



Endocrin mirigyek patológiája I.

Az endocrin pancreas patológiája
(Diabetes mellitus, NE daganatok)
Hypophysis és mellékvese betegségei

Dr. Borka Katalin

Semmelweis Egyetem, II. sz. Patológiai Intézet

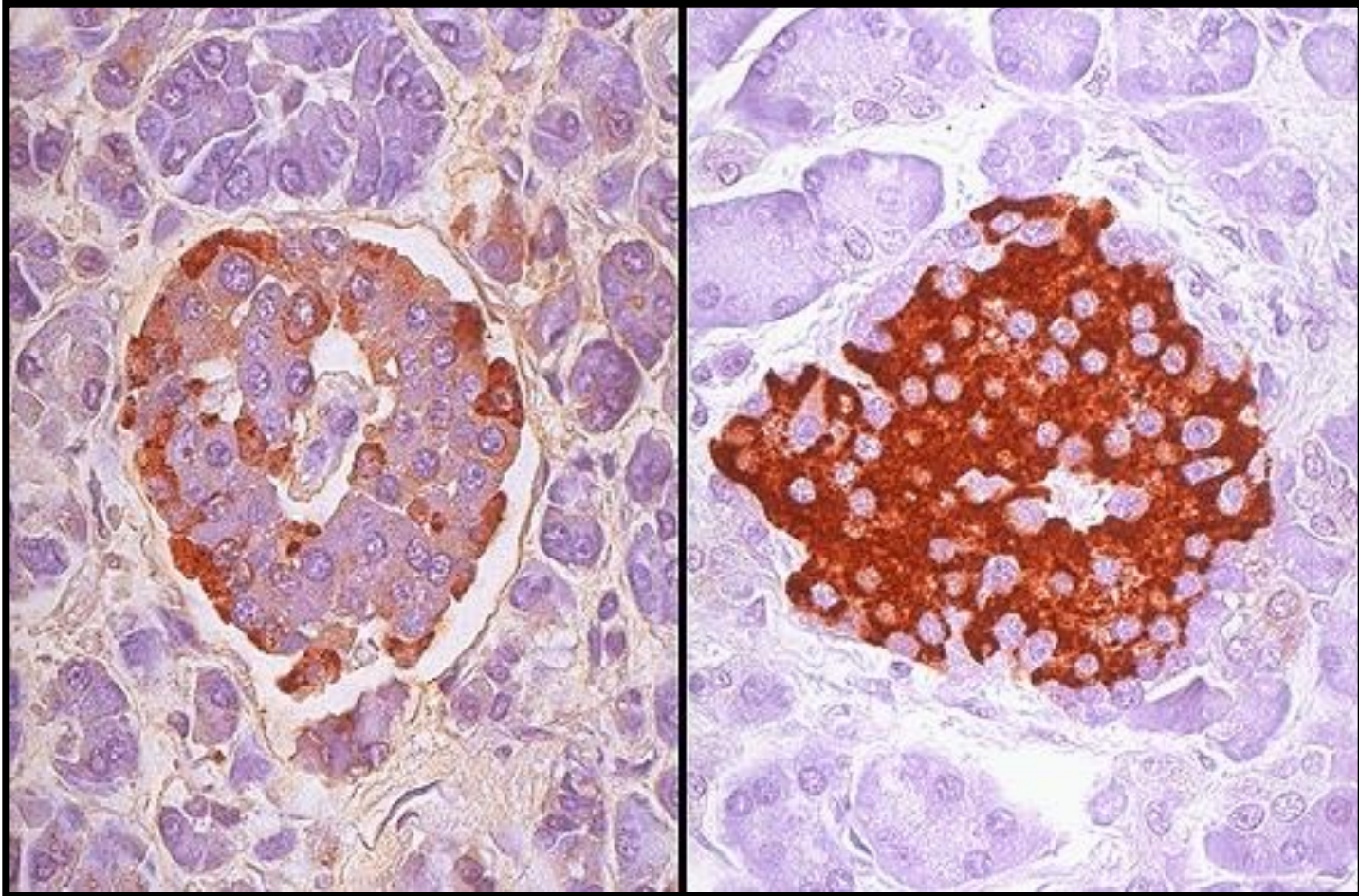
2018. március 6.

DIABETES MELLITUS

- HYPOINSULINAEMIA
- CUKORBETEGSÉG

Végstádiumú vesebetegség
Felnőttkori vakság
Végtagamputáció

ENDOCRIN PANCREAS



α-sejtek

β-sejtek

A diabetes mellitus diagnóza

- Éhgyomri vércukor
- Terheléses teszt (OGTT)
- **Glykolyzált Hämoglobin (HbA_{1c}) >6,5%**

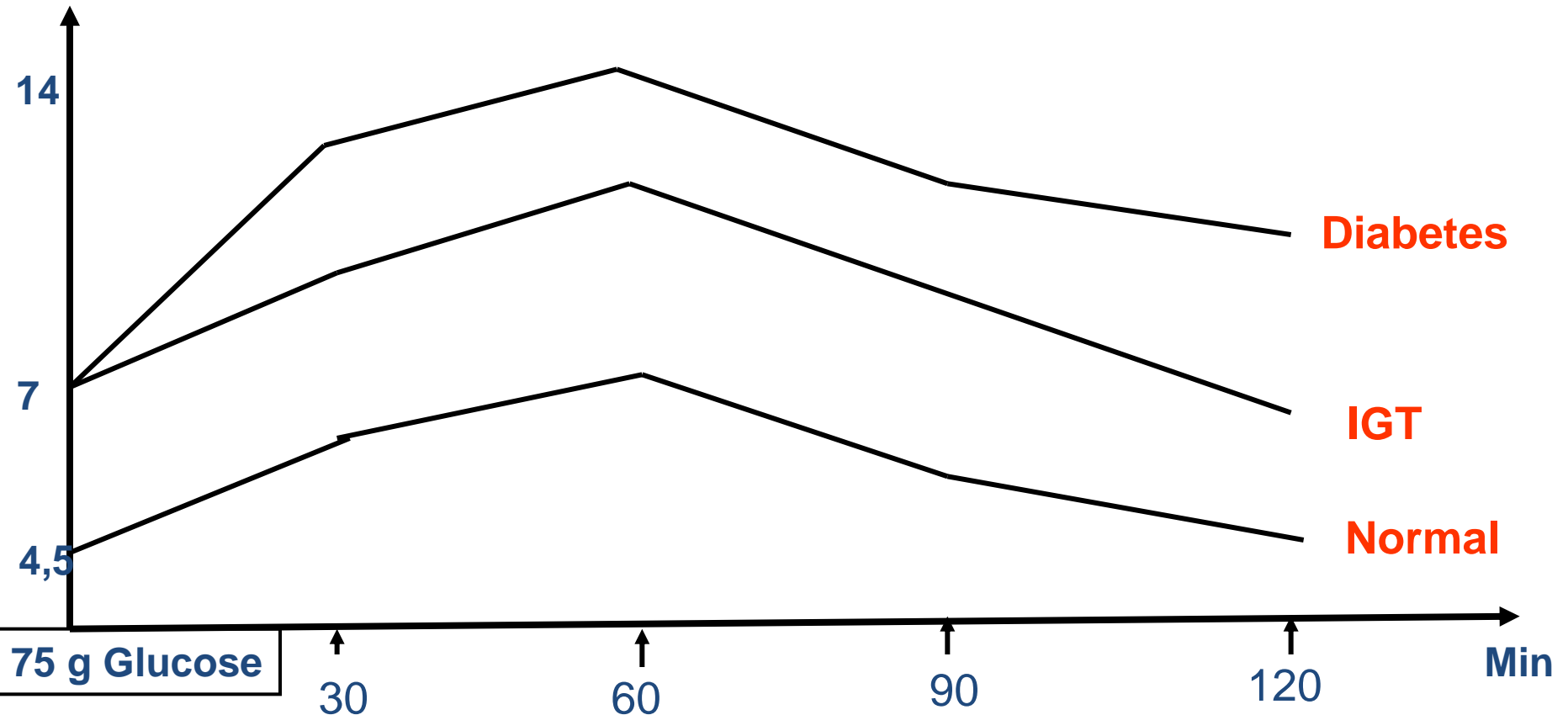
Diabetesről..

- Vezető tünetek:
 - **Hyperglycaemia**
 - **Glükózuria**
- **Abszolút vagy relatív insulinhiány**

Leggyakoribb anyagcserebetegség

Egészséges – Latens - Manifest Diabetes

Oralis Provokációs-terheléses teszt
(Orale Glukose Tolerantie Test - OGTT)



VÉRCUKORSZINT - 2012

Normális glukóztolerancia:

Éhomi vércukorszint $\leq 5,5$

OGTT 2 órás érték $< 7,8$

Emelkedett éhomi vércukor (IFG – impaired fasting glucose)

Éhomi vércukorszint $\geq 5,6$ de $< 7,0$ (azaz: 5,5-6,9)

OGTT 2 órás érték $< 7,8$

Csökkent glukóztolerancia (IGT – impaired glucose tolerance)

Éhomi vércukorszint $< 7,0$

OGTT 2 órás érték $\geq 7,8$ de $< 11,1$ (azaz: 7,8-11,0)

Diabetes mellitus

Éhomi vércukorszint $\geq 7,0$

OGTT 2 órás érték $\geq 11,1$

- **Postprandiális Glükóz-érték**
 - Étkezés után 2 órával ismét normális
 - Diabeteses betegeknel: ≥ 11 mmol/l
 - Csak kontrollvizsgálat, diagnózisra nem használható

Glükóz a vizeletben

- Normal: 0,01-0,02 %
- 9-10 mmol/l feletti vércukorértéknél jelenik meg:
Glukoseurie
- Vesetubulusok glükózvisszaszívó kapacitása csökkent

Glükózuria

- 1. DM**
- 2. Renalis** : primer tubularis, Fanconi syndr., Myelom, M. Wilson
- 3. Postprandialis**: Szénhidrátdús étkezés, Dumping Szindróma, Hyperthyreosis
- 4. Stressz**: Szteroid, akut betegségek (Trauma, égés, szívinfarktus, Pankreatitis), carcinoma, cirrhosis, KIR betegségek
- 5. Egyéb**: Phaeochromocytoma (Adrenalin), Acromegalia (STH), Glucagon (α -Zell Tumor), Asphyxia

Diabetes mellitus – WHO beosztás

- **I-típusú**- juvenilis DM: összes DM 4,5%-a
(IDDM)
- **II-típusú** – felnőttkori-Diabetes: primeren nem
insulindependens (NIDDM) (95%)
- **III-típusú (MODY** maturity-onset type diabetes in young
people) – juvenilis NIDDM
 - Mutációk: HNF-4, Glukokinase, IPF, Neuro-D1

Insulin hatása

- ANABOLIKUS HATÁS

- **Zsírsejtek:** Glükóz felvétel, Lipogenesis, Lipolysis
- **Máj:** Glükoneogenesis, Glikogén szintézis, Lipogenesis
- **Izomszövet:** Glükóz felvétel, Glikogén szintézis, Protein szintézis

- MITOGÉN HATÁS

- Sejtnövekedés, differenciáció, DNS szintézis

Tünetek kórélettani okai

- **Insulinhiányos** (abszolút, relatív) állapot
- Glükóz nem tud az izom és zsírsejtekbe belépni: vércukorszint nő, „**endogén éhség**”
- **Gluconeogenesis a májban** fokozódik: tovább nő a vércukor
- **Hyperglycaemia, Polyuria (Osmoticus Diuresis), Polydipsia**
- A glükoneogenesis fokozódásához szükséges aminosavak az **izomszövet fehérjeinek lebomlásából** származnak:
Izomgyengeség
- Energia a **zsírszövetből felszabaduló szabad zsírsavakból** származik: **Hyperlipidaemia**. A zsírsav-oxidáció kapacitása korlátozott: acet-ecetsav, Hydroxivajsav, **Aceton (Ketontestek): Acidosis**
- **Coma**: Ketontestek toxikusak, Na- és vízvesztés

Tünetek

- **Hyperglycaemia**
- **Glükosuria**
- **Polyuria**
- **Polydipsia** (Szomjúság)
- **Polyphagia** (Éhség)
- **Izomgyengeség**
- **Secunder hyperlipoproteinaemia**
- **Coma diabeticum**
 - ketoacidoticus coma
 - Hyperosmolaris coma

Diabetes mellitus - típusai (WHO)

- **Typ-I** – „juvenile DM”: 15% (IDDM)
 - Mindkét nembe egyforma gyakoriság, Első manifesztáció: Gyerekkor vagy serdülőkor, de 30. éves kor után is kezdődhet
 - Ketoacidosis megelőzésére insulint kell adni
- **Typ-II** – „Alters-DM”: primeren nem insulinfüggő (NIDDM) (85%)
 - Mindkét nem; 40 éves kor után (többnyire túlsúlyos emberek)
- **Typ-III (MODY** (maturity-onset type diabetes in young people) – juvenile NIDDM
 - Mutációk: HNF-4, Glucokinase, IPF, Neuro-D1

I. Typ 1 Diabetes

β -sejt-károsodás, ami abszolút insulinhiányhoz vezet

A: immunológiai ok

B: idiopátiás

II. Typ 2 Diabetes

Insulinresisztencia (szekrécións defektus) relativ
Insulinhiánnyal

DIABETES MELLITUS OSZTÁLYOZÁSA

- **I. Type 1 diabetes** (b-cell destruction, usually leading to absolute insulin deficiency)
 - A. Immune mediated
 - B. Idiopathic
- **II. Type 2 diabetes** (may range from predominantly insulin resistance with relative insulin deficiency to a predominantly secretory defect with insulin resistance)
- **III. Other specific types**
 - **A. Genetic defects of b-cell function**
 1. Chromosome 12, HNF-1a (MODY3)
 2. Chromosome 7, glucokinase (MODY2)
 3. Chromosome 20, HNF-4a (MODY1)
 4. Chromosome 13, insulin promoter factor-1 (IPF-1; MODY4)
 5. Chromosome 17, HNF-1b (MODY5)
 6. Chromosome 2, NeuroD1 (MODY6)
 7. Mitochondrial DNA
 8. Others
 - **B. Genetic defects in insulin action**
 1. Type A insulin resistance
 2. Leprechaunism
 3. Rabson-Mendenhall syndrome
 4. Lipoatrophic diabetes
 5. Others
 - **C. Diseases of the exocrine pancreas**
 1. Pancreatitis
 2. Trauma/pancreatectomy
 3. Neoplasia
 4. Cystic fibrosis
 5. Hemochromatosis
 6. Fibrocalculous pancreatopathy

• **D. Endocrinopathies**

- 1. Acromegaly
- 2. Cushing's syndrome
- 3. Glucagonoma
- 4. Pheochromocytoma
- 5. Hyperthyroidism
- 6. Somatostatinoma
- 7. Aldosteronoma

• **E. Drug or chemical induced**

- 1. Vacor
- 2. Pentamidine
- 3. Nicotinic acid
- 4. Glucocorticoids
- 5. Thyroid hormone
- 6. Diazoxide
- 7. b-adrenergic agonists
- 8. Thiazides
- 9. Dilantin
- 10. g-Interferon
- 11. Others

F. Infections

1. Congenital rubella
2. Cytomegalovirus
3. Others

G. Uncommon forms of immune-mediated diabetes

1. "Stiff-man" syndrome
2. Anti-insulin receptor antibodies
3. Others

H. Other genetic syndromes

sometimes associated with diabetes

1. Down syndrome
2. Klinefelter syndrome
3. Turner syndrome
4. Wolfram syndrome
5. Friedreich ataxia
6. Huntington chorea
7. Laurence-Moon-Biedl syndrome
8. Myotonic dystrophy
9. Porphyria
10. Prader-Willi syndrome
11. Others

IV. Gestational diabetes mellitus

Polyglanduláris autoimmun szindróma

- **Typ-I (ritka): A. rec, Chr 21**
 - Hypoparathyroidosis
 - Krónikus candidiasis
 - Mellékvese elégtelenség
 - Hypogonadismus
 - Hypothyreosis
- **Typ-II: HLA-DR3, HLA-DR4**
 - Mellékvese elégtelenség
 - Hypothyreosis
 - **Typ-I-Diabetes mellitus**
 - Hypogonadismus

I-típusú Diabetes

Autoimmun betegség

Genetikai praedispositio

•6. kr.

•HLA – DR3

•HLA – DR4

•T sejt receptor (CTLA-4)

Környezeti hatások

Virus Molekuláris mimikri

(Mumpsz, Rubeola/

Pikorna/Coxsackie 4B)

Tehéntej Antitestek keresztreakálnak a β -sejtekkel



B sejtek hiánya autoimmunitás miatt



**Csökkent glükóz-felhasználás
Szubsztitúciós terápia (insulin) szükséges**

- **Autoantitestek**

- **cytoplasmaticus β sejt ellenes antitestek:**

- Glutamataciddecarboxylase, Tyrosinphosphatase,
Zinktransporter

- Insulin ellenes autoantitest

- Glutamát-dehidrogenáz elleni antitest

- Glükóz-transportprotein ellenes At

- **Autoreaktiv lymphocyták**

- CD4 lymphocyták - cytotoxikus T (CD8) lymphocyták,
melyek a β -sejteket károsítják

- **Cytokinek (CD8 ly)**

- T sejtek: INF- γ , Macrophagok: TNF, IL-1

Klinikum

- Tünetmentes preklinikai stádium (hónapoktól évekig)
 - 90%: **cytoplasmaticus β sejt ellenes antitestek:**
Glutamataciddecarboxylase, Tyrosinphosphatase,
Zinktransporter
 - 40%: Insulin ellenes antitestek (később nem detektálhatók)

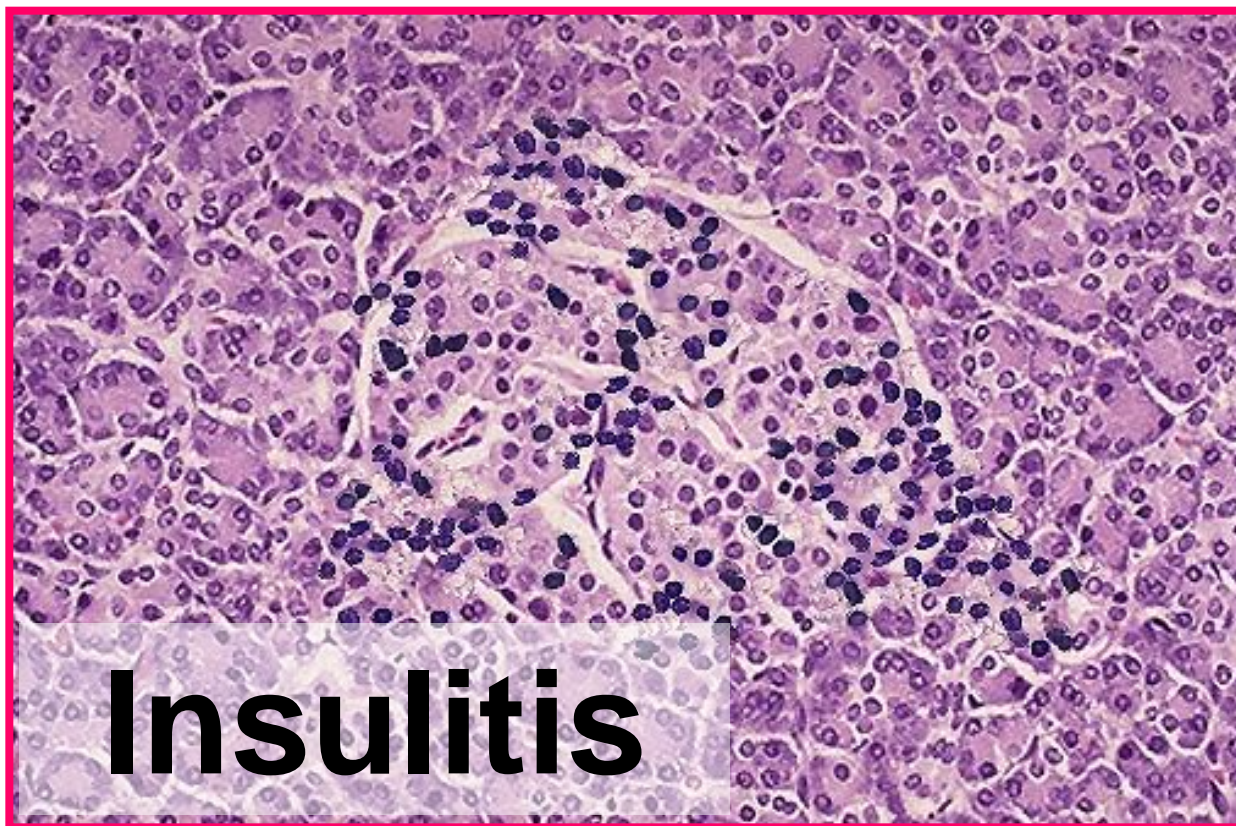
**Ha a β sejtek 90%-a károsodott:
DM manifesztálódik**

I – típusú DM

Kezdeti stádium: lymphocytás Insulitis

Végső stádium: csaknem teljes β -sejt hiány

Insulin növekedési faktor is: exocrin pancreas atrophia



Typ-2-Diabetes

- Csökkent insulinválasz az insulinfüggő szervekben (Insulinrezisztencia)
- Ezért a β -sejtek még több insulint termelnek
- Hyperglycaemia fokozódik

II - típusú Diabetes

- **Az elhízás játszik a pathogenesisben** fontos szerepet: a zsírsejtek nagyobb mennyisége relatív hypoinsulinismust okoz (insulinszint normális vagy enyhén növekedett)
- **β sejtek száma enyhén csökkent vagy normális**, a serum insulin érték gyakran még normális
- Glükóz bevitel után elmarad vagy csökkent a **szérum-insulin szint emelkedés**
- **Kiváltó tényezők:** Elhízás, terhesség, stressz, fertőzések

- **Oralis antidiabetikumok** (Sulfonylurea) **mobilizálja a** β -sejtek **INSULINRESERVE-t**
- Sokáig latens marad
- Fogyas, szénhidrátszegény táplálkozás, fizikai tevékenység kezdetben javíthatja a vércukorértéket

II-típusú Diabetes mellitus

Pathogenesis

GENETIKAI PRAEDISPOSITIO

Familiáris génelterések

(diabeteses beteg rokona: 20-40%)

ÉLETVITEL

Elhízás



Abnormális insulinszekréció

**Perifériás
insulinrezisztencia**



Csökkent glükózfelhasználás

Abnormális insulinszekréció β sejtek funkciózavara

- Ok ismeretlen
 - **Lipotoxicitás**
 - **Glykotoxicitás** (chr. Hyperglycaemia)
- Lassú Insulin-emelkedés a vércukorszint emelkedése után, később megszűnik
- β -sejtek száma csökken, Amyloid lerakódás (ok vagy következmény?)

Insulinresisztencia

- **Insulinreceptor**

- Insulinreceptor: Pontmutációk
- Postreceptor eltérések

- **Elhízás**

- **Szabad zsírsavak:** „lipotoxikus” proteinek: Postreceptor eltérések
- **Adipocytokin:** Hormone: Leptin, Adiponektin, Resistin
- **PPAR- γ** (Peroxisome proliferator-activated receptor)- γ ,
Tiazolidindion (TZD): antidiabetikus molekulák
- **Sirtuin** (öregedés) - Insulinszekréció

A histological section of pancreatic islets stained with hematoxylin and eosin (H&E). The image shows numerous islets of Langerhans, which are clusters of endocrine cells. The islets are surrounded by exocrine pancreatic tissue. The islets themselves appear relatively normal in structure, with a clear boundary and a dense population of cells. However, there is a noticeable presence of pink, amorphous material (amyloid) within the islets, particularly in the intercellular spaces and around the cells. This amyloid is characteristic of amyloidosis in the pancreas. The overall architecture of the islets is preserved, but the presence of amyloid is a key feature.

**Az esetek felében:
normális szöveti kép**

Amyloidosis a szigetek területén – Amylin: Insulin degradációs terméke (IAPP, islet amyloid polipeptid)
 β -sejt hiány nélkül

Secunder Diabetes

Pancreas károsodása, insulinantagonista hormonprodukción

- Pankreatitis (acut (10-30%), chronicus, viral)
- Cystás fibrosis
- Tumor
- Kémiai faktorok
- Haemochromatosis (60%, „bronzdiabetes”)
- Endokrin betegségek (Insulinantagonisták):
 - hyperkortikolismus, hyperthyreosis, GH-t termelő
 - hypophysis daganatok
- Terhesség

Diabetes acut, életet veszélyeztető komplikációi

- **Coma**
 - **Ketoacidoticus (IDDM)**
 - **Hyperosmolaris (NIDDM)**
- **Infekciók**

Hypoglycaemia

- IDDM: pl. sok insulint ad magának a beteg, vagy dietetikai probléma
 - **„Gyors” tünetek:** Adrenalin: Vasokonstriktió, Tachykardia, Izzadás
 - **„Lassú” tünetek:** Depresszió, bizarr, neurológiai tünetek

A diabetes mellitus patológiája

Diabetes késői komplikációi

1. Microangiopathia

BM vastagodás, intima-fibrosis

microaneurysmak

- Retinopathia
- Glomerulosclerosis
- Agyvérzés

4. Neuropathia

5. Nephropathia

6. Fertőzések

7. Glaucoma

8. Cataracta

2. Macroangiopathia

- Atherosclerosis
 - Infarctus: szív, agy
 - Peripheriás keringési zavarok: Gangraena

•3. Hyalinus arteriolosclerosis

- Arteriosclerosis
- Nephrosclerosis

Komplikációk

- **Typ-1-Diabetes: Mikroangiopathia**
 - **diabetesez nephropathia**
- **Typ-2-Diabetes: Makroangiopathia**
 - A hyperglycaemia az insulinresistenciával **dyslipidaemiához** vezet
 - **Endotheldysfunkció és alvadási rendszer** zavara

KÉSŐI KOMPLIKÁCIÓK OKAI

- **Poliol anyagcsereút: Glükóz-Sorbitol átalakulás: Sorbitol: Toxin**

Retinopathia diabetica, Neuropathia, Cataracta, Nephropathia, Aortasclerosis

- **Fehérjék glykolizációja – AGE** (advanced glycolisation end products)

– **LDL:** Atherogenesis: **Makrovaszkuláris komplikációk**

– **Albumin:** vese, BM megvastagodás, Fibrin, Lipoprotein, Kollagén

Mikrovaszkuláris komplikációk

- **Proteinkináz C aktiváció:** VEGF: Retinopathia, TGF- β : EC Matrix, BM megvastagodás

Nephropathia diabetica

1. Glomerulusok

- Kapillaris BM megvastagodás: A kapilláris egész hosszában
- Diffúz mesangialis sclerosis: mesangialis Matrix, mesangialis sejtek, BM
- **Nodularis Glomerulosclerosis:**
 - **KIMMELSTIEL-WILSON SYNDROMA** a glomerulus perifériáján nodularis, lamellált, PAS pozitív hyalinos matrixdepositumok
- **Proteinuria, veseelégtelenség, nephrosis syndroma**

2. Vascularis eltérések

3. Pyelonephritis

4. Papilla necrosis

Szem

- Retinopathia diabetica
- Cataracta diabetica

Diabetesees máj

- Diabetesees lyukas magok (Lochkerne):
karyoplasmában lerakódó glikogenpartikulumok: a glikogén a metszetkészítés során kioldódik
- Degeneratio adiposa hepatis - hyperlipidaemia

Neuropathia diabetica

- Idegeket tápláló erek microangiopathiaja
- Szorbitol direkt toxicitása
- Kapillárisok fokozott permeabilitása: oedema

- Par / Hypaesthesia
- Hypotensio
- Diarrhea / Obstipatio
- Nyelési zavarok
- Székrekedés, hasmenés
- Vizeelési problémák
- Ortostaticus hypotensio
- Erekción zavarok

Fertőzések

- **Zavart granulocyta funkció, zavart sebgyógyulás: immunszuppresszió**
- Furunkulus, Pyelonephritis papillanecrosissal, Pneumonia
- Gombás fertőzések (Candidiasis)
- **Fertőzés vagy műtét esetén a diabeteses betegek insulin szükséglete emelkedik**

Bőr (diabetesez láb)

Diabetesez ulcusok (neuropathia, trophicus zavarok)
Necrobiosis lipoidica diabeticomum

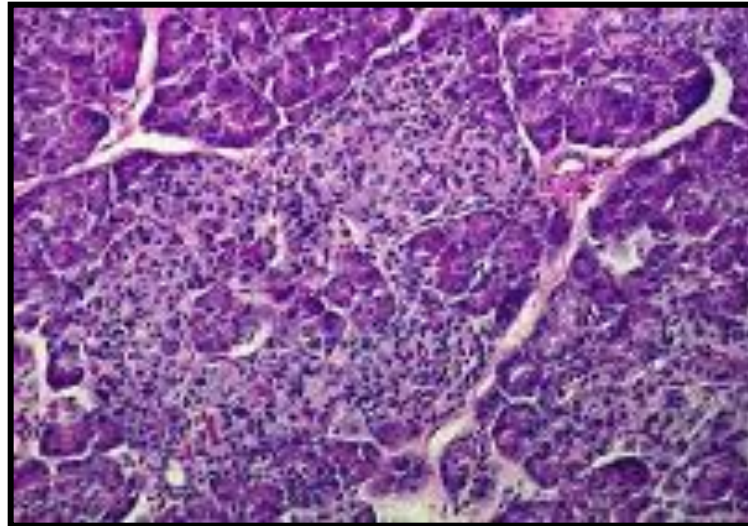
Összefolyó granulomák

Gestációs diabetes

- **Terhességek :1-2%**
- **Szülés után normál vércukorszint, vagy manifest Diabetes**
- **Gyerek: β sejtes hyperplasia, postnatalis hypoglykaema**
- **Óriásbábik: 4,5 kg feletti születési súly**
- **Légzési elégtelenség, halva születés, fejlődési rendellenesség**

Nesidioblastosis

Hypoglycaemia hyperinsulinismussal

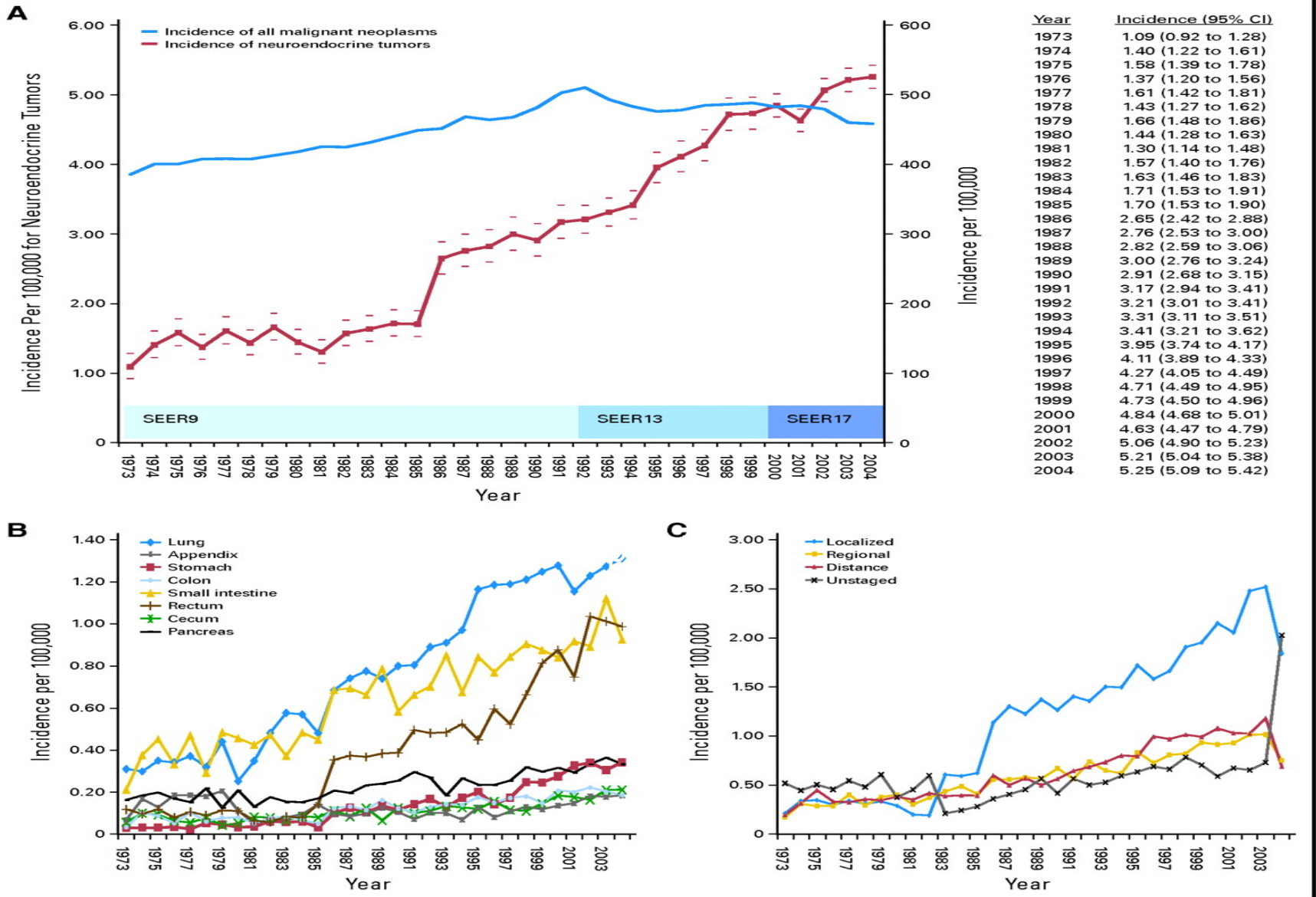


Ductulo-insularis komplex

Diffúz vagy fokális reaktív β -sejt-Hyperplasia
Újszülöttekben főként
Oka ismeretlen

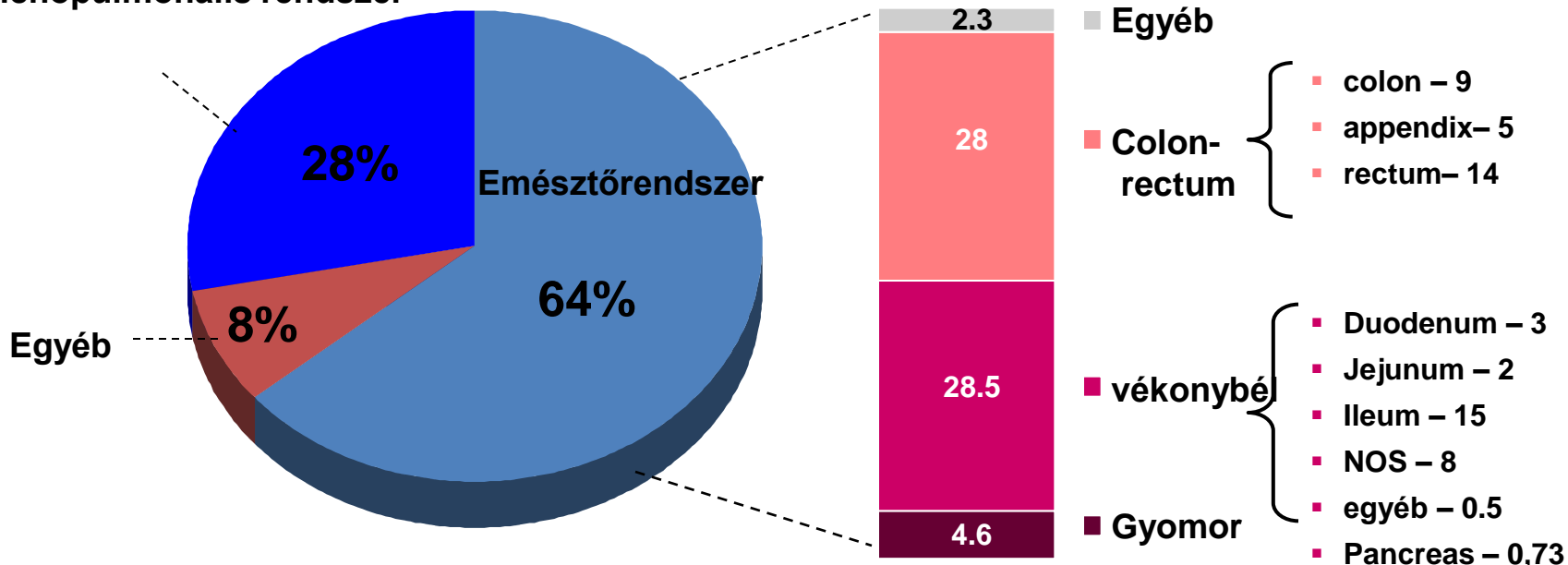
Incidencia – NE tumorok

5 / 100,000 lakos



A neuroendocrin tumorok lokalizációja

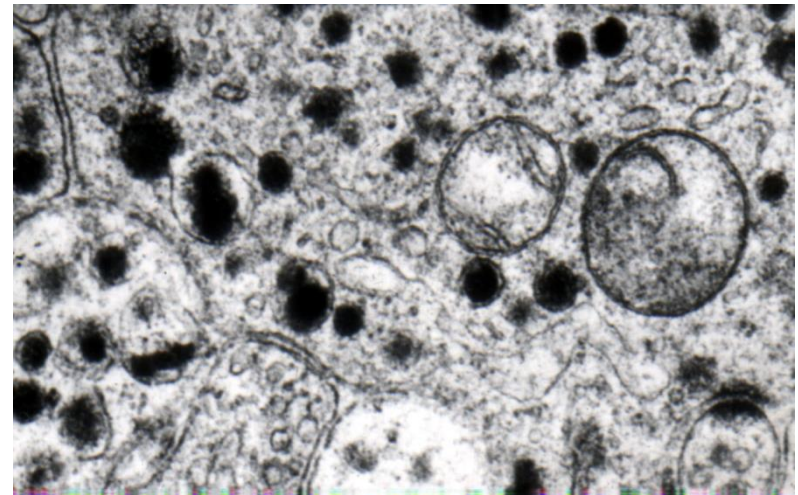
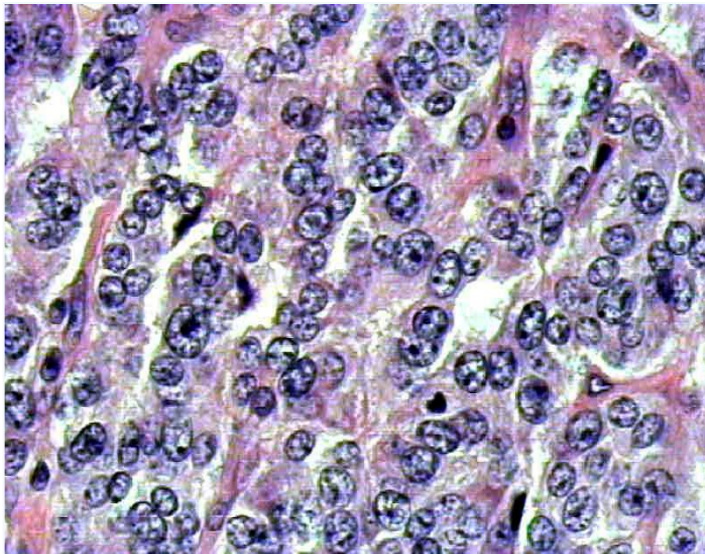
Bronchopulmonális rendszer



NOS=not otherwise specified.

Neuroendokrin (APUD) sejtek

- Neurotransmitter, neuromodulátor vagy neuropeptid termelése
- Dense core neuroszekrécións granulumok jelenléte, melyekből a hormonok exocytosisal távoznak
- Axonok és synapsisok hiánya
- NE markerek jelenléte



Pancreas NE daganatok

- **A pancreas daganatok 1-2%-a**
- **Funkcionáló – Nem funkcionáló**
- **Felnőttek (Átlagéletkor: 58 év)**
- **Sporadikus**
- **Hereditér**
 - **MEN1 / MEN4**
 - **VHL**
 - **NF1**
 - **Sclerosis tuberosa**

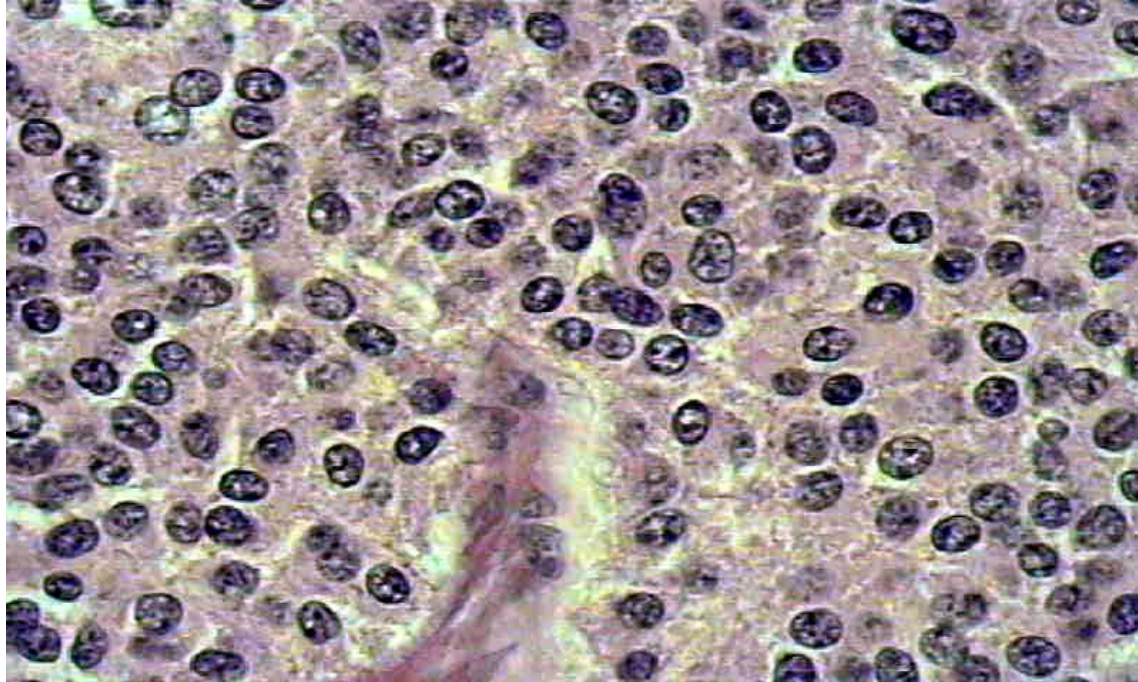
Sporadikus NE daganatok

DAXX, ATRX: transcription/chromatin remodeling complex

| Genes | PNET | PDAC |
|-----------------------------|------|-------|
| <i>MEN1</i> | 44% | 0% |
| <i>DAXX, ATRX</i> | 43% | 0% |
| Genes in mTOR pathway | 15% | 0.80% |
| <i>TP53</i> | 3% | 85% |
| <i>KRAS</i> | 0% | 100% |
| <i>CDKN2A</i> | 0% | 25% |
| <i>TGFBR1, SMAD3, SMAD4</i> | 0% | 38% |

MIKROSKÓPIA

- Acináris, trabekuláris, solid struktúrák
- Eosinophyl, granuláris cytoplasma
- Finoman dispergált, un. Salt and pepper chromatin



NEUROENDOCRIN DIFFERENCIÁCIÓ ÁLTALÁNOS MARKEREI

➤ Granulumok

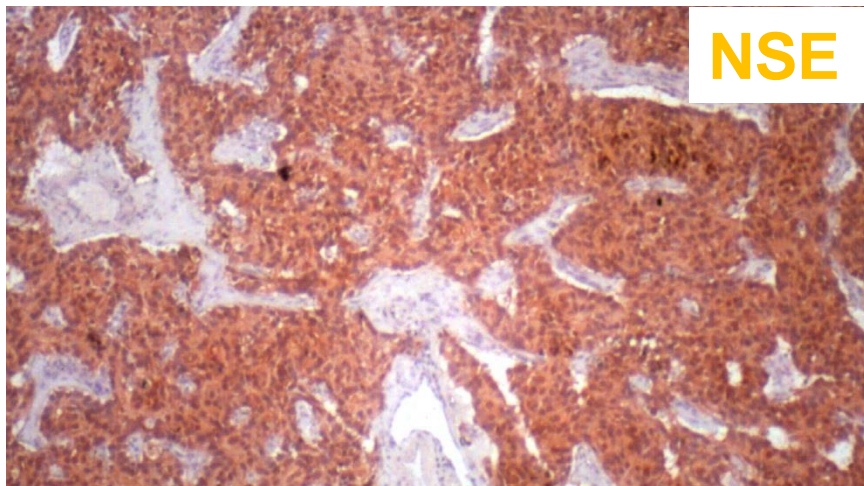
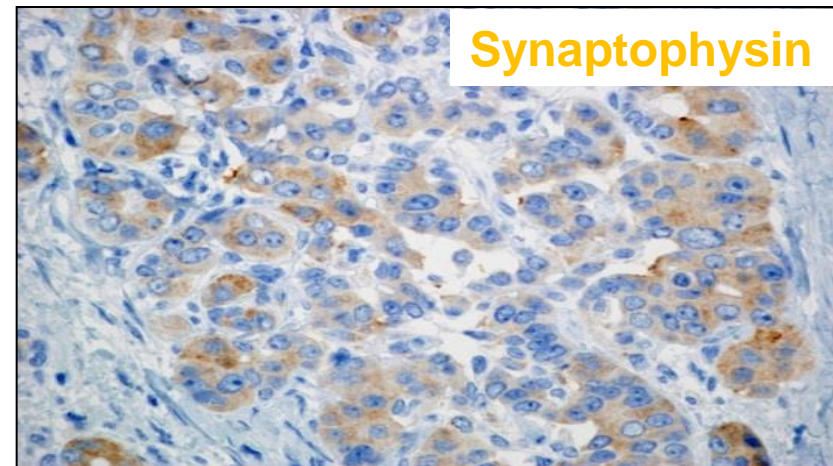
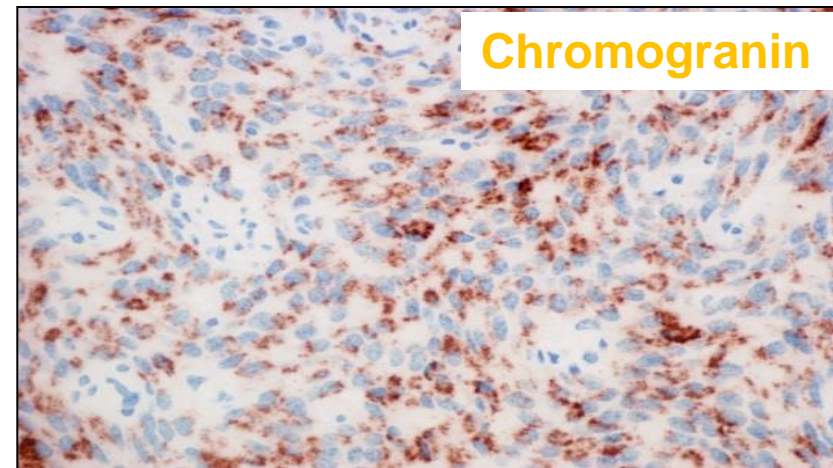
- **Chromogranin A – tu marker**
- **Synaptophysin**

➤ Cytosol

- **NSE**

➤ Membránhoz kötött

- **CD56, n-CAM**



Nomenklatúra - GEP-NET

- **Carcinoid** – XX. sz. eleje **1907 - Oberndorfer**
 - **Carcinomáknál jobb prognózisú daganatok**
 - Morfológiai és ezüstözhető (argyrophyl sejtek) tulajdonság
 - Frankfurter Zeitschrift für Pathologie

1960-as évek

Előbél: tüdő, gyomor, duodenum, felső jejunum, pancreas

Középbél: ileum, appendix, coecum

Utóbél: colon, rectum

WHO - 1980

Dignitás 2010 óta

A NEUROENDOKRIN DAGANATOK

POTENCIÁLISAN MALIGNUS DAGANATOK

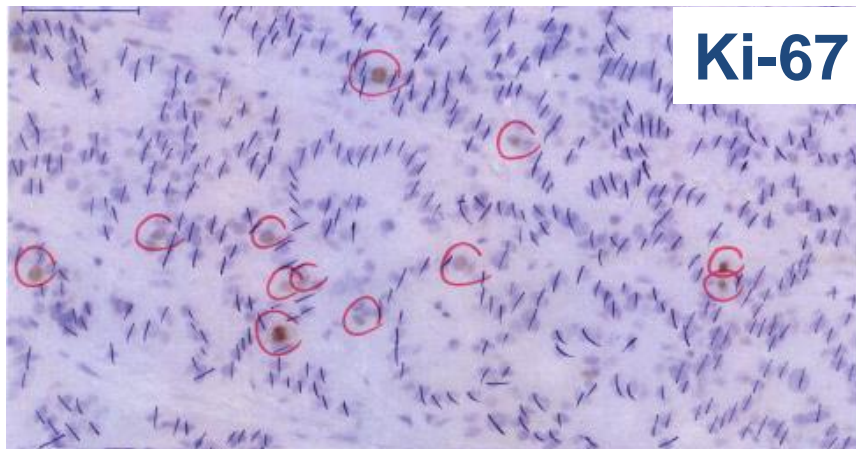
WHO klasszifikáció

Grade: Mitózisszám, Ki-67 index

| Jól differenciált NEN | Ki67 index | Mitózis szám |
|---|-------------------|---------------------|
| Neuroendocrine tumor (NET) G1 | <3 % | <2/10 HPF |
| Neuroendocrine tumor (NET) G2 | 3-20% | 2-20/10 HPF |
| Neuroendocrine tumor (NET) G3 | >20% | >20/10 HPF |
| Rosszul differenciált NEN | | |
| Neuroendocrine carcinoma (NEC) G3* Kis- / nagysejtes | >20% | >20/10 HPF |
| Mixed neuroendocrine- nonneuroendocrine neoplasm (MiNEN/MENEN) | | |

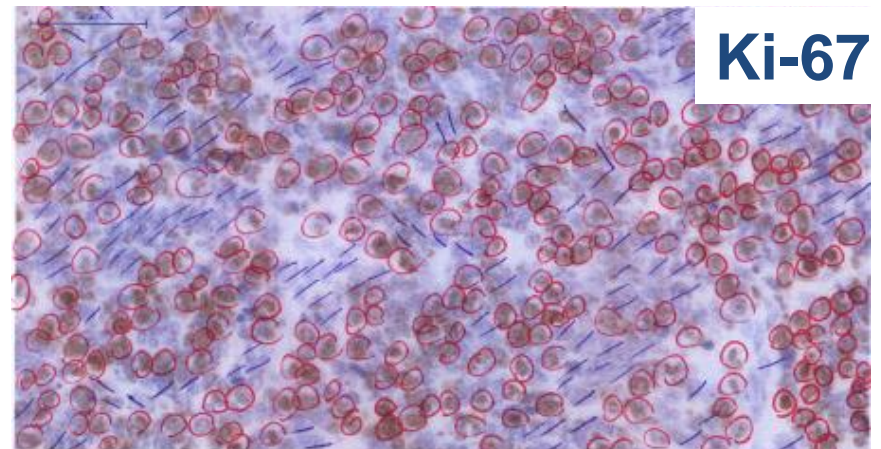
Jól differenciált NE tumor (NET)

- Jól diff. sejtekből áll: G1, G2
- Organoid szerkezet
- IHC: általában **erős NE marker pozitivitás és hormontermelő**
- Hormonalis tüneteket mutathat
- Társulhat más betegséggel (MEN1)

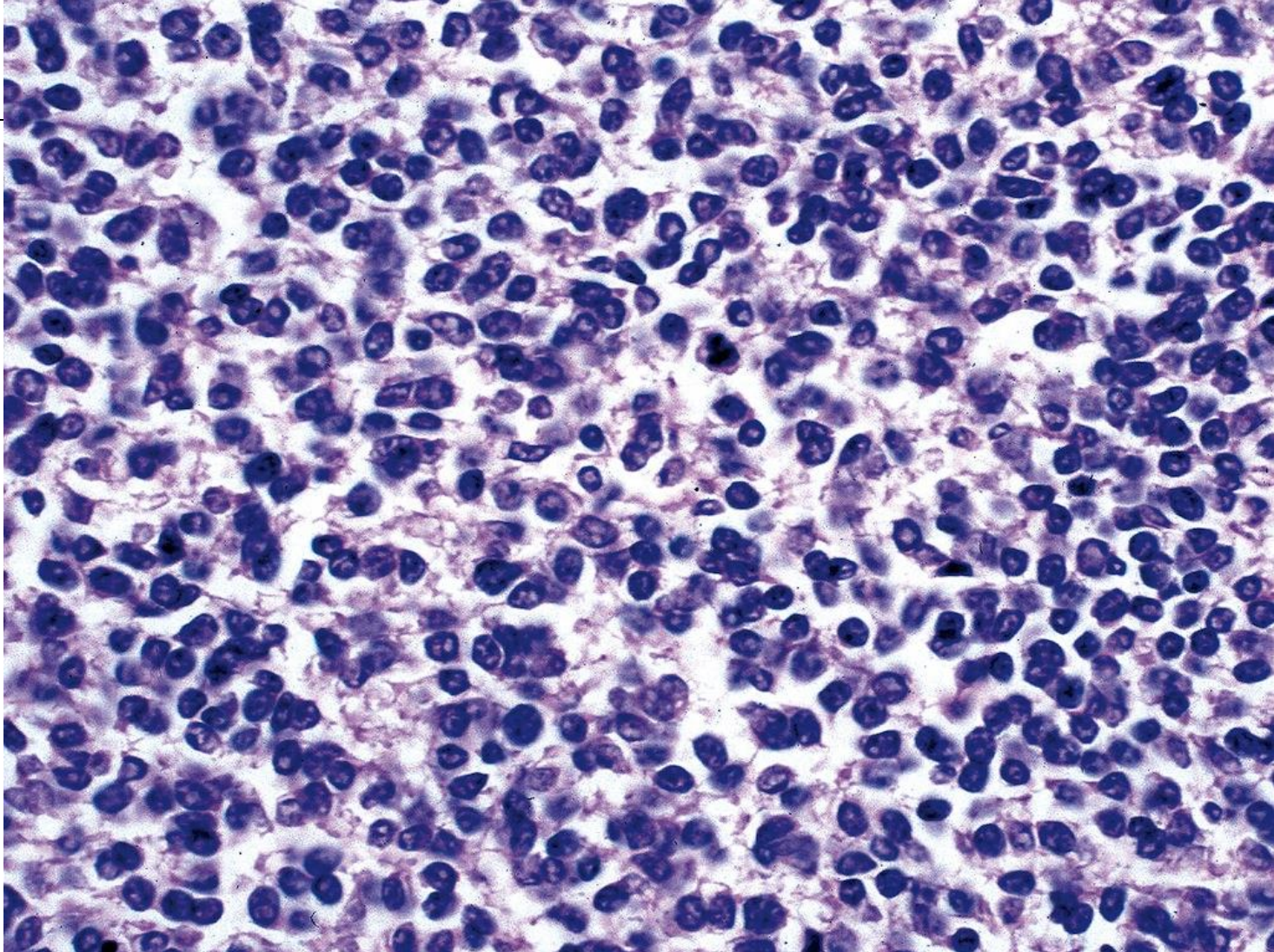


Alacsonyan differenciált NE carcinoma (NEC)

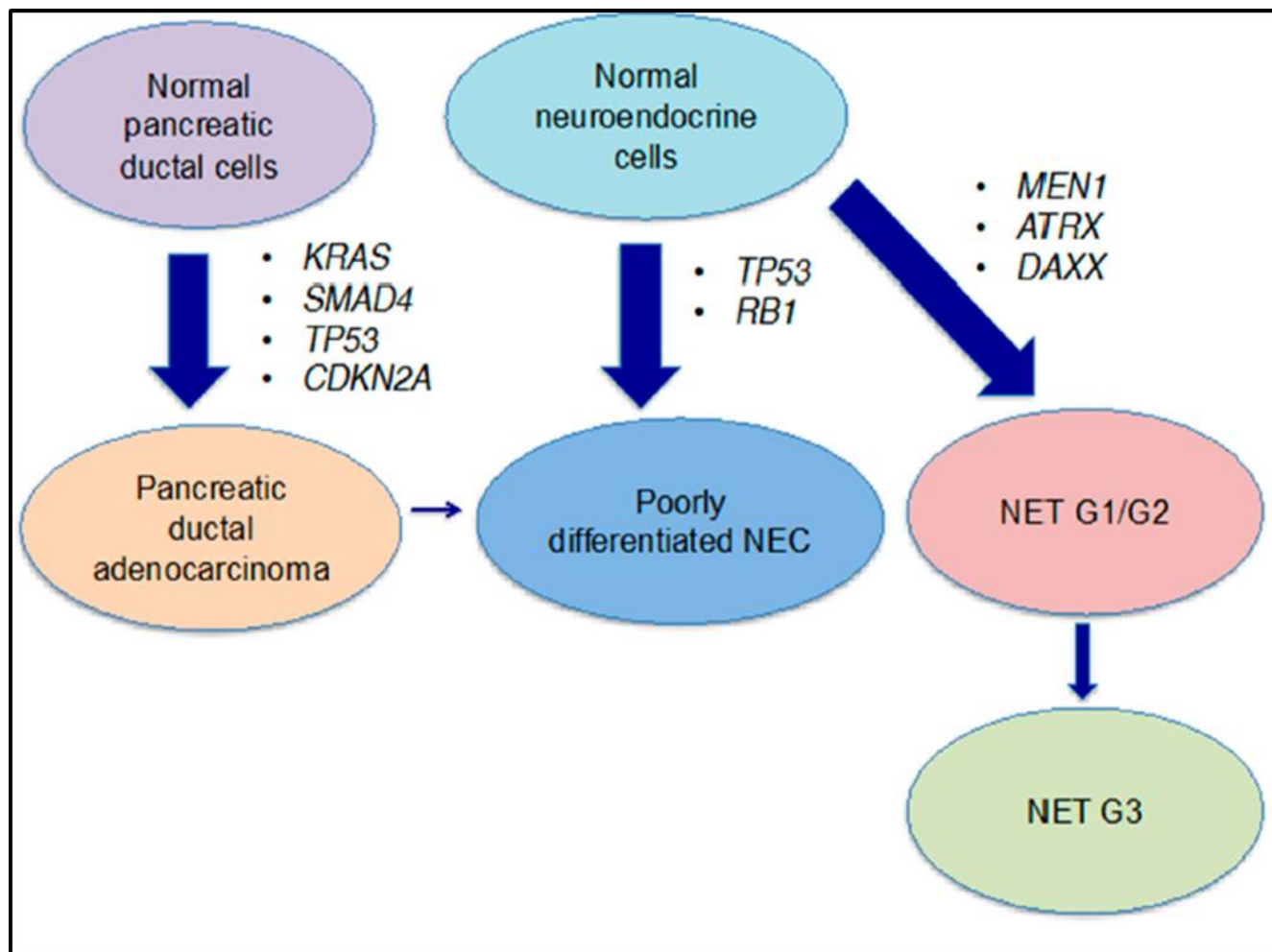
- Polymorph sejtkep
- Kevésbé organoid szerkezet
- G1, G2 komponens hiánya
- IHC: **gyenge NE marker pozitivitás (csak SYN)**, ált. nem hormontermelő
- Hormonalis tüneteket nem mutat
- Nem társul más betegséggel



Kissejtes carcinoma

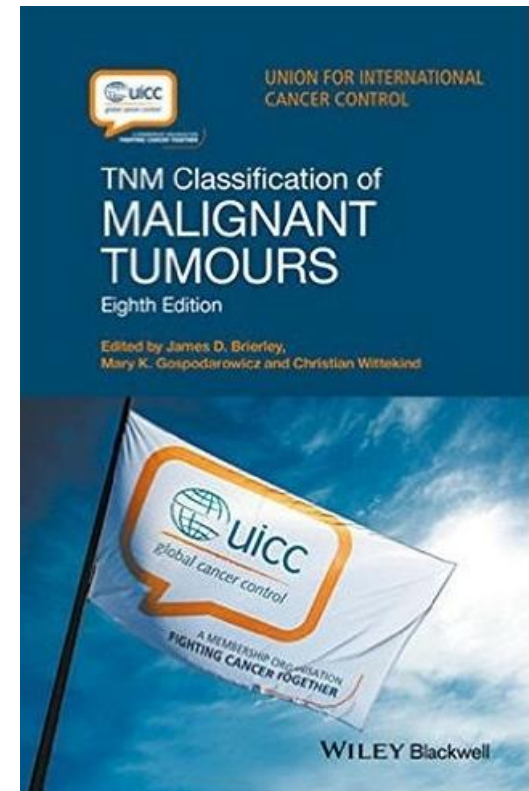


G3 NEC és NET genetikája nem azonos



NE daganatok Kórszövettani diagnózis

1. WHO (NET, NEC)
2. Grade
3. TNM –UICC



Prognózist meghatározó tényezők

- **Grade: Mitózisszám / Ki-67 Index**
- **TNM Klasszifikáció**
- Angioinvázió
- Metasztázis - Májmetasztázis
- Hormonális tünetek

SZIGETSEJTES PANCREAS DAGANATOK

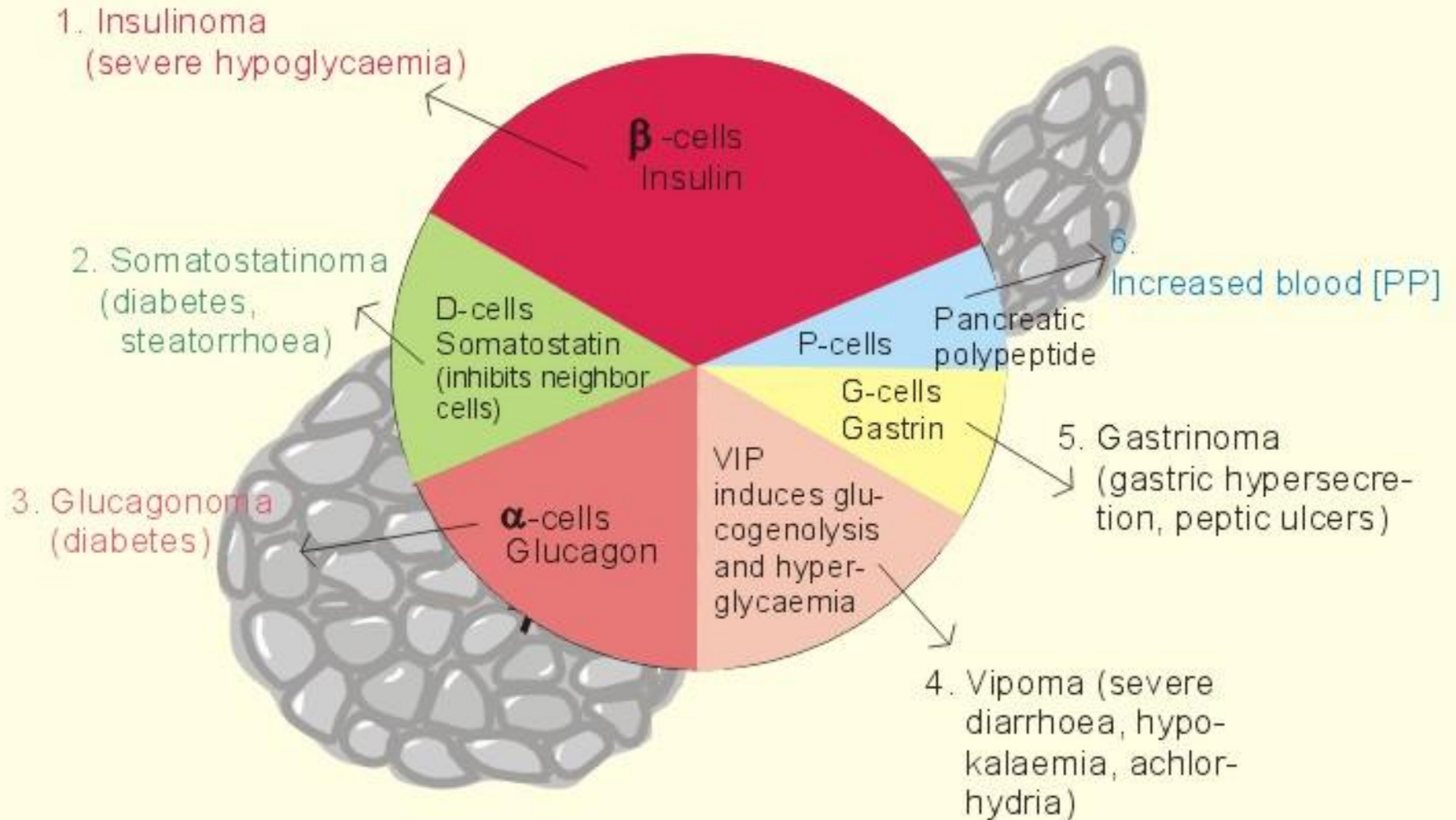
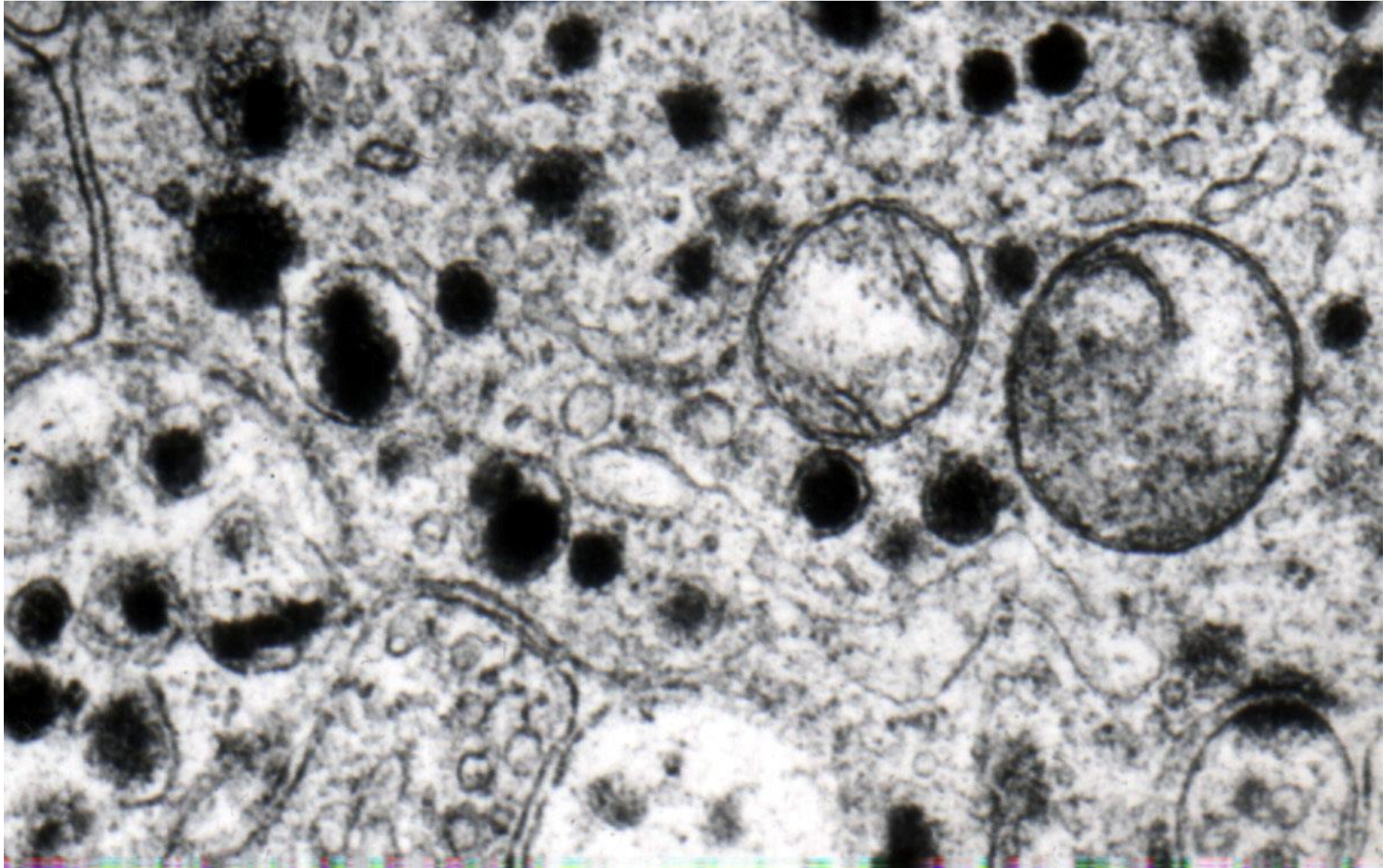
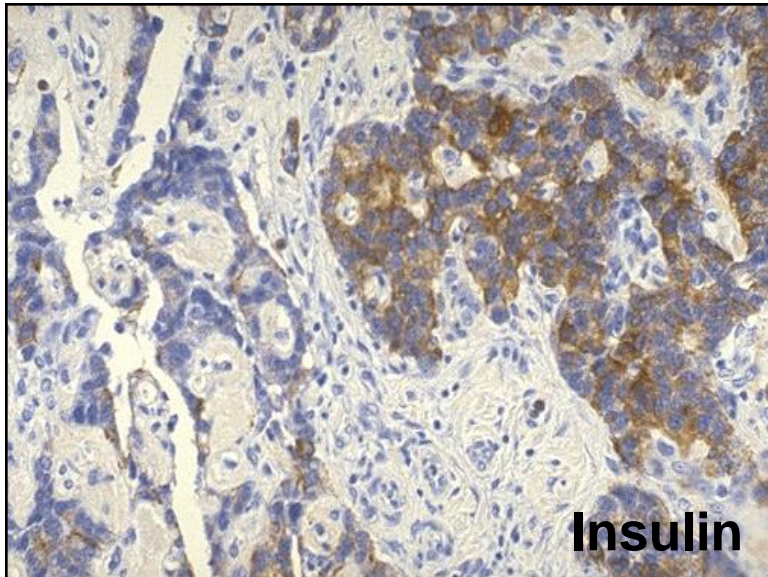


Fig.23-8

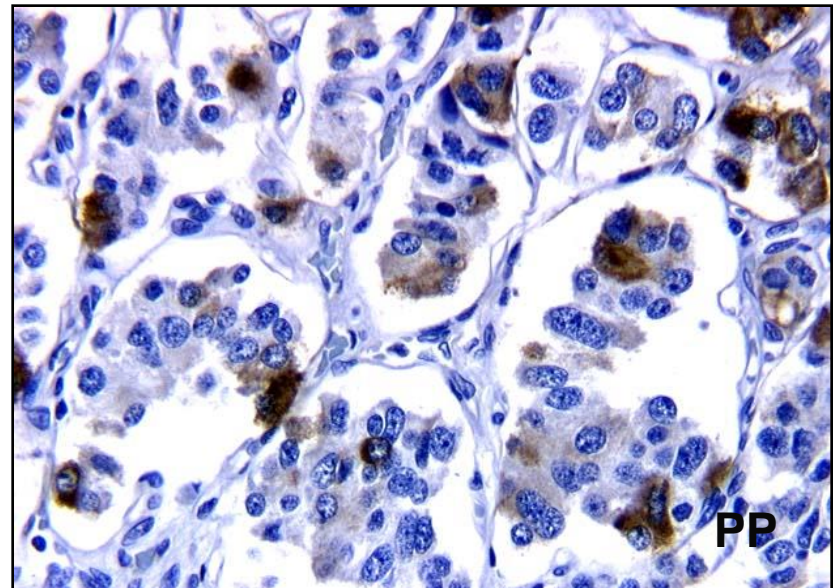
ELEKTRONMIKROSKÓPIA



AZ ENDOCRIN DIFFERENCIÁCIÓ SPECIFIKUS MARKEREI



IMMUNHISZTOKÉMIA



Insulinoma

- β -sejtek
- Jó prognózis
- **Hypoglycaemia**
- Fej, soliter, multiplex

Glucagonoma

- α -sejtek – rossz prognózis
- **DM, bullosus necrotizáló bőrelváltozások**
- menopausában levő nőknél jelentkezik

Gastrinoma

- G-sejtek – rossz prognózis
- Pancreas fej, duodenum falában és pancreas környéki lágyrészek
- Parietalis sejtek hyperplasiaja: **Zollinger-Ellison szindróma**
- Soliter

Somatostatinoma

- δ -sejtek – rossz prognózis
- **szomatosztatinoma szindróma**: diabetes, cholelithiasis, hasmenés, hypochlorhydria, súlyvesztés, anaemia

VIPoma

- PP-sejtek – rossz prognózis
- **Werner-Morrison szindróma** (WDHA: vizes hasmenés, hypokalaemia, achlorhydria)
- MEN1 szindróma

Enterochromaffin sejtes daganatok

- **Carcinoid szindróma:** hisztamin, szerotonin

Multiplex endocrin neoplasia (MEN) szindróma

- **Több endocrin szerv**
- Fiatalabb életkor
- Egy mirigyen belül is multifokális
- Agresszívebb daganatok
- A daganatok kialakulását tünetmentes hyperplasia előzi meg

MEN-1 (Wermer) szindróma

- Gyakorisága: 1/30.000 – 50.000
- 11q13, a.dom. öröklődés
- Tumorsuppresszor gén
- 30-85%-ban daganat alakul ki

- **Mellékpajzsmirigy hyperplasia (90%)**
 - Minden mirigyet érint
- **Pancreas daganat (80%)** **3p**
 - multiplex, malignus
 - Insulinoma, gastrinoma
- **Hypophysis adenoma (65%)**
 - Prolactinoma
 - Somatotrop hormont termelő adenoma
- Mellékvesekéreg hyperplasia
- Pajzsmirigy C-sejtes hyperplasia, thymus, bronchus carcinomák, facialis angiofibroma, lipoma

MEN-2 szindróma

- **RET** oncogén, 10q11.2, aut. dom.
- **MEN-2A** (Sipple szindróma)
 - Pajzsmirigy: multiplex medullaris carcinoma
 - Phaeochromocytoma
 - Mellékpajzsmirigy: Hyperplasia
- **MEN-2B**
 - -Pajzsmirigy: multiplex medullaris carcinoma
 - Phaeochromocytoma
 - Mucocutan ganglioneurinoma, Marfan-szerű habitus

MEN - 4 szindróma

- MEN – 4-re kell gondolni, ha a MEN-1 mutációanalysis mutációt nem mutat ki
- **CDKN1B** (Cyclin-dependent kinase inhibitor 1B) **mutáció**
 - **p27: Tumorsuppressor gén**
- **3P** (pituitary, parathyroid, pancreas)

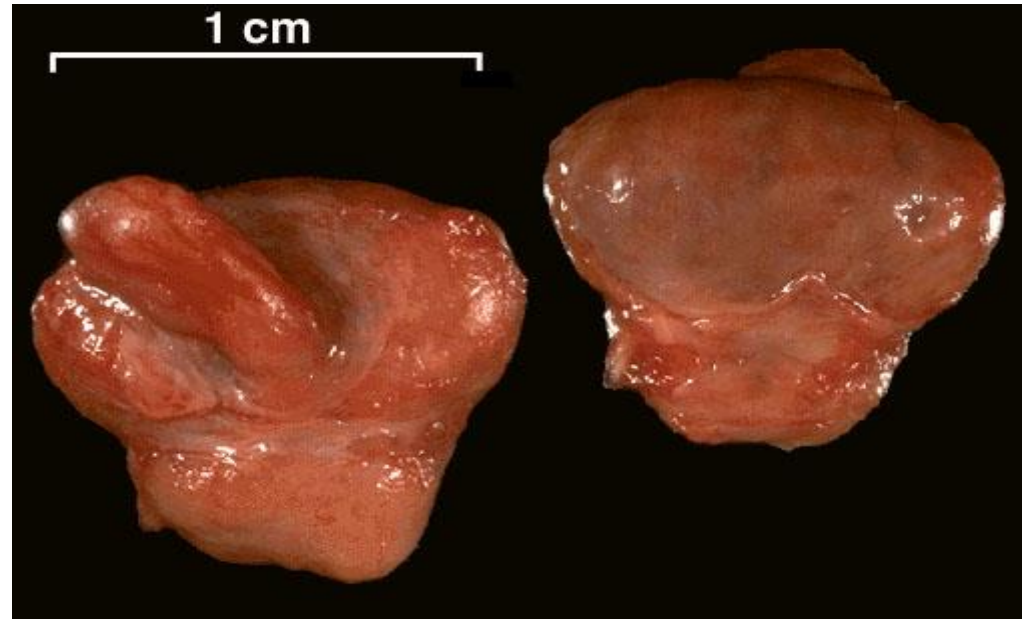
MEN - szindróma

- **MEN 1.** (Wermer Syndroma):(Kr.: 11q13)
 - Hypophysis adenoma
 - Mellékpajzsmirigy: Hyperplasia, Pajzsmirigy: C-sejtes Hyperplasia
 - Pancreas: Endocrin daganatok
 - Mellékvese: Corticalis hyperplasia
- **MEN 2.(2a.)** (Sipple Syndroma):(Kr.:10)
 - Pajzsmirigy: medullaris carcinoma
 - Phaeochromocytoma
 - Mellékpajzsmirigy: Hyperplasia
- **MEN 3.(2b.):** (Kr.:ismeretlen)
 - Pajzsmirigy: medullaris carcinoma
 - Phaeochromocytoma
 - Mucocutan ganglioneurinoma, Marfan-szerű habitus
- **MEN 4**
 - Hypophysis adenoma
 - Mellékpajzsmirigy: Hyperplasia, Pajzsmirigy: C-sejtes Hyperplasia
 - Pancreas: Endocrin daganatok

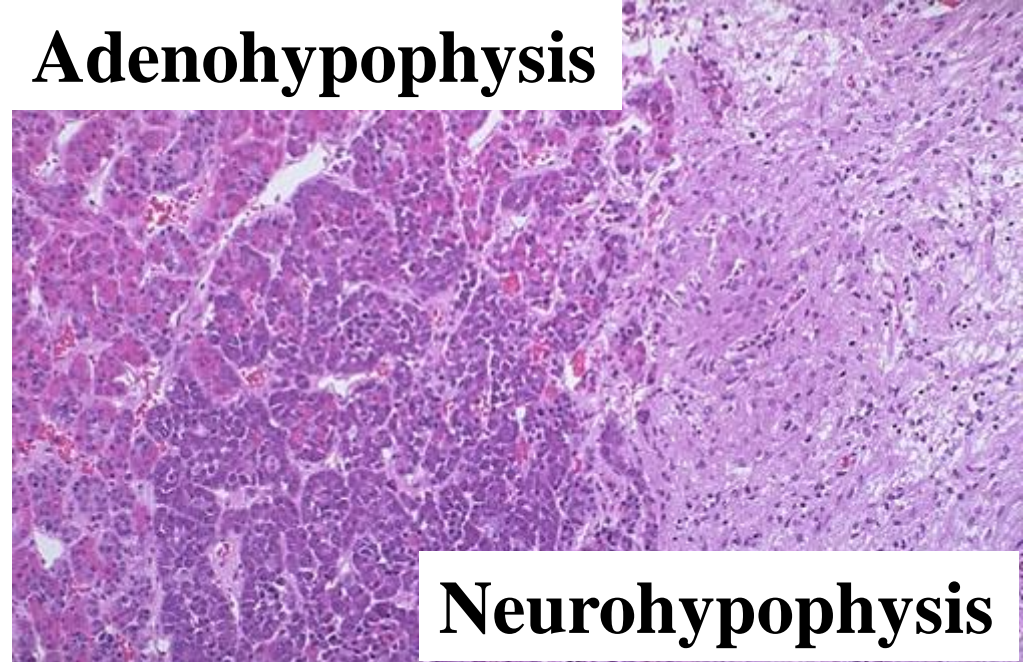
von Hippel Lindau betegség

- Gyakorisága: 1/40000
- **vHL suppressor** gén mutációja (Kr. 3., a. dom.)
- Vese és pancreascysták, **vese carcinoma**, **NE tumorok**, phaeochromocytomák, paragangliomák, **KIR-i haemangioblastoma**, lymphangioma, mellékhere cystadenoma

Hypophysis



Adenohypophysis



Neurohypophysis

Adenohypophysis

- Rathke tasakból fejlődik
- **Craniopharyngeoma** (Erdheim Tumor)
 - Gyerekkor, fiatal felnőttkor
 - **Jóindulatú laphám-daganat**
 - Neurologiai és hormonális tünetek (Hypopituitarismus)

HYPOTHALAMUS – ADENOHYPOPHYSIS

negatív feedback

- TRH
- GnRH
- GH-RH,
- GH-IF (somatostatin)
- CRH
- PIF (dopamin)
- TSH
- FSH, LH
- GH
- **GH** ↓
- Proopiomelanocortin
 - ACTH
 - MSH
 - α -endorphin
- **Prolactin** ↓

Hypophysis - PAS-orange G festés

| Basophyl | Eosinophyl | Chromophob |
|---|------------------------------------|-------------------|
| ACTH (corticotrop) TSH (thyreotrop) GnRH (gonadotrop) | GH (somatotrop) PRL (mammotrop) | Inaktiv |

Hyperplasia,

Adenoma (tok, expansiv növekedés)

Carcinoma: ritka: PRL, ACTH

- Sella turcica dilatált
- **Chiasma opticum** vagy N. opticus, oculomotorius: nyomási tünet
- Erosio: proc. Clinoideus
- **Látászavar – Homonymen Hemianopsie**

Nelson szindróma

- Adrenalectomia után
- **Secunder corticotrop Adenoma**
- **Hyperpigmentáció (MSH)**
- **Proopiomelanocortin (POMC)**
 - ACTH
 - MSH
 - α -endorphin
- **Lokalis kompressziós tünetek**

Hyperfunkció – ADENOMA

Hyperpituitarismus I.

- **Prolactinoma (40-50%)**
 - Nők: Amenorrhoe-Galaktorrhoe, Férfi: Impotencia
 - Terápia: Bromocriptin: Inhibitor
- **STH (GH) sejtes Adenoma (20%)**
 - Gigantismus (epiphysis porc záródása előtt)
 - Acromegalia, Hypognathia, Hyperostosis, Splanchnomegalia, Csökkent Glükósetolerancia, DM
 - 30%-ban PRL-t is termel (bihormonalis Adenoma)

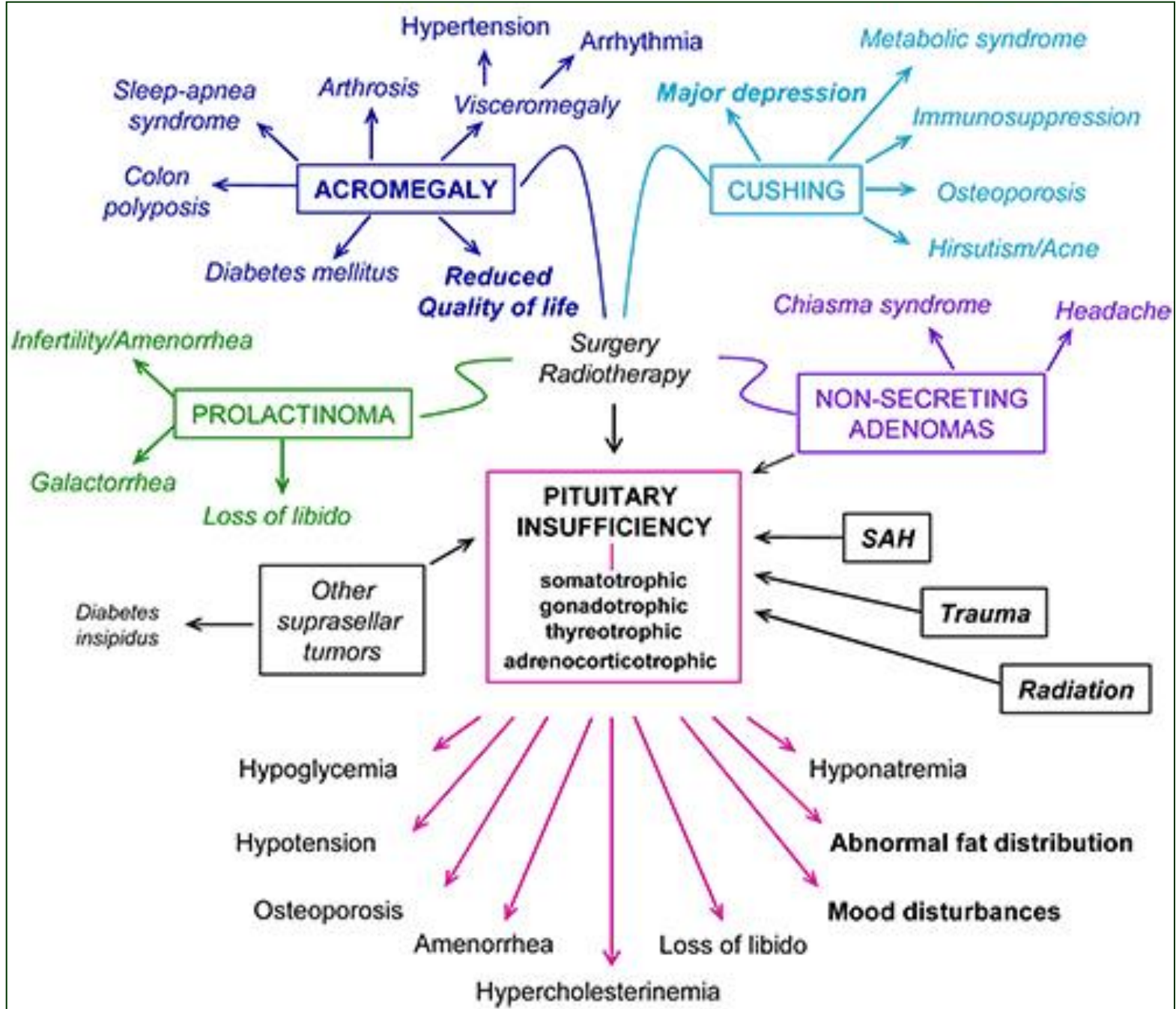
- **ACTH sejtes adenoma (10%)**
 - Morbus Cushing
 - **Adenoma mellett: Crooke-sejtek: hyalinizált inaktív, basophyl sejtek**
 - Cushing szindrómánál is – intermedier filamentum
- **TSH sejtes adenoma (5%)**
 - Hyperthyreosis csak ritkán alakul ki
- **Gonadotropint termelő adenoma (10%)**
 - Hypogonadismus

Hypofunkció - Hypopituitarismus

Panhypopituitarismus (M. Simmonds)

- **Hypophysis (75%) károsodott**
 - Tumor, Hypophysis nyél (Infundibulum), Ischaemia, Gyulladás
 - Hypothalamicus (suprasellaris) tumor
 - Trauma, TBC, Sarcoidosis
 - **Sheehan szindróma** (intra- vagy postpartum Hypophysis Necrosis hyperplasia miatt (PRL-t termelő sejtek)
 - **„Empty”- Sella szindróma**: Arachnoidea herniációja miatti atrophia

- Tünetek sorrendisége: **Hypofunkció**
 - **GH, FSH/LH**, TSH, ACTH, PRL
- **Gyerekek:** Hypophysis eredetű törpeség
- **Felnőttek:** Testikularis atrophia, Amenorrhoe, Genitális és hónaljszőrzet hiánya, ovarium atrophia
- Hypothyreosis, Hypocorticismus



NEUROHYPOPHYSIS

- Neuralis és vaskuláris összeköttetés a hypothalamussal
- **Oxytocin, Vasopressin (ADH)**

Hátsó lebeny szindrómák - ADH

➤ ADH szekréció kiesése: Diabetes insipidus

Polyuria, Polydipsia, Dehydratio

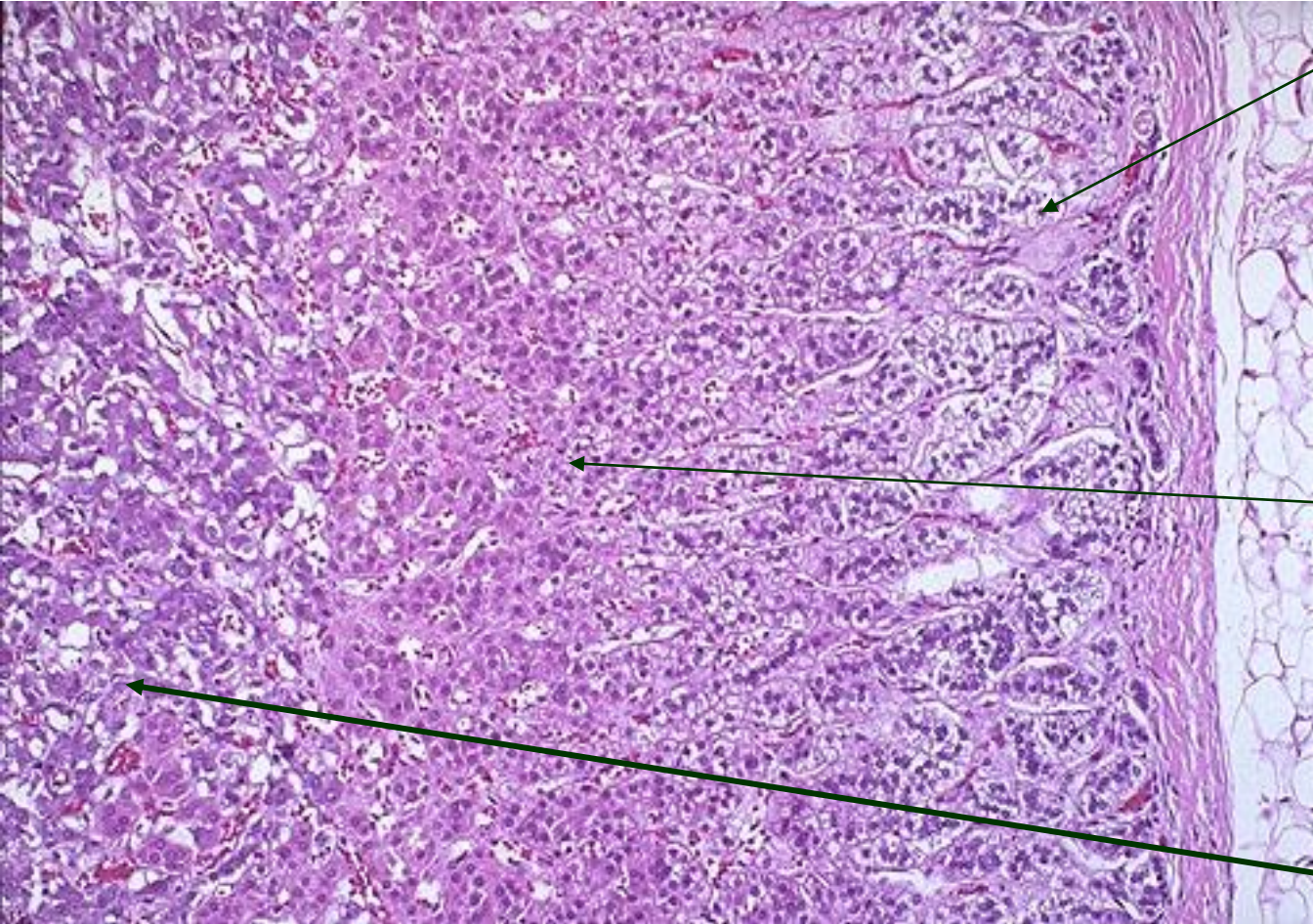
- Centrális: Trauma, Gyulladás, Histiocytosis X
- Nephrogén: ADH-Rezisztencia a tubulusokban

➤ ADH túlprodukción: SIADH

- **syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (Schwartz-Bartter Syndrom)**
- Trauma, Tumor, Műtét
- Ektópiás hormonszekréció (tüdődaganat, thymoma, NE tumor)
 - Agyödema hyponatraemiával

MELLÉKVESE

Mellékvese - kéregállomány



Zona glomerulosa
Aldosteron
(Renin-angiotensin)

Zona fasciculata
Kortizol
(ACTH)

Zona reticularis
kortizol
Sexualhormonok
(ACTH)

Mellékvesekéreg

Funkcionáló – Nem funkcionáló

| Hyperplasia | Adenoma | Carcinoma |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">➤ Kétoldali ált.➤ Nincs tok➤ Diffúz: Hypophysis adenom esetén➤ Nodularis | <ul style="list-style-type: none">➤ egyoldali➤ Kerek➤ Tokkal bír➤ Sárgás➤ Black adenoma (lipofuscin) | <ul style="list-style-type: none">➤ Nagy➤ Mitózis (5/50 NNL)➤ Destruktív növekedés, Necrosis, Bevérzés➤ Fibroticus kötegek➤ Atypia, Tok és/vagy érinvázió➤ Metastasis |

Mellékvesekéreg atrophia

- **Kéregállomány világos (Lipiddepléció), atrophizált**
- **Lipiddepléció a csökkent ACTH termelés miatt**
 - **Szteroidterápia (kétoldali)**
 - **Funkcionáló daganat a környező mellékvesében**
 - **Stressz**

Malignitásra utaló módosított Weiss Kritériumok

Score: >3 malignitásra utal

Score: 2x mitótikus ráta + 2x eosinophil sejtekKriterium+
atípusos mitózisok + Necrosis + Tokinvázió

- >5 Mitózis / 50 NNL (nagy nagyítású látótér)
- Eosinophil sejtek (<25%)
- Atípusos mitózisok
- Necrosis
- Tokinvázió

Mellékvesekéreg hyperfunkció

1. Adrenogenitalis szindróma

1. ACTH termelő tumor

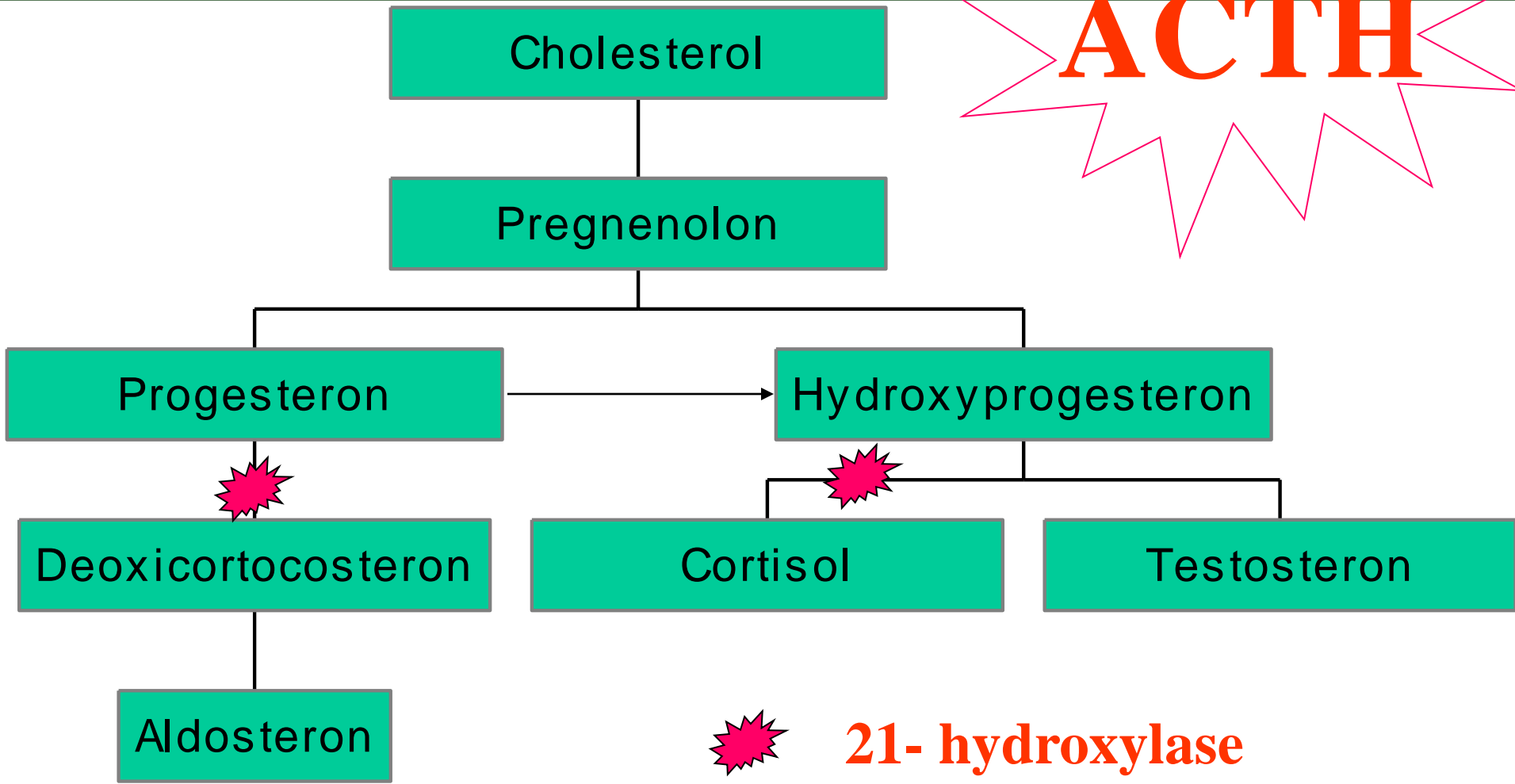
2. Mellékvesekéreg hormontermelő tumora

3. Mellékvesekéreg : **CAH**: Congenitalis Adrenalis Hyperplasia

A. rec., 21,(11,3) **β -hydroxylase hiány**

Mellékvesekéreg hormonok

ACTH



21- hydroxylase

- **Virilizmus – pseudohermafroditismus**
- **Pubertas praecox**
- **Vízvesztő forma (21 β -hidroxilase)**
- **Nem vízvesztő forma (11 β -hidroxilase)**
 - **Hypertonia**

2. Cushing szindróma (hyperkortisolismus)

- ACTH túlprodukció a hypophysisben (**Morbus Cushing**)
bilateralis hyperplasia, nők, 30-40 év, 65%
- **Ektopiás ACTH vagy CRH termelő daganatok**
(paraneoplastische Syndrom)
- **Mellékvese**: ACTH-tól független kortisol túlprodukció (adrenalis:
Adenoma, Carcinoma, diffúz hyperplasia – micronodularis:
A.dom: Gyerek, fiatal felnőtt)
- **Iatrogen (Kortisolterápia)**

Cushing szindróma tünetei

- Centrális elhízás
- Holdvilágarc
- Izomgyengeség, fáradékonyság
- Plethora (Anaemia)
- Glükóz intolerancia / Szteroid Diabetes
- Osteoporosis
- Striae rubrae
- Depresszió, psychosis
- Menstruációs zavarok



3. Hyperaldosteronismus

- **Primer hyperaldosteronismus**
 - **Conn szindróma** (szecernáló Adenoma – középkorú nők)
 - Hyperplasia (Gyerek, fiatal felnőtt), adenoma, carcinoma, Bioszintézis zavara
 - „alacsony renin hyperaldosteronismus”
- **Sekunder hyperaldosteronismus**
 - **Renin – Angiotensin rendszer túlprodukciója**
 - Vérvesztés, hypovolaemia, izzadás, alacsony se albumin (cirrhosis, nephrosis szindr., malnutritio)
 - Magyas serum renin
- Na retenció, hypokalaemia, hypervolaemia, hypertensio, izomgyengeség, szívmkárosodás, fejfájás

•

I. Primer mellékvese elégtelenség

1. Primer chronicus (M. Addison)

- Klinikailag tüneteket okoz több, mint 90%-os károsodásnál
- Gyakran subklinikai: csak stressz esetén jelentkeznek tünetek
- Magas ACTH

- Kiváltó okok:
 - **Autoimmun Adrenalis (Idiopathias mellékvese atrophia) – 60%**
 - Tuberculosis – 30%
 - Metastasis (tüdő, emlő) – 10%
 - Szisztémás amyloidosis, gombafertőzés, Haemochromatosis, sarcoidosis, AIDS

Polyglandularis autoimmun szindrómák

HLA-DR3

- **Typ. I. (ritka):**
 - Hypoparathyroidismus
 - Chronicus mucocutan candidiasis
 - **Mellékvesekéreg-elégtelenség – autoimmun adrenalitis**
 - Hypogonadismus
 - Hypothyreosis
- **Typ. II.:**
 - **Mellékvesekéreg-elégtelenség – autoimmun adrenalitis**
 - Autoimmun thyreoiditis
 - Typ. I DM
 - Hypogonadismus

- **Glükokortokoid és mineralokortikoid hiány**
- Gyengeség, fáradtság
- Étvágytalanság, hányinger, hányás, fogyás, hasmenés
- Hyperpigmentáció (magas MSH)
- **Hyperkalaemia, Hyponatraemia, Hypovolaemia, Hypotensio**
- A hypovolaemia miatta szív megkisebbedik
- Hypoglycaemia
- **Addison krízis** stressz miatt: gyengeség, Hyperpyrexia-Hypothermia, coma, vaszkularis kollapszus

Autoimmun Adrenalis

Atrophia, Fibrosis,

Lymphocytás infiltráció

2. Akut adrenokortikális insufficiencia

- **Krisis, chronicus elégtelenség, stressz**
 - Szteroidterápia
 - Antikoaguláns terápia
 - Stressz: Trauma, postoperatív fázis
 - Masszív vérzés (**Waterhouse-Friderichsen-Sy.**)
- Gyengeség, hyperpyrexia-hypothermia, coma, vaszkuláris kollapsus

Mellékvese vérzés

Waterhouse – Friderichsen szindróma
Meningococcus Sepsis
(Pseudomonas, Staphylococcus,
Haemophilus influenzae)

II. Secunder adrenokortikalis elégtelenség

- **Inadequat ACTH szekréció**

Nem hormontermelő adenoma a hypophysisben

Nem epithelialis mellékvesevelő daganatok

- **Myelolipoma:** Zsír- és csontvelői sejtek

Mellékvesevelő

- **Chromaffin sejtek: Katekolamin szekréció**
- **Sustentacularis / Stromasejtek**
- **Szimpatikus idegrendszer kontrollja alatt áll**
- **Katekolamin szintézis**

PARAGANGLION RENDSZER

- **Andrenalint, Noradrenalin**
termelő chromaffin sejtek
- Mellékvesevelő
- Glomus caroticum – paraszimpatikus rendszer
- Zuckerkandl-szerv – szimpatikus rendszer
- Visceralis paraganglionok

Mellékvesevelő daganatok

- **Phaeochromocytoma**
 - chromaffin sejtekből ered
 - Sporadikus, MEN 2, vHL, NF1
- **Neuroblastoma**
 - Primitiv neuronális sejtekből erednek
 - Ganglionsejtek

Phaeochromocytoma

- **10% - szabály**
 - Familiaris: MEN 2A,B
 - Extraadrenalis lokalizáció
 - Kétoldali
 - Rosszindulatú

Phaeochromocytoma

- Általában jóindulatú
- **Chromaffin sejtekből ered**
- **Katekolaminokat termel** (Dopamin, Adrenalin, Noradrenalin)
- **Vizelet:** VMA (vanilin mandel acid), HVA (homovanilin acid)
- Paroxysmalis hypertensio
- Sporadikus, soliter (90%) - 3.-5. évtizedben
- Multiplex, extradrenalis (paraganglioma) familiáris szindrómák – 1.-2. évtizedben

Szövettan

- **Sejtlabdákat („Zellballen”) képező sejtek polygonális vagy orsó alakúak, cytoplasma szemcsés**
- **Sustentakularis sejtek övezik őket**

Neuroblastoma

LEGGYAKORIBB EXTRACRANIALIS SOLID TUMOR GYERMEKKORBAN

- **5 éves kor előtt** jelentkezik 80-95%-ban
- Szimpatikus idegrendszer primitív sejtjeiből ered:
 - Mellékvese, hasüregi paravertebrális szimpatikus ganglionsejtek
- **Sporadikus / familiaris**, hypertensio ritkán alakul ki
- In situ forma (kicsi nodulus – spontán visszafejlődik)
- 90%-ba katekolaminokat termel – VMA, HVA
- **N-myc** protooncogen amplifikációja (25%)

Prognózis

- **A: Kor:** 5 éves túlélés: 1 éves kor alatt: 80%. 1 éves kor felett: 10%
- **B: DNS tartalom:** triploid kariotypus: jobb prognózis
- **C: N-myc amplifikáció:** rossz prognózis
- **D: Differenciáció / Regresszió:** jobb prognózis
 - Neuroblastoma
 - Ganglioneuroblastoma
 - Ganglioneuroma

Neuroblastoma

„kis kék kereksejtes” tumor

- Polymorph sejtek, keskeny cytoplasma, hyperchrom magok
- A sejtek un. **Homer-Wright pseudorozettat** alkotnak, melyek centrumában neuropil (neurofibrilláris matrix / stroma) látható
- **A sejtekben** immunhisztokémiával kimutatható **NSE** (neuronspecifikus enoláz) pozitívitás látható
Szérum tumormarker

Kiérés / Kidifferenciálódás

spontán vagy kemoterápia után

Neuroblastoma – Ganglioneuroblastoma - Ganglioneurinoma

Schwann sejtek a strómában!!!