

The background of the slide is a histological micrograph of thyroid tissue, stained with hematoxylin and eosin (H&E). It shows numerous thyroid follicles of varying sizes, each lined by a single layer of cuboidal epithelial cells. The follicles are filled with pink-staining colloid. The interfollicular spaces (stroma) contain small blood vessels and occasional lymphocytes.

Az endokrin szervek patológiája – Pajzsmirigy, mellékpajzsmirigy

Kovács Attila

II. sz. Pathológiai Intézet

Semmelweis Egyetem Budapest

2019. Március 7.

Az előadás vázlata

1. A pajzsmirigy hormonális rendellenességei
 1. Hyperthyreosis
 2. Hypothyreosis
2. Congenitális elváltozások
3. Gyulladásos elváltozások = thyreoidisek
4. Graves-Basedow betegség
5. Diffúz és multinodularis struma
6. Neoplasiák
 1. Follicularis neoplasiák (FN)
 2. Papillaris thyroid carcinoma (PTC)
 3. Medullaris thyroid carcinoma (MTC)
 4. Ritka tumorok
7. A pajzsmirigy cytológiája
8. A mellékpajzsmirigy patológiája

1.1. Hyperthyreosis

- Def: pajzsmirigy túlműködés (morfológiai és funkcionális szinten)
- Hyperthyreosis $\neq$ thyreotoxicosis (magas T3-T4)
- Hyperthyreosis $\neq$ struma (pajzsmirigy megnagyobbodás)
- Thyreotoxicosis hyperthyreosis nélkül:
 - Thyroiditis (hormon raktár kiürülés)
 - Struma ovarii
 - Exogen hormon bevitel
- Struma hyperthyreosis nélkül
 - Euthyroid multinodularis struma

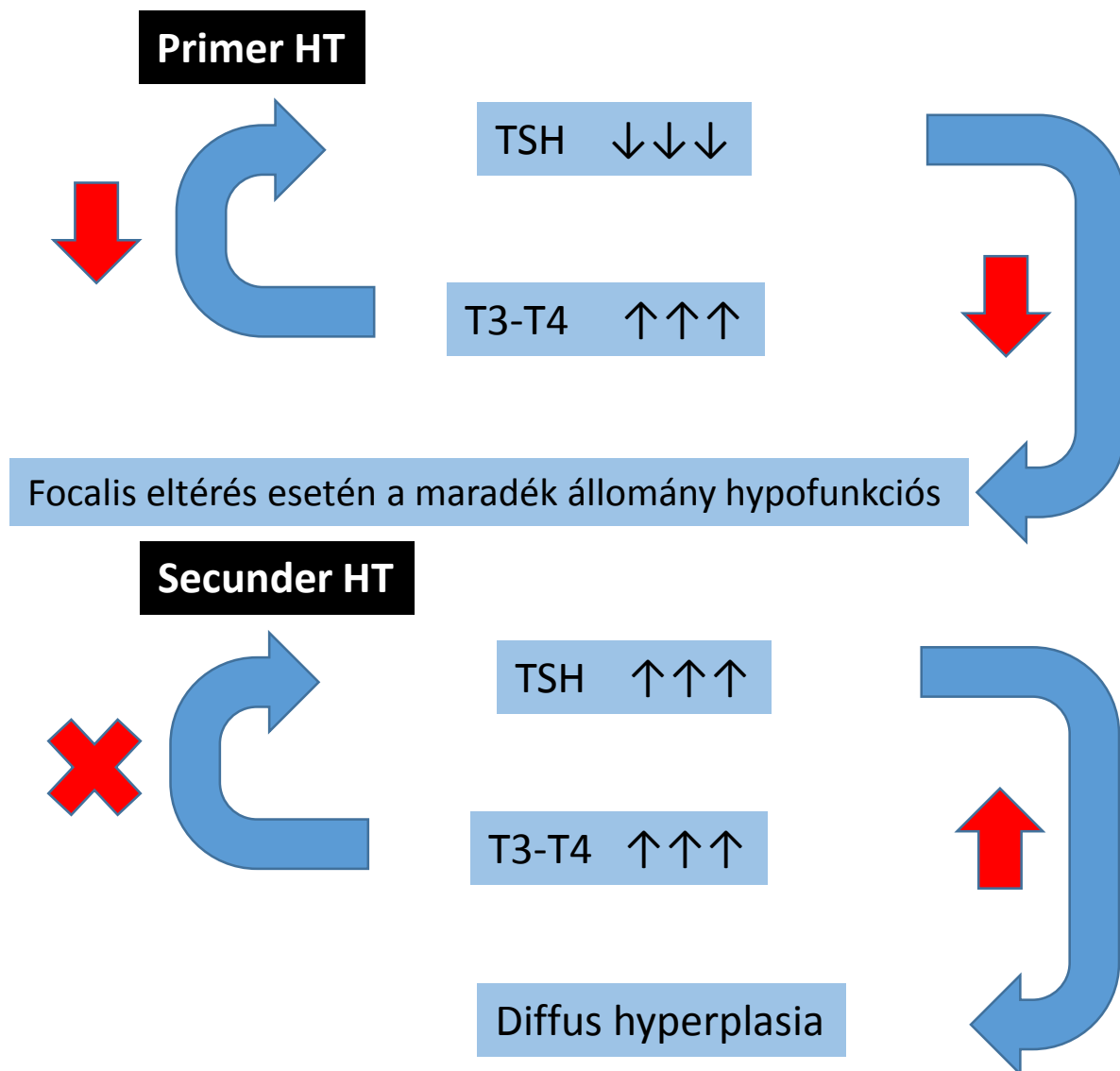
A hyperthyreosis típusai (HT)

- Primer HT

- Focalis elváltozás: autonom nodulus/adenoma (malignus pajzsmirigy tumor sosem termel hormont)
- Diffus elváltozás: kóros folliculushám aktiváció (Basedow)

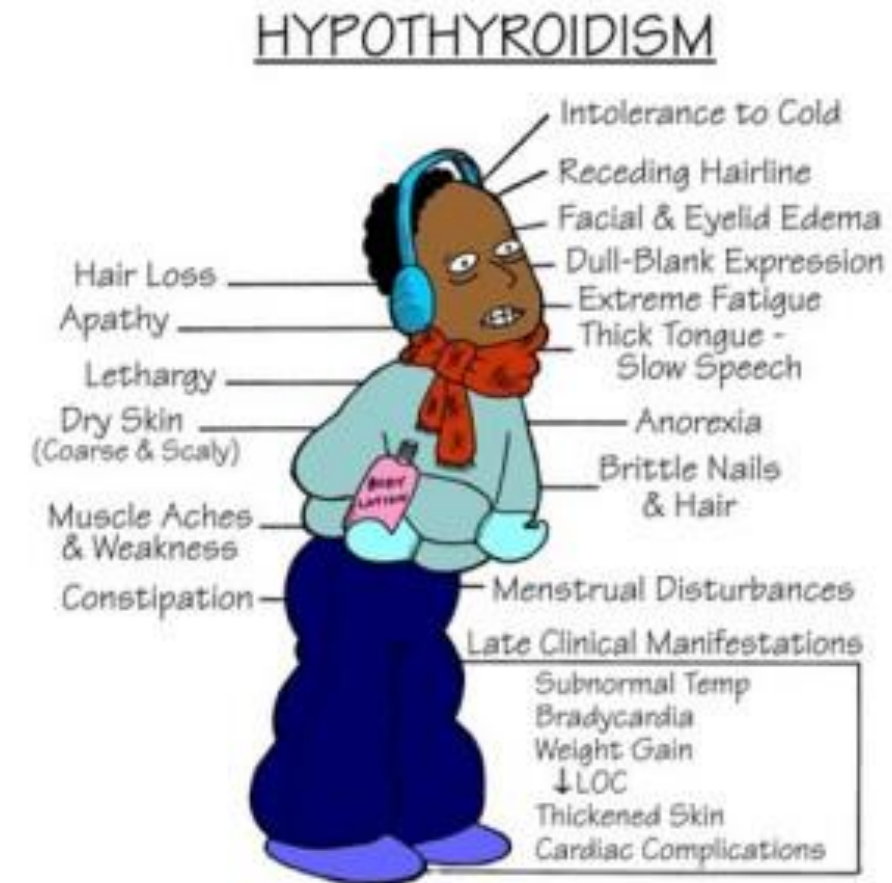
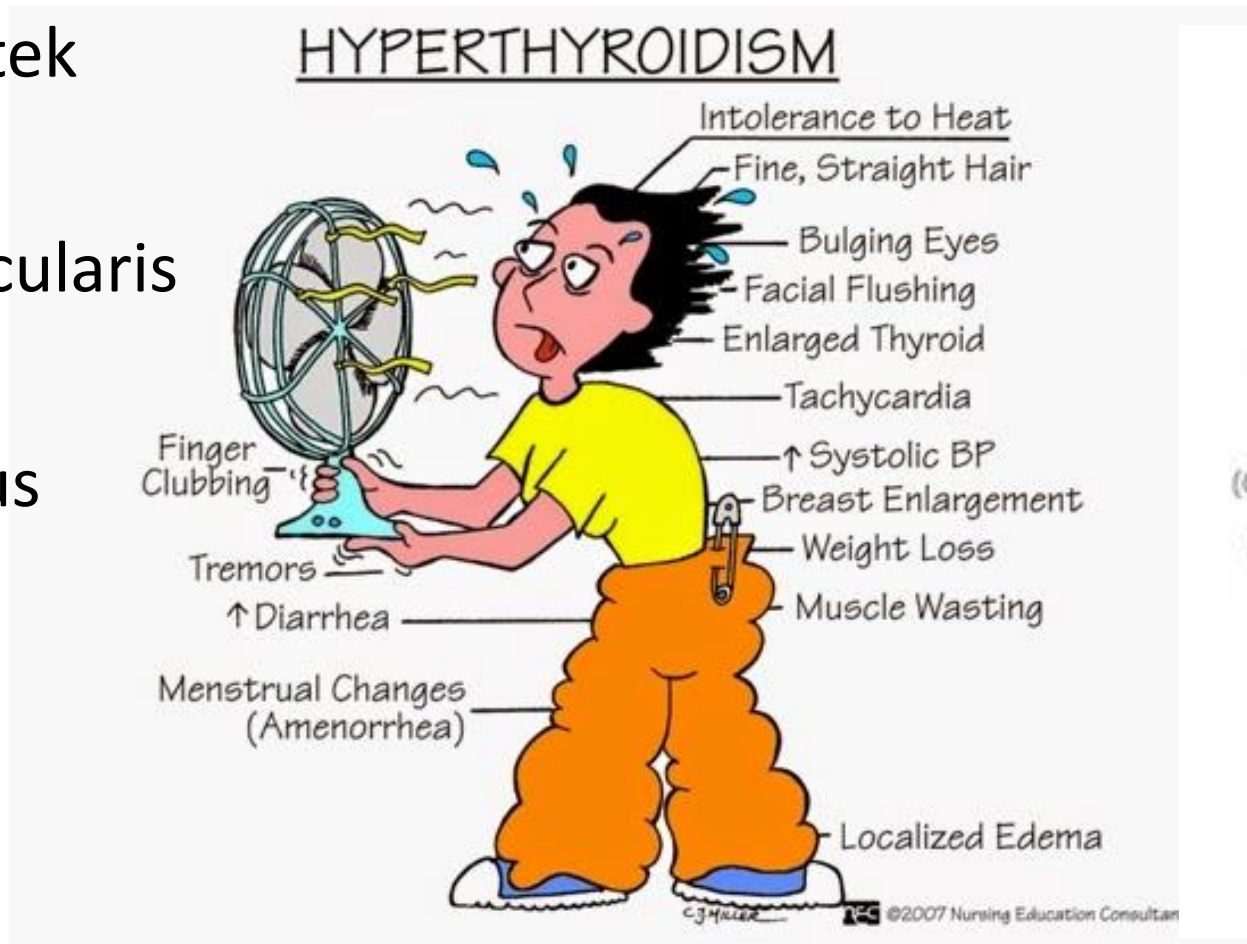
- Secunder HT

- Nagyon ritka
- TSH termelő hypophysis adenoma
- Diffus pajzsmirigy hyperplasia

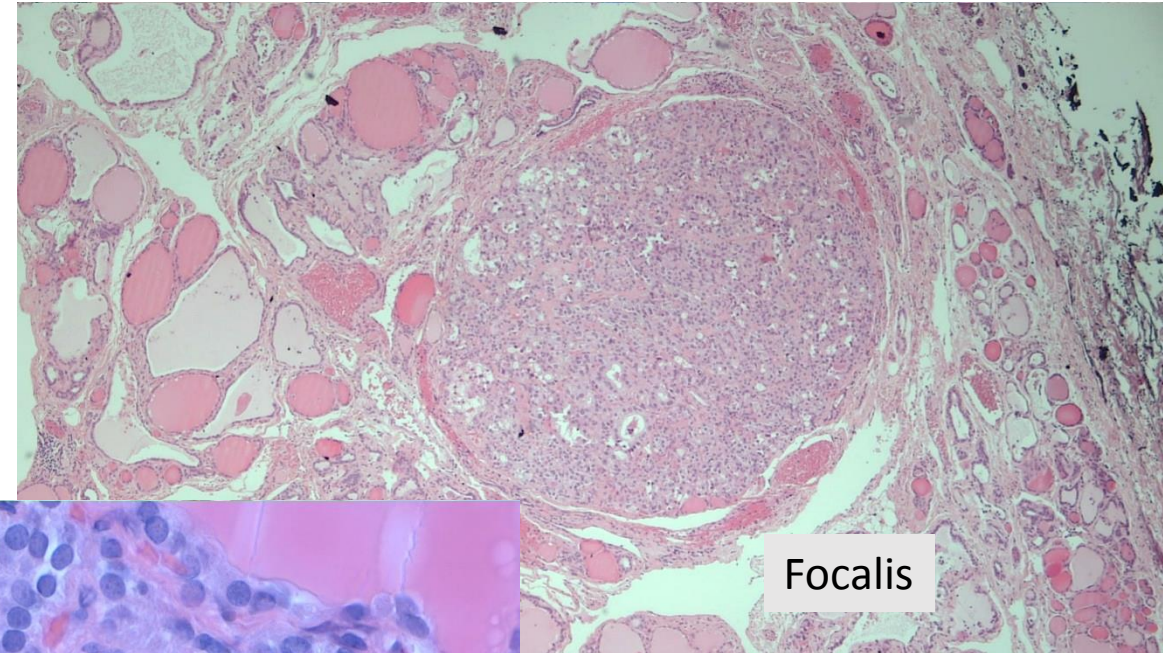
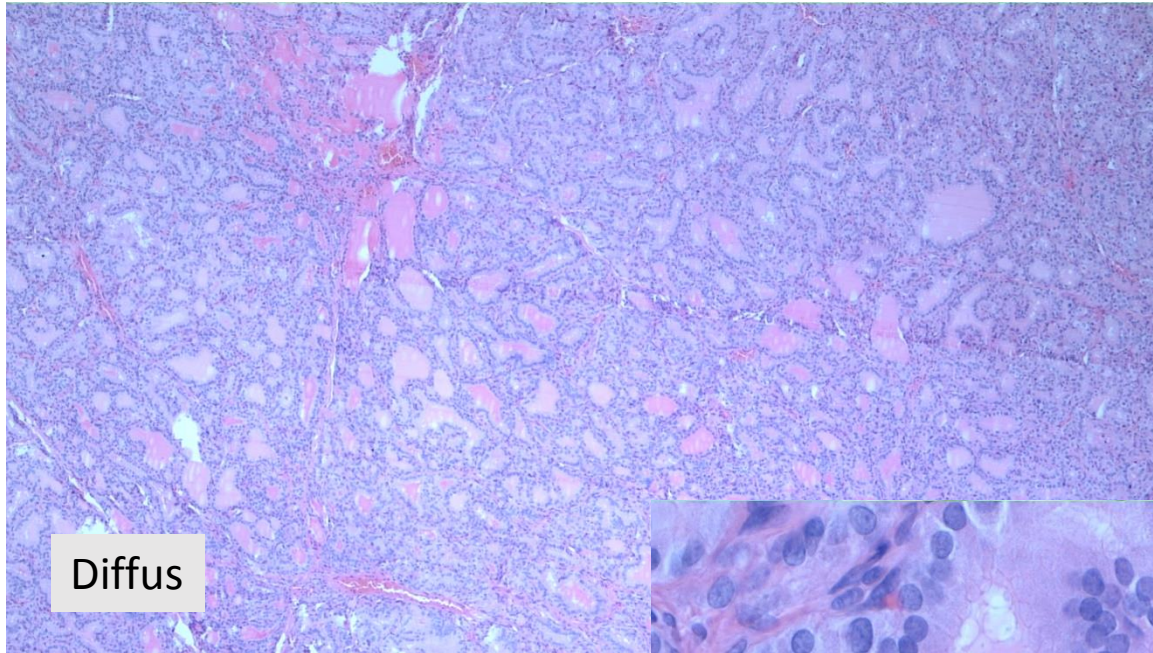


Klinikai tünetek a pajzsmirigy hormonális eltéréseiben

- Szem tünetek
- GI traktus
- Neuromuscularis
- Kardiális
- Metabolikus
- Pszichés

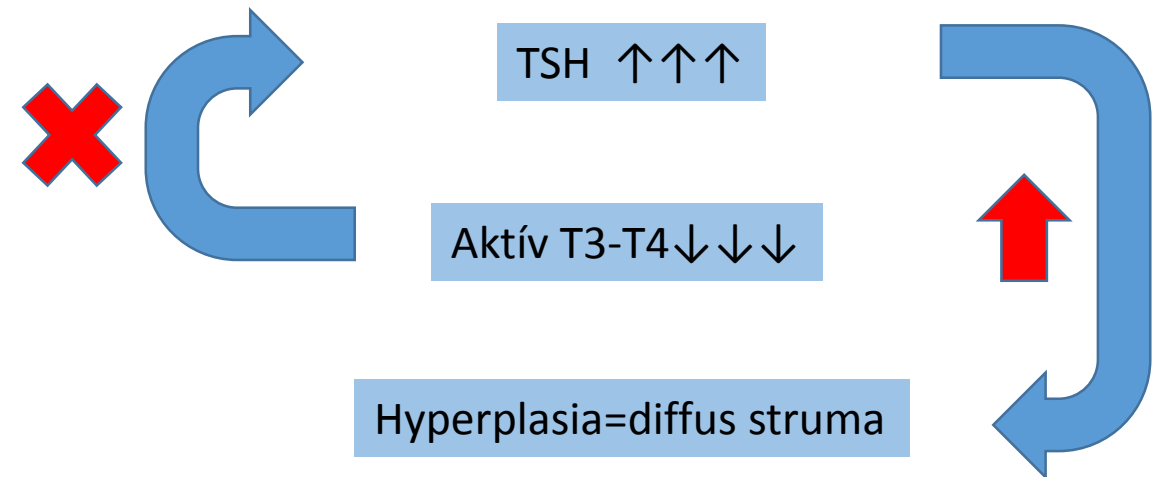


Mikroszkópos eltérések hyperthyreosis esetén



1.2. Hypothyreosis

- Pajzsmirigyszövet hiánya
 - Teljes atrófia (Hashimoto végállapota)
 - Total thyroidectomy
- Hormonhatás hiánya
 - Jódhiány
 - Enzimopathia (dyshormonogeneticus struma)



Dyshormonogeneticus struma mechanismusa

2. Congenitalis elváltozások

- Ectopiás pajzsmirigy
 - Thyroglossus cysta/járat mentén (nyelvgyöki golyva, thyroid carcinoma lehetséges lokalizációja)
 - Mediastinalis
 - Pajzsmirigy szövet kis inklúziók előfordulhatnak nyaki nyirokcsomókban (pajzsmirigyrák áttétől nehéz elkülönítés)
 - Struma ovarii ≠ ectopiás szövet, hanem pajzsmirigy differenciáció az ovarium érett teratomájában
- Enzimopathia (dyshormonogeneticus struma)
 - Thyroid peroxidase enzimhiba (PTO)
 - „Goitrogén kreténizmus”

3. Thyreoiditisek

Formái

- Hashimoto
- Subacut granulomatosus (de Quervain)
- Subacut lymphocytás
- Palpatios
- Ritka: Riedel

3.1. Hashimoto thyroiditis

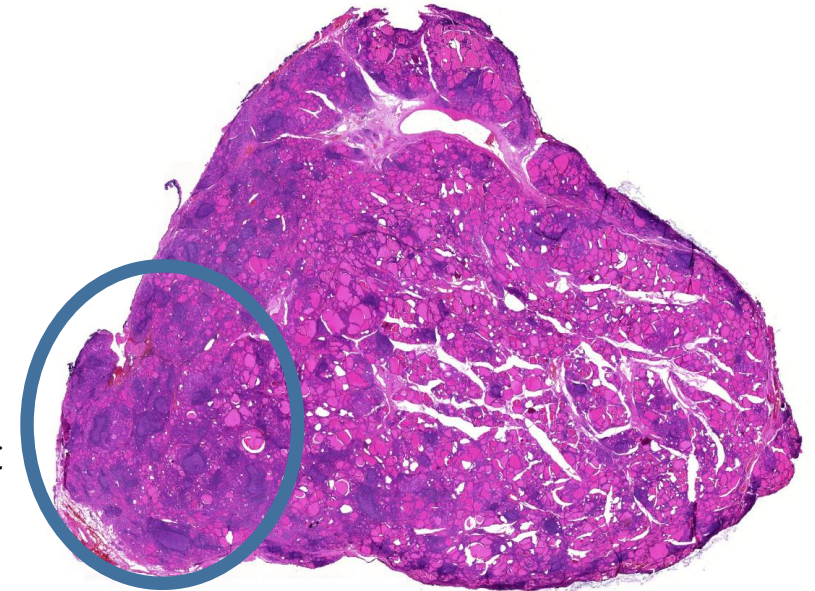
- A hypothyreosis leggyakoribb oka (késői szakban alakul ki)
- Lassú lefolyású betegség
- Etiológia: autoimmun
 - Cytotoxicus (IV-es típusú hypersensitivitás)
 - Autoantitest dependens (II-es típusú hypersensitivitás)
- Egyéb autoimmun betegségekkel gyakran társul (SLE, Sjögren etc)
- A krónikus lymphocita aktiváció klonális proliferációvá alakulhat→ MALT lymphoma

Makroszkópia

- Korai szakasz: nincs jele
- Köztes szakasz: enyhén noduláris pajzsmirigy, szürke foltokkal
 - Szoliter göb is kialakulhat
- Végző állapot: teljes fibrosis („kiégett Hashimoto”)
 - Klinikailag: hypothyreosis, atrófiás, jódot nem felvevő pajzsmirigy



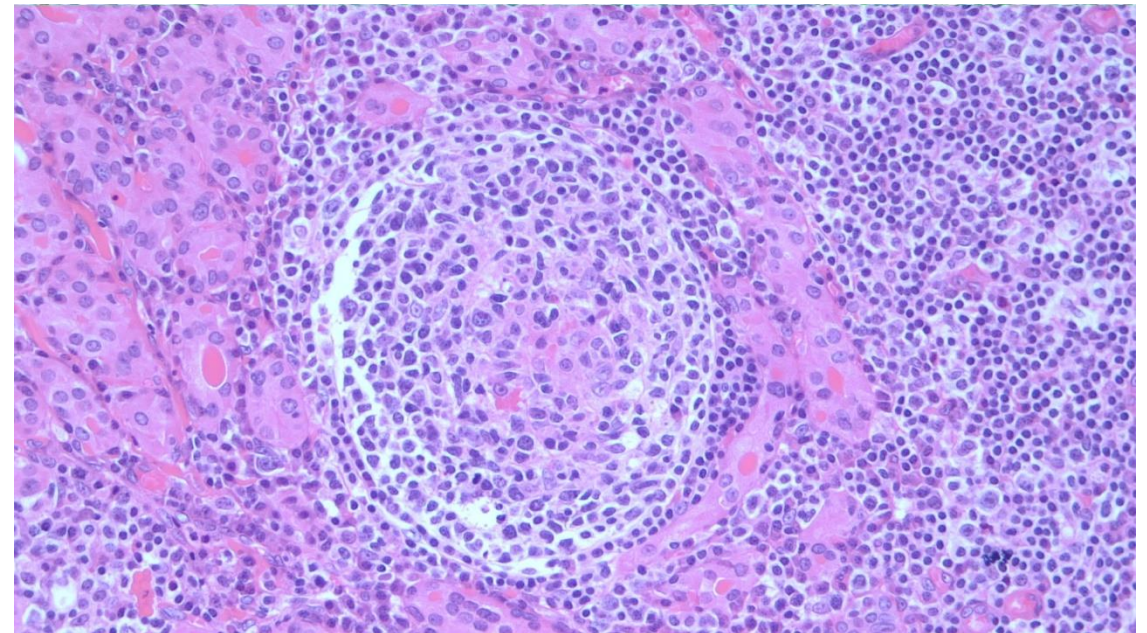
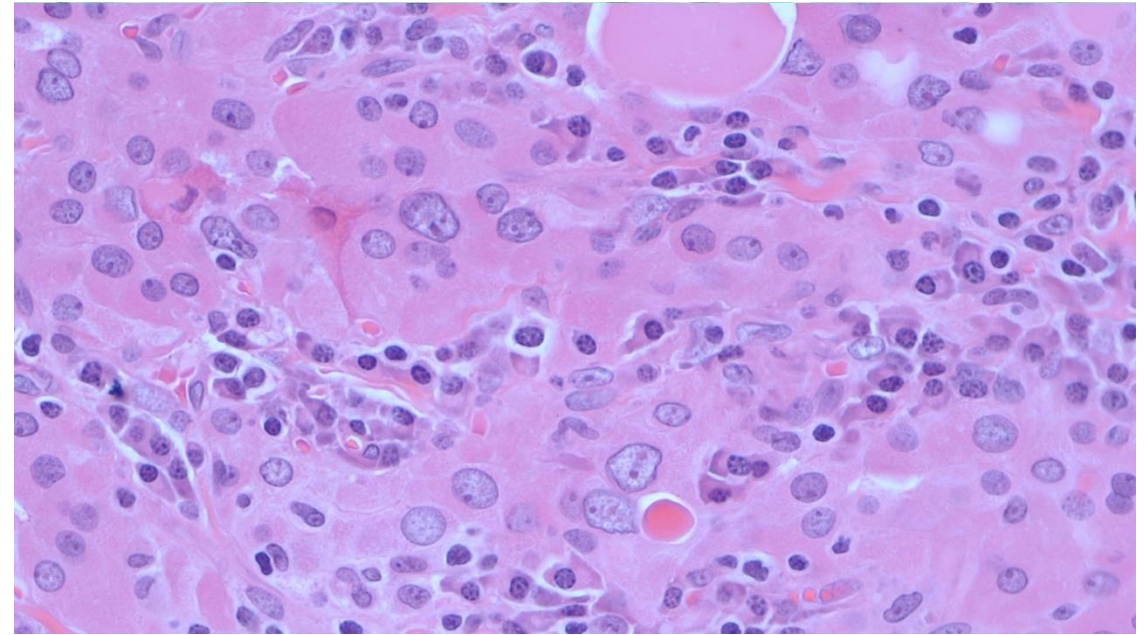
Világos terület:
lymphoid szövet



Mikroszkópia

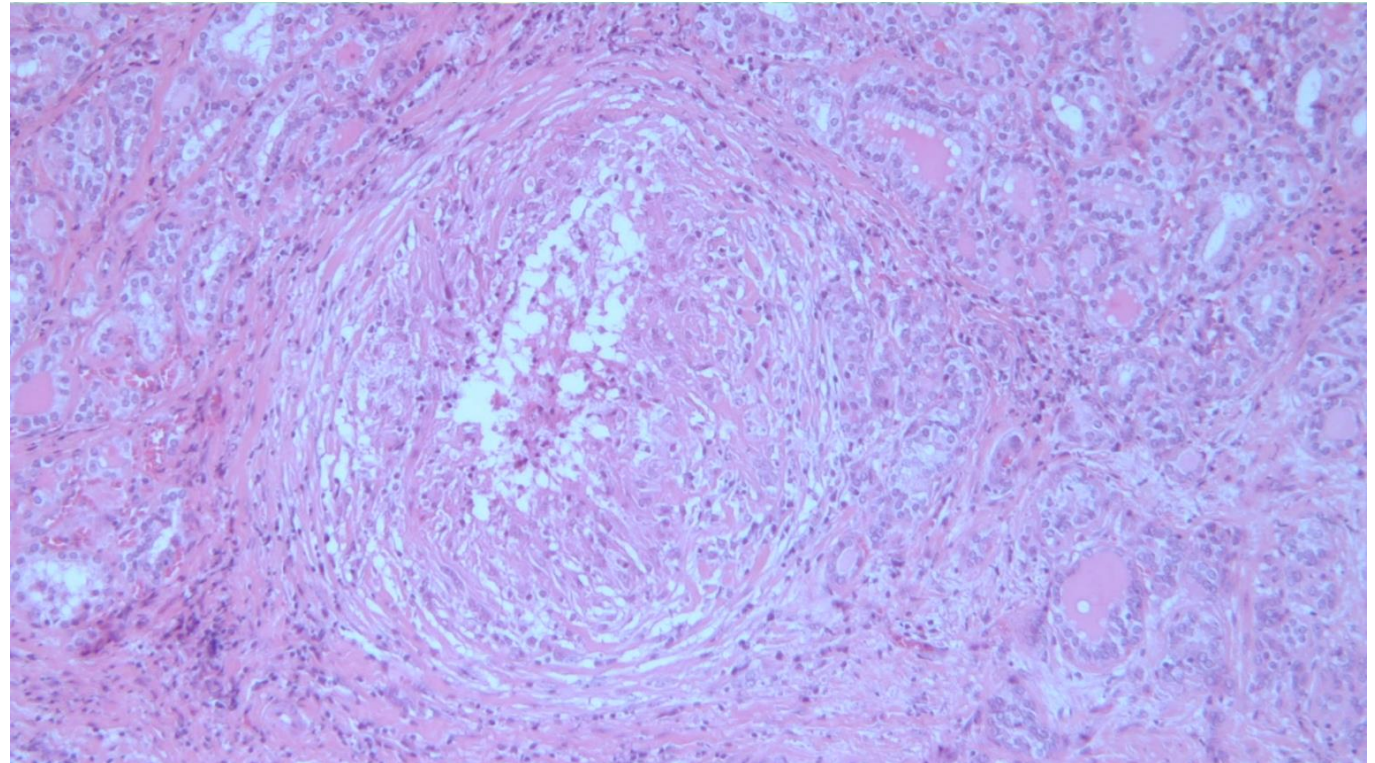
Thyroid folliculusok:

- Korai/középső szakasz: változó funkció
- Hürtle (oxiphyl) sejtes elváltozás
 - Mitochondrium-gazdag cytoplasma
 - Nagy, változatos magok
- Végző állapot: folliculusok teljes eltűnése
- Lymphoid follikulusok



3.2. Subacute granulomatous thyroiditis

- Fiatal-középkorú nők
- A pajzsmirigy fájdalmas megnagyobbodása
- Spontán gyógyulás



3.3. Subacute lymphocytás thyreoiditis

- Hasonlóság a Hashimotoval
- Postpartum megjelenés
- Fájdalmatlan
- Ritkán okoz hypothyreosist, mivel a gyulladás nem destruktív jellegű

3.4. Palpatios thyreoiditis

- „Traumás” behatásra a folliculusok megrepednek → a kolloidot idegen anygként ismerik fel a makrofágok → granulomatosus reakció
- Fájdalmatlan, nincs klinikai jelentősége
- Általában incidentális mikroszkópos lelet

3.5. Riedel thyreoiditis

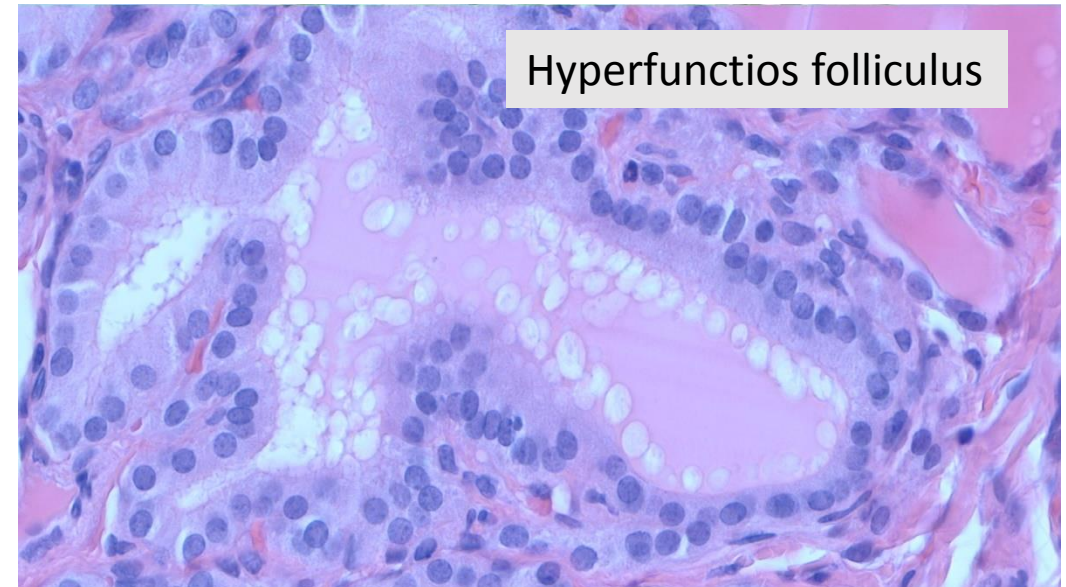
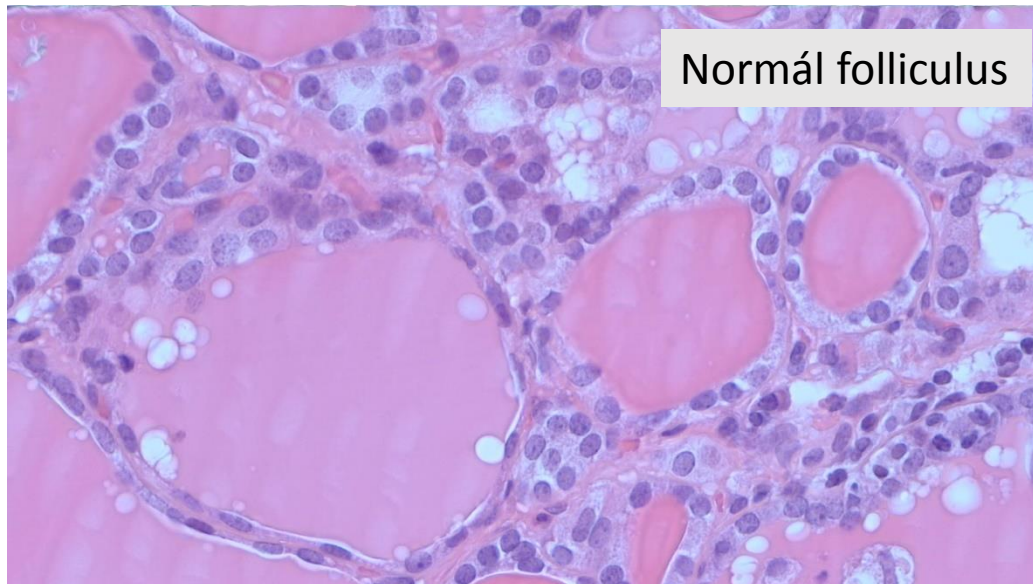
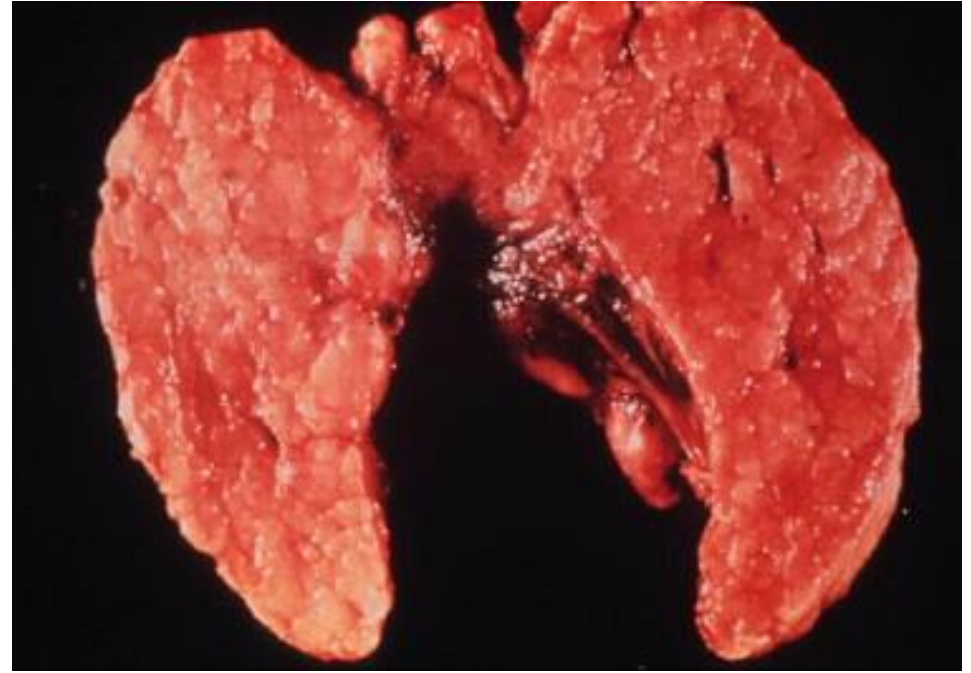
- Nagyon ritka
- Diffus, „infiltratív” jellegű fibrosis
- Pajzsmirigy melletti szövetekre terjed
- Klinikailag: kemény, fixált szövetszaporulat (malignitás merül fel)
- Etiológia: IgG4 asszociált betegségcsoport része

4. Basedow-Graves betegség

- Autoimmun rendellenesség, mely nem jár gyulladással
- Autoantitest determinált (II-es típusú hypersensitivitás)
- Főszereplő TSH receptor elleni IgG → permanens follicularis aktiváció
- Nincs destruktív gyulladás → ha a pajzsmirigy hormontermelése gyógyszeresen nem visszaszorítható, sebészi eltávolítás szükséges

Morfológia

- Makró: diffus struma
- Mikró: follicularis hyperfunctio
 - Gyógyszeres kezelés hatására különböző sejtszintű eltérések

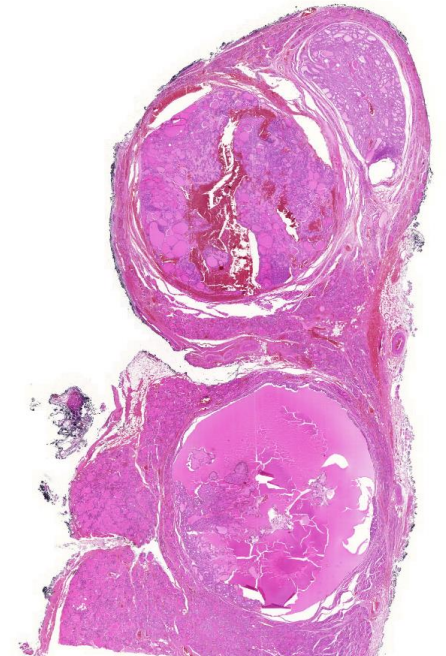
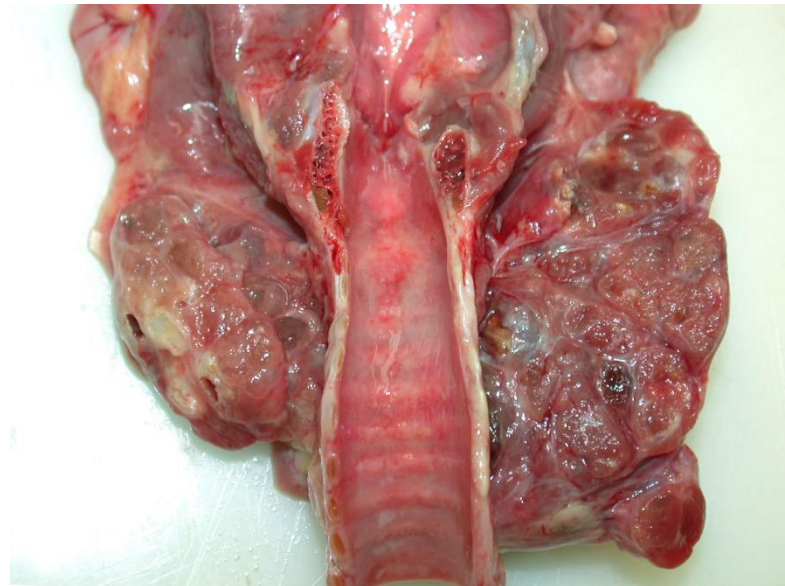


5. Diffus és multinodularis struma

- Classic diffus forma ritka
 - Jódhiány
 - Endemicus: a népesség 10%-ánál nagyobb arány érint az adott régióban
- Nodularis struma: multifactorialis betegség
 - Sporadikus, főleg nőket érint
 - Hyperthyreosis: autonom göb (Plummer syndroma)
 - Euthyreoid struma (gyakori)
 - térfoglalás: trachea obstructio, dysphagia
- Rák rizikó ign csekély (follicularis tumor)

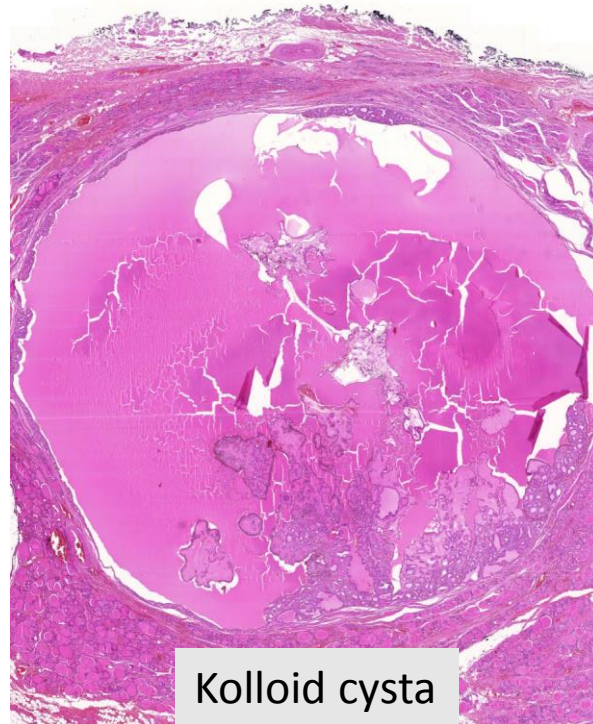
Makroszkópia

- Aszimmetrikus pajzsmirigy megnagyobbodás
- Az összeolvadó folliculusok kolloid cisztát alkotnak
- Gyakori a degeneratio: vérzés, calcificatio, fibrosis

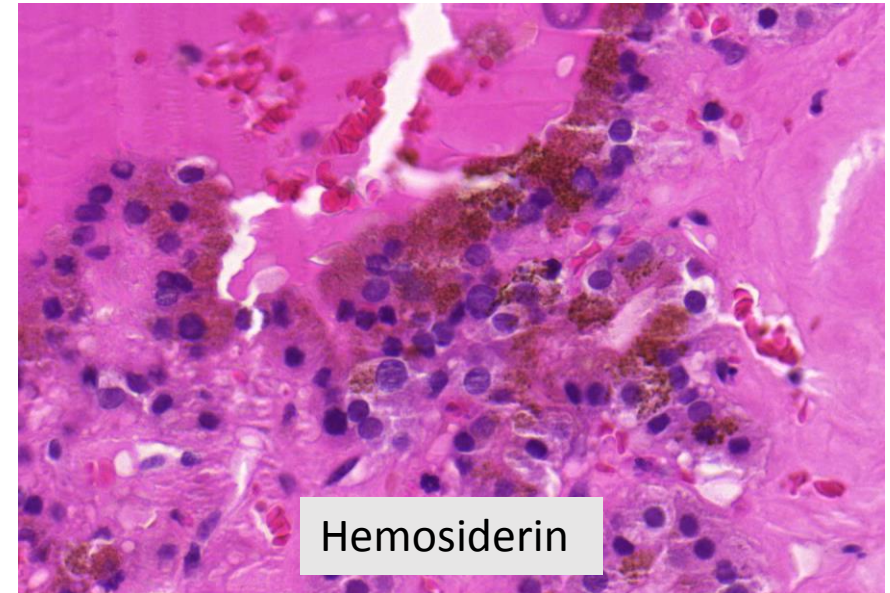


Mikroszkópia

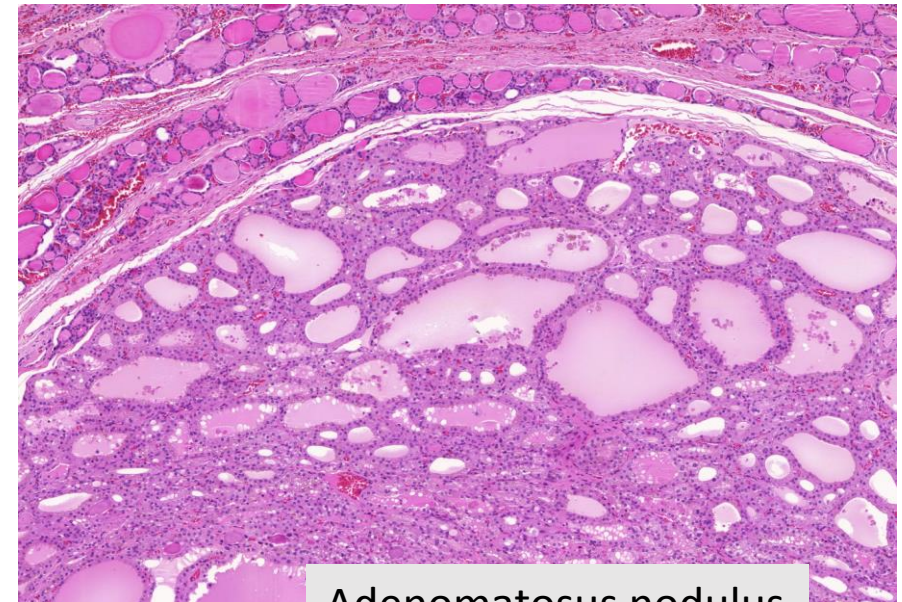
- Kolloid cysta: lapos hámmal bélelt
- Adenomatosis nodulus –cellularisabb
- Hemosiderin/cholesterin lerakódás



Kolloid cysta



Hemosiderin



Adenomatosis nodulus

Neoplasiák

Pajzsmirigyrák – túlélési statisztikák

- Az egyik leggyakoribb humán ráktípus, nagy részük 50 éves kor alatt alakul ki
- Az egyik legkevésbé halálos ráktípus
- Nővekvő incidenciája, a javuló képalkotó vizsgálati pontosság miatt

Estimated New Cases in 2018	53,990
% of All New Cancer Cases	3.1%

Estimated Deaths in 2018	2,060
% of All Cancer Deaths	0.3%

Percent Surviving 5 Years
98.1%
2008-2014

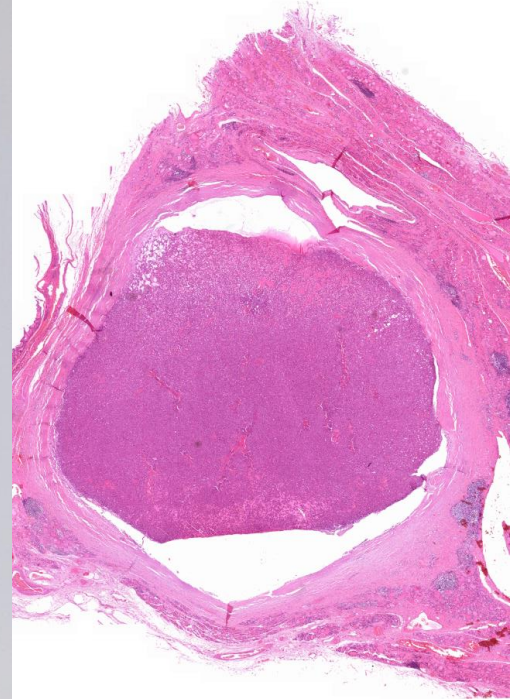


6.1. Follicularis neoplasiák

- Def: encapsulált follicularis tumor
- Klinikailag: solitaer nodulus
- Gyakrabban hormonalisan inaktív (aktív forma: „toxicus adenoma”)
- Gyakori a RAS mutáció
- Benignus: follicularis adenoma
- Malignus: follicularis carcinoma
 - Ezek sejt szinten nem különíthetők el
 - Diagnosztikus kritériumok: tok és/vagy vascularis invasio
 - Hematogén terjedés: agy, tüdő, csont áttétek

Makroszkópia

- Jól körülírt göb vékony tokkal
- Viszonylag kis méret
- Normál szerkezetű pajzsmirigyszövet
- A metszlap homogén

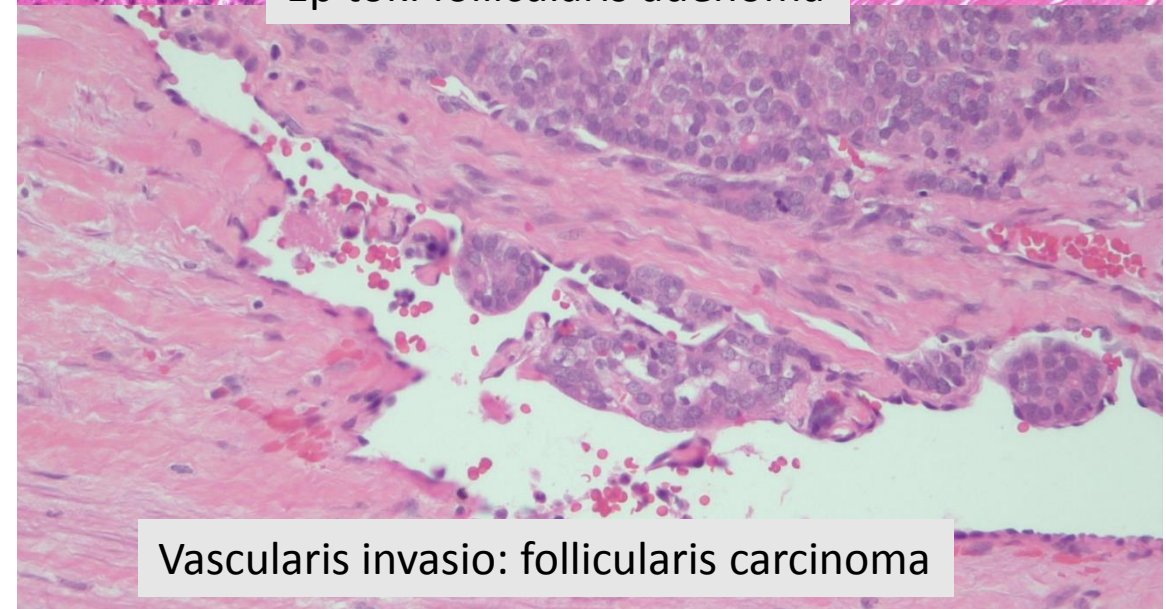


Mikroszkópia

- Általában mikrofollikuláris mintázat
- Jól differenciált
- A tok/ér invázió megítélése szigorú követelmények alapján történik: sok metszet vizsgálata!



Ép tok: follicularis adenoma



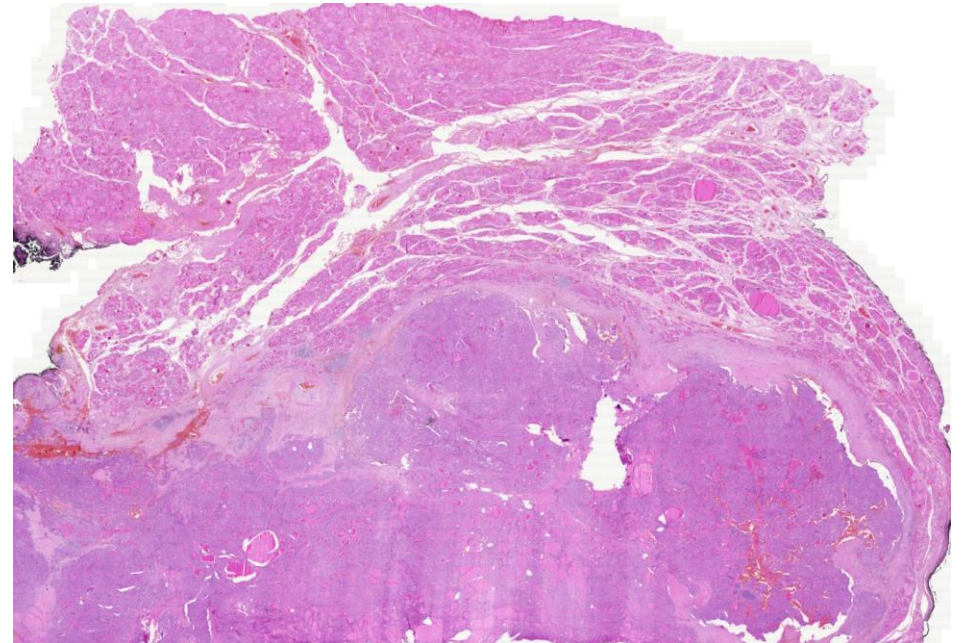
Vascularis invasio: follicularis carcinoma

6.2. Papillaris thyroid carcinoma

- A pajzsmirigy rák leggyakoribb típusa
- Ionizáló sugárzás fontos rizikófaktor
- Minden PTC malignus, nincs tumormegelőző állapota (pici tumor=microcarcinoma, mely gyakorlatilag sosem ad áttétet, és gyakori incidentális lelet egyéb okból eltávolított pajzsmirigyben)
- Fiatalokban gyakori
 - Idősekben rosszabb a prognózisú formák előfordulnak
- Sosem termel hormont
- Klinikailag: fájdalomtalan solitaer göb
- Gyakran alakul ki nyaki nyirokcsomó áttét (lymphaticus invasio)
- Távoli áttét ritka (ha van: tüdő)
- Ret/PTC átrendeződés a leggyakoribb genetikai eltérés

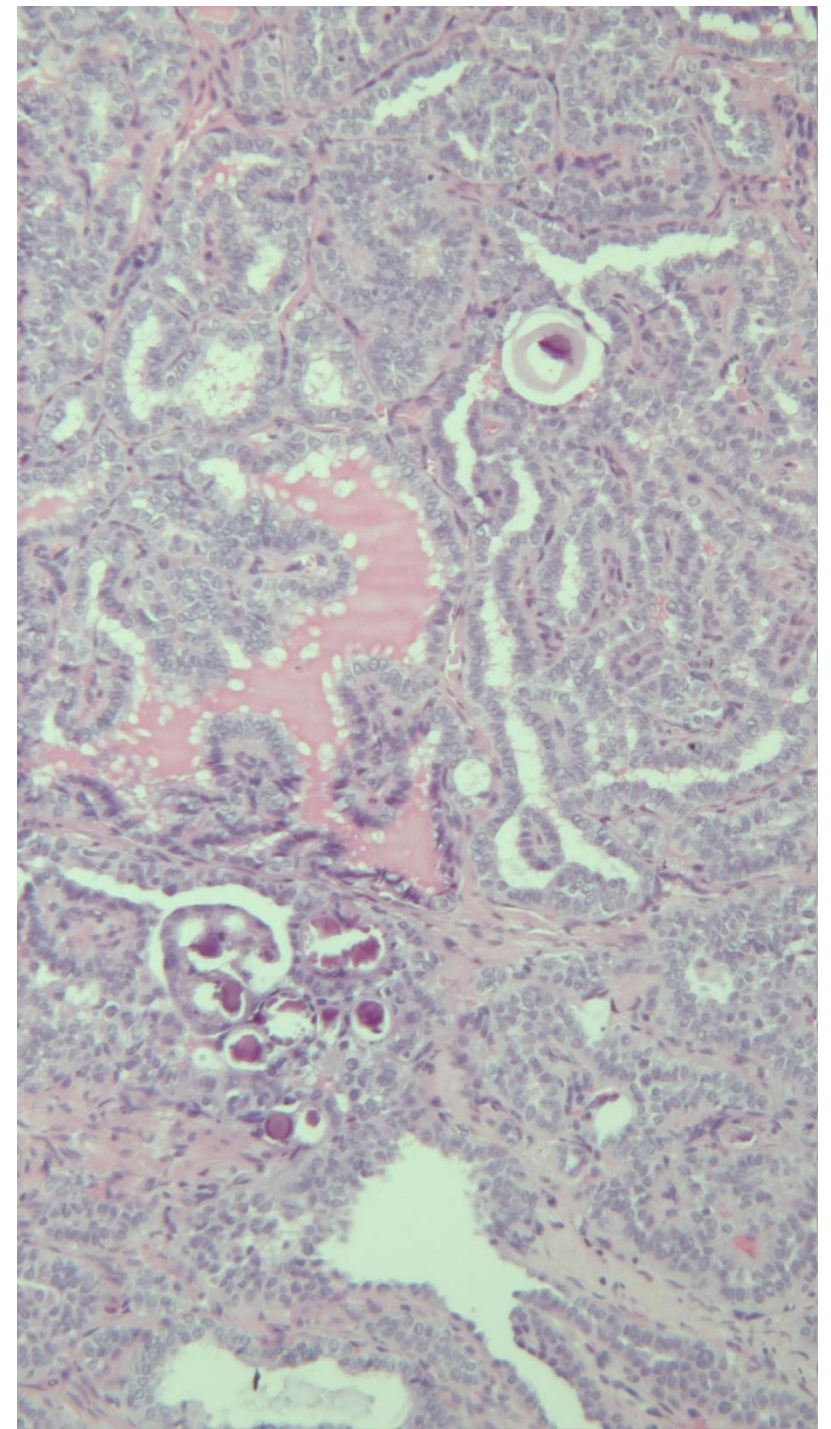
Makroszkópia

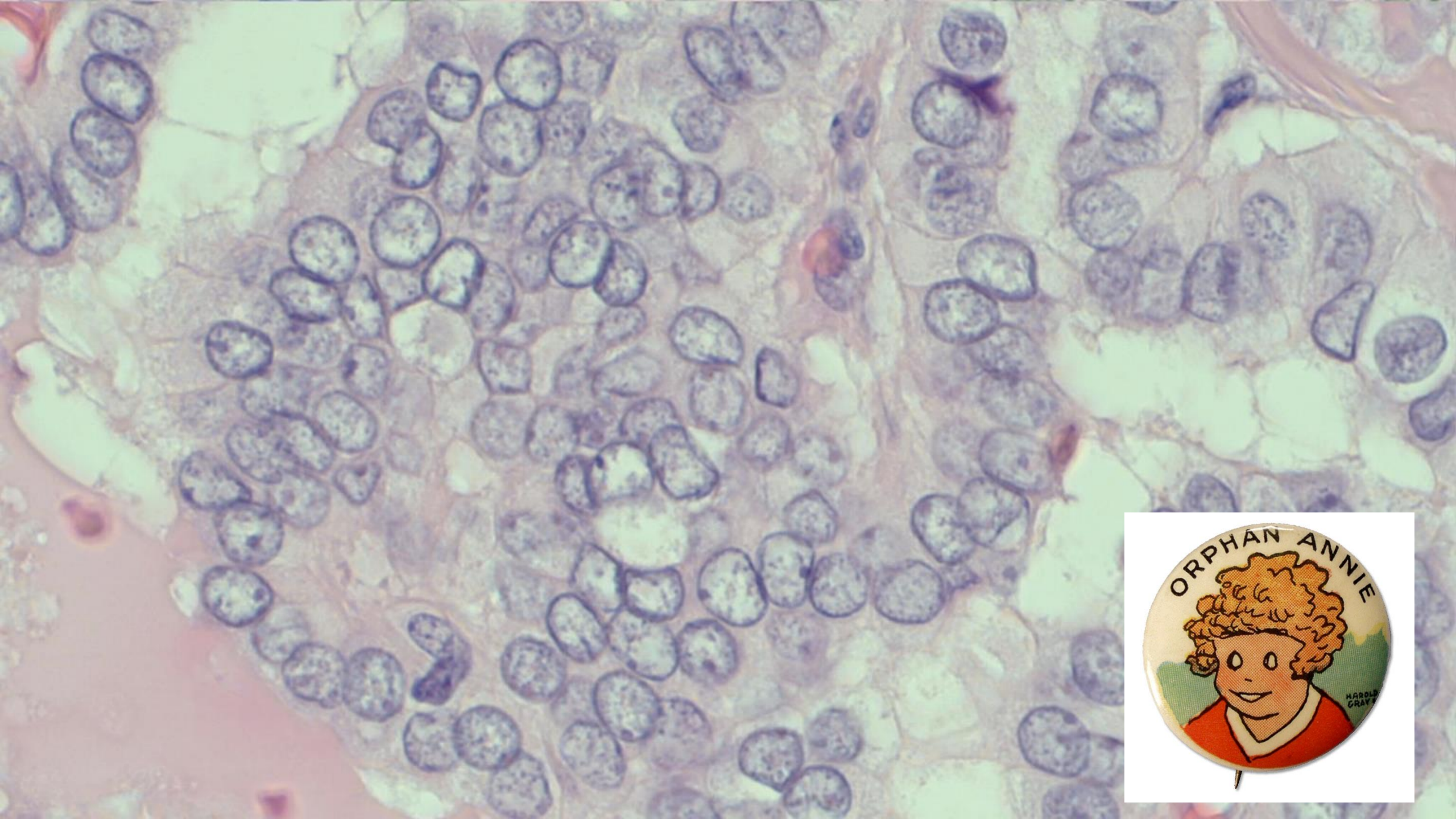
- Jól körülírt vagy infiltratív tumor, ritkán lehet encapsulált is
- Szürke tömött daganat
- Gyakori mikorkalcidikáció (amit lát az UH)

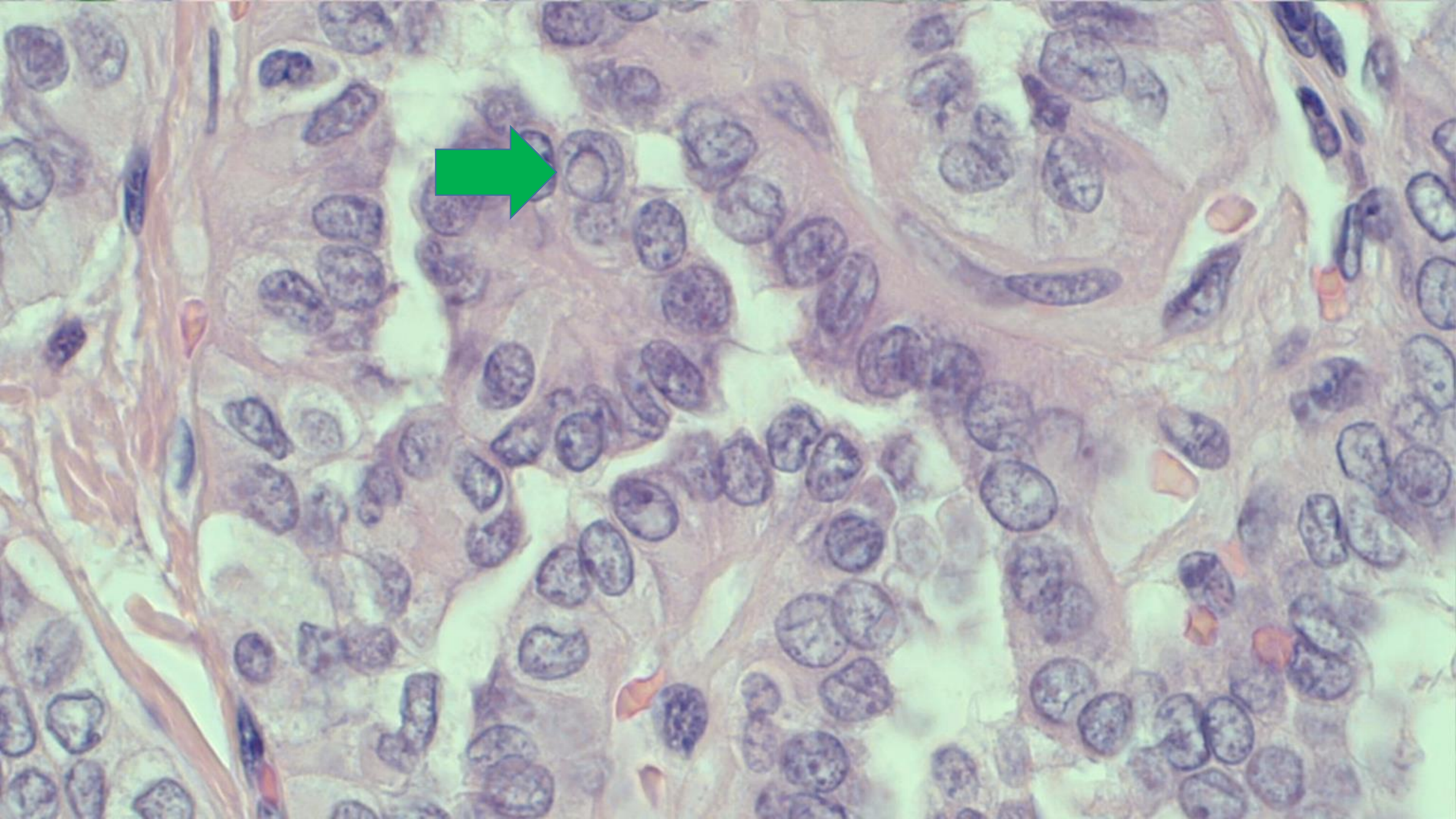


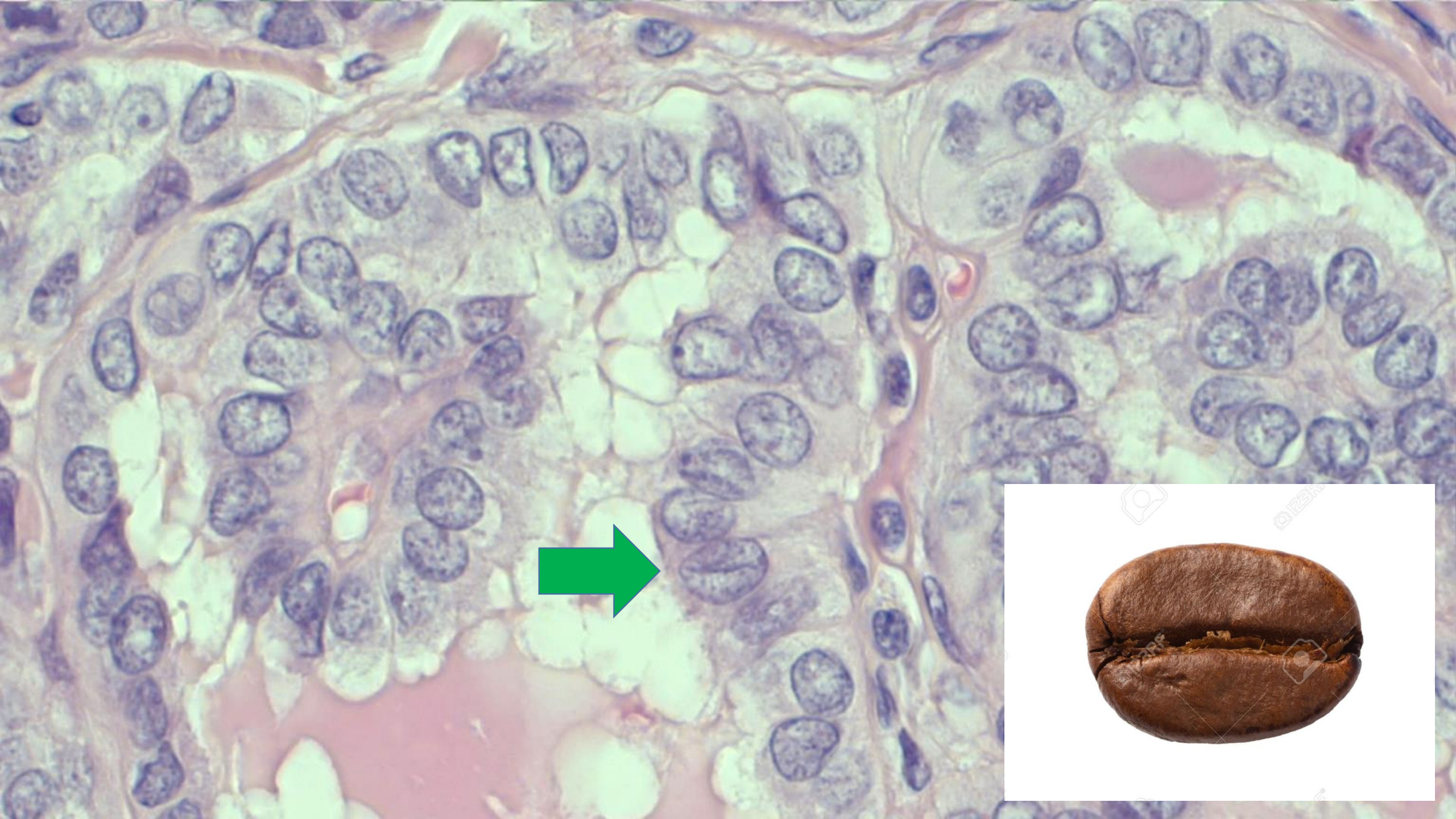
Mikroszkópia

- Általában előfordulnak papilláris struktúrák, de tisztán papilláris forma igen ritka, inkább papillaris-follicularis területek keveredése jellemző
- Viszont létezik tisztán follikuláris forma
- Sejtmagi torlódás („kerítésléc szerű elrendeződés”)
- Psammoma testek
- A PTC diagnózis sejtmagi eltéréseken alapul:
 - a) Tejüveg mag (Orphan Annie)
 - b) Sejtmag barázdák (kávémag)
 - c) Pseudoinclusiók



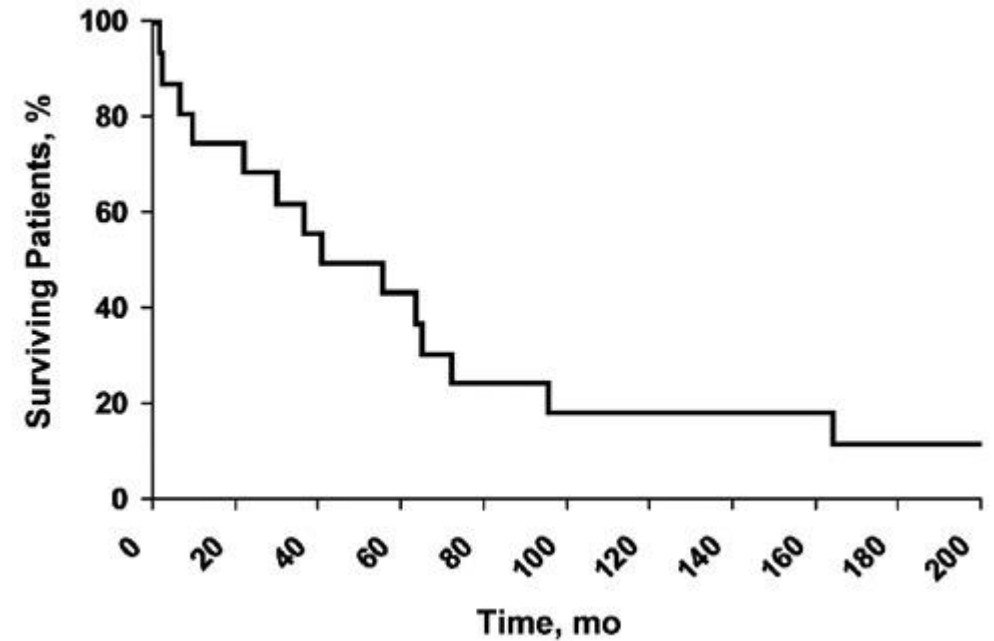






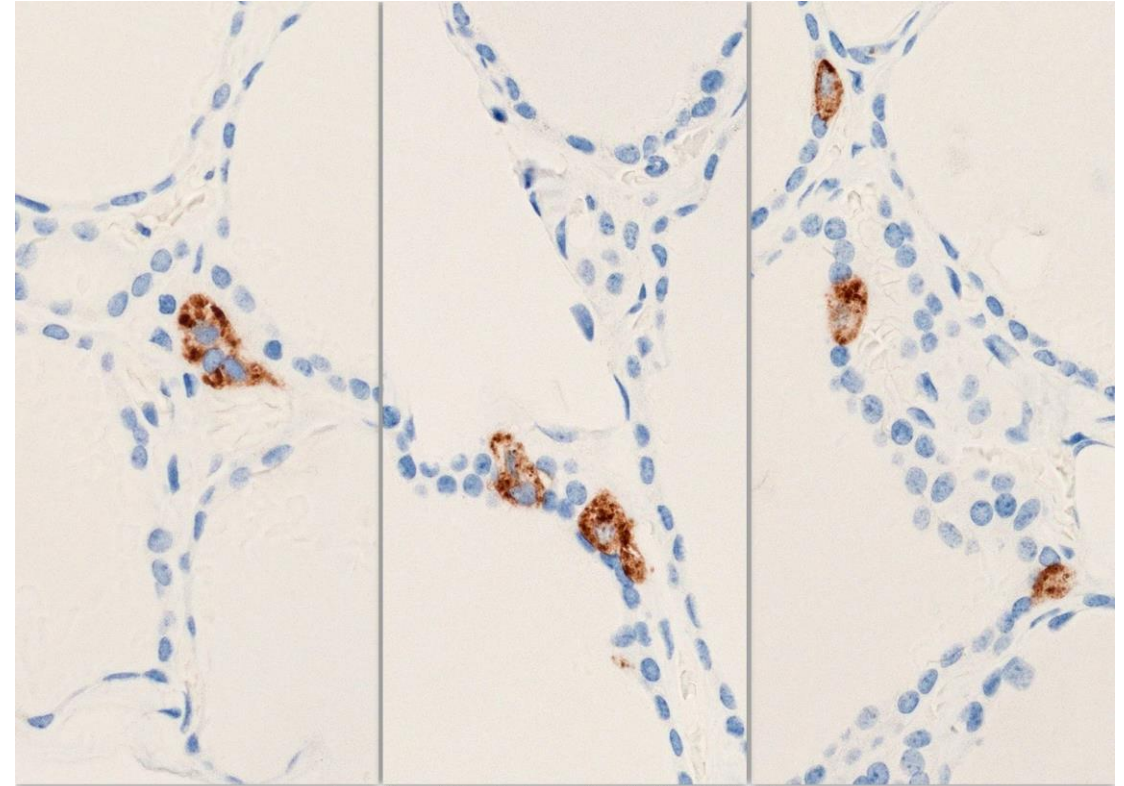
6.3. Medullaris thyroid carcinoma

- Malignus neuroendocrin tumor
- C-sejtekből ered
- Aktiváló RET mutáció
- 20% familiaris: MEN 2 szindróma
 - C-sejt hyperplasia/korán kialakuló MTC → preventív thyreoidectomia
- 80% sporadikus
 - Idősebbekben
- Gyakran metasztatizál, de nagyon lassú lefolyás



C-sejtek

- A DNES rendszer tagjai
- Calcitonin termelés
 - Nincs lényeges szerepe emberekben
 - Nincs tünete a túltermelésének
 - Tumor markerként használatos
- C-sejtek nem láthatók a normál pajzsmirigyben



Location of C cells in relation to thyroid follicle:
interstitial, subfollicular, and superficial (mCEA IHC, high power)

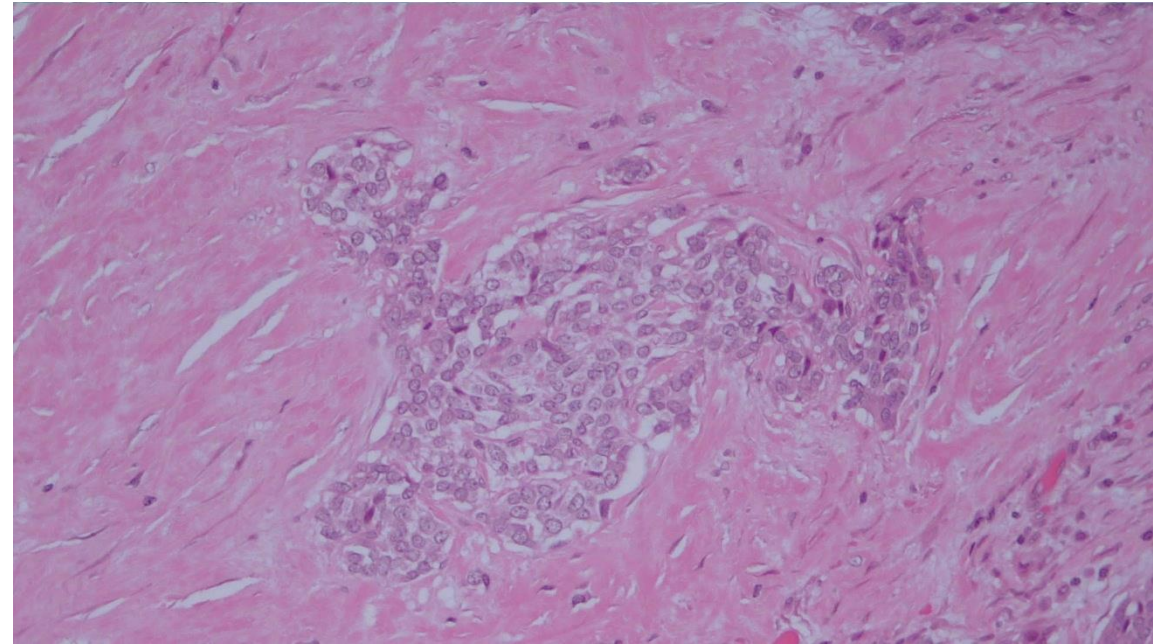
Makroszkópia

- Viszonylag körülírt daganat
- Szürke, tömött
- Gyakori a nyirokcsomó metasztázis → radicalis nyaki blokk disszekció szükséges



Mikroszkópia

- Hasonlóság egyén NE tumorokkal
- Monoton cytomorphologia/alacsony osztódásszám
- Amyloid stroma
- Neuroendocrin marker és calcitonin positivitás



6.4. Ritka thyroid tumorok

- Anaplasticus carcinoma
 - Gyakran „sarcomatoid” morfológia
 - Legrosszabb prognózis prognosis, <1 év túlélés
- Lymphoma
 - Hashimoto thyreoiditis assziciált
 - MALT típusú
- Metastasisok
 - Ritka lokalizációja áttéteknek
 - Vesesejtes carcinoma, tüdő/GI tractus carcinomák



Anaplastic carcinoma gége infiltráció

7. A pajzsmirigy göbök diagnosztikája

- Nagyon gyakori eltérés
 - 2-6% tapintással
 - 19-35% ultrahanggal
 - 8-65% boncolási előfordulás
- Fizikális vizsgálat
- Ultrahang – *morfológia*
- Scintigraphia – *funkció*
 - Meleg göb
 - Hideg göb

Vékonytű aspirációs citológia (FNA)

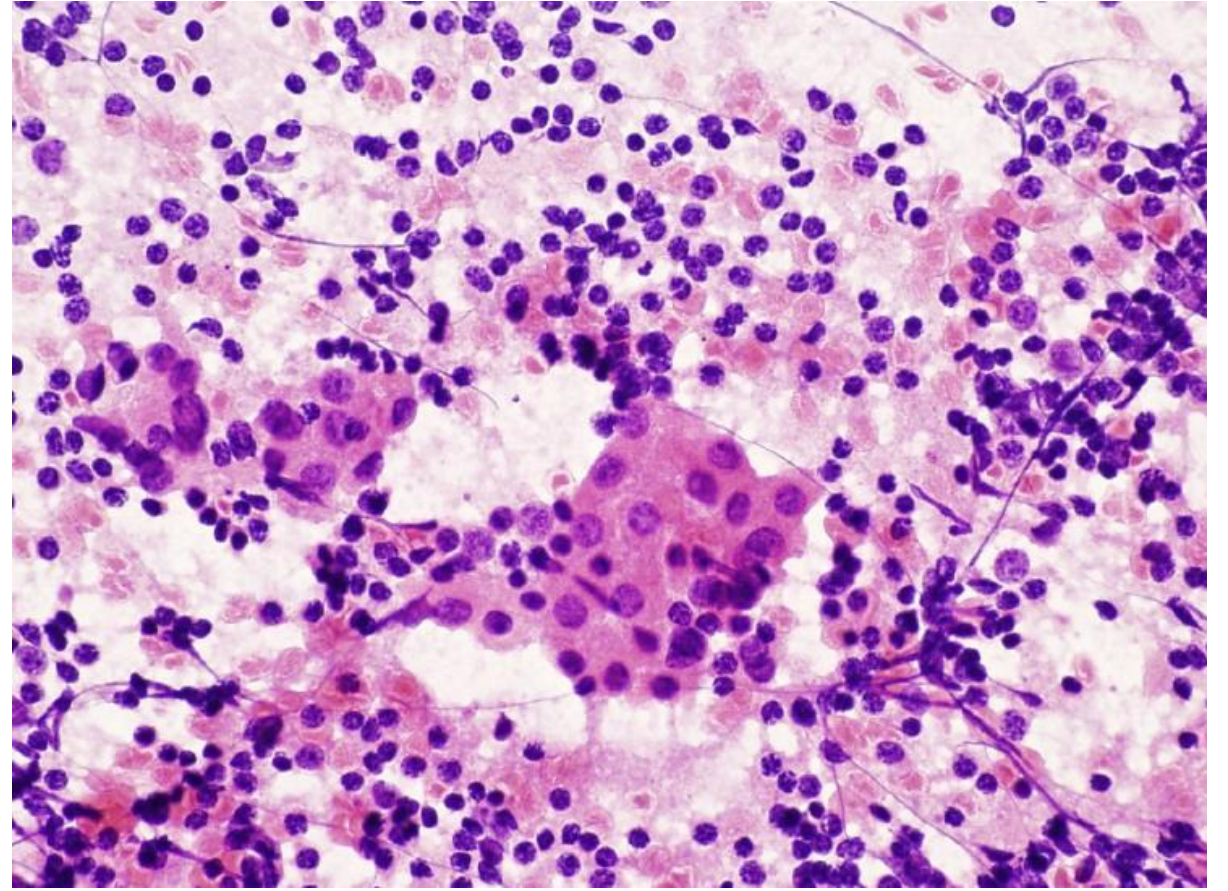
- Szerepe: kiválogatni a rezekcióra kerülő eseteket, azaz a malignus/potenciálisan malignus eltéréseket
- Miért nem vastagtű biopszia?
 - Magas szövődményráta (vérzés-hematoma)
 - Nincs plusz információ értéke, sőt...ezért sürgősszerűen (a leggyakoribb ráktípus a PTC, ami citológiai sajátosságokkal bír!)
- FNA indikációi
 - Solitaer göb
 - 1 cm-nél nagyobb domináns göb
 - Gyanús UH eltérések (pl. microcalcificatio)
 - Solid hideg göb
- Leletezés: Bethesda klasszifikáció

The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology

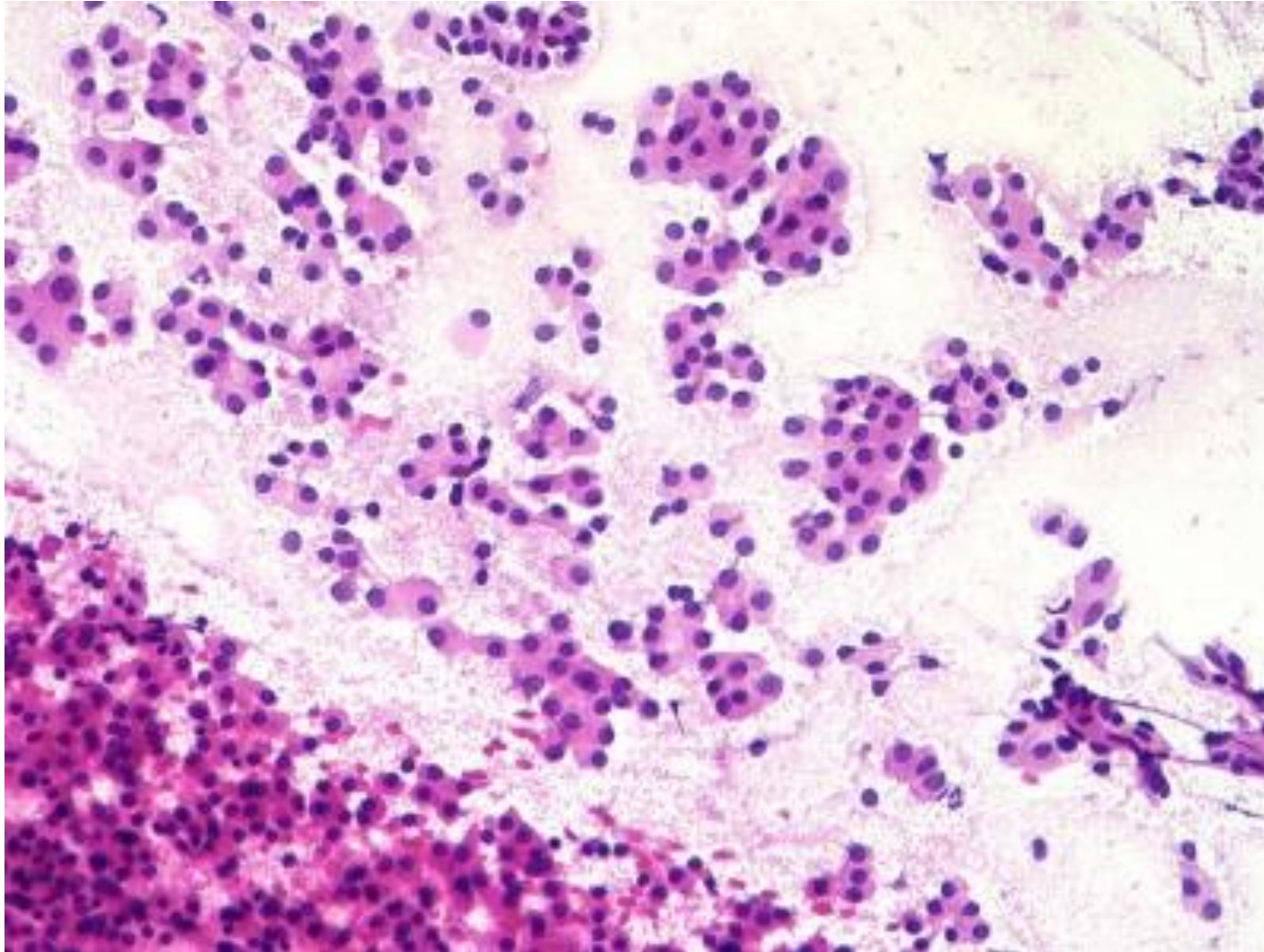
Diagnostic Category	Risk of Malignancy	Usual Management
Nondiagnostic	—	Repeat FNA with u/s
Benign	0-3%	Clinical follow-up
Atypical Follicular Lesion of Undetermined Significance	5-15%	Repeat FNA
Suspicious for Follicular Neoplasm	15-30%	Surgical lobectomy
Suspicious for Malignancy	60-75%	Near-total thyroidectomy or surgical lobectomy
Malignant	97-99%	Near-total thyroidectomy



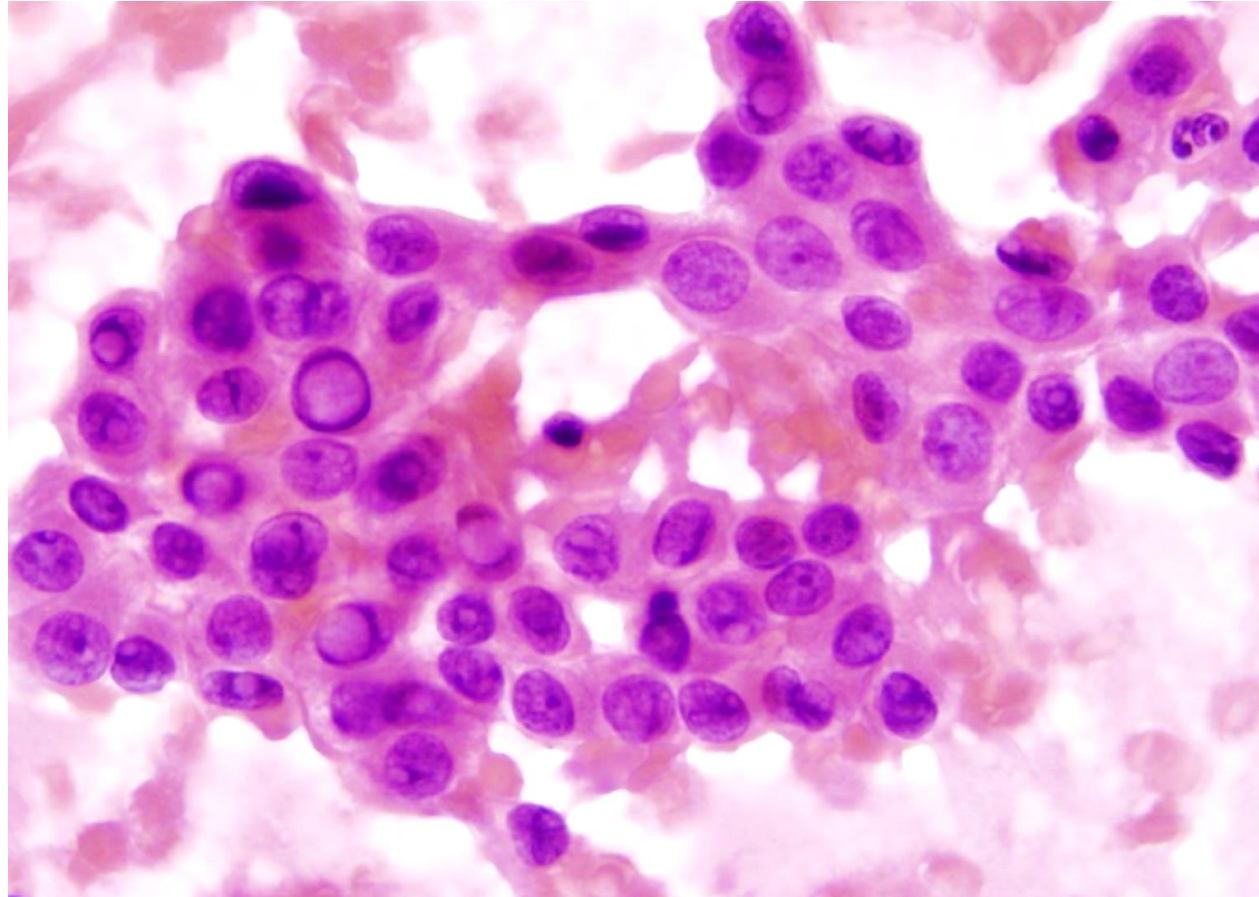
TBSRTC II. - Benignus



TBSRTC IV. – Follicularis neoplasia

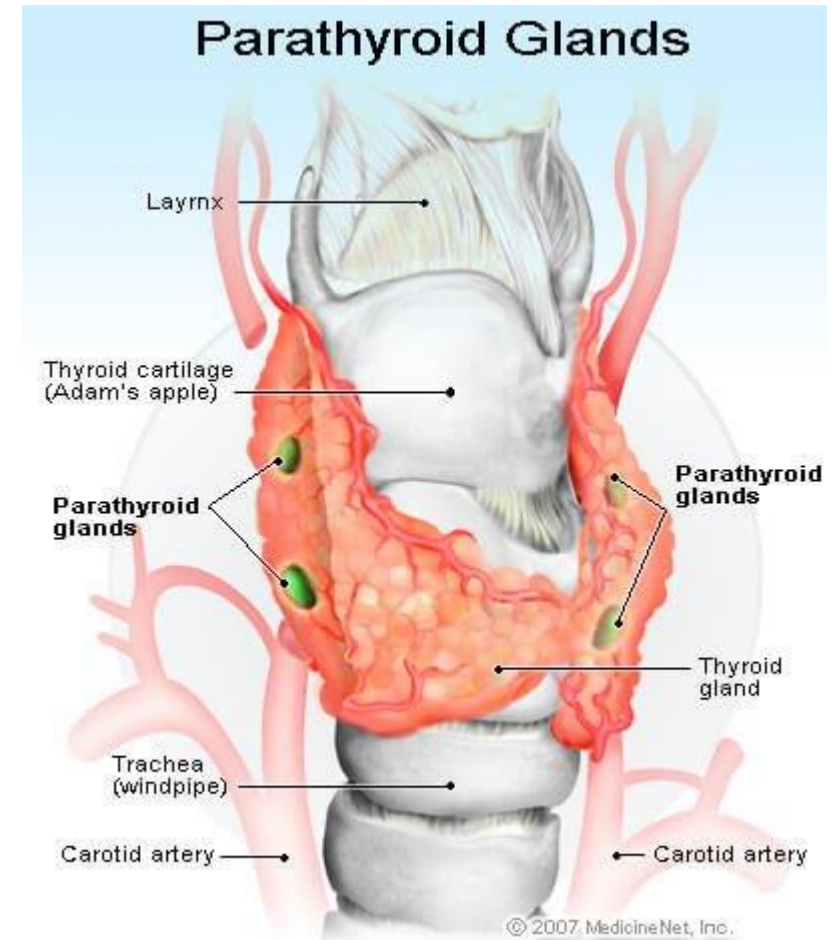


TBSRTC VI. – Malignus (PTC)



8. A mellékpajzsmirigyek patológiája

- **Anatomia**
 - 2 x 2 szerv
 - Ritkán mediastinumban (thymusba ágyazva)
 - Szövettanilag 3 elkülöníthető sejttípus (fő-, víztiszta, oxyphil)
- **Funkció**
 - Parathormon elválasztás
 - Nincs reguláló hormon, Ca^{2+} szint direkten szabályozza
 - Nagyon rövid felezési idő – Ca^{2+} szint alkalmas a működése monitorozására

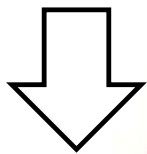


Hyperparathyreoidismus, hypercalcemia

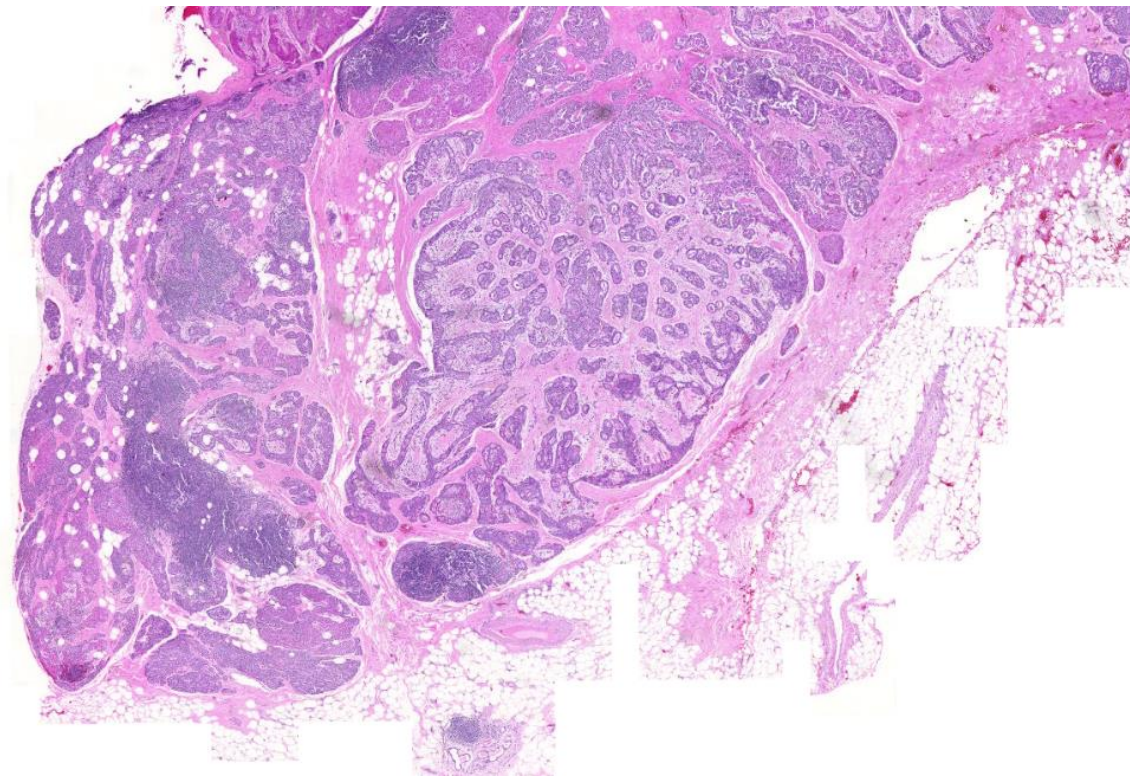
- Primer (PHPT)
 - 90% adenoma, 9% hyperplasia (MEN), 1% carcinoma
 - Általában solitaer göb
 - Preoperativ diagnosis: Radionuclide scan/FNA
 - Műtét: intraoperativ Ca 2+ mérés!
- Secunder
 - Ok: fokozott Ca 2+ vesztés
 - Chronicus veseelégtelenség
 - Hyperplasia mind a 4 mirigyben
- Malignitás asszociált hypercalcemia – PTH related protein (PTH-rP)
 - A leggyakoribb paraneoplasia, mely rossz prognózist vetít előre
 - Solid tumorok: tüdő/fej-nyaki laphámrákok, emlőrák, veserák
 - Hematologiai tumorok: myeloma multiplex

Morfológia

normál parathyroid szövet

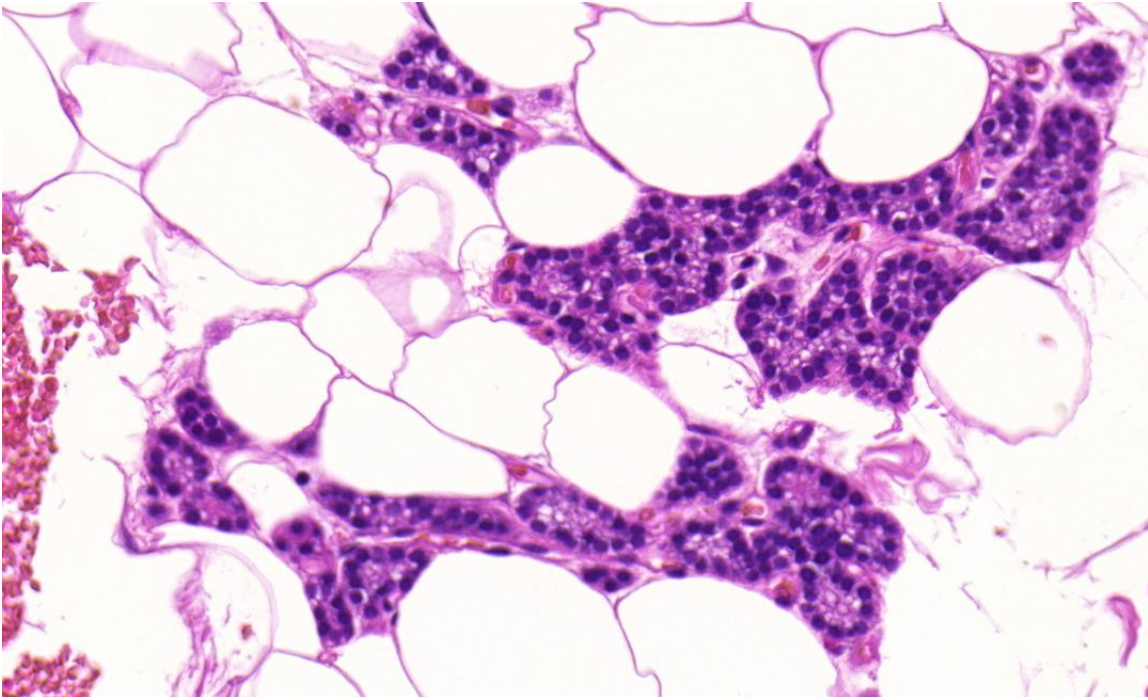


adenoma

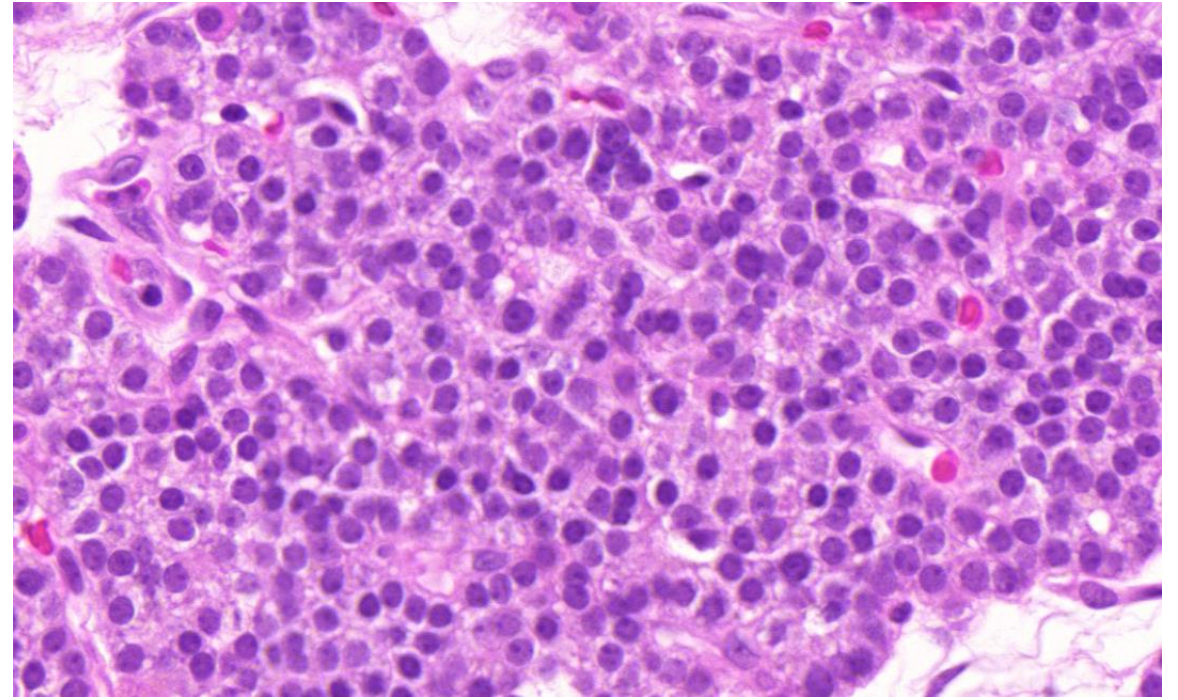


hyperplasia

Mikroszkóposan



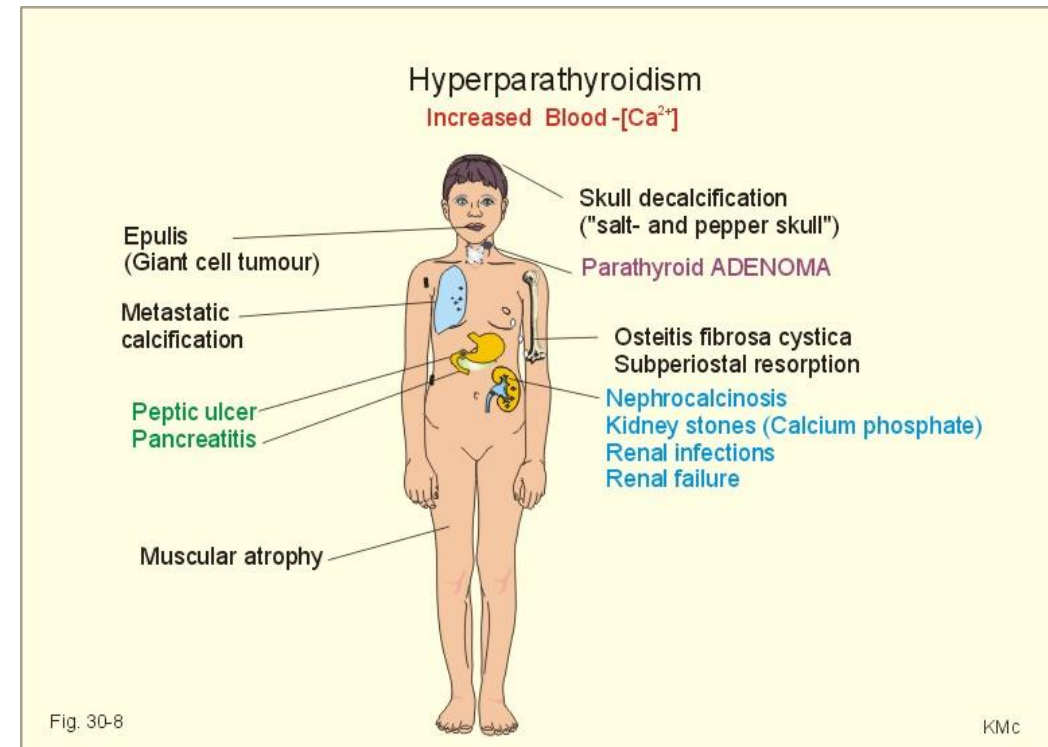
normál



adenoma

Hyperparathyreoidismus következményei

- Fokozott osteoclast aktivitás
 - Csontrendszeri eltérések: osteitis fibrosa cystica, „barna tumor”
- Magas Ca^{2+} szint
 - Ismétlődő vesekövesség
 - Gastrointestinalis zavarok (constipatio)
 - Pszichés: depresszió
 - Neuromuscularis: gyengeség
 - Kardiális: billentyű calcificatio



Hypoparathyroidismus

- Általában iatrogen (total thyreoidectomya szövődménye)
 - Autoimmune parathyreoiditis
 - Genetikai
 - Aplasia
-
- Csökkent Ca^{2+} szint
 - Tetania, ingerlékenység-depresszió, szem-fogeltérések, vezetési zavar a szívben