



Pathologie des endokrine Pankreas

Diabetes mellitus, Inselzelltumoren des Pankreas

Dr. med. Katalin Borka

II. Institut für Pathologie, Semmelweis Universität,

03. 03. 2018.

DIABETES MELLITUS

- **HYPOINSULINISMUS**
- **ZUCKERKRANKHEIT**
- **Blindheit, Amputationen, Niereninsuffizienz**



Started by the International Diabetes Federation (IDF) and WHO, the Day is celebrated on 14 November to mark the birthday of **Frederick Banting** who, along with Charles Best, was instrumental in the **discovery of insulin in 1922**, a life-saving treatment for diabetes patients.

347 million people worldwide have diabetes.

More than 80% of people with diabetes live in low- and middle-income countries.

WHO projects that diabetes **deaths will double between 2005 and 2030.**

Der Grund dafür ist die
zunehmende
Adipositasprävalenz und der
Mangel an körperlicher Aktivität
die **Insulinresistenz** fördern

Definition

DM beruht auf einer Störung der Insulinproduktion und/oder –wirkung mit nachfolgender Störung des Glucose- und Lipidstoffwechsels.

Diagnose

- Nüchternplasmaglukose >126 mg/dl
- Oder ein zufällig gemessener Wert >200 mg/dl
- Oder wenn das glykolysierte Hämoglobin (HbA_{1c}) $>6,5\%$

Diabetes im allgemeine.....

- Hauptsymptome:
 - **Hyperglykämie**: Steigerung des Zuckerspiegels im Blut
 - **Glukosurie**: Zuckerausscheidung mit dem Harn
- **Absoluter oder relativer Insulinmangel** beruht
- Komplizierte multifaktorielle Erbgang ist noch nicht geklärt
- Genhäufigkeit: 22%, Morbidität: 2-3%

Die häufigste Stoffwechselkrankheit

- **Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2013:**

Diabetes ist auf dem besten Wege, **Volkskrankheit Nummer 1 in Deutschland zu werden: Aktuell sind etwa 6 Millionen Menschen** an diabetes erkrankt. **90 Prozent** leiden an einem **Typ-2-Diabetes**, 300000 an Typ-1-Diabetes –

davon 25 000 Kinder, wie im vorliegenden Gesundheitsbericht Diabetes ausführte wird.

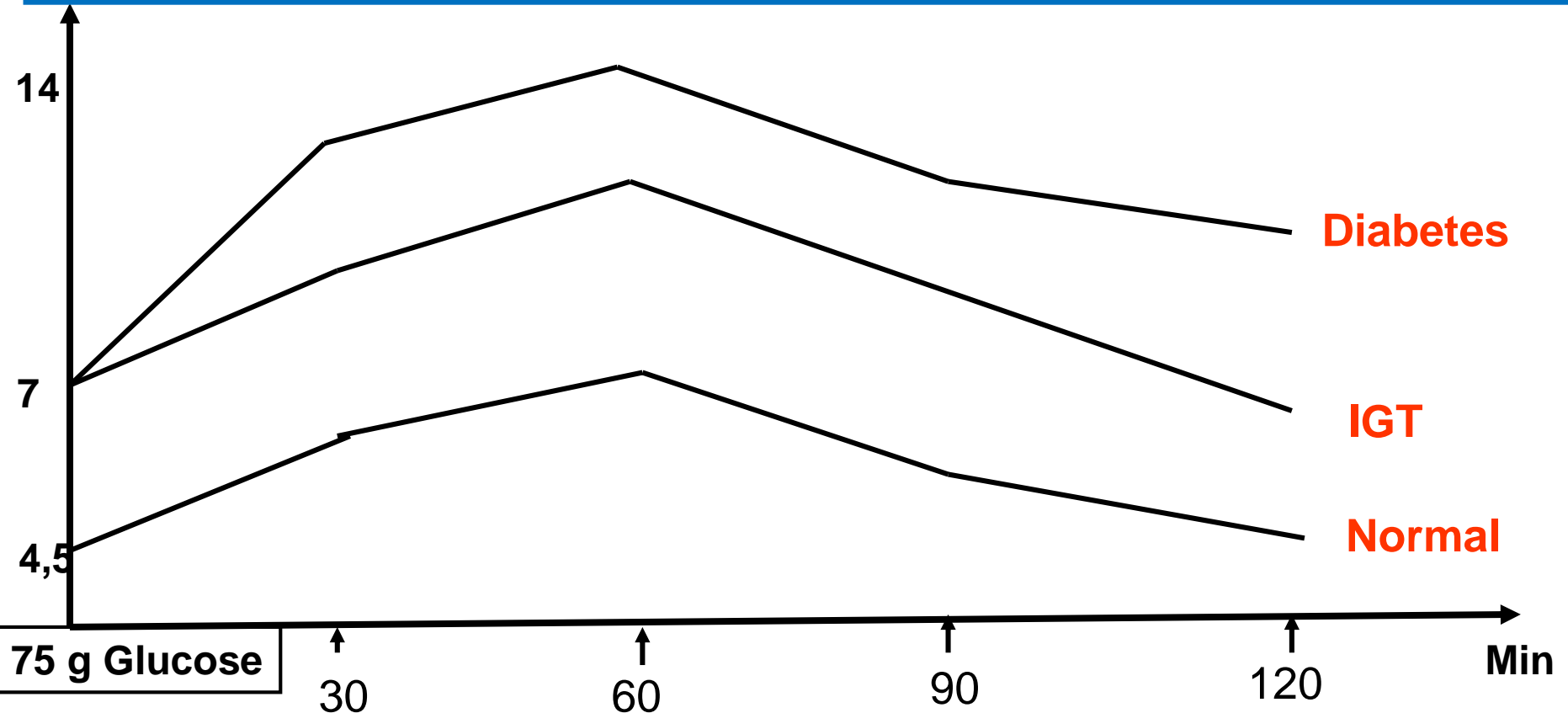
- die **Behandlungsprävalenz** des Diabetes mellitus nach Standardisierung für die Bevölkerung Deutschlands im Jahr **1998 bei 5,9 Prozent lag und seitdem kontinuierlich auf 9,7 Prozent im Jahr 2009 angestiegen** ist
- standardisiert auf die deutsche Bevölkerung lag die **Inzidenzrate** bei den 55- bis 74-jährigen Männern bei 20,2 pro 1 000 Personenjahre, bei den gleichaltrigen Frauen bei 11,3 pro 1 000 Personenjahre. Dies entspricht einer Zahl von etwa **270 000 Neuerkrankungen pro Jahr** in der älteren deutschen Bevölkerung

- **Prädiabetes:** vor der Manifestation der Erkrankung
 - Kinder zweier diabetischer Eltern
- **Latenter Diabetes (IGT–impaired glucose tolerance)**
- **Verminderte Glucosetoleranz (IGT – impaired glucose tolerance)**
- **Manifester Diabetes**
 - Typ I: Juveniler Diabetes
 - Typ II: Adulter Diabetes („Altersdiabetes“)
 - TYP III. Mody Diabetes (maturity-onset type **diabetes** in young people)

Gesund – Latente - Manifest Diabetes

Orale Provokations-Belastungstest (Orale Glukose TolerantieTest - OGTT)

HbA1c (Glycated haemoglobin) and fructosamine - 3 Monaten



BLUTZUCKERSPIEGEL (mmol/l)- 2012

Normale Glykose toleranz:

Zuckerspiegel $\leq 5,5$

OGTT 2 Stunden $< 7,8$

Gehobene Zuckerspiegel (IFG – impaired fasting glucose)

Zuckerspiegel $\geq 5,6$ aber $< 7,0$ (5,5-6,9)

OGTT 2 Stunden $< 7,8$

Verminderte Glukose toleranz (IGT – impaired glucose tolerance)

Zuckerspiegel $< 7,0$

OGTT 2 Stunden $\geq 7,8$ de $< 11,1$ (7,8-11,0)

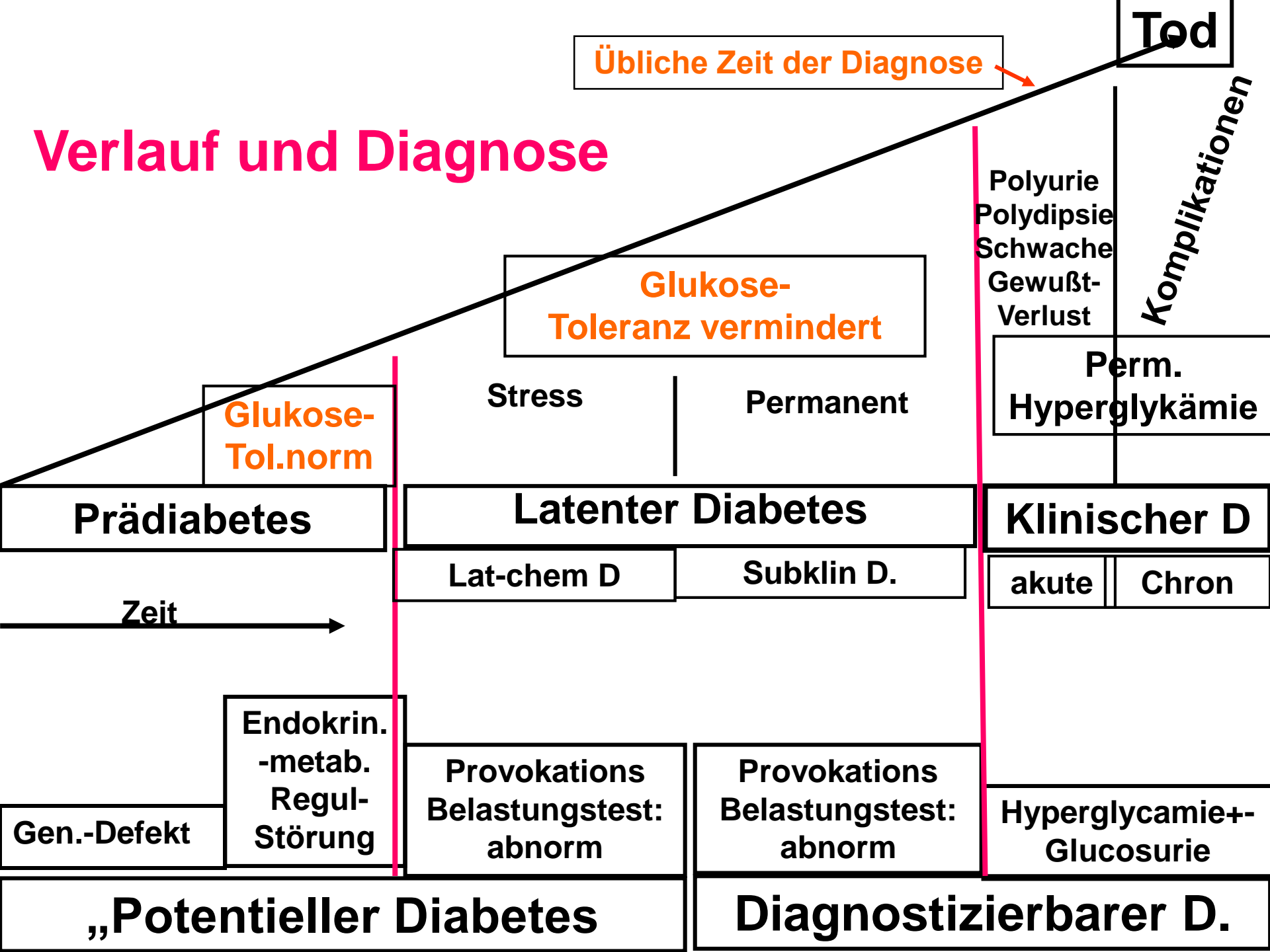
Diabetes mellitus

Zuckerspiegel $\geq 7,0$

OGTT 2 Stunden $\geq 11,1$

- **Postprandiale Glukosespiegel**
 - Nach 2 Stunden wieder normal
 - Bei Diabetes Patienten: ≥ 11 mmol/l
 - Nur bei Kontroll-Untersuchung, nicht für Diagnose

Verlauf und Diagnose



Glykose im Harn

- Normal: 0,01-0,02 %
- Über 9-10 mmol/l Blut-Glukose: Glukoseurie
- Bei Überschreiten der Kapazität der Nierentubuli (Glukose Wiederaufnahme)

Glukosurie

1. **DM**
2. **Renale** : primer tubulare, Fanconi syndr., Myelom, M. Wilson
3. **Postprandiale**: Viele Kohlenhydrate Ernährung, Dumping Syndrom, Hyperthyreose
4. **Stress**: Steroid, akute Erkrankungen (Trauma, Verbrennung, Herzinfarkt, Pankreatitis), Karzinom, Zirrhose, ZNS Erkrankungen
5. **Andere**: Phaeochromozytom (Adrenalin), Akromegalie (STH), Glukagon (α -Zell Tumor), Asphyxie

Wirkung des Insulins

- ANABOLISCHE Wirkungen

- **Fettzellen:** Glukoseaufnahme, Lipogenesis, Lipolyse
- **Leber:** Glukoneogenesis, Glikogensyntese, Lipogenesis
- **Muskulatur:** Glukoseaufnahme, Glikogensyntesis, Proteinsyntesis

- MITOGENE Wirkungen

- Zellwachsung, DNA-Syntesis, Zelldifferentiation

Pathophysiologie - Symptomen

- Insulinmangel
- Glykose kann nicht in die Muskel- und Fettzellen eintreten:
„endogene Hunger“
- Hyperglykämie, Polyurie (Osmotische Diurese), Durst
- Glukogenose im Leber. Zu **Glykoneogenose** im Leber sind Aminoacide nötig - von Muskelzellen: **Muskelschwund**
- **Energie** kommt von Fett: freie Fettsäure, Hyperlipidaemie, acet-essigsäure, Hydroxibutteracide, **Aceton (Ketonkörperchen)**
- Niere: Ketoacide+ / Bikarbonate, Na⁺
- Koma: Hyperosmolare/Ketoazidotische (Na und Wasserverlust, Ketonkörper sind toxisch)

Symptomen

- **Hyperglykämie:** erhöhter Blutglucosespiegel
- **Glukosurie** (Zuckerharnruhr)
- **Polyurie** (zusätzlicher Wasserverlust)
- **Polydipsie** (Durst)
- **Polyphagie** (Fressen)
- **Muskelschwund** (erhöhtes Muskelschwund)
- **Sekundäre Hyperlipoproteinämie**
- **Coma diabeticum**
 - ketoazidotisches Koma
 - Hyperosmolares Koma

Diabetes mellitus - Formen (WHO)

- **Typ-I** – „juvener DM“: 15% aller Diabetes-Formen (IDDM)
 - Beide Geschlechter gleich häufig, Erstmanifestation: Kindheit oder Adoleszenz, aber auch nach dem 30. Lebensjahr
 - Zur Prevention einer Ketoazidose muß Insulin geben.
- **Typ-II** – „Alters-DM“: primär nicht insulinabhängig (NIDDM) (85%)
 - Beide Geschlecht; Alter als 40 Jahre (meist adipöse Patienten)
- **Typ-III (MODY** (maturity-onset type diabetes in young people) – juvenile NIDDM
 - Mutationen: HNF-4, Glukokinase, IPF, Neuro-D1

I. Typ 1 Diabetes

β-Zell-Destruktion, die normalerweise zum absoluten Insulinmangel führt

A: immunologisch vermittelt

B: idiopathisch

II. Typ 2 Diabetes

von vorwiegender **Insulinresistenz** mit relativem **Insulinmangel** bis vorwiegend sekretorischem Defekt mit Insulinresistenz

- **III. andere spezifische Typen**
- **A: Genetische Defekte der β -Zelle**
 1. Chromosom 12, HNF-1 alpha (entspricht MODY 3)
 2. Chromosom 7, Glukokinase (entspricht MODY 2)
 3. Chromosom 20, HNF- 4 alpha (entspricht MODY 1)
 4. Mitochondrale DNA
 5. andere
- **B: Genetische Defekte der Insulin-Wirkung**
 1. Typ -A-Insulinresistenz
 2. Leprechaunismus
 3. Rabson-Mendenhall-Syndrom
 4. Lipatrophischer Diabetes
- **C) Krankheiten des exokrinen Pankreas**
 1. Pankreatitis
 2. Trauma /Pankreatektomie
 3. Neoplasie
 4. Cystische Fibrose
 5. Hämochromatose
 6. Fibrosierende, verkalkende Pankreatitis (Fibrocalculous pancreaopathy - FCPD)
 7. andere

- **D. Endokrinopathien**

1. Akromegalie
2. Cushing-Syndrom
3. Glucagenom
4. Phäochromozytom
5. Hyperthyreoidismus
6. Somatostatinom
7. Aldosteronom

- **E) Drogen-oder Chemikalien induziert**

1. Adrenokortikotropin
2. alpha- Interferon
3. Chlorthalidon
4. Clonidin
5. Diphenylhydantoin (Dilantin)
6. Diazozid (Hyperstat, Proglycem)
7. Desipramin
8. Epinephrine (Adrenalin Chlorid)
9. Furosemid (Lasix)
10. Glucagon
11. Glucokortikoide
12. Haloperidol (Haldol bei Dauerverordnung)
13. Imipramin
14. Indometacin
15. Isoproterenol
16. Levodopa
17. Lithiumcarbonat
18. Nikotinsäure
19. orale Kontrazeptiva
20. Pentamidin
21. Phenothiazin
22. Schilddrüsenhormone (in toxischer Dosierung)
23. Somatotropin
24. Thiazide
25. Vacor
26. andere

- **F) Infektionen**

1. Congenitale Rötelinfectionen
2. Zytomegalievirus
3. andere

- **G) Seltene Formen eines immunologisch vermittelten Diabetes**

1. Anti-Insulin-Rezeptor-Antikörper
2. Kongenitale Lipodystrophie
3. andere

- **H) andere genetische Syndrome, die gelegentliche mit**

- **Diabetes vergesellschaftet sind**

1. Akute intermittierende Porphyrrie
2. Chorea Huntington
3. Down-Syndrom
4. Friedreich-Ataxie
5. Klinefelter-Syndrom
6. Lawrence-Moon-Biedel-Syndrom
7. Myotone Dystrophie
8. Prader-Willi-Syndrom
9. Turner-Syndrom
10. Wolfram-Syndrom
11. andere

IV. Gestationsdiabetes

- 1-2% der Schwangerschaften
- Nach der Geburt im allgemeine wieder normal, manchmal manifest Diabetes
- Kind: β -Zell Hyperplasie, postnatale Hypoglykaemie

Polyglanduläre autoimmune Syndrome

- **Typ-I (selten):** Autosomal rezessiv, Chr 21
 - Hypoparathyroidose
 - Chronische Candidiase
 - Nebennieren Insuffizienz
 - Hypogonadismus
 - Hypothyreose
- **Typ-II:** HLA-DR3, HLA-DR4
 - Nebennieren Insuffizienz: Autoimmunadrenalitis
 - Hypothyreose: Lymphozytäre Thyreoiditis
 - **Typ-I-Diabetes mellitus**
 - Hypogonadismus

Typ-I-Diabetes

- **Mangel an β -Zellen** entsprechend
- Entsprechende Substitutionstherapie erforderlich ist

Typ-I-Diabetes

Pathogenese: Autoimmun Erkrankung

Genetische Prädisposition

HLA – DQ8, HLA – DR4

Nur etwa 30-50% der eineiige Zwillinge erkranken konkordant

Umwelteinflüsse Autoimmunprozess

Viren – **Neoantigene**

(Röteln/Mumps/Pikorna/Coxsackie)

Kuhmilch (Antikörper, die mit β -Zellen kreuzreagieren)



Autoimmune Zerstörung der B-Zellen



Verminderte Glucoseverwendung

- **Autoreaktive Lymphozyten**
 - Zytotoxische T Lymphozyten, die die β -Zellen eingreifen (CD8)
- **Autoreaktive Antikörper**
 - **Anti-Insulin-Autoantikörper**
 - **Antikörper gegen Glutamatsäuredecarboxylase, Tyrosinphosphatase, Zinktransporter**
 - Antikörper gegen Glucosetransportproteine der β -Zellen
 - Zytoplasmatische Inselzellantikörper
- **Zytokine**
 - INF- γ (T Zellen), TNF, ILN-1 (Makrophagen)

80% des Inselgewebes zerstört ist:

DM manifestiert sich

Klinisch Relevanz

- Stumme präklinische Phase (Monaten bis Jahren)
 - 90%: **zytoplasmatische Inselzellantikörper**: Antikörper gegen Glutamatsäuredecarboxylase, Tyrosinphosphatase, Zinktransporter
 - 40%: Antikörper gegen Insulin (später können verschwinden)

Typ-I DM

Anfangsstadium: lymphozytäre Insulitis (seltener Befund)

Endstadium:

nahezu totaler β -Zell-Verlust

Insulin ist ein Wachstumsfaktor: Atrophie des exokrinen Pancreas

Typ-2-Diabetes

- reduzierte Insulinantwort insulinabhängiger Gewebe (Insulinresistenz)
- Daraufhin die β -Zellen produzieren mehr Insulin
- Hyperglykämie

Typ-II-Diabetes

- **B-Zell-Zahl ist gering oder gar nicht reduziert**, die Serum-Insulin-Werte oft noch normal oder sogar gesteigert
- Nach Verabreichung von Glukose **bleibt aber der Anstieg des Se-Insulin aus** / ist verzögert (Sekretionsstarre)
- **Adipositas spielt in der Pathogenese** eine herausragende Rolle: Bei großen Zunahme der Fettzellen kommt es zu einer relativen Hyperinsulinämie

- **Orale Antidiabetika** (Sulfonylharnstoffe) können die Sekretionsstarre durch direkten Angriff an den β -Zellen durchbrechen, sie **MOBILISIEREN DIE INSULINRESERVE** der β -Zellen.
- Bleibt die diabetische Stoffwechsellage oft **lange latent**
- **Auslösende Faktoren:** Übergewicht, Schwangerschaft, Streßsituation, Infektionen,
-
- **Mangelernährung führt zum Rückgang;** Muskelarbeit führt zur Einsparung von Insulin

Typ-II-Diabetes mellitus Pathogenese

GENETISCHE PRÄDISPOSITION

Verschiedene Gendefekte, familiär
(diabetische Patient: in 20-40% in der
ersten Verwandten)

LEBENSWEISE

(die Muskulatur und das Fettgewebe
ungenügend auf Insulin ansprechen,
wegen Ernährungs- und Lebensstilformen)



Abnormale Insulinsekretion

Insulinresistenz

**Vermehrte Insulinproduktion
(Unempfindlichkeit
insulinabhängiger Gewebe)**



Verminderte Glukoseverwendung

Insulinresistenz

- **Insulinrezeptor:** 1-5%
 - Insulinrezeptoren: Punktmutationen (vor 20 Jahren - „down“-Regulation)
 - Postrezeptor Abnormalitäten
 - **Obesität (Gluko- und Lipotoxizität)**
 - **Freie Fettsäure:** „lipotoxische“ Proteine: Postrezeptor Veränderungen
 - **Adipozytokine:** Hormone: Leptin, Adiponektin, Resistin
 - **PPAR- γ , Tiazolidindion (TZD):** antidiabetische Molekül
 - **Sirtuin** (Alterung) – Insulinsekretion
- „Relativ“ erhöhte α -Zellmasse: Plasmaglukagunkonzentration

Funktionsstörungen der β -Zellen

- **Ursache ist unbekannt**
 - Lipotoxizität
 - Glykotoxizität (chr. Hyperglykämie)
- Langsame **Insulin-Steigerung** nach Blutglukose-Steigerung, dann das bleibt aus
- Minderung der **β -Zellen**, Amyloid Ablagerung (Ursache oder Komplikation?)

Typ-2-Diabetes

HISTOLOGIE

Bei der Hälfte der Fälle: unauffälliges Bild

Inselamyloidose – Amylin: Degradationsprodukt des
Insulins (IAPP, **islet amyloid polipeptid**)
Ohne β -Zell-Verlust

Sekundärer Diabetes

**Zerstörung des Pancreas mit bekannter Genese
oder insulinantagonistische Hormonwirkung**

- **Pankreatitis (akute, chronische, virale)**
- **Zystische Pankreasfibrose**
- **Entnahme**
- **Tumoren**
- **Chemische Noxen**
- **Eisenablagerung (Hämochromatose)**
- **Endokrine Erkrankungen (Antagonisten des Insulins):
kontrainsuläre Effekt (Nebenniere, Hypophyse,
Schilddrüse)**
- **Schwangerschaft**

- Eine sekundär erworbener Diabetes wird in 10-30% der Fälle nach akuter, nekrotisierender **Pankreatitis** und in Spätphasen einer chronischen Pankreatitis beobachtet.
- Die **Hämochromatose** geht in 60% der Fälle mit einem Diabetes einher („Bronzediabetes“)

MODY DIABETES

„junge Patienten sind durch Erwachsenen-Diabetes (NIDDM) betroffen ”

Gendefekt (Kaukase): in 85% die Eltern haben Diabetes

Autosomal dominante Vererbung

Älter < 25

Abnormale Insulinsekretion

β Zellen erhaltend

Lebensbedrohende akute Folgeerkrankungen bei Diabetes

- **Koma**
 - **Ketoazidose**
 - **Hyperosmolarität**
- **Infektionen**

Koma

- **Hyperosmolares Koma:** NIDDM:
 - Erhöhte Wasserausscheidung
- **Ketoazidotisches Koma:** IDDM
 - Insulinmangel: verstärkte Lipolyse
 - Anstieg von freie Fettsäuren im Blut
 - Anhäufung säurer **Ketonkörper**
 - Einschränkung der Alkalireserve
 - Azidose

Hypoglykaemie

- IDDM: Therapie: viel Insulin
 - „**Schnelle**“ **Symptomen**: Adrenalin:
Vasokonstriktion, Tachykardie, Schwitzen,
 - „**Langsame**“ **Symptomen**: Depressio, benimmt sich bizarr, neurologische Symptomen

Spätkomplikationen bei Diabetes

1. Mikroangiopathie

- Retinopathie
- Glomerulosklerose
- Hirnblutung

2. Makroangiopathie

- Atherosklerose
 - Infarkt: Herz, Gehirn
 - Periphere Durchblutungsstörungen: Gangrän
- Hypertonie
 - Arteriosklerose
 - Nephrosklerose

3. Neuropathie

4. Infektionen

5. Katarakt, Glaukom

Komplikationen und Folgekrankheiten

- **Typ-1-Diabetes: diabetische Nephropathie**
- **Typ-2-Diabetes: Makroangiopathie**
 - Die Hyperglykämie die mit der **Insulinresistenz assoziierte Dyslipidämie, Endotheldysfunktion und Störungen des Gerinnungssystems** eine wichtige Rolle in der Entstehung der Makroangiopathie.

PATHOPHYSIOLOGIE DER SPÄTKOMPLIKATIONEN

- **Poliol Stoffwechsel-Weg: Glukose-Sorbitol Umbau:**
Sorbitol: Toxin
Retinopathia diabetica, **Neuropathie**, Katarakta, Nephropathie, Aortasklerosis
- **Glykolisatio der Proteine – AGE** (advanced glycolisation end products, nicht reversible Glykosylierungsendprodukte)
 - **Albumin:** Niere, BM Verdickung, Fibrin, Lipoproteine, Kollagen)
Mikrovaskuläre Komplikationen
 - **LDL:** **Atherogenesis**
- **Proteinkinase C Aktivation:** VEGF: Retinopathie, TGF- β : EC Matrix, BM Verdickung

Retinopathia diabetica

Netzhautveränderung

- 50%, Progredierende Mikroangiopathie
- Erblindung
- Mikroinfarkte: sog.: "Punkt-Klecks"-
Hämorrhagien, Exudatio, Mikroaneurysmen
- **Formen:**
 - Exudative Form: Lipidreiche Exudat
 - Proliferative Form: Gefäßproliferation
 - Ablatio

Cataracta diabetica (Zuckerstar)

- Osmotische Schädigung in den Linsenepithel – junge Patienten
 - (Schneeflocken-Katarakta)
- Vakuolige Epitheldegeneration, fibrilläre Kapseleinlagerung – ältere Patienten
 - (Hintere Schalenrübung)

Diabetische Leber

- **Diabetische Lochkerne**: im Karyoplasma abgelagerten Glykogeneinschlüsse: bei Präparation das Glykogen wird ausgelöst
 - Das Glykogen im Karyoplasma synthetisiert
 - Aus dem Zytoplasma in das Karyoplasma
- **Leberzellverfettung**

Haut

Necrobiosis lipoidica diabetorum (granuloma anulare)
Diabetische Ulzern

Neuropathia diabetica

- Par / Hypaesthesien
- Hypotensio
- Diarrhö / Obstipatio
- Schlucken Störungen
- Erektio Störungen

Infektionen

- **Gestörte Granulozytenfunktion**
- **Verminderte Wundheilungstendenz**
- Furunkulose, Pyelonephritis mit Papillennekrose, Pneumonie
- Pilzinfektionen (Candidiase)
- Bei Infektionen und bei **Operation** ist der Insulinbedarf des Diabetikers gesteigert

Embriopathie / Fetopathie

- In der Schwangerschaft wird ein latenter Diabetes oft manifest
- **Riesenbabies**: über 4,5 kg Geburtsgewicht
- **Transitorische Hypoglykämie wegen β -Zell-Hyperplasie**
- Atmennotsyndrom
- Vermehrte Totgeburten
- Fehlbildungen

- **Welche Schwangere ist gefährdet einen Gestationsdiabetes zu entwickeln?**

- Übergewichtige Patientinnen
- Alter über 30 Jahre
- Gestationsdiabetes in einer vorangegangenen Schwangerschaft
- Kind mit $> 4000\text{g}$ in der vorangegangenen Schwangerschaft
- Auffälligkeiten im Ultraschall: großes Kind, zu viel Fruchtwasser
- Vorausgegangene Totgeburt
- Mehr als zwei Fehlgeburten in der Krankengeschichte
- Zucker im Urin
- Nüchternblutzucker von $> 90\text{ mg/dl}$
- Diabetes bei Eltern oder Geschwistern

Nephropathia diabetica

1. GLOMERULI

1. **Kapilläre BM Verdickung:** an der ganze Länge der Kapillaren
2. **Diffuse mesangiale Sklerose:** mesangiale Matrix, mesangiale Zellen, BM
3. **Noduläre Glomerulosklerose: Kimmelstiel-Wilson S.-** pathognomisch: an der Peripherie der Glomeruli noduläre, laminierte, PAS positive hyalinizöse Matrixdepositen

2. VASKULÄRE LÄSIONEN (Arteriosklerose)

3. PYELONEPHRITIS

4. PAPILLENNEKROSE

Therapie

1. Diät, Körperliche Aktivität
2. Orale Antidiabetiken
3. Insulin

Einstellung des Zuckerwertes!!!

NEUROENDOKRINE TUMOREN DES PANCREAS

„Wenn Sie Hufschlag hören, denken Sie auch an
Zebras, nicht nur an Pferde.“

November 10
#netcancerday



**NOT ALL CANCER
IS PINK**

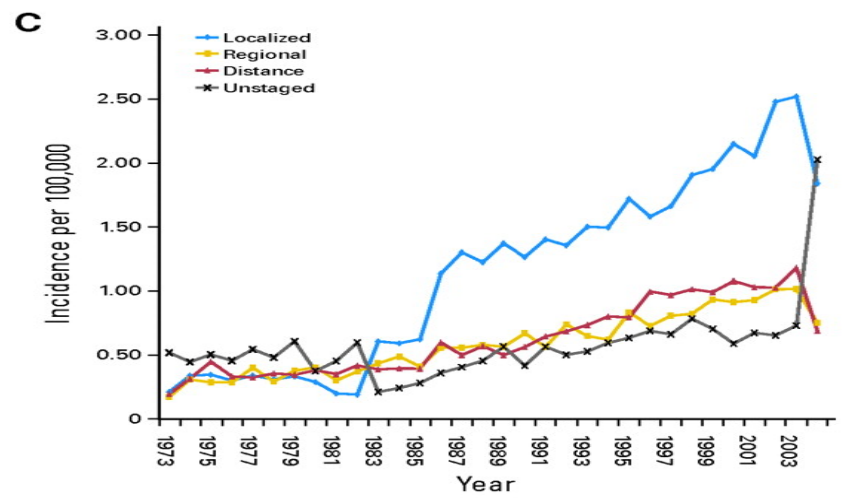
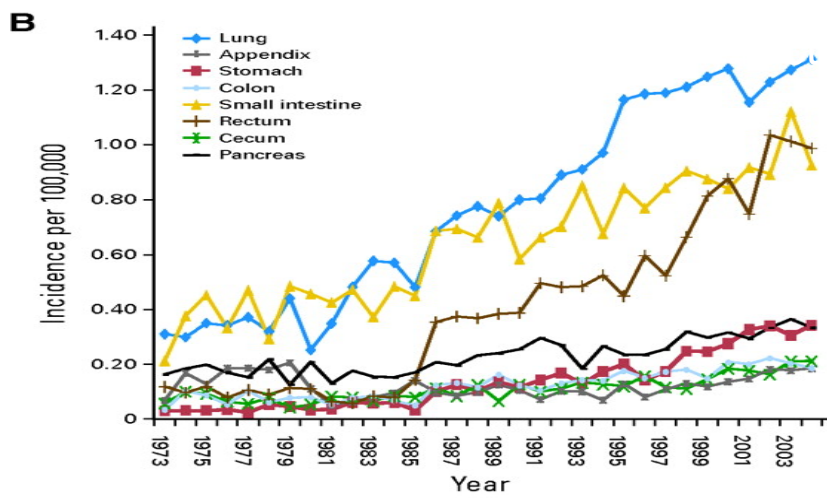
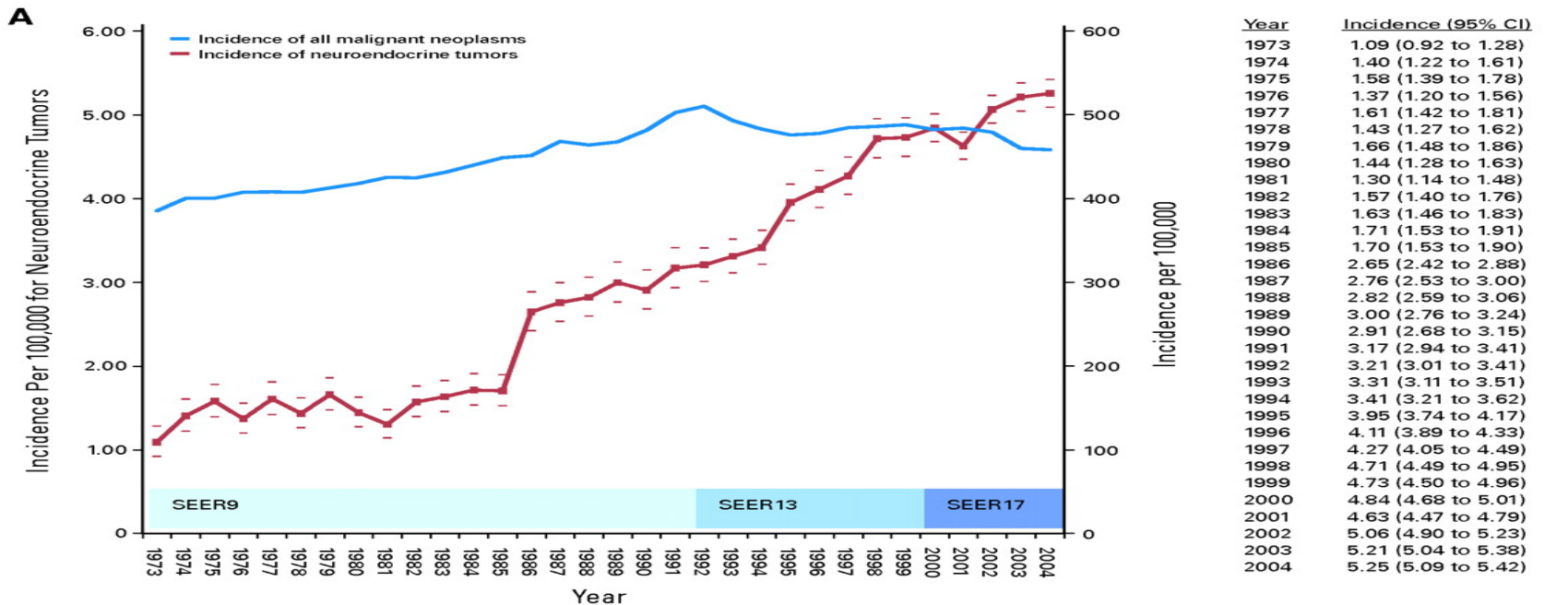
Nesidioblastose

Hypoglykämiesyndrom mit Hyperinsulinismus

**Diffuse oder fokale reaktive β -Zell-Hyperplasie
Bei Neugeborene
Uhrsahe ist unbekannt**

Inzidenz

5 / 100,000 Einwohner



Neuroendokrine (APUD) Zellen

- **Produktion der Neurotransmitters, Neuromodulators oder Neuropeptide**
- **Dense core neurosekretorische Granuli – Die Hormone mit Exozytose leeren**
- **Mangel der Axone und Synapsis**
- **NE Markers Positivität**

Im allgemeine

- **1-2% - von Pancreastumoren**
- **Funkzionierende – nicht-funkzionierende**
- **Erwachsene (Alter: 58 J.), Mann= Frau**
- **Sporadisch**
- **Hereditär**
 - **MEN1 / MEN4**
 - **VHL**
 - **NF1**
 - **Sclerosis tuberosa**

Sporadische NE Tumoren

DAXX, ATRX: transcription/chromatin remodeling complex

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

MIKROSKOPIE

- **Azinäre, trabekuläre, solid Strukturen**
- **Eosinophyl, granuliert Zytoplasma**
- **Dispergierte Chromatin**

IMMUNOHISTOCHEMIE

Chromogranin-A

Synaptophysin

NSE

Nomenklatur GEP-NET

- **Carcinoid – Anfang XX. Jh. 1904 - Oberndorfer**
 - Diese Tumoren haben bessere Prognose, als die Karzinomen
 - Morphologische Eigenschaften und versilberung (Färbung)
- **1960-Jahren**
 - **Foregut:** Lunge, Magen, Duodenum, obere Jejunum, Pancreas
 - **Midgut:** Ileum, Appendix, Zökum
 - **Hindgut:** Kolon, Rectum
- **WHO – 1980**
 - Alle NE Tumoren sind Karzinoide, ausgenommen: pancreas, Schilddrüse: medulläres K., Paragangliom, SCLCC, Merkel Zell Tumor: Haut
 - Karzinoid Syndrom: nur bei Serotonin produzierende Tumoren
- **WHO – 2000**
- **WHO – 2010**
- **WHO - 2017**

Dignität

NEUROENDOKRINE TUMOREN

POTENTIELL BÖSARTIGE TUMOREN

Grade: WHO – 2017 (Mitosenzahl, Ki-67 index)

Gut diff. NE Neoplasien

Neuroendocrin Tumor NET G1

Ki-67 index

<3 %

Mitosenzahl

<2/10 NNL

Neuroendocrin Tumor NET G2

3-20%

2-20/10 NNL

Neuroendocrin Tumor NET G3

>20 %

>20/10 NNL

Niedrig diff. NE Neoplasien

Neuroendocrin carcinoma (NEC) G3

>20 %

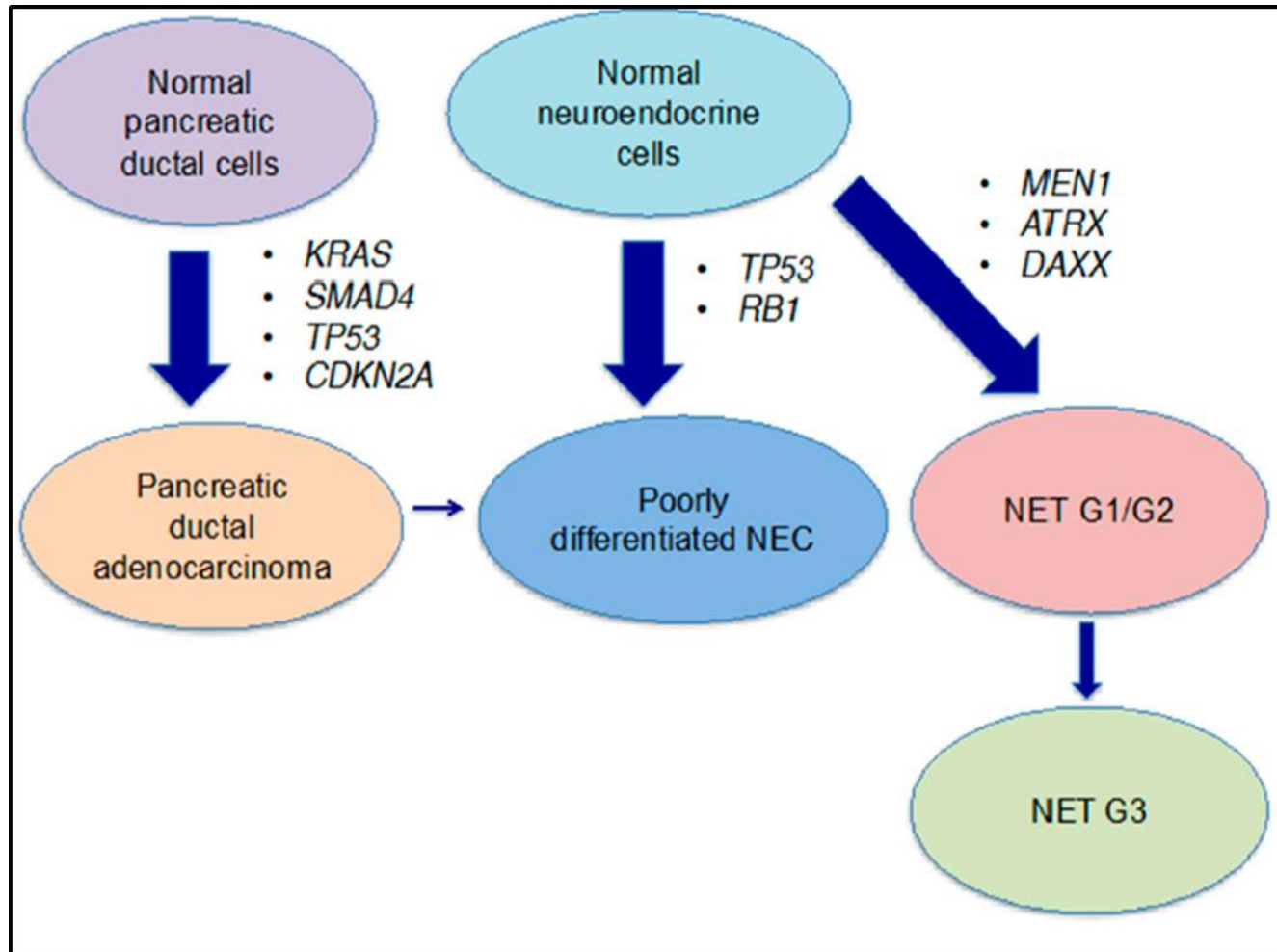
>20/10 NNL

Kleinzellig

Großzellig

**Mixed neuroendocrin-nicht-neuroendocrin
Neoplasia (MINEN)**

Genetik von Pancreas G3 NEC und NET



Gut differenzierter Tumor

- Gut diff. Zellen
- Organoid Strukturen
- Nicht-neuroendocrine Komponente fehlt
- **G1, G2**
- IHC: starke **NE Marker Positivität, Hormonproduktion**
- **MEN Syndromen (MEN1)**

Niedrig differenzierter Tumor

- Polymorphes Zellbild
- Diffuses Wachstum
- Nicht-neuroendocrine Komponente kann sein
- **G1, G2 Komponente fehlt**
- IHC: **schwache NE marker Positivität (nur SYN)**
- **Keine hormonelle Symptomen**

Kriterien zur prognostischen Einschätzung

- **Grade: Mitosen / Ki-67 Index**
- **TNM Klassifikation**
- Angioinvasion
- Metastasen - Lebermetastasen
- Hormonelles Syndrom

Insulinom: gute Prognose

- **β-Zellen**
- **Hypoglykämie**
- **Kopf, solitär oder multiplex**

Glukagonom

- **α -Zellen**
- **DM, bullöse nekrotizierende Hautveränderungen**
- **Frauen in Menopausa**

Gastrinom

- G-Zellen
- Pancreas: Kopf, Duodenum, Magen
- Parietale Zellen Hyperplasie: **Zollinger-Ellison Syndrom**
- Solitär

Somatostatinom

- δ -Zellen
- **Somatostatinom Syndrom**: Diabetes, Cholelithiase, Diarrhö, Hypochlorhydria, Gewichtverlust, Anämie

VIPom

- PP-Zellen
- **Werner-Morrison Syndrom** (WDHA: watery Diarrhoe, hypokalaemia, achlorhydria)
- MEN1 Syndrom

Enterochromaffin zellige Tumoren

- **Karzinoid Syndrom:** Histamin, Serotonin

Multiplex endocrin Neoplasie

MEN Syndrom

- **Junge Patienten**
- **Mehrere endokrine Organe**
- **Multifokal in einem Organ**
- **Agressiver Tumoren**
- **Hereditäre / Familiäre PNET**

MEN1 (Wermer) Syndroma

- Häufigkeit: 1/30000 - 50000
- 11q13, **A.dom.** vererbte Krankheit
- **Suppressor Gen**
- Germline Mutation, LOH Mutation
- In 30-85% Tumor

MEN1 (menin) protein

- Kernprotein
- Zellwachsung, Koordination des Zellcyclus, Stabilität des Genoms

- **Nebenschilddrüse Hyperplasie (90%)**
- **Pancreas Tumor (80%)**
 - multiplex, bösartig
 - Insulinom, Gastrinom
- **Hypophysis Adenom (65%)**
 - Prolactinom
 - Somatotrop Hormon produzierende Adenom
- Nebenniere Adenom
- Schilddrüse C-Zell Hyperplasie, Thymus, Bronchus Karzinom, faciale Angiofibrom, Lipom

3P

**Parathyroid
Pancreas
Pituitary**

MEN-2 Syndrom

- **RET** oncogen, 10q11.2, A.dom. vererbte
- **MEN-2A (Sipple Syndrom)**
 - Schilddrüse: multiplex medulläre Karzinomen
 - Phaeochromocytom
 - Nebenschilddrüse: Hyperplasie
- **MEN-2B (MEN-3)**
 - Schilddrüse: multiplex medulläre Karzinomen
 - Phaeochromocytom
 - Mucocutan Ganglioneurinoia, Marfan-artige Habitus

MEN - 4 Syndrom

- Verdacht an MEN – 4, wenn MEN-1 Mutation ist nicht detektierbar
- **CDKN1B** (Cyclin-dependent kinase inhibitor 1B)
Mutation
 - **p27: Tumorsuppressor**
- **3P** (pituitary, parathyroid, pancreas)

MEN - SYNDROMEN

Multiplex endokrine Neoplasien

- **MEN Typ I.** (Wermer Syndrom):(Kr.: 11q13)
 - Hypophysenadenome
 - Nebenschilddrüse: Hyperplasie, Schilddrüse: C-Zell Hyperplasie
 - Pancreas: Endokrine Tumoren
 - Nebenniere: Kortikale Hyperplasie
- **MEN Typ II.(IIa.)** (Sipple Syndrom):(Kr.:10)
 - Medulläres Karzinom in Nebenschilddrüse
 - Phaeochromozytom
 - Nebenschilddrüse: Hyperplasie
- **MEN Typ III.(IIb.):(Kr.:unklar)**
 - Medulläres Karzinom in Nebenschilddrüse
 - Phaeochromozytom
 - Mukokutane Neuromen
- **MEN Typ IV**
 - Hypophysenadenome
 - Nebenschilddrüse: Hyperplasie, Schilddrüse: C-Zell Hyperplasie
 - Pancreas: Endokrine Tumoren

von Hippel Lindau Syndrom vHL

- **1/40000, A. dom. Vererbung**
- **vHL Suppressorgen Mutation (Kr. 3.)**
- **Niere und Pancreaszysten, Niere Karzinom, NE Tumoren, Phaeochromocytom, Paragangliomen, ZNS Haemangioblastom, Lymphangiom,**

Differenzialdiagnose

- Acinuszell Karzinom
- SPT
- Metastasen: Melanoma mal., **Nierenzell Karzinom**, Kleinzelliges Bronchuskarzinom