

# Endokrinológia

# Pajzsmirigyműködés

Endokrinológiai tesztek 2/3-a

1925 tiroxin szerkezetének megismerése

hyperthyreosis

hypothyreosis

Orvosi beavatkozást igényel, folyamat  
jellegét ismerni kell



diagnosztika

Ok:

1. **Primer** hyper/hypothyreosis: pajzsmirigy működészavar
2. **Szekunder** hyper/hypothyreosis: szabályozási zavar

## **Biológiai funkcióik:**

- Alap anyagcsere fokozása
- Idegi fejlődés
- Szexuális érés
- Adrenerg aktivitás (szívfrekvencia, miokardiális kontraktilitás)
- Fehérjeszintézis
- Szénhidrát metabolizmus
- Koleszterin, triglicerid anyagcsere
- $\text{Ca}^{2+}$  és  $\text{PO}_4^{3-}$  anyagcsere

# Pajzsmirigyműködés szabályozása

**TSH:** Thyreoid Stimulating Hormone

Ha szintje normális majd mindig normális pajzsmirigyműködés  
(**euthyreosis**)



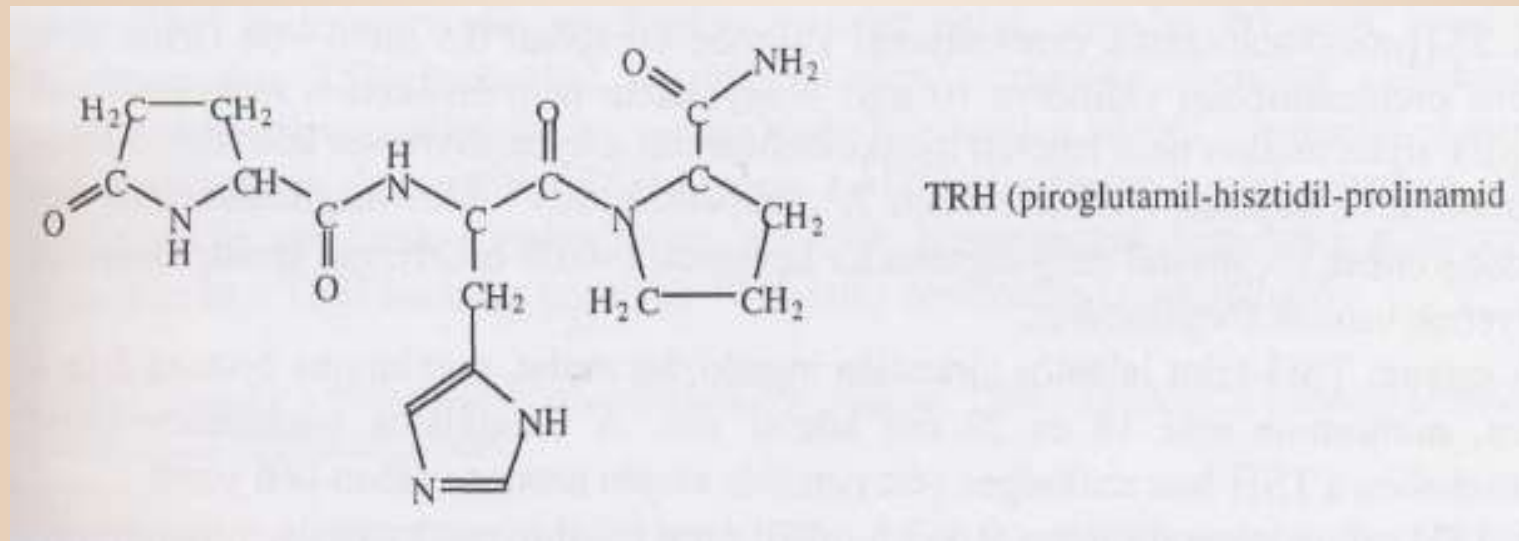
Pajzsmirigy diagnosztikában  
kiemelt fontosságú!

Tireotróp hormon: rövid féléletidejű, 28 kDa glikoprotein

# TSH szintézis és kibocsátás regulációja

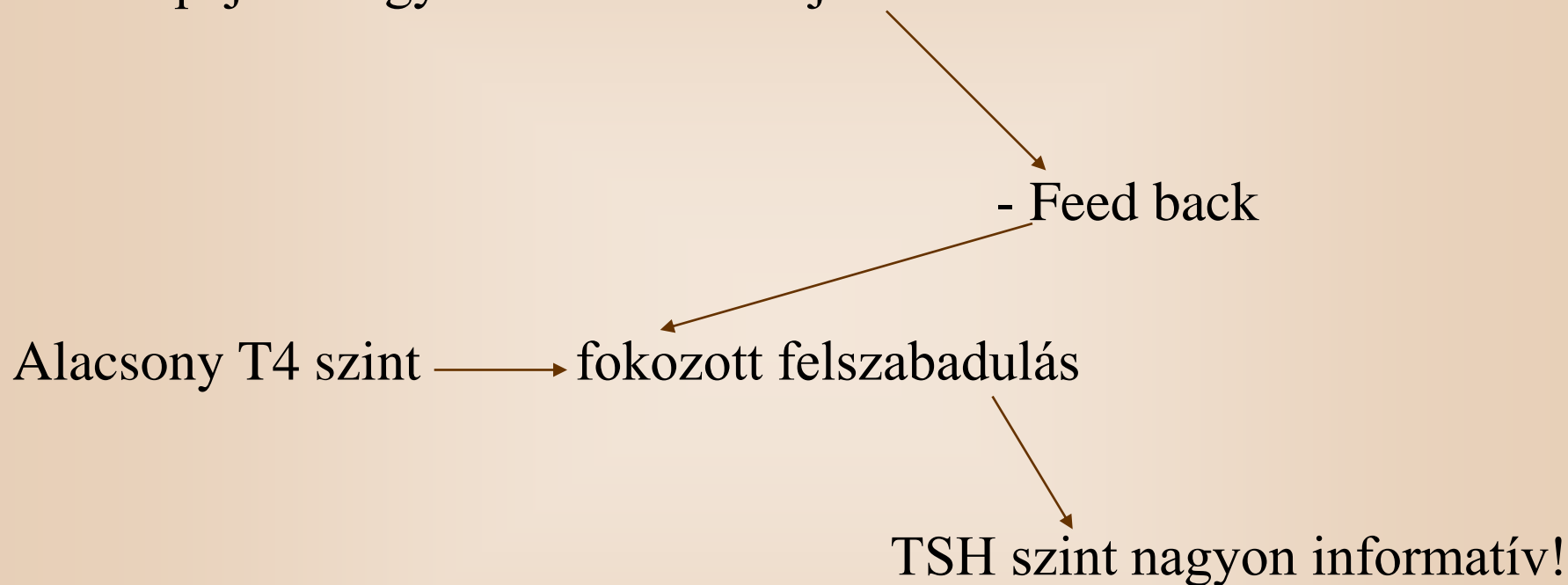
Szintézis: TRH: Thyreoid Releasing Hormone (hypothalamus neuroszekrétum)

Tripeptid



## TSH kibocsátás:

1. Szintézis sebesség függő
2. A pajzsmirigyhormon T4 szintjétől



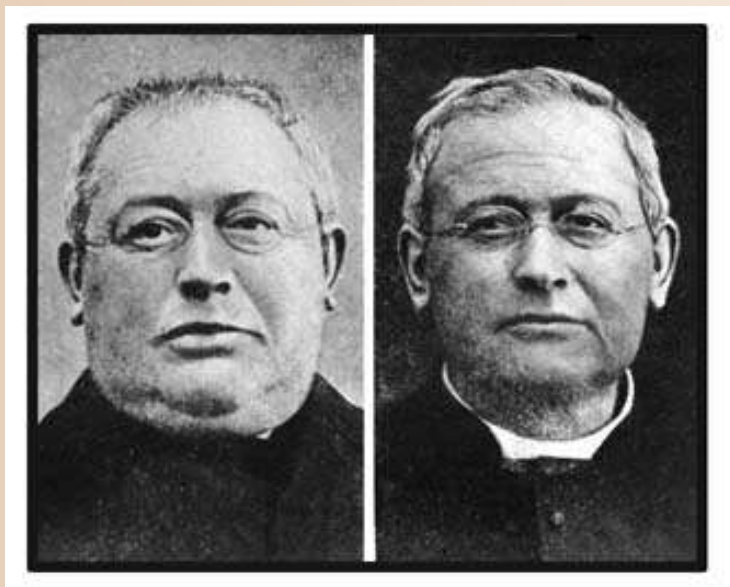
Hyperthyreosis: alacsony TSH

Hypothyreosis: magas TSH

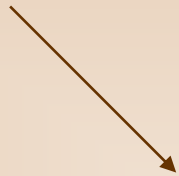
} Szint, normális hypophysis működés esetén

## Abonormális hypophysis működés:

1. Alacsony TSH szint: hypophysis szövetpusztulás
2. magas TSH szint: az emelkedett pajzsmirigy hormon szint nem veszi vissza a TSH kibocsátást. Pl.: elülső lebeny adenoma



**Graves-Basedow-kór:** stimuláló hatású autoantitestek kapcsolódnak a pajzsmirigy folliculussejtek TSH receptorához



TSH szint alacsony



Robert James Graves



Carl Adolph von Basedow



**TSH meghatározás:** korábban RIA, újabban nem –radioaktív immunassay

**TSH koncentrációja:** IU

1 IU = 20 mg referenciakészítmény

1 mIU = 20  $\mu$ g napi gyakorlatban

**TSH szint cirkadian ingadozás**

- maximuma: 2-4 óra hajnalban

- minimuma 18-22 óra este

Összehasonlítás ismételt vizsgálatoknál!

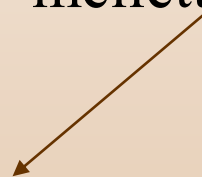
14.1. táblázat. TSH-T<sub>4</sub> értékek és pajzsmirigyfunkció

TSH-koncentráció	Pajzsmirigy-hormon koncentráció		
	alacsony	normális	magas
alacsony (< 0,1 mU/l)	hypophysis elülső lebeny működészavara		pajzsmirigy- hiperfunkció miatt másodlagosan (Basedow-kórban is)
0,1–0,3 mU/l			hyperthyreosis?
normális (0,3–3,5 mU/l)		euthyreoid állapot	
3,5–10 mU/l	hypothyreosis?	hypophysis adenoma?	
magas	pajzsmirigy- hipofunkció miatt másodlagosan		hypophysis adenoma, ectopiás TSH-termelés (tumor)

0,1-0,3 mU/l enyhén csökkent

3,5-10 mU/l enyhén emelkedett

TSH szint kóros pajzsmirigy szint mellett nehezen értelmezhető



TRH „terheléses” vizsgálatok

**Beteg előkészítése:** 1 héttel vizsgálat előtt minden gyógyszer kezelést felfüggeszteni

## **Vizsgálat**

Reggel éhgyomorra kell elvégezni

1. Bazális TSH, FT4 szint meghatározása
2. I.V. 200  $\mu$ g TRH lassú adagolása
3. Vérvétel 30 és 60 perc múlva, TSH FT4 meghatározása

## **Eredmények és értelmezésük**

### **1. Normális reakció:**

30 perc: bazális TSH szint 5-10-szerese (maximum érték)

2. Magas FT4 szint mellett TSH alig emelkedik



(A legújabb vizsgáló módszerek mellett a TSH érzékenyen mérhető)

**Kezdődő hyperthyreosis**

3. Nagyfokú TSH kiugrás



**Korai elsődleges hypothyreosis**

4. A **hyperthyreosis kizárható**, ha TRH adására **normális TSH szint emelkedés** tapasztalható

# Születést követő szűrővizsgálat

Vele született hypothyreosis: kritériuma: 20 mU/l feletti TSH

Azonnali kezelés

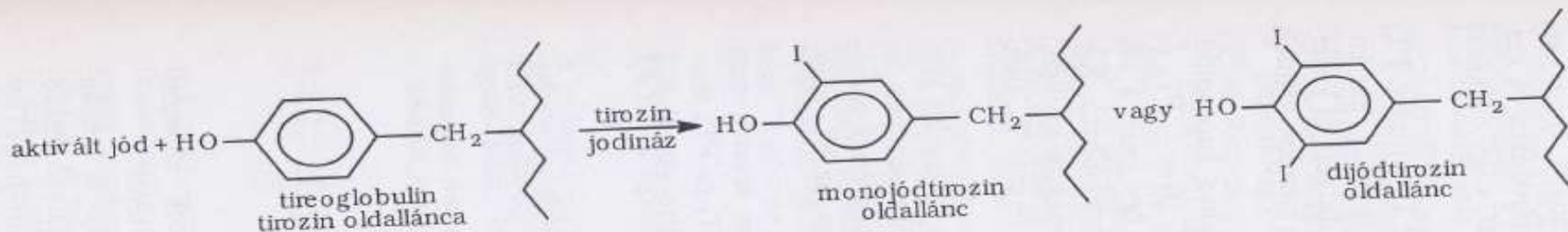
## Pajzsmirigy hormonok

Aromás gyűrűn jódozott tirozinszármazékok

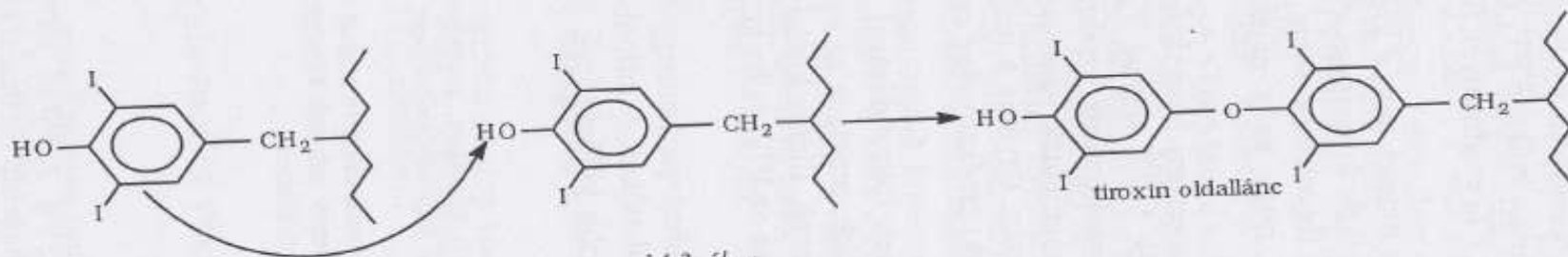
A szervezetbe kerülő jódot a pajzsmirigy aktív folyamat során felveszi

3-4 nagyságrenddel nagyobb jódszint

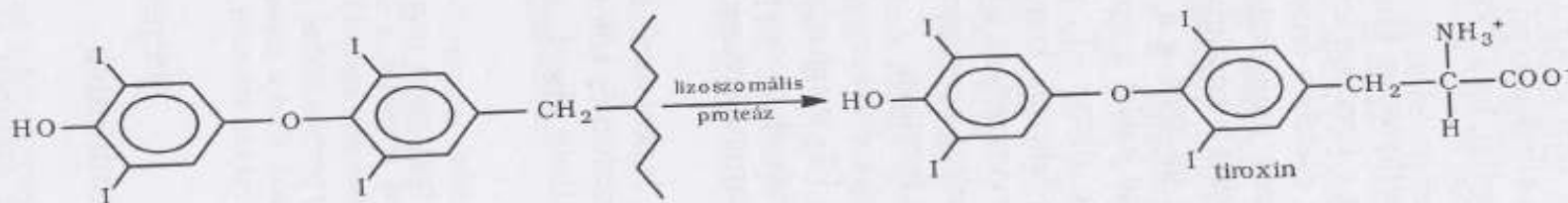
$\left. \begin{array}{l} \text{ClO}_4^- \\ \text{SCN}^- \end{array} \right\}$  a jódfelvételt gátolják  $\longrightarrow$  pajzsmirigyműködés gátlása



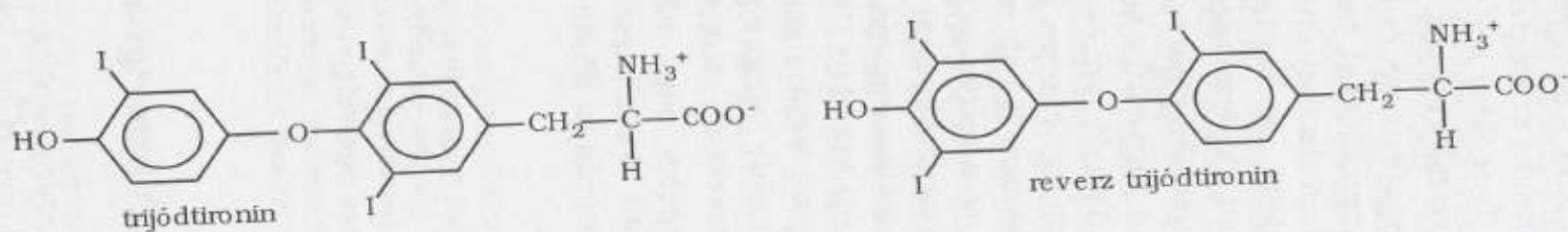
14.2. ábra



14.3. ábra



14.4. ábra



~ 100  $\mu\text{g}/\text{nap}$  tiroxin ( $\text{T}_4$ )



dejodinálás

$\text{T}_3$  trijód-tironin: 5-6-szor nagyobb hormonhatás

TSH és FT4 koncentráció: **fordított arányosság**



Általában nincs szükség FT3 meghatározásra

**Kivétel:** TSH, FT4 eredmények csökkent/fokozott konverzióra utalnak

A keringésben 98-99%-ban fehérjéhez kötődnek (T4, T3).



A hatást a maradék 1-2% fejt ki: szabad hormon: **FT4, FT3**



Hormonkötő fehérjék meghatározása

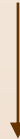


# Pajzsmirigy autoantitestek

## Antitest

- mikroszómális peroxidáz ellen
  - tireoglobulin ellen
  - hormonok ellen
- } hypothyreosis

-pajzsmirigy tüszősejtek TSH receptorai ellen



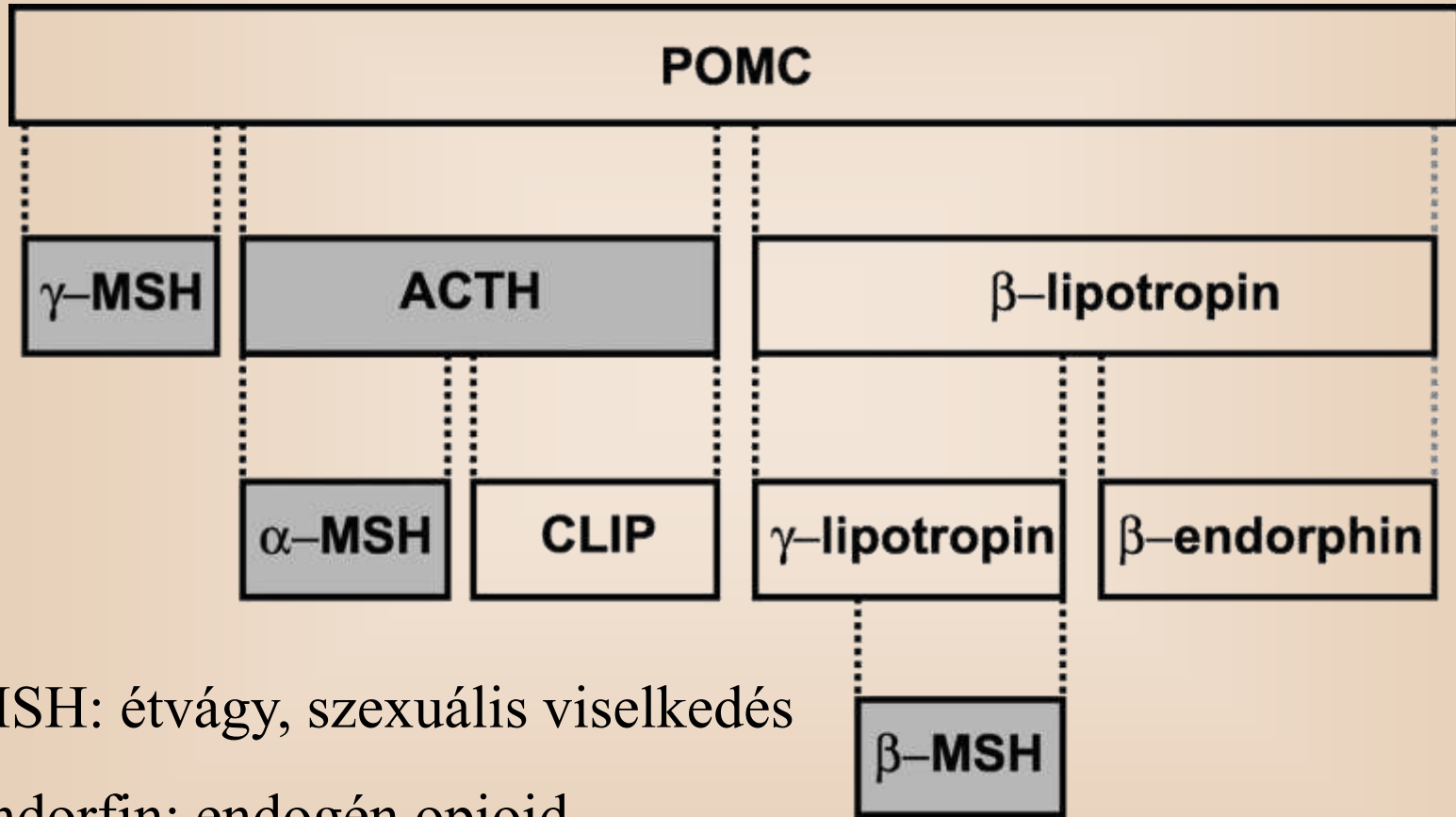
Basedow-kór

TSH szabályozás kiesése: állandó szintű T4, T3 szintézis

<i>Klinikai állapot</i>	<i>Szabad T3</i>	<i>Szabad T4</i>	<i>Bazális TSH</i>	<i>TSH-emelkedés TRH adása után</i>
euthyreosis	normális	normális	normális	normális, kezdődő hyperthyreosisban fokozott (!)
struma, euthyreosis kezelés nélkül	normális	normális	emelkedett	fokozott
struma, euthyreosis, szuppressziós kezelés során	normális	normális	csökkent	elmarad
primer hypothyreosis	kezdetben normális, majd csökkent	csökkent	emelkedett	fokozott
szekunder hypothyreosis	kezdetben normális, majd csökkent	csökkent	csökkent	elmarad
hormonpótlás során	normális, esetleg emelkedett	normális, esetleg emelkedett	normális, esetleg csökkent	normális
primer hyperthyreosis	emelkedett	kezdetben normális, majd emelkedett	csökkent	elmarad
szekunder hyperthyreosis	emelkedett	kezdetben normális, majd emelkedett	emelkedett	elmarad

# ACTH: Adrenocorticotrop Hormon

**POMC:** Proopiomelanocortin (241 aminosav)



$\alpha$ -MSH: étvágy, szexuális viselkedés

$\beta$ -endorfin: endogén opioid

**POMC** termékek: általános stressztűrés, adaptáció



Fáradtság, fájdalomtűrés

ACTH: 39 aminosav

## ACTH termelés

CRT: Corticotropin Releasing Factor (Hormon)



Több hormon közös biológiai hatása

Glükokortikoid hormonok (főleg kortizol) – feed back szabályozás

diurnális ingadozás:

legmagasabb: 4-8 h

legalacsonyabb: 21-22 h

## **ACTH emelkedés:**

-Stressz

-Műtéti trauma

-Lázkeltő anyagok

-Vérzés

-Hypoglikémia

# ACTH meghatározás

## Immunassay

Rövid féléletidő (~5 perc)

Azonnali hűtés, vizsgálatig fagyaszttva  
tárolás

Stresszhelyzetben 10x-es szintemelkedés

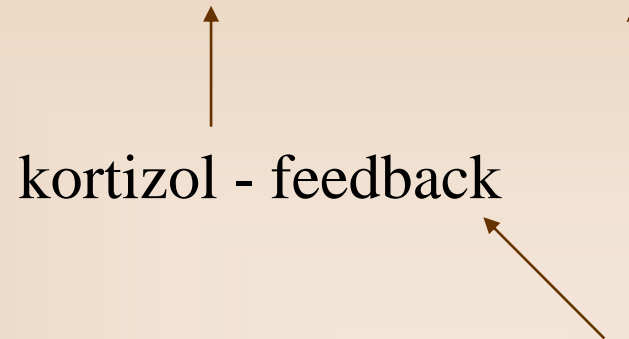
**Indikáció:** mellékvese hiperfunkció gyanú

1. Autonóm glükokortikoid termelő tumor (Cushing szindróma)

ACTH szint nem kimutatható

## 2. Adenohypophysis fokozott működése okozta Cushing-szindróma

Kis mértékben emelkedett ACTH szint



ACTH és kortizol eredményeket össze kell vetni!



3. Primer mellékvese elégtelenség



Emelkedett ACTH

4. Szekunder mellékvese elégtelenség



Csökkent ACTH

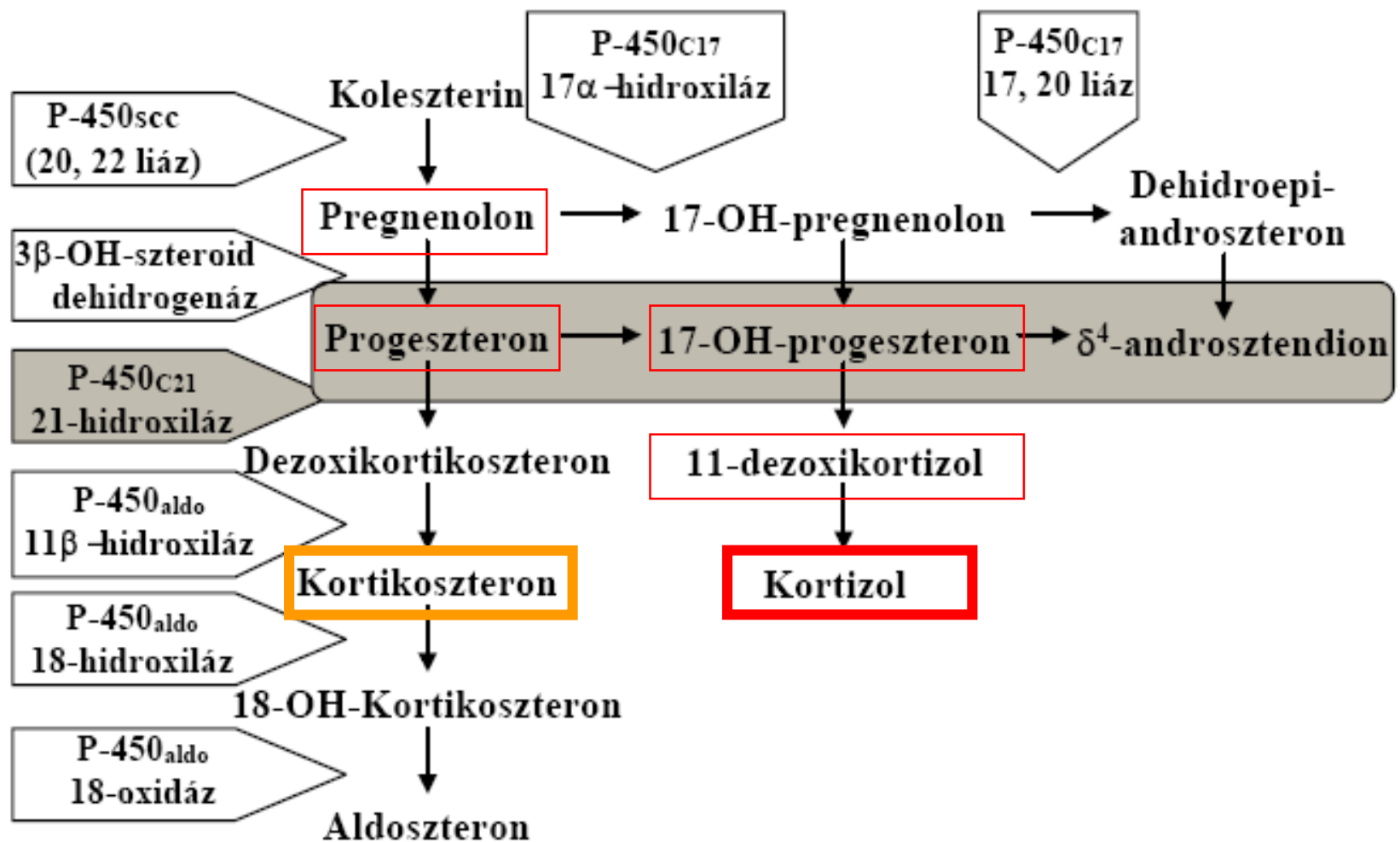
5. Csökkent ACTH, kortizol

Fokozható CRF adásával

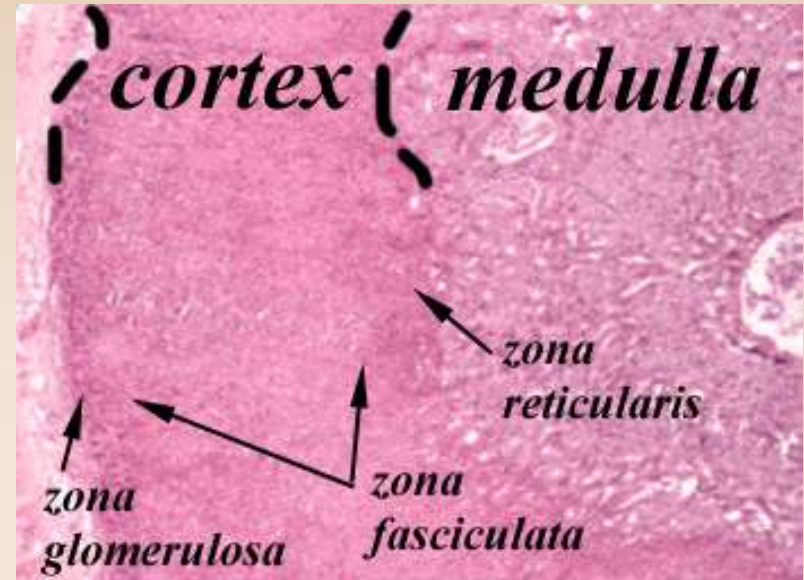
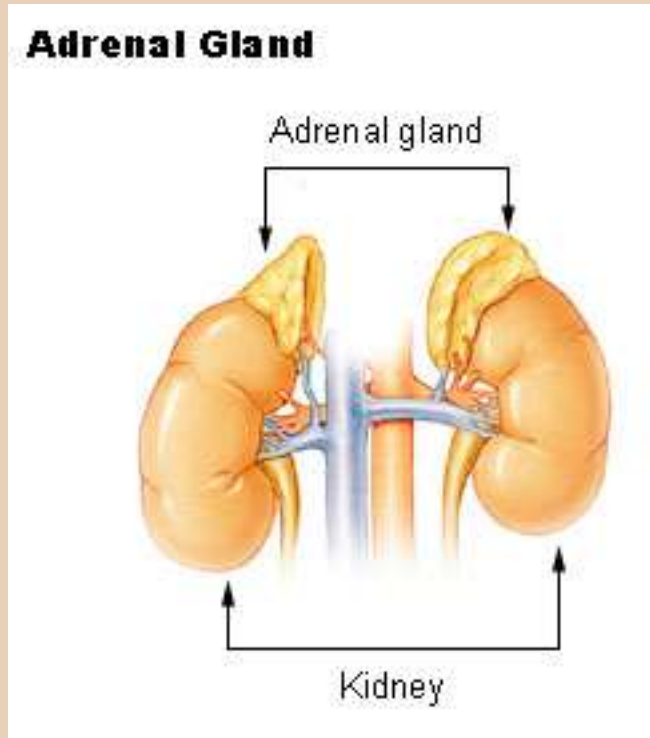


Hypothalamus  
rendellenesség

# Glükokortikoidok



Szintézis helye: mellékvesekéreg zona fasciculata



Szabályozó: ACTH

## Szállítás a plazmában:

90% transzkortin fehérjéhez kötve

7% albuminhoz kötve

3% szabad → aktív

## A transzkortin mennyiségét befolyásolja:

-Terhesség

-Ösztrogén kezelés

-Elhízás

-Orális fogamzásgátlók

-Éhezés

-Fehérjevesztés

szabad kortizol-szint változás

Glükokortikoid hatás —————> Intermediér anyagcsere

Vércukorszint emelkedése

Glükoneogenesis stimulációja

Glüoplasztikus aminosavak mobilizálása

fehérje katabolizmus

Immunszupresszív kötőszöveti reakciók, sebgyógyulás, hegesezés gátlása

Referencia-meghatározás: GC-MS, HPLC

Rutin meghatározás: immunassay

diurnális ingadozás: 8h-kor 5-25  $\mu\text{g/dl}$ , éjfélkor:  $< 5 \mu\text{g/dl}$

## Stressz-stresszelmélet

Megfigyelés: különböző káros hatások  
**azonos válaszreakciót** váltanak ki.



Tünetek: mellékvesekéreg állomány  
megnövekszik



Selye János

## Kísérletes inzultusok:

- kémiai ártalom
- Sérülés
- Sebészeti beavatkozás
- Égés
- Fertőzés
- Nagyobb izomtevékenység
- Hideg
- vérveszteség

ACTH, glükokortikoid szekréció fokozódása

CRH – neuronok aktiválását az idegrendszer végzi

Az afferens idegek megszakítása megakadályozza a folyamatot

**STRESSZ**

**STRESSZOROK**



Nem letális terhelés + mellékvese abláció = halál



CRH-ACTH- glükokortikoid rendszer  
szerepe a stressz-kezelésben

Feltételezett hatásmechanizmus: A túlzott válaszreakció tompítása

# Cushing-szindróma

**Cushing-kór:** adenohypophysis  
kortikotróp adenomás beteg leírása



ACTH túltermelés



Glükokortikoid (kortizol) túltermelés

- Megnő az ACTH pulzálás amplitudója
- megszűnik a diurnális ritmus
- nem érvényesül a kortizol - feed back gátlás



Harvey Cushing

# A többi magas glükokortikoid szinttel járó rendellenesség: **Cushing szindróma**

További okok lehetnek:

1. CRH túltermelés
2. Kortizol túltermelés
3. Kortizol túladagolás (iatrogén ártalom)

→ **Fokozott fehérjelebontás** (glükoneogenezis fokozódása)



Izomsorvadás, gyengeség

→ **Fokozott lipolízis a végtagokon, bőr alatti zsírszövetben**

Ezzel szemben: arc

nyak

törzs

} elhízása

Holdvilág arc

**Centrális  
elhízás**

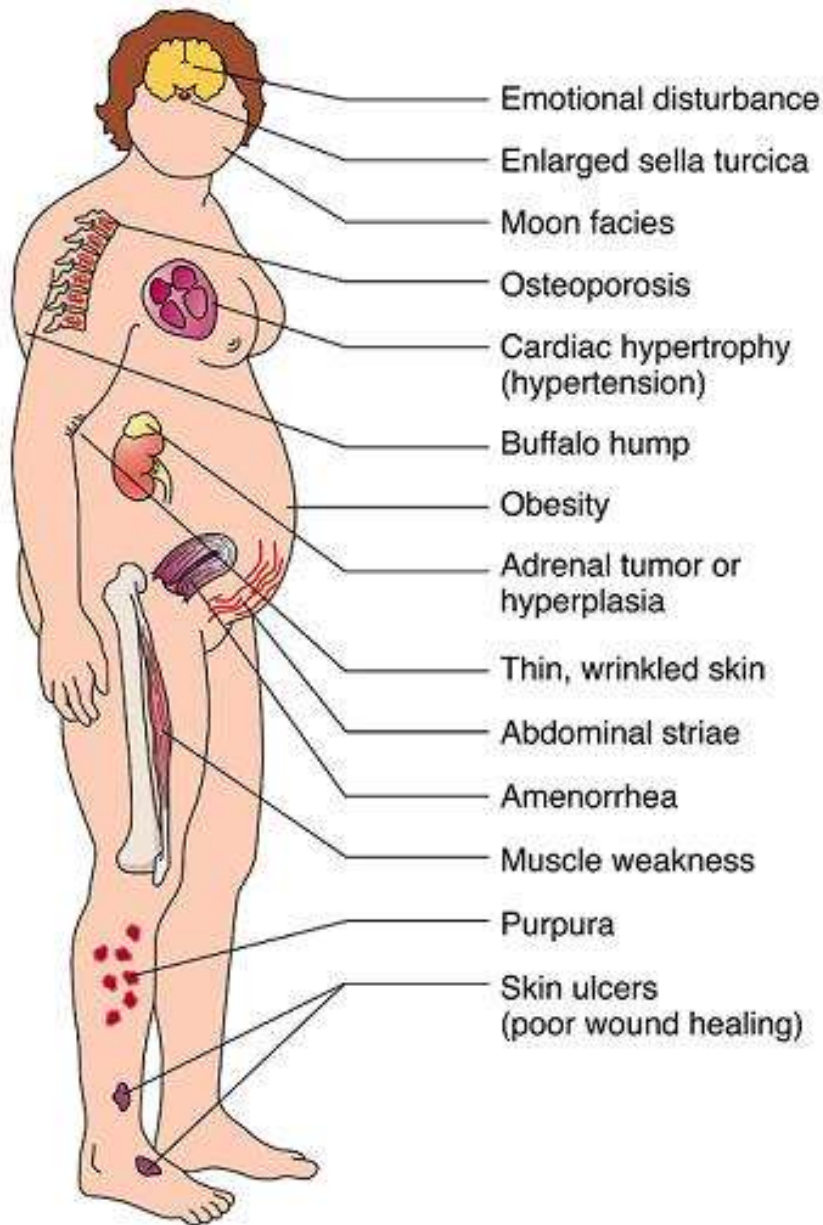
**Feltételezett ok: hyperglükémia**

Fokozott  
inzulinszekrécio

Szövetek inzulin rezisztensek

Hiperglükémia,  
IGT

- Elvékonyodott bőr → erek előtűnnek
- sérülés után lassú sebgyógyulás
- Artériás vérnyomás-emelkedés (mineralokortikoid hatású glükokortikoidok)
  - ↑  
normális aldoszteron szint



Primer

Szekunder

Tercier

Differenciáldiagnosztika  
párhuzamos ACTH  
meghatározással,  
szupressziós tesztekkel



Medstudents - <http://www.medstudents.com.br>



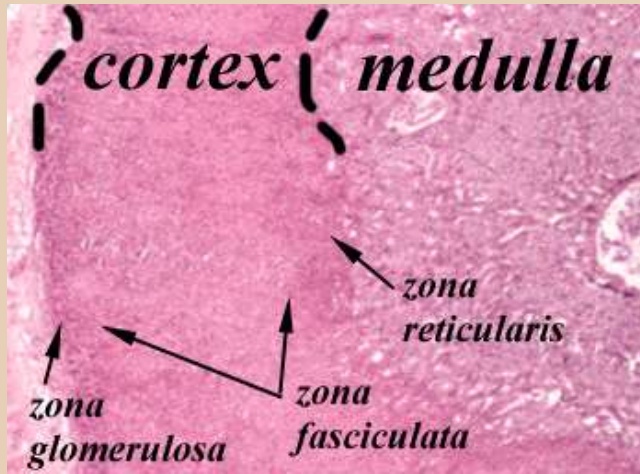


**Addison's disease:**





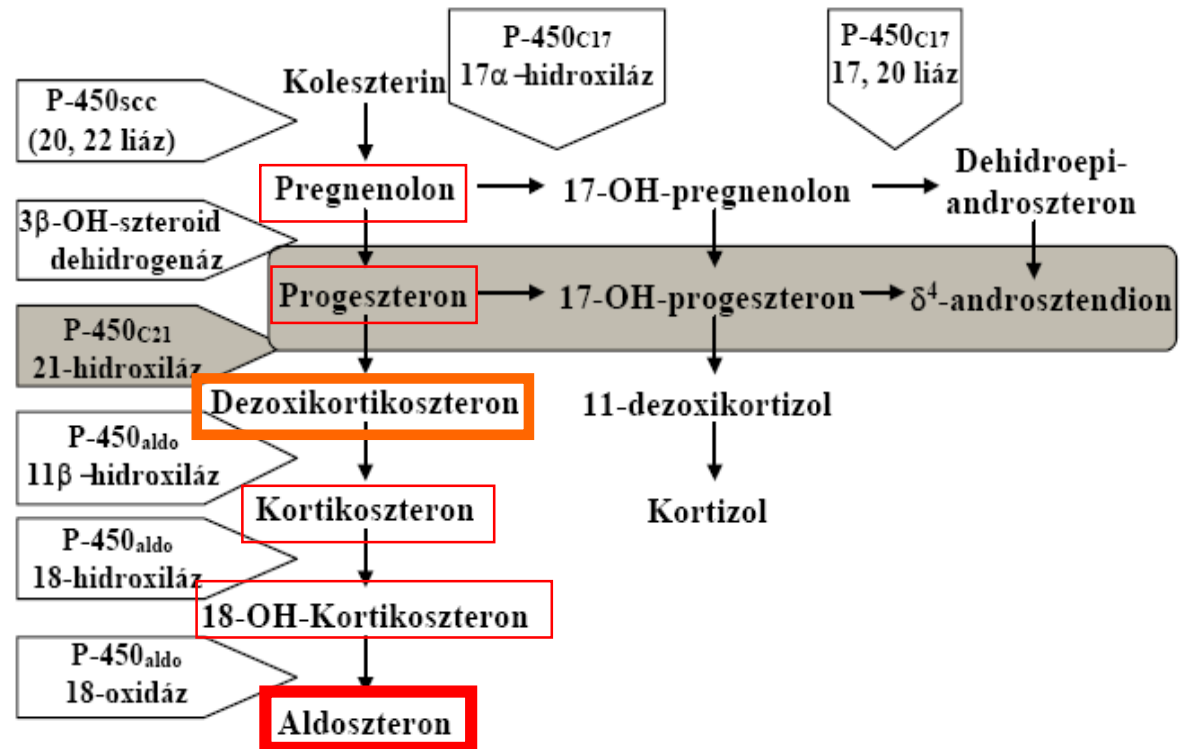
# Mineralokortikoidok



Szintézis helye: zona glomerulosa

Legfontosabb képviselő: aldoszteron

Szintézisútvonal:  
szteroidképződés  
C21-es útvonala



Mineralokortikoid szabályozás: renin – angiotenzin – aldoszteron rendszer



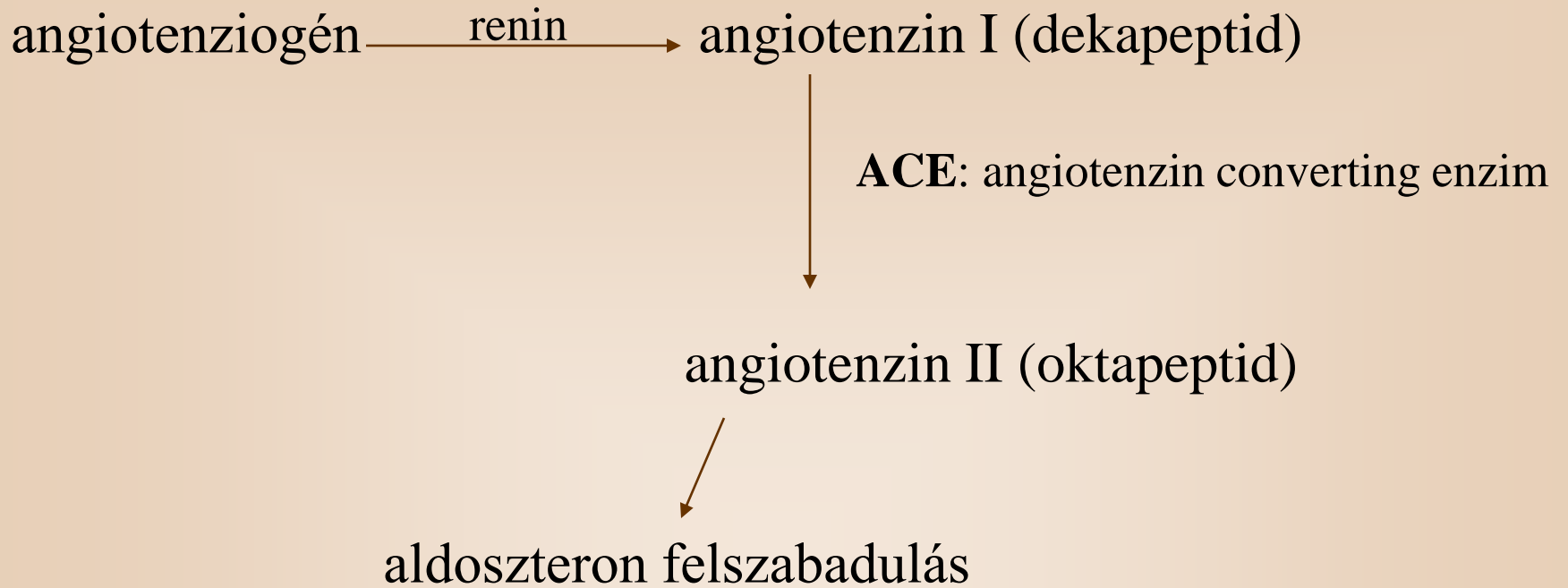
Látszólag független az ACTH – CRF rendszertől!

## Renin

Termelődés helye: vese juxtaglomerularis apparátus

prorenin  renin

- vértérfogat csökkenése
- Hiponatrémia
- Vese vérátáramlás csökkenése
- stressz



# Distalis tubulus

Feladata: összetételbeállítás

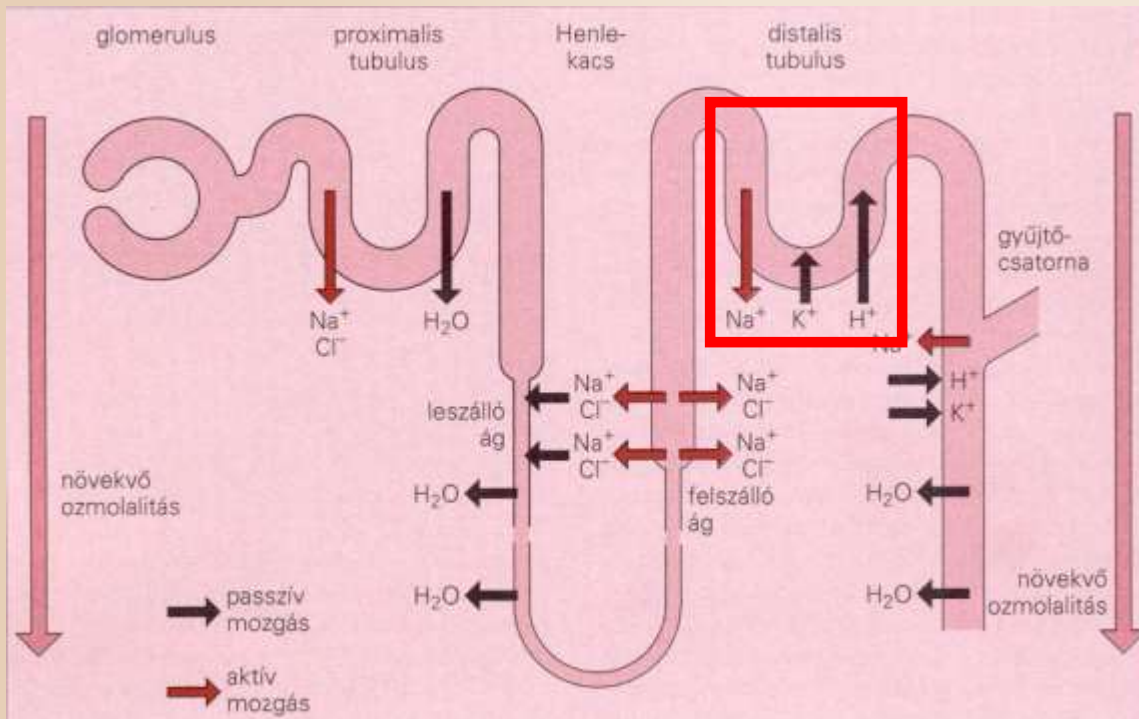
Aldoszteron szabályozott  $\text{Na}^+$  visszaszívás

vérnyomásemelés!

Elektrokémiai gradiens

$\text{K}^+$ ,  $\text{H}^+$  ionok ürülése

$\text{NH}_4^+$  ürülés



Aldoszteron labordiagnosztika nehéz: 3 nagyságrenddel alacsonyabb koncentráció, mint a kortizolé

Ref. Tart.: fekvő: 29-145 ng/l

álló: 65-285 ng/l

Ref. Tart. kortizol:

8h-kor: 50-250 µg/l

éjszaka: < 50 µg/l

- Testhelyzet

- Só

- vízfogyasztás

} standardizálása

## Renin diagnosztika

gyors önmérésztés → biológiai hatást szokás mérni

## Primer mineralokortikoid túltermelés

zona glomerulosa adenoma

renin – angiotenzin rendszer nem érintett

## Szekunder mineralokortikoid túltermelés

Ok: renin – angiotenzin rendszer fokozott működése  
vesekeringési zavarok  
veseelégtelenséghez vezető állapotok

-hipernatrémia → hipervolémia

- hipokalémia

# Mineralokortikoid hiány

**Primer:** mellékvesekéreg pusztulása → Primer Addison-kór

-Hiponatrémia

-Hipovolémia

-Hiperkalémia

+ glükokortikoid hiány!

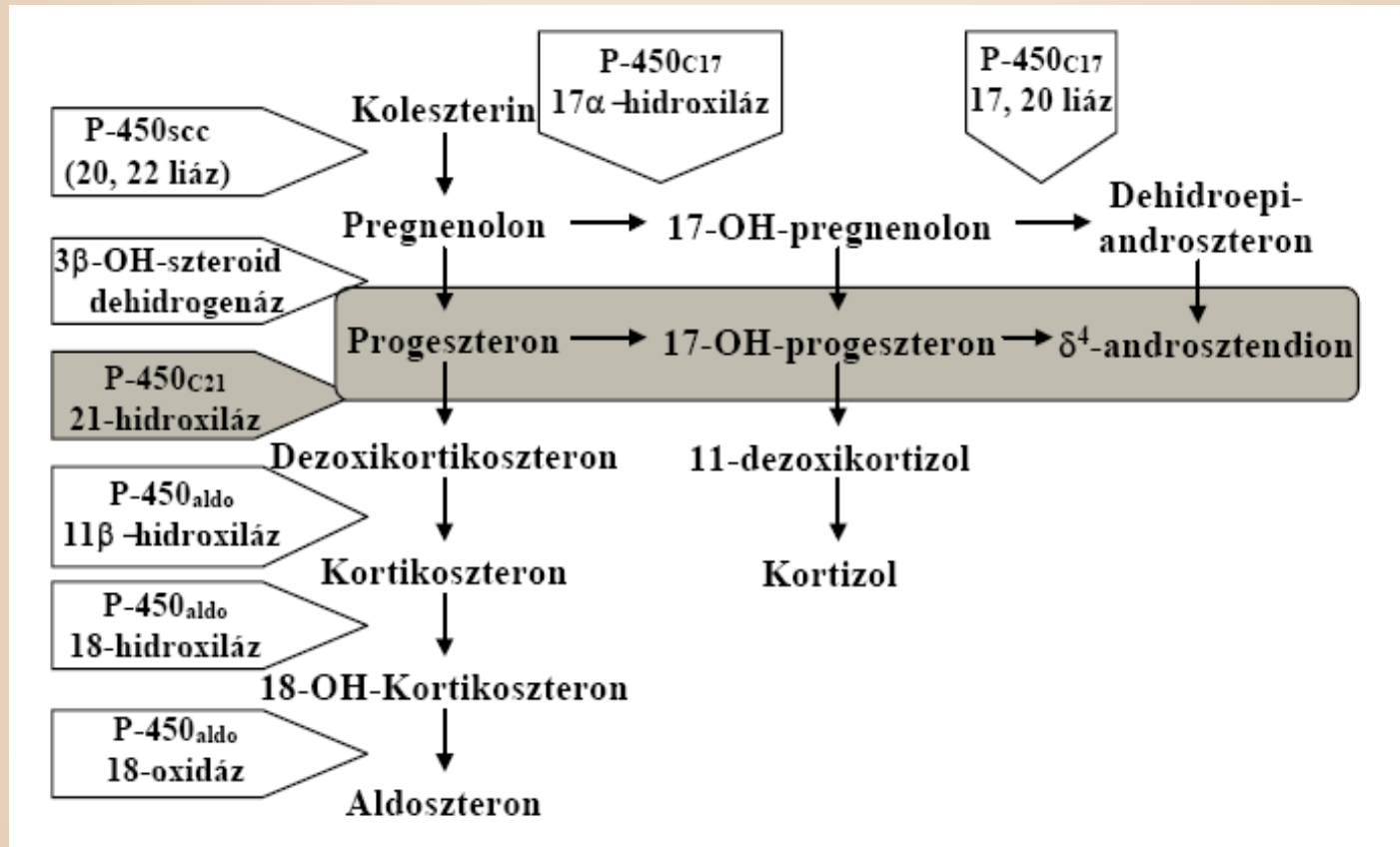
Szekunder Addison-kórban a mineralokortikoid rendszer nem érintett!

**Szekunder hipoaldoszteronizmus:** renin termelés károsodása (pl.: diabeteszes nefropátiában)

# Sóvesztés androgenitális szindrómában

## 21-hidroxiáz deficiencia

Ok: mutáció a 6-os kromoszóma rövid karján a CYP21 génben







# Enzimaktivitás kiesés

részleges

közel teljes

teljes

nem klasszikus

virilizáló

sóvesztő

forma



1/1000 elveszülés

1/15000 elveszülés

# Glüko-/mineralokortikoid viszony

Hasonló szerkezet



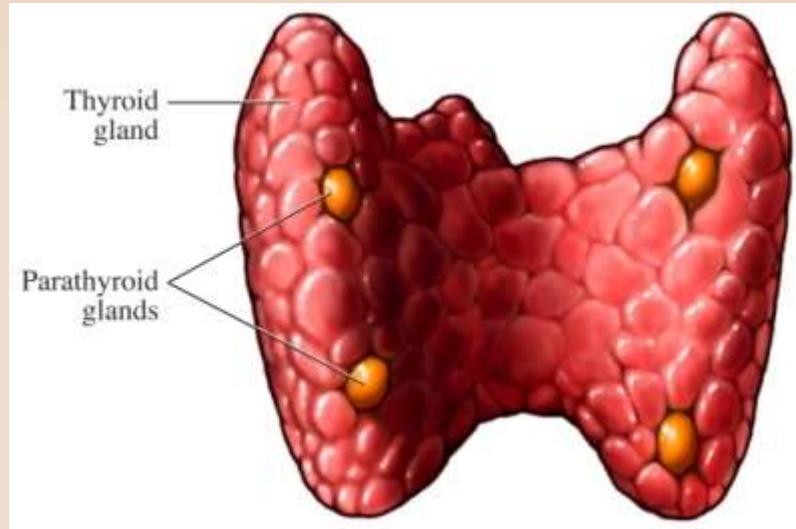
nem abszolút receptorspecifikusság/hatás



Glükokortikoid → mineralokortikoid hatás

Fordított helyzet nem jellemző: koncentrációviszonyok!

# Mellékpajzsmirigy



4 db ~40 mg

Parathormon (PTH)

pre-pro-PTH → pro-PTH → PTH

115 aminosav

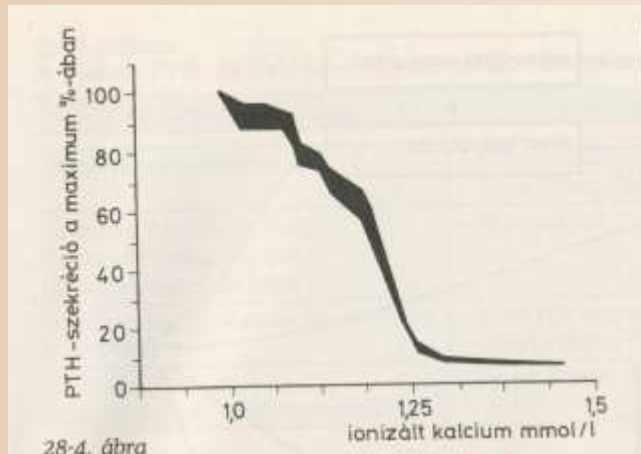
90 aminosav

84 aminosav

PTH szint reguláció:

Jelentős intracelluláris degradáció  
Nehézségek a meghatározás során!

A reguláció alapja: plazma  $[Ca^{2+}]$



Rendkívül érzékeny:

$\Delta 0.05\text{mM}$  már reagál

1 mM maximális PTH

1.3 mM minimális PTH

Kalciumszenzor: 7 TM szegmens fehérje

Hypokalcémia

Okok: D-vitaminhiány, veseelégtelenség



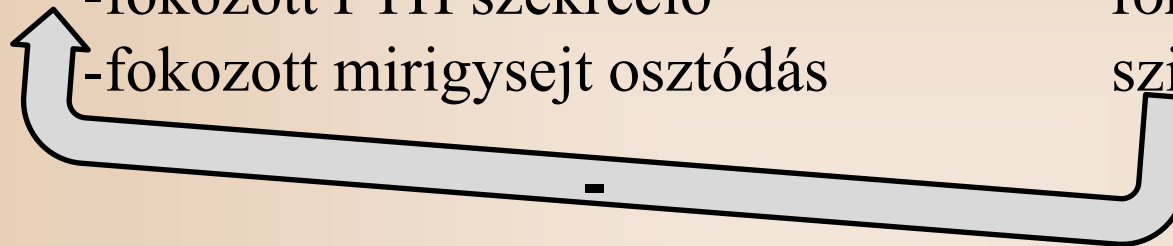
-fokozott PTH szekréció



fokozott kalcitriol

-fokozott mirigysejt osztódás

szintézis

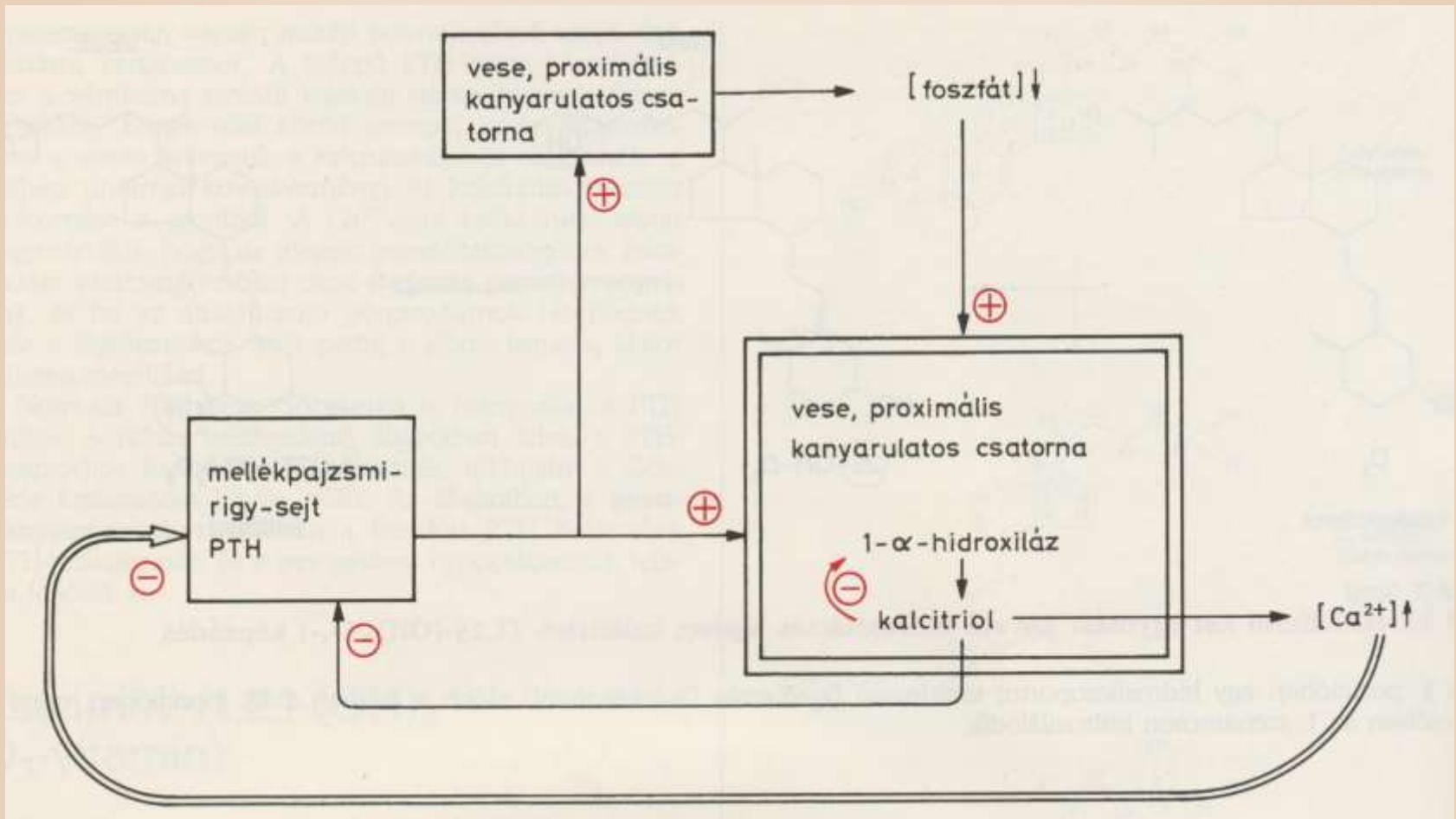


Rövid táv: plazma  $[Ca^{2+}]$

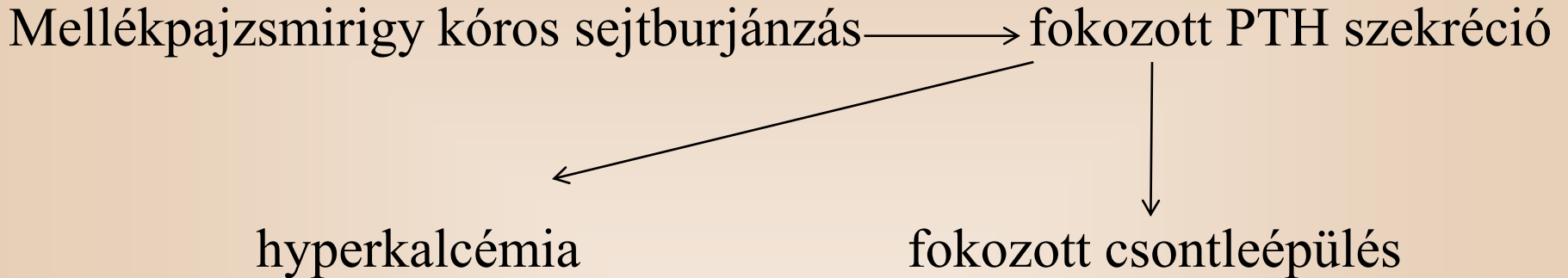
Hosszú táv: kalcitriol

# PTH hatás

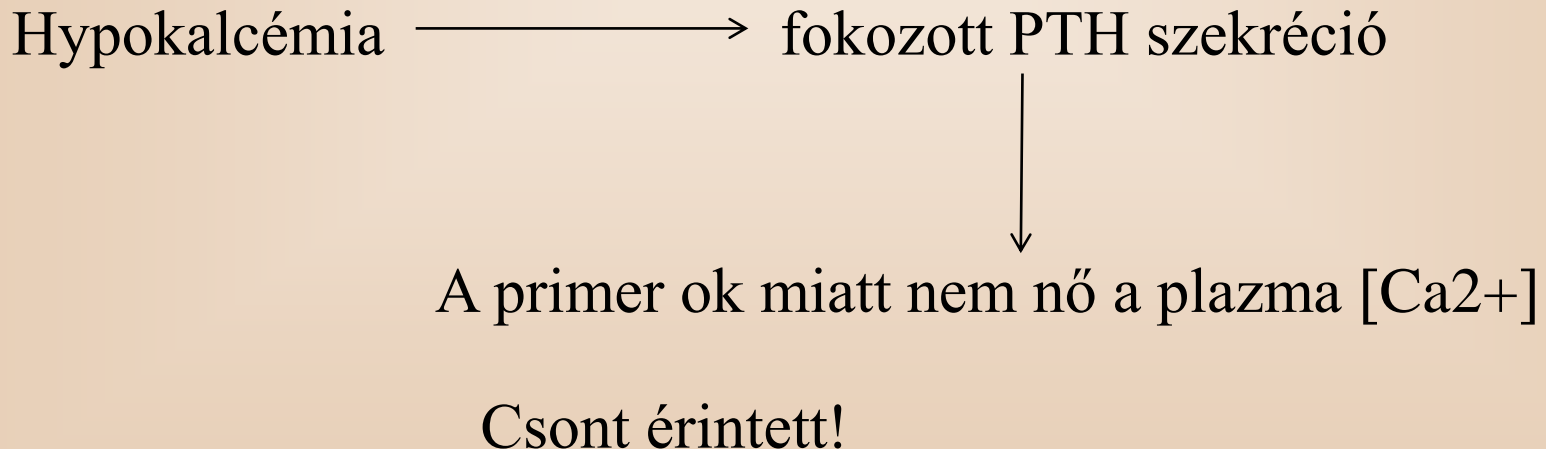
1. Disztális tubulus  $\text{Ca}^{2+}$  reabszorpció
2. Vese 1- $\alpha$ -hidroxiláz
3. 3. csontból történő  $\text{Ca}^{2+}$  felszabadulás



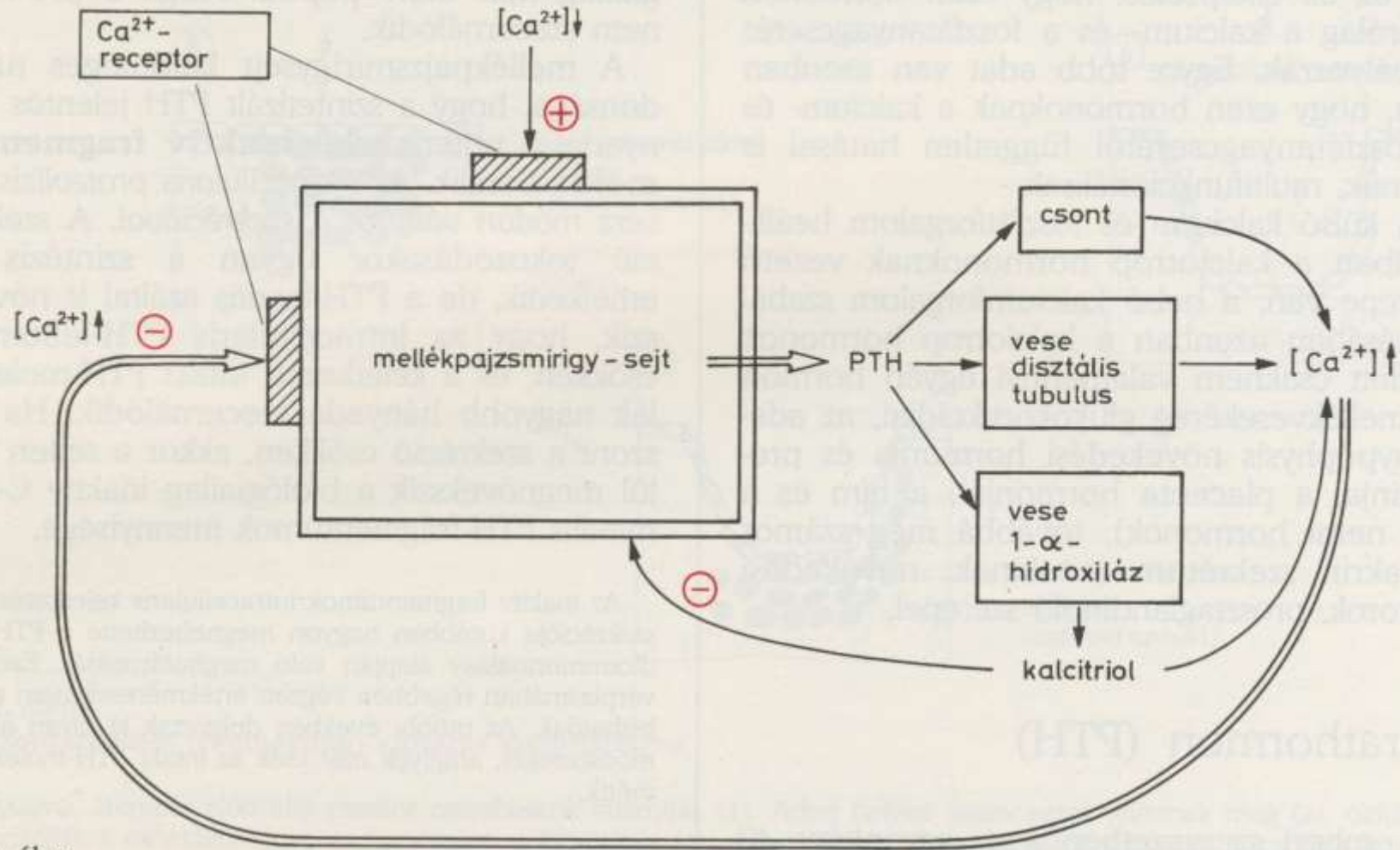
## Primer hyperparatireozis



## Szekunder hyperparatireozis





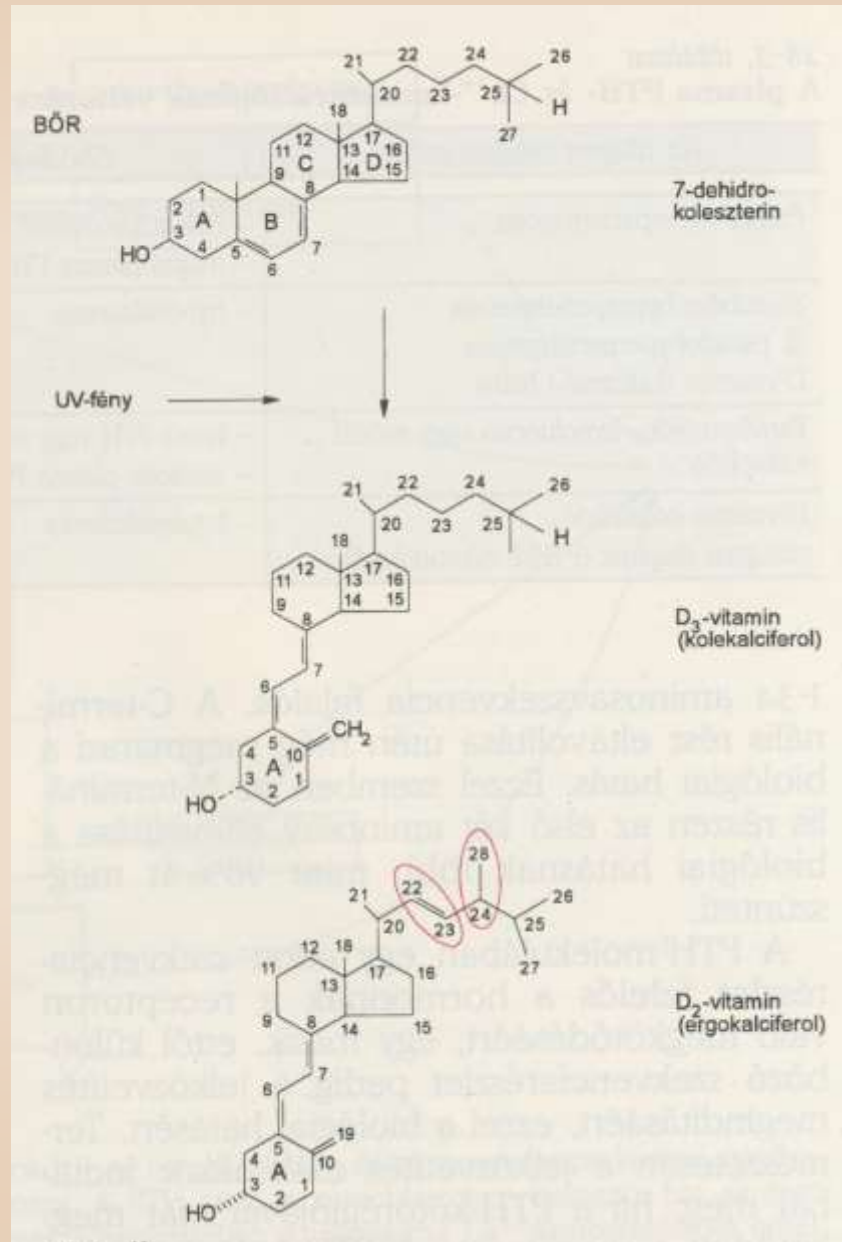


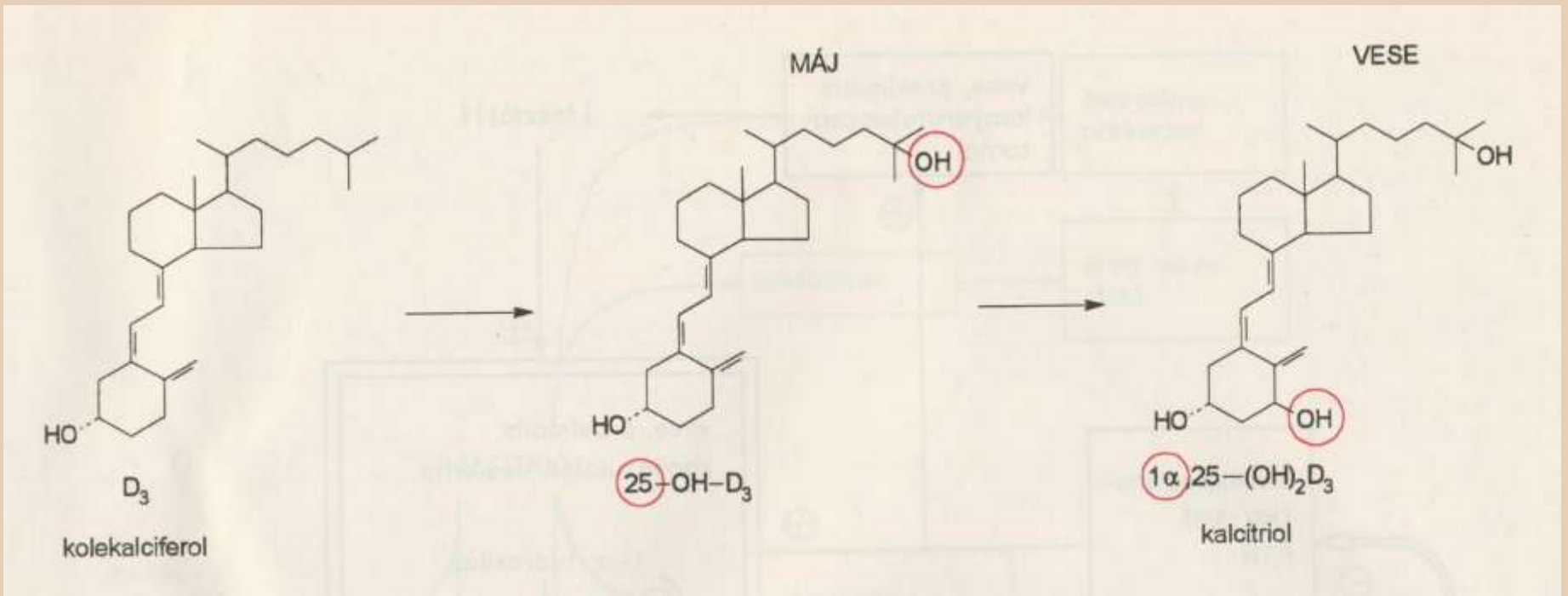
PTH hiány → plazma  $[Ca^{2+}]$  lecsökken

↓  
idegek ingerlékenysége megnő  
vázizomgörcsök

↓  
Légzőizmokra is áttérjedhet

# Kalcitriol





nem regulált

alacsony biológiai  
aktivitás

regulált 1- $\alpha$ -hidroxiláz  
(PTH, PO<sub>4</sub>)

3x feed back

1.  $[Ca^{2+}] \uparrow \longrightarrow PTH \downarrow \longrightarrow 1\text{-}\alpha\text{-hidroxiláz} \downarrow$
2.  $Kalcitriol \uparrow \longrightarrow PTH \downarrow$
3.  $Kalcitriol \uparrow \longrightarrow 1\text{-}\alpha\text{-hidroxiláz mRNS} \downarrow$

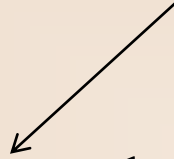
# Rachitis



# Kalcitonin

Pajzsmirigy C sejtjei termelik

Emelkedő  $[Ca^{2+}]$  fokozza a kalcitonin szekréciót



Fokozza a  $Ca^{2+}$  csontszövetbe történő beépülését