

ENDOKRINOLOGIE PRO PRAXI

Kniha byla vydána díky laskavé podpoře:



Průlomové léky, které mění život pacientů™



Prof. MUDr. Václav Hána, CSc.

ENDOKRINOLOGIE PRO PRAXI

2. AKTUALIZOVANÉ VYDÁNÍ

**MAXDORF
JESSENIUS**

AUTOR

- Prof. MUDr. Václav Hána, CSc., III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu
1. LF UK a VFN v Praze

RECENZENT 1. VYDÁNÍ

- Prof. MUDr. Jan Čáp, CSc., II. interní klinika LF UK a FN Hradec Králové

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autor i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřipustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

Václav Hána, ENDOKRINOLOGIE PRO PRAXI, 2. AKTUALIZOVANÉ VYDÁNÍ

© Václav Hána, 2014, 2019

© Maxdorf, 2014, 2019

Illustrations © Maxdorf, 2014, 2019

Cover layout © Maxdorf, 2014, 2019

Cover photo © iStockphoto.com / Ugreen

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4

e-mail: info@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz

Jessenius® je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Odpovědný redaktor: **Mgr. Irena Kratochvílová, Ing. Veronika Pátková**

Sazba: **Mgr. Tereza Janková**

Ilustrace: **Ing. Jaroslav Nachtigall, Ph.D.**

Tisk: Books print s.r.o.

Printed in the Czech Republic

ISBN 978-80-7345-625-2

Kniha je věnována všem, kteří mají rádi endokrinologii. Budu rád, když přispěje k širšímu povědomí o endokrinologii i v jiných specializacích medicíny. Děkuji všem, kteří přispěli k jejímu vzniku. Mladým zájemcům o endokrinologii, kteří mě stimulovali k aktualizaci předchozího textu, múzám za inspiraci, pacientům za zkušenosti a v neposlední řadě vděčím prof. MUDr. Janu Čápovi, CSc., za cenné připomínky recenzenta.

PŘEDMLUVA

Když jsem před jednadvaceti lety napsal první a před pěti lety druhou knihu Endokrinologie – minimum pro praxi, potěšilo mne, jak příznivě byly přijaty. Poslední vydání již bylo vyprodáno a vyvstala potřeba aktualizovat text a připravit vydání druhé. Původní text byl částečně přepracován a aktualizován.

Endokrinologie pro praxi je monografie určená pro endokrinology i lékaře jiných specializací, kteří hledají rychlou orientaci v konkrétní endokrinologické problematice. Kromě trvale platných poznatků postihuje novinky v etiologii onemocnění, diagnostice a terapii endokrinních poruch s cílem podchytit fakta přínosná pro pochopení patogeneze onemocnění, diferenciální diagnostiku nebo pro terapii v praxi. Hlavní důraz je kladen na klinicky nejdůležitější nozologické jednotky, ale podrobněji jsou zpracovány i některé méně časté endokrinní nemoci. Vzhledem k mému dlouholetému zaměření na neuroendokrinologii je detailněji zpracována také tato oblast. Velmi vzácné endokrinní nemoci jsou alespoň zmíněny v přehledech diferenciální diagnostiky, aby čtenář při luštění klinické hádanky našel pomoc v podobě rady, kam směřovat další pátrání. Pro přehlednost je u obsáhlejších kapitol text jednotně členěn. Čtenáře hledající detailnější informace ve specifických oblastech směřují odkazy k literárním zdrojům.

Tvář současné endokrinologie, stejně jako i jiných oborů medicíny, se stále mění. V průběhu let se změnil klinický obraz různých onemocnění, neboť některé choroby jsou diagnostikovány daleko časněji než dříve (hypotyreóza, hyperparatyreóza a další), už ve stadiu laboratorních změn, aniž by se plně vyvinula jejich symptomatologie. Naproti tomu jiná onemocnění jsou přes jasně vyjádřené klinické příznaky s postižením

řady orgánových systémů i dnes rozpoznány pozdě (například akromegalie). Problém u nich spočívá v tom, že nejsou častá a nemyslí se na ně. Jakmile je vysloveno podezření, další kroky již vedou rychle ke správné diagnóze a léčbě. Pohled na některá endokrinní onemocnění změnilo poznání jejich etiologie. U některých endokrinních nemocí dnes známe jejich genetickou podstatu a u části z nich i vazby v rodinách. Takové možnosti nás zavazují k pátrání v ohrožených rodinách, časné diagnóze a léčbě. Obraz endokrinologie se vyvíjí i pod vlivem jiných oborů medicíny. Zavedení některých léků, například amiodaronu nebo preparátů biologické léčby, přineslo jako vedlejší efekt postižení různých orgánů včetně endokrinních žláz (štítné žlázy, hypofýzy). Zásadním způsobem proměnila tvář endokrinologie v posledních několika desetiletích moderní diagnostika a léčba – operativa, radioterapie (například Leksellův gama nůž, radiofarmaka) a farmakoterapie a u řady onemocnění podstatně zlepšila perspektivu endokrinologických pacientů i kvalitu jejich života. Současná endokrinologie dává i možnost volby různých léčebných postupů, a tak individualizovat léčbu pro konkrétního pacienta. Snažil jsem se na tyto aspekty upozornit, protože posláním našeho každodenního snažení je optimální diagnostika a terapie pacienta a měli bychom o možnostech současné endokrinologie vědět. Byl bych rád, kdyby kniha přispěla k rozvoji každodenní endokrinologické praxe.

Všem čtenářům přeji, aby je svět hormonů zaujal stejně, jako baví mne.

Václav Hána

OBSAH

Předmluva	6
1 Onemocnění hypothalamu a hypofýzy	13
1.1 Onemocnění hypothalamu a jeho příčiny	13
1.2 Diabetes insipidus	15
1.3 Syndrom nepřiměřené sekrece vasopresinu, cerebral salt wasting syndrome, hyponatremie při onemocněních hypothalamu a hypofýzy ...	18
1.3.1 Syndrom nepřiměřené sekrece vasopresinu, nepřiměřené antidiurézy – patofyziologie	22
1.3.2 Cerebral salt wasting syndrome – patofyziologie	24
1.3.3 Hypokortikalismus jako příčina hyponatremie	24
1.4 Tumory hypothalamo–hypofyzární oblasti, diferenciální diagnostika expanzivních procesů v tureckém sedle, hormonálně afunkční expanze	26
1.4.1 Hormonálně afunkční adenom hypofýzy	27
1.4.2 Kraniofaryngiom	30
1.4.3 Hypofyzitida	33
1.5 Hyperfunkční syndromy při hypothalamo–hypofyzárních onemocněních ..	36
1.5.1 Hyperprolaktinemie, prolaktinomy	36
1.5.2 Akromegalie a gigantismus	41
1.5.3 Cushingova choroba a diferenciální diagnostika hyperkortisolismu	47
1.5.4 Nelsonův syndrom	55
1.5.5 TSH produkující adenom hypofýzy	55
1.5.6 Gonadotropiny produkující adenomy hypofýzy	57
1.6 Hypopituitarismus	58
1.6.1 Substituce adrenokortikotropní osy	66
1.6.2 Substituce tyreotropní osy	76
1.6.3 Substituce sexageny	78
1.6.4 Substituce růstovým hormonem	86
1.7 Poruchy růstu a léčba růstovým hormonem v dětství	87
2 Onemocnění štítné žlázy	88
2.1 Eufunkční struma	88

2.2	Tyreotoxikóza, hypertyreóza	90
2.2.1	Nejčastější příčiny hypertyreózy, jejich klinická symptomatologie a diagnostika	91
2.2.2	Gravesova-Basedowova choroba	93
2.2.3	Hypertyreóza při independentním adenomu štítné žlázy	99
2.2.4	Polynodózní toxická struma	100
2.2.5	Amiodaronem indukované tyreopatie	100
2.2.6	Další příčiny tyreotoxikózy	104
2.2.7	Tyreotoxická krize	104
2.3	Hypotyreóza	105
2.4	Záněty štítné žlázy	110
2.4.1	Akutní zánět štítné žlázy	110
2.4.2	Subakutní tyreoiditida (De Quervainova, granulomatózní, obrovskobuněčná)	110
2.4.3	Chronická autoimunitní tyreoiditida	112
2.5	Nádory štítné žlázy	115
2.6	Diferenciální diagnostika uzlu ve štítné žláze z hlediska FNAB	119
2.7	Volba vyšetření při podezření na jednotlivé tyreopatie	124
3	Onemocnění přštítných tělísek	125
3.1	Primární hyperparatyreóza a diferenciální diagnostika hyperkalcemie.	125
3.2	Hypoparatyreóza	129
4	Onemocnění kůry nadledvin	132
4.1	Hyperfunkční syndromy	132
4.1.1	Cushingův syndrom a jeho diferenciální diagnostika	132
4.1.2	Primární hyperaldosteronismus	132
4.2	Primární (Addisonova choroba) a sekundární adrenokortikální insuficience.	136
4.3	Kongenitální adrenální hyperplazie	143
4.4	Zvětšení nadledvin, diferenciální diagnostika, incidentalom nadledviny, Karcinom kůry nadledvin	149
5	Onemocnění dřeně nadledvin	156
5.1	Feochromocytom a paragangliom	156
5.2	Hypofunkce dřeně nadledvin	161
6	Poruchy pohlavního dospívání	162
6.1	Předčasná puberta (pubertas praecox)	162
6.2	Opožděná puberta (pubertas tarda)	164

7	Poruchy funkce testes	166
7.1	Mužský hypogonadismus	166
7.2	Primární onemocnění testes	167
7.2.1	Oboustranná anorchie	167
7.2.2	Kryptorchismus	168
7.2.3	Klinefelterův syndrom	170
7.2.4	Syndrom Noonanové (mužský Turnerův syndrom)	171
7.2.5	Získaný periferní hypogonadismus	172
7.2.6	Pokles sekrece androgenů v dospělosti a stáří	172
7.3	Centrální (hypotalamo-hypofyzární) příčiny poruch testikulárních funkcí	174
7.3.1	Hypogonadotropní hypogonadismus u mužů	174
7.3.2	Izolovaný deficit LH (Pasqualiniho syndrom)	176
7.3.3	Hyperprolaktinemie	176
7.3.4	Jiné příčiny	177
7.4	Porucha funkce testes při systémových onemocněních	178
7.5	Léčba poruch funkce testes	179
7.5.1	Substituční léčba androgeny	179
7.5.2	Substituce gonadotropiny a gonadoliberinem	179
7.6	Poruchy účinku androgenů	179
7.7	Poruchy mužské fertility	180
7.8	Nádory testes	183
8	Gynekomastie	185
9	Poruchy funkce ovarií	188
9.1	Klinická manifestace poruch funkce ovarií, ženský hypogonadismus	188
9.2	Primární (periferní) poruchy funkce ovarií	189
9.2.1	Ageneze gonád	189
9.2.2	Turnerův syndrom	189
9.2.3	Předčasné ovariální selhání	190
9.3	Centrální poruchy funkce ovarií	191
9.3.1	Hypogonadotropní hypogonadismus	191
9.3.2	Hyperprolaktinemie	192
9.4	Poruchy funkce ovarií spojené s hypersekrecí androgenů	192
9.4.1	Syndrom polycystických ovarií (Steinův–Leventhalův syndrom, funkční ovariální hyperandrogenismus, hyperandrogenní syndrom s chronickou anovulací)	192

9.4.2	Hyperplazie nadledvin manifestující se v dospělosti (adult-onset congenital adrenal hyperplasia, neklasická forma kongenitální adrenální hyperplazie)	196
9.4.3	Další příčiny	196
9.5	Nádory ovarií	197
9.6	Léčba ženského hypogonadismu	198
9.6.1	Hormonální substituce estrogenu a gestagenu	198
9.6.2	Substituční léčba gonadotropiny a gonadoliberinem	198
9.6.3	Léčba anovulačních cyklů	198
10	Hirsutismus	199
11	Neuroendokrinní tumory	204
11.1	Karcinoidový syndrom	207
11.2	Inzulinom (organický hyperinzulinismus)	208
11.3	Gastrinom, Zollingerův–Ellisonův syndrom	209
11.4	VIPom (watery diarrhea, hypokalemia, achlorhydria syndrom, Vernerův–Morrisonův syndrom)	211
11.5	Léčba neuroendokrinních tumorů	211
12	Polyglandulární syndromy	213
12.1	Mnohočetná endokrinní neoplazie	213
12.1.1	Mnohočetná endokrinní neoplazie typu 1 (Wermerův syndrom)	213
12.1.2	Mnohočetná endokrinní neoplazie typu 2A (Sippleho syndrom)	216
12.1.3	Mnohočetná endokrinní neoplazie typu 2B (MEN 2B, syndrom mnohočetných slizničních neurinomů)	216
12.1.4	Mnohočetná endokrinní neoplazie typu 4	218
12.2	Autoimunitní polyglandulární syndromy	218
Přílohy		
I.	Normální bazální hodnoty hormonů	224
II.	Dynamické testy v endokrinologii	231
Literatura		
Přehled použitých zkratk		
Seznam ilustrací		
Summary		
Medailonek autora		
Rejstřík		

1 ONEMOCNĚNÍ HYPOTHALAMU A HYPOFÝZY

1.1 ONEMOCNĚNÍ HYPOTHALAMU A JEHO PŘÍČINY

Hypothalamus je propojen s různými částmi mozku a mozkového kmene. Jsou v něm umístěna centra regulace četných homeostatických regulačních mechanismů jako vodního hospodářství, termoregulace, regulace chuti k jídlu, cirkadiánních rytmů, regulace spánku a probuzení, řízení sympatického a parasympatického nervového systému a v neposlední řadě hraje hypothalamus klíčovou roli v řízení sekrece hormonů adenohipofýzy.

Projevy postižení hypothalamu mohou být velmi pestré. Destrukce nebo naopak stimulace příslušných jader hypothalamu nebo určitých oblastí působí odpovídající klinickou symptomatologií:

- poruchy vodního hospodářství (n. supraopticus a paraventricularis, cirkumventrikulární oblast) – diabetes insipidus centralis, esenciální hypernatremie, SIADH (syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu)
- poruchy termoregulace (hypertermie, hypotermie, poikilotermie)
- kontrola chuti k jídlu (n. ventromedialis – centrum sytosti, laterální hypothalamus – centrum hladu) – hypothalamická obezita, kachexie, anorexia nervosa, diencefalický syndrom u dětí (hubnutí i přes normální energetický příjem, později obezita, neklid, případně somnolence, pubertas praecox), diencefalická glykosurie
- regulace spánku a bdění, cirkadiánní rytmus – somnolence, inverze spánku, kóma
- autonomní nervový systém – aktivace sympatiku nebo parasympatiku, rekurentní zvracení

- vyjádření emocí a chování – strach, apatie, vztek, hypersexuální chování
- paměť – ztráta krátkodobé paměti
- regulace funkce adenohipofýzy – hyper- a hypofunkční syndromy (pubertas praecox, hypopituitarismus v různém rozsahu)
- bolesti hlavy, poruchy zorného pole

Klinická manifestace projevů postižení závisí na různých faktorech, mezi něž patří například rychlost nástupu, zda jde o lézi destrující příslušné oblasti nebo naopak stimulující, v jakém věku se léze manifestují, lokalizace procesu, rozsah postižení atd.

Příčin poruch funkce hypothalamu je celé spektrum:

- *vrozené, geneticky podmíněné*: hypothalamický hypopituitarismus, Kallmannův syndrom, familiární diabetes insipidus centralis, Praderův-Williho syndrom, Bardetův-Biedlův syndrom, syndrom DIDMOAD (diabetes insipidus, diabetes mellitus, atrofie optiku, hluchota), mutace leptinu/leptinového receptoru
- *vrozené, získané*: vývojové malformace (anencefalie, septo-optická dysplazie, supraselární arachnoidální cysta), trauma, nitrokomorové krvácení
- *tumory a infiltruující onemocnění*: kraniofaryngom, hypofyzární nádor, gliom, ependymom, germinom, hamartom, lymfom, meduloblastom, meningiom, neuroblastom, pinealom, histiocytóza z Langerhansových buněk, leukemie, sarkoidóza
- *imunogenně podmíněné*: diabetes insipidus centralis, paraneoplastický syndrom
- *nutričně a metabolicky podmíněné*: anorexia nervosa, ztráta hmotnosti, Wernickeův-Korsakoffův syndrom
- *degenerativně podmíněné*: Parkinsonova nemoc
- *infekční*: meningitida bakteriální, mykotická, tuberkulóza (TBC), virová, syfilis
- *cévní*: aneurysma, arteriovenózní malformace, subarachnoidální krvácení
- *trauma*: porodní trauma, trauma hlavy, postneurochirurgické trauma

- *funkční*: diencefalická epilepsie, farmaka, syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH), syndrom psychosociální deprivace
- *jiné*: radiace, porfyrie, expozice toluenu

Některá onemocnění, která postihují hypothalamus, se manifestují i mimo centrální nervový systém (CNS), jako například histiocytóza, sarkoidóza, leukemie a další. Toho lze někdy využít ke stanovení diagnózy.

1.2 DIABETES INSIPIDUS

Klasifikace a etiologie: diabetes insipidus (DI) je charakterizován vylučováním velkého množství hypoosmolární moči při nedostatku plně funkčního vasopresinu nebo jeho nedostatečným účinku (u dospělých přes 40 ml/kg, i přes 17 litrů za den).

Klasifikace:

- Centrální DI* (kompletní nebo parciální) – způsobený nedostatečnou tvorbou či sekrecí vasopresinu nebo tvorbou patologického neúčinného vasopresinu (u familiární formy centrálního DI). Přibližně 10 % buněk produkujících vasopresin by mělo být schopno udržet diurézu pod 4 litry denně. Příčiny – operační zákrok v selární a supraselární krajině, nádory a cysty v této oblasti, autoimunitní, trauma hlavy (3 fáze – DI, antidiuretická fáze, DI), histiocytóza z Langerhansových buněk, infekce, ischemie, familiární, syndrom DIDMOAD, idiopatické.
- Nefrogenní DI* – podmíněný nedostatečnou odpovědí renálních tubulů na vasopresin. Příčinou může být jak vzácná vrozená porucha citlivosti ledvinných tubulů na vasopresin (recesivní – gen receptoru vasopresinu je vázaný na X chromozom – postižení jsou muži; autozomálně recesivní – gen aquaporinu 2), tak různé získané patologické stavy – např. kterékoli chronické onemocnění ledvin působící poruchu funkce dřeně nebo sběrných kanálků (např. chronická pyelonefritida), hypokalemie, hyperkalcemie, léky (např. litium,

fluoridy, kolchicin, gentamycin), postobstrukční nefropatie, polyurická fáze akutní tubulární nekrózy.

c) *Gestační DI* je způsoben zvýšenou aktivitou vasopresinázy v placentě a manifestuje se ve 3. trimestru.

Takzvaná *primární polydipsie* je na rozdíl od DI způsobena primárně nadměrným příjmem tekutin s dilucí extracelulární tekutiny, inhibicí sekrece vasopresinu a vylučováním hypoosmolální moči. Podílí se i snížená koncentrační schopnost ledvin při vyplavení koncentračního gradientu. Nejčastěji je podmíněna psychogenně.

Klinické příznaky: polyurie, polydipsie, nykturie a žízeň, potřeba pít i v noci. Je-li současně s DI přítomen hypokortikalismus, jsou projevy DI mírnější a manifestují se výrazněji po zavedení kortikoidní substitute.

Diagnóza: bazální vyšetření osmolality plasmy (norma 285–295 mosmol/l) a moči má pouze orientační hodnotu. Nízká osmolalita plasmy a moči ukazuje na možnou primární polydipsii.

- a) Na DI je podezření při diuréze přes 40 ml/kg/den spolu s osmolalitou moči pod 300 mosmol/l a s hypernatremií. Pokud pacient s DI kompenzuje ztráty tekutin příjmem, k hypernatremii a hyperosmolalitě plasmy nedochází.
- b) Test s žízněním a podáním desmopresinu: podle tíže klinické symptomatologie provádíme při podezření na parciální DI test s 36hodinovým žízněním a při podezření na kompletní DI (velká polyurie hypoosmolální moči < 200 mosmol/l) test s žízněním a sledováním diurézy a spec. hmotnosti moči, osmolality moči a plasmy, natremie à 1 h (viz přílohu II – Dynamické testy v endokrinologii, str. 230). Svědčí-li výsledky v průběhu testu pro DI, aplikujeme na závěr desmopresin (MINIRIN MELT®, Ferring), abychom odlišili centrální DI (redukce diurézy, úprava osmolality plasmy, natremie, u kompletního DI vzestup osmolality moči > 50 %, u parciálního o > 10 %) od nefrogenního DI. Test s žízněním musí být ukončen při poklesu tělesné hmotnosti přes 3 %, hypernatremii > 150 mmol/l a hyperosmolalitě séra, aby se předešlo komplikacím z dehydratace.

- c) K odlišení forem DI může přispět stanovení vasopresinu anebo kopeptinu (C-terminální fragment prekurzoru vasopresinu) při koncentračním testu (provádějí jen specializované laboratoře). Nově byl vyvinut test se stanovením kopeptinu po stimulaci argininem, který by mohl přejít do praxe.

■ Zjištění příčiny

K vyšetření pacientů s DI centrálního typu patří MR hypothalamo-hypofyzární oblasti a epifýzy (signál neurohypofýzy, nádory a infiltrace). Při centrálním DI chybí v 70 % hyperintenzní signál, který dává zdravá neurohypofýza v T1 váženém obraze. Při autoimunitní etiologii může být přechodné ztlustění stopky hypofýzy.

Při sarkoidóze stoupá angiotenzin-konvertující enzym (ACE) a při germinomu pinealis například β -hCG a α -fetoprotein. Nádorové markery mohou být zvýšeny v séru nebo jen v likvoru. Případně může pomoci průkaz ložisek histiocytózy z Langerhansových buněk v jiných lokalizacích, například pomocí PET/CT s následnou histologií.

Diferenciální diagnostika: u polyurie musíme odlišit primární polydipsii, osmoticky podmíněnou polyurii např. při diabetes mellitus, hyperkalcemii, farmakologické vlivy, polyurickou fázi renální insuficience.

Léčba a prognóza:

- a) *Centrální DI* – léčbou volby je substituce desmopresinem, který je ve formě sublinguálních tablet (MINIRIN MELT[®], Ferring, tbl. 60 a 120 μ g). Ze zahraničí lze zajistit dovoz i ve formě tablet k p.o. užití (MINIRIN[®], Ferring) anebo v i.m. či i.v. injekci (4 μ g v 1 ml). Vytitrování dávky provádíme dle sledování bilance tekutin, iontogramu, spec. hmotnosti moči, osmolality plasmy a moči (dávka MINIRIN MELT[®] se může značně lišit – od 60 do 360 μ g denně, výjimečně až 720 μ g). Jednotlivé dávky se podávají 1–3krát denně. Pooperační a posttraumatický DI může u některých pacientů postupně regredovat až vymizet, jinak se jedná o celoživotní onemocnění. Účinek desmopresinu může být potencován indometacinem, karbamazepinem. Desmopresin

je účinný i při léčbě DI v graviditě, protože nepodléhá degradaci vasopresinázou produkovanou placentou. Gestační DI se upraví s porodem.

- b) *Nefrogenní DI* – léčba základní příčiny, lze-li. Zajistit dostatek tekutin a zvážit omezení příjmu soli. Někdy lze dosáhnout efektu použitím thiazidových diuretik, inhibitorů syntézy prostaglandinů (indometacin). U pacientů s parciální senzitivitou k vasopresinu mohou být efektivní vysoké dávky desmopresinu.

1.3 SYNDROM NEPŘIMĚŘENÉ SEKRECE VASOPRESINU, CEREBRAL SALT WASTING SYNDROME, HYPONATREMIE PŘI ONEMOCNĚNÍCH HYPOTHALAMU A HYPOFÝZY

Hyponatremie je definována jako natremie pod 135 mmol/l a za těžkou je označována při hodnotách pod 125 mmol/l. Hyponatremie je velmi častý nález u pacientů na interních pracovištích – 15–30 % hospitalizovaných pacientů má $\text{Na} < 135$ mmol/l a až 5 % < 130 mmol/l (tab. 1.1). S těžkou hyponatremií je spojena několikanásobně zvýšená mortalita. U ambulantních pacientů je výskyt hyponatremie nižší.

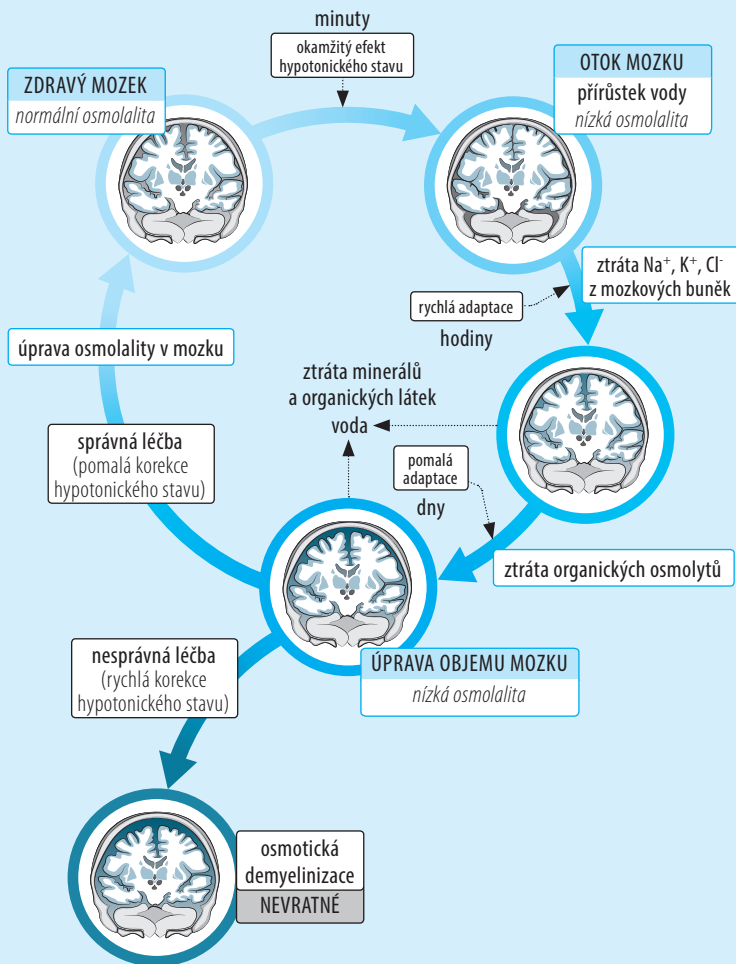
Z klinického a terapeutického hlediska je významné dělení natremie na akutní a chronickou (tab. 1.2).

■ **Tabulka 1.1** Dělení hyponatremie podle koncentrace sodíku

Hyponatremie	Hladina Na
mírná	130–135 mmol/l
střední	125–129 mmol/l
těžká	< 125 mmol/l

■ **Tabulka 1.2** Dělení hyponatremie podle délky trvání

Akutní	dokumentované trvání do 48 hodin
Chronická	dokumentované trvání > 48 hodin
Délka trvání není jistá	hodnotit jako chronickou



Obr. 1.1 Schéma rozvoje změn v mozku při hypotonické hyponatremii a adaptačních procesech (upraveno podle [2])

Příznaky hyponatremie i prognóza těchto pacientů závisí na hloubce hyponatremie a rychlosti vzniku. U akutně vzniklé hyponatremie (do 48 hodin) dochází k přesunu vody podle osmotického gradientu do buněk s rozvojem edému mozkových buněk a klinické symptomatologie. V průběhu času se uplatňují adaptační mechanismy, při nichž se uvolní osmoticky aktivní molekuly z mozkových buněk (draslík a organické látky) a koriguje se osmolalita intra- a extracelulárního prostředí, což redukuje edém mozkových buněk. Tento proces trvá 24–48 hodin, a proto se rozlišuje akutní (do 48 hodin) a chronická hyponatremie (obr. 1.1).

Akutně vzniklá hyponatremie mívá výraznější symptomatologii než chronická. Akutně se rozvíjející edém mozkových buněk se zvýšením intrakraniálního tlaku může vést ke křečím, kómatu, herniaci mozku, zástavě dechu a úmrtí. Při chronické hyponatremii, kde se již uplatnily adaptační mechanismy, není symptomatologie tak výrazná. Podle tíže postižení se pozoruje zhoršení chůze, pády, bolesti hlavy, zhoršení koncentrace a paměti, letargie, nechutenství, zmatenost. Chronické hyponatremii bývá přisuzována i osteoporóza. Při mírné chronické hyponatremii mohou být pacienti i téměř asymptomatictí.

Spektrum příčin hyponatremie je velmi široké (tab. 1.3).

Z endokrinních příčin působí hyponatremii například SIADH, hypokortikalismus centrální nebo periferní, hypotyreóza.

V souvislosti s operací tumorů v selární a supraselární krajině (dnes nejčastěji transsfenoidální) se objevuje relativně často porucha sekrece vasopresinu. Hypotonická polyurie se v prvních dnech po operaci vyskytuje až v 31 %. Nejčastěji má tranzitorní charakter, ale v malém procentu přejde až k trvalému centrálnímu DI. Ten bývá přítomen 3 měsíce po operaci u 0,9 % a za rok u 0,25 % pacientů po operacích pro adenom hypofýzy. V pooperačním období může mít porucha sekrece vasopresinu různý průběh:

- rozvine se diabetes insipidus centralis, který má trvalý charakter
- má trifázický průběh (polyurie – antidiuréza – DI)
- projeví se jen prvé dvě fáze (polyurie – antidiuréza) s následnou úpravou k normě anebo
- dojde k rozvoji jen tranzitorní hyponatremie (SIADH)

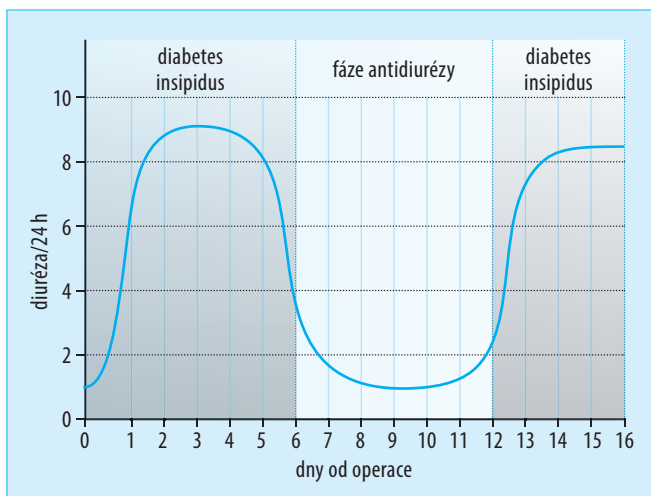
■ **Tabulka 1.3** Typy hyponatremie a její příčiny (upraveno podle [43])

Hyponatremie	Klinické příznaky	Na v moči < 20 mmol/l	Na v moči > 40 mmol/l
hypovolemická (snížení celkové tělesné vody s větším snížením celkového Na)	suché sliznice, snížený turgor, tachykardie, hypotenze, zvýšená urea a renin	ztráty GIT ztráty do 3. prostoru – pankreatitida, peritonitida deplece sodíku po diuretikách, popáleniny	diuretika, Addisonova nemoc, deficit mineralokortikoidů, cerebral salt wasting syndrom, nefropatie se ztrátami solí
euvolemická (normální tělesný Na se zvýšením celkové tělesné vody)	základní onemocnění	hypotyreóza, SIADH s pokračující restrikcí tekutin	SIADH ACTH deficit – hypokortikalismus, léky – karbamazepin, barbituráty, fenytoin, desmopresin
hypervolemická (zvýšení celkového tělesného Na s větším zvýšením celkové tělesné vody)	periferní otoky, ascites, zvýšená náplň jugulárních žil, plicní edém, základní onemocnění	cirhóza, srdeční selhání, nefrotický syndrom, primární polydipsie	srdeční selhání s diuretickou terapií

SIADH – syndrom nepřiměřené sekrece vasopresinu (antidiuretického hormonu), GIT – gastrointestinální trakt, ACTH – adrenokortikotropní hormon

V případě trifázického rozvoje pooperačního DI (obr. 1.2):

1. fáze polyurie nastupuje obvykle již za 24–48 hodin a trvá 5–7 dní a je většinou přechodná. Je způsobena dočasnou dysfunkcí neuronů produkujících vasopresin mezi tělem a zakončením nervů nebo axonálním šokem z poruch perfuze stopky a neurohypofýzy
2. fáze nastupuje za 2–14 dní a má charakter nepřiměřené antidiurézy (SIADH) – z poškozených axonů se nekoordinovaně uvolňuje vasopresin
3. fáze – rozvoj trvalého DI nastane při destrukci více než 80–90 % neuronů nucleus supraopticus a paraventricularis



Obr. 1.2 Schéma trifázického rozvoje pooperačního DI (upraveno podle [35])

1.3.1 Syndrom nepřiměřené sekrece vasopresinu, nepřiměřené antidiurézy – patofyziologie

Syndrom nepřiměřené sekrece vasopresinu (SIADH) je charakterizován hyponatremií při nepřiměřeně koncentrované moči, vysoké koncentraci natria v moči a normálním nebo jen lehce zvýšeném objemu intravaskulární tekutiny. Je způsoben neadekvátní sekrecí vasopresinu při snížené osmolalitě plasmy, kdy normálně je sekrece vasopresinu suprimována. Vasopresin vede k reabsorpci vody a zvětšení objemu extracelulární tekutiny. To obvykle nevede k otokům ani jiným klinickým projevům zvýšené retence vody – klinicky je euvolemie. Tyto změny vedou též ke snížení reabsorpce sodíku v proximálním tubulu a ke zvýšeným ztrátám sodíku močí. Kromě natriuretického účinku vasopresinu se pravděpodobně uplatňuje i působení atriálního natriuretického peptidu. Koncentrace kyseliny močové a urey, které se reabsorbují spolu se sodíkem v proximálním tubulu, se

v plasmě také snižuje. Vzhledem k poklesu tubulární reabsorpce stoupá frakční exkrece kyseliny močové ($> 12\%$). Stanovení diagnózy SIADH je současně podmíněno vyloučením jiných příčin hyponatremie jako hypokortikalismu, hypotyreózy, renální insuficience a užívání diuretik.

Uvádí se, že 50 % diagnostikovaných stavů hyponatremie je způsobeno SIADH.

Diagnóza: diagnostická kritéria SIADH:

- osmolalita séra < 275 mosmol/kg
- osmolalita moči > 100 mosmol/kg
- klinicky euvolemie
- koncentrace Na v moči > 30 mmol/l při normálním příjmu soli a vody
- vyloučen hypokortikalismus, hypotyreóza a renální insuficience
- vyloučeno užívání diuretik
- hyponatremie se neupraví po podání fyziologického roztoku (může se i zhoršit)
- korekce hyponatremie po restrikci tekutin

Terapie: je zásadní rozlišit akutní a chronický SIADH. U akutního symptomatického SIADH je indikována korekce hyperosmolárním NaCl (3 %). Vzestup natremie o 5 mmol/l může být dostatečný ke zmírnění symptomů.

U chronického SIADH je rychlá korekce kontraindikována (!), protože hrozí osmotický demyelinizační syndrom s nevratnými následky v CNS s ohrožením na životě. Korekce natremie nesmí první den přesáhnout 10 mmol/l/den a v následujících dnech 8 mmol/l/den. V léčbě se uplatňuje restrikce tekutin (do 800–1000 ml/den), podávání urey v kapslích nebo ochuceném roztoku a NaCl v kapslích. I když jsou v současnosti k dispozici blokátory V2 receptorů (vaptany, tolvaptan k p.o. podání, SAMSCA[®], Otsuka), jejich podání není vždy v doporučeních podporováno vzhledem k obavám z příliš rychlé korekce hyponatremie a rizika syndromu osmotické demyelinizace [44].