adenohypofýzy zahrnují:
1. Hyperfunkční stavy - adenomy
2. Hypofunkční stavy – často panhypopituitarismus
3. Dysfunkce = kombinace hyperfunkce a hypofunkce různých adenohypofyzárních hormonů – nádor produkující jeden z hormonů utlačuje ostatní tkáň a tím narušuje produkci ostatních hormonů

Zvětšení adenohypofýzy např. adenomem může působit nitrolební hypertenzi a tlačit na chiasma opticum. Postižena jsou přitom křížící se vlákna zrakové dráhy vedoucí informace z nasálních částí sítnice, na kterou dopadá obraz temporální polovin zorného pole. Zvětšení hypofýzy se tedy může projevit také poruchou periferního vidění.

Panhypopituitarismus
= snížení všech adenohypofyzárních hormonů
Příčiny:
- trauma, nádor utlačující adenohypofýzu jako celek, přerušení hypofyzární stopky (ale ↑ prolaktin), Sheehanův sy = poporodní nekróza hypofýzy v důsledku šoku

Projevy a důsledky panhypopituitarismu:
- nedostatek ACTH – snížená odolnost vůči stresorům
- anemie, hypotenze
- hypotyreóza
- hypogonadismus
- u dětí poruchy růstu
- celková atrofie = Simmondsova kachexie

Patofyziologie jednotlivých adenohypofyzárních hormonů

Růstový hormon (STH)

Účinky růstového hormonu:
- zrychlení tvorby chrupavky a kostní matrix → růst
- zvýšení obsahu proteinů a snížení obsahu tuků v těle (proteoanabolický efekt)
- synergické působení s ACTH při zvětšování nadledvin
- diabetogenní účinek: ↑ výdej glukózy z jater, anti-inzulínový účinek ve svalech

Růstový hormon tedy urychluje v dětství růst a má metabolické účinky.
Některé účinky STH na tkáně jsou zprostředkovány insulin-like growth factor 1 a 2 (IGF-1, IGF-2).

Regulace sekrece růstového hormonu:
- GRH a somatostatin - léze hypotalamu nebo hypofyzární stopky s chyběním obou těchto hypotalamických hormonů vede v konečném důsledku k poklesu sekrece STH
- Negativní zpětná vazba: IGF-1 inhibuje sekreci STH hypofýzou a stimuluje sekreci somatostatinu

Podněty zvyšující sekreci STH:
- pokles dostupnosti substrátů pro tvorbu energie (hypoglykémie, hladovění)
- tělesná námaha
- stres
- vzestup některých AK v krvi (jídlo bohaté na proteiny)
- usínání
- estrogeny a androgeny

Podněty tlumící sekreci STH:
- REM spánek
- glukóza
- kortizol
- STH zpětnou vazbou přes IGF-1

Nedostatek STH
– v období růstu vede k proporcionálnímu nanismu (poměr velikosti jednotlivých částí těla je zachován)

Laronův nanismus
- necitlivost k STH
- normální nebo dokonce zvýšená hladina STH

Nadbytek STH
1. U dětí → gigantismus
- Před uzávěrem růstových štěrbin kostí, kdy je možný růst kostí do délky
- Stimulace diferenciace prechondrocytů v chondrocyty → autokrinní produkce IGF-1 – proliferace chondrocytů → růst

Výsledkem je vysoký vzrůst jedince.
2. V dospělosti → akromegalie
- Po uzavření růstových štěrbin kostí, kdy již prodlužování kostí není možné
- Kosti však mohou růst do šířky, proto vznikají změny obličeje (zvětšení nadočnicových oblouků, nosu apod.), zvětšuje se obvod hlavy, ruce a nohy
- Důsledkem může být změna rozložení zatížení kloubních ploch a urychlení jejich degenerativních změn.
- Makroglosie, kardiomegalie, růst jater – změny vnitřních orgánů mohou vést k poruše jejich funkce (srdce!)
- Únava, svalová slabost – svalovina se stává mohutnější, avšak z funkčního hlediska není plnohodnotná
- Snížená tolerance glukózy (hyperglykemizující efekt STH), hypertenze, kardiomyopatie

Orgánové a metabolické změny mohou vést k vážným zdravotním komplikacím akromegalie.

Prolaktin
Prolaktin stimuluje produkci mateřského mléka. Inhibuje sekreci gonadoliberinu v hypotalamu, čímž navozuje hypogonadismus a infertilitu a u žen amenoreu. Evoluční výhodou tohoto jevu je snížení pravděpodobnosti otěhotnění v době laktace.

Sekrece prolaktinu je inhibována hypotalamickým PIH, jímž je dopamin.

Syndrom galaktorea-amenorea
= důsledek zvýšené hladiny prolaktinu
Příčiny:
- prolaktinom (nádor adenohypofýzy produkující prolaktin)
- přerušení hypotalamo-hypofyzární stopky (viz výše) – hypersekrece prolaktinu v kombinaci s poklesem ostatních adenohypofyzárních hormonů
- blokáda dopaminergních receptorů – Blokátory dopaminergních receptorů se používají k léčbě schizofrenie; nežádoucím účinkem může být zvýšení hladiny prolaktinu.

Projevy:
- Galaktorea = tvorba mateřského mléka mimo graviditu a období laktace
- Amenorea = zástava menstruačního krvácení – důsledek potlačení menstruačního cyklu z inhibice sekrece gonadoliberinu prolaktinem

Patofyziologie glandotropních hormonů hypofýzy

Poruchy funkce periferních žláz řízených osou hypotalamus – adenohypofýza – periferní žláza dělíme na:

- **Primární** – porucha primárně postihuje periferní žlázu, snížení, respektive zvýšení produkce jejího hormonu je tedy primární změnou, změny hladiny hormonů vyšších úrovní (hypotalamických, adenohypofyzárních) jsou pak jen druhotnou odpovědí v rámci negativní zpětné vazby. Tzn., že při primární hypofunkci žlázy dojde druhotně k vzestupu glandotropního adenohypofyzárního hormonu a příslušného hypotalamického liberinu (v případě statinu naopak). Poškozená periferní žláza není schopna reagovat adekvátním zvýšením produkce svého hormonu na podání příslušného hypofyzárního glandotropního hormonu. Při primární hyperfunkci žlázy je situace opačná (tj. pokles stimulačních hormonů vyšších úrovní).
- **Sekundární** – porucha postihuje adenohypofýzu, změna sekrece určitého adehohypofyzárního glandotropního hormonu (nebo více hormonů) vyvolává změnu funkce příslušné periferní žlázy. Jde-li o sekundární hypofunkci periferní žlázy, je tato schopna reagovat zvýšením produkce hormonu na podání příslušného glandotropního hormonu. Reakce na podání hypotalamického liberinu se však nedostaví (nefunguje adenohypofýza).
- **Terciární** – poruchy postihuje hypotalamus, změna sekrece některého z hypotalamických statinů a liberinů (nebo porucha více najednou) vede ke změně činnosti adenohypofýzy a změně produkce příslušného (příslušných) hypofyzárního glandotropního hormonu. Změna jeho hladiny pak vede ke změně funkce příslušné periferní žlázy. Jde-li o terciární hypofunkci periferní žlázy, je tato schopna reagovat zvýšením produkce hormonu na podání příslušného glandotropního hypofyzárního hormonu i na podání příslušného liberinu (periferní žláza i adenohypofýza fungují, problémem je nedostatek hypotalamického působku).

Patofyziologie jednotlivých glandotropních hormonů hypofýzy je probrána v kapitolách věnovaným jednotlivým periferním žlázám řízeným adenohypofyzárními hormony (štítná žláza, kůra nadledvin, gonády).