

250 Jahre EXZELLENZ in medizinischer Lehre, Forschung & Innovation und Krankenversorgung

## 7. Praktikum

Pathologie der endokrinen Drüsen

II. Institut für Pathologie, Semmelweis Universität

# Das endokrine System

## A. Endokrine Organe

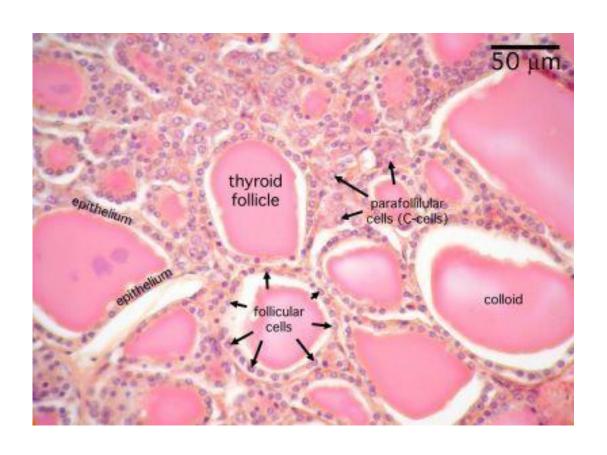
- 1. Hirnanhangsdrüse
- 2. Zirbeldrüse
- 3. Schilddrüse
- 4. Nebenniere
- 5. Nebenschilddrüse

## 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 = Hypothyreose

## Morphologisch:

- Hyperplasie: Struma (diffus oder multinodulär)
- Entzündungen Thyreoiditiden
  - Infektiv selten
  - Autoimmun (Hashimoto, Basedow) häufig
  - andere Ätiologie (Abtasten, Interferon-α, amiodaron)
- Tumoren (gutartige, bösartige)

# Hyperthyreose

- 5
- Funktionell:
- <u>Hyperfunktion</u> = <u>Hyperthyreose</u>
- 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
  - Vergrößte 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
    - latrogen (Resektion, Bestrahlung, Medikamente)
    - Andere (Hämokromatose, Amyolidose, Sarkoidose)
  - Sekundär: TSH-Mangel (Hirnanhangsdrüsekrankheiten)
  - Tertiär: TRH-Mangel (Hypothalamuskrankheiten)
- Klinische Symptome:
  - Myxödem (Erwachsen)
  - Kretenismus (Baby)

# Hyperplasie - Struma

### **Mehrknotiges Struma**

- Funktionell
  - Hyperfunktion = Hyperthyreose
  - Hypofunktion = Hypothyreose
- Morphologisch:



- Hyperplasie: Struma (diffus oder multinodulär)
  - Entzündungen Thyreoiditider
  - Infektiv selte
  - Autoimmun (Hashimoto, Basedow) häufig
  - andere Ätiologie (Abtasten, Interferon-α, amiodaron)
  - Tumoren (gutartige, bösartige)

- Meistens bei älteren Patienten
- dauernder TSH-Anstieg (zB. lodmangel)
  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

# 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:

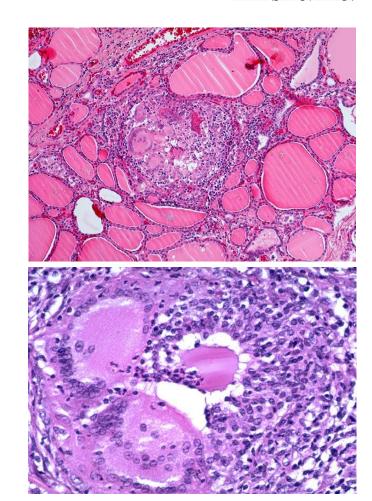


- Hyperplasie: Struma (diffus oder multinodulär)
- Entzündungen Thyreoiditide
- Infektiv selte
- Autoimmun (Hashimoto, Basedow) häufig
- andere Ätiologie (Abtasten, Interferon-α, amiodaron)
- Tumoren (gutartige, bösartige)

# de Quervain-Thyreoditis

- Funktionell:
- Hyperfunktion = Hyperthyreose
- Hypofunktion = Hypothyreose
- Morphologisch:
- Hyperplasie: Struma (diffus oder multinodulär)
- Entzündungen Thyreoiditiden
- 5
- 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



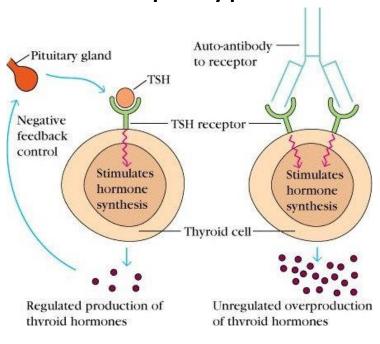
## Basedow-Krankheit

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

- Funktionell:
- Hyperfunktion = Hyperthyreose
- Hypofunktion = Hypothyreose
- Morphologisch:
  - Hyperplasie: Struma (diffus oder multinodulär)
  - Entzündungen Thyreoiditiden
    - Infektiv selten



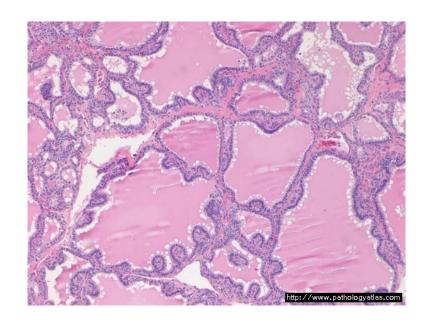
- Autoimmun (Hashimoto, Basedow) häufig
- andere Ätiologie (Abtasten, Interferon-α, amiodaron)
  Tumoren (gutartige, bösartige)



## Basedow-Krankheit

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





## Hashimoto-Thyreoditis

- Funktionell:
- Hyperfunktion = Hyperthyreose
- Hypofunktion = Hypothyreose
- Morphologisch
  - Hyperplasie: Struma (diffus oder multinodulär)
  - Entzündungen Thyreoiditiden
  - Infektiv selter

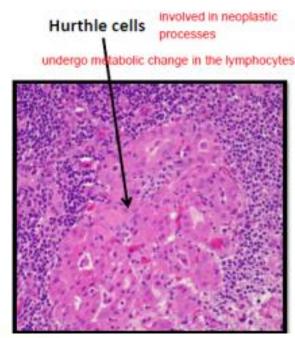


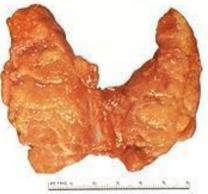
- Autoimmun (Hashimoto, Basedow) häufig
- andere Atiologie (Abtasten, Interferon-α, am Tumoren (gutartige, bösartige)
- Beginnt mit Hyperfunktion, der Normofunktion folgt; am Ende steht hypofunktioneller Zustand
- Menschen in mittlerem Alter
- häufiger bei Frauen
- Anti-Tg und anti-TPO Autoantikörper (humorale Immunantwort)
- T-Zell Funktionsstörung (zelluläre Immunantwort)
- assoziert mit HLA-DR3 und DR5 Haplotyp

# Hashimoto-Thyreoditis

- 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

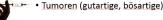
- Gutartig am häufigsten: follikuläres Adenom
- Solitär, gut begrenzt, hat Kapsel
- abwechslungsreiche Größe, Farbe (grauweiß, braurot),
  Makroskopie (Einblutungen, Fibrose, zystische degenerierte Bereichen)
- abwechslungsreiche Mikroskopie: Adenomen mit makro- und mikrofollikulärer, Hürthle-zelliger,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

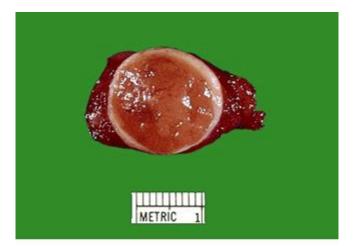
#### Funktionell

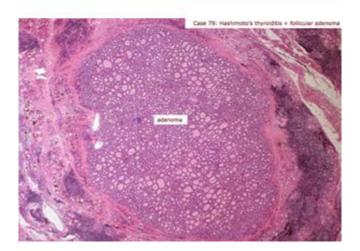
- Hyperfunktion = Hyperthyreose
- Hypofunktion = Hypothyreose

#### Morphologisch:

- Hyperplasie: Struma (diffus oder multinodulär)
- Entzündungen Thyreoiditide
  - Infektiv selten
  - Autoimmun (Hashimoto, Basedow) häufig
- andere Ätiologie (Abtasten, Interferon-α, amiodaron)







# 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 Chirugie 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 (kaffeebohnartige Kerne), intranukleare Pseudoinklusionen (orphan Annie)
  - Struktur:
    - Papilläre und follikuläre Teile in verschiedenen Verhältnis
    - wahre Papillen, in den Psamomm-Körpern auftreten können

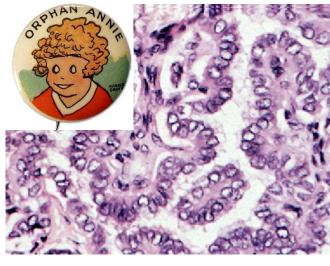
- Funktionell:
  - Hyperfunktion = Hyperthyreose
- Hypofunktion = Hypothyreose
- Morphologisch
  - Hyperplasie: Struma (diffus oder multinodulär)
  - Entzündungen Thyreoiditiden
  - Infektiv selte
  - · Autoimmun (Hashimoto, Basedow) häufig
  - andere Ätiologie (Abtasten, Interferon-α, amiodaron)

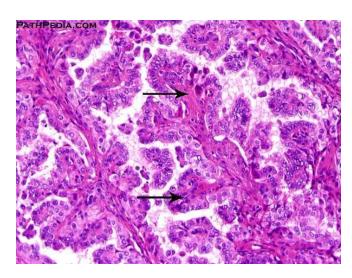


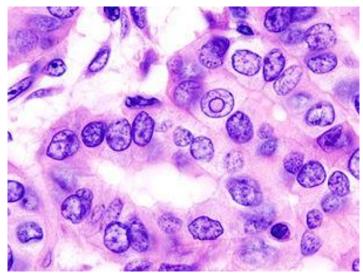
Tumoren (gutartige, bösartige)

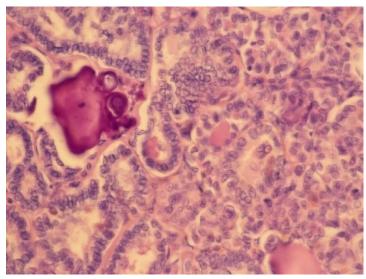
# Bösartige Tumoren Papilläres Karzinom





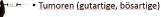






## Bösartige Tumoren Anaplastisches Karzinom

- Funktionell:
- Hyperfunktion = Hyperthyreose
- Hypofunktion = Hypothyreose
- Morphologisch:
- Hyperplasie: Struma (diffus oder multinodulär)
- Entzündungen Thyreoiditiden
- Infektiv selte
- · Autoimmun (Hashimoto, Basedow) häufig
- andere Ätiologie (Abtasten, Interferon-α, amiodaron)



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

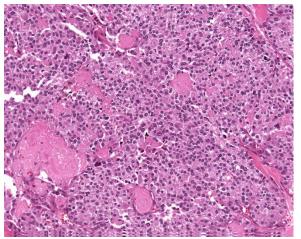
## Bösartige Tumoren Medulläres Karzinom

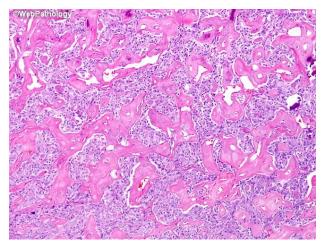
- Funktionell:
- Hyperfunktion = Hyperthyreose
- Hypofunktion = Hypothyreose
- Morphologisch:
  - Hyperplasie: Struma (diffus oder multinodulär)
  - Entzündungen Thyreoiditider
  - Infektiv selte
  - · Autoimmun (Hashimoto, Basedow) häufig
  - andere Ätiologie (Abtasten, Interferon-α, amiodaron)

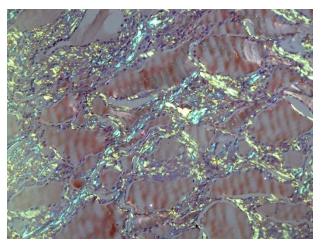


• Tumoren (gutartige, bösartige)

- 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)

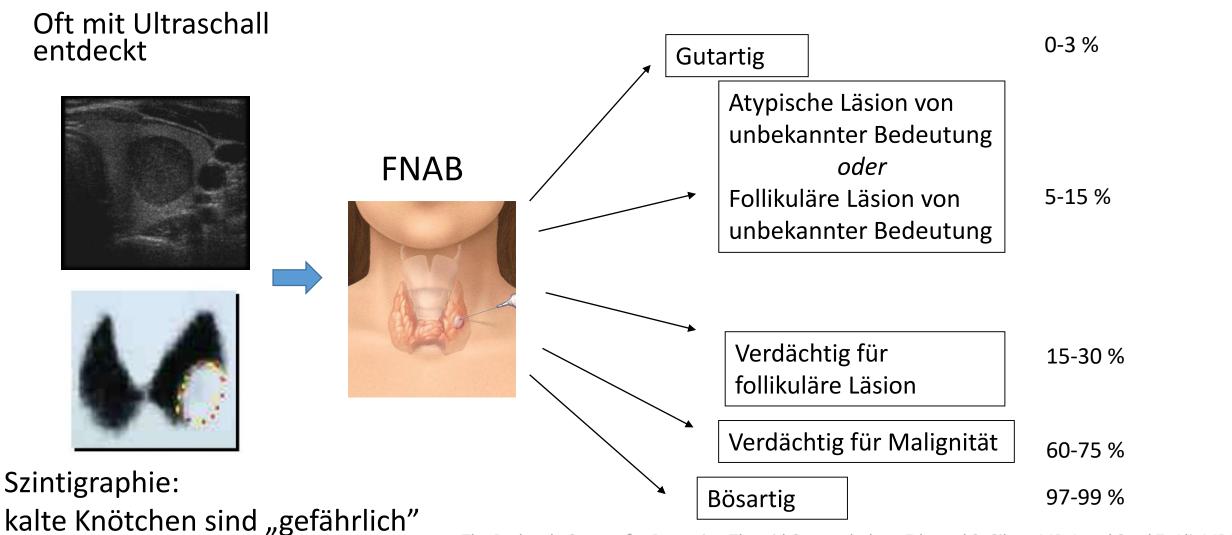






# Untersuchung eines solitäres Knötchen

### Malignitätschance

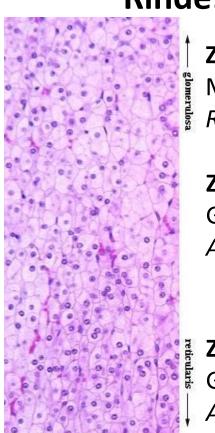


The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology Edmund S. Cibas, MD,1 and Syed Z. Ali, MD2

## Nebenniere

Rinde (mesodermale Ursprung) und Mark (neuroektodermale Ursprung)

### Rinde:



### Zona glomerulosa:

Mineralokortikoide *RAAS System regelt* 

### Zona fasciculata:

Glukokortikoide ACTH regelt

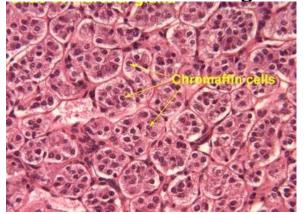
### Zona fasciculata:

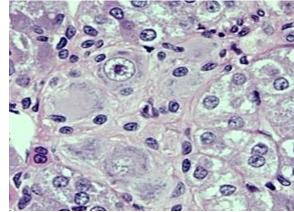
Gonadotrope Hormone ACTH regelt

### Mark:

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

verstreute Ganglionzellen





# Pathologie den Nebennieren

#### **Funkzionell**

- 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)

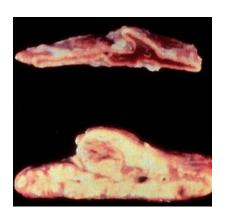
# Nebenniererinde-Hyperplasie

### Diffuse Hyperplasie

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

### Noduläre Hyperplasie

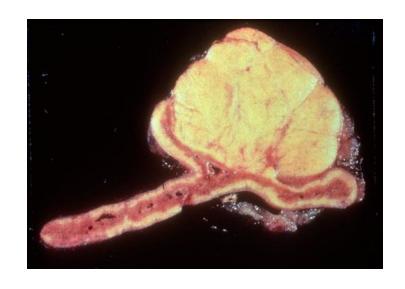
- hyperplastische Noduli
- keine Kapsel
- Ursachen:
  - unabhängig von ACTH
  - bilateraler idiopathischer Hyperaldosteronismus
  - kongenitale adrenale Hyperplasie





# Gutartige Tumoren Nebenniererinden-Adenom

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

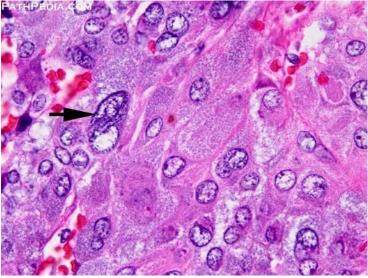




# Nebennieremark - Phäochromozytom

- adrenaler Typ: stammt von Chromaffinzellen des Nebennierenmarks (extraadrenale Ursprung: Paragangliom)
- Catecholamin produzierende Tumoren
- schwergradige Sympathikotonie
  - Blutdruck (sekundäre Hypertonie, sofortiger Bluthochdruck)
  - Puls个
  - Blutzucker个
- 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
- <u>Pankreas</u> Neuroendokrin Tumoren
- Hirnanhangsdrüse-Adenom
- Mutation des *menins* (11q)

#### MEN-2

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

MEN-2A

MEN-2B

•+Parat Hyperplasie

- •<u>+marfanoides Aussehen</u>
- Schleimhautveränderungen (Neurom)