

Kůra nadledvin

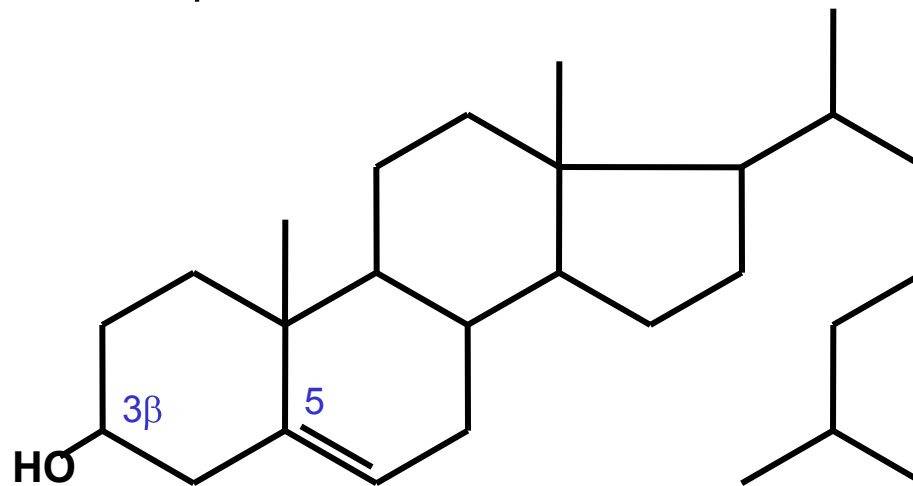
Biochemický ústav LF MU

(in memoriam J.S.)

Výchozí látkou pro syntézu všech významných steroidů v živočišných buňkách je cholesterol.

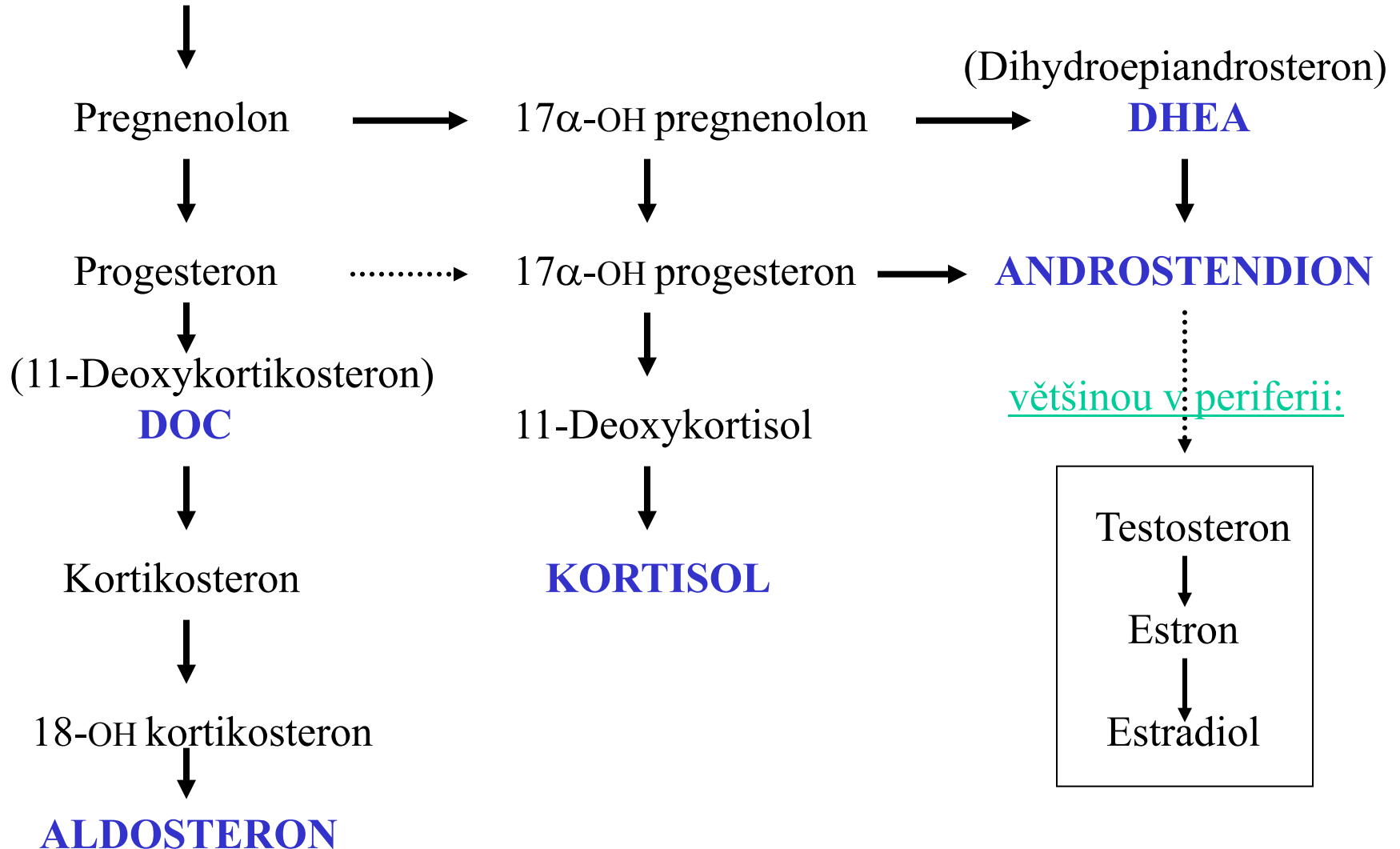
Cholesterol

cholest-5-en-3 β -ol

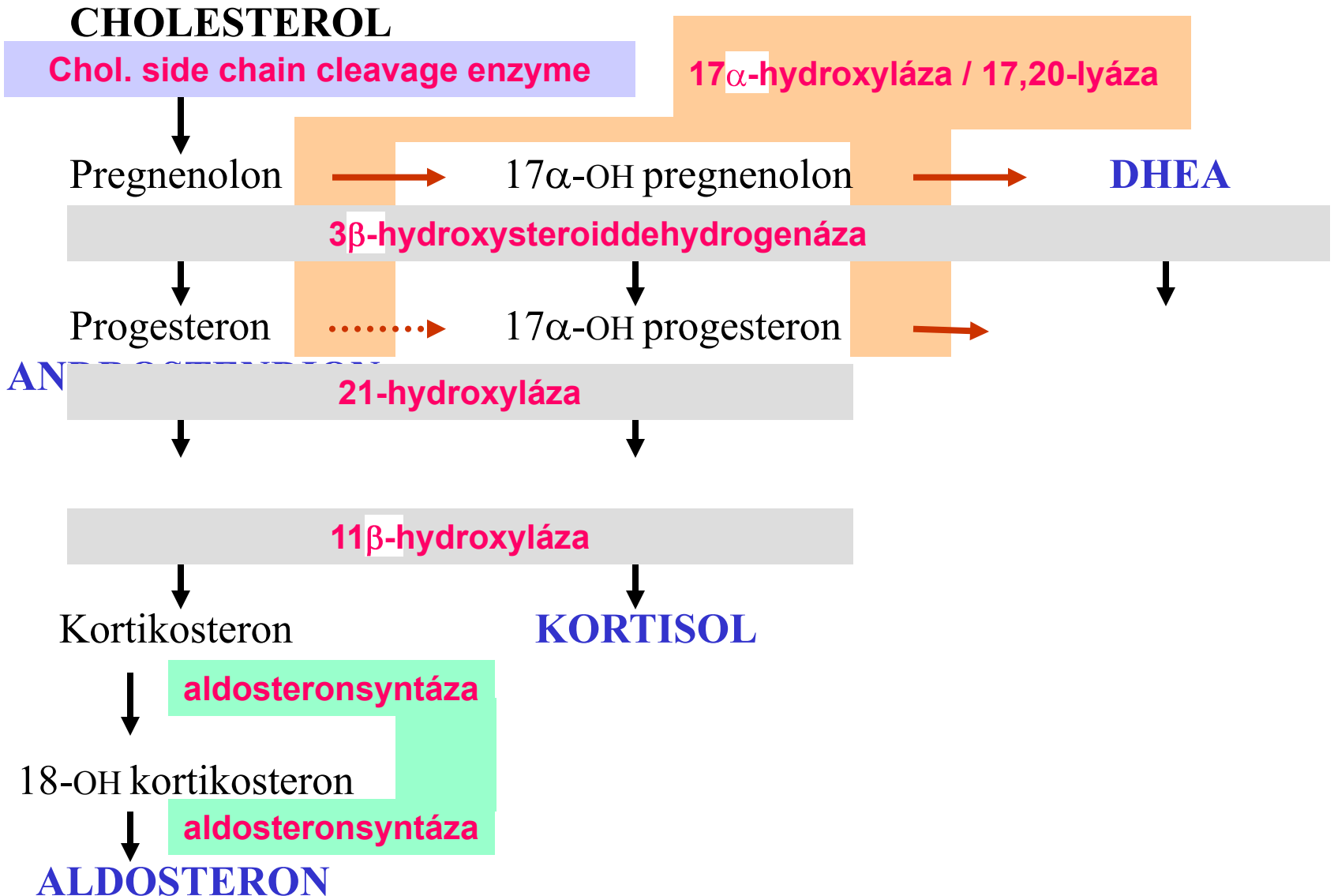


Syntéza steroidních hormonů v kůře nadledvin:

CHOLESTEROL



Enzymy syntézy korových hormonů:



Kůra nadledviny má v histologickém obrazu tři zóny. Jejich buňky mají rozdílné enzymové vybavení, takže v kůře existují **dvě funkční jednotky**, s rozdílnou regulací a s různými produkty:

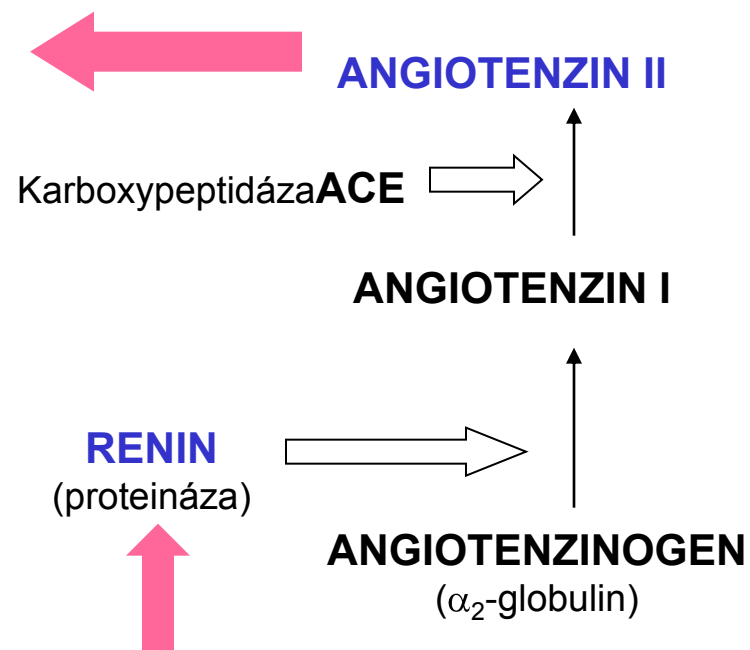
Buňky zevní zóny - [zona glomerulosa](#)

- neexprimují 17α -hydroxylázu, proto **neprodukují prekursory glukokortikoidů a korových androgenů**,
- na rozdíl od ostatních zón **secernují aldosteron**, protože je v nich exprimován gen aldosteronsyntázy,
- syntéza a sekrece aldosteronu je **regulována renin-angiotenzinovým** systémem a koncentrací K^+ v plazmě, působení ACTH se příliš neuplatňuje.

Obě vnitřní zóny - [zona fasciculata](#) a [zona reticularis](#)

- **produkují glukokortikoidy, androgeny** (minimum testosteronu) a malá množství estrogenů,
- produkce mineralokortikoidů (DOC a kortikosteron) není příliš významná,
- rozhodující je **regulace účinkem ACTH**

Syntéza aldosteronu v zona glomerulosa a regulace sekrece:

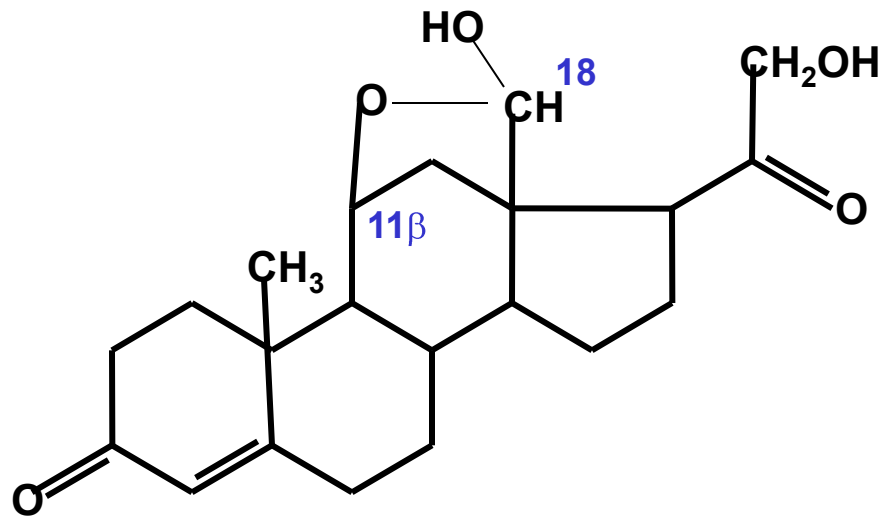


Sekrece juxtaglomerulárními bb. stimulována

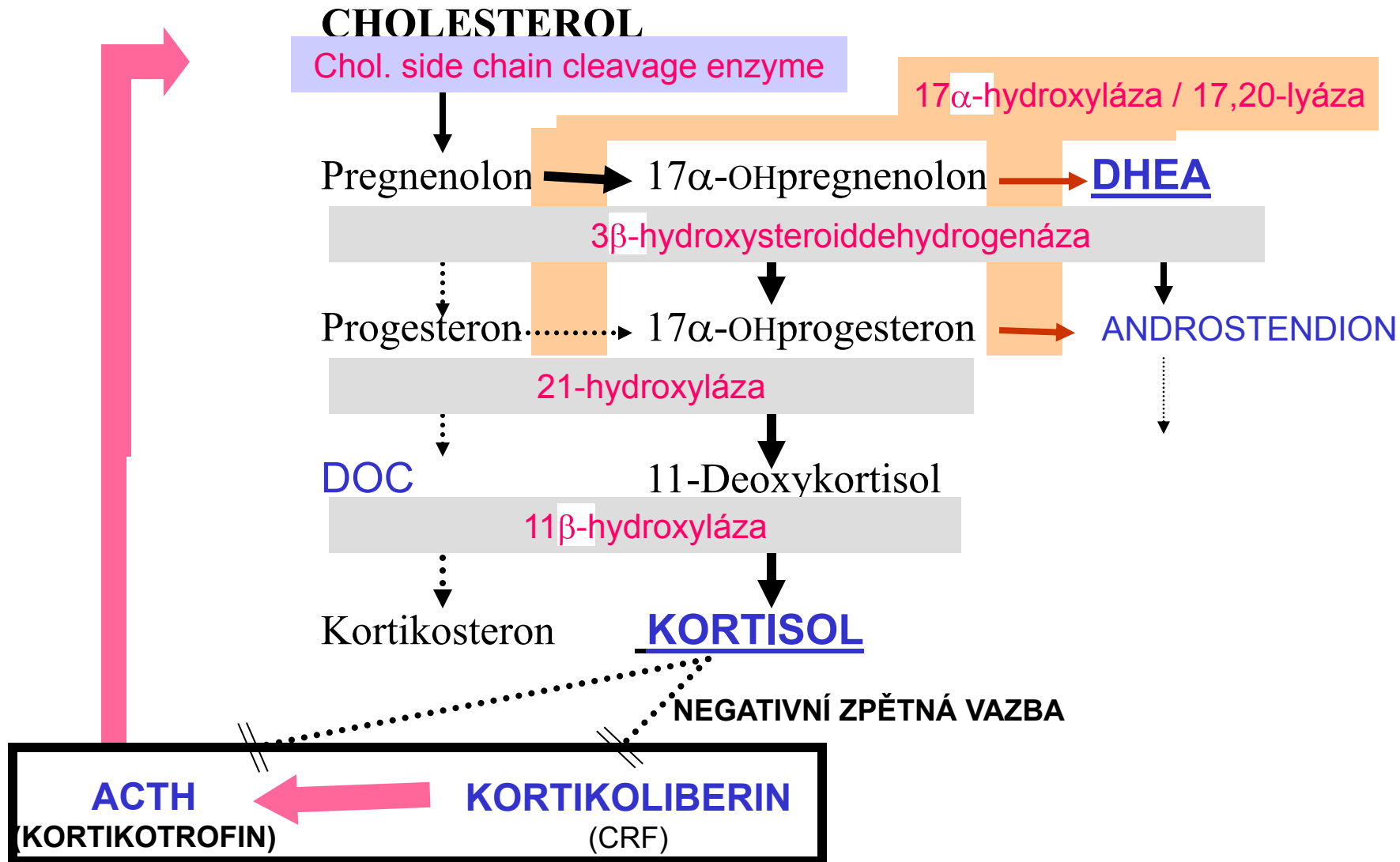
- poklesem tlaku v arteriolae afferentes
- cirkulujícími katecholaminy
- poklesem [Na⁺] a [Cl⁻] v tubulární tekutině (detekují bb. macula densa)

Aldosteron

11 β ,18-epoxy-18,21-dihydroxypregn-4-en-3,20-dion

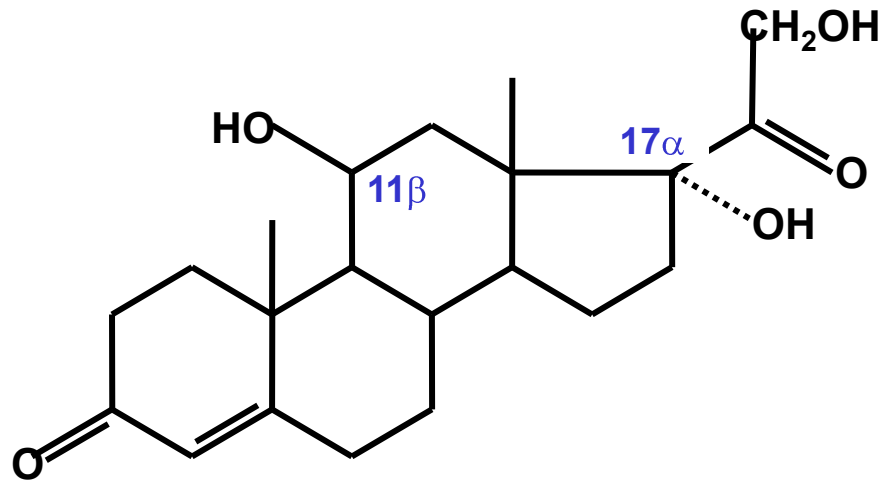


Syntéza steroidů v zona fasciculata a zona reticularis:



Kortisol (hydrokortison)

11 β ,17 α ,21-trihydroxypregn-4-en-3,20-dion



Vyšetření funkce kůry nadledvin

Základní vyšetření

- *glukokortikoidy*

Kortisol v séru - bazální hodnota v 8 h ráno muži 250 – 650 nmol/l,
ženy 140 – 740 nmol/l.

Denní profil kortisolu - porušen, je-li kolem 17 h je více než 410 nmol/l.

Volný kortisol v moči - rozpětí 14 – 135 nmol/d (HPLC)
50 – 250 nmol/d (RIA).

- *mineralokortikoidy*

S-Na⁺, K⁺, dU- Na⁺, K⁺, FE (Na⁺,K⁺).

Plazmatická reninová aktivita, PRA - není zcela specifické, avšak úměrné koncentracím angiotenzinu I; při odběru po naprostém klidu na lůžku aktivita nepřesahuje 2 nmol/h na litr - změny polohy a zátěž zvyšují. V diagnostice renovaskulární hypertenze se snad velmi osvědčuje stanovení reninové aktivity 1 h po podání inhibitoru ACE kaptoprilu, tzv. kaptoprilový test (výrazné zvýšení PRA na rozdíl od esenciální hypertenze).

Skríningové vyšetření 17 α -hydroxyprogesteronu u novorozenců ze suché kapky krve se zavádí ke zjištění nebezpečné salt-wasting formy (těžkého hypoaldosteronismu) deficitu 21-hydroxylázy.

Funkční zkoušky regulačních mechanismů

Stimulační test s ACTH, zrychlený: Odběr na základní kortisol; po 250 µg Synacthenu (syntetický ACTH) i.v. za 1 a 2 h vzorky na kortisol. *Insuficience nadledvin* vyloučena při zvýšení nad 690 nmol/l.

Stimulační test insulinovou hypoglykemií: Hypoglykemie prostřednictvím CNS uvolňuje CRH, ACTH a kortisol. Po insulinu 0,1 IU/kg i.v. (aby byla glykemie 2,2 mmol/l nebo 50 % výchozí) během 2 h *zvýšení* kortisolu, které vylučuje insuficienci kůry a pokles hypofyzární rezervy ACTH.

Supresní test dexametazonem, jednodenní: Ranní kortisol, večer 1 mg dexametazonu p.o., ráno druhý vzorek. U zdravých *snížení* kortisolu *pod 100 nmol/l*, nedostatečná suprese u Cushingova sy.

Dvoudenní test vysokodávkový: Bazální hodnota kortisolu a z 24 h sběru močový kortisol. Podává se 4x 2 mg dexametazonu co 6 h, ráno krev a sběr moče na kortisol. *Snížení* S-kortisolu *pod 55 nmol/l*, dU-kortisol *pod 55 nmol/d*.

Metyraponový blokační test na hyperkorticismus. Inhibicí 11β-hydroxylasy snížení kortisolemie, zvýšení 11-deoxykortisolu. Krev na kortisol a 11-deoxykortisol, ve 24 h p.o. 30 mg/kg metyraponu, ráno krev na kortisol a 11-deoxykortisol. Normálně *zvýšení* S-11-deoxykortisolu na *více než 190 nmol/l*, pokles kortisolu dokládá dostatečnost dávky. Slabá odpověď u ektopického ACTH, normální až extrémní odpověď u Cushingovy choroby.

CRH-stimulační test. Výchozí hodnoty kortisolu a ACTH, 1 µg CRH/kg i.v. a 2 h se berou vzorky na kortisol a ACTH. Odpověď u hypopituitarismu nebo ektopického ACTH chybí, opožděná u poruch hypotalamu, přehnaná u prim. insuficience nadledvin nebo u Cushingovy ch.

Speciální testy

P-ACTH: Odběr kolem 9 h ráno, rozpětí přibl. 2,0 – 15,5 pmol/l. Rozliší Cushingův sy (pod 1,1 pmol/l) od Cushingovy choroby (nad 17,5 pmol/l).

Vyšetření autoimunních protilátek vůči kůře nadledvin. Jejich přítomnost se prokazuje (EIA) až u 78 % případů Addisonovy choroby.

Aldosteron v plazmě s odběrem po naprostém klidu na lůžku, 100 – 500 pmol/l.

Exkrece aldosteronu močí – stanovuje se obvykle aldosteron-18-glukosiduronát, referenční rozpětí přibl. 15 – 55 nmol/d (tj. 5 – 20 µg/d).

U adrenogenitálních syndromů:

S-17 α -hydroxyprogesteron: Skríníng u novorozenců byl popsán výše. U *deficitu 21-hydroxylázy* s klasickou virilizací může být hladina normální nebo jen lehce zvýšena, charakteristický je však *vzestup po Synacthenu* při zrychleném testu na více než 30 nmol/l za 60 min (normálně na méně než 18 nmol/l).

U *deficitu ;3 β -hydroxysteroiddehydrogenázy* koncentrace velmi nízké.

S-11-deoxykortisol. U *deficitu 11 β -hydroxylázy* v séru zvýšení *nad 350 pmol/l* (spolu s 11-desoxykortikosteronem). Výrazný vzrůst po Synacthenu u homozygotů.

S-DHEA-sulfát bez androgenní aktivity, secernovaný kůrou (nepatrně i gonádami); v séru přibližně 800 – 7 000 nmol/l, výrazné zvýšení u nádorů kůry, hyperplazie nadledvin a u hirsutismu.

Vyšetření spektra steroidů vylučovaných močí (MS-GC) ke zpřesnění dg tumorů kůry, produkují kromě DHEA a 17-OH pregnenolonu další méně obvyklé steroidy.

INSUFICIENCE KŮRY NADLEDVIN

Primární porucha nadledvin – Addisonova choroba

autoimunitní poškození

infekce, hemoragie

bilaterálně metastázy solidního karcinomu

kongenitální hypoplazie

Sekundární insuficience – chybí stimulační účinek ACTH

dlouhodobá terapie kortikoidy

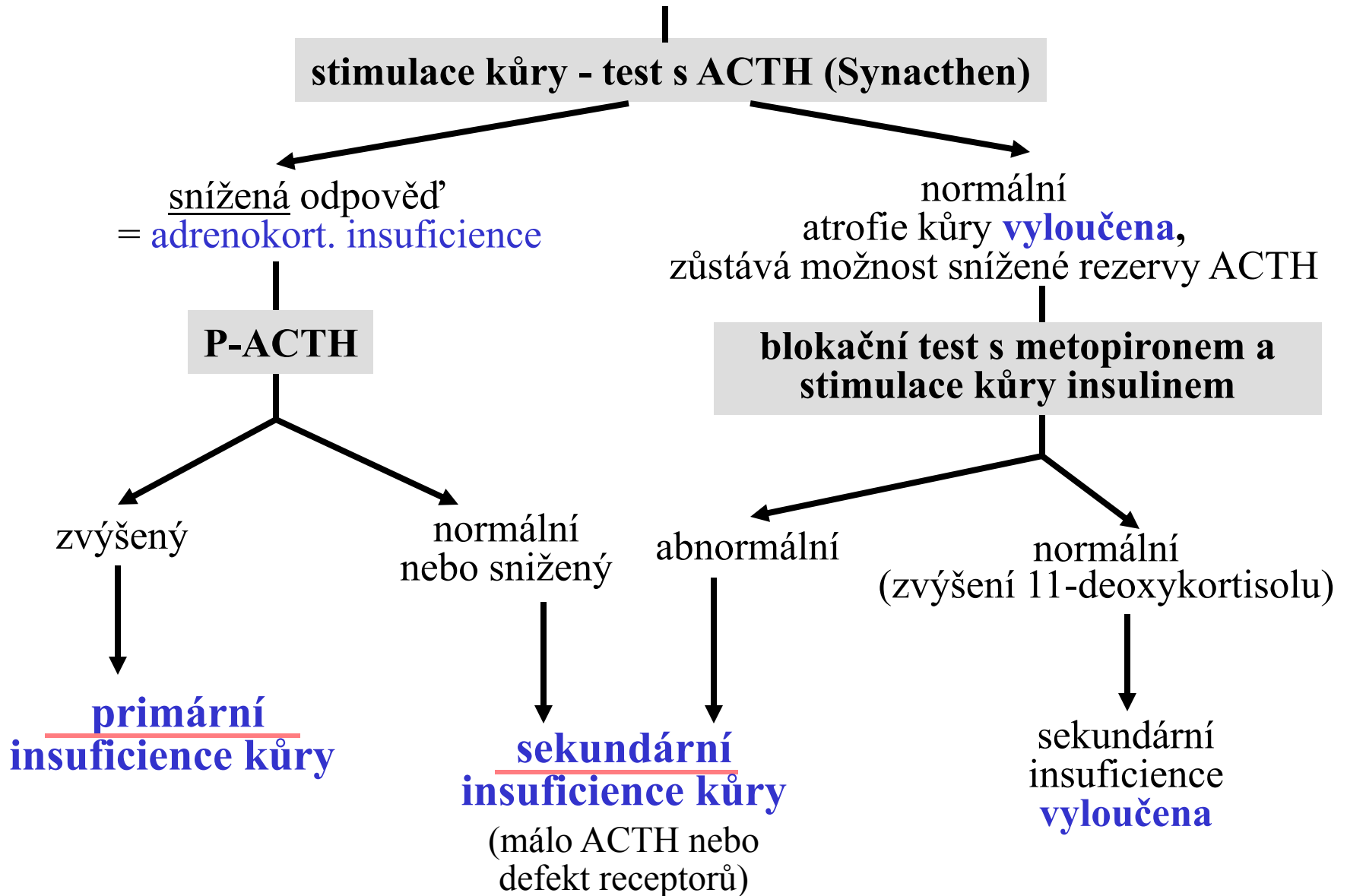
postižení hypotalamu, infundibula nebo hypofýzy

(tumor, hemoragie, infarcerace)

Vyšetření: S-kortisol, P-ACTH, stimulační testy

Rozlišení: pigmentace a P-ACTH, cirkulující autoimunní protilátky

Podezření na adrenokortikální insuficienci



HYPERKORTIKALISMY

Hyperkortisolismy - Cushingův syndrom

- zvýšená produkce ACTH hypofýzou (Cushingova choroba)
- ektopická produkce ACTH
- exogenní steroidy nebo ACTH
- hyperplazie, adenom, karcinom z. *fasciculata a reticularis*

Hyperaldosteronismus

primární – Connův syndrom

- hyperplazie, adenom, karcinom z. *glomerulosa*

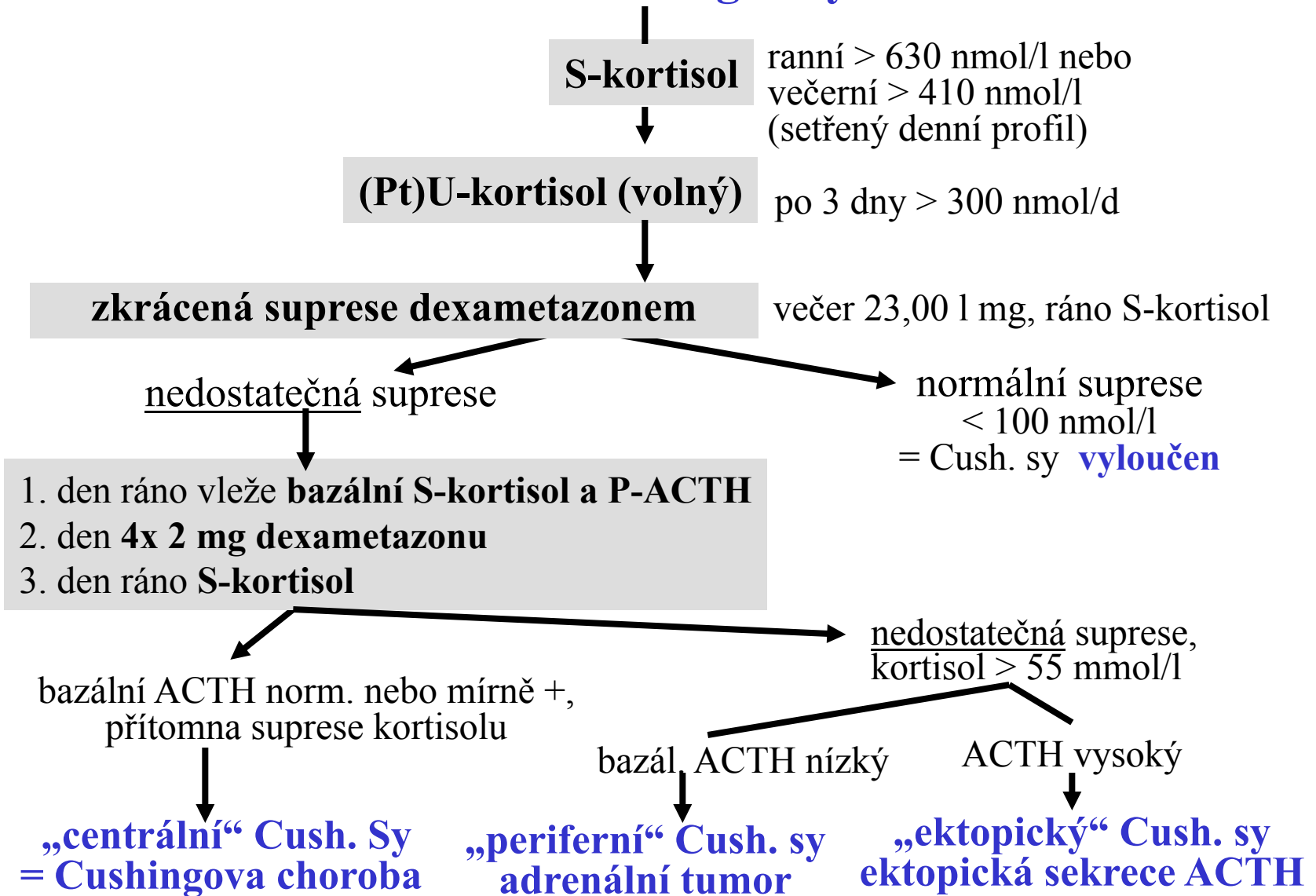
sekundární aktivace renin-angiotensinového systému

- renovaskulární hypertenze
- otoky, ascites, nefrózy
- gravidita, pooperační stavy
- juxtaglomerulární hyperplazie - Bartterův syndrom

Kongenitální hyperplazie kůry – adrenogenitální syndromy

- defekt 21-hydroxylázy – prostá virilizující a salt-wasting forma AGS
- defekt 11 β -hydroxylázy – hypertenzivní virilizující forma AGS
- dílčí defekt 17 α -hydroxylázy/17,20-lyázy – nevirilizující forma
- defekt 3 β -hydroxysteroiddehydrogenázy

Podezření na Cushingův syndrom



Diferenční diagnostika Cushingova syndromu

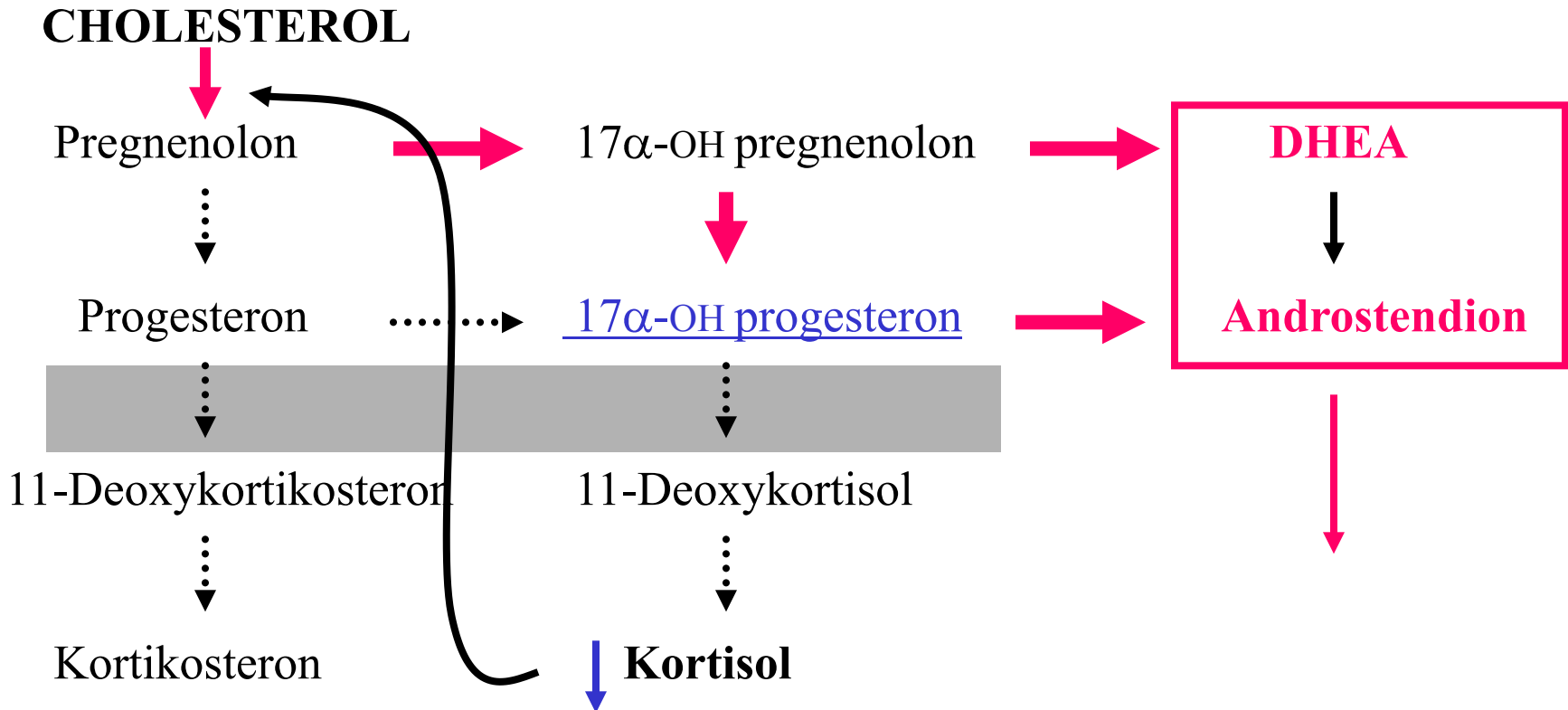
	Hypofyzární (Cushingova choroba)	Ektopická produkce ACTH	Nádor kůry nadledviny
S-Kortisol	jen zánik denního rytmu	velmi zvýšený	jen zánik denního rytmu
dU-Kortisol	zvýšený	velmi zvýšený	zvýšený
P-ACTH	zvýšený	velmi zvýšený	snížený
Supresní test dexametazon 2 mg/d	bez odpovědi	bez odpovědi	bez odpovědi
Supresní test dexametazon 8 mg/d	suprese	bez odpovědi	bez odpovědi

Diferenciální diagnostika hypertenze s hypokalemií

(dle Poršové-Dutoit)

Příčina:	Aldosteron	Renin	Poznámky
Prim. hyperaldosteronismus (Connův syndrom)	zvýšen	snížen	
Sek. hyperaldosteronismus (stenóza a.renalis, hypovolemie)	zvýšen	zvýšen	
Cushingův syndrom	normální	snížen	Zejména ektopický AČTH syndrom a karcinom ledvin
AGS - blok 11β- hydroxylázy	normální	snížen	Virilismus, zvýšení DOC a 11-deoxykortisolu
AGS - blok 17α- hydroxylázy	normální	snížen	Dívky infantilismus, chlapci pseudohermafroditismus zvýšení DOC a kortikosteronu

Deficit 21-hydroxylázy



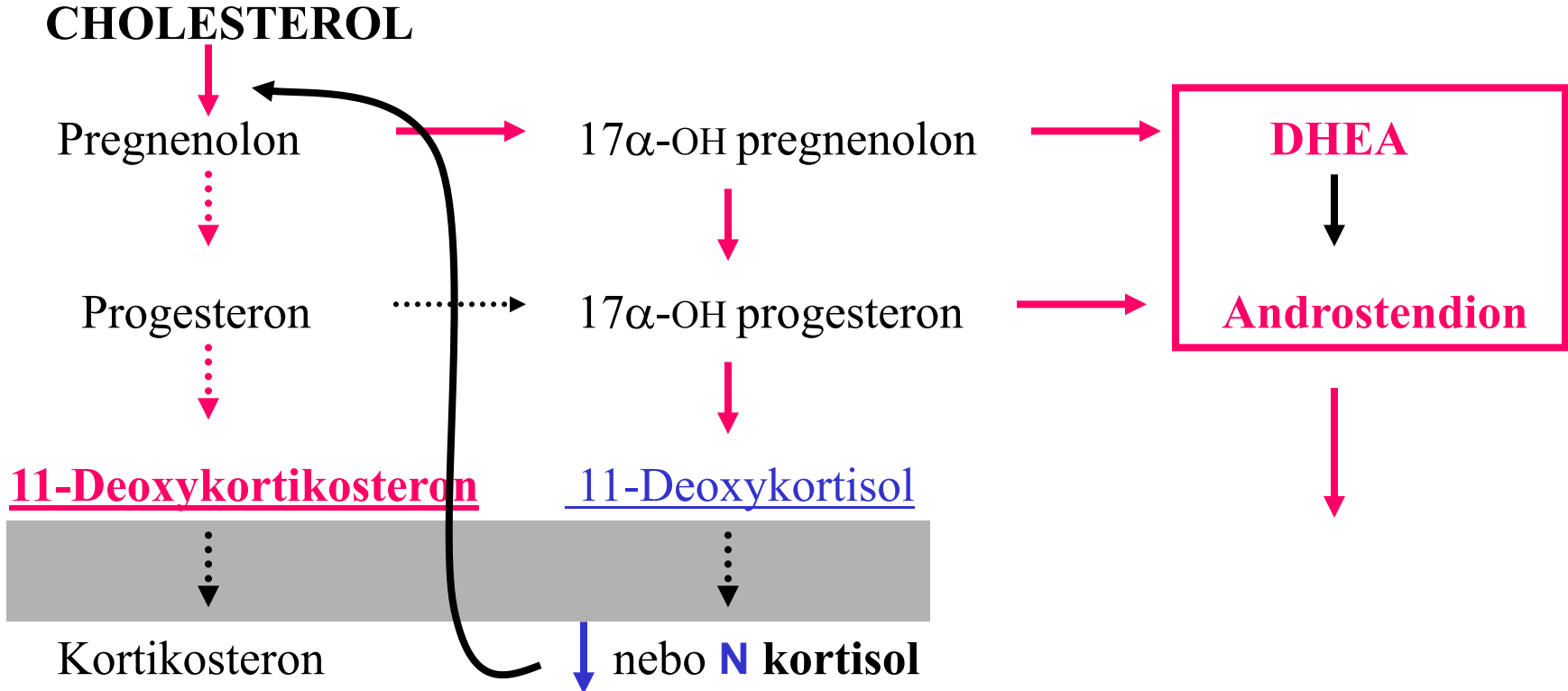
Nejčastější typ kongenitální adrenální hyperplazie (90 - 95 %).

Nebezpečná těžká (salt-wasting) **sůl ztrácející forma** u novorozenců;

„prostá“ virilizující forma – u dívek ženský pseudohermafroditismus,
- u chlapců hypertrofie penisu a atrofie varlat.

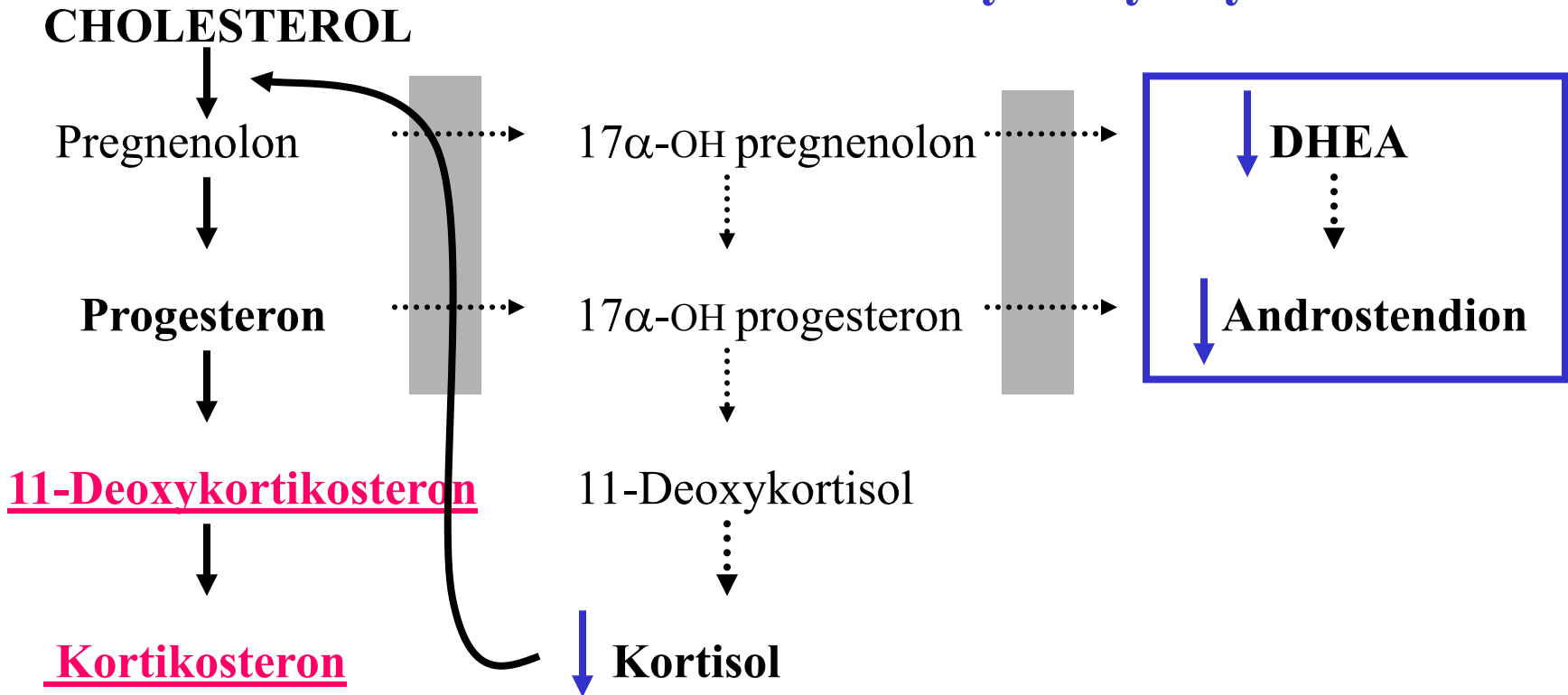
Varieta pozdního výskytu - **hirsutismus**.

Deficit 11 β -hydroxylázy



Hypertenzní virilizující forma kongenitální adrenální hyperplazie: Virilizace, hypertenze, hypokalemie; obvykle virilizace konstatována již postnatálně, u částečného defektu žen možný projev virilizace až v dospělosti.

Deficit 17 α -hydroxylázy



Nevirilizující forma kongenitální adrenální hyperplazie:

U chlapců pseudohermafroditismus, u obou pohlaví opožděný sexuální vývoj (sexuální infantilismus). Hypertenze, hypokalemická alkalóza, potlačení sekrece reninu a aldosteronu. Často bývá zjištěna až během puberty.