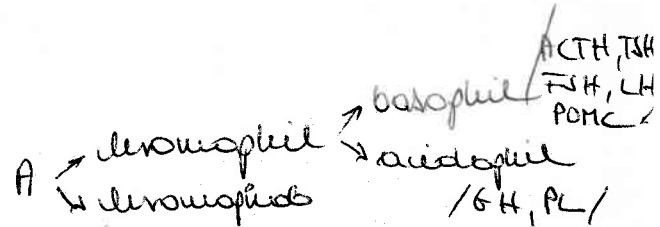


Nemes Zoltán

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, pajzsmirigy), 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 cranio-pharyngeus révén még egy ideig összefüggésben marad az epipharynxszal, majd később ez visszafejlődik. A Rathke-tasak embrionális maradványaiból 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 chromophob 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 szomatosztatin 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 góbs*
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 hypophysistól 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.

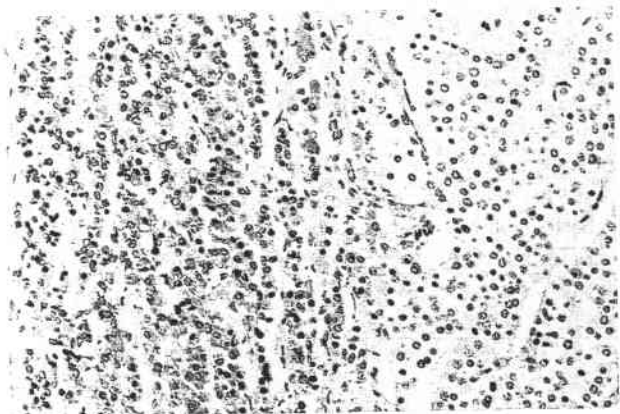
Az 5 mm átmérő alatti adenomákat microadenomáknak nevezzük. Ezekre hormontermelésük révén általában hamar felfigyelnek; sebészi eltávolításuk gyógyulást eredményez. A prolaktinsejtes adenomákat inkább bromocryptinnel (dopaminerg agonista) belgyógyászatilag kezelik. A parasellaris areákra kiterjedő, ún. 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 transzkripció szintjén hat, ezért a prolaktintermelő sejtekben atrophiat 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

húsvéig
Szedem

hyperorthidizmus
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 szembeötlő 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 mitochondriumfelszaporodást 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, cranio-pharyngeomák, csirasejt 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 fehérvérjétszomális 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 szel 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
n.s.

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 nagyága (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 endemias 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

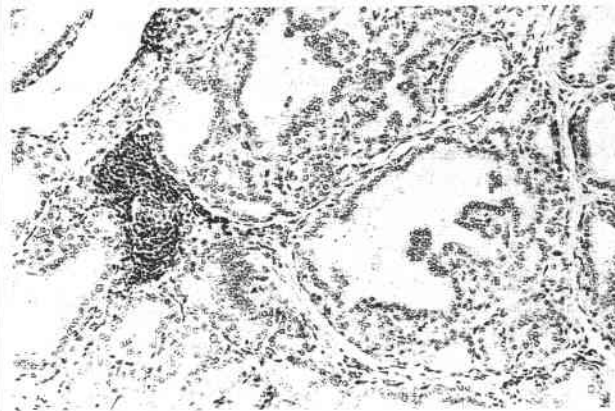
A pajzsmirigy gyulladásos elváltozásai, a thyreoiditisek vírusos vagy autoimmun eredetűek. Az autoimmun thyreoiditisek leggyakoribb formái a Graves-kór és a Hashimoto-thyreoiditis.

LATS → TSH-hoz kötődik

Graves-kór. Diffúz pajzsmirigy-megnagyobbodással 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.

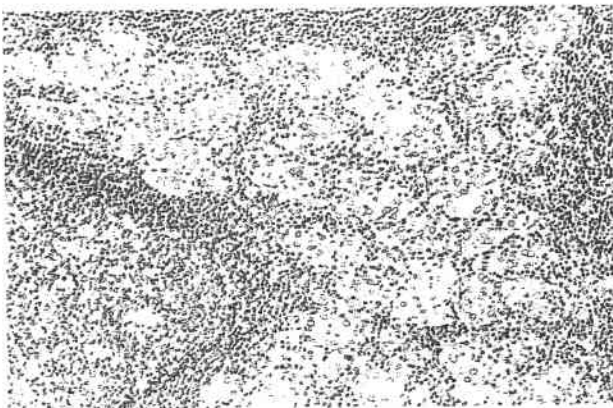
Magas hengerhámmal bélelt, papillaképződést mutató pajzsmirigy-folliculusok. Az interstitiumban göccs lymphoid infiltrátum

nevezük. Tünetei a melegérzet, a fokozott iz-
zadás, a súlyvesztés, az izomgyengeség, az
emelkedett pulzusszám, a palpitatio, a diar-
rhoea, a nyugtalanág és a hiperaktivitás.

Thyreotoxicosis a Graves-kóron kívül kiala-
kulhat toxicus adenomában, amely egy TSH-
kontroll alól kikerült aktív magányos göb. Hi-
perfunkciós göb, gyakori klinikai megneve-
zéssel forró göb, multinodularis göbös stru-
mában is előfordulhat, amint már korábban
említettük.

→ **Hashimoto-thyreoiditis.** Az autoimmun thy-
reoiditis másik formája, amely átmeneti hi-
perfunkciós, majd normofunkciós szakasz
után végül hipofunkciós állapotban köt ki. Ez-
zel párhuzamosan a szimmetrikusan enyhén
göbös struma normális méretűvé zsugorod-
hat. Ez a középkorúak, főként a nők betegsé-
ge, melyben leggyakrabban anti-microsomalis
és tireoglobulin-ellenes antitestek mutathatók
ki. A leggyakoribb HLA-antigén a HLA-DR5.

→ Makroszkóposan a normális pajzsmirigy-
kolloid-tartalommal összefüggő halványbarna
szín fehérbe megy át. Ez a sebészben a pajzs-
mirigy-carcinoma gyanúját keltheti. A fehér
szint mikroszkópos szinten részben a kolloid
eltűnése, részben a lymphoid infiltráció adja,
amelyben centrum germinatívumok alakul-
nak ki és plasmasejtek is gyakoriak. A
pajzsmirigy-folliculusokat bélelő epithelsejt-
állomány a lymphoid infiltráció felszaporodá-



21.3 ábra: Hashimoto-thyreoiditis.
Tömeges lymphoid szövet, az interstitiumban több nyirok-
tűszóval. A pajzsmirigy-folliculusok kicsik, sejtbeállításuk
anocytás átalakulást mutat

sával párhuzamosan esökken (21.3 ábra). A
maradék folliculusok gyakran acidophil cyto-
plasmájú anocytákká (Hürthle-sejtek) ala-
kznak. A Hashimoto-thyreoiditis talaján
MALT típusú B-sejtes lymphoma is kialakul-
hat.

A Hashimoto-thyreoiditis korai fázisához
hasonló morfológiai képet adó, de kevésbé
kiterjedt és kevésbé változatos megjelenésű
lymphoid beszűrődéssel jellemezhető (a cent-
rum germinatívumok és a plasmasejtek hiá-
nyoznak) gyulladásos állapotokat lymphocy-
tás thyreoiditisnek nevezik. Ez okozhatja a
thyreotoxicosis esetek 10–20%-át. Rendsze-
rint a thyreotoxicosis csak átmeneti és euthy-
reoid állapotba megy át.

Riedel-struma. Ritka betegség, amely kifeje-
zett kötőszövet-szaporulattal jár, és a környe-
zetével is összekapaszkodik. Ez teszi klinika-
ilag carcinomával összetéveszthetővé. Ugyan-
akkor ez a tulajdonság elkülöníti más kötő-
szövet-szaporulattal járó thyreoiditisektől.
Lokalis kompressziót és enyhé hypothyreo-
sist okoz.

Hypothyreoidosis. Csökkent pajzsmirigyhor-
monszinttel járó állapot. Csecsemőkben ez a
cretinismus klinikai képével jár: törpenövés,
puffadt arc, megnagyobbodott nyelv, előre-
domborodó has, a növekedésben és szellemi
fejlődésben való elmaradottság. Oka lehet az
anya nem kezelt hypothyreoidismusa vagy
congenitalis enzimhiány. Felnőttekben a hypo-
thyreoidismus klinikai szindrómát myxoede-
mának nevezik. Idetartozik a fizikai és a men-
tális lelassulás, a letargia, a fázékonyság, a
puffadt arc, a durva, száraz bőr, a hang mé-
lyülése, a szőrzet elvékonyodása, a hyperli-
pidaemia (hypercholesterolosissal, amelynek
következményeként a medialis szemzug bőré-
ben xanthelasmák alakulhatnak ki) és a szív-
elégtelenség. Oka lehet a pajzsmirigy sebészi
eltávolítása (malignus folyamat vagy Graves-
kór miatt), Hashimoto-thyreoiditis és primaer
atrophias thyreoiditis.

Primaer atrophias thyreoiditis. Kevés műkö-
dő parenchymával bíró, fibroticus, göcokban
lymphocytákkal beszűrt [end stage] pajzsmi-
rigynek felel meg, amelynek etiológiája, illetve
a korai szak szövettani megjelenési formája

nem ismert. Egyesek szerint a Hashimoto-thyreoiditis átmehet ebbe a formába.

de Quervain-thyreoiditis. A vírus okozta thyreoiditisek leggyakoribb klinikai megjelenési formája (*subacut granulomatosus thyreoiditis*). Ez a fiatal vagy a középkorú nők diffúz, fájdalmas pajzsmirigy-megnagyobbodása, rendszerint átmeneti lázas állapottal valamely járványos vírusmegbetegedés idején. A pajzsmirigy-folliculusok gyulladásos destrukciója a kolloidnak az interstitiumba való kikerülésével jár, amely óriássejtes granulomákat is tartalmazó gyulladásos reakciót vált ki. A folyamat magától gyógyul.

A magányos pajzsmirigynodulusok, az ún. solitaer göbök feltétlenül sebészi excisióra kell, hogy kerüljenek (lép szöveti szegéllyel együtt), és szövettani vizsgálattal kell meghatározni valódi természetüket. Solitaer göb formájában jelentkezhet: aránytalanul nagy göb egy multinodularis golyvában, tokkal határolt follicularis adenoma (kolloidtartalmú vagy parenchymás), és a follicularis epithelium malignus tumora (carcinoma).

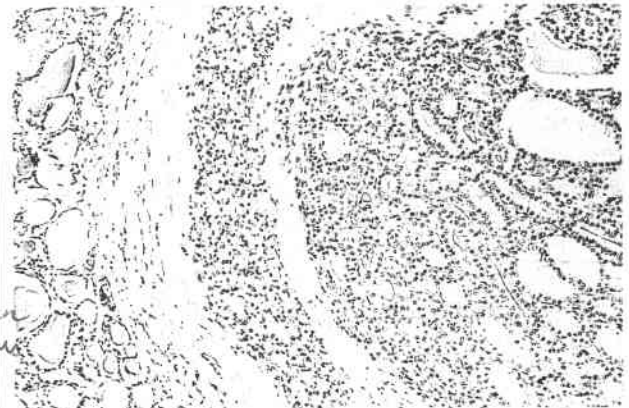
A pajzsmirigy malignus tumorai

A follicularis epitheliumból háromfajta malignus tumor indulhat ki, amelyek eltérő biológiai viselkedésűek: a tumorok 80-85%-a jól differenciált papillaris vagy follicularis carcinoma, a többi differenciálatlan, ún. anaplasticus pajzsmirigyrák.

Papillaris carcinoma. A leggyakoribb (60-70%) rosszindulatú pajzsmirigy-tumor, amely főleg fiatal felnőttekben, különösen nőkben alakul ki. Ennek a típusnak a legjobb prognózisa, annak ellenére, hogy a pajzsmirigyben gyakran multifokális megjelenésű és korán ad metastasisokat a nyaki nyirokcsomókba. Ezek a metastasisok lassan nőnek és sebészileg kezelhetők. Mikroszkópos vizsgálattal a tumor többnyire bizonytalanul elhatárolt, változó arányban papillaris és follicularis szerkezetű részei vannak. A tumorsejtek magjának jellegzetes mattüveg kromatinszerkezete van: az élesen határolt magmembránon



21.4 ábra: A pajzsmirigy papillaris rákja. Balra follicularis szerkezet, jobbra papillaris area. A papillák felszínén és a folliculusokban lévő háms sejtek magjai jellegzetes világos kromatinszerkezetet mutatnak



21.5 ábra: A pajzsmirigy follicularis rákja. A kép bal szélén lévő normális pajzsmirigyállománytól szabálytalanabb follicularis szerkezetet mutató, a kép többi részén infiltráló tumor

belül finom eloszlású, hálványan festődő kromatin és kis, marginalis elhelyezkedésű nucleolus helyezkedik el (21.4 ábra). A jellegzetes magszerkezet indokolja a papillaris carcinoma diagnózist még akkor is, ha a tumor tisztán follicularis szerkezetű (a papillaris carcinoma follicularis variánsa). Ugyanakkor a valódi papillaképződés diagnosztikus értékű a jellegzetes magszerkezet nélkül is.

Follicularis carcinoma. Szöveti képe az előző típustól a papillaris szerkezet és a mattüveg

magkép hiányával különbözik (21.5 ábra). Ez a carcinoma az idősebb korosztályt (45-60 év) érinti, főként a nőket. Két variánsa van: az invazív és a jobb prognózisú encapsulált. Utóbbi adenomát utánoz, de a tumor citológiai atípiája, a tumorsejtek tokáttörése és/vagy az erek lumenébe való berövése alátámasztja a malignus biológiai viselkedést. A follicularis carcinoma haematogen disseminációra hajlamos (tüdők, csontok, máj, agy).

Anaplasticus carcinoma. Az idős korosztályra korlátozódik (60-80 év) és a legrosszabb prognózisú valamennyi pajzsmirigy-rák között. A tumor gyorsan nő, a környező nyaki lágy részeket és a tracheát infiltrálja, hamar kiterjedt metastasisokat ad. A szöveti szerkezet változó, a sejtek differenciálatlanok. A kissejtes változatot immunhisztokémiai markerekkel el kell különíteni a malignus lymphomától. A lymphoma kedvezőbb prognózisú.

Medullaris carcinoma. A parafollicularis C-sejtek egyetlen jelentős pathológiai elváltozása. Mikroszkóposan a fészkes vagy köteges szerkezetű tumor kisméretű sejteket tartalmaz, amelynek granulumi neuroendocrin vonásokat (pl. chromogranin-A immunhisztokémiai reaktivitás) mutatnak. Jellemző az amiloidlerakódás a tumor stromájában. A medullaris carcinomák kb. 80%-a más endocrin tumorokkal nem kapcsolódik, ezek a sporadikus tumorok, amelyek a közép-, illetve idős korban fordulnak elő. Ezek általában egygócuak.

A familiáris megjelenésű, multiplex endocrin neoplasiák keretében jelentkező forma fiatal felnőtteket érint, és a pajzsmirigyen belül multicentrikus megjelenésű. Ez a tumor a MEN II-es típusában (Sipple-szindróma) a mellékvesevelő tumorával együtt fordul elő, amely gyakran bilaterális. A szérum emelkedett kalcitoninszintje alátámasztja a medullaris carcinoma diagnózisát, de a csontrendszerben jelentős változásokkal nem jár. Az immunhisztokémiai vizsgálatoknál a medullaris carcinomák citokeratin- és chromogranin-A-pozitivitása diagnosztikus segítséget jelent.

A mellékpajzsmirigyek pathológiája

Rendszerint nagy kis (5×3×2 mm) mellékpajzsmirigy van a pajzsmirigylebenyek alsó és felső pólusain, de számolni kell bizonyos számbeli és lokalizációra vonatkozó változottsággal a parathyreoideabetegségek sebészi kezelése kapcsán. A mellékpajzsmirigy hormonja a parathormon (PTH): **1. stimulálja** a csontfelszínen a mineralizált csont osteoclastos resorptióját és ezzel kalciumot szabadít fel a vérbe; **2. stimulálja a kalciumionok resorptióját a vesetubulusokban, és minimalizálja a foszfátion resorptióját; **3. növeli a gastrointestinalis kalciumabsorptiót** azáltal, hogy katalizálja az 1,25 dihidroxi-D-vitamin képződését a kevésbé aktív prekursorokból.**

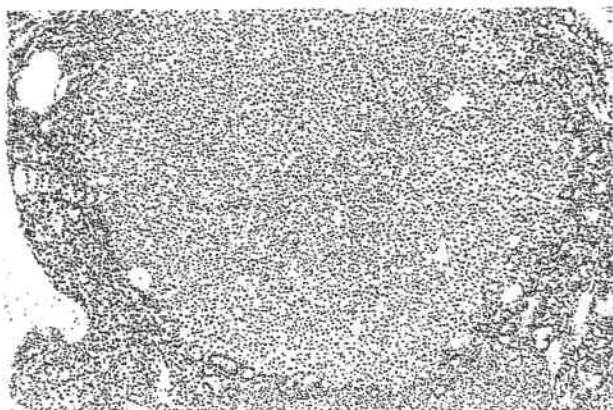
Primaer hyperparathyreoidismus. Aránylag gyakori endocrinopathia, amely főként 40 év feletti nőkben fordul elő. Oka fokozott PTH-ürítés mellékpajzsmirigy-adenomából (igen ritkán -carcinomából) vagy primaer mellékpajzsmirigy-hyperplasiából. Előfordul a paraneoplasias hyperparathyreoidismus is. A fokozott PTH-ürítés hypercalcaemiához vezet, amelynek legfontosabb pathológiai hatásai a következők: kalciumlerakódás a vesetubulusokban (nephrocalcinosis), vesekőképződés, a vérerek elmeszesedése testszerte és cornea-calcificatio.

Parathyreoideaadenoma. Rendszerint egy mellékpajzsmirigyet érint, a többi atrophias. Az adenoma sebészi eltávolítása azonnal normalizálja a szérum kalciumszintjét. Mikroszkóposan a primaer hyperplasiától tok jelenléte és/vagy az adenomának a környező nem tumoros mellékpajzsmirigytől eltérő megjelenése különíti el (21.6 ábra). Multiplex endocrin neoplasia esetében két vagy több adenoma fordul elő.

Primaer parathyreoidea hyperplasia. Mind a négy mellékpajzsmirigy megnagyobbodott, de sokszor nem egyenlő mértékben. Ha egy vagy



21.6 ábra: Mellékpajzsmirigy-adenoma. A mellékpajzsmirigyen belül kollagénrostos tokkal elhatárolt parenchymaszaporulat



21.7 ábra: Nodularis mellékpajzsmirigy-hyperplasia. A göbösen felszaporodott parenchymasejtek területén zsírszövetcsoportok nem láthatók

két mellékpajzsmirigy különösen megnagyobbodott, nehéz az adenomát kizárni. Aszimmetrikus primaer hyperplasiánál egy vagy két mirigy eltávolítása után a hiperfunkció a megmaradókból recidiválhat. Mikroszkóposan a mellékvese stromalis zsírszövetének megkevesbedése jellemzi a hyperplasiát (21.7 ábra).

Mellékpajzsmirigy-carcinoma. Igen ritka. A tumorsejtek atípusos megjelenése és a lokális invazivitás nem elég az adenomától való elkülönítéshez. Csak a távoli metastasis kimutatása erősíti meg a carcinoma diagnózist.

Secundaer hyperparathyreoidismus. Hátterében hypocalcaemia vagy a célsejteknek a parathormonra való érzéketlensége, resistentia állhat. A leggyakoribb ok a krónikus veseelégtelenség, amelyben a foszfátretentio miatti hyperphosphataemia és a vizelettel való kalciumvesztés, valamint az aktív D-vitamin képzésének hiánya a szérumkalcium szintje csökkenésének az oka. A parathyreoidaehyperplasia kompenzatorikus jelenség, amely igyekszik helyreállítani a normocalcaemiát. Ilyenkor mindegyik mellékpajzsmirigy hyperplasiás. Néha egy autonóm parathyreoidadenoma jöhet létre egy hosszan tartó parathyreoidaehyperplasia talaján (tertiar hyperparathyreoidismus).

Hypoparathyreoidismus. Leggyakrabban a mellékpajzsmirigyek eltávolításának következménye pajzsmirigyresectiók kapcsán. Ritkábban autoimmun parathyreoidaebetegség áll a háttérben, amely más autoimmun endocrín szervi betegséggel társulhat (Hashimoto-thyreoiditis, autoimmun adrenálitis). A csökkent PTH-elválasztást a szérum kalciumszintjének csökkenése és foszfátszintjének növekedése kíséri.

A mellékvesék pathológiája

A mesenchymalis eredetű mellékvesekéreg három zónája közül a zona glomerulosa termeli a fő mineralokortikoid hormont, az aldosteront. A zona fasciculata és a zona reticularis termeli a fő glukokortikoid hormont, a kortizolt. A zona reticularis szex-szteroidokat is termel. A kortizol és a szex-szteroidok termelését a hypophysis ACTH-ja kontrollálja. Az aldoszonsecretiót a vesék juxtaglomerularis apparátusa által képzett renin szabályozza. A mellékvesekéreg sejtjei nem tárolnak kész hormonokat, hanem csak az azok előállításához szükséges koleszterinszármazékokat, amelyek a kéreg normális okkersárga színet adják. A mellékvesevel neuroectoder-

malis eredetű és a sympathicus idegrendszer része. A mellékvesevelő sejtjei adrenalint és noradrenalint tárolnak és secernálnak.

A mellékvesekéreg pathológiája

hyperpl.
atrophia
adenoma
carcinoma

A mellékvesekéreg pathomorphologiai elváltozásainál az endocrín szerveknél már megszokott hyperplasiával, adenomával, carcinomával és atrophiával találkozunk. A diffúz hyperplasiák és a nódularis hyperplasiák kétoldaliak.

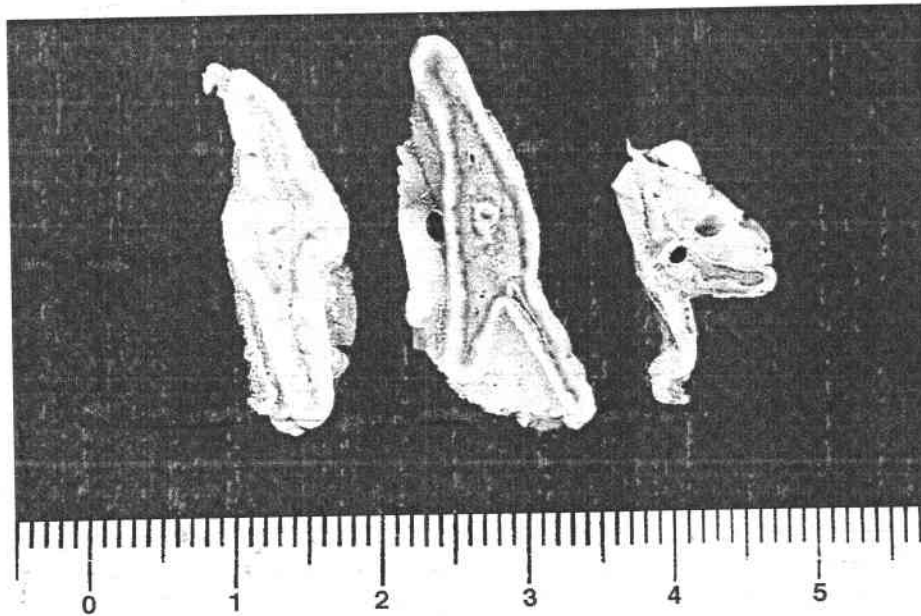
A hyperplasticus nodulusoknak nincs tokja. Az adenomák egyoldaliak, kerekdedek és tokkal rendelkeznek. Az adenomák többnyire a tárolt choleszterin miatt sárgák, de néha a cytoplasma lipofuszcín pigmenttartalma miatt sötétbarnák vagy feketék (black adenoma). A carcinomák általában nagyok, destruktív növekedésűek és távoli metastasisokat adnak. Morphologiailag nem lehet eldönteni, hogy a hyperplasiák és tumорок járnak-e kész hormontermeléssel, vagy csak a hormonelőanyag-tárolás fázisáig jutnak, azaz funkcionálisan inaktívak.

A mellékvesekéreg egyéb területeinek vizsgálata néha támpontot jelenthet az adenoma

vagy a carcinoma funkcionális aktivitására vonatkozólag. Ugyanis a kortizolszint emelkedése a hypothalamicus sejtekben az ACTH-releasing-hormon termelését leállítja, ezért a környező mellékvesekéregben inaktivitási jeleket találunk. A hormonelőanyag-tárolás leállításával a kéreg okkersárga színének elhalványodásával (lipiddepletio) és sorvadásával jár (21.8 ábra). Jól látható hasonló állapot mindkét mellékvesében szteroidtherápia hatására. A lipiddepletio nemcsak inaktivitási jel lehet. Stresszállapotban a fokozott szteroidhormonszükséglet kielégítésére fokozódik a kortizolszintézis és a hormonprekursorok azonnal aktív hormonná alakulnak. Így nincs lehetőség a cholesterin intracelluláris tárolására.

A mellékvesekéreg pathológiás állapotai közül a funkcionálisan aktív laesióknak van igazán jelentőségük. Ezeket a termelt hormon alapján csoportosíthatjuk. A nem hormontermelő mellékvesetumорок közül a leggyakoribb a haematopoesist mutató zsírszövetből álló myelolipoma. Ez képalkotó eljárásokkal térfoglaló folyamatnak látszik, de ha a sebész nem ismeri fel, hogy ez az elváltozás makroszkóposan zsírszövethez hasonló, az operáció kapcsán gyakran nem találja a tumort.

Cushing-szindróma. A hypercortisolismus klinikai megnyilvánulása. Jellemzői a jellegze-



21.8 ábra: Mellékvese-kéreg-szertmetszetek: Diffúz kéreg-hyperplasia (balra), normális állapot (középen) és súlyos iatrogen kéregatrophia (jobbra). A zona reticularis barna. A kéreg többi részeiben a lipidtartalom okkersárga színt ad. A sorvadt kéreg (jobbra) lipidtermészetű hormonelőanyagokat nem tartalmaz

tes lokalizációjú obesitas (holdvilágarc, a váll-
öv és a törzs körüli zsírszövet-szaporulat),
hypertensio, lilás striák a has bőrén, diabe-
teshez hasonló szenhidrátanyagcsere-zavar
(fokozott glycolysis, glükózintolerancia, poly-
uria, polydipsia), fokozott katabolizmus
(izomgyengeség, osteoporosis), erythrocytae-
mia, amenorrhoea, hirsutismus és tudatzavar.

A Cushing-szindrómák 2/3-a ACTH-termelő adenoma miatt jön létre. Ezt a formát Cushing-kórnak hívjuk. Nem így nevezzük azonban az ectopiás ACTH-termelés következtében kialakult állapotokat. Ezek a paraneoplasztás Cushing-szindrómák, amelyek között a leggyakoribb ok a kissejtes hörgőrák. Ez a fokozott ACTH-termelés dexamethasonnal nem blokkolható, szemben a Cushing-kórral.

A kortikoszteroid-kezelés következtében kialakult iatrogen Cushing-szindróma is aránylag gyakori. A Cushing-szindrómák kb. 20%-a mellékvesekéreg-hyperplasia vagy adenoma. Ezt adrenalis Cushing-szindrómanak nevezzük. Az utóbbi két esetben a szérum ACTH-szintje alacsony.

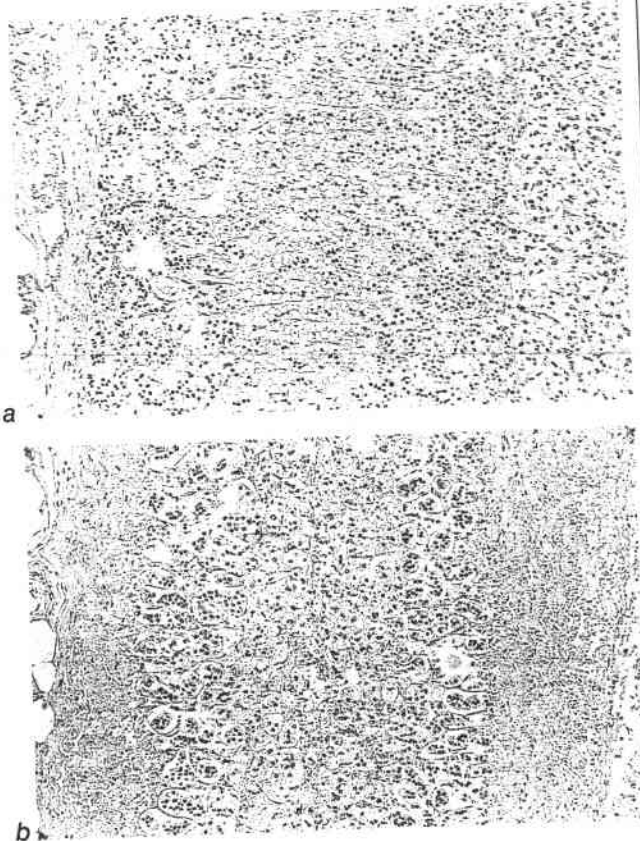
A fokozott aldosterontermelésnek két formája van: primaer és secundaer hyperaldosteronismus. Mivel az aldosteron a vesében káliumexcretiót és nátriumretentiót vált ki, hyperaldosteronismusban hypernatraemia és hypokalaemia jelentkezik. A hypernatraemia következménye a hypertensio és az alacsony reninszint. A hypokalaemia izomgyengeséget és szívizom-károsodást okoz. A primaer hyperaldosteronismusnak azt a formáját, amely mögött funkcionális adenoma áll, Conn-szindrómanak nevezzük. Ritkábban nodularis kéreghyperplasia is állhat a primaer hyperaldosteronismus háttérben. A secundaer hyperaldosteronismus kompenzatorikus jelenség, amelyet a reninszint emelkedése vált ki, pl. májcirrhosisban, nephrosis-szindrómában.

A mellékvesekéreg eredetű fokozott androgénhormon-termelés klinikai megnyilvánulásait adrenalis virilismus néven foglaljuk össze. Virilizáló mellékvesekéreg-adenoma vagy -carcinoma áll a háttérben, amelyek fiatal felnőttekben fordulnak elő.

A kortizol-bioszintézisnek autoszomális recesszív öröklődésű zavarai ismertek, amelyek nagy mennyiségű androgén hatású hormon-

prekurzor termelődésével járnak. A leggyakoribb zavar a 21-hidroxiáz-hiány, amelynek morfológiai megjelenése a congenitalis mellékvesekéreg-hyperplasia. Ennek oka a kortizoltermelés hiánya miatti fokozott ACTH-termelés. Az androgén hatású mellékvesehormon-prekurzorok nagy mennyiségben való termelődésének klinikai megnyilvánulását adrenogenitalis szindrómanak nevezzük. Súlyos enzimhiánynál a következmények már a születéskor nyilvánvalók lehetnek: leány csecsemőknél masculin külső nemi szerveket, azaz a clitoris penissé alakulását és a labialis redők scrotumma való egyesülését (pseudohermaphroditismus) tapasztalunk. Fiú újszülötteken rendszerint nincs feltűnő változás, de a korai virilizálódás jelei (pubertas praecox) mutatkoznak. Kevésbé súlyos enzimdefectusnál a virilizálódás lányokban a pubertás után progresszív virilizálódással jelentkeznek. Enyhe enzimdefectus felnőtt nőkben hirsutismus, oligomenorrhéat, meddőséget okozhat. Férfiakban oligospermia jelentkezhet. Az adrenogenitalis szindróma egy sóvesztéses változata is előfordul, ahol a 21-hidroxiáz enzim defectusa nemcsak a zona fasciculatát, hanem a zona glomerulosát is érinti, s a mineralokortikoidok szintézise is zavart.

Mellékvesekéreg-elégtelenség. Lehet primaer és secundaer (21.9 ábra). Utóbbi a hypophysealis ACTH-termelés elégtelenségére vezethető vissza. A primaer mellékvesekéreg-elégtelenségnek van krónikus és akut formája. A krónikus forma neve: Addison-kór. A mellékvesekéreg nagyfokú pusztulását a múltban főként mellékvese-tuberculosis okozta, ma az autoimmun/adrenaitis a vezető ok. Ez utóbbit idiopathiás mellékvesekéreg-atrophiának nevezték régebben. A mellékvesekéreg sorvadása és fibrosisa mellett mikroszkóposan itt lymphocytás infiltrátumot látunk. Ritkán vezet Addison-kórhoz a mellékvesék kiterjedt amyloidosisa vagy a nagy mennyiségű tumormetastasis. Klinikailag Addison-kórban a glükokortikoid és mineralokortikoid hormonok együttes hiánya miatt hyponatraemia, hyperkalaemia, hypotensio, gyengeség, hányás jelentkezik. A kortizolhiány miatt az ACTH-termelés fokozódásának melléktermékeként a melanocytastimuláló hormon fokozott termelése indul be, s erős pigmentációt



21.9 ábra: a) Az ép mellékvese rétegei balról: tok, zona glomerulosa, zona fasciculata (a sejtek lipidtartalmuk kioldása miatt vakuolizáltak). A sötétebbre festődő zona reticularis után a mellékvesevelő látszik a kép jobb szélén. b) Tartós szteroidhormon-kezelés utáni mellékvese-szerkezet azonos nagyítással: balról és jobbról egyaránt a tok látszik, ez alatt a zona glomerulosa mindkét oldalon kp. vastag, de a zona fasciculata gyakorlatilag hiányzik. A kép közepén a kétoldali zona reticularis és a mellékvesevelő egy összesódott vékony sávot képez

Waterhouse - Friderichsen sy.

hoz létre a bőrön és a pofanyálkahártyán. A stresszre való nagyfokú érzékenység jellemzi a kórképet.

Akut mellékvesekéreg-elégtelenség. Háttérben kétoldali vérzéses infarctus vagy a nagy dózisú kortikoszteroid-kezelés hirtelen abbahagyása állhat. A kétoldali vérzéses infarctus disszeminált intravasculáris coagulációval magyarázható. A súlyos sepsisben, különösen meningococcus-sepsisben előforduló kétoldali mellékvesevérzést (vérzéses infarctust) Wa-

terhouse-Friderichsen-szindrómának hívják. Ez leginkább kisgyermekekben fordul elő, shockos állapottal és a toxikus érkárosodás miatt kiterjedt purpurákkal is jár.

A mellékvesevelő pathológiája

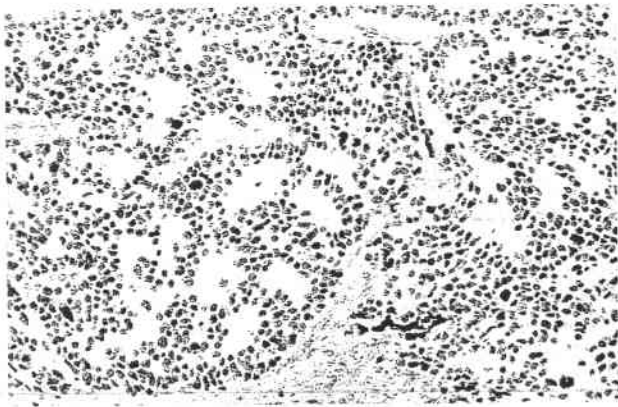
A mellékvesevelőben a tumörök képezik a fontos pathológiás elváltozásokat. A differenciálabb tumorok a felnőttkori phaeochromocytomák. A differenciálatlan tumorok a kisgyermekkorban előforduló neuroblastomák.

Phaeochromocytomák. A mellékvesevelő-sejtek adrenalin és noradrenalin termelő tumorai. A tumor által termelt hormonok lebomlási termékei, mint a vanilmandulasav (VMA) és homovanilsav (HVA) nagy mennyiségben vannak jelen a vízben, ezért diagnosztikus tesztként felhasználhatók. A phaeochromocytomák rendszerint benignusak, 15-20%-uk multiplex endocrín neoplázia keretében alakul ki. Ekkor gyakran multicentrikusak és kétoldaliak. MEN

Mikroszkóposan a tumorsejtek sokszögletűek vagy orsó alakúak, fészkeket vagy kötegeket alkotnak, s dúsan ezett kötőszöveti stromájuk van. A chromaffin sejtek matrixfehérjeje, a kromogranin-A immunhisztokémiailag kimutatható, ami a diagnózist alátámasztja. A sejtatípia nem ritka ebben a tumorban, de nem jelent malignitást. Elektronmikroszkóposan az adrenalintároló granulumok membránján belüli tér elektronsűrű matrixanyaggal feszesen kitöltött, a noradrenalintároló granulumok membránja laza, a matrix és a membrán között világos térrel.

A phaeochromocytomák vezető tünete a hypertensio, amely klasszikusan paroxismalis; ekkor erős fejfájást okoz, de igen gyakran egyenletes és a beteg inkább mellkasi fájdalommal vagy szívelégtelenséggel (katekolamin által indukált cardiomyopathia) keresi fel az orvost.

Neuroblastomák. A gyermekkori malignus tumorok 15%-át kitevő gyakori tumor, jórészt 5 éves kor alatt jelentkeznek. Neuroblastomák a szimpatikus idegrendszerben bárhol kiala-



21.10 ábra: A mellékvesevelőből kiinduló neuroblastoma. A differenciálatlan hyperchrom magvú tumorsejtek rozettákat képeznek

kulhatnak, de 75%-ban a hasban keletkeznek. A hasi esetek fele a mellékvesevelőből, másik fele a paravertebralis szimpatikus láncból indul ki. A tumor általában nagyra nő, lokálisan agresszív és metasztatizál (főként csontokba és májba).

Mikroszkóposan a differenciálatlan neuroblastomáknak megfelelően gyér cytoplasmájú, kis ovoid hyperchrom magvú sejtekből épülnek fel. Ezt a fajtát nehéz az Ewing-sarcomától és a lymphomáktól elkülöníteni. Diagnosztikus segítséget jelent a rozettaképződés (21.10 ábra), és a sejtek között az idegszövetre jellemző stroma (neuropil) megjelenése. A differenciáltabb, valamivel bőségesebb cytoplasmájú sejteket tartalmazó esetekben a neuronspecifikus enoláz-pozitivitás, valamint a kromogranin-A-pozitivitás segítheti a diagnózist. Mivel a neuroblastok tartalmaznak kis mennyiségű katekolamin-granulomot, a katekolaminszármazékok (VMA, HVA) vizeletből való kimutatása támásztathatja alá a klinikai diagnózist. A neuroblastomák prognózisa néha meglepően kedvező. Ennek molekuláris genetikai háttere lehet, amelyre szöveti vizsgálattal nem lehet következtetni. Az esetek egy részében viszont a kedvező prognózis jeleként ganglionsejteket s idegeket lehet kimutatni (ganglionneuroblastomák), amelyek a tumor kiterjedésére és ezzel gyógyulására utalnak.

A diffúz neuroendocrín rendszer pathológiája

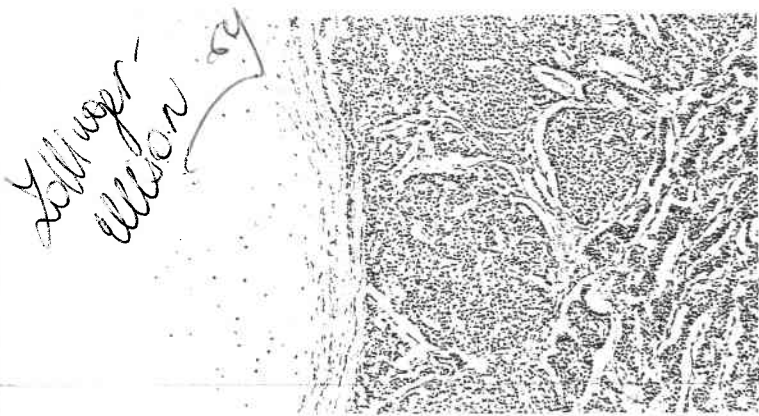
GI, légző, más
GI, légző, más

A diffúz neuroendocrín rendszer sejtjei el-szórva található a gastrointestinalis és a lég-úti mucosában, valamint más szervekben. Ezt a sejtszisztémát APUD-rendszernek is nevezik, mert sejtjei rendelkeznek egy mechanizmussal, amely a biogén aminprekurzor (pl. dioxifenil-alanin, DOPA) felvételét és annak dekarboxilálását végzi, amit formaldehidindukált fluoreszcenciával lehet igazolni.

Az APUD elnevezés az alábbi angol kifejezés kezdőbetűiből alakult ki: amin precursor uptake and decarboxylation. Az APUD-rendszer sejtjeit különféle hisztokémiai eljárások (pl. argyrophilia) révén tüntették fel, és ennek alapján eléggé bonyolult terminológiát vezettek be. Ma már az egyes sejtfeleségeket specifikus immunhisztokémiai reaktivitás alapján aszerint nevezik el, hogy milyen anyagot termelnek (pl. a pancreas Langerhans-szigeteinek D-sejtjei helyett: szomatosztatin-termelő sejtek).

A diffúz neuroendocrín rendszer sejtjei normális körülmények között paracrin hatókat fejtenek ki: hormonjaik lokálisan hatnak a szomszédos sejtekre és nem kerülnek a véráramba. Ezekből a sejtekből azonban tumороk alakulhatnak ki; a tumor nagy mennyiségű hormonja viszont bekerül a vérbe és távoli hatásokat, azaz valódi endocrín hatásokat fejt ki. Ezen tumorok közös immunhisztokémiai jellemzője a citokeratin- és a kromogranin-A-pozitivitás.

Carcinoid tumorok. Nemritkán a gastrointestinalis tractusban fordulnak elő: leggyakrabban az appendixben és a vékonybélben, ritkábban a gyomorban, a vastagbélben és az oesophagusban (21.11 ábra). A carcinoid tumor biológiai viselkedése a keletkezés helyétől függően változik: a vékonybél-, a vastagbél- és a gyomorcarcinoidok malignusak. A nyálkahártyában vagy a bélfalban sárgás színű csomók formájában jelentkeznek és a vena portaen keresztül a májba metastatizálnak.



21.11 ábra: Bronchusfalban növő carcinoid tumor. Baira hialinporcselemez. Jobbra fészes szerkezetű tumor

Az appendix és rectum carcinoid tumorai gyakorlatilag nem metasztatizálnak.

A carcinoid tumorok 5-hidroxi-triptamin termelnek, amelynek lebomlási terméke, az 5-hidroxi-indolecetsav a vizeletben nagy mennyiségben kimutatható. A májmetastasisok carcinoid szindrómát eredményezhetnek, mivel az 5-hidroxi-triptamin szintje igen magas azáltal, hogy nem bomlik le a májban. A carcinoid szindróma tünetei: mélyvörös arcpirulás, bronchusspasmusok, hasmenés.

A diffúz neuroendocrín rendszerhez sorolható endocrín rendellenességek nagy része a pancreas Langerhans-szigeteinek sejtjeiből indul ki. Itt elsősorban az I. típusú (inzulindependens) diabetes mellitust kell említeni, ahol az inzulintermelő szigetsejtek elleni autoimmunreakció miatt károsodott az inzulinsecretio és a vér glükózsztije megemelkedik. A diabetes mellitus pathológiáját részletesen másutt tárgyaljuk.

A Langerhans-szigetek sejtjeiből kiinduló tumorok önállóan vagy multiplex endocrín neoplasia (MEN) szindrómák keretei között fordulnak elő. A Langerhans-szigetek sejtjei közül az inzulintermelő sejtek tumora, az insulinoma a leggyakoribb. Az inzulintúltermelés hypoglykaemiás roszszulléteket eredményez (coma). A praecoma tünetei sokszor zavartságban, viselkedési rendellenességben (pl. agresszivitás) nyilvánulhatnak meg.

A glucagonoma – amely glukagontúltermel

léssel jár – gyakran tünetmentes, de anaemia, megmagyarázhatatlan secundaer diabetes és bizarr bőrkiütések jelentkezhetnek.

A gasztrintermelő gastrinomákat is itt említjük. A gasztrintúltermelés a gyomor corpus mirigyeinek hyperplasiájával jár, ami felfokozott sósavtermelést vált ki. A sok sósav pepticus fekélyeket okoz a gyomorban és gyakran a vékonybélben is (Zollinger-Ellison-szindróma).

Multiplex endocrín neoplasia szindrómák

AD

A multiplex endocrín neoplasia (MEN) szindrómák autoszomális domináns öröklődésű endocrín neoplasziák (adenoma vagy carcinoma) vagy hyperplasiák, amelyek legalább két endocrín szervet érintenek, s néha nem endocrín elváltozásokkal is szövődnek.

I. típusú MEN (Wermer-szindróma). Alapvetően parathyreoidea és pancreasérintettség jár. A pancreaslaesiók csaknem mindig multiplexek. Az esetek egy részében még hypophysadenoma is társul hozzá.

II. (vagy IIa) típusú MEN (Sipple-szindróma). Alapvetően pajzsmirigy medullaris carcinoma és phaeochromocytoma társulása. A pajzsmirigy-elváltozás rendszerint bilateralis és multicentrikus, s a phaeochromocytoma is gyakran bilateralis, néha extraadrenalis. Az esetek egy részében mellékpajzsmirigy-hyperplasia is fennáll. A pajzsmirigy-tumor néha paraneoplasticus szindrómaként váratlan hormontermelést mutathat (pl. ACHT, gasztrin vagy prolaktin).

III. (vagy IIb) típusú MEN. Hasonlít a MEN II-höz, de a medullaris carcinoma – phaeochromocytoma együtteshez parathy-

reoideahyperplasia helyett Marfan-szindróma-szerű habitus és mucocutan ganglioneuromák társulnak.

A petefészek endocrin működésének rendellenességei

Az ovarium a hypophysis folliculusstimuláló hormonja (FSH) és luteinizáló hormonja (LH) ciklikus változásainak függvényében ösztrogént és progeszteront termel. Az FSH- és LH-ciklusok a hypothalamicus gonadotropinreleasing-hormonok stimuláló hatására alakulnak ki.

Az ösztrogének az érésben lévő folliculusok granulosasejtjei által termelt hormonok, amelyek az endometrium proliferációjáért és a másodlagos nemi jellegek kialakulásáért, s fenntartásáért felelnek, pl. az emlők állapotáért. Kis mennyiségben az ovarium stromasejtjei és az ún. hilussejtek is termelnek ösztrogéneket.

A progeszteronok a luteinizálódó folliculusok termékei, amelyek az endometrium secretiós változásaiért, a decidua kialakulásáért és a terhesség fenntartásáért felelősek. Hatást gyakorolnak az emlő szerkezetére és működésére is.

Az ösztrogén-progeszteron egyensúly felbomlása az uterus és az emlők számos elváltozásának háttérében alapvető fontosságú. Ösztrogénhormon-túltermelés előfordul az ovarium granulosasejtes tumorainál és ún. sex cord stromatumorainál.

Az érésben lévő folliculusok androgéneket is termelnek, de ez normálisan igen kis mennyiségű. A Stein-Leventhal-szindrómában túlzott az androgénproduktó, magas az LH-szint és alacsony az FSH-szint. Oligoamenorrhéa, hirsutismus, infertilitas és néha obesitas alakul ki fiatal nőkben. Szövetileg a megnagyobbodott ovarium kérgi zónája tokszerű-

en fibrotizált, ez alatt számos cysticus folliculus van, de a sárgatestek jellemzően hiányoznak. Az ovarium egy részének ék alakú resectiója a rendellenes állapotot korrigálja: valószínűleg azért, hogy csökkenti a hypophysis-hormonokra reagálni képes ovariumtömeget. Fokozott androgéntermelés ritkán sex cord ovariumstroma-tumorokban is előfordul: a Sertoli-Leydig-sejtes tumorok (androblastomák) gyakran okoznak masculinistiót vagy legalábbis defeministiót.

Sertoli-Leydig-sejtes tumor

A here endocrin működésének rendellenességei

A herében a Leydig-féle interstitialis sejtek alkotják az endocrin komponensét. Ezek a sejtek tesztoszteront termelnek, amely felelős a spermatogenesis és a másodlagos férfi nemi jelleg kialakulásáért a serdülőkorban, s fenntartásáért a felőttkorban. A bilateralis orchietomia, amelyet előrehaladott prostatárok esetén végeznek, tesztoszteronhiány miatt a férfi nemi jelleg és a spermatogenesis elvesztését eredményezi. *Ua!*

A Leydig-sejtek ösztrogént is képesek termelni, de normálisan ez jelentéktelen mennyiségű és a tesztoszteronhatás elnyomja. A ritkán előforduló Leydig-sejtes tumorok gyakran abnormis mennyiségű ösztrogént termelnek; ez feminizáló hatású lehet: a libido elvesztésével, a férfias szörzet kihullásával és gynecomastiával járhat. A Leydig-sejtes tumorok és Leydig-sejtes hyperplasiák virilizáló hatásúak is lehetnek és pubertas praecoxot válhatnak ki. (Korábbiakban említettük a mellékvesekéreg-tumorokkal és a 21-hidroxi-láz-enzim defectusával kapcsolatos virilizáló szindrómákat. A teljesség kedvéért: virilizáló szindrómát a human gonadotropin secretáló tumorok is okozhatnak.)