



IASS: PATOLOŠKA FIZIOLOGIJA ENDOKRINO SISTEMA

Prof.dr Aleksandar Lj. ĐUKIĆ

Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu
Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma
Interna klinika, UKC Kragujevac



AGENDA

- OSNOVI FUNKCIONISANJA ENDOKRINOLOGIJSKOG SISTEMA. OSNOVI DELOVANJA HORMONA
- PATOFIZIOLOŠKI POREMEĆAJI ENDOKRINOLOGIJSKOG SISTEMA: endokrini hipo i hiperfunkcija
- NEUROENDOKRINI REGULATORNI SISTEMI. BOLESTI HIPOTALAMUSA. BOLESTI HIPOFIZE.
- PATOFIZIOLOŠKI POREMEĆAJI ŠTITASTE ŽLEZDE (struma, tireoiditis, tumori štitaste žlezde, hiper i hipotireoza)
- PATOFIZIOLOŠKI POREMEĆAJI PARAŠTITASTE ŽLEZDE (hiper i hipoparatiroidizam)
- PATOFIZIOLOŠKI POREMEĆAJI NADBUBREŽNIH ŽLEZDA



OSNOVI FUNKCIONISANJA ENDOKRINO SISTEMA.

OSNOVI DELOVANJA HORMONA



Definicija

Endokrini sistem je kompleksni sistem koji održava stabilnom unutrašnju sredinu uprkos potencijalnim poremećajima koji dolaze bilo iz spoljene sredine, bilo iz unutrašnjosti organizma.



Uloga endokrinog sistema

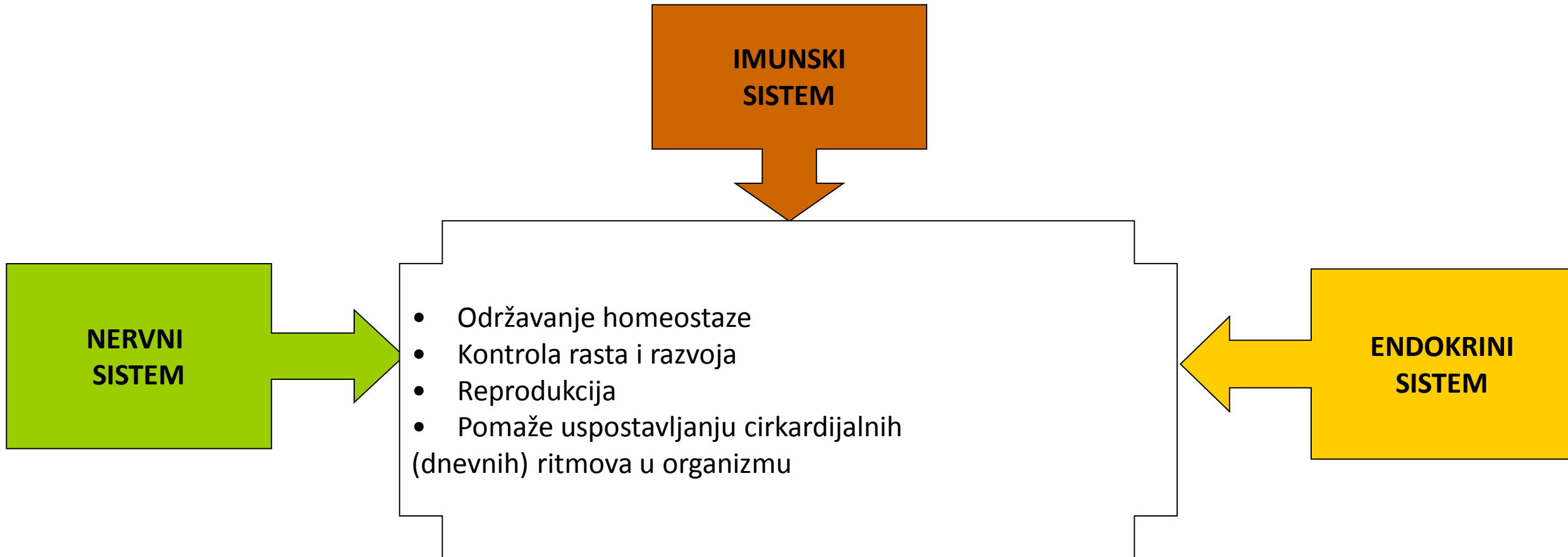
- RAST
- ODRŽAVANJE HOMEOSTAZE
 - Tiroidni hormoni: kontrolišu 25% bazalnog metabolizma u većini tkiva
 - Kortizol: direktni efekti na metabolizam i permisivna uloga za druge hormone
 - PTH: regulacija metabolizma kalcijuma i fosfata
 - Vazopresin: regulacija osmolarnosti
 - Mineralokortikoidi: kontrola vaskularnog volumena i serumskih elektrolita
 - Insulin: održavanje euglikemije
- REPRODUKCIJA
- CIRKARDIJALNI RITMOVI

NERVNI I ENDOKRINI SISTEMI



- Deluju zajedno da bi omogućili koordinisano funkcionisanje svih organskih sistema u telu
- Nervni sistem
 - Nervni impulsi/ Neurotransmiteri
 - Brži odgovor, kraći efekti, deluje na specifična ciljna tkiva
- Endokrini sistem
 - Hormon – medijatorna molekula oslobođena u jednom delu tela, ali koja reguliše aktivnost ćelija u drugim delovima tela
 - Sporiji odgovor, efekti traju dugo, ostvaruje širi uticaj na tkiva

NERVI, ENDOKRINI I IMUNSKI SISTEMI



ENDOKRINE ŽLEZDE



- Dva tipa žlezda u organizmu
 - Egzokrine – imaju kanaliće (duktuse)
 - Endokrine – nemaju kanaliće (duktuse)
 - Sekretuju produkte u intersticijsku tečnost, zatim difunduju u krv
- Endokrine žlezde uključuju
 - Isključivo endokrini organi: Hipofizu, tiroidnu, paratiroidnu, adrenalnu i pinealne žlezde
 - Nisu isključivo endokrini organi: Hipotalamus, timus, pankreas, ovarijumi, testisi, bubrezi, želudac, jetra, tanko crevo, koža, srce, masno tkivo i placenta

Hormoni



Hormoni su supstance koje mogu da dovedu do ispoljavanja fizioloških efekata na drugim ćelijama. Prema strukturi mogu se podeliti na:

- Proteini
 - Mali neuropeptidi (GnRH, TRH, somatostatin, vazopresin)
 - Veliki proteini (LH, PTH, TSH, insulin, ACTH)
- Amini i aminokiseline (tiroidni hormoni i kateholamini)
- Steroidi (glikokortikoidi, seksualni steroidi i mineralokortikoidi)
- Derivati vitamina: Vitamin D (steroid) i Vitamin A (retinoid)

FUNKCIJE HORMONA



1. Pomažu u regulaciji

- Hemijskog sastava i volumena unutrašnje sredine (sastav i volumen telesnih tečnosti)
- metabolizam i energetski balans (25% BM regulišu tireoidni hormoni)
- Kontrakcija glatkih mišićnih ćelija i kardiomiocita
- Sekrecija žlezda
- Neke aktivnosti imunskog sistema

2. Kontrola rasta i razvoja

3. Reguliše rad reproduktivnog trakta

4. Pomaže uspostavljanju bioloških ritmova u organizmu: cirkardijalnih (dnevni), mesečnih i godišnjih

AKTIVNOST HORMONA



- Hormoni utiču samo na specifična tkiva koja imaju specifične receptore za pojedine hormone
- Receptori se neprekidno sintetišu i neprekidno razgrađuju
 - Down-regulation (“regulacija na dole”)– manja senzitivnost organa na hormon
 - Up-regulation (“regulacija na gore”)– veća senzitivnost organa

PODELA HORMONA U ODNOSU NA HEMIJSKI SAST



- Lipo-solubilni – koriste transportne proteine
 - Steroidi
 - Tiroidni hormoni
 - Vitamin D, retinoidi, Azotni monoksid (NO)
- Hidro-solubilni – cirkulišu u “slobodnoj” formi
 - Amini
 - Peptidi/proteini
 - Eikosanoidi: arahidonska kiselina
 - Prostaglandini
 - Leukotrieni

Sekrecija hormona



Postoje dva osnovna tipa sekrecije hormona:

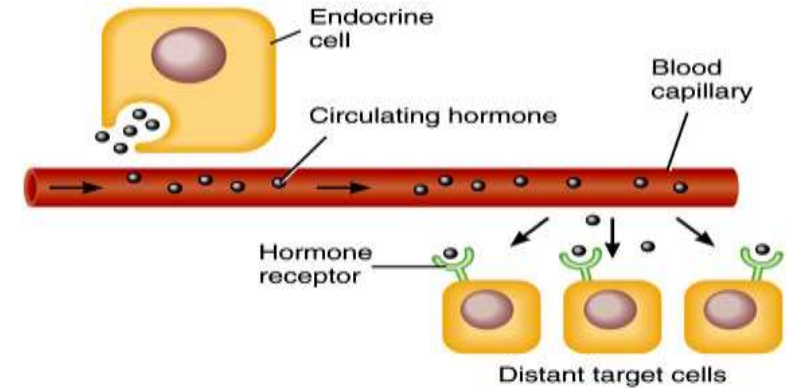
- 1. Vezikularni tip** podrazumeva oslobađanje hormona van ćelije nakon pristizanja stimulusa spolja (i sledstvenog porasta intracelularnog kalcijuma). Na ovaj način se sekretuju peptidni i proteinski hormoni koji su deponovani u vezikulama unutar ćelija.
- 2. Nevezikularni tip** sekrecije hormona podrazumeva oslobađanje hormona van ćelija onom brzinom kojom se oni i sintetišu. Na ovaj način se sekretuju steroidni hormoni. Zbog toga ne postoji depo ili rezerva ovih hormona unutar endokrinih ćelija.

PRENOŠENJE SIGNALA

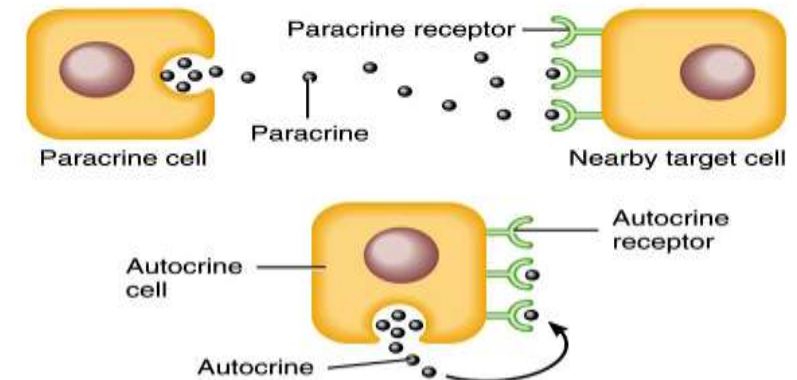
CIRKULIŠUĆI I LOKALNI HORMONI



- Tipovi dejstva hormona
 - **Endokrino** (cirkulišući) –sekrecija hormona u krvotok i njihovo prenošenje putem krvi do ciljnih ćelija.
 - Lokalni hormoni – deluju lokalno
 - **Parakrino** – deluju na susedne ćelije
 - **Autokrino** – deluju na same ćelije koje su ih sintetisale
 - **Neurokrino** - podrazumeva produkciju hormona u nervnom tkivu. Primer za ovaj tip dejstva je ADH (sintetiše se u hipotalamusu, transportuje i deponuje u neurohipofizi, odakle se i oslobađa nakon adekvatnih stimulusa).



(a) Circulating hormones



(b) Local hormones (paracrine and autocrine)

Figure 18.02 Tortora - PAP 12/e
Copyright © John Wiley and Sons, Inc. All rights reserved.

TRANSPORT HORMONA U KRVI



- Hidro-solubilni hormoni cirkulišu “rastvoreni” u plazmi kao “slobodni” oblik (“free”)
- Lipo-solubilni hormoni zahtevaju postojanje **transportnih proteina**
 - Sintetišu se u jetri
 - Imaju 3 funkcije
 - Omogućavaju rastvorljivost u vodi
 - Usporavaju filtraciju u bubrezima
 - Predstavlja “rezervu” hormona u telu
 - **Slobodna frakcija** (0.01-10%) omogućava biološku aktivnost hormona



PROTEINI KOJI VEZUJU HORMONE

Veliki broj hormona unutar cirkulacije nalazi se u dva oblika:

- frakcija hormona vezanog za proteine (najveći procenat, npr. 99,96% T4 je vezan za svoj nosač u plazmi)
- frakcija hormona nevezanog za proteine, drugačije se naziva nevezana ili slobodna (eng. free)

Biološki aktivna je jedino slobodna frakcija (može slobodno da se kraće van vaskularnog sistema). Postoji ravnoteža između vezane i nevezane frakcije hormona, tako da vezana frakcija može poslužiti kao svojevrsan »rezervoar« hormona.



Mehanizmi dejstva hormona

Postoje dva osnovna mehanizma dejstva hormona:

- preko specifičnih receptora koji se nalaze na površini ćelijske membrane
- preko intracelularnih receptora

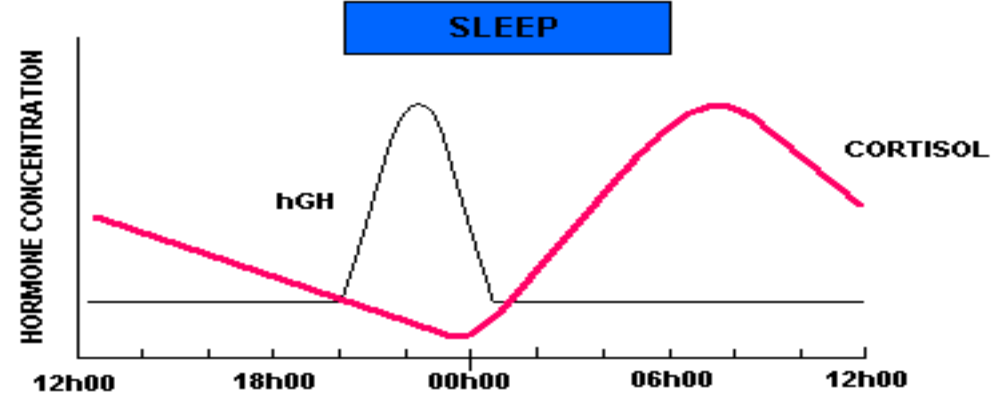


MEHANIZMI KONTROLE ENDOKRINOLOGIJSKOG SISTEMA

Kontrolu sekrecije hormona ostvaruju:

- mehanizmi povratnih sprega (negativna i pozitivna povratna sprega)
- autokrina i parakrina sekrecija i
- obrasci ritmične sekrecije hormona (pulzatilni, diuralni, mesečni i sezonski ritam).

Kontrolni sistemi endokrinih žlezda imaju različit stepen složenosti.



SISTEM NEGATIVNIH I POZITIVNIH POVRATNIH SPREGA



- **Sistemi negativnih povratnih sprega**
 - Suprotstavlja se promenama u kontrolisanim uslovima
 - Regulacija krvnog pritiska (sila koju stvara krv u vidu pritiska na zid krvnog suda)
 - Višak tiroidnih hormona “isključuje” hipotalamus
 - višak kortizola “isključuje” hipotalamus i hipofizu
- **Sistemi pozitivnih povratnih sprega**
 - Jačaju ili intenziviraju promene u jednom od telesnih parametara koje kontroliše organizam
 - Normalan porođaj



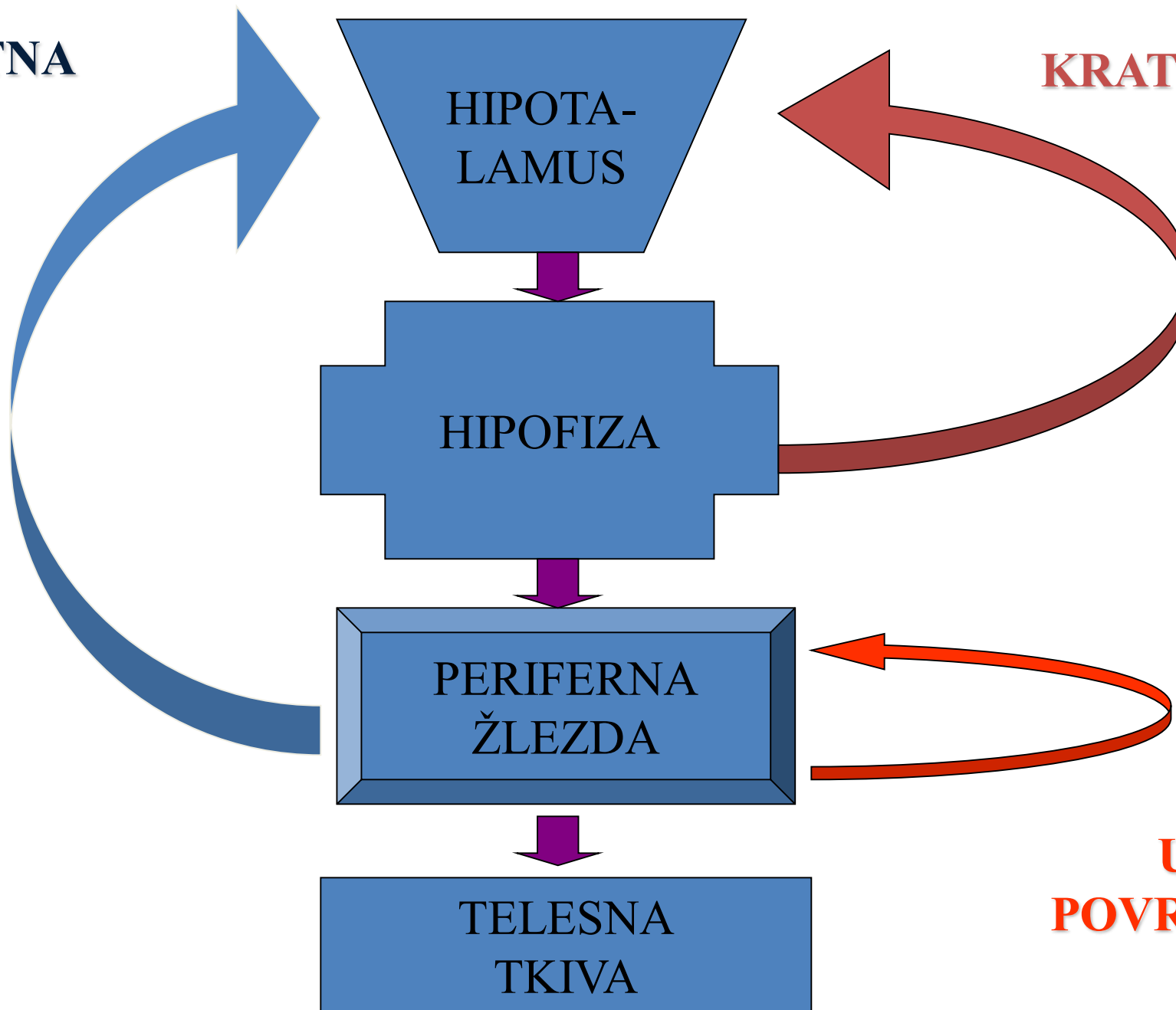
-
- **Negativne povratne sprege** podrazumevaju da produkt sekrecije endokrine žlezde inhibitorno deluje na kontrolni sistem, tako da on zaustavlja dalju sekretornu aktivnost endokrine žlezde. Suština ovog tipa kontrole je postojanje »**tačke izbora**« (engl. set point), odnosno određene koncentracije hormona koja je optimalna za organizam u tom trenutku.
 - **Pozitivna povratna sprega** podrazumeva da hormon endokrine žlezde tako deluje na kontrolni sistem da pojačava sopstvenu sekreciju. Primer za to je efekat estrogena na produkciju GnRH.



MEHANIZMI POVRATNIH SPREGA

- **Sistem koji se sastoji od 4 komponente:** hipotalamus, hipofiza, endokrina žlezda i telesna tkiva.
- **Sistem koji se sastoji od 3 komponente:** hipotalamus, hipofiza i telesna tkiva.
- **Sistem koji se sastoji od dve komponente:** endokrina žlezda i periferna tkiva.
- **Složeni sistemi kontrole.**

**DUGA POVRATNA
SPREGA**



**KRATKA POVRATNA
SPREGA**

**ULTRAKRATKA
POVRATNA SPREGA**

HIPOTA-
LAMUS

HIPOFIZA

PERIFERNA
ŽLEZDA

TELESNA
TKIVA



PATOFIZIOLOŠKI POREMEĆAJI ENDOKRINOLOGIJSKOG SISTEMA: endokrini hipo i hiperfunkcija

POREMEĆAJI ENDOKRINOLOGIJE



POREMEĆAJI MORFOLOGIJE

- Hipertrofija
- Hiperplazija
- Neoplazija (benigna ili maligna)

- Neizmenjena morfologija

- Agenezija
- Ektopija
- Atrofija
- Hipotrofija

POREMEĆAJI FUNKCIJE

- Hiperfunkcija

- Normofunkcija

- Hipofunkcija

POREMEĆAJI FUNKCIJE ENDOKRINOOG SISTEM



Većina endokrinih bolesti može da ima za posledicu:

- smanjenje aktivnosti hormona (endokrina hipofunkcija)
- povećanje aktivnosti hormona (endokrina hiperfunkcija).



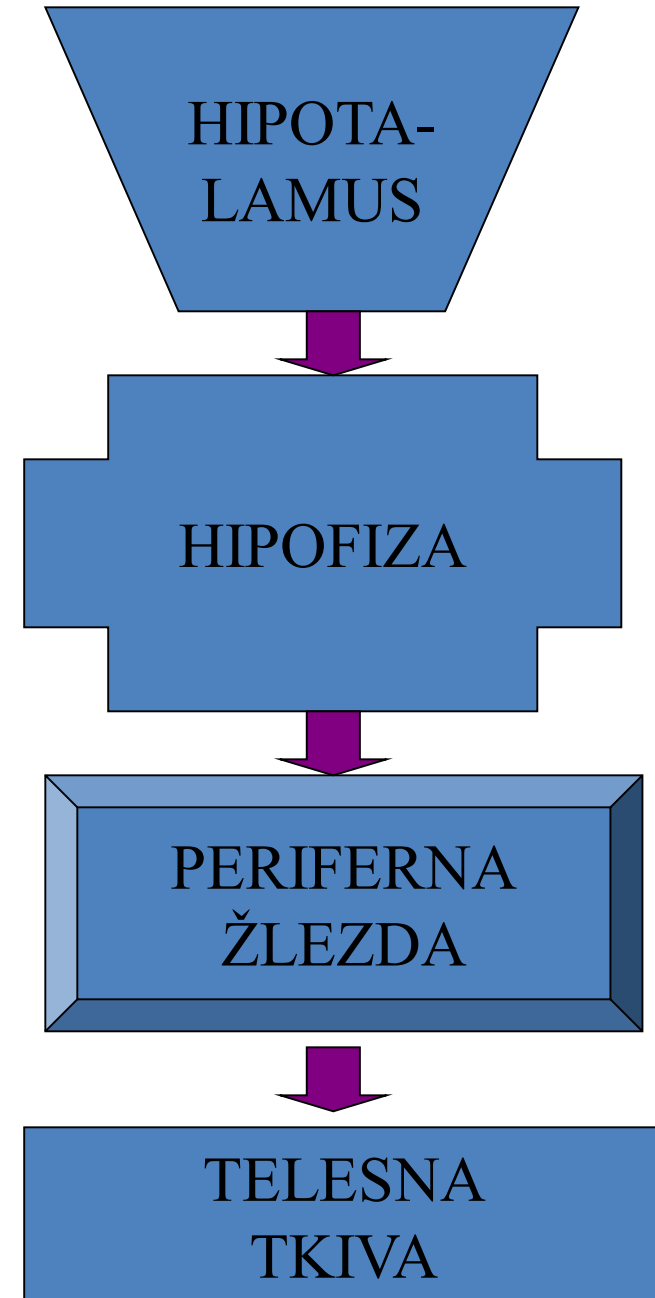
Na osnovu nivoa kontrolnog sistema koji je zahvaćen razlikujemo tri vrste endokrinopatija: primarne, sekundarne i tercijalne. Ako bi se ovaj obrazac primenio na osovину hipotalamus - hipofiza - endokrina žlezda:

- **primarne** endokrinopatije podrazumevaju da je poremećaj u samoj efektornoj endokrinoj žlezdi koja proizvodi hormone koji utiču na ciljna tkiva (npr. nedostatak ili višak sekrecije kortizola iz nadbubrega),
- **sekundarni** da je poremećaj u efektorskoj endokrinoj žlezdi koji nastaje direktno kao posledica poremećaja rada drugih organa (npr. poremećaje sekrecije ACTH u hipofizi dovodi do poremećaja sekrecije kortizola iz nadbubrega ili poremećaj koncentracije kalcijuma dovodi do poremećaja sekrecije PTH)
- **teracijalni** podrazumevaju da je poremećaj u drugom organu utiče indirektno na efektorsku endokrinu žlezdu (npr. poremećaj hipotalamusa u lučenju CRF utiče direktno na funkciju hipofize u smislu sekrecije ACTH, ali indirektno (preko hipofize) i na funkciju nadbubrega).

**TERCIJALNE
ENDOKRINOPATIJE**

**SEKUNDARNE
ENDOKRINOPATIJE**

PRIMARNE ENDOKRINOPATIJE



ENDOKRINA HIPOFUNKCIJA



Endokrina hipofunkcija je poremećaj endokrinog sistema koji se ispoljava kao nedostatak hormona ili endokrini deficit. Endokrina hipofunkcija može biti izazvana:

- poremećajim žlezda koje dovode do smanjenja sekrecije hormona
- ekstraplandularnim poremećajima koji modifikuju sekreciju endokrinih žlezda
- defektom u sintezi hormona
- poremećaji metabolizma hormona

Poremećaji endokrinih žlezda



Najčešći uzrok endokrine hipofunkcije je destrukcija endokrinih žlezda. Postoje četiri osnovna mehanizma koja su za to odgovorna:

- autoimunska destrukcija
- tumori
- infekcija
- ishemija/hemoragija



Ekstraglandularne bolesi.

Patološki procesi van endokrinog sistema mogu da dovedu do deficita sekrecije pojedinih hormona. Na primer, oštećenje jukstaglomerularnih ćelija bubrega dovodi do smanjenja aktivnosti sistema renin-angiotenzin-aldosteron, što rezultuje pojavi hipoaldosteronizma.

Defekt sinteze hormona



Poremećaji sinteze hormona mogu da dovedu do stanja koja su slična, i u suštini predstavljaju, deficit pojedinih hormona. Ovaj poremećaj može da nastane bilo usled nedovoljne sinteze hormona ili sinteze biološki neaktivnog hormona. Na primer, hipotiroidizam može da nastane zbog defekta u sintezi tiroidnih hormona ili zbog nedovoljne sinteze hormona (npr. usled nedostatka joda u ishrani).



Poremećaji metabolizma hormona

- Hormoni su u suštini hemijske supstance, tako da u organizmu imaju svoj metabolički put: sintezu, transport i razgradnju.
- Razgradnja hormona u najvećoj meri se odvija u jetri i bubrezima.
- Pored toga, endogene intoksikacije, koje se javljaju u bolestima jetre i bubrega, mogu da oštete i sintezu hormona.

U insuficijenciji bubrega dolazi do smanjenja koncentracije tiroidnih hormona u krvi (posebno T3). Insuficijencija jetre ima inhibirajući uticaj na rad hipotalamo - hipofizo - gonadne osovine



ENDOKRINA HIPERFUNKCIJA

Endokrina hiperfunkcija podrazumeva stanje sa pojačanom aktivnošću određenog hormona. Uzroci:

- Neoplazija i hiperplazija.
- Autoimunska stimulacija.
- Egzogeni primena hormona.
- Promene u odgovoru ciljnih tkiva na dejstvo hormona.
- Poremećaji metabolizma hormona.

Neoplazija i hiperplazija



Tumori koji sekretuju hormone mogu da se jave u bilo kojoj endokrinoj žlezdi. Pored tumora endokrinog tkiva koji produkuju hormone te žlezde, postoje i tumori koji su porekla nendokrinog tkiva koji produkuju hormone (»ektopična« produkcija) (npr. mikrocelulerni karcinom bronha produkuje ADH).

Hiperplazija (porasta broja ćelija) predstavlja povećanje veličine žlezde zbog idiopatskih razloga ili zbog ekstraplandularnih uticaja.



BAZALNI STATUS

Obrasci lučenja hormona

Sekrecija hormona nije ravnomerna tokom vremena, već postoje određene pravilnosti:

- Pulsatilnost u sekreciji (insulin, LH, FSH)
- Ritmičnost u sekreciji
 - Dnevni ritam (PRL, Kortizol)
 - Mesečni ritam (estrogen, progesteron, FSH, LH)
 - Godišnji ritam (TSH, T4)
- Sekrecija u posebnim stanjima (stres, trudnoća, pubertet)



Sekrecija u posebnim stanjima

- Izbegavanja uticaja “stresa” na dobijenu vrednost
 - Punktiranje vene: plasiranje plastične kanila, uzimanje uzoraka nakon vremenskog perioda potrebnog za prolazak efekata stresora
 - Ispitivanje dnevne ekskrecije hormona ili metabolita hormona



Dinamski testovi u endokrinologiji

- Stimulacijski testovi
 - Kada je suspekta hipofunkcija
 - Određivanje nivoa lezije (primarni, sekundarni tercijalni)
- Supresijski testovi
 - Kada je suspekta hiperfunkcija
 - Određivanje nivoa lezije (primarni, sekundarni tercijalni)

Tumačenje rezultata



- Hipo ili hiperfunkcija?
- Nivo lezije?

Hiperfunkcija

Nivo	Periferni hormon	Tropni hormon	Regulatorni peptid
Primarni	↑	↓	↓
Sekundarni	↑	↑	↓
Tercijalni	↑	↑	↑



SUPRESIONI TESTOVI

- DEKSAMETAZONSKI TESTOVI
- Za ispitivanje moguće hiperfunkcije kore nadbubrega (hiperkorticism)
- Dexamethason: sintetski glikokortikoid koji ima jake biološke efekte glikokortikoida, ali zbog izmenjene hemijske strukture ne interferira sa imunskim metodama za određivanje Kortizol-a



SUPRESIONI TESTOVI

- DEKSAMETAZONSKI TESTOVI
- Screening: 1mg u 24h, Kortizol se određuje u 8h narednog jutra
- Niskodozažni (Dex I): 0,5mg na 6 tokom 48 sati, Kortizol se određuje u 8h jutra nakon testa
- Visokodozažni (Dex II): 2mg na 6h tokom 48 h, Kortizol se određuje u 8h jutra nakon testa



STIMULACIONI TESTOVI

- ACTH (Synacten-ski) test
- Za ispitivanje sumnje na hipofunkciju nadbubrega (hipokorticism)
- ACTH: hormon adenohipofize koji stimuliše koru nadbubrega da sekretuje Kortizol



STIMULACIONI TESTOVI

- “Brzi” ACTH test
- 25j (ili 0,25mg) ACTH se aplikuje i.v.
- Mogućnost izvođenja testa sa 1mg ACTH
- Kortizol se određuje u 0, 30 i 60 min
- Zadovoljavajuća rezerva je ako:
 - Kortizol poraste iznad bazalne vrednosti za minimalno 200nmol/L
 - Vrednost Kortizola nakon stimulacije bude veća od 500 nmol/L



NEUROENDOKRINA REGULACIJA. BOLESTI HIPOTALAMUSA. BOLESTI HIPOFIZE.



Hipotalamus i hipofiza

- Hipotalamus je glavna veza između endokrinog i nervnog sistema
- Hipofiza je spojena sa hipotalamusom uz pomoć infundibuluma
 - Anteriorni deo hipofize ili adenohipofiza
 - Posteriorni deo hipofize ili neurohipofiza

POREMEĆAJI FUNKCIJE HIPOTALAMUSA



- **Funkcija hipotalamusa.** Hipotalamus je odgovoran za mnoge integrativne homeostatske funkcije. Interakcije između autonomnog nervnog sistema i endokrinog sistema su koordinisane sa informacijama iz drugih delova mozga.
- Hipotalamus dobija ulazne informacije (input) iz neokorteksa i limbičkog sistema, kao i iz retikularnog aktivirajućeg sistema (RAS).



Hipotalamus ima sledeće funkcije:

- regulacija temperature
- neuroendokrina kontrole sekrecije kateholamina
- regulacija volumena telesnih tečnosti
- stimulacija osećaja gladi i žeđi
- regulacija seksualnog ponašanja
- regulacija rasta i razvoja
- odbrambene reakcije tipa straha i besa
- kontrola ritma sekrecije hormona



Hormoni hipotalamusa:

1. hipofizotropni hormoni
2. hormoni zadnjeg režnja hipofize



BOLESTI HIPOTALAMUSA

- Disfunkcija hipofize
- Neuropsihijatrijski poremećaji i poremećaji ponašanja (poremećaji spavanja, poremećaji svesti, poremećaji unosa vode, poremećaji ponašanja itd.)
- Poremećaji regulacije autonomnog nervnog sistema (edem pluća, srčane aritmije, poremećaji sfinktera itd.)
- Poremećaji regulacije metabolizma (poremećaji regulacije temperature, poremećaji unosa hrane itd.)



BOLESTI HIPOTALAMUSA

- Sindrom “izolacije hipofize” (lezija stalka hipofize)
- Deficit hipofizeotropnih hormona
- Hipersekrecija hipofizeotropnih hormona
- Tumori hipotalamusa



Sindrom “izolacije hipofize”

- Sindrom nastao kao posledica destruktivnih procesa u selarnoj regiji, najčešće u predelu stalka hipofize
- Etiologija: povrede glave, hirurške intervencije, tumori i granulomi
- Kliničke manifestacije:
 - Diabetes insipidus (DI) centralis (80%), razvija se u 3 faze: inicijalna faza poliurije, faza normalizacije i nakon 10 do 14 dana faza DI
 - Deficit hipofizeotropnih hormona: CRF (nedostatak ACTH i kortizola), GnRH (nedostatak FSH i LH, poremećaji menstruacije), TRH (nedostatak TSH i T3 i T4), GHRH (nedostatak GH), Dopamina (gubitak inhibitorynog efekta na hipofizu i porast sekrecije PRL).



Deficit hipofizeotropnih hormona

- Deficit hormona hipofizeotropnih hipotalamusa može biti izolovan (nedostaje jedan hormon) ili višestruk (nedostaje više hormona).
- Etiologija:
 - genetski i razvojni poremećaji
 - tumori,
 - granulomi,
 - povrede mozga (saobraćajni traumatizam),
 - hemioterapija i radioterapija kod dece i odraslih

Genetski i razvojni poremećaji hipotalamusa



- Septo-optička displazija (Sy De Morsier, Sy Kallmann i dr.)
- Sy Laurence-Moon-Bardet-Biedl: autozomno recesivan: deficit GnRH, retardacija, gojaznost, hexa-,brachy- ili syndactylia.
- Sy Freohlich (Adipo-genitalna distrofija): deficit GnRH, deficit Leptin-a ili njegovog receptora (centralni hipogonadizam, hiperfagija i gojaznost).



Deficit hipofizeotropnih hormona

- **Izolovani deficit GnRH** (najčešći poremećaj) dovodi do hipogonadotropnog hipogonadizma. Kod dece dovodi do Pubertas tarda (zakasneli pubertet), a kod osoba nakon puberteta do hipogonadizma (sekundarna amenoreja, smanjenje libida, erektilna disfunkcija, i posle duže vremena gubitak sekundarnih seksualnih karakteristika).
 - **Sy Kallmann** je razvojni poremećaj (defect KAL gen Xp22.3) u kojoj su udruženi poremećaj razvoja GnRH neurona hipotalamusa i poremećaj razvoja olfaktornog lobusa. Klinička prezentacija: hipogonadotropni hipogonadizam i anosmija/hipoosmija (nedostatak/smanjen osećaj mirisa).
 - **Psihogeni amenoreja** je obično tranzitorni izostanak menstruacije zbog psihičkog stresa ili preterane fizičke aktivnosti (koji dovode do smanjenja sekrecije GnRH).



Hipersekrecija hipofizeotropnih hormona

- **Hipersekrecija GnRH** dovodi do Pubertas praecox (rani pubertet) – nastanak fiziološki normalne funkcije osovine hipofiza-gonade pre veremena: pojava menstruacionog ciklusa kod devojčica pre 8 godine, a pojava spermatogeneze kod dečaka pre 9 ili 10 godine starosti.
- Etiologija: tumori hipotalamusa (najčešće GnRH sekretujući hamartom)



DISFUNKCIJA NEUROHIPOFIZE

- HIPOFUNKCIJA
 - Diabetes insipidus
 - Smanjen nivo i/ili funkcija ADH
- HIPERFUNKCIJA
 - Sindrom neadekvatne sekrecije ADH;
(Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, SIADH)
 - Povišen nivo i/ili funkcija ADH

Diabetes insipidus (1)



- Definicija: Poremećaj koncentrisanja urina zbog nedostatka stvaranja i/ili efekata ADH koji dovodi do stvaranja velike zapremine urina niske osmolarnosti
- Podela:
 - Hipotalamusni (centralni) tip: nedovoljno stvaranje ADH (potpuno ili delimično, parcijalno)
 - Nefrogeni (periferni) tip: neosetljivost bubrežnih kanalića na ADH
- Epidemiologija: retko oboljenje, prevalenca 1:25000
- Etiologija: kongenitalni uzroci, idipotaski, tumori, infekcije, trauma, zračenje, inflamacija.
- Patogeneza: centralni patofiziološki fenomen: smanjena aktivnost ADH i smanjena sposobnost koncentrisanja urina, što dovodi do:
 - Stvaranja velike zapremine hipoosmolarnog (razblaženog) urina
 - Hipertone dehidracije organizma (zbog gubitka povećanog vode putem urina)



Sindrom neadekvatne sekrecije ADH

Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, SIADH (1)

- Definicija: SIADH se definiše kao hiponatriemija i hipoosmolarnost plazme zbog neadekvatne, kontinuirane sekrecije ili aktivnosti ADH uprkos postojanju normalne ili povećane zapremine plazme, što dovodi do smanjenog izlučivanja vode.
- Epidemiologija: 15-30% pacijenata koji su hospitalizovani
- Etiopatogeneza:
 - tumori, poremećaji CNS-a, lekovi i bolesti pluća.
 - Centralni patofiziološki fenomen: retencija vode sa nastankom hipotonog stanja, ređe hiperhidratacije (“trovanje vodom” – hiponatriemija je rezultat pre zadržavanja vode nego deficita natrijuma).
 - Povećane zapremine ćelija: nervno tkivo (edem mozga, hernijacija, demijelinizacija) i mišićne ćelije (rabdomioliza)



BOLESTI ADENOHIPOFIZE

- Insuficijencija adenohipofize
 - Parcijalna (izolovani deficit hormona adenohipofize - parcijalni hipopituitarizam)
 - Popuna (panhipopituitarizam)
- Tumori adenohipofize
 - Sekretorni (funkcionalni, dovode do hiperfunkcije)
 - Neseekretorni (nefunkcionalni, mogu dovesti do hipofunkcije)



Hypopituitarismus

- Definicija: delimični ili potpuni nedostatak hormona adenohipofize
- Redosled hormonskog ispada u hipopituitarizmu:
GH ►► FSH/LH ►► TSH ►► ACTH
- Kliničko ispoljavanje zavisi od:
 - Brzine nastanka
 - Vrste hormona koji nedostaju



INSUFICIJENCIJA ADENOHIPOFIZE

etiologija

- UROĐENI I RAZVOJNI POREMEĆAJI
 - Pituitarna displazija
 - Mutacije
 - Razvojna disfunkcija hipotalamusa
- STEČENI POREMEĆAJI
 - Infiltrativne bolesti
 - Inflamatorne bolesti
 - Kranijalna iradijacija
 - Limfocitarni hipofizitis
 - Apopleksija hipofize
 - Empty sella



DISFUNKCIJA ADENOHIPOFIZE

klinička prezentacija

HIPOFUNKCIJA

- GH (STH) Nanismus pituitaria
- FSH i LH Hypogonadismus sec.
- TSH Hypothyreosis sec.
- ACTH Hypocorticismus sec.
- Prolaktin Hypoprolactinaemia



Nanismus pituitaria (1)

- Definicija: nedostatak hormona rasteenja (GH) kod dece
- Etiologija: kongenitalni defekti (septo-optička displazija) ili kraniofaringeom
- Klinička slika: nizak, simetričan rast, koštana zrelost zaostaje za hronološkom, nezrelo lice, gojaznost

TUMORI ADENOHIPOFIZE



- Najčešći uzroci hipo i hiperpituitarizma
- Čine oko 10% intrakranijskih neoplazmi
- Mogu biti mikro (<10mm) i makroadenomi (>10mm)
- Monoklalnog porekla, autonomne sekrecije:
 - Pojedinačni hormoni: PRL, GH, ACTH, TSH, LH, FSH
 - Plurihormonalna sekrecija: kombinacija GH, PRL, TSH, ACTH
 - Delovi hormona: alfa i beta glikoprotein (subjedinica)
 - Neaktivni (nefunkcijski tumori)

TUMORI ADENOHIPOFIZE



- Podela
 - Sporadični
 - U okviru genetskih sindroma
 - MEN 1: gen MENIN (Tu hipofize, paratiroideja, ostrvaca pankreasa)
 - Sy Corney: gen PEPKR1A (tačkasta pigmentacija kože, Tu testisa, nadbubrega i hipofize)
 - Sy McCune-Albright: inaktivacija gena Gsalfa (promene na kostima i koži, Tu nadbubrega i hipofize)
 - Familijarna akromegalija: gen LOH na 11q13

DISFUNKCIJA ADENOHİPOFIZE



- Kompresivni poremećaji (zbog propagacije patološkog procesa iz hipofize)
 - Oftalmološke manifestacije (bitemporalna hemi i kvadrianopsija)
 - Neurološke manifestacije (diplopija, ptoza i oftalmoplegija – III, IV i VI kranijalni nerv)
 - Povišen intrakranijalni pritisak
 - Lezija hipotalamusa
 - Lezija mozga
- Endokrinološke manifestacije (hiper- i hipofunkcija adenohipofize)

DISFUNKCIJA ADENOHIPOFIZE



HIPERFUNKCIJA

- FSH i LH Pubertas praecox
- TSH Hyperthyreosis sec.
- Prolaktin Hyperprolactinaemia
- STH Acromegalia/Gigantismus
- ACTH Hypercorticismus sec. (M.Cushing)

Hyperprolactinaemia (1)



- Definicija: Povišen nivo PRL u krvi
- Etiološka podela:
 - Adenom ćelija hipofize koje proizvode PRL (prolaktinom)
 - Manjak dopamina (Sy izolacije hipofize, antidopaminergički lekovi: metoklopramid, psihofarmaci i sl.)
 - Ostalo: Višak estrogena, Primarna hipotireoza, hronična renalna insuficijencija
- Epidemiologija: prolaktinom 3 na 100000, ž:m - 20:1
- Patogeneza: autonomna sekrecija PRL u adenomu, gubitak inhibitornog efekta preko D2 receptora (lekovi, Sy izolacije hipofize)



Morbus Cushing (1)

- Definicija: Adenom kortikotropnih ćelija adenohipofize koji dovodi do povećane produkcije ACTH i posledičnog hiperkorticizma (ređe je u pitanju ektopična sekrecija CRH)
- Epidemiologija: uzrok 70% od svih slučajeva hiperkorticizma, 10-15% svih tumora hipofize
- Etiopatogeneza: monoklonoalno poreklo tumora

Gigantizam i Akromegalija (1)



- Definicija: Akromegalija je bolest koja nastaje kao posledica hipersekrecije GH kod odraslih (nakon zatvaranja epifizealnih pukotina), a Gigantizam je posledica hipersekrecije GH kod mladih.
- Epidemiologija: prevalencija 38-69 na milion stanovnika, incidencija 3-4 na milion stanovnika
- Etiopatogeneza:
 - Adenom hipofize (99%)
 - Ektopična sekrecija GHRH (<1%)



Gigantizam i Akromegalija (2)

- Kliničke implikacije:
 - Akromegaličan aspekt: masna i gruba koža lica, izraženi nabori iznad očiju (frontalni sinusi), isturena donja vilica, malokluzija vilica, prošireni interdentalni prostori, makroglosija, dubok glas, pojačano znojenje, artropatija, uvećanje akralnih delova tela (nos, uši, stopala, šake)
 - Organomegalija: kardiomiopatija, hepatomegalija, struma
 - Metabolički poremećaji: Diabetes mellitus sec.
 - Drugo: arterijska hipertenzija, maligniteti digestivnog trakta, životni vek u proseku kraći za 10god



PATOFIZIOLOŠKI POREMEĆAJI ŠTITASTE ŽLEZDE

Efekti tiroksina





BOLESTI ŠTITASTE ŽLEZDE

- Poremećaji morfologije
 - Agenezija, aplazija, hipoplazija i ektopija
 - Struma
 - Difuzna struma
 - Nodозна struma (uni i polinodозна)
- Poremećaji funkcije
 - Hiperfunkcija
 - Hipofunkcija
- Zapaljenja
 - Akutna
 - Subakutna
 - Hronična



STRUMA

- STRUMA (gušavost) je uvećanje štitaste žlezde.
- Podela:
 - Difuzna
 - Nodularna (uni ili multinodularna)
- Etiologija:
 - Defekti u biosintezi hormona
 - Deficit joda
 - Zapaljenja (akutna, subakutna i hronična)
 - Tumori štitaste žlezde



Arms down



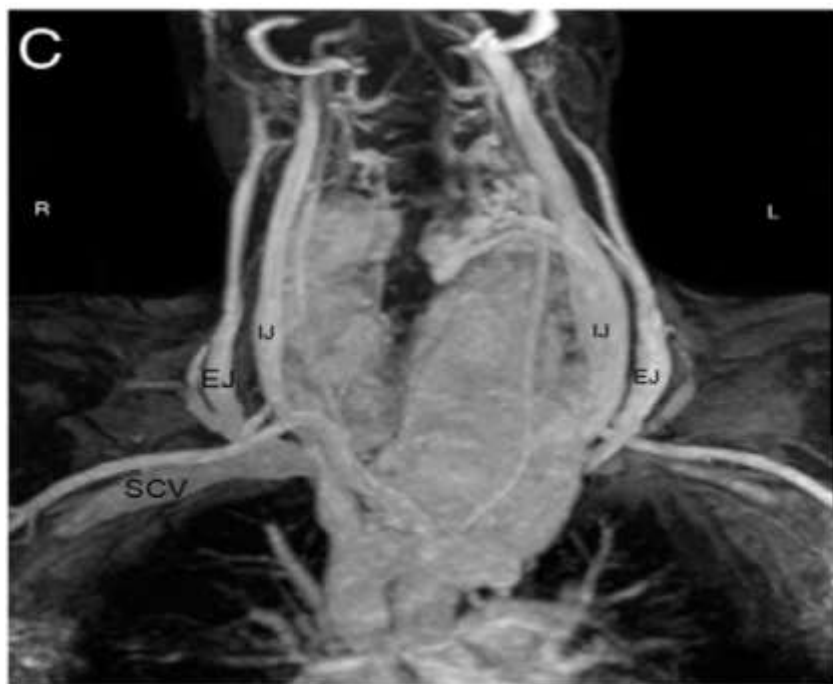
Arms up

PEMBERTON-ov znak

- Pemberton-ov manevar: podignute obe ruke uz lice.

- Bilateralni pritisak klavikula spolja i uvećane tiroideje iznutra na venski sistem (v.jugularis externa).

- Posle 1 min porast pritiska u venskom sistemu lica i vrata: pletora lica, sufuzije, dilatacija vena vrata, povećanje obima vrata.





TIREOIDITISI:

akutni, subakutni i hronični



-
- Tireoiditis: zapaljenje ščitaste žlezde
 - Podela po toku:
 - Akutni: izazivači bakterije, virusi, gljive, radijacija
 - Subakutni: okidač zapaljenja virusi
 - Hronični: autoimunsko zapaljenje



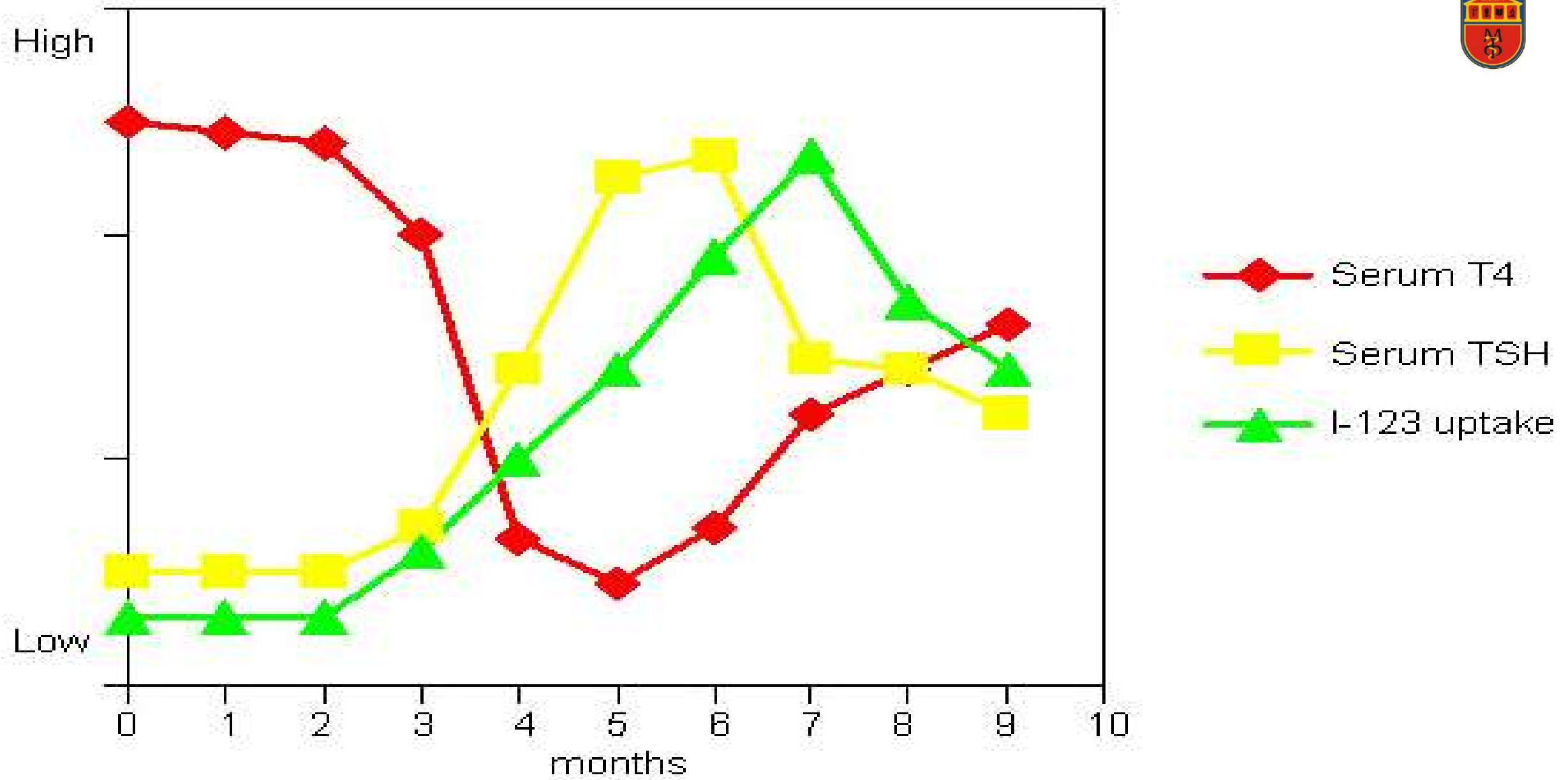
Akutni tireoiditis

- Retko, supurativno zapaljenje
- Uzročnici: bakterije, gljivice, radijacija nakon primene J131, lekovi (amiodaron)
- Bol, crvenilo i otok u predelu štitaste žlezde, disfagija, povišena temperatura i drugi sistemski znaci infekcije, pozitivan biohumoralni sindrom zapaljenja, limfadenopatija
- Terapija zahteva primenu antibiotika i hirurški tretman



Subakutni tireoiditis (de Quervain)

- **Definicija:** Granulomatozno zapaljenje štitaste žlezde izazvano virusim (mumps, coxacki, influenza, adeno- i echovirusi)
- **Bolest traje 1 do 3 meseca**
- **Patofiziologija:**
 - Inicijalna faza (tireotoksikoza): inicijalno destrukcija folikula (uz oslobađanje TG, T3 i T4 i porast njihove koncentracije u plazmi – hipertiroksinemija),
 - Faza oporavka uz razvoj tranzitorne hipotireoze





HIPERFUNKCIJA ŠTITASTE ŽLEZDE



DEFINICIJA

Hipertireoidizam je kliničko stanje

- povećane koncentracije tiroidnih hormona u krvi nastalo zbog njihove povećane produkcije u štitastoj žlezdi i
- praćeno njihovom povećanom aktivnošću u perifernim tkivima,
- pri čemu sekrecija tiroidnih hormona više nije pod regulatornom kontrolom hipotalamo-hipofiznog sistema.



ETIOPATOGENEZA TIREOTOKSIKOZE

Česte forme (85-90% pacijenata)	Fiksacija J ¹³¹	Uzrok
Difuzna toksična struma sa orbitopatijom (M. Graves)	Povećan	IgG antitela na koja se vezuju i dugotrajno aktiviraju G-protein TSH receptora
Toksična multinodularna struma (M. Plummer)	Povećan	Autonomna produkcija tiroidnih hormona od strane hiperfunkcijskih nodusa u količini dovoljnoj da dovode do hiperfunkcije
Tireotoksična faza subakutnog tiroiditisa	Snížen	Oslobađanje već sintetisanih tireoidnih hormona tokom destruktivne faze tiroiditisa
Toksična uninodозна struma - Toksični adenom	Povećan	Autonomna produkcije tiroidnih hormona od strane hiperfunkcijskog nodusa u količini dovoljnoj da dovode do hiperfunkcije



Prva klinička dilema

- Hipermetaboličko/hiperadrenergičko kliničko stanje
i/ili
- Thyreotoxicosis
i/ili
- Hyperthyreosis

Hipermetaboličko/hiperadrenergičko kliničko stanje



- povećanje bazalnog metabolizma u fiziološkim uslovima:
 - nakon uzimanja hrane
 - usled promene klimatskih uslova
 - u zavisnosti od uzrasta
 - u trudnoći
 - usled fizičke aktivnosti
 - pri zamoru
 - usled dejstva endokrinih faktora i
 - usled aktivacije simpatikusa.
- povećanje bazalnog metabolizma u patološkim uslovima:
 - tireotoksikoza
 - groznica
 - feohromocitom
 - početna faza hipotermije
 - tumori
 - dijabetesna ketoacidoza
 - srčana insuficijencija



THYREOTOXICOSIS

Stanje povećane koncentracije tiroidnih hormona u krvi zbog:

- povećane produkcije u štitastoj žlezdi ili
- oslobađanja nakon razaranja štitaste žlezde ili
- jatrogeno.



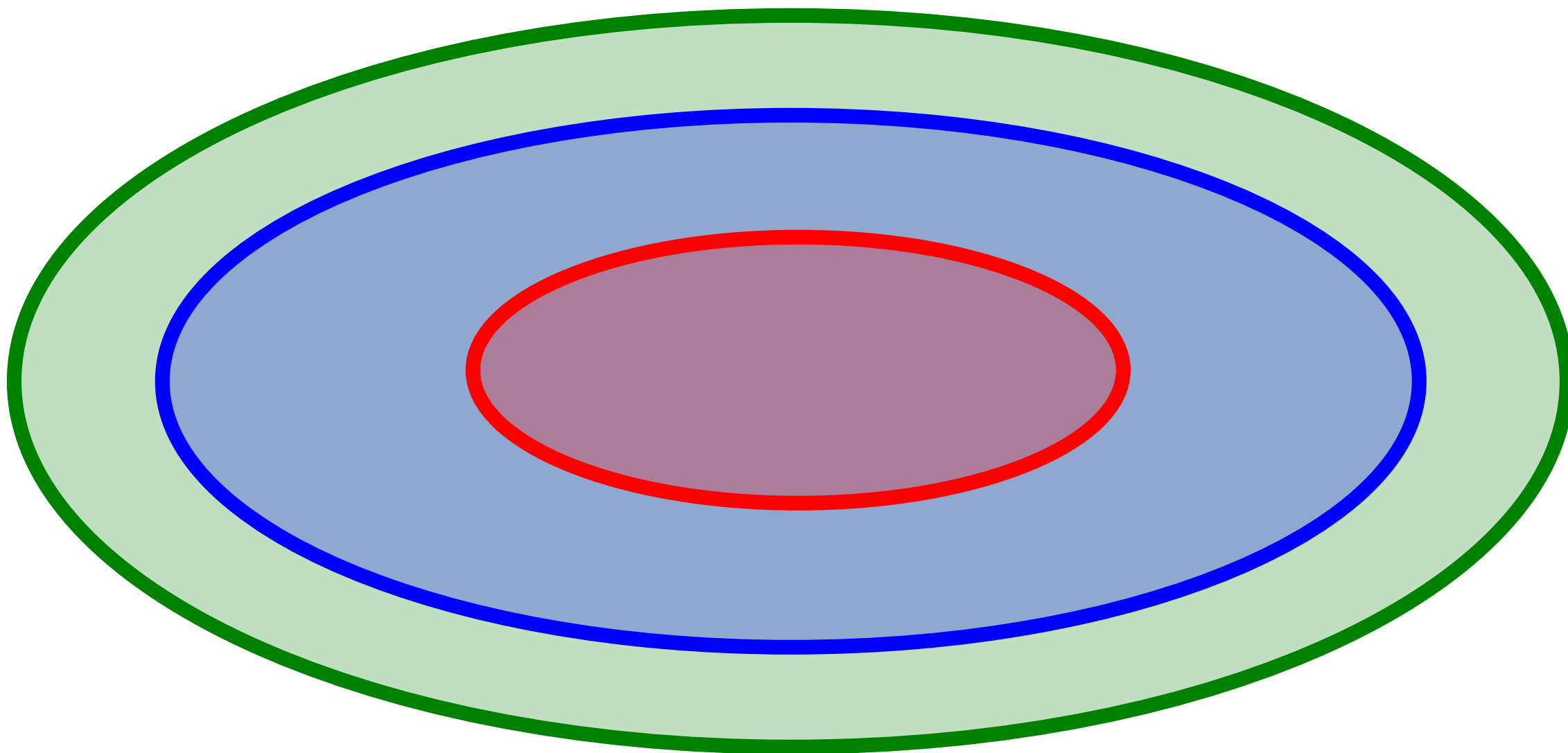
HYPERTHYREOSIS

Stanje povećane koncentracije tiroidnih hormona u krvi zbog njihove povećane produkcije u štitastoj žlezdi.

 HIPERMETABOLIČKO/HIPERADRENERGIČKO KLINIČKO STANJE

 TIREOTOKSIKOZA

 HIPERTIREOZA

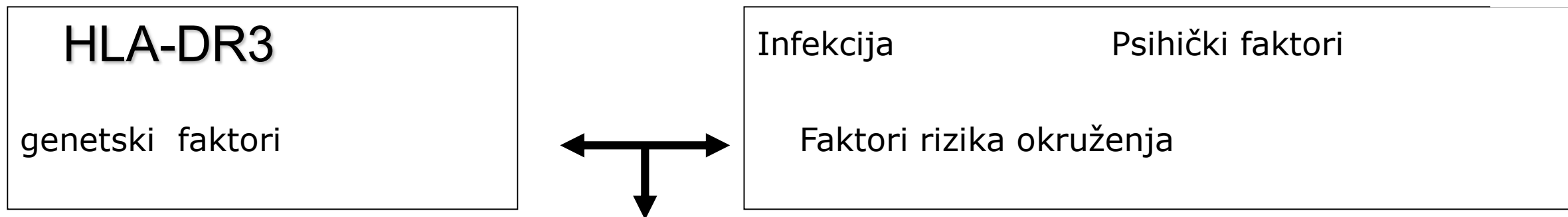




ETIOPATOGENEZA M.Graves

- Pokretač bolesti je kombinacija genetske predispozicije i okidača (stres, infekcija i porođaj).

Etiologija i patogeneza M.Graves (autoimunsko zapaljenje)



defekt u imunoregulaciji sa slabljenjem "supresorske " funkcije T limfocita



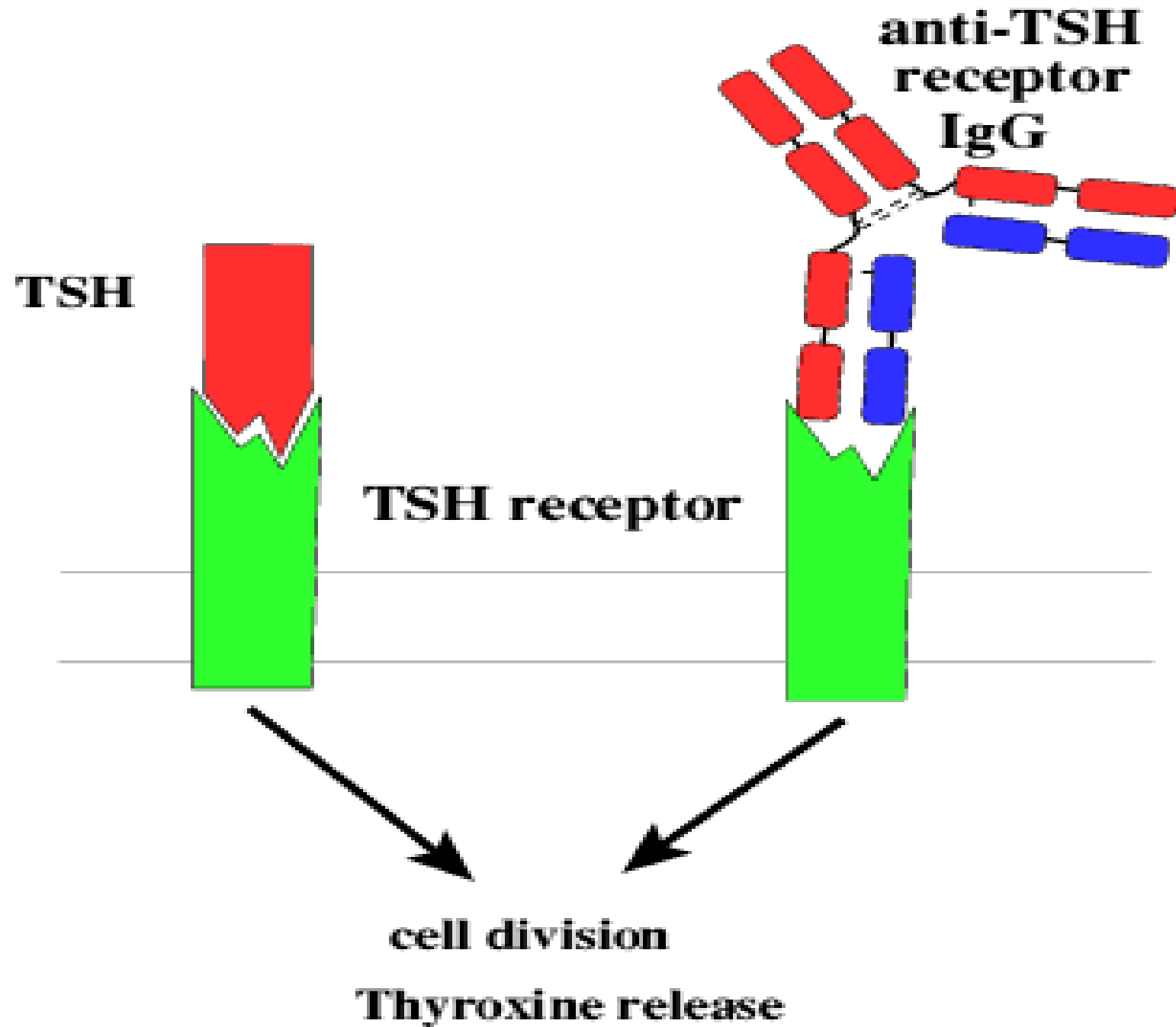
omogućavanje "helper" T limfocitima da stimulišu B limfocite da produkuju anti-TSH receptorska antitela (AntiTSH R Ab)

- ◆ AntiTSH R Ab stimulišuća (TSAb)
- ◆ AntiTSH R Ab blokirajuća (TSBAb)



M.Graves

- AntiTSH R Ab (antitela na receptor za TSH)
- Dugotrajna stimulacija receptora za TSH na tireocitima nakon vezivanje AntiTSH R Ab
- Hiperfunkcija sa hiperplazijom tiroidnog tkiva
- Moguć nastanak tiroidne oftalmopatije, akropatije i dermatopatije





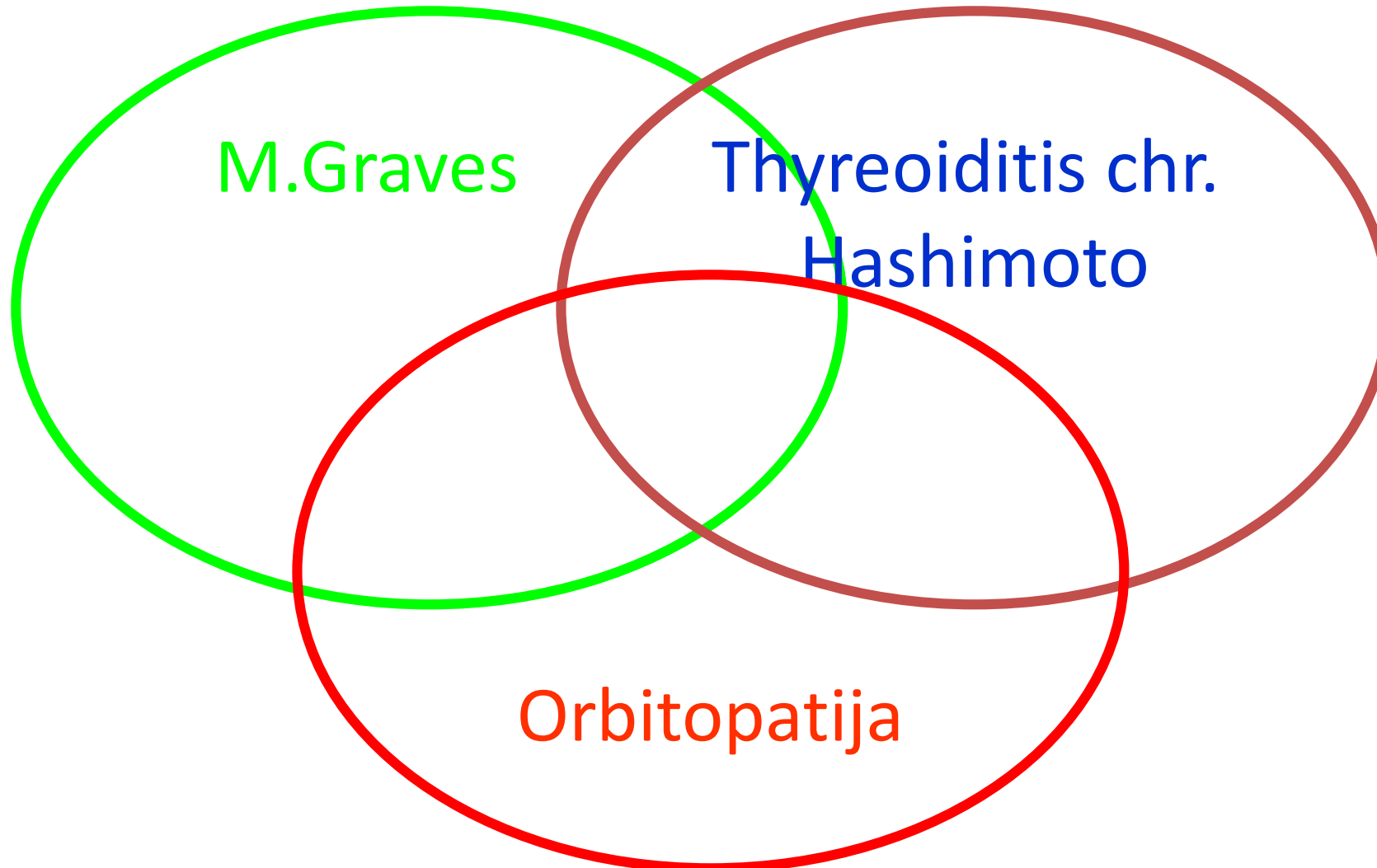
Patofiziološke posledice tireotoksikoze

- Porast bazalnog metabolizma (katabolizam)
 - Intolerancija toplote
 - Mršavljenje uprkos dobrom apetitu
 - Subfebrilnost
 - Nervoza, nesanica, razdražljivost
- Porast broja adrenergičkih receptora (povećana osetljivost na kateholamine)
 - Tahikardija
 - Preznojavanje
 - Divergentna arterijska hipertenzija
 - Tremor ekstremiteta



ETIOPATOGENEZA

autoimunski tireoiditis



DIJAGNOZA: tiroidni status 1

TSH i fT4

TSH snižen fT4 povišen	Primarna tireotoksikoza
TSH snižen fT4 normalan	Subklinička forma primarne tireotoksikoze*
TSH povišen ili normalan fT4 povišen	Sekundarna hipertireoza (TSH-produkujući Tu hipofize) ili rezistencija na tiroidne hormone

*Svega u 5% slučajeva je u pitanju “T3-hipertireoza” (snižen TSH, normalan fT4 i povišen fT3)

Crisis thyreotoxica (“tireotoksična oluja”)



- Po život opasna egzacerbacija hipertireoidizma (febrilnost, delirijum, mišićni grčevi, povraćanje, dijareja, žutica, koma)
- Nelečena ili neprepoznata hipertireoza
- Akutna bolest (CVI, AIM, infekcija, trauma, DKA)



Triroidna kriza: klinička prezentacija

tireotoksikoza	Tireoidna kriza
Intolerancija toplote i toplo preznojavanje	hiperpireksija
Iritabilnost i nemir	Teška agitiranost, delirijum, epi napadi i koma.
Umereno povišene transaminaze i pojačana peristaltika (hiperdefekacija)	Dijatreja, povraćanje, žutica, abdominalni bol
Hipermetabolizam	Ekstremno povišen metabolizam povećava potrošnju energije i kiseonika
Tahikardija	Pogoršanje tahikardije, hipertenzija, srčana slabost sa povećanim mv i sklonost ka razvoju aritmija



HIPOFUNKCIJA ŠTITASTE ŽLEZDE



HIPOOTIREOIDIZAM - DEFINICIJA

- **Hipotiroidizam** je stanje nastalo kao posledica nedostatka efekata tiroidnih hormona, bilo zbog njihove smanjene produkcije ili rezistencije perifernih tkiva na njih



-
- Terminologija
 - **Miksedem** (ranije sinonim za hipotireozu) danas se odnosi na promene kože i potkožnog tkiva koje se viđaju kod pacijenata sa teškim oblikom hipotireoze



PATOGENEZA MIKSEDEMA

- povećana permeabilnost kapilara
- usporena cirkulacija limfe
- porast mukopolisaharida u intersticijalnoj tečnosti (hijaluronska kiselina i hondroitin sulfat B)



“zarobljavanje” natrijuma, proteina i vode



MIKSEDEM



ETIOLOŠKA PODELA

- KONGENITALNI
 - Aplazija, hipoplazija i ektopija štitaste žlezde
 - Defekti u biosintezi i/ili dejstvu hormona
- STEČENI
 - Autoimunski (hronični) tireoiditis
 - Težak deficit joda u ishrani
 - Ablacija tireoideje (hirurške intervencije, radijacija itd.)
- MEDINKAMENTOZNI
 - Jod, PTU, MMI, K-perhlorat, Tiocijanat, Litijum



ETIOPATOGENEZA - autoimunski tireoiditis

- Uticaj nasleđa na defektan imunski odgovor (HLA DR3 i DR5)
- Razvoj autoimunskog procesa (T-reg limfociti)
- **Mora se razoriti oko 90% tireocita da bi se razvio hipotireoidizam**
- Autoimunski mehanizmi
 - AntiTSH-R Ab
 - Blokirajuća: atrofija i hipoprodukcija tiroidnih hormona
 - Stimulišuća: hiperplazija i hiperprodukcija tireoidnih hormona
 - AntiMc Ab (AntiTPO Ab) – destrukcija tirocita
 - AntiTG Ab – destrukcija tireocita
 - citotoksični T-Lym – apoptoza tireocita

NIVO POREMEĆAJA



- PRIMARNI
 - Bolesti štitaste žlezde
- SEKUNDARNI
 - Bolesti hipofize
- TERCIJALNI
 - Bolesti hipotalamusa

“centralni”



Primarni hipotireoidizam: tiroidea nije u stanju da proizvede dovoljne količine hormona, hipofiza stimulirana



Sekundarni hipotireoidizam: hipofiza ne stimulira u dovoljnoj mjeri tiroideu da bi proizvodila dovoljne količine tireoidnih hormona



DIJAGNOZA - prvi korak

- TSH
- fT4 (“free” T4)

TSH povišen fT4 snižen	Primarni hipotireoidizam
TSH povišen fT4 normalan	Subklinička forma primarnog hipotireoidizma
TSH snižen ili normalan fT4 snižen ili nisko-normalan	“Centralni” hipotireoidizam
TSH umereno povišen fT4 povišen	Rezistencija na tireoidne hormone

KLINIČKA PREZENTACIJA



- **OPŠTI SIMPTOMI I ZNACI:** Zimogrožljivost, Umor, Dobijanje u TM uz smanjenje apetita, hipotermija
- **NERVI SISTEM:** letargija, poremećaji pamćenja, poremećaji pažnje, promena karaktera, Somnolencija, Cerebelarna ataksija, Oštećenje čula sluha i ukusa, Psihopataološki poremećaji (paranoidna ili depresivna reakcija)
- **NEUROMIŠIĆNI SISTEM:** Slabost, Mišićni grčevi, Bolovi u zglobovima, Usporena relaksacija dubokih tetivnih refleksa, Sindrom karpalnog tunela
- **GASTROINTESTINALNI SISTEM:** Mučnina, Zatvor, Meteorizam, Uvećanje jezika, Ascites, Usporena peristaltika (miksedomski megakolon i ileus)
- **KARDIORESPIRATORNI SISTEM:** Intolerancija napora, Gušenje, Promuklost, Bradikardija, Umerena hipertenzija, Perikardna efuzija, Pleuralna efuzija
- **EKG:** Snižena voltaža, Sinusna bradikardija, Produžen PR interval, Promene ST segmenta, Aplatiran ili negativan T talas
- **Metabolizam:** Smanjena degradacija insulina (povećana osetljivost na egzogeni insulin i sklonost hipoglikemijama), Porast fosfolipida, ukupnog Holesterola, LDL-a, TAG i snižen HDL, Porast enzima skeletnih mišića: CPK
- **KOŽA:** Suva, hladna, perutava koža, Nadutost lica, Gubitak kose, Krti nokti, Elastični edemi lica, ruku i podkolenica, Periorbitalni edemi, Hladna koža, Bledo-žuta koža (anemija+hiperkarotinemija), Suve aksile, Promene kose

MIKSEDEMSKA KOMA



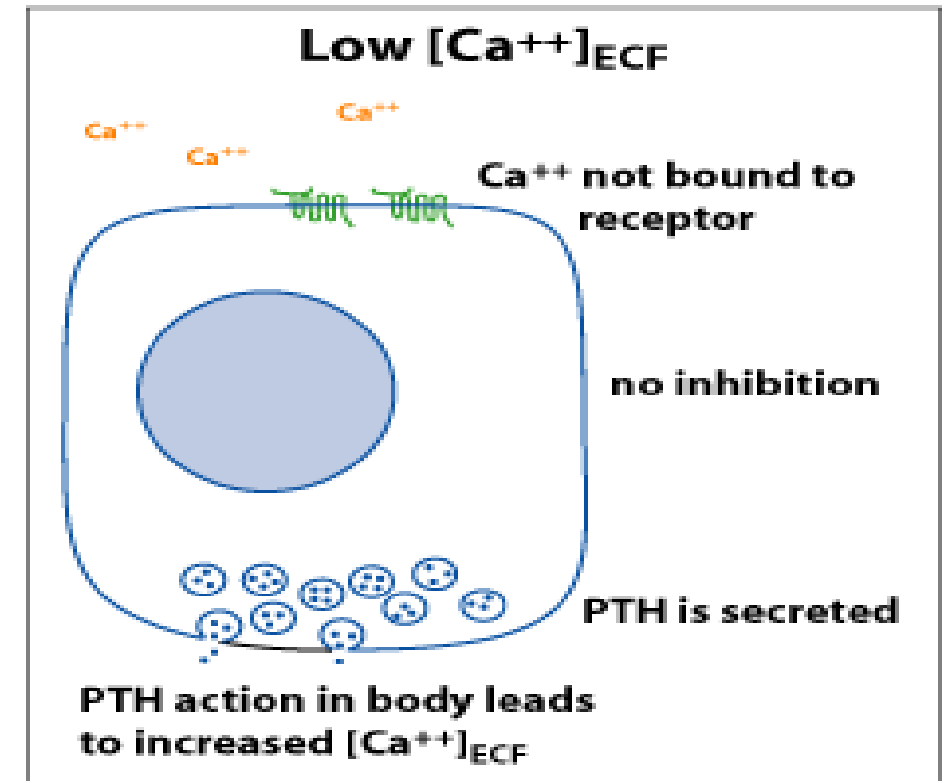
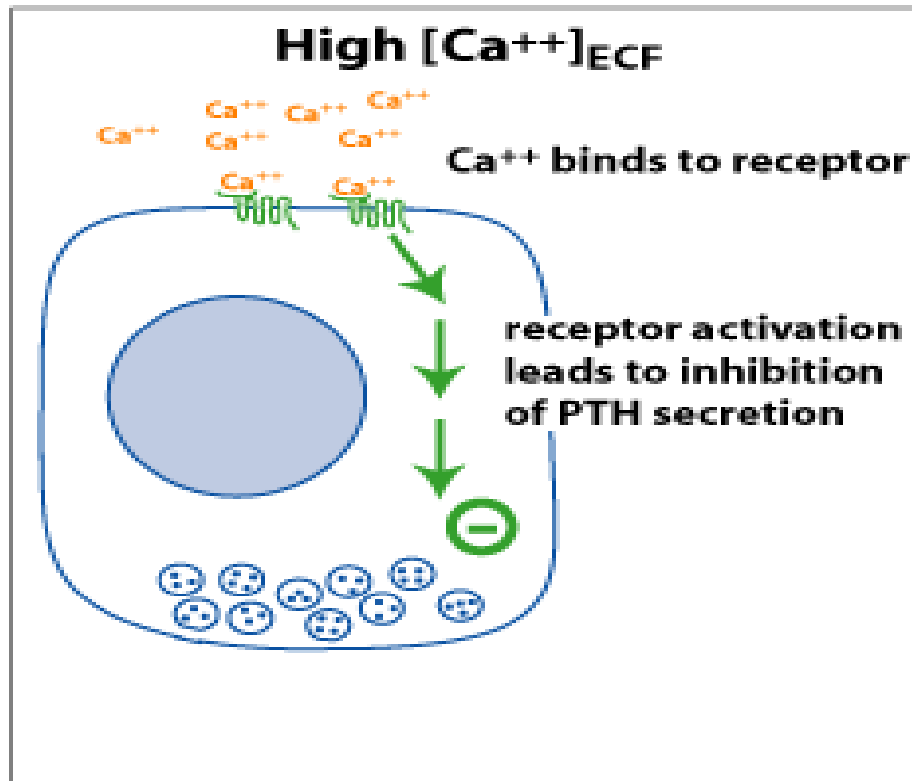
- Završni stadijum teškog, dugotrajnog i nelečenog hipotireoidizma
- Precipitirajući faktori
 - Izlaganje hladnoći
 - Infekcije
 - Povrede
 - Anestetici i lekovi sa depresornim dejstvom na CNS
- Simptomi i znaci
 - Hipotermija (do 23°C)
 - Miksedem, bradikardija, hipotenzija, arefleksija
 - Alveolarna hipoventilacija, retencija CO₂, diluciona hiponatriemija
 - Psihički poremećaji: od agitiranosti (“miksedemsko ludilo”) do kome



PARATIREOIDNE ŽLEZDE. BOLESTI GONADA.



Receptor za kalcijum



Homeostaza kalcijuma i metabolizma skeleta



- MINERALI: kalcijum, fosfati i magnezijum
- ORGANSKI SISTEMI: skelet, bubrezi, GIT, koža i dr.
- HORMONI
 - KALCIOTROPNI: PTH, Kalcitonin, Vitamin D, FGF23
 - DRUGI HORMONI: tireoidni hormoni, hormoni nadbubrega i polnih žlezda
- FAKTORI RASTA I CITOKINI

FGF23 (Faktor rasta fibroblasta 23)



- STIMULACIJA SEKRECIJE FGF23
 - Hiperfosfatemija
 - Visok nivo 1,25-dihidro-holekalciferola
- DEJSTVO FGF23
 - Deluje preko FGF receptora i njegovog koreceptora Klotho
 - Dovodi do povećanja fosfaturije i smanjivanja fosfatemije
 - Smanjuje produkciju 1,25-dihidro-holekalciferola i PTH

Felsenfeld AJ J Am Soc Nephrol 1997

Cunningham J et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011

Bleskestad IH et al. Clin Translat 2011



Paraštitaste žlezde

- Hiperparatireoidizam
 - Primarni: adenom, karcinom, hiperplazija PTŽ (hiperprodukcija PTH)
 - Sekundarni: hronična hipoklaciemija (fiziološki odgovor - porast produkcije PTH)
 - Tercijalni
 - Ektopična produkcija (PTH, PTHrP)
- Hipoparatireoidizam
 - Primarni
 - Pseudohipoparatireoidizam (rezistencija perifernih tkiva na PTH)
 - Pseudopseudohipoparatireoidizam



Hiperkalciemija

- Uzrokovana poremećajima paraštitaste žlezde
 - Primarni hiperparatireoidizam, terapija litijumom, familijarna hipokalciurična hiperkalciemija
- Malignitet
 - Solidni tumori, hematoonkološke bolesti
- Suficit Vitamina D
 - Intoksikacija, granulomatozne bolesti
- Ubrzan metabolizam kostiju
 - Hipertireoza, Imobilizacija, hipervitaminoza A
- Bubrežna slabost
 - Sekundarni hiperparatireoidizam, terapija aluminjumom, mlečno-alkalni sindrom



HIPERPARATIREOIDIZAM

- Hiperparatireoidizam predstavlja heterogenu grupu bolesti i stanja koja se karakterišu ekscesivnom sekrecijom PTH.
- Podela:
 - Primarni: neregulisana prevelika produkcija PTH koja dovodi do poremećaja homeostaze kalcijuma i fosfata.
 - Sekundarni: preterana produkcija PTH kao odgovor na hronični, abnormalni stimulans.
 - Tercijalni: stanje ekscesivne produkcije PTH nakon dugog trajanja sekundarnog hiperparatireoidizma koje dovodi do hiperkalcemije.

Felsenfeld AJ J Am Soc Nephrol 1997

Cunningham J et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011

Bleskestad IH et al. Clin Translat 2011



Primarni hiperparatireoidizam

- **Definicija:** PHPT je stanje hronične hiperkalciemije koja je rezultat povećanog i nekontrolisanog lučenja PTH zbog hiperfunkcije jedne ili više PTŽ.
- **Etiologija:** adenom (81%), karcinom (4%), hiperplazija PTŽ (sporadično ili u okviru MEN)



Primarni hiperparatireoidizam

- **Patofiziologija:**
 - **Biohemijske promene:** hiperkalciemija, hipofosfatemija, hiperkalciurija, sniženje TRPO₄, porast Cl ca/cr, dehidratacija, hiperhloremijska acidoza (povećano lučenje bikarbonata uz zadržavanje H⁺)
 - **Neuromuskularni poremećaji:** mišićna slabost, anoreksija, povraćanje, opstipacija, skraćen QT interval
 - **Psihički poremećaji:** emocionalna nestabilnost, depresija, psihoze
 - **Bubrežni poremećaji:** smanjena koncentraciona sposobnost (poliurija, nikturija), urolitijaza
 - **Koštani sistem:** povećana reapsorpcija kostiju



Sekundarni hiperparatireoidizam

- **Definicija:** SHPT je hiperfunkcija svih PTŽ zbog hronične hipokalciemije (PTŽ su primarno normalne, ali vremenom može doći do njihove hiperplazije).

UZROCI:

- Hronična bubrežna insuficijencija
- Hipovitaminoza D i rezistencija na Vitamin D
- Hronična hipokalciemija (malnutricija, maldigestija, malapsorpcija)
- Hiperfosfatemija
- Hipomagnezemija
- Lekovi: fenitoin, fenobarbital, holestiramin, laksativi itd.



Tercijalni hiperparatireoidizam

- Tercijalni hiperparatireoidizam nastaje tokom sekundarnog hiperparatireoidizma i u osnovi je sekundarni hiperparatireoidizam koji više ne reaguje na primenu lekova
- Stalna stimulacija hipokalcemijom dovodi do hiperplazije PTŽ, a vremenom na tom terenu može da se razvije autonomni adenom



Primarni hipoparatiroidizam

- **Definicija:** stanje hronične hipokalciemije i hiperfosfatemije zbog smanjene aktivnosti PTH zbog:
 - Smanjene sinteze PTH
 - Sinteza biološki neaktivnog PTH
 - Izostanak odgovora perifernog tkiva na PTH



Primarni hipoparatiroidizam

Etiologija:

1. Smanjena sekrecija PTH
 - Idiopatski oblici
 - Sekundarni oblici: urođeni (udružen sa DiGeorge-ovim sindromom) ili stečeni (hirurško odstranjenje PTŽ, zračenje, autoimunski mehanizmi, infiltrativne bolesti)
2. Lučenje biološki neaktivnog PTH
 - Mutacija gena za PTH (arteficijalno izazvana hipokalciemija dovodi do porasta PTH, ali bez biološkog efekta, dok egzogeno dati PTH normalizuje kalciemiju)
3. Rezistencija perifernih tkiva na PTH
 - Hipomagnezemija
 - Pseudohipoparatiroidizam (receptorski i postreceptorski defekti): klinička slika hipoparatiroidizma uz normalne vrednosti PTH



Primarni hipoparatiroidizam

- **Patofiziologija:**
 - Biohemijske promene: hipokalciemija, hiperfosfatemija, porast CPK i ALP
 - Neuromuskularni poremećaji: povećana neuromišićna razdražljivost (od parestezija do grčeva mišića), produžen QT interval
 - Kalcifikacije mekih tkiva (intrakranijalne, očno sočivo itd.)



Primarni hipoparatiroidizam

Kliničke implikacije:

- **Povećana neuromišučna razdražljivost:**
 - **Manifestna:** parestezije lica u predelu usana i prstiju, tionične i bolne kontrakcije (“akušerska šaka”, karpopedalni spazam), grč dijafragme, pseudo-epileptični napadi (očuvana svest), nastaje ***spontano*** ili ***provocirano*** svakodnevnim aktivnostima (hodanje, rad, hiperventilacija, stanja alkaloze)
 - **Latentna:**
 - Chvostek -ov znak
 - Trousseau-ov znak
 - Erb-ov znak



Chvostek-ov znak

- **Chvostek-ov znak** (poznat i kao **Weiss-ov znak**) jedan od znakova hipokalcemične tetanije, a regflektuje abnormalnu reakciju na stimulaciju facijalnog nerva.
- **František Chvostek** je češko-austrijski lekar koji je opisao ovaj znak 1876.god. (nezavinso od njega, ovaj znak je opisao i Nathan Weiss 1883.god.)



Primarni hipoparatiroidizam

Klinička slika:

- EKG: prolongiran QT, inverzan T talas, AV block
- Kalcifikacije mekog tkiva
 - Intrakranijalne (M. Fahr – bazalne ganglije, 20% pacijenata)
 - Očno sočivo



PASTOFIZIOLOŠKI POREMEĆAJI NADBUBREŽNIH ŽLEZDA

Nadbubrežna žlezda



- Dva strukturno i funkcijski različita regiona
 - **Adrenalni korteks** (kora nadbubrega)
 - Mineralokortikoidi regulišu homeostazu minerala
 - aldosteron
 - Glukocortikoidi regulišu homeostazu glikoze
 - kortizol
 - Androgeni imaju maskulirajući efekt
 - Dehidroepiandrosteron (DHEA) je jedino značajan u žena
 - **Adrenalna medula** (srž nadbubrega)
 - Predstavlja modifikovani simpatikusni ganglion autonomnog nervnog sistema
 - Intenzifikuje simpatikusni odgovor
 - Epinefrin (adrenalin) i norepinefrin (noradrenalin)



Mineralokortikoidi

- Aldosteron
- Reguliše homeostazu tako što učestvuje u održavanju:
 - **Izojonije** (utiče na metabolizam dva mineralna jona)
 - Konzervacija (čuvanje) natrijuma
 - Sekrecija kalijuma
 - **Izovolemije** (reguliše krvni pritisak i volumen krvi)
 - **Izohidrije** (utiče na acido-baznu ravnottežu tako što utiče na ekskrecija vodonikovih jona - H^+)



Bolesti nadbubrega

- HIPERFUNKCIJA
 - Kora
 - Kortizol: hiperkorticism (Sindrom Cushing)
 - Aldosteron: aldosteronizam (Sindrom Conn)
 - Androgeni: adrenalni virilizam
 - Medula
 - Pheochromocytoma
- NORMALNA FUNKCIJA
 - Incidentalomi
- HIPOFUNKCIJA
 - Kora
 - Primarni: nedostatak kortizola i aldosterona
 - Sekundarni: nedostatak kortizola ili nedostatak aldosterona
 - Medula



HIPERFUNKCIJA KORE NADBUBREGA

- Povećana produkcija Kortizola: hiperkorticism (Sindrom Cushing)
- Povećana produkcija Aldosterona: aldosteronizam (Sindrom Conn)
- Povećana produkcija androgena: adrenalni virilizam



Sindrom Cushing

- ACTH zavisni hiperkorticizam (M.Cushing)
 - Pituitarna produkcija ACTH
 - Ektopična produkcija ACTH ili CRF (Ca bronha i pankreasa, karcionoid)
- ACTH nezavisni hiperkorticizam
 - Makronodularna hiperplazija
 - Mikronodularna hiperplazija
 - Adrenalni adenomi i karcinomi
 - jatrogeno

PATOFIZIOLOŠKE POSLEDICE HIPERSEKRECije GLIKOKORTIKOID



- **Katabolizam vezivnog tkiva** (umor, mišićna slabost, strije, petehije, hematomi, osteoporoza)
- **Metaboličke abnormalnosti** (hiperglikemija, dislipidemija, hipokaliemija, metabolička alkaloz)
- **Preraspodela masnog tkiva** (centripetalna gojaznost, facies lunata, buffalo torzo)
- **Ostalo:** HTA, emocionalne promene, androgenizacija žena

Syndrom Cushing (1)



- Kliničke posledice:
 - Kušingoidan aspekt: centripetalna gojaznost: specifični depoi masti: “buffalo” torzo, facies lunata i epiduralni prostor
 - Reproduktivni sistem: poremećaji menstruacionog ciklusa, gubitak libida, akne, hipogonadizam (inhibitorni efekat GK na pulzatilnost GnRH)
 - Psihičke promene: agitirana depresija, letargija, paranoja, memorisjka i kognitivna disfunkcija, nesanica
 - Kostí: osteoporoza, usporen linearni rast kod dece
 - Koža: istanjena, lako se razdvajaju slojevi, ljubičaste strije, lako nastaju modrice, purpura, akne, hirsutizam, pletorično lice

Syndrom Cushing (2)



- Kliničke posledice:
 - Mišići: slabost proksimalne muskulature nogu
 - Kardiovaskularni poremećaji: arterijska hipertenzija (75% obolelih), sklonost tromboembolizmu
 - Sklonost infekcijama (oportunističke gljivične infekcije kože i noktiju)
 - Metaboličke/endokrine promene: intolerancija glikoze, hiperlipidemija, hipokaliemijska alkalozna, supresija sekrecije TSH, FSH, LH i GH
 - Oči: Glaukom, egzoftalmos, hemoze i katarakta



Aldosteronizam

- Hiperprodukcija mineralokortikoida
- Etiologija:
 - Primarni
 - Sekundarni
- Patofiziologija
 - **Primarni:** autonomna hiperprodukcija mineralokortikoida zbog promena u kori nadbubrega (reninska aktivnost snižena)
 - **Sekundarni:** hiperprodukcija mineralokortikoida zbog povećane aktivnosti renina (hipovolemija, Tu jukstaglomerularnog aparata) (reninska aktivnost povišena)



Primarni Aldosteronizam (Sy Conn)

- Hiperprodukcija mineralokortikoida
- Etiologija:
 - Unilateralni i bilateralni adenom – M.Conn (65-70%)
 - Bilateralna hiperplazija (30%)
 - Adenokarcinom (<1%)
 - Idiopatski
- Patofiziologija
 - Dijastolna arterijska hipertenzija bez edema
 - Hipokaliemija (ponekad hipernatriemija)
 - Metabolička alkalozna

Posledice hipersekrecije Aldosterona:



- Dijastolna arterijska hipertenzija sa glavoboljom
- Hipernatremija, Hiperhlorhidrija i Hipervolemia
- Hipokaliemija:
 - Hipokaliemijska nefropatija sa poliurijom i polidipsijom
 - Hipokaliemijska, metabolička alkalozna koja se manifestuje:
 - Epizode mišićne slabosti
 - Parestezije
 - Tranzitorne paralize
 - Tetanija



Podela bolesti medule nadbubrega

- Hipefunkcija
 - Pheochromocytoma
- Hipofunkcija
 - Bez bitnijeg kliničkog značaja



DEFINICIJA

- FEOHROMOCITOM je tumor homatofilnih ćelija neuroektodermalnog porekla koje luče kateholamine (simpatikoadrenalni sistem).
- Tumor se može nalaziti u meduli nadbubrega ili u drugim delovima simpatikusnog nervnog sistema (ekstradrenalni feohromocitom - paragangliom)



PATOFIZIOLOGIJA

- Sekrecija prevelike količine kateholamina
- Trajno ili u epizodama
- Sekretuju se sve ili pojedine vrste kateholamina
 - Noradrenalin – klinički dominira hipertenzija
 - Adrenalin – klinički dominiraju metaboličke abnormalnosti (intolerancija glikoze: 10% ima DM)
 - Dopamin



PATOFIZIOLOGIJA

- Porast perifernog otpora
- Varijabilan porast frekvence srca
- Smanjen intravaskularni volumen (da bi se smanjio udarni volumen i time održao normalni minutni volumen u uslovima porasta perifernog otpora i frekvence srca)
- Miokardiopatija, aritmije, ishemijska bolest srca

PATOANATOMIJA

(pravilo “10%”)



- Lokalizacija
 - Medula nadbubrega (90%)
 - Ekstramedularni (10%)
 - Bifurkacija aorte (Zickerkandl-ova ganglija)
 - Karlica (mokraćna bešika)
 - Vrat i medijastinum
- Uni (90%) ili bilateralni (10%)
- Unifokalni (90%) ili multilokularni (10%)
- Adultni (90%) ili juvenilni (10%)
- Benigni (90%) ili maligni (10%)

KLINIČKE POSLEDICE



- Arterijska hipertenzija (90-100%)
- Trijada (90% ima najmanje 2 od 3 simptoma)
 - Glavobolje, bledilo, mučnina
 - Preznojavanje
 - Palpitacije
- Anksioznost, Mršavljenje, Tremor, Livedo reticularis, Sy Raynaud, hipertrofična ili dilataciona miokardiopatija
- Iznenadna smrt, Akutni koronarni sindrom, Akutni abdomen

ARTERIJSKA HIPERTENZIJA (90-100%)



- KARAKTERISTIKE
 - Trajna (“fiksirana”) oko 50%
 - Epizodična (paroksizmalna) oko 30%
 - Normalna oko 20%
- PAROKSIZMALNI NAPADI
 - Nekoliko puta dnevno do jednom u više godina
 - Početak: spontano ili provokacija (udar u stomak, savijanje, mokrenje)
 - Različita klinička slika tokom napada (često hiperglikemija i leukocitoza)
 - Nakon napada iscrpljenost i umor
- ORTOSTATSKA HIPOTENZIJA (zbog stalno povišenih kateholamina otpuljeni posturalni refleksi, smanjenje ect volumena, sekrecija adrenomodulina)



HIPOKORTICIZAM

- **Definicija:** Nedostatak sekrecije hormona kore nadbubrega
- **Podela:**
 - Podela po nivou lezije
 - Primarni: Lezija kore nadbubrega
 - Sekundarni: lezija hipofize/hipotalamusa (neadekvatna sekrecija ACTH)
 - Podela po toku
 - Akutni
 - Hronični
 - Podela u zavisnosti od bolesti drugih endokrinih žlezda
 - Izolovani
 - U sklopu pluriglandularne autoimunske insuficijencije

HIPOKORTICIZAM



- Etiologija:
- **PRIMARNA ADRENALNA INSUFICIJENCIJA**
 - Anatomska destrukcija nadbubrega (akutna ili hronična)
 - Metabolička neefikasnost u produkciji hormona
 - ACTH-blokirajuća antitela
 - Mutacije gena receptora za ACTH
 - Kongenitalna adrenalna hipoplazija
- **SEKUNDARNA ADRENALNA INSUFICIJENCIJA**
 - Hipopituitarizam uzrokovan hipotalamo-hipofiznim poremećajima (hipopituitarizam)
 - Supresija hipotalamo-hipofizo-adrenalne osovine



Patofiziološki poremećaji

- Posledice niske koncentracije Kortizola & Aldosterona
 - Nizak Na & visok K sa metaboličkom acidozom
 - Hipovolemija, dehidracija, prerenalna azotemija (povišena ureja), Eozinofilija
 - Hipoglikemije našte
 - Malaksalost, umor, mišićna slabost, bolovi u mišićima i zglobovima, muka, gađenje, povraćanje, anoreksija, mršavljenje
 - Često pozitivna antiadrenalna antitela
- Posledice povišene koncentracije Renina & ACTH
 - Hiperpigmentacija kože i sluznica



Uzroci sekundarnog hipokortizma

- Uzroci
 - Egzogena primena glikokortikoida
 - Izolovani deficit ACTH
 - Izolovani deficit CRF
 - Lezije hipotalamusa i hipofize (tumori, infekcija, granulomi)
 - Postpartalno (Sy Sheehan)
- Nivo Aldosterona je skoro normalan
- Manifestacije: slično kao primarni, osim što nema hiperpigmentacija i posledica deficita Aldosterona



Addison-ska kriza

Naglo manifestovan hipokorticism

- Iznenadni, penetrirajući bol u donjem delu leđa, stomaku i nogama
- Povraćanje, dijareja i dehidracija
- Arterijska hipotenzija i hipovolemijski šok
- Hipoglikemija
- Poremećaj svesti
- Fatalna, ako se ne leči