

## PATOLOGIJA IMUNSKOG I NEAUTOIMUNSKOG HIPERTIROIDIZMA

Patološki supstrat imunskog hipertiroidizma najčešće predstavlja difuzna toksična-hiperplastična struma (Graves), ređe Hašimotov tiroiditis u fazi Hašitoksikoze.

Neautoimunski hipertiroidizam obuhvata toksičnu multinodularnu strumu i toksični adenom (kao oblike Plummer-ove bolesti), a ređe ga uzrokuju hiperfunktionalni folikularni karcinom štitaste žlezde, TSH-sekretujućí adenom hipofize i tumori trofoblasta.

Difuzna toksična struma ili Graves-Basedow-ljeva bolest je najčešći uzrok hipertiroidizma. Među svim uzrocima hipertiroidizma zastupljena je u 60-85% slučajeva. Češće se javlja u područjima bogatim u sadržaju joda. Mada Graves-ova bolest može da se javi u bilo kom uzrastu, najviše se registruje u trećoj i četvrtoj deceniji života. Kod dece i adolescenata je ređa. Žene oboljevaju 10-20 puta češće od muškaraca.

Graves-Basedow-ljeva bolest nije samo oboljenje štitaste žlezde, već je u osnovi kompleksan multisistemiški poremećaj u kome dominiraju hipertiroidizam, difuzna struma, oftalmopatija i infiltrativna dermopatija. Može da se javi izolovano ili da bude udružena sa drugim autoimunskim oboljenjima endokrinih žlezda ili drugih organa, kao što su diabetes mellitus, autoimunski adrenalitis, miastenija gravis, lupus eritematodes, reumatoidni artritis itd.

U osnovi Graves-Basedow-ljeve bolesti stoji poremećaj imunološkog nazora kod koga imuni sistem nije u stanju da prepozna neke delove sopstvenih ćelija (kao što su TSH-receptori na membrani tirocita, tiroidna peroksidaza, tiroglobulin), što rezultuje stvaranjem antitela na sopstvene strukture. Autoantitela uperena protiv TSH-receptora sposobna su da se kompetitivno vezuju za receptore, blokirajući mesta za koja bi se normalno vezivao TSH. Vezivanjem za receptore, tirostimulišuća antitela aktiviraju adenil-ciklazu, dovode do porasta cikličnog adenozin-monofosfata i povećavaju sintezu tiroidnih hormona istim mehanizmom kao i TSH. Nezavisno od stimulacije funkcije postoje i imunoglobulini koji stimulišu rast štitaste žlezde. Učestalost autoimunskog hipertiroidizma znatno je češća kod osoba sa genotipom HLA-DR3.

Štitasta žlezda u Graves-ovoj bolesti je difuzno i simetrično povećana, a na preseku tamno-crveno-braonkaste boje i mesaste konzistencije. Mikroskopski, karakteriše se difuznom hiperplazijom folikularnih ćelija i bogato vaskularizovanom strumom. Koloid je oskudan, slabije obojen u poredjenju sa normalnim i sa izreckanim neravnim ivicama prema folikularnom epitelu. Umnoženi tirociti grade karakteristične papilarne proliferate prema lumenu folikula. Kada je ova slika izrazito naglašena, mora se obratiti pažnja na to da se ne postavi pogrešna dijagnoza papilarnog karcinoma. Papile u Graves-ovoj bolesti su proste, nerazgranate projekcije, u suprotnosti sa mnogo kompleksnijim i nepravilnim papilama kod papilarnog karcinoma. Jedra ćelija koja oblažu papile kod Graves-a nisu svetlog izgleda i hipohromna, kao kod papilarnog karcinoma štitaste žlezde. Limfoidni infiltrati u stromi štitaste žlezde, ponekad sa germinativnim centrima, predstavljaju odraz imunoloških mehanizama koji učestvuju u patogenezi bolesti.

Ultrastrukturalno, hiperplastične folikularne epitelne ćelije se karakterišu povećanim volumenom citoplazme, izraženim povećanjem površine mikrovila, apikalnim koloidnim gustim telima, izraženim endoplazmatskim retikulumom i mitohondrijama, kao i prisustvom multivezikularnih tela uz Golgi aparat.

Infiltrativna oftalmopatija klinički je uočljiva kod 20-40% bolesnika a u teškom (malignom) obliku registruje se kod 2-5% bolesnika. Tipična je za Graves-ovu bolest i ne javlja se kod drugih uzroka hipertiroidizma, odnosno drugih oboljenja štitaste žlezde. Oftalmopatija nastaje usled autoimune reakcije u retrobulbarnom masnom tkivu u kome se nagomilavaju hidrofилni mukopolisaharidi i limfocitni infiltrati. Vremenom dolazi do fibroze retrobulbarnog masnog tkiva i oštećenja orbitalnih mišića.

Infiltrativna dermopatija se javlja kod 5% bolesnika sa Graves-ovom bolešću, na prednjoj strani potkolenice (pretibijalni miksedem), kao i na dorzumu stopala, prstima šake, laktovima i kolenima. Karakteriše se zadebljanjem derma usled deponovanja hidrofилnih mukopolisaharida i stvaranja limfocitnih infiltrata.

Kod Graves-ove bolesti može se javiti i tzv. tirotoksična kardiomiopatija, sa uvećanjem srca, hipertrofijom kardiomiocita i nežnom intersticijalnom fibrozom, sa retkim limfocitnim i eozinofilnim infiltratima. Usled hiperfunkcije povećan je broj mitohondrija u kardiomiocitima.

U skeletnim mišićima može se javiti masna degeneracija i atrofija mišićnih vlakana, praćena fokalnim limfocitnim infiltratima.

Generalizovana limfadenopatija sa hiperplazijom limfnih folikula i pojavom germinativnih centara takodje je često prisutna kod bolesnika sa Graves-ovom bolešću.

Toksična multinodularna struma se karakteriše autonomnom hipersekrecijom tiroidnih hormona iz jednog ili više nodusa štitaste žlezde, uz manju ili veću supresiju očuvanog tiroidnog parenhima. Naziv „toksična nodozna struma” je fenomenološki i označava da postoji hipertiroidizam i nodozna struma, ali ne uključuje uzrok, jer i Graves-ova bolest može da se javi u već formiranoj polinodoznoj strumi. Precizniji naziv je Plummer-ova bolest, koja se klinički ispoljava u dva oblika – kao multinodularna toksična struma ili kao autonomni toksični adenom. Postoje podaci da Plummer-ova bolest može da bude i češći uzrok hipertiroidizma od Graves-ove bolesti u krajevima siromašnim u jodu.

Osnovna karakteristika Plummer-ove bolesti je da nodozno tkivo funkcioniše autonomno, dok normalno tkivo ima očuvanu kontrolu funkcije preko mehanizma povratne sprege hipotalamus-hipofiza-štitasta žlezda. Popularna je teorija Studera i sar. da sve folikulske ćelije nemaju istu sposobnost za replikaciju i rast i funkcionalnu aktivnost u smislu metabolizma joda i sinteze tiroidnih hormona. Nije utvrđeno zašto neke folikulske ćelije imaju veći potencijal za autonomni rast i ubranu proliferaciju, što izaziva ubrzane mitoze i stvaranje novih folikula, ali se ukazuje na dejstvo lokalnih stimulatora rasta ili autoimunskih agenasa.

Kod multinodularne toksične strume nodusi su različite veličine i izgleda: neki su adenomatozni, kompaktni i hiperplastični, obavijeni pseudokapsulom, dok su drugi pseudocistični, kalcifikovani, sa poljima nekroze, krvarenja i fibroze. U funkcionalno aktivnim nodusima vide se hiperplastični folikuli i pseudopapile obložene visokim cilindričnim tirocitima.

Toksični adenom je po svojoj anatomskoj strukturi tumor folikulske prirode, sa jasno formiranom vezivnom kapsulom i kompresijom okolnog parenhima, a po brojnim mišljenjima spada u grupu folikularnih adenoma. Histološka slika unutar tumora ista je kao i kod Graves-ove bolesti.

\* **Svetislav Tatić**, Marija Havelka, Institut za patologiju, Medicinski fakultet, Beograd.