

## 14. Az endocrin rendszer patológiája

### AZ ENDOCRIN RENDSZER PATOLÓGIÁJA

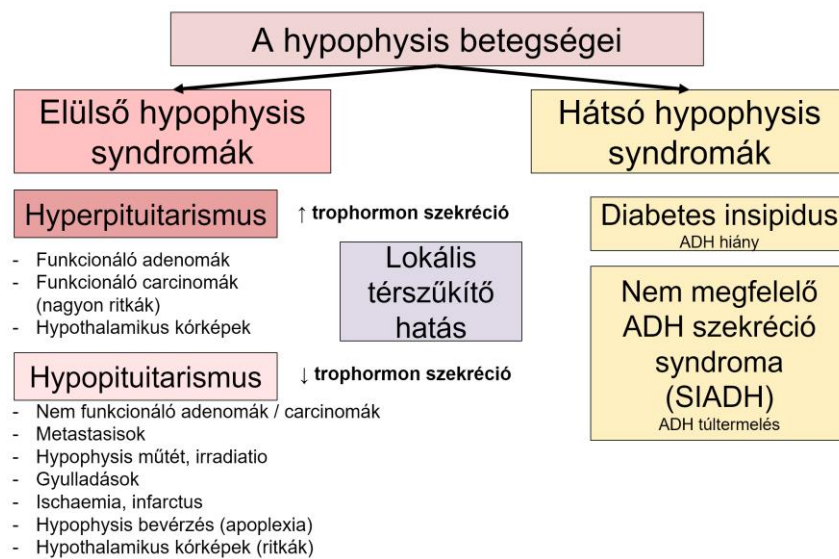
#### ENDOCRIN RENDSZER

- *Funkció: a homeosztázis (a belső környezet dinamikus egyensúlya) fenntartása és szabályozása hormonszekréciónak révén*
- *Hormonok: a véráramba elválasztott jelátvivő molekulák, amelyek a keringéssel távoli célsejtekhez eljutva specifikus receptorokhoz kötődve fejtik ki hatásukat*
- *Az endocrin rendszer elemei:*
  - *Endocrin szervek (mirigyek) – az egész parenchyma*
  - *Endocrin sejtcsoportok – pl. Langerhans-szeigetek, ovarium, testis*
  - *Izolált endocrin sejtek – a tápcsatonában*

#### Az endocrin betegségek megjelenhetnek:

1. Hormontútermelés
  - Primer hormontútermelés a perifériás mirigyben
  - Szekunder hyperfunkció (↑↑trophormonok)
2. Hormon alultermelés
  - Primer alultermelés a mirigy betegsége miatt (pl. gyulladás vagy sebészi eltávolítás)
  - Másodlagos alultermelés a trophormonok hiánya miatt
3. A perifériás szövetek megváltozott válasza
  - A célszerv hormonrezisztenciája (pl. inzulinrezisztencia 2-es típusú diabetesben)
4. Endocrin mirigyek daganatai

#### HYPOPHYSIS



#### AZ ADENOHYPOPHYSIS BETEGSÉGEI ADENOMÁK

- Az adenohipophysis hormontermelő hámsejtjeiből kiinduló benignus daganatok
- Legtöbbször sporadikusak, ritkán MEN1 syndromához társulhatnak

#### Típusai:

- Funkcionáló (hormontermelő) – 80%

A hormontermelés klinikai tüneteivel jár (↑ trophormon koncentráció a vérben) → hyperpituitarismus

- Nem funkcionáló (néma) – 20%

Hormontútermelés klinikai tünete nélkül

Nagyra nőhetnek, mivel a klinikai tünetek kezdetben enyhék → a nem daganatos parenchyma kompressziója → hypopituitarismus + lokális térszűkítő hatás

#### Nagyság:

- Microadenoma <10 mm
- Macroadenoma >10 mm

## 13. Az endocrin rendszer patológiája

### LOKÁLIS TÉRSZŰKÍTŐ HATÁS

- Nagyobb adenomák nyomhatják, sőt infiltrálhatják a szomszédos struktúrákat: a sinus cavernosust, a hypothalamust, az os sphenoidale, a chiasma opticumot

Az invazív növekedés nem a malignitás jele

- A sella turcica megnagyobbodik ± chiasma opticum kompresszió → látótérkiesés (bitemporalis hemianopsia)
- Intracranialis nyomásfokozódás (fejfájás, hányinger, hányás)
- A nem-tumoros parenchyma kompressziója → hypopituitarismus

### SZÖVETTAN

#### FM:

- Mind funkcionáló, mind nem funkcionáló esetekben általában egy sejttípus alkotja (acidophil, basophil, chromophob); a tumorsejtek monomorphak
- Egy hormonfeleséget termelnek
- A daganat által termelt hormon immunhisztokémiai vizsgálattal kimutatható, az immunreakciók alapján több altípus különíthető el:

Prolactinomák - prolactin

Somatotrop sejtes – növekedési hormon (GH)

Corticotrop - ACTH

Gonadotrop – FSH/LH

Thyrotrop - TSH

#### EM:

- Secretoros granulomok a cytoplasmában

### FUNKCIONÁLÓ ADENOMÁK ÉS HYPERPITUITARIZMUS

#### PROLACTINOMA

- A leggyakoribb funkcionáló hypophysis tumor
- Többségük macroadenoma
- Dg: PRL (prolaktin) immunfestés

#### Klinikai jellemzők - hyperprolactinaemia

- Amenorrhoea
- Galactorrhea
- Libido elvesztése
- Infertilitás

A diagnózis reproduktív életkorú nők esetében könnyen felállítható

Idősebb nőkben és férfiakban a daganat tekintélyes méretet ölthet mire felfedezik

#### SOMATOTROP SEJTÉS ADENOMA

- A 2. leggyakoribb funkcionáló hypophysis adenoma
- Macroadenoma, nagyra nőhet, mivel a klinikai tünetek enyhék

#### Klinikai jellemzők

- Helyi térszűkítő hatás
- Emelkedett növekedési hormonszint gigantismussal vagy acromegáliával

#### Gigantismus

- GH hatás az epiphysis porc záródása előtt
- Testméret generalizált megnagyobbodása: hosszú karok, lábak

#### Acromegalia

- Fokozott GH szint csak az epiphysis porc záródását követően
- Fej, kezek, lábak, állkapocs, nyelv és lágyrészek megnagyobbodása

#### CORTICOTROP ADENOMÁK

##### Morph:

- Basophil vagy chromophob sejtek, ACTH pozitívak
- Jobbára microadenomák
- A chromophob tumorok gyakran nagyobbra nőnek és helyi térfoglalást okoznak

##### Klinikai jellemzők: ACTH túltermelés →

- Hypercortisolismus (Cushing syndroma)

### 13. Az endocrin rendszer patológiája

Ha a hypercortisolismust hypophysis adenoma ACTH túltermelése okozza, akkor a kórképet Cushing-kór névvel illetjük

#### RITKA FUNKCIONÁLÓ ADENOMÁK

- **Thyrotrop (TSH-termelő) adenomák** → a hyperthyreosis ritka oka
- **Gonadotrop (LH- és FSH-termelő) adenomák** → menstruációs zavarok, csökkent libido/impotencia; lokális térszűkítő hatás

#### HYPOPHYSIS CARCINOMÁK

- Nagyon ritkák, jobbra nem funkcionálók
- A diagnózis kritériuma a metastasisok kimutatása

#### HYPOPITUITARISMUS

- Csökkent hypophysis hormon secretio a hypothalamus vagy hypophysis betegsége miatt
- A parenchyma legalább 75%-ának az elpusztulása szükséges a célszerv-stimuláció megszűnéséhez
- A tünetek attól függően változnak, hogy mely trophormon hiánya lép fel és milyen súlyos a hormonhiány
- Panhypopituitarismus – valamennyi trophormon termelődésének zavara miatti tünetegyüttes

#### Okok

- **Kompresszió / infiltratio**
  - Nem funkcionáló macroadenomák
  - Metastasisok
  - Üres sella syndroma
- **Ischaemia vagy vérzés**
  - Sheehan syndroma
  - Hypophysis apoplexia
- **Iatrogen (orvosi beavatkozás okozta)**
  - Hypophysis műtét
  - Irradiatio

#### Üres sella syndroma

- Defektus a diaphragma sellae-n → a liquor és a lágyagyhártya a sellába herniálódik → a hypophysis kompressziós atrophiját okozza

#### Hypophysis apoplexia

- Az adenoma spontán bevérése a tumor hirtelen megnagyobbodását eredményezi
- Klinikum: Fejfájás, neurológiai tünetek, hypopituitarismus ± halál

#### Hypophysis ischaemiás necrosis

**Sheehan syndroma:** az elülső lebeny post partum necrosis szülés közben vagy utána jelentkező, shock-hoz vezető méhvérzés miatt

További okok:

- DIC
- Bármely eredetű shock

Kimenetel: idővel a necrosis helyén fibrosis → panhypopituitarismus

#### Panhypopituitarismus Sheehan sy-ban

- Laktációs zavar, emlőatrophia
- Secuder hypothyreosis

Hidegintolerancia

- Adrenocorticalis elégtelenség

Gyengeség, hypotensio, hypoglycaemia

Szeméremszőrzet kihullása

- Gonadotrop elégtelenség

Amenorrhoea, infertilitás, libidovesztés

## 13. Az endocrin rendszer patológiája

### PAJZSMIRIGY

#### Folliculáris hámsejtek

A pajzsmirigyhormonok szintézise:

- Aktív transzporttal felveszik és a cytoplasmájukban dúsítják (50x) a keringő jódot; az apikális sejtmembránban lévő tiroperoxidáz a folliculusok lumenében a jodid ionokból, valamint a sejtek által szintetizált tiroglobulinból (TG) trijód-tironint (T3-at) és tiroxint (T4-t) készít, melyek a TG-hoz kötve tárolódnak a kolloidban.
- Ha a szervezet pajzsmirigyhormonokat igényel, a sejtek endocitózissal kolloidot vesznek fel, a TG-t a lizoszómákban lehasítják, és a T3-at és T4-et a keringésbe juttatják.

A pajzsmirigyhormonok szekréciójának szabályozása:

- Ha a pajzsmirigyhormonok vérszintje csökken, a hypothalamus TSH releasing hormont termel, ami a hypophysisben TSH felszabadulást idéz elő. TSH hatására a pajzsmirigy pajzsmirigyhormonokat készít.

A pajzsmirigyhormonok hatásai:

- Magzati fejlődés – ideg- és csontvázrendszer
  - Növelik az anyagcsere sebességét és a test hőtermelését (kalorigén hatás)
  - A sympathico-adrenerg stimulusokra adott válaszokat fokozza
- Pulzusszám, szívizom kontraktilitása, stb.
- Metabolicus hatások: glüköz, fehérje- és lipidanyagcsere

#### Parafolliculáris sejtek

- Kalcitonint szekretálnak, mely gátolja az osteoclastok Ca-resorptióját (v.ö. a mellékpajzsmirigy parathormonja serkenti)

#### Pajzsmirigy betegségek

- Gyakoriak, női túlsúly; gyakoriak az autoimmun betegségek
- **Euthyreosis** – normális pajzsmirigy hormonválasztás fiziológiás TSH és T3/T4 szérumkoncentrációval
- **A pajzsmirigy funkciózavarai jelentkezhetnek**
  - Hyperthyreosis (thyreotoxicosis)
  - Hypothyreosis

#### A pajzsmirigybetegségek osztályozása:

- Autoimmun pajzsmirigy betegségek
  - Graves-Basedow betegség
  - Hashimoto thyreoiditis
  - Subacut lymphocytás thyreoiditis
- Egyéb thyreoiditisek
- Strumák (károsodott hormonszintézis miatti)
- Daganatok

### HYPERTHYREOSIS és THYREOTOXICOSIS

A thyreotoxicosis hipermetabolikus állapot a keringésben lévő túl sok pajzsmirigyhormon miatt

#### • Okok

Primer	<ul style="list-style-type: none"><li>• Graves-Basedow betegség (&gt;80%)</li><li>• Hyperfunctió ("toxicus") multinodularis struma</li><li>• Hyperfunctió ("toxicus") pajzsmirigy adenoma</li></ul>	T3/T4 hormon túltermelése a pajzsmirigyben ( <b>hyperthyreosis</b> )
Szekunder →	<ul style="list-style-type: none"><li>• Thyrotrop (TSH-termelő) hypophysis adenoma (ritka)</li><li>• Thyreoiditis (pl. átmeneti thyreotoxicosis Hashimoto thyreoiditisben)</li></ul>	

**Klinikai jellegzetességek** (részleteket illetően ld. kórleletani előadás)

### 13. Az endocrin rendszer patológiája

- Szív és keringés: a perifériás oxigén igény fokozódik és a perctérfogat emelkedik; a tachycardia és a kontraktilitás fokozódása miatt hypertrophia cordis; arrhythmiai, igen gyakori a pitvarfibrilláció; hypertensio
- Fokozott szimpatikus idegrendszeri aktivitás: kézremegés, mozgáskényszer, összpontosításra való képtelenség, szorongás, idegesség, álmatlanság [insomnia]
- Bőrjelenségek: meleg, nedves bőr; kifejezett izzadás; melegérzet hidegben is
- Szemgolyók kidüllednek; gyér frekvenciájú pislogás
- Tápcsatornai hipermotilitás, hasmenés; fokozott étvágy ellenére fogyás

A diagnózis a klinikai jellegzetességek, a laborvizsgálatok, a képalkotó vizsgálatok +/- a pajzsmirigy finomtű aspirációs cytológiai vizsgálatán alapulnak

#### Dg-us eltérések a vérben:

- Primer hyperthyreosis:
  - Emelkedett a T3, T4 szint
  - A TSH szint csökkent (feedback gátlás)
- Szekunder hyperthyreosis:
  - Emelkedett a T3, T4 szint
  - A TSH szint emelkedett (TSH termelő hypophysis adenoma)

#### Radioaktív jódizotóppal végzett vizsgálatok:

- Pajzsmirigy **szcintigráfia** - a kibocsátott sugárzás detektálásával térképezhetők
  - „forró” nodulusok – funkcionáló göbök - halmozzák a radiojódot
  - „hideg” nodulusok – nem funkcionáló göbök – nem halmozzák a radiojódot
- magasabb koncentrációban a sugárzás a folliculussejteket elpusztítja → **hyperthyreosis, pajzsmirigyrák kezelése**

### BASEDOW-GRAVES BETEGSÉG

- Autoimmun betegség diffúz pajzsmirigy megnagyobbodással (diffúz hyperplasia) és pajzsmirigyhormonok hypersecretiójával

#### Epidemiológia

- Jóval gyakoribb nőkben
- 20-40 évesekben jelentkezik
- A hyperthyreosis leggyakoribb oka

#### Patogenezis:

- Genetikailag fogékony egyéneknél TSH receptor ellenes autoantitestek képződnek
- **Thyreoida-stimuláló immunoglobulinok** a TSH hatását utánozzák → a thyreocyták hypertrophiája és hyperplasiája → pajzsmirigyhormonok hypersecretiója
  - Graves-Basedow betegségre specifikus autoantitestek
- **TSH-kötődést gátló immunoglobulinok**: gátolják a TSH kötődését a receptorhoz → gátolják a thyreocyta funkciót → hormon hyposecretio
- A stimuláló és gátló autoantitestek egyidejűleg jelen lehetnek, általában a stimulálók predominálnak

#### Morfológia

##### Makro

- A pm enyhén, szimmetrikusan megnagyobbodott (60-70 g)
- Metszleten az állomány puha és nem csillog

##### Mikro

- A folliculusok diffúz hypertrophiája és hyperplasiája
- A folliculusokat magas hám béleli, a hámsejtek tömörülnek, szabálytalan papillaris képződményeket hoznak létre.
- A kolloidtartalom lényegesen csökkent, alig festődik, benne reszorpciós vacuolumok

#### Klinikum

##### Jellegzetes triász

- Diffúzan megnagyobbodott pajzsmirigy és hyperthyreosis

### 13. Az endocrin rendszer patológiája

- Ophthalmopathia: az orbita fibroblastjai TSH-R-t expresszálnak → az orbita szövetének mononuclearis sejtes beszűrődése és vizenyője → a szemgolyók kidüllednek (exophthalmus)
- Dermopathia (praetibialis myxoedema): mucopolysaccharida felhalmozódás a lábszárak dermisében

#### Kezelés

- Tüneti: a pajzsmirigyhormon indukált fokozott adrenerg aktiváció gátlása béta-receptor blokkoló gyógyszerekkel
- A hormontúltermelés csökkentése:

#### **Thyroidea-ellenes gyógyszerek,**

**Radiojód ablatio:** radioaktív jód adásával (a sugárzó jódizotóp elpusztítja a túlműködő follicularis hámsejteket)

#### **Műtét (subtotalis vagy totalis thyroidectomia)**

- A kezelés hypothyreosishoz vezethet

### **HYPOTHYREOSIS**

**A hypothyreosis** hipometabolikus állapot a keringésben lévő túl kevés pajzsmirigyhormon miatt

**Okok:** A hypothalamus-hypophysis-pajzsmirigy tengelyt érintő bármely strukturális vagy funkcionális zavar, ami a kívánatos mennyiségű pajzsmirigyhormon termelését akadályozza

#### **Okok:**

- **Primer hypothyreosis** – leggyakoribb - a negatív feedback ↑↑TSH-t eredményez  
Hashimoto thyroiditis  
Táplálékkal felvett jód elégtelensége  
Iatrogén  
Thyroidectomiás műtét után  
Radiojód ablatiót követően  
Gyógyszerek  
A pajzsmirigyhormonok bioszintézisének genetikai defektusai (dyshormogenesis)
- **Másodlagos**  
A hypophysis csökkent TSH-szekréciónja
- **Harmadlagos (tercier)**  
A hypothalamus csökkent TRH-szekréciónja (nagyon ritka)

#### **Klinikai megjelenés:**

**Cretinismus:** ha a pajzsmirigy elégtelenség az újszülöttkorban vagy a csecsemőkorban jelentkezik

#### Okai

- Endemiás: táplálékkal bevitt jód elégtelensége az anyában
- Sporadikus: hormonszintézis defektusa (dyshormogenetikus golyva)

#### **Klinikai tünetek**

- A csontváz és a KIR zavart fejlődése
- Mentális retardatio

**Myxoedema:** ha a pajzsmirigy elégtelenség a felnőttkorban alakul ki

#### Tünetei

- Csökkent étvágy ellenére testsúlynövekedés
- Csökkent hőtermelés – hidegintolerancia, hűvös, száraz bőr
- A fizikai és mentális aktivitás alattomos lassulása
- Bradycardia, fáradtság
- A csökkent szimpatikus aktivitás miatt a betegek a hideget rosszul tűrik; székrekedést panasznak
- Hypercholesterinaemia
- Periorbitalis oedema, a bőr durvává válása; myxoedema a dermisben (mucopoliszaharidában gazdag anyag szaporodik fel), hajhullás

### **THYREOIDITIS**

#### **Típusok:**

1. Hashimoto thyroiditis
2. Subacut lymphocytás (fájdalmatlan) thyroiditis
3. Subacut granulomatosis (de Quervain, fájdalmas) thyroiditis



## 13. Az endocrin rendszer patológiája

### 4. Riedel-féle thyroiditis (IgG4-asszociált betegség)

#### Hashimoto thyroiditis

A pajzsmirigy autoimmun eredetű idült gyulladása → a parenchyma fokozatos pusztulása → hypothyreosis

#### Epidemiológia

- Jóval gyakoribb a nőkben; csúcs: 45-65 év között
- A hypothyreosis leggyakoribb oka olyan területeken, ahol a jódszint elégséges

#### Pathogenesis

- Pajzsmirigyantigénekkal szembeni autoimmun reakció
- A pajzsmirigy autoimmun károsodását:
  - Thyroglobulin (anti-TG)- és tiroperoxidáz-ellenes autoantitestek (anti-TPO),
  - valamint CD8+ cytotoxicus T sejtek és/vagy
  - T<sub>H</sub>1 citokin aktivált macrophagok közvetítik
- Társulhat más autoimmun betegségekhez (SLE, Sjögren sy, I-es típusú diabetes)

#### Makro

- A pm enyhén megnagyobbodott (40-60 g; normális 20-30 g)
- A parenchyma a normálnál halványabb, foltozott az idült gyulladással beszűrődés miatt

#### FM

- A folliculusok intenzív lymphocytás, plasmasejtes, macrophagejtes beszűrődése, nyiroktüszők képződése
- A reziduális atrophias folliculusokban ún. Hürthle-sejtes átalakulás (eosinophil cytoplasma)
- Enyhe, de progresszív fibrosis

#### Klinikum

- Fájdalmatlan pajzsmirigy megnagyobbodás és hypothyreosis (↑TSH, ↓T4 és T3)
- A betegség kezdetén átmenetileg lehet thyreotoxicosis („Hashi” toxicosis) – az epusztult folliculusokból pajzsmirigyhormon szabadul a keringésbe
- Talaján marginális zóna B-sejtes lymphoma (MALT-lymphoma) alakulhat ki

#### Subcut lymphocytás (fájdalmatlan) thyroiditis

#### Pathogenesis

- Autoimmun gyulladás: a legtöbb betegnél pajzsmirigy-ellenes antitest mutatható ki
- Következmények nélkül gyógyul

#### Makro

- A pm eltérés nélküli vagy enyhén megnagyobbodott

#### FM

- A folliculusok lymphocytás beszűrődése, nyiroktüsző képződéssel
- Hürthle-sejtes metaplasia és fibrosis nem áll fenn

#### Klinikum

- Szülés után (post partum), ill. középkorú nőkben jelentkezik
- Trifázisos lefolyás: hyperthyreosist hypothyreosis követ, majd visszaáll az euthyreosis állapota

#### Subcut granulomatosus (fájdalmas) thyroiditis (de Quarvain thyroiditis)

#### Pathogenesis

- Valószínűleg vírus infectio, vagy postviralis gyulladás okozza; cytotoxicus T-sejt-közvetítette folliculáris hámkárosodást eredményez

#### Makro

- Szabálytalan vagy szimmetrikus pm megnagyobbodás

#### Mikro

- Korai lézió: a folliculusok gócos szakadása, környezetükben neutrophil granulocytás beszűrődés
- Később: a kollabált folliculusokat mononuclearis sejtek és kolloid fragmentumokat tartalmazó többmagvú óriássejtek veszik körül.

#### Klinikum

- 30-50 év között; jobbra nőkben jelentkezik
- A pm fájdalmas
- A gyulladás és a következményes thyreotoxicosis 2-6 hétig tart; ezt hypothyreosis követi, majd visszaáll az euthyreosis állapota

## 13. Az endocrin rendszer patológiája

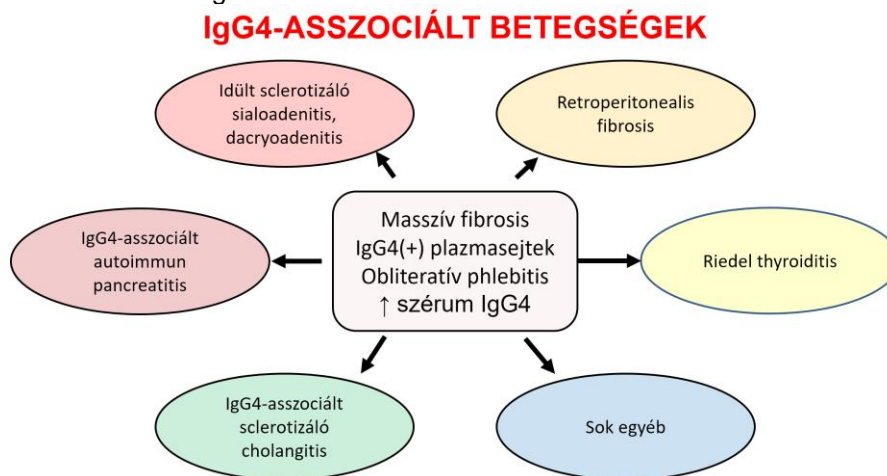
- Önmagától gyógyul

### Riedel-féle thyroiditis

A Riedel thyroiditis pajzsmirigy **IgG4-asszociált betegsége (IgG4-RD)**.

### IgG4-asszociált betegségek (IgG4-RD)

- Ismeretlen okú, autoimmun patogenezisű betegségek nagy csoportja, amelyek többnyire középkorú vagy idős férfiakban alakulnak ki
- Szinkron (egyidejűleg) vagy metakron (egymást követő időpontokban) kialakuló, több szervet érintő gyulladós „pseudotumorok” megjelenése jellemzi a kórképeket
- Jellemzőes szövettani kép valamennyi formánál:
  - IgG4-pozitív plazmasejtekben gazdag idült gyulladós beszűrődés
  - denz fibrosis
  - obliteratív phlebitis
- A leggyakrabban érintett szervek: a submandibularis nyálmirigyek és könnymirigyek, a pancreas (IgG4-asszociált autoimmun pancreatitis), a retroperitoneum, és a pajzsmirigy, de más szervekben is kialakulhat
- Szerológia: emelkedett szérums IgG4 koncentráció
- Szteroid kezelésre reagálnak



### Riedel thyroiditis: morfológia

- A pajzsmirigy parenchymát sejtiszegény fibrózus szövet foglalja el, a tokot beszűrve a környező nyaki strukturákra terjed.

### Klinikum

- Erősen tömött, fájdalomtalan, gyorsan növekedő pm; klinikailag invazív pajzsmirigyrák gyanúját kelti
- Hypothyreosis a betegek harmadában

### GOLYVA (struma)

- **Definíció**
  - **A golyva** a pajzsmirigy kóros megnagyobbodása
    - **Diffúz golyva** – diffúz és szimmetrikus megnagyobbodás
    - **Multinodularis golyva** – szabálytalan, dudoros megnagyobbodás
  - A golyva egy klinikai jel – számos pajzsmirigybetegség járhat pajzsmirigy megnagyobbodással (lásd fent)

### KÁROSODOTT PAJZSMIRIGYHRMON SZINTÉZIS OKOZTA STRUMÁK

- Olyan kórképeket sorolunk ide, amelyekben a pajzsmirigy megnagyobbodását nem kíséri jelentős gyulladás, valamint nem autoimmun és daganatos eredetűek (hagyományos értelemben vett „golyva”)
- A legtöbb beteg euthyreoid, ez az ún. nem toxicus golyva (ritkábban hypothyreosis vagy hyperthyreosis = toxicus golyva)



## 13. Az endocrin rendszer patológiája

- Okok:
  - Jódhiány
  - Goitrogén diéta vagy a hormonszintézist zavaró gyógyszerek szedése
  - A pajzsmirigyhormonok bioszintézisének genetikai defektusai (dyshormogenetikus golyva)

### Pathogenesis

- Jódszegény diéta → csökkent pajzsmirigyhormon szintézis → kompenzatórikus TSH-szint emelkedés → thyreocta hyperplasia → diffúz golyvás megnagyobbodás
- A hyperplasia megfelelően kompenzálja a hormonszintézist → EUTHYREOSIS
- Alulkompensáció esetén → HYPOTHYREOSIS
- Túlkompensáció → HYPERTHYREOSIS
- Idővel a diffúz golyva multinodularis golyvává alakul át - az átalakulást a stimuláció és az involúció ciklikus váltakozása, valamint a thyreocták TSH-ra adott különböző válaszreakciói eredményezik

### Előfordulás:

#### Endémiás golyva

- Olyan területeken ahol a föld, a víz és az élelem jódszegény, főként hegyvidéki területek (Alpok, Andok, Himalája)
- A jód pótlásával az endémiás golyva gyakorisága jelentősen csökkent

#### Sporadikus golyva

- Kevésbé gyakori; fiatal nőkben jelentkezik

#### Okai

- A goitrogéneket tartalmazó zöldségfélék (káposzta, karfiol, kelbimbó, torma) elnyomják a T3/T4 szintézisét
- Gyógyszerek
- Hereditér enzim defektus (autoszomális recesszív állapotok) – dyshormogenetikus golyva

### A golyva morfológiai formái

#### Diffúz golyva

##### Makro

- Diffúz és szimmetrikus megnagyobbodás

##### Mikro: két stádiuma van

- Hyperplasticus stádium: folliculáris hypertrophia és hyperplasia; a kolloid kevés, vékony
- Kolloid involúció stádiuma: ha a pajzsmirigyhormon iránti igény csökken, a stimulált epithelium involúciója jön létre: a megnagyobbodott folliculusokat bélelő hám ellapult, a folliculusok kolloiddal teltek.

##### Klinikai jellemzők

- Euthyreoid állapot
- Megnagyobbodott pajzsmirigy

#### Multinoduláris golyva (struma nodosa colloides)

- A hosszú ideig fennálló diffúz golyva sokgöbös golyvává alakul át
- Az átalakulást a stimuláció és az involúció ciklikus váltakozása eredményezi (endémiás területen gyermekkorban hyperplasiás pm, serdülőkorban diffúz, kolloidot halmazott golyva, felnőttkorban multinoduláris golyva)
- A göböket a folliculáris sejtek hormonális stimulusra adott különböző válaszreakciói alakítják ki

##### Makro

- Jelentősen megnagyobbodott (akár 2000 g), asszimmetrikus pm, állományában különböző méretű göbök
- A göbösség göccosan bevérzéssel, fibrosissal, calcificatioval, ill. cystaképződéssel társul
- A golyva a sternum mögé nőhet: intrathoracicus golyva

##### Mikro

- Változó kolloid akkumuláció: follicularis hyperplasia és involutio

##### Klinikai jellemzők

- A legtöbb beteg euthyroid; a kozmetikai deformitás a fő panasz
- Tömeg effektus: dysphagia nyelőcső kompresszió miatt; légzési nehezítettség, köhögés trachea kompresszió miatt; sebészi eltávolítás szükséges
- Az esetek 10%-ában hiperaktív nodulus → hyperthyreosis

## 13. Az endocrin rendszer patológiája

### PAJZSMIRIGY DAGANATOK

Általában soliter göb formájában jelennek meg, de a pajzsmirigy nodulusok csak 1% neoplasticus eredetű

#### Szövetteni osztályozás:

- **I. Primer daganatok:**
  - Hámeredetű
    - Follicularis hámsejtek:
      - Benignus:
        - Follicularis adenoma
      - Malignus:
        - Papillaris carcinoma
        - Follicularis carcinoma
        - Anaplasticus carcinoma
    - Parafollicularis (C-sejtek)
      - Medullaris carcinoma
  - Nem hámeredetű
    - Extranodalis marginalis zóna B-sejtes lymphoma (MALT-lymphoma), többnyire Hashimoto thyroiditis talaján
- **II. Metastasisok (ritkák)**

#### Jóindulatú

##### FOLLICULARIS ADENOMA

#### Morfológia

- 1-10 cm nagyságú, egygócú, tokos daganat
- Csak igen gondos vizsgálattal lehet a minimálisan invazív follikuláris carcinomától elkülöníteni
- Dg.: szövettanilag nem észlelhető tokinvázió és/vagy érinvázió

#### Klinikai jellemzők

- Fájdalmatlan csomó, okozhat hyperthyreosist, de tönnnyire néma (vagyis nem hormontermelő)
- Kezelése: sebészi, lobectomy

#### Rosszindulatú

##### PAPILLÁRIS CARCINOMA

- A pajzsmirigy rákok 85%-át adják
- Jobbára 20-50 éves nőkben fordul elő
- A besugárzáshoz társuló pajzsmirigy rákok csaknem mindig papilláris carcinomák

#### Molekuláris patológiai eltérések

- Funkcióyeréses mutációk a MAP (mitogen-activated protein) kináz jelátviteli úton (*RTK [receptor tyrosine kinase] → RAS → BRAF → MEK → ERK*)
- A papilláris carcinomák majdnem felében fennáll *BRAF* mutáció

#### Makro

- Egy vagy többgócú infiltratív lézió

#### Mikro

- Több mint egy tucat szöveti altípusa van; a klasszikus papilláris variáns, ill. a papilláris carcinoma follikuláris variánsa a leggyakoribbak
- A dg-t a sejtmageltérések biztosítják a papilláris növekedési mintázat hiányában is
  - a hypochrom festődésű „üres” magok,
  - a magbarázdák, valamint
  - az intranuclearis pseudoinclusiók

#### Klinikai jellemzők

- Nem funkcionáló daganatok; fájdalomtalan pm lézió
- A papilláris carcinomák indolens léziók, a 10-éves túlélés 95%
- A dg időpontjában az esetek 50%-ában a nyaki nyacs-ban áttét; ez lehet az első tünet
- A tüdőáttét fennállása a dg időpontjában ritka
- A preoperatív diagnózist a vékonytűaspirációs cytológiai vizsgálat biztosítja, a jellegzetes mageltérések diagnosztikusak

#### Kezelés

- Thyroidectomy ± lymphadenectomy, majd radiojód abláció az esetleges áttétek és reziduális pmszövet elpusztítására
- Pajzsmirigy hormon pótlása

### 13. Az endocrin rendszer patológiája

- Radiojód kezelés után jelentkező tiroglobulin szint emelkedés metasztázist jelez

#### FOLLICULÁRIS CARCINOMA

- A pajzsmirigyrákok 10%-a
- Főként 40-60 éves nőkben
- Jódhiányos területeken emelkedett a gyakorisága

#### Molekuláris patológiai eltérések

- Transzlokáció révén létrejött *PAX8/PPARG* fúziós gén az esetek felében

#### Makro

- Egyedülálló göb, ami lehet jól körülírt és tokos vagy infiltratív

#### Mikro

- Nem észlelhetők a papilláris carcinoma sejtmagelváltozásai
- Többségük pajzsmirigyszövetre emlékeztet, **az érinvasio és a tokinvázió kimutatása biztosítja a dg-t**

#### Klinikum

- Többnyire nem termel hormont, fájdalomtalan
- Metastasisok haematogén úton a tüdőbe, a csontokba, a májba
- A **prognózt** befolyásolják: a méret, tok- és érinvasio mértéke, a hisztológiai anaplasia, valamint a metastasisok fennállása
- Kezelés: ld. papilláris carcinoma

#### ANAPLASIÁS CARCINOMA

- Differenciálatlan high grade tumor
- 65 év felett jelentkezik
- Igen agresszív, gyorsan növekszik, a halálozási arány 100%.

#### MEDULLÁRIS CARCINOMA

- Neuroendocrin daganat, a parafollicularis C-sejtekből indul ki

#### Epidemiológia

- Sporadikus az esetek 80%-ában; 40-60 éves korban
- A fennmaradók MEN-2 syndromában fordulnak elő (Multiple Endocrine Neoplasia); 20-40 éves korban

#### Molekuláris pathologiai eltérések

- *RET* protoonkogen mutáció (receptor tirozinkináz kódol)

#### Morfológia

- Polygonális neuroendocrin tumorsejtek fészkeket és nem folliculusokat képeznek
- A daganatsejtek calcitonint  $\pm$  szerotonint, ACTH-t, VIP-et (vasoactive intestinal peptide) termelnek
- A stromában calcitonin-eredetű amyloid depozitumok (kongóvörös pozitív)

#### Klinikai lefolyás

- Sporadikus esetek: pajzsmirigy terime  $\pm$  dysphagia
- Alkalmanként a tünetek a szekretált peptiddel kapcsolatosak (pl. hasmenés)
- A prognózis változatos; a MEN-2b léziók gyakran agresszívek

#### A PAJZSMIRIGY DAGANATAI (ÖSSZEFOGLALÁS)

- A leggyakoribb primer daganatok:

Benignus: follicularis adenoma

Malignus: papillaris carcinoma

- A follicularis adenoma és a follicularis carcinoma jól differenciált thyreocytaból épül fel, elkülönítésük a kőszövetes tok, és/vagy az erek infiltrációjának megítélésével történik
- A papillaris carcinoma jellegzetes sejtmagelváltozásokkal rendelkezik (üres magok, pseudoinklúziók), még a papillaris szerkezet hiányában is
- Az anaplasticus carcinomák igen agresszívek és gyorsan halálhoz vezetnek
- A medullaris carcinomák C-sejt eredetű neuroendocrin daganatok, melyek calcitonint termelnek

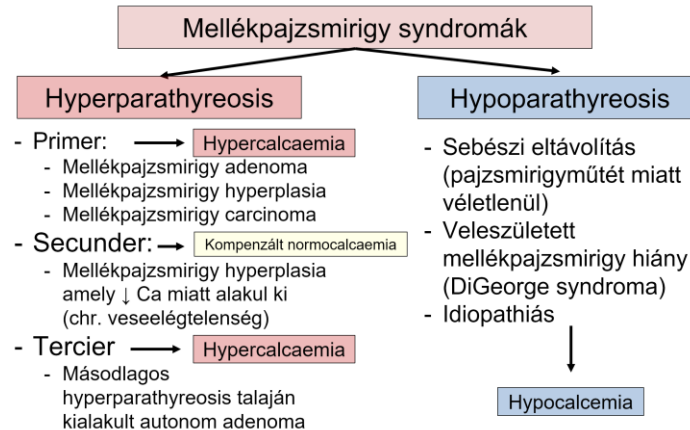
Sporadikus (80%) vagy MEN syndromában jelennek meg

Calcitonin pozitívitás és a lokális amyloid depozíció jellegzetes

### MELLÉKPAJZSMIRIGY

#### Élettan

- A kalcium homeosztázisának szabályozásban szerepet játszó legfontosabb szerv
- A hypocalcaemia serkenti a parathormon (PTH) szintézisét
- A PTH a csontokban, a vesékben és a bélben hatva emeli a Ca szintet:
  - Ca-t mobilizál a csontokból azáltal, hogy serkenti az osteoclastos csontlebontást
  - A vesetubulusokban fokozza a Ca-visszaszívást (cserébe foszfát leadás)
  - A vesében fokozza a D vitamin aktív alakká történő átalakulását, ami serkenti a Ca-felszívódást a bélből



### PRIMER HYPERPARATHYREOSIS

#### Definíció

- Egy vagy több mellékpajzsmirigy autonóm (feedback szabályozástól függetlenül kialakuló) PTH túltermelésével járó tünetegyüttes → **hypercalcaemia** (↑ szérum  $\text{Ca}^{2+}$ )

#### Okok

- Mellékpajzsmirigy adenoma (leggyakoribb)
- Primer mellékpajzsmirigy hyperplasia (sokkal ritkább)
- Mellékpajzsmirigy carcinoma (ritka)

#### Epidemiológia

- Általában 50 éves kor felett; nőkben gyakoribb
- Ritkán MEN syndroma részjelensége

#### Mellékpajzsmirigy adenoma

- Magányos (0.5-5 g), finom tok övezi
- A többi mirigy általában normális méretű
- Általában a fősejtekből indul ki

#### A mellékpajzsmirigy primer hyperplasiája

- Az összes mirigyet érinti, de nem mindig egyformán
- Az össztömegük ritkán haladja meg az 1 g-ot

#### Mellékpajzsmirigy carcinoma

- Egy mirigyet nagyobbít meg, aminek a tömege a 10 g-ot is meghaladhatja
- Malignitás diagnózisa a helyi infiltratív növekedés, a metastasis észlelése vagy mindkettő alapján

#### A PTH túltermelés következményei

- Vér: emelkedett PTH, emelkedett Ca, emelkedett alkalikus foszfatáz (csontbetegségekre utal, elzáródásos sárgaságban is emelkedett)
- Csontváz eltérések: csontfelszívódás az osteoclastos aktiváció miatt: a corticalis elvékonyodott, a velőűrökben kötőszövetzaporulat ± bevérzések és cysták (osteitis fibrosa cystica)
- Metasztatikus elmeszesedés a szívbillentyűkben, az aortában, az artériákban, valamint a savanyítás helyein (vesék [nephrocalcinosis és vesekövesség], tüdő, gyomor)

## 13. Az endocrin rendszer patológiája

### Klinikai jellemzők

- Gyakran tünetszegény, rutin laborvizsgálat során derül fény a hypercalcaemiára
- Tünetes esetekben:
  - Csontfájdalom, patológiás törések
  - Vesefunkcióromlás, vesekövesség
  - Aorta és mitralis billentyű meszesedés tünetei
  - KIR elváltozások: depresszió, görcsrohamok, gyengeség

### SECUNDER HYPERPARATHYREOSIS

#### Definíció

- Mellékpajzsmirigy hyperplasia és fokozott PTH szekréció chronicus hypocalcaemiára adott válaszreakció miatt (működő feedback mechanizmus!)

#### Okok

- Idült veseelégtelenség (a leggyakoribb)
- Súlyos D-vitamin deficiencia
- Súlyos malabsorptio

#### Pathogenesis

- Leggyakoribb oka: idült veseelégtelenség; a beteg tubulusok Ca-ot veszítenek, foszfátot retineálnak
- Foszfát retenció és hypocalcaemia
- Tökéletlen Ca resorptio a bélből, mert a beteg vesékben nem képződik aktív D vitamin
- A csontváz PTH és D vitaminnal szembeni rezisztenciája

#### Chronicus hypocalcaemia →

- → kompenzatórikus PTH hypersecretio → kompenzált (közel) normális Ca koncentráció
- Alkalmanként autonom adenoma alakulhat ki a hyperplasia talaján: **tertier hyperparathyreosis**
- Következmény: renalis osteodystrophia (ld. csont patológia)

### MELLÉKVESE

#### Élettan

A mellékvesekéreg hormonszekréciójának szabályozása

- A mineralocorticoid termelést elsősorban a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) szabályozza
- A glucocorticoidokat a hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tengely negatív feedbackmechanizmusa szabályozza
- Az ACTH nem csak a glucocorticoidszintézist, hanem kis mértékben a mineralocorticoid és az androgénhormonok szintézisét is fokozza; de az ACTH deficiencia nem jár mineralocorticoid deficienciával

A mellékvesevelő kromaffinsejtekből épül fel és funkcionálisan a szimpatikus idegrendszerhez tartozik; a kromaffinsejtek specializált neuroendokrin sejtek, melyek katekolaminokat (noradrenalin, adrenalin) szekretálnak a véráramba szimpatikus stimuláció hatására

- Hatás ( $\alpha$  és  $\beta$  adrenerg receptorokon keresztül) → **Stresszválasz acut stimulációja**
  - ↑ Szív (pulzus, kontraktilitás)
  - ↑ Vérnyomás
  - ↑ Izzadás, ↑ vércukor

### MELLÉKVESEVELŐ PATHOLÓGIÁJA

#### PHAEOCHROMOCYTOMA

#### Általános jellemzők

- Ritka daganat, a mellékvese kromaffin sejtjeiből indul ki, katekolaminokat termel (noradrenalin, adrenalin); hipertenziót okoz
- 10%-uk a szimpatikus dúclánc kromaffin sejtjeiből indul ki, ezek az extra-adrenalis tumorok a **paragangliomák**

#### „10-es szabály”

- 10%-uk extraadrenalis (paragangliomák) – 90% a mellékvese velőben
- A sporadikus esetek csak 10%-a bilaterális vagy multifocalis (öröklődő esetekben ez legalább 50%)

### 13. Az endocrin rendszer patológiája

- 10%-ik malignus
- 10% (→ 25%) örökletes
- von Hippel-Lindau sy
- MEN 2 (multiple endocrine neoplasia type 2)
- Neurofibromatosis 1-es típusa
- Csak 10%-uk NEM társul hipertenzióval
- Állandó vagy paroxysmális katekolamin szekréció – fejfájás, hipertenzió, palpítatio, izzadás

#### Makro

- A sporadikus esetek általában egyoldaliak, az örökletesek gyakran kétoldaliak
- Változó méretűek (1 g – 2000 g); a metszlap halványszürke vagy barna ± bevérzés, necrosis, cysticus degeneráció

#### FM

- A kromaffin sejtek poligonálisak, kis sejtészkeket, ún. sejtlabdákat „Zellballen” képeznek
- A cytoplasma granulumok katekolaminokat tartalmaznak

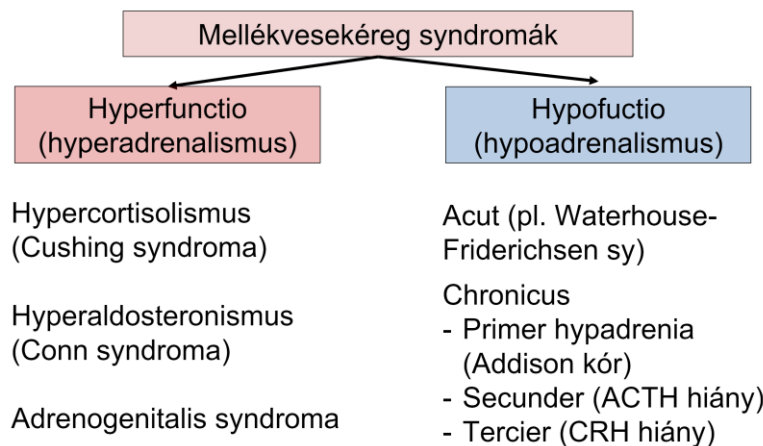
#### Biológiai viselkedés

- 10%-uk rosszindulatú
- az áttétek a paraaorticus nyacsokban, valamint a tüdőben, csontokban jelentkeznek

#### Klinikum

- A daganatra jellemző triász: fejfájás, szívdobogásérzet (palpitáció), izzadás
- A katekolaminok és metabolitjaik, pl. vanilin-mandulasav (VMA) fokozott ürítése a vizeletbe (segíti a dg. felállítását)
- „Phaeo” krízis: rohamokban jelentkező katekolaminfelszabadulás → agyvérzés, heveny balszívfelelétlenség, halálos aritmia veszélye

### A MELLÉKVESEKÉREG PATOLÓGIÁJA



### MELLÉKVESEKÉREG HYPERFUNCTIO

- Cushing syndroma (kortizol túltermelés)
- Hyperaldosteronismus, ill. adrenogenitális syndroma (androgén túltermelés) →lásd kórélettan

#### Cushing syndroma

Emelkedett glükokortikoid szint okozta klinikai tünetegyüttes

- 1. IATROGÉN:

Leggyakrabban elhúzódó szteroid terápia hozza létre → az ACTH felszabadulása gátolt → kétoldali mellékvesekéreg atrophia

- 2. HYPOPHYSIS EREDETŰ CUSHING SY:

ACTH-termelő hypophysis adenoma (**Cushing kór**) → a mellékvesekéreg hyperplasiás

- 3. PARANEOPLASIÁS CUSHING SY:

**ACTH-termelő neuroendocrin daganat** → a mellékvesekéreg hyperplasiás  
pl. kissejtes carcinoma a tüdőben

- 4. PRIMER ADRENALIS CUSHING SY:



## 13. Az endocrin rendszer patológiája

Kortizol hypersecretio funkcionálisan aktív **mellékvesekéreg adenoma, v. carcinoma** esetén → a nem-daganatos mellékvesekéreg és az ellenoldali mellékvesekéreg sorvadása az ACTH felszabadulás gátlása miatt

### Klinikai jellemzők

- Centralis obesitás, holdvilág arc, striák a bőrön, hirsutismus
- Hypertensio
- Glükóz intolerancia/diabetes
- Osteoporosis
- Neuropsychiatriai rendellenességek
- Stb.

### MELLÉKVESEKÉREG DAGANATOK

#### Mellékvesekéreg adenoma

- Narancssárga, tokkal nem mindenütt övezett tumor
- Többségük hormonálisan inaktív, véletlen észlelet
- A szomszédos mellékvesekéreg normális vastagságú, ellentétben a ritkábban előforduló funkcionáló adenomákkal, amelyek szomszédságában a kéreg atrophias

#### Mellékvesekéreg carcinoma

- A diagnózis időpontjában nagy, elhalással tarkított sárga tumor
- Magas malignitású; gyakori az érinvasio, áttétet ad a paraaortális nyacs-kba, a tüdőbe
- Adenomákhoz hasonlítva inkább funkcionálisak így gyakran társulnak virilismussal vagy a hyperadrenalismus más klinikai manifesztációival

### MELLÉKVESEKÉREG HYPOFUNCTIO

#### Heveny mellékvesekéreg elégtelenség

##### Okai

- Glükokortikoid igény hirtelen növekedése idült mellékvesekéreg elégtelenségben
- Steroid gyors megvonása hosszú ideig tartó steroid kezelést követően
- A mellékvesék masszív destrukciója (DIC, Waterhouse-Friderichsen syndroma)

#### Waterhouse-Friderichsen syndroma

##### Jellemzői

- Ritkán, főként gyermekekben előforduló súlyos septicus fertőzés, amit meningococcus, esetleg más virulens baktérium (pneumococcus, staphylococcus, gonococcus) okoz
- Gyorsan progrediáló hypotensio és shock → DIC
- Jórészt halálos

##### Morfológia

- Testszerte purpurák, a szervekben DIC
- Masszív kétoldali mellékvesevérzés mellékvese elégtelenséggel

#### Idült mellékvesekéreg elégtelenség

##### Primer: Addison kór

Felnőttekben jelentkezik, mindkét oldalon a mellékvesekéreg legalább 90%-ban elpusztult

##### Okok:

- Autoimmun adrenalitis
- A mellékvesék tbc-s vagy gombás megbetegedése
- Áttéti daganatok

#### Autoimmun adrenalitis

##### Morfológiai jellemzők

- Kis mellékvesék
- Mellékvesekéreg lymphocytás infiltrációja, a kéreg lipidtartalma csökkent,
- A medulla megkímélt

##### Klinikai jellemzők

- Gyengeség, fáradékonyság, szédülés
- Anorexia, nausea, hányás
- Hypotensio, hypoglycaemia
- Bőr hyperpigmentatio

## 13. Az endocrin rendszer patológiája

Laboratóriumi értékek

- Emelkedett se-ACTH és MSH (melanocyta stimuláló hormon) → hyperpigmentatio, hyperkalemia és hyponatraemia (az aldosteron hiány miatt)

### Secunder mellékvesekéreg elégtelenség

- Hypothalamus vagy hypophysis betegsége esetén, amely csökkent ACTH termelést okoz
- Morfológiailag a mellékvesekéreg különböző fokú atrophija látható, a zona glomerulosa és a velő megkímélt

Diff dg primer formától

- Hyperpigmentatio hiánya (alacsony MSH szint és ACTH szint)
- Normális vagy közel normális aldosteron szint (a renin-angiotenzin-aldosteron rendszer jól működik)

### MULTIPLEX ENDOCRIN NEOPLASIA (MEN) SYNDROMÁK

Autosomalis domináns syndromák, amit több endocrin szerv szimultán hyperplasiája vagy tumora jellemez.

#### MEN I (Wermer syndroma)

3 "P" jellemzi: **parathyroidea, pancreas, és hypophysis (pituitary) érintettség**

- Parathyroidea hyperplasia vagy multiplex adenomák az esetek 90-95%-ában (hypercalcaemia és vesekövesség)
- Pancreas szigetsejtes léziók: adenoma, carcinoma, hyperplasia. Különböző hormonokat termelhet: gastrint (Zollinger-Ellison syndroma), insulint (hypoglycaemia), vazoaktív intesztinális peptidet (hasmenés).
- Hypophysis adenoma; általában nem funkcionáló.

#### MEN IIa (Sipple syndroma)

- **Medulláris pajzsmirigrák-phaeochromocytoma syndroma**
- A pajzsmirigrák általában többgócú és a syndromát dominálja, áttétes.
- Phaeochromocytoma 50%-ban van jelen, gyakran bilaterális és extraadrenalis; benignus kórlefolyást mutat
- Mellékpajzsmirigy hyperplasia az esetek 10-20%-ában

#### MEN IIb

- MEN IIa-hoz hasonló + neuromák vagy ganglioneuromák a szájnyálkahártyán és a tápcsatornában
- Marfanoid habitus
- Nem alakul ki mellékpajzsmirigy hyperplasia