

Поремећаји функције ендокриног система 1

Хипоталамус и хипофиза

Тиреоидна жлезда

Садржај

- Функција хипоталамуса и хипофизе
- Поремећаји функције хипоталамуса
- Поремећаји функције аденохипофизе: хипофункција и хиперфункција
- Поремећаји функције неурохипофизе: хипофункција и хиперфункција
- Функција штитасте жлезде
- Поремећаји функције штитасте жлезде: етиопатогенеза АИТД, хипотиреозе и тиреотоксикозе

Хипоталамус и хипофиза

- **Хипоталамус је главна веза** између ендокриног и нервног система
- **Хипоталамус је спојен са хипофизом** преко инфудибулума

Хипоталамус и хипофиза

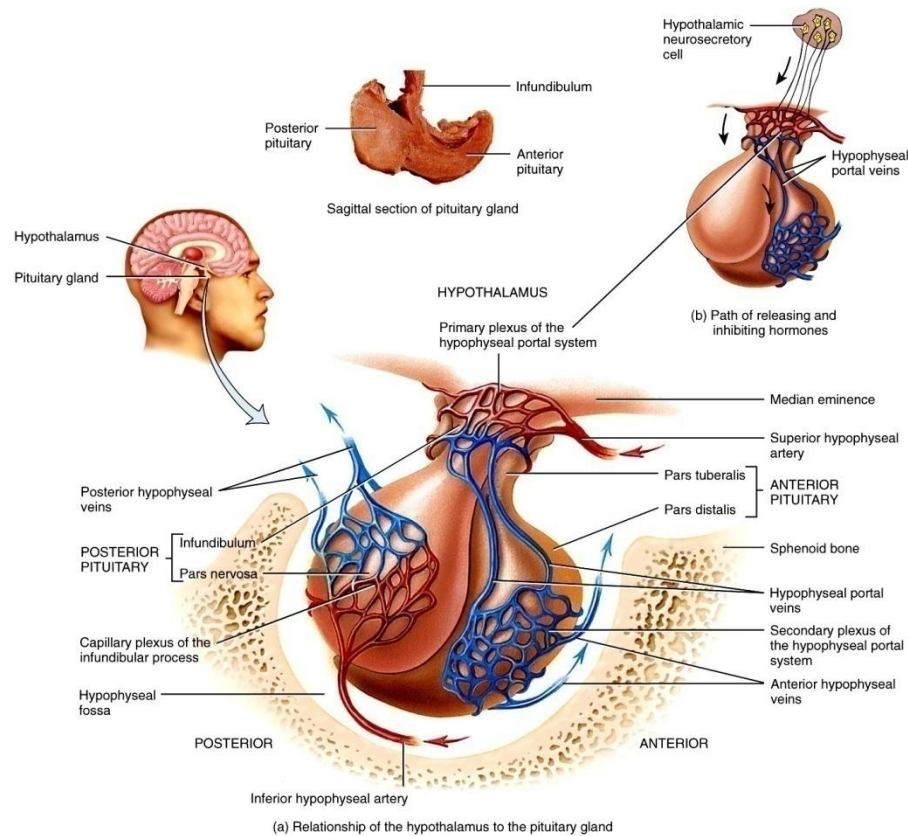


Figure 18.05ab Tortora - PAP 12/e
Copyright © John Wiley and Sons, Inc. All rights reserved.

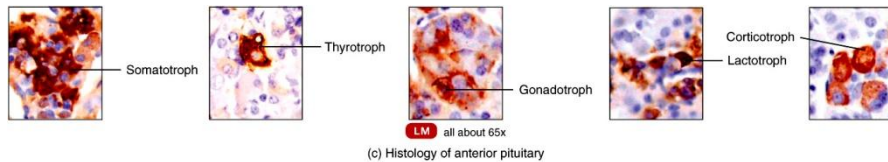


Figure 18.05c Tortora - PAP 12/e
Copyright © John Wiley and Sons, Inc. All rights reserved.

Функције хипоталамуса

- Хипоталамус је одговоран за многе **интегративне хомеостатске функције**
- Хипоталамус добија **улазне информације** (инпут) из:
 - неокортекса
 - лимбичког система
 - ретикуларног активирајућег система (RAS)

Функције хипоталамуса

Хипоталамус има следеће функције:

- регулација **температуре**
- неуроендокрина **контроле секреције катехоламина**
- регулација **волумена телесних течности**
- стимулација **осећаја глади и жеђи**
- регулација **сексуалног понашања**
- регулација **раста и развоја**
- **одбрамбене реакције** типа страха и беса
- контрола **ритма секреције** хормона

Хормони хипоталамуса:

- хипофизотропни хормони
- хормони задњег режња хипофизе

Функције хипоталамуса

Хипофизотропни хормони:

- се стварају у **неуросекреторним ћелијама** хипоталамуса
- улазе у хипоталамо-хипофизеални портни систем и **путем крви** доспевају до предњег режња хипофизе где испољавају свој ефекат
- могу да испоље:
 - **стимулишући** ефекат на аденохипофизу (ослобађајући или »releasing« хормони) или
 - **инхибишући** ефекат (инхибирајући хормони)

Хипофизотропни хормони

- По хемијској грађи: **пептиди** + **допамин**
- **TRH**
- **GnRH** (ослобађа LH и FSH)
- **CRH** (ослобађа проопиомеланокортин, тј. лучење АСТН и бета-липотропина)
- Хормон који **стимулише ослобађање хормона растења (GHRH или GHRF)**
- **Соматостатин** (инхибише ослобађање хормона раста)
- **Допамин** (инхибише ослобађање пролактина)

Функције хипоталамуса

Хормони задњег режња хипофизе
(неурохипофизе):

- се **стварају у хипоталамусу**
- до задњег режња хипофизе доспевају на тај начин што »**путују**« дуж неурона хипоталамо-хипофизеалног тракта
- **депонују се** у задњем режњу хипофизе и на стимулацију **секретују** из њега

Аденохипофиза

- Хормони аденохипофизе се ослобађају под утицајем **ослобађајућих** и **инхибирајућих** фактора (хормона) које ствара хипопиталмус
- Ослобађање хормона аденохипофизе такође је регулисано и различитим **негативним повратним спрегама**
- Хормони аденохипофизе делују на друге ендокрине системе и зато се називају **тропним** хормонима

Хормони аденохипофизе

- **Хумани хормон растења (hGH) или соматотропин**
 - Стимулише секрецију инсулину-сличних фактора раста (IGF) или **соматомедина** који доводе до раста и синтезе протеина
- **Тирео-стимулишући хормон (TSH) или тиреотропин**
 - Стимулише раст штитасте жлезде, синтезу и секрецију тироидних хормона
- **Фоликуло-стимулишући хормон (FSH)**
 - Стимулише развој ооцита у оваријумима и сперматозоида у тестисима
- **Лутеинизирајући хормон (LH)**
 - У оваријумима стимулише овулацију, а у тестисима продукцију тестостерона

Хормони аденохипофизе

- **Пролактин (PRL)**
 - Доводи до секреције млека из млечних жлезда
- **Адренокортикотропни хормон (АСТН)**
или кортикотропин
 - Стимулише секрецију гликокортикоида у кори надбубрега
- **Мелано-стимулишући хормон (MSH)**
 - Непозната улога код људи

Неурохигофиза

- Не синтезише хормоне
- Чува и ослобађа хормоне које ствара хипоталамус
 - Они се транспортују путем хипоталамо-хипофизног тракта
- Из неурохигофизе се ослобађају два хормона:
 - Окситоцин (ОТ)
 - Антидиуртски хормон (ADH) или вазопресин

Хипоталамо-хипофизни тракт

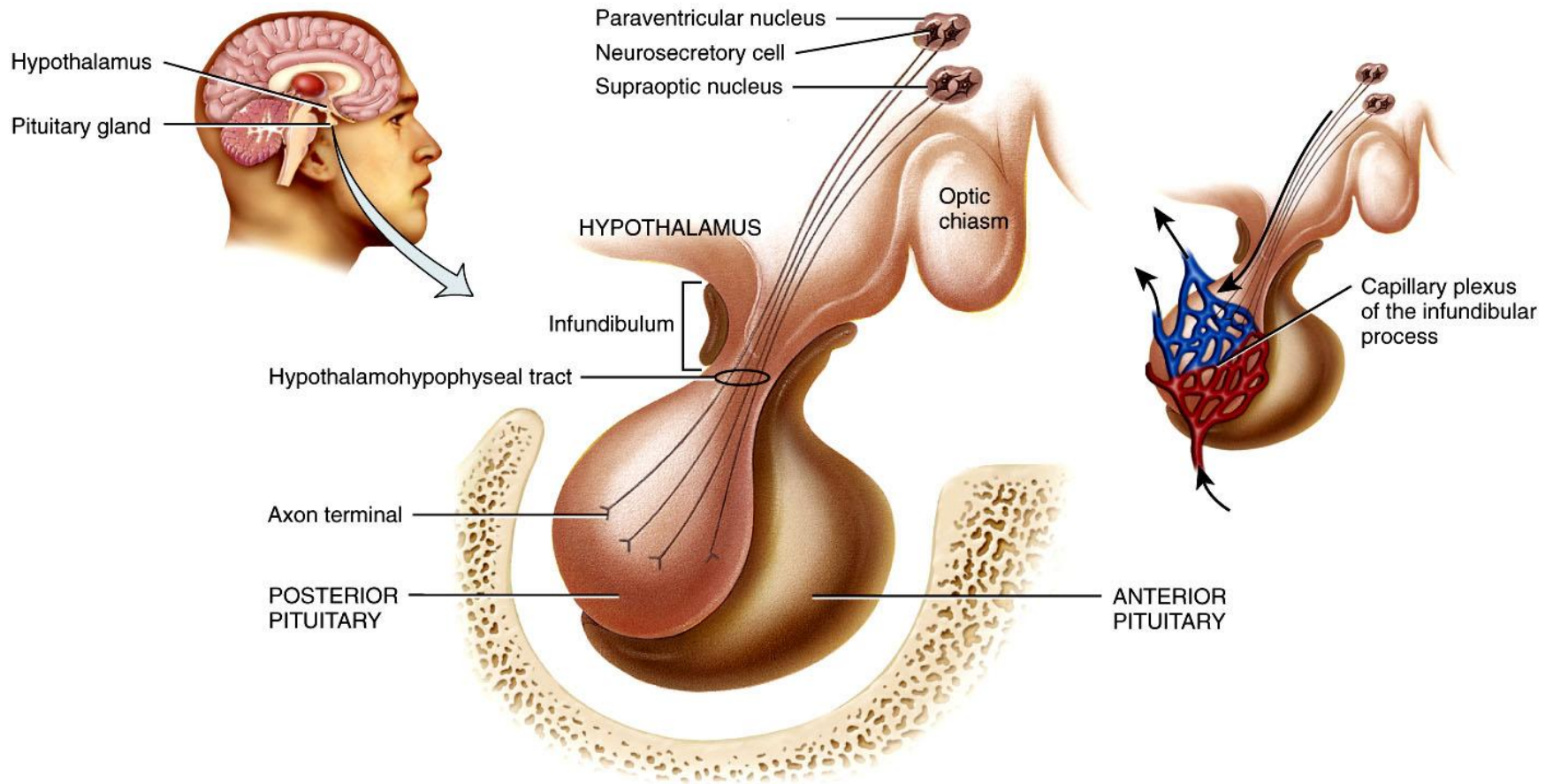


Figure 18.08 Tortora - PAP 12/e
Copyright © John Wiley and Sons, Inc. All rights reserved.

Окситоцин (ОТ)

- Током и након порођаја остварује утицај на утерус и дојку
- Појачава контракцију глатких мишићних ћелија у утерусу
- Стимулише истискивање млека из млечних жлезда

Антидиуретски хормон (ADH)

- Смањује количину дефинитивног урина тако што омогућава да бубрези врате већу количину воде из примарног урина у крв
- Такође, смањује губитак воде знојењем и доводи до констрикције артериола, чиме узрокује пораст крвног притиска (вазопресин)

Поремећаји функције хипоталамуса и хипофизе

Поремећаји функције хипоталамуса

- Хипоталамо-хипофизна осовина **регулише многе физиолошке процесе**
 - поремећај у хипоталамо-хипофизној осовини изазива поремећаје функције других органа
- Симптоми могу бити:
 - **ендокрини**
 - **не-ендокрини**
- Не-ендокрини симптоми су често **неуролошке природе** и удружени су са интракранијалним лезијама и повредама главе

Поремећаји функције хипоталамуса

- промене у **функцији хипофизе**
- поремећаји:
 - **понашања**
 - **регулације апетита**
 - **регулације телесне температуре**

Поремећаји функције хипоталамуса

- Дисфункција хипофизе
- Неуропсихијатријски поремећаји и поремећаји понашања (поремећаји спавања, поремећаји свести, поремећаји уноса воде, поремећаји понашања итд.)
- Поремећаји регулације аутономног нервног система (срчане аритмије, поремећаји сфинктера...)
- Поремећаји регулације метаболизма (поремећаји регулације температуре, поремећаји уноса хране итд.)

Поремећаји функције хипоталамуса

- Синдром “**изолације хипофизе**” (лезија
сталка хипофизе)
 - **Дефицит** хипофизеотропних хормона
 - **Diabetes insipidus**

Синдром “изолације хипофизе”

- последица **деструктивних процеса** у селарној регији, најчешће у пределу сталка хипофизе
- **Етиологија**: повреде главе, хируршке интервенције, тумори и грануломи
- **Клиничке манифестације**:
 - **Diabetes insipidus**
 - **Дефицит хипофизеотропних хормона**:
 - CRF (недостатак АСТН и кортизола)
 - GnRH (недостатак FSH и LH, поремећаји менструације)
 - TRH (недостатак TSH и T3 и T4)
 - GHRH (недостатк GH)
 - Допамина (губитак инхибиторног ефекта на хипофизу и пораст секреције PRL)

Дефицит хипофизеотропних хормона

- Дефицит хипофизеотропних хормона хипоталамуса може бити:
 - **изолован** (недостаје један хормон) или
 - **вишеструк** (недостаје више хормона)
- **Етиологија:**
 - генетски и развојни поремећаји
 - тумори
 - грануломи
 - повреде мозга (саобраћајни трауматизам)
 - хемиотерапија и радиотерапија тумора

Дефицит хипофизеотропних хормона

- **Изоловани дефицит GnRH** (најчешћи поремећај) који доводи до хипогонадотропног хипогонадизма:
 - код деце доводи до **Pubertas tarda** (закаснили пубертет)
 - код особа након пубертета до **хипогонадизма** (секундарна аменореја, смањење либида, еректилна дисфункција, и после дуже времена губитак секундарних сексуалних карактеристика)
- **Калманов синдром (Sy Kallmann):**
 - **развојни поремећај** у коме су удружени поремећај развоја **GnRH неурона** хипоталамуса и поремећај развоја **олфакторног лобуса**
 - клиничка презентација: **хипогонадотропни хипогонадизам и аносмија/хипоосмија** (недостатак/смањен осећај мириса)
- **Психогена аменореја:**
 - обично **транзиторни изостанак менструације** због психичког стреса или претеране физичке активности (који доводе до смањења секреције GnRH)

Дефицит хипофизеотропних хормона

- **Изоловани дефицит TRH** доводи до централног хипотиреоидизма (хипофизеални хипотиреоидизам)
 - долази до неадекватне синтезе TSH, а због тога и синтезе тироидних хормона (T3 и T4)
- **Изоловани дефицит GHRH** доводи до недостатка GH (хормона растења)
 - последица је низак, симетричан раст деце
- **Изоловани дефицит CRH** доводи до снижене синтезе АСТН, а затим и смањене продукције кортизола
- **Дефицит допамина** из хипоталамуса довешће до повећане продукције PRL (хиперпролактинемије)

Хиперсекреција хипофизеотропних хормона

- **Хиперсекреција GnRH** доводи до Pubertas praecox (раног пубертета)
 - физиолошки нормалне функције осовине хипофиза-гонаде пре времена:
 - појава менструационог циклуса код девојчица пре 8 године
 - појава сперматогенезе код дечака пре 9 или 10 године живота
- Етиологија: **тумори хипоталамуса** (најчешће GnRH секретијући хамартом)

Хиперсекреција хипофизеотропних хормона

- **Хиперсекреција GHRH** доводи до повећане продукције хормона растења (**акромегалије**)
- **Хиперсекреција CRH** доводи до једног облика Кушинговог синдрома (**Sy Cushing**), тј. хиперкоритцизма
- Најчешћи узроци оба облика хиперсекреције хипоталамуса су:
 - **тумори хипоталамуса** (GHRH и CRH секретујући тумор) и
 - **паранеопластични синдроми** код карцинома бронха и панкреаса (који ектопично продукују CRF и GHRH).

Поремећаји функције хипофизе

- **Поремећаји функције предњег режња хипофизе:**
 - **смањена функција** (хипопитуитаризам)
 - **повећана функција**
- **Поремећаји функције задњег режња хипофизе:**
 - **смањена функција**
 - **повећана функција**

Поремећаји функције аденохипофизе

- **Смањена функција аденохипофизе:**
 - панхипопитуитаризам
 - монотропни хипопитуитаризам (STH, LH и FSH, TSH, ACTH и пролактина)
- **Повећана функција аденохипофизе:**
 - повећано лучење **хормона растења**
 - повећано лучење **пролактина**
 - повећано лучење **TSH**
 - повећано лучење **ACTH**

Етиологија хипопитуитаризма

- **Поремећаји у самој хипофизи:**
 - **васкуларни поремећаји** (постпартална некроза, васкулитис, анеуризма)
 - **тумори**
 - **инфекције** (туберкулоза, луес менингитис)
 - **јатрогени узроци** (хируршки захвати, зрачење)
- **Поремећаји на нивоу хипоталамуа**
- **Поремећаји на нивоу екстрахипоталамусних делова ЦНС**
- **Идиопатски поремећаји** (непознатог узрока)

Последице недостатка хормона аденохипофизе

- Настају кад се уништи **70-75%** предњег режња хипофизе
- Зависе од:
 - **старости** болесника
 - **брзине настанка** у дужине трајања поремећаја
 - **хормона** чије је лучење смањено

Последице недостатка хормона аденохипофизе

- Недостатак хормона **растења**
- Недостатак гонадотропина (**LH и FSH**)
- Недостатак **ACTH**
- Недостатак **TSH**
- Недостатак **пролактина**

Последице недостатка хормона аденохипофизе у дечјем узрасту

- Недостатак хормона растења или лучења нефункционалног хормона
- Недостатак гонадотропина (LH и FSH)
- Недостатак тиреостимулишућег хормона

Последице недостатка хормона аденохипофизе у дечјем узрасту

- **Недостатак хормона растења** (STH) проузрокује низак, патуљаст раст: **хипофизна (питуитарна) наносомија**
- **Сличан поремећај** настаје при:
 - **смањеном стварању соматомедина** (Laron-ова наносомија):
 - група полипептида молекулске масе око 8000
 - стварају се у јетри под утицајем STH и делују анаболички, слично инсулину)
 - највероватнији узрок: неосетљивост хепатоцита на STH
 - концентрација STH у крви је повећана
 - **неосетљивости на деловање соматомедина**
 - концентрације STH и соматомедина у крви су нормалне

Последице недостатка хормона аденохипофизе у дечјем узрасту

- Недостатак хормона растења **ретко** се среће као **изолован поремећај**
- Обично је удружен са недостатком **гонадотропина**
 - у том случају епифизне пукотине се не затварају у пубертету и раст се продужава, али увек битно заостаје за нормалним

Последице недостатка хормона аденохипофизе: LH и FSH

- **у дечјем узрасту, пре и у току пубертета:** изостанак промена карактеристичних за **пубертет** (секундарне сексуалне карактеристике и неплодност)
- **Код одраслих: секундарни хипогонадизам** код:
 - **жена:** секундарна аменореја (губитак менструације), знаци смањеног деловања естрогена (атрофија дојки, вагиналног епитела и утеруса)
 - **мушкараца:** знаци смањене активности тестостерона (смањење либида, потенције, мишићног тонуса и длакавости)

Последице недостатка хормона аденохипофизе: TSH, АСТН, пролактина

- **Недостатак:**

- **TSH:** секундарна хипотиреоза
- **АСТН:** секундарна хипофункција коре надбубрежних жлезда (разлика од Addison-ове болести: лучење алдостерона је нормално)
- **пролактина:** изостанак лактације након порођаја, на пр. постпартална некроза хипофизе узрокована хеморагијским шоком (Sheehan-ов синдром)

Повећана функција аденохипофизе

- Најчешћи узрок: **функционални тумори** хипофизе (микроаденоми и макроаденоми) који луче хормоне
- Обично се лучи повећана количина **једног хормона**
 - најчешће **пролактин, хормон растења** или **АСТН**
 - веома ретко гликопротеински хормони хипофизе: TSH, FSH и LH

Повећана функција аденохипофизе

- Повећано лучење хормона растења:
 - пре пубертета: **гигантизам**
 - после пубертета: **акромегалија**
- Повећано лучење **пролактина**
- Повећано лучење гонадотропина пре пубертета: **прави превремени пубертет**
- Повећано лучење АСТН: **Cushing-ова болест**
- Повећано лучење ТSH: **секундарна хипертиреоза**

Повећана функција аденохипофизе

- **Повећано лучење хормона растења**
 - **Пре срашћивања епифиза** дугих костију (пубертета): **гигантизам** (прекомерни, гигантски раст)
 - **После срашћивања епифиза** дугих костију: **акромегалија** (задебљање костију и пролиферација меких ткива)

Повећана функција аденохипофизе

- **Акромегалија:**

- Увећање **кратких костију шаке и стопала**
- Увећање **мембранозних костију лица и лобање**
- Раст **хрскавице и кости:**
 - ствара се коштано ткиво у субпериосту,
 - зглобна хрскавица задебљава и дегенерише
 - због задебљања хрскавице ларинкса и дисајних путева: мења се боја гласа
- Увећање **унутрашњих органа:** јетре, слезине, бубрега (висцеромегалија)
- **Кардиомегалија** (због дејства СТН и хипертензије)
- Смањено искоришћавање глукозе (**хипергликемија**)

Хиперпролактинемија (*Hyperprolactinaemia*)

- **Дефиниција:** Повећан ниво ПРЛ у крви
- **Етиолошка подела:**
 - **Аденом хелија хипофизе** које продукују PRL (пролактином)
 - **Мањак доамина:**
 - синдром изолације хипофизе,
 - антидопаминергички лекови
 - **Остало:**
 - вишак естрогена,
 - примарна хипотиреоза,
 - хронична ренална инсуфицијенција
- **Патогенеза:** аутономна секреција PRL у аденому, губитак инхибиторног ефекта преко D2 рецептора (лекови, Sy изолације хипофизе)

Хиперпролактинемија (*Hyperprolactinaemia*)

- **Клиничка слика:** главобоље, поремећај видног поља
- **Жене:**
 - поремећај менструације (олиго до аменореја)
 - инфертилитет
 - галактореја
- **Мушкарци:**
 - поремећај либида
 - сексуална дисфункција

Поремећаји функције задњег режња хипофизе: ADH

- **Смањење или престанак лучења ADH**
(*Diabetes insipidus*)
 - **Етиологија:** оштећења хипоталамуса и хипофизе (растом тумора, запаљењским процесом, васкуларним поремећајем, преломом базе лобање)
 - **Патогенеза:** ћелије сабирних каналића бубрега непропустљиве за воду, луче се велике количине неконцентрованог урина (5-15 l), мале специфичне тежине (<1.007)
 - **Клиничка слика:** полиурија и никтурија (ноћно мокрење) и полидипсија (повећан осећај жеђи, праћен повећаним уносом воде)

Поремећаји функције задњег режња хипофизе: АДН

- Смањење или престанак лучења АДН (*Diabetes insipidus*)
- Подела:
 - Хипоталамусни (централни) тип: недовољно стварање АДН (потпуно или делимично, парцијално)
 - Нефрогени (периферни) тип: неосетљивост бубрежних каналића на АДН

Поремећаји функције задњег режња хипофизе: ADH

- “**Синдром неадекватне секреције ADH**” (прекомерно лучење ADH):
 - независно од осмоларности плазме
 - настаје због **тумора који луче ADH** или **дејства неких лекова**
 - ефекат:
 - **задржавање воде**, са хемодилуцијом и хипонатријемијом
 - **повећање волумена плазме** и гломерулске филтрације, које изазива смањено лучење алдостерона (губитак натријума мокраћом, који појачава хипонатријемију)
 - клинички симптоми: зависе од концентрације **натријума** у плазми

Тиреоидна жлезда

- Смештена испод и испред ларинкса
- Има **два лобуса** повезаних истмусом
- **Тиреоидни фоликули** производе тиреоидне хормоне
 - **Тироксин** или тетрајодотиронин (T_4)
 - **Тријодотиронин** (T_3)
 - Оба **повећавају интензитет базалног метаболизма**, стимулишу **синтезу протеина**, повећавају употребу гликозе и масних киселина за продукцију АТФ-а
- Парафоликуларне ћелије или С-ћелије производе **калцитонин**
 - Смањује Ca^{2+} у крви тако што инхибира реапсорпцију костију

Тиреоидна жлезда

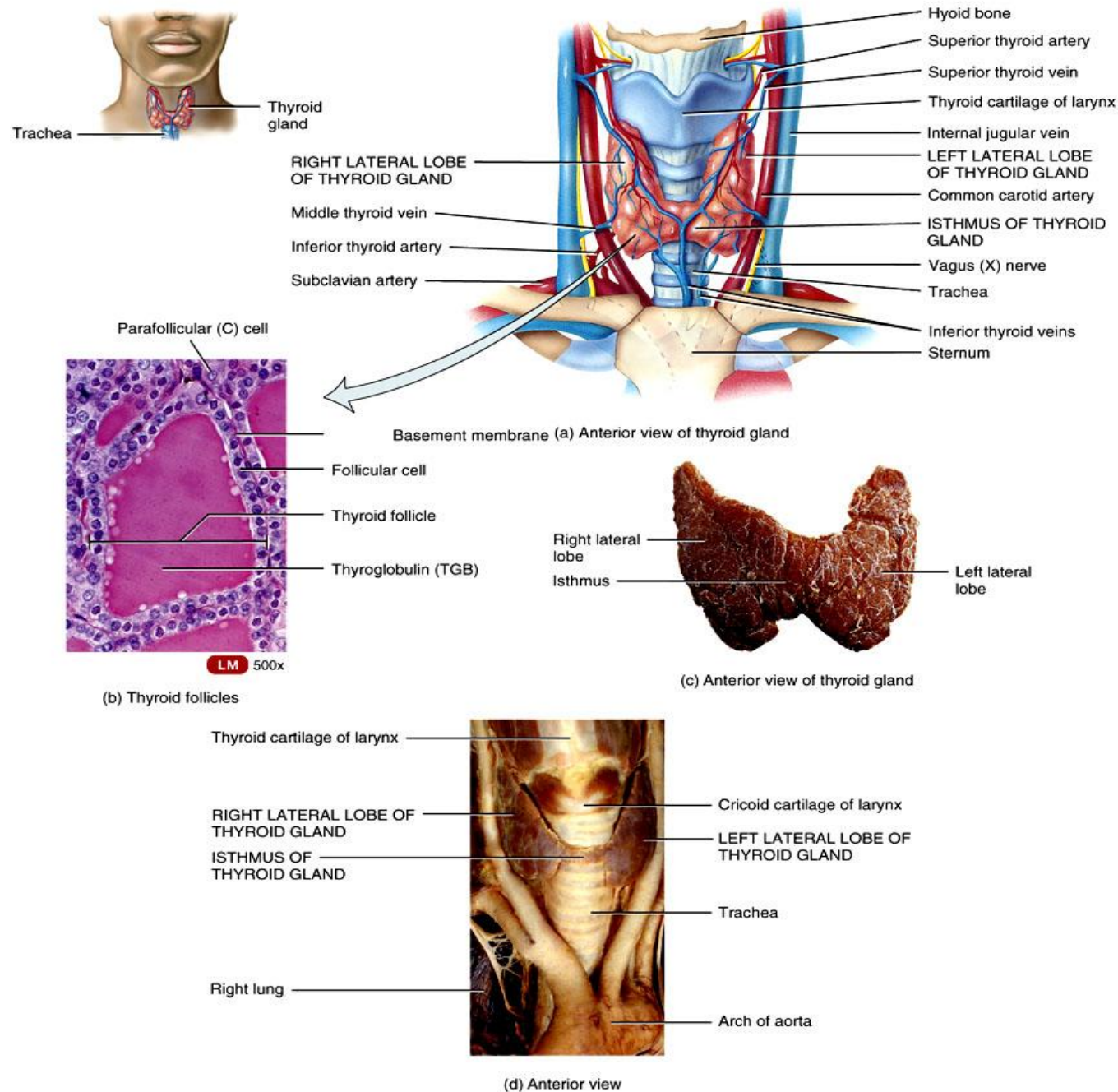
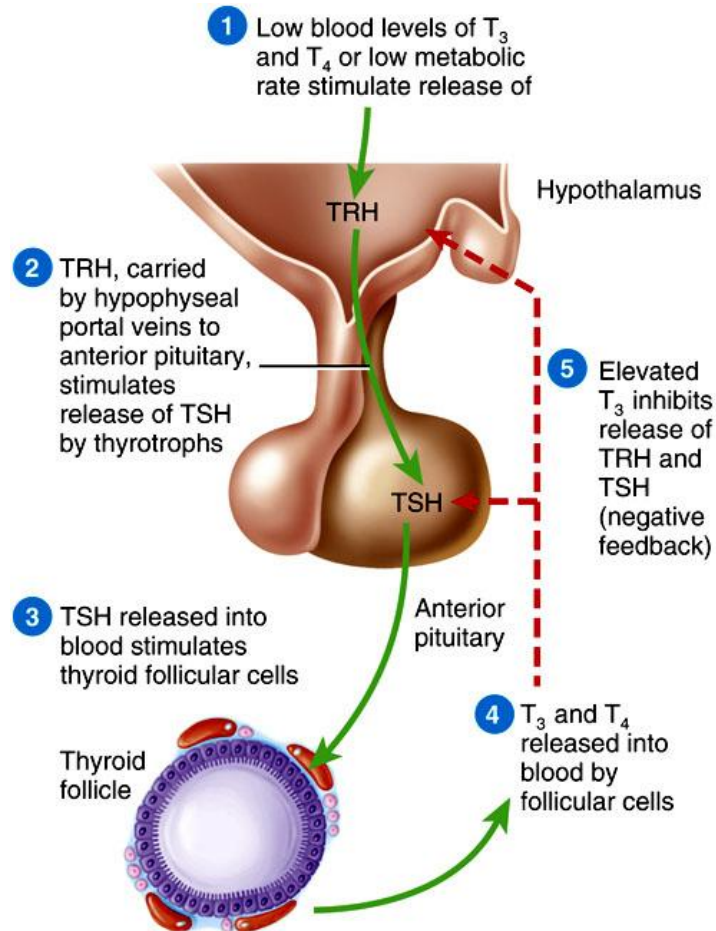


Figure 18.10 Tortora - PAP 12/e
Copyright © John Wiley and Sons, Inc. All rights reserved.

Контрола секреције тиреоидних хормона

- **Тиреотропин ослобађајући фактор** (хормон) (TRF или TRH) из хипоталамуса
- **Тирео-стимулишући хормон** (TSH) из аденохипофизе
- Стања у којима је повећана потреба за синтезом АТР доводе до пораста секреције тиреоидних хормона



Actions of Thyroid Hormones:

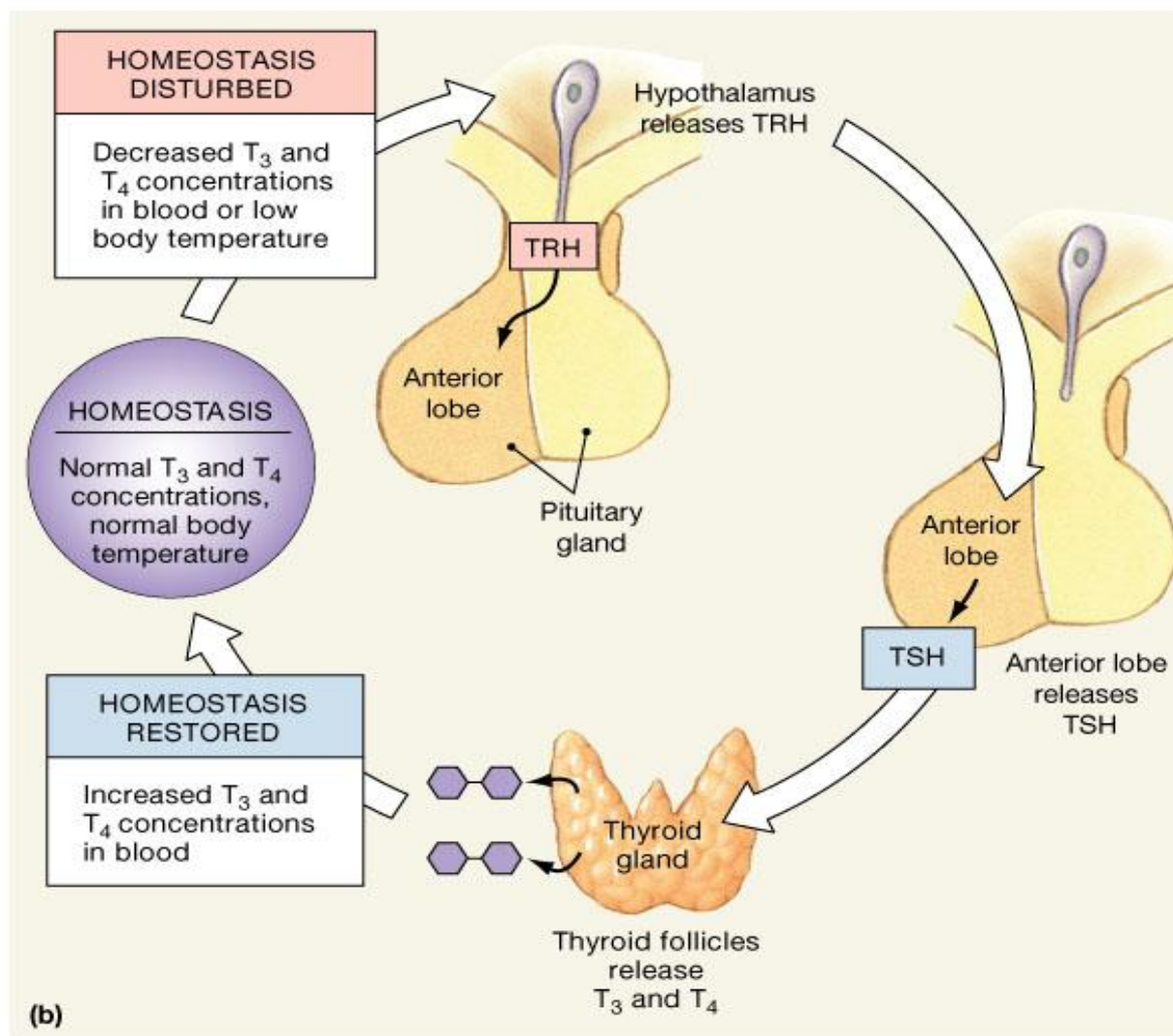
- Increase basal metabolic rate
- Stimulate synthesis of Na^+/K^+ ATPase
- Increase body temperature (calorigenic effect)
- Stimulate protein synthesis
- Increase the use of glucose and fatty acids for ATP production
- Stimulate lipolysis
- Enhance some actions of catecholamines
- Regulate development and growth of nervous tissue and bones

Функција штитасте жлезде:

остварује се кроз неколико корака:

- **синтеза** и **секреција** хормона
- **пренос** хормона до циљних ћелија
- **везивање за рецепторе** на циљним ћелијама
- **биолошко дејство** тиреоидних хормона
- **разградњу** и **елиминацију** хормона
- **регулацију** концентрације тиреоидних хормона (повратна спрега)

Регулација синтезе тиреоидних хормона

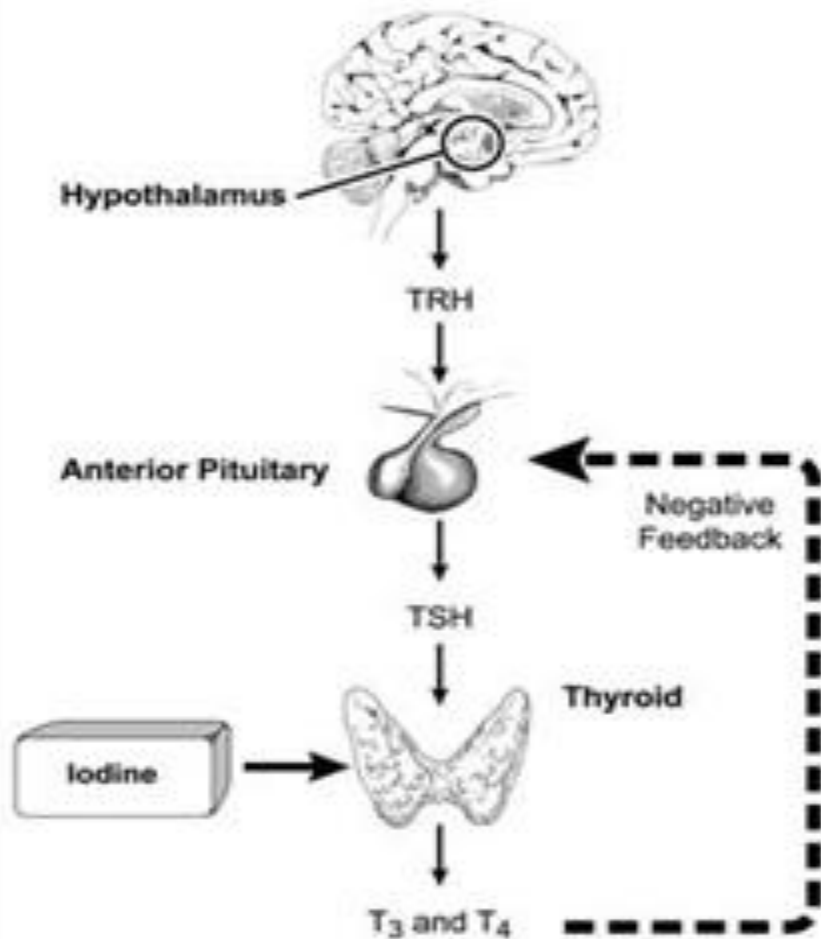


Дејство TSH на тиреоците

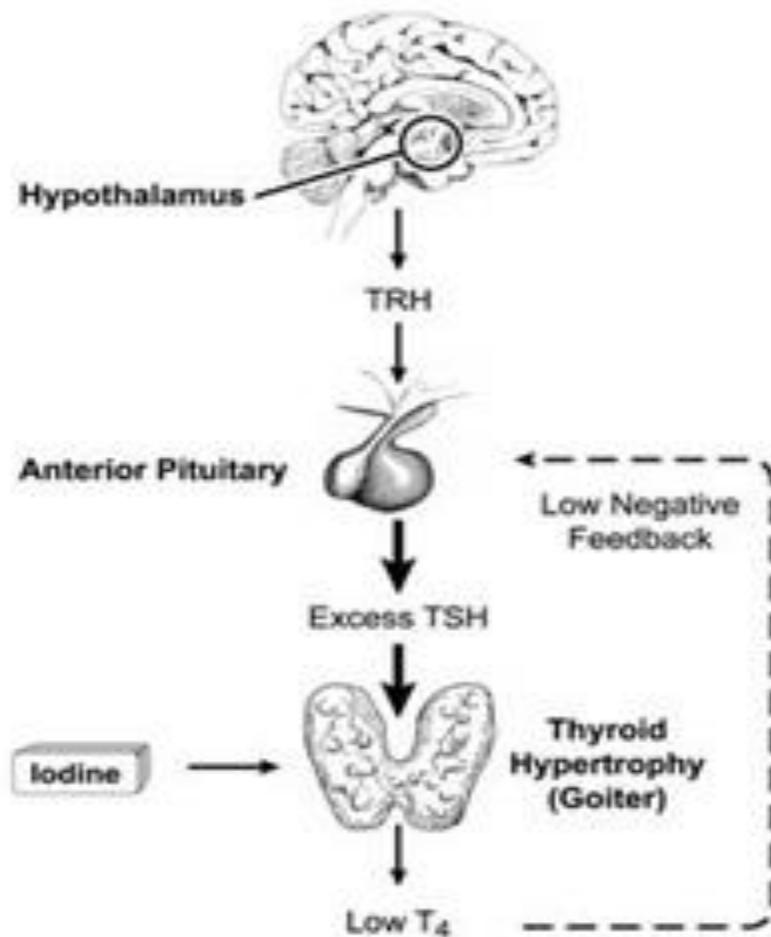
- TSH се везује за TSH рецептор и активише ензиме:
 - **cAMP покреће:**
 - активни транспорт јодида
 - синтезу тиреоглобулина (Tg) у ER
 - **тиреопероксидаза (ТРО) омогућава:**
 - конверзију јодида у јод
 - уградњу јода у тирозин и Tg (колоид)
 - **ЛИЗОЗОМСКИ ЕНЗИМИ** ослобађају:
 - T4/T3

Утицај количине јода на грађу и функцију штитасте жлезде

Sufficient Dietary Iodine



Insufficient Dietary Iodine



Утицај количине јода на грађу и функцију штитасте жлезде

- **Повећан унос јода:**
 - иницијално доводи до **повећане синтезе** тиреоидних хормона (до оптималног нивоа)
 - Након тога, изазива **инхибицију органификације јода и синтезе хормона** (инхибицијом стварања H_2O_2 у тиреоцитима), **Wolff-Chaikoff effect**
- **Код еутиреоидних особа, ефекат је пролазан** (смањује се транспорт и садржај јода у тиреоцитима) и наставља синтеза хормона
- **Код особа са латентном Graves-овом болести и полинодозном струмом** може да изазове **Jod-Basedow** ефекат
- **Код особа са аутоимунским тиреоидитисом** или дисхормоногенезом: јодидом индукована хипотиреоза

Секреција тиреоидних хормона

- **тироксин (Т4)**

- дневно се излучи око 100 nmol (75μg)
- $T_{1/2} = 8$ дана

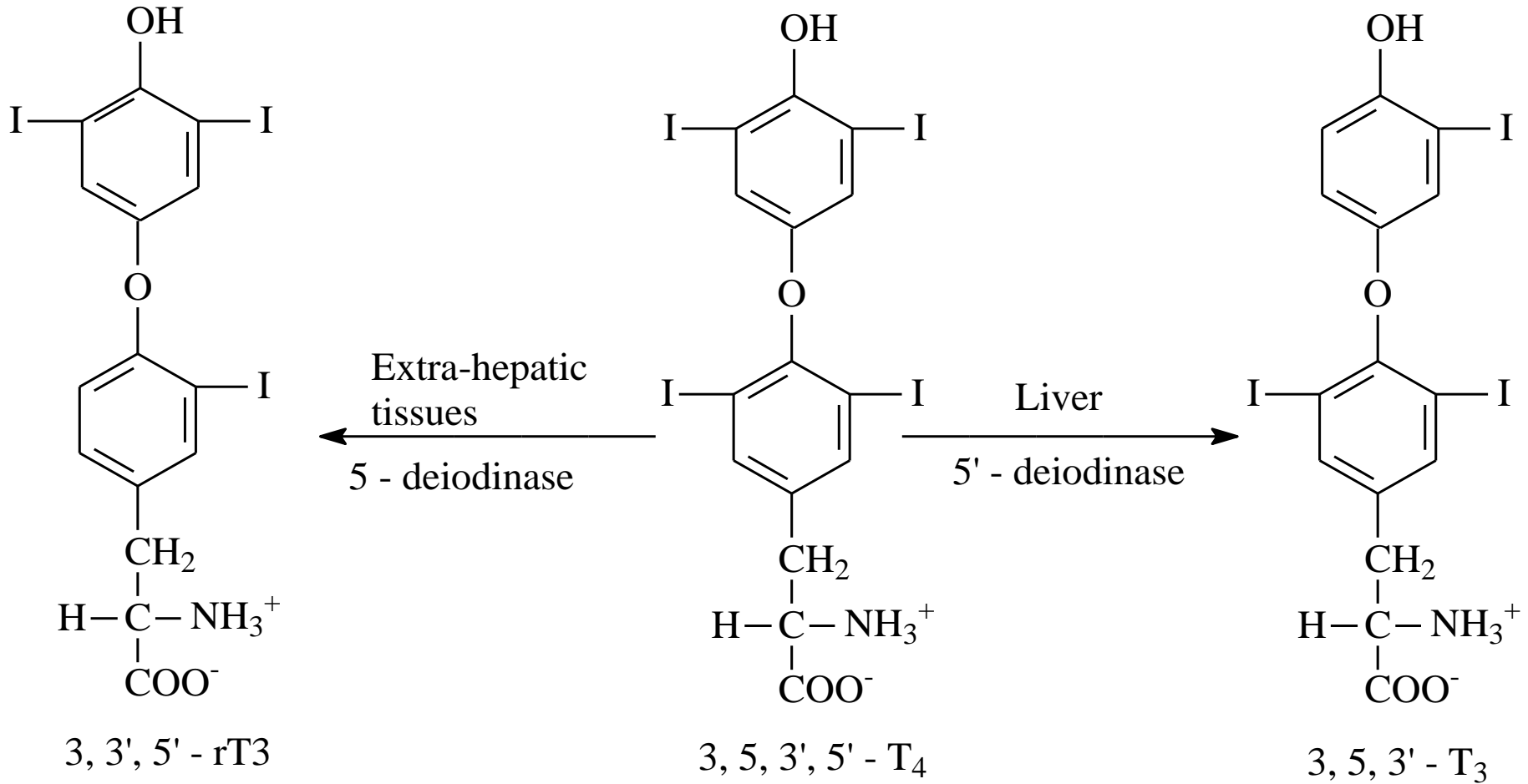
- **тријодтиронин (Т3)**

- дневно се излучи око 5 nmol
- највећи део, 80% настаје периферном конверзијом
- постоје 2 ензима дејодиназе (селенопротеиназе) код одраслих и 1 у феталном периоду
- $T_{1/2} = 1-1,5$ дан

Транспорт тиреоидних хормона

- више од 99% T4 и T3 **везано за протеине плазме** (слободно 0,03%, односно 0,3%)
 - омогућавају депо тиреоидних хормона
 - спречавају прекомерно дејство на циљне ћелије
 - спречавају губитак хормона из циркулације
- **Транспортни протеини:**
 - тироксин везујући глобулин (TBG): 70%
 - албумин: 15-20%
 - транстиретин (преалбумин): 10-15%

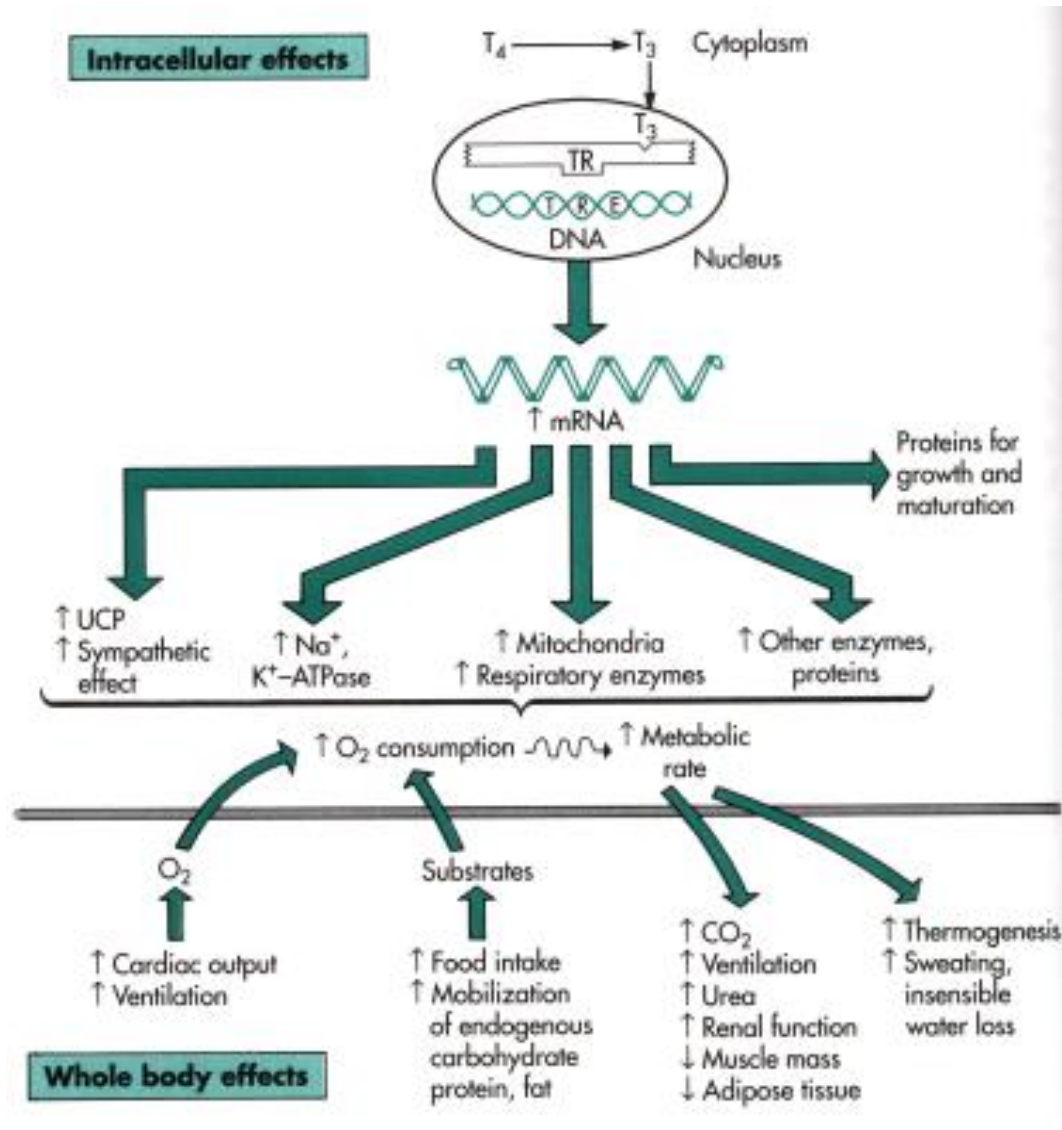
Конверзија тиреоидних хормона



Дејство тиреоидних хормона

- везивањем за **нуклеарне рецепторе**, активишу гене који контролишу стварање енергије
- везују се за **митохондрије**, повећавајући стварање АТР
- испољавају **калоригени ефекат**

Дејство тиреоидних хормона



Дејство тиреоидних хормона

- **подстичу функцију** свих органа
- у малим дозама делују **анаболички**, а у великим **катаболички**
- неопходни су за **развој мозга** и одржавање **телесне температуре**,
- повећавају потрошњу **енергије и кисеоника** и стварање реактивних облика кисеоника
- **на срцу** имају изражено инотропно и хронотропно деловање
- убрзавају **мотилитет црева**
- повећавају **ресорпцију коштане масе**
- убрзавају **мишићну контракцију и релаксацију**

Поремећаји функције штитасте жлезде

Поремећаји функције штитасте жлезде

- **Хипофункција** штитасте жлезде
(хипотиреоза)
- **Хиперфункција** штитасте жлезде
(хипертиреоза)

Поремећаји функције штитасте жлезде: хипотиреоза

Хипотиреоза је:

- стање настало као последица **недостатка ефеката тироидних хормона** због:
 - **смањеног стварања и ослобађања** хормона
 - **резистенције** периферних ткива на дејство хормона

Поремећаји функције штитасте жлезде: хипотиреоза

—**Микседем** (раније синоним за хипотиреозу) односи се на **промене коже и поткожног ткива** које се виђају код пацијената са тешким обликом хипотиреозе

Поремећаји функције штитасте жлезде: хипотиреоза

Етиолошка подела хипотиреозе:

- **Конгенитална хипотиреоза:**
 - Аплазија, хипоплазија и ектопија штитасте жлезде
 - Дефекти у биосинтези и/или дејству хормона
- **Стечена хипотиреоза:**
 - **Аутоимунска болест штитасте жлезде (аутоимунски тиреоидитис)**
 - Тежак дефицит јода у исхрани
 - Аблација тиреоидеје (хируршке интервенције, радијација итд.)
- **Медикаментозна хипотиреоза:**
 - Јод, PTU, MMI, К-перхлорат, Тиоцијанат, Литијум

Поремећаји функције штитасте жлезде: хипертиреоза

- **Тиреотоксикоза**

- Стање **повећане концентрације тиреоидних хормона у крви** (због повећане продукције у штитастој жлезди, ослобађања након разарања штитасте жлезде или јатрогено)

- **Хипертиреоза**

- Стање повећане концентрације тиреоидних хормона у крви **због њихове повећане продукције у штитастој жлезди**

Поремећаји функције штитасте жлезде: хипертиреоза

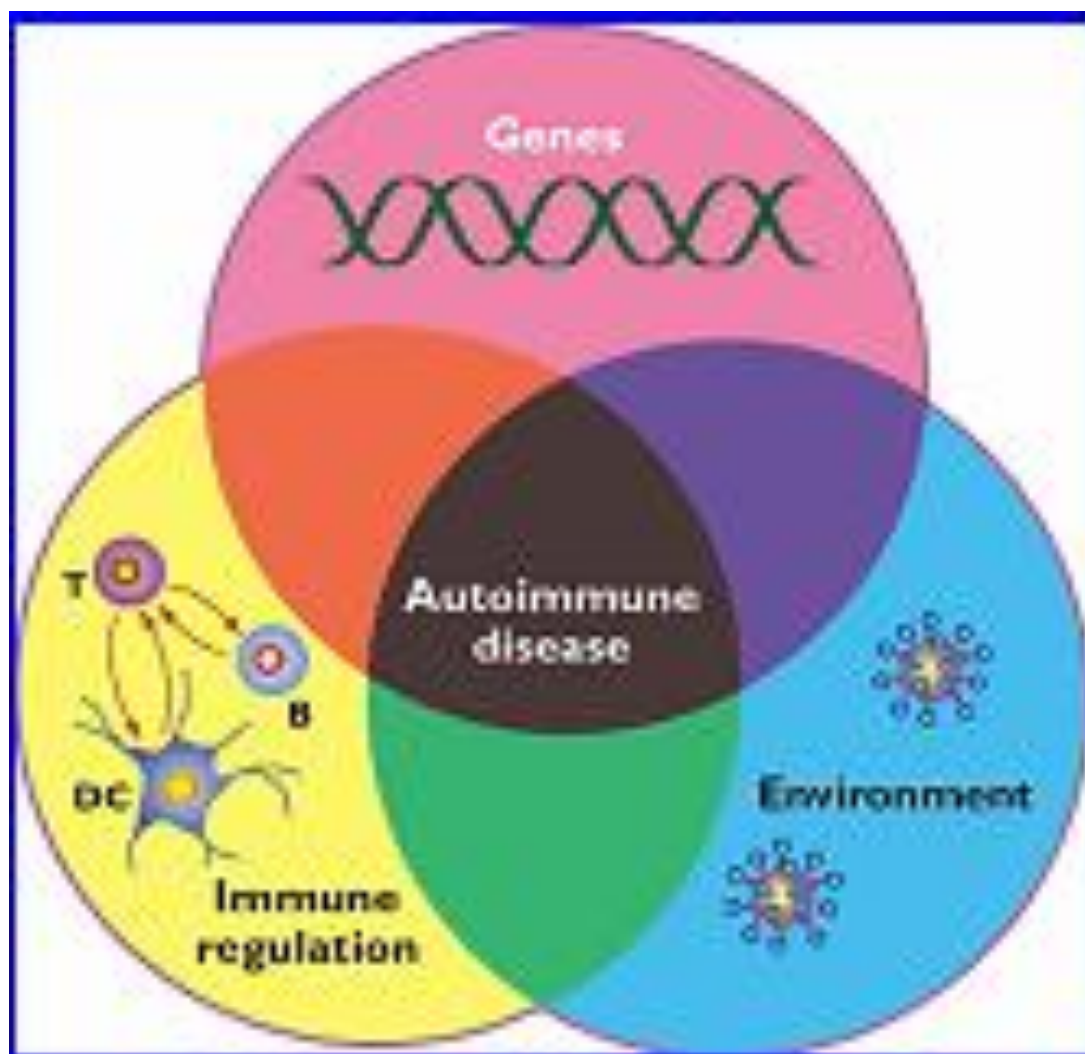
Етиолошка подела хипертиреозе:

- **Примарна хипертиреоза**
 - Аутоимунска болест штитасте жлезде (М. Graves, дифузна струма са орбитопатијом)
 - Токсични аденом (Adenoma toxicum)
 - Мултинодуларна токсична струма
- **Секундарна хипертиреоза**
 - TSH продукујући аденом хипофизе
 - Резистенција на тироидне хормоне
- **Остало**
 - Субакутни тиреоидитис
 - Јатрогено (примена L-тироксина)

Аутоимунска болест штитасте жлезде (AITD)

- **аутоимунска болест:** одговор имунског система на сопствене антигене (штитасте жлезде)
- **имунским механизмима посредована** инфламаторна болест
- **Зашто се развија имунски одговор против сопствених тиреоидних антигена?**

Основ за настанак аутоимунских болести



Улога генетских фактора у АІТД

- **Чињенице:**
 - различите форме АІТД се јављају у **истој породици**
 - код **монозиготних близанаца** јављају се знатно чешће него код дизиготних близанаца
 - код неких особа, **један облик прелази у други**
- **АІТД је мултифакторска болест**, чији клинички облик представља резултат интеракције генетских фактора и фактора средине

Улога гена МНС комплекса у настанку AITD

за **Graves-ову болест:**

– HLA B8 и DR3

- за **Hashimoto тироидитис:**

– HLA-DR3, HLA-DR5 и извесних HLA-DQ
алела

Улога гена изван МНС комплекса у настанку АИТД

Гени	Удруженост са болешћу	Механизам
AIRE	Аутоимунски полиендокрини синдром	Смањена експресија ткивних Ag у тимусу
Fas, FasL	Показано у експерименталним моделима	Неуспешна елиминација аутореактивних лимфоцита
Foxp3 IL2, IL-2R $\alpha\beta$	Поремећај имунске регулације, полиендокринопатија	Недостатак регулаторних Т лимфоцита

Поремећаји централне и периферне толеранције

- **поремећај централне толеранције**
 - **AIRE** (engl. **A**uto**I**mmune **RE**gulator): транскрипциони фактор који регулише експресију важних аутоантигена на тимусним медуларним епителним ћелијама
- **поремећај периферне толеранције**
 - **губитак анергије** (боље процесовање антигена, експресија костимулаторних молекула, ослобођени цитокини)?
 - **поремећај делеције** (активацијом изазване ћелијске смрти, тј. апоптозе)?
 - **поремећај супресије** (функције Т регулаторних лимфоцита, недостатак инхибиторних цитокина IL-10 и TGF β)?

Поремећаји централне толеранције на тиреоидне антигене

- ткивно-специфични антигени су експримирани на **медуларним епителним ћелијама**
- експресија ткивно-специфичних антигена под контролом гена за транскрипциони фактор, **AIRE**

Поремећаји централне толеранције на тиреоидне антигене

Аутоимунски полиендокрини синдроми:

- Аутоимунски полиендокрини синдром тип 1
 - мутација AIRE гена
 - ретка моногенска болест, испољава се у дечјем узрасту
 - јавља се више орган-специфичних аутоимунских болести
 - присутна аутоантитела на многе аутоантигене
 - хронична муко-кутана кандидијаза
- Аутоимунски полиендокрини синдром тип 2
 - комбинација Адисонове болести, AITD или типа 1 дијабетеса, или обе болести

Поремећај функције регулаторних Т лимфоцита?

- Код особа са АІТD показано је **смањене броја регулаторних Т лимфоцита** у периферној крви (нормално 5-10%)

Повезаност пола са аутоимунским болестима

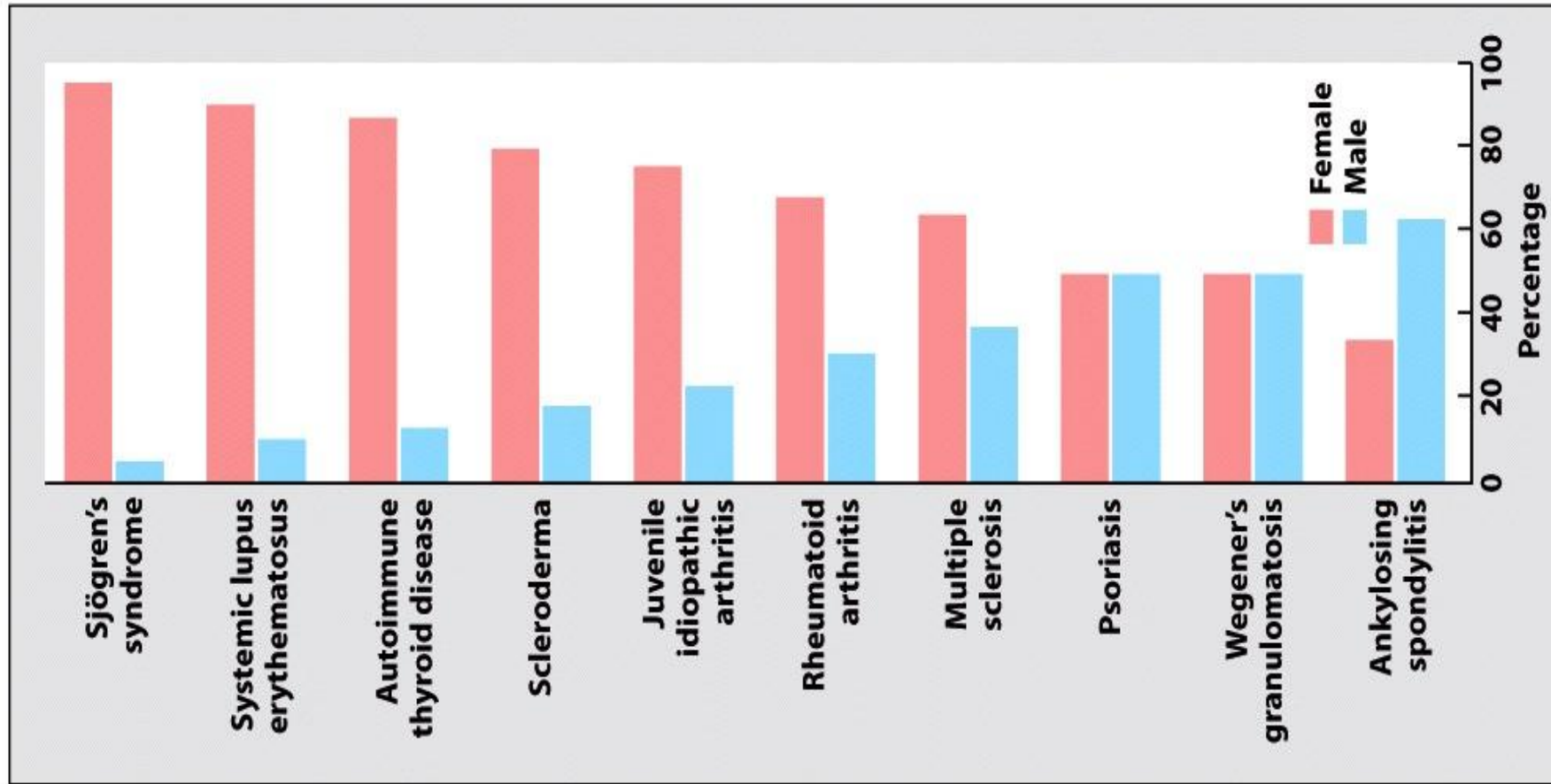



Figure 13.18 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

Девиијација имунског одговора у АИТД

анти-Tg антитела

анти-TPO антитела

анти TSH-R антитела
(инхибишућа)



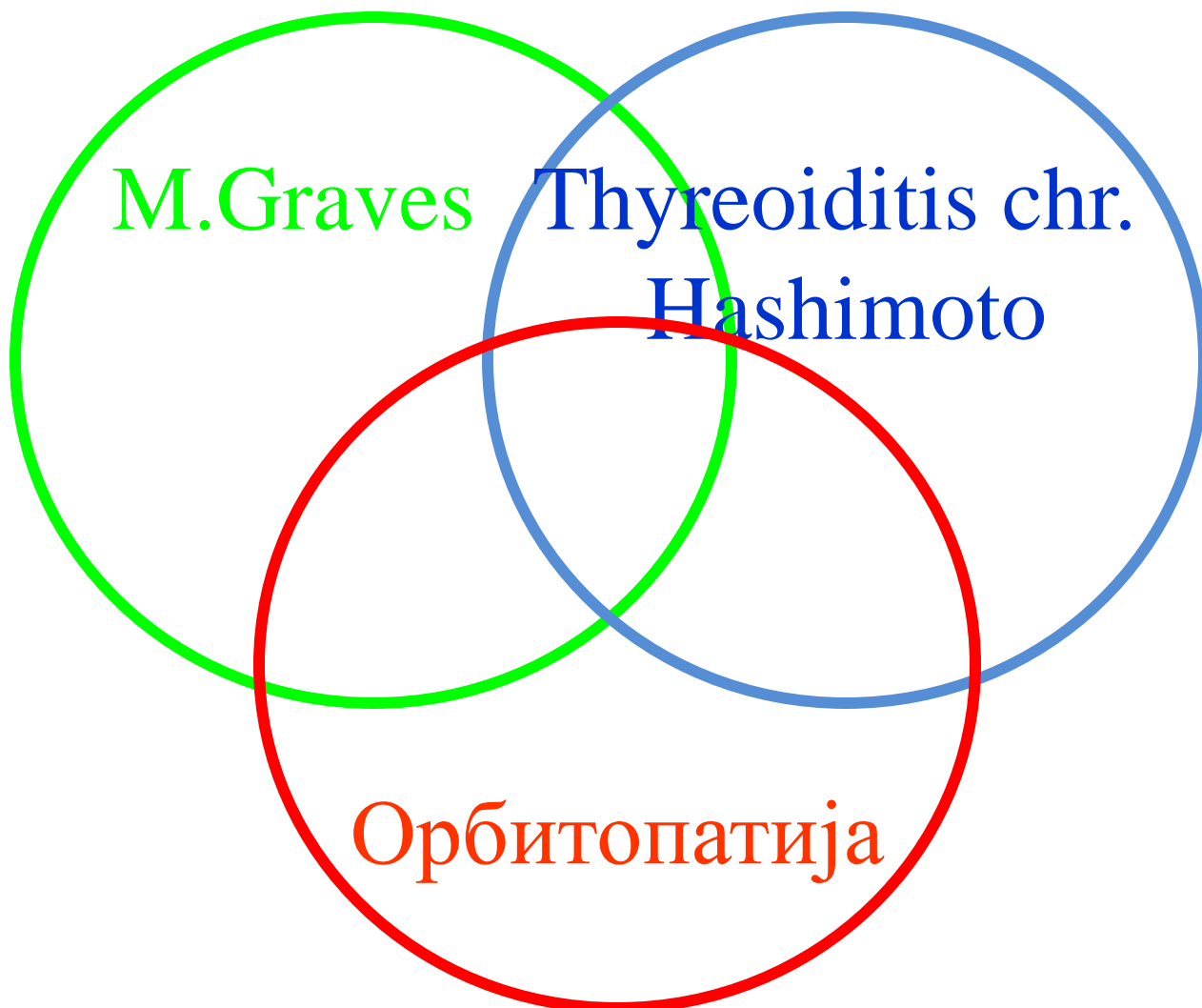
**Аутоимунска болест
штитасте жлезде**

анти TSH-R
антитела
(стимулишућа)

Hashimoto
тиреоидитис
(хипотиреоза)

Graves-ова болест
(хипертиреоза)

Аутоимунска болест штитасте жлезде

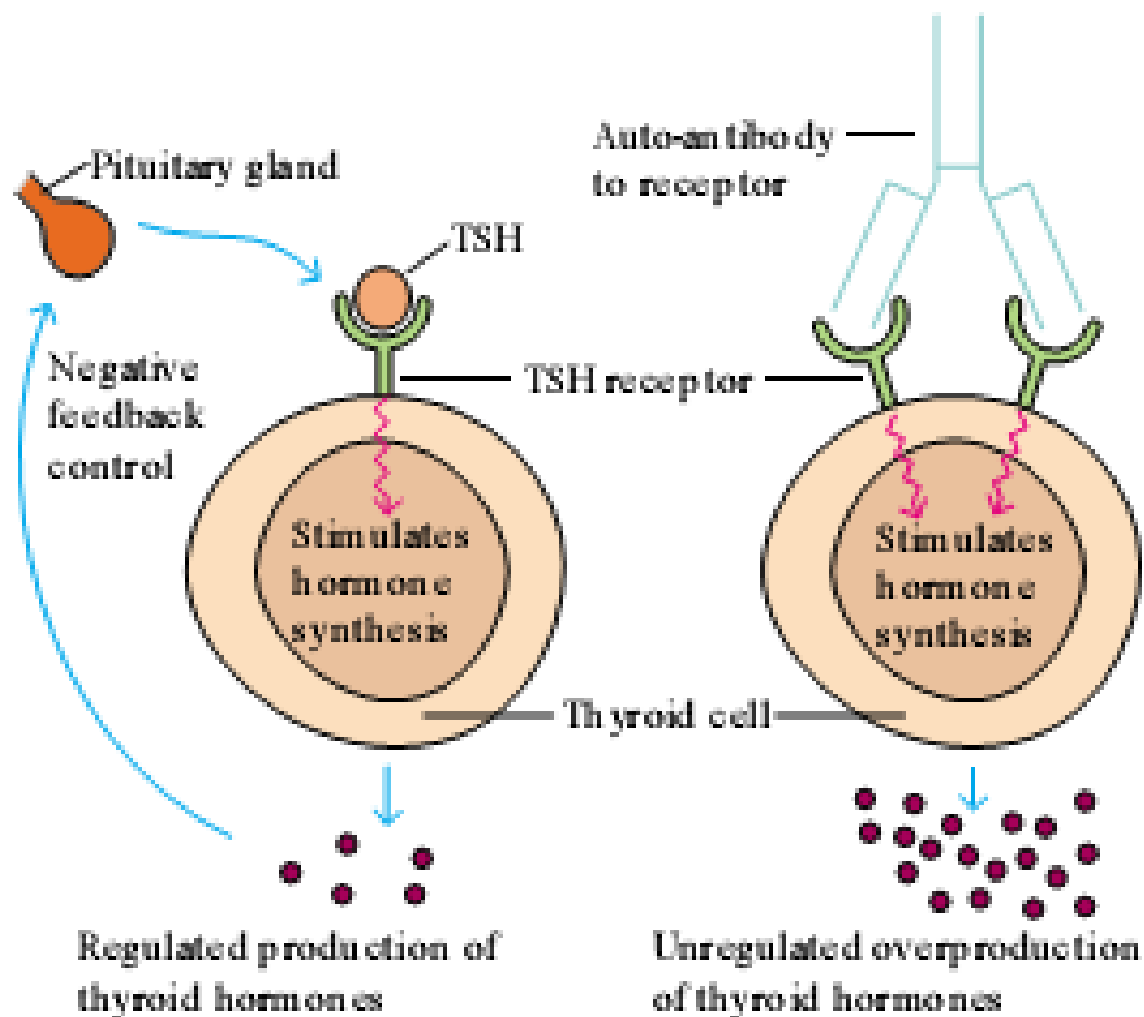


Патогенеза Graves-ове болести

- **Graves-ова болест**
 - аутоимунска: стимулишућа IgG **антитела** против **TSH** рецептора (**LATS**)
 - хистолошки: “превише фоликуларних ћелија, премало колоида”

Патогенеза Graves-ове болести

STIMULATING AUTO-ANTIBODIES (Graves' disease)



Патофизиолошке последице вишка тиреоидних хормона

- **хиперметаболизам**
- повећана **синтеза бета-адренергичких рецептора**, симптоми и знаци повећаног тонуса симпатикуса
- повећана **концентрација TSHR антитела**, екстратиреоидне манифестације (тиреоидна орбитопатија и дерматопатија)

Патофизиолошке последице вишка тиреоидних хормона

- **хиперметаболизам:**
 - повећане потребе за енергијом
 - искоришћавање енергетских резерви (упркос уносу, пацијент губи у телесној тежини)
 - повећано стварање топлоте (кожа топла и влажна)
 - повећана разградња гликогена, беланчевина и масти (гликонеогенеза)

Патофизиолошке последице вишка тиреоидних хормона

- повећана **синтеза бета-адренергичких рецептора**, симптоми и знаци повећаног тонуса симпатикуса:
 - убрзан пулс
 - повећан ударни и минутни волумен,
 - смањен периферни отпор (дивергентно повећање крвног притиска)
 - повећан тонус мишића, хиперрефлексија и тремор
 - убрзан мотилитет ГИТа и дијареја

Патофизиологија екстратиреоидних манифестација Graves-ове болести

- повећана **концентрација TSHR антитела**, инфламаторне екстратиреоидне манифестације:
 - **тиреοидна орбитопатија** (инфламација екстраокуларних мишића, масног и везивног ткива)
 - **тиреοидна дерматопатија** (инфламација дермалног слоја коже, акумулација мукополисахарида)

Тиреотоксикоза и гипертиреоза?

Тиреотоксикоза

Стање у коме је **повећана концентрација тироидних хормона у крви** због:

– повећане **продукције** у штитастој жлезди
или

– ослобађања након **разарања** штитасте
жлезде

или

– **јатрогено**

Етиопатогенеза тиреотоксикозе

Честе форме (85-90% пацијената)	Фиксација J^{131}	Узрок
Дифузна токсична струма са орбитопатијом (М. Graves)	Повећан	IgG антитела на која се везују и дуготрајно активирају G-протеин TSH рецептора
Токсична мултинодуларна струма (М. Plummer)	Повећан	Аутономна продукција тироидних хормона од стране хиперфункцијских нодуса у количини довољној да доводе до хиперфункције
Тиреотоксична фаза субакутног тироидитиса	Снижен	Ослобађање већ синтетисаних тироидних хормона током деструктивне фазе тироидитиса
Токсична унинодозна струма - Токсични аденом	Повећан	Аутономна продукције тироидних хормона од стране хиперфункцијског нодуса у количини довољној да доводе до хиперфункције

Хипертиреоза

Стање у коме је **повећана концентрација тироидних хормона у крви** због њихове **повећане продукције** у штитастој жлезди.

Поремећаји функције штитасте жлезде: хипертиреоза

Хипертиреоза је клиничко стање које карактерише:

- **повећање концентрације** тироидних хормона **у крви** (због повећаног стварања у штитастој жлезди)
- праћено **повећаном активношћу** тироидних хормона **у периферним ткивима**
- при чему **секреција тироидних хормона више није под регулаторном контролом** хипоталамо-хипофизног система

Клиничке дилеме

- **Хиперметаболичко/хиперадренергичко клиничко стање**

и/или

- **Тиреотоксикоза**

и/или

- **Хипертиреоза**

Хиперметаболичко/хиперадренергичко КЛИНИЧКО СТАЊЕ

- **повећање базалног метаболизма у физиолошким условима:**
 - након узимања хране
 - услед промене климатских услова
 - у зависности од узраста
 - у трудноћи
 - услед физичке активности
 - при замору
 - услед дејства ендокриних фактора и
 - услед активације симпатикуса
- **повећање базалног метаболизма у патолошким условима:**
 - **тиреотоксикоза**
 - грозница
 - феохромоцитом
 - почетна фаза хипотермије
 - тумори
 - дијабетесна кетоацидоза
 - срчана инсуицијенција

Хипертиреоза (M.Graves)

- **AntiTSH R At** (антитела на рецептор за TSH)
- **Дуготрајна стимулација рецептора** за TSH на тироцитима након везивање AntiTSH R At
- **Хиперфункција са хиперплазијом** тироидног ткива
- Могућ настанак:
 - **тироидне офталмопатије** и
 - **дерматопатије**

Патофизиолошке последице тиреотоксикозе

- **Повећање базалног метаболизма** (катаболизам)
 - Интолеранција топлоте
 - Мршављење упркос добром апетиту
 - Субфебрилност
 - Нервоза, несаница, раздражљивост
- **Повећање броја адренергичких рецептора**
(повећана осетљивост на катехоламинe)
 - Тахикардија
 - Презнојавање
 - Дивергентна артеријска хипертензија
 - Тремор екстремитета

“Тиреотоксична олуја”

- **По живот опасна егзацербација хипертиреозе:**
 - фебрилност
 - делиријум
 - мишићни грчеви
 - повраћање
 - дијареја
 - жутица
 - кома
- **Јавља се код:**
 - **нелечене или непрепознате** хипертиреозе
 - код пацијената са **хипертиреозом** и појавом неке **друге акутне болести** (цереброваскуларни инсулт, акутни инфаркт миокарда, инфекција, траума, ДКА)

Патогенеза Hashimoto тиреоидитиса

- **индукција апоптозе тиреоцита**
- **ефекторски механизми целуларне имуности** (цитотоксични Т лимфоцити), које оштећују тиреоците по IV типу преосетљивости
- **антитиреоидна антитела**, која оштећују тиреоците по II типу преосетљивости
 - активација комплемента
 - ADCC (К ћелије)

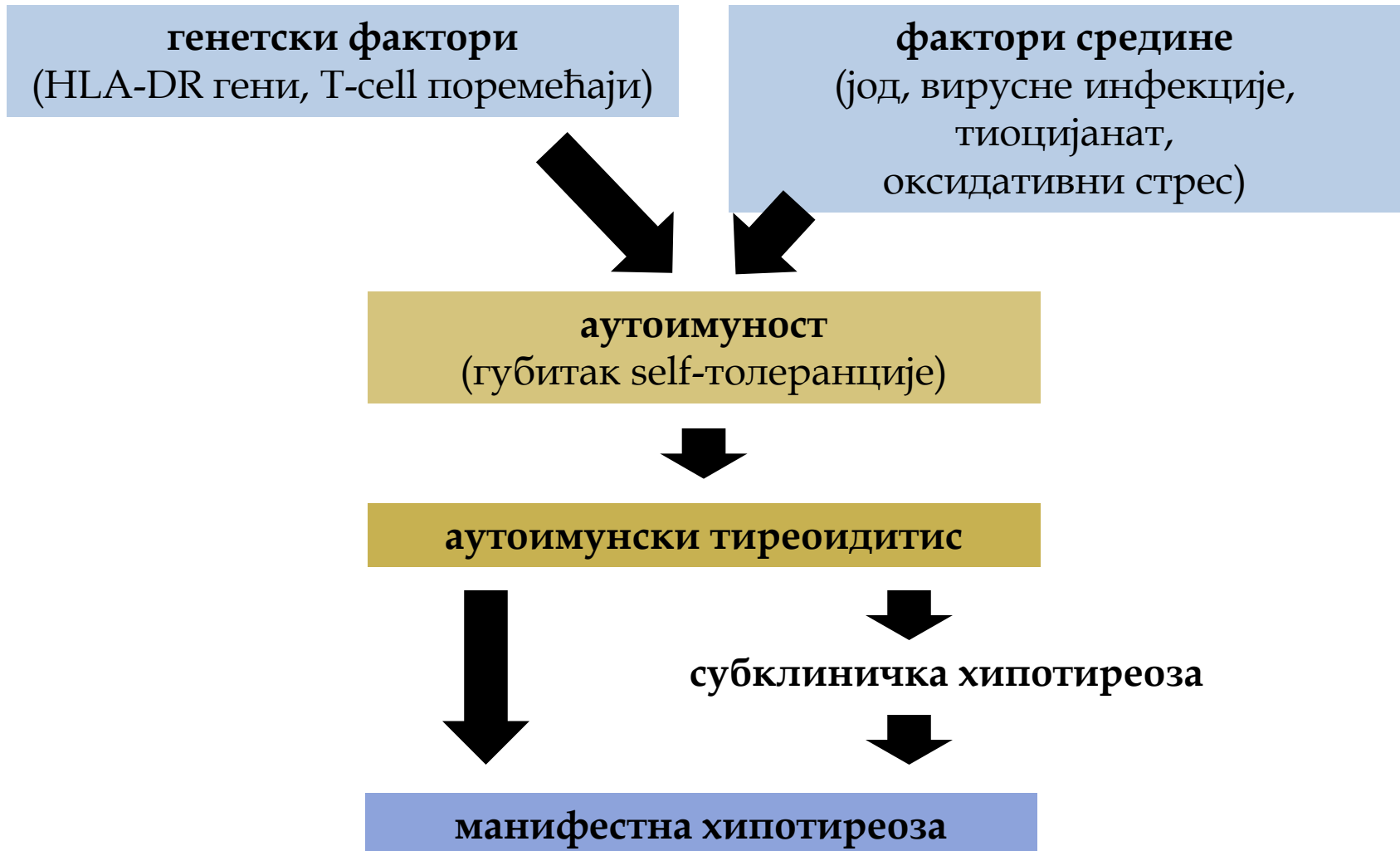
Механизми оштећења тиреоидног ткива у Hashimoto тиреоидитису

- **индукција апоптозе**
 - Т лимфоцити експримирају **FasL** који реагује са **Fas на тиреоцитима** и индукује апоптозу тиреоцита

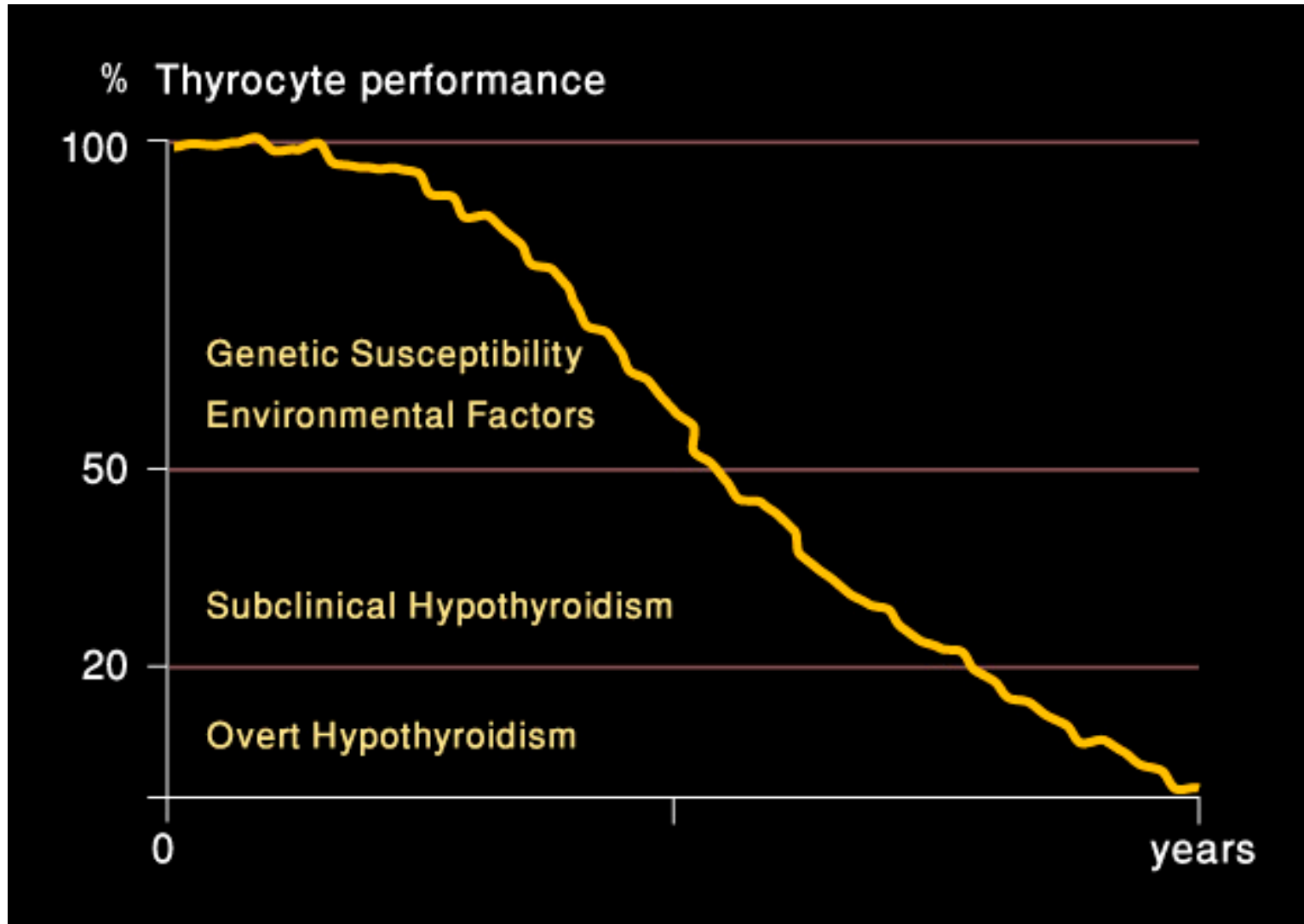
Механизми оштећења тиреоидног ткива у Hashimoto тиреоидитису

- **цитотоксични Т лимфоцити**
 - ослобађање **перфорина** и **гранзима** из Т лимфоцита
 - Т лимфоцитни **цитокини (TNF)** могу оштетити тиреоците директно

Ток Hashimoto тиреоидитиса



Ток Hashimoto тиреоидитиса



Постпартални тиреоидитис

- подтип **Hashimoto** тиреоидитиса
- око 10% жена **после порођаја** (6 нед. – 6 мес.)
- предиспозиција: Graves-ова болест, Hashimoto тиреоидитис и DM тип 1
- **анти-тиреоидна антитела** присутна
- након **опоравка**, може се поново јавити у наредној трудноћи код 75% жена
- пролазна фаза **тиреотоксикозе**, а код 25% оболелих могућа каснија трајна **хипотиреоза**

Поремећаји функције штитасте жлезде у аутоимунском (Hashimoto и атрофичном) тиреоидитису

Три могућности:

- у почетку без поремећаја функције, могућа **фаза тиреотоксикозе**, а касније **субклиничке и клинички манифестне хипотиреозе**
- **постепено смањење тиреоидне функције**, са настанком **субклиничке и клинички манифестне хипотиреозе**
- спор аутоимунски процес, са постепеном деструкцијом тиреоидног ткива, **без поремећаја тиреоидне функције**

Патофизиолошке последице мањка тиреоидних хормона

Thyroid

- Thyroid Disease Can Have Widespread Effects

Liver

- Increased LDL Cholesterol
- Elevated Triglycerides

Intestines

- Constipation
- Decreased GI Activity

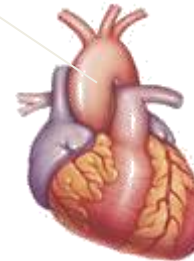
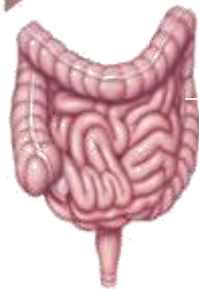
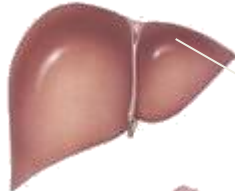
Reproductive System

- Decreased Fertility
- Menstrual Abnormalities
- May Harm Development of Infant



Brain

- Depression
- Decreased Concentration
- General Lack of Interest



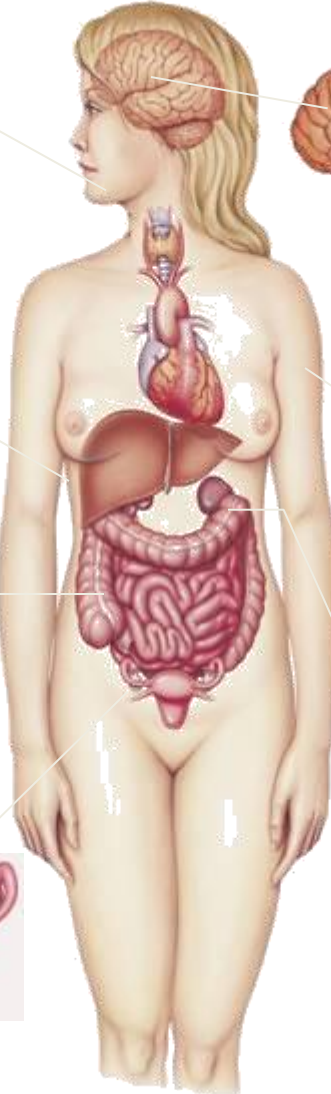
Heart

- Decreased Heart Rate
- Increased/Decreased Blood Pressure
- Decreased Cardiac Output



Kidneys

- Decreased Function
- Fluid Retention and Edema



Патофизиолошке последице мањка тиреоидних хормона

- **успорена разградња мукополисахарида**, инфилтрирају дермис, задржавају воду и настају едеми (**микседем**)
- **успорено претварање каротена у витамин А**, накупљање каротеноидног пигмента у кожи (жућкаста боја)
- **успорен метаболизам** (интелектуалне и моторне функције успорене, хипотермија, кожа сува и хладна, пацијенти добијају у тежини)
- **смањена синтеза бета-адренергичких рецептора**, смањен тонус симпатикуса (брадикардија, смањен минутни волумен срца, смањен мотилитет црева и констипација, смањен мишићни тонус и хипорефлексија)
- налаз **брадикардије и хипотермије – мислити на хипотиреозу**

Патогенеза микседема

- повећана пермеабилност капиlara
- успорена циркулација лимфе
- Повећање садржаја мукополисахарида у интерстицијској течности (хијалуронска киселина и хондроитин сулфат Б)



“заробљавање” натријума, протеина и воде



микседем

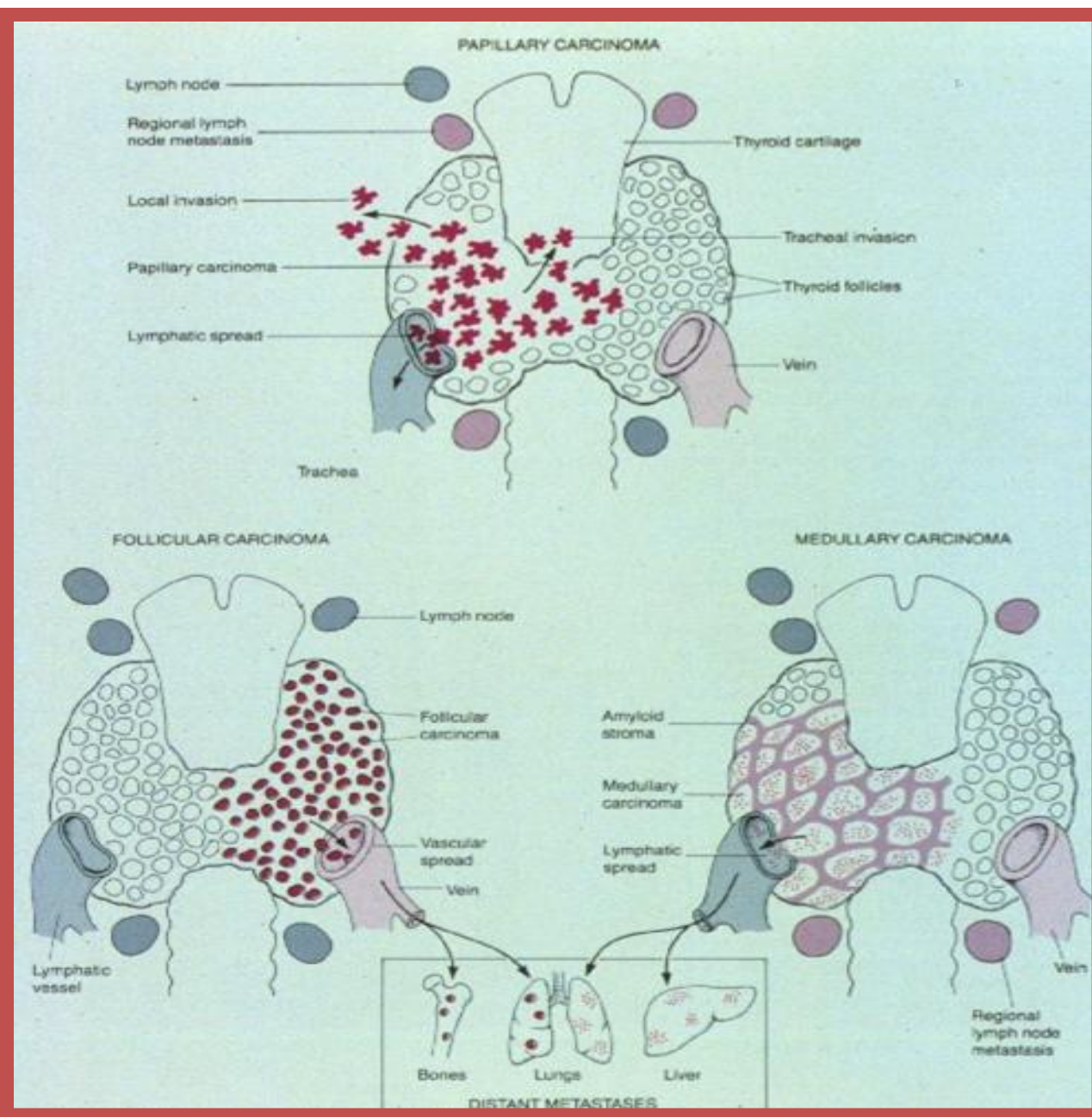
Клиничка слика хипотиреозе

Хипотиреоза је подмукла болест која се развија полако, навикава и пацијента и његову околину на своје постојање, сурово отупљује пацијента, а све их уљуљукује у незаинтересованост.

Тумори штитасте жлезде

- **Бенигни**
 - Фоликуларни аденоми
- **Малигни**
- Порекла **фоликуларних ћелија**
 - Папиларни карцином
 - Фоликуларни карцином
 - Лоше диферентовани карцином
 - Недиферентовани карцином (анапластични)
- Порекла **С-ћелија**
 - Медуларни карцином
- Примарног **неептелног порекла**
 - Лимфоми, саркоми
- **Секундарни**

Тиреоидни тумори



Запаљења штитасте жлезде

- **Тиреоидитис**: запаљење штитасте жлезде
- Подела по току:
 - **Акутни**: изазивачи бактерије
 - **Субакутни**: изазивачи запаљења вируси
 - **Хронични**: аутоимунско запаљење

Акутни тиреоидитис

- Ретко, **гнојно запаљење**
- Узрочници: бактерије, гљивице, радијација након примене J-131, лекови (амиодарон)
- **Бол, црвенило и оток** у пределу штитасте жлезде, дисфагија, повишена температура и други системски знаци инфекције, лимфаденопатија
- Терапија захтева примену **антибиотика** и хируршки третман

Субакутни тиреоидитис (de Quervain)

- **Грануломатозно запаљење** штитасте жлезде изазвано **вирусима**
- Иницијално: **деструкција фоликула** (уз ослобађање TG и T3 и T4 – хипертироксинемија), затим: **фаза опоравка** уз развој транзиторне хипотиреозе
- **Симптоми и знаци субакутног тиреоидитиса:** бол, повишена температура, системски знаци инфекције, позитиван биохуморални синдром запаљења, ниска фиксација J-131, иницијално знаци хипертироксинемије, затим хипотиреозе

Хронични Hashimoto тиреоидитис

- **индукција апоптозе тиреоцита**
- **ефекторски механизми целуларне имуности** (цитотоксични Т лимфоцити), које оштећују тиреоците по IV типу преосетљивости
- **анти tireoidна антитела**, која оштећују тиреоците по II типу преосетљивости
 - активација комплемента
 - ADCC (К ћелије)

Садржај

- Функција хипоталамуса и хипофизе
- Поремећаји функције хипоталамуса
- Поремећаји функције аденохипофизе: хипофункција и хиперфункција
- Поремећаји функције неурохипофизе: хипофункција и хиперфункција
- Функција штитасте жлезде
- Поремећаји функције штитасте жлезде: етиопатогенеза АИТД, хипотиреозе и тиреотоксикозе