

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

Pathologie des endokrine Pankreas

Diabetes mellitus, Inselzelltumoren des Pankreas

Dr. Katalin Borka, MD, PhD

II. Institut für Pathologie, Semmelweis Universität

09.03.2020.

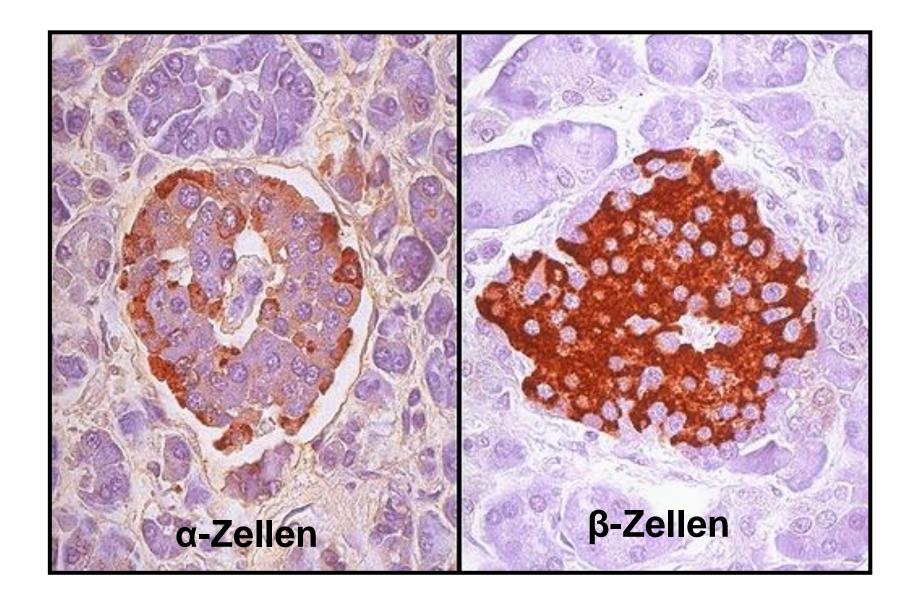
DIABETES MELLITUS

- HYPOINSULINISMUS
- ZUCKERKRANKHEIT
- Blindheit, Amputationen, Niereninsuffizienz

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

die Insulinresistenz fördern

Endokrines Pankreas



Definition

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

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 ausführt wird.

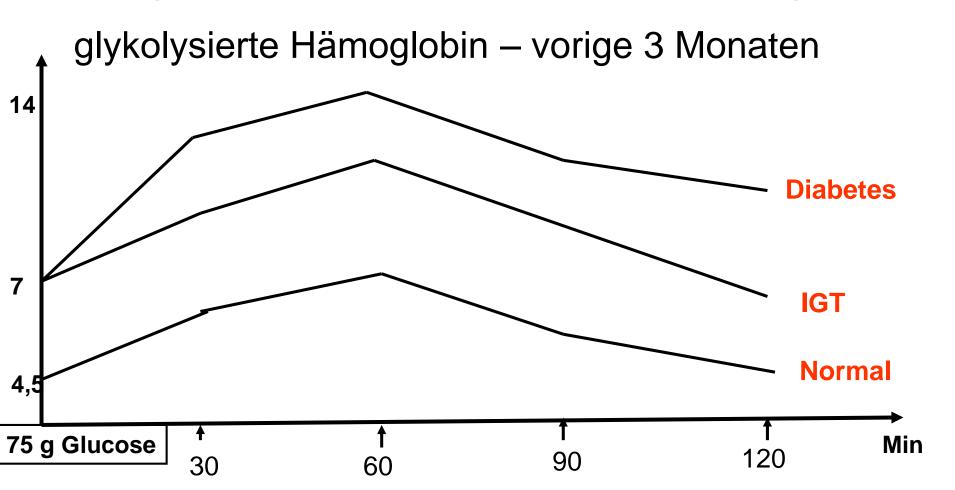
- die Behandlungsprävalenz des Diabetes mellitus nach Standardisierung für die Bevölkerung Deutschlands im Jahr 1998 bei 5,9 Prozent lag und seitdem kontinuierlich auf 9,7 Prozent im Jahr 2009 angestiegen ist
- standardisiert auf die deutsche Bevölkerung lag die Inzidenzrate bei den 55- bis 74-jährigen 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

- Gehobene Zuckerspiegel (IFG impaired fasting glucose)
- 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-Belastungtest (Orale Glukose ToleratieTest - OGTT)



BLUTZUCKERSPIEGEL (mmol/l)- 2012

Normale Glykosetoleranz:

Zuckerspiegel <=5,5 OGTT 2 Stunden < 7,8

Gehobene Zuckerspiegel (IFG – impaired fasting glucose)

Zuckerspiegel >=**5,6 aber < 7,0** (5,5-6,9)

OGTT 2 Stunden < 7,8

Verminderte Glukosetoleranz (IGT – impaired glucose tolerance)

Zuckerspiegel < 7,0

OGTT 2 Stunden >=7,8 de < 11,1 (7,8-11,0)

Diabetes mellitus

Zuckerspiegel >=7,0

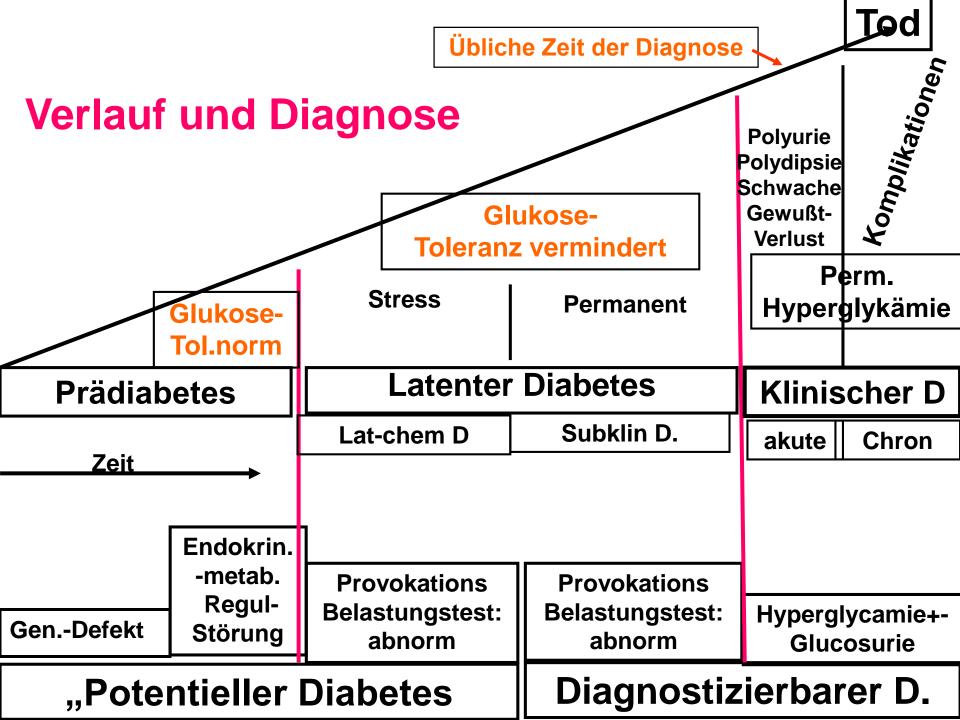
OGTT 2 Stunden >=11,1

Diagnose

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

Postprandiale Glukosespiegel

- Nach 2 Stunden wieder normal
- Bei Diabetes Patienten: ≥ 11 mmol/l
- Nur bei Kontroll-Untersuchung, nicht für 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 tubuläre, Fanconi syndr., Myelom, M. Wilson
- 3. Postprandiale: Kohlenhydratreiche-Ernährung, Dumping Syndrom, Hyperthyreose
- 4. Stress: Steroid, akute Erkrankungen (Trauma, Verbrennung, Herzinfarkt, Pankreatitis), Karzinom, Zirrhose, ZNS Erkrankungen
- Andere: Phaeochromozytom (Adrenalin),
 Akromegalie (STH), Glukagonom (α-Zell Tumor),
 Asphyxie

Wirkung des Insulins

- ANABOLISCHE Wirkungen
- Fettzellen: Glukoseaufnahme, Lipogenesis, Lipolyse
- Leber: Glukoneogenesis, Glikogensyntese, Lipogenesis
- Muskulatur: Glukoseaufnahme, Glikogensyntese, 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
- Glukoneogenesis im Leber: Zu Glykoneogenosis im Leber sind Aminoazide nötig - von Muskelzellen: Muskelschwund
- Energie kommt von Fett: freie Fettsäuere, Hyperlipidaemie,
 Acet-essigsäure, Hydroxibutteracide, Aceton (Ketonkörperchen)
- Niere: Ketoacide+ / Bikarbonate, Na+
- Koma: Hyperosmolare/Ketoazidotische (Na und Wasserverlust, Ketonkörper sind toxisch)

Symptomen

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

Diabetes mellitus - Formen (WHO)

- Typ-I "juveniler 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; Älter 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

ß-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 ß-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 Rötelinfektionen
- 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 Porphyrie
- 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

Typ-I-Diabetes

- Mangel der β-Zellen
- Entsprechende Substitutionstherapie erforderlich ist

Polyglanduläre autoimmune Syndrome

- Typ-I (selten): Autoszomal 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 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 größen 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, Streβsituation, 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)

Abnormale Insulinsekretion

LEBENSWEISE

die Muskulatur und das Fettgewebe ungenügend auf Insulin ansprechen, wegen Ernährungs- und Lebenstilformen





Insulinresistenz

Vermehrte Insulinproduktion (Unempfindlichkeit

insulinabhängiger Gewebe)





Verminderte Glukoseverwendung

Insulinresistenz

- Insulinrezeptor: 1-5%
 - Insulinrezeptoren: Punktmutationen (vor 20 Jahren -"down"-Regulatio)
 - 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-Zellmass: Plasmaglukagunkonzentration

Funktionsströrungen der β-Zellen

- Ursache ist unbekannt
 - Lipotoxizität
 - Glykotoxizität (chr. Hyperglikaemie)
- Langsame Insulin-Steigerung nach Blutglükose-Steigerung, dann das bleibt aus

 Minderung der β-Zellen, Amyloid Ablagerung (Ursache oder Komplikation?)



Insulins (IAPP, islet amyloid polipeptid) Ohne **B-Zell-Verlußt**

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 ("Bronzdiabetes")

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:
 - Erhöherte 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:
 Vasokonstriction, 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 ist 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

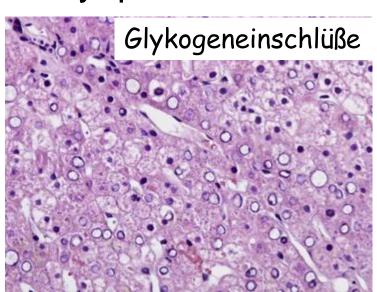
Cataracta diabetica (Zuckerstar)

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

Diabetische Leber

- <u>Diabetische Lochkerne</u>: im Karyoplasma abgelagerten <u>Glykogeneinschlüße</u>: bei Präparation das Glykogen wird ausgelöst
 - Das Glykogen im Karyoplasma synthetisiert
 - Aus dem Zytoplasma in das Karyoplasma

<u>Leberzellverfettung</u>



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 > 4000g 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 mg/dl
- Diabetes bei Eltern oder Geschwistern

Nephropathia diabetica

1. GLOMERULI

- 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 pozitive hyalinizöse Matrixdepositen
- 2. VASKULÄRE LÄSIONEN (Arteriosklerose)
- 3. PYELONEPHRITIS
- 4. PAPILLENNEKROSE

Niere

- 1. Kimmelstiel-Wilson Syndrom
- 2. Chr. Pyelonephritis
- 3. Nephrosclerosis
- 4. Papillen-Nekrose

NEUROENDOKRINE TUMOREN DES PANCREAS

"Wenn Sie Hufschlag hören, denken Sie auch an **Zebras**, nicht nur an Pferde."



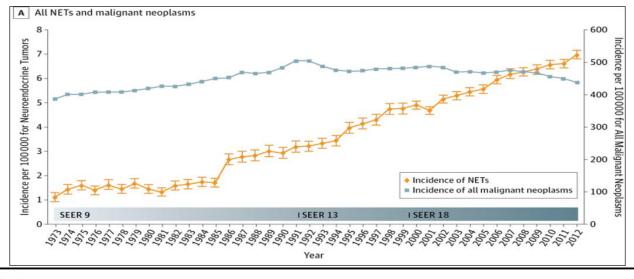
Nesidioblastose

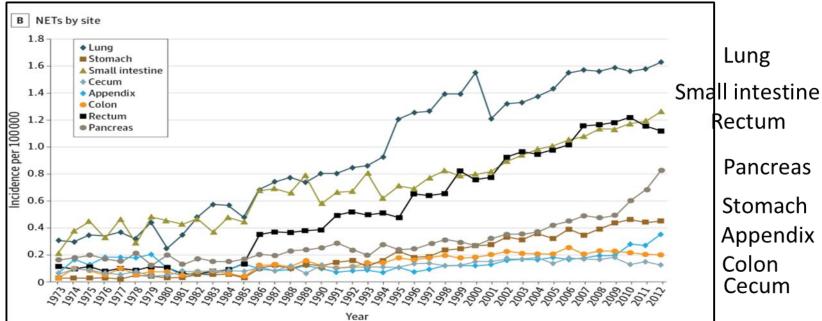
Hypoglykämiesyndrom mit Hyperinsulinismus

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

Inzidenz der NE Tumoren

6-7 / 100,000 Einwohner

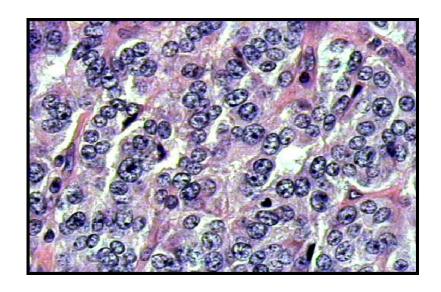


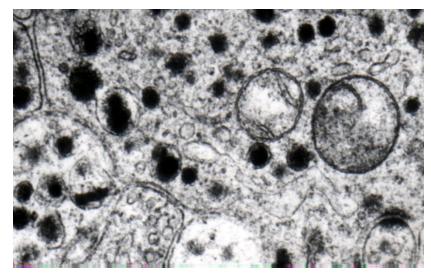


TRENDS IN THE INCIDENCE, PREVALENCE, AND SURVIVAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH NEUROENDOCRINE TUMORS IN THE UNITED STATES ARVIND DASARI, JAMA ONCOL. 2017;3(10):1335-1342.

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





Langley K, Ann New York Acad Sci 2004

Im allgemeine - PNET

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

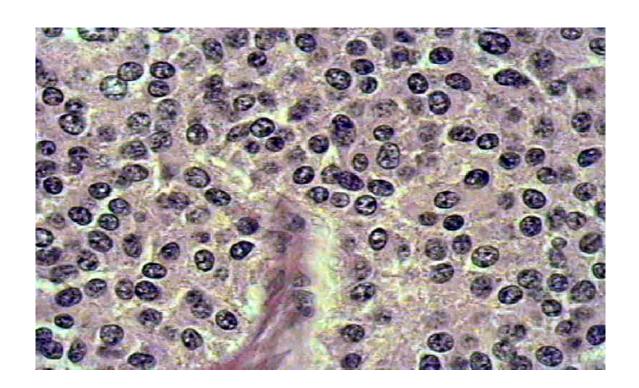
Sporadische NE Tumoren

DAXX, ATRX: transcription/chromatin remodeling complex

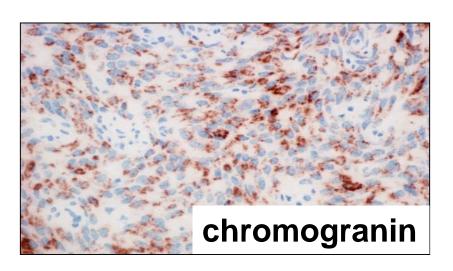
Genes	PanNET	PDAC
MEN ₁	44%	о%
DAXX, ATRX	43%	о%
Genes in mTOR pathway	15%	0.80%
TP ₅₃	3%	85%
KRAS	o%	100%
CDKN2A	o%	25%
TGFBR1, SMAD3, SMAD4	ο%	38%

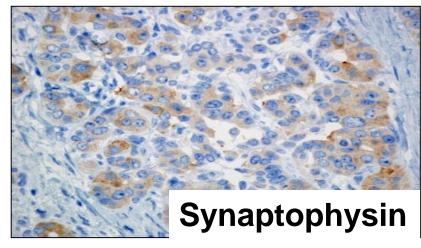
MIKROSKOPIE

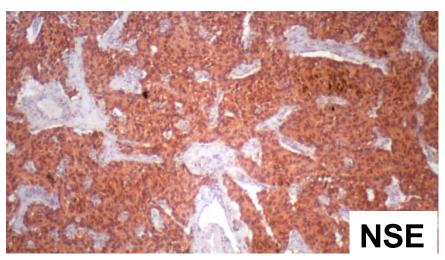
- Azinäre, trabekuläre, solid Strukturen
- Eosinophyl, granulierte Zytoplasma
- Dispergierte Chromatin



IMMUNOHISTOCHEMIE







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

Zalatnai A. Orvosképzés, 2006 M Schott et al. Dtsch Arztebl Int 2011

Dignität

NEUROENDOKRINE TUMOREN POTENTIELL BÖSARTIGE TUMOREN

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

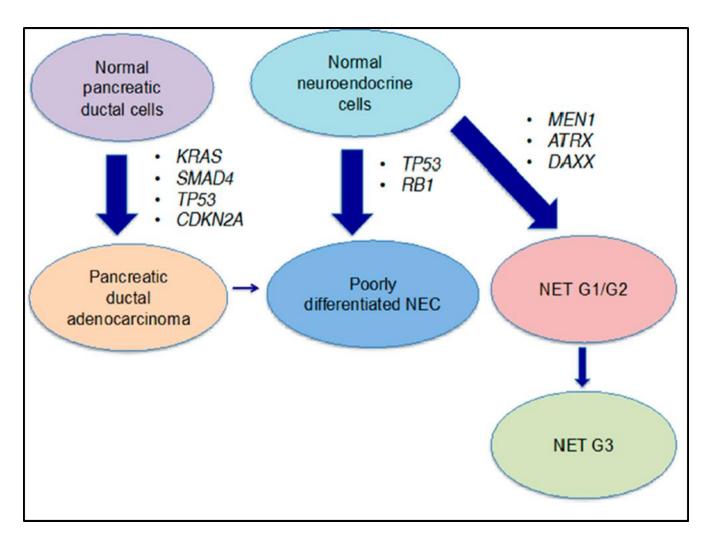
Gut diff. NE Neoplasien	Ki-67 index	Mitosenzahl
Neuroendocrin Tumor NET G1	<3 %	<2/10 NNL
Neuroendocrin Tumor NET G2	3-20%	2-20/10 NNL
Neuroendocrin Tumor NET G3	>20 %	>20/10 NNL
Niedrig diff. NE Neoplasien		
Neuroendocin carcinoma (NEC) G3	>20 %	>20/10 NNL

Kleinzellig

Großzellig

Mixed neuroendocrin-nicht-neuroendocrin Neoplasia (MINEN)

Genetik von Pancreas G3 NEC und NET



Kriterien zur prognostischen Einschätzung

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

Pancreatic Islet Tumours

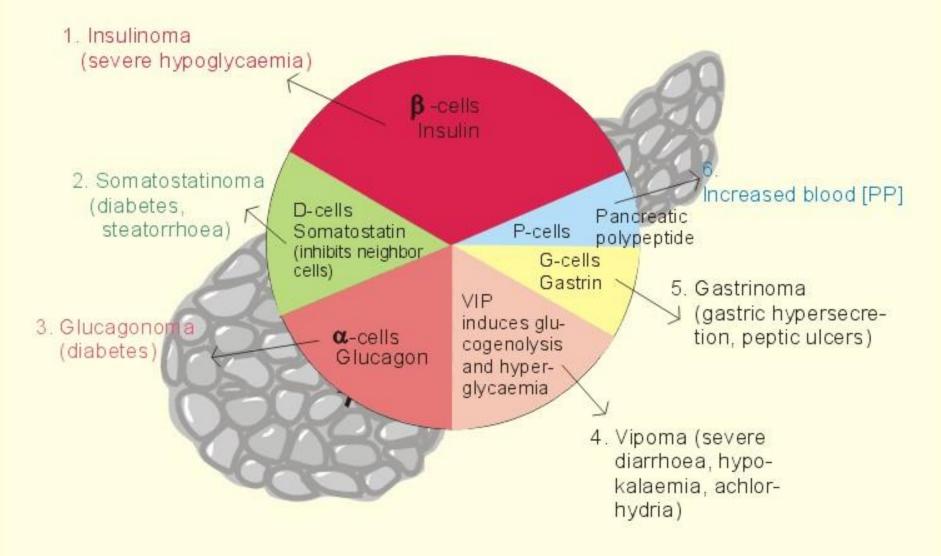


Fig.23-8

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

MEN 1 Syndrom

Nebenschilddrüse Hyperplasie (90%)

- Pancreas Tumor (80%)
 - multiplex, bösartig
 - Insulinom, Gastrinom

3P
Parathyroid
Pancreas
Pituitary

- Hypophysis Adenom (65%)
 - Prolactinom
 - Somatotrop Hormon produzierende Adenom
- Nebenniere Adenom
- Schilddrüse C-Zell Hyperplasie, Thymus, Bronchus Karzinom, faciale Angiofibom, Lipom

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 Ganglioneurinoa, 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)

von Hippel Lindau Syndrom vHL

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

Differenzialdiagnose

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

Azinuszellkarzinom