

Pathology of the Endocrine system

พญ.จันทิมา แทนบุญ
ภาควิชาพยาธิวิทยาและนิติเวชศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนครสวรรค์

ระบบต่อมไร้ท่อประกอบด้วยกลุ่มของอวัยวะสลับซับซ้อนหลายชนิดกระจายกันอยู่ทั่วร่างกายซึ่งมีหน้าที่ร่วมกันในการควบคุมสมดุลของกระบวนการเผาผลาญ (metabolism) หรือ สมดุลภายในร่างกาย (homeostasis)

การส่งสัญญาณจากโมเลกุลภายนอกเซลล์สามารถแบ่งออกได้เป็น 3 ชนิดตามระยะทางที่สัญญาณจะส่งไปได้แก่ (1) *autocrine*, (2) *paracrine* และ (3) *endocrine* โดย autocrine คือการที่เซลล์ชนิดหนึ่งหลั่งสารที่มีผลควบคุมตัวมันเอง ส่วน paracrine คือการที่เซลล์หนึ่งหลั่งสารบางชนิดออกมาให้เกิดการควบคุมเซลล์ข้างเคียงในเนื้อเยื่อเดียวกัน ในการส่งสัญญาณแบบ endocrine สารที่ส่งออกไปเรียกว่า hormone จะไปทำหน้าที่บนเซลล์เป้าหมายที่อยู่ไกลออกไปโดยผ่านไปตามกระแสเลือด

Hormone มีที่มาจากภาษากรีก *hormaein* ซึ่งแปลว่า กระตุ้น (excite) ก่อกวน (stir up) หรือ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง (to set in motion) สามารถแบ่งชนิดของฮอร์โมนออกได้เป็น 5 ชนิดได้แก่ (1) *amino acid derivatives* เช่น dopamine, catecholamines และ thyroid hormone (2) *small neuropeptides* เช่น gonadotropin-releasing hormone (GnRH) thyrotropin-releasing hormone (TRH), somatostatin, และ vasopressin (3) *large proteins* เช่น insulin, luteinizing hormone (LH), และ parathyroid hormone (PTH) (4) *steroid hormones* เช่น cortisol และ estrogen ซึ่งได้จากการสังเคราะห์สารตั้งต้นที่มีคอเลสเตอรอลเป็นส่วนประกอบ (5) *vitamin derivatives* เช่น retinoids (วิตามิน A) และ วิตามิน D ตามหลักแล้ว amino acid derivatives และ peptide hormones จะทำหน้าที่ผ่าน cell-surface membrane receptors ซึ่งจะไปกระตุ้น intracellular signaling molecule ที่เรียกว่า second messenger เช่น cyclic adenosine monophosphate (cAMP) หรือ mediators ที่สร้างจาก membrane phospholipids (เช่น inositol 1,4,5-triphosphate) อีกต่อหนึ่งและทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระดับ intracellular calcium ส่วน steroids, thyroid hormones, วิตามิน D, และ retinoids จะละลายได้ในไขมันและทำหน้าที่ผ่าน receptor ที่อยู่ภายในนิวเคลียส (intracellular nuclear receptor)

ฮอร์โมนมีหน้าที่หลักสามอย่างได้แก่:

(1) Growth and differentiation

ฮอร์โมนและสารอาหารหลายชนิดมีผลในการควบคุมการเจริญเติบโตของร่างกาย ภาวะเตี้ยอาจมีสาเหตุจาก growth hormone (GH) deficiency, hypothyroidism, Cushing syndrome, precocious puberty, malnutrition or chronic illness, or genetic abnormalities ซึ่งมีผลต่อ epiphyseal growth plate (เช่น *FGFR 3* หรือ *SHOX* mutations) มีหลายปัจจัยที่กระตุ้นการเจริญเติบโตของ epiphyseal growth plate เช่น GH, IGF-1 และ thyroid hormone ในขณะที่ steroid hormones จะกระตุ้นให้เกิด epiphyseal growth plate closure (หยุดการเจริญเติบโต)

(2) Maintenance of homeostasis

ฮอร์โมนทุกชนิดมีผลในการควบคุมสมดุล ของร่างกาย ที่สำคัญได้แก่

1. Thyroid hormone ควบคุม 25% ของ basal metabolism ในเนื้อเยื่อส่วนใหญ่
2. Cortisol นอกเหนือจากบทบาทของมันโดยตรงแล้วยังกระตุ้นให้เกิดการทำงานของฮอร์โมนหลายชนิด
3. Parathyroid hormone (PTH) ควบคุมระดับแคลเซียมและฟอสฟอรัสในร่างกาย
4. Antidiuretic hormone (ADH, Vasopressin) ควบคุม serum osmolality โดยการขับน้ำออกจากไต (renal free water clearance)
5. Mineralocorticoids (Aldosterone) ควบคุม vascular volume และระดับความเข้มข้นของเกลือแร่ (Na^+ , K^+) ในซีรัม
6. Insulin ควบคุมระดับน้ำตาลให้เป็นปกติทั้งหลังอาหารและก่อนอาหาร (fed and fasted states)

(3) Reproduction

ระยะของการเจริญพันธุ์มีสามระยะได้แก่ (1) การระบุเพศในช่วงที่เป็นตัวอ่อนในครรภ์ (sex determining during fetal development); (2) การเจริญเต็มวัยในช่วงวัยรุ่น (sexual maturation during puberty); (3) การปฏิสนธิ (conception), การตั้งครรภ์ (pregnancy), การให้นมบุตร (lactation) และการเลี้ยงดูบุตร (child bearing) และ (4) การหมดความสามารถในการเจริญพันธุ์ในวัยหมดประจำเดือน (menopause) ซึ่งแต่ละระยะต้องการการทำงานประสานกันอย่างเป็นระบบของฮอร์โมนหลายชนิด

HORMONE FEEDBACK REGULATORY SYSTEM ฮอร์โมนมีการควบคุมการทำงานโดย negative และ positive feedback mechanism โดยพบ negative feedback ได้บ่อยกว่า กระบวนการ negative feedback มีจุดประสงค์เพื่อทำให้ระดับและการทำงานของฮอร์โมนอยู่ในการควบคุม การทำงานของฮอร์โมนบางชนิดมีการควบคุมจากอวัยวะอื่น ๆ ในระบบต่อมไร้ท่อ เช่น thyroid hormones (T3, T4) ที่หลังจากต่อมไทรอยด์ จะถูกควบคุมโดย thyroid stimulating hormone (TSH) จากต่อมใต้สมอง ซึ่งถูกควบคุมโดย thyroid releasing hormone (TRH) จาก hypothalamus อีกต่อหนึ่ง เมื่อระดับของ thyroid hormone เพิ่มขึ้นจนถึงระดับปกติจะยับยั้งการหลั่งของ TSH และ TRH ทำให้การผลิต T3 และ T4 ลดลง ระดับที่ลดลงนี้จะไปกระตุ้นให้มีการหลั่ง TSH และ TRH เพิ่มขึ้นและทำให้ระดับของ thyroid hormones เข้าสู่สมดุลอีกครั้ง การควบคุมการหลั่งของ cortisol-CRH-ACTH, gonadal steroids-FSH/LH-GnRH และ IGF1-GH-GHRH ก็เป็นไปในทำนองเดียวกัน

นอกเหนือจากการควบคุมการทำงานโดยผ่านระบบของต่อมใต้สมองและ hypothalamus แล้ว feedback mechanism ยังพบในความสัมพันธ์ของ ระดับแคลเซียมในเลือดกับปริมาณการหลั่งของ PTH, ระดับกลูโคสในเลือดและการหลั่ง insulin และ ปริมาณของ leptin กับการทำงานของ hypothalamus

Positive feedback ก็พบได้เช่นกัน เช่นการที่ estrogen ทำให้เกิด LH surge ในช่วงกลางรอบประจำเดือน (mid cycle) โดย estrogen กระตุ้นให้ต่อมใต้สมองมีความไวต่อ GnRH จาก hypothalamus มากขึ้น ทำให้ระดับของ LH ที่หลั่งจาก ต่อมใต้สมองเพิ่มสูงขึ้นฉับพลันและทำให้เกิดการตกไข่ (mature ovarian follicle rupture)

นอกเหนือไปจาก feedback mechanism ที่เกิดในระดับของ endocrine แล้วยังพบ feedback mechanism ในระดับของ paracrine และ autocrine อีกด้วย paracrine คือการที่เซลล์หนึ่งหลั่งสารบางชนิดออกมาให้เกิดการควบคุมเซลล์ข้างเคียงในเนื้อเยื่อเดียวกันเช่น somatostatin ที่หลั่งจาก δ -cell ในตับอ่อนจะยับยั้งการหลั่ง insulin จาก β -cell ที่อยู่ใกล้เคียงใน islets of Langerhans ส่วน autocrine คือการที่เซลล์ชนิดหนึ่งหลั่งสารที่มีผลควบคุมตัวมันเอง เช่น IGF-1 ซึ่งสร้างจากเซลล์หลายชนิดได้แก่ chondrocytes, breast epithelium และ gonadal cells

HORMONAL RHYTHMS ฤดูกาลที่เปลี่ยนแปลง, กลางวันและกลางคืน, การนอนหลับ, มื้ออาหาร และ ความกดดัน ล้วนมีผลต่อการหลั่งฮอร์โมน ฮอร์โมนจากต่อมใต้สมองทุกชนิดจะสัมพันธ์กับการนอนและ circadian cycle [มาจาก ภาษากรีก circa (about) and dies (a day)] ทำให้เห็นช่วงเวลาของการหลั่งฮอร์โมนซ้ำทุกๆ 24 ชั่วโมง ใน hypothalamus-pituitary axis (HPA axis) จะเห็นว่าระดับของ ACTH และ cortisol จะสูงมากในตอนเช้าและต่ำสุด ในช่วงกลางคืน ซึ่งรูปแบบของการหลั่งฮอร์โมนนี้สำคัญในการวินิจฉัยและการรักษาโรคของต่อมไร้ท่อ เช่นใน Cushing's syndrome ผู้ป่วยจะมีระดับ cortisol ในเวลาเที่ยงคืนสูงขึ้นเมื่อเทียบกับคนปกติ ในทางตรงข้ามระดับ cortisol ตอนเช้าจะ เหมือนกับคนปกติเนื่องจากตามธรรมชาติแล้วคนปกติจะมีระดับ cortisol สูงที่สุดในตอนเช้า การให้ glucocorticoid replacement therapy จึงเลียนแบบระดับของฮอร์โมนนี้โดยให้ยาใน ปริมาณที่สูงในตอนเช้าและให้ในปริมาณที่ต่ำลงใน ตอนเย็น ฮอร์โมนบางชนิดยังมีรูปแบบเป็นระยะๆ (pulse) เช่น growth hormone ซึ่งปกติจะไม่สามารถอยู่ในระดับ ที่ตรวจพบได้ในช่วงกลางวันวันแต่จะมีระดับสูงในตอนกลางคืน

ก่อนที่ฮอร์โมนส่วนใหญ่จะถูกขับออกจากร่างกาย จะมีการ metabolize ผ่านตับหรือไต (เช่น prolactin-kidney, steroids-kidney/liver)หรือบางส่วนอาจมีการทำลายใน peripheral cells หรือใน plasma (เช่น thyroid hormones-intracellular mechanisms, catecholamines-plasma)

PATHOLOGIC MECHANISMS OF ENDOCRINE DISEASES โรคของต่อมไร้ท่อสามารถแบ่งได้เป็นสามภาวะหลักได้แก่ (1) **การมีฮอร์โมนมากเกินไป (hormone excess)** ซึ่งอาจเกิดจากเนื้องอก, autoimmune disorders และ การได้รับฮอร์โมนปริมาณมากจากภายนอก (เช่นจากการรับประทานหรือการฉีดเข้าไป) , (2) **การขาดฮอร์โมน (hormone deficiency)** อาจเป็นจากการที่ต่อมไร้ท่อนั้นๆถูกทำลาย เช่นใน autoimmunity, การผ่าตัด, การติดเชื้อ, การอักเสบ, การขาดเลือด, การมีเลือดออก, หรือมีการลุกลามแทรกซึมของเนื้องอกเข้าไปในต่อมไร้ท่อ และ (3) **ภาวะที่ความไวต่อฮอร์โมนลดลง (hormone resistant)** ซึ่งกลุ่มอาการส่วนใหญ่มีสาเหตุจากปัจจัยทางพันธุกรรมที่ทำให้เกิดความผิดปกติที่ membrane receptors, nuclear receptors หรือในกระบวนการที่นำฮอร์โมนไปยังอวัยวะเป้าหมาย

HYPOTHALAMUS สร้าง ฮอร์โมนหลายชนิดซึ่งมีผลควบคุมการทำงานของต่อมใต้สมองส่วนหน้า ได้แก่

1. *Thyrotropin-releasing hormone* (TRH) ซึ่งจะกระตุ้นให้มีการหลั่ง thyroid stimulating hormone (TSH) และ ยังควบคุมการหลั่ง prolactin (PRL) อีกด้วย
2. *Gonadotropin-releasing hormone* (GnRH) กระตุ้นการหลั่ง follicle-stimulating hormone (FSH) และ luteinizing hormone (LH)
3. *Somatostatin* ยับยั้งการหลั่ง growth hormone (GH) และ TSH
4. *Growth hormone-releasing hormone* (GHRH) กระตุ้นการหลั่ง GH
5. *Corticotropin-releasing hormone* (CRH) กระตุ้นการหลั่ง adrenocorticotrophic hormone (ACTH) และ β -endorphin
6. *Substant P* ยับยั้งการสังเคราะห์และการหลั่ง ACTH แต่กระตุ้นการหลั่ง GH, FSH, LH และ PRL
7. *Dopamine* ยับยั้งการสังเคราะห์และการหลั่ง PRL
8. *Prolactin-releasing factor* (PRF) กระตุ้นการหลั่ง PRL
9. *Prolactin inhibiting factor* (PIF) ยับยั้งการหลั่ง PRL

นอกจากนี้ hypothalamus ยังสร้าง antidiuretic hormone (ADH, vasopressin) และ oxytocin ก่อนที่จะนำไปเก็บไว้ที่ต่อมใต้สมองส่วนหลังดังที่ได้กล่าวต่อไป

PITUITARY GLAND ต่อมใต้สมองมีขนาดเล็กเหมือนเมล็ดถั่ว ขนาดประมาณ 1 cm หนักประมาณ 0.5 g และอาจใหญ่ขึ้นได้ในระหว่างตั้งครรภ์ มีตำแหน่งอยู่ที่ฐานของสมองใน sella turcica และอยู่ชิดกับ optic chiasm และ cavernous sinus ต่อมใต้สมองติดต่อกับ hypothalamus โดย pituitary stalk ซึ่งออกจาก sella โดยผ่านเยื่อหุ้มสมอง dura mater ออกมา

ต่อมใต้สมองประกอบด้วย 2 ส่วนที่มีโครงสร้างและหน้าที่ต่างกันนั่นคือ (1) ต่อมใต้สมองส่วนหน้า (anterior lobe pituitary, adenohypophysis) และ (2) ต่อมใต้สมองส่วนหลัง (posterior lobe pituitary, neurohypophysis)

ต่อมใต้สมองส่วนหน้าถูกจัดว่าเป็น “master gland” เนื่องจากมันทำหน้าที่ร่วมกับ hypothalamus ในการควบคุมต่อมไร้ท่อชนิดอื่น ปริมาตรของต่อมใต้สมองส่วนหน้าคิดเป็น 80% ของต่อมทั้งหมด มีการเจริญมาจาก Rathke pouch ที่เป็นส่วนยื่นออกมาจากช่องปากในสมัยที่เป็นตัวอ่อน embryo และหลังจากนั้นได้หลุดออกจากต้นกำเนิด เนื่องจากการเจริญเติบโตของ sphenoid bone ซึ่งทำให้เกิด รอยบุ๋มเหมือนอานม้าที่เรียกว่า sella turcica ในบางคนอาจพบมีเซลล์เยื่อบุชนิด squamous หลงเหลืออยู่ในระหว่างทางของการเจริญเติบโตของ Rathke pouch ต่อมใต้สมองส่วนหน้ายังแบ่งออกเป็นสามส่วน คือ (1) pars distalis, (2) pars tuberalis และ (3) pars intermedia โดย pars distalis เป็นส่วนประกอบหลักของต่อมใต้สมองส่วนหน้าและเป็นแหล่งของฮอร์โมน pars tubularis เป็นชั้นของเซลล์บางๆบริเวณด้านหน้าและด้านข้างของ pituitary stalk ส่วน pars intermedia เป็นบริเวณที่อยู่ระหว่างต่อมใต้สมองส่วนหน้าและต่อมใต้สมองส่วนหลัง

ต่อมใต้สมองส่วนหน้าเลี้ยงโดยหลอดเลือดจาก portal vascular system (hypothalamic-pituitary portal plexus, hypophyseal portal system) ซึ่งเป็นช่องทางนำฮอร์โมนที่หลั่งจาก จาก hypothalamus มายังต่อมใต้สมองส่วนหน้า ปลายประสาทของ hypothalamic neurons เดินทางผ่านลงมาใน pituitary stalk เข้าสู่ต่อมใต้สมองส่วนหน้าและสิ้นสุดที่ median eminence ซึ่งเป็นบริเวณที่ hormone ถูกปล่อยสู่ portal system ฮอร์โมนจากต่อมใต้สมองส่วนหน้าถูกควบคุมโดย positive-acting releasing factors จาก hypothalamus ยกเว้น prolactin ซึ่งการควบคุมจะเป็นแบบ inhibitory control โดยผ่านการทำงานของ dopamine ลักษณะของต่อมใต้สมองส่วนหน้าจากกล้องจุลทรรศน์ตามปกติแล้วจะประกอบด้วยเซลล์ที่มี cytoplasm สีต่างๆ ประปนกัน ได้แก่ (1) acidophils (เซลล์ที่มี cytoplasm สีแดง-eosinophilic cytoplasm), (2) basophils (เซลล์ที่มี cytoplasm สีม่วง-basophilic cytoplasm) และ (3) chromophobic (เซลล์ที่ไม่ค่อยติดสี - poorly staining cytoplasm) และสามารถ แยกชนิดของเซลล์ที่สร้างฮอร์โมนออกได้เป็น 5 ชนิดโดยใช้แอนติบอดีที่จำเพาะได้ดังต่อไปนี้

1. Somatotrophs สร้าง growth hormone (GH) เป็น acidophils และมีอยู่เป็นจำนวนครึ่งหนึ่งของเซลล์ที่สร้างฮอร์โมนในต่อมใต้สมอง ฮอร์โมนจะไปออกฤทธิ์ที่ กล้ามเนื้อ, กระดูก และ ตับ
2. Lactotrophs (mammotrophs) เป็น acidophils สร้าง prolactin (PRL) ซึ่งจำเป็นต่อการสร้างน้ำนม
3. Corticotrophs เป็น basophils สร้าง adrenocorticotrophic hormone (ACTH) ซึ่งจะไปออกฤทธิ์ที่ต่อมหมวกไต ทำให้มีการสังเคราะห์สเตียรอยด์เพิ่มขึ้น (increased steroidogenesis) และการสังเคราะห์ adrenal protein , pro-opiomelanocortin (POMC), melanocyte stimulating hormone (MSH) ซึ่งจะกระตุ้นให้มีการหลั่ง melanin และ lipotropin ทำให้ผิวคล้ำขึ้น, β -endorphins มีผลต่อเซลล์ไขมันและ opioid receptor ในสมอง

โดยทำให้ ไขมันอิ่มตัว และอาจควบคุมอุณหภูมิร่างกาย และ การรับประทานอาหารและน้ำ และ β -lipotropin มีผลต่อเซลล์ไขมัน ทำให้เซลล์ไขมันแตกตัวและปล่อยกรดไขมันอิสระ (free fatty acid) ออกมา

4. Thyrotrophs เป็น *pale basophils* สร้าง thyroid stimulating hormone (TSH) ออกฤทธิ์ที่ต่อมไทรอยด์ทำให้มีการสังเคราะห์และหลั่ง thyroid hormone เพิ่มขึ้น
5. Gonadotrophs เป็น *basophils* สร้างทั้ง follicle-stimulating hormone (FSH) และ luteinizing hormone (LH) FSH ออกฤทธิ์ที่ granulosa cell ในผู้หญิงกระตุ้นการสร้าง graafian follicles ในรังไข่ และการสังเคราะห์ progesterone ในผู้ชาย FSH ออกฤทธิ์ที่ Leydig cell ทำให้อัณฑะมีการเจริญเติบโต และการสังเคราะห์ testosterone และ LH ออกฤทธิ์ที่ granulosa cell ในผู้หญิงทำให้มี follicle maturation, การสังเคราะห์ estrogen, เหนียวน้ำให้มีการตกไข่ (ovulation) และการสร้าง corpora lutea ในรังไข่ ในผู้ชาย LH ออกฤทธิ์ที่ Sertoli cell ทำให้มีการสร้างสเปิร์ม (spermatogenesis)

ต่อมใต้สมองส่วนหลังประกอบด้วย modified glial cell, pituicytes และ axon process ที่ต่อเนื่องมาจาก nerve cell bodies ใน supraoptic และ paraventricular nuclei ใน hypothalamus ผ่านทาง pituitary stalk มายังต่อมใต้สมองส่วนหลัง ซึ่งเก็บฮอร์โมนไว้ 2 ชนิด คือ oxytocin และ ADH ต่อมใต้สมองส่วนหลังเจริญเติบโตมาจาก floor of third ventricle ในสมอง และแบ่งออกเป็นสามส่วนได้แก่ (1) the median eminence ซึ่งอยู่บริเวณฐานของ hypothalamus (2) the pituitary stalk และ (3) the infundibular process ที่รู้จักกันในนาม pars nervosa หรือ neural lobe โดย median eminence ประกอบไปด้วยปลายประสาทที่มาจาก ventral hypothalamus แม้ว่า median eminence มักจะถูกจัดให้เป็นส่วนหนึ่งของต่อมใต้สมองส่วนหลัง แต่เนื่องจากมีการพบ hypothalamic releasing hormone หลายชนิดที่บริเวณนี้ ร่วมกับ สารสื่อประสาท (neurotransmitter) เช่น dopamine, norepinephrine, serotonin, acetylcholine และ histamine ดังนั้นบริเวณนี้จึงน่าจะถูกจัดเป็นส่วนหนึ่งของ hypothalamus มากกว่า ส่วนที่สองคือ pituitary stalk ประกอบไปด้วย axons ที่มาจาก supraoptic และ paraventricular nuclei ใน hypothalamus ดังนั้น pituitary stalk จึงเป็นส่วนที่เชื่อมต่อกับต่อมใต้สมองเข้ากับสมอง axons ที่มาจาก hypothalamus จะมาสิ้นสุดที่ pars nervosa ซึ่งเป็นบริเวณที่เก็บฮอร์โมนของต่อมใต้สมองส่วนหลัง คือ oxytocin และ ADH ต่อมใต้สมองส่วนหลังถูกเลี้ยงโดยหลอดเลือดแดงแล้วผ่านลงสู่ระบบหลอดเลือดดำ ซึ่งฮอร์โมนสามารถปล่อยเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิตได้โดยตรง นั่นคือต่อมใต้สมองมี dual circulation ประกอบด้วย หลอดเลือดแดง และหลอดเลือดดำ และ portal venous system ที่เชื่อมระหว่าง hypothalamus กับต่อมใต้สมองส่วนหน้า

โรคของต่อมใต้สมองสามารถแบ่งออกเป็น โรคที่มีผลส่วนใหญ่กับต่อมใต้สมองส่วนหน้า และ โรคที่มีผลส่วนใหญ่กับต่อมใต้สมองส่วนหลัง โรคของต่อมใต้สมองส่วนหน้ามักเป็นเหตุให้มาพบแพทย์เนื่องจากการเพิ่มขึ้นหรือลดลงของฮอร์โมนที่เรียกว่า hyperpituitarism และ hypopituitarism ตามลำดับ hypopituitarism อาจเกิดได้จากสาเหตุหลายอย่างที่มีผลให้มีการทำลายต่อมใต้สมองส่วนหน้า ได้แก่ ความผิดปกติของกระดูกและไขสันหลังส่วนกลาง (midline craniofacial disorders), การขาดเลือด, การได้รับรังสี, การอักเสบ และ เนื้องอกชนิดที่ไม่สร้างฮอร์โมน (non functioning pituitary) นอกเหนือจากความผิดปกติในระบบต่อมไร้ท่อ โรคของต่อมใต้สมองส่วนหน้าอาจทำให้เกิดอาการของการกดทับ (local mass effects), การขยายขนาดของ sella turcica, ความผิดปกติของการมองเห็นซึ่งเกิดจากการที่มีก้อนเนื้อกดทับ visual pathways, และอาการของการเพิ่มความดันในสมอง สำหรับโรคที่เกิดกับต่อมใต้สมองส่วนหลังอาจทำให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์เนื่องจากการเพิ่มขึ้นหรือลดลงของ ADH

HYPERPITUITARISM AND PITUITARY ADENOMAS ภาวะที่ต่อมใต้สมองมีการทำงานมากเกินไป (hyperpituitarism) เป็นจาก การหลั่ง trophic hormones ในปริมาณมาก ซึ่งโดยส่วนใหญ่แล้วจะมีสาเหตุจากเนื้องอกในต่อมใต้สมองส่วนหน้า (anterior pituitary adenoma) แต่อาจมีสาเหตุจากรอยโรคอื่นที่เกิดขึ้นในต่อมใต้สมองหรือนอกต่อมใต้สมองก็ได้ pituitary adenoma แบ่งตามชนิดของฮอร์โมนที่สร้างจากเซลล์เนื้องอกที่ตรวจพบจาก immunohistochemical stain ที่ย้อมบน tissue section และยังสามารถแบ่งได้เป็น functioning (มีระดับฮอร์โมนเพิ่มขึ้นและอาการแสดง) silent (ตรวจพบฮอร์โมนในระดับเนื้อเยื่อโดย immunohistochemistry และ/หรือ ultrastructural study โดยไม่มีอาการของฮอร์โมนที่เพิ่มขึ้น) และ hormone-negative (null cell adenoma ไม่พบปฏิกิริยาทาง immunohistochemistry และไม่พบ structural demonstration of lineage-specific differentiation) สาเหตุส่วนใหญ่ของการสร้างฮอร์โมนจากต่อมใต้สมองส่วนหน้าเพิ่มขึ้น (hyperpituitarism) เป็นจากการมี adenoma สาเหตุที่พบน้อยกว่า ได้แก่ hyperplasias และ carcinomas, ฮอร์โมนที่สร้างจากเนื้องอกของต่อมใต้สมอง และความผิดปกติบางอย่างของ hypothalamus เนื้องอก pituitary adenoma อาจไม่สร้างฮอร์โมน (non functioning) และอาจทำให้เกิด hypopituitarism เนื่องจากมันคร่อมและทำลายต่อมใต้สมองส่วนปกติที่อยู่ใกล้เคียง เนื้องอก pituitary adenoma ที่สร้างฮอร์โมน (functioning) มักจะประกอบด้วยเซลล์ชนิดเดียวและสร้างฮอร์โมนชนิดเด่นเพียงชนิดเดียว อย่างไรก็ตามก็ยังมีข้อยกเว้น pituitary adenoma บางชนิดประกอบด้วยเซลล์เพียงชนิดเดียวแต่หลั่งฮอร์โมนมากกว่าหนึ่งชนิด (เช่น GH และ prolactin) และบางครั้ง adenoma ประกอบด้วยเซลล์มากกว่าหนึ่งชนิด

Pituitary adenoma พบได้ 10% ของเนื้องอกในสมองและพบโดยบังเอิญจากการตรวจศพถึง 25 % มักพบในผู้ใหญ่โดยมีช่วงอายุที่พบบ่อยที่สุดระหว่าง 30-50 ปี pituitary adenoma ส่วนใหญ่เป็นเนื้องอกที่เกิดขึ้นเดี่ยวๆ แต่อย่างไรก็ดี 3% ของ pituitary adenoma เกิดร่วมกับ multiple endocrine neoplasia (MEN) type I ถ้าเนื้องอกมีขนาดเล็กกว่า 1 cm จะเรียกว่า microadenoma และถ้า ขนาดใหญ่กว่า 1 cm จะเรียกว่า macroadenoma ผู้ป่วยที่เป็นเนื้องอกที่ชนิดที่ไม่สร้างฮอร์โมนมักมาพบแพทย์ช้ากว่าเนื้องอกที่สัมพันธ์กับความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อ นั่นคือมันมักจะเป็น macroadenoma

ส่วนใหญ่แล้วเซลล์ต้นกำเนิดของ Pituitary adenoma จะเป็นเซลล์ชนิดเดียว (monoclonal) แม้ว่า จะสร้างฮอร์โมนมากกว่าหนึ่งชนิด (plurihormonal) ซึ่งบ่งว่าส่วนใหญ่มีต้นกำเนิดมาจาก single somatic cell เนื้องอกที่สร้างฮอร์โมนมากกว่าหนึ่งชนิดเจริญเติบโตมาจาก clonal expansion ของ primitive stem cells ซึ่งสามารถเปลี่ยนแปลงในทิศทางต่างๆ ได้พร้อมๆ กัน molecular study ของ pituitary adenoma จำนวนหนึ่งแสดงให้เห็นว่ามีการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นใน activating guanosine triphosphate (GTP) binding protein (G-protein) ปกติแล้ว G-protein จะมีหน้าที่สำคัญในกระบวนการ signal transduction คือการที่นำสัญญาณจาก cell surface receptor (เช่น growth hormone-releasing hormone receptor) ไปยัง intracellular effector (เช่น adenylyl cyclase) ซึ่งจะเป็นตัวสร้าง second messenger (เช่น cAMP) อีกต่อหนึ่ง Gs คือ G-protein ที่ถูกกระตุ้นแล้วแต่เป็น inactive protein โดยจะมี GDP จับอยู่กับ α subunit ของ Gs ($G_s\alpha$) เมื่อมีการกระตุ้น GTP จะมาแทนที่ GDP ที่บริเวณนี้และทำให้มีการกระตุ้น effectors อีกต่อหนึ่งทำให้ระดับของ cAMP เพิ่มขึ้น โดย cAMP จัดเป็น mitogenic stimulus มันทำให้เซลล์ต่อมไร้ท่อหลายชนิดแบ่งตัวเพิ่มขึ้น สร้างและหลั่งฮอร์โมนมากขึ้น การกระตุ้น $G_s\alpha$ และการสร้าง cAMP เป็นแบบชั่วคราวเนื่องจากมีการควบคุมโดย intrinsic GTPase activity ใน α subunit

40% ของ pituitary adenoma ที่หลั่ง GH และ pituitary adenoma ที่สร้าง ACTH บางส่วน มี single base pair missense mutation ของ $G_s\alpha$ ซึ่งโดยปกติถูกควบคุมโดย *GNAS1* gene บนโครโมโซม 20q13 จะเปลี่ยนมันให้เป็น

oncogene ชื่อ *gsp* การเปลี่ยนแปลงนี้ทำให้ G protein หยุดอยู่ในสภาพที่ถูกกระตุ้นโดยเป็นผลจากการยับยั้ง GTPase activity ทำให้มีการสร้าง cAMP อยู่ตลอดเวลาซึ่งจะเหมือนกับผลของ specific extracellular growth factors

การเปลี่ยนแปลงในระดับโมเลกุลแบบอื่นๆพบได้ใน aggressive หรือ advance pituitary adenoma ได้แก่ activating mutation ของ RAS oncogene และ overexpression ของ cMYC oncogene บ่งชี้ว่าการเปลี่ยนแปลงนี้สัมพันธ์กับการดำเนินโรค germ line mutation on *MEN-1* (menin) gene บน chromosome 11q13 มักพบใน pituitary adenoma ที่เกิดร่วมใน MEN-1 syndrome มากกว่าที่จะเกิดเดี่ยวๆ

พยาธิสภาพ pituitary adenoma โดยทั่วไปจะนุ่ม ขอบเขตชัด อยู่ใน sella turcica รอยโรคขนาดใหญ่กว่าจะยื่นขึ้นไปด้านบนผ่าน diaphragm ของ sella turcica ขึ้นไปยัง suprasellar region ซึ่งมันมักจะกด optic chiasm และโครงสร้างใกล้เคียง เช่น เส้นประสาทสมอง เมื่อเนื้ออกขยายขนาดขึ้นจะกร่อน sella turcica และ anterior clinoid process และอาจขยายเข้าไปใน cavernous sinus และ sphenoid sinus โดย 30% ของ adenoma ไม่มี capsule นุ่ม และรุกเข้าไปใน กระดูก dura และ สมอง (พบน้อยมาก) ในส่วนข้างเคียงซึ่งจะเรียกเนื้ออกที่มีการลุกลามนี้ว่า invasive adenoma ในเนื้ออกขนาดใหญ่อาจพบเนื้อตายและเลือดออกได้ การที่มีเลือดออกอย่างเฉียบพลันใน adenoma ทำให้มีอาการที่ตรวจพบทางคลินิกคือก้อนโตเร็วซึ่งเรียกภาวะนี้ว่า pituitary apoplexy

Pituitary adenoma ประกอบด้วยเนื้ออกที่เป็นเซลล์รูปร่างหลายเหลี่ยมลักษณะคล้ายๆกัน (uniform polygonal cells) เรียงตัวเป็นแผ่นหรือเป็นแถว มีเนื้อเยื่อที่รองรับหรือ reticulin น้อย ทำให้เนื้ออกมีลักษณะนุ่ม เหมือนเจลลาติน นิวเคลียสของเซลล์เนื้ออกมีได้ทั้ง uniform หรือ pleomorphic ไซโตพลาสซึมของเซลล์อาจเป็นได้ทั้งสีแดง สีม่วง หรือไม่มีสี ขึ้นกับส่วนประกอบของเซลล์และปริมาณของสารที่หลังภายในเซลล์ ลักษณะที่มี cellular monomorphism และ ไม่มี reticulin network ช่วยแยก pituitary adenoma ออกจากต่อมใต้สมองส่วนที่ปกติ สภาพการหลังสารของเนื้ออกไม่สามารถคาดเดาได้จากลักษณะที่เห็นในกล้องจุลทรรศน์

อาการและอาการแสดงของ pituitary adenoma รวมถึง ความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อและการกดเบียดของก้อน ความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับการหลังฮอร์โมนที่เพิ่มขึ้นของต่อมใต้สมองส่วนหน้า ขึ้นกับชนิดของเนื้ออก การกดเบียดด้วยวะใกล้เคียงสามารถเกิดได้จากเนื้ออกชนิดใดของ pituitary gland ก็ได้ การเปลี่ยนแปลงที่พบได้เร็วที่สุดที่เป็นผลจากการกดเบียดได้แก่ ความผิดปกติของภาพถ่ายรังสีของ sella turcica นั่นคือ sellar expansion, bony erosion, และ disruption of diaphragmatic sellae เพราะ optic nerve และ chiasm อยู่ใกล้กับ sella การขยายขอบเขตของรอยโรคในต่อมใต้สมองมักจะกด nerve fiber ใน optic chiasm ซึ่งจะทำให้เกิดความผิดปกติของ visual field ที่พบบ่อยคือ ความผิดปกติของการมองเห็นด้านข้าง (temporal) ที่เรียกว่า bitemporal hemianopia ความผิดปกติของการมองเห็นแบบอื่นก็อาจพบได้เนื่องจากการเจริญเติบโตที่ไม่เท่ากัน (asymmetric growth) ของเนื้ออก เช่นเดียวกับเนื้ออกในสมองทั่วไปที่มีการขยายขนาด pituitary adenoma อาจทำให้เกิดอาการและอาการแสดงของการเพิ่มความดันในสมองได้แก่ ปวดศีรษะ คลื่นไส้ และ อาเจียน ทำยสุด pituitary adenoma ที่ขยายขนาดอาจไปกด ต่อมใต้สมองส่วนหน้า หรือ pituitary stalk ส่วนที่ปกติ ทำให้การทำงานของมันลดลงและเกิด hypopituitarism การที่มีเลือดออกเฉียบพลันในก้อนเนื้ออกบางครั้งจะสัมพันธ์กับการกดเบียดที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็วเช่นเดียวกับที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้น

Prolactinomas หรือ lactotroph adenoma เป็น hyperfunctioning pituitary adenoma ที่พบได้บ่อยที่สุด ประมาณ 30 % ของ pituitary adenoma ทั้งหมด ซึ่งมีได้ตั้งแต่ microadenoma ไปจนถึง macroadenoma จากกล้องจุลทรรศน์ เนื้ออกประกอบด้วยเซลล์ที่ติดสีแดงจางๆหรือเซลล์ที่ไม่ค่อยติดสี (sparsely granulated prolactinoma) เซลล์ที่ติดสีแดง

เข้มข้นได้น้อยมาก (densely granulated) ตรวจพบ prolactin ใน secretory granules ใน ไฮโดพลาสมาโดยการใช้อิมมูโนฮิสโตเคมีคัล สตัดี เนื่องจากชนิดนี้มีแนวโน้มที่จะเกิดการจับตัวของแคลเซียมจากการเสื่อมสภาพ (dystrophic calcification) ซึ่งเป็นได้ตั้งแต่การสะสมจำนวนเล็กน้อยเป็น psammoma body ไปจนถึงมีการสะสมมากจนแทนที่เนื้อเยื่อทั้งหมด เรียกว่า pituitary stone การหลั่ง prolactin โดยเนื้อเยื่อเหล่านี้สามารถบอกได้จากอาการทางคลินิก แม้แต่ microadenoma ก็ยังสามารถหลั่ง prolactin ที่เพียงพอจะทำให้เกิด hyperprolactinemia และระดับของ prolactin ในซีรัม จะสัมพันธ์เป็นสัดส่วนกับขนาดของเนื้องอก

การเพิ่มปริมาณของ prolactin ในกระแสเลือดหรือ hyperprolactinemia ทำให้มีอาการขาดประจำเดือน (amenorrhea), น้ำนมไหล (galactorrhea), หดความต้องการทางเพศ (loss of libido) และ ขาดความสามารถในการสืบพันธุ์ (infertility) การวินิจฉัยเนื้องอกมักทำได้เร็วในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย โดยเฉพาะในช่วงอายุระหว่าง 20 – 40 ปี ซึ่งอาจเป็นเพราะการขาดประจำเดือนซึ่งเป็นผลจาก hyperprolactinemia เนื้องอกนี้เป็นสาเหตุหนึ่งในสี่ของการขาดประจำเดือน ผู้ป่วยหญิงที่อายุมากหรือผู้ป่วยเพศชายจะมีอาการน้อยกว่าทำให้เนื้องอกมีขนาดใหญ่ (macroadenoma) ในตอนที่ตรวจพบ

Hyperprolactinemia อาจเป็นผลจากสาเหตุอื่นนอกเหนือจาก prolactin-secreting pituitary adenoma เช่น physiologic prolactinemia เกิดในระหว่างตั้งครรภ์ ซึ่งระดับของ prolactin จะค่อยๆสูงขึ้นและสูงที่สุดหลังคลอด ระดับของ prolactin ยังเพิ่มขึ้นเมื่อมีการกระตุ้นที่หัวนม เช่นเดียวกับที่เกิดในระหว่างการให้นมบุตร และการตอบสนองจากสิ่งกระตุ้นอื่นๆ pathologic hyperprolactinemia ยังเป็นผลจาก lactotroph hyperplasia เมื่อมีการรบกวน การทำงานของ dopamine ไม่ให้ยับยั้งการหลั่ง prolactin ตามปกติ ซึ่งอาจเป็นผลจากความเสียหายของ dopaminergic neuron ใน hypothalamus หรือ pituitary stalk (จากการบาดเจ็บที่ศีรษะ) หรือจากยาที่ไปยับยั้ง dopaminergic receptor ใน lactotroph cells การที่มีก้อนใดๆก็ตามที่ suprasellar compartment จะไปรบกวนกระบวนการยับยั้ง การหลั่ง prolactin ที่ส่งมาจาก hypothalamus ทำให้เกิด hyperprolactinemia ภาวะนี้เรียกว่า **stalk effect** ดังนั้นการที่ระดับ prolactin ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย (<200 µg/L) ในผู้ป่วยที่เป็น pituitary adenoma ไม่ได้หมายความว่า จะเป็น prolactin-secreting tumor เสมอไป ยาหลายประเภทก็ทำให้เกิด hyperprolactinemia ได้แก่ dopaminergic receptor antagonists เช่น neuroleptic drugs (phenothiazine, haloperidol) และ antihypertensive drugs (เช่น reserpine) สาเหตุอื่นที่ทำให้เกิด hyperprolactinemia ได้แก่ estrogens, renal failure และ hypothyroidism เนื้องอกชนิดนี้สามารถรักษาได้โดยการผ่าตัดหรือการให้ยา bromocriptine ซึ่งเป็น dopamine receptor agonist ทำให้เนื้องอกมีขนาดเล็กลง

Growth Hormone (Somatotroph) Adenomas รวมถึง adenoma ที่สร้าง GH ร่วมกับฮอร์โมนชนิดอื่น (เช่น prolactin) พบได้มากเป็นอันดับสองรองจาก prolactinoma โดย 40% ของ somatotroph cell adenoma มีความผิดปกติที่ Gs ดังที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้น ผู้ป่วยมักมาพบแพทย์เมื่อก่อนมีขนาดใหญ่แล้วอาจเพราะอาการแสดงจากผลของ GH ที่เพิ่มสูงขึ้นไม่ชัดเจนในระยะแรก จากกล้องจุลทรรศน์ GH adenoma แบ่งออกเป็น 2 ชนิดได้แก่ densely granulated และ sparsely granulated โดยชนิดที่เป็น densely granulated adenoma ประกอบด้วย acidophilic cells และเมื่อใช้วิธีการทาง immunohistochemistry พบว่าย้อมติด GH จากอย่างชัดเจน นอกจากนี้ยังย้อมติด cytokeratin บริเวณรอบ nucleus ในทางตรงข้าม sparsely granulated adenoma ประกอบด้วย chromophobe cell ที่มีลักษณะ nucleus และลักษณะเซลล์ หลากหลาย ย้อมติด GH เป็นบางหย่อม และติดสีจาง เนื้องอกชนิด mammosomatotroph adenoma ทำปฏิกิริยากับทั้ง GH และ prolactin พบได้บ่อยขึ้นซึ่งอาจเป็นเพราะสารที่ใช้ตรวจสอบในทาง immunohistochemistry มี

ประสิทธิภาพดีขึ้น เนื่องจากมีลักษณะที่มองเห็นจากกล้องจุลทรรศน์เช่นเดียวกับ densely granulated pure somatotroph adenomas

การที่มี GH ในระดับสูงอยู่ตลอดจะกระตุ้นให้ตับมีการหลั่งสาร insulin-like growth factor (IGF-I หรือ somatomedin C) ซึ่งจะทำให้เกิดอาการทางคลินิกหลายอย่าง ถ้า somatotroph adenoma เกิดในผู้ป่วยเด็กที่ epiphyses ยังไม่ปิด ระดับของ GH (และ IGF-I) ที่เพิ่มขึ้นจะทำให้เกิด gigantism ซึ่งมีลักษณะคือขนาดตัวใหญ่ขึ้นโดยที่ แขนและขายาวไม่เป็นสัดส่วนกัน ถ้าระดับของ GH เพิ่มขึ้นต่อเนื่องหรือเกิดในผู้ป่วยที่ epiphyses ปิดแล้ว ผู้ป่วยจะเป็น acromegaly ในภาวะนี้การเจริญเติบโตจะเห็นได้ชัดที่ ผิวหนัง เนื้อเยื่อ อวัยวะภายใน (ต่อมไทรอยด์ หัวใจ ตับ และต่อมหมวกไต) และ กระดูกของใบหน้า มือ และเท้า อาจมีการเพิ่มความหนาแน่นของมวลกระดูก (hyperostosis) ของกระดูกสันหลังและกระดูกสะโพก กรามจะขยายขนาดขึ้นทำให้ยื่นออกมา (prognathism) และไบหน้าส่วนล่างกว้างขึ้น ฟันหน้าห่าง ฟันบนและล่างไม่สบกัน จมูกหนา มือและเท้าขยายขนาดใหญ่มากขึ้นและมีนิ้วที่กว้างเหมือนไส้กรอก โดยส่วนใหญ่แล้ว คนไข้ที่เป็น gigantism จะมีอาการของ acromegaly ร่วมด้วย กว่าที่จะสังเกตเห็นเปลี่ยนแปลงได้อย่างชัดเจนอาจต้องใช้เวลาราว 10 ปีทำให้เนื้องอกมีขนาดใหญ่ การเพิ่มมากขึ้นของ growth hormone ยังสัมพันธ์กับความผิดปกติอื่น เช่น ความผิดปกติของระบบสืบพันธุ์ เบาหวาน อ่อนแรงทั่วร่างกาย ความดันโลหิตสูง ปวดข้อ หัวใจล้มเหลว (congestive heart failure) และเพิ่มโอกาสการเกิดมะเร็งในทางเดินอาหาร

การวินิจฉัย การเพิ่มขึ้นของระดับ GH จาก pituitary ขึ้นกับการตรวจพบระดับ GH และ IGF-I ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น การที่ไม่สามารถยับยั้ง GH production โดยการให้กลูโคสรับประทานในปริมาณมากเป็นการทดสอบที่ไวที่สุดสำหรับตรวจหา acromegaly จุดประสงค์ของการรักษาเพื่อลดระดับ GH สูญปลิดและลดอาการที่เกิดจากก้อน (mass effect) แม้จะยังไม่เกิด hypopituitarism เนื้องอกสามารถผ่าตัดเอาออกหรือทำลายโดยรังสีรักษาหรือใช้ยาลดการหลั่งของ GH เมื่อสามารถควบคุมระดับของ GH ได้อย่างมีประสิทธิภาพ ลักษณะที่เนื้อเยื่อเจริญเติบโตผิดปกติอาการที่สัมพันธ์กันจะค่อยๆ ลดลงและความผิดปกติในระบบเมตาบอลิซึมจะดีขึ้น

Corticotroph Cell (ACTH-producing) Adenoma มักจะมีขนาดเล็กในตอนที่ยังไม่วินิจฉัย จากกล้องจุลทรรศน์เนื้องอกนี้มักประกอบด้วยเซลล์สีม่วง (densely granulated) และบางครั้งอาจไม่ติดสี (sparsely granulated) ทั้งสองชนิดจะย้อมติดสี PAS เพราะมี คาร์โบไฮเดรตใน pre-opiomelanocorticotropin (POMC) ซึ่งเป็นโมเลกุลต้นกำเนิดของ ACTH นอกจากนี้ยังย้อมติด immunohistochemistry สำหรับ POMC และ derivatives ของมัน รวมถึง ACTH และ β -endorphin

การที่มีการสร้าง ACTH เพิ่มขึ้นโดย corticotroph adenoma ทำให้ต่อมหมวกไตมีการหลั่ง cortisol มากขึ้นและทำให้เกิดภาวะ hypercortisolism (Cushing Syndrome) ภาวะนี้เกิดได้จากหลายสาเหตุ ถ้าสาเหตุเกิดจากต่อมใต้สมองจะเรียกว่า Cushing Disease การเกิดเนื้องอก corticotroph cell adenoma ขนาดใหญ่ตามหลังการผ่าตัดต่อมหมวกไตออกทั้งสองข้างเพื่อการรักษา Cushing syndrome เรียกว่า Nelson Syndrome ซึ่งเกิดขึ้นบ่อยจากการขาด negative feedback จาก corticosteroids จากต่อมหมวกไตที่มีต่อ pre-existing corticotroph adenoma เพราะไม่มีต่อมหมวกไตในผู้ป่วยโรคนี้จึงไม่เกิด hypercortisolism ในทางตรงข้ามผู้ป่วยจะมาด้วยอาการที่เกิดจาก mass effect นอกจากนี้ผู้ป่วยยังอาจมีผิวสีเข้มขึ้น (hyperpigmentation) เพราะผลจาก MSH ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของ POMC (ACTH prohormone) ที่เพิ่มขึ้นไปกระตุ้น melanocytes

Other Anterior Pituitary Adenoma Pituitary adenoma อาจสร้างฮอร์โมนมากกว่าหนึ่งชนิด เช่นอาจย้อม prolactin ติดในรายที่เป็น somatotroph adenoma ในบางกรณี pituitary adenoma ที่ผลิตฮอร์โมนหลายชนิด (plurihormonal adenoma) อาจหลั่งฮอร์โมนได้หลายชนิดเช่นกัน ซึ่งนี้ออกเหล่านี้มักจะมี aggressive

Gonadotroph (LH-producing และ FSH-producing) adenoma ยากที่จะวินิจฉัยเพราะหลั่งฮอร์โมนในปริมาณไม่มากพอ และ secretory products ไม่ทำให้เกิด กลุ่มอาการทางคลินิกอย่างชัดเจน Gonadotroph adenoma มักพบในวัยกลางคนทั้งเพศชายและเพศหญิง เมื่อมีขนาดใหญ่พอที่จะทำให้เกิดอาการทางระบบประสาท เช่น การมองเห็นผิดปกติ ปวดศีรษะ เห็นภาพซ้อน หรือ pituitary apoplexy อาจพบการขาดฮอร์โมนต่อมใต้สมองได้ โดยส่วนใหญ่แล้วจะเป็น LH ซึ่งเป็นสาเหตุให้ความต้องการทางเพศลดลงในผู้ชาย (เนื่องจาก testosterone ลดลง) และการขาดประจำเดือนในผู้หญิงที่ยังไม่เข้าวัยทอง gonadotroph adenoma สัมพันธ์กับ secondary gonadal hypofunction ส่วนใหญ่แล้วเนื้ออกจะมีขนาดใหญ่ และประกอบไปด้วยเซลล์ที่ไม่ติดสี เซลล์นี้ออกมักจะมี immunoreactivity กับ common gonadotropin α subunit และ specific β -FSH และ β -LH subunits, โดยจะมีการหลั่ง FSH มากกว่า ในปัจจุบันความก้าวหน้าทาง immunoassays สำหรับ gonadotropin β subunit และการตรวจหา gonadotroph-specific transcription factors นำไปสู่การเปลี่ยนการวินิจฉัยในรายที่เป็น hormone-negative adenoma (null cell adenoma) เดิม เป็น silent gonadotroph adenoma

Thyrotroph (TSH-producing) adenoma พบได้น้อย และคิดเป็น 1 % ของ pituitary adenoma ทั้งหมด และเป็นเซลล์ที่ไม่ติดสี หรือติดสีม่วง และมีผู้ป่วยจำนวนน้อยที่จะมีอาการ hyperthyroidism

Nonfunctioning pituitary adenoma ประกอบไปด้วย silent adenoma และ hormone-negative adenoma ซึ่งคิดเป็น 25% ของ pituitary adenoma ทั้งหมด ในอดีตส่วนใหญ่ของ non functioning adenoma ถูกจัดให้เป็น null cell adenoma เนื่องจากไม่สามารถแสดง marker of differentiation ให้เห็นได้ ปัจจุบันเป็นที่ทราบกันว่า null cell adenoma ส่วนใหญ่มีลักษณะทางชีวเคมี และ ultrastructural features เป็น silent tumors of gonadotrophic lineage ดังนั้น true hormone-negative adenoma จึงพบบ่อย จึงไม่เป็นที่แปลกใจว่า non-functioning adenoma จะมาด้วยอาการของก้อน ซึ่งนี้ออกนี้อาจลดการทำงานของต่อมใต้สมองส่วนหน้าที่เหลืออยู่จนเกิด hypopituitarism ซึ่งอาจค่อยๆ ใหญ่ขึ้นหรือ การใหญ่ขึ้นอย่างรวดเร็วของต่อมใต้สมองจากการมีเลือดออก (pituitary apoplexy)

Pituitary carcinoma พบได้น้อยมาก และส่วนใหญ่เป็น non functioning adenoma มะเร็งชนิดนี้มีหน้าตาตั้งแต่ well differentiated ซึ่งอาจดูเหมือน atypical adenoma ไปจนถึง poorly differentiated ซึ่งมีทั้งความหลากหลายของเซลล์และลักษณะที่เหมือนกับมะเร็งในที่อื่นๆ และพบมีการลุกลามไปยังโครงสร้างข้างเคียง การวินิจฉัยต้องอาศัยการแพร่กระจายซึ่งมักจะไปที่ ต่อม้ำเหลือง กระดูก ตับ หรือบริเวณอื่น

HYPOPITUITARISM หมายถึงการลดลงของระดับฮอร์โมนในต่อมใต้สมอง ซึ่งอาจเป็นผลจากความผิดปกติใน hypothalamus หรือ pituitary ก็ได้ อาการ hypopituitarism จะเกิดเมื่อเนื้อต่อมใต้สมองส่วนหน้าถูกทำลายไปมากกว่า 75 % ซึ่งอาจเกิดจากความผิดปกติแต่กำเนิด หรือ เกิดภายหลังจากสาเหตุภายในต่อมใต้สมอง เช่น การขาดเลือด การผ่าตัดหรือฉายรังสี และปฏิกิริยาการอักเสบ อาการของ hypopituitarism ที่ร่วมกับลักษณะความผิดปกติของต่อมใต้สมองส่วนหลังซึ่งมีอาการแสดงเป็น เบาจืด (diabetes insipidus) มักจะมีสาเหตุมาจาก hypothalamus การเกิด pituitary hypofunction มักมีสาเหตุจากการทำลาย ต่อมใต้สมองส่วนหน้า พบสาเหตุอื่นได้บ้าง

ความผิดปกติแต่กำเนิดและปัจจัยทางพันธุกรรมที่ทำให้เกิด hypopituitarism

Pituitary dysplasia ได้แก่การที่ไม่มีต่อมใต้สมอง (aplasia), ต่อมใต้สมองเจริญน้อยกว่าปกติ (hypoplasia) หรือต่อมใต้สมองเจริญผิดที่ (ectopic pituitary gland) ซึ่งเป็นผลจากความผิดปกติของกะโหลกและใบหน้าส่วนกลาง (midline craniofacial disorders) แต่กำเนิด หรือเป็นผลจากการบาดเจ็บในระหว่างการคลอด (birth trauma) เช่น การมีเลือดออกในสมอง, การขาดออกซิเจน, และการคลอดท่าก้น

- **Septo-optic dysplasia** เป็นความผิดปกติที่เกิดจาก mutation ใน HESX1 gene ที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนาของ ventral prosencephalon ในช่วงที่เป็นตัวอ่อนในครรภ์ กลุ่มอาการประกอบด้วย hypothalamic dysfunction และ hypopituitarism ที่เป็นผลจากการเจริญผิดปกติ (dysgenesis) ของ septum pellucidum หรือ corpus callosum ร่วมกับ การมีเพดานปากโหว่ (cleft palate), มีเยื่อพังผืดระหว่างนิ้ว (syndactyly), หูผิดปกติ (ear deformities), ตาห่าง (hypertelorism), ตาเล็ก (optic atrophy), อวัยวะเพศชายขนาดเล็ก (micropenis) และ ไม่มีจมูก (anosmia)

Developmental Hypothalamic Dysfunction

- **Genetic defects:** ความผิดปกติแต่กำเนิดในเด็กที่มีการขาดฮอร์โมนของต่อมใต้สมองหนึ่งชนิดหรือมากกว่าพบได้น้อยมาก การเกิด autosomal dominant หรือ recessive mutation ของ *pit-1* pituitary transcription factor เป็นสาเหตุให้มีการขาด GH ร่วมกับ prolactin และ TSH ส่วน *prop-1* ปรากฏในการเจริญเติบโตของต่อมใต้สมองในช่วงแรกและมีความจำเป็นในการทำให้ *pit-1* สามารถทำงานได้ การเกิด mutation ของ *prop-1* ทำให้ GH, PRL, TSH และ gonadotropin ลดปริมาณลง แต่ระดับของ ACTH ปกติ
- **Kallmann syndrome** เป็นผลจากความผิดปกติของ *KAL* gene ซึ่งอยู่บนโครโมโซม Xp22.3 ทำให้ไม่มี migration ของ GnRH neurons จาก hypothalamic olfactory placode มายัง hypothalamus ในสมัยที่เป็นตัวอ่อน embryo ทำให้เกิดความผิดปกติของการสังเคราะห์ GnRH ร่วมกับ การที่ไม่มีจมูก (anosmia) หรือจมูกเจริญน้อยกว่าปกติ (hyposmia) เนื่องจากการที่ไม่มี olfactory bulb หรือ olfactory bulb เจริญน้อยกว่าปกติ นอกจากนี้ยังพบมี ตาบอดสี, ตาเล็ก (optic atrophy), หูหนวก (nerve deafness), เพดานปากโหว่ (cleft palate), ไตผิดปกติ, อัณฑะไม่เคลื่อนลงมาในถุงอัณฑะ (cryptorchidism) และความผิดปกติทางระบบประสาท เช่น mirror movements การที่มีระดับ GnRH ลดลง ทำให้ระดับของ LH, FSH และ sexsteroids (testosterone และ estradiol) ลดลงด้วย
- **Laurence-Moon-Bardet-Biedel syndrome** เป็น autosomal recessive disorder ที่มีกลุ่มอาการที่ประกอบด้วย ปัญญาอ่อน, อ้วน, มีนิ้วมือหรือนิ้วเท้าหกนิ้ว (hexadactyly), นิ้วมือหรือนิ้วเท้าสั้น (brachydactyly) หรือ มีเยื่อพังผืดระหว่างนิ้ว (syndactyly) อาจพบมีเบาหวาน (centrak diabetes insipidus) ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ พบ GnRH deficiency ใน 75% ของผู้ป่วยชายและครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยหญิง พบมีการเสื่อมของจอประสาทตาตั้งแต่วัยเด็กและมักตาบอดเมื่ออายุเข้า 30 ปี
- **Fröhlich syndrome (adipose genital dystrophy)** ผู้ป่วยขาด GnRH, FSH, LH และ leptin ทำให้เกิดอาการรับประทานมากเกินไป (hyperphagia), อ้วน และ hypogonadism
- **Prader-Will syndrome** โครโมโซม 15q ที่ขาดหายไป ทำให้เกิด hypogonadotropic hypogonadism, hyperphagia-obesity, chronic muscle hypotonia, mental retardation และ adult-onset diabetes mellitus.

สาเหตุอื่นที่ทำให้เกิด hypopituitarism ได้แก่

- Inflammatory lesions
- Lymphocytic hypophysitis
- **เนื้องอกและรอยโรคที่เป็นก้อน:** pituitary adenoma, เนื้องอกชนิดอื่นที่เกิดในบริเวณ sellar turcica, มะเร็งที่งอกที่นั่นหรือแพร่กระจายมา, และถุงน้ำ (cysts) สามารถทำให้เกิด hypopituitarism รอยโรคที่เป็นก้อนไม่ว่าชนิดใดก็ตามสามารถก่อให้เกิดความเสียหายโดยการเพิ่มแรงกดทับไปบนเซลล์ของต่อมใต้สมองที่อยู่ใกล้เคียง
- **การผ่าตัดและการฉายรังสีที่ต่อมใต้สมอง:** การผ่าตัดเพื่อเอา pituitary adenoma ออก อาจทำอันตรายต่อส่วนของต่อมที่ปกติ การฉายแสงที่ต่อมใต้สมองใช้เพื่อป้องกันการเติบโตขึ้นมาใหม่ของเนื้องอกหลังจากการผ่าตัดสามารถก่อความเสียหายต่อส่วนของต่อมที่ปกติได้เช่นกัน
- **Pituitary apoplexy:** เป็นภาวะเลือดออกและฝหรือการขาดเลือดเฉียบพลันในต่อมใต้สมอง มักเกิดในผู้ป่วยที่เป็น pituitary adenoma แต่อาจพบในคนปกติก็ได้ คนไข้จะมาด้วยอาการปวดศีรษะรุนแรงเฉียบพลัน, เห็นภาพซ้อนเนื่องจากการเพิ่มแรงดันต่อ oculomotor nerves, และ hypopituitarism. ในรายที่เป็นรุนแรงอาจเกิดระบบหัวใจและหลอดเลือดล้มเหลว หมดสติ และอาจถึงกับเสียชีวิตในทันที ดังนั้น pituitary apoplexy จึงจัดเป็นภาวะฉุกเฉินทางประสาทศัลยศาสตร์
- **Ischemic necrosis of pituitary and Sheehan syndrome:** การขาดเลือดจนทำให้เกิดเนื้อตายในต่อมใต้สมองส่วนหน้าเป็นสาเหตุสำคัญของ pituitary insufficiency ภาวะที่เกิดเนื้อตายในต่อมใต้สมองส่วนหน้าหลังจากการคลอดหรือ Sheehan syndrome เป็นภาวะที่พบได้บ่อยว่าเป็นสาเหตุของการเกิดเนื้อตายของต่อมใต้สมองส่วนหน้าที่มีความสำคัญทางคลินิก ในระหว่างตั้งครรภ์ต่อมใต้สมองมีขนาดใหญ่ขึ้นเป็นสองเท่าของขนาดปกติเนื่องจากขนาดและจำนวนของ prolactin-secreting cell เพิ่มขึ้น การขยายขนาดของต่อมนี้ไม่ได้มีการเพิ่มปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงตามไปด้วย และเนื่องจากต่อมใต้สมองถูกเลี้ยงด้วยระบบหลอดเลือดดำที่มีความดันเลือดต่ำ (portal venous system) ทำให้ต่อมใต้สมองเกิดภาวะเหมือนกับการขาดออกซิเจน ยิ่งไปกว่านั้นในการเสียเลือดหรือการช็อคในระหว่างการคลอดทำให้เลือดไปเลี้ยงต่อมใต้สมองลดลงจะกระตุ้นให้เกิดเนื้อตายของต่อมใต้สมองส่วนหน้า ต่อมใต้สมองส่วนหลังได้รับเลือดเลี้ยงจากระบบหลอดเลือดแดงจึงไม่เสี่ยงต่อการขาดเลือดจากสาเหตุดังกล่าว การตายของเนื้อต่อมใต้สมองยังพบได้ในอีกหลายภาวะเช่น disseminated intravascular coagulation และ sickle cell anemia (พบได้น้อยกว่า), การเพิ่มความดันในสมอง, การบาดเจ็บ, และการช็อคไม่ว่าจากสาเหตุใดก็ตาม ไม่ว่าจะมีความเสี่ยงสาเหตุการเกิดโรคจากอะไร บริเวณที่ขาดเลือดจะถูกหายไปและแทนที่โดยเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ที่ยังเจริญไม่เต็มที่ติดกับผนังของ sella ที่ว่างเปล่า
- **Rathke cleft cyst:** cyst เหล่านี้บุด้วยเซลล์ ciliated columnar พบ goblet cell และเซลล์ของต่อมใต้สมองส่วนหน้าได้บ้าง cyst เหล่านี้จะสะสมของเหลวที่ประกอบไปด้วยโปรตีนและขยายขนาดขึ้นรบกวนการทำงานของต่อมใต้สมองส่วนที่ปกติ
- **Empty sella syndrome:** ภาวะใดก็ตามที่มีการทำลายส่วนหนึ่งหรือทั้งหมดของต่อมใต้สมองเช่นการกำจัดต่อมใต้สมองโดยการผ่าตัดหรือการฉายรังสีสามารถทำให้เกิด empty sella ได้ กลุ่มอาการ

empty sella syndrome หมายถึงภาวะที่มี sella turcica ขนาดใหญ่ และว่างเปล่าคือไม่มีเนื้อของต่อมใต้สมองอยู่ แบ่งออกเป็น 2 ชนิด (1) *primary empty sella* มีความผิดปกติที่ diaphragmatic sellae ทำให้เยื่อหุ้มสมองชั้น arachnoid (arachnoid mater) และน้ำไขสันหลัง ยื่นลงมาใน sella เป็นผลให้ sella ขยายขนาด และมีการกดเบียดต่อมใต้สมอง ผู้ป่วยจะเป็นผู้หญิงอ้วน มีประวัติการตั้งครรภ์หลายครั้ง กลุ่มอาการ empty sella syndrome นี้อาจสัมพันธ์กับความผิดปกติในการมองเห็นและความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อเช่น hyperprolactinemia เนื่องจากการรบกวนกระบวนการยับยั้งจาก hypothalamus เนื้อต่อมใต้สมองที่หายไปอาจเพียงพอที่จะทำให้เกิดอาการ hypopituitarism (2) *secondary empty sella* มีก้อนเช่น pituitary adenoma ทำให้ sella turcica มีขนาดใหญ่ขึ้น และหลังจากนั้นไม่ว่าจะเป็นจากการผ่าตัดหรือเนื้อตายทำให้เนื้อต่อมใต้สมองหายไป ทำให้สูญเสียการทำงานของต่อมใต้สมอง hypopituitarism อาจเกิดได้จากการรักษา หรือการเกิดเนื้อตายเอง

ที่พบบ่อยกว่านั้นคือความผิดปกติที่รบกวนการส่ง pituitary hormone-releasing factor จาก hypothalamus เช่นเนื้องอกใน hypothalamus อาจเป็นสาเหตุของการทำงานที่ลดลงของต่อมใต้สมองส่วนหน้า โรคใดก็ตามที่เกิดใน hypothalamus สามารถรบกวนการหลั่ง hypothalamic hormone ได้หนึ่งฮอร์โมนหรือมากกว่าที่และมีผลต่อการหลั่งฮอร์โมนจากต่อมใต้สมองอีกต่อหนึ่ง ในทางตรงข้ามโรคที่เกิดในต่อมใต้สมองโดยตรงสามารถทำให้การหลั่ง ADH ลดลงซึ่งเป็นสาเหตุของเบาจืด (diabetes insipidus) รอยโรคใน hypothalamus ที่ทำให้เกิด hypopituitarism ได้แก่:

- **Tumors:** รวมถึงเนื้องอกชนิดไม่ร้ายแรงที่เกิดใน hypothalamus เช่น craniopharyngioma และเนื้องอกที่แพร่กระจายมาในบริเวณนี้เช่นมะเร็งเต้านมและมะเร็งปอด การขาด hypothalamic hormones อาจเกิดตามหลังการใช้รังสีรักษาเนื้องอกในสมอง หรือ nasopharynx
- **Inflammatory disorders and Infections** เช่น sarcoidosis หรือเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากวัณโรคทำให้เกิดการขาดฮอร์โมนของต่อมใต้สมองส่วนหน้าและเบาจืด

อาการของต่อมใต้สมองที่ทำงานลดลง (pituitary hypofunction) ขึ้นกับชนิดของฮอร์โมนที่ขาด เด็กอาจหยุดการเจริญเติบโต (pituitary dwarfism) เนื่องจากการขาด growth hormone การขาด gonadotropin (GnRH) ทำให้ขาดประจำเดือนและมีบุตรยากในเพศหญิง และไม่มีความต้องการทางเพศ หมดสมรรถภาพทางเพศ และไม่มีขนบริเวณหัวหน่าวและรักแร้ในเพศชาย การขาด TSH และ ACTH ทำให้เกิด hypothyroidism และ hypoadrenalism ตามลำดับ การขาด prolactin ทำให้ไม่มีน้ำนมหลังการคลอด ต่อมใต้สมองส่วนหน้ายังเป็นส่วนที่มี melanocyte-stimulating hormone (MSH) จำนวนมากสารนี้สร้างจากสารตั้งต้นเดียวกับที่ใช้สร้าง ACTH ดังนั้นอาการหนึ่งของ hypopituitarism ได้แก่ซีด (pallor)เนื่องจากการขาดการกระตุ้นของ MSH บน melanocytes

POSTERIOR PITUITARY SYNDROME ต่อมใต้สมองส่วนหลังประกอบไปด้วย modified glial cells (pituicytes) และ แขนงประสาท (axon processes) ที่มาจากเซลล์ประสาทที่อยู่ใน supraoptic และ paraventricular nuclei ใน hypothalamus เซลล์ประสาทสร้าง peptide สองชนิด ได้แก่ ADH และ oxytocin ฮอร์โมนทั้งสองชนิดถูกเก็บไว้ในปลายประสาท (axon terminals) ในรูป secretory vesicles ที่ต่อมใต้สมองส่วนหลังและปล่อยเข้าสู่กระแสเลือดเมื่อมีการตอบสนองต่อสิ่งเร้าบางอย่าง

Oxytocin จะหลั่งเมื่อมีการกระตุ้นรอบๆบริเวณ lactiferous duct ที่ mammary gland (จากการดูดนมของทารก) หรือเมื่อมี mechanical distension ของ female reproductive tract กระตุ้นให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบในมดลูกของหญิงตั้งครรภ์ เมื่อก่อนเชื่อว่า oxytocin เป็นตัวเริ่มต้นในกระบวนการคลอดแต่ความเชื่อนี้มีข้อโต้แย้งเนื่องจากระดับของ oxytocin ไม่ได้เพิ่มขึ้นเลยจนกระทั่งช่วงท้ายของการคลอด แต่ก็ยังมีการใช้ในทางคลินิกเพื่อกระตุ้นให้เกิดการหดตัวของมดลูก เชื่อว่ามีผลในช่วงสุดท้ายของการคลอดทำให้ประสิทธิภาพของการหดตัวของมดลูกเพิ่มมากขึ้น ทำให้สามารถคลอดรกออกมาได้และทำให้เกิดการหดตัวของมดลูกหลังคลอดเพื่อป้องกันการเสียเลือดมากเกินไป และเซลล์ที่อยู่รอบๆ lactiferous ducts ในต่อมน้ำนม (mammary glands) ทำให้มีการหลั่งน้ำนมและอาจมีผลต่อการเคลื่อนไหวนของสเปิร์ม (sperm motility) ในผู้ชาย การหลั่ง oxytocin ที่ผิดปกติไม่ทำให้เกิดอาการแสดงทางคลินิก

ADH เป็น nonapeptide hormone สร้างจาก supraoptic nucleus เป็นหลัก ADH หลั่งเมื่อมีสิ่งเร้าเช่น การเพิ่มขึ้นของ plasma oncotic pressure ซึ่งจะกระตุ้น osmoreceptors ที่อยู่ใกล้กับ supraoptic nuclei ใน hypothalamus, การลดลงของ intravascular volume จะกระตุ้น mechanoreceptors ที่ left atrium และ aortic arches จะทำให้ ADH ถูกปล่อยออกมาจากปลายประสาทในต่อมใต้สมองส่วนหลังออกสู่กระแสเลือด นอกจากนี้ ความเครียด, การบาดเจ็บ, ความเจ็บปวด, การออกกำลังกาย, การคลื่นไส้, สารนิโคติน, ความร้อน, และยาจำพวกคลอโรฟอร์ม (chloroform) และ มอร์ฟีน (morphine) ทำให้การหลั่ง ADH เพิ่มขึ้นโดยผ่านทาง cholinergic receptor ใน hypothalamus โดย ADH จะไปมีผลต่อ collecting tubule ที่ไตทำให้มีการดูดน้ำกลับที่ท่อไตบริเวณดังกล่าว การหลั่ง ADH จะลดลงเมื่อมีการลดลงของ plasma osmolality, การเพิ่มขึ้นของ intravascular volume, ภาวะความดันโลหิตสูง, การได้รับ estrogen, progesterone, angiotensin II และ การดื่มแอลกอฮอล์

อาการทางคลินิกที่สัมพันธ์กับ posterior pituitary syndrome จะเกิดจาก ADH ได้แก่ diabetes insipidus และการหลั่ง ADH ในระดับที่สูงอย่างไม่เหมาะสม (syndrome of inappropriate ADH secretion, SIADH) เนื้องอกของเซลล์ประสาท (glial tumors) สามารถเกิดได้จาก pituicytes แต่พบได้น้อยมาก

- **Diabetes insipidus (DI):** การขาด ADH ทำให้เกิด diabetes insipidus ซึ่งมีอาการสำคัญคือ ปัสสาวะบ่อย (polyuria) ซึ่งเป็นผลจากการที่ไตไม่สามารถดูดน้ำกลับจากปัสสาวะได้อย่างเหมาะสม ซึ่งเกิดขึ้นได้จากหลายสาเหตุได้แก่ การบาดเจ็บที่ศีรษะ เนื้องอก การอักเสบที่เกี่ยวข้องกับต่อมใต้สมองและ hypothalamus และการผ่าตัดที่เกี่ยวข้องกับอวัยวะเหล่านี้ diabetes insipidus ที่มีสาเหตุจากต่อมใต้สมองเรียกว่า central DI ถ้ามีสาเหตุจากการที่ renal tubules ไม่ตอบสนองต่อ ADH เรียกว่า renal (nephrogenic) DI ทั้งสองภาวะมีอาการแสดงเหมือนกันได้แก่ ปัสสาวะมาก เจ็บจาง และมีความถ่วงจำเพาะต่ำ ระดับของโซเดียม (hyponatremia) ในซีรัมและ serum osmolality เพิ่มสูงขึ้นเนื่องจากการขับน้ำออกทางไตอย่างมาก ทำให้เพิ่มความกระหายน้ำ ดื่มน้ำมากขึ้นและบ่อยขึ้น (polydipsia) ผู้ป่วยที่ดื่มน้ำได้สามารถปรับสมดุลการเสียน้ำทางปัสสาวะได้ แต่ผู้ป่วยที่ไม่สามารถดื่มน้ำเองได้ (obtunded, bed-ridden หรืออื่นๆ) อาจทำให้เกิดการขาดน้ำที่เป็นอันตรายถึงชีวิต
- **Syndrome of inappropriate ADH (SIADH) secretion:** การเพิ่มการหลั่งของ ADH อย่างไม่เหมาะสมทำให้มีการเพิ่มปริมาณการดูดซึมของน้ำในร่างกายและทำให้ระดับของโซเดียมต่ำลง (hyponatremia) สาเหตุที่พบบ่อยของ SIADH ได้แก่การหลั่ง ADH จากตำแหน่งอื่น (ectopic ADH) เช่นมะเร็ง (โดยเฉพาะ small cell carcinoma ที่เกิดขึ้นในปอด) non-neoplastic disease of the lung และการบาดเจ็บที่บางส่วนของ hypothalamus หรือ ต่อมใต้สมองส่วนหลัง (หรือทั้งคู่) อาการหลักของ SIADH ได้แก่

hyponatremia สมอบบวม และความผิดปกติของระบบประสาท แม้ว่าปริมาณน้ำในร่างกายจะเพิ่มขึ้นแต่ ปริมาณเลือด (blood volume) ปกติและไม่เกิดการบวมที่ส่วนปลาย (peripheral edema)

HYPOTHALAMIC SUPRASellar TUMORS เนื้องอกบริเวณนี้ทำให้เกิด hypofunction หรือ hyperfunction ของต่อมใต้สมองส่วนหน้า, diabetes insipidus หรืออาการเหล่านี้ร่วมกัน รอยโรคที่พบได้บ่อยได้แก่ gliomas (เนื้องอกของเซลล์ประสาท บางครั้งเกิดขึ้นใน optic chiasm) และ craniopharyngioma เชื่อว่า craniopharyngioma เกิดจาก ส่วนที่เหลือของ Rathke pouch เนื้องอกนี้โตช้าและพบได้ 1-5% ของเนื้องอกในสมอง ส่วนใหญ่ craniopharyngioma จะเกิดที่ suprasellar region แต่ บางครั้งก็พบเกิดใน sellar region ได้ แม้ว่าส่วนใหญ่จะพบในเด็กและวัยรุ่นแต่ 50% พบในคนอายุมากกว่า 20 ปี เด็กมักมาพบแพทย์ด้วยอาการของความผิดปกติของต่อมไร้ท่อเช่น โตช้า ในขณะที่ผู้ใหญ่จะมาพบได้บ่อยด้วยเรื่องความผิดปกติของการมองเห็น การขาดฮอร์โมนของต่อมใต้สมองรวมถึง diabetes insipidus

Craniopharyngioma มีขนาดเฉลี่ย 3-4 cm อาจมีขอบเขตชัดและเนื้อแน่น (solid) แต่ที่พบบ่อยที่สุดคือมีลักษณะเป็นถุงน้ำ (cyst) บางครั้งมีหลายช่อง (multiloculated) มากกว่าสามในสี่จะมี calcification ที่เห็นได้จากภาพถ่ายทางรังสี เนื่องจากตำแหน่งของ craniopharyngioma มักจะคร่อมบน optic chiasm หรือบน cranial nerves และพบได้บ่อยว่ามีการยื่นเข้าไปใน floor of the third ventricle และ base of the brain. ลักษณะที่พบได้จากกล้องจุลทรรศน์มีสองแบบคือ adamantinomatous craniopharyngioma และ papillary craniopharyngioma โดย adamantinomatous type มักจะมี calcification ในขณะที่ papillary type เกิดน้อยกว่า

Adamantinomatous craniopharyngioma ประกอบด้วย nests and cords of stratified squamous epithelium อยู่ใน spongy reticulum ที่เห็นได้ชัดใน internal layers ที่ขอบของ nests squamous cells จะค่อยๆกลืนไปกับ columnar cells ที่เรียงตัวเป็นรั้ว (palisading) บน basement membrane มีชั้น keratin ที่อัดแน่นไม่เห็นนิวเคลียส (wet keratin) เป็นลักษณะจำเพาะที่ช่วยในการวินิจฉัย มักพบ dystrophic calcification สิ่งตรวจพบอื่นได้แก่ cyst ซึ่งบรรจุของเหลวหนืดสีเหลืองอมน้ำตาลที่มีส่วนประกอบหลักเป็นคอเลสเตอรอล ลักษณะเหมือนกับน้ำมันเครื่อง (machinery oil) เนื้องอกนี้ยื่นส่วนของ epithelium เข้าไปในเนื้อสมองที่อยู่ใกล้เคียงและทำให้เกิด glial reaction อย่างมาก

Papillary craniopharyngioma ประกอบด้วย solid sheets และ papillae ไปด้วย well-differentiated squamous epithelium เนื้องอกชนิดนี้ไม่มี keratin ไม่มี calcification ไม่มี cyst ไม่มีส่วนของ squamous epithelium ที่เรียงตัวเป็นรั้ว (palisading) อยู่ตามขอบ และไม่มี spongy reticulum ใน internal layers

ผู้ป่วยที่เป็น craniopharyngioma มีระยะการปลอดการกลับเป็นซ้ำที่ดีมาก (excellent recurrence-free) เช่นเดียวกับอัตราการรอดทั้งหมด (overall survival) เนื้องอกขนาดใหญ่กว่า 5 cm สัมพันธ์กับอัตราการกลับเป็นซ้ำที่สูงขึ้น Adamantinomatous type พบมี brain invasion ได้บ่อย แต่ไม่ทำให้การพยากรณ์โรคแย่ลง การเปลี่ยนแปลงจาก craniopharyngioma เป็น squamous cell carcinoma พบได้น้อยมากและมักเกิดตามหลังการฉายรังสี

THYROID GLAND ต่อมไทรอยด์เป็นต่อมไร้ท่อแรกที่มีการเจริญขึ้นมาในร่างกายของทารก ประกอบด้วยก้อนนูนสองข้างซ้ายและขวา (lobes) มีลักษณะคล้ายลูกแพร์ อยู่บริเวณด้านหน้าของลำคอตั้งแต่ thyroid cartilage มาจนถึง 6th tracheal ring ส่วนซ้ายและขวาเชื่อมต่อกันตรงกลางด้วยเนื้อต่อมบางๆเรียกว่า isthmus ซึ่งมักอยู่บริเวณ 2nd และ 4th tracheal ring ลักษณะที่อาจพบได้ในคนปกติได้แก่การมี pyramidal lobe ซึ่งเป็นส่วนที่เหลือของ thyroglossal duct cyst เหนือ isthmus

ต่อมไทรอยด์มีต้นกำเนิดจาก endoderm เจริญมาจากการหวัดตัวของ pharyngeal epithelium จากบริเวณ foramen cecum ที่โคนลิ้น (บริเวณรอยต่อระหว่าง anterior 2/3 และ posterior 1/3 ของลิ้น) ลงไปเป็นส่วนของ thyroglossal duct และไปสู่ตำแหน่งปกติที่ด้านหน้าของคอ รูปแบบการเคลื่อนตัวของเนื้อเยื่อที่บางครั้งพบ ectopic thyroid tissue ซึ่งพบบ่อยบริเวณโคนลิ้น (lingual thyroid) หรือบริเวณอื่นที่อยู่สูงกว่าตำแหน่งปกติ การเคลื่อนตัวของต่อมไทรอยด์มากเกินไปทำให้เกิด substernal thyroid gland ความสำคัญของรอยโรคเหล่านี้คือต้องแยกจากการแพร่กระจายของมะเร็งที่เกิดจากต่อมไทรอยด์ หรือในบางครั้งต่อมไทรอยด์ที่อยู่ผิดที่เหล่านี้ก็อาจสามารถกลายเป็นเนื้อร้ายได้แต่โอกาสเกิดมีน้อยมาก ผู้ป่วยที่มี lingual thyroid มีอีกปัญหาหนึ่งเพิ่มเติมคือในบางครั้งมีเนื้อต่อมเฉพาะที่ตำแหน่งนี้ (total migration failure) และการผ่าตัดเอามันออกทำให้เกิด hypothyroidism ความผิดปกติของ branchial pouch differentiation อาจทำให้เกิดมีต่อมไทมัส (thymus gland) หรือ (parathyroid glands) อยู่ภายในต่อมไทรอยด์ ซึ่งความสัมพันธ์นี้จะปรากฏชัดเมื่อผู้ป่วยทำการผ่าตัด total thyroidectomy แล้วเกิด hypoparathyroidism ในเวลาต่อมา

น้ำหนักของต่อมไทรอยด์ปกติอยู่ที่ 15-25 g ต่อมไทรอยด์มีเส้นเลือดเล็กๆมากมายหล่อเลี้ยงภายในซึ่งเป็นแขนงมาจาก superior and inferior thyroidal arteries เส้นประสาทที่มาจาก cervical sympathetic ganglion กระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนทางอ้อมโดยไปมีผลกับเส้นเลือดที่มาเลี้ยง ต่อมไทรอยด์แบ่งออกเป็นก้อน (lobules) โดยเนื้อเยื่อเกี่ยวพันบางๆ โดยแต่ละ lobule ประกอบไปด้วย 20-40 follicles ขนาดของ follicle ปกติอยู่ระหว่าง 50-500 μ m บุโดยเซลล์ทรงสี่เหลี่ยม (cuboidal) หรือทรงกระบอกเตี้ยๆ (low columnar epithelium) และบรรจุ PAS-positive thyroglobulin

Trophic factors จาก hypothalamus ทำให้ thyrotrophs จากต่อมใต้สมองส่วนหน้าหลั่ง TSH (thyrotropin) เข้าสู่กระแสเลือด การจับระหว่าง TSH กับ receptor บน thyroid follicular epithelium ทำให้เกิดมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของ receptors ทำให้สามารถจับตัวกับ G-protein ที่ถูกกระตุ้นได้ G-protein ทำให้เกิด การเพิ่มระดับ cAMP ภายในเซลล์ซึ่งจะไปกระตุ้นการเจริญเติบโตของต่อมไทรอยด์และการสร้างฮอร์โมนและการหลั่งฮอร์โมนโดยผ่าน cAMP-dependent protein kinase ภาวะที่เกิดการสูญเสียความสัมพันธ์ระหว่างการสร้างและการปล่อย thyroid hormone กับ การควบคุมจาก TSH-signaling pathways ทำให้เกิด thyroid autonomy และ hyperfunction

Thyroid follicular epithelial cells เปลี่ยน thyroglobulin ให้เป็น thyroxine (T4) และ triiodothyronine (T3) ในจำนวนที่น้อยกว่า T4 และ T3 ถูกปล่อยออกมาในกระแสเลือดโดยส่วนใหญ่แล้วจะจับกับโปรตีนในกระแสเลือดเช่น thyroxine-binding globulin (TBG) และ transthyretin ในการนำไปสู่ peripheral tissue การจับกันของ binding proteins มีเพื่อคงระดับความเข้มข้นของ free T3 และ T4 ให้อยู่ในระดับต่ำ เพื่อให้มั่นใจว่าฮอร์โมนจะสามารถไปถึง peripheral tissue ใน periphery free T4 ส่วนใหญ่จะถูกลดไอโอดีน (deiodinated) เปลี่ยนเป็น T3 ซึ่ง T3 จะจับกับ receptors ที่เซลล์เป้าหมายโดยมี affinity มากกว่า T4 10 เท่า และมี activity มากกว่า การทำปฏิกิริยาระหว่าง thyroid hormone กับ nuclear thyroid hormone receptor (TR) ทำให้เกิดการสร้าง multi-protein hormone-receptor complex ที่จับกับ thyroid hormone response elements (TRE) ใน target genes ควบคุมการ transcription ฮอร์โมนของต่อมไทรอยด์มีผลหลายชนิดต่อเซลล์ ได้แก่ การเพิ่มขึ้นของ carbohydrate และ lipid catabolism และการสร้างโปรตีน ผลลัพธ์ทั้งหมดของกระบวนการเหล่านี้คือการเพิ่มขึ้นของ basal metabolic rate หน้าที่สำคัญอย่างหนึ่งของ thyroid hormone คือช่วยในการเจริญเติบโตของสมอง การขาด thyroid hormone ตั้งแต่ระยะที่เป็น fetal และ neonatal period จะรบกวนอย่างยิ่งต่อการพัฒนาสติปัญญา

ต่อมไทรอยด์เป็นหนึ่งในอวัยวะที่มีการตอบสนองมากที่สุดในร่างกายและเก็บฮอร์โมนไว้มากที่สุดในระบบต่อมไร้ท่อ ในช่วงวัยรุ่น ช่วงที่ตั้งครรภ์ หรือการที่มี physical stress มากกระตุ้นไม่ว่าจากสาเหตุใด ต่อมไทรอยด์จะมีขนาด

เพิ่มขึ้นและทำงานมากขึ้น การเปลี่ยนแปลงนี้เห็นได้จากการที่ thyroid epithelium มี hyperplasia ชั่วคราว นั่นคือมีการ ดูดซึม thyroglobulin และ follicular cell มีรูปร่างสูงขึ้นเป็นแท่ง (columnar) มากขึ้น บางครั้งพบเป็น infold buds หรือ papillae เมื่อสิ่งกระตุ้นนั้นหายไป จะเกิด involution นั่นคือ ความสูงของเซลล์เยื่อบุลดลงและcolloid กลับมาสะสมอีกครั้ง การที่ขาดความสมดุลระหว่าง hyperplasia และ involution ทำให้ เกิดความเบี่ยงเบนของรูปแบบ histologic patterns มากหรือน้อยไปจากปกติ

การยับยั้งของ thyroid gland เกิดได้โดยสารเคมีหลายชนิด เรียกรวมๆกันว่า goitrogens เพราะการที่ยับยั้ง T3 และ T4 ทำให้ระดับของ TSH เพิ่มขึ้นและทำให้ขนาดของต่อมไทรอยด์ใหญ่ขึ้น (goiter) Antithyroid agent propylthiouracil (PTU) ยับยั้งการ oxidation ของ iodide และยับยั้งการสร้าง thyroid hormone PTU ยังยับยั้งการ deiodination ของ T4 ในกระแสเลือด ให้เป็น T3 ที่ periphery จึงทำให้อาการของ thyroid hormone excess ดีขึ้น เมื่อให้ iodide ในผู้ป่วยที่เป็น thyroid hyperfunction จะไปยับยั้งการหลั่ง thyroid hormone ด้วยกลไกที่แตกต่างออกไป เมื่อได้รับ iodide ในปริมาณมากๆจะไปยับยั้ง proteolysis ของ thyroglobulin ดังนั้นจึงยังมีการสร้าง thyroid hormone และรวบรวมไว้ในรูป colloid แต่ไม่ถูกปล่อยเข้าสู่กระแสเลือด

Thyroid gland follicles ยังมี parafollicular cells หรือ C-cells ซึ่งสร้างและหลั่งฮอร์โมน calcitonin ฮอร์โมนนี้จะกระตุ้นให้มีการดูดซึมของ calcium โดยระบบกระดูกเนื้อละลาย และยับยั้ง osteoclasts ไม่ให้มีการสลายของกระดูก (bone resorption)

พยาธิสภาพโรคของต่อมไทรอยด์จัดว่ามีความสำคัญอย่างยิ่งเพราะส่วนมากจะตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา และการผ่าตัด ซึ่งรวมถึงภาวะที่สัมพันธ์กับการหลั่งฮอร์โมนมากเกินไป (hyperthyroidism) การขาด thyroid hormone (hypothyroidism) และเนื้องอกของต่อมไทรอยด์

HYPERTHYROIDISM thyrotoxicosis เป็น hypermetabolic state เกิดจากการเพิ่มระดับของ T3 และ T4 ในกระแสเลือดและโดยส่วนใหญ่จะเกิดจากการทำงานเพิ่มมากเกินไปของต่อมไทรอยด์จึงมักเรียกว่า hyperthyroidism อย่างไรก็ตามในบางภาวะการเพิ่มมากขึ้นอาจมาจากการหลั่งของ preformed thyroid hormone ออกมามากเกินไป (เช่นใน thyroiditis) หรือมาจากสาเหตุอื่นนอกจากต่อมไทรอยด์ มากกว่าจะเป็นจากสาเหตุจาก thyroid hyperfunction จึงอาจพูดได้ว่า hyperthyroidism เป็นเพียงสาเหตุหนึ่ง (แม้ว่าจะจะเป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุด) ของ thyrotoxicosis บางครั้งจะใช้คำว่า primary hyperthyroidism แทนโรคที่มีสาเหตุจากความผิดปกติในต่อมไทรอยด์เอง ส่วน secondary hyperthyroidism เป็นกระบวนการนอกต่อมไทรอยด์เช่น TSH-secreting pituitary tumor มักใช้คำว่า thyrotoxicosis แทนกันกับ hyperthyroidism สาเหตุสำคัญของ thyrotoxicosis สามอย่างของ thyrotoxicosis และสัมพันธ์กับ hyperfunction ของต่อมไทรอยด์ได้แก่ภาวะดังต่อไปนี้

- Diffuse thyroid hyperplasia ที่สัมพันธ์กับ Graves disease (85 %)
- Hyperfunctional multinodular goiter
- Hyperfunctional adenoma of the thyroid

การดำเนินโรคของ hyperthyroidism จะมีความแปรปรวนและรวมถึงการเปลี่ยนแปลงที่เรียกว่า hypermetabolic state ซึ่งเกิดจาก thyroid hormone ที่มากขึ้นหรือจากการทำงานมากเกินไปของ sympathetic nervous system (นั่นคือการเพิ่มมากขึ้นของ β adrenergic tone)

ระดับของ thyroid hormone ที่เพิ่มขึ้นทำให้มีการเพิ่ม basal metabolic rate, ผิวหนังของผู้ป่วยจะนุ่ม อุ่น และแดงเนื่องจากมีการเพิ่มขึ้นของเลือดที่ไปเลี้ยง และมีการขยายขนาดของหลอดเลือดเพื่อเพิ่มการระบายความร้อน มักพบอาการท้อร้อนไม่ได้, ผู้ป่วยจะเหงื่อออกมากขึ้นเนื่องจากมีระดับ calorigenesis มากขึ้น การเพิ่มระดับ basal metabolic rate ยังทำให้เกิดอาการที่จำเพาะคือน้ำหนักลดแม้ว่าจะรับประทานอาหารได้มากขึ้น

อาการทางหัวใจเป็นอาการที่พบได้เร็วที่สุดและเป็นอาการที่พบได้อยู่เสมอในคนไข้ hyperthyroidism ผู้ป่วยจะมี cardiac output เพิ่มขึ้น เนื่องจากหัวใจมีการบีบตัวมากขึ้นและ peripheral tissue ต้องการออกซิเจนเพิ่มขึ้น อาการหัวใจเต้นเร็ว ใจสั่น และหัวใจโตพบได้บ่อย มักพบหัวใจเต้นผิดจังหวะโดยเฉพาะ atrial fibrillation ซึ่งพบมากในผู้ป่วยสูงอายุ และอาจเกิด congestive heart failure ได้ในผู้ป่วยสูงอายุที่มีโรคหัวใจอยู่ก่อน อาจพบการเปลี่ยนแปลงในกล้ามเนื้อหัวใจเช่น lymphocytic and eosinophilic infiltration, mild fibrosis in interstitium, fatty changes in myocytes and increase size and number of mitochondria ผู้ป่วย thyrotoxicosis บางคนมี reversible diastolic dysfunction และ low out put failure รวมเรียกภาวะนี้ว่า **thyrotoxic dilated cardiomyopathy**

ในระบบประสาทและกล้ามเนื้อพบมีการทำงานมากขึ้นของ sympathetic activity ทำให้เกิด tremor, hyperactivity, emotional lability, anxiety, inability to concentrate และ นอนไม่หลับ proximal muscle weakness with decrease muscle mass พบได้บ่อย เรียกภาวะนี้ว่า thyroid myopathy

การเปลี่ยนแปลงของลูกตาได้แก่ wide staring gaze และ lid lag มักทำให้สงสัยว่าเป็น hyperthyroidism ซึ่งเกิดจาก sympathetic overstimulation ของ levator palpebrae superioris เฉพาะผู้ป่วยที่เป็น Grave disease เท่านั้นที่มี ophthalmopathy (proptosis- ตาโปน)

ในระบบทางเดินอาหารพบมีการเพิ่มการเคลื่อนไหวของลำไส้ซึ่งเกิดจากการเพิ่มขึ้นของ sympathetic activity ทำให้หิวบ่อยขึ้นและกินมากขึ้น แต่น้ำหนักยังลดเพราะมีการเพิ่มการใช้พลังงานและการเคลื่อนไหวของลำไส้

ไทรอยด์ฮอร์โมนกระตุ้นการสลายของกระดูกทำให้ กระดูกส่วน cortical bone จะพรุน และลดปริมาตรของ trabecular bone ผลลัพธ์ทั้งหมดคือ osteoporosis และเพิ่มโอกาสเสี่ยงของกระดูกหักในผู้ป่วย hyperthyroidism

สิ่งตรวจพบอื่นในร่างกายของคนที่เป็น hyperthyroidism ได้แก่ การฝ่อลง (atrophy) ของกล้ามเนื้อลาย เนื่องจากมีการแทรกซึมของเซลล์ไขมันและเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte เข้าไปในเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ตับขยายขนาดขึ้นเล็กน้อยเนื่องจากมี fatty change ของ hepatocyte และมีเนื้อเยื่อระบบน้ำเหลืองและต่อมน้ำเหลืองโตทั่วตัว ในผู้ป่วย Graves disease

Thyroid storm ใช้อธิบายการเกิดภาวะ hyperthyroidism แบบรุนแรงอย่างเฉียบพลัน พบบ่อยในคนไข้ที่เป็น Graves disease และอาจเป็นจากการเพิ่มขึ้นของระดับ catecholamine ในระหว่างที่มีการติดเชื้อ การผ่าตัด การหยุดยาต้านไทรอยด์ หรือรูปแบบอื่นที่ทำให้เกิดภาวะเครียด ผู้ป่วยมักมีไข้และมีหัวใจเต้นเร็วซึ่งไม่เป็นสัดส่วนกันกับไข้ที่มี Thyroid storm เป็นภาวะฉุกเฉินทางอายุรกรรมผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาจำนวนหนึ่งตายจากหัวใจเต้นผิดจังหวะ

Apathetic hyperthyroidism คือภาวะ thyrotoxicosis ที่เกิดในคนสูงอายุ การที่อายุมากขึ้นและความผิดปกติอื่นที่เป็นร่วมด้วยจะบดบังอาการที่เกิดจากไทรอยด์ฮอร์โมน การวินิจฉัยจะได้จากการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อหาสาเหตุของอาการที่น้ำหนักลดไม่ทราบสาเหตุหรืออาการทางระบบหัวใจแ่ลงโดยไม่ทราบสาเหตุในผู้สูงอายุ

การให้การวินิจฉัย hyperthyroidism ใช้ทั้งอาการแสดงและผลจากห้องปฏิบัติการ การหาระดับ serum TSH โดยวิธี sensitive TSH assays (sTSH) เป็นการตรวจเบื้องต้นอย่างคร่าวๆที่ดีที่สุดในการวินิจฉัย hyperthyroidism โดย TSH จะลดลงแม้ในระยะแรกที่ยังไม่มีอาการทางคลินิกให้เห็น ระดับ TSH ที่ลดลงจะถูกยืนยันโดยระดับ T4 ที่เพิ่มขึ้น ใน

ภาวะ primary hyperthyroidism (นั่นคือมีสาเหตุจากต่อมไทรอยด์โดยตรง) อย่างไรก็ตามระดับของ TSH ไม่ใช่ตัวชี้วัดของการทำงานของต่อมไทรอยด์ที่เชื่อถือได้ในผู้ป่วยที่มี thyrotoxicosis ในผู้ป่วยที่มีสาเหตุจาก primary hypothalamic or primary pituitary disease (เช่น TSH-secreting adenoma, secondary hyperthyroidism) เพราะระดับของ TSH อาจมีระดับปกติหรือสูงขึ้นก็ได้ การหาระดับของ TSH หลังจากการฉีด TRH (TRH stimulation test) นำมาใช้ในการประเมินผู้ป่วยที่สงสัย hyperthyroidism ในรายที่การเปลี่ยนแปลงของระดับ baseline TSH เห็นไม่ชัดเจน ถ้าระดับของ TSH เพิ่มขึ้นตามปกติขึ้นหลังจากได้รับ TRH แสดงว่าไม่ใช่ secondary hyperthyroidism การวัด radioactive iodine uptake เป็นตัววัดการทำงานของต่อมไทรอยด์โดยตรงอีกวิธีหนึ่ง T3-hyperthyroidism หรือ T3 thyrotoxicosis เป็นชนิดหนึ่งของ hyperthyroidism ที่พบได้ไม่บ่อย โดยมี TSH ในระดับต่ำและ ระดับ T3 ในกระแสเลือดสูง แต่ ระดับ T4 ปกติหรือต่ำลงซึ่งเป็นผลจากการหลั่ง T3 เพิ่มมากขึ้นและการเปลี่ยน T4 เป็น T3 ในเนื้อเยื่อมากขึ้น ภาวะนี้พบได้ใน Grave disease หรือ primary hyperthyroidism จากสาเหตุอื่น การวัดระดับ serum T3 โดยตรงน่าจะเป็นประโยชน์ เมื่อการวินิจฉัย thyrotoxicosis ได้รับการยืนยันทั้งจากการตรวจ sTSH assays และการหาระดับ free thyroid hormone แล้ว การหาระดับ radioactive iodine uptake โดยต่อมไทรอยด์อาจช่วยบอกลักษณะของภาวะ hyperthyroidism ได้ เช่น ใน Graves disease จะเห็นการ uptake ทั่วๆไปและเป็นทั้งต่อม ใน toxic adenoma จะเห็น การ uptake เป็นก้อนเดียว หรือใน thyroiditis จะมีการ uptake ลดลง

การรักษาได้แก่การให้ยาหลายชนิดซึ่งมีหน้าที่แตกต่างกันโดยทั่วไปจะประกอบด้วย β -blocker (ซึ่งจะช่วยลดอาการของผู้ป่วยผ่านการเพิ่ม adrenergic tone) thionamide (ยับยั้งการสร้างฮอร์โมน) iodine solution (ยับยั้งการหลั่งฮอร์โมน) และ สารที่ใช้ยับยั้งการเปลี่ยน T4 เป็น T3 ในเนื้อเยื่อส่วนปลาย อาจใช้ radioiodine ร่วมด้วยซึ่งจะเข้าไปจับในเนื้อของต่อมไทรอยด์ทำให้การทำงานลดลงในเวลา 6-18 สัปดาห์

HYPOTHYROIDISM เกิดจากการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างหรือการทำงานที่ทำให้การสร้างไทรอยด์ฮอร์โมนลดระดับลงซึ่งอาจเป็นผลจากความผิดปกติได้ทั้งใน hypothalamic-pituitary-thyroid axis เช่นเดียวกับ hyperthyroidism แบ่งเป็น primary และ secondary hypothyroidism ขึ้นกับว่าความผิดปกติเกิดขึ้นจากต่อมไทรอยด์หรือ จาก ต่อมใต้สมอง ถ้าความผิดปกติเกิดที่ hypothalamus (พบได้น้อยมาก) จะเรียกว่า tertiary hypothyroidism

Primary hypothyroidism แบ่งชนิดได้เป็น thyroprivic (จากการที่ไม่มีหรือสูญเสียเนื้อเยื่อของต่อมไทรอยด์) หรือ เป็น goitrous (จากการทำงานของ TSH มีผลให้ต่อมขยายขนาดขึ้น)

Hypothyroidism อาจเกิดตามหลังการผ่าตัดหรือการฉายรังสีที่ต่อมไทรอยด์ การผ่าตัดที่ทำให้สูญเสียเนื้อต่อมในปริมาณมากเช่น total thyroidectomy เพื่อการรักษา hyperthyroidism หรือเนื้องอกในต่อมไทรอยด์ เป็นสาเหตุของ hypothyroidism ที่พบได้บ่อย ต่อมไทรอยด์อาจถูกทำลายโดยรังสีไม่ว่าจะเป็นจากการได้รับ radiiodine เพื่อการรักษา hyperthyroidism หรือการได้รับรังสีจากภายนอก เช่นการฉายรังสีรักษาที่คอ นอกจากนี้ infiltrative lesion เช่น hemochromatosis, amyloidosis และ sarcoidosis อาจเป็นสาเหตุของ hypothyroidism แต่พบได้น้อย

Autoimmune hypothyroidism เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของ goitrous hypothyroidism ในพื้นที่ที่มี iodine เพียงพอ สาเหตุหลักของ hypothyroidism คือ chronic autoimmune thyroiditis หรือ Hashimoto thyroiditis ซึ่งมีรายงานว่าสาเหตุ 15-60% ของ hypothyroidism ทั้งหมด โดยมักพบ anti-TSH receptor autoantibodies ในกระแสเลือดของผู้ป่วย

ยาที่ให้เพื่อลดการหลั่งฮอร์โมนของต่อมไทรอยด์ (เช่น methimazole และ PTU) หรือสารบางชนิดที่ใช้รักษาโรคอื่นนอกเหนือจากโรคของต่อมไทรอยด์ (เช่น lithium, p-aminosalicylic acid) สามารถทำให้เกิด hypothyroidism ได้

Inborn errors of thyroid metabolism เป็นสาเหตุที่พบบ่อยของ goitrous hypothyroidism (dysmorphogenetic goiter) ซึ่งเกิดจากความผิดปกติในขั้นตอนใดขั้นตอนหนึ่งของการสังเคราะห์ฮอร์โมนไทรอยด์ ได้แก่ (1) iodide transport defect (2) organification defect (3) dehalogenase defect (4) iodotyrosine coupling defect ผู้ป่วย Pendred syndrome ซึ่งมี goitrous hypothyroidism ร่วมกับ sensorineural deafness มีความผิดปกติในขั้นตอน organification ของ iodine ซึ่งเกี่ยวข้องกับกำกับการจับตัวกันของ oxidized iodide กับ tyrosyl residues ใน thyroglobulin

Thyroid hormone resistance syndrome เป็นโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant มีความผิดปกติใน thyroid hormone receptor (TR) ทำให้ความสามารถในการจับตัวระหว่าง receptor กับ thyroid hormone แม้ว่าผู้ป่วยจะมี T3 และ T4 ในระดับสูงแต่ก็ไม่สามารถนำไปใช้ได้ receptor ในต่อมไทรอยด์ก็ผิดปกติ ดังนั้น feedback mechanism โดย T3 และ T4 จะเสียไปและ TSH ก็จะมีอยู่ในระดับสูง บางครั้งจะพบว่าไม่มีเนื้อเยื่อของต่อมไทรอยด์เลย (thyroid agenesis) หรือต่อมไทรอยด์มีขนาดเล็กลงอย่างมาก (thyroid hypoplasia) mutation ใน TSH receptor เป็นสิ่งที่ตรวจพบใหม่ที่พบว่าเป็นสาเหตุของ congenital hypothyroidism ที่สัมพันธ์กับ hypoplastic thyroid gland ใน thyroid agenesis มีรายงานว่าพบ การเกิด mutation ของ transcription factor สองตัวที่เกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโตของต่อมไทรอยด์และการเปลี่ยนแปลงของ follicular cell ซึ่งได้แก่ thyroid transcription factor -2 (TTF-2) และ Paired Homeobox -8 (PAX-8) ในคนไข้ thyroid agenesis ที่มี mutation ของ TTF-2 มักพบว่ามี cleft palate ร่วมด้วย

Secondary hyperparathyroidism เกิดจาก TSH deficiency เป็นผลจากเหตุใดก็ตามที่ทำให้ต่อมไทรอยด์ทำงานลดลงที่พบบ่อยคือเนื้องอกในต่อมไทรอยด์ สาเหตุอื่นได้แก่การที่เนื้อเยื่อของต่อมไทรอยด์ตายหลังคลอด และการขาด Tertiary (central) hyperparathyroidism เกิดจาก TRH deficiency เป็นผลจากเหตุใดก็ตามที่ทำให้ hypothalamus หรือมีการรบกวนระบบไหลเวียนโลหิต portal ที่ไปเลี้ยง hypothalamus และ pituitary ซึ่งอาจเกิดจากเนื้องอก กาบอดเจ็บ รังสีรักษา หรือ infiltrative disease อาการแสดงสำคัญของ hypothyroidism ได้แก่ cretinism และ myxedema

Cretinism คือ hypothyroidism ที่เกิดในเด็กทารกหรือเด็กเล็ก คำว่า cretin ได้มาจากคำว่า Chrétien ในภาษาฝรั่งเศสที่แปลว่า Christian หรือ Christ-like และใช้กับเด็กเหล่านี้เพราะปัญญาอ่อนเกินกว่าที่จะกอบาไปได้ ในอดีตโรคนี้เกิดในพื้นที่ขาดไอโอดีนเช่น เทือกเขาหิมาลัย ประเทศจีนตอนใน แอฟริกา และบริเวณภูเขา ซึ่งพบได้น้อยลงในปัจจุบันเนื่องจากการเสริมไอโอดีนลงในอาหาร ภาวะ cretinism อาจพบในรายที่มี inborn errors metabolism (เช่น การขาด enzyme บางชนิด) ซึ่งรบกวนการสังเคราะห์ฮอร์โมนไทรอยด์ในระดับปกติ (sporadic cretinism) แต่โอกาสเกิดน้อยมาก

อาการแสดงของ cretinism ได้แก่ ความผิดปกติของการเจริญเติบโตของกระดูกและสมอง ทำให้มีอาการปัญญาอ่อนอย่างมาก ตัวเตี้ย ใบหน้าหยาบ (coarse facial facies) ลิ้นคับปาก และ umbilical hernia ความรุนแรงของอาการทางสมองเป็นผลโดยตรงจากการที่ขาดฮอร์โมนไทรอยด์ตั้งแต่อายุในครรภ์ โดยปกติแล้วฮอร์โมนของมารดา รวมถึง T3 และ T4 จะผ่านรกและมีผลสำคัญอย่างยิ่งต่อการพัฒนาของสมองทารกในครรภ์ ถ้าขาดฮอร์โมนของมารดา ก่อนที่ทารกจะมีการสร้างต่อมไทรอยด์ของตัวเองระดับความบกพร่องทางสติปัญญาจะรุนแรงมาก ในทางตรงข้ามถ้าระดับฮอร์โมนของมารดาต่ำลงหลังจากที่ทารกมีการสร้างต่อมไทรอยด์ของตัวเองแล้วการเจริญเติบโตของสมองจะเป็นปกติ

Myxedema คำว่า Myxedema (Gull disease) ใช้กับ hypothyroidism ที่เกิดในเด็กโตหรือผู้ใหญ่ อาการแสดงขึ้นกับอายุเริ่มต้นในขณะที่เป็นโรค ในเด็กโตจะมีระดับอาการกึ่งกลางระหว่าง cretinism ในเด็กเล็ก และผู้ใหญ่ที่เป็น hypothyroid ในผู้ใหญ่อาการจะค่อยเป็นค่อยไปและอาจใช้เวลาเป็นปีกว่าจะอยู่ในระดับที่ต้องสงสัยว่าเป็น hypothyroidism

อาการของ Hypothyroidism ในระยะแรกอาจคล้ายอาการซึมเศร้า โดยมีการดำเนินกิจกรรมทางร่างกายและจิตใจช้าลง อาการเริ่มต้นได้แก่อ่อนเพลียเหนื่อยง่าย เชื่องซึม สมอังก่อ การพูดและความคิดช้าลง ผู้ป่วยจะเฉยชา ทนต่ออากาศหนาวไม่ได้ และมักพบว่ามึนน้ำหนักเกิน หายใจถี่และออกกำลังกายได้น้อยลงซึ่งอาจทำให้มีการลดลงของ cardiac output ผิวหนังของผู้ป่วยจะเย็นและซีดเนื่องจากเลือดไปเลี้ยงน้อยลง การเคลื่อนไหวของลำไส้ลดลงทำให้มีอาการท้องผูก พบน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจได้บ่อย เมื่อเป็นมากขึ้นหัวใจจะมีขนาดใหญ่มากขึ้นและมีภาวะหัวใจวายตามมา การตรวจโดยกล้องจุลทรรศน์พบว่ามีสารสะสมของ matrix substance เช่น glycosaminoglycans และ hyaluronic acid ในผิวหนัง เนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง และอวัยวะภายใน เพิ่มขึ้น ทำให้มีอาการบวม ใบหน้ากว้างออกและผิวหนังหยาบ ลึนโต และเสียงหุ้ม

การตรวจทางห้องปฏิบัติการมีบทบาทสำคัญในการวินิจฉัย hypothyroidism โดยใช้การตรวจระดับ TSH ซึ่งจะเพิ่มขึ้นใน primary hypothyroidism เนื่องจากการลดลงของ T3 และ T4 ทำให้มีการลดลงของ feedback mechanism ต่อ TRH จาก hypothalamus และ TSH จากต่อมใต้สมอง ในรายที่มีความผิดปกติของ hypothalamus หรือ pituitary ระดับของ TSH จะไม่เพิ่มขึ้น แต่ระดับของ T4 จะลดลงไม่ว่า hypothyroidism จะเกิดจากสาเหตุใดก็ตาม

THYROIDITIS การอักเสบของต่อมไทรอยด์รวมถึงภาวะที่ทำให้มีการไม่สบายอย่างฉับพลันเนื่องจากมีอาการเจ็บที่ต่อมไทรอยด์ (เช่นการอักเสบจากการติดเชื้อ, subacute granulomatous thyroiditis) และความผิดปกติที่เกิดจากการอักเสบเล็กน้อยแต่มีอาการแสดงสำคัญจากการทำงานของต่อมไทรอยด์ผิดปกติ (เช่น subacute lymphocytic [painless] thyroiditis และ fibrous [Riedel] thyroiditis)

การอักเสบจากการติดเชื้อของต่อมไทรอยด์ เกิดได้ทั้งแบบเฉียบพลันและแบบเรื้อรัง การติดเชื้อแบบเฉียบพลันอาจมาที่ต่อมไทรอยด์จากการแพร่กระจายทางกระแสเลือดหรือเข้าสู่ต่อมไทรอยด์โดยตรง เช่นทาง fistula จาก piriform sinus ที่อยู่ใกล้กับกล่องเสียง การติดเชื้ออื่นได้แก่ Mycobacterial เชื้อรา และ Pneumocystis infection จะมีอาการเรื้อรังและมักพบในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง ไม่ว่าจะการอักเสบจะเกิดจากสาเหตุใดก็ตามอาจทำให้เกิดอาการปวดคอเฉียบพลันและเจ็บในบริเวณตำแหน่งต่อมไทรอยด์ ร่วมกับอาการไข้ หนาวสั่นและอาการอื่นเนื่องจากการติดเชื้อ การอักเสบจากการติดเชื้ออาจหายเองได้หรือควบคุมได้โดยให้การรักษาที่เหมาะสม มักไม่มีผลต่อการทำงานของต่อมไทรอยด์อย่างมีนัยสำคัญ และอาจมีผลกระทบหลงเหลือเพียงเล็กน้อยซึ่งอาจเป็นบริเวณเล็กๆเช่นมีเนื้อเยื่อยึดรั้งเกิดขึ้น การอักเสบของต่อมไทรอยด์ ที่พบบ่อยและมีความสำคัญทางคลินิกได้แก่ (1) Hashimoto thyroiditis (2) subacute granulomatous thyroiditis และ (3) subacute lymphocytic thyroiditis

Hashimoto Thyroiditis หรือ chronic lymphocytic thyroiditis เป็นสาเหตุสำคัญของ hypothyroidism ที่เกิดในพื้นที่ที่ไม่ขาดแคลนสารไอโอดีน มีอาการสำคัญคือการที่ค่อยๆสูญเสียการทำงานของต่อมจาก autoimmune destruction เนื่องจากลักษณะที่เห็นจากกล้องจุลทรรศน์รอยโรคมีการแทรกซึมของเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte อย่างมากทำให้มีอีกชื่อหนึ่งว่า struma lymphomatosa มักพบในผู้ป่วยอายุระหว่าง 45-65 ปี โดยพบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชายในอัตราส่วน 10:1 ถึง 20:1 แม้ว่าโรคจะพบได้มากในผู้หญิงอายุมากแต่ก็สามารถพบในเด็กได้เช่นกันและเป็นสาเหตุสำคัญของ hypothyroidism ในเด็กที่อยู่ในพื้นที่ที่ไม่ได้ขาดแคลนไอโอดีน

โรคนี้มักพบในครอบครัวและพบในฝาแฝดไข่ใบเดียวกันได้ถึง 30-60% และ มากถึง 50% ของญาติ first-degree relatives ของผู้ป่วย จะมี circulating antithyroid autoantibody พบมีความผิดปกติของโครโมโซมที่เกี่ยวข้องกับ thyroid autoantibody เช่นผู้ป่วยที่เป็น Turner syndrome พบมี circulating antithyroid antibody มาก และบางรายมีอาการแสดง (clinical and subclinical) ของ Hashimoto thyroiditis เช่นเดียวกับผู้ป่วยที่เป็น Down syndrome พบว่ามีโอกาสเป็น Hashimoto thyroiditis และ hypothyroidism เพิ่มขึ้น บางรายงานพบว่า Hashimoto thyroiditis มีความสัมพันธ์กับ HLA-DR5 และ HLA-DR3 alleles แต่ไม่ชัดเจนนัก นอกจากนี้การศึกษาในครอบครัวของผู้ป่วยพบว่า อาจมี gene บน chromosome 6p และ 12q ที่เป็นสาเหตุของโรคนี้ มักพบความผิดปกติอื่นๆของระบบภูมิคุ้มกัน เช่น systemic lupus erythematosus และ rheumatoid arthritis เพิ่มขึ้นในผู้ป่วย Hashimoto thyroiditis เช่นเดียวกับที่พบในผู้ป่วย Grave disease

ความผิดปกติเด่นๆ ของ Hashimoto thyroiditis คือ มีการทำลายของ thyroid epithelial cell (thyrocyte) และ ถูกแทนที่ด้วย mononuclear inflammatory cells และ fibrosis กลไกทางภูมิคุ้มกันหลายอย่างนำไปสู่ การตาย ของ thyrocytes โดยมีการกระตุ้น autoreactive CD4+ T-helper cells ต่อ thyroid antigen เป็นเหตุการณ์แรก กลไกที่นำไปสู่ การตายของ thyrocyte มีดังต่อไปนี้

- CD 8+ cytotoxic T cell-mediated cell death: โดย exocytosis ของ perforin/granzyme granules หรือ engagement ของ death receptor โดยเฉพาะ CD95 (Fas) บน target cell
- Cytokine-mediated cell death: CD4+Tcell สร้าง IFN- γ ทำให้มีการรวมตัวและกระตุ้น macrophage และ ทำลาย follicle
- Binding of antithyroid antibodies (anti TSH receptor antibodies, antithyroglobulin และ antithyroid peroxidase antibodies) ตามด้วย antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)
- Thyroglobulin และ thyroid peroxidase: thyroglobulin สร้างจาก follicle cells และหลั่งออกมาเก็บสะสมไว้ในรูป colloid ใน lumen ของ thyroid follicles สำหรับ thyroid peroxidase อยู่บน luminal surface ของ microvilli ของ thyroid epithelial cells และเป็นตัวกระตุ้นปฏิกิริยา tyrosine iodination และ coupling of iodide residues เพื่อสร้าง T3 และ T4 ผู้ป่วย Hashimoto thyroiditis เกือบทุกคนจะมี antibody ต่อทั้ง thyroglobulin และ thyroid peroxidase แม้ว่า antibody ทั้งสองชนิดนี้จะไม่จำเพาะต่อโรคนี้ก็ตาม
- TSH receptor: เป็น G protein-coupled transmembrane receptor โดย antibody ต่อ TSH receptor จำเพาะต่อ Hashimoto thyroiditis และ Grave disease ใน Hashimoto thyroiditis anti TSH receptor antibody จะยับยั้งการทำงานของ TSH ทำให้เกิด hypothyroidism ในขณะที่ มี thyroid stimulating activity ใน Grave disease
- Iodine transporter: เป็นตัวกลางนำ iodide เข้าสู่ต่อมไทรอยด์ในชั้นแรกของการสังเคราะห์ฮอร์โมน พบในคนไข้ จำนวนน้อยและอาจมีบทบาทในการทำให้เกิด hypothyroidism

พยาธิสภาพที่พบ โดยส่วนใหญ่ต่อมไทรอยด์จะมีขนาดใหญ่ขึ้นโดยทั่วกัน ในบางรายอาจมีเพียงการโตเฉพาะที่ แคปซูลปกติ และสามารถแยกต่อมไทรอยด์ได้ชัดเจนจากอวัยวะข้างเคียง หน้าตัดมีสีเทาหรือน้ำตาลซีด แข็ง และบางครั้งเห็นเป็นก้อน จากกล้องจุลทรรศน์พบ mononuclear inflammatory cell ประกอบไปด้วยเซลล์เม็ดเลือดขาว ชนิด lymphocyte และ plasma cell และ germinal centers แทรกซึมในเนื้อเยื่อ thyroid follicle มีขนาดเล็กและในหลาย

บริเวณนูนด้วยเซลล์ที่มี abundant eosinophilic granular cytoplasm (Hürthle cells หรือ oxyphil cells) เนื้อเยื่อเกี่ยวพันจะเพิ่มขึ้น แต่เนื้อเยื่อยึดรั้งไม่ได้แทรกซึมออกไปนอกแคปซูล ใน fibrous variant ของ Hashimoto thyroiditis มีลักษณะสำคัญคือ thyroid follicle atrophy อย่างมาก มี dense “keloid-like” fibrosis และมี acellular collagen ล้อมรอบ thyroid tissue ที่เหลืออยู่ แต่จะแตกต่างจาก Riedel thyroiditis คือ fibrosis จะไม่ออกนอกแคปซูลของต่อมไทรอยด์

การดำเนินโรค ผู้ป่วย Hashimoto thyroiditis จะมาพบแพทย์ด้วยต่อมไทรอยด์โต ไม่เจ็บและมักมีอาการของ hypothyroidism ร่วมด้วย ต่อมที่ขยายขนาดขึ้นมักจะโตทั่วย่างและเท่ากันสองข้าง แต่ในบางรายอาจเป็นก้อนทำให้สงสัยว่าเป็นเนื้องอก โดยปกติแล้วอาการ hypothyroidism จะค่อยเป็นค่อยไป แต่ในบางรายจะมีอาการ transient thyrotoxicosis (“hashitoxicosis”) นำมาก่อนเนื่องจาก thyroid follicle ถูกทำลายทำให้ฮอร์โมนถูกปล่อยออกมา ในระยะนี้ ระดับของ T3 และ T4 จะเพิ่มขึ้น TSH จะลดลง และ radioactive iodine uptake จะลดลง เมื่อเกิดภาวะ hypothyroidism ในเวลาต่อมา ระดับ T3 และ T4 จะค่อยๆลดลงและ TSH จะเพิ่มขึ้น ผู้ป่วยที่เป็น Hashimoto thyroiditis จะมี โอกาสโรค autoimmune disease อื่นๆเพิ่มขึ้น ทั้งระบบต่อมไร้ท่อ (type 1 diabetes, autoimmune adrenalitis) และนอกกระบบต่อมไร้ท่อ (SLE, myasthenia gravis, และ Sjogren syndrome) และมีโอกาสเป็น B cell non-Hodgkin lymphoma เพิ่มขึ้น

Subacute (Granulomatous) Thyroiditis มีอีกชื่อหนึ่งว่า De Quervain thyroiditis พบได้น้อยกว่า Hashimoto thyroiditis มักพบในช่วงอายุ 30-50 ปี พบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย ในอัตรา 3:1 ถึง 5:1

เชื่อว่า subacute thyroiditis เกิดจากการติดเชื้อไวรัส หรือเกิดตามหลังกระบวนการอักเสบจากการติดเชื้อไวรัส ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีประวัติของการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบนก่อนอาการของต่อมไทรอยด์อักเสบเพียงเล็กน้อย โรคนี้มักเกิดในฤดูร้อนและมีรายงานว่าสัมพันธ์กับ coxsackievirus, mumps, measles, adenovirus และโรคติดเชื้อจากไวรัสชนิดอื่น เชื่อว่าการติดเชื้อไวรัสกระตุ้นให้มี มีการสร้าง antigen ไม่ว่าจะมาจากตัวไวรัสเองหรือจากการที่ไวรัสกระตุ้นต่อมไทรอยด์ให้มีการสร้าง antigen ซึ่งจะไปกระตุ้น cytotoxic T lymphocyte ให้มีการทำลาย thyroid follicle ต่างจาก autoimmune disease โดยปฏิกิริยาตอบสนองทางภูมิคุ้มกันเริ่มต้นจากเชื้อไวรัสและไม่ได้เป็นต่อเนืองดังนั้นอาการจึงเป็นชั่วคราว

ต่อมไทรอยด์อาจโตขึ้นข้างเดียวหรือทั้งสองข้าง แข็ง และมีแคปซูลชัด หน้าตัดของบริเวณรอยโรคจะแข็ง มีสีขาวเหลืองและแยกชัดจากเนื้อต่อมบริเวณปกติที่มีสีน้ำตาลและมีสัมผัสคล้ายยางลบ ลักษณะการเปลี่ยนแปลงทางกล้องจุลทรรศน์เป็นบริเวณกว้างขึ้นกับระยะของโรค ในการอักเสบระยะแรกบาง follicle จะถูกทำลายและแทนที่โดยเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophils ซึ่งจะรวมตัวกันเป็น microabscess ต่อมาในบริเวณที่ follicle ฝ่อลงและถูกทำลายจะมีการรวมตัวกันของ lymphocyte, plasma cell, histiocyte และมี multinucleated giant cell ไปล้อมรอบ colloid ซึ่งเป็นที่มาของชื่อ granulomatous thyroiditis ในระยะท้ายของโรคจะมีเซลล์อักเสบชนิดเรื้อรังและ fibrosis จะมาแทนที่ สามารถตรวจพบลักษณะการอักเสบในระยะต่างๆได้ในผู้ป่วยคนเดียวกัน

ผู้ป่วยอาจมีอาการเจ็บปวดหลังหรือค่อยเป็นค่อยไปก็ได้ มีลักษณะสำคัญคือปวดบริเวณคอ อาจมีปวดร้าวไปที่ต้นคอ กราม ในคอ หรือหู โดยเฉพาะเวลากิน มีไข้ อ่อนเพลีย ไม่อยากอาหาร ปวดเมื่อยเนื้อตัว ต่อมาไทรอยด์มีขนาดโตขึ้น ทั้งการจากการอักเสบและอาการ hyperthyroidism จะเป็นอยู่เพียงชั่วคราว และหายได้เองใน 2-6 สัปดาห์แม้ว่าจะไม่ได้รับการรักษา บ่อยครั้งที่ตรวจพบมี hypothyroidism ชั่วคราวอีก 2-8 สัปดาห์ แต่จะหายขาดในเวลาต่อมา

อาการ hypothyroidism ชั่วคราว เกิดจากการทำลาย follicle และมีการปล่อย ฮอโมนออกมา ผู้ป่วยเกือบทุกรายมีระดับ T3 และ T4 ที่สูงไม่มาก และมีระดับ TSH ต่ำ radioactive iodine uptake ต่ำลงเพราะมีการยับยั้งการหลั่งของ TSH โดยส่วนใหญ่จะกลับสู่ระดับปกติในระยะเวลา 6-8 สัปดาห์

Subacute Lymphocytic (Painless) Thyroiditis มีชื่ออื่นว่า painless thyroiditis หรือ silent thyroiditis เป็นสาเหตุของ hyperthyroidism ที่พบได้ไม่บ่อย ผู้ป่วยมักมี hyperthyroidism เล็กน้อย หรือมีต่อมไทรอยด์โตอย่างใดอย่างหนึ่งหรือรวมกัน แม้ว่าจะเกิดได้กับทุกช่วงอายุแต่พบว่าเกิดบ่อยในวัยกลางคนและพบบ่อยในผู้หญิงโดยเฉพาะหลังคลอด (post partum thyroiditis) พบได้ว่าเป็นสาเหตุ 1-10% ของผู้ป่วย hyperthyroidism สาเหตุของโรคยังไม่ชัดเจนแต่เชื่อว่าอาจเป็นรูปแบบหนึ่งของ autoimmune thyroiditis เนื่องจากผู้ป่วยมีระดับ thyroglobulin และ thyroid peroxidase antibody เพิ่มขึ้น และผู้ป่วยหลายคนมีประวัติของโรค thyroid autoimmune ในครอบครัว และเป็น overt chronic autoimmune thyroiditis ในเวลาสองสามปีต่อมา

จากตาเปล่าต่อมไทรอยด์จะดูปกติ ยกเว้นอาจโตขึ้นเล็กน้อย การตรวจโดยกล้องจุลทรรศน์พบว่า มี multifocal inflammatory infiltrate ประกอบด้วยเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte ขนาดเล็ก และ hyperplastic germinal centers ใน thyroid parenchyma และมีการทำลายและยุบตัวของ thyroid follicles ต่างจาก Hashimoto thyroiditis ตรงที่ไม่ค่อยพบ Hürthle cell metaplasia และ fibrosis

อาการหลักของ subacute lymphocytic thyroiditis คือ hyperthyroidism อาการมักเป็นอยู่ 2-8 สัปดาห์ก่อนที่จะหายไป ผู้ป่วยมักมีอาการทั่วไปที่ตรวจพบได้บ่อยใน hyperthyroidism (เช่น ใจสั่น หัวใจเต้นเร็ว tremor, อ่อนเพลีย และ อ่อนแรง) มักไม่มีอาการเจ็บแต่ต่อมอาจขยายขนาดขึ้นทั่วไปได้เล็กน้อย ไม่พบลักษณะเหมือนกับที่ตรวจพบในผู้ป่วย Graves disease ผู้ป่วยที่มีอาการหลังคลอดจะมีโอกาสเป็นซ้ำได้มากขึ้นในการตั้งครรภ์ครั้งต่อไป มีผู้ป่วยเป็นส่วนน้อยจะกลายเป็น hypothyroidism บางคนไม่มีอาการหรืออาการแสดงแต่มีการตรวจพบทางห้องปฏิบัติการโดยบังเอิญ

พบว่าระดับ T3 และ T4 เพิ่มขึ้นและระดับ TSH ลดลง radioactive iodine uptake จะลดลงใน thyrotoxicosis ที่สัมพันธ์กับ thyroiditis ซึ่งจะตรงข้ามกับ Graves disease ที่ radioactive iodine uptake จะเพิ่มขึ้น

รูปแบบอื่นของ thyroiditis ที่พบน้อยกว่าได้แก่ Riedel thyroiditis ซึ่งเป็นภาวะที่พบน้อยมากและยังไม่ทราบสาเหตุ ลักษณะคือมี fibrosis ภายในต่อมและอวัยวะอื่นรอบๆต่อมไทรอยด์อย่างมาก ทำให้มีลักษณะเหมือนกับเนื้อร้าย ซึ่งอาจสัมพันธ์กับการที่มี fibrosis ของบริเวณอื่นในร่างกายเช่น retroperitoneum การที่มี circulating antithyroid antibody ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ทำให้เชื่อว่าน่าจะมีสาเหตุมาจาก autoimmune

Palpation thyroiditis เกิดจากการคลำเพื่อตรวจต่อมไทรอยด์อย่างรุนแรง ทำให้เกิด multifocal follicular disruption ที่สัมพันธ์กับ chronic inflammatory cells และบางครั้งพบมี giant cell formation ซึ่งต่างจาก De Quervain thyroiditis ตรงที่เมื่อตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์แล้วจะปกติ และมักพบความผิดปกติโดยบังเอิญในชิ้นเนื้อที่ตัดออกมาด้วยสาเหตุอื่น

GRAVES DISEASE เป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยสุดของ hyperthyroidism ที่เกิดจากสาเหตุในต่อมไทรอยด์ การวินิจฉัยอาศัยลักษณะสำคัญทางคลินิก 3 อย่างต่อไปนี้

1. Hyperthyroidism
2. Infiltrative ophthalmopathy ทำให้ตาโปน (exophthalmos)

3. Localized infiltrative dermatopathy: pretibial myxedema ซึ่งพบได้น้อย

Graves disease พบได้น้อยในช่วงอายุ 20-40 ปี โดยพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย (7:1) ปัจจัยทางพันธุกรรมเป็นสาเหตุสำคัญของโรคนี้ โอกาสการเป็นโรคเพิ่มขึ้นในสมาชิกครอบครัวของผู้ป่วย และพบอัตราเกิดในฝาแฝดไข่ใบเดียวกันสูงถึง 60% การเกิดโรคสัมพันธ์กับ HLA-B8 และ HLA-DR3 และ Polymorphisms ใน cytotoxic T-lymphocyte-associated-4 (CTLA-4) gene และอาจมีความสัมพันธ์กับ โครโมโซม 6p และ 20 q

Graves disease เป็น autoimmune disorder เกิดจากการมี autoantibodies ต่อ TSH receptor, thyroid peroxisomes และ thyroglobulin ในจำนวนนี้ autoantibodies ต่อ TSH receptor ถือเป็นศูนย์กลางของกลไกการเกิดโรค แม้ว่าผลที่เกิดขึ้นจาก antibody จะแตกต่างกันไปขึ้นกับว่า ไปทำปฏิกิริยากับ TSH receptor ที่ epitope ไດ

- Thyroid-stimulating immunoglobulin (TSI): ในซีรัมของผู้ป่วยพบว่ามี long-acting thyroid stimulator (LATS) ซึ่งต่อมาพิสูจน์ได้ว่าเป็น IgG antibody จับกับ TSH receptor และเลียนแบบการทำงานของ TSH โดยกระตุ้น adenyl cyclase ทำให้มีการหลั่งฮอร์โมน ผู้ป่วย Graves disease เกือบทุกคนจะมี antibody นี้ และพบว่า TSI นี้จำเพาะกับ Graves disease มากกว่า thyroglobulin และ thyroperoxidase antibodies
- Thyroid growth stimulating immunoglobulin (TGI): ทำงานผ่าน TSH receptor โดยตรงเช่นกัน แต่ทำให้มีการเพิ่มจำนวนของ thyroid follicular epithelium
- TSH-binding inhibitor immunoglobulins (TBI): บางรูปแบบยับยั้งไม่ให้ TSH จับกับ receptor ปกติที่อยู่บน thyroid epithelial cells เกิดการยับยั้งการทำงานของ thyroid epithelial cells แต่บางรูปแบบทำหน้าที่เหมือน TSH คือไปกระตุ้นการทำงานของ thyroid epithelial cell ไม่แปลกที่จะพบทั้ง stimulating และ inhibiting immunoglobulins ในผู้ป่วยคนเดียวกันซึ่งสิ่งตรวจพบนี้ทำให้อธิบายได้ว่าทำไมผู้ป่วย Grave disease บางคนจึงเกิด spontaneous hypothyroidism.

ยังไม่มีความแน่ชัดว่าจะอะไรเป็นตัวกระตุ้นให้เกิด autoimmune reaction ในผู้ป่วย Graves disease แม้จะพบว่า T-cell mediated autoimmune phenomenon มีบทบาทสำคัญในการเกิด infiltrative ophthalmopathy ซึ่งเป็นลักษณะที่พบใน Graves disease ใน Grave ophthalmopathy ปริมาณของเนื้อเยื่อหลังลูกตาเพิ่มขึ้นจากหลายสาเหตุ ได้แก่ (1) marked infiltration of the retro-orbital space by mononuclear cells, ส่วนใหญ่เป็น T cell (2) inflammatory edema and swelling of extraocular muscles (3) การสะสมของ extraocular matrix components, โดยเฉพาะ hydrophilic glycosaminoglycans (GAGs) เช่น hyaluronic acid และ chondroitin sulfate และ (4) มีการเพิ่มจำนวนของเซลล์ไขมัน (fatty infiltration) การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้จะดันลูกตาไปด้านหน้าและรบกวนการทำงานของกล้ามเนื้อ extraocular muscles หลักฐานล่าสุดพบว่า orbital preadipocyte fibroblast มี TSH receptor ถ้า T cell ทำปฏิกิริยากับ fibroblasts เหล่านี้และหลั่ง cytokines ซึ่งไปเพิ่มจำนวนของ fibroblast และ การสังเคราะห์ extracellular matrix และยังเพิ่มจำนวน TSH receptor ทำให้ autoimmune reaction เป็นไปอย่างไม่สิ้นสุด ทำให้มีอาการของ ophthalmopathy มากขึ้น

ในผู้ป่วย autoimmune thyroiditis: Hashimoto thyroiditis และ Grave disease จะพบว่ามีโรคในระบบ autoimmune disorder เพิ่มขึ้น เช่น SLE, pernicious anemia, type I diabetes และ Addison disease

พยาธิสภาพที่ตรวจพบ ต่อมไทรอยด์จะมีขนาดใหญ่ทั่วทั้งหมดเนื่องจาก diffuse hypertrophy และ hyperplasia ของ thyroid follicular epithelial cells อาจมีน้ำหนักได้มากถึง 80g ลักษณะต่อมจะเรียบ นุ่ม และแคปซูลปกติ หน้าตัดจะนุ่มมีสีเหมือนเนื้อวัวหรือเหมือนกล้ามเนื้อปกติ ลักษณะจากกล้องจุลทรรศน์จะพบว่ามีเซลล์เพิ่มขึ้นมาก

ในรายที่ยังไม่ได้รับการรักษาพบว่า follicular epithelial cell สูงและแน่นกว่าของคนปกติ ซึ่งการที่อยู่แน่นนี้ทำให้มีการเรียงตัวเป็น papillae ที่เข้าไปใน lumen, ล้อมรอบ colloid หรือบางครั้งจะอยู่เต็ม follicle โดย papillae เหล่านี้จะไม่ fibrovascular cores ซึ่งตรงข้ามกับ papillae ที่พบใน papillary carcinoma สาร colloid ที่อยู่ใน lumen มีสีซีด และมีขอบหยัก (scalloped margin) มีเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte (T มากกว่า B cell) และ plasma cell อยู่ interstitium พบ germinal center ได้บ่อย

การให้การรักษาก่อนการผ่าตัดจะเปลี่ยนแปลงลักษณะของต่อมไทรอยด์ใน Grave disease โดยการให้ iodine จะทำให้เกิด involution ของ epithelium และเกิดการสะสมของ colloid เนื่องจากการยับยั้งการหลั่ง thyroglobulin ถ้ายังให้ iodine ต่อไปเรื่อยๆอาจเกิด fibrosis ขึ้นตามมา การรักษาโดยใช้ antithyroid drugs propylthiouracil กระตุ้นให้มี epithelium hypertrophy และ hyperplasia มากขึ้น โดยการกระตุ้นการหลั่งของ TSH ดังนั้นจึงไม่สามารถประเมินการทำงานของต่อมไทรอยด์จากลักษณะที่มองเห็นในกล้องจุลทรรศน์ของผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับการรักษา

การเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่ออื่นนอกเหนือจากต่อมไทรอยด์ได้แก่การมี lymphoid hyperplasia หัวใจมีขนาดใหญ่ขึ้นและอาจเกิดการเปลี่ยนแปลงเนื่องจากการขาดเลือด โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเป็น coronary artery disease ในผู้ป่วยที่มี ophthalmopathy เนื้อเยื่อรอบลูกตาจะบวมเนื่องจากมี hydrophilic glycosaminoglycans สะสม นอกจากนี้ยังมีการแทรกซึมโดยเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte (ส่วนใหญ่เป็น T cells) และ fibrosis กล้ามเนื้อลูกตาจะบวมในตอนแรกแต่จะกลายเป็น fibrosis ในเวลาต่อมา อาการ dermopathy เกิดจากการที่ dermis หนาตัวขึ้นเนื่องจากการสะสมของ glycosaminoglycans และการแทรกซึมของ lymphocytes

การตรวจร่างกายพบ thyrotoxicosis, diffuse hyperplasia of the thyroid, ophthalmopathy และ dermopathy โดยระดับของ thyrotoxicosis แตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละคนบางครั้งอาจมีอาการไม่เด่นชัด diffuse enlargement of thyroid gland พบได้ในผู้ป่วย Graves disease ทุกราย ต่อมไทรอยด์ที่โตขึ้นเกิดร่วมกับการที่มีหลอดเลือดมาเลี้ยงที่ต่อมไทรอยด์มากขึ้นและทำให้ฟังได้ audible bruit ที่คอ sympathetic overactivity ทำให้มี wide staring gaze และ lid lag กล้ามเนื้อลูกต้ามักอ่อนแรง Graves ophthalmopathy ทำให้ลูกตาโปน (exophthalmos) อาการ ตาโปนมักคงอยู่หรือเป็นมากขึ้นแม้ว่าการรักษาภาวะ thyrotoxicosis จะหายดีแล้วบางครั้งซึ่งอาจทำให้เกิดอาการอักเสบหรือบาดเจ็บของกระจกตาได้ infiltrative ophthalmopathy หรือ pretibial myxedema พบบ่อยที่สุดในผิวหนังบริเวณหน้าแข้งซึ่งจะมีลักษณะหนาเป็นเกล็ดนูนขึ้น แต่พบได้ในผู้ป่วยจำนวนน้อย รอยโรคที่ผิวหนังอาจเป็นแค่ pigmented papules หรือ nodules ที่มีลักษณะพื้นผิวคล้ายเปลือกส้ม

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วย Graves disease ได้แก่ ระดับ free T4 และ T3 เพิ่มสูงขึ้นและระดับ TSH ที่ต่ำลง เพราะมีการกระตุ้น thyroid follicle โดย thyroid stimulating immunoglobulin อย่างต่อเนื่อง ทำให้ตรวจพบ radioactive iodine uptake เพิ่มมากขึ้น และ radioiodine scan แสดงว่ามี diffuse uptake ของ iodine

การรักษา Graves disease ประกอบไปด้วยการลดอาการของ hyperthyroidism ที่เกิดจาก β -adrenergic tone (เช่น tachycardia, palpitations, tremor และ anxiety) และวิธีการที่มุ่งให้มีการลดการสร้างฮอร์โมนได้แก่ การให้ thionamides (เช่น PTU), radioiodine ablation และการรักษาโดยการผ่าตัด

DIFFUSE AND MULTINODULAR GOITER Goiter หรือการที่ต่อมไทรอยด์มีขนาดใหญ่ขึ้นเป็นลักษณะอาการที่พบได้บ่อยที่สุดของโรคที่เกิดในต่อมไทรอยด์ การเกิด diffuse และ multinodular goiter แสดงถึง ความบกพร่องในการสร้างไทรอยด์ฮอร์โมน สาเหตุที่พบบ่อยที่สุดคือการขาดไอโอดีน ความบกพร่องของการสังเคราะห์ไทรอยด์ฮอร์โมนทำให้

ระดับ ของ TSH เพิ่มขึ้นเป็นการทดแทน ซึ่งจะทำให้เกิด hypertrophy และ hyperplasia ของ follicular cells และทำให้ต่อมมีขนาดใหญ่ขึ้นอย่างมาก การเพิ่มการทำงานของต่อมไทรอยด์นี้อาจเพียงพอที่จะเอาชนะการพร่องฮอร์โมนทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระดับฮอร์โมนปกติ (euthyroid) ถ้าโรคที่เป็นอยู่เดิมรุนแรงมากพอ (เช่น congenital biosynthetic defect หรือ endemic iodine deficiency) กระบวนการทดแทนนี้อาจไม่เพียงพอที่จะเอาชนะภาวะพร่องทำให้เกิดมีต่อมโตและเกิด hypothyroidism (goitrous hypothyroidism) ขนาดของต่อมที่โตขึ้นเป็นสัดส่วนโดยตรงกับความรุนแรงและระยะเวลาที่ขาดฮอร์โมน

Diffuse nontoxic (simple) goiter คือการที่ต่อมไทรอยด์มีขนาดโตขึ้นทั่วทั้งต่อม โดยไม่มีการเกิดเป็นก้อน

(nodularity) อาจเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า colloid goiter เพราะ follicle ที่ขนาดใหญ่ขึ้นจะมี colloid บรรจุอยู่เต็ม โรคนี้เกิดได้ทั้งในแบบ endemic และ sporadic distribution

Endemic goiter เกิดในภูมิภาคที่ ดิน น้ำ และอาหารมีปริมาณของไอโอดีนผสมอยู่ในจำนวนน้อย จะใช้คำว่า endemic เมื่อประชากรมากกว่า 10% ในภูมิภาคนั้นมีต่อมไทรอยด์โต ภาวะนี้มักพบในเขตภูเขาสูง เช่น เทือกเขาแอลป์ เทือกเขาแอนดีส และเทือกเขาหิมาลัย การขาดไอโอดีนทำให้การสังเคราะห์ไทรอยด์ฮอร์โมนลดลงและมีการเพิ่มขึ้นของ TSH (compensate) ทำให้เกิด follicular cell ขยายขนาด และเพิ่มจำนวนขึ้น และนำไปสู่การโตขึ้นของต่อมไทรอยด์ เมื่อมีการเพิ่มอาหารเสริมไอโอดีนความถี่และความรุนแรงของ endemic goiter ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ

ความแตกต่างของอัตราการเกิดโรค endemic goiter ในแต่ละพื้นที่ที่ระดับความรุนแรงในการขาดไอโอดีนพอๆกันแสดงว่ายังมีสาเหตุอื่นร่วมในการเกิดโรค โดยเฉพาะอาหาร ที่เรียกว่า goitrogens การรับประทานอาหารที่รบกวนการสังเคราะห์ไทรอยด์ฮอร์โมนในระดับหนึ่งเช่น แคลเซียมที่มากเกินไป และ ผักในตระกูล Brassica และ Cruciferae (เช่น กะหล่ำปลี, กะหล่ำดอก, Brussels sprouts, turnips, และ cassava) มีรายงานว่า เป็น goitrogens ชนพื้นเมืองที่ยังชีพโดยการรับประทาน cassava จะมีความเสี่ยงสูง เนื่องจาก cassava มี thiocyanate ที่ยับยั้ง iodide transport ในต่อมไทรอยด์ทำให้กาขาดไอโอดีนที่เป็นอยู่แล้วแย่ง

Sporadic goiter พบได้น้อยกว่า endemic goiter มาก มักพบในผู้หญิงช่วงวัยรุ่นหรือวัยผู้ใหญ่ตอนต้น sporadic goiter มีสาเหตุได้หลายอย่าง เช่นการรับประทานอาหารที่รบกวนการสร้างฮอร์โมนจากต่อมไทรอยด์ หรืออาจเป็นจาก hereditary enzymatic defects ที่รบกวนการสร้างฮอร์โมนซึ่งทั้งหมดถ่ายทอดแบบ autosomal recessive (dysmorphogenic goiter) ส่วนใหญ่แล้วสาเหตุของผู้ป่วย sporadic goiter มักไม่ชัดเจน

พยาธิสภาพ การเปลี่ยนแปลงใน diffuse nontoxic goiter มี 2 ระยะ ได้แก่ hyperplastic phase และ colloid involution phase ใน hyperplastic phase ต่อมไทรอยด์จะโตขึ้นทั่วทั้งต่อม อย่างไรก็ตามการเปลี่ยนแปลงจะไม่รุนแรง และพบได้น้อยที่ต่อมจะมีขนาดเกิน 100-150 g follicle จะถูกบุด้วย columnar cell อยู่อย่างหนาแน่นและอาจซ้อนกันเป็นชั้นและเรียงตัวยื่นเข้าไปใน follicle แบบเดียวกับที่เห็นใน Graves disease การเปลี่ยนแปลงนี้ไม่ได้เป็นเท่าๆกันทั่วทั้งต่อม และบางครั้งบาง follicle จะขยายขนาดใหญ่ขึ้นมากในขณะที่บาง follicle ยังมีขนาดเล็กอยู่ ถ้าได้รับอาหารเสริมไอโอดีนเพิ่มขึ้นหรือความต้องการใช้ฮอร์โมนจากต่อมไทรอยด์ลดลง follicular epithelium ที่ถูกกระตุ้นขึ้นจะ involute และเปลี่ยนเป็น enlarged, colloid-rich gland (colloid goiter) ในรายละเอียดหน้าตัดของต่อมจะมีสีน้ำตาล บางครั้งเหมือนกระจกและโปร่งแสง ในกล้องจุลทรรศน์จะเห็น follicular epithelium ขนาดเตี้ยลงและเป็น cuboidal และมี colloid มากขึ้นในระยะที่มี involution

ผู้ป่วย simple goiter ส่วนใหญ่ จะมีการทำงานของไทรอยด์เป็นปกติ (euthyroid) ดังนั้นอาการแสดงเบื้องต้นจึงสัมพันธ์กับขนาดของต่อมที่โตขึ้น (mass effect) แม้ว่าระดับ serum T3 และ T4 จะปกติ แต่ระดับ TSH จะอยู่ที่ค่าสูงสุดของค่าปกติที่พบได้ใ้คนที่มีการทำงานของต่อมเป็นปกติ ในเด็ก dysmorphogenetic goiter ซึ่งเกิดจาก congenital biogenetic defect อาจทำให้เกิด cretinism

Multinodular Goiter การเกิดขึ้นซ้ำๆแต่ละครั้ง ของ hyperplasia และ involution ทำให้ต่อมไทรอยด์ขยายขนาดขึ้นแบบไม่สม่ำเสมอเรียกว่า multinodular goiter ผู้ป่วยที่เป็น simple goiter มานานจะกลายเป็น multinodular goiter ในภายหลังเกือบทั้งหมด ซึ่งอาจเป็นแบบ non toxic หรือ กลายเป็น thyrotoxicosis (toxic multinodular goiter) multinodular goiter จะทำให้ต่อมไทรอยด์มีการขยายขนาดขึ้นมากและทำให้น้ำหนักถึงมะเร็งของต่อมไทรอยด์มากกว่าภาวะอื่น เพราะมันเกิดมาจาก simple goiter ดังนั้นมันจึงเป็นได้ทั้ง sporadic และ endemic forms กระจายในทั้งผู้ชายและผู้หญิงพๆกัน และมักเกิดในคนสูงอายุเพราะเป็นภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นภายหลัง

เชื่อว่า multinodular goiter เกิดเนื่องจาก follicular cell แต่ละเซลล์มีการตอบสนองต่อ สิ่งเร้าภายนอกเช่น trophic hormones ไม่เท่ากัน ถ้าบางเซลล์ใน follicle เจริญเติบโตง่าย ซึ่งอาจเป็นจากปัจจัยทางพันธุกรรม เช่นเดียวกับที่พบในเซลล์ของ follicular adenoma เซลล์เหล่านี้จะเป็นกลุ่มตั้งต้นในการเพิ่มจำนวน และทำให้เกิดการจัดเรียงตัวเป็น nodule และเติบโตต่อไปได้เอง โดยไม่ต้องอาศัยสิ่งเร้าภายนอกอีกต่อไป ใน multinodular goiter ประกอบไปด้วย polyclonal และ monoclonal nodule พบว่ามี mutation ของโปรตีนใน TSH-signaling pathway ซึ่งทำให้มีการกระตุ้นของ pathway นี้ใน autonomous thyroid nodule การที่มีการเปลี่ยนแปลงไม่สม่ำเสมอ จาก follicular hyperplasia, การเกิด follicle กลุ่มใหม่ และการสะสมของ colloid อย่างไม่สม่ำเสมอ และผลจากแรงดึงและแรงกด ทำให้มีการแตกออกของ follicle การฉีกขาดของเส้นเลือด มีเลือดออก เกิด scar และบางครั้งเกิด calcification ตามมา scar ทำให้เกิดแรงดึงและเกิด nodule เป็นวงจรต่อไป ยิ่งไปกว่านั้นโครงสร้างเดิมของเนื้อเยื่อในต่อม (stromal framework) ล้อมรอบเนื้อเยื่อที่ขยายขนาดขึ้นทำให้เกิด nodularity เช่นกัน

พยาธิสภาพ ต่อมไทรอยด์จะขยายขนาดขึ้นจะมีหลายลอน (multi lobulated) และอาจหนักได้มากกว่า 2000 g รูปแบบการขยายขนาดมักจะไม่สามารถคาดเดาได้ และอาจเป็นที่ต่อมเพียงข้างเดียว ทำให้มีแรงกดจากด้านข้างเกิดขึ้นในอวัยวะที่อยู่ตรงกลางเช่น หลอดลม และหลอดอาหาร ในบางรายต่อมไทรอยด์ขยายขนาดยื่นลงไปอยู่หลังกระดูกหน้าอก (sternum) และ กระดูกไหปลาร้า ทำให้เกิดภาวะที่เรียกว่า intrathoracic or plunging goiter หรือในบางครั้งเนื้อต่อมส่วนใหญ่มักจะซ่อนอยู่หลังหลอดลมและหลอดอาหาร หรือในบางครั้งจะมีบาง nodule ที่เห็นเด่นชัดและอาจทำให้น้ำหนักถึง solitary nodule หน้าตัดของต่อมจะเห็นเป็น irregular nodules ที่บรรจุ colloid เป็นรูปร่างตาข่ายในปริมาณต่างๆกัน การเปลี่ยนแปลง แบบ regressive changes เกิดขึ้นบ่อยโดยเฉพาะในรอยโรคเก่าๆ และในบริเวณที่มี เลือดออก fibrosis calcification และ cystic changes ลักษณะที่เห็นจากกล้องจุลทรรศน์ได้แก่ follicle ที่บรรจุ colloid ปริมาณมาก บูดด้วยเซลล์เยื่อเมือก และบริเวณที่มี follicular hypertrophy และ hyperplasia ร่วมกับบริเวณที่มี degenerative changes (เลือดออก fibrosis calcification และ cystic changes)

อาการแสดงสำคัญทางคลินิกได้แก่ mass effect นอกเหนือไปจากผลด้านความสวยงามแล้ว ต่อมที่ขยายขนาดขึ้นยังทำให้เกิดการอุดตันของทางเดินหายใจ กลืนลำบาก และกดเส้นเลือดใหญ่บริเวณคอและหน้าอกส่วนบน ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการทำงานของไทรอยด์ปกติ (euthyroid) แต่ในผู้ป่วยจำนวนน้อยอาจพบ hyperfunctioning nodule ในรายที่มีต่อมไทรอยด์โตมาเป็นเวลานาน ทำให้เกิด hyperthyroidism (toxic multinodular goiter) ภาวะนี้เรียกว่า Plummer

syndrome ซึ่งจะไม่พบ ophthalmopathy หรือ dermopathy เหมือนกับใน Graves disease ในบางกรณีการมีต่อมไทรอยด์โตอาจสัมพันธ์กับอาการ hypothyroidism การตรวจการทำงานโดยใช้ radioiodine uptake จะแสดงให้เห็นการ uptake ที่ไม่สม่ำเสมอ นั่นคือการทำงานในแต่ละบริเวณของต่อมไม่เท่ากัน ใน hyperfunctioning nodule จะเห็นเป็น "hot" nodule การที่มีต่อมไทรอยด์โตยังมีความสำคัญทางคลินิกนั่นคือมันสามารถบดบังหรือเลียนแบบเนื้องอกที่เกิดในต่อมไทรอยด์ก็ได้

NEOPLASMS OF THE THYROID

Solitary thyroid nodule คือการที่คลำได้ก้อนแยกจากเนื้อเยื่อที่ดูปกติของต่อมไทรอยด์ พบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย (4:1)

จากมุมมองทางคลินิก ผู้ป่วยมักกังวลว่าก้อนที่มันั้นเป็นเนื้องอกหรือไม่ โชคดีว่า solitary thyroid nodule ส่วนใหญ่มักเป็น localized non-neoplastic conditions (เช่น nodular hyperplasia, simple cysts, หรือ foci of thyroiditis) หรือ benign neoplasms เช่น follicular adenomas ตามจริงแล้วอัตราส่วนของเนื้องอกที่ไม่ใช่เนื้อร้ายต่อสัดส่วนของมะเร็ง (carcinoma) ของต่อมไทรอยด์อยู่ที่ 10:1 มะเร็งของต่อมไทรอยด์พบเพียง 1% ของสาเหตุ solitary thyroid nodules และส่วนใหญ่แล้วจะเป็นเนื้องอกที่โตช้าและมีอัตราการรอดชีวิตใน 20 ปีถึง 90%

ลักษณะทางคลินิกบางอย่างที่ช่วยแยกสาเหตุของ thyroid nodule ได้แก่

- Solitary nodules มักมีโอกาสเป็นเนื้อร้ายมากกว่า multiple nodules
- Nodule ในผู้ป่วยอายุน้อยมักเป็นเนื้อร้ายมากกว่าผู้ป่วยที่อายุมาก
- Nodule ในผู้ชายมักเป็นเนื้อร้ายมากกว่าในผู้หญิง
- ประวัติของการฉายรังสีที่บริเวณศีรษะและคอสัมพันธ์กับอุบัติการณ์ที่เพิ่มขึ้นของมะเร็งต่อมไทรอยด์
- Nodule ที่มีกิจกรรมนำ radioactive iodine เพิ่มขึ้น (hot nodules) มักเป็น benign มากกว่า malignant

ADENOMAS ของต่อมไทรอยด์ส่วนใหญ่จะเห็นชัดเป็นก้อนเดี่ยวๆ และมักเกิดจาก follicular epithelium เรียกว่า follicular adenoma มีชื่อเรียกหลายชื่อที่ใช้แยก ชนิดของ adenoma ตาม ระดับของการสร้าง follicle และ ปริมาณ colloid ใน follicle ที่พบบ่อยคือ simple colloid adenoma (macrofollicular adenoma) จะมีลักษณะเหมือนต่อมปกติ ลักษณะการเจริญของ follicle ที่เหมือนกับสัณยที่ยังเป็น embryo เรียกว่า fetal adenoma (microfollicular, embryonal or trabecular) แต่มีข้อจำกัดของการใช้วิธีแบ่งแบบนี้เพราะส่วนใหญ่แล้วจะผสมกัน เป็น mixed patterns และส่วนใหญ่ของ benign nodules มักจะไม่มีการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมน ดังนั้นการแยก follicular adenoma จาก follicular hyperplasia และ follicular carcinoma โดยใช้ลักษณะทางคลินิกจึงทำได้ยาก มีหลายการศึกษาที่พบว่า follicular adenoma ไม่ใช่ภาวะที่นำไปสู่ follicular carcinoma ยกเว้นในบางราย แม้ว่า adenoma ส่วนใหญ่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมน แต่พบบางรายมีภาวะ thyrotoxicosis การสร้างฮอร์โมนใน functional adenoma ("toxic adenoma") เกิดจาก independent of TSH stimulation และเกิด thyroid autonomy เช่นเดียวกับในกรณีของ toxic multinodular goiters

TSH signaling pathway มีบทบาทสำคัญในกลไกการเกิด toxic adenoma การมี activating ("gain function") somatic mutation ในส่วนประกอบหนึ่งในสองของ pathway ได้แก่ TSH receptor (พบบ่อยที่สุด) หรือที่ α subunit ของ Gs จะทำให้เกิดการสร้าง cAMP เพิ่มขึ้นติดต่อกันเป็นเวลานานสร้างเซลล์ที่มีข้อได้เปรียบในการเจริญเติบโต ทำให้เกิด การเพิ่มจำนวนของกลุ่มเซลล์ต้นกำเนิดเดียวกัน (clonal expansion) ของ follicular epithelial cell ที่สามารถ

สร้างฮอร์โมนได้เองและทำให้เกิดอาการของฮอร์โมนที่มากเกินไป โดยทั่วไป mutation ทำให้เกิดการกระตุ้น cAMP pathway เป็นสาเหตุหนึ่ง (10-75%) ของ autonomously functioning thyroid adenomas

พยาธิสภาพ adenoma เป็นก้อนเดี่ยว กลม มีแคปซูล และแยกชัดเจนจาเนื้อไทรอยด์ปกติโดยรอบ follicular adenoma มีขนาดเฉลี่ยประมาณ 3 cm แต่บางครั้งอาจเล็กหรือใหญ่กว่านี้ได้ (ใหญ่ได้ถึง 10 cm) หน้าตัดของชิ้นเนื้อที่ยังไม่ผ่านการคงสภาพ ก้อน adenoma จะยื่นออกมาจากหน้าตัดและกดเบียดเนื้อต่อมปกติโดยรอบ มีสีได้ตั้งแต่ สีขาว เทา ถึงสีน้ำตาลแดง ขึ้นกับปริมาณเซลล์ของ adenoma และปริมาณของ colloid เซลล์เนื้ออกจะแยกชัดจากเนื้อปกติโดยรอบ แคปซูล ซึ่งเป็นลักษณะสำคัญที่ใช้แยกจาก multinodular goiter ที่หน้าตัดจะมีหลาย nodule (แม้ว่าคนไข้จะมาพบแพทย์ด้วยเรื่อง solitary thyroid nodule) มีการกดเบียดของเนื้อรอบนอกน้อยกว่า และ ไม่มีแคปซูล พบบริเวณที่มี เลือดออก, fibrosis} calcification, และ cystic changes ได้บ่อยใน follicular adenoma เช่นเดียวกับที่พบใน multinodular goiter โดยเฉพาะในรอยโรคที่มีขนาดใหญ่

ลักษณะจากกล้องจุลทรรศน์ เซลล์ที่เป็นส่วนประกอบจะเรียงตัวเป็น follicle ขนาดเท่าๆกัน ลักษณะของ follicular growth pattern ใน adenoma แยกชัดเจนจาก เนื้อเยื่อปกติภายนอก และเป็นอีกข้อหนึ่งที่ใช้แยกจาก multinodular goiter ที่ ทั้งส่วนที่เป็น nodule และ บริเวณที่ปกติมีลักษณะของ growth pattern ที่เหมือนกัน epithelial cell ที่เป็นส่วนประกอบของ adenoma อาจมีความแตกต่างของแต่ละเซลล์และนิวเคลียสเล็กน้อย พบ mitotic figures ได้น้อยมาก และถ้าพบ mitotic activity บ่อยๆ ต้องดูว่ามี capsular invasion หรือไม่เพื่อแยกจาก follicular carcinoma ปกติแล้วจะไม่ค่อยพบ papillary change ใน follicular adenoma และ ถ้าพบมากๆต้องสงสัยว่าจะเป็น encapsulated variant ของ papillary carcinoma หรือไม่ ในบางครั้งเซลล์เนื้ออกจะมี brightly eosinophilic granular cytoplasm (oxyphil หรือ Hürthle cell change) เรียกว่า Hürthle cell adenoma ซึ่งอาการทางคลินิกและพฤติกรรมไม่แตกต่างจาก conventional follicular adenoma ชนิดอื่นของ follicular cell adenoma ได้แก่ clear cell follicular adenoma และ "signet-ring cell" follicular adenoma อาจพบหย่อมที่แสดงลักษณะของ nuclear pleomorphism, atypia และ prominent nucleoli (endocrine atypia) เช่นเดียวกับเนื้ออกของต่อมไร้ท่อในตำแหน่งอื่นแม้แต่ benign follicular adenoma ซึ่งลักษณะเหล่านี้ไม่ได้บ่งบอกว่าเนื้ออกนี้จะเป็นเนื้อร้าย พบไม่บ่อยที่ follicular adenoma จะมีเซลล์เพิ่มขึ้นหรือมีความแตกต่างกันของขนาดและนิวเคลียสแต่ละเซลล์รวมถึงการเพิ่มขึ้นของ mitotic activity ในบริเวณกว้างเรียก รอยโรคเหล่านี้ว่า atypical adenoma และต้องตรวจดูแคปซูลอย่างละเอียดเพื่อดูว่าไม่มี capsular and/or vascular invasion สิ่งสำคัญในการให้การวินิจฉัย follicular adenoma คือเห็นแคปซูลล้อมรอบก้อนชัดเจน ดังนั้นการตรวจ ประเมินแคปซูลอย่างถี่ถ้วนจึงจำเป็นการแยก follicular adenoma จาก follicular carcinoma ซึ่งจะมี capsular and/or vascular invasion

ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมาด้วยก้อนที่ต่อมไทรอยด์ข้างเดียว ไม่เจ็บ คลำได้จากการตรวจร่างกาย ก้อนที่ขนาดใหญ่ อาจทำให้เกิดอาการเฉพาะที่เช่น กลืนลำบาก

Adenoma ส่วนใหญ่จะมี radioiodine uptake น้อยกว่าปกติ ดังนั้นจะเห็นเป็น cold nodule เมื่อเทียบกับเนื้อไทรอยด์ข้างเคียง 10% -ของ cold nodule จะตรวจพบจากทางพยาธิว่าเป็น carcinoma ในเวลาต่อมา ในทางตรงข้าม มะเร็งเกิดน้อยใน hot nodule ส่วนน้อยของ adenoma ที่พบเป็น hyperfunctional ทำให้เกิดอาการและอาการแสดงของ hyperthyroidism (toxic adenoma) ซึ่ง nodule เหล่านี้จะเป็น hot nodule เมื่อเทียบกับเนื้อเยื่อข้างเคียง ที่ขาดการกระตุ้นโดย thyrotropin ในบางครั้ง hot adenoma จะมีการทำงานขึ้นกับ TSH และอาจลดขนาดลงเมื่อได้รับ ไทรอยด์ ฮอร์โมนซึ่งจะไปลดการหลั่ง TSH

เทคนิคอื่นที่ใช้ในการประเมินก่อนการผ่าตัดคือ ultrasonography และ fine needle aspiration biopsy แต่เนื่องจากการวินิจฉัยที่จำเพาะกับ adenoma ต้องประเมินจากแคปซูล การวินิจฉัยที่จำเพาะจึงต้องอาศัยการตรวจชิ้นเนื้อของต่อมไทรอยด์ที่ตัดออกมา (resection) โดยละเอียดจากกล้องจุลทรรศน์เท่านั้น โดย thyroid adenoma รวมทั้ง atypical adenoma มีการดำเนินโรคที่ดีและไม่มีการเป็นซ้ำหรือแพร่กระจาย ประมาณ 20% ของ adenoma มี mutation ของ RAS family oncogene ซึ่งพบใน 30-40% ของ follicular carcinoma สิ่งตรวจพบนี้เพิ่มโอกาสในการเปลี่ยนแปลงจาก adenoma เป็น carcinoma

OTHER BENIGN TUMORS Solitary thyroid nodule อาจตรวจแล้วว่าเป็น cyst ส่วนใหญ่เป็น cystic degeneration ของ follicular adenoma หรืออาจเกิดใน multinodular goiter มักจะบรรจุด้วยของเหลวหนืด สีน้ำตาลที่มีเลือด hemosiderin pigment และ cell debris รอยโรคอื่นที่พบ ได้แก่ dermoid cysts, lipomas, hemangiomas และ teratomas (ส่วนใหญ่พบในทารก)

CARCINOMAS มักพบในผู้ใหญ่ แม้ว่าบางชนิดจะพบได้ในเด็ก โดยเฉพาะ papillary carcinoma รอยโรคจะพบในเพศหญิงได้บ่อยในผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ในช่วงผู้ใหญ่ตอนต้นและผู้ใหญ่ตอนกลาง ซึ่งอาจสัมพันธ์กับการที่มี estrogen receptor บน thyroid epithelium ในทางตรงข้ามผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งในวัยเด็กและผู้ใหญ่ตอนปลายจะพบทั้งเพศชายและเพศหญิงในจำนวนเท่าๆกัน มะเร็งในต่อมไทรอยด์ส่วนใหญ่เป็น well-differentiated lesion ที่พบบ่อยได้แก่

- Papillary carcinoma (75-85%)
- Follicular carcinoma (10-20%)
- Medullary carcinoma (5%)
- Anaplastic carcinoma (<5%)

มะเร็งในต่อมไทรอยด์ส่วนใหญ่เกิดจาก follicular epithelium ยกเว้น medullary carcinoma ซึ่งเกิดจาก parafollicular หรือ C cells

กลไกการเกิดโรคมียหลายปัจจัย ทั้งลักษณะทางพันธุกรรม และสิ่งแวดล้อม

Genetic Factors เป็นปัจจัยสำคัญในการเกิดมะเร็งในต่อมไทรอยด์ทั้งแบบ familial และ non familial (sporadic) forms โดยพบ familial medullary cancers มากที่สุดในมะเร็งของต่อมไทรอยด์ที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม familial non medullary thyroid cancers (papillary and follicular) พบได้น้อยมาก มะเร็งของต่อมไทรอยด์แต่ละชนิดมี gene ที่จำเพาะแตกต่างกันไป

Follicular Thyroid Carcinomas ประมาณครึ่งหนึ่งของ follicular carcinoma มี mutation ใน RAS family ของ oncogenes (*HRAS*, *NRAS* และ *KRAS*) *NRAS* mutation พบบ่อยที่สุด เวิร์กนี้มีรายงานว่ามีการ translocation ระหว่าง *PAX8* (homeobox gene ที่สำคัญในการเจริญของต่อมไทรอยด์) และ *PPAR γ 1* (peroxisome proliferator-activated receptor γ a nuclear hormone receptor implicated in terminal differentiation of cells) *PAX8-PPAR γ 1* fusion พบใน 1/3 ของ ผู้ป่วย follicular carcinoma โดยเฉพาะที่มี t(2;3)(q13;p25) ซึ่งทำให้ 2 gene มาต่อกัน follicular carcinoma เกิดโดยอย่างน้อยสอง molecular pathways ที่ไม่เกี่ยวข้องกัน เนื่องจากอาจมี RAS mutation หรือ *PAX8-PPAR γ 1* fusion หรือเกิดทั้งสองอย่างในคนเดียวกันซึ่งพบได้ยากกว่า มีผู้ป่วยจำนวนน้อยกว่า 10% ที่มี *PAX8-PPAR γ 1* fusion transcript และ ยังไม่พบ translocation นี้ในมะเร็งของต่อมไทรอยด์ชนิดอื่น

Papillary Thyroid Carcinomas เช่นเดียวกับ follicular carcinoma ที่พบว่า papillary carcinoma เกิดขึ้นโดยหลาย molecular pathway ที่ไม่เกี่ยวข้องกัน pathway หนึ่งสัมพันธ์กับ rearrangement of tyrosine kinase receptors *RET1* หรือ *NTRK1* (neurotrophic tyrosine kinase receptor 1) และ อันหนึ่งสัมพันธ์กับ activating mutation ใน *BRAF* oncogene และ pathway ที่สามสัมพันธ์กับ RAS mutations (10-20% ของ papillary carcinoma) แสดงว่ามี papillary carcinoma บางรายที่สัมพันธ์กับ follicular adenoma ทั้ง *RET* ที่อยู่บนโครโมโซม 10q11 และ *NTRK1* ที่อยู่บนโครโมโซม 1q21 ต่างก็อยู่ใน family ของ tyrosine kinase receptor ซึ่งส่งผ่าน extracellular signals สำหรับการเจริญเติบโตและการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ และนำ downstream effects ผ่านทาง MAP kinase signaling pathway ซึ่งมีอยู่ทุกหนทุกแห่ง ไม่มี receptor ใดที่ปรากฏอยู่บนผิวของ thyroid follicular cell ที่ปกติ ใน papillary thyroid cancer ไม่ว่าจะพบ paracentric inversion บนโครโมโซมที่ 10 หรือ reciprocal translocation ของ โครโมโซม ที่ 10 และ 17 ทำให้ tyrosine kinase domain ของ *RET* อยู่ภายใต้ transcriptional control ของ constitutively active genes บนโครโมโซมทั้งสองอัน fusion gene อันใหม่ที่เกิดขึ้นคือ *ret/PTC* (*ret/papillary thyroid carcinoma*) ซึ่งพบได้ 1/5 ของผู้ป่วย papillary thyroid carcinoma และพบได้บ่อยในผู้ป่วยเด็กที่เคยมีประวัติของการได้รับรังสีมาก่อน paracentric inversions หรือ translocation ของ *NTRK1* ซึ่งทำให้เกิดการกระตุ้นที่ tyrosine active kinase domain อยู่ตลอดเวลา พบใน 5-10 % ของ papillary thyroid cancer 1/3-1/5 ของ papillary thyroid cancer มี activating mutation ของ *BRAF* gene ซึ่งควบคุมตัวกลางการนำสัญญาณใน MAP kinase pathway และ mutation ของ *BRAF* ทำให้เกิดผลกระทบอย่างมากบน thyroid epithelium โดยพบความผิดปกติหนึ่งในสองอย่างของ molecular pathway ใน papillary thyroid carcinoma แต่ไม่พบพร้อมกันทั้งสองอย่าง

Medullary Thyroid Carcinomas เกิดจาก parafollicular C cells ในต่อมไทรอยด์ familial medullary thyroid carcinoma เกิดใน multiple endocrine neoplasia 2 (MEN-2) และสัมพันธ์กับ germ line *RET* protooncogene mutation ซึ่งมีผลต่อ residues in cysteine-rich extracellular หรือ intracellular tyrosine kinase domains นำไปสู่การกระตุ้น receptor อยู่ตลอดเวลา *RET* mutation พบได้ 95% ของ ครอบครัวผู้ป่วยที่มี MEN-2 ในส่วนน้อยของผู้ป่วยอาจเกิด mutation ในส่วนที่ตรวจพบได้ยากของ promoter sequences หรือ intronic sites และยังพบ *RET* mutation ใน non familial (sporadic) medullary thyroid cancer และไม่พบ chromosome rearrangement ของ *RET* เช่น *ret/PTC* translocation ที่มีรายงานใน papillary thyroid carcinoma ใน medullary thyroid carcinoma

Anaplastic Carcinomas อาจเกิดแบบ de novo หรือ dedifferentiation ของ well-differentiated papillary หรือ follicular carcinoma พบ inactivation point mutation ของ p53 ได้บ่อยในมะเร็งชนิดนี้ซึ่งจะพบได้น้อยมากใน well-differentiated thyroid cancer

Environmental Factors ปัจจัยเสี่ยงส่วนใหญ่ของมะเร็งต่อมไทรอยด์ได้แก่การได้รับ ionizing radiation โดยเฉพาะในช่วง ยี่สิบปีแรก ในอดีตมีการใช้การฉายรังสีในการรักษาโรคบริเวณศีรษะและคอในผู้ป่วยทารกและเด็ก เช่นใน reactive tonsillar enlargement, acne and tinea capitis มากถึง 9%ของผู้ป่วยที่ได้รับรังสีในวัยเด็กที่จะกลายเป็นมะเร็งของต่อมไทรอยด์ส่วนใหญ่จะเป็นในอีก 20-30 ปีต่อมา ความสำคัญของการรังสีในการเป็นหนึ่งในการปัจจัยเสี่ยงในการเกิดมะเร็งของต่อมไทรอยด์ เห็นได้ชัดขึ้นเมื่ออุบัติการณ์ ของ papillary thyroid carcinoma เพิ่มขึ้นในเด็กบนเกาะ Marshall หลังการทดสอบระเบิดปรมาณูและมีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นอย่างมากของมะเร็งต่อมไทรอยด์ในเด็กในพื้นที่หลังการระเบิดของ

Chernobyl ในยูเครน ปี 1986 พบมะเร็งต่อมไทรอยด์ในเด็กมากกว่า 400 รายในพื้นที่ของ Belarus ในช่วงเวลานั้นซึ่งมากกว่าอุบัติการณ์ปกติในพื้นที่ก่อนการระเบิดอย่างมาก

การเป็น multinodular goiter นานๆ อาจเป็นปัจจัยนำในบางรายเนื่องจากพบว่าในพื้นที่ endemic goiter มีจำนวนของผู้ป่วย follicular carcinoma มากกว่าปกติ ในขณะที่ thyroid lymphoma ส่วนอย่างเกิดจาก Hashimoto thyroiditis ยังไม่มีหลักฐานสรุปว่า thyroiditis สัมพันธ์กับการเกิด thyroid epithelial carcinoma

Papillary Carcinoma เป็นมะเร็งของต่อมไทรอยด์ชนิดที่พบบ่อยที่สุด เกิดในอายุเท่าใดก็ได้แต่มักพบในช่วง 20-40 ปี และเป็นส่วนใหญ่ของมะเร็งของต่อมไทรอยด์ที่สัมพันธ์กับประวัติได้รับ ionizing radiation มาก่อนหน้า

Papillary thyroid carcinoma เป็นรอยโรคเดี่ยวหรือเกิดขึ้นพร้อมกันหลายจุด (multifocal) ก็ได้ บางครั้งอาจมีของซัดหรือกระทั่งมีแคปซูลหุ้ม และบางครั้งมีขอบไม่ชัดและแทรกซึมไปยังเนื้อเยื่อปกติข้างเคียง รอยโรคอาจมีบริเวณที่เป็น fibrosis calcification และพบบ่อยว่าเป็น cyst หน้าตัดก้อนเป็น granular และในบางครั้งอาจบอกได้จากตาเปล่าว่ามีบริเวณที่เป็น papillary foci การวินิจฉัยที่จำเพาะสำหรับ papillary thyroid carcinoma ทำได้โดยการตรวจทางกล้องจุลทรรศน์เท่านั้น ลักษณะสำคัญของ papillary thyroid carcinoma มีดังต่อไปนี้

- มี branching papillae ที่มี fibrovascular stalk หุ้มด้วยเซลล์ทรง cuboid ชั้นเดียวหรือหลายชั้น ส่วนใหญ่แล้วเซลล์ที่คลุมอยู่บน papillar จะมีลักษณะเป็นระเบียบและเหมือนกัน แต่ในบางครั้งอาจพบเซลล์ที่มีความแตกต่างทั้งขนาดของเซลล์และรูปร่างของนิวเคลียสอย่างมาก papillae ของ papillary carcinoma แยกจาก hyperplasia ได้โดยใน papillary carcinoma papillae จะซับซ้อนกว่าและมี dense fibrovascular core
- นิวเคลียสของเซลล์ใน papillary thyroid carcinoma มี finely dispersed chromatin ซึ่งทำให้มองเห็นว่าใสหรือว่างเปล่า เป็นที่มาของชื่อ ground glass หรือ Orphan Annie eye nuclei นอกจากนี้ยังมีการยื่นของ cytoplasm เข้าไปในนิวเคลียสเมื่อตัดตามขวางแล้วจะเห็นเป็น intranuclear inclusion (“pseudoinclusion”) หรือ intranuclear groove ในปัจจุบันการให้การวินิจฉัย papillary carcinoma ขึ้นกับลักษณะของนิวเคลียสดังกล่าวข้างต้น แม้ว่าจะไม่มี papillary architecture อยู่เลยก็ตาม
- Psammoma bodies คือลักษณะของ calcification ที่เกิดเป็นวง พบบ่อยในรอยโรค และมักพบในแกนของ papillae ซึ่งโครงสร้างนี้แทบไม่พบใน follicular หรือ medullary carcinoma และถ้าพบมันเป็นข้อบ่งชี้สำคัญว่ารอยโรคนั้นเป็น papillary carcinoma เมื่อใดที่พบ psammoma bodies ในต่อมน้ำเหลืองหรือเนื้อเยื่อใกล้เคียงต่อมไทรอยด์ต้องนึกถึงว่ามี papillary thyroid carcinoma ซ่อนอยู่หรือไม่
- มักพบบริเวณที่มี lymphatic invasion แต่พบบ่อยที่จะมี vascular invasion โดยเฉพาะในรอยโรคขนาดเล็ก การแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองพบได้ในครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยทั้งหมด มีรูปแบบอื่นของ papillary carcinoma ที่จำเป็นจะต้องทราบไว้เพราะมันอาจดูคล้ายรอยโรคอื่นและมีลักษณะทางคลินิกที่จำเพาะได้แก่

Encapsulated variant คิดเป็น 10% ของ papillary neoplasm โดยมากจะอยู่เฉพาะในต่อมไทรอยด์ มีแคปซูลชัดเจน และพบน้อยมากที่จะมี vascular หรือ lymph node invasion ดังนั้นจึงอาจสับสนได้กับ benign adenoma ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีพยากรณ์โรคที่ดีมาก

Follicular variant มีลักษณะของนิวเคลียสของ papillary carcinoma แต่มีลักษณะโครงสร้างส่วนใหญ่เป็น follicular architecture จากตาเปล่าเนื้อออกอาจมีแคปซูลและอาจพบ psammoma bodies ได้เป็นบางหย่อม follicular

variants มีการดำเนินโรคเช่นเดียวกับ papillary thyroid carcinoma ปกติ ในทางตรงข้าม true follicular carcinoma จะมี capsular และ/หรือ vascular invasion และมีการพยากรณ์โรคที่แยกว่า

Tall cell variant มี tall columnar cell ที่มี eosinophilic cytoplasm คลุมอยู่บน papillary structure เซลล์ต้องมีความสูงเป็นสองเท่าของความกว้างของมันเป็นอย่างน้อย มะเร็งชนิดนี้มักพบในผู้สูงอายุ และมักมีขนาดใหญ่และมี prominent vascular invasion, extra thyroid extension, และ cervical และ distant metastasis จากการศึกษพบว่ามากกว่าครึ่งหนึ่งของรายที่เป็น tall cell variant มี ret/PTC translocation ซึ่งมี mitogenic potential มากกว่า ret/PTC ที่พบใน papillary cancer ปกติ ซึ่งการเปลี่ยนแปลงนี้อาจเป็นตัวการที่ทำให้เกิดการดำเนินโรคที่รุนแรง

Diffuse sclerosing variant พบในคนอายุน้อย และเด็ก ผู้ป่วยมักไม่ได้มาด้วยเรื่องก้อนแต่มาด้วยต่อมไทรอยด์โตสองข้างเท่าๆกัน หน้าตาดมี gritty sensation เนื่องจากมี psammoma bodies จำนวนมาก เนื้ออกมี papillary growth pattern เป็นส่วนใหญ่ สลับกับ solid area ที่มี squamous morules เซลล์เนื้ออกมีลักษณะนิวเคลียสเช่นเดียวกับที่พบใน papillary carcinoma ปกติ และมี extensive diffuse fibrosis ทั่วทั้งต่อมและมักพบมี lymphocytic infiltration เช่นเดียวกับที่พบใน Hashimoto thyroiditis เซลล์เนื้ออกมีแนวโน้มที่จะ invade intrathyroidal lymphatic channels ดังนั้นจึงพบการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองได้ในผู้ป่วยเกือบทุกราย

Hyalinizing trabecular tumors เป็นกลุ่มที่รวมทั้ง adenoma และ carcinoma เอาไว้ด้วยกัน เพิ่งได้รับการจัดเป็นชนิดหนึ่งของ papillary carcinoma เนื่องจากพบมี ret/PTC gene rearrangement ใน 30% ถึง 60% มีลักษณะเป็น "organoid" growth pattern มี nests และ trabeculae of elongated tumor cells ใน fibrovascular stroma เห็นครั้งแรกเนื้ออกชนิดนี้จะดูเหมือน extra-adrenal paraganglioma มี hyalinization อย่างมากทั้งในและนอกเซลล์ ทำให้จากกำลังขยายต่ำจะเห็นเนื้ออกมีสีชมพู ลักษณะนิวเคลียสจะเหมือนกับที่พบใน papillary carcinoma ทั่วไป และอาจพบ psammoma bodies บ้าง hyalinizing trabecular adenoma มีแคปซูลชัดในขณะที่ carcinoma จะมี capsular และ/หรือ vascular invasion

Papillary carcinoma ส่วนใหญ่จะมาด้วยก้อนแต่ไม่มีอาการอื่น แต่อาจมาพบครั้งแรกโดยการแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองที่คอ เป็นเรื่องน่าสนใจว่าแม้จะมีการแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองแต่ไม่มีผลต่อการดำเนินโรคที่ดีของรอยโรคชนิดนี้เลย มะเร็งชนิดนี้มักเป็นก้อนเดี่ยวจะเคลื่อนขึ้นลงตามการกลืนและไม่สามารถแยกจาก benign nodule ได้ การมีเสียงแหบ กลืนลำบาก ไอ หรือ หายใจลำบากแสดงถึงโรคที่เป็นมาก ในผู้ป่วยจำนวนน้อยมีการแพร่กระจายทางกระแสเลือดในตอนแรกที่มีการวินิจฉัยและส่วนใหญ่จะแพร่กระจายไปที่ปอด

มีการทดสอบหลายอย่างที่ช่วยในการวินิจฉัย papillary thyroid carcinoma รวมถึง radionuclide scanning และ fine-needle aspiration โดย papillary carcinoma ส่วนใหญ่จะเป็น cold nodule และสามารถมองเห็นลักษณะของ nucleus ที่จำเพาะกับ papillary carcinoma ใน FNA

Papillary thyroid cancers มีการพยากรณ์โรคที่ดีมาก อัตราการรอดชีวิตใน 10 ปีเป็น 95% ผู้ป่วย 5-20% มีการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ และ 10-15% มีการแพร่กระจายของโรคไปยังอวัยวะอื่น การพยากรณ์โรคของผู้ป่วย papillary carcinoma ขึ้นกับปัจจัยหลายอย่าง เช่น อายุ (โดยทั่วไปการพยากรณ์โรคจะแยกลงในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 40 ปี) การมี extrathyroidal extension และ presence of distant metastasis

Follicular Carcinoma พบได้เป็นอันดับสองของมะเร็งในต่อมไทรอยด์ คิดเป็น 10-20% ของผู้ป่วยมะเร็งในต่อมไทรอยด์ทั้งหมด มักเกิดในผู้ป่วยหญิงและมีอายุมากกว่าที่พบในผู้ป่วย papillary carcinoma โดยพบมากในช่วงอายุ 40-50

ปี อุบัติการณ์ของ follicular carcinoma เพิ่มขึ้นในพื้นที่ที่ขาดแคลนไอโอดีน ซึ่งชี้ว่า nodular goiter อาจเป็นรอยโรคที่นำมาก่อนการเกิดมะเร็ง มีอัตราการเกิด RAS mutation สูงในทั้ง follicular adenoma และ follicular carcinoma แสดงให้เห็นว่าสองโรคนี้ อาจจะมีความสัมพันธ์กัน

Follicular carcinoma เป็นก้อนเดี่ยวซึ่งอาจจะมีขอบเขตชัด หรือ อาจจะไม่ชัดออกไปอย่างมาก ก้อนที่มีขอบเขตชัดอาจแยกได้ยากจาก follicular adenoma โดยการมองด้วยตาเปล่า ก้อนที่มีขนาดใหญ่อาจจะทะลุออกนอกแคปซูลของมันเองและอาจแทรกซึมออกไปนอกแคปซูลของต่อมไทรอยด์ไปยังโครงสร้างใกล้เคียงในบริเวณคอ หน้าตัดของก้อนมีได้ตั้งแต่สีเทาไปจนถึงสีแทน สีชมพู และในบางครั้งอาจโปร่งแสง ถ้ามี follicle ขนาดใหญ่ที่บรรจุ colloid อยู่ในรอยโรค บางครั้งอาจพบ degenerative changes เช่น central fibrosis และ focal calcifications

ลักษณะที่เห็นจากกล้องจุลทรรศน์ ของ follicular carcinoma ประกอบด้วยเซลล์หน้าตาเหมือนกัน เรียงตัวเป็น follicle เล็กๆที่บรรจุ colloid คุกคล้ายต่อมไทรอยด์ปกติ ในบางกรณี อาจไม่เห็น follicular differentiation ชัดเจน และอาจเห็นเป็น nests หรือ sheets ของเซลล์โดยไม่มี colloid ในบางครั้งรอยโรคจะประกอบด้วยเซลล์ส่วนใหญ่ที่มี granular eosinophilic cytoplasm (Hürthle cell) ไม่ว่าจะมียูเรียแบบใดจะไม่พบลักษณะของนิวเคลียสแบบที่พบใน papillary carcinoma และไม่พบ psammoma bodies แต่ต้องไม่ลืมว่า papillary carcinoma อาจพบลักษณะ ของ follicular pattern ได้ และ follicular lesion ที่มี papillary nuclear features ควรรักษาแบบ papillary cancers แม้ว่าลักษณะของนิวเคลียสจะช่วยแยกแยะระหว่าง papillary carcinoma, follicular variant กับ follicular carcinoma แต่ไม่ช่วยแยกแยะระหว่าง follicular adenoma และ minimally invasive follicular carcinomas การแยกนี้ต้องอาศัยการตัดเลือกชิ้นเนื้อเพื่อตรวจลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาบริเวณรอยต่อระหว่างรอยโรค แคปซูล และ เนื้อไทรอยด์ปกติ จำนวนมากเพื่อดูว่าไม่มี capsular และ/หรือ vascular invasion หลักในการดู vascular invasion ใช้เฉพาะกับ เส้นเลือดที่อยู่บนแคปซูลและเส้นเลือดที่อยู่นอกแคปซูล การมีเนื้อออกอยู่ภายในเส้นเลือดในรอยโรคมีความสำคัญในการพยากรณ์โรคน้อยมาก พบมี lymphatic invasion น้อยมากซึ่งไม่เหมือนกับใน papillary cancer

ตรงข้ามกับ minimally invasive follicular cancers การที่มีการแทรกซึมออกไปอย่างมากในเนื้อเยื่อของต่อมไทรอยด์หรือออกไปยังอวัยวะใกล้เคียง ซึ่งทำให้มีการวินิจฉัยได้อย่างแน่ชัดว่าเป็นมะเร็งเรียกว่า widely invasive follicular carcinoma เนื้ออกเหล่านี้จากกล้องจุลทรรศน์มักพบสัดส่วนของ solid หรือ trabecular pattern มากกว่า follicular differentiation และพบมี mitosis เพิ่มมากขึ้น

Follicular carcinoma เป็น ก้อนเนื้อออกโตช้า ไม่เจ็บ และมักพบเป็น cold nodule ได้บ่อย แต่บางครั้งพบเป็น warm nodule ได้ใน well-differentiated lesion เนื้ออกนี้ไม่ค่อยมีแนวโน้มที่จะมี lymphatic invasion ดังนั้นจึงไม่ค่อยพบ involvement ของ regional lymph node แต่พบการแพร่กระจายทางกระแสเลือดได้บ่อยไปที่ กระดูก ปอด ตับและอวัยวะอื่นๆ การพยากรณ์โรคขึ้นกับ extent of invasion และ stage ในตอนที่มาพบครั้งแรก widely invasive follicular carcinoma มักไม่พบว่ามี การแพร่กระจายของโรคและครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยจะตายจากโรครภายใน 10 ปี ซึ่งตรงข้ามกับ minimally invasive carcinoma ซึ่งมีอัตราการรอดชีวิตใน 10 ปี เกิน 90% การรักษา follicular carcinoma ส่วนใหญ่ทำโดย total thyroidectomy ตามด้วยการให้ radioactive iodine เพราะส่วนที่แพร่กระจายมีแนวโน้มที่จะ uptake radioactive iodine ซึ่งทำให้สามารถบอกได้ว่าการแพร่กระจายไปที่ตำแหน่งใดและทำลายเนื้ออกส่วนที่แพร่กระจายที่ตำแหน่งนั้นๆได้ นอกจากนี้เนื่องจาก follicular carcinoma มักจะตอบสนองต่อการกระตุ้นโดย TSH ผู้ป่วยจึงมักได้รับฮอร์โมนของต่อมไทรอยด์ตามหลังการผ่าตัดเพื่อยับยั้ง endogenous TSH

Medullary Carcinoma เป็น neuroendocrine neoplasm เกิดจาก parafollicular หรือ C cells ของต่อมไทรอยด์ มีต้นกำเนิดจาก ultimobranchial body โดยเปลี่ยนแปลงมาจาก ventral wings ของ 4th pharyngeal pouches (ซึ่งจะเปลี่ยนไปเป็น 5th pharyngeal pouches ต่อไป) C cell จะหลั่ง calcitonin ซึ่งเป็นตัวชี้วัดที่มีบทบาทสำคัญในการวินิจฉัยและการติดตามผลหลังการผ่าตัดของผู้ป่วย ในบางสถานการณ์เซลล์นี้อาจจะหลั่ง polypeptide hormone อื่น เช่น somatostatin, serotonin และ vasoactive intestinal peptide (VIP) เนื้อเยื่อชนิดนี้ 80% เป็น sporadic case ที่เหลือเกิดใน MEN syndrome 2A หรือ 2B หรือเกิดในครอบครัว (familial tumor) ซึ่งไม่สัมพันธ์กับ MEN syndrome (familial medullary thyroid carcinoma หรือ FMTC) activating point mutation ใน RET protooncogene มีบทบาทสำคัญในการเกิดทั้ง sporadic และ familial medullary carcinoma ในรายที่สัมพันธ์กับ MEN-2 จะเกิดไคนอายุน้อยและอาจพบว่าเกิดในวัยเด็ก ในทางตรงข้าม sporadic medullary carcinoma และ FMTC เป็นรอยโรคที่เกิดในผู้ใหญ่โดยมีอุบัติการณ์สูงสุดที่ช่วงอายุ 40 และ 50 ปี

Medullary carcinoma อาจเกิดได้ทั้งเป็นแบบ รอยโรคเดี่ยวหรือเป็นหลายรอยโรคในต่อมไทรอยด์ทั้งสองข้าง sporadic neoplasm มักเกิดในต่อมเพียงข้างเดียว ในทางตรงข้าม ในรายที่เป็น familial case จะพบว่าเป็นทั้งสองข้างและพบหลายรอยโรค (multicentricity) รอยโรคที่มีขนาดใหญ่จะมีบริเวณเนื้อตายและเลือดออกและอาจแทรกซึมออกนอกแคปซูลของต่อมไทรอยด์ พยาธิสภาพรอยโรคจะมีลักษณะแน่นแข็ง สีเทาอ่อนถึงสีแทนและมีการแทรกซึม และอาจพบมีเนื้อตายและเลือดออกได้ในรอยโรคขนาดใหญ่

ลักษณะจากกล้องจุลทรรศน์จะพบ polygonal หรือ spindle-shaped cell ซึ่งอาจเรียงตัวเป็น nests trabeculae หรือเป็น follicle ในบางครั้งอาจพบ small anaplastic cell ในบางรอยโรคและอาจพบเป็นส่วนประกอบที่มากที่สุด และพบสาร amyloid ซึ่งเป็นผลจากการเปลี่ยนแปลงโมเลกุลของ calcitonin ใน stroma สามารถใช้วิธีการทาง immunohistochemistry ย้อม calcitonin ในทั้งเซลล์มะเร็งและ amyloid การศึกษาโดยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน พบ membrane-bound electron-dense granule ปริมาณต่างๆกันใน cytoplasm ของเซลล์มะเร็ง ลักษณะที่พบได้ชัดอย่างหนึ่งของ familial medullary cancer คือ พบ C-cell hyperplasia ได้หลายตำแหน่ง ในเนื้อต่อมไทรอยด์บริเวณใกล้รอยโรค ซึ่งเป็นลักษณะที่ไม่พบใน sporadic lesion ยังไม่มีข้อตกลงแน่ชัดในเรื่องของหลักที่ใช้ในการวินิจฉัย C-cell hyperplasia การที่มีกลุ่มของ C-cell ที่เห็นได้อย่างชัดเจนหลายกลุ่มทั่วทั้งเนื้อต่อมไทรอยด์น่าจะพิจารณาได้ว่าเป็น familial tumor แม้ว่าจะไม่มีประวัติชัดเจนมาก่อน เชื่อว่าตำแหน่งที่มี C cell hyperplasia เป็นจุดตั้งต้นของการเกิด medullary carcinoma

Sporadic case ของ medullary carcinoma มักมาพบแพทย์ด้วยก้อนที่คอซึ่งบางครั้งสัมพันธ์กับอาการเฉพาะที่เช่นกลืนลำบากหรือเสียงแหบ ในบางครั้งอาการเริ่มแรกจะเป็น paraneoplastic syndrome ซึ่งเกิดจาก peptide hormone ที่หลั่งออกมา (เช่น ท้องเสียเนื่องจากการหลั่งของ VIP) อาการเนื่องจาก hypocalcemia จะไม่เด่นชัดแม้ว่าจะมีระดับของ calcitonin เพิ่มขึ้น การตรวจหาว่ารอยโรคมีความสัมพันธ์กับระดับ calcitonin ที่เพิ่มขึ้น หรือมี RET mutation จะทำให้ตรวจพบ familial case ได้เร็วยิ่งขึ้น กลุ่มผู้ป่วย MEN-2 ที่มี RET mutation จะได้รับการผ่าตัด prophylactic thyroidectomy เพื่อป้องกันการเกิด medullary carcinoma ซึ่งเป็น major risk factor for poor outcome ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ในบางครั้งลักษณะที่ตรวจพบในต่อมไทรอยด์ที่ตัดออกมาจากผู้ที่ไม่แสดงอาการเหล่านี้มีเพียง C-cell hyperplasia และ micromedullary carcinoma (<1 cm) การศึกษาเมื่อเร็ว ๆ นี้ระบุว่า การที่มี RET mutation สัมพันธ์กับความรุนแรงของ medullary carcinoma และ มีแนวโน้มที่จะเกิดเนื้องอกในต่อมไร้ท่ออื่นๆในผู้ป่วย MEN-2

Anaplastic Carcinoma เป็น undifferentiated tumor ของ thyroid follicular epithelium ซึ่งตรงข้ามกับ differentiated thyroid neoplasm โดยมีความรุนแรงของโรคมากกว่าและมีอัตราการเสียชีวิต 100% anaplastic carcinoma พบได้น้อยกว่า 5% ของมะเร็งที่พบในต่อมไทรอยด์ทั้งหมด ผู้ป่วยมักมีอายุมากกว่ามะเร็งในต่อมไทรอยด์ชนิดอื่นโดยอายุเฉลี่ย อยู่ที่ 65 ปี ครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยมีประวัติของ multinodular goiter นำมาก่อน ในขณะที่ 20% มีประวัติของ well differentiated thyroid neoplasm และ 20-30% มี differentiated tumor เกิดขึ้นพร้อมๆกันซึ่งมักจะเป็น papillary carcinoma สิ่งตรวจพบเหล่านี้นำไปสู่สมมติฐานที่ว่า anaplastic carcinoma เกิดจาก กลไกที่เรียกว่า dedifferentiation จากมะเร็งที่มี differentiation ตีกว่า ซึ่งเป็นผลจากการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมหนึ่งอย่างหรือมากกว่ารวมถึง loss of the p53 tumor suppressor gene

จากกล้องจุลทรรศน์พบว่ามะเร็งเหล่านี้ประกอบไปด้วย highly anaplastic cells ซึ่งอาจมีลักษณะรูปแบบอย่างใดอย่างหนึ่งต่อไปนี้ (1) large pleomorphic giant cells, รวมถึง osteoclast-like multinucleated giant cells (2) spindle cells with sarcomatous appearance; (3) mixed spindle and giant cells and (4) small cells เหมือนกับที่พบใน small cell carcinoma ที่เกิดในบริเวณอื่น ไม่ค่อยพบว่ามี “true” small cell carcinoma เกิดในต่อมไทรอยด์ และส่วนใหญ่ที่เป็น “small cell” มักจะพิสูจน์ได้ภายหลังว่าเป็น medullary carcinoma หรือ malignant lymphoma ซึ่งสามารถเกิดได้ในต่อมไทรอยด์แต่มีการพยากรณ์โรคดีกว่ามาก อาจพบมีบริเวณที่มี papillary หรือ follicular differentiation อยู่บ้างในก้อนเนื้ออก ซึ่งบ่งชี้ว่าเนื้ออกนั้นเกิดจาก better differentiated carcinoma

ผู้ป่วย มักมาด้วยอาการ ก้อนโตเร็วที่คอ และผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีการแทรกซึมออกนอกแคปซูลของต่อมไทรอยด์เข้าสู่อวัยวะใกล้เคียงในบริเวณคอ หรือ มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่ปอดตั้งแต่ตอนแรกที่มาพบ อาการเนื่องจากการกดเบียด และจากการแทรกซึมเช่น หายใจลำบาก กลืนลำบาก เสียงแหบ และ ไอ พบได้บ่อย ยังไม่มีการรักษาใดที่มีประสิทธิภาพสำหรับการรักษา anaplastic carcinoma และผู้ป่วยจะเสียชีวิตทั้งหมด แม้ว่าจะพบมีการกระจายไปยังอวัยวะอื่นไกลๆแต่ส่วนใหญ่แล้วพบว่าผู้ป่วยมักเสียชีวิตภายในหนึ่งปีจากผลของ aggressive growth และการกดเบียดอวัยวะสำคัญบริเวณคอ

CONGENITAL ANOMALIES Thyroglossal duct หรือ cyst เป็นภาวะแต่กำเนิดที่พบได้บ่อยของต่อมไทรอยด์ การมี sinus tract ที่เหลืออยู่จากการเจริญเติบโตของต่อมไทรอยด์ บางส่วนของ tract อาจจะตีตันไป เหลือบางส่วนเป็นถุงน้ำ (cyst) ซึ่งเกิดได้ในทุกช่วงอายุ และบางทีอาจไม่แสดงอาการจนกระทั่งเข้าสู่วัยผู้ใหญ่ cyst บรรจุ mucinous clear secretion ทำให้เห็นเป็น clear spherical mass หรือ fusiform swelling มักมีขนาดไม่เกิน 2-3 cm ซึ่งจะมีตำแหน่งอยู่กลางลำคอและอยู่หน้าหลอดลม ส่วนของ duct หรือ cyst ที่อยู่สูงขึ้นไปอาจบุด้วย squamous epithelium ซึ่งจะเหมือนกับที่บุ posterior portion ของ tongue ในบริเวณของ foramen cecum ถ้าความผิดปกตินี้เกิดที่คอส่วนที่ต่ำลงมาแต่อยู่เหนือ thyroid gland จะบุด้วย epithelium ที่เหมือนกับ thyroid acinar epithelium ลักษณะจำเพาะที่พบได้คือได้ epithelium จะมี intense lymphocytic infiltrate ถ้ามีการติดเชื้อร่วมด้วยรอยโรคนี้อาจเปลี่ยนเป็น abscess และอาจกลายเป็นมะเร็งได้ (พบได้ยาก)

PARATHYROID GLANDS มีต้นกำเนิดมาจาก pharyngeal pouches โดย superior parathyroid glands มาจาก dorsal wings ของ 4th pharyngeal pouch ส่วน inferior parathyroid glands มาจาก dorsal wings ของ 3rd pharyngeal pouches โดยปกติแล้ว parathyroids ทั้ง 4 ต่อมจะมีตำแหน่งอยู่ใกล้กับ upper และ lower pole ของแต่ละ

thyroid lobe แต่อาจพบที่ตำแหน่งใดก็ได้ในบริเวณที่เจริญเติบโตจาก pharyngeal pouches รวมถึงใน carotid sheath, ต่อมน้ำนม หรือที่อื่นใน anterior mediastinum 10% ของคนทั่วไป ที่มีต่อม parathyroid เพียง 2-3 ต่อม

ในผู้ใหญ่ต่อม parathyroid มีสีน้ำตาลเหลือง กลม และมี แคปซูลหุ้มหนาประมาณ 35-40 mg ส่วนประกอบใหญ่ของต่อมคือ chief cells ซึ่งมีสีจากการย้อม H+E ได้ตั้งแต่สีชมพูจางไปจนถึงสีชมพูเข้ม ขึ้นกับปริมาณของ glycogen ภายในเซลล์ เซลล์เหล่านี้จะเป็นแบบ polygonal และมีขนาด 12-20 mm และมีนิวเคลียส กลม uniform อยู่ตรงกลาง และเซลล์เหล่านี้ยังบรรจุ secretory granules ที่มี parathyroid hormone (PTH) ในบางครั้งเซลล์เหล่านี้จะใส (water-cleared appearance) เนื่องจากไม่มี glycogen เซลล์ชนิดที่สองที่พบคือ oxyphil หรือ transitional oxyphil พบได้ทั่วไป ต่อม parathyroid glands ไม่ว่าจะแบบเดี่ยวหรือเป็นกลุ่ม ซึ่งมักมีขนาดใหญ่กว่า chief cell และมี acidophilic cytoplasm และมี mitochondria อยู่จำนวนมาก เซลล์เหล่านี้ก็มี glycogen อยู่เช่นกัน แต่พบ secretory granule ได้น้อยหรือไม่พบเลย ในทารกและเด็กเล็ก ส่วนประกอบหลักที่ตรวจพบในต่อมคือ solid sheath ของ chief cells ปริมาณของ stromal fat จะค่อยๆเพิ่มขึ้นจนมีปริมาณ 30% ของต่อมซึ่งเป็นปริมาณที่มากที่สุดเมื่ออายุประมาณ 25 ปี และหลังจากนั้นจะคงที่ ปริมาณไขมันในต่อมขึ้นกับปัจจัยหลายอย่าง เช่น ในคนอ้วนจะมีปริมาณไขมันในต่อมมากกว่าคนปกติ

การทำงานของต่อม parathyroid ถูกควบคุมโดยระดับของ free (ionized) calcium ในกระแสเลือดมากกว่า trophic hormone ที่หลั่งมาจาก hypothalamus และ ต่อมได้สมอง โดยปกติแล้วการลดลงของระดับ free calcium กระตุ้นการสังเคราะห์และการหลั่ง PTH ในกระแสเลือด PTH เป็น 84-amino-acid linear polypeptide ที่ได้จากการ cleavage ของ pre-pro form ขนาดใหญ่หลายๆครั้งใน chief cell ซึ่งหน้าที่ทางชีววิทยาของ PTH จะเหลืออยู่ที่ 34 residues ที่เหลือใน amino terminus ส่วน fragment เล็กๆที่ตัดออกไปแล้วยังพบได้ในกระแสเลือด ซึ่งมีความสำคัญตรงที่แม้ไม่มีหน้าที่ทำงานแต่มี epitope ที่สามารถทำปฏิกิริยากับการทดสอบสำหรับการหาระดับ PTH โดยวิธี radioimmuno assays บางชนิด

PTH เป็น seven-transmembrane G-protein-coupled receptor การจับกับฮอร์โมนทำให้เกิดการกระตุ้น G-protein, Gs ทำให้เกิด cAMP โดยผ่านทาง adenylate cyclase และ pathway นี้มีความสำคัญทางคลินิกเมื่อ ความผิดปกติของ Gs โปรตีนสามารถทำให้เกิด hyperactivity หรือ hypoactivity ของ parathyroid gland ก็ได้ PTH ควบคุมระดับแคลเซียมได้โดย

- กระตุ้น osteoclasts ดังนั้นจึงกระตุ้นให้แคลเซียมออกจาก กระดูก
- กระตุ้นให้ renal tubules ดูดซึมแคลเซียมมากขึ้นดังนั้นจึงรักษาระดับแคลเซียมได้
- เปลี่ยนแปลง vitamin D ให้อยู่ในรูป dihydroxy ซึ่งเป็นรูปที่ทำงานที่ไต
- เพิ่มการขับ phosphate ออกทางปัสสาวะ ดังนั้นจึงลดระดับ plasma phosphate
- กระตุ้นการดูดซึมแคลเซียมในทางเดินอาหาร

ผลรวมของการทำงานเหล่านี้คือการเพิ่มระดับแคลเซียม และกลับไปยับยั้งการหลั่ง PTH เป็น feedback mechanism

Hypercalcemia เป็นหนึ่งในการเปลี่ยนแปลงที่เกิดจากการเพิ่มระดับ PTH โดย hypercalcemia เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยมะเร็ง ซึ่งเกิดทั้งใน solid tumor เช่น มะเร็งปอด, มะเร็งเต้านม, มะเร็งที่ศีรษะและลำคอ และมะเร็งที่ไต และมะเร็งของระบบโลหิตวิทยาโดยเฉพาะ multiple myeloma จริงๆแล้ว มะเร็งเป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่ทำให้เกิดภาวะ hypercalcemia ที่ทำให้มีอาการทางคลินิก ในขณะที่ primary

hyperparathyroidism ทำให้ระดับแคลเซียมเพิ่มระดับขึ้นโดยไม่มีอาการ การพยากรณ์โรคในผู้ป่วยที่มี hypercalcemia ที่สัมพันธ์กับมะเร็งค่อนข้างแย่ เนื่องจากมันมักจะเกิดในผู้ป่วยมะเร็งระยะท้ายๆ hypercalcemia ในผู้ป่วยมะเร็งเกิดจากการเพิ่ม bone resorption และปล่อย calcium ออกมา โดยมี 2 กลไกที่เกี่ยวข้อง (1) osteolytic metastases and local release of cytokines และ (2) release of PTH related protein (PTHrP)

- Osteolytic metastases: metastatic tumor cells เช่นเดียวกับ stromal cell ที่อยู่ในบริเวณที่มี metastases จะปล่อยสารที่เหนี่ยวนำให้มีกระบวนการ osteolysis โดยกระตุ้นให้มีการเปลี่ยนแปลงของ osteoclast precursors ไปเป็น mature cells เมื่อเร็ว ๆ นี้มีการค้นพบว่ากระบวนการสำคัญในการสร้าง osteoclast หรือ osteoclastogenic pathway สัมพันธ์กับ osteoblast cell surface receptor *RANK* (receptor activator of nuclear factor **κ**B) และ ligand ของมันคือ *RANKL* และ decoy receptor, osteoprotegerin สำหรับ *RANKL* [decoy receptor คือ soluble receptor ที่แย่งกันจับหรือแข่งขันกับ true receptor (ในที่นี้คือ *RANK*) ที่จะจับกับ ligand ที่เป็นคู่ของ receptor นั้นๆ (ในที่นี้คือ *RANKL*)] *RANKL* หรือที่รู้จักกันว่าเป็น osteoclast differentiation factor เมื่อจับกับ *RANK* receptor จะกระตุ้นหน้าที่การทำงานทุกอย่างของ osteoclast ได้แก่ proliferation, differentiation, fusion และ activation *RANKL* จะหลั่งมาจากเซลล์มะเร็งและ stromal cell ที่อยู่ใกล้เคียงกับเซลล์มะเร็งในบริเวณที่มีการแพร่กระจายและทำให้เกิด osteolysis osteoprotegerin จะไปยับยั้งกระบวนการสร้าง osteoclast นี้ (osteoclastogenesis) และอาจเป็นสิ่งสำคัญในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งที่มีระดับแคลเซียมในเลือดสูง (hypercalcemia of malignancy)
- PTH-related protein: เป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยของ hypercalcemia ใน nonmetastatic solid tumors โดยเฉพาะ squamous cell cancers ซึ่งหลัง PTHrP โปรตีนนี้จะแตกต่างไปจาก PTH แต่ก็คล้ายคลึงพอที่จะไปจับกับ receptor ชนิดเดียวกันและกระตุ้น second messenger โดยเฉพาะ cAMP ซึ่งทำให้ PTHrP มีการทำงานทั้งหมดที่เหมือนกับ PTH รวมถึงเพิ่มกระบวนการ bone resorption และยับยั้งการ proximal tubule phosphate transport โดยทั่วไป PTHrP-induce hypercalcemia เป็นที่รู้จักในชื่อ “humoral hypercalcemia of malignancy” เพื่อแยกจาก hypercalcemia ที่เกิดจาก osteolytic metastases ปัจจุบันพบว่าผู้ป่วยที่มี osteolytic metastasis มีระดับของ PTHrP เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้น PTHrP จึงมีผลต่อ hypercalcemia of malignancy ไม่ว่าจะหรือไม่มีการแพร่กระจายของโรคก็ตาม

Pathology เช่นเดียวกับอวัยวะอื่นในระบบต่อมไร้ท่อ ความผิดปกติของ parathyroid glands ได้แก่ hyperfunction และ hypofunction โดยมากแล้วอาการที่นำผู้ป่วยมาพบแพทย์จะเป็นจากการหลั่ง PTH ที่มากเกินไป ซึ่งจะตรงข้ามกับต่อมไทรอยด์ที่มักจะมาด้วยก่อน

HYPERPARATHYROIDISM แบ่งเป็น สองประเภทหลักคือ primary และ secondary ส่วน tertiary พบได้น้อย primary hyperparathyroidism หมายถึง ภาวะที่ต่อมสร้าง PTH ออกมามากด้วยตัวต่อมเอง secondary และ tertiary เป็นปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (chronic renal insufficiency)

Primary Hyperparathyroidism เป็นหนึ่งในภาวะความผิดปกติของต่อมไร้ท่อที่พบบ่อยที่สุด และเป็นสาเหตุสำคัญของ hypercalcemia ความถี่ของรอยโรคไตต่อมพาราไทรอยด์ที่เป็นสาเหตุของ hyperparathyroidism เป็นดังต่อไปนี้

- Adenoma: 75-80%

- Primary hyperplasia (diffuse or nodular): 10-15%
- Parathyroid carcinoma: <5%

Primary hyperparathyroidism เป็นโรคที่พบในผู้ใหญ่ และพบในผู้หญิงได้บ่อยกว่าผู้ชายโดยอัตราส่วน 3:1 โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในช่วงอายุ 50 ปีหรือในกลุ่มอายุมาก

ผู้ป่วยจำนวนมากกว่า 95% มีสาเหตุมาจาก sporadic parathyroid adenoma หรือ sporadic hyperplasia แม้ว่า familial syndrome จะเป็นสาเหตุรองลงมาแต่พบน้อยกว่ามา แต่มันให้มุมมองที่สำคัญของการเกิด primary hyperparathyroidism โดยโรคทางพันธุกรรมที่สัมพันธ์กับ primary hyperparathyroidism ได้แก่

- Multiple endocrine neoplasia-1 (MEN 1): เกิดการ inactivation ของ MEN1 tumor suppressor gene บนโครโมโซม 11q13 ในผู้ป่วย MEN-1 ซึ่งสัมพันธ์กับรอยโรคในต่อมพาราไทรอยด์หลายอย่างได้แก่ parathyroid adenoma และ parathyroid hyperplasia นอกเหนือจาก familial case ยังพบ MEN1 mutation ใน sporadic parathyroid tumors
- Multiple endocrine neoplasia-2 (MEN-2): เกิด activating mutation ใน tyrosine kinase receptor, RET, บนโครโมโซม 10q โดย primary hyperparathyroidism พบใน MEN-2A ไม่พบ RET mutation ในรอยโรคอื่นของต่อมพาราไทรอยด์ที่เป็น sporadic case นอกเหนือไปจากผู้ป่วย MEN-2A
- Familial hypocalciuric hypercalcemia (FHH) เป็นความผิดปกติที่เกิดขึ้นแบบ autosomal dominant ที่มีลักษณะที่การทำงานของต่อมพาราไทรอยด์เด่นขึ้นเนื่องจากความไวต่อ extracellular calcium ลดลง สาเหตุหลักของความผิดปกตินี้เป็นจาก mutation ใน parathyroid calcium sensing receptor gene (CASR) บนโครโมโซม 3q ผู้ป่วย homozygous CASR mutation จะแสดงอาการตั้งแต่แรกเกิดด้วยเรื่องของ severe hyperparathyroidism ไม่พบ CASR mutation ใน sporadic parathyroid tumors

ส่วนใหญ่แล้ว sporadic parathyroid adenomas เป็น monoclonal ซึ่งแสดงว่ามันเป็นการเจริญเติบโตที่ผิดปกติจากเซลล์ต้นกำเนิดเพียงเซลล์เดียวจริงๆ sporadic parathyroid hyperplasia ก็พบเป็น monoclonal ได้ในหลายสถานการณ์ โดยเฉพาะเมื่อสัมพันธ์กับ การกระตุ้นการเจริญเติบโตของต่อมอยู่ตลอดเวลา (refractory secondary หรือ tertiary hyperparathyroidism) ในกลุ่มของ parathyroid adenomas พบว่ามี molecular defects อยู่สองอย่างที่พบว่าสัมพันธ์สำคัญต่อการเกิดโรค

- Parathyroid adenoma 1 (PRAD 1): encodes cyclin D1 ซึ่งเป็นตัวสำคัญในการควบคุม cell cycle การเกิด pericentromeric mutation ของโครโมโซม 11 ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงตำแหน่งของ PRAD1 protooncogene (ปกติอยู่บน 11q) ทำให้มาอยู่ใกล้กับ 5' flanking region ของ PTH gene (บน 11p) ผลของการเปลี่ยนแปลงทำให้ a regulatory element from PTH gene 5' flanking sequence directs overexpression of cyclin D1 protein บังคับให้เซลล์ต้องเพิ่มจำนวน 10-20% ของ adenoma สัมพันธ์กับความผิดปกตินี้ นอกจากนี้ overexpression ของ cyclinD1 ยังพบได้ใน 40% ของผู้ป่วย parathyroid adenoma แสดงว่ายังมีปัจจัยอื่นนอกเหนือจาก PRAD 1 inversion ที่นำไปสู่การเกิด overexpression
- MEN-1: 20-30% ของ ผู้ป่วย parathyroid adenoma มี mutation ในทั้งสอง copy ของ MEN-1 gene โดยไม่เกิด MEN-1 syndrome spectrum ของ MEN-1 mutation ใน sporadic tumor เหมือนกับที่พบใน familial parathyroid adenoma

การเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างที่พบใน primary hyperparathyroidism รวมถึงการเปลี่ยนแปลงที่พบในต่อมพาราไทรอยด์เองและที่พบในอวัยวะอื่นซึ่งเป็นผลที่เกิดจากการเพิ่มขึ้นของระดับแคลเซียม

Parathyroid adenoma ส่วนใหญ่แล้วจะเป็นก้อนเดี่ยวและมีลักษณะเหมือนต่อมพาราไทรอยด์ปกติ อาจจะมีอยู่ตำแหน่งปกติใกล้ต่อมพาราไทรอยด์ หรืออยู่ในตำแหน่งอื่น (ectopic เช่นใน mediastinum) ปกติแล้ว parathyroid adenoma จะมีขนาดประมาณ 0.5-5.0 g ขอบเขตชัด นุ่ม สีแทนถึงสีน้ำตาลแดงและอยู่ในแคปซูลบางๆ ตรงกันข้ามกับ primary hyperplasia โดยส่วนของต่อมที่อยู่นอกเหนือไปจาก adenoma จะมีลักษณะปกติหรืออาจจะหดเล็กลงเล็กน้อยเนื่องจากกระบวนการ feedback inhibition จากระดับของแคลเซียมที่เพิ่มขึ้น จากกล้องจุลทรรศน์จะเห็น parathyroid adenoma ประกอบไปด้วย chief cell หน้าตาเหมือนกัน ที่มีลักษณะเป็นหลายเหลี่ยม (polygonal) และมีนิวเคลียสเล็กอยู่ตรงกลาง อย่างน้อยจะพบ nests ของ oxyphil cells ที่มีขนาดใหญ่กว่า 2-3 nests ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ แต่พบไม่บ่อยที่ adenoma จะประกอบไปด้วย oxyphil cell ทั้งหมด (oxyphil adenoma) chief cell เรียงตัวได้หลายรูปแบบในบางรายอาจพบเป็น follicles คล้ายกับที่พบในต่อมไทรอยด์ mitotic figure พบได้น้อยมาก บริเวณเนื้อต่อมปกติที่ถูกกดทับกับบริเวณขอบของเนื้ออกแยกจากกันด้วย fibrous capsule ไม่แปลกที่จะพบลักษณะ bizarre และ pleomorphic nuclei ซึ่งเรียกว่า endocrine atypia และไม่ควรถูกใช้เป็นเกณฑ์ในการบอกว่าเป็นมะเร็ง มักไม่พบเนื้อเยื่อไขมันใน adenoma ซึ่งตรงข้ามกับเนื้อต่อมปกติ

Parathyroid hyperplasia อาจเกิดขึ้นเดี่ยวๆ (sporadic) หรือเป็นส่วนหนึ่งของ MEN syndrome แม้ว่าตามปกติแล้วควรจะเป็นทั้ง 4 ต่อมแต่พบว่าอาจมี asymmetry โดยอาจมีหนึ่งหรือสองต่อมที่ไม่เป็นทำให้แยกจาก adenoma ได้ยากยิ่งขึ้น น้ำหนักรวมของต่อมทั้ง 4 มักไม่เกิน 1.0 g และมักน้อยกว่า จากกล้องจุลทรรศน์รูปแบบที่พบได้บ่อยที่สุดคือ chief cell hyperplasia ซึ่งอาจจะเป็นทั้งต่อมหรือเป็นหย่อมหลายๆหย่อมในต่อมนั้น แบบที่พบได้น้อยกว่าคือเซลล์ที่เป็นส่วนประกอบเป็นเซลล์ใส (water-clear color cell) เรียกว่า water-clear cell hyperplasia หลายครั้งพบว่า มี islands of oxyphils และ มี poorly developed, delicate fibrous strands ไปหุ้ม nodule นั้น และเช่นเดียวกับ adenoma คือมักไม่พบเนื้อเยื่อไขมันในตำแหน่งที่มี hyperplasia

Parathyroid carcinoma อาจมีขอบเขตทำให้แยกได้ยากจาก adenoma หรืออาจจะมีการแทรกซึมอย่างเห็นได้ชัดก็ได้ เนื้ออกนี้ทำให้ต่อมพาราไทรอยด์หนึ่งต่อมมีขนาดใหญ่ขึ้นและประกอบด้วยก้อนสีเทาขาวรูปร่างไม่เป็นทรงซึ่งบางครั้งอาจมีน้ำหนักมากกว่า 10 g เซลล์ที่เป็นส่วนประกอบของ parathyroid adenoma มักจะ uniform และมีลักษณะเหมือนกับที่พบในต่อมปกติ เซลล์เหล่านี้อาจเรียงตัวเป็น nodular หรือ trabecular pattern โดยมี dense fibrous capsule ล้อมรอบก้อน การวินิจฉัยว่าเป็น carcinoma โดยใช้ลักษณะของเซลล์เพียงอย่างเดียว เกณฑ์เดียวที่เชื่อถือได้คือ การแทรกซึมไปที่เนื้อเยื่อใกล้เคียง หนึ่งในสามของผู้ป่วยจะกลับเป็นซ้ำที่ตำแหน่งเดิมหรือใกล้เคียง และหนึ่งในสามมีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นที่ไกลออกไป

การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างในอวัยวะอื่น ที่ควรกล่าวถึงได้แก่รอยโรคในกระดูกและไต

Skeletal changes ได้แก่การเพิ่มจำนวนอย่างมากของ osteoclasts ซึ่งจะกร่อน bone matrix และ mobilize calcium salts โดยเฉพาะใน metaphysis ของ long tubular bone การเกิด bone resorption จะตามมาด้วย การเพิ่มขึ้นของ osteoblastic activity และการสร้าง bone trabeculae ขึ้นมาใหม่ ในผู้ป่วยหลายรายกระดูกใหม่ที่ได้อาจประกอบไปด้วย widely spaced delicate trabecular เช่นเดียวกับที่พบในผู้ป่วย osteoporosis ในรายที่เป็นมาก cortex จะบางลงและในไขกระดูกจะประกอบไปด้วย fibrous tissue ร่วมกับ บริเวณเลือดออก และ cyst formation (osteitis fibrosa cystica) การรวมตัวกันของ osteoclast, reactive giant cells และ hemorrhage debris ใน

บางครั้งจะรวมตัวกันเป็นก้อนและทำให้ดูคล้ายกับเนื้องอกได้ เรียกว่า brown tumor of hyperparathyroidism นอกจากนี้ PTH-induced hypercalcemia ยังทำให้เกิด นิ่วในทางเดินปัสสาวะ (urinary tract stones, nephrolithiasis) เช่นเดียวกับการเกิด calcification ในเนื้อไต และท่อไต (nephrocalcinosis) อาจพบได้ว่ามี metastatic calcification ในอวัยวะอื่นที่เป็นผลจาก hypercalcemia ได้แก่ กระเพาะอาหาร ปอด กล้ามเนื้อหัวใจ และหลอดเลือด

การดำเนินโรค primary hypercalcemia จะมีการแสดงออกได้สองแบบ (1) อาจไม่แสดงอาการและพบจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (2) ผู้ป่วยมีอาการที่พบได้เป็นปกติในคนไข้ primary hyperparathyroidism

Asymptomatic hyperparathyroidism เนื่องจากระดับแคลเซียมในเลือดมักจะได้รับการตรวจอยู่เสมอในรายที่จำเป็นต้องตรวจทางโลหิตวิทยาด้วยสาเหตุอื่น ดังนั้นจึงสามารถตรวจพบ silent hyperparathyroidism ได้ตั้งแต่วัยแรกเริ่ม ดังนั้นอาการอื่นที่ควรพบร่วมในผู้ป่วย hyperparathyroidism โดยเฉพาะอาการที่เกี่ยวข้องกับกระดูกและไต จึงพบได้น้อยในผู้ป่วยเหล่านี้ ภาวะที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วย primary hyperparathyroidism ได้แก่การเพิ่มระดับของ serum ionized calcium ซึ่งตามจริงแล้ว primary hyperparathyroidism เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของ asymptomatic hypercalcemia และต่อไม่เต็มว่ามีสาเหตุอื่นที่สามารถทำให้เกิด hypercalcemia ได้ และมะเร็งเป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของ clinically apparent hypercalcemia ในผู้ใหญ่ ในผู้ป่วย primary hyperparathyroidism ระดับของ serum PTH ที่ตรวจพบจะเพิ่มขึ้นโดยไม่สัมพันธ์กับ ระดับ serum calcium ในขณะที่ระดับ PTH จะต่ำหรือไม่สามารถวัดได้ในผู้ป่วย hypercalcemia ที่เป็นจากสาเหตุอื่นนอกเหนือไปจากต่อมพาราไธรอยด์ ในผู้ป่วย hypercalcemia ที่มีสาเหตุจากการหลั่ง PTHrP โดยเนื้องอกนอกต่อมพาราไธรอยด์ การตรวจโดยใช้ radioimmunoassays สามารถแยกแยะระหว่าง PTH และ PTHrP ได้ การเปลี่ยนแปลงทางห้องปฏิบัติการอื่นที่ตรวจพบได้แก่ hypophosphatemia และการเพิ่มการขับออกของแคลเซียมและฟอสเฟตทางปัสสาวะ secondary renal disease มักทำให้ฟอสเฟตคั่งและทำให้ระดับ serum phosphate กลับมาปกติ

Symptomatic Primary Hyperparathyroidism อาการและอาการแสดงของ hyperparathyroidism เป็นผลรวมกันจากการหลั่ง PTH เพิ่มขึ้นและ hypercalcemia โดย primary hyperparathyroidism สัมพันธ์กับกลุ่มอาการดังต่อไปนี้ "painful bones, renal stones, abdominal groans, and psychic moans"

- Bone disease ได้แก่อาการปวดกระดูกเนื่องจากกระดูกที่อ่อนแอจาก osteoporosis หรือ osteitis fibrosa cystica หัก
- Nephrolithiasis เกิดใน 20% ของผู้ป่วยรายใหม่โดยมีอาการปวดและอาการของ obstructive uropathy พบ chronic renal insufficiency และความผิดปกติของการทำงานของไตหลายอย่างรวมถึง polyuria และ polydipsia
- Gastrointestinal disturbances ได้แก่ท้องผูก คลื่นไส้ แผลในกระเพาะอาหาร ตับอ่อนอักเสบ และ นิ่วในถุงน้ำดี
- Central nervous system alteration ได้แก่ อาการซึมเศร้า ง่วงซึม และ ชัก
- Neuromuscular abnormalities ได้แก่ อาการอ่อนแรงและอ่อนเพลีย
- Cardiac manifestation ได้แก่ aortic หรือ mitral valve calcifications

ความผิดปกติที่สัมพันธ์กับ hyperparathyroidism มากที่สุดได้แก่ nephrolithiasis และ bone disease ในขณะที่อาการอื่นที่สัมพันธ์กับ hypercalcemia ได้แก่ อาการอ่อนเพลีย อ่อนแรง และท้องผูก กลไกในการเกิดความผิดปกติหลายอย่างยังไม่ทราบแน่ชัด

Secondary Hyperparathyroidism มีสาเหตุหลายอย่างซึ่งสัมพันธ์กับการลดลงของระดับแคลเซียมในเลือด เพราะระดับแคลเซียมที่ลดลงทำให้ต่อมพาราไธรอยด์ทำงานเพื่อทดแทนมากขึ้น ภาวะไตล้มเหลว (renal failure) เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของ secondary hyperparathyroidism แม้ว่าจะมีอีกหลายภาวะเช่น การรับประทานแคลเซียมไม่เพียงพอ steatorrhea และ การขาดวิตามิน D ก็อาจทำให้เกิดได้เช่นกัน กลไกที่ chronic renal failure ทำให้เกิด secondary hyperparathyroidism ซับซ้อนและยังไม่เป็นที่เข้าใจทั้งหมด chronic renal insufficiency ทำให้การขับ phosphate ออกจากทางปัสสาวะลดลงซึ่งทำให้ระดับ phosphate ในเลือดสูงขึ้น (hyperphosphatemia) ซึ่งจะไปทำให้ระดับของแคลเซียมในเลือดลดระดับลงและทำให้ต่อมพาราไธรอยด์ทำงานมากขึ้น นอกจากนี้การสูญเสียเนื้อไตทำให้มีปริมาณ α -1 hydroxylase น้อยลงในการสังเคราะห์ active form ของ วิตามิน D ซึ่งจะทำการดูดซึมแคลเซียมในระบบทางเดินอาหารลดลง

ต่อมพาราไธรอยด์ใน secondary hyperparathyroidism จะ hyperplastic เช่นเดียวกับใน primary hyperparathyroidism ระดับ hyperplasia ของแต่ละต่อมไม่จำเป็นต้องเท่ากัน จากกลไกของต่อม hyperplastic glands จะมีปริมาณของ chief cell หรือ water-clear cell มากขึ้นทั่วไปหรือเป็นหย่อมๆ ปริมาณของเซลล์ไขมันจะลดลง การเปลี่ยนแปลงของกระดูกจะเหมือนกับที่พบใน primary hyperparathyroidism อาจพบ metastatic calcification ได้ในเนื้อเยื่อหลายตำแหน่งเช่น ปอด หัวใจ กระเพาะอาหาร และเส้นเลือด

อาการแสดงของ primary hyperparathyroidism มักถูกบดบังโดยอาการไตวาย ความผิดปกติของกระดูก (renal osteodystrophy) และการเปลี่ยนแปลงอื่นที่สัมพันธ์กับระดับ PTH จะพบรุนแรงน้อยกว่าใน primary hyperparathyroidism vascular calcification ที่พบอาจนำไปสู่ ischemic changes ที่ผิวหนังหรือ อวัยวะอื่นบางครั้งเรียกภาวะนี้ว่า calciphylaxis ในผู้ป่วยบางรายการทำงานของต่อมพาราไธรอยด์จะเริ่ม autonomous และ excessive ซึ่งทำให้เกิด hypercalcemia บางครั้งจะเรียกว่า tertiary hyperparathyroidism ในผู้ป่วยเหล่านี้จำเป็นต้องทำการรักษาโดยผ่าตัดเอาต่อมพาราไธรอยด์ออกไป

HYPOPARATHYROIDISM พบน้อยกว่า hyperparathyroidism มาก ซึ่งมีเหตุที่เป็นไปได้หลายอย่างที่จะทำให้เกิดการหลั่ง PTH ไม่เพียงพอและทำให้เกิด hypoparathyroidism

- Surgically induced hyperparathyroidism: เกิดเมื่อมีการผ่าตัดต่อมไธรอยด์และเอาต่อมพาราไธรอยด์ทั้งหมดออกออกไปด้วยความประมาท หรือการเข้าใจผิดคิดว่าต่อมพาราไธรอยด์เป็นต่อมน้ำเหลือง ในการผ่าตัด radical neck dissection หรือการผ่าตัดเอาเนื้อต่อมพาราไธรอยด์ออกมากเกินไป ในการรักษา primary hyperparathyroidism
- การไม่มีต่อมพาราไธรอยด์ทั้งหมดแต่กำเนิด ในความผิดปกติของการเจริญเติบโตบางอย่างเช่น thymic aplasia และ cardiac defects (22q11.2 syndrome)
- Familial hypoparathyroidism มักสัมพันธ์กับ chronic mucocutaneous candidiasis และ primary adrenal insufficiency โรคนี้รู้จักกันในชื่อ autoimmune polyendocrine syndrome type 1 (APS1) และเกิดจาก mutation ใน autoimmune regulator (AIRE) gene กลุ่มอาการนี้มักเกิดขึ้นในวัยเด็ก โดยเริ่มจากการมี candidiasis ตามมาด้วย hyperparathyroidism ในอีกหลายปีต่อมา และมี adrenal insufficiency ในช่วงวัยรุ่น

- Idiopathic hypoparathyroidism เป็น autoimmune disease ที่ทำให้เกิด isolated atrophy ของต่อมพาราไทรอยด์เพียงอย่างเดียว 60% ของผู้ป่วยโรคนี้ จะมี autoantibodies ต่อ calcium-sensing receptor (CASR) ในต่อมพาราไทรอยด์ ซึ่งการจับของ antibody ต่อ receptor นั้นจะทำให้ไม่มีการหลั่ง PTH

อาการส่วนใหญ่ของผู้ป่วย hypoparathyroidism เป็นเนื่องจาก hypocalcemia และสัมพันธ์กับ ความรุนแรงและระยะเวลาที่เกิด hypocalcemia

- อาการสำคัญของผู้ป่วย hypocalcemia คือ tetany ซึ่งมีลักษณะสำคัญคือ neuromuscular irritability ซึ่งเป็นผลจากระดับความเข้มข้นของ ionized calcium ion concentration ที่ลดลง ซทำให้อาการได้ตั้งแต่ชาอบริมฝีปาก หรือ paresthesia ที่ distal extremities และมี carpopedal spasm ไปจนถึง laryngospasm และ generalized seizures ซึ่งเป็นอันตรายต่อชีวิต การตรวจร่างกายที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่มี neuromuscular irritability ได้แก่ Chovstek sign และ Trousseau sign โดย Chovstek sign สามารถตรวจพบได้ในผู้ป่วยที่มีอาการน้อย โดยการเคาะที่ facial nerve ซึ่งจะทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อ ของตา ปาก หรือจมูก ส่วน Trousseau sign ทำได้โดยการกดการไหลเวียนของเลือดที่แขนและมือโดยใช้เครื่องวัดความดันรัดไว้และปล่อยลมเข้าไปประมาณ 2-3 นาที ทำให้เกิด มือจับ ซึ่งจะหายไปเมื่อกลายเครื่องวัดความดันออก
- Mental status change รวมถึง ความไม่มั่นคงทางอารมณ์ กังวล และซึมเศร้า สับสนประสาทหลอน หรือเป็นโรคจิตเต็มขั้น
- Intracranial manifestations ได้แก่ calcification ใน basal ganglia, parkinsonian-like movement และการเพิกความดันในสมองซึ่งทำให้เกิด papilledema
- Ocular disease ทำให้เกิด calcification ใน lens ทำให้เป็นต้อกระจก
- Cardiovascular manifestation ได้แก่ conduction defect ซึ่งทำให้เห็น prolong Q-T interval จาก EKG
- Dental abnormalities พบเมื่อภาวะ hypocalcemia เกิดตั้งแต่ช่วงต้นของการเจริญเติบโต ได้แก่ dental hypoplasia, failure of eruption, defective enamel และ root formation และ abraded carious teeth ซึ่งการตรวจพบเหล่านี้เป็นลักษณะของภาวะ hypoparathyroidism

PSEUDOHYPOPARATHYROIDISM ในภาวะนี้ hypoparathyroidism เกิดจากอวัยวะปลายทางเกิด resistant ต่อ PTH และที่จริงแล้วระดับ PTH ในเลือดปกติหรือเพิ่มขึ้น มีหลักการสองอย่างในการเกิด pseudohypoparathyroidism (1) G-proteins ซึ่ง Gs จะควบคุม การทำงานของ PTH ในเซลล์ของกระดูกและไต (2) GNAS1 ซึ่งเป็น selectively imprinted gene โดยมี tissue-specific pattern of imprinting ในเนื้อเยื่อส่วนใหญ่ Gs α ซึ่งได้จาก GNAS1 พบได้ในทั้งสอง alleles ในต่อมใต้สมองและไต GNAS1 จะปรากฏเฉพาะใน allele ที่ได้จากมารดาเท่านั้น เนื่องจากมี paternal imprinting (silencing) ของ gene นั้น ดังนั้นหากมี mutation ใน maternal allele จะทำให้เกิด การขาด Gs expression ทั้งหมดในไต ในขณะที่ถ้ามี mutation ใน paternal allele จะไม่มีผลอะไรกับระดับของ Gs ในทางตรงข้ามอวัยวะอื่น นอกเหนือจากต่อมใต้สมองและไตการเกิด mutation ไม่ว่าจะใน allele ใดก็ตามจะ ทำให้ระดับ Gs ลดลง 50% เพราะ Gs ปรากฏในทั้งสอง copies ของ gene ภาวะ pseudohyperparathyroidism แบ่งได้เป็น สองชนิด ขึ้นกับว่ามี mutation ในโครโมโซมที่ได้จากบิดาหรือมารดา

1. Pseudohypoparathyroidism type 1 A สัมพันธ์กับ multihormone resistant และ Albright hereditary osteodystrophy (AHO) กลุ่มอาการซึ่งประกอบไปด้วย ความผิดปกติของกระดูกและการเจริญเติบโต ผู้ป่วยจะ

ตัวเดียว อ้วน มี metacarpal และ metatarsal bones ที่สั้น mental deficits หลายอย่าง multihormone resistant สัมพันธ์กับฮอร์โมนสามอย่างได้แก่ PTH TSH และ LH/FSH ซึ่งทั้งหมดกระตุ้น Gs mediated pathway ในเนื้อเยื่อเป้าหมาย โดยอาการเนื่องจาก PTH resistant เห็นได้ชัดที่สุดโดยมีอาการเนื่องจาก hypocalcemia, hypoiphosphatemia และระดับ PTH เพิ่มขึ้น TSH resistance ไม่รุนแรง ในขณะที่ LH/FSH จะมีอาการเนื่องจาก hypergonadotropic hypogonadism ในผู้หญิง ความผิดปกตินี้เกิดจาก mutation ใน maternal allele ทำให้มีการต้านการทำงานของ PTH ในการควบคุมระดับแคลเซียมในไต

2. Pseudopseudohypoparathyroidism ซึ่งภาวะนี้มี mutation เกิดใน paternal allele และทำให้เกิด AHO โดยไม่มี multihormonal resistance ทำให้ระดับของแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือดปกติ

THE ENDOCRINE PANCREAS

ประกอบไปด้วยประมาณหนึ่งล้านกลุ่มเซลล์ขนาดเล็กใน islet of Langerhans สามารถพบ islet of Langerhans ได้ตั้งแต่ทารกในครรภ์อายุ 9-11 สัปดาห์ เซลล์ต้นกำเนิดของ endocrine และ exocrine pancreas มีที่มาเดียวกัน คือจาก endoderm ซึ่งจะเปลี่ยนแปลงไปเป็น endocrine หรือ exocrine ขึ้นกับ transcription factor บางอย่างที่ได้รับ เช่น ถ้าเซลล์ได้รับ transcription factor neurogenin 3 (Ngn3) เซลล์ตั้งต้นจะพัฒนาต่อไปเป็น mature islets cells

ในผู้ใหญ่เมื่อนำเนื้อ islets ทั้งหมดมาซึ่งรวมกันจะหนักเพียง 1-1.5 g และแต่ละ islets มีขนาด 100 ถึง 200 μ m และประกอบไปด้วยเซลล์ชนิดหลักสี่ชนิดและเซลล์ชนิดรองสองชนิด เซลล์ชนิดหลักสี่ชนิดได้แก่ β α δ และ PP (pancreatic polypeptide) cells โดยมีปริมาณใน islet ของผู้ใหญ่คิดเป็น 68% 20% 10% และ 2% ตามลำดับ ซึ่งสามารถแยกชนิดของเซลล์โดยดูจากการติดสีเมื่อใช้เทคนิคทางอิมมูโนฮิสโตเคมีสตรี้ คุณลักษณะแกรนูลจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน และโดยปริมาณฮอร์โมน

β cell สร้างอินซูลิน โดย insulin-containing intracellular granules จะมี crystalline matrix เป็นรูปสี่เหลี่ยมล้อมรอบด้วยช่องว่างและมีเยื่อหุ้มรอบ α cell สร้างกลูคากอน ซึ่งทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) โดยกระบวนการ glycogenolytic ในตับ มันมีแกรนูลกลมมีเยื่อหุ้มรอบชิดและตรงกลางมีสีเข้ม δ cell มี somatostatin ซึ่งยับยั้งการหลั่งอินซูลินและกลูคากอน มีแกรนูลกลมสีจางและมีเยื่อหุ้มรอบชิด PP cell มี pancreatic polypeptide ซึ่งทำหน้าที่หลายอย่างในระบบทางเดินอาหารเช่นกระตุ้นการหลั่งของเอนไซม์ในกระเพาะอาหารและลำไส้ และยับยั้งการเคลื่อนไหวน้ำของลำไส้ เซลล์เหล่านี้มีแกรนูลสีเข้มขนาดเล็กและไม่เพียงแต่อยู่ใน islets แต่ยังคงกระจายอยู่ในส่วนของ exocrine ของตับอ่อนด้วย

เซลล์ที่พบได้ยากสองชนิดได้แก่ D1 cell และ enterochromaffin cell โดย D1 cell จะหลั่ง vasoactive intestinal polypeptide (VIP) ฮอร์โมนซึ่งทำให้เกิดกระบวนการ glycogenolysis และ hyperglycemia และยังกระตุ้นให้มีการหลั่งสารน้ำออกมาในทางเดินอาหารและทำให้เกิด secretory diarrhea ส่วน Enterochromaffin cell สังเคราะห์ serotonin และยังเป็นต้นกำเนิดของเนื้องอกในตับอ่อนที่ทำให้เกิด carcinoid syndrome

Pathology ความผิดปกติหลักสองอย่างที่พบได้ใน islet cells ได้แก่ เบาหวาน (diabetes mellitus) และ เนื้องอกต่อมไร้ท่อของตับอ่อน (pancreatic endocrine tumor)

DIABETES MELLITUS เบาหวานไม่ใช่โรคใดโรคหนึ่งแต่เป็นกลุ่มของ metabolic disorders ซึ่งมีจุดกำเนิดร่วมกันคือน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงในผู้ป่วยเบาหวานเกิดจากความผิดปกติในการหลั่งอินซูลิน

การทำงานของอินซูลิน หรือที่พบบ่อยคือเป็นผลจากทั้งสองอย่าง การที่มีน้ำตาลในเลือดสูงเป็นระยะเวลานาน และการควบคุมระบบการเผาผลาญที่เปลี่ยนแปลงไป อาจสัมพันธ์กับความเสียหายในหลายอวัยวะตามมา โดยเฉพาะใน ไต ตา เส้นประสาท และเส้นเลือด เบาหวานเป็นสาเหตุหลักของโรคไตระยะสุดท้าย การตาบอดในผู้ใหญ่ และการตัดขาที่ไม่ได้เกิดจากอุบัติเหตุ

Diagnosis ระดับน้ำตาลปกติอยู่ในช่วงแคบๆ 70-120 mg/dL การวินิจฉัยเบาหวาน ใช้ระดับน้ำตาลที่ผิดปกติหนึ่งในสามอย่างต่อไปนี้

- 1) ระดับกลูโคสที่ตรวจแบบสุ่มในเวลาใดๆมากกว่า 200 mg/dL ร่วมกับอาการและอาการแสดงที่จำเพาะกับโรค
- 2) ระดับกลูโคสหลังจากการอดอาหาร > 126 mg/dL มากกว่าหนึ่งครั้ง
- 3) ระดับ glucose tolerance test (OGTT) มากกว่า 200mg/dL ที่สองชั่วโมงหลังจากได้รับ carbohydrate load ระดับของกลูโคสหลังจากอดอาหารที่น้อยกว่า 110 mg/dLหรือน้อยกว่า 140 mg/dL ตามหลังการทำ OGTT ถือว่าปกติ แต่ถ้าระดับน้ำตาลหลังจากอดอาหาร มากกว่า 110 แต่น้อยกว่า 126 mg/dL หรือระดับกลูโคสหลังจากทำ OGTT มากกว่า 140 แต่น้อยกว่า 200 mg/dL ถือว่ามีภาวะ impaired glucose tolerance (IGT) ซึ่งจะมีโอกาสเสี่ยงที่จะเป็นเบาหวานมากขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป 5-10% ต่อปี นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีภาวะ IGT ยังมีโอกาสเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด เนื่องจากความผิดปกติในการเผาผลาญคาร์โบไฮเดรต ร่วมกับปัจจัยเสี่ยงอื่นเช่น HDL ระดับต่ำ ไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง และการเพิ่มขึ้นของ plasminogen activator-1 (PAI-1)

แบ่งชนิดของเบาหวานได้เป็นสองชนิดใหญ่ๆได้แก่

TYPE 1 DIABETES เกิดจากการขาดอินซูลินเพียงอย่างเดียวเนื่องจากการทำลายของ β cell ซึ่งคิดเป็น 10% ของผู้ป่วยทั้งหมด

TYPE 2 DIABETES เกิดจากผลร่วมกันระหว่าง peripheral resistant ต่อการทำงานของอินซูลิน และ β cell ไม่สามารถตอบสนองได้อย่างเพียงพอ (relative insulin deficiency) ซึ่งคิดเป็น 80-90% ของผู้ป่วยทั้งหมด

แม้ว่าทั้งสองชนิดมีสาเหตุเริ่มต้นที่แตกต่างกันแต่ผลกระทบระยะยาวในหลายอวัยวะ ได้แก่ ไต ตา เส้นประสาท และเส้นเลือด รวมถึง ความพิการ และ สาเหตุที่เสียชีวิต ไม่แตกต่างกัน

Normal insulin physiology ระดับสมดุลของกลูโคสในร่างกายขึ้นกับ 3 กระบวนการที่เชื่อมโยงกัน ได้แก่ 1) การสร้างกลูโคสในตับ 2) การนำกลูโคสเข้าเซลล์และ 3) การใช้กลูโคสที่เนื้อเยื่อปลายทาง ซึ่งส่วนใหญ่คือกล้ามเนื้อลาย และ การทำงานของอินซูลิน และฮอร์โมนที่ควบคุมระดับกลูโคส (counter-regulatory hormone) ซึ่งรวมถึงกลูคาγονอินซูลินและกลูคาγονมีบทบาทที่ตรงข้ามกันในการควบคุมระดับกลูโคส ในช่วงที่ไม่ได้รับอาหารระดับอินซูลินที่ต่ำและกลูคาγονที่สูงจะกระตุ้นให้มีการสร้างกลูโคส (gluconeogenesis) ในตับ และการสลายไกลโคเจน (glycogenolysis) ในขณะที่มีการลดการสร้างไกลโคเจน (glycogenesis) เพื่อป้องกันการเกิดระดับกลูโคสในเลือดต่ำ (hypoglycemia) ดังนั้นระดับกลูโคสในระหว่างที่อดอาหารจึงขึ้นกับการปล่อยกลูโคสออกมาจากตับ เมื่อรับประทานอาหารระดับของอินซูลินจะเพิ่มขึ้นในขณะที่ระดับของกลูคาγονจะลดลงตอบสนองกับปริมาณกลูโคสที่รับเข้ามาในร่างกายปริมาณมาก หลังรับประทานอาหาร อินซูลินกระตุ้นให้มีการนำกลูโคสเข้าเซลล์และนำกลูโคสไปใช้งาน กล้ามเนื้อลายเป็นตำแหน่งหลักที่นำกลูโคสไปใช้หลังมื้ออาหาร และเป็นแหล่งสำคัญในการป้องกันการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง และควบคุมสมดุลของกลูโคสในร่างกาย

Regulation of insulin release Insulin gene ปรากฏอยู่บน β cell ในตับอ่อน preproinsulin ถูกสังเคราะห์ใน rough endoplasmic reticulum โดย mRNA และส่งต่อไปที่ Golgi apparatus ที่ซึ่งมันจะถูกตัดออก (cleavage) และกลายเป็น

mature insulin และ cleavage peptide ที่เรียกว่า C-peptide ทั้งอินซูลินและ C-peptide ถูกเก็บเอาไว้ใน secretory granules และจะหลั่งออกมาในปริมาณเท่าๆกันเมื่อมีการกระตุ้นทางกายภาพ ระดับของ C-peptide ถูกใช้ในทางคลินิก เพื่อประเมินระดับ endogenous insulin

สิ่งกระตุ้นที่สำคัญที่สุดที่กระตุ้นให้มีการสังเคราะห์และหลั่งอินซูลินคือกลูโคส ระดับกลูโคสในเลือดที่เพิ่มขึ้น ทำให้มีการนำกลูโคสเข้าไปใน β cell โดยผ่าน insulin-independent, glucose-transporting protein (GLUT-2) การเผาผลาญกลูโคสโดยกระบวนการ glycolysis ทำให้เกิด ATP ทำให้สัดส่วน ATP/ADP เพิ่มขึ้น และยับยั้งการทำงานของ ATP-sensitive K^+ -channels บน β cell membrane ทำให้เกิด membrane depolarization และมีการนำ Ca^{2+} เข้าสู่เซลล์โดยผ่าน voltage-dependent Ca^{2+} channel ทำให้ระดับแคลเซียมในเซลล์เพิ่มขึ้น และกระตุ้นการหลั่งอินซูลินจากแกรนูลที่เก็บไว้ใน β cell ซึ่งเป็น phase of immediate release of insulin ถ้าสิ่งกระตุ้นยังคงมีอยู่อย่างต่อเนื่องการตอบสนองต่อมาคือ การสร้างอินซูลิน (active synthesis of insulin) สารอื่นอันได้แก่ฮอริโมนในทางเดินอาหารและ aminoacid บางชนิด (leucine และ arginine) กระตุ้นการหลั่งอินซูลินแต่ไม่ได้สังเคราะห์อินซูลิน

Insulin action and insulin signaling pathway Insulin เป็น anabolic hormone ที่มีประสิทธิภาพมากที่สุดโดยมีหน้าที่หลายอย่างในการสังเคราะห์และกระตุ้นการเจริญเติบโต หน้าที่เบื้องต้นของมันคือการเพิ่มอัตราการส่งกลูโคสไปยังเซลล์บางชนิดในร่างกาย ซึ่งได้แก่กล้ามเนื้อลายและรวมถึงกล้ามเนื้อหัวใจ และเซลล์ไขมันในปริมาณที่น้อยกว่า ซึ่งคิดเป็นน้ำหนัก สองในสามของน้ำหนักตัว การนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์ในอวัยวะอื่นโดยเฉพาะสมองไม่ขึ้นกับอินซูลิน ในเซลล์กล้ามเนื้อกลูโคสจะถูกเก็บสะสมไว้ในรูปไกลโคเจนหรือ ถูก oxidized เพื่อสร้าง ATP ในเซลล์ไขมันกลูโคสจะถูกเก็บในรูปไขมัน นอกจากนี้จะกระตุ้นการสังเคราะห์ไขมันแล้วอินซูลินยังยับยั้งการสลายไขมันในเซลล์ไขมัน อินซูลินยังกระตุ้นการนำกรดอะมิโนเข้าสู่เซลล์และสังเคราะห์โปรตีน ในขณะที่ยับยั้งการสลายโปรตีน ดังนั้น anabolic effects ของ อินซูลินคือเพิ่มการสังเคราะห์และยับยั้งการสลายตัวของ ไกลโคเจน ไขมัน และ โปรตีน นอกจากนี้อินซูลินยังมีหน้าที่ในการแบ่งตัวของเซลล์ (mitogenic function) ได้แก่เป็นตัวเริ่มต้นในการสังเคราะห์ DNA ในเซลล์บางชนิด และกระตุ้นการเจริญเติบโตและการเปลี่ยนแปลงของเซลล์นั้นๆ

เมื่ออินซูลิน จับกับ receptor จะกระตุ้นกระบวนการที่ซับซ้อนให้มี protein phosphorylation และ dephosphorylation และนำไปสู่ผลคือ การเผาผลาญและการแบ่งตัว ในขั้นสุดท้าย insulin receptor เป็น tetameric protein ประกอบไปด้วย α และ β subunit อย่างละสองอัน β subunit cytosolic domain มี tyrosine kinase activity อินซูลินจะจับกับ α subunit extracellular domain กระตุ้น β subunit tyrosine kinase ทำให้เกิด autophosphorylation ของ receptor และกระบวนการ phosphorylation ในปฏิกิริยาลำดับลงมา สามารถแบ่งการนำสัญญาณตามหน้าที่ออกเป็นสองอย่างกว้างๆ ได้แก่ การเผาผลาญ (metabolic) และการแบ่งตัว (mitogenic) โดยมี mitogen activating pathway (MAP) เป็นตัวการสำคัญ ใน mitogenic pathway ของ อินซูลิน และ insulin-like growth factor ทำให้เซลล์มีการเพิ่มจำนวน และเจริญเติบโต metabolic effect ของ อินซูลินอาศัย phosphatidylinositol-3-kinase (PI-3K) ซึ่งทำให้มีการสังเคราะห์ ไขมัน โปรตีน และ ไกลโคเจน และยังทำให้เซลล์มีชีวิตรอดและเพิ่มจำนวน

PATHOGENESIS OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS เป็นผลจากระบบภูมิคุ้มกันที่ทำลาย β cell ซึ่งจะทำให้เกิดการขาดแคลน อินซูลินอย่างรุนแรงในเวลาต่อมา type 1 diabetes มักเกิดในเด็กและแสดงอาการใน วัยรุ่นและเป็นมากขึ้นเมื่ออายุเพิ่มขึ้น เนื่องจากโรคนี้สามารถพบได้ทุกช่วงอายุรวมถึงวัยผู้ใหญ่ตอนปลาย ดังนั้นการใช้ศัพท์ว่า "juvenile diabetes" จึงล้าสมัย เช่นเดียวกับ "insulin-dependant diabetes mellitus (IDDM)" เนื่องจาก classification

ใหม่ ต้องการเน้นที่กลไกการเกิดโรคมกกว่าวิธีการรักษา ผู้ป่วยส่วนใหญ่ต้องอาศัยอินซูลินเพื่อให้มีชีวิตรอด ถ้าไม่มีอินซูลินผู้ป่วยจะมีผลข้างเคียงในระบบการเผาผลาญที่ค่อนข้างรุนแรงเช่น diabetic ketoacidosis และ coma

Type 1 diabetes เป็น autoimmune disease ที่เกิดจาก T lymphocyte ที่ทำปฏิกิริยากับ β cell antigen เช่นเดียวกับ autoimmune ชนิดอื่นๆ ซึ่งพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อมต่างก็มีบทบาทสำคัญในกลไกการเกิดโรค

Mechanism of β cell destruction แม้ว่าอาการเริ่มต้นของ type 1 diabetes จะรวดเร็วแต่เป็นผลจากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันที่เป็นมาในระยะเวลาหลายปีก่อนที่จะตรวจพบโรคนี้ อาการแสดงที่สำคัญในโรคนี้ ซึ่งได้แก่ hyperglycemia และ ketosis จะเกิดในระยะท้ายของโรคหลังจากที่ β cell ถูกทำลายไปมากกว่า 90% มีกลไก 2-3 ประการที่ทำให้เกิดการทำลายของ β cell

- T lymphocyte ทำปฏิกิริยาต่อ β cell antigen และทำให้เซลล์ถูกทำลาย T cell เหล่านี้ได้แก่ (1) CD4+ T cell ใน T_H1 subset ซึ่งทำให้มีการบาดเจ็บในเนื้อเยื่อโดย macrophages(2) CD8+ cytotoxic T lymphocytes ซึ่งจะทำลาย β cell โดยตรงและยังหลั่ง cytokines ซึ่งไปกระตุ้น macrophages ในผู้ป่วยบางรายที่ได้มีการตรวจตับอ่อนในช่วงต้นของการดำเนินโรค จะพบการตายของ islets cell และ lymphocyte infiltration รอยโรคนี้เรียกว่า insulinitis ซึ่งเซลล์ lymphocyte นั้นประกอบด้วย CD4+ และ CD8+ T cell พบได้บ่อยว่ามี MHC class II บน β cell ที่รอดจากการทำลายซึ่งอาจเป็นผลจากการสร้าง IFN- γ โดย T cell ความจำเพาะของ T cell เหล่านี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด มีหลายการศึกษาที่บอกว่า glutamic acid decarboxylase (GAD) ซึ่งเป็นเอนไซม์ใน β cell และอินซูลินต่างก็เป็น autoantigens แต่หลักฐานที่สนับสนุนความสำคัญของมันส่วนใหญ่ยังอยู่ในการศึกษาในหนู และยังไม่มีความชัดเจนว่าทำไมจึงมี tolerance ต่อการทำลายของ autoantigen เหล่านี้
- Cytokines ที่สร้างขึ้นในบริเวณนั้นทำลาย β cell โดย cytokine ที่เกี่ยวข้องกับการบาดเจ็บของเซลล์ได้แก่ IFN- γ ที่สร้างจาก T cell และ TNF และ IL-1 ที่สร้างจาก macrophages ซึ่งถูกกระตุ้นในระหว่างที่เกิดปฏิกิริยาภูมิคุ้มกัน cytokine ทั้งหมดเหล่านี้ทำให้ β cell เกิด apoptosis ใน cell culture และในการทดลองในหนู สามารถยับยั้งการทำลายของ β cell ได้โดย การให้ antagonists ต่อ cytokines เหล่านี้
- Autoantibodies ต่อ islet cell และ อินซูลิน ยังพบได้ใน 70-80% ของ ผู้ป่วย autoantibodies ทำปฏิกิริยากับ β cell antigen หลายชนิดรวมถึง GAD โดย autoantibodies เหล่านี้อาจร่วมกันทำให้เกิดโรคหรืออาจเป็นผลของการบาดเจ็บของเซลล์โดย T cell และปล่อย antigen เหล่านี้ออกมา

มีกลไกของระบบภูมิคุ้มกันหลายอย่างมีส่วนร่วมทำให้เกิดการทำลาย β cell อย่างต่อเนื่อง ทำให้เกิดโรคเบาหวาน ปัจจุบันที่มีผลต่อ autoimmunity ได้แก่

Genetic susceptibility Type 1 diabetes มีรูปแบบทางพันธุกรรมที่ซับซ้อนและพบว่ามี gene ที่เกี่ยวของอย่างน้อย 20 ตำแหน่ง ความสัมพันธ์เหล่านี้ยังตรวจพบในระดับของโครโมโซมเท่านั้นแต่ยังไม่สามารถระบุ gene ที่จำเพาะได้ ที่สำคัญที่สุดได้แก่ class II MHC (HLA) locus มีการประมาณว่าครึ่งหนึ่งของความผิดปกติทางพันธุกรรมมาจากจาก MHC และอีกครึ่งหนึ่งเป็นผลจากความผิดปกติของ gene ในตำแหน่งอื่นๆ

The MHC locus อยู่บนโครโมโซม 6p21 (HLA-D) 90-95% ของผู้ป่วย Caucasians ที่เป็น type 1 diabetes มี HLA-DR3, HLA-DR4 หรือทั้งคู่ซึ่งตรงข้ามกับ 40% ในคนปกติ และ 40-50% ของผู้ป่วยพบมี DR3/DR4 heterozygotes ซึ่งตรงข้ามกับ 5% ในคนปกติ ความเสี่ยงในการเกิด type 1 diabetes สัมพันธ์กับ linked allele ที่เรียกว่า DQB1*0302 ซึ่งมักสัมพันธ์กับสมดุของ DR4 ดังนั้น DQB1*0302 เป็นดั่งบ่งชี้แรกที่จะเกิด HLA-DR4 haplotype ในทางตรงข้าม HLA-DQB1*0602 allele จัดเป็น allele ที่ป้องกันการเกิด diabetes การเกิด sequencing ของ DQ molecules สัมพันธ์กับ

การเกิดเบาหวานทั้งในมนุษย์และใน nonobese diabetic mouse(NOD) strain ซึ่งบ่งชี้ว่า asparagine ในตำแหน่งที่ 57 ของ DQ β chain ป้องกันการเกิด diabetes และการขาดหายไปของมันทำให้เกิด ความเสี่ยงในการเกิดโรคเพิ่มขึ้น แม้ว่า มีข้อยกเว้นหลายอย่างในการตรวจพบนี้แต่สมมติฐานพื้นฐานคือ การเกิด type 1 diabetes เป็นผลจากโครงสร้างทั้งหมด ของ DQ peptide binding cleft โดย residue 57 มีบทบาทด้วยแต่ไม่สำคัญที่สุด แม้ว่าอัตราเสี่ยงสัมพัทธ์ในการเกิด type 1 diabetes จะสูงขึ้นใน คนที่มี class II alleles แต่คนส่วนใหญ่ที่ได้รับการถ่ายทอด allele นี้ จะไม่เกิดโรค ปัจจุบันยังไม่ เป็นที่ทราบแน่ชัดว่า MHC มีผลอย่างไรในการเกิด autoimmunity ในโรคนี้หรือโรคของ autoimmune อื่นๆ เนื่องจากยัง พบว่า MHC molecule ทำหน้าที่ปกติในการ นำเสนอ peptide ให้กับ T cell และความสัมพันธ์นี้ชี้ว่า T cell มีบทบาท สำคัญในการเกิดโรค

Non MHC genes ตัวแรกที่พบได้แก่ *insulin* โดยการเกิด tandem repeats ใน promoter region สัมพันธ์กับความเสี่ยง ในการเกิดโรค แต่กลไกของความสัมพันธ์นี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด อาจเป็นจาก disease-associated polymorphism ทำให้โปรตีนทำงานน้อยลงหรือ คงที่ ทำให้ความสามารถในการทำงานทั้งหมดน้อยลง ในทางตรงข้าม polymorphisms นี้ อาจทำให้ระดับของการปรากฏของ *insulin* ใน thymus ทำให้รบกวนการเกิด negative selection ของ insulin-reactive T cells ในปัจจุบันพบว่า มี gene อื่นที่ยังสัมพันธ์กับโรคซึ่งควบคุมการสร้าง T-cell inhibitor receptor CTLA-4 โดยผู้ป่วย type 1 diabetes มีการเพิ่มขึ้นของ splice variant ซึ่งอาจรบกวนกับการทำงานตามปกติของ receptor นี้คือการควบคุม การทำงานของ self-reactive T lymphocyte

Environmental factors มีหลักฐานว่าปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมโดยเฉพาะ การติดเชื้อสัมพันธ์กับการเกิด autoimmunity ใน type 1 diabetes หรือ autoimmune disease อื่นๆ การศึกษาทางระบาดวิทยาบ่งถึงบทบาทของไวรัส โดยการตรวจ พบผู้ป่วยรายใหม่ มักสัมพันธ์กับฤดูกาลที่มีการเกิดโรคติดเชื้อไวรัสชนิดที่พบบ่อย เช่นความสัมพันธ์ระหว่าง Coxsackie virus กับโรคของตับอ่อนซึ่งรวมถึงเบาหวานด้วย การติดเชื้อโรคไวรัสชนิดอื่นที่พบว่ามีผลในเรื่องนี้ได้แก่ คางทูม หัด cytomegalovirus หัดเยอรมัน และ infectious mononucleosis ในผู้ป่วยเหล่านี้ไวรัสไม่ได้ออกไปทำลาย β cell โดยตรง แต่มี สองกลไกที่ใช้อธิบายคือ การติดเชื้อกระตุ้นให้เกิด การอักเสบและการทำลายของเนื้อเยื่อ ทำให้มีการปล่อย β cell antigen ออกมา และการกระตุ้นและรวมตัวกันของ lymphocyte และเซลล์เม็ดเลือดขาวอื่นในเนื้อเยื่อ ความเป็นไปได้ อีกอย่างหนึ่งคือเชื้อไวรัสสร้างโปรตีนที่คล้ายกับ self-antigen และปฏิกริยาภูมิคุ้มกันที่ตอบสนองต่อโปรตีนของไวรัสจะ cross-reacts กับ เนื้อเยื่อของตัวเอง

PATHOGENESIS OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS แม้ว่า จะมีความรู้เพิ่มขึ้นมากในหลายปีที่ผ่านมา แต่ กลไกการเกิดโรค type 2 diabetes ยังคงเป็นปริศนา ปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมเช่นการใช้ชีวิตอย่างเฉื่อยชา และนิสัยการ รับประทานอาหาร เห็นได้ชัดว่ามีบทบาทเมื่อมีภาวะอ้วนร่วมด้วย แต่ทว่าปัจจัยทางพันธุกรรมมีบทบาทสำคัญใน เบาหวานชนิดนี้ยิ่งกว่า type 1 diabetes ในฝาแฝดไข่ใบเดียวกัน โอกาสในการเกิดโรคเป็น 50-90% ในขณะที่ญาติสาย ตรงใน type 2 diabetes และแฝดไข่คนละใบ โอกาสในการเกิดโรคเป็น 20-40% เมื่อเปรียบเทียบกับ 5-7% ในประชากร ส่วนใหญ่ อย่างไรก็ตามโรคเบาหวานชนิดนี้ไม่ได้เชื่อมโยงกับ gene ที่ควบคุม immune tolerance และ regulation เหมือนกับที่พบใน type 1 และไม่พบหลักฐานของ autoimmune disease ใน type 2

ความผิดปกติสองอย่างที่พบใน type 2 diabetes ได้แก่ (1) ความสามารถในการตอบสนองต่ออินซูลินใน เนื้อเยื่อเป้าหมายลดลง (insulin resistance) และ (2) ความผิดปกติของ β cell ซึ่งแสดงออกมาโดยการหลั่งอินซูลินไม่

เพียงพอในขณะที่มีภาวะ insulin resistance และ น้ำตาลในเลือดสูง ในผู้ป่วยส่วนใหญ่อาการนำคือ insulin resistance และตามมาด้วยการทำงานผิดปกติของ β cell

Insulin resistance หมายถึงภาวะที่มี resistance ต่อ อินซูลิน ในการนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์ การเผาผลาญหรือการเก็บสะสม insulin resistance เป็นลักษณะสำคัญของผู้ป่วยส่วนใหญ่ใน type 2 diabetes และเป็นตรวจพบได้ทั่วไปในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะอ้วน บทบาทของ insulin resistance ในกลไกการเกิด type 2 diabetes สามารถวัดได้จาก (1) มักพบภาวะ insulin resistance ตั้งแต่ 10-20 ปีก่อนที่จะมีอาการแสดงของเบาหวานในคนที่มีความเสี่ยง (เช่นในบุตรของผู้ป่วย type 2 diabetes) (2) ในการศึกษาแบบไปข้างหน้า insulin resistance เป็นตัวทำนายการเกิดเบาหวานได้ดีที่สุด insulin resistance นำไปสู่การนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อและเซลล์ไขมันลดลงและทำให้ฮอร์โมนไม่สามารถยับยั้งการสร้างกลูโคสในตับ (hepatic gluconeogenesis) ได้ การศึกษาในผู้ป่วยที่มี insulin resistance พบว่ามีความผิดปกติทั้งปริมาณและคุณภาพของ insulin signaling pathway ได้แก่การลดลงของ insulin receptor การลดลงของปฏิกิริยา phosphorylation และ การทำงานของ tyrosine kinase ใน insulin receptor การลดระดับของ intermediates ใน insulin signaling pathway และ impairment of translocation docking และ fusion of GLUT-4-containing vesicles ใน plasma membrane

Genetic defects of the insulin receptor and insulin signaling pathway ความผิดปกติที่เกิดจากการไม่ทำงานของ insulin receptor หรือ intermediates ในขั้นตอนต่อมา เป็นปัจจัยที่ทำให้เกิด type 2 diabetes การเกิด point mutation ใน insulin receptor พบได้น้อยมาก ประมาณ 1-5% ของผู้ป่วยที่เป็น insulin resistance การวิเคราะห์หา gene ที่เกี่ยวข้องกับการหลังอินซูลินหรือการทำงานของอินซูลิน และ การวิเคราะห์ความเชื่อมโยงของ gene ในครอบครัวของผู้ป่วย พบว่ามีความหลากหลายอย่างมากที่สัมพันธ์กับ type 2 diabetic phenotype แต่ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ความสัมพันธ์นี้ไม่ชัดเจนนัก หรือการศึกษานั้นไม่สามารถทำซ้ำแล้วให้ผลแบบเดิมได้ จากการวิเคราะห์เหล่านี้แสดงให้เห็นว่า ในประชากรกลุ่มเสี่ยงสัมพันธ์กับ gene ที่มีลักษณะเฉพาะแบบใดแบบหนึ่งอาจมีนัยสำคัญแต่ ความเสี่ยงของการเกิดเบาหวานในคนที่ gene เหล่านี้มีอัตราต่ำ เพียงพอที่จะพูดว่าในขณะที่ไม่มีใครสงสัยว่ามีปัจจัยทางพันธุกรรมที่สัมพันธ์กับการเกิด insulin resistance แต่ยังมีปัจจัยรบกวนในระดับสูงที่ทำให้การค้นพบ gene เหล่านี้ชะงักไป ดังนั้นพันธุกรรมกับการเกิด insulin resistance และ ตามด้วยการเกิด type 2 diabetes ยังเป็นปริศนา

Obesity and Insulin resistance เป็นที่รู้กันมานานับสิบปีแล้วว่าภาวะอ้วนสัมพันธ์กับ type 2 diabetes และ visceral obesity เป็นปรากฏการณ์ที่พบได้บ่อยในผู้ป่วย type 2 diabetes ส่วนใหญ่ ความเชื่อมโยงระหว่างความอ้วนกับ type 2 diabetes อยู่ที่เกิดจากการเกิด insulin resistance โดย insulin resistance เกิดแม้ในคนอ้วนธรรมดาที่ไม่มีภาวะน้ำตาลในเลือดสูงแสดงว่าความผิดปกติพื้นฐานของการส่งสัญญาณของอินซูลินมาจากภาวะที่มีไขมันมากเกินไป ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดเบาหวานเพิ่มขึ้นเมื่อมี BMI เพิ่มขึ้น ไม่ใช่แค่ปริมาณไขมันที่เพิ่มขึ้นทั้งหมดเท่านั้นที่จะมีผลต่อ insulin sensitivity แต่การกระจายของไขมันก็มีผลด้วย central obesity (ไขมันหน้าท้อง) สัมพันธ์กับ insulin resistance มากกว่า peripheral fat deposits (ก้น/ใต้ผิวหนัง) สมมติฐานในการเกิด insulin resistance มีดังต่อไปนี้

- Role of free fatty acids (FFAs): cross-sectional studies แสดงให้เห็นสัดส่วนผกผันระหว่าง ปริมาณไขมันอิสระในระหว่างมื้ออาหารและ insulin sensitivity นอกเหนือจากนั้นระดับของไตรกลีเซอไรด์ในเซลล์ยังเพิ่มขึ้นอย่างมากในกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อตับของคนอ้วน ซึ่งอาจจะเกิดจากกรดไขมันอิสระในกระแสเลือดที่มากเกินไป มาสะสมในอวัยวะเหล่านี้ ไตรกลีเซอไรด์ในเซลล์ และผลลัพท์ที่ได้จากกระบวนการเผาผลาญกรดไขมันเป็นตัวยับยั้ง insulin signaling ที่สำคัญในภาวะ insulin resistance ที่เกิดภายหลัง ซึ่งผลจากภาวะไขมันเป็นพิษ

(lipotoxic effects)จากกรดไขมันอิสระเหล่านี้ น่าจะเป็นจากการลดลงของการทำงานของ insulin-signaling protein ตัวสำคัญ

- Role of adipokines in insulin resistance: เป็นที่ทราบกันมากขึ้นเรื่อยๆว่าเนื้อเยื่อไขมันไม่เพียงแต่เป็นที่สะสมไขมันเท่านั้นแต่ยังทำหน้าที่เป็นอวัยวะหนึ่งของระบบต่อมไร้ท่ออีกด้วย โดยการปล่อยฮอร์โมนมาตอบสนองต่อสภาวะของร่างกายที่เปลี่ยนแปลงไป พบว่ามีโปรตีนหลายชนิดที่สร้างจากเซลล์ไขมันถูกหลั่งออกมาในกระแสเลือดและสารเหล่านี้ถูกเรียกรวมกันว่า “adipokine” หรือ “adipose cytokine” ความผิดปกติในการควบคุมการหลั่ง adipokine (ไม่ว่าจะเป็นความผิดปกติจากการเพิ่มหรือการลดลง) อาจเป็นหนึ่งในกลไกที่ทำให้เกิด insulin resistance ที่สัมพันธ์กับภาวะอ้วน adipokine ที่มีส่วนร่วมในการเกิด insulin resistance ได้แก่ leptin, adiponectin และ resistin จะขอกล่าวถึงเฉพาะ leptin ซึ่งทำปฏิกิริยากับ receptor ในระบบประสาทส่วนกลางและในบริเวณอื่นทำให้ลดการรับประทานอาหารและทำให้เกิดความรู้สึกอิ่ม ในสัตว์ทดลองที่ขาด leptin จะแสดงอาการของ insulin resistance ชัดเจนซึ่งหายได้เมื่อได้รับ leptin ในขณะที่การทำงานของ leptin ที่มีผลกับความไวของอินซูลินทำหน้าที่ผ่าน receptor ในระบบประสาทส่วนกลาง การทำงานบางอย่างทำงานโดยตรงผ่านเนื้อเยื่อเป้าหมายของอินซูลิน
- Role of peroxisome proliferators-activated receptor gamma (PPAR γ) and thiazolidinediones (TZDs): TZDs เป็นสารประกอบในยาลดความอ้วนที่ถูกสร้างขึ้นมาในช่วงปี 1980 เพื่อเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ receptor เป้าหมายของ TZDs คือ PPAR γ ซึ่งเป็น nuclear receptor และ transcription factor PPAR γ ปรากฏอยู่มากในเนื้อเยื่อไขมัน และการกระตุ้นโดย TZDs ทำให้ gene expression ในเนื้อเยื่อไขมันลดลง ทำให้ลดภาวะ insulin resistance ลดลง เป้าหมายของ PPAR γ คือ adipokine ที่ได้กล่าวถึงแล้วข้างต้น การกระตุ้น PPAR γ ยังลดระดับของกรดไขมันอิสระ: ซึ่งมีบทบาทสำหรับ insulin resistance ในคนอ้วน

β -cell dysfunction ใน type 2 diabetes คือการที่เซลล์ไม่อาจปรับตัวเองให้สามารถตอบสนองต่อภาวะ peripheral insulin resistance และการเพิ่มการหลั่งอินซูลินในเวลานานๆได้ ในภาวะ insulin resistance ต้องมีการหลั่งอินซูลินมากกว่าระดับปกติ ซึ่งภาวะที่อินซูลินในกระแสเลือดที่เพิ่มมากขึ้นนี้ เป็นการปรับตัวเพื่อทดแทนสำหรับ peripheral insulin resistance และสามารถที่จะคงระดับน้ำตาลให้อยู่ในระดับปกติได้หลายปี อย่างไรก็ตามในเวลาต่อมา การปรับตัวของ β cell จะไม่เพียงพอและทำให้ดำเนินไปสู่การเกิดเบาหวาน ปัจจุบันพื้นฐานที่ทำให้เกิดความบกพร่องการปรับตัวของ β cell ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แม้จะมีการตั้งกลไกสมมติฐานหลายอย่างได้แก่ ผลกระทบของกรดไขมันอิสระในเลือดในระดับสูง (lipotoxicity) และ ภาวะที่มีน้ำตาลในเลือดสูงเป็นเวลานาน (glucotoxicity) β -cell dysfunction ใน type 2 diabetes เกิดความผิดปกติทั้งในทางปริมาณและคุณภาพ ได้แก่:

- ความผิดปกติทางคุณภาพของ β -cell dysfunction ในตอนแรกจะเห็นได้ไม่ชัด โดยรูปแบบการหลั่งอินซูลินปกติที่เป็นครั้งๆ เหมือนลูกคลื่นเสียไป เช่นเดียวกับ การสูญเสียการทำงานของระดับอินซูลินที่ควรจะหลั่งเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว หลังจากจากระดับกลูโคสในเลือดเพิ่มสูงขึ้น เมื่อเวลาผ่านไปความผิดปกติจะเกิดขึ้นในการหลั่งอินซูลินทุกระยะ และแม้ว่าระดับอินซูลินพื้นฐานจะยังคงที่ใน type 2 diabetes แต่ไม่เพียงพอสำหรับภาวะ insulin resistance
- ความผิดปกติทางปริมาณของ β -cell dysfunction นั่นคือการลดลงของปริมาณ islet cell, islet degeneration และ deposition of islet amyloid โดย islet amyloid protein (amylin) เป็นสิ่งที่ตรวจพบสำคัญใน type 2 diabetes และพบใน islets มากกว่า 90% ในผู้ป่วยเบาหวาน ภาวะ islet amyloidosis สัมพันธ์กับปริมาณ

islet cell ที่ลดลงแม้ว่าจะยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่า amyloid ทำให้เกิดหรือเป็นผลจากการลดลงของปริมาณ β cell แม้ว่าจะมีข้อมูลน้อยในมนุษย์แต่การศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่าการเกิด β cell hyperplasia ใน prediabetic state จะตามมาด้วย การลดลงของปริมาณของ β cell ร่วมกับการเกิดอาการของเบาหวาน และ ปริมาณของ β cell ที่ปกติในผู้ป่วยเบาหวาน จริงๆแล้วไม่เพียงพอต่อภาวะ insulin resistance

Monogenic forms of diabetes เป็นผลจากการที่มีความผิดปกติของการทำงานของ β cell หรือความผิดปกติในการส่ง สัญญาณของ insulin ต่อ insulin receptor ดังจะได้กล่าวต่อไป

Maturity-onset diabetes of the young (MODY) 2-5% ของผู้ป่วยเบาหวานไม่สามารถจัดลงในกลุ่ม type 1 หรือ type 2 diabetes ได้ และจัดอยู่ในกลุ่มนี้ ในผู้ป่วยเหล่านี้ความผิดปกติหลักจะเป็นที่การทำงานของ β cell ซึ่งเกิดได้แม้ไม่มีการ สูญเสีย β cell และมีผลต่อปริมาณรวมของ β cell และ/ หรือ การสร้างอินซูลิน ปัจจุบันเป็นที่แน่ชัดว่า MODY เป็น ผลรวมจาก กลุ่มของความผิดปกติทางพันธุกรรมซึ่งได้แก่ (1) การถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant ซึ่งมีอัตราการถ่ายทอดสูง (2) เกิดขึ้นในอายุน้อยมักเกิดก่อนอายุ 25 ปี ซึ่งตรงข้ามกับ type 2 diabetes ที่เกิดในคนอายุ มากกว่า 40 ปี (3) ไม่พบภาวะอ้วน และ (4) ไม่พบ islet cell autoantibodies และ insulin resistance syndrome

พบความผิดปกติทางพันธุกรรม 6 อย่าง ได้แก่ hepatocyte nuclear factor 4 α [HNF-4 α] (MODY1), Glucokinase (MODY 2), hepatocyte nuclear factor 1 α [HNF-1 α] (MODY 2), insulin promoter factor [IPF-1] (MODY4), hepatocyte nuclear factor 1 β [HNF-1 β] (MODY 5), และ neurogenic differentiation factor 1 [Neuro D1] (MODY 6) โดย glucokinase เกี่ยวข้องกับ MODY2 เป็นตัวกระตุ้นการส่ง phosphate จาก ATP ไปยังกลูโคส ซึ่งเป็นขั้นตอนแรกในการเผาผลาญกลูโคส glucokinase ปรากฏใน β cell ควบคุมการไหลเข้าของกลูโคสโดยผ่านทาง glycolytic cycle ซึ่งทำงานร่วมกับอินซูลิน inactivating mutation ของเอนไซม์นี้ทำให้เพิ่ม threshold ของการหลั่ง อินซูลิน ทำให้ระดับของอินซูลินที่หลั่งออกมาอยู่ในระดับต่ำเมื่อเทียบกับภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ทำให้น้ำตาลในเลือด สูงขึ้น activating mutation ทำให้การทำงานของเอนไซม์เปลี่ยนแปลงไปในทางตรงข้าม โดยมีการหลั่งอินซูลินเพิ่มขึ้นใน ขณะที่ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเรื้อรังและระดับอินซูลินในเลือดสูง สำหรับ gene อีก ห้าชนิดที่เหลือเป็น transcription factor ที่ควบคุมการปรากฏของอินซูลินบน β cell และ β cell mass; IPF-1 มี บทบาทสำคัญในการเจริญเติบโตของตับอ่อนด้วย MODY ไม่เพียงแต่มีความหลากหลายทางพันธุกรรมแต่ยังมีความ หลากหลายของอาการแสดงทางคลินิกด้วย MODY1, MODY2 และ MODY5 สัมพันธ์กับ ความผิดปกติอย่างมากในการ หลั่งอินซูลิน และอาการแสดงแบบเต็มขั้นของโรคเบาหวาน ในขณะที่ MODY2 จะมีน้ำตาลในเลือดสูงแบบเรื้อรังเพียง เล็กน้อยและไม่ได้แย่งลงเมื่อเวลาผ่านไป

มากกว่า 50% ของพาหะที่มี glucokinase mutations จะเกิดเป็นเบาหวานในขณะตั้งครรภ์ (gestational diabetes mellitus) ซึ่งนิยามโดย glucose intolerance ไม่ว่าจะในระดับใดก็ตาม ที่ตรวจพบครั้งแรกในช่วงตั้งครรภ์ ประมาณ 5% ของผู้ป่วยเบาหวานในระหว่างตั้งครรภ์ และญาติสายตรงของผู้ป่วยเบาหวานจะมี mutation ของ glucokinase receptor gene เป็นเรื่องสำคัญที่จะเน้นว่า mutation หรือ pleomorphisms ใน MODY gene ทั้งหกชนิดที่ รู้จักไม่ทำให้เกิด late onset type 2 diabetes ในผู้ป่วยส่วนใหญ่

Mitochondrial diabetes mitochondrial DNA ถ่ายทอดผ่านทางมารดาและมี gene ที่สำคัญใน oxidative phosphorelation pathway, ribosomal RNAs และ 22 transfer RNAs(tRNA) ในผู้ป่วยน้อยราย (<1%)ที่เบาหวานจะ สัมพันธ์กับ point mutation ใน mitochondrial tRNA gene, tRNA^{Leu(UUR)}91 mitochondrial diabetes มีความผิดปกติหลัก

เกิดที่การทำงานของ β cell โดยปกติต้องใช้ ATP ในการหลั่งอินซูลินใน β cell และความผิดปกติของการสังเคราะห์ ATP ในไมโทคอนเดรียทำให้การหลั่งอินซูลินลดลง

Diabetes associated with insulin gene or insulin receptor mutations mutation ที่เกิดในกระบวนการสร้างอินซูลิน จากสารตั้งต้น (precursor) ของมัน หรือ mutation ที่มีผลกับโครงสร้างของอินซูลิน และโครงสร้างของ receptor เป็นสาเหตุที่พบได้น้อยในการเกิดเบาหวาน ความผิดปกติของผู้ป่วยเหล่านี้จะมีน้อยเนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเป็น heterozygotes มีน้อยรายที่เกิด insulin receptor mutation ที่มีผลต่อการสร้าง receptor, การจับของ receptor หรือ receptor tyrosine kinase activity จะทำให้เกิด insulin resistance และ type 2 diabetes ทั้ง insulin gene และ insulin receptor mutation ทำให้เกิดอุบัติการณ์ของ type 2 diabetes อย่างมีนัยสำคัญ

PATHOGENESIS OF THE COMPLICATIONS OF DIABETES ความพิการที่เกิดจากการเป็นเบาหวานไม่ว่าจะเป็นชนิดใดในระยะเวลานานเป็นผลจากผลข้างเคียงที่รุนแรงหลายประการที่สัมพันธ์กับเส้นเลือดแดงขนาดกลาง และขนาดใหญ่ (macrovascular disease) เช่นเดียวกับความผิดปกติของการทำงานของเส้นเลือดฝอยในอวัยวะเป้าหมาย (microvascular disease) โดย macrovascular disease ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของภาวะหลอดเลือดแข็ง (accelerated atherosclerosis) ในผู้ป่วยเบาหวาน ทำให้ภาวะเสี่ยงในการเกิด กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด เลือดออกหรือขาดเลือดในสมอง และเนื้อตายที่ขา เพิ่มขึ้น ผลของ microvascular disease เห็นได้ชัดที่ เรตินา ไต และ ประสาทส่วนปลาย ทำให้เกิดภาวะ diabetic retinopathy nephropathy และ neuropathy ตามลำดับ การศึกษาทดลองส่วนใหญ่ชี้ว่าโรคแทรกซ้อนของเบาหวานเป็นผลจาก metabolic derangement และที่พบเป็นหลักคือน้ำตาลในเลือดสูง ยกตัวอย่างเช่นการปลูกถ่ายไตจากคนที่ไม่ได้เป็นเบาหวานให้กับผู้ป่วยเบาหวานไตนั้นจะกลายเป็น diabetic nephropathy ใน 3-5 ปี หลังการผ่าตัด ในทางตรงข้ามรอยโรคของ diabetic nephropathy สามารถหายได้หลังจากการปลูกถ่ายไตที่เป็น diabetic nephropathy ให้กับคนปกติ การควบคุมระดับน้ำตาลให้คงที่ช่วยชะลอการเกิด microvascular complications ได้ ถ้าไม่พิจารณาถึงการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด

ภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้ไม่ได้เกิดกับผู้ป่วยเบาหวานทุกราย แสดงให้เห็นว่ายังมีปัจจัยอื่นที่ควบคุมความเสี่ยงในการเกิด microvascular disease ในแต่ละคน เช่นพันธุกรรม

มี metabolic pathway อย่างน้อยสามอย่างที่เกี่ยวข้องกับกลไกการเกิดภาวะแทรกซ้อนระยะยาวในผู้ป่วยเบาหวานได้แก่

Formation of advanced glycation end products

Advanced glycation end products (AGEs) เป็นผลจากปฏิกิริยาที่ไม่ใช้เอนไซม์ระหว่าง intracellular glucose-derived dicarbonyl precursors (glyoxal, methylglyoxal และ 3-deoxyglucosone) กับ aminogroup ของโปรตีนภายในและภายนอกเซลล์. AGEs มีคุณสมบัติทางเคมีและทางชีวภาพหลายอย่างที่อันตรายต่อ extracellular matrix components และเซลล์เป้าหมายของภาวะแทรกซ้อนในเบาหวาน (เช่น endothelial cell)

- On extracellular matrix components เช่นคอลลาเจน หรือ ลามินิน การเกิด AGEs ทำให้มีการ cross-linking ระหว่าง polypeptides ทำให้ปฏิกิริยาระหว่าง matrix กับ matrix และ matrix กับ เซลล์ เช่นการ cross-linking ระหว่าง collagen type I molecules ในเส้นเลือดขนาดใหญ่ทำให้เส้นเลือดขาดความยืดหยุ่น เสี่ยงต่อแรงตึง และ endothelial injury และเช่นเดียวกัน AGEs จะทำให้เกิด cross-linking ของ collagen type IV ใน basement membrane ทำให้แรงยึดตัวของ endothelial cell ลดลงและทำให้สารน้ำผ่านเข้าออกได้มากขึ้น

AGE crosslinking-proteins ไม่สามารถสลายได้ด้วยกระบวนการ proteolytic digestion ดังนั้นการ cross linking จะลดการเอาโปรตีนออกไปแต่จะสะสมเพิ่มขึ้น และ AGE modified matrix component ยังดักจับ non glycosylated plasma หรือ interstitial proteins ในเส้นเลือดขนาดใหญ่ การดักจับ low-density lipoprotein (LDL) ทำให้ลดการ efflux ออกไปจากผนังเส้นเลือดและทำให้มีการสะสมของคอเลสเตอรอลในชั้น intima ดังนั้นจึงเร่งการเกิด atherosclerosis ในเส้นเลือดฝอยได้แก่ ใน renal glomeruli plasma proteins เช่นอัลบูมินจะจับกับ basement membrane ทำให้ basement membrane หนาตัวขึ้นซึ่งเป็นลักษณะของ diabetic microangiopathy

- Circulating plasma proteins ถูกเปลี่ยนแปลงโดยการมี AGE residues โปรตีนเหล่านี้ จะจับกับ AGE receptors ในเซลล์หลายชนิด (endothelial cells, mesangial cells, macrophages) AGE-receptor ligation กระตุ้นให้เกิด nuclear translocation ของ pleiotropic transcription factor NF- κ B สร้าง cytokines, growth factor, และ pro-inflammatory molecules หลายชนิด ผลทางชีวภาพของ AGE-receptor signaling ได้แก่ (1) การปล่อย cytokines และ growth factor จาก macrophages และ mesangial cells (insulin-like growth factor-1, TGF- β , platelet-derived growth factor, VEGF); (2) เพิ่ม endothelial permeability; (3) เพิ่ม procoagulant activity บน endothelial cells และ macrophages (induction of พนทินทกีสรี and tissue factor) ; และ (4) increased proliferation and synthesis ของ extracellular matrix โดย fibroblasts และ smooth muscle cells

ในปัจจุบันพบว่า AGE inhibitor aminoguanide ช่วยชะลอการเกิด nephropathy ใน type 1 diabetes

Activation of protein kinase C การกระตุ้น protein kinase C (PKC) ภายในเซลล์ โดย calcium ions และ second messenger diacylglycerol (DAG) เป็น signaling transduction pathway ในระบบของเซลล์หลายอย่าง ภาวะกลูโคสสูงในเซลล์ยังกระตุ้น de novo synthesis of DAG จาก glycolytic intermediates และทำให้เกิดการกระตุ้น PKC ผลการกระตุ้น PKC มีหลายอย่างดังต่อไปนี้

- การสร้าง preangiogenic molecule vascular endothelial growth factor (VEGF) ทำให้เกิดการสร้างหลอดเลือดใหม่ (neovascularization) ซึ่งเป็นลักษณะของ diabetic angiopathy
- การเพิ่มการทำงานของสารที่ทำให้หลอดเลือดหดตัว (vasoconstrictor endothelin 1) และลดการทำงานของสารที่ทำให้หลอดเลือดขยายตัว (vasodilator) endothelial nitric oxide synthase (eNOS)
- การสร้าง profibrogenic molecules like transforming growth factor- β (TGF- β) ทำให้มีการสะสมของ extracellular matrix และสารใน basement membrane เพิ่มขึ้น
- การสร้าง procoagulant molecule plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) ทำให้กระบวนการ fibrinolysis ลดลง และอาจนำมาซึ่งการอุดตันของหลอดเลือด
- การสร้าง pro-inflammatory cytokines โดย vascular endothelium

ควรระลึกไว้ว่าผลจากการทำงานของ AGEs และ activated PKCs (เช่น การกระตุ้น NF- κ B) อาจคาบเกี่ยวกันได้ จึงไม่เป็นที่แปลกใจว่าการรักษาโดยยับยั้งการทำงานของ PKC สามารถชะลอการเกิด diabetic retinopathy ได้

Intracellular hyperglycemia with disturbance of polyol pathways ในเนื้อเยื่อบางอย่างที่ไม่จำเป็นต้องใช้อินซูลินในการขนส่งกลูโคส (เช่น เนื้อเยื่อประสาท เลนส์ตา ไต หลอดเลือด) ภาวะกลูโคสในเลือดสูงจะเพิ่มระดับกลูโคสในเซลล์ด้วย ซึ่งกลูโคสในเซลล์จะผ่านกระบวนการเผาผลาญโดยเอนไซม์ aldose reductase ให้เป็น sorbitol, (ซึ่งเป็น polyol ตัวหนึ่ง)

และ เป็น fructose ในเวลาต่อมา ในกระบวนการนี้ NADPH ภายในเซลล์ ถูกใช้เป็น cofactor NADPH ยังต้องเป็น cofactor ของเอนไซม์ glutathione reductase ในการสร้าง reduced glutathione (GSH) ซึ่งเป็นหนึ่งในสารต้านอนุมูลอิสระที่สำคัญภายในเซลล์ และการลดลงของระดับ GSH ทำให้เพิ่มความเสียหายของเซลล์ต่ออนุมูลอิสระ ในภาวะที่มีระดับกลูโคสในเลือดสูงอยู่เป็นเวลานานทำให้ระดับ ของ NADPH ในเซลล์ลดลงเรื่อยๆจากการทำงานของ aldose reductase ทำให้กระบวนการสร้าง GSH ขึ้นใหม่ ดังนั้นผลกระทบต่อเนื่องจากการลดลงใน aldose reductase pathway โดยหลักแล้วเกิดขึ้นจากการที่เซลล์เสี่ยงต่ออนุมูลอิสระเพิ่มขึ้น การทดลองใช้ aldose reductase inhibitor ช่วยลดการเกิด diabetic neuropathy ได้อย่างมีนัยสำคัญ แต่เป็นที่น่าเสียใจว่าผลของยานี้ต่ออาการข้างเคียงอื่นในโรคเบาหวานยังไม่เป็นที่น่าพอใจนัก

MORPHOLOGY OF DIABETES AND ITS LATE COMPLICATIONS ลักษณะพยาธิสภาพที่พบในตับอ่อนนมมีได้หลายแบบและไม่จำเป็นต้องเห็นได้ชัด การเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างที่สำคัญสัมพันธ์กับอาการแทรกซ้อนของระบบต่างๆของผู้ป่วยเบาหวาน มีความแตกต่างของรอยโรคอย่างมากในผู้ป่วยแต่ละคนขึ้นกับระยะเวลาที่เริ่มมีอาการแทรกซ้อน ความรุนแรง และอวัยวะที่เป็น ผู้ป่วยที่ควบคุมเบาหวานได้เป็นอย่างดีระยะเวลาที่เริ่มมีภาวะแทรกซ้อนอาจช้าออกไป อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยส่วนใหญ่การเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้าง มักพบใน หลอดเลือดแดง (macrovascular disease), basement membrane ของหลอดเลือดขนาดเล็ก (microangiopathy), ไต (diabetic nephropathy), เรตินา (retinopathy), เส้นประสาท (neuropathy) และในเนื้อเยื่ออื่นๆ การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้พบได้ในทั้ง type 1 และ type 2 diabetes

Morphology

Pancreas รอยโรคในตับอ่อนไม่คงที่และมีน้อยที่เป็นประโยชน์ในการวินิจฉัย การเปลี่ยนแปลงที่เห็นได้ชัดมักพบใน type 1 มากกว่า type 2 diabetes อาจพบหนึ่งในการเปลี่ยนแปลงต่อไปนี้

- การลดลงของจำนวนและขนาดของ islets ซึ่งพบได้บ่อยที่สุดใน type 1 diabetes โดยเฉพาะรายที่มีการดำเนินโรคอย่างรวดเร็ว islets ส่วนใหญ่จะเล็ก ไม่เด่นและไม่สามารถมองเห็นได้โดยง่าย
- เม็ดเลือดขาวแทรกซึมใน islets (insulinitis) โดยพื้นฐานแล้วประกอบไปด้วย T lymphocytes เหมือนกับที่พบในสัตว์ทดลองของ autoimmune diabetes ซึ่งลักษณะนี้อาจพบใน type 1 diabetes ได้ตั้งแต่เริ่มแรกที่มีอาการของเบาหวาน การกระจายของ islets ที่มี insulinitis ไม่สม่ำเสมอ อาจพบการแทรกซึมของเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil ด้วยก็ได้ โดยเฉพาะในทารกที่เป็นเบาหวานซึ่งเสียชีวิตทันทีหลังคลอด
- จากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนอาจพบ β cell degranulation ซึ่งบ่งถึงการลดจำนวนลงของอินซูลินที่เก็บไว้ใน β cell ที่ถูกทำลาย ซึ่งมักพบในผู้ป่วยเบาหวาน type 1 ที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัย ในขณะที่ ยังมี β cell เหลืออยู่
- ใน type 2 diabetes อาจมีการลดลงของ islet cell mass ซึ่งเห็นได้ไม่ชัด แต่ตรวจได้โดยใช้วิธีพิเศษในการศึกษาทางโครงสร้าง
- การแทนที่ islets ด้วยสาร amyloid ใน type 2 diabetes ปรากฏเห็นเป็นการสะสมของสารสีชมพูมีรูปร่างไม่แน่นอน เริ่มมีการสะสมภายในและโดยรอบหลอดเลือดฝอย และสะสมระหว่างเซลล์ ในระยะท้ายจะเห็นได้ว่า islets ถูกแทนที่ไปทั้งหมด อาจพบมี fibrosis ร่วมด้วย การเปลี่ยนแปลงนี้มักพบในเบาหวาน type 2 ที่เป็นมาในระยะเวลานาน รอยโรคที่คล้ายคลึงกันอาจพบได้ในคนสูงอายุที่ไม่ได้เป็นเบาหวานซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของการเสื่อมไปตามวัย

- การเพิ่มจำนวนและขนาดของ islets เป็นลักษณะสำคัญที่พบในทารกที่ไม่ได้เป็นเบาหวานที่เกิดจากมารดาที่เป็นเบาหวาน สรุปได้ว่า islets ของทารกจะมี hyperplasia ตอบสนองต่อระดับกลูโคสที่สูงขึ้นในเลือดของแม่

Diabetic macrovascular disease เบาหวานมีผลอย่างมากต่อระบบหลอดเลือด ลักษณะสำคัญของ diabetic macrovascular disease คือ **accelerated atherosclerosis** ที่เกิดใน aorta และหลอดเลือดแดงขนาดใหญ่และขนาดกลาง ยกเว้นจากการที่มีความรุนแรงกว่าและเกิดในผู้ป่วยอายุน้อยกว่าลักษณะของ atherosclerosis ในผู้ป่วยเบาหวานไม่สามารถแยกได้จากโรคของผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน **กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction)** ที่เกิดจาก atherosclerosis ใน coronary arteries เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดในการเสียชีวิตของผู้ป่วยเบาหวาน ซึ่งรอยโรคพบในผู้ป่วยเพศหญิงและผู้ป่วยเพศชายในจำนวนเท่าๆกัน ซึ่งโดยปกติแล้วมักไม่พบ myocardial infarction ในหญิงวัยเจริญพันธุ์ **เนื้อตายที่ขาและเท้า (gangrene of lower extremities)** เป็นผลจากรอยโรคของหลอดเลือดที่เป็นมากขึ้นซึ่งพบในผู้ป่วยเบาหวานได้บ่อยเป็น 100 เท่าของที่พบในประชากรทั่วไป เส้นเลือดในไตที่มีขนาดใหญ่ขึ้นมากก็เป็นตำแหน่งที่เกิด atherosclerosis ด้วยแต่ในไตตำแหน่งที่เป็นมากที่สุดคือใน glomeruli และ microcirculation

Hyaline atherosclerosis เป็นรอยโรคในหลอดเลือดที่สัมพันธ์กับ ความดันโลหิตสูง ซึ่งพบในผู้ป่วยเบาหวานได้บ่อยกว่าและรุนแรงกว่าในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน แต่รอยโรคนี้ไม่ได้จำเพาะกับผู้ป่วยเบาหวานและอาจพบในคนสูงอายุที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน และไม่ได้เป็นความดันโลหิตสูงได้ ลักษณะที่พบเป็น สารรูปร่างไม่แน่นอนสีชมพูสะสมในบริเวณผนังของ arterioles ซึ่งทำให้ lumen เล็กกลง ในผู้ป่วยเบาหวานไม่เพียงแต่จะสัมพันธ์กับระยะเวลาที่เป็นเบาหวานแต่ยังสัมพันธ์กับระดับของความดันโลหิตอีกด้วย

Diabetic microangiopathy หนึ่งในสิ่งที่พบได้เสมอในผู้ป่วยเบาหวานได้แก่ การหนาขึ้นโดยทั่วไปของ basement membrane (diffuse thickening of basement membrane) การหนาตัวขึ้นพบในหลอดเลือดฝอยของผิวหนัง กล้ามเนื้อลาย เเรตินา renal glomeruli และ renal medulla อย่างไรก็ตามก็อาจพบในโครงสร้างที่ไม่ใช่หลอดเลือด (non vascular structure) เช่น renal tubule, the Bowman capsules, เส้นประสาทส่วนปลาย และ รก ลักษณะที่เห็นได้จากกล้องจุลทรรศน์ธรรมดาและกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน basal lamina ที่แยกระหว่าง paranchyma หรือ endothelial cells จากเนื้อเยื่อข้างเคียงจะหนาตัวขึ้นเนื่องจาก concentric layer of hyaline material ซึ่งประกอบไปด้วย type IV collagen แม้ว่าจะมี basement membrane ที่หนาตัวขึ้นแต่หลอดเลือดฝอยในผู้ป่วยเบาหวานจะมีการรั่วของโปรตีนออกไปได้มากกว่าหลอดเลือดปกติ microangiopathy เป็นสาเหตุของการเกิด diabetic nephropathy, retinopathy และ neuropathy บางชนิด ซึ่งลักษณะของ microangiopathy สามารถพบได้ในคนอายุมากที่ไม่ได้เป็นเบาหวานแต่ รอยโรคที่พบไม่มากเท่ากับในผู้ป่วยเบาหวาน ที่เป็นมานาน

Diabetic nephropathy ไตเป็นอวัยวะเป้าหมายหลักของเบาหวาน โดยไตวายพบได้รองจากหัวใจขาดเลือดว่าเป็นสาเหตุการตายในผู้ป่วยเบาหวาน พบรอยโรคสามอย่างได้แก่ (1) glomerular lesion (2) renal vascular lesion, principally atherosclerosis; และ (3) pyelonephritis ซึ่งรวมถึง necrotizing papillitis

รอยโรคใน glomeruli ที่สำคัญที่สุดได้แก่ capillary basement membrane thickening, diffuse mesangial sclerosis และ nodular glomerulosclerosis โดย glomerular basement membrane จะหนาตัวขึ้นตลอดความยาวทั้งหมดของมัน ซึ่งการเปลี่ยนแปลงนี้สามารถเห็นได้จากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนพบได้ใน สองสามปีหลังจากเริ่มเป็นเบาหวาน ในบางครั้งยังไม่พบมีอาการทางไตร่วมด้วย

Diffuse mesangial sclerosis เป็นการเพิ่มขึ้นโดยทั่วไปของ mesangial matrix และจะสัมพันธ์กับการหนาตัวขึ้นของ basement membrane เสมอ พบได้ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เป็นเบาหวานมานานกว่า 10 ปี เมื่อ glomerulosclerosis เป็นมากขึ้นผู้ป่วยจะเป็น nephrotic syndrome ซึ่งมีลักษณะคือ proteinuria, hypoalbuminemia และ edema

Nodular glomerulosclerosis เป็นรอยโรคใน glomeruli ที่มีการสะสมของ laminated matrix เป็นทรงกลมในบริเวณขอบของ glomeruli โดย nodule เหล่านี้จะย้อมติดสี PAS และมักจะมี mesangial cell อยู่ในนั้น การเปลี่ยนแปลงนี้เรียกว่า Kimmelstiel-Wilson lesion ตามชื่อของพยาธิแพทย์ผู้อธิบายรอยโรคนี้ nodular glomerulosclerosis พบใน 15-30% ของผู้ป่วยเบาหวานที่เป็นมาในระยะเวลานานและเป็นสาเหตุหลักของความพิการและการเสียชีวิต เราอาจพบ diffuse mesangial sclerosis ได้ในคนที่อายุมากและมีความดันโลหิตสูง แต่ในทางตรงข้าม nodular glomerulosclerosis ซึ่งเป็นความผิดปกติที่พบได้ไม่บ่อยเป็นลักษณะสำคัญของผู้ป่วยเบาหวาน ทั้ง diffuse และ nodular form ของ glomerulosclerosis ทำให้เกิดการขาดเลือดเพียงพอที่จะทำให้เกิด fine scarring ทั่วทั้งไต ซึ่งเห็นเป็น finely granular cortical surface จากตาเปล่า

Renal atherosclerosis และ arteriosclerosis เป็นส่วนหนึ่งของ macrovascular disease ในผู้ป่วยเบาหวาน โดยไตเป็นหนึ่งในอวัยวะที่พบรอยโรคได้บ่อยและรุนแรง แต่การเปลี่ยนแปลงที่พบใน arteries และ arterioles ในไต เป็นแบบเดียวกับที่พบในหลอดเลือดดำแห่งอื่นๆในร่างกาย พบ hyaline arteriosclerosis ทั้งใน afferent และ efferent arterioles การพบเฉพาะ efferent arteriosclerosis เพียงอย่างเดียวพบได้น้อยมากในคนที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน

Pyelonephritis เป็นการอักเสบแบบเฉียบพลันหรือเรื้อรังในไต ที่มักเริ่มต้นจากใน interstitial tissue และกระจายไปยัง tubules การอักเสบทั้งแบบเฉียบพลันและเรื้อรังเกิดได้ในคนที่ไม่ได้เป็นเบาหวานเช่นเดียวกับคนที่เป็นเบาหวานแต่พบได้บ่อยผู้ป่วยเบาหวานมากกว่าในประชากรทั่วไป และเมื่อผู้ป่วยเบาหวานเป็นโรคนี้อาจจะรุนแรงกว่าคนปกติ และรูปแบบพิเศษของ pyelonephritis แบบเฉียบพลันได้แก่ necrotizing papillitis (or papillary necrosis) พบในผู้ป่วยเบาหวานได้บ่อยกว่าคนปกติมาก

Diabetic ocular complications การเปลี่ยนแปลงของลูกตาได้แก่ จอประสาทตาผิดปกติ (retinopathy), การเกิดต้อกระจก (cataract) และ ต้อหิน (glaucoma)

Diabetic neuropathy รอยโรคของเบาหวานเกิดในทั้งระบบประสาทส่วนกลางและระบบประสาทส่วนปลาย

CLINICAL FEATURES OF DIABETES

Type 1 diabetes เมื่อก่อนเชื่อว่าจะต้องเกิดในผู้ป่วยอายุต่ำกว่า 18 ปีเท่านั้นแต่ในปัจจุบันเป็นที่ทราบกันแล้วว่าสามารถเกิดในช่วงอายุใดก็ได้ ในช่วง 1 หรือ 2 ปีหลังจากอาการแสดงครั้งแรกของ type 1 diabetes ผู้ป่วยอาจยังไม่ต้องได้รับอินซูลินจากภายนอก เพราะปริมาณอินซูลินที่มีในร่างกายยังเพียงพออยู่ (เรียกว่าช่วง “ดื่มน้ำผึ้งพระจันทร์ – honeymoon period”) แต่ในระยะเวลาไม่นานหลังจากนั้น β cell ที่ยังหลงเหลืออยู่จะเริ่มล้มและผลิตอินซูลินได้น้อยลง และความ ต้องการอินซูลินจะเพิ่มขึ้นอย่างเห็นได้ชัด แม้ว่าการทำลาย β cell เป็นกระบวนการที่ต้องใช้เวลานาน แต่การเปลี่ยนจากภาวะ impaired glucose tolerance เป็นเบาหวานเต็มขั้นอาจจะฉับพลันทันที โดยมีภาวะที่ต้องการใช้อินซูลินเพิ่มขึ้นมาจนมากก่อน เช่น การติดเชื้อ

อาการเริ่มต้นได้แก่ ปัสสาวะบ่อย ดื่มน้ำบ่อย รับประทานบ่อย และ ketoacidosis ในรายที่เป็นมาก อินซูลินเป็นฮอร์โมนที่เกี่ยวข้องกับการสร้าง/สังเคราะห์ (anabolic hormone) ที่สำคัญในร่างกาย การขาดอินซูลินทำให้เกิดการเสื่อมหรือการทำลาย (catabolic state) ซึ่งไม่ได้มีผลต่อการเผาผลาญกลูโคสเพียงอย่างเดียวเท่านั้น แต่ยังมีผลต่อการเผาผลาญไขมัน และ โปรตีนอีกด้วย การหลั่ง counter-regulatory hormone (glucagon, growth hormone, epinephrine)

ก็มีบทบาทในความผิดปกตินี้ การดูดซึมกลูโคสเข้าสู่กล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อไขมันจะลดลงอย่างรวดเร็วหรือไม่มีเลย ไกลโคเจนที่สะสมอยู่ในตับและกล้ามเนื้อไม่เพียงแต่จะลดลงแต่กระบวนการสร้างไกลโคเจน (glycogenesis) จะลดลงด้วย ผลของระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงขึ้นมากเกินกว่าที่ไตจะดูดซึมได้ และทำให้มีน้ำตาลในปัสสาวะ (glycosuria) glycosuria ทำให้เกิด osmotic diuresis และทำให้ปัสสาวะบ่อย (polyuria) ทำให้มีการสูญเสียของน้ำและเกลือแร่อย่างมาก การที่สูญเสียน้ำออกไปทางไตพร้อมกับ hyperosmolarity เป็นผลจากการเพิ่มระดับกลูโคสในกระแสเลือดทำให้ลดระดับน้ำในเซลล์ กระตุ้น osmoreceptor ของศูนย์ควบคุมความกระหายในสมอง ทำให้เกิดความกระหายน้ำอย่างมาก (ดื่มน้ำบ่อย polydipsia) เมื่อมีภาวะขาด insulin ทำให้สมดุลแคว้งจากการสังเคราะห์โดยใช้อินซูลินไปสู่การสลายโปรตีนและไขมัน การสลายของโปรตีน (proteolysis) จะตามมาและมีการดึงกรดอะมิโน (gluconeogenic amino acid) จากตับมาใช้เป็นแบบในการสร้างกลูโคส การสลายโปรตีนและไขมันมีแนวโน้มทำให้มีการสูญเสียพลังงานและทำให้หิวมากขึ้น (รับประทานมากขึ้น polyphagia) แม้ว่าผู้ป่วยจะรับประทานมากขึ้นแต่ภาวะ catabolic state มีมากกว่าทำให้น้ำหนักลดและอ่อนแรง ถ้าพบว่าผู้ป่วยมีการรับประทานมากขึ้นแต่น้ำหนักลดต้องนึกถึงโรคเบาหวานเอาไว้ด้วย

Diabetic ketoacidosis (DKA) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงของ type 1 diabetes แต่อาจพบใน type 2 diabetes ได้ แม้ว่าจะพบได้ไม่บ่อยเท่า ผู้ป่วยเหล่านี้ขาดอินซูลินอย่างรุนแรงและการหลั่ง catecholamine hormone ซึ่งได้แก่ epinephrine จะยับยั้งการทำงานของอินซูลินที่ยังเหลืออยู่ และกระตุ้นการหลั่งกลูคากอน การขาดอินซูลินร่วมกับ การที่มีกลูคากอนมากเกินไปทำให้ลดการใช้กลูโคสที่อวัยวะส่วนปลาย (peripheral utilization) ในขณะที่ทำให้มีการสร้างกลูโคสโดยกระบวนการ gluconeogenesis ซึ่งยิ่งทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดยิ่งสูงขึ้น (ระดับกลูโคสในเลือดจะประมาณ 500-700 mg/dL) น้ำตาลในเลือดที่สูงขึ้น ทำให้ปัสสาวะบ่อย (osmotic diuresis) และเกิดภาวะขาดน้ำ ซึ่งเป็นลักษณะของ ketoacidotic state ผลที่สำคัญอีกอย่างหนึ่งของการเปลี่ยนแปลงสัดส่วนของ อินซูลิน และกลูคากอน คือการกระตุ้นการสร้าง ketone การขาดอินซูลินจะกระตุ้น lipoprotein lipase ซึ่งทำให้มีการสลายไขมันที่สะสมไว้อย่างมาก และทำให้ระดับของกรดไขมันอิสระเพิ่มมากขึ้น เมื่อกรดไขมันอิสระเข้าสู่ตับจะผ่านกระบวนการ esterified และเปลี่ยนเป็น fatty acyl CoA กระบวนการ oxidation ของโมเลกุล fatty acyl CoA ในไมโทคอนเดรียของเซลล์ตับจะทำให้เกิด ketone bodies (acetoacetic acid และ β hydroxybutyric acid) อัตราการสร้าง ketone bodies จะมากกว่าอัตราที่ acetoacetic acid และ β hydroxybutyric acid ถูกใช้ไปในอวัยวะส่วนปลาย ทำให้เกิด ketonemia และ ketonuria ถ้าการขับ ketone ออกจากปัสสาวะทำได้น้อยลงเนื่องจากภาวะขาดน้ำ ระดับ plasma hydrogen ion จะเพิ่มขึ้น และทำให้เกิด systemic metabolic ketoacidosis การปล่อย ketogenic amino acid ออกมาเนื่องจากการสลายโปรตีนกระตุ้นการเกิด ketotic state

Type 2 diabetes mellitus อาจมาด้วยอาการปัสสาวะบ่อยและดื่มน้ำบ่อย แต่ไม่เหมือนกับ type 1 diabetes ผู้ป่วยมักมีอายุมาก (มากกว่า 40 ปี) และ มักจะอ้วน อย่างไรก็ตามในปัจจุบันพบภาวะน้ำหนักเกินบ่อยขึ้นและการใช้ชีวิตแบบรีบร้อน ทำงานนั่งโต๊ะ ทำให้พบ type 2 diabetes ในเด็กและวัยรุ่นได้บ่อยขึ้น ในบางรายอาจมาพบแพทย์โดยอาการอ่อนแรงและน้ำหนักลดไม่ทราบสาเหตุ อย่างไรก็ตามก็มีการวินิจฉัย type 2 diabetes พบบ่อยสุดหลังจากมีการตรวจเลือดหรือปัสสาวะในคนที่ไม่ได้แสดงอาการ การไม่มี ketoacidosis และอาการแสดงที่รุนแรงน้อยกว่าที่พบใน type 1 diabetes อาจเป็นเพราะระดับของอินซูลินใน portal vein ที่สูงกว่า ซึ่งจะป้องกันการเกิด fatty acid oxidation ในตับที่มากเกินไป และทำให้การสร้าง ketone bodies อยู่ในความควบคุม ในภาวะที่สูญเสียการทำงานผู้ป่วยเหล่านี้จะเกิด hyperosmolar nonketotic coma กลุ่มอาการที่เกิดจากการขาดน้ำอย่างรุนแรงซึ่งเป็นผลจาก osmotic diuresis ที่ยังเป็นอยู่เสมอนในผู้ป่วยที่ดื่มน้ำไม่เพียงพอที่จะชดเชยน้ำที่เสียไปกับปัสสาวะจากภาวะน้ำตาลในเลือดสูงเป็นเวลานาน

โดยทั่วไปผู้ป่วยจะเป็นผู้สูงอายุซึ่งไม่สามารถช่วยเหลือตัวเองได้เนื่องจาก โรคหลอดเลือดสมอง หรือ การติดเชื้อ และไม่ได้รับสารน้ำอย่างเพียงพอ ยิ่งไปกว่านั้นการที่ไม่มี ketoacidosis และอาการของภาวะดังกล่าว(คลื่นไส้ อาเจียน หายใจลำบาก) ทำให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์ช้าจนกระทั่งเกิดภาวะขาดน้ำอย่างรุนแรงและโคม่า

ผลจากภาวะแทรกซ้อนในระยะยาวของทั้ง type 1 และ type 2 diabetes เป็นสาเหตุของความพิการและความตายมากกว่าภาวะการเผาผลาญผิดปกติอย่างเฉียบพลัน โดยส่วนใหญ่แล้วภาวะแทรกซ้อนนี้เกิดประมาณ 15 -20 ปี หลังจากการที่เริ่มมีน้ำตาลในเลือดสูง อาการทางระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction), เลือดไปเลี้ยงไตไม่เพียงพอ (renal vascular insufficiency), และโรคหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular accidents) เป็นสาเหตุสำคัญในการเสียชีวิตในผู้ป่วยเบาหวานที่เป็นมานาน ผลกระทบต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดพบเป็น 80% ของสาเหตุการตายในผู้ป่วย type 2 diabetes และผู้ป่วยเบาหวานมีอัตราเสียชีวิตจากโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือดคิดเป็น 3 ถึง 7.5 เท่าของที่พบในประชากรที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน ลักษณะสำคัญของโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือดได้แก่ accelerated atherosclerosis ในหลอดเลือดแดงขนาดกลางและขนาดใหญ่ (นั่นคือ macrovascular disease) มีหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิด atherosclerosis ได้แก่ AGE ซึ่งมีผลให้การทำงานของ endothelium ผิดปกติ และโรคของระบบหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวาน การจับกันระหว่าง AGE-modified plasma protein กับ AGE receptor บน endothelial และ vascular smooth muscle ให้เกิดการสร้าง proatherogenic cytokines และ growth factors การจับกับ receptor นี้ (AGE receptor, RAGE) จะยับยั้งการเกิด macrovascular disease นอกจากนี้ การกระตุ้นของ protein kinase C ซึ่งทำให้ภาวะการขยายตัวของหลอดเลือด เสียไปและเพิ่มการทำงานของ procoagulant PAI-1 activity ยังอาจมีผลร่วมให้เกิด accelerated atherosclerosis ใน ผู้ป่วยเบาหวาน

ความอ้วนมีความสำคัญในการเกิด insulin resistant และยังเป็นปัจจัยอิสระในการเกิด atherosclerosis ปัจจัยเสี่ยงเพิ่มเติมการเกิด atherosclerosis ที่พบใน type 2 diabetes ได้แก่ ความดันโลหิตสูง ระดับไขมันในเลือดผิดปกติ และความผิดปกติของการทำงานของเกล็ดเลือด ความดันโลหิตสูงพบได้บ่อยเป็นสองเท่าในผู้ป่วยเบาหวานเมื่อเทียบกับคนที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน เช่นเดียวกับ atherosclerosis การพบ hypertension เพิ่มขึ้นอาจเป็นผลจากการที่น้ำตาลในเลือดสูงเหนี่ยวนำให้เกิด endothelial dysfunction ระดับไขมันผิดปกติ(dyslipidemia) ได้แก่ การเพิ่มขึ้นของระดับ triglyceride และ LDL และลดระดับไขมันที่ "ป้องกัน" การเกิด atherosclerosis นั่นคือ HDL ผลของการเกิด hepatic insulin resistant ร่วมกับ peripheral activation ของ lipoprotein lipase pathway มีบทบาทสำคัญในการเกิด "proatherogenic" lipoprotein profile ในผู้ป่วยเบาหวาน การเพิ่มขึ้นของความสามารถในการยึดเกาะของเกล็ดเลือด (platelet adhesiveness) บนผนังหลอดเลือดในภาวะ insulin resistance อาจทำให้มี thromboxane A2 สังเคราะห์เพิ่มขึ้น และมี prostacyclin ลดลง

Diabetic nephropathy เป็นสาเหตุสำคัญของโรคไตระยะสุดท้ายในสหรัฐอเมริกา ประมาณ 30-40% ของผู้ป่วยเบาหวานมีหลักฐานทางคลินิกที่บ่งถึง ความผิดปกติที่ไต แต่มีผู้ป่วย type 2 diabetes จำนวนน้อยกว่าที่จะพัฒนาไปเป็นโรคไตระยะสุดท้าย อย่างไรก็ตามเป็นเพราะอุบัติการณ์ของผู้ป่วย type 2 diabetes ที่พบมากกว่าทำให้ผู้ป่วยเหล่านี้คิดเป็นจำนวนครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยเบาหวานที่ต้องทำ dialysis ในแต่ละปี ความถี่ของการเกิด diabetic nephropathy ยังเป็นผลอย่างมากจากปัจจัยทางพันธุกรรม เช่น Native Americans, Hispanics, และ AfricanAmericans มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดโรคไตระยะสุดท้ายมากกว่า non-Hispanics white ที่เป็น type 2 diabetes สิ่งตรวจพบแรกสุดของ diabetic nephropathy คือการพบ albumin ในปริมาณเล็กน้อยในปัสสาวะ (>30 mg/day แต่ < 300 mg/day) ซึ่งเรียกว่า microalbuminuria microalbuminuria ยังเป็นตัวบ่งชี้โอกาสที่จะมีการเกิดโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยทั้ง

type 1 และ type 2 diabetes มากขึ้น ดังนั้นผู้ป่วยทุกคนที่มี microalbuminuria ต้องทำการตรวจหา macrovascular disease และ ต้องทำการรักษาเพื่อลด cardiovascular risk factor ด้วย ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาผู้ป่วย type 1 diabetes 80% และ ผู้ป่วย type 2 diabetes 20-40% จะมี overt nephropathy และมี macroalbuminuria (>300 mg/day) ในเวลา 10-15 ปีและมักเกิดร่วมกับภาวะความดันโลหิตสูง การเปลี่ยนแปลงจาก overt nephropathy เป็น end stage renal disease จะมีความหลากหลายมากกว่า โดยภายใน 20 ปี ผู้ป่วย type 1 diabetes 75% และ ผู้ป่วย type 2 diabetes 20% ที่เป็นโรคไตชัดเจนจะกลายเป็นโรคไตระยะสุดท้ายที่ต้องการการรักษาโดย dialysis และ การผ่าตัดเปลี่ยนไต

ความผิดปกติของการมองเห็น ในบางครั้งถึงกับตาบอด เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยสำหรับผู้ป่วยเบาหวานที่เป็นในเวลานาน ประมาณ 60-80% ของผู้ป่วย จะมี diabetic retinopathy ประมาณ 15-20 ปี หลังการวินิจฉัยเบาหวาน รอยโรคพื้นฐานที่ทำให้เกิด diabetic retinopathy ได้แก่ neovascularization ซึ่งอาจเป็นผลจาก VEGF signaling ในจอประสาทตา นอกเหนือจาก retinopathy ผู้ป่วยยังมีโอกาสเกิดต้อหินและต่อกระจกมากขึ้น ซึ่งทำให้การมองเห็นของผู้ป่วยเบาหวานแย่ง diabetic neuropathy เป็นกลุ่มอาการทางคลินิกที่มีอาการต่างๆหลากหลายต่อ ระบบประสาทส่วนกลาง ระบบประสาทส่วนปลาย และระบบประสาทอัตโนมัติ

ผู้ป่วยเบาหวานจะติดเชื้อที่ผิวหนัง วัณโรค ปอดอักเสบ และกรวยไตอักเสบ ได้ง่ายขึ้น ซึ่งการติดเชื้อเหล่านี้ ทำให้เกิดการเสียชีวิตของผู้ป่วยประมาณ 5% ในคนที่ เป็น diabetic neuropathy การติดเชื้อธรรมดาๆที่บริเวณนิ้วเท้าอาจเป็นเหตุการณ์แรกก่อนนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนในระยะยาว (gangrene, bacteremia, pneumonia) และเป็นเหตุของการเสียชีวิตในที่สุด

PANCREATIC ENDOCRINE NEOPLASMA พบได้น้อยเมื่อเทียบกับเนื้องอกของ exocrine pancreas โดย endocrine tumor คิดเป็น 2% ของเนื้องอกในตับอ่อนทั้งหมด พบมากที่สุดในผู้ใหญ่ และสามารถเกิดในบริเวณใดก็ได้ตลอดความยาวของตับอ่อน ในเนื้อเยื่อตับอ่อนเองหรือ ในเนื้อเยื่อข้างเคียง ลักษณะเนื้องอกจะคล้ายกับ carcinoid tumors ที่พบในตำแหน่งอื่นๆของทางเดินอาหาร เนื้องอกต่อมไร้ท่อของตับอ่อนอาจเป็นก้อนเดี่ยว หรือหลายก้อน อาจเป็นชนิดไม่ร้ายแรง หรือ อาจเป็นมะเร็งก็ได้ ซึ่งถ้าเป็นมะเร็งจะมีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองและตับ และถ้าเป็นเนื้องอกหลายก้อนแต่และก้อนเนื้องอกอาจประกอบไปด้วยเซลล์ที่แตกต่างกัน เนื้องอกต่อมไร้ท่อของตับอ่อนมีแนวโน้มที่จะสร้าง pancreatic hormone แต่บางครั้งก็ไม่สร้างเลย

เช่นเดียวกับเนื้องอกของต่อมไร้ท่อในตำแหน่งอื่นของร่างกาย คือเป็นการยากที่จะทำนายพฤติกรรมของเนื้องอกจากลักษณะที่เห็นจากกล้องจุลทรรศน์เพียงอย่างเดียว หลักเกณฑ์ที่ชัดเจนในการบอกว่าเนื้องอกนั้นเป็นมะเร็งได้แก่ (1) การแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองในบริเวณใกล้เคียง หรือ ไปยังอวัยวะอื่นที่ไกลออกไป (รวมถึง ตับ) (2) การแทรกซึมเข้าไปในหลอดเลือด (3) การแทรกซึมที่เห็นได้อย่างชัดเจนไปยังอวัยวะข้างเคียง ลักษณะอื่นที่ชี้แนะว่าจะเป็นมะเร็งได้แก่การแทรกซึมผ่านแคปซูลของเนื้องอกเข้าสู่เนื้อตับอ่อน, high mitotic index, tumor necrosis และ significant cellular atypia โดยทั่วไปเนื้องอกขนาดเล็กกว่า 2 cm มีแนวโน้มที่จะไม่ร้ายแรงแต่ก็มีข้อยกเว้นอยู่บ้าง functional status ของเนื้องอกอาจมีผลต่อการทำนายโรคบ้าง เช่น 90% ของผู้ป่วย insulinoma จะเป็นเนื้องอกชนิดไม่ร้ายแรงแต่ 60-90% ของผู้ป่วยที่เป็น functioning tumor ชนิดอื่น หรือ เป็น non-functioning tumor จะมีแนวโน้มเป็นมะเร็ง ยิ่งโชคดีอยู่บ้างว่า insulinoma เป็น เนื้องอกต่อมไร้ท่อของตับอ่อนชนิดที่พบได้บ่อยที่สุด

มีกลุ่มอาการทางคลินิกที่สำคัญสามอย่างที่สัมพันธ์กับ functional pancreatic endocrine neoplasia ได้แก่ (1) hyperinsulinism (2) hypergastrinemia และ thr Zollinger-Ellison syndrome และ (3) multiple endocrine neoplasia

Hyperinsulinism (Insulinoma) β -cell tumors (insulinomas) เป็นเนื้องอกต่อมไร้ท่อของตับอ่อนที่พบได้บ่อยที่สุด และอาจหลั่งอินซูลินออกมาจำนวนมากพอที่จะทำให้เกิด hypoglycemia มีลักษณะทางคลินิกที่สำคัญสามประการที่เป็นผลจากรอยโรคนี้ได้แก่ (1) ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ เจ็บพลง <50 mg/dL (2) ซึ่งภาวะดังกล่าวมักมาพร้อมกับอาการในระบบประสาทส่วนกลาง เช่น สับสน ซึม และ หมดสติ และ (3) ภาวะดังกล่าวถูกกระตุ้นโดย การอดอาหารหรือการออกกำลังกาย และสามารถบรรเทาได้โดยการรับประทานหรือได้รับกลูโคสทางกระแสเลือด

Insulinoma พบได้บ่อยที่สุดในตับอ่อนและเป็นเนื้องอกชนิดไม่ร้ายแรง ส่วนใหญ่จะเป็นก้อนเดี่ยว แม้ว่าอาจพบหลายก้อนหรือในตำแหน่งอื่นนอกเหนือจากตับอ่อนก็ได้ มะเร็งที่วินิจฉัยตามหลักเกณฑ์ข้างต้นพบได้ประมาณ 10% ของผู้ป่วย ในบางครั้งอาจพบว่า insulinoma เกิดในเนื้อตับอ่อนที่เจริญผิดที่ (ectopic pancreatic tissue)

เนื้องอกที่เกิดเป็นก้อนเดี่ยวมักมีขนาดเล็ก (มักเล็กกว่า 2 cm) และมีแคปซูลล้อมรอบ สีน้ำตาลจางๆหรือสีน้ำตาลแดง อยู่ในตำแหน่งใดก็ได้ในตับอ่อน ลักษณะที่เห็นจากกล้องจุลทรรศน์เนื้องอกนี้จะดูเหมือน islets ขนาดใหญ่ โดยมีลักษณะเป็น regular cords of monotonous cells และ orientation to the vasculature แม้ใน malignant lesion ก็ยังไม่พบมีลักษณะของ anaplasia และยังคงเห็นแคปซูลชัดก็ได้ สามารถแสดงอินซูลินที่อยู่ในเซลล์ได้โดยการใช้วิธีทาง immunohistochemistry โดยการใช้ electron microscope จะเห็นว่า neoplastic β -cell มี round granules ที่มี polygonal หรือ rectangular dense crystals ที่แยกจาก membrane โดย halo และอาจพบ granule ได้ในรายที่ไม่มีอาการที่เกิดจากฮอร์โมน

Hyperinsulinism อาจเป็นผลจากการที่มี diffuse islets hyperplasia ซึ่งบางครั้งพบได้ในผู้ใหญ่แต่มักพบในทารกแรกเกิดและเด็กเล็ก อาการทางคลินิกที่รุนแรงพบได้ใน diffuse islet hyperplasia (รู้จักกันในชื่อ nesidioblastosis) ในรายที่มารดาเป็นเบาหวาน, Beckwith-Weidemann syndrome และ rare metabolic disorder อื่นๆ ในมารดาที่เป็นเบาหวานทารกจะสัมผัสกับเลือดแม่ที่มีน้ำตาลในเลือดสูงเป็นเวลานาน ทำให้ทารกมีจำนวนและขนาดของ islet เพิ่มขึ้น หลังคลอด hyperactive islet เหล่านี้จะทำให้เกิดน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างมาก ซึ่งปรากฏการณ์นี้จะเป็นอย่างชั่วคราว แต่อาจเป็นอยู่อย่างถาวรได้ถ้าเกิดมี mutation ใน glucose-sensing mechanism หรือ insulin-secreting mechanism ภายใน β -cell

ในผู้ป่วย islet cell tumor มากกว่า 80% อาจมีการหลั่ง insulin มาก ประมาณ 20% จะมีอาการน้ำตาลในเลือดต่ำเล็กน้อย และหลายรายไม่แสดงอาการ การตรวจพบที่สำคัญทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วย insulinoma คือ ระดับอินซูลินที่สูงขึ้น และ high insulin-glucose ratio การผ่าตัดเอาก้อนเนื้องอกออกทำให้อาการ hypoglycemia กลับมาเป็นปกติในทันที

ต้องระลึกไว้อย่างหนึ่งว่ายังมีอีกหลายสาเหตุที่ทำให้เกิดน้ำตาลในเลือดต่ำนอกเหนือไปจาก insulinoma การวินิจฉัยแยกโรคมักไม่ครอบคลุมความผิดปกติของการเผาผลาญอื่นเช่น abnormal insulin sensitivity, diffuse liver disease, inherited glycogenosis และ ectopic production ของอินซูลินโดยเนื้องอกบางชนิดเช่น retroperitoneal fibromas และ fibrosarcomas

Zollinger-Ellison Syndrome (Gastrinomas) การหลั่ง gastrin ออกมาในปริมาณมากมักมีสาเหตุมาจากเนื้องอกที่มีการสร้าง gastrin (gastrinoma) ซึ่งเกิดได้ในลำไส้เล็กส่วน duodenum, เนื้อเยื่อรอบตับอ่อน และ ตับอ่อน (เรียกบริเวณนี้

ว่า gastrinoma triangle) ยังไม่มีข้อตกลงแน่ชัดว่าเซลล์ต้นกำเนิดของเนื้องอกมาจากที่ใด แม้ว่าจะดูเหมือนมีที่มาจาก เซลล์ต่อมไร้ท่อในลำไส้หรือตับอ่อน Zollinger-Ellison syndrome คือกลุ่มอาการที่มี pancreatic islet cell lesions มีการหลั่ง gastric secretions มากขึ้น และมีแผลในกระเพาะอาหาร ซึ่งพบได้ในผู้ป่วย 90-95%

Gastrinoma อาจเกิดในตับอ่อน, เนื้อเยื่อรอบๆตับ, หรือในผนังของ duodenum มากกว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่มีเนื้องอกที่หลั่ง gastrin จะพบมีการแทรกซึมเนื้อเยื่อใกล้เคียงหรือการแพร่กระจายแล้วตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรก ประมาณ 25% ของผู้ป่วย gastrinoma จะเกิดร่วมกับเนื้องอกต่อมไร้ท่อที่ตำแหน่งอื่น ประกอบกันเป็น MEN-1 syndrome โดย gastrinoma ที่เกิดใน MEN-1 syndrome จะ พบเกิดมีหลายตำแหน่ง ในขณะที่ gastrinoma ที่เกิดแบบ sporadic จะพบมีตำแหน่งเดียว เช่นเดียวกับเนื้องอกที่สร้างอินซูลินในตับอ่อน gastrinoma ก็มีลักษณะเซลล์ bland และน้อยมากที่จะพบ marked anaplasia

ใน Zollinger-Ellison syndrome ระดับของ gastrin ในเลือดที่สูงขึ้นจากเนื้องอกใน ตับอ่อน หรือ duodenum จะไปกระตุ้นให้มีการหลั่ง กรดในกระเพาะอาหาร อย่างมาก ซึ่งทำให้เกิดแผลในกระเพาะอาหาร ซึ่งแผล (ulcer) ในกระเพาะอาหารและทางเดินอาหารส่วนต้น (duodenum) นี้มักมีหลายแผล แม้ว่าแผลจะมีลักษณะเหมือนกับที่พบในประชากรทั่วไปแต่ก็ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีปกติ นอกจากนี้ ulcer ยังเกิดในตำแหน่งที่ไม่ปกติเช่นใน jejunum ถ้าพบมี jejunal ulcer ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ต้องนึกถึง Zollinger-Ellison syndrome ผู้ป่วยมากกว่า 50% จะมีอาการท้องเสีย และ 30% จะมีอาการท้องเสียเป็นอาการนำ

การรักษา Zollinger-Ellison syndrome เกี่ยวข้องกับการควบคุมการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารโดยใช้ H⁺/K⁺ATPase inhibitors และการผ่าตัดเอาเนื้องอกออก การผ่าตัดเอาเนื้องอกออกทั้งหมดถ้าเป็นไปได้จะทำให้กลุ่มอาการทั้งหมดหายไป ในผู้ป่วยที่มีการกระจายของเนื้องอกไปที่ตับระยะการมีชีวิตรอดจะสั้นลงเนื่องจากเนื้องอกจะเจริญเติบโตอย่างต่อเนื่องและทำให้เกิดภาวะ liver failure ใน 10 ปี

Other Rare Pancreatic Endocrine Neoplasms

α-cell tumors (glucagonomas) สัมพันธ์กับ ระดับกลูคากอนในเลือดที่สูงขึ้นและกลุ่มอาการที่ประกอบด้วย เบาหวานแบบไม่รุนแรง, ผื่นผิวหนัง (necrolytic migratory erythema) และ โลหิตจาง ซึ่งพบมากในหญิงวัยใกล้หมดประจำเดือน และวัยหมดประจำเดือน และมีลักษณะคือ ระดับกลูคากอนที่สูงขึ้นอย่างมาก

δ-cell tumors (somatostatinomas) สัมพันธ์กับเบาหวาน นิวในถุงน้ำดี steatorrhea และ hyperchlorhydria เป็นการยากที่จะบอกตำแหน่งของเนื้องอกก่อนการผ่าตัด การวินิจฉัยอาศัยระดับ somatostatin ในเลือดที่สูงขึ้น

VIPoma (watery diarrhea, hypokalemia, achlorhydria, or WDHA syndrome) เป็นเนื้องอกต่อมไร้ท่อที่ทำให้มีกลุ่มอาการเฉพาะ เกิดจากการหลั่ง vasoactive intestinal peptide (VIP) จากเนื้องอก ซึ่งบางครั้งจะแทรกซึมบริเวณใกล้เคียงหรือแพร่กระจาย ควรทำการตรวจหาระดับ VIP ในผู้ป่วยที่มี severe secretory diarrhea เนื้องอกที่มีเซลล์ต้นกำเนิดจาก neural crest ได้แก่ neuroblastomas และ ganglioneuroblastomas และ pheochromocytomas สามารถมีอาการของ VIP syndrome ได้

Pancreatic carcinoid tumors สร้าง serotonin และเกิด atypical carcinoid syndrome พบได้ยากมาก

Pancreatic polypeptide-secreting endocrine tumors ไม่มีอาการทางต่อมไร้ท่อแม้ว่าจะมี ฮอร์โมนระดับสูงในเลือด

เนื้องอกในตับอ่อนและนอกตับอ่อนบางชนิด สร้างฮอร์โมนสองชนิดหรือมากกว่า พร้อมๆกันหรือบางครั้งเป็นตามลำดับ นอกเหนือจาก อินซูลิน กลูคากอน และ gastrin แล้ว เนื้องอกต่อมไร้ท่อของตับอ่อนยังสามารถสร้าง adrenocorticotrophic hormone, melanocyte-stimulating hormone, vasopressin, serotonin และ norepinephrine

เนื้องอกที่หลังฮอริโมนหลายชนิดนี้ต้องแยกออกจาก multiple endocrine neoplasia ซึ่งฮอริโมนหลายชนิดถูกสร้างจากเนื้องอกในต่อมไร้ท่อต่างชนิดกัน

ADRENAL GLANDS ต่อมหมวกไต เป็นต่อมไร้ท่อที่มีเป็นคู่ซ้ายขวา แต่ละต่อมประกอบด้วยชั้นนอก (cortex) และชั้นใน (medulla) ที่มีความแตกต่างกันทั้ง เซลล์ต้นกำเนิด โครงสร้าง และ หน้าที่ ต่อมหมวกไตในผู้ใหญ่ปกติจะหนักประมาณ 4 g ในภาวะ acute stress จะเกิด lipid depletion ทำให้น้ำหนักลดลง แต่ในภาวะ prolonged stress เช่นการเสียชีวิตหลังจากการป่วยเรื้อรังเป็นเวลานานสามารถเหนี่ยวนำให้เกิด hypertrophy และ hyperplasia ของ cortical cells และทำให้ต่อมมีน้ำหนักเพิ่มขึ้นเป็นสองเท่าหรือมากกว่าต่อมปกติ ได้แคปซูลของต่อมหมวกไตมีชั้นบางๆของเซลล์ที่เรียกว่า zona glomerulosa ถัดขึ้นมาจากชั้น medulla มีชั้นของเซลล์ขนาดบางเท่ากันกับ zona glomerulosa เรียกว่า zona reticularis และ เซลล์ที่อยู่ระหว่างทั้งสองชั้น คือ zona fasciculata ซึ่งประกอบเป็น 75% ของต่อมทั้งหมด ต่อมหมวกไตชั้นนอก (adrenal cortex) สังเคราะห์ steroids ที่แตกต่างกัน สามชนิดได้แก่ (1) glucocorticoids (principally cortisol) ซึ่งส่วนใหญ่สร้างจาก zona fasciculata และส่วนน้อยสร้างจาก zona reticularis (2) mineralocorticoids ตัวที่สำคัญที่สุดคือ aldosterone ซึ่งสร้างจาก zona glomerulosa และ (3) sex steroids (estrogens และ androgens) ซึ่งสร้างขึ้นจำนวนมากใน zona reticularis. ต่อมหมวกไตชั้นใน (adrenal medulla) ประกอบไปด้วย chromaffin cells ซึ่งหลั่งและสังเคราะห์ catecholamines และส่วนใหญ่คือ epinephrine catecholamines มีบทบาทหลายอย่างที่ทำให้มีการปรับตัวอย่างรวดเร็วต่อสิ่งแวดล้อม

ADRENAL CORTEX โรคของต่อมหมวกไตชั้นนอกสามารถแบ่งออกได้เป็น สองกลุ่มคือ กลุ่มที่สัมพันธ์กับการทำงานมากเกินไป (cortical hyperfunction) และ กลุ่มที่สัมพันธ์กับการทำงานน้อยเกินไป (cortical hypofunction)

Adrenocortical hyperfunction (Hyperadrenalism)

เนื่องจากต่อมหมวกไตชั้นนอกสร้าง corticosteroids ที่แตกต่างกัน สามชนิด (glucocorticoids, mineralocorticoids, และ sex steroids) กลุ่มอาการ hyperadrenal cortical syndrome ที่พบจึงแบ่งออกเป็นหลักๆสามชนิด (1) Cushing syndrome มีอาการเนื่องจาก cortisol มากเกินไป (2) hyperaldosteronism และ (3) adrenogenital หรือ virilizing syndrome เกิดจากการที่มี androgen มากขึ้น อาการแสดงของกลุ่มอาการเหล่านี้อาจคาบเกี่ยวกันได้ เนื่องจากมีการทำงานคาบเกี่ยวกันของ adrenal steroids บางชนิด

HYPERCORTISULISM (CUSHING SYNDROME) ความผิดปกตินี้เกิดจากภาวะใดก็ตามที่ทำให้ระดับของ glucocorticoids เพิ่มขึ้น ซึ่งมีที่มาได้สี่อย่าง ในเวชปฏิบัติ สาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของ Cushing syndrome คือ การได้รับ glucocorticoids จากภายนอก (administration of exogenous glucocorticoids) สาเหตุที่เหลืออีกสามประการอาจเรียกรวมกันได้ว่า เป็นสาเหตุจากภายใน (endogenous Cushing syndrome) ซึ่งได้แก่

- Primary hypothalamic –pituitary diseases associated with hypersecretion of ACTH
- Hypersecretion of cortisol by an adrenal adenoma, carcinoma or nodular hyperplasia
- The secretion of ectopic ACTH by a non-endocrine neoplasm

Primary hypersecretion of ACTH เป็นสาเหตุ 70%-80% ของ ผู้ป่วย endogenous hypercortisolism เพื่อเป็นการให้เกียรติกับประสาทศัลยแพทย์คนแรกที่ได้อธิบายกลุ่มอาการนี้ที่สัมพันธ์กับรอยโรคในต่อมได้สมอง จึงเรียก Cushing

syndrome ที่สัมพันธ์กับรอยโรคในต่อมใต้สมองว่า Cushing disease ความผิดปกตินี้พบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย และมักพบในช่วงอายุ 20-30 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีรอยโรคในต่อมใต้สมองเป็น ACTH-producing microadenoma ซึ่งไม่ได้กัดเบียดเนื้อสมอง แต่บางครั้งอาจพบเป็น corticotroph macroadenoma ได้ (>10mm) ในผู้ป่วยกลุ่มที่นอกเหนือจากนี้ส่วนใหญ่ ต่อมใต้สมองส่วนหน้าจะมี corticotroph cell hyperplasia โดยไม่เห็นเป็น adenoma ชัดเจน corticotroph cell hyperplasia อาจเป็นรอยโรคแรก หรือเป็นผลจากการที่มีการกระตุ้นการหลั่ง ACTH โดย hypothalamic corticotropin releasing hormone (CRH)-producing tumor ต่อมหมวกไตในผู้ป่วย Cushing disease จะมีลักษณะ เป็น nodular cortical hyperplasia ซึ่งเกิดจากระดับของ ACTH ที่เพิ่มขึ้น และ cortical hyperplasia ทำให้เกิด hypercortisolism

Primary adrenal neoplasms เช่น adrenal adenoma และ carcinoma และ primary cortical hyperplasia เป็นสาเหตุ 10-20% ของกลุ่มอาการ endogenous Cushing syndrome ซึ่งอาจเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า ACTH independent Cushing syndrome หรือ adrenal Cushing syndrome เนื่องจาก ต่อมหมวกไตทำงานเองโดยอัตโนมัติ คุณสมบัติสำคัญของ adrenal Cushing syndrome คือระดับ cortisol ในเลือดสูงขึ้นและระดับของ ACTH ต่ำลง

- ในผู้ใหญ่พบ adenoma และ carcinoma ในปริมาณเท่าๆกัน แต่ในเด็กจะพบเป็น carcinoma มากกว่า โดย cortical carcinoma มีแนวโน้มที่จะทำให้เกิดอาการ hypercortisolism มากกว่า adenoma หรือ hyperplastic process ถ้ามีก้อนเนื้ออกที่ต่อมหมวกไตข้างหนึ่ง เนื้อของ cortex ส่วนที่ไม่ได้เป็นเนื้ออกและต่อมหมวกไตอีกข้างหนึ่งที่เหลือ จะฝ่อลง (atrophy) เนื่องจากผลจากการยับยั้งการหลั่งของ ACTH
- Hyperplastic adrenal ส่วนใหญ่เป็นแบบทุติยภูมิ primary adrenal hyperplasia พบได้ไม่บ่อย มี primary bilateral adrenal hyperplasia สองชนิดที่สัมพันธ์กับ Cushing syndrome ได้แก่ massive macronodular adrenocortical disease (MMAD) ซึ่ง nodules จะมีขนาดใหญ่มากกว่า 3 mm โดย MMAD จะเกิดในผู้ใหญ่ที่อายุมา และไม่พบมีปัจจัยทางพันธุกรรมร่วมด้วย อีกชนิดหนึ่งของ primary nodular hyperplasia มักพบในเด็กมากกว่าในผู้ใหญ่ และเป็นภาวะที่พบในครอบครัวเรียกว่า primary pigmented nodular adrenal disease (PPNAD) ต่อมหมวกไตใน PPNAD จะมีลักษณะเป็น diffuse bilateral micronodule (ขนาดเล็กกว่า 3 mm) และมักมีสีเข้ม (สีดำหรือน้ำตาล)

Secretory of ectopic ACTH โดย เนื้ออกนอกต่อมใต้สมองพบเป็นสาเหตุส่วนใหญ่ที่เหลือ (ประมาณ 10%) ของ Cushing syndrome หลายครั้งที่พบว่าเป็นสาเหตุจาก small cell carcinoma ที่เกิดในปอด แม้ว่าเนื้ออกหลายชนิด ได้แก่ carcinoid tumors, medullary carcinomas of the thyroid และ islet cell tumor of the pancreas ก็อาจสัมพันธ์กับกลุ่มอาการนี้ได้เช่นกัน นอกเหนือจากเนื้ออกที่สร้าง ectopic ACTH เนื้ออกของ neuroendocrine tumor บางชนิดสร้าง corticotropin-releasing hormone ซึ่งทำให้เกิด การหลั่ง ACTH และ hypercortisolism เช่นเดียวกับโรคที่เกิดจากต่อมใต้สมอง ต่อมหมวกไตจะมี bilateral cortical hyperplasia แต่ผู้ป่วยมะเร็งเหล่านี้มักเสียชีวิตในเวลารวดเร็วก่อนที่จะมี cortical hyperplasia Cushing syndrome จากสาเหตุนี้ พบได้บ่อยในผู้ชายและมักพบในช่วงอายุ 40 และ 50 ปี

รอยโรคส่วนใหญ่ของ Cushing syndrome พบในต่อมใต้สมองและต่อมหมวกไต ต่อมใต้สมองในผู้ป่วย Cushing syndrome จะมีการเปลี่ยนแปลงไม่ว่าจะเป็จากสาเหตุใดก็ตาม ความผิดปกติที่พบบ่อยที่สุดได้แก่การเปลี่ยนแปลงที่เกิดจาก ระดับ endogenous หรือ exogenous glucocorticoids ที่เพิ่มสูงขึ้นเรียกว่า Crooke hyaline change ซึ่งภาวะนี้ลักษณะ granular, basophilic cytoplasm ของ ACTH-producing cell ปกติจะถูกแทนที่โดย homogenous lightly basophilic material ซึ่งเป็นผลจากการสะสมของ intermediate keratin filaments ในcytoplasm

การเปลี่ยนแปลงในต่อมหมวกไตขึ้นกับสาเหตุของ hypercortisolism ต่อมหมวกไตจะมีความผิดปกติอย่างใดอย่างหนึ่งต่อไปนี้ (1) cortical atrophy (2) diffuse hyperplasia (3) nodular hyperplasia และ (4) adenoma ส่วน carcinoma พบได้น้อยมาก ในผู้ป่วยที่ Cushing syndrome เกิดจาก exogenous corticosteroids การยับยั้งการทำงานของ endogenous ACTH ทำให้เกิด bilateral cortical atrophy เนื่องจากขาดการกระตุ้นที่ zona fasciculata และ zona reticularis โดย ACTH ส่วนของ zona glomerulosa จะยังมีความหนาปกติเนื่องจากส่วนนี้ทำงานโดยไม่ขึ้นกับ ACTH ในรายที่เป็น endogenous hypercortisolism ต่อมหมวกไตอาจเป็นได้ทั้ง hyperplasia หรือ corticol neoplasm โดย พบ Diffuse hyperplasia ได้ 60-70% ของผู้ป่วย Cushing syndrome ต่อมหมวกไตทั้งสองข้างจะใหญ่ขึ้น ไม่ว่าจะใหญ่ขึ้นเล็กน้อยหรือใหญ่ขึ้นอย่างมาก หนักได้ถึง 25-40 g ต่อมหมวกไตชั้นนอกจะหนาขึ้นและมีสีเหลืองเนื่องจากการเพิ่มขึ้นทั้งขนาดและ lipid-rich cells ใน zona fasciculata และ zona reticularis อาจพบมี nodule ได้บ้างแต่จะพบ nodule ชัดเจนใน Nodular hyperplasia ซึ่งจะพบมี nodule สีเหลือง ขนาด 0.5 -2 cm ทั่วๆไปในต่อมหมวกไตชั้นนอก แยกจากกันโดยเนื้อของต่อมหมวกไตชั้นนอกที่กว้างขึ้น ทั้งส่วนที่เป็น nodule และ ไม่ได้เป็น nodule จะประกอบไปด้วย lipid-laden clear cell และ lipid-poor compact cell ซึ่งมีความแตกต่างกันทั้งขนาดเซลล์ และ ขนาดของนิวเคลียส บางครั้งพบมีสองนิวเคลียส ต่อมหมวกไตเมื่อซึ่งรวมกันอาจหนักถึง 30-50 g ในราย hyperplasia ส่วนใหญ่ จะสัมพันธ์กับ ระดับ ACTH ที่เพิ่มขึ้น ไม่ว่าจะมาจากต่อมใต้สมอง หรือเป็นจาก ectopic origin Primary adrenocortical neoplasms ที่ทำให้เกิด Cushing syndrome อาจเป็นได้ทั้งมะเร็งหรือเนื้องอกที่ไม่ร้ายแรง adenoma หรือ carcinoma ของ adrenal cortex ที่เป็นสาเหตุของการหลั่ง cortisol มีลักษณะภายนอกไม่แตกต่างจาก non functioning adrenal neoplasm ทั้งเนื้องอกแบบที่เป็นมะเร็งและแบบไม่ร้ายแรงมักพบในผู้หญิงช่วงอายุ 40 ถึง 50 ปี adrenocortical adenoma มีสีเหลืองล้อมรอบโดยแคปซูลบางๆ หรือแคปซูลที่เห็นได้ชัด จากกล้องจุลทรรศน์จะเห็นประกอบด้วย เซลล์ที่มีลักษณะเหมือนกับที่พบใน zona fasciculata ปกติ ซึ่งรูปร่างของเซลล์จะเหมือนกันทั้งใน non functioning adenoma และ adenoma associated hypercortisolism ในทางตรงข้าม carcinoma ที่สัมพันธ์กับ Cushing syndrome จะมีขนาดใหญ่กว่า adenoma และไม่มีแคปซูลหุ้มรอบ พบได้บ่อยว่ามีน้ำหนักถึง 200-300 g และมีลักษณะของ anaplasia ทุกอย่างที่พบในมะเร็ง ใน functioning tumor ทั้งแบบที่เป็นมะเร็งและแบบเนื้องอกไม่ร้ายแรง ส่วนของเนื้อต่อมหมวกไตชั้นนอกที่อยู่ติดกัน และในต่อมหมวกไตฝั่งตรงข้าม จะฝ่อลง (atrophy) เนื่องจากการยับยั้ง endogenous ACTH โดยระดับของ cortisol ที่สูงขึ้น

การดำเนินโรค จะค่อยๆเป็น ไปในระยะเวลานาน Cushing syndrome เหมือนกับความผิดปกติของต่อมไร้ท่อหลายชนิดที่ในตอนแรกอาจไม่มีอาการหรือมีอาการเล็กน้อย ในช่วงแรกผู้ป่วยอาจมีอาการของความดันโลหิตสูงและน้ำหนักเพิ่ม ต่อมาจะมี ไขมันสะสมในบริเวณส่วนกลางของร่างกายจนเห็นได้ชัดขึ้น ทำให้เห็นเป็น truncal obesity, moon facies, และมีไขมันสะสมบริเวณคอด้านหลัง และ แผ่นหลัง (buffalo hump)ภาวะ hypercortisolism ทำให้เกิด selective atrophy ของ fast-twitch (type 2) myofibers ทำให้มวลกล้ามเนื้อลดลงและอ่อนแรงกล้ามเนื้อส่วนต้น (proximal muscle weakness) glucocorticoids เหนียวนำไปเกิด gluconeogenesis และยับยั้งการนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์ทำให้เกิดภาวะ hyperglycemia, glucosuria และ polydipsia ดังนั้น cushing syndrome จึงเป็นปัจจัย ทูติยภูมิสำหรับโรคเบาหวาน catabolic effect ที่มีต่อโปรตีนทำให้ สูญเสีย คอลลาเจน และ เกิด bone resorption ทำให้ผิวหนังบาง เปราะ และขรุขระ เกิดเป็น cutaneous striae โดยเฉพาะบริเวณท้อง bone resorption ทำให้เกิดภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis) ซึ่งทำให้ปวดหลัง และเสี่ยงต่อกระดูกหัก ผู้ป่วย Cushing syndrome จะมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อหลาย

ชนิดเพิ่มขึ้น เนื่องจาก glucocorticoid จะไปยับยั้งการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน อาการแสดงอื่นได้แก่ ความผิดปกติทางจิตหลายอย่าง ได้แก่ อารมณ์แปรปรวน ซึมเศร้า และ โรคจิตเต็มขั้น เช่นเดียวกับภาวะ ชนดก และ ประจำเดือนผิดปกติ

Cushing syndrome วินิจฉัยโดยอาศัยผลทางห้องปฏิบัติการดังต่อไปนี้ (1) 24-hr urine free cortisol level เพิ่มขึ้น (2) loss of diurnal pattern of cortisol secretion การบอกลักษณะของ Cushing syndrome ขึ้นกับระดับของ ACTH ในเลือดและการวัดระดับ urinary steroid excretion หลังจากการฉีด dexamethasone จะพบผลได้สามแบบ

1. ใน pituitary Cushing syndrome ซึ่งพบบ่อยที่สุด ระดับของ ACTH จะเพิ่มสูงขึ้น และไม่สามารถยับยั้งได้โดย dexamethasone ในระดับต่ำ ดังนั้นระดับ urinary excretion ของ 17-hydroxycorticosteroids จะไม่ลดลง แต่หลังจากผู้ป่วยได้รับ dexamethasone ในระดับสูง ต่อมาได้สมองจะตอบสนองโดยการลดการหลั่ง ACTH ลง และทำให้ urinary steroid secretion ลดลง
2. Ectopic ACTH secretion ทำให้ระดับ ACTH ในเลือดเพิ่มขึ้น และไม่สามารถยับยั้งได้โดยการให้ dexamethasone ทั้งในระดับต่ำและในระดับสูง
3. ถ้า Cushing syndrome เกิดจากเนื้องอกไตต่อมหมวกไต ระดับของ ACTH ในเลือด จะค่อนข้างต่ำ เนื่องจากกระบวนการ feedback inhibition ต่อต่อมใต้สมอง และเช่นเดียวกับ ectopic ACTH secretion คือ cortisol excretion ไม่สามารถยับยั้งได้โดยการให้ dexamethasone ทั้งในระดับต่ำและในระดับสูง

HYPERALDOSTERONISM คือภาวะที่มีการหลั่ง aldosterone มากเกินไปมาเป็นเวลานาน ระดับของ aldosterone ที่เพิ่มขึ้นทำให้เกิด sodium retention และ potassium excretion ภาวะ hyperaldosteronism อาจเป็นปฐมภูมิหรือทุติยภูมิจากสาเหตุต่อมหมวกไต

Primary aldosteronism คือภาวะที่ต่อมหมวกไตสร้าง aldosterone เพิ่มขึ้นด้วยตัวเอง ทำให้ไปยับยั้ง renin-angiotensin system และลดการทำงานของ plasma renin โดย primary hyperaldosteronism เกิดได้จากหนึ่งในสามกลไกดังต่อไปนี้

- Adrenocortical neoplasm ไม่ว่าจะเป็น aldosterone-producing adrenocortical adenoma (เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุด) หรือ adrenocortical carcinoma ซึ่งพบได้น้อยมาก ประมาณ 80% ของผู้ป่วย primary aldosteronism เป็นผลจาก solitary aldosterone-secreting adenoma เรียกภาวะนี้ว่า Conn syndrome ซึ่งกลุ่มอาการนี้พบบ่อยในวัยกลางคนและพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย (2:1) ในผู้ป่วยบางคนพบมี adenoma ได้หลายก้อน
- Primary adrenocortical hyperplasia (idiopathic hyperaldosteronism) มี bilateral nodular hyperplasia ของต่อมหมวกไต เหมือนกับ nodular hyperplasia ที่พบใน Cushing syndrome บัจจัยทางพันธุกรรม ที่เป็นสาเหตุของ idiopathic aldosteronism ยังไม่ชัดเจนเป็นไปได้ว่าอาจมีเหตุมาจาก overactivity ของ aldosterone synthase gene, *CYP11B2*
- Glucocorticoid-remediable hyperaldosteronism เป็นสาเหตุที่พบได้ไม่บ่อยของ primary hyperaldosteronism ซึ่งพบในครอบครัวและถ่ายทอดทางพันธุกรรม ในบางครอบครัว มีสาเหตุจาก chimeric gene ที่เกิดจากการ fusion ระหว่าง *CYP11B1* (11 β -hydroxylase gene) และ *CYP11B2* (aldosterone synthase gene) ซึ่งนำไปสู่ sustained production of hybrid steroids ซึ่งประกอบไปด้วย cortisol และ aldosterone การกระตุ้นการหลั่งของ aldosterone เป็นไปภายใต้การควบคุมของ ACTH และสามารถยับยั้งได้โดยการให้ exogenous dexamethasone

ใน secondary hyperaldosteronism ในทางตรงข้ามการหลั่ง aldosterone จะตอบสนองต่อการกระตุ้น renin-angiotensin system ซึ่งมีลักษณะคือมีการเพิ่มขึ้นของ plasma renin และมักพบในด้วยภาวะดังต่อไปนี้

- Decrease renal perfusion (arteriolar nephrosclerosis, renal artery stenosis)
- Arterial hypovolemia and edema (congestive heart failure, cirrhosis, nephrotic syndrome)
- Pregnancy (due to estrogen-induced increases in plasma renin substrate)

Aldosterone –producing adenoma มักพบเสมอว่าเป็นก้อนเดี่ยว ขนาดเล็ก (<2 cm) ขอบเขตชัด และมักพบในต่อมด้านซ้ายมากกว่าด้านขวา ซึ่งมักพบในช่วงอายุสามสิบถึงสี่สิบปี และมักพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย รอยโรคมักจะมีอยู่ในตัวต่อมและไม่ได้ทำให้ต่อมขยายขนาดชัดเจน หน้าตัดมีสีเหลืองและนำแปลกว่าประกอบไปด้วย lipid-laden cortical cell ที่มีลักษณะเหมือนกับ fasciculated cell มากกว่า glomerulosa cell (แหล่งผลิต aldosterone ตามปกติ) โดยทั่วไปเซลล์จะมี ขนาด และรูปร่าง เท่าๆกัน และเหมือนกับ mature cortical cell ในบางครั้งอาจพบลักษณะของ nuclear และ cellular pleomorphism แต่ไม่พบลักษณะของ anaplasia ลักษณะที่พบใน aldosterone-producing adenomas คือการที่มี eosinophilic laminated cytoplasmic inclusions ที่เรียกว่า spironolactone bodies พบหลังจากการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิต spironolactone ตรงข้ามกับ cortical adenoma ที่สัมพันธ์กับ Cushing syndrome ใน adenoma ที่หลั่ง aldosterone จะไม่ยับยั้งการหลั่ง ACTH ดังนั้นไม่มีการฝ่อของเนื้อต่อมในบริเวณใกล้เคียง และต่อมด้านตรงข้าม

Bilateral idiopathic hyperplasia มีลักษณะเป็น diffuse and focal hyperplasia ของ เซลล์ที่เหมือนกับที่พบใน zona glomerulosa ปกติ ลักษณะของ hyperplasia จะเป็นรูปกลมจากด้านริมเข้าสู่ตรงกลาง ของต่อม อาจพบมีการขยายขนาดของต่อมทั้งสองข้างได้เล็กน้อยใน idiopathic hyperplasia

อาการแสดงของ primary hyperaldosteronism ได้แก่ ความดันโลหิตสูง และ hypokalemia ระดับ renin ในกระแสเลือดจะต่ำ hypokalemia เป็นผลจากการเสียไปดิสโซียมออกไปทางไต และทำให้เกิดอาการทางระบบประสาทและกล้ามเนื้อหลายอย่าง ได้แก่ อ่อนแรง ชา การมองเห็นผิดปกติ และบางครั้งเกร็งทั่วตัว การคั่งของโซเดียมทำให้ปริมาณโซเดียมทั้งหมดในร่างกายเพิ่มขึ้น และ ทำให้ปริมาณ extracellular fluid volume เพิ่มมากขึ้น ทำให้มีการเพิ่มความเข้มข้นของระดับโซเดียมในเลือดและเพิ่ม intracellular sodium ร่วมกับ การเพิ่มขึ้นของ vascular reactivity ความดันโลหิตที่สูงขึ้นเป็นผลจากการที่มีโซเดียมคั่ง การที่มี extracellular fluid volume เพิ่มขึ้นและมี hypokalemia ทำให้หัวใจทำงานหนัก บางครั้งทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ และ เกิด cardiac decompensation การวินิจฉัย primary hyperaldosteronism ยืนยันได้โดยระดับ ของ aldosterone สูงขึ้นและระดับของ renin ในกระแสเลือดลดลง เมื่อวินิจฉัยแล้วว่าเป็น primary hyperaldosteronism ยังจำเป็นต้องหาสาเหตุของภาวะนี้โดยเฉพาะว่ามี adenoma หรือไม่ ซึ่งตอบสนองต่อการผ่าตัด primary adrenal hyperplasia ที่สัมพันธ์กับ hyperaldosteronism พบบ่อยในเด็กและวัยรุ่นไถ่ตอนต้น การผ่าตัดรักษาในผู้ป่วยเหล่านี้ อาจไม่เป็นประโยชน์เพราะผู้ป่วยเหล่านี้สามารถรักษาได้โดยการให้ยา aldosterone antagonist เช่น spironolactone ภาวะนี้ และ primary aldosteronism ไม่ควรมองข้ามเพราะเป็นโอกาสที่จะรักษาผู้ป่วยความดันโลหิตสูงได้อย่างหายขาด การรักษา secondary hyperaldosteronism ขึ้นกับการรักษาภาวะที่เป็นสาเหตุกระตุ้น renin-angiotensin system

ADRENOGENITAL SYNDROMES ความผิดปกติของ sexual differentiation เช่น ขนดก (virilization) หรือ มีลักษณะคล้ายผู้หญิง (feminization) อาจเกิดจาก primary gonadal disorder และ primary adrenal disorders บางอย่าง ต่อมหมวกไตชั้นนอกหลั่งสารประกอบสองอย่าง – dehydroepiandrosterone และ androstendione ซึ่งต้อง

เปลี่ยนแปลงที่ peripheral tissue ให้เป็น testosterone ก่อนจึงจะมี androgenic effect ACTH ไม่เหมือนกับ adrenal androgen คือ ACTH ควบคุมการสร้าง adrenal androgen ดังนั้นการเพิ่มขึ้นของการหลั่ง ACTH อาจเป็นผลให้เกิด กลุ่มอาการ adrenogenital syndromes อย่างเดียว หรือเป็นส่วนหนึ่งของ Cushing disease ก็ได้ สาเหตุการหลั่ง androgen เพิ่มขึ้นจากต่อมหมวกไตได้แก่ adrenocortical neoplasm และกลุ่มของความผิดปกติที่เรียกว่า congenital adrenal hyperplasia

Adrenocortical neoplasms ที่สัมพันธ์กับอาการขนดก จะเป็น androgen-secreting carcinoma มากกว่า ที่จะเป็น adenoma และ functioning adrenal cortical carcinoma ที่ส่วนใหญ่สัมพันธ์กับ virilizing syndrome มักจะมีอาการของ hypercortisolism ร่วมด้วย (mixed syndrome)

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) เป็นกลุ่มของโรคถ่ายทอดทางพันธุกรรม แบบ autosomal recessive metabolic errors ซึ่งแต่ละโรคจะมีลักษณะคือ เอนไซม์บางชนิดที่ใช้ในการสังเคราะห์ cortisol steroids โดยเฉพาะ cortisol จะลดลงหรือขาดไป ดังนั้นการสร้าง steroids (steroidogenesis) จะเปลี่ยนไปใช้ช่องทาง (pathway) อื่น ทำให้มีการสร้าง androgens มากขึ้นและทำให้มีขนดก ในขณะที่เดียวกันการขาด cortisol ทำให้การหลั่ง ACTH เพิ่มขึ้นทำให้เกิด adrenal hyperplasia การขาดเอนไซม์บางชนิดยังทำให้รบกวนการหลั่ง aldosterone ทำให้มีอาการ salt wasting เพิ่มไปจากภาวะขนดก การขาดเอนไซม์บางชนิดไม่สามารถทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตรอดได้ หรือในบางครั้งอาจมีผลกับการสังเคราะห์ aldosterone เพียงอย่างเดียว โดยไม่มีผลกับการสังเคราะห์ cortisol ดังนั้นกลุ่มของโรคนี้จึงมีความแตกต่างกันตั้งแต่ขาดเอนไซม์ไปทั้งหมด หรือบางส่วน

21-Hydroxylase Deficiency มีความผิดปกติในการเปลี่ยนแปลง progesterone เป็น 11-deoxycorticosterone โดย 21-hydroxylase (CYP21B) คิดเป็น 90% ของผู้ป่วย congenital adrenal hyperplasia การขาด 21-hydroxylase อาจเป็นได้ตั้งแต่ขาดไปทั้งหมดหรือขาดบางส่วนเล็กน้อย ขึ้นกับชนิดของ CYP21B mutation มีกลุ่มอาการสามอย่างที่เห็นได้ชัด (1) salt-wasting (classic) adrenogenitalism (2) simple virilizing adrenogenitalism และ (3) nonclassic adrenogenitalism ซึ่งแบบสุดท้ายเป็น กลุ่มที่ไม่รุนแรงซึ่งอาจไม่มีอาการเลยหรือสัมพันธ์กับอาการที่มี androgen excess ในวัยเด็ก หรือช่วงวัยรุ่น

พบคนที่ เป็นพาหะของ classic form ได้ประมาณ 1 ใน 60 คน ในขณะที่พาหะของ nonclassic หรือ mild form เป็นได้ตั้งแต่ 1 ใน 5 ถึง 1 ใน 50 ขึ้นกับเชื้อชาติ โดย Hispanics และ Ashkenazi Jewish population พบมีความถี่ในการเป็นพาหะสูงสุด อุบัติการณ์ของ 21-hydroxylase deficiency แตกต่างกันไปในแต่ละกลุ่มประชากร ซึ่งทั่วโลก อยู่ที่ประมาณ 1 ใน 13,000 ของทารกแรกเกิด กลไกของ CYP21B gene inactivation ใน 21-hydroxylase deficiency เกี่ยวข้องกับ pseudogene ที่อยู่ใกล้เคียง บนโครโมโซม 6p21 ที่เรียกว่า CYP21A (pseudogene คือ inactive homologous gene ซึ่งสร้างโดย ancestral duplication in a localized region of the genome) ในผู้ป่วย CAH ส่วนใหญ่ ส่วนของ CYP21B จะถูกแทนที่ทั้งหมดด้วย CYP21A ซึ่งการแทนที่นี้ให้ผลเช่นเดียวกับการเกิด mutation ใน CYP21B

Salt wasting syndrome เกิดจากการที่ไม่สามารถเปลี่ยน progesterone เป็น deoxycorticosterone เนื่องจากการขาด 21-hydroxylase ดังนั้นจะเห็นได้ว่าไม่มีการสังเคราะห์ mineralocorticoids และในขณะเดียวกัน ก็มีการยับยั้งการเปลี่ยนแปลงจาก hydroxyprogesterone ไปเป็น deoxycortisol และทำให้การสังเคราะห์ cortisol ลดลง ซึ่งความผิดปกตินี้จะเห็นได้ชัดหลังคลอด เนื่องจากกระเพาะที่อยู่ในครรภ์ เกือบแรมและสารน้ำต่างๆถูกควบคุมโดยไตของมารดา ผู้ป่วยจะมีอาการ salt wasting, hyponatremia และ hyperkalemia ซึ่งทำให้เกิด acidosis, hypotension,

cardiovascular collapse และอาจเสียชีวิต การยับยั้งการสังเคราะห์ cortisol ในเวลาเดียวกันและเพิ่มการสร้าง androgen ทำให้มีอาการ virilization ซึ่งเห็นได้ชัดในเพศหญิงในแรกเกิด หรือในครรภ์ แต่จะแยกได้ยากในเพศชาย อาการอาจพบได้แตกต่างกัน ตั้งแต่ mild clitoral enlargement ไปจนถึง labioscrotal fusion to marked clitoral enlargement enclosing urethra ทำให้มีลักษณะเหมือนอวัยวะเพศชาย (phallic organ) ในเพศชายโดยทั่วไปภาวะนี้จะไม่ถูกตรวจพบตอนแรกเกิด แต่ จะมาพบแพทย์ ใน 5 -15 วันให้หลัง เนื่องจาก อาการ salt-losing crisis

Simple virilizing adrenogenital syndrome without salt wasting (presenting as genital ambiguity) อาจพบในผู้ป่วยที่ไม่ได้ขาด 21-hydroxylase ไปทั้งหมด เพราะระดับของ mineralocorticoids แม้ว่าจะลดลงแต่เพียงพอที่จะทำให้เกิด salt resorption แต่ระดับของ glucocorticoid ที่ต่ำลงทำให้ไม่สามารถเกิด feedback inhibition ต่อการหลั่ง ACTH ได้ ดังนั้นระดับของ aldosterone จะลดลงเล็กน้อย testosterone เพิ่มขึ้น และ ACTH เพิ่มขึ้น ซึ่งทำให้เกิด adrenal hyperplasia

Nonclassic หรือ late-onset adrenal virilism พบได้บ่อยกว่า classic pattern มาก ผู้ป่วยอาจไม่มีอาการหรือมีอาการเล็กน้อย เช่นขนดก การวินิจฉัยทำได้โดยการแสดงให้เห็นว่ามีความผิดปกติในการสังเคราะห์สเตียรอยด์ และการศึกษาทางพันธุกรรม

ในผู้ป่วย CAH ทุกสาย ต่อมหมวกไตจะ hyperplasia ทั้งสองข้าง บางครั้งอาจใหญ่ถึง 10-15 เท่าของขนาดปกติ เนื่องจากมีระดับ ACTH อยู่ในระดับสูงตลอดเวลา ต่อมหมวกไตชั้นนอกจะหนาขึ้นและมีลักษณะ nodular และหน้าตัดของต่อมหมวกไตชั้นนอกที่หนาขึ้นจะเป็นสีน้ำตาล เนื่องจาก total depletion of lipid เซลล์ที่เพิ่มขึ้น จะเป็น compact eosinophilic lipid-depleted cells ที่ปะปนกับ lipid-laden clear cells ในต่อมใต้สมองส่วนหน้าของผู้ป่วย CAH จะพบมี hyperplasia ของ corticotroph (ACTH-producing cell)

ลักษณะทางคลินิกของความผิดปกตินี้บอกโดยการขาดเอนไซม์ชนิดที่จำเพาะและรวมถึงความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับ androgen excess และ aldosterone และ glucocorticoids deficiency CAH ไม่เพียงแต่มีผลกับ adrenal cortical enzyme แต่ยังมีผลกับสารที่สังเคราะห์จาก medulla การกระตุ้นการสังเคราะห์ medullary catecholamines (epinephrines และ norepinephrine) ต้องอาศัย glucocorticoids ในระดับสูงจากต่อมหมวกไตชั้นนอก ในผู้ป่วย severe salt-wasting 21-hydroxylase deficiency ซึ่งมีความผิดปกติร่วมกันของระดับ cortisol และ ความผิดปกติในการเจริญเติบโตของ adrenal medulla (adrenomedullary dysplasia) ซึ่งมีผลกับการหลั่ง catecholamines อย่างมาก ทำให้ผู้ป่วยมีแนวโน้มที่จะเกิด hypotension และ circulatory collapse

เวลาเริ่มต้นในการแสดงอาการของโรค ไม่ว่าจะเป็นในช่วงทารกแรกคลอด เด็กโต หรือที่พบน้อยกว่าคือในวัยผู้ใหญ่ ขึ้นกับชนิดและความรุนแรงของการเกิดความผิดปกติของเอนไซม์ เช่น ใน 21-hydroxylase deficiency มีการทำงานของ androgen เพิ่มมากขึ้นทำให้เกิดลักษณะของเพศชายในผู้หญิง (musculinization) ซึ่งเป็นได้ตั้งแต่ mild clitoral hypertrophy และ pseudohermaphroditism ในทารก ไปจนถึง ประจำเดือนมาน้อย (oligomenorrhea), ขนดก (hirsutism), และเป็นสิ่วในช่วงหลังจากวัยรุ่นในผู้หญิง ในผู้ชายการที่มี androgen มากเกินไปทำให้อวัยวะเพศมีขนาดใหญ่ขึ้น และหลักฐานอื่นที่แสดงว่ามีการเจริญเติบโตมากเกินวัย (precocious puberty) ในช่วงก่อนวัยรุ่น และมีสเปิร์มน้อย (oligospermia) ในวัยผู้ใหญ่

ต้องนึกถึงโรค CAH ทุกครั้งเมื่อพบเด็กทารกที่มีลักษณะอวัยวะเพศกำกวม (ambiguous genitalia) การขาดเอนไซม์อย่างรุนแรงในวัยเด็กอาจทำให้เป็นอันตรายต่อชีวิต เนื่องจาก การอาเจียน ขาดน้ำ และ salt-wasting ในแบบที่เป็นน้อยในผู้หญิงอาจมาด้วยเริ่มมีประจำเดือนครั้งแรกช้ากว่าคนปกติ มีประจำเดือนน้อย หรือ ขนดก ผู้ป่วยที่เป็น

congenital adrenal hypertrophy รักษาโดยการให้ exogenous glucocorticoids ซึ่งทำให้ระดับของ glucocorticoids มาอยู่ในระดับสมดุล และยับยั้งการหลั่ง ACTH ดังนั้นจะลดการสร้าง steroid hormones ซึ่งทำให้มีความผิดปกติหลายอย่าง ผู้ป่วยต้องได้รับ mineralocorticoids ทดแทน ในราย CAH ที่มี salt wasting

ADRENOCORTICAL INSUFFICIENCY หรือ hypofunction อาจเป็นผลจาก โรคของต่อมหมวกไตโดยตรง (primary hypoadrenalism) หรือ การลดลงของการกระตุ้นต่อมหมวกไตเนื่องจากการขาด ACTH (secondary hypoadrenalism) รูปแบบ ของ adrenocortical insufficiency แบ่งออกได้เป็น สามหัวข้อใหญ่ๆ (1) primary acute adrenocortical insufficiency (adrenal crisis) (2) primary chronic adrenocortical insufficiency (Addison disease) (3) secondary adrenocortical insufficiency

Primary acute adrenocortical insufficiency เกิดในภาวะทางคลินิกได้หลายภาวะ

- เกิดเป็น crisis ในผู้ป่วยที่เป็น chronic adrenocortical insufficiency ที่ถูกกระตุ้นโดยภาวะ stress ใดๆ ก็ตาม ที่ต้องการการตอบสนองโดย immediate steroids output จากต่อมหมวกไต
- ในผู้ป่วยที่ได้รับ exogenous glucocorticoids ที่หยุดการใช้ steroids ในทันที หรือไม่สามารถที่จะเพิ่ม dose ของ steroids เพื่อตอบสนองกับระดับ stress ที่เพิ่มขึ้นซึ่งจะไปกระตุ้นให้เกิด adrenal crisis เนื่องจากต่อมหมวกไตที่ฝ่อไปไม่สามารถที่จะสร้าง glucocorticoid ที่จะตอบสนองได้
- ในผู้ป่วยที่มี massive adrenal hemorrhage ซึ่งทำลายต่อมหมวกไตชั้นนอกมากพอที่จะทำให้เกิด acute adrenocortical insufficiency ภาวะนี้พบในเด็กแรกเกิดที่คลอดยากใช้เวลากาคลอดนาน และมีภาวะบาดเจ็บ เนื่องจากการคลอดและขาดออกซิเจน ทำให้เกิดเลือดออกที่ต่อมหมวกไต โดยเริ่มจากส่วน medulla แล้วจึงลาม มาที่ cortex ในช่วงสองสามวันแรกหลังคลอดทารกจะยังขาด prothrombin ทำให้ค่อนข้างเสี่ยงต่อภาวะนี้ นอกจากนี้ยังพบในผู้ป่วยที่ใช้ anticoagulants เป็นระยะเวลานาน, ในผู้ป่วยหลังการผ่าตัดที่เกิด disseminated intravascular coagulation ที่ตามมาด้วย hemorrhagic infarction ของต่อมหมวกไต, และ การติดเชื้อ ซึ่ง ภาวะหลังสุดนี้จะเรียกว่า Waterhouse-Friderichsen syndrome

Waterhouse-Friderichsen Syndrome พบได้ไม่บ่อย แต่เมื่อเป็นแล้วจะรุนแรง มีลักษณะดังต่อไปนี้

- การติดเชื้อแบคทีเรียอย่างรุนแรง โดยเฉพาะ *Neisseria meningitidis* septicemia แต่อาจพบได้ในการติดเชื้อที่ รุนแรงชนิดอื่นได้บ้าง เช่น *Pseudomonas* species, pneumococci, *Haemophilus influenzae* หรือ staphylococci
- มีความดันโลหิตต่ำลงเรื่อยๆอย่างรวดเร็วทำให้ shock
- Disseminated intravascular coagulation และมีผื่นเลือดออก (purpura) ทั่วไป โดยเฉพาะที่ผิวหนัง
- มีอาการของ acute adrenocortical insufficiency ซึ่งสัมพันธ์กับการที่มีเลือดออกอย่างมากที่ต่อมหมวกไตทั้งสองข้าง

Waterhouse-Friderichsen syndrome พบได้ในทุกช่วงอายุแต่พบได้บ่อยในเด็ก สาเหตุของการที่มีเลือดออก ในต่อมหมวกไตไม่แน่ชัด แต่อาจเป็นจากการที่มีแบคทีเรียไปรวมตัวที่เส้นเลือดเล็กๆภายในต่อมหมวกไต, การเกิด disseminated intravascular coagulation, endotoxin-induced vasculitis, หรือ อาจเป็นจาก hypersensitivity vasculitis. ไม่ว่าจะมีความผิดปกติจากอะไรก็ตาม ต่อมหมวกไตจะกลายเป็นถุงใสลึ้มเลือดซึ่งทำให้มองไม่เห็นโครงสร้างอื่น ของต่อม การตรวจโดยกล้องจุลทรรศน์จะเห็นว่าบริเวณที่เลือดออกเริ่มจากส่วน medulla ที่สัมพันธ์กับส่วนที่มี thin-

walled venous sinusoids แล้วซึมออกไปยังบริเวณโดยรอบเข้าสู่ cortex และมักเหลือกลุ่มของ cortical cells ให้พอมองเห็นโครงสร้าง สามารถรักษาให้ดีขึ้นได้ถ้าสามารถวินิจฉัยและให้ยาปฏิชีวนะได้อย่างมีประสิทธิภาพ แต่การดำเนินโรคมักแย่ลงอย่างรวดเร็ว และต้องการการวินิจฉัยและรักษาอย่างทันที่ มิฉะนั้นผู้ป่วยจะเสียชีวิตภายในไม่กี่วันหรือไม่กี่ชั่วโมง

Primary Chronic Adrenocortical Insufficiency (Addison Disease) เป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อยและไม่แสดงอาการจนกว่าเนื้อต่อมหมวกไตจะถูกทำลายมากกว่า 90% แม้ว่าทุกเพศและทุกเชื้อชาติสามารถเป็นโรคนี้ได้ แต่บางรูปแบบของ Addison disease (เช่น autoimmune adrenalitis) จะพบได้บ่อยในคนขาว โดยเฉพาะผู้หญิง

มีหลายโรคที่เกิดขึ้นที่ต่อมหมวกไตชั้นนอก ได้แก่ lymphoma, amyloidosis, sarcoidosis, hemochromatosis, fungal infections, และ adrenal hemorrhage แต่มากกว่า 90% ของทั้งหมดจะเป็นจากหนึ่งในสี่สาเหตุดังต่อไปนี้: autoimmune adrenalitis, tuberculosis, the acquired immune deficiency syndrome (AIDS) หรือ metastatic cancers

Autoimmune adrenalitis คิดเป็น 60-70% ของผู้ป่วยทั้งหมดและเป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของ primary adrenal insufficiency ในประเทศพัฒนาแล้ว ตามชื่อของโรคคือมีการทำลายเซลล์ที่สร้างสเตียรอยด์ โดย autoimmune และ มีการตรวจพบ autoantibodies ต่อ เอนไซม์ที่มีส่วนสำคัญในการสร้างสเตียรอยด์ (21-hydroxylase, 17-hydroxylase) ในผู้ป่วยเหล่านี้ autoimmune adrenalitis สามารถเกิดในหนึ่งในสามภาวะดังต่อไปนี้

- **Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 (APS1)** หรือรู้จักกันในอีกชื่อหนึ่งว่า autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis และ ectodermal dystrophy (APECED) APS1 มีลักษณะสำคัญคือการติดเชื้อ candida ที่ผิวหนังและเยื่อเมือก และความผิดปกติของผิวหนัง dental enamel, และเล็บ (ectodermal dystrophy) เกิดร่วมกับ organ-specific autoimmune disorders (autoimmune adrenalitis, autoimmune hypoparathyroidism, idiopathic hypogonadism, pernicious anemia) ซึ่งทำให้เกิดการทำลายของอวัยวะเป้าหมาย APS1 เกิดจาก mutation ใน autoimmune regulator gene (AIRE) บนโครโมโซม 21q22 ปกติแล้ว AIRE protein จะปรากฏอยู่ใน thymus ซึ่งทำงานเป็น transcription factor ที่กระตุ้นให้มีการปรากฏของ self antigen หลายชนิดซึ่งทำให้เกิด negative selection (death) ของ self-reactive T cells
- **Autoimmune polyendocrine syndrome type 2 (APS2)** มักเริ่มเป็นในวัยผู้ใหญ่ตอนต้น และเป็นภาวะที่มี adrenal insufficiency ร่วมกับ autoimmune thyroiditis หรือ type 1 diabetes และไม่พบ mucocutaneous candidiasis, ectodermal dysplasia และ autoimmune hypoparathyroidism เหมือนกับใน APS1 นอกจากนี้ APS2 ไม่ใช่ monogenic disorder แม้ว่าบางการศึกษาจะบอกว่าสัมพันธ์กับ polymorphism ใน HLA loci
- **Isolated autoimmune Addison disease** มาด้วย autoimmune destruction เฉพาะที่ต่อมหมวกไต อย่างไรก็ตามอายุที่ปรากฏอาการ ความสัมพันธ์กับ HLA และ loci อื่นๆ จะคาบเกี่ยวกับ APS2 ซึ่งแสดงว่ามันอาจเป็น variant หนึ่งของ APS2

การติดเชื้อโดยเฉพาะเชื้อวัณโรคและเชื้อราสามารถเป็นสาเหตุหนึ่งของ primary chronic adrenal insufficiency ได้ Tuberculous adrenalitis ครั้งหนึ่งเคยเป็นสาเหตุ 90% ของ Addison disease พบได้น้อยลงหลังจากมีการพัฒนาการรักษาวัณโรค โดยการมี tuberculous adrenalitis มักจะสัมพันธ์กับ active disease ในบริเวณอื่นเสมอ โดยเฉพาะที่ปอด และ ทางเดินปัสสาวะ สำหรับโรคติดเชื้อราการติดเชื้อแพร่กระจายที่เกิดจาก *Histoplasma capsulatum* และ *Coccidioides immitis* ยังเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิด chronic adrenocortical insufficiency ได้เช่นกัน ผู้ป่วย AIDS มี

โอกาสเสี่ยงที่จะเป็น adrenal insufficiency ได้จากการติดเชื้อหลายชนิด (cytomegalovirus, *Mycobacterium avium intracellulare*) และ ภาวะที่ไม่ใช่การติดเชื้อ (Kaposi sarcoma)

มะเร็งที่แพร่กระจายมายังต่อมหมวกไตก็เป็นอีกสาเหตุที่ทำให้เกิด adrenal insufficiency ซึ่งต่อมหมวกไตเป็นบริเวณที่พบบ่อยว่าจะมีมะเร็งแพร่กระจายมา แม้ว่าการทำงานของต่อมหมวกไตผู้ป่วยส่วนใหญ่จะยังปกติดี แต่ในบางครั้งมะเร็งที่แพร่กระจายมาจะทำลายต่อมหมวกไตชั้นนอกเพียงพอที่จะทำให้เกิด adrenal insufficiency โดยมะเร็งปอด และ มะเร็งเต้านมเป็นสองชนิดหลักที่พบแพร่กระจายมาที่ต่อมหมวกไต แม้ว่าจะยังพบมะเร็งชนิดอื่นได้บ้าง เช่น มะเร็งจากทางเดินอาหาร, malignant melanoma, และ hematologic malignancies

ความผิดปกติทางพันธุกรรมใน adrenal insufficiency ได้แก่ adrenal hypoplasia congenital (AHC) และ adrenoleukodystrophy ซึ่งทั้งสองภาวะสัมพันธ์กับ adrenal insufficiency แม้ว่าจะไม่รวม Addison disease

ลักษณะของต่อมหมวกไตที่เปลี่ยนแปลงจะขึ้นกับโรคที่เป็น ใน primary autoimmune adrenalitis จะมีต่อมหมวกไตฝ่อ และแยกจากเนื้อเยื่อไขมันที่อยู่โดยรอบได้ยาก จากกล้องจุลทรรศน์ในต่อมหมวกไตชั้นนอกจะเห็นแค่ cortical cell ที่เหลืออยู่กระจุกกระจายใน collapse connective tissue network พบเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyteแทรกซึมในบริเวณต่อมหมวกไตชั้นนอกในปริมาณต่างกัน และอาจเข้าไปใน medulla ซึ่งอยู่บริเวณใกล้เคียง แม้ว่า medulla จะดูปกติ ในรายที่เป็นวัณโรคของต่อมหมวกไตและการติดเชื้อรา โครงสร้างของต่อมหมวกไตจะถูกบดบังโดย granulomatous inflammation เหมือนกับที่พบในบริเวณอื่นที่มีการติดเชื้อ ถ้า hypoadrenalism เกิด จากมะเร็งที่แพร่กระจาย ต่อมหมวกไตจะมีขนาดใหญ่ขึ้น และโครงสร้างปกติจะถูกบดบังโดยเซลล์มะเร็งที่แทรกซึมนั้น

Addison disease มีการดำเนินโรคช้าค่อยเป็นค่อยไป และผู้ป่วยจะไม่มีอาการถึงกับต้องมาพบแพทย์จนกว่าจะมีการทำลายต่อมหมวกไตชั้นนอกไปแล้วอย่างน้อย 90% และระดับของ glucocorticoids และ mineralocorticoids ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ อาการเริ่มต้นได้แก่ progressive weakness และ easy fatigability ซึ่งอาจถูกคิดว่าเป็นอาการที่ไม่เฉพาะเจาะจง ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหารพบได้บ่อย และได้แก่ anorexia, nausea, vomiting, weight loss, และ diarrhea ในผู้ป่วยที่เป็น primary adrenal insufficiency การเพิ่มระดับของ ACTH precursor hormone จะกระตุ้น melanocyte ทำให้มี hyperpigmentation ที่ผิวหนัง โดยเฉพาะบริเวณที่ถูกแดดและบริเวณที่ถูกกดทับเช่นข้อศอก ข้อเข่า ข้อนิ้ว ในทางตรงข้ามจะไม่พบ hyperpigmentation ในผู้ป่วย adrenocortical insufficiency ที่มีสาเหตุจาก primary pituitary หรือ hypothalamic disease การลดลงของ mineralocorticoids ในผู้ป่วย primary adrenal insufficiency ทำให้เกิด hyperkalemia, hyponatremia, volume depletion และ hypotension บางครั้งอาจพบ hypoglycemia เนื่องจากการขาด glucocorticoids จะทำให้กระบวนการ gluconeogenesis ลดลง stresses เช่นการติดเชื้อ การบาดเจ็บ หรือหัตถการทางศัลยกรรม ในผู้ป่วยเหล่านี้ อาจทำให้เกิด adrenal crisis ซึ่งมีลักษณะคือ intractable vomiting, abdominal pain, hypotension, coma. และ vascular collapse และจะเสียชีวิตอย่างรวดเร็วถ้าไม่ได้รับการรักษาด้วย glucocorticoids.

Secondary adrenocortical insufficiency ความผิดปกติใดก็ตามที่เกิดใน hypothalamus และ ต่อมาได้สมองเช่น มะเร็งชนิดแพร่กระจาย หรือการฉายรังสี ลดการปล่อย ACTH นำไปสู่ กลุ่มอาการของ hypoadrenalism ซึ่งเหมือนกับที่พบใน Addison's disease และเช่นเดียวกันการได้รับ exogenous glucocorticoid เป็นเวลานานจะยับยั้งการหลั่ง ACTH และการทำงานของต่อมหมวกไต เนื่องจากระดับของ melanotropic hormone ต่ำจึงไม่พบอาการ hyperpigmentation ใน secondary disease เหมือนกับใน Addison disease อาการแสดงก็แตกต่างออกไปใน secondary hypoadrenalism โดยมีลักษณะของการขาด cortisol และ androgen แต่การสังเคราะห์ aldosterone จะปกติหรือ ใกล้เคียงกับปกติ ดังนั้น

adrenal insufficiency ซึ่งมีสาเหตุจาก hypothalamus และ ต่อมใต้สมอง จึงไม่พบ marked hyponatremia และ hyperkalemia

การขาด ACTH อาจเป็นความผิดปกติเพียงอย่างเดียว แต่ในบางครั้งอาจเป็นส่วนประกอบหนึ่งของอาการ panhypopituitarism ซึ่งสัมพันธ์กับการขาด primary trophic hormone การแยก secondary disease จาก Addison disease สามารถยืนยันได้โดยระดับของ ACTH ในเลือดจะต่ำ ในภาวะแรก ในผู้ป่วยที่เป็น primary disease การทำลายของต่อมหมวกไตจะขึ้นนอก ทำให้ไม่สามารถตอบสนองต่อการให้ exogenous ACTH โดยการทำให้ระดับของ cortisol ในเลือดเพิ่มขึ้นได้ แต่ใน secondary disease ระดับของ cortisol จะสูงขึ้นเมื่อได้รับ exogenous ACTH

ในผู้ป่วย hypoadrenalism ที่มีสาเหตุจาก hypothalamus หรือ ต่อมใต้สมอง (secondary hypoadrenalism) ต่อมหมวกไตจะมีขนาดเล็กกลางปานกลางหรือดัดเล็กลงอย่างมากขึ้นกับ ระดับของการขาด ACTH ต่อมหมวกไตอาจเล็กลงจนกลายเป็นโครงสร้างแบนๆ ซึ่งยังคงมีสีเหลืองเนื่องจากยังมี lipid หลงเหลืออยู่ ต่อมหมวกไตจะขึ้นนอกจะเหลือเป็นแถบบางๆที่ประกอบไปด้วยชั้น zona glomerulosa ส่วนต่อมหมวกไตชั้นใน (medulla) จะไม่ได้รับผลกระทบ

ADRENOCORTICAL NEOPLASMA ในขณะที่ functioning adenoma จะสัมพันธ์กับ hyperaldosteronism และ Cushing syndrome แต่ virilizing syndrome มักจะมีแนวโน้มสัมพันธ์กับ carcinoma มากกว่า อย่างไรก็ตามไม่ใช่ adrenocortical neoplasms ทุกอย่างที่สร้าง steroid hormone การที่จะบอกว่าเป็น cortical neoplasm สร้างฮอร์โมนหรือไม่ขึ้นกับลักษณะทางคลินิกและการวัดระดับฮอร์โมนและ metabolites ของมันในห้องปฏิบัติการ หรือพูดได้อีกอย่างหนึ่งว่า ไม่สามารถบอกได้ว่า เนื่องจากนั้น เป็น functional หรือ non functional neoplasm โดยการดูจากตาเปล่าหรือกล้องจุลทรรศน์เพียงอย่างเดียว

Adrenocortical adenoma ส่วนใหญ่จะไม่มีอาการทางคลินิกและมักพบโดยบังเอิญ ในระหว่างการตรวจศพ หรือระหว่างการตรวจ abdominal imaging เพื่อการตรวจอย่างอื่นที่ไม่เกี่ยวข้องกัน ผู้เชี่ยวชาญบางรายเชื่อว่า adrenal adenoma ทุกรายควรมีลักษณะทางคลินิกและการตรวจ ทางห้องปฏิบัติการที่บอกว่ามี hyperfunction จึงจะบอกได้ว่า "เนื้องอก" ที่ตรวจพบโดยบังเอิญนั้นเป็น hyperplastic nodules โดยปกติแล้ว cortical adenoma จะเป็น nodular lesion ที่มีขอบเขตชัด ขนาดใหญ่ได้ถึง 2.5 cm ใน functional adenoma จะสัมพันธ์กับการปล่อยของเนื้อต่อมหมวกไตชั้นนอกในบริเวณใกล้เคียง ซึ่งตรงข้ามกับ non functional adenoma ที่เนื้อต่อมหมวกไตชั้นนอกบริเวณใกล้เคียงจะปกติ หน้าตัดของ adenoma จะมีสีเหลืองถึงสีเหลืองปนน้ำตาลเนื่องจากมีไขมัน (lipid) อยู่ในเซลล์เนื้องอก จากกล้องจุลทรรศน์ adenoma จะประกอบไปด้วยเซลล์ที่มีลักษณะเหมือนกับเซลล์ในต่อมหมวกไตชั้นนอกปกติ นิวเคลียสเล็ก แม้ว่าพบลักษณะ pleomorphism ได้บ้างใน รอยโรคที่ไม่ใช่เนื้อร้าย (endocrine atypia) ลักษณะของ ไฮโดพลาสมาจะมีได้ตั้งแต่เป็นสีแดง (eosinophilic) ถึง เป็นฟอง (vacuolated) ขึ้นกับปริมาณของไขมันภายในเซลล์ โดยทั่วไปจะไม่ค่อยพบ mitosis

Adrenocortical carcinomas เป็นเนื้องอกที่พบได้ยากมาก ซึ่งสามารถเกิดได้ในทุกช่วงอายุ รวมถึงในวัยเด็ก โดยเนื้องอกมักจะสร้างฮอร์โมน (function) มากกว่า adenoma และมักจะสัมพันธ์กับ virilizing syndrome หรือกลุ่มอาการอื่นๆ ที่สัมพันธ์กับ hyperadrenalism มีภาวะถ่ายทอดทางพันธุกรรมสองอย่างที่พบสัมพันธ์กับ adrenocortical carcinoma ได้แก่ Li-Fraumeni syndrome และ Beckwith-Weidermann syndrome ส่วนใหญ่แล้ว adrenocortical carcinoma จะเป็นรอยโรคที่มีขนาดใหญ่ และ แทรกซึม ซึ่งบางครั้งอาจใหญ่ได้ถึง 20 cm และบดบังต่อมหมวกไตปกติ รอยโรคขนาดเล็กที่มีขอบเขตชัดเจนพบได้น้อยกว่า ซึ่งแยกได้ยากจาก adenoma หน้าตัดของ adrenocortical carcinoma จะมีหลายสี ขอบเขตไม่ชัดเจน ซึ่งประกอบไปด้วยบริเวณที่เป็นเนื้อตาย (necrosis) เลือดออก และ cystic

change พบได้บ่อยว่ามี การแทรกซึมเข้าไปยังโครงสร้างหรืออวัยวะใกล้เคียง ได้แก่ adrenal vein และ inferior vena cava จากกล้องจุลทรรศน์ adrenocortical carcinoma อาจประกอบไปด้วยเซลล์ที่มีลักษณะเหมือนกับที่พบใน cortical adenoma หรืออาจเป็นเซลล์ที่ bizarre, monstrous cells ซึ่งอาจทำให้แยกได้ยากจาก undifferentiated carcinoma ที่แพร่กระจายมาอย่างต่อเนื่องระหว่างความแตกต่างสองขั้วนี้อาจพบ moderate degree of anaplasia ซึ่งประกอบไปด้วย spindle cells มะเร็งที่แพร่กระจายมาจากปอด (bronchogenic carcinoma) อาจแยกได้ยากจาก primary cortical carcinomas มะเร็งของต่อมหมวกไตมีแนวโน้มที่จะแพร่ซึมเข้าไปใน adrenal vein, vena cava และ lymphatics การแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียงพบได้บ่อยเช่นเดียวกับการแพร่กระจายไปยังปอด และ อวัยวะภายในอื่น การแพร่กระจายไปยังกระดูกพบได้ไม่บ่อย อัตราการมีชีวิตรอดของผู้ป่วยประมาณ 2 ปี

OTHER LESIONS OF THE ADRENAL GLANDS

Adrenal Cysts เป็นรอยโรคที่พบได้ไม่บ่อย แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าวด้วยภาพถ่ายรังสีของท้องที่ซับซ้อนขึ้นทำให้มีการตรวจพบรอยโรคนี้เพิ่มขึ้น cyst ขนาดใหญ่อาจทำให้คลำได้เป็น abdominal mass และปวดบั้นเอว เนื่องจากของต่อมหมวกไตชั้นนอกและชั้นในอาจเกิดมี necrosis และ cystic degeneration และกลายเป็น "nonfunctional" cyst ก็ได้

Adrenal Myelolipoma เป็นรอยโรคไม่ร้ายแรงที่พบได้ไม่บ่อย ประกอบไปด้วยเซลล์ไขมัน และ hematopoietic cells แม้ว่ารอยโรคส่วนใหญ่จะถูกตรวจพบโดยบังเอิญ แต่บางครั้ง myelolipoma อาจมีขนาดใหญ่ได้ จากกล้องจุลทรรศน์จะเห็นเซลล์ไขมันอยู่ปะปนกับกลุ่มของ three lineages hematopoietic cells อาจพบรอยโรคของ myelolipoma ได้ในบริเวณที่ใกล้กับเนื้องอกของต่อมหมวกไตชั้นนอกและ cortical hyperplasia

Adrenal Incidentaloma เป็นชื่อเรียกตลกๆที่จะถูกบรรจุเข้าในพจนานุกรมทางการแพทย์เนื่องจากความก้าวหน้าในการตรวจภาพถ่ายรังสีทำให้ตรวจพบ เนื้องอกของต่อมหมวกไตโดยบังเอิญในคนที่ไม่มีอาการ หรือในคนที่มาด้วยอาการอื่นที่ไม่เกี่ยวข้องเกี่ยวกับต่อมหมวกไต โชคดีว่าส่วนใหญ่ของ adrenal incidentalomas เป็น non secreting cortical adenomas แต่ไม่ว่า เนื้องอกในต่อมหมวกไตชั้นนอกหรือต่อมหมวกไตชั้นใน, hyperplasia, metastatic cancer, หรือ non-neoplastic disease (เช่น abscess, amyloidosis, sarcoid) ก็อาจพบได้โดยบังเอิญว่าเป็นก้อนในต่อมหมวกไต

ADRENAL MEDULLAต่อมหมวกไตชั้นในมีการเจริญเติบโต หน้าที และโครงสร้างที่แตกต่างจาก ต่อมหมวกไตชั้นนอก ซึ่งประกอบด้วย specialized neural crest (neuroendocrine) cells เรียกว่า chromaffin cells และ supporting (sustentacular) cells โดย chromaffin cells จะมีลักษณะ กลม รี และมี prominent cytoplasmic membrane bound granules ซึ่งเก็บ catecholamines และล้อมรอบโดย richly vascularized scant stroma ที่มี spindled และ sustentacular cells และ chromaffin cells ได้ชื่อนี้เนื่องจากมีสีน้ำตาลดำหลังจากสัมผัสกับ potassium dichromate (e.g. Zenker fixatives) มีหน้าที่สร้างและสังเคราะห์ catecholamines ตอบสนองต่อสัญญาณกระตุ้นที่ส่งมาจาก preganglionic nerve fibers ในระบบประสาทซิมพาเทติก ต่อมหมวกไตชั้นในเป็นแหล่งผลิตหลักของ catecholamines (epinephrine, norepinephrine) ในร่างกาย norepinephrine ทำหน้าที่เป็น local neurotransmitter ที่ sympathetic post ganglionic neuron เป็นหลัก มีจำนวนเล็กน้อยที่ จะเข้าสู่กระแสเลือด epinephrine (adrenaline) จะหลังเข้าสู่กระแสเลือดซึ่งทำปฏิกิริยากับ adrenergic และ β adrenergic receptors ในเซลล์หลายชนิด ซึ่งจะไปกระตุ้น second messenger และ cascade of enzymatic reaction ซึ่งเกี่ยวข้องกับ systemic actions of epinephrine เช่นเพิ่มความแรงและความเร็วของการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ และทำให้เกิดหลอดเลือดหดตัวในหลายบริเวณ เนื่องจาก secretory

cell เป็นส่วนหนึ่งของ neuroendocrine system จึงสามารถที่จะหลั่ง bioactive amines และ peptides อื่นๆได้หลายชนิด เช่น histamines, serotonin, renin, chromogranin A และ neuropeptide hormones

Neuroendocrine cells ที่เหมือนกับ chromaffin cells มีอยู่เป็นกลุ่มๆ กระจายอยู่นอกต่อมหมวกไตชั้นใน โดยโครงสร้างเหล่านี้และ adrenal medulla จะรวมเรียกเป็น paraganglion system โดย paraganglia นอกต่อมหมวกไต จะสัมพันธ์กับระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic nervous system) และสามารถแบ่งออกได้เป็น สามกลุ่มตามตำแหน่งที่อยู่ได้แก่ (1) branchiomic, (2) intravagal, และ (3) aorticosympathetic. ใน branchiomic และ intravagal paraganglia สัมพันธ์กับ parasympathetic system จะอยู่ใกล้กับ major arteries และ cranial nerves ของบริเวณศีรษะและคอ และรวมถึง carotid bodies สำหรับ intravagal paraganglia จะอยู่ตามแนวของ vagus nerve ส่วน aorticosympathetic chain จะอยู่สัมพันธ์กับ segmental ganglia ของ sympathetic system และส่วนใหญ่จะอยู่ตามแนวของ abdominal aorta และ organs of Zuckerkandl ที่อยู่ใกล้กับ aortic bifurcation จะรวมอยู่ในกลุ่มนี้ สำหรับ visceral paraganglia จะอยู่ตามอวัยวะภายในเช่น กระเพาะปัสสาวะ

Pathology โรคที่สำคัญของ adrenal medulla คือ neoplasms ซึ่งรวมถึง chromaffin cells neoplasms

(pheochromocytoma) และ neuronal neoplasms (neuroblastoma และ more mature ganglion cell tumors)

PHEOCHROMOCYTOMA เป็นเนื้องอกที่พบได้ไม่บ่อยประกอบไปด้วย chromaffin cells ซึ่งสังเคราะห์และหลั่ง catecholamines และ peptide hormones บางชนิด เนื้องอกชนิดนี้สำคัญเนื่องจาก สามารถรักษาความดันโลหิตสูงที่เกิดจากโรคนี้ได้โดยการผ่าตัดเช่นเดียวกับ aldosterone secreting adenoma แม้ว่าโรคนี้จะพบเป็นสาเหตุ 0.1-0.3% ของผู้ป่วยความดันโลหิตสูง แต่สามารถเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตได้ถ้าไม่สามารถตรวจพบเนื้องอกนี้ บางครั้ง pheochromocytoma อาจสร้าง steroids หรือ peptides ชนิดอื่นๆซึ่งอาจเป็นเหตุให้เกิด Cushing syndrome และความผิดปกติของต่อมไร้ท่ออื่นๆ

Pheochromocytoma มีลักษณะที่เรียกว่าเป็นไปตาม “กฎ 10%”

- 10% ของ pheochromocytoma เกิดสัมพันธ์กับ familial syndrome ได้แก่ MEN-2A และ MEN-2B syndrome, von Hippel-Lindau syndrome และ Sturge-Weber syndrome
- 10% ของ pheochromocytoma เกิดนอกต่อมหมวกไต และเกิดในบริเวณเช่น organ of Zuckerkandl และ carotid body ซึ่งจะเรียก chromaffin-negative tumors เหล่านี้ว่า paragangliomas เพื่อแยกจาก pheochromocytoma
- 10% ของ non familial pheochromocytoma เป็นสองข้าง ซึ่งในรายที่สัมพันธ์กับ familial syndrome จะพบได้ถึง 70%
- 10% ของ adrenal pheochromocytoma จะมี biologically malignant แม้ว่าความดันโลหิตสูงที่เกิดใน benign tumors จะเป็นภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงและเป็นสาเหตุให้เสียชีวิตได้ และเนื้องอกที่มีลักษณะของมะเร็งแบบเต็มที่จะพบเกิดนอกต่อมหมวกไตได้บ่อย (20-40%)
- 10% ของ adrenal pheochromocytoma เกิดใน เด็ก และมักเป็น familial subtypes และมักพบในเพศชายมากกว่า non-familial pheochromocytoma มักพบเกิดในผู้ใหญ่ช่วงอายุ 40-60 ปี และมักเป็นในเพศหญิง

Pheochromocytoma มีลักษณะตั้งแต่เป็นก้อนเล็กขอบเขตชัดในต่อมหมวกไตชั้นในไปจนถึงก้อนเลือดออกขนาดใหญ่หนักหลายกิโลกรัม น้ำหนักเฉลี่ยของ pheochromocytoma อยู่ที่ประมาณ 100 กรัม แต่มีรายงานได้ตั้งแต่ 1 กรัมไปจนถึง 4000 กรัม เนื้องอกขนาดใหญ่ มีขอบเขตชัดเนื่องจากเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่ล้อมรอบ หรือ เนื้อของต่อมหมวกไต

ชั้นนอกและต่อมหมวกไตชั้นในที่ถูกกดเบียด ในเนื้ออกจะมี richly vascularized fibrous stroma ผ่านเข้าไปในนั้นทำให้เห็นเป็น lobulated pattern ในบางครั้งจะเห็น เนื้อของต่อมหมวกไตเหลือเป็นแผ่นแบนๆเหลืออยู่เหนือก้อนเนื้ออกหน้าตัดของ pheochromocytoma ขนาดเล็กมีสีเหลืองแทน เนื้ออกขนาดใหญ่จะมีบริเวณที่เลือดออก เนื้อตาย และ cystic change ซึ่งจะบดบังต่อมหมวกไตทั้งหมด การนำเอาชิ้นเนื้อสดๆมาแช่ใน สารละลาย potassium dichromate จะเปลี่ยนสีของก้อนเนื้ออกเป็นสีน้ำตาลเข้มเนื่องจาก ปฏิกิริยา oxidation ของ catecholamines ซึ่งเป็นที่มาของชื่อ chromaffin

ลักษณะที่เห็นจากกล้องจุลทรรศน์ มีได้หลายแบบ เนื้ออกประกอบไปด้วย polygonal หรือ spindle-shaped chromaffin cells หรือ chief cells อยู่เป็นกลุ่มเล็กๆ (nest หรือ alveoli, Zellballen) ร่วมกับ sustentacular cells ล้อมรอบโดย rich vascular net work และพบได้ไม่บ่อยที่เซลล์ส่วนใหญ่จะเป็น spindle หรือ small cell และพบรูปแบบต่างกันได้เนื้ออก cytoplasm มีลักษณะเป็น finely granular appearance ซึ่งเป็น granule ที่บรจจุ เห็นได้ชัดจากการย้อม silver stains นิวเคลียสมีลักษณะกลมหรือรี และมีลักษณะเป็น stipples "salt and pepper" chromatin ซึ่งเป็นลักษณะที่พบใน neuroendocrine tumors การตรวจโดยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน จะพบ membrane-bound, electron dense granules ในบริเวณต่างๆกันซึ่งเป็นที่เก็บ catecholamines และบางครั้งเป็น peptides ชนิดอื่น ใน chief cell จะย้อมติด neuroendocrine markers (chromogranin และ synaptophysin) ในขณะที่ peripheral sustentacular cell จะย้อมติด S-100 protein

เกณฑ์ที่ใช้ในการบอกความเป็นมะเร็งใน pheochromocytoma เป็นประเด็นที่น่าเวียนหัว เนื่องจากไม่มีลักษณะทางจุลพยาธิลักษณะใดลักษณะหนึ่งที่สามารถทำนายการดำเนินโรคใน pheochromocytoma ได้ เนื้ออกที่มี benign histologic features อาจมีการแพร่กระจาย ในขณะที่เนื้ออก ที่มีลักษณะ bizarre pleomorphic cells อาจจะอยู่เฉพาะในต่อมหมวกไตโดยไม่มีการแพร่กระจาย จริงๆแล้วการมี cellular และ nuclear pleomorphism รวมถึงการพบ giant cells และ mitotic figures พบได้บ่อยใน benign pheochromocytoma ในขณะที่ cellular monotony จะพบในเนื้ออกที่มีการดำเนินโรครุนแรงมากกว่า กระทั่ง capsular และ vascular invasion ยังพบได้ในเนื้ออกชนิดไม่รุนแรง ดังนั้นการให้การวินิจฉัยมะเร็งใน pheochromocytoma จึงขึ้นกับการพบมีกาแพร่กระจายเพียงอย่างเดียว ซึ่งได้แก่ต่อมน้ำเหลืองในบริเวณใกล้เคียง และ อวัยวะที่ไกลออกไปเช่น ตับ ปอด และ กระดูก ลักษณะที่เห็นจากกล้องจุลทรรศน์บางอย่างเช่น จำนวนของ mitoses, confluent tumor necrosis, และ spindle cell morphology จะสัมพันธ์กับ aggressive behavior และเพิ่มความเสี่ยงที่จะแพร่กระจาย แต่โดยตัวมันเองแล้วไม่มีเกณฑ์ใดเกณฑ์หนึ่งที่ใช้ทำนายโรคได้

ลักษณะอาการที่สำคัญของ pheochromocytoma คือ ความดันโลหิตสูง ซึ่งอธิบายว่าเป็น abrupt, precipitous elevation in blood pressure ที่สัมพันธ์กับ อาการหัวใจเต้นเร็ว ใจสั่น ปวดศีรษะ เหงื่อออก สั่น และมีความรู้สึกกังวล ซึ่งช่วงที่เกิดอาการนี้จะสัมพันธ์กับ อาการปวดท้องหรือหน้าอก คลื่นไส้และอาเจียน ในทางปฏิบัติการเกิดความดันโลหิตสูงเป็นพักๆ พบได้ในผู้ป่วยจำนวนน้อยกว่าครึ่งหนึ่ง แต่สองในสามของผู้ป่วย อาการของความดันโลหิตสูงจะเป็นแบบ คงที่เรื้อรัง แม้ว่าจะมี labile hypertension ได้เช่นกัน การเกิดความดันโลหิตสูงเป็นครั้งๆพบเนื่องจาก ความกดดันทางอารมณ์ การออกกำลังกาย การเปลี่ยนท่าทาง และการคล้ำที่บริเวณก้อนเนื้ออก ซึ่งความดันโลหิตที่สูงขึ้นเป็นเนื่องจากการปล่อย catecholamines ออกมาในเวลาอันรวดเร็ว ซึ่งอาจกระตุ้นให้เกิด congestive heart failure, pulmonary edema, myocardial infarction, ventricular fibrillation, และ cardiovascular accidents ภาวะแทรกซ้อนที่หัวใจได้แก่ catecholamine cardiomyopathy หรือ catecholamine induced myocardial instability และ ventricular arrhythmias การเปลี่ยนแปลงที่ไม่จำเพาะในกล้ามเนื้อหัวใจได้แก่ focal necrosis, mononuclear infiltrates, และ interstitial fibrosis

เป็นเนื่องจาก ischemic damage เพราะ catecholamine ทำให้เกิด vasomotor constriction ในกล้ามเนื้อหัวใจ หรือผลจาก catecholamine toxicity โดยตรง ในบางราย pheochromocytoma สร้างฮอร์โมนชนิดอื่นเช่น ACTH และ somatostatin อาการทางแสดงทางคลินิกก็จะสัมพันธ์กับฮอร์โมนชนิดนั้นๆ

การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการของ pheochromocytoma ได้แก่การตรวจพบระดับ free catecholamines และ metabolites ของมันเพิ่มขึ้นในปัสสาวะ เช่น vanillylmandelic acid (VMA) และ metanephrines เนื่องจากที่เป็นก้อนเดี่ยวจะถูกรักษาโดยการผ่าตัด หลังจากที่มีผู้ป่วยได้รับยา adrenergic blocking agents ทั้งในช่วงก่อนและระหว่างผ่าตัดเพื่อป้องกันการเกิด hypertensive crisis สำหรับเนื้องอกที่มีหลายตำแหน่งต้องใช้การรักษาด้วยยาลดความดันในระยะยาว

TUMORS OF EXTRA-ADRENAL PARAGANGLIA

Pheochromocytomas ที่เกิดขึ้นตำแหน่งอื่นนอกเหนือจาก ต่อมหมวกไตชั้นในจะเรียกว่า paragangliomas ซึ่ง paraganglioma นี้จะเกิดในอวัยวะใดก็ได้ที่มี paraganglionic tissue เนื้องอกที่เกิดใน carotid body จะเรียกว่า carotid body tumor ในขณะที่เนื้องอกที่เกิดใน jugulotympanic body บางครั้งเรียกว่า chemodectoma เนื่องจาก paraganglia ในบริเวณนี้จะไวต่อระดับของออกซิเจนและคาร์บอนไดออกไซด์ในกระแสเลือด carotid body tumor โดยทั่วไปจะเป็น paraganglioma ซึ่งเป็นก้อนล้อมรอบ carotid vessels คำนี้ได้ก็คือ paraganglioma พบได้ไม่บ่อย และคิดเป็นหนึ่งในสิบเมื่อเทียบกับ adrenal pheochromocytoma

NEUROBLASTOMA

Neuroblastoma เป็น extracranial tumor ที่พบได้บ่อยที่สุดในเด็ก มักพบในช่วงอายุ 5 ปีแรก และอาจพบได้ในเด็กทารก neuroblastoma อาจเกิดได้ในตำแหน่งใดของระบบประสาทซิมพาเทติกก็ได้ และบางครั้งพบเกิดในสมอง ส่วนใหญ่เกิดในต่อมหมวกไตชั้นในหรือที่ retroperitoneal sympathetic ganglia และส่วนใหญ่เกิดเป็น sporadic case แม้ว่าจะพบ familial case ได้บ้าง

MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA SYNDROMES

เป็นกลุ่มของโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมซึ่งประกอบไปด้วย proliferative lesions (hyperplasia, adenomas, และ carcinomas) ของต่อมไร้ท่อหลายชนิด ซึ่งเหมือนกับเนื้องอกอื่นที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรม โดยรอยโรคของต่อมไร้ท่อที่สัมพันธ์กับกลุ่มอาการ MEN นี้มีหลายอย่างที่แตกต่างกันไปจากรอยโรคที่เกิดเป็น sporadic case ได้แก่

- รอยโรคเหล่านี้ เกิดในคนที่มีอายุน้อยกว่า
- เกิดในต่อมไร้ท่อหลายๆชนิด ไม่ว่าจะเกิดในเวลาเดียวกัน (synchronous) หรือต่างเวลากัน (metachronous)
- แม้แต่ในอวัยวะเดียวกันยังเกิดมีรอยโรคได้หลายตำแหน่ง
- เนื้องอกเหล่านี้มักมีช่วง asymptomatic stage of endocrine hyperplasia ในเซลล์ที่จะเป็นต้นกำเนิดของเนื้องอกนำมาก่อน เช่น ผู้ป่วยที่เป็น MEN-1 syndrome จะมี islet cell hyperplasia หลายระดับซึ่งบางส่วนจะกลายเป็น pancreatic tumors
- เนื้องอกเหล่านี้มักมีการดำเนินโรคที่รุนแรงกว่าและมีการกลับเป็นซ้ำได้บ่อยกว่าเนื้องอกชนิดเดียวกันที่เกิดเป็น sporadic case

MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 1 (MEN-1) หรือ Werner syndrome เป็นกลุ่มอาการถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่พบได้น้อย ซึ่งมีอุบัติการณ์ประมาณ 2 ใน 100,000 ซึ่งมีความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับ parathyroid, pancreas และ pituitary glands ซึ่งมีตัวย่อช่วยจำว่า 3Ps:

- Parathyroids: Primary hyperparathyroidism เป็นภาวะที่พบได้บ่อยใน MEN-1 (80-95% ของผู้ป่วย) และเป็นมักเป็นอาการแรกที่พบในผู้ป่วยส่วนใหญ่ และมักพบในช่วงอายุ 40 ถึง 50 ปี ความผิดปกติของ parathyroid gland เป็นทั้ง hyperplasia และ adenoma สำหรับ hyperplasia ที่เกิดใน MEN-1 เป็นแบบ monoclonal
- Pancreas: Endocrine tumors ของตับอ่อนเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้ผู้ป่วย MEN-1 เสียชีวิตและเกิดความพิการ ซึ่งเนื้องอกเหล่านี้มักจะมีขนาดเล็กและมักมาด้วยการแพร่กระจาย พบได้บ่อยว่ามี microadenoma กระจายในตับอ่อน ร่วมกับรอยโรคหลักหนึ่งหรือสองแห่ง pancreatic endocrine tumor ส่วนใหญ่จะมีการสร้างฮอร์โมน อย่างไรก็ตามเนื่องจากสารที่สร้างออกมาส่วนใหญ่คือ pancreatic polypeptide เนื้องอกเหล่านี้จึงอาจมาสัมพันธ์กับ endocrine hypersecretion syndrome ก็ได้ ในกลุ่มที่เป็น symptomatic pancreatic tumors จะพบ gastrinoma ที่สัมพันธ์กับ Zollinger-Ellison syndrome และ insulinomas ที่สัมพันธ์กับ hypoglycemia และ neurologic manifestations บ่อยที่สุด
- Pituitary: เนื้องอกของต่อมใต้สมองส่วนหน้าที่พบบ่อยที่สุดใน MEN-1 syndrome ได้แก่ prolactinoma บางรายอาจพบมี acromegaly เนื่องจาก somatotrophin-secreting tumor ก็ได้
- Spectrum ของโรคนั้นนอกจาก 3Ps ได้แก่: duodenum เป็นตำแหน่งที่พบ gastrinoma ได้บ่อยที่สุดในผู้ป่วย MEN-1 (มากกว่าที่ gastrinoma ที่พบในตับอ่อน) และอาจพบรอยโรคในลำไส้ส่วน duodenum และ ตับอ่อนได้ในเวลาเดียวกัน ในผู้ป่วยคนเดียวกัน นอกจากนี้ยังพบ carcinoid tumor, thyroid และ adrenocortical adenoma และ lipoma ในผู้ป่วยเหล่านี้ได้มากกว่าประชากรปกติ

MEN-1 syndrome เกิดจาก germ-line mutation ใน MEN1 gene ที่ 11q13 ซึ่ง gene นี้ทำหน้าที่สร้างโปรตีน menin ในนิวเคลียสซึ่งประกอบไปด้วยกรดอะมิโน 610 หน่วย MEN1 เป็น tumor suppressor gene ซึ่งทั้งสอง alleles จะ inactivated in the MEN-1-associated tumors บทบาทที่แน่ชัดของ menin ในการเป็น tumor suppressor ยังไม่เป็นที่เข้าใจแน่ชัด

ลักษณะอาการสำคัญทางคลินิกของผู้ป่วย MEN-1 จะขึ้นกับชนิดของ peptide hormones ที่เพิ่มขึ้น ซึ่งได้แก่ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำที่กลับเป็นซ้ำเนื่องจาก insulinomas, แผลในกระเพาะอาหารที่รักษาไม่หายในผู้ป่วยที่เป็น Zollinger-Ellison syndrome, นิ้วโนไตเนื่องจาก PTH-induced hypercalcemia, หรืออาการเนื่องจากมี prolactin มากเกินไปจากเนื้องอกในต่อมใต้สมอง และการดำเนินโรคที่รุนแรงของเนื้องอกหนึ่งชนิดหรือมากกว่า ในผู้ป่วยเหล่านี้เป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยเสียชีวิต

MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 2 (MEN-2) แบ่งออกเป็นกลุ่มอาการหลักๆได้ สามกลุ่มดังต่อไปนี้คือ MEN-2A, MEN-2B และ familial medullary thyroid cancer

- MEN-2A หรือ Sippel syndrome ประกอบด้วย pheochromocytoma, medullary carcinoma และ parathyroid hyperplasia พบ medullary thyroid carcinoma ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ 100% :ซึ่งมักมีหลายตำแหน่งและพบกลุ่มของ C-cell hyperplasia ในเนื้อต่อมไทรอยด์ในบริเวณใกล้เคียงด้วย medullary carcinoma อาจสร้าง calcitonin และสารอื่น มักมีการดำเนินโรคที่รุนแรง 40-50% ของผู้ป่วย MEN-2A มี pheochromocytoma ซึ่งมักเป็นในต่อมหมวกไตสองข้าง และอาจพบนอกต่อมหมวกไตได้ และเป็นได้ทั้งแบบร้ายแรงและแบบไม่

ร้ายแรง 10-20% ของผู้ป่วยจะมี parathyroid hyperplasia และพบมี hypercalcemia และนิวโรไนโต MEN-2A มีลักษณะทางคลินิกและลักษณะทางพันธุกรรมที่แตกต่างไปจาก MEN-1 และสัมพันธ์กับ germ line mutations ใน RET protooncogene บนโครโมโซม 10q11.2 โดย RET protooncogene เป็น tyrosine kinase receptor ซึ่งจับกับ glial derived neurotrophic factor (GDNF) และ ligands อื่นๆ ใน GDNF family ทำหน้าที่ถ่ายทอด growth และ differentiation signals การเกิด mutation ที่ทำให้สูญเสียการทำงาน (loss of function mutation) ของ RET ทำให้เกิด intestinal aganglionosis และ Hirschprung disease ในทางตรงข้ามใน MEN-2A (เช่นเดียวกับ MEN-2B) เกิด mutation ที่ทำให้ RET ทำงานมากขึ้น (gain of function mutation)

- MEN-2B มีลักษณะที่คาบเกี่ยวกับ MEN-2A อย่างมีนัยสำคัญ คือผู้ป่วยจะมี medullary thyroid carcinoma ซึ่งจะพบได้หลายตำแหน่งและมีการดำเนินโรคที่รุนแรงกว่าที่พบใน MEN-2A นอกจากนี้ยังพบ pheochromocytoma แต่ที่ไม่เหมือนกับ MEN-2A คือ ไม่พบ primary hyperparathyroidism นอกจากนี้ยังพบ neuromas หรือ ganglioneuromas ที่ผิวหนัง เยื่อหูช่องปาก ตา ทางเดินหายใจ และ ทางเดินอาหาร และลักษณะที่เรียกว่า marfanoid habitus ซึ่งได้แก่ long axial skeletal features และ hyperextensible joints ในผู้ป่วย MEN-2B นอกจากนี้ยังพบ single amino acid change ใน RET (RET^{Met918Thr}) ซึ่งแตกต่างจาก mutation ที่พบใน MEN-2A
- Familial medullary thyroid cancer เป็นชนิดหนึ่ง ของMEN-2A ซึ่งมีแนวโน้มที่จะเกิด medullary thyroid cancer แต่ไม่พบความผิดปกติอื่นเหมือนกับที่พบใน MEN-2A หรือ MEN-2B ส่วนใหญ่ของผู้ป่วย medullary thyroid cancer จะเป็น sporadic แต่พบมี 20% ที่เป็น familial cases ผู้ป่วยที่เป็น familial medullary thyroid cancer จะมีเนื้องอกปรากฏในช่วงอายุมากกว่าที่พบในผู้ป่วย MEN-2 และมีการดำเนินโรคที่ราบเรียบกว่า การตรวจคัดกรองในสมาชิกของครอบครัวที่มีความเสี่ยงเป็น MEN-2A ค่อนข้างจะมีความสำคัญเนื่องจาก medullary thyroid carcinoma เป็นโรคที่เป็นอันตรายต่อชีวิต และป้องกันได้โดยการผ่าตัดเอาต่อมไทรอยด์ออกเพื่อป้องกันการเกิดโรค (ซึ่งตรงข้ามกับ MEN-1 ที่ไม่มีหลักฐานแน่ชัดว่าการวินิจฉัยโดยการตรวจคัดกรองทางพันธุกรรมตั้งแต่เนิ่นๆจะมีผลดีในระยะยาว) ก่อนที่จะมีการศึกษาทางพันธุกรรมโดยละเอียดสมาชิกในครอบครัวที่เป็น MEN-2 syndrome จะได้รับการตรวจคัดกรอง biochemical test เป็นประจำทุกปี ซึ่งการตรวจนี้ไม่มีความไวเพียงพอ ปัจจุบันมีการตรวจทางพันธุกรรมเพื่อหา RET mutations carriers ได้เร็วกว่าและน่าเชื่อถือกว่า ในผู้ป่วยทุกคนที่มี germ-line mutation จะได้รับคำแนะนำให้ผ่าตัด prophylactic thyroidectomy เพื่อป้องกันการเกิด medullary thyroid carcinoma

	MEN-1	MEN-2A	MEN-2B
Pituitary	Adenoma s		
Parathyroid	Hyperplasia +++ Adenoma +	Hyperplasia +	
Pancreatic islets	Hyperplasia ++ Adenomas++ Carcinomas+++		
Adrenal	Cortical hyperplasia	Pheochromocytoma++	Pheochromocytoma+++
Thyroid		C-cell hyperplasia +++ Medullary carcinoma+++	C-cell hyperplasia +++ Medullary carcinoma+++
Extraendocrine changes			Mucocutaneous ganglioneur Marfanoid habitus
Mutant gene locus	<i>MEN1</i>	<i>RET</i>	<i>RET</i>

References

1. Merino M, Quezado M, Rubin E, Rubin R. The Endocrine System. In: Rubin R, Strayer DS, editors. Rubin's Pathology: Clinicopathologic Foundations of Medicine. 5th ed. Philadelphia: Lippincott William&Wilkins; 2009. p 469-488
2. Merino M, Quezado M, Rubin E, Rubin R. The Endocrine system. In: Rubin R, Reisner HM, editors. Essentials of Rubin's Pathology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott William&Wilkins; 2009. p 933-973
3. Maitra A. The Endocrine system. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN, editors. Robbins Basic Pathology. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p. 751-798
4. Maitra A, Abbas AK. The Endocrine system In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2004. p.1155-1226
5. Sadler WT. Langman's Medical Embryology. 10th ed. Lippincott William&Wilkins; 2006