

Pathologie der endokrinen Organe

Das endokrine System

A. Endokrine Organe

1. Hirnanhangsdrüse
2. Zirbeldrüse
3. *Schilddrüse*
4. *Nebenniere*
5. Nebenschilddrüse

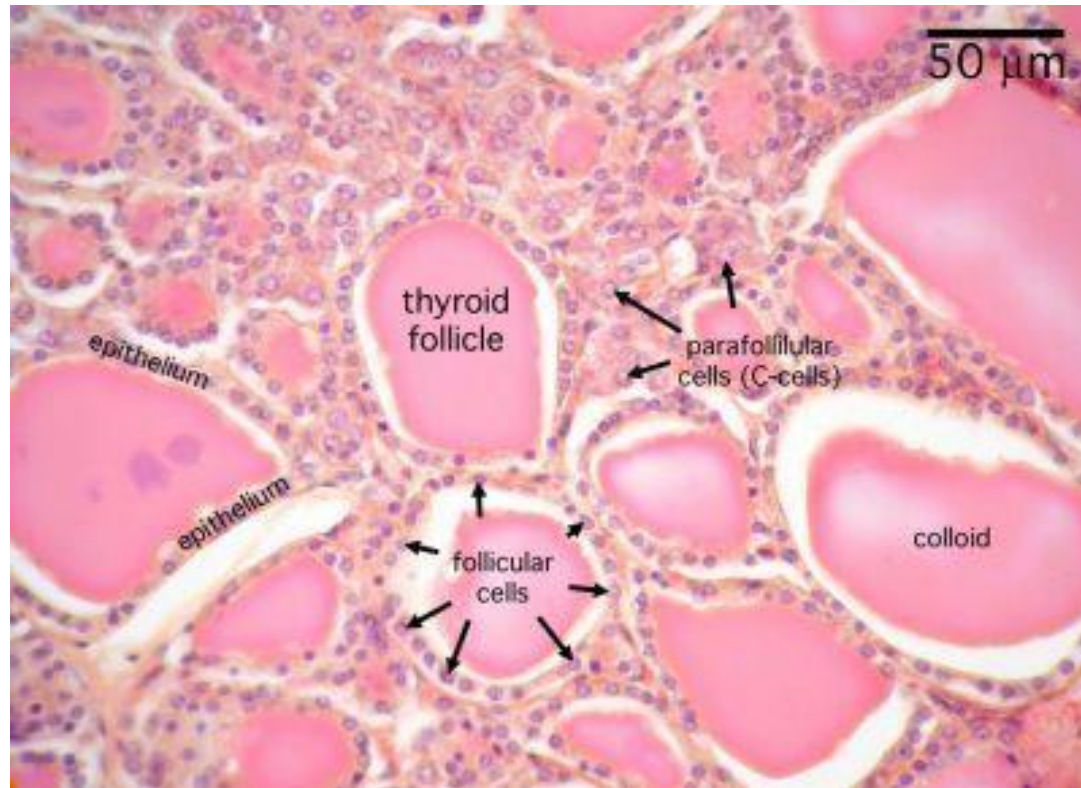
B. Organe mit gemischter Funktion

1. Pankreas
2. Geschlechtsorgane

C. Diffuses neuroendokrines System

(verstreute endokrine Zellen; gastrointestinales System, Bronchien)

Schilddrüse



Zellen:

- Follikuläre Epithelzellen
- Parafollikuläre C-Zellen – sind in normalem Schilddrüsengewebe verstreut

Pathologie der Schilddrüse

- Funktionell:
 - Hyperfunktion = **Hyper**thyreose
 - Hypofunktion = **Hypo**thyreose
- Morphologisch:
 - Hyperplasie: Struma (diffus oder multinodulär)
 - Entzündungen – Thyreoiditiden
 - Infektiv - selten
 - Autoimmun (Hashimoto, Basedow) - häufig
 - andere Ätiologie (Abtasten, Interferon- α , amiodaron)
 - Tumoren (gutartige, bösartige)

Hyperthyreose

- 
- Funktionell:
 - Hyperfunktion = **Hyperthyreose**
 - Hypofunktion = **Hypothyreose**
 - Morphologisch:
 - Hyperplasie: Struma (diffus oder multinodulär)
 - Entzündungen – Thyreoiditiden
 - Infektiv - selten
 - Autoimmun (Hashimoto, Basedow) - häufig
 - andere Ätiologie (Abtasten, Interferon-α, amiodaron)
 - Tumoren (gutartige, bösartige)

- Ursachen der primären Formen:
 - Basedow-Graves-Krankheit
 - Multinodulär Struma
 - hyperfunktionelles Adenom
 - (Anfang der Hashimoto-Thyreoiditis)
 - Ursachen der sekundären Formen:
 - TSH produzierendes Hirnanhangstumor, iatrogen
 - Typisches Syndrom
 - Vergrößerte Schilddrüse in unterschiedlichem Maße → kein enger Zusammenhang mit der Schilddrüsen-Größe
 - Erhöhter Stoffwechsel, Sympathikotonie
 - Herzbeschwerden
- 

Hypothyreose

- 
- Funktionell:
 - Hyperfunktion = **Hyperthyreose**
 - Hypofunktion = **Hypothyreose**
 - Morphologisch:
 - Hyperplasie: Struma (diffus oder multinodulär)
 - Entzündungen – Thyreoiditiden
 - Infektiv - selten
 - Autoimmun (Hashimoto, Basedow) - häufig
 - andere Ätiologie (Abtasten, Interferon-α, amiodaron)
 - Tumoren (gutartige, bösartige)

- Primäre, sekundäre und tertiäre Ursachen
 - Primär:
 - In späterem Stadium der Hashimoto-Thyreoditis
 - Iatrogen (Resektion, Bestrahlung, Medikamente)
 - Andere (Hämokromatose, Amyloidose, Sarkoidose)
 - Sekundär: TSH-Mangel (Hirnanhangsdrüsenkrankheiten)
 - Tertiär: TRH-Mangel (Hypothalamuskrankheiten)
- Klinische Symptome:
 - Myxödem (Erwachsen)
 - Kretenismus (Baby)

Hyperplasie - Struma

Mehrknötiges Struma

- Meistens bei älteren Patienten
- dauernder TSH-Anstieg (zB. Iodmangel)
Die TSH-Empfindlichkeit der Follikelzellen ist unterschiedlich, einige Bereiche reagieren mit unterschiedlicher Hyperplasie
- Mit der Änderung des TSH-Levels beginnen hyperplastische und Involutions-Prozesse
- degenerative Veränderungen sind typisch (Einblutungen, Vernarbungen, Verkalkungen, zystische Bereich)
- Üblicherweise ist normofunktionale
- Einige Noduli können hyperfunktionell sein
toxische mehrknotige Struma - *Plummer Syndrom*



- Funktionell:
 - Hyperfunktion = **Hyperthyreose**
 - Hypofunktion = **Hypothyreose**
- Morphologisch:
 - Hyperplasie: Struma (diffus oder multinodulär)
 - Entzündungen – Thyreoiditiden
 - Infektiv - selten
 - Autoimmun (Hashimoto, Basedow) - häufig
 - andere Ätiologie (Abtasten, Interferon- α , amiodaron)
 - Tumoren (gutartige, bösartige)

Hyperplasia- Struma

Diffuse Struma

- Kann normo-, hyper- oder hypofunktionell sein
- **Basedow-Graves Krankheit:**
 - Häufigste
 - Autoimmun vermittelte Thyreoiditis
 - Hyperfunktionell
- Endemische Struma:
 - dauernde Erhöhung der TSH-Sekretion wegen Iodmangels → diffuse Hyperplasie
 - normo- oder hypofunktionell
- Enzymopathien
 - Hypofunktion



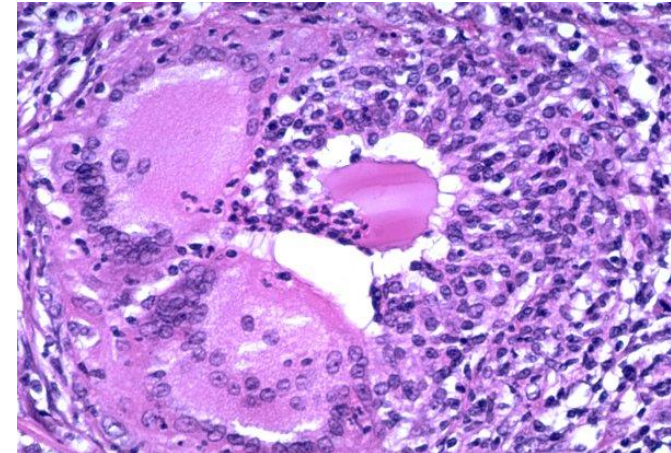
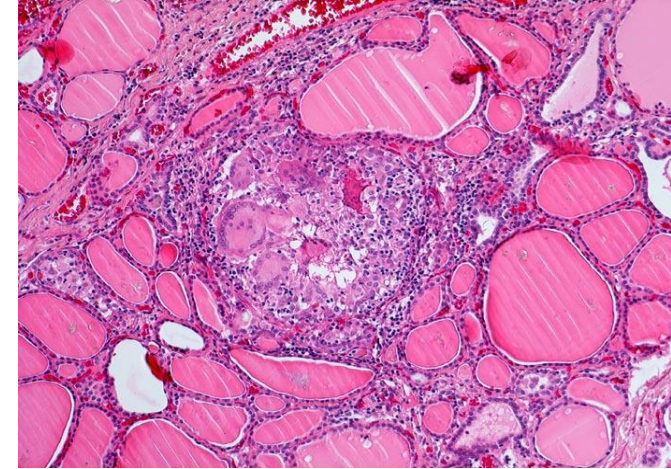
- Funktionell:
 - Hyperfunktion = **Hyperthyreose**
 - Hypofunktion = **Hypothyreose**
- Morphologisch:
 - Hyperplasie: Struma (diffus oder multinodulär)
 - Entzündungen – Thyreoiditiden
 - Infektiv - selten
 - Autoimmun (Hashimoto, Basedow) - häufig
 - andere Ätiologie (Abtasten, Interferon- α , amiodaron)
 - Tumoren (gutartige, bösartige)

de Quervain-Thyreoditis

- Funktionell:
 - Hyperfunktion = **Hyperthyreose**
 - Hypofunktion = **Hypothyreose**
- Morphologisch:
 - Hyperplasie: Struma (diffus oder multinodulär)
 - Entzündungen – **Thyreoiditiden**
 - Infektiv - selten
 - Autoimmun (Hashimoto, Basedow) - häufig
 - andere Ätiologie (Abtasten, Interferon- α , amiodaron)
 - Tumoren (gutartige, bösartige)



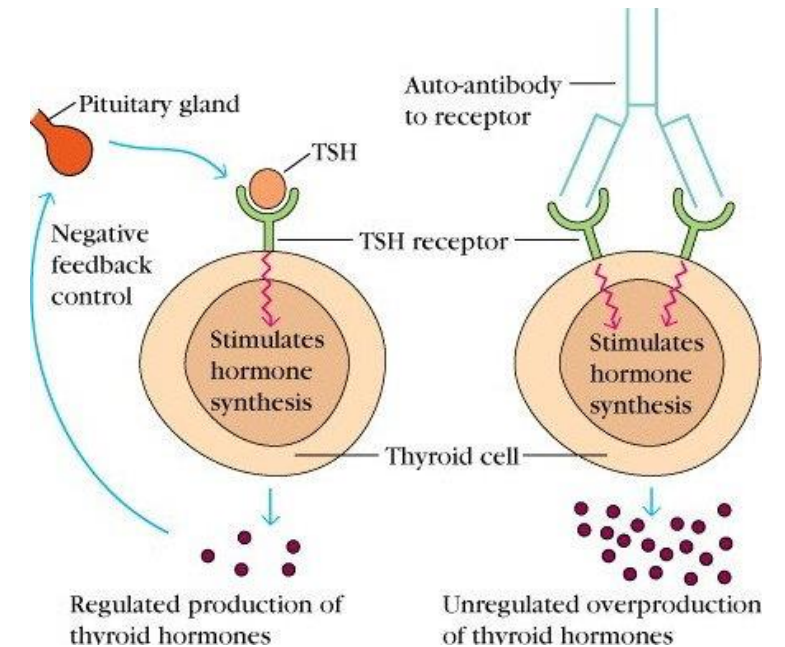
- Subakute, granulomatöse Thyreoditis
- diffuse Vergrößerung
- virale Ätiologie
- junge Frauen und Frauen in mittlerem Alter
- Schmerzhaft! kann mit transientem Fieber auftreten
- Mikroabszesse in akuter Phase, Zerstörung der Follikel – Kolloid geht ins Interstitium
- Später lymphoplasmozytäre Infiltration, Histiozyten
Fremdkörperreaktion auf Kolloid – Granulomen, Riesenzellen
- Heilt spontan



Basedow-Krankheit

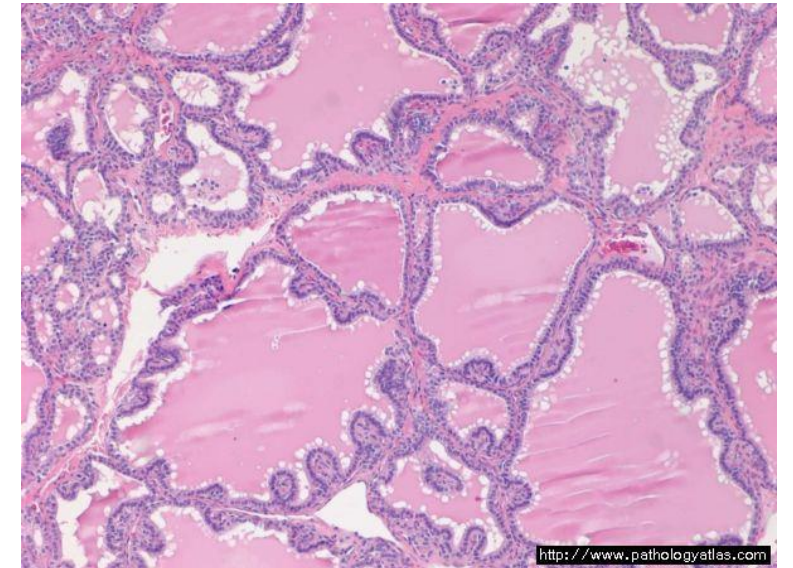
- autoimmune Krankheit
- Autoantikörper gegen TSH-Rezeptor
- häufig bei 20-40 Jahre alten Menschen
- häufiger bei Frauen
- Genetische Faktoren: assoziiert mit HLA-B5 und DR3 Haplotyp

- Funktionell:
 - Hyperfunktion = **Hyperthyreose**
 - Hypofunktion = **Hypothyreose**
- Morphologisch:
 - Hyperplasie: Struma (diffus oder multinodulär)
 - Entzündungen – Thyreoiditiden
 - Infektiv - selten
 - Autoimmun (Hashimoto, Basedow) - häufig
 - andere Ätiologie (Abtasten, Interferon- α , amiodaron)
 - Tumoren (gutartige, bösartige)



Basedow-Krankheit

- Groß, fest, hyperämisch
- Hypertrophie und Hyperplasie den Follikelzellen
- papilläre Strukturen wachsen ins Follikellumen: *Sanderson polster* haben keine fibrovaskuläre Achse ($\leftrightarrow$ papilläres Karzinom)
- Hohe, zylindrische Follikel-Epithelzellen
- Aggregat von lymphoiden Zellen



Hashimoto-Thyreoditis

- Funktionell:
 - Hyperfunktion = **Hyperthyreose**
 - Hypofunktion = **Hypothyreose**
- Morphologisch:
 - Hyperplasie: Struma (diffus oder multinodulär)
 - Entzündungen – Thyreoiditiden
 - Infektiv - selten
 - Autoimmun (Hashimoto, Basedow) - häufig
 - andere Ätiologie (Abtasten, Interferon- α , amiodaron)
 - Tumoren (gutartige, bösartige)

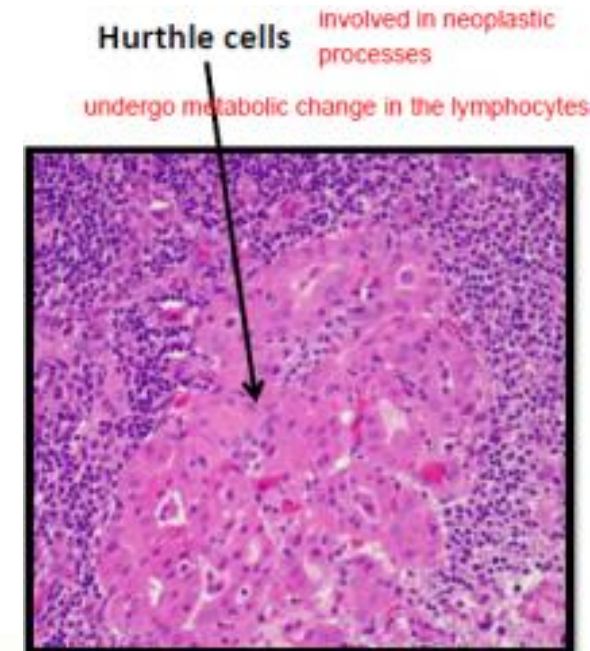


- Beginnt mit Hyperfunktion, die Normofunktion folgt; am Ende steht hypofunktioneller Zustand
- Menschen in mittlerem Alter
- häufiger bei Frauen
- Anti-Tg und anti-TPO Autoantikörper (humorale Immunantwort)
- T-Zell Funktionsstörung (zelluläre Immunantwort)
- assoziiert mit HLA-DR3 und DR5 Haplotyp

Hashimoto-Thyreoiditis

- regelmäßige Größe, helle Farbe
- Aggregat von Lymphoidzellen mit germinativem Zentrum und viel Plasmazellen
- Menge des Kolloids und der Epithelzellen vermindert
- Das Zytoplasma der überlebenden Epithelzellen wird azidophil. Onkozytäre Zellen – **Hürthle-Zellen** (erhöhte Mitochondriennummer)
- Fibrose des Interstitiums ist typisch im fortgeschrittenen Stadium, Atrophie kann auftreten

Häufiger in Hashimoto: follikuläres Adenom, follikuläres Karzinom, papilläres Karzinom, B-Zell Lymphom!

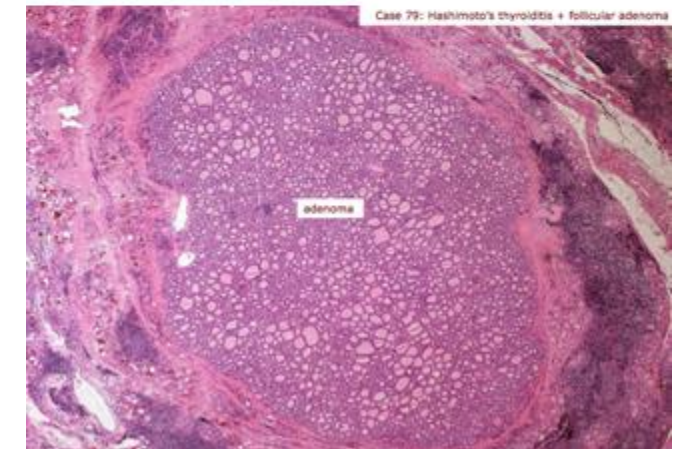


Tumoren

Follikuläre Neoplasien

- Gutartig am häufigsten: follikuläres Adenom
- Solitär, gut begrenzt, *hat Kapsel*
- abwechslungsreiche Größe, Farbe (grauweiß, braunrot), Makroskopie (Einblutungen, Fibrose, zystische degenerierte Bereiche)
- abwechslungsreiche Mikroskopie: Adenomen mit makro- und mikrofollikulärer, Hürthle-zelliger, atypischer und papillärer (selten) Struktur
- *Malignitätskriterien – nicht zytologisch!!!:*
 - *Kapseldurchbruch und / oder vaskuläre Invasion* → follikuläres Karzinom

- Funktionell:
 - Hyperfunktion = **Hyperthyreose**
 - Hypofunktion = **Hypothyreose**
- Morphologisch:
 - Hyperplasie: Struma (diffus oder multinodulär)
 - Entzündungen – Thyreoiditiden
 - Infektiv - selten
 - Autoimmun (Hashimoto, Basedow) - häufig
 - andere Ätiologie (Abtasten, Interferon- α , amiodaron)
 - Tumoren (gutartige, bösartige)



Bösartige Tumoren

Papilläres Karzinom

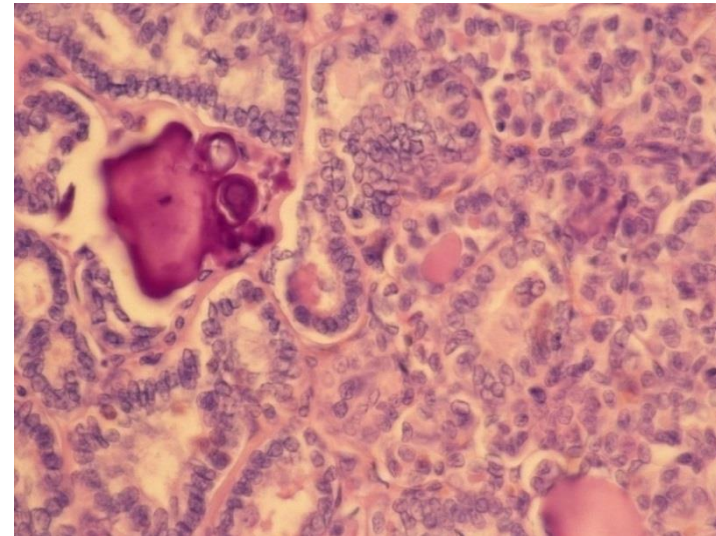
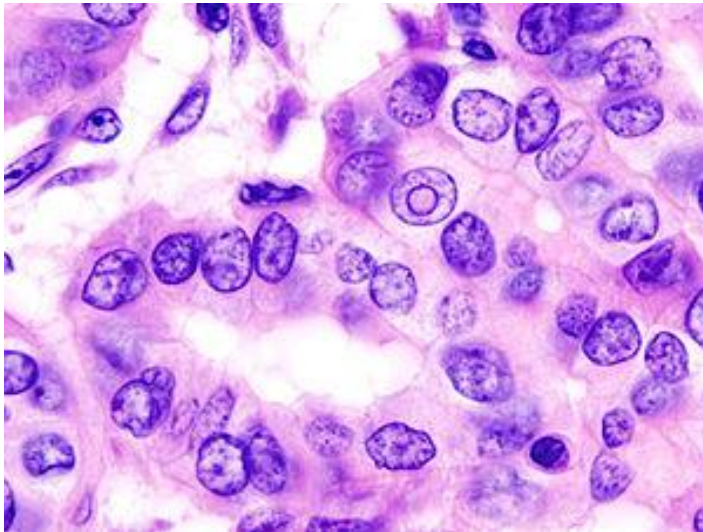
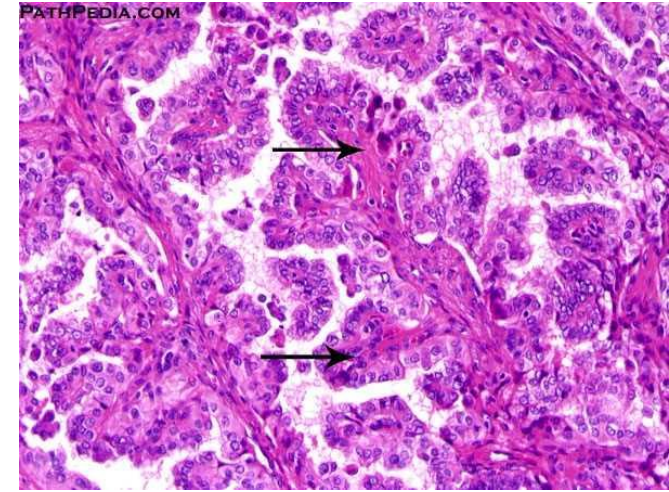
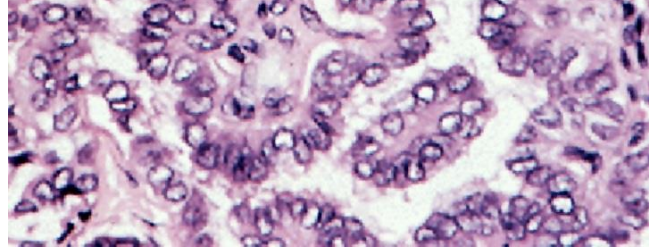
- Tumor, der von Follikel-Epithelzellen stammt
- häufigste, junge Erwachsene (häufiger bei Frauen)
- gute Prognose
- Häufig multifokal
- lymphogene Metastatisierung (zervikale Lymphknoten) – ganz früh, aber mit Chirurgie gut zu behandeln
- Makroskopisch: gräulicher Herd mit verwaschenen Grenzen
- Histologische Kriterien – Zytomorphologie ist am wichtigsten!!!:
 - Kerne:
 - Die Kerne sind größer, haben fein dispersives, helles Kromatin und kleinen Nukleolus am Rand
 - dachziegelartig gestapelte Kerne
 - Einkerbungen der Kerne (kaffeebohnenartige Kerne), intranukleare Pseudoinklusionen (orphan Annie)
 - Struktur:
 - Papilläre und follikuläre Teile in verschiedenen Verhältnis
 - wahre Papillen, in den Psammom-Körpern auftreten können

- Funktionell:
 - Hyperfunktion = **Hyperthyreose**
 - Hypofunktion = **Hypothyreose**
- Morphologisch:
 - Hyperplasie: Struma (diffus oder multinodulär)
 - Entzündungen – Thyreoiditiden
 - Infektiv - selten
 - Autoimmun (Hashimoto, Basedow) - häufig
 - andere Ätiologie (Abtasten, Interferon- α , amiodaron)
 - Tumoren (gutartige, bösartige)



Bösartige Tumoren

Papilläres Karzinom



Bösartige Tumoren

Anaplastisches Karzinom

- Funktionell:
 - Hyperfunktion = **Hyper**thyreose
 - Hypofunktion = **Hypo**thyreose
- Morphologisch:
 - Hyperplasie: Struma (diffus oder **multinodulär**)
 - Entzündungen – Thyreoiditiden
 - Infektiv - selten
 - Autoimmun (Hashimoto, Basedow) - häufig
 - andere Ätiologie (Abtasten, Interferon-α, amiodaron)
 - Tumoren (gutartige, bösartige)



- Ältere Menschen
- Sehr schlechte Prognose
- Wächst schnell, infiltriert die Gewebe in Umgebung
- umfangreiche Metastatisierung
- verschiedene Gewebsstruktur, sehr undifferenzierte Zellen

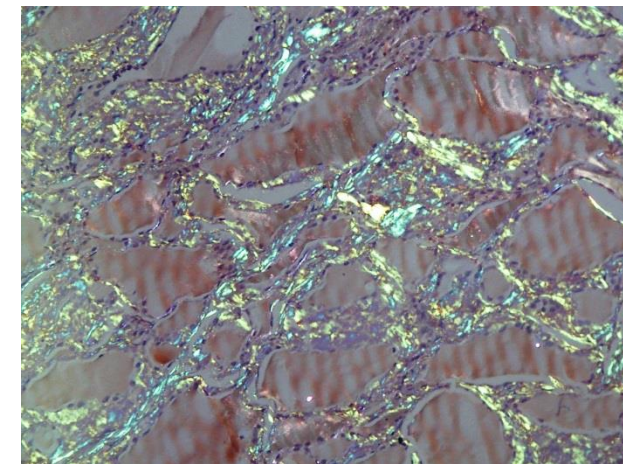
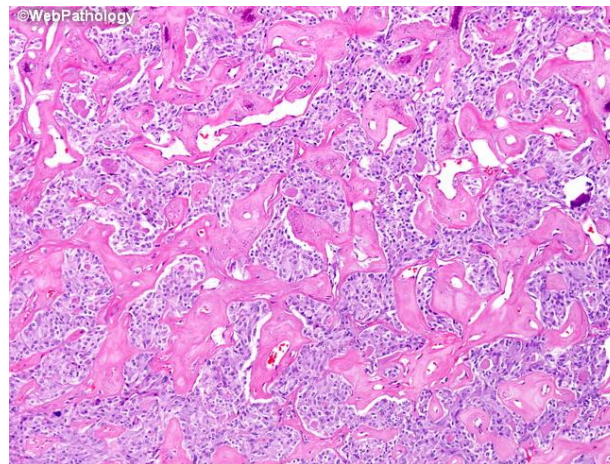
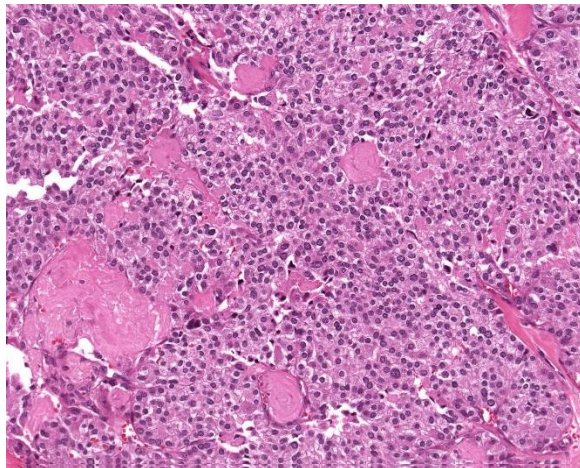
Bösartige Tumoren

Medulläres Karzinom

- Funktionell:
 - Hyperfunktion = **Hyperthyreose**
 - Hypofunktion = **Hypothyreose**
- Morphologisch:
 - Hyperplasie: Struma (diffus oder **multinodulär**)
 - Entzündungen – Thyreoiditiden
 - Infektiv - selten
 - Autoimmun (Hashimoto, Basedow) - häufig
 - andere Ätiologie (Abtasten, Interferon- α , amiodaron)
 - Tumoren (gutartige, bösartige)

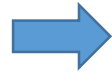
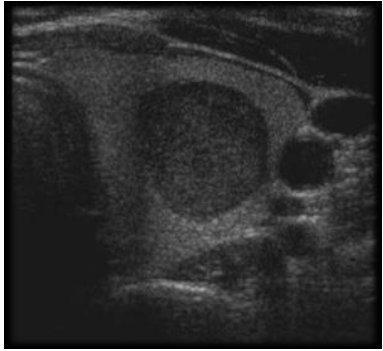


- Stammt von parafollikulären C-Zellen
- kleine, neuroendokrin-ähnliche Tumorzellen
- Unifokal (sporadische Formen)
- charakteristisches Merkmal ist die Ablagerung von Amyloid
- Sporadisch oder mit anderen endokrine Tumoren (in MEN2-Syndrom tritt auf in 100% (multizentrisch!) → präventive Thyreoidektomie in der Kindheit)

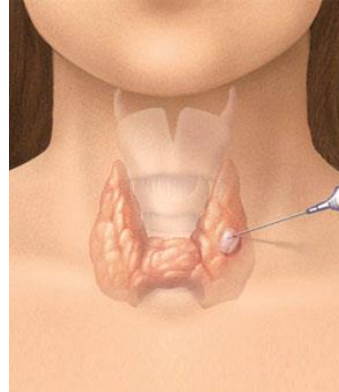


Untersuchung eines solitäres Knötchen

Oft mit Ultraschall entdeckt



FNAB



Gutartig

Atypische Läsion von unbekannter Bedeutung
oder
Follikuläre Läsion von unbekannter Bedeutung

Verdächtig für follikuläre Läsion

Verdächtig für Malignität

Bösartig

Malignitätschance

0-3 %

5-15 %

15-30 %

60-75 %

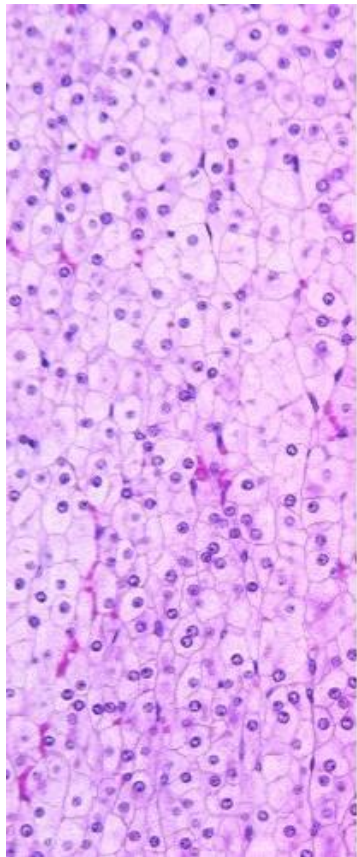
97-99 %

Szintigraphie:
kalte Knötchen sind „gefährlich“

Nebenniere

Rinde (mesodermale Ursprung) und Mark (neuroektodermale Ursprung)

Rinde:



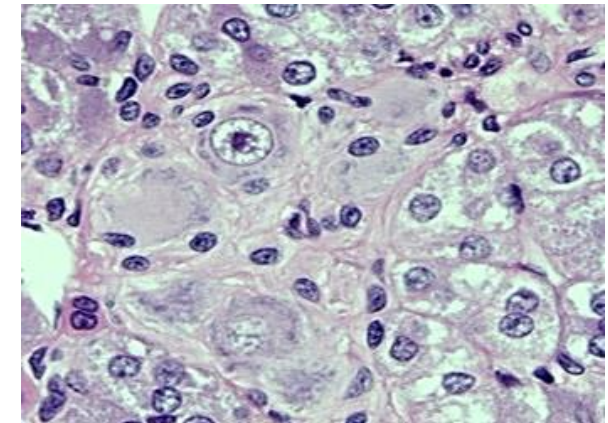
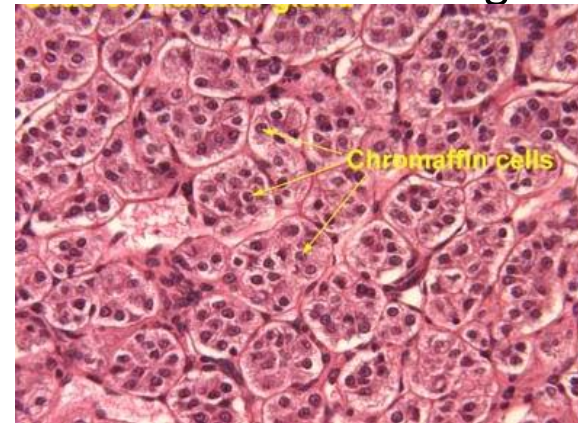
Zona glomerulosa:
Mineralokortikoide
RAAS System regelt

Zona fasciculata:
Glukokortikoide
ACTH regelt

Zona fasciculata:
Gonadotrope Hormone
ACTH regelt

Mark:

Teil des sympathischen Nervensystems
Adrenalin Produktion
Chromaffine Zellen, die Catecholamine
speichern
verstreute Ganglionzellen



Pathologie den Nebennieren

Funktionell

- **Hyperfunktion**
 - Glukokortikoide: Cushing-sy.
 - Mineralokortikoide: Conn-sy.
 - Androgene: adrenogenitale Syndrome
- **Hypofunktion:**
 - chronisch: Addison-Krankheit – autoimmune Krankheit
 - akut (sofortiger Abbruch der Steroidbehandlung, Nekrose pl. Waterhouse- Friedrichsen sy.)

Morphologisch

- Atrophie (wegen endogener ACTH Suppression)
 - Exogenes Kortisol
 - Funktionierende (kortisolproduzierende) gutartige und bösartige Nebennieretumoren
- Hyperplasie
- Tumoren
 - Gutartig (Adenom)
 - Bösartig
 - Primär: Karzinom (sehr selten)
 - Sekundär (= Metastase): Lunge, Magen, Speiseröhre, Leber und Gallengangtumoren (häufig)

Nebennierenerinde-Hyperplasie

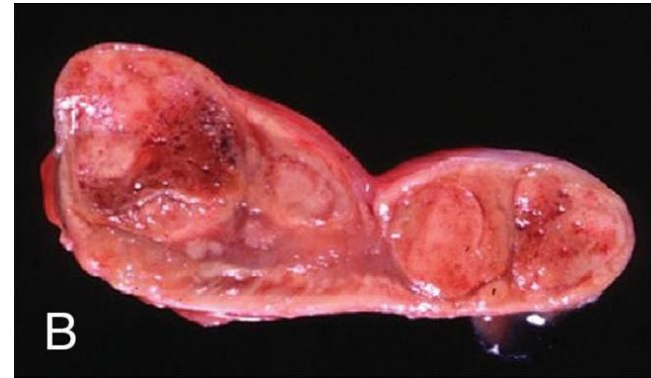
Diffuse Hyperplasie

- Rinde ist diffus erweitert, kanariengelb
- Ursache:
 - ACTH-abhängiges Cushing-Syndrom



Noduläre Hyperplasie

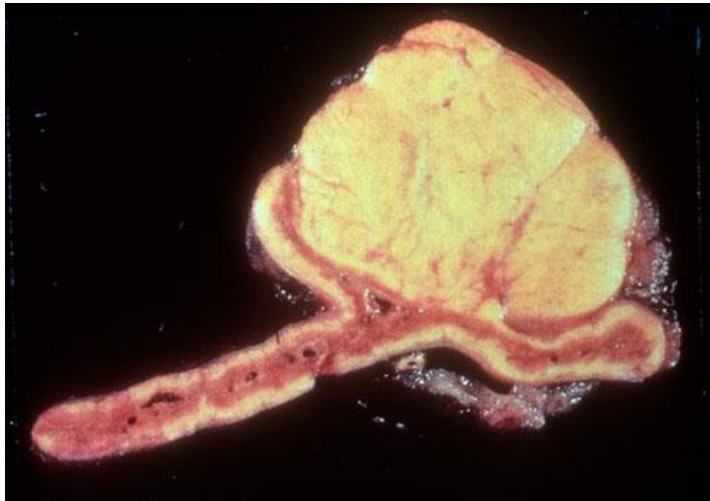
- hyperplastische Noduli
- keine Kapsel
- Ursachen:
 - unabhängig von ACTH
 - bilateraler idiopathischer Hyperaldosteronismus
 - kongenitale adrenale Hyperplasie



Gutartige Tumoren

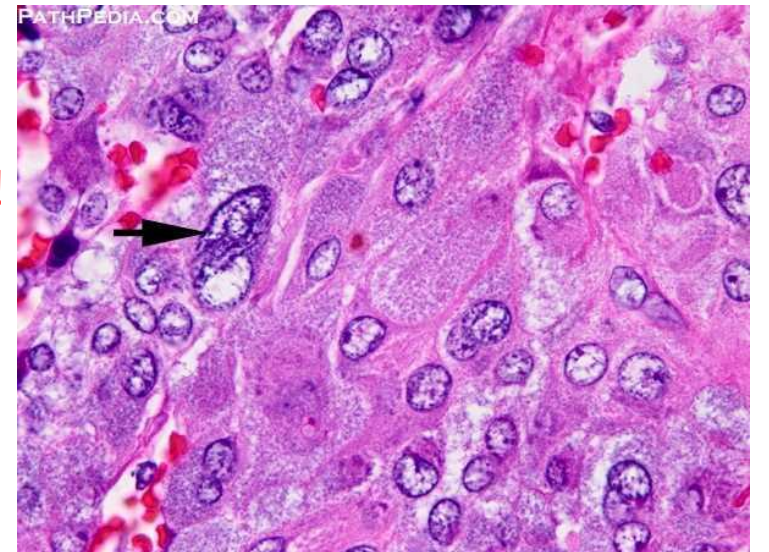
Nebennierenerinden-Adenom

- Unilateral
- Rundförmig
- Funktionierende und nicht-funktionierende Formen
- Kanariengelb



Nebennieremark -Phäochromozytom

- adrener Typ: stammt von Chromaffinzellen des Nebennierenmarks (extraadrenale Ursprung: Paragangliom)
- Catecholamin produzierende Tumoren
- schwergradige Sympathikotonie
 - Blutdruck (sekundäre Hypertonie, sofortiger Bluthochdruck)
 - Puls↑
 - Blutzucker↑
- Diagnose: Bestimmung des Metanephrine und Normetanephrine im Plasma
 - Metanephrine ist das Methylierungsprodukt des Adrenalins und Noradrenalins
 - **Bestimmung der HVA, VMA von Urin und Plasma ist nicht zuverlässig!**
- 90 % gutartig, metastatisieren nicht
- 90 % sporadisch, 10% familiär
 - MEN
 - NF-1
 - Sturge-Weber Syndrom
 - Von Hippel Lindau



Multiplex Endokrine Neoplasie Syndromen

- Autosomale-dominante Vererbung
- Verursachen endokrine Neoplasien und Hyperplasien
- Meistens 2 endokrine Organen betroffen

MEN-1 (Wermer-sy.)

- Parat Adenom
- Pankreas Neuroendokrin Tumoren
- Hirnanhangsdrüse-Adenom
- Mutation des *menins* (11q)

MEN-2

- Medulläres Karzinom (Schilddrüse)
- Phäochromozytom
- Mutation den *RET Onkogenen* (10q)

MEN-2A

- +Parat Hyperplasie

MEN-2B

- +marfanoides Aussehen
- Schleimhautveränderungen (Neurom)