



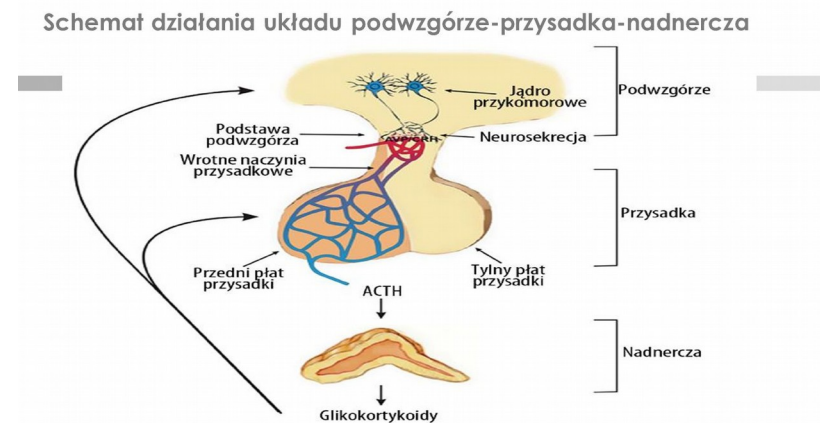
UNIWERSYTET  
MEDYCZNY  
W ŁODZI

# Uwarunkowania genetyczne w wybranych schorzeniach endokrynologicznych.

Lekarz Dominik Wojtczak  
Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Farmakologii klinicznej  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

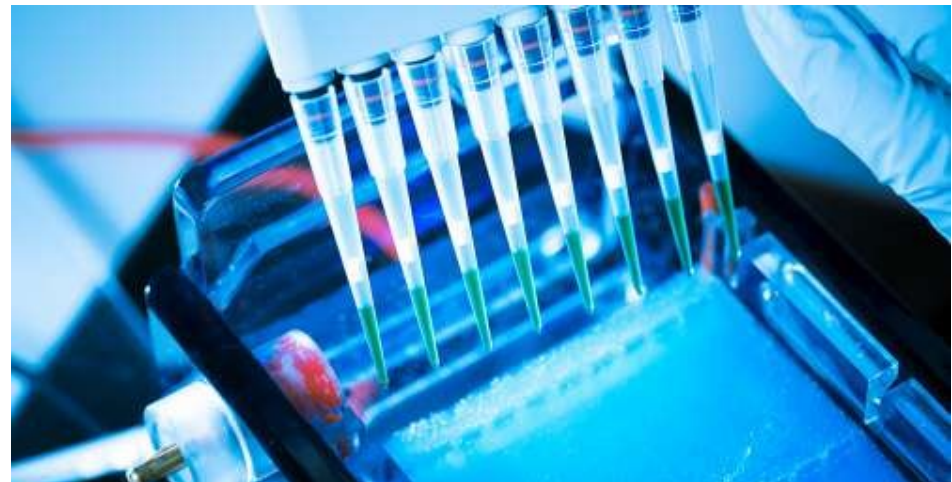
## Około **80 chorób** jednogenowych wpływa bezpośrednio na czynność dokrewną organizmu!!

- ❑ **Układ podwzgórzowo-przysadkowy** regulowany jest przez pętle długie i pętle krótkie hormonalnych sprzężeń zwrotnych (w głównej mierze – ujemnych),
- ❑ w których **konsekwencją produkcji danego hormonu jest zwrotne ujemne (hamujące) działanie na produkcję tego hormonu.**
- ❑ Nieprawidłowości w syntezie lub uwalnianiu hormonów na którymkolwiek ze szczebli (podwzgórzowym, przysadkowym, obwodowym) powoduje zaburzenie w homeostazie hormonalnej układu, a tym samym całego organizmu.



## Badania genetyczne wykonywane najczęściej w oddziałach endokrynologicznych:

- Różnicowanie typu cukrzycy – badania w kierunku MODY
- Badania genetyczne w kierunku APS u chorych z rakiem tarczycy i dodatkowym guzem innego narządu np. pheochromocytoma
- Badanie rodziny chorych z GEP-NEN (nowotworów neuroendokrynnych o typie Żołądkowo-Jelitowo-Trzustkowym)
- Wykrywanie mutacji RET u rodzin chorych z rakiem rdzeniastym tarczycy



## Genetyczne mechanizmy niedoczynności gruczołu wydzielania wewnętrznego:

- **Wynik** mutacji genów istotnych dla rozwoju płodowego gruczołu wewnętrznego
- **Wynik** mutacji genów kodujących sam hormon białkowy lub jego podjednostkę
- **Wynik** mutacji genu kodującego enzym istotny w syntezie lub wydzielaniu danego hormonu
- **Rzadziej wynik** mutacji genu kodującego hormon, w wyniku której powstaje cząstka nieaktywna biologicznie

## W cukrzycy typu 1, autoimmunologicznej niedoczynności tarczycy, autoimmunologicznej :

- wielogenowa predyspozycja dotyczy rozwoju reakcji autoimmunologicznej skierowanej przeciw gruczołowi dokrewnemu
- na tej drodze doprowadza do zmniejszenia lub utraty wydzielania hormonu
- w patogenezie tych chorób uczestniczą zarówno geny regulujące reakcję immunologiczną przeciw autoantygenom często wspólne dla wielu zespołów autoimmunologicznych
- gruczoły wydzielania wewnętrznego są częstym celem dla autoprzeciwciał ze względu na stosunkowo dużą zawartość charakterystycznych białek (**tyreoperoksydaza i receptor TSH** są autogenami tarczycowymi  
**21 Alfa hydrosylaza** autoantygenem nadnerczowym  
**dekarboksylaza glutaminowa (GAD)** cukrzycowym

## Genetyczne mechanizmy nadczynności gruczołu wydzielania wewnętrznego:

- **Wynik** mutacji aktywującej receptor rozpoznający hormon
- **Wynik** mutacji aktywującej kooperujące z hormonem białko
- Guzy gruczołów wydzielania wewnętrznego prowadzą często do niekontrolowanego wydzielania hormonów

## Tyreologia molekularna najważniejsze zagadnienia

1. Molekularne podstawy wytwarzania i działania hormonów tarczycy
2. Wrodzona niedoczynność tarczycy
  - zaburzenia biosyntezy hormonów tarczycy
  - defekty transportu jodu
  - defekty organifikacji jodu
  - zespół Pendreda
3. Genetyczne podłoże autoimmunologicznych chorób tarczycy

## Wrodzona niedoczynność tarczycy

- ❖ Należy do najczęstszych chorób gruczołów dokrewnych o podłożu dziedzicznym
- ❖ Zaburzenia biosyntezy hormonów tarczycy stanowią około 10%
- ❖ pozostałe 90% to zaburzenia rozwoju gruczołu tarczowego, z których jedynie 2% jest uwarunkowane dziedzicznie
- ❖ Ustalenie postaci wrodzonej niedoczynności tarczycy ułatwia wybór sposobu leczenia
- ❖ → w defektach transportu jodu skuteczniejsze jest leczenie dużymi dawkami jodu w porównaniu z leczeniem L-tyroksyną

**Zespół Pendreda** – wrodzone wole, hipotyreoza niewielkiego stopnia lub eutyreoza, głuchota czuciowo-ruchowa związana z zaburzeniami wewnątrz narządu Cortiego.

Chorba spowodowana mutacjami w obrębie genu PDS 7q22-q31.

Gen ulega ekspresji w uchu środkowym, tarczycy, nerkach i mózgu płodu i koduje pendrynę, białko biorące udział w procesie jodowania tyrozyn.



## Zaburzenia biosyntezy hormonów tarczycy

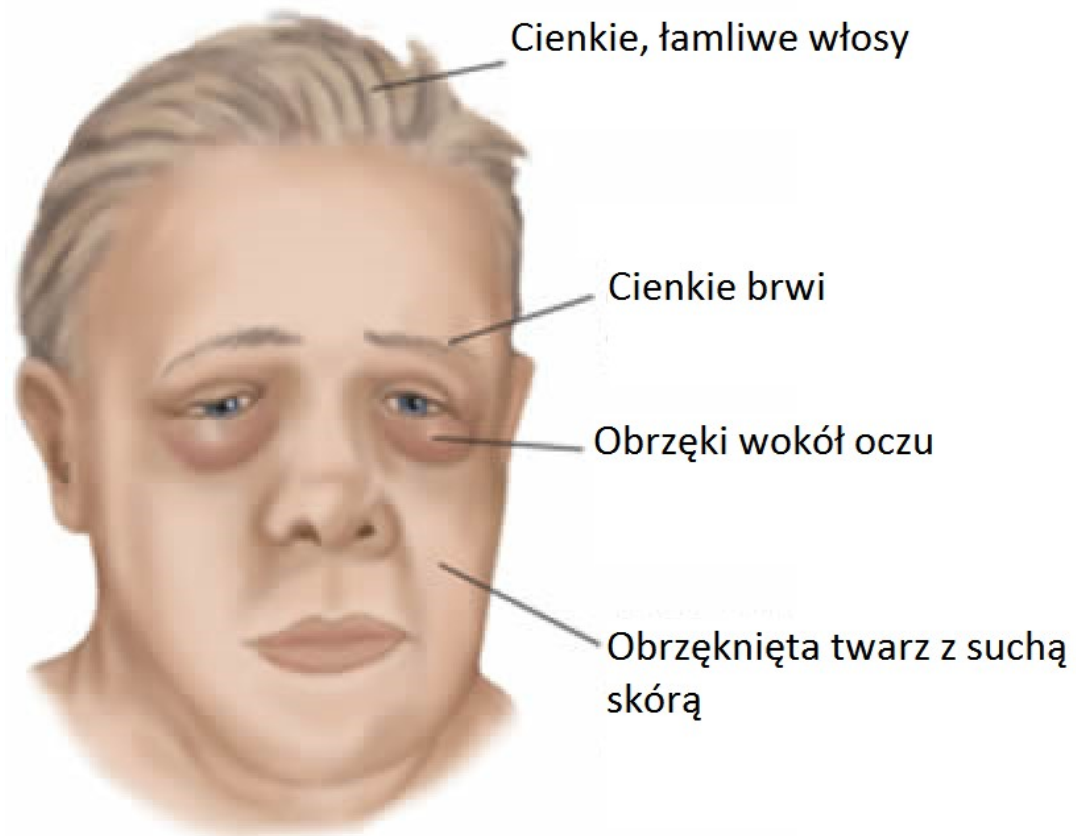
- ❖ **defekt transportu jodu** - gen *hNIS* zlokalizowany na krótkim ramieniu chromosomu 19)
- ❖ **defekt organifikacji jodu** - wynik mutacji genu kodującego tyreoglobuline (TG), 8q24.2-8q24.3, albo tyreoperoksydaze (TPO) 2pter-p12, albo jedna z oksydaz tarczycowych (THOX2, THOX1) 15q15.3
- ❖ **defekt tyreoglobuliny**
- ❖ **defekt łączenia jodotyrozyn**
- ❖ **defekt sekrecji jodoprotein**
- ❖ **defekt odjodowania jodotyrozyn (defekt dehalogenazy)**

## Genetyczne podłoże autoimmunologicznych chorób tarczycy

- choroby te występują rodzinnie i dziedziczone są wielogenowo
- 30-50% bliźniąt jednojajowych wykazuje wspólnie chorobę Gravesa-Basedowa
- dla rozwoju odpowiedzi autoimmunologicznej duże znaczenie ma prezentacja autoantygenów komórkom immunokompetentnym
- Do G-B **predysponuje 1 z alleli DRB1\*03**,  **pewne znaczenie ochronne może wywierać jeden z alleli DRB1\*07**
- W procesie aktywacji limfocytów T pod wpływem prezentacji antygeny uczestniczy białko CTLA-4, które hamuje tę aktywację
- CTLA4 ułatwia wystąpienie zarówno G-B jak i choroby Hashimoto

## 1. Objawy:

- Przyrost masy ciała
- Osłabienie, zmęczenie i zmniejszona tolerancja wysiłku
- Senność
- Ogólne spowolnienie (psychomotoryczne i mowy)
- Uczucie chłodu
- Łatwe marznięcie



## **Niedoczynność tarczycy:**

Zespół objawów klinicznych wywołanych niedoborem tyroksyny (T4) i wynikającym z tego niedostatecznym działaniem trijodotyroniny (T3) w komórkach ustroju, prowadzącym do uogólnionego spowolnienia procesów metabolicznych i rozwoju obrzęku śródmiąższowego wskutek odkładania się w tkance podskórnej, mięśniach i w innych tkankach fibronektyny i hydrofilnych glikozaminoglikanów.

**Zmiany skórne:** skóra sucha, zimna, blada, o żółtawym zabarwieniu, zmniejszona potliwość, nadmierne rogowacenie naskórka, np. na łokciach; obrzęk podskórny (tzw. obrzęk śluzowaty) powodujący pogrubienie rysów twarzy, charakterystyczny obrzęk powiek i rąk; włosy suche, łamliwe i przerzedzone, niekiedy wypadanie brwi.

**Zmiany w układzie krążenia:** bradykardia, osłabienie tętna, ciche tony serca; powiększenie sylwetki serca; niskie ciśnienie tętnicze, rzadziej nadciśnienie.

**Zmiany w układzie oddechowym:** ochrypy, matowy głos (pogrubienie strun głosowych, powiększenie języka); spłycenie i zmniejszenie częstotliwości oddechów; objawy nieżyty górnych dróg oddechowych lub w ciężkich przypadkach objawy niewydolności oddechowej.

**Zmiany w układzie pokarmowym:** przewlekłe zaparcie, w ciężkich przypadkach niedrożność jelit; wodobrzusze (w zaawansowanej chorobie; zwykle płyn także w jamie osierdza i jamie opłucnej).

**Zmiany w układzie moczowym:** zmniejszone wydalanie wody (upośledzenie filtracji nerkowej jest istotne z uwagi na ryzyko rozwoju zatrucia wodnego); jeśli nie występują widoczne obrzęki, zaburzenia te nie wydają się istotne.

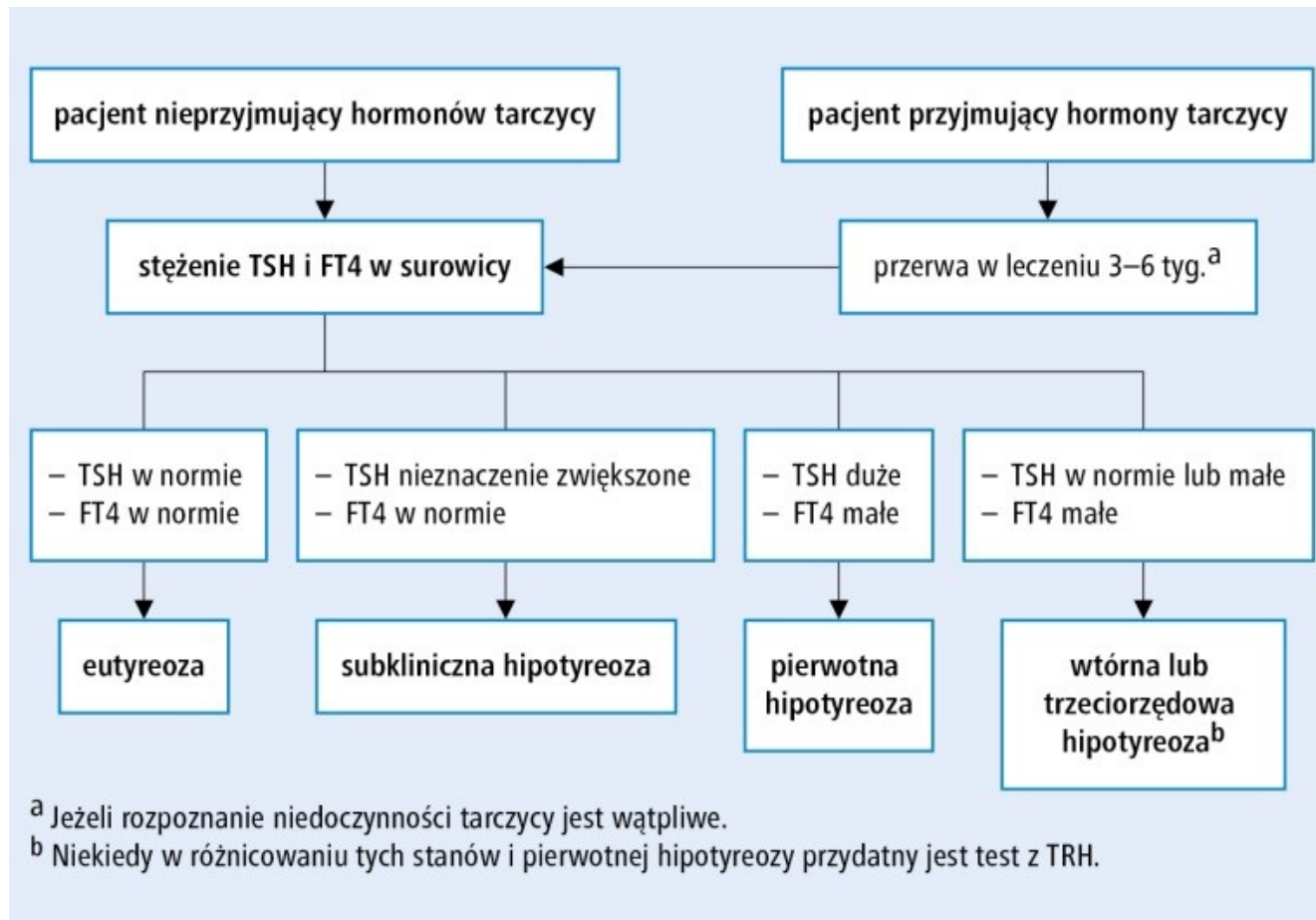
**Zmiany w układzie nerwowym:** mononeuropatie (np. zespół cieśni nadgarstka), parestezje, osłabienie odruchów, niekiedy osłabienie słuchu.

**Zmiany w układzie ruchu:** zmniejszenie siły mięśniowej i łatwa męczliwość, spowolnienie ruchowe, kurcze mięśni, bóle mięśniowe; obrzęk stawów, zwłaszcza kolanowych (pogrubienie błony maziowej i wysięk).

**Zmiany w układzie rozrodczym:** u kobiet zaburzenia miesiączkowania (skrócenie długości cyklu, obfite miesiączki), niepłodność, poronienia; u mężczyzn osłabienie libido i niekiedy zaburzenia wzwodu.

**Zaburzenia psychiczne:** zmniejszenie zdolności do skupiania uwagi, zaburzenia pamięci, subkliniczna lub jawna depresja, niestabilność emocjonalna, niekiedy objawy choroby afektywnej dwubiegunowej lub psychozy paranoidalnej; w skrajnych przypadkach otępienie i śpiączka.

## Algorytm rozpoznawania niedoczynności tarczycy na podstawie oznaczeń TSH i FT4





		stężenie TSH (mIU/l)				
		bardzo małe <0,05	niewiele zmniejszone 0,05–0,4	prawidłowe 0,4–4,0	niewiele zwiększone 4–10	duże >10
stężenie FT4 <sup>a</sup>	bardzo duże	pierwotna nadczynność tarczycy	obszar graniczny	różnicuj między gruczolakiem produkującym TSH a opornością na hormony tarczycy		
	niewiele zwiększone			eutyreoza prawdopodobna <sup>b</sup>	(szczególnie uważnie wyklucz błąd lub obecność przeciwciał przeciwko T4 lub TSH)	
	prawidłowe	subkliniczna nadczynność tarczycy		eutyreoza pewna	subkliniczna niedoczynność tarczycy	
	obniżone	wtórna i trzeciorzędowa niedoczynność tarczycy <sup>c</sup> (rzadko)		wtórna i trzeciorzędowa niedoczynność tarczycy <sup>d</sup>	pierwotna niedoczynność tarczycy	

<sup>a</sup> Granice przedziałów stężenia FT4 zależą od stosowanej metody i jej zakresu referencyjnego, na ogół prawidłowe stężenie FT4 mieści się w granicach 10–25 pmol/l (8–20 ng/l). <sup>b</sup> Czy chory przyjmuje L-T4? <sup>c</sup> TSH może być nawet prawidłowe. <sup>d</sup> Jeżeli wykluczono zespół zaburzeń pozataarczycowych przebiegających z eutyreozą jako objaw ciężkiej choroby.

**Hiperandrogenizm w trakcie diagnostyki. Zespół policystycznych jajników. Wtórny brak miesiączki. Pierwotna subkliniczna niedoczynność tarczycy w przebiegu przewlekłego autoimmunologicznego zapalenia tarczycy. Insulinooporność. Hiperlipidemia mieszana. Hiperbilirubinemia. Nadciśnienie tętnicze.**

Epikryza:

19 - letnia chora z hiperandrogenizmem i wtórnym brakiem miesiączki oraz nadciśnieniem tętniczym (rozpoznanym przed kilku laty – otrzymuje amlodypinę) została przyjęta do Kliniki Endokrynologii z podejrzeniem zespołu policystycznych jajników w celu przeprowadzenia badań diagnostycznych. Menarche – w 12 r. ż., miesiączkowała nieregularnie (co 30 - 126 dni), krwawienia obfite, trwające do 14 dni. W kolejnych badaniach USG narządu rodno opisywano liczne drobne pęcherzyki. Od okresu dojrzewania – owłosienie na przedniej powierzchni klatki piersiowej i wzdłuż kresy białej. Przed kilku laty otrzymywała Vibin Mini, potem Orgametril, następnie Provera. Ostatnie krwawienie z odstawienia (przyjmowała Sediril 30) – dn. 05.03.2017 r.

Verte ->

Na podstawie badań przeprowadzonych podczas pobytu w Klinice i całości obrazu klinicznego rozpoznano zespół policystycznych jajników. Stwierdzono podwyższoną wartość wskaźnika wolnych androgenów; oznaczenia pozostałych androgenów są w trakcie opracowania. Rytm dobowy wydzielania kortyzolu jest zachowany. **Rozpoznano pierwotną subkliniczną niedoczynność tarczycy w przebiegu przewlekłego autoimmunologicznego zapalenia tarczycy z towarzyszącą hiperprolaktynemią (z mobilizacją wydzielania po metoklopramidzie) oraz hiperlipidemią mieszaną.** Uwagę zwraca niewielka hiperkalcemia przy niskim stężeniu parathormonu i prawidłowym stężeniu witaminy D oraz hiperbilirubinemia i mierne podwyższenie stężenia ALAT – chora przyznała, że przewlekłe przyjmuje suplement diety Hairvitality (w składzie, oprócz wapnia, bardzo liczne barwniki!) – zalecono odstawienie tego preparatu, kontrolne oznaczenie stężenia wapnia w normie przy prawidłowym stężeniu fosforanów. Po wykonaniu testu doustnego obciążenia glukozą wykazano prawidłową tolerancję glukozy ze współistniejącą insulinoopornością. W badaniu USG jamy brzusznej wątroba o dyskretnie podwyższonej echogeniczności mięszu, w rzucie nadnerczy nie uwidoczniono zmian ogniskowych. Chora została wypisana do domu w dobrym stanie ogólnym.

## 2. Objawy:

- ❑ ubytek masy ciała (pomimo często dobrego apetytu), osłabienie
- ❑ nietolerancja ciepła, niepokój, drażliwość, pobudzenie psychoruchowe (zachowanie hiperkinetyczne), trudności w skupieniu uwagi, bezsenność; rzadko objawy psychiatryczne (jak w schizofrenii lub chorobie afektywnej dwubiegunowej); drobnofaliste drżenie rąk; wzmożenie odruchów ścięgniętych; śpiączka w przełomie tarczycowym.
- ❑ wzmożona potliwość i przekrwienie skóry (skóra ciepła, różowa, wilgotna, nadmiernie gładka); rzadko nadmierna pigmentacja (nie dotyczy błony śluzowej) lub pokrzywka; łatwo wypadające, cienkie i łamliwe włosy; cienkie i łamliwe paznokcie
- ❑ zmniejszenie masy i siły mięśniowej (w rozwiniętej nadczynności tarczycy), w ciężkich postaciach miopatia tyreotoksyczna obejmująca mięśnie dystalnych części kończyn i mięśnie twarzy; zajęcie mięśni ocznych może naśladować prawdziwą miastenię
- ❑ niekiedy powiększenie obwodu szyi, uczucie ucisku; w badaniu przedmiotowym tarczyca prawidłowej wielkości lub (częściej) powiększona (jeśli nadczynność tarczycy jest jawna → rozpoznaj wole toksyczne); jeśli wyczuwasz drżenie i wysłuchujesz szmer naczyniowy → rozpoznaj wole naczyniowe (charakterystyczne dla ChGB)

## 2. Objawy:

- ❑ duszność spowodowana uciskiem i zwężeniem światła tchawicy przez powiększoną tarczycę
- ❑ kołatanie serca, objawy krążenia hiperkinetycznego (tachykardia, nadciśnienie skurczowe i zwiększenie amplitudy ciśnienia tętniczego, głośnie tony serca); nierzadko niemiarywość ekstrasystoliczna lub migotanie przedsionków, szmer skurczowy (wypadanie płątka zastawki mitralnej lub jej niedomykalność), niekiedy również szmer późnorozkurczowy; objawy niewydolności serca, zwłaszcza jeśli wcześniej istniała choroba serca
- ❑ częste wypróżnienia lub biegunka; w ciężkiej nadczynności tarczycy możliwe powiększenie wątroby i żółtaczka wskutek uszkodzenia wątroby
- ❑ czasami zmniejszenie libido, rzadkie miesiączki (cykle są na ogół owulacyjne) lub wyjątkowo brak miesiączki, zaburzenia wzrodu, ginekomastia

## 2. Objawy:

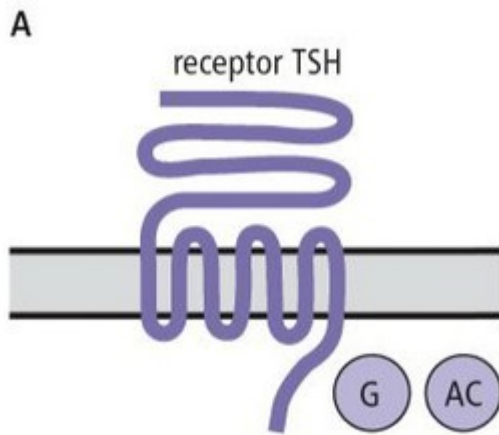
- retrakcja powiek (wrażenie wpatrywania się); objaw Graefego (ukazanie się rąbka twardówki nad tęczęwką przy ruchu gałek ocznych w dół); objaw Kochera (ten sam objaw przy ruchu gałek ocznych do góry); objaw Möbiusa (zbaczanie jednej z gałek ocznych przy patrzeniu zbieżnym); objaw Stellwaga (rzadkie mruganie); objawy orbitopatii tarczycowej w ChGB – ból gałek ocznych, łzawienie, podwójne widzenie, obrzęk powiek, zaczerwienienie spojówek



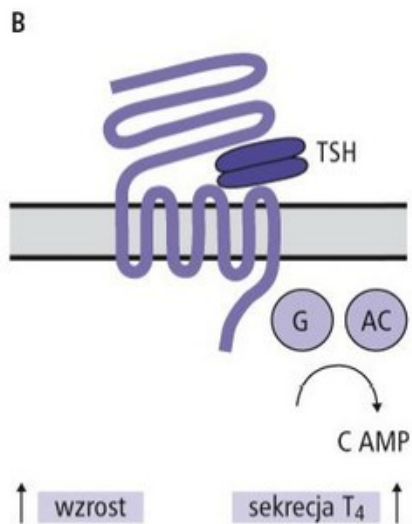
## Choroba Gravesa i Basedowa.

- Jest to choroba autoimmunologiczna tarczycy
- Autoantygenem jest receptor TSH (TSHR) – białko błony komórkowej tyreocyty
- Przeciwciała przeciwko TSHR pobudzają czynność komórek pęcherzykowych
- Pobudzenie czynności komórek pęcherzykowych powoduje objawy nadczynności tarczycy
- Uruchomienie mechanizmów odpowiedzi komórkowej przeciwko temu samemu antygenowi obecnemu w fibroblastach oczodołów może prowadzić do orbitopatii tarczycowej

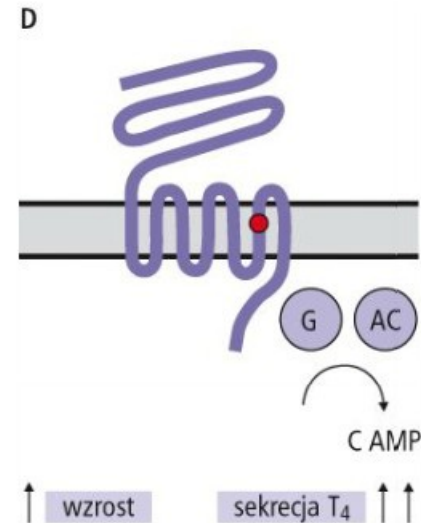




Komórka tarczycy nie produkuje i nie wydziela hormonów, jeżeli nie jest pobudzona przez TSH



Pod wpływem TSH uaktywnia się zarówno wydzielanie hormonów, jak i procesy wzrostowe



Mutacje aktywujące receptora TSH prowadzą do powstania białka receptorowego, które stale przekazuje sygnał. Wówczas tarczyca wydziela hormony tarczycy nawet bez TSH (autonomicznie)



## **Choroba Gravesa i Basedowa. Ciężka nadczynność tarczycy. Zaburzenia depresyjne. Zespół bólowy korzeniowy barkowy 2016 r.**

Epikryza:

Chora lat 38, została przyjęta z powodu świeżo rozpoznanej, ciężkiej nadczynności tarczycy. Wcześniej, w październiku 2015 r., u pacjentki stwierdzono zespół bólowy korzeniowy barku i kończyny górnej prawej, a od lipca 2016 r. włączono preparat wenlafaksyny z powodu zaburzeń depresyjnych. W ostatnim okresie chora systematycznie przyjmowała leki z grupy NLPZ, leki zmniejszające napięcie mięśniowe, a także preparaty nasenne i uspakajające.

W wywiadzie zgłasza występujące od kilku miesięcy kołatania serca do 120/min, wyższe ciśnienie tętnicze, potliwość, nerwowość, zaburzenia koncentracji, drżenie, biegunki oraz bóle i osłabienie mięśni. Powyższe dolegliwości znaczenie nasiliły się w ciągu ostatnich dwóch tygodni, w trakcie utrzymującej się od miesiąca infekcji dróg oddechowych.

Dn. 01.01.2016 r., była konsultowana w SOR Szp. Bródnowskiego w Warszawie – stwierdzono wówczas tachykardię zatokową 110/min oraz podwyższone RR do 160/90 mmHg - włączono leczenie bisporololem.

Nadczynność tarczycy rozpoznano w oparciu o badania laboratoryjne z dn. 02.01.2017 r. - stężenia fT4 5,43 ng/dl i fT3 do 30,16 pmon/l; od tego czasu pacjentka przyjmuje tiamazol w dawce 30 mg/dobę. W wywiadzie rodzinnym – nadczynność tarczycy u ojca.

W oparciu o badania przeprowadzone podczas hospitalizacji w Klinice, rozpoznano ciężką nadczynność tarczycy w przebiegu choroby Gravesa i Basedowa, z mianem AbrTSH 13,78 U/l. [W USG tarczycy – gruczoł powiększony, mięszk hipoechogeniczny, nieco niejednorodny z wybitnie wzmożonymi przepływami krwi (obraz autoimmunologicznej choroby tarczycy); w dolnej części płata prawego uwidoczniono obszar złożony z kilku mniejszych hipoechogenicznych, dość jednorodnych zmian o łącznym wymiarze 11 x 6 x 13 mm, z obwodowo położonymi zwapnieniami dającymi cień akustyczny (odroczone wykonanie BAC do czasu zmniejszenia unaczynienia tarczycy)].

W pierwszych dniach hospitalizacji, pacjentka otrzymywała dożylnie tyreostatyki oraz wlewy 20% albumin. Leczenie kontynuowano doustnym preparatem tiamazolu, stosowano również b-bloker. Po tygodniu hospitalizacji, uzyskano istotną poprawę samopoczucia chorej, w tym zmniejszenie kołatania serca i uczucia niepokoju. W kontrolnych badaniach hormonalnych – znaczna redukcja stężeń wolnych hormonów tarczycy. Pacjentka została wypisana do domu w stanie dobrym

# Rak tarczycy

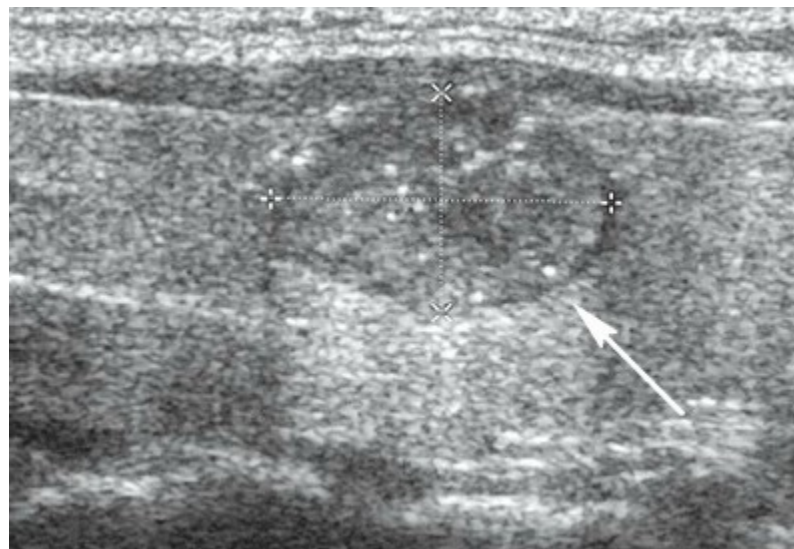
1) z komórek pęcherzykowych tarczycy:

a) raki zróżnicowane (~90% przypadków) – **rak brodawkowaty** (większość)  
i **rak pęcherzykowy** oraz

b) **rak niezróżnicowany (anaplastyczny)**.

2) z komórek C (okołopęcherzykowych) wytwarzających kalcytoninę  
– **rak rdzeniasty**.

Innym, rzadkim nowotworem złośliwym tarczycy jest **pierwotny chłoniak tarczycy** (najczęściej typu MALT)



# Rak tarczycy

## Czynniki ryzyka:

- ekspozycja na **promieniowanie jonizujące** – jedyny udowodniony czynnik ryzyka raka tarczycy (raka brodawkowatego), szczególnie jeżeli narażenie wystąpiło w dzieciństwie (np. radioterapia z powodu chłoniaka Hodgkina)
- **mała dostępność jodu w środowisku** (na terenach ubogich w jod zwiększa się częstość występowania raka pęcherzykowego)
- **czynniki dziedziczne** (~25% przypadków raka rdzeniastego to nowotwory dziedziczne, spowodowane aktywującą **mutacją zarodkową genu *RET***)
- **onkogeny**, np. **aktywująca mutacja genu *BRAF*** (najczęstsza mutacja somatyczna w raku brodawkowatym tarczycy, wiąże się z gorszym rokowaniem)
- **somatyczne mutacje genu *RET*** (w raku rdzeniastym tarczycy).

# Leczenie raka rdzeniastego tarczycy

- Podstawowe znaczenie ma **wycięcie całej tarczycy i węzłów chłonnych szyjnych**, co jednak w ~50% przypadków nie normalizuje stężenia kalcytoniny w surowicy (jej źródłem są wówczas na ogół mikroprzerzuty w innych węzłach chłonnych lub w wątrobie).
- Po totalnej tyreoidektomii chorzy nie wymagają leczenia supresyjnego, a **jedynie substytucyjnych dawek L-T4** z docelowym stężeniem TSH w przedziale 0,4–2,0 mIU/l.
- W terapii agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy można stosować **inhibitory kinaz tyrozynowych** – wandetanib (Caprelsa) lub kabozantynib (Cometriq).
- **Z uwagi na duże prawdopodobieństwo choroby dziedzicznej zawsze należy wykonać badanie w kierunku mutacji zarodkowej protoonkogenu *RET* w DNA izolowanym z limfocytów krwi obwodowej u wszystkich członków rodziny chorego, szczególnie u krewnych 1. stopnia – wykazanie nosicielstwa mutacji jest wskazaniem do profilaktycznej operacji tarczycy z uwagi na duże ryzyko rozwoju raka rdzeniastego.**



UNIWERSYTET  
MEDYCZNY  
W ŁODZI

# Zespoły wielogruczołowe

# Zespoły niedoczynności wieloguczołowej

**APS-1** – autoimmunologiczny zespół niedoczynności gruczołowej typu 1

- Najczęściej dotyczy **przytarczyc i kory nadnerczy**
- Odmiana APECED z drożdżycą i dystrofia ektodermalną
- Ujawnia się zazwyczaj w 3+5 r.ż
- Najczęściej występuje w Finlandii (1/25 000)
- Przyczyną są mutacje genu **kontrolującego tolerancję immunologiczną AIE** na ramieniu długim chromosomu 21
- Dziedziczy się autosomalnie recesywnie
- Antygeny w przytarczycach: białko NALP5m receptor wapniowrażliwy CaSR  
autoantygeny nadnerczowe 21-hydroksylaza, 17alfa hydroksylaza

# Zespoły niedoczynności wieloguczołowej

**APS-2** – autoimmunologiczny zespół niedoczynności gruczołowej typu 2

- Współwystępowanie **pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy i autoimmunologicznej choroby tarczycy najczęściej choroby Hashimoto**, którym dodatkowo może towarzyszyć cukrzyca typu 1
- Ujawnia się w 20-40 rż, częściej u kobiet
- Dziedziczny się w sposób wielogenowy, wiele z genów jest związanych z układem HLA (HLA –A1, B8, DR3, DR4, DQA1)
- Głównym autoantygenem nadnerczowym jest 21-hydroksylaza (CYP21)

**APS-3** – autoimmunologiczny zespół niedoczynności gruczołowej typu 3

- nie stwierdza się zaburzeń kory nadnerczy
- W zespole tym występują co najmniej 2 z 4 wymienionych chorób: niedoczynność tarczycy, niedokrwistość złośliwa, cukrzyca typu 1, bielactwo lub łysienie plackowate



# Zespół MEN1

Choroba dziedziczna, spowodowana mutacją germinalną genu *MEN1*, w której nadczynności przytarczyc towarzyszy występowanie guzów innych gruczołów wydzielania wewnętrznego, najczęściej nowotworów neuroendokrynych trzustki lub gruczolaków przysadki.

Mutacja genu *MEN1*, kodującego białko meninę, powoduje utratę funkcji genu. Brak meniny ułatwia tworzenie się nowotworów w niektórych gruczołach dokrewnych, na ogół są to gruczolaki, ale niekiedy także raki. Dziedziczy się autosomalnie dominująco.

## Zespoły MEN 2

- Choroba dziedziczna, spowodowana mutacją germinalną genu *RET*, w której rakowi rdzeniastemu tarczycy towarzyszy predyspozycja do guzów chromochłonnych nadnerczy i nadczynności przytarczyc
- w rzadkich przypadkach także do nerwiaków błon śluzowych lub innych anomalii wrodzonych.
- guzy mogą powstawać we wszystkich narządach, w których dochodzi do ekspresji protoonkogenu *RET*, i zależnie od ich lokalizacji wyróżnia się odrębne zespoły kliniczne
- ryzyko rozwoju raka rdzeniastego tarczycy wynosi >95%,  
guza chromochłonnego nadnerczy – 45%,  
nadczynności przytarczyc – 15–30%,  
nerwiaków błon śluzowych i innych wad wrodzonych ~5%.

## Zespół MEN 2a

- Najczęstszy
- zwykle pierwszy ujawnia się rak rdzeniasty tarczycy
- któremu może towarzyszyć guz chromochłonny (w 3. lub 4. dekadzie życia), a najpóźniej i najrzadziej – pierwotna nadczynność przytarczyc
- Niektóre mutacje genu *RET* są związane z bardzo małym ryzykiem guza chromochłonnego i nie predysponują do nadczynności przytarczyc – rozwija się wtedy **rodzinny rak rdzeniasty tarczycy (FMTC)**

## Zespół MEN 2B

- rak rdzeniasty tarczycy jest szczególnie agresywny i rozwija się już u małych dzieci
- towarzyszy mu zespół anomalii fenotypowych, obejmujących przede wszystkim nerwiaki i nerwiakozwojaki błon śluzowych („postrzępiony na brzegach” język, wydatne wargi, upośledzenie czynności jelita grubego z powodu podśluzówkowych nerwiaków),
- także inne charakterystyczne objawy szkieletowe – wydłużona żuchwa, często cechy marfanoidalne.
- Guz chromochłonny może rozwijać się wcześniej niż w MEN2A.

W 2015 roku eksperci ATA opublikowali aktualizowane wytyczne dotyczące postępowania w raku rdzeniastym tarczycy (MTC).

Zaproponowano wiele nowych klasyfikacji, w tym nowy podział grup ryzyka. Dotychczasową kategorię D, obejmującą chorych z zespołem mnogich nowotworów układu wydzielania wewnętrznego typu 2B (MEN2B) z **mutacją *RET* w kodonie M918T**, zastąpiono określeniem „grupa największego ryzyka”.

Kategorię C, obejmującą chorych z **mutacją w kodonie C634 i A883F**, zastąpiono określeniem „grupa dużego ryzyka”.

Wcześniejsze kategorie A i B połączono w nową „grupę pośredniego ryzyka”, obejmującą chorych z dziedzicznym MTC i mutacjami ***RET* w kodonach innych niż wyżej wymienione**.

## W oparciu o ten podział zaproponowano postępowanie profilaktyczne u dzieci z poszczególnych grup ryzyka.

W przypadku MEN2B (grupa największego ryzyka), **całkowitą tyreoidektomię należy przeprowadzić w 1. roku, a nawet w pierwszych miesiącach życia.** Decyzję o wycięciu węzłów chłonnych przedziału VI należy uzależnić od możliwości zidentyfikowania i zachowania lub przeszczepienia przytarczyc.

U dzieci z zespołem MEN2A, należących do grupy dużego ryzyka, **całkowitą tyreoidektomię należy przeprowadzić w 5. roku życia lub wcześniej, w zależności od stężenia kalcytoniny w surowicy.** Wycięcie węzłów przedziału centralnego należy wykonać wtedy, kiedy stężenie kalcytoniny przekracza 40 pg/ml, a także w przypadku przerzutów do węzłów chłonnych.

W grupie pośredniego ryzyka **całkowitą tyreoidektomię powinno się wykonać wtedy, gdy stężenie kalcytoniny zaczyna przekraczać ggn, lub w dzieciństwie (ok. 5. rż.), jeżeli rodzice nie chcą się decydować na długi czas obserwacji, która może trwać kilka, a nawet kilkadziesiąt lat.**

W grupie największego i dużego ryzyka wykonywanie biochemicznych badań przesiewowych w **kierunku guza chromochłonnego** (wolne metanefryna i normetanefryna w osoczu lub metyksykatecholaminy w dobowej zbiorce moczu) należy rozpocząć w 11. roku życia, natomiast w grupie pośredniego ryzyka – w wieku 16 lat.

Badania obrazowe nadnerczy należy wykonać dopiero w przypadku dodatniego wyniku badań biochemicznych.

U chorych z MEN2A lub MEN2B i rozpoznaniem MTC, zawsze – bez względu na wiek chorego – należy wykluczyć obecność guza chromochłonnego przed podjęciem jakiegokolwiek procedury zabiegowej.

Wykonywanie **badania przesiewowych w kierunku pierwotnej nadczynności przytarczyc** u chorych z MEN2A należy rozpocząć w tym samym czasie co badania w kierunku guza chromochłonnego, a więc w grupie dużego ryzyka – w wieku 11 lat, a w grupie pośredniego ryzyka – w wieku 16 lat. Badanie to powinno obejmować stężenie wapnia skorygowane względem stężenia albuminy lub stężenie wapnia zjonizowanego. Można dodatkowo oznaczać stężenie parathormonu (PTH), ale nie jest to bezwzględnie zalecane przez ekspertów ATA.

## Pierwotna niewydolność jajników:

- **Zespół przedwczesnego wygaszania czynności jajników (POF)**-  
zanik czynności *jajników* przed 40 rż
- **Czysta dysgeneza gonad z karyotypem 46,XX**
- **Czysta dysgeneza gonad z karyotypem 46,XY (zespół Sweyera)** <gonady płodowe nie wytwarzają ani testosteronu ani AMH>  
za 15-20% odpowiada mutacja genu SRY który koduje czynnik transkrypcyjny TDF, co powoduje jego zablokowanie i rozwój płodu w kierunku żeńskim
- **Zespół Turnera** – wynika z utraty części lub całości materiału genetycznego z jednego z chromosomów X, niskorosłość, zaburzenia proporcji ciała, u większości obustronna dysgeneza gonad
- **Zespół niewrażliwości na androgeny (AIS)** – całkowita lub częściowa niezdolność do odpowiedzi komórkowej na androgeny

## Wtórna niewydolność jajników:

- **Hipogonadyzm hipogonadotropowy (HH)** – niepełny rozwój lub brak czynności jajników, małe stężenie LH i FSH, w związku z niedoborem GnRH zanik- zwykle ma charakter nabyty  
izolowany HH w 30% ma podłoże genetyczne – zarówno nieprawidłowości chromosomalne jak i mutacje poszczególnych genów

Zespół Kallmanna:

Hipogonadyzm hipogonadotropowy z anosmią

Wynik mutacji jednego z genów istotnych dla rozwoju GnRH i równocześnie dla rozwoju neuronów węchowych

- **Niedoczynność przysadki**





## Hiperandrogenizm.

EPIKRYZA: 23 letnia chora z zaburzeniami miesiączkowania o typie oligomenorrhea i podejrzeniem hiperandrogenizmu, została przyjęta w celu wykonania diagnostyki. Menarche w 13 roku życia, od 15 roku życia cykle nieregularne, maksymalne przerwy w miesiączkowaniu do około 6 miesięcy. Pacjentka podaje występowanie nasilonego hirsutyzmu na całym ciele, neguje trądzik. Stopniowo przyrastała masa ciała, obecna wynosi 92 kg a BMI - 34,6 kg/m<sup>2</sup>. W badaniu usg narządu rodowego wykonanym ambulatoryjnie w maju br., jajniki bez pęcherzyków dominujących. Podczas obecnej hospitalizacji wykonano oznaczenia hormonalne i biochemiczne min. OGTT, wykazano prawidłową eliminację glukozy z nieznaczną insulinoopornością. W teście z metoklopramidem stwierdzono podwyższoną wartość Prl (efekt hiperandrogenizmu?), stężenie całkowitego testosteronu - w normie, natomiast wysoka jest wartość indeksu wolnych androgenów; wykluczono endogenną hiperkortyzolemię; w opracowaniu pozostają wyniki oznaczeń androgenów nadnerczowych i androstendionu. Wyniki TSH i ATPO w zakresie wartości referencyjnych. W badaniach biochemicznych niewielka hipercholesterolemia oraz hiperurykemia – do próby redukcji dietą i ograniczeniem masy ciała. Obraz ultrasonograficzny jamy brzusznej bez nieprawidłowości; liczne drobne pęcherzyki (powyżej 12) położone obwodowo w obu jajnikach, mogą wskazywać na jajniki policystyczne. Postawienie ostatecznego rozpoznania i ustalenie dalszego postępowania będzie możliwe po uzyskaniu wszystkich wyników badań hormonalnych. Chora została wypisana w dobrym stanie ogólnym.

# Zespół Policystycznych Jajników

Zespół policystycznych jajników (w skrócie PCOS) jest powszechną jednostką chorobową dotyczącą, według niektórych doniesień, do 30% młodych kobiet. Są różne teorie dotyczące powstawania tej przypadłości, ale jak na razie żadna nie została potwierdzona. Jest to endokrynopatia, która ma różne nasilenie - od łagodnej formy do bardzo ciężkiego zespołu objawów, z niepłodnością włącznie.

Charakteryzuje się;

- Nadmiarem androgenów
- Zaburzeniami jajczkowania
- Policystycznością jajników

# Zespół Policystycznych Jajników

- U części pacjentek można odnotować rodzinne występowanie choroby
- U 46% sióstr kobiet z PCOS występuje hiperandrogenizm, u 22% rozpoznawany jest pełnoobjawowy PCOS
- U krewnych męskich stwierdza się zwiększone stężenie DHEAS
- Ustalono długą listę genów kandydatów, jednak żaden z nich nie jest odpowiedzialny za wystąpienie pełnoobjawowego zespołu
- Uważa się że choroba ma podłoże wielogenowe
  
- Objawy ujawniają się po pokwitaniu i trwają przewlekłe do okresu przekwitania. U 75% kobiet występują zaburzenia miesiączkowania, a u 20% prawidłowe miesiączki lecz w większości przypadków bez jajczkowania.

# Leczenie PCOS

- Leki zmniejszające działanie lub hamujące działanie androgenów (octan cyproteronu, spironolakton, drospirenon, flutamid)
- Dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne
- Leki pobudzające jajczkowanie (cytrynian klomifenu, inhibitory aromatazy)