

# Addisonova choroba

**Addisonova choroba** je spojena s poruchou kůry nadledvin, kdy se snižuje tvorba příslušných hormonů – kortizolu a aldosteronu. Pro manifestaci příznaků adrenokortikální insuficience se odhaduje, že musí být zničeno 80–90 % tkáně kůry nadledvin.

## Základní informace

### Základní schéma regulace kortizolu

**CRH → ACTH → Kortizol**

Hypotalamus tvoří sloučeninu **CRH** (corticotropin releasing hormone). Ta působí na hypofýzu, která začne více vyrábět hormon ACTH (adrenokortikotropní hormon). ACTH putuje krví do nadledvin a tam zvýší tvorbu kortizolu.

**Glukokortikoidy**, z nichž je hlavním hormonem právě kortizol, mají velký vliv na metabolismus a imunitu organismu, umožňují člověku přežít vysoce stresové situace.

### Základní schéma regulace aldosteronu

**Renin → angiotenzinI <sup>ACE</sup> → angiotenzinII → aldosteron**

Ledviny produkují enzym renin, který aktivuje angiotenzinogen na angiotenzin I. Angiotenzin I se pomocí ACE (angiotenzin converting enzyme) přemění na angiotenzin II, který je již biologicky aktivní a stimuluje produkci aldosteronu.

**Mineralokortikoidy**, jejichž hlavním představitelem je právě aldosteron, mají vliv na ledviny a na cévy – snižují ztráty sodíku do moči, zvyšují ztráty draslíku a zvyšují krevní tlak.

V kůře se v malé míře produkují i pohlavní hormony, ale to nás v této chvíli příliš nezajímá. I dřevě produkuje svoje hormony, tvoří se v ní noradrenalin. To však u Addisonovy choroby nemá význam, nadprodukce noradrenalinu ve dřevě nás nicméně zajímá u feochromocytomu.

## Epidemiologie

Incidence je přibližně 5 případů na 100 000 obyvl./rok.

## Příčiny

Podle příčin rozlišujeme 2 formy:

- Centrální forma Addisonovy choroby ('bílý Addison') =** Poškození hypotalamu a/nebo hypofýzy – méně časté. Příčinou jsou **nádory, poranění a infekce mozku**. Kůra nadledvin je zcela v pořádku (jen jí chybí řídící hormon), produkce aldosteronu bývá zachována (aldosteron je řízen reninem).
- Periferní forma Addisonovy choroby =** Poškození kůry nadledvin – Je častější. Příčina **vzniku protilátek** proti vlastním buňkám není známa a zřejmě se na ní podílí **genetika** a nějaká virová infekce, která souvisí se zacílením imunitního systému proti vlastním buňkám. Kůra nadledvin ovšem může být náhle zničena i při některých **infekcích**, klasicky při infekci meningokokem. Tento mikrob někdy způsobí tak závažnou infekci, že dojde k prokrvácení obou nadledvin a jejich totálnímu zničení, což je často spojeno se smrtí nemocného. Toto prokrvácení nadledvin u meningokokových infekcí se nazývá Waterhouseův-Friderichsenův syndrom.

## Patogeneze

### Addisonova choroba

Addison's disease



*Hyperpigmentace na dlani*

<b>Rizikové faktory</b>	genetická predispozice
<b>Patogeneze</b>	porucha sekrece všech steroidů kůry nadledvin
<b>Klinický obraz</b>	slabost, únava, anorexie, myalgie, nevolnost, "touha" po soli, ortostatická hypotenze
<b>Diagnostika</b>	klinický obraz, vyšetření krve
<b>Léčba</b>	kortikosteroidy - <b>hydrokortison</b> a <b>fludrokortison</b>
<b>Klasifikace a odkazy</b>	
<b>MeSH ID</b>	D006929 ( <a href="https://www.medvik.cz/bmc/link.do?id=D006929">https://www.medvik.cz/bmc/link.do?id=D006929</a> )
<b>MedlinePlus</b>	000330 ( <a href="https://medlineplus.gov/ency/article/000330.htm">https://medlineplus.gov/ency/article/000330.htm</a> )
<b>Medscape</b>	127080 ( <a href="https://emedicine.medscape.com/article/127080-overview">https://emedicine.medscape.com/article/127080-overview</a> )

Příčinou může být **primární** adrenokortikální insuficience, tj. selhání nadledvin, nebo vzácněji **sekundární** adrenokortikální insuficience, tj. nedostatek ACTH. Asi 80 % <sup>[1]</sup> primárních onemocnění je způsobeno autoimunitním poškozením nadledvin. Mezi ostatní příčiny patří tuberkulóza nadledvin (asi 20 % případů) a řada vzácných onemocnění (krvácení do nadledvin - Waterhousův-Fridrichsenův syndrom; trombóza nadledvinových žil; poškození nadledvin infekcí; destrukce nadledvin nádorovými metastázami, amyloidem, sarkoidózou, hemochromatózou; adrenoleukodystrofie; kongenitální adrenální hypoplázie; syndromy rezistence na ACTH). Sekundární poruchy souvisí s různými typy poškození hypothalamo-hypofyzární dráhy, např. nádorem, meningitidou, krvácením, ischemií atd.

## Autoimunitně podmíněné primární adrenokortikální insuficience

Geneticky predisponovaní jedinci mají autoprotilátky proti 21-hydroxyláze a časem ztratí schopnost produkce kortizolu. Tyto protilátky jsou přítomny u více než 90 % pacientů s nedávným nástupem choroby. Tato náchylnost k produkci autoprotilátek je způsobena geny kódující MHC typu II (nejvíce nacházeny u haplotypu DR4, DR3/4, DQ2/DQ8, DRB1\*0404 subtyp DR4). Také u polymorfismu molekuly A 5.1 (spojená s MHC typu I) se objevuje vyšší pravděpodobnost vzniku Addisonovy choroby. Tato molekula je zodpovědná za maturaci T buněk v thymu.



Pigmentace u Addisonovy choroby

## Projevy

Dlouhodobý nedostatek hormonů kůry nadledvin se projevuje celkovou únavou, nízkým krevním tlakem, snížením tělesné hmotnosti, občasnými bolestmi břicha a žízní. Nemocný má také více chuť na hodně osolená jídla. Snížení koncentrace aldosteronu vede k vyšším **ztrátám sodíku** a **hromadění draslíku** v těle. Vysoká hodnota draslíku vede k průjmům a může způsobit i smrtelně nebezpečné **poruchy srdečního rytmu**.

Při poškození kůry nadledvin poznají hypofýza s hypothalamem nízkou koncentraci kortizolu v těle a snaží se jeho koncentraci zvýšit – začnou produkovat hodně CRH a ACTH. To souvisí se vznikem **hyperpigmentace** kůže a sliznic. Prekurzorem ACTH je **POMC** (proopiomelanokortin), ze kterého vzniká i **MSH** (melanocyty stimulující hormon). Jak již název napovídá, MSH aktivuje melanocyty, které začnou vytvářet ve zvýšené míře pigment (**melanin**). Nemocný z tohoto důvodu **vypadá paradoxně velmi zdravě a opáleně** (a to i v zimních měsících) a na sliznici dutiny ústní se mu tvoří **temné grafitové skvrny**.

U centrální formy Addisonovy choroby je snížena tvorba CRH a ACTH. Proto i látka způsobující pigmentaci není zvýšená a „opálená“ kůže a grafitové skvrny se v tomto případě neobjeví. U centrální formy navíc není narušena tvorba aldosteronu a tak budou příznaky nemoci o něco mírnější.

Addisonovu chorobu lze rozdělit do **3 klinických forem**:

1. Součást autoimunitního polyendokrinního syndromu typu 1 (**APS-1**).
2. Součást **APS-2**.
3. **Izolovaná** forma.

Pokud je v těle kritický nedostatek glukokortikoidů a mineralokortikoidů, dochází ke vzniku akutní **adrenokortikální (těž addisonské) krize**. Mezi klinické příznaky patří slabost, apatie, zmatenost, vysoká horečka. V krvi je hyperkalemie, hyponatremie, hypoglykemie, neutropenie, lymfocytóza, monocytóza, eozinofilie. Kvůli nechutenství a zvracení může dojít ke ztrátě tekutin, akutní hypovolemii a **arteriální hypotenzi**, která vyústí ve vznik **cirkulačního šoku**.

## Diagnostika

Na diagnózu lékaře navedou **klinické příznaky** (slabost, únava, anorexie, myalgie, nevolnost, "touha" po soli, ortostatická hypotenze), nižší koncentrace **sodíku** a vyšší koncentrace **draslíku** v krvi. Diagnóza je potvrzena zhodnocením koncentrace **ACTH** a **kortizolu** v krvi. Kortizol bude u Addisonovy choroby snížen vždy. ACTH bude sníženo pouze u centrální formy Addisonovy choroby (tj. při poruše hypothalamu a/nebo hypofýzy). Při poruše kůry nadledvin bude ACTH zvýšené.

Hodnoty **sérových hladin kortizolu** ráno nalačno pod 150 nmol/l potvrzují diagnózu adrenokortikální insuficience, hodnoty nad 550 nmol/l tuto diagnózu vylučují. Mezi těmito hodnotami leží šedá zóna, kde mohou být pacienti s částečnou insuficiencí. Takové pacienty odhalíme pomocí **dynamických stimulačních testů**, které hodnotí schopnost zvýšení sekrece kortizolu za zátěžových podmínek. Používá se *inzulinový toleranční test* nebo *synacthenový test*. **Inzulinový toleranční test** spočívá ve vyvolání hypoglykémie (pod 2,2 mmol/l) podáním

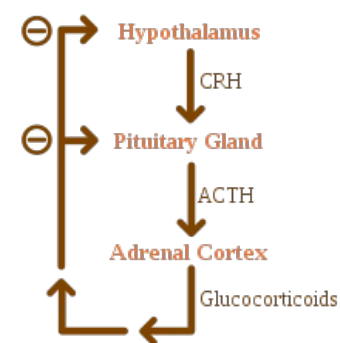
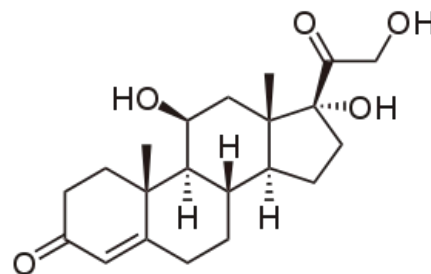
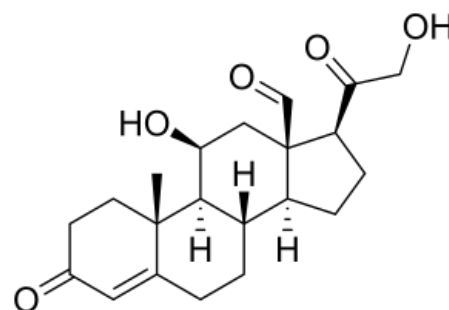


Schéma negativní zpětné vazby



Kortizol



Aldosteron

inzulinu a v opakovaných měřeních hladiny kortizolu v plazmě. Fyziologicky vyvolá hypoglykémie vzestup produkce kortizolu, při hypokortikalismu se sekrece tohoto hormonu zvyšuje méně nebo vůbec. Za bezpečnější vyšetřovací metodu se považuje **synacthenový test**, při němž se produkce kortizolu stimuluje podáním analogu ACTH.

U autoimunitou způsobeného poškození nadledvin můžeme v krvi najít **protilátky** proti 21-hydroxyláze (až u 90 % pacientů). Až 50 % takto postižených lidí má i další autoimunitní chorobu (mohou se vytvářet protilátky proti štítné žláze, příštítným tělískám, varlatům, ovariím, žaludeční sliznici atd.). Doporučuje se **screening** pacientů s diabetem typu 1A, hypoparathyroidismem a při nálezů protilátek proti 21-hydroxyláze, aby se předešlo vzniku **akutní adrenokortikální krize**.

Stav nadledvin můžeme vyšetřit ultrazvukem (najdeme poškození, autoimunitní zánět ovšem nepozorujeme), stav hypothalamu a hypofýzy můžeme zhodnotit pomocí CT a magnetické rezonance.

## Léčba

### Léčba akutní Addisonské krize

Léčbu je třeba zahájit co nejdříve. Parenterálně podáváme **hydrokortison** v prvních 24 hodinách v dávkách 100 mg á 6 hodin (v těchto dávkách má i mineralokortikoidní účinek). Zlepšení stavu je obvykle rychlé, takže je možné již od druhého dne snížit dávky na 50 mg á 6 hod. Podle stavu pacienta postupně snižujeme dávky na 10 mg 4krát denně. Pokud se jedná o Addisonovu nemoc, pak při snížení dávek hydrokortisonu na 50–60 mg/den přidáváme **fludrokortison** (pro mineralokortikoidní efekt). Kromě kortizolu se zaměřujeme na úpravu dehydratace, která bývá výrazná, a elektrolytové dysbalance. Hyperkalemie a acidosa se obvykle upraví po podání kortizolu. Samozřejmostí je i léčba vyvolávající příčiny krize (infekce).

### Chronická léčba

Pacienti s adrenokortikální insuficiencí vyžadují doživotní substituční léčbu. Celková denní dávka hydrokortisonu se obvykle pohybuje v rozmezí 25–30 mg/den, ale může být i výrazně vyšší. Bohužel nemáme k dispozici žádný laboratorní test, který by ukázal přiměřenost dávky, řídíme se proto klinickým obrazem (únava, váha, GIT obtíže), tlakem krve a mineralogramem. Kortisol podáváme 2krát denně – 2/3 dávky ráno a zbylou třetinu v 16–17 hod. Dávku kortizolu je třeba zvyšovat při jakékoliv psychické nebo fyzické zátěži, a to až do dávek 300–400 mg/den. **Je třeba vždy pamatovat na to, že krátkodobé podání vyšší dávky je prakticky bez rizika, zatímco poddávkování může vyvolat krizi!** Pacienti musí být o tomto řádně poučeni a při teplotě nad 39 °C, průjmech, nebo zvracení vyhledat lékaře. U Addisonovy nemoci musíme kromě hydrokortisonu podávat obvykle i fludrokortison s mineralokortikoidním účinkem. Podává se jednou denně v konstantní dávce 0,05–0,2 mg.

## Prognóza

Neléčené onemocnění vede v průběhu dvou let ke smrti pacienta. Adekvátně léčená adrenokortikální insuficience má prognózu příznivou s přežíváním blízkým normální populaci a dobrou kvalitou života.

## Odkazy

### Související články

- Cushingův syndrom
- Connův syndrom
- Symptomatické duševní poruchy při endokrinopatiích

### Externí odkazy

- Addisonova choroba (<https://www.stefajir.cz/?q=addisonova-choroba>) na stefajir.cz
- Adrenální nedostatečnost ([http://www.medicabaze.cz/index.php?&sec=term\\_detail&termId=2985&tname=Adren%C3%A1ln%C3%ADnedostate%C4%8Dnost](http://www.medicabaze.cz/index.php?&sec=term_detail&termId=2985&tname=Adren%C3%A1ln%C3%ADnedostate%C4%8Dnost)) na Medicabaze.cz, Autor: Prof. MUDr. Michal Kršek CSc.
- National Endocrine and Metabolic Disease Information Service (<https://www.niddk.nih.gov/health-information/endocrine-diseases/adrenal-insufficiency-addisons-disease>)
- AKUTNE.CZ** Akutní Addisonská krize – interaktivní algoritmus + test (<http://www.akutne.cz/index.php?pg=vyuko-ve-materialy--rozhodovaci-algoritmy&tid=538>)

### Převzato z

- ŠTEFÁNEK, Jiří. *Medicína, nemoci, studium na 1. LF UK* [online]. ©2008. [cit. 31.12.2011]. <<https://www.stefajir.cz/?q=addisonova-choroba>>.



Prezident Kennedy byl asi nejznámějším člověkem s Addisonovou chorobou. Mimochodem zásadní televizní debatu v prezidentských volbách nad R. Nixonem vyhrál díky svému vzhledu. Nixon přišel před kamery pobledlý a neoholený. Kennedy vypadal zdravě, byl oholený a pěkně opálený.

## Použitá literatura

- MICHELS, Aaron W a George S EISENBARTH. *Immunologic Endocrine Disorders* [online]. ©2010. [cit. 2011-04-01]. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2835296/?tool=pubmed>>.
- NEČAS, Emanuel. *Patologická fyziologie orgánových systémů. Část 2*. 2. vydání. Praha : Karolinum, 2009. 760 s. s. 574-575. ISBN 978-80-246-1712-1.
- ČEŠKA, Richard, et al. *Interna*. 1. vydání. Praha : Triton, 2010. 855 s. s. 347-350. ISBN 978-80-7387-423-0.
- GREENSPAN, Francis S a J. D BAXTER. *Základní a klinická endokrinologie*. 1. vydání. Praha : H & H, 2003. 843 s. s. 354-363. ISBN 80-86022-56-0.

## Reference

1. KRŠEK, Michal. Diagnostika a diferenciální diagnostika hypokortikalizmu. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2014, roč. 16, no. 3, s. 119-122, dostupné také z <<https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2014/03/09.pdf>>. ISSN 1803-5256.