



Pathologie der endokrinen Drüsen

Hypophyse, Nebenniere, Schilddrüse, Nebenschilddrüsen

Dr. Katalin Borka, MD, PhD

II. Institut für Pathologie, Semmelweis Universität,
2019

Adenohypophyse

- Entwickelt sich aus Rathke-Tasche (Epitheltasche der ektodermalen Mundbucht)
- **Kraniopharyngeom** (Erdheim Tumor)
 - Kinder, junge Erwachsene
 - Gutartige **Plattenepitheltumor**
 - Neurologische und hormonelle Symptomen (Hypopituitarismus- Unterfunktionssyndrome)

HYPOTHALAMUS – ADENOHYPOPHYSE

negative Hemmung / feedback

- TRH
- GnRH
- GH-RH
- SRIH
- CRH
- PIF (dopamin)
- PRIF
- TSH
- FSH, LH
- GH, STH
- **GH** ↓
- Proopiomelanocortin
 - ACTH
 - MSH
 - α-endorphin
- **Prolactin** ↓

Hypophyse - PAS-orange G Färbung

Basophyl	Eosinophyl	Chromophob
ACTH (corticotrop) TSH (thyreotrop) GnRH (gonadotrop)	GH (somatotrop) PRL (mammatrop)	Inaktiv

Hyperplasie, Adenom (expansive)

Karzinoma: selten : PRL, ACTH

Mikroadenom (<10 mm)

- Sella turcica ist dilatiert
- Presse in **chiasma opticum** oder **N. opticus, oculomotorius**: Gesichtsfeldausfällen, Hirnnervenausfällen, Hirndruckzeichen (Kopfschmerzen)
- Erosion: vorliegende proc. Clinoideus
- **Sehstörungen – Homonymen Hemianopsie**

Nelson Syndrom

- Nach Adrenalektomie
- **Sekundär kortikotrop Adenom**
- **Hyperpigmentierung (MSH)**
- **Proopiomelanocortin**
 - ACTH
 - MSH
 - α -endorphin
- **Lokale Kompressionserscheinung**

Hypophyse Tumoren – Adenomen

15% endokrinologisch stumm

➤ **Prolactin (33%)**

Galactorrhoe, Amenorrhoe, Impotenz

➤ **STH (GH) (15%)**

Gigantismus, Akromegalie

➤ **Gemischte STH/Prolactin**

➤ **ACTH (10%)**

Morbus Cushing

➤ **FSH/LH/Null Zell/Onkozytär (8%)**

inaktiv

➤ **Plurihormonelle**

Acromegalie

➤ **TSH**

Hyperthyreose

Hyperfunktion – ADENOM

Hyperpituitarismus I.

➤ **Prolactinom** (40-50%)

- Frauen: Amenorrhoe-Galaktorrhoe, Männer: Impotenz
- Therapie: Bromocriptin: Inhibitor

➤ **STH (GH) Zell Adenom** (20%)

- **Kinder:** Riesenwuchs (Gigantismus) (vor der Schluß der epiphysen Knorpel)
- **Erwachsene:** Akromegalie, Hypognathie, Hyperostose, Splanchnomegalie, Verminderte Glukosetoleranz, DM
- In 30% produziert auch PRL (bihormonelle Adenom)

➤ **ACTH Zell Adenom (10%)**

- **Morbus Cushing**
- **Neben Adenom: Crooke-Zellen: hyalinisierte inaktive, basophile Zellen**
 - Bei Cushing Syndrom auch – intermediäre Filamenten

➤ **TSH Zell Adenom (5%)**

- **Hyperthyreose nur selten**

➤ **Gonadotropin haltiges Adenomen (10%)**

- **Hypogonadismus**

Partieller / Panhypopituitarismus (M. Simmonds) - selten

Hypophysis (75%) ist zerstört

- **Hypophysentumoren:** Kompression des gesunden Hypophysengewebe oder des Hypophysenstiel
- **Sheehan Syndrom: Ischämische Nekrose**
 - **Blutdruckabfall bei massiven postpartalen Blutung, Schock, DIC**
 - **intra- oder postpartum Hypophyse Nekrose wegen Hyperplasie (PRL Zellen)**
- **Hypothalamische (suprasellare) Tumoren, Entzündung, Trauma, TBC, Sarkoidose, Bestrahlung, Hämochromatose**
- **„Empty / Leeres“- Sella Syndrom:** Atrophie wegen Herniation der Arachnoidea

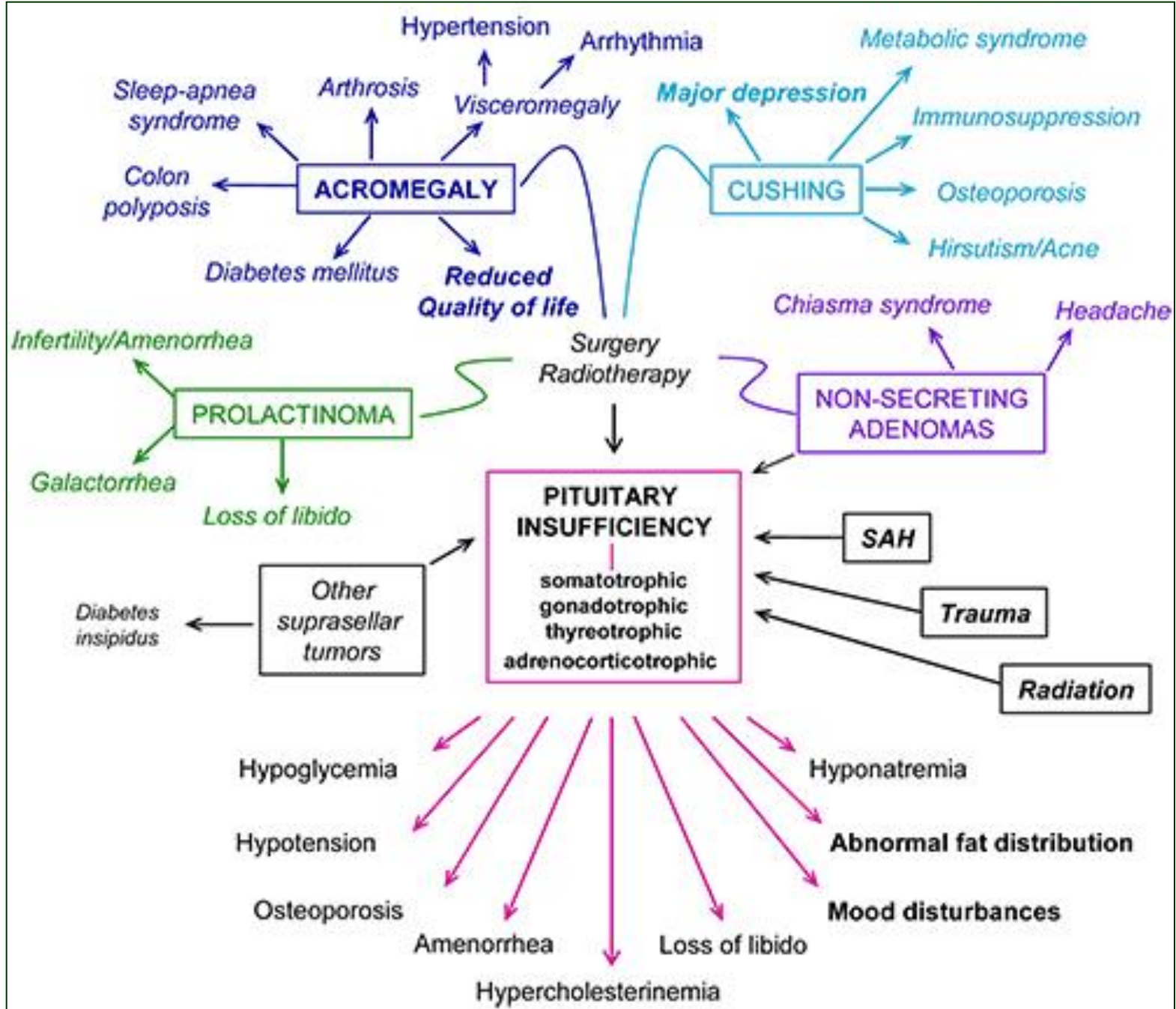
➤ In Zeit: **Hypofunktion**

- **GH, FSH/LH**, TSH, ACTH, PRL

➤ **Kinder**: Hypophysärer Wachstumsdefizit

➤ **Erwachsene**: Testikuläre Atrophie, Amenorrhoe,
Pubes und Axillarbehaarung - Mangel, Ovar Atrophie

➤ Hypothyreose, Hypokortizismus



NEUROHYPOPHYSE

- Letzte Ausstülpung des Zwischenhirns (Infundibulum)
- Neurale und vaskuläre Zusammenhang mit Hypothalamus
- **Oxytocin, Vasopressin (ADH)**

Hinterlappensyndromen - ADH

➤ **Ausfall der ADH Sekretion: Diabetes insipidus**

Polyurie, Polydipsie, Dehydratio

- **Zentrale:** Trauma, Entzündung, Hystiozytose X
- **Nephrogen:** ADH-Rezistenz in Tubuli

➤ **Übersekretion der ADH: SIADH**

- **Syndrome of Inappropriate AntiDiuretic Hormone (Schwartz-Bartter Syndrom)**
- Trauma, Tumor, Operation
- Ektopische Hormonsekretion (Lungenkarzinom, Thymom, endokrine Tumoren)
- **Gehirnödem mit Hyponaträmie**

Schilddrüse

insgesamt ca. 20g, jeder Lappe 4 cm

Entwicklung

Entwicklung: Mundbuchtendoderm

Ductus thyreoglossus

Entwicklungsanomalien

Ektopie:

Thyreoidea lingualis (Zungenwurzel)

Substernale Schilddrüse, Perikard, Lymphknoten

Mediale / Thyreoglossal Halszyste

Fehlende Involution des Ductus thyreoglossus

Platten- oder respiratorisches Epithel

Follikel

Struma

T3, T4, TSH

über 60g

Ursache: Jodmangel, hereditäre Defekten der Hormonsynthese: TRH, TSH Überproduktion: Hypertrophie und Hyperplasie der Follikelzellen

- **Normofunktion**
- **Hypofunktion:** Kompensationsmechanismus versagt ist
- **Hyperfunktion:** Autonome Drüsenareale bilden

Morphologie:

Struma diffusa

Struma nodosa / Knotenstruma

Kompression der Trachea, Zysten, regressive Veränderungen

Diffuse Struma

- **Endemisch** (öftersten) (10% der Erwachsene)
Jodmangel: (Alpen, Andok, Himalaya)
- **Sporadisch**
 - **Hormonproduktionverminderung**: **Goitrogene**: Kraut, Blumenkohl, Rosenkohl, Rübe
 - **Syntesenstörung** der Hormone
 - oft ungekannte Ursache

Hyperplasie, Hypertrophie
Hypothyreoid



Euthyreoid

T3, T4 norm., TSH normal,

Noduläre / Knotenstruma

Entwickelt sich von diffuse Struma

Einige Noduli können autonom sein

Toxisch noduläre Struma

Hyperplasie, Atrophie, Fibrose, Kalzifikatio,
Zystenbildung

Scintigraphie: inhomogen

Hypothyreose

➤ **Primer:**

- Hashimoto, Riedel Thyreoiditis
- Hormonsyntesestörungen, Jodmangel - **Jodmangelstruma**
- Medikamente (Li, Jodderivaten)
- Dysgenese, Operation, Bestrahlung

➤ **Sekundär:** Hypophysis, Hypothalamus

➤ **Erwachsene, Große Kinder: Myxödem**

- **Apathie, Depressio, Subkutane Ödem, Zungevergrößerung, Obstipatio, Herzinsuffizienz**

Kinder - Hypothyreose

- **Sporadisch:** Enzimdefekte, **Endemisch:** Jodmangel
- **Am Anfang der Schwangerschaft mütterliche Hypothyreose** schwergradige Symptomen
- **Später** – nicht so sehr schwergradige Symptomen

Kretinismus: Kleinwüchsigkeit, Schwannsinn

Knochen und Gehirn Entwicklungsstörungen

Breites Gesicht

Große Zunge

Umbilicale Hernia

Thyreoiditiden

- **Hashimoto (chronische lymphozytäre Thyroiditis)**
- **Subakute granulomatöse Thyreoiditis – De Quervain**
- **Riedel struma (chronische fibrosierende Thyreoiditis)**
- Subakute lymphozytäre Thyroiditis
- Palpations Thyreoiditis, Infektiös

Hashimoto Thyreoiditis

Chr. lymphozytäre Thyreoiditis - Autoimmun

Erbschaft ? (Zwischen monozygote Zwillingen 30-60 % Konkordantie)

HLA-Dr3, HLA-DR5, Polymorphismus,

Antikörper: anti-TPO, TG (TAK), Zellmembran, T3, T4

Klinik

- 4.-5. Lebensdekade, Frauen, lange Zeit unbemerkt,
- Hyper (am Anfang), später **Hypothyreose**

- Am Anfang schmerzlose diffuse, später nodose Struma
- **Labor:**
 - **T3, T4 v, TSH ^ ^ ^**
 - **Autoantikörper: anti-TPO, TG (TAK), Zellmembran, T3, T4**

- **Assoziation mit andere Autoimmunkrankheiten: Overlap-Syndrome** (Diabetes I., Autoimmun adrenalitis, SLE, myasthenia gravis, Sjögren)

- **Risiko: NHL**

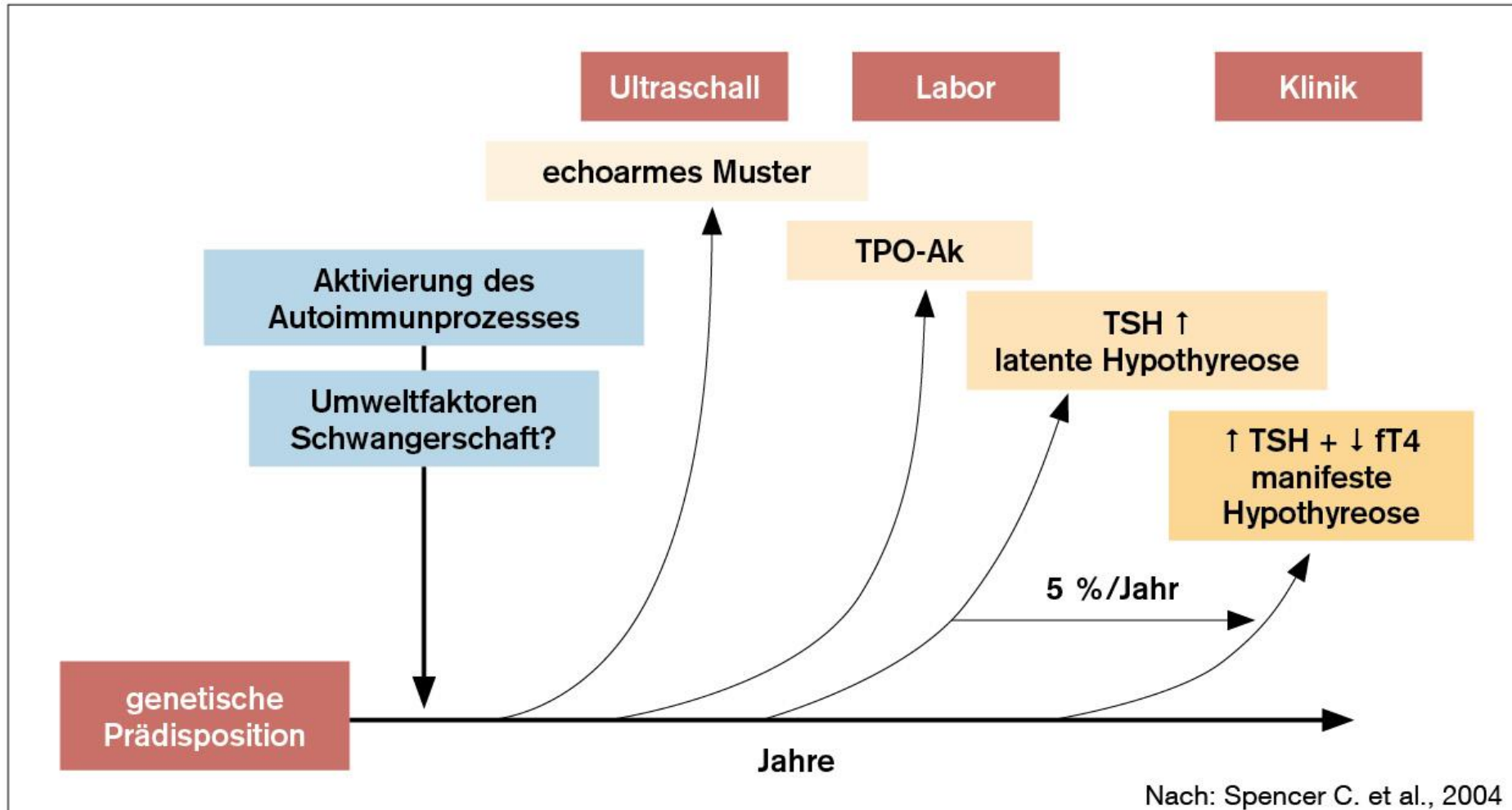
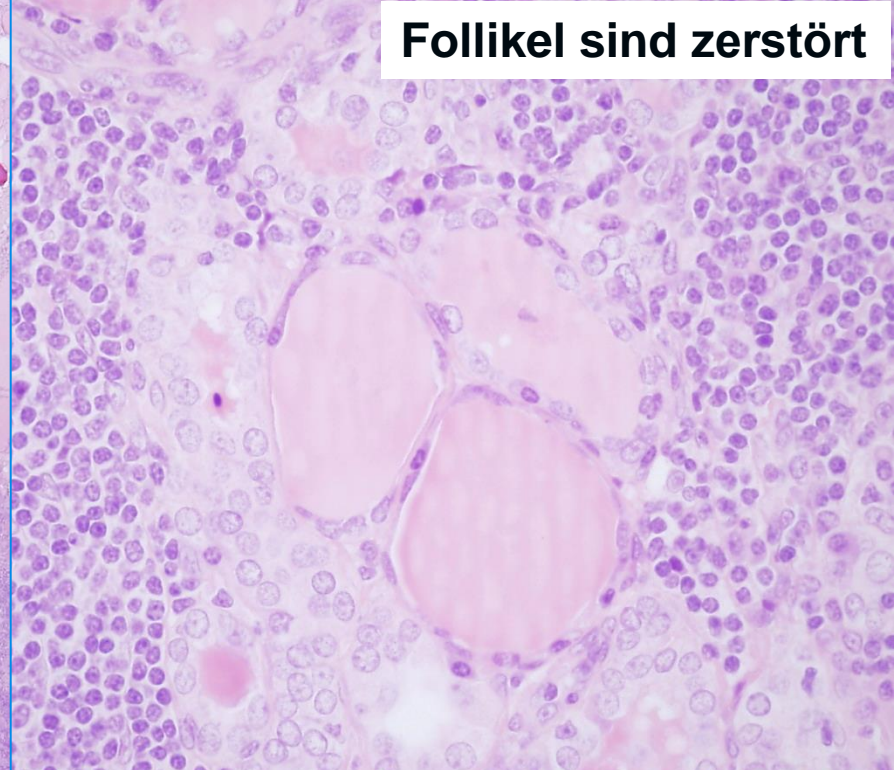


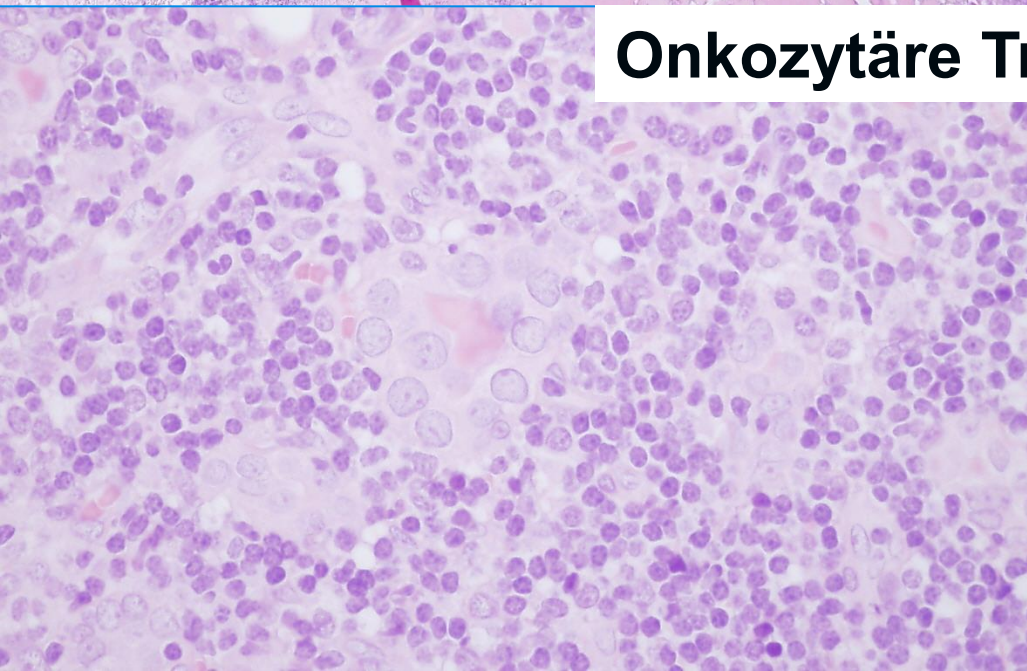
Abb. 2: Autoimmunthyreoiditis – eine dynamische Entwicklung



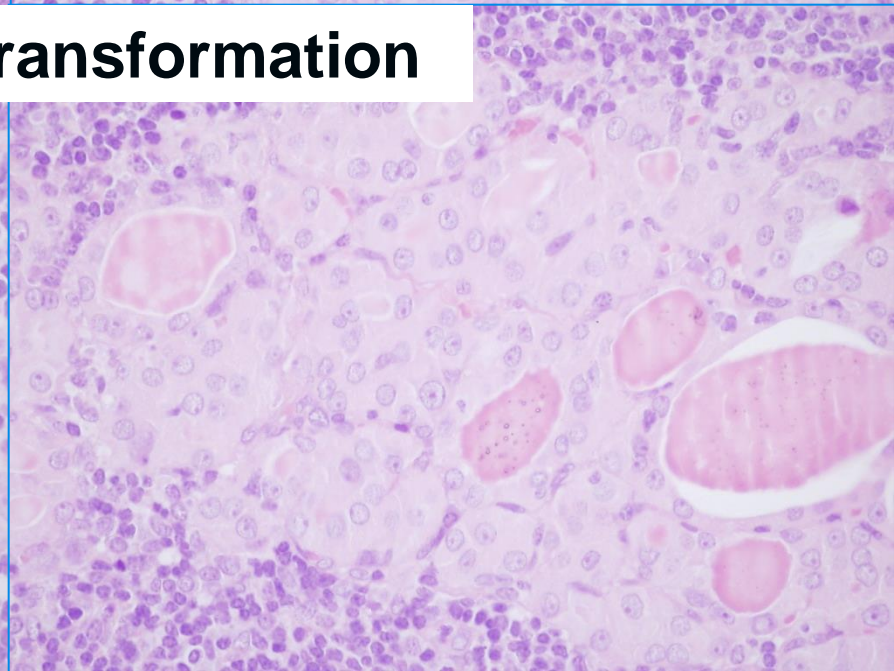
**Lymphfollikel mit Keimzentren
Lymphozyten, Plasmazellen**



Follikel sind zerstört



Onkozytäre Transformation



Subakut granulomatöse Thyreoiditis – De Quervain

Postvirale Entzündung (2-3 Wochen)

Coxsackie, Mumps, Masern, Adenovirus

Zytotoxische T Zellen

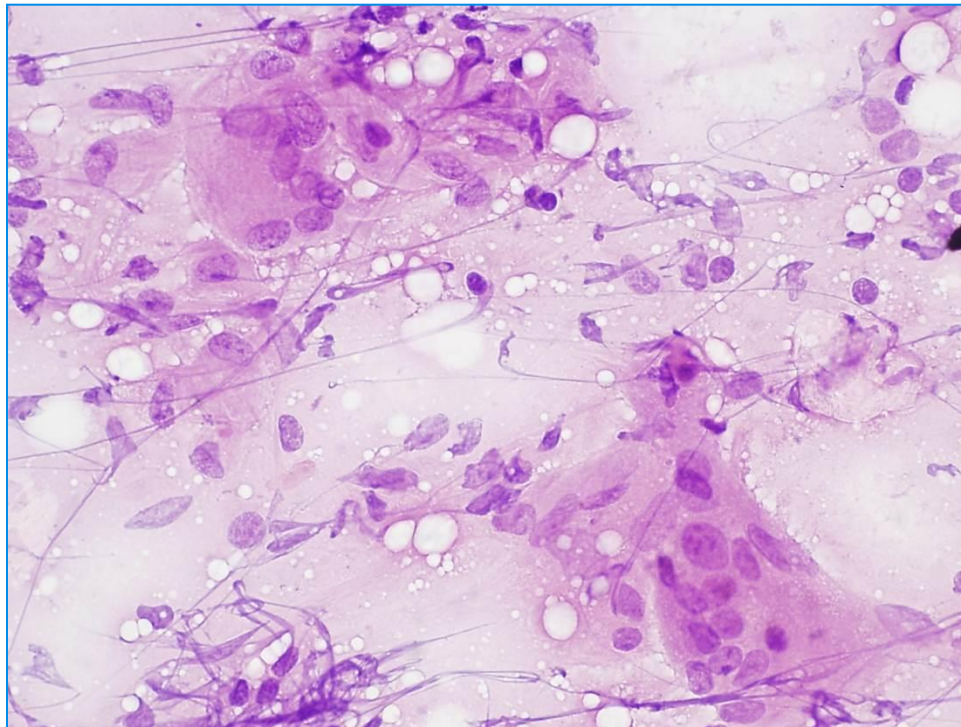
30-50 J, Frauen

Klinik: Krankheitsgefühl, **Struma**, Halsschmerzen,
Fieber

Hyper, - dann **Hypothyreose**, **spontane Heilung**

Histologie

- Granulozyten, kleine Abszesse, Lymphozyten, Plasmazellen
- Zerstörung der Follikel, Risenzellhaltige Granulom (Ungeordnete Riesenzellen um Kolloidreste)
- Granulum
- Spontanheilung mit Narbenherde



Riedel Struma

- Frauen, 40-50 J.
- Etiologie: (???), vs autoimmun (assoziiert mit PSC)
- **Klinisch imitiert Tumor: Holzhart**, asymmetrisch vergrößerte, sklerosierte Schilddrüse und Weichgewebe, Fixierung der umgebende Muskulatur, Trachea (Stridor, Dyspnoe, Dysphagie)
- **Hypothyreose**
- **Begleiterkrankung**: Retroperitoneale, mediastinale Fibrose

Subakute lymphozytäre Thyreoiditis

Selten, Frauen, 30-50 Jahren

Pathogenese? Autoimmun? (Autoantikörper)

Vorläufer der Hashimoto kann sein

Bei Schwangerschaft (postpartum Thyreoiditis)

Klinik: Schmerzlose Schilddrüsenvergrößerung

Am Anfang: **Thyreotoxikose**, T3, T4 \wedge , TSH \sim ,

Am meisten in einige Wochen geht es weg, dann

Chronische Hypothyreotische Phase

Mikroskopie: Lymphozyten, Follikelhyperplasie

Palpations Thyreoiditis

Physikale Untersuchung

Chr. Entzündung mit Riesenzellen

Morbus Graves – Basedow

Immunogene Hyperthyreose

Genetik

Konkordanz zwischen Zwillinge: 60%

HLA-DR 3, HLA-B8

CTLA-4 Polymorphism

Häufigste Ursache eines Hyperthyreoidismus

Überwiegend bei Frauen

Autoimmun: Autoantikörper:

TRAK: TSH-Rezeptor- Antikörper: bindet an den TSH-Rezeptor: Hyperplasie, Vaskularisation

TSIgG (Hormonproduktion Stimulierte Ig)

TGI (Thyroid growth-stimulating Ig)

TBII (TSH-binding inhibitory immunoglobulin)

Morbus Basedow- Graves

Merseburger Trias

1. **Hyperthyreose**
2. **Exophtalmus** (retroorbitale Lymphozyten, Ödem, GAG (glükózáminoglikan) und Hialuronacid Ablagerung der extraokulären Augenmuskeln, Fettvermehrung)
3. **Tachykardie**

Mit andere autoimmun Erkrankungen: Diabetes I., Autoimmun adrenalitis, SLE, myasthenia gravis, Sjögren, Anaemia perniciosa

Labor: TSH^{vvv} T3, T4^{^^^}

Scintigraphie: „warmes Nodulus“

Therapie: propylthiouracyl, Radiojod, Operation, β -Blocker

HISTOLOGIE:

Hyperplasie (Sanderson-Polster)

Kolloidgehalt ist vermindert

Resorptionsvakuolen

Lymphfollikel

**Resorptionsvakuolen
Sanderson Polster**



TUMOREN

Verdacht an Tumoren, wenn:

Solitäre Nodulus

Junge Patient

Mann

„Kalte Nodulus“ (kann aber „warm“ auch sein!)

➤ Gutartig

- **Follikuläres Adenom:** häufigste Schilddrüsentumor

➤ Bösartig

- **Follikuläres Karzinom**
- **Papilläres Karzinom**
- **Medulläres Karzinom**
- **Anaplastisches K.**
- Lymphom (diffuse großzellige B-Zell-Lymphom)
- Nicht epitheliale
- Metastatische (Melanom, Lunge, Mamma, Niere)

FOLLIKULÄRES Adenom –

Nicht funktionierende (oft „kalt“)

Hormon-produzierende

(„warm“, „heiß Nodulus“

toxisches / autonomes Adenom)

Kapsel, Einblutung, Fibrose

Dicht liegende Follikel

KEIN KAPSEL / GEFÄßINVASION

Frequenz – bösartige Tumoren

- **Papilläres Karzinom** 75%
- **Follikuläres Karzinom** 15%
- **Medulläres Karzinom** 5%
- **Anaplastisches K.** 10%
- **Lymphom** 2%
- **Nicht epitheliale** 0.8%
- **Metastatische** 0.2%

Bösartige Schilddrüsentumoren

Genetik – Mutationen

- **Papilläres:** **BRAF**, MAP-Kinase, RET onkogen
- **Follikuläres:** RAS, PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) γ -1
- **Medulläres:** **MEN-2: RET Onkogen**
- **Anaplastisches:** p53

Ionisierende Strahlung

(Therapie, Umweltwirkungen)

Papilläres Karzinom

Frauen in der Mittelarter, aber nicht immer

Symptomen: „Nodulus“, Heiserkeit, Husten, Dysphagie
Dyspnoe

Metastasen: regionale Lymphknoten (auch bei kleine Karzinomen), selten Fernmetastasen

Prognosis: relative gut (95% - 10 J. Überlebensrate)

Therapie: Op. + radiojod th.

Papilläres Karzinom



Häufig multiplex, beidseitig

„Klassisch“

Kein Kapsel, Papillen / Pseudopapillen

Milchglaskerne, Zytoplasmainspülung
(Kaffeebohnenartige Kerne/groove)

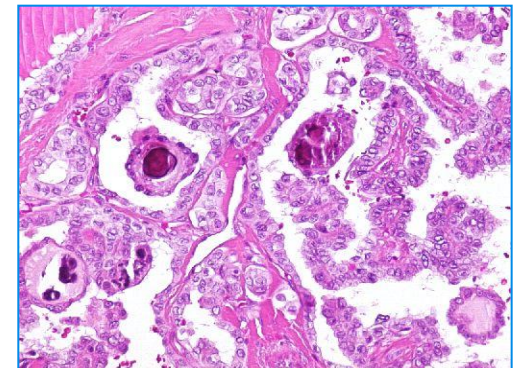
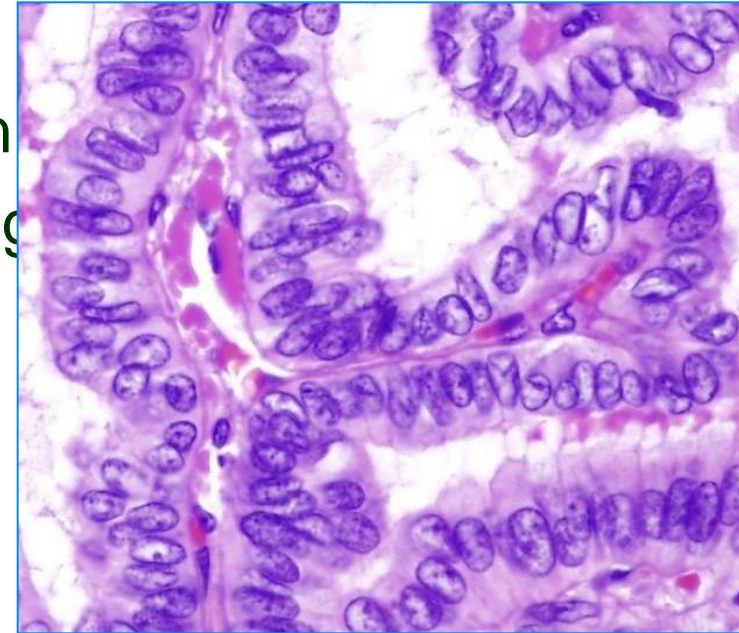
Psammomkörperchen

Spezielle Formen

Eingekapseltes, Follikuläres, Tall Zell,

Diffus sklerotizierende (Kinder)

Hyalinzierende trabekuläre



Follikuläres Karzinom

Ältere Frauen (über 40 J.)

Langsam entwickelte Nodulus (im allgemeine „kalte“ Nodulus)

Monotone Zellen (wie bei Adenomen)

- **Minimal-invasive:** Kapsel, **Malignitätskriterium:**
Kapsel und / oder Gefäßinvasion
- **Grob invasive Karzinomen:** kein Kapsel

Fernmetastasen (**Skeletsystem**, Lunge, Knochen, Leber)

Prognose: Hängt von die Metastasen

Therapie: Op. + radiojod th

Anaplastisches K.

Alte Patienten, Frauen über 60 J.

De novo oder am Grunde eines Schilddrüsentumoren

(follikuläres oder papilläres Karzinom (20%))

Schnell wachsender, **agressiver** Tumor: Heiserkeit, Dyspnoe, Kompression,

Mortalität 100 % in 1 Jahr, 5-JÜR: <10%

Histologie: Pleomorphes Bild: Riesen-, Spindel-, Kleinzellige, Fibrose, atypische Mitosen

Medulläres Karzinom

C Zellen (Calcitonin)

Nodulus, Heiserkeit, Dysphagia, **Serum Calcitonin**
(Bei andere Tumoren auch, als Paraneoplasie!!!)

Calcitonin ^{^^}, aber Hypokalzinämie nicht immer

Solitär Nodulus (sporadisch)

Multiplex (kleiner, familiär, neben C Zell Hyperplasie)

Metastasen: regionale Lymphknoten, Lunge, Leber, Knochen

Medulläres Karzinom

80 %: **sporadisch** (50 J.)

20 %: **familiär** (20 J.)

MEN Syndrom 2A, 2B. Patienten, oder

FMTC (Familiäres medulläres Thyroid Karzinom Synd.)
spec.MEN2A)

Familiär: RET-Mutation (C Zell Hyperplasie) – **Profilaktische
elektive Thyreoidektomie**

**Bei MEN Typ 2A, 2B: Calcitoninspiegel bestimmen!!! -
Thyreoidektomie**

Nebenschilddrüse

IV. Pharyngeale Schlundtasche

4 Drüsen auf der Rückseite der Schilddrüse

10 %-nur 3 Drüsen

Irgendwelche Lokalisation durch die Entwicklungswege, am meistens Thymus,
andere ektope Lage

Parathormon (PTH)

1. Mobilisierung von Kalzium aus der Knochen
2. Tubuläre Kalziumreabsorption
3. Intestinale Kalziumabsorption

Primer Hyperparathyreose

PHPT

Adenom 75-80% (eine Drüse): ander atrophisch

Hyperplasie 10-15% (mehrere Drüsen)

Karzinom <5%

Frauen / Männer 3/1

Mittelalter, oder später

Sporadisch, selten MEN 1, oder MEN2A

Adenom: 80% aller PHPT

MEN1 : 11q13 (tumor suppressor gen inactivation)

MEN2A : 10q - RET mutation (tyrosine kinase receptor)

Familiäre hypocalciurische Syndrom

Sporadisch - PRAD1 Gen (Parathyroid Adenoma Gen 1)

Komplikationen der Hyperparathyreose

Labor: Hyperkalzämie, Hypophosphatämie

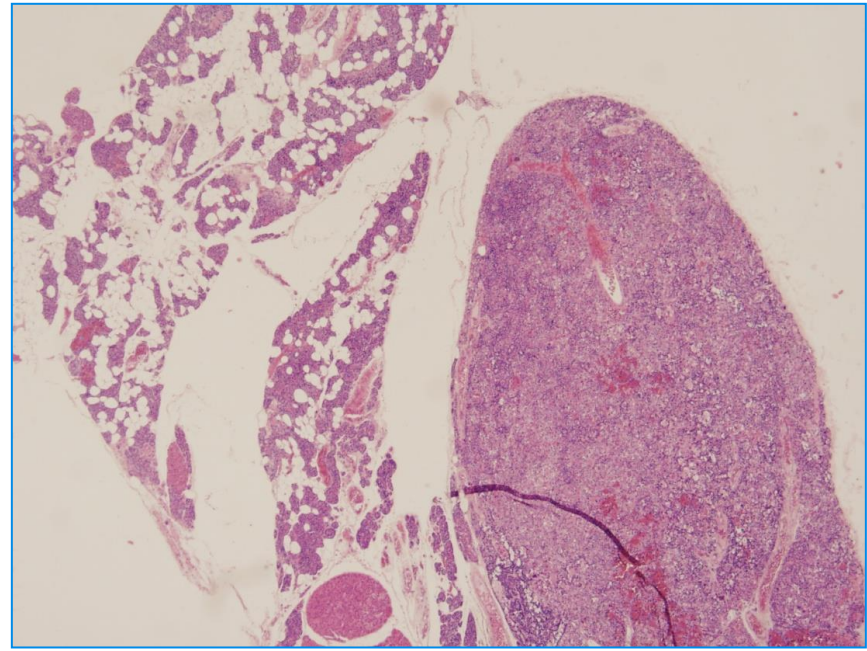
Nierensteine

Nervensystem: Depression, Neuropathie, Wesensveränderungen,
Hyperreflexie, Gedächtnisstörungen

Ostedystrophia fibrosa cystica, Muskelatrophie

GI System: CP, Ulzera, Verstopfung

Arterielle Hypertension



Mikroskopie

Adenom: 1 Drüse (kein Fett) - „Normale“ Nebenschilddrüse mit Kapsel, Endokrine Atypie: polymorphe Kerne, mehrkernige Zellen

Hyperplasie: mehrere Drüsen (Drüsenzellen+Fett), aber nicht immer alle Zelltypen – keine Atypie

Karzinom: hormonaktiv, Kapsel / Gefäßinvasion, Fibrosebänder, Zellpolymorphie, **ABER Atypie ist ungewöhnlich**

Metastasen (Lymphknoten, Lunge, Leber, Knochen)

Sekundärer HPT

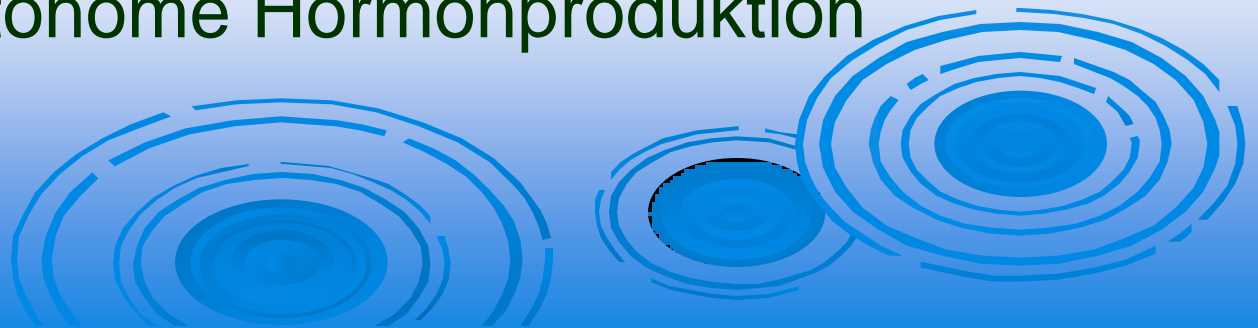
Hyperplasie aller Drüsen

➤ Niedrige Serumkalziumspiegel

- Chronische Niereninsuffizienz
- Vitamin D3 Mangel
 - Malabsorption, Fanconi-Anämie, tubulärer Azidose

Tertirer HPT

Lang anhaltende Nebenschilddrüsenhyperplasie 
Autonome Hormonproduktion



NEBENNIERE

Nebennierenrinde

Funktionierende – Nicht funktionierende

Hyperplasie	Adenom	Karzinom
<ul style="list-style-type: none">➤ Kein Kapsel➤ Diffus: Bei Hypophysis Adenom➤ Nodulär	<ul style="list-style-type: none">➤ Einseitig➤ Rund➤ Kapsel➤ gelbisch➤ Black Adenom (lipofuscin)➤ 10-50g➤ Übrige Drüse: Atrophie➤ 10%: hormonell inaktiv	<ul style="list-style-type: none">➤ Große, mehr als 100g➤ Mitosen (5/50 FHV (Felder bei hoher Vergrößerung))➤ Destruktive Wachstum, Nekrose, Einblutung➤ Fibrotische Bänder➤ Zellpolymorphie, Atypie, Kapsel-, Gefäß Invasion➤ Metastase

Nebennierenrinde Atrophie

- Rinde ist hell (Lipiddepletion), atrophisiert
- Lipiddepletion wegen verminderte ACTH Produktion
 - Steroidtherapie (beidseitig)
 - Funktionierende Tumor in der nebenliegende Nebenniere
 - Wegen Stress

Adenom

Cushing Syndrom
Nicht funktionierende

*Schnittfläche : gelb: fettreiche
steroidproduzierende Zellen*

Nebennierenrinde Karzinom

Überleben die Patienten nur 1-3 Jahre

Nichthormonaktive: schlechtere Differenzierung, Prognose

Modifizierte Weiss Kriterien der Malignität

Score: >3 spricht für eine Malignität des Tumors

Score: 2x Mitosenrate + 2x eosinophile Zellen Kriterium+
atypische Mitosen + Nekrose + Kapselinvasion

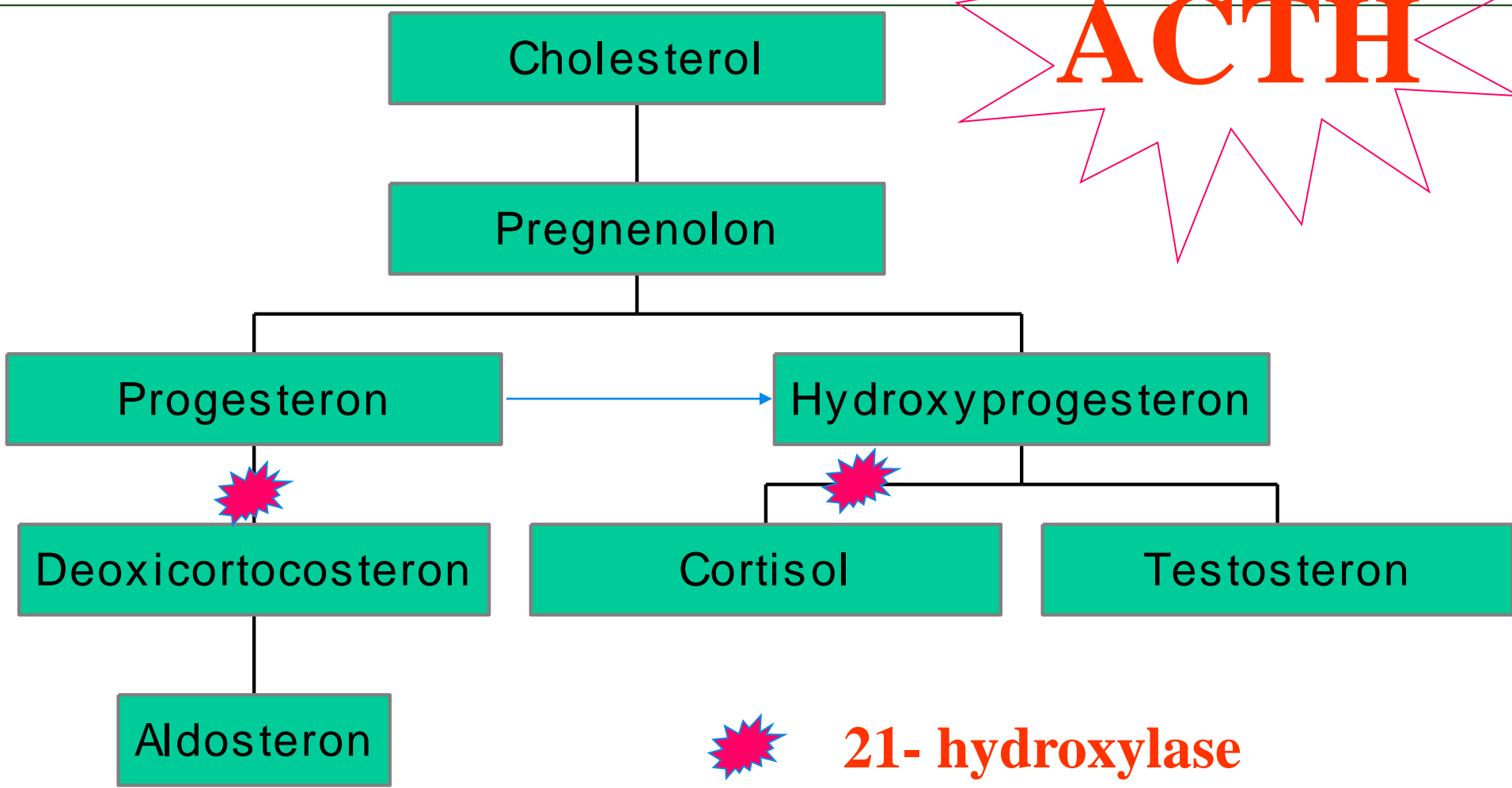
- >5 Mitose auf 50 hochauflösende Gesichtsfelder
- Eosinophile Zellen (<25% aller Tumorzellen)
- Atypische Mitosen
- Nekrose
- Kapselinvasion

Nebennierenrinde Hyperfunktio

1. Adrenogenitales Syndrom

1. ACTH produzierende Tumoren
2. Nebennierenrinde Tumor
3. Nebennierenrinde: **CAH: Congenitale Adrenale Hyperplasie**
 - A. rec., **21 β -hydroxylase Mangel**

Nebennierenrinde Hormone



- **Virilismus – pseudohermafroditismus**
- **Pubertas praecox**
- **Salzverlust Syndrom (Wasserverlust) (21 β -hydroxylase)**
- **Nicht Salzverlust Syndrom (Kein Wasserverlust) Form (11 β -hydroxylase)**
 - **Hypertonie**

2. Cushing Syndrom (Hyperkortikolismus)

- ACTH Überproduktion in Hypophyse - Morbus Cushing
bilaterale Hyperplasie, Frauen, 30-40 J., 65%
- Ektopische ACTH oder CRH Produktion in Tumoren
(paraneoplastische Syndrom)
- Nebenniere: unabhängig von ACTH: Kortisol Überproduktion
(adrenale: **Adenom**, **Karzinom**, diffuse Hyperplasie –
micronoduläre: A.dom: Kinder, junge Erwachsene)
- Iatrogen (Kortisoltherapie): häufigste Ursache eines Cushing-Syndrom

Cushing Syndrom

- Zentrale Obesität (Stammfettsucht)
- Vollmondgesicht
- Muskelschwund, Müdigkeit
- Plethora (Anaemie)
- Glukose Intoleranz / Steroid Diabetes
- Osteoporose
- Striae rubrae
- Depressio, Psychose
- Menstruations Störungen

3. Hyperaldosteronismus

➤ Primäre Hyperaldosteronismus

- **Conn Syndrom** (sekretierende Adenom – Frauen in Mittelalter)
- **Hyperplasie** (Kinder, junge Erwachsene), Karzinom (selten), Biosynthese Störung
- „niedrige Renin Hyperaldosteronismus“

➤ Sekundäre Hyperaldosteronismus: diffuse Hyperplasie

- **Renin – Angiotensin System: übermäßige Aktivierung**
- Blutverlust, Hypovolaemie, Schwitzen, niedrige se Albumin (Zirrhose, Nephrosis Syndr., Malnutritio)
- **Hohe Serum Renin**

➤ Na Retention, Hypokalaemie, Hypervolaemie, Hypertensio, Muskelschwund, Herzmuskel-Schädigung, Kopfschmerzen

I. Primär Nebennieren Insuffizienz

1. Primär chronisch (M. Addison)

- Klinisch manifestiert sich: über 90%-ge Zerstörung
- Öfters subklinische Erkrankung: Bei Stress
- Fehlende Glukokortikoid- und Mineralokortikoid-Produktion, Hoche ACTH

• Ursachen:

- **Autoimmun Adrenalitis (Idiopathische Nebennieren Athrophie) – 60%**
- Tuberkulose – 30%
- Metastase (Lunge, Mamma) – 10%
- Systemische Amyloidose, Pilzinfektionen, Einblutung, Hämochromatose, Sarkoidose, AIDS

Polyglanduläre autoimmun Syndromen

HLA-DR3 (Defekt von Suppr.T Zellen)

➤ Typ. I. (selten):

- Hypoparathyroidismus
- Chronisch mucocutan Candidiase
- **Nebennierenrindeinsuffizienz – autoimmun Adrenalitis**
- Hypogonadismus
- Hypothyreose

➤ Typ. II.:

- **Nebennierenrindeinsuffizienz – autoimmun Adrenalitis**
- Autoimmun Thyreoiditis
- **Typ. I DM**
- Hypogonadismus

- **Mangel: Glukokortikoide und Mineralokortikoide**
- Blaße, irregulär geschrumpfte Nebenniere, lymphozytäre Infiltrat
- **Schwäche**, Müdigkeit
- Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, **Gewichtsverlust, Diarrhö**
- **Hyperpigmentation** (hohe MSH)
- **Hyperkalämie, Hyponaträmie, Hypovolämie, Hypotonie**
- Der Herz verkleinert sich wegen Hypovolaemie
- Hypoglykämie
- **Addison Krise** wegen Stress: Schwäche, Hyperpyrexie-Hypothermie, Koma, vaskuläre Kollaps

2. Akute adrenokortikale Insuffizienz

- **Addison - Krise, chronische Insuffizienz, Stress**
 - Nach Steroidtherapie
 - Antikoagulative Therapie
 - Stress: Trauma, postoperative Phase
 - Massive Blutung (**Waterhouse-Friderichsen-Sy.**)
- **Ausfall von Mineralokortikoide:** Wasser- und Elektrolytverlust, Schwäche, Hyperpyrexie-Hypothermie, Koma, vaskuläre Kollaps
- **Glukokortikoid-Mangel:** Hypoglykämie

Nebennierenblutung

Waterhouse – Friderichsen Syndrom

Meningococcus Sepsis

(Pseudomonas, Staphylococcus,
Haemophilus influenzae)

2. Sekundäre NNR-Insuffizienz

- Hypophysenadenom: Inadequat ACTH Sekretio
 - Nicht hormonesekretierende Adenom der Hypophyse
- **Kortizolmangel**
- Aldosteronproduktion ist normal, welche durch das Renin-Aldosteron-System reguliert, ACTH unabhängig ist

Nicht epitheliale Nebennierenrinde Tumoren

- **Myelolipom:** Fett- und hämopoetische Knochenmarkzellen

Nebennierenmark

- **Anatomie: 10% des Gewichts der Nebennieren**
- **Neuroendokrine, Chromaffin Zellen: Katekolamin-Sekretion**
- **Sustentakulare / Stromazellen**

- **Unter Kontroll des Sympatisches System**
- **Synthese der Katekolamine**

PARAGANGLION SYSTEM

- **Adrenalin, Noradrenalin**
produzierende chromaffin Zellen
- Nebennierenmark
- Glomus caroticum – parasympathisches System
- Zuckerkandl-Organ – sympathisches System
- Viszerale Paraganglionen

Nebennierenmark Tumoren

- **Phäochromozytom - Erwachsene**
 - stammen von chromaffin Zellen
 - Sporadisch, MEN 2, vHL, NF1
- **Neuroblastom - Kinder**
 - Stammen von primitive neuronale Elemente - Ganglionzellen

Phäochromozytom

- **Frauen > Männer, jede Lebensalter**
- **10% - Regel**
 - Familiär: MEN 2A,B (2/3 bilateraler)
 - Extraadrenale Lokalisation (Paragangliome)
 - Beidseitig (80%: unilateral, 10%: extradrenal)
 - Bösartig

Phäochromozytom

- 90-95% gutartige Tumoren, 5-10% bösartig
- Von **Chromaffin Zellen**
- Produziert **Katekolamine** (Dopamin, Adrenalin, Noradrenalin)
 - **Urin:** VMA (Vanilinmandelsäure), HVA (Homovanilinsäure)
 - Paroxysmale Hypertension, Hypertensive Krise
- Sporadisch, solitär (90%) - 3.-5. Jahrzehnten
- Multiplex, extradrenale (paraganglioma) familiäre Syndromen – 1.-2. Jahrzehnten

Phäochromozytom

MAKROSKOPIE

Im Mittel 5-6 cm

Kapsel, Einblutung, Zystische Degeneration

MIKROSKOPIE

Zellballen

- Granuläres eosinophyles Zytoplasma, geringe Atypie
- Stütz/Sustentakuläre Zellen

Zahlreiche Kapillaren

Neuroblastom

DIE HÄUFIGSTEN EXTRAKRANIELL AUFTRETENDEN MALINEN TUMOREN DES KINDESALTERS

- Jünger als 5 Jahre alte Kinder (80-95%)
- Tumoren des **sympatischen Nervensystems**:
 - Nebenniere, im Bauchraum paravertebrale sympathische Ganglionen
- Sporadisch / familiär, Hypertensio selten
- In situ Form (kleine Nodulus – entwickelt spontan zurück)
- In 90% produzieren **Katekolamine** – VMA, HVA
- Amplifikation von **N-myc** Protoonkogen (25%)

- Produzieren Katecholamine (Metaboliten: Vanilinmandelsäure) - Tumormarker
- Meist eingekapselt, Nekrose, Einblutung, Zysten, Verkalkung
- Ca. 15% aller Krebstodesfälle bei Kindern

Prognose

- **A: Alter:** 5 J. ÜLR: unter 1 LJ.: 80%. Über 1 LJ:10%
- **B: DNS Inhalt:** triploide Karyotyp: besser
- **C: N-myc Amplifikation:** schlecht
- **D: Differenzierung** / Regression: besser
 - Neuroblastom
 - Ganglioneuroblastom
 - Ganglioneurom

Neuroblastom

„Klein blau rundzellige Tumoren“

Zellpolymorphie, Atypie, viele Mitosen

Homer-Wright Pseudorosetten (NSE- Tumormarker)

Neuropil: neurofibrilläre Matrix (Stroma)

Ausreifung / Ausdifferenzierung

alle Differenzierungsstufen vom Neuroblasten
spontan oder nach Kemothérapie

**Neuroblastom – Ganglioneuroblastom – Ganglioneurinom
Differenzierter – reife neuronale Strukturen – gute Prognose**