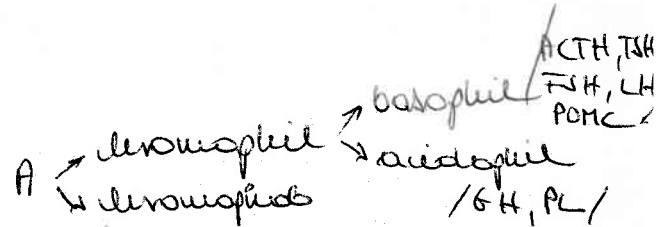


Nemes Zoltán

Az endocrin rendszer pathológiája



Az endocrin rendszer hormonokat termel, amelyek kémiai utasítást visznek a véráramon keresztül a célszervhez. Hagyományosan az endocrin rendszerbe soroljuk az endocrin szerveket (pl. hypophysis, mellékvese, paizsmirigy), a kevert funkciójú szervek endocrin sejtcsoportjait (pl. a pancreasban, az ovariumban, a herében) és a nem endocrin szervek elszórt hormontermelő sejtjeit (pl. a bél és a bronchusok nyálkahártyájában). Az utóbbi sejteket együttesen diffúz neuroendocrin rendszernek nevezzük, mert az idegi eredetű sejtekkel (pl. mellékvesevelővel) azonos markereket mutatnak, bár az újabb kutatások szerint endodermális eredetűek.

A hypophysis pathológiája

A hypophysis elülső lebenye az adenohypophysis, hátsó lebenye a neurohypophysis. Az adenohypophysis az embrionális epipharynxnak a III. agykamra alapja felé való kitéréseiből, a Rathke-tasakból fejlődik. Az adenohypophysis telepe a canalis craniopharyngeus révén még egy ideig összefüggésben marad az epipharynxszal, majd később ez visszafejlődik. A Rathke-tasak embrionális maradványaiából származtatják a craniopharyngeomákat, amelyek jóindulatú laphám tumorok, ameloblastomákra emlékeztető szöveti szerkezettel. Gyakori bennük a lágylásos

tömlő és a meszesedés. Növekedésük során a környezetüket összenyomják, hypophysis hormonok kiesési tüneteit és neurológiai tüneteket okozva. A hypophysis hátsó lebenye a III. agykamra alapjának nyúlványa, amely a hypophysisnyélen át idegi és vascularis kapcsolatot tart a hypothalamusszal.

Az adenohypophysis sejtjeit szokványos festési módszerek alapján (pl. PAS-orange G) basophil, acidophil és chromophobic csoportokra osztjuk.

> A basophil (PAS+) sejték glükoprotein hormonokat termelnek: adrenokortikotrop hormont (ACTH), thyreoidestimuláló hormont (TSH), folliculusstimuláló hormont (FSH) és luteinizáló hormont (LH). Az utóbbi kettőt a bihormonális gonadotrop sejtek állítják elő. Az ACTH termelő basophil sejtek is bihormonálisak, mivel az ACTH-val együtt proopiomelanokortint (POMC), régi nevén melanotrop hormont is termelnek. Valamennyi említett hormon szintézisét és kiválasztását a hypothalamus megfelelő releasing hormonja serkenti.

> Az acidophil sejteknek normális körülmények között monohormonális növekedési hormont (growth hormone, GH) szintetizáló és prolaktint (PRL) szintetizáló változata van. A növekedési hormonnak van hypothalamicus serkentő hormonja (growth hormone releasing hormone, GRH), de az elválasztást (release) akadályozó dopaminerg anyagok és a szomatostatin is befolyásolják a vérszintet. A prolaktintermelést és -kiválasztást egy hypophysealis release-inhibitor anyag és a dopaminerg vegyületek gátlólag szabályozzák.

A chromophob sejtek nevüket onnan kapták, hogy szokványos festésekkel bennük granulomok nem tüntethetők fel. Azonban ezek egy része hormonálisan aktív sejt, amelyben a hormonsecretio ütemét a hormonszintézis nem tudja követni. Ezekben az intracelluláris granulomokban való hormontárolás csak kismértékű. A hormongranulomokat érzékeny és specifikus módszerekkel – pl. immun-elektronmikroszkópos technikával – feltüntetve ezekről a chromophobokról kiderül, hogy oligogranularis sejtek. A chromophob sejtek másik fajtája az inaktív, agranularis vagy null-sejt.

A hypophysis pathológiás elváltozásait három csoportra osztjuk: hiperfunkció (hyperpituitarismus), hipofunkció (hypopituitarismus) és hátsólebeny-szindrómák. *diffúz göbös hyperplasia adenoma*

Hiperfunkciós állapotok

A hiperfunkciós állapotok mögött morfológiailag az egyes sejtípusok szelektív hiperplasiája vagy adenomája állhat.

A hyperplasia enyhébb diffúz formája nem jár az adenohypophysis acinusait körbefogó reticularis váz felborulásával. A súlyosabb, göbös hyperplasia az acinaris struktúrát már eltorzítja, de még a hypophysistől tokkal nem határolódik el.

Az adenoma környezetétől élesen, típusosan tokkal különül el. Az előrehaladott hyperplasia elérhet egy olyan autonóm növekedési fokot, amely már valódi neoplasziának felel meg. A hypothalamicus releasinghormonok hatására létrejött hyperplasiák kimutatása csak az egész hypophysis feldolgozása után (boncolási anyagon) lehetséges, ezért tényleges előfordulási gyakoriságukat nem tudjuk felbecsülni. Általában elfogadott azonban, hogy a klinikailag nyilvánvaló hiperfunkciók nagy többsége mögött adenoma áll.

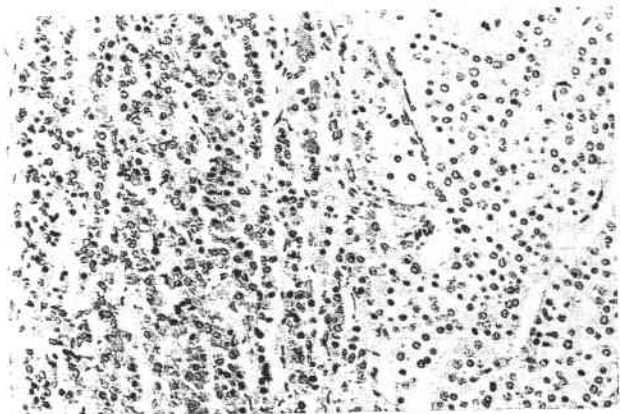
Az 5 mm átmérő alatti adenomákat microadenomáknak nevezzük. Ezekre hormontermelésük révén általában hamar felfigyelnek; sebészi eltávolításuk gyógyulást eredményez. A prolaktinsejtes adenomákat inkább bromocryptinnel (dopaminerg agonista) belgyógyászatilag kezelik. A parasellaris areákra kiterjedő, ún. macroadenomák sebészileg

nem kezelhetők hatékonyan. A hypothalamicus régióra, a chiasma opticumra, a nervus oculomotoriusra és a hypophysis mindkét lebenyére kifejtett nyomási tünetek hívják fel ezen hormonálisan inaktív tumorokra a felfigyelmet.

A terhességet leszámítva – ahol a hypophysis több sejtípusa átmenetileg hiperplasiás (a prolaktin-, a GH- és az ACTH-termelés fokozódik), a hiperfunkciós állapotok rendszerint monohormonálisak és mögöttük adenoma áll. Az adenomák közül a leggyakoribb a prolactinoma (kb. 60%), ezt követi a növekedési hormont termelő adenoma, majd az ACTH termelő adenoma.

Prolactinomák. Rendszerint gyéren granulált, chromophob microadenoma megjelenésűek (21.1 ábra). Nőkben ez amenorrhoea-galactorrhea-szindrómával, férfiakban libidoelvezéssel és impotenciával jár a prolaktinnak a luteinizáló hormon termelését gátló hatása miatt. A bromocryptin kezelés a prolaktintermelő sejtekben a transzkripcio szintjén hat, ezért a prolaktintermelő sejtekben atrophiát okoz és az adenohypophysisben fibrosist is eredményez.

Növekedési hormon-termelő adenomák. 2/3 részük monohormonális adenoma, mely egyforma arányban gyéren granulált microadenoma vagy acidophil adenoma megjelenésű.



21.1 ábra: A chromophob adenoma halványan festődő sejtjei a kép jobb felén élesen elhatárolódnak a normális hypophysis secretumgranulomokkal telt, sötétebben festődő sejtjeitől a kép bal felén. A kép bal szélén a hypophysistok részlete

Ludwig
Sheehanhyperorthidizmus
Sy: intra partum v. post 433
partum hypophysinécrosis

Gyermekkorban óriásnövéssel jár (gigantismus). Pubertás után, amikor az epiphysisporcon keresztül a hossznövekedés befejeződik, akkor subperiostealis csontnövekedés lehetséges a „végeken” (acromegalia). A belső szervek megnagyobbodása (splanchnomegalia) is szembeötölő lehet. A növekedési hormont termelő adenomák 1/3-a prolaktint is termel (bihormonális adenoma). Ezek egy része a két hormont külön sejtekben, másik része egyazon sejtféleségen belül (mammomatotroph adenoma) tartalmazza. Ritkán paraneoplasticus növekedési hormon releasing faktor termelés miatt (hörgő, thymus és endocrin tumorok) a növekedési hormon-termelő sejtek hyperplasiája is előfordul. A bromocryptinnel és szomatostatinanalógokkal folytatott kezelés a sejt-morphológiát nem változtatja meg, mivel ezekben a sejtekben az említett anyagok posttranscriptionalis támadáspontúak.

ACTH-termelő adenomák. Túlnyomó részük basophil microadenoma, de ritkán előfordulnak chromophob adenoma megjelenésűek is, amelyek klinikailag enyhe tünetekkel járnak. Az ACTH-túltermelés következtében kialakul hypercortisolizmust Cushing-kórnak nevezük. Hasonló klinikai megjelenést produkálhat paraneoplasziás szindrómaként az ectopiás ACTH-termeléssel vagy ectopiás kortikotropin-releasing hormon (CRH-) termeléssel járó tumorok (bronchusrák, thymoma, endocrin tumorok), amelyeket azonban nem nevezük Cushing-kórnak, hanem paraneoplasticus Cushing-szindrómának. A nem tumoros ACTH-termelő sejtekben valamennyi említett esetben inaktivitási jelként a granulomok elvesztését és az intermediaer filamentumok felszaporodását találjuk: ezek a Crooke-féle hialinizált basophil sejtek.

TSH-termelő és gonadotrop adenomák. Ritkák. A nem funkcionáló adenomák az adenomák 10–30%-át képezik, leggyakrabban chromophob adenoma megjelenésűek és főként férfiakban fordulnak elő, ritkábban oncocyta adenomák, amelyek cytoplasmája mitochondriumszaporodást mutat.

Hypophysisadenomák előfordulnak a multiplex endocrin neoplasiák I. típusában is (MEN I), amelyet Wermer-szindrómának is

hívnak, parathyreoideaadenomával és a pancreas endocrin szigeteiből kiinduló tumorokkal együtt.

Hipofunkciós állapotok

Az adenohipophysis hipofunkciója rendszerint egyszerre több sejtféleséget érint: panhypopituitarizmus. A funkciócsökkenés oka lehet a hypothalamust pusztító folyamat (pl. glioma vagy a ductus craniopharyngealis maradványaiból kiinduló craniopharyngioma) vagy a hypophysisnyél valamilyen okból történő sérülése. A hypophysisen belüli okok között a primaer vagy metastaticus hypophysistumor által kifejtett nyomási atrophia, a hypophysistumor sebészi eltávolításával kapcsolatos sérülések, ischaemiás hypophysisnecrosis, gyulladások (autoimmun adenohipophysitis) és koponyatrauma szerepelnek.

Az intra partum vagy post partum hypophysisnecrosist Sheehan-szindrómának nevezük. A terhesség alatt az adenohipophysis hyperplasiás, ami a normálshoz viszonyítva nagy térfogat-növekedést is jelent; ez komprimálja a hypophysisen belüli ereket. Normális vérnyomás mellett ez még elviselhető, de egy elhúzódó vérnyomáscsökkenés necrosist okoz. Rendszerint a menses nem tér vissza és más trophormonok hiánya is klinikai tünetekhez vezet.

Bár panhypopituitarizmusban az adenohipophysis valamennyi trophormonjának hiányával kell számolni, a klinikai szindrómának vannak vezető tünetei: gyermekben a növekedési hormon hiánya (törpenövés), felnőttekben a gonadotrop hormonok kiesése (hypogonadizmus). Az általános sorvadás (hypophysaer cachexia) a hypopituitarizmus közvetlen következményeként ma már nem elfogadott.

A neurohypophysist érintő ún. hátsólebeny-szindrómák ritkák. Idetartozik az antidiuretikus hormon (ADH) hiányára visszavezethető diabetes insipidus. Nincs a vese gyűjtőcsatornaiban vizvisszaszívás, ezért sok a vizelet (polyuria) és nagy a vízfelvétel (polydipsia). Leggyakoribb ok a hypophysisnyél-sérülés és a hypophysistumor eltávolítása kapcsán, ezt követik a hypothalamus tumoros vagy

gyulladásos laesiói. A hypophysisnyél és a hátsó lebeny sérülését néha a Langerhans-sejtes histiocytosis csoportba sorolt Hand-Schüller-Christian-betegség okozza.

A túlzott mértékű ADH-secretio átmenetileg előfordulhat a fejet ért trauma és agytumor utáni sebészi beavatkozást követően. Tartósan paraneoplasticus szindrómaként alakul ki, ahol ectopiás ADH-termelés folyik: bronchialis carcinómában, thymomában vagy endocrín tumorokban. Az ADH fokozza a víz reabsorptióját a vese gyűjtőcsatornáiban, következményes haemodilútióval és hyponatraemiával.

A hypothalamus rendellenességei

A suprasellaris tumorok, pl. gliomák, craniopharyngeomák, csírasejt eredetű tumorok és lipomák, gyulladások és trauma a hypothalamust egyaránt károsítják. A károsodás legalábbis részben a hypophysisen keresztül érvényesül (hypothalamohypophysealis rendellenesség). Leggyakoribb ilyen megnyilvánulás a diabetes insipidus és az alacsony gonadotropszint miatti hypogonadismus. Vannak azonban a hypophysistől független változások, pl. az étvágyközpont laesiója, amely obesitashoz vezet.

A legismertebb hypothalamicus kórkép a Fröhlich-szindróma (dystrophia adiposogenitalis), amely fiúkban a pubertás előtt jön létre. Obesitas és hypogonadotrop hypogonadismus jellemzi, amelyhez változóan diabetes mellitus, látáskárosodás és mentális retardáció társul. Hasonló tünetekkel jár a recesszíven öröklődő Laurence-Moon-Biedl-szindróma is.

obesitas + hypogonadotrop retard. /
hypogonadotrop hypogonadismus
Fröhlich sy. / dystrophia adiposogenitalis /
Laurence-Moon-Biedl sy.

A pajzsmirigy pathológiája

A pajzsmirigy túlnyomó részét a follicularis állomány teszi ki. A pajzsmirigy-folliculusok sejtjei a hypophysis thyreoidea-stimuláló hormonjának (TSH) hatására tiroxint (T₄) és ennek hatékonyabb deiodinált változatát, a tri-jód-tironint (T₃) állítják elő tirozinból és jód-ból. Ezeket a jódozott tirozinszármazékokat proteinhez kötve tireoglobulin formájában a folliculusok lumenében tárolják. Ezt az anyagot szövettanilag pajzsmirigy-kolloidnak nevezzük. E kolloidot szükség esetén a folliculussejtek pinocytosissal felveszik a fehérvérjé lysosomális enzimjeikkel fehasítják és a tirozinszármazékokat aktív hormonokká alakítják, amelyeket a szomszédos kapillárisokba szekretálnak. A keringésbe juttatott T₃ és T₄ számos anyagcsere-folyamatot serkent, így például növeli az alpanyagcserét.

A pajzsmirigy parafollicularis C-sejtjei kis területet foglalnak el. A folliculusok közötti interstitiumban kis csoportokat képeznek. A C-sejtek kalcitonint termelnek, amely a kálciumhomeostasisba főként az osteoclastos csontresorptio akadályozása révén szól bele. A pajzsmirigy C-sejtjeit a diffúz neuroendocrín rendszerbe sorolják.

A pajzsmirigy pathológiás elváltozásait makroszkópos morphologiai megjelenésük-ből kiindulva tárgyaljuk, elkülönítve a nem tumoros pajzsmirigy-megnagyobbodásokat (golyvák), a magányos göböket és a pajzsmirigy malignus tumorait.

Struma

Multinodularis
- diffúz; bizonytalanul
- multinodularis; diffúz
nodularis
ns

A struma (golyva) tapintásra és makroszkópos megjelenés alapján is az alábbi csoportokra osztható: multinodularis, szimmetrikus, bizonytalanul nodularis struma, és szimmetrikus, diffúz golyva.

Multinodularis struma. A leggyakoribb és a leginkább voluminosus pajzsmirigy-megnagyobbodás, amely főként öregekben fordul

elő. Ismert, hogy a normális thyreocyták TSH-válaszkészsége változó. Ezért a tartós TSH-szint-emelkedésre egyes területek eltérő intenzitású hyperplasiával reagálnak. A TSH-szint változásaival hyperplasiás és involutiós folyamatok váltakoznak. Az involutiós folyamatokat vérzés, hegesedés követi. A multinodularis golyvák általában igen koloiddúsak (enyvszerűek), ezért a pathológusok göbös koloid strumának is hívják. A göbök nagysága (szemben a szimmetrikus, bizonytalanul nodularis strumával) tág határok között változik. A nagy barna göbökben a folliculusok koloiddal teltek és köb- vagy lelapult hámmal béleltek. Néha világos hússzínű göbök is láthatók, amelyekben kevés a koloid és főként folliculussejtekből állnak. Ez a parenchymatosus vagy micro-follicularis göb.

A multinodularis golyvák kozmetikai okokból vagy a trachea kompressziója miatt (főként a retrosternalis strumáknál) kerülnek műtétre. A legtöbb beteg pajzsmirigyfunkciója normális, de néha egy-egy nodulus hiperfunkciós jeleket mutat. Ilyenkor a folliculusokat bélelő hámszövetek magasak és a koloidresorptio jeleit mutatják. Ilyen esetekben a T_3 - és T_4 -szint emelkedett.

Szimmetrikus, bizonytalanul nodularis golyva. Hátterében Hashimoto-thyreoiditis áll, amelyet a thyreoiditisek között később tárgyalunk.

Szimmetrikus diffúz struma. A pajzsmirigy diffúz hyperplasiájának felel meg. Aszerint, hogy mi a hyperplasia kiváltó oka, a szimmetrikus diffúz struma euthyreoid, hyperthyreoid vagy hypothyreoid állapottal járhat. Az endémiás golyva jódszegény diétából adódó pajzsmirigyhormonszint-csökkenésre és következményes TSH-secretio-fokozódásra vezethető vissza. A pajzsmirigy compensatoricus hyperplasiája eredményezi a diffúz megnagyobbodást. A hyperplasia sem tudja emelni a hormonszintet, mert kész hormon nem termelődik a jódszegénység miatt. Congenitalis enzimhiány is vezethet hasonló compensatoricus hyperplasiához. A szimmetrikus diffúz struma leggyakoribb, hiperfunkcióval járó állapotát, a Graves- vagy Basedow-kórt a thyreoiditisek között tárgyaljuk.

Thyreoiditisek

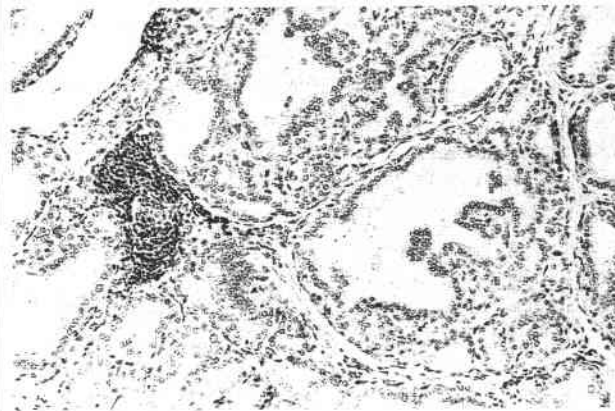
A pajzsmirigy gyulladásos elváltozásai, a thyreoiditisek vírusos vagy autoimmun eredetűek. Az autoimmun thyreoiditisek leggyakoribb formái a Graves-kór és a Hashimoto-thyreoiditis.

LATS → TSH-hoz kötődik

Graves-kór. Diffúz pajzsmirigy-megnagyobbzással és exophthalmusszal járó állapot. Utóbbi a retroorbitalis lágyrészek oedemájából eredő térfogat-növekedésből adódik. A betegség egy long acting thyroid stimulator (LATS)-nak nevezett IgG-antitest jelenlétéből adódik. Ez a folliculusokat bélelő sejtek felszínén lévő TSH-receptorokhoz kötődik, és egyben metabolikusan stimulálja és osztódásra készíti őket. A hyperplasia jeleként a folliculusok megnagyobbodnak, az osztódó sejtek már nem ternek el a kör alakú folliculusban, ezért a lumenbe papillák nyúlnak be. A hiperfunkció morphologiai jeleként a sejtek magasak, hengeresek és a termelt hormonokat nem tárolják koloid formájában, hanem egyenest a kapillárisokba ürítik (21.2 ábra).

Másik fontos jellemzője a szöveti képek a lymphoidsejtes aggregátumok jelenléte, amelyekbe rendszerint secundær folliculusok is kialakulnak. Gyakori a HLA-DR3-antigén típusú ebben a betegségben. A Graves-kór hyperthyreosissal jár. A hyperthyreosisal járó klinikai tünetegyüttest thyreotoxicosisnak

hyperthyreosis



21.2 ábra: Graves- (Basedow-) kór.

Magas hengerhámmal bélelt, papillaképződést mutató pajzsmirigy-folliculusok. Az interstitiumban göccs lymphoid infiltrátum