

Pathologie der endokrinen Drüsen

*Hypophyse, Nebenniere, Schilddrüse,
Nebenschilddrüsen*

Dr. Katalin Borka

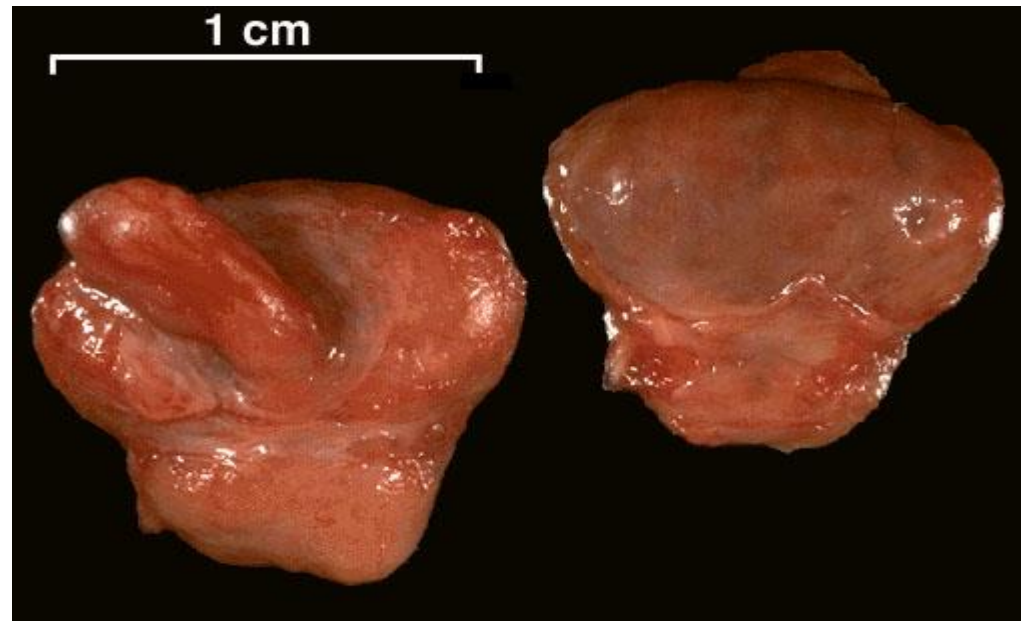
II. Institut für Pathologie
Semmelweis Universität



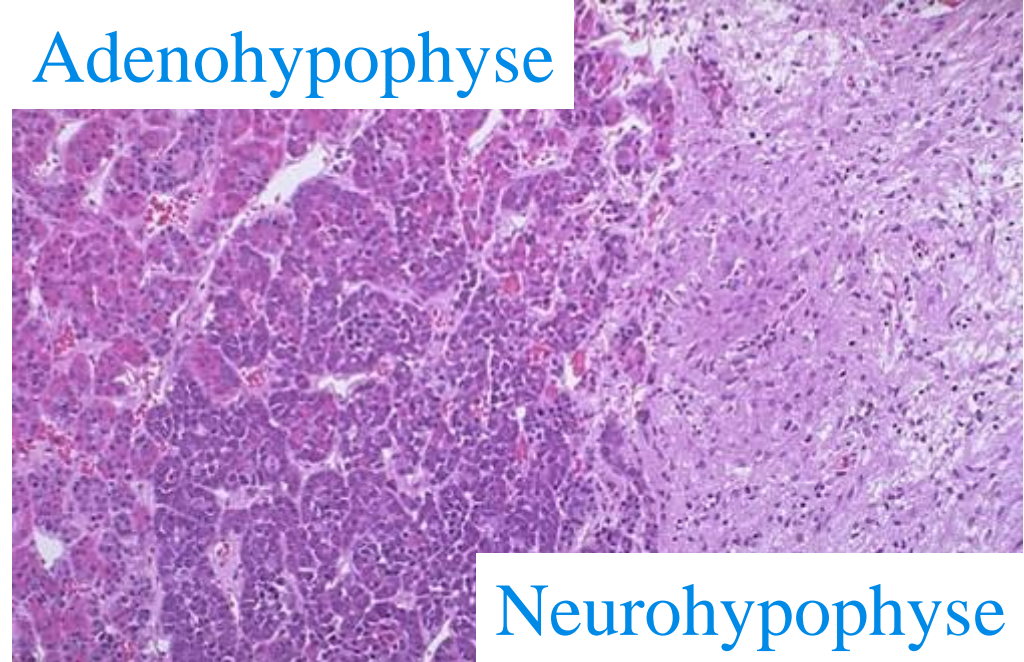
*250 Jahre EXZELLENZ
in medizinischer Lehre,
Forschung & Innovation
und Krankenversorgung*

2020.

Hypophyse



Adenohypophyse

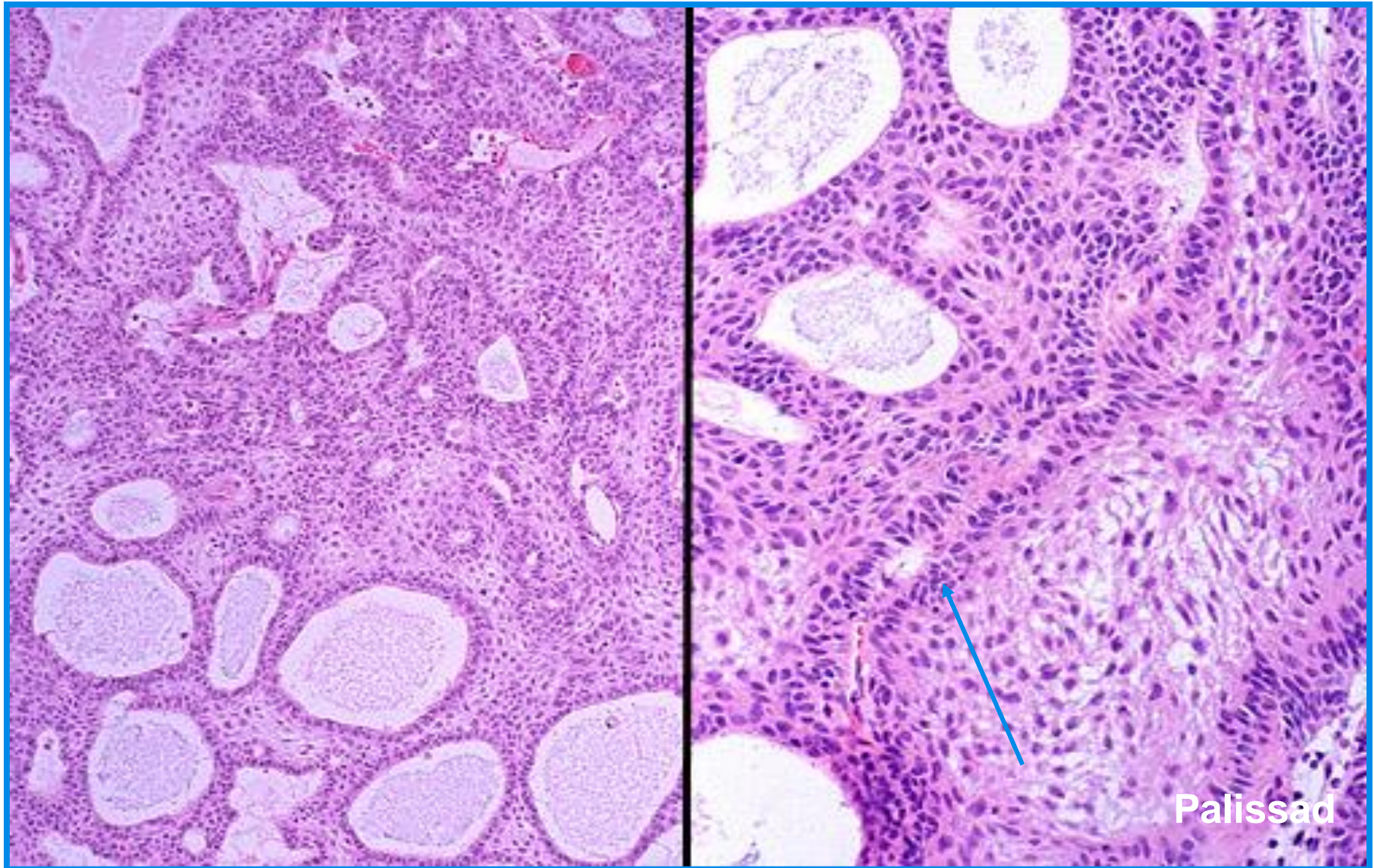


Neurohypophyse

Adenohypophyse

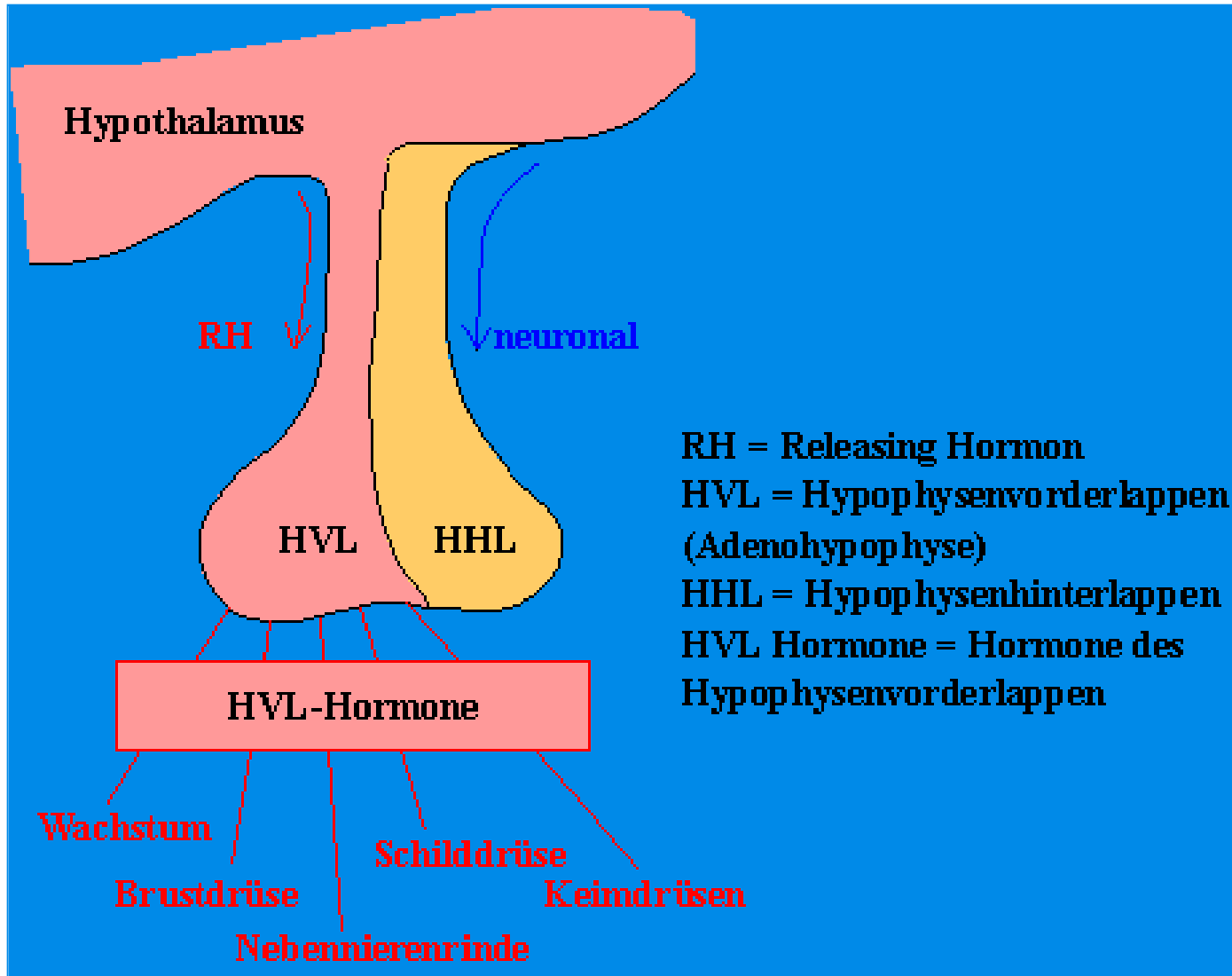
- Entwickelt sich aus Rathke-Tasche (Epitheltasche der ektodermalen Mundbucht)
- **Kraniopharyngeom** (Erdheim Tumor)
 - Kinder, junge Erwachsene
 - Gutartige **Plattenepitheltumor**
 - Neurologische und hormonelle Symptomen (Hypopituitarismus- Unterfunktionssyndrome)

Kraniopharyngeom



Feedback - Hemmung

Hypothalamus – Hypophysis – Organe axis



HYPOTHALAMUS – ADENOHYPOPHYSE

negative Hemmung / feedback

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

Hypophyse - PAS-orange G Färbung

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

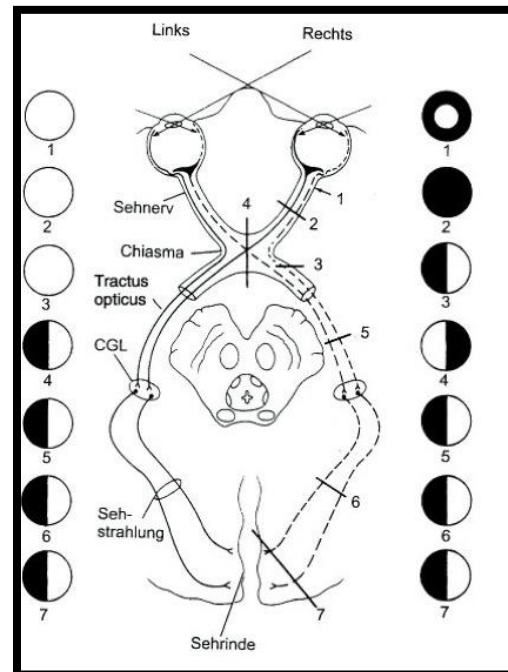
Hyperplasie, Adenom (expansive)
Karzinoma: selten : PRL, ACTH

Adenom

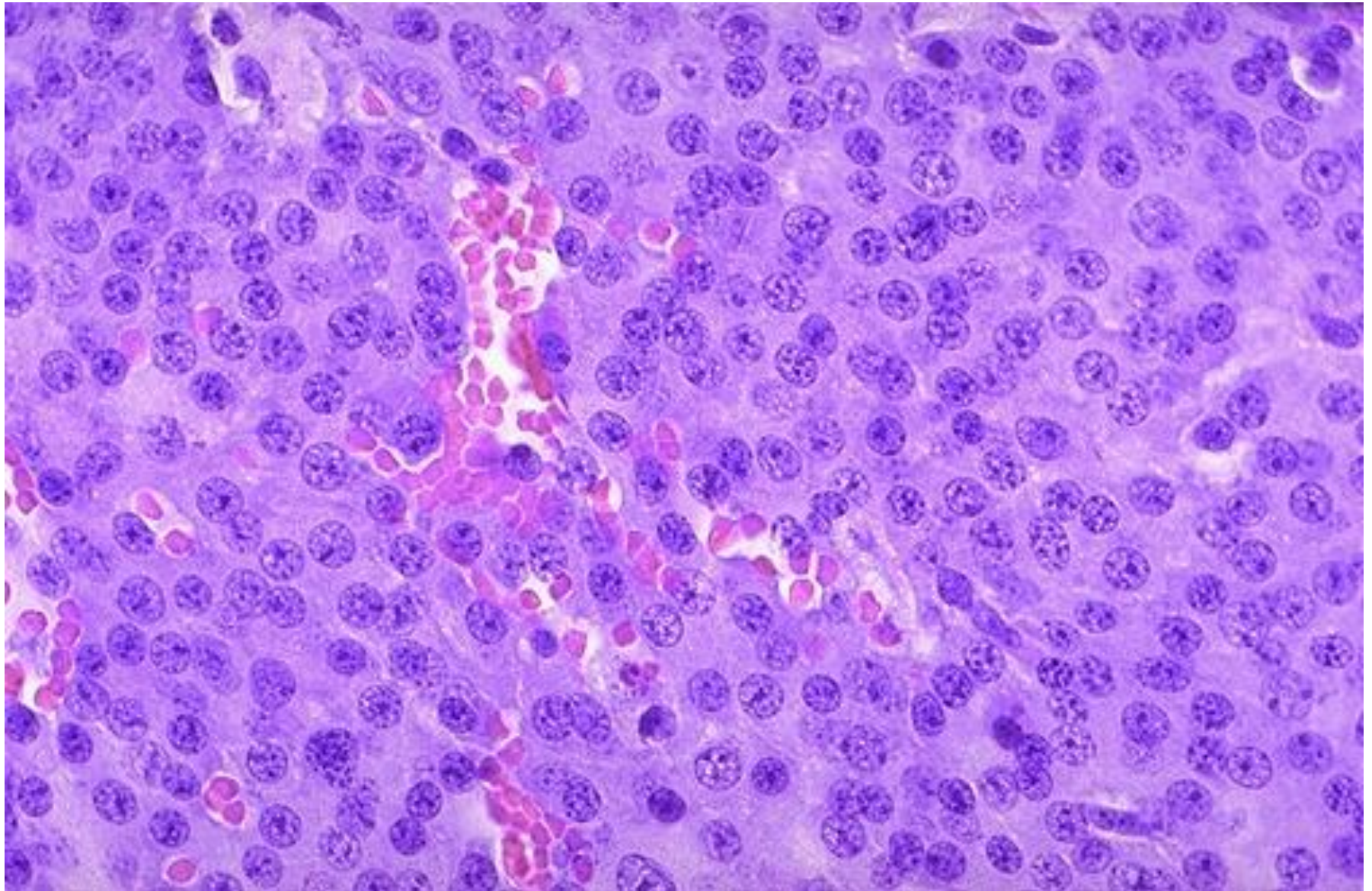


Kapsel

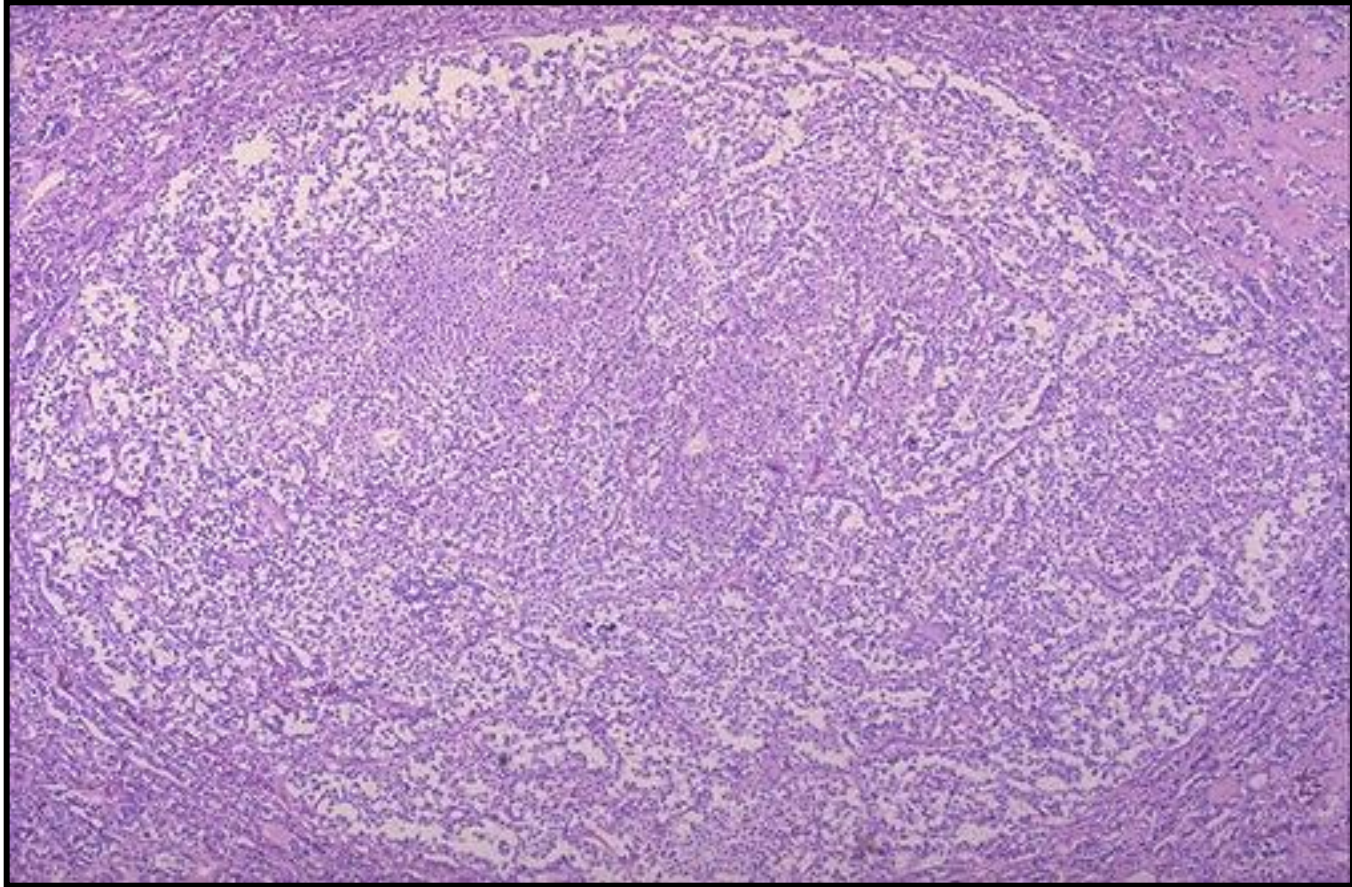
- Sella turcica ist dilatiert
- Presse in **chiasma opticum** oder **N. opticus**, **oculomotorius**: Gesichtsfeldausfällen, Hirnnervenausfällen, Hirndruckzeichen (Kopfschmerzen)
- Erosion: vorliegende proc. Clinoideus
- **Sehstörungen – Homonymen Hemianopsie**



Monomorphe Zellen



Mikroadenom (<10 mm) und Hyperplasie



Nelson Syndrom

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

Hypophyse Tumoren – Adenomen

15% endokrinologisch stumm

➤ **Prolaktin (33%)**

Galactorrhoe, Amenorrhoe, Impotenz

➤ **STH (GH) (15%)**

Gigantismus, Akromegalie

➤ **Gemischte STH/Prolaktin**

➤ **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

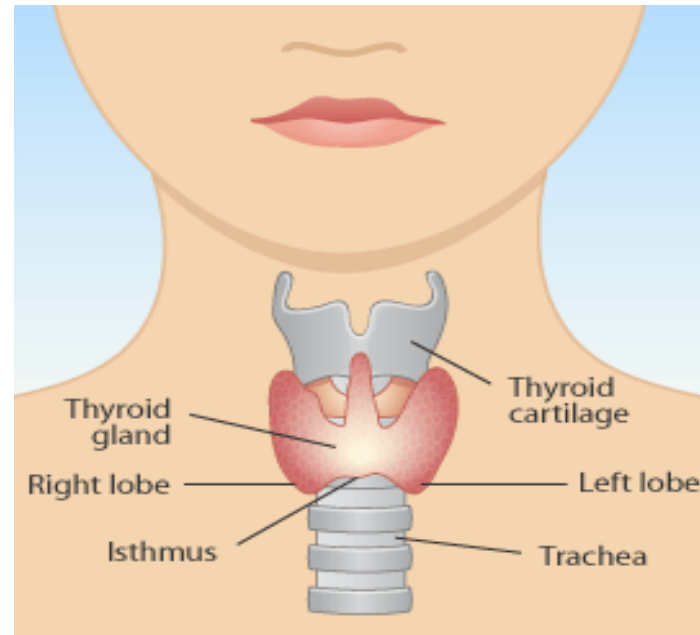
- **Zentrale:** Trauma, Entzündung, Hystiozytose X
- **Nephrogen:** ADH-Rezistenz in Tubuli

➤ **Übersekretion der ADH: SIADH**

- **Syndrom 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

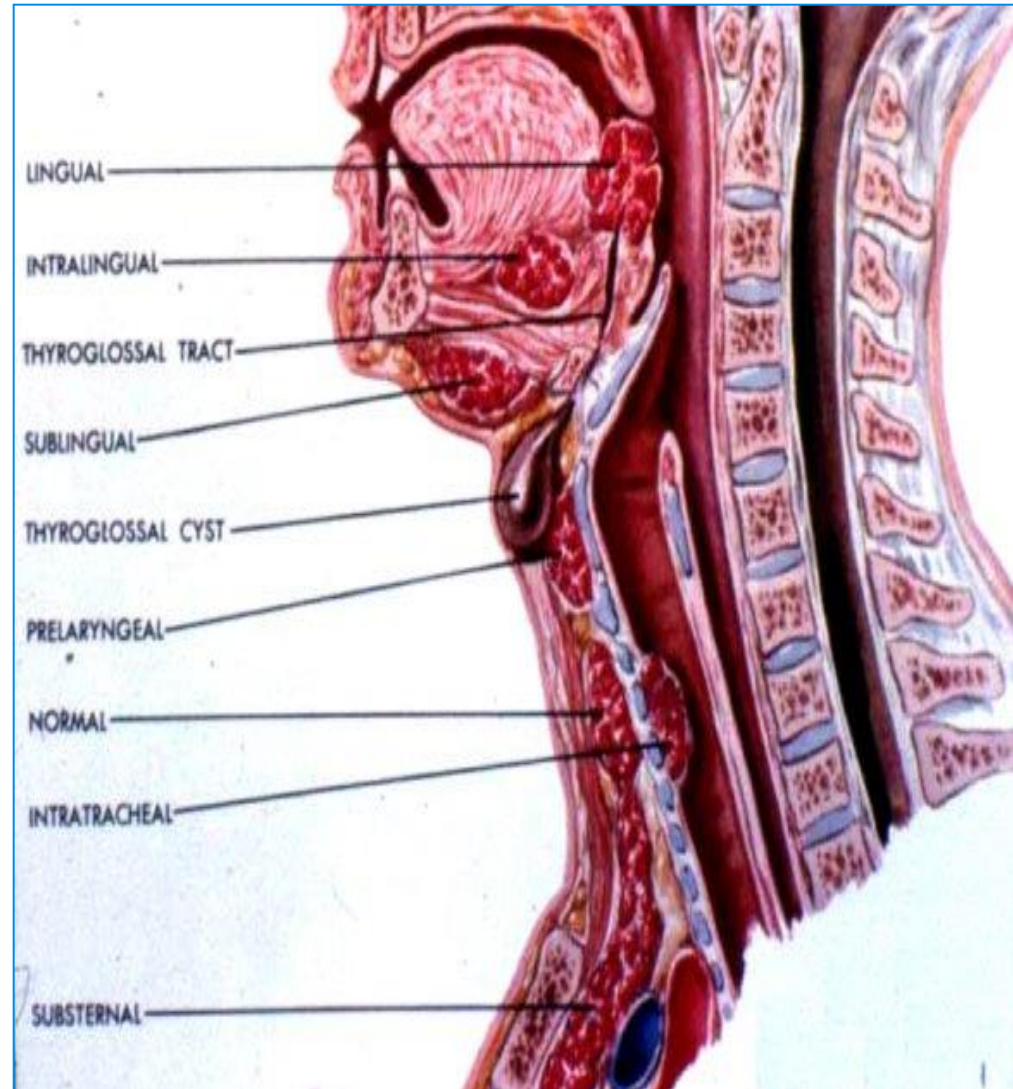
Entwicklungsanomalien

Ektopie:

Thyreoidea lingualis
(Zungenwurzel)

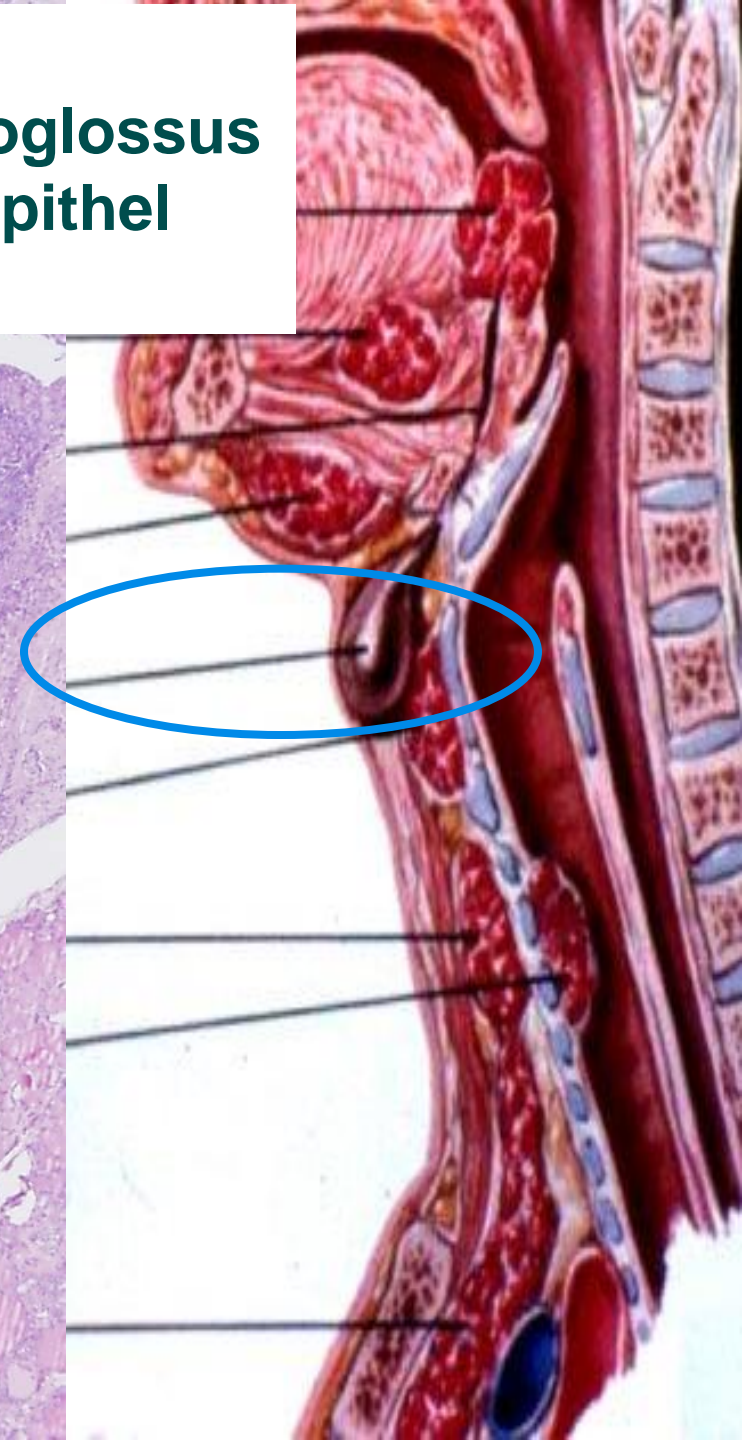
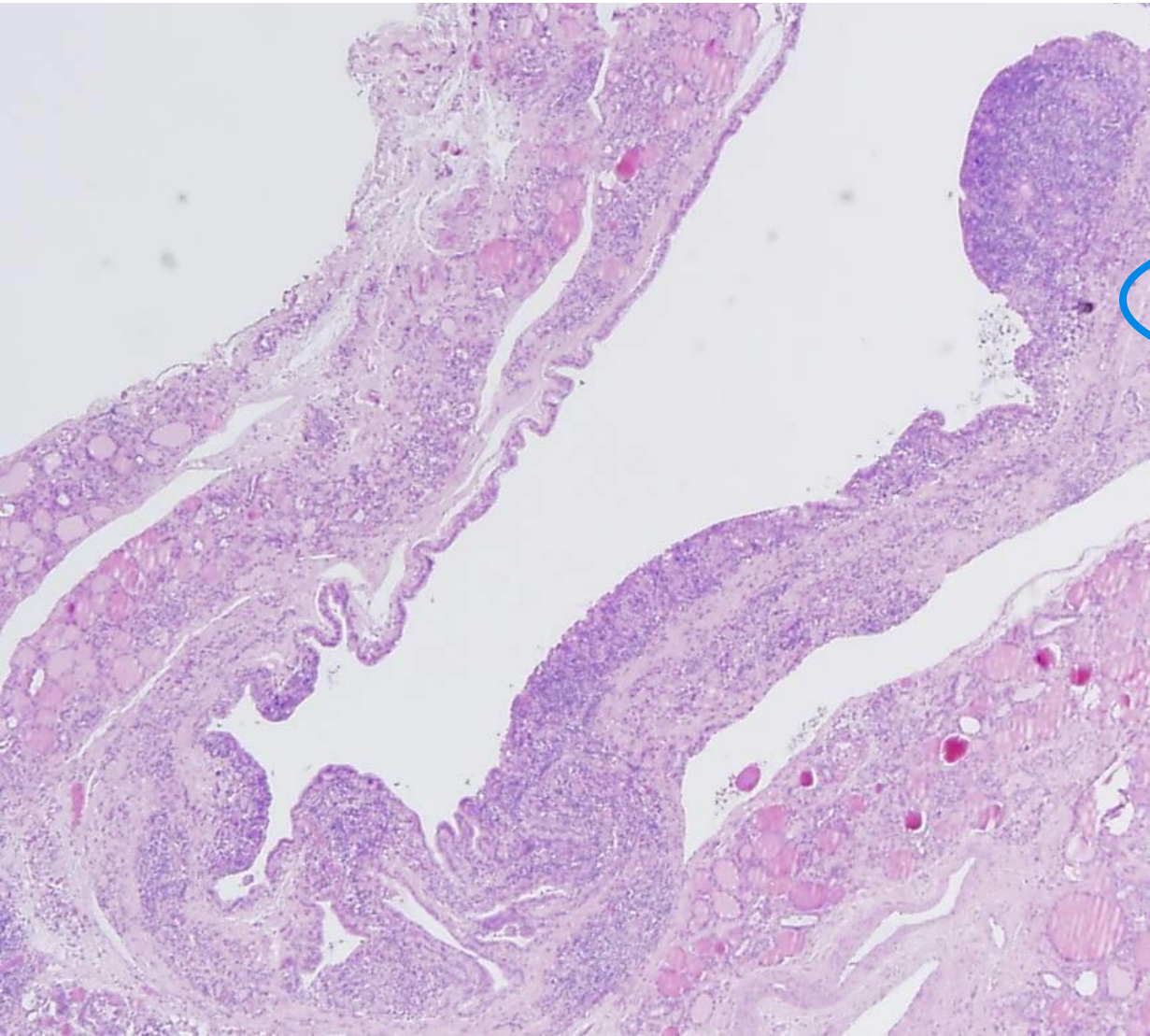
Substernale Schilddrüse

Perikard, Lymphknoten



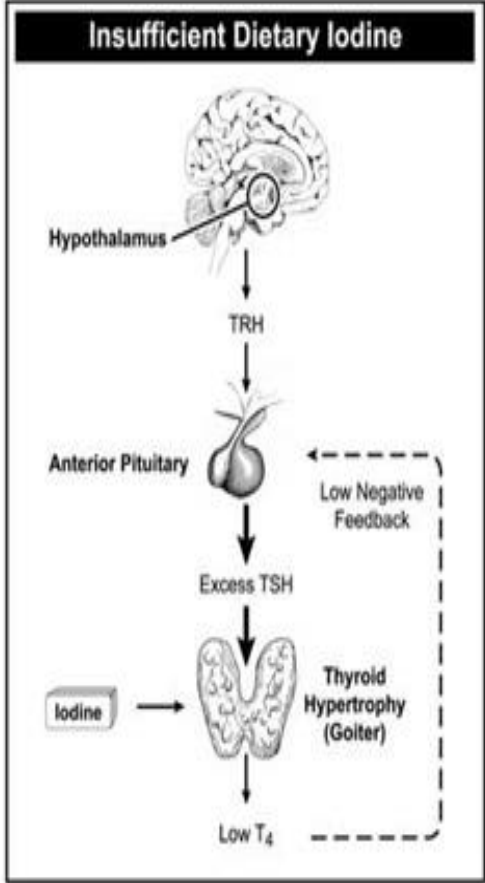
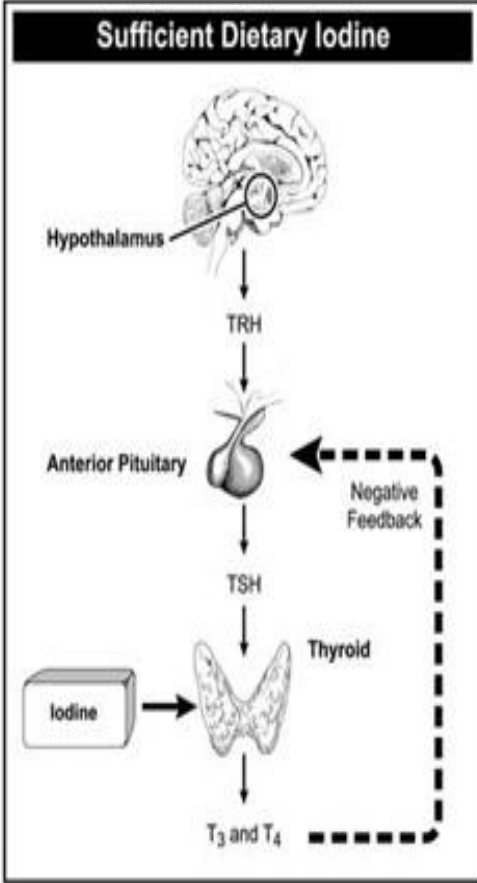
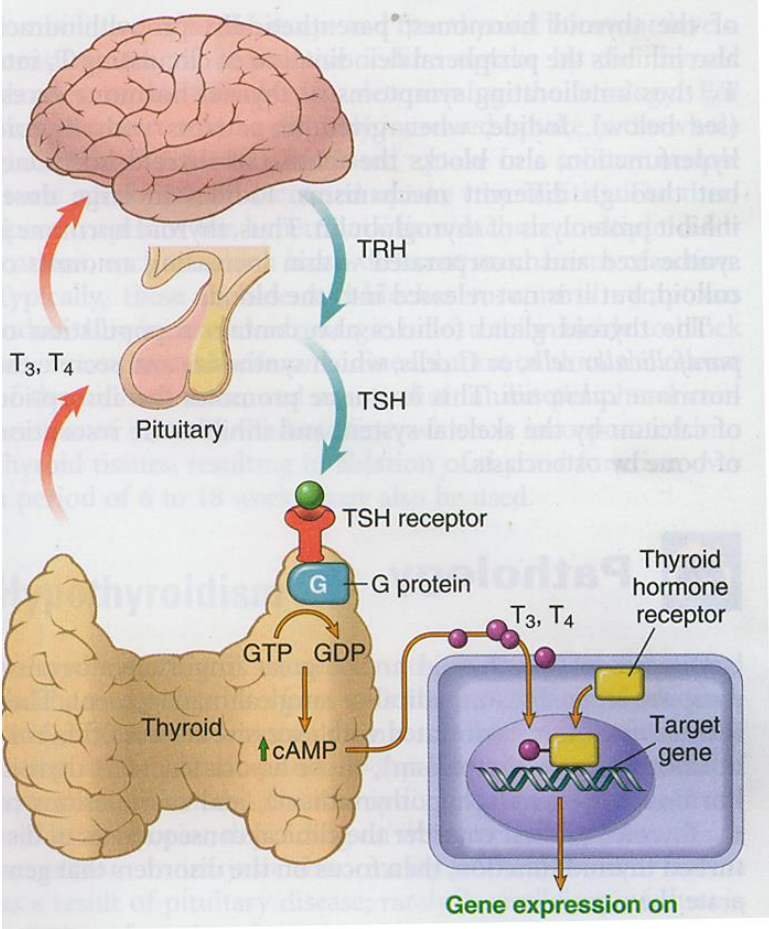
Mediale / Thyreoglossal Halszyste

Fehlende Involution des Ductus thyreoglossus
Platten- oder respiratorisches Epithel
Follikel



Regelkreis mit Feedback-Hemmung der Schilddrüse

Hypothalamus – Hypophysis – Schilddrüse Axis



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

Symptome bei Unter- und Überproduktion

	Symptome bei Unterfunktion (auch bei Hashimoto)	Symptome bei Überfunktion (auch bei Basedow)
Psyche	Antriebslosigkeit	Schlafstörungen, Nervosität
Augen	trocken	stark lichtempfindlich, hervortreten der Augen
Haare	trocken, strohig	Haarausfall
Haut	trocken	feucht, warm
Nägel	hart, brüchig	weich, brüchig
Kreislauf	langsamer Puls	schneller Puls, Rhythmusstörungen
Fortpflanzung	Unfruchtbarkeit,	Zyklusstörungen
Stoffwechsel	Gewichtszunahme, schnelles Frieren	Gewichtsverlust, schnelles Schwitzen
Muskulatur	Muskelschwäche	Muskelschwäche



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

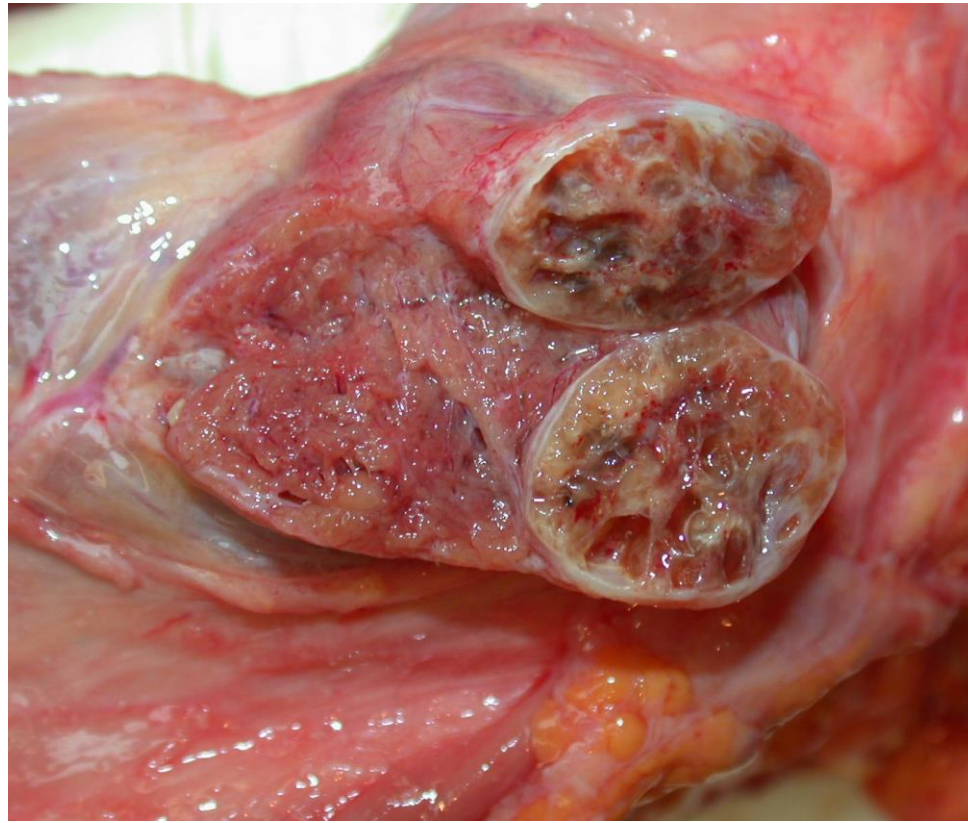
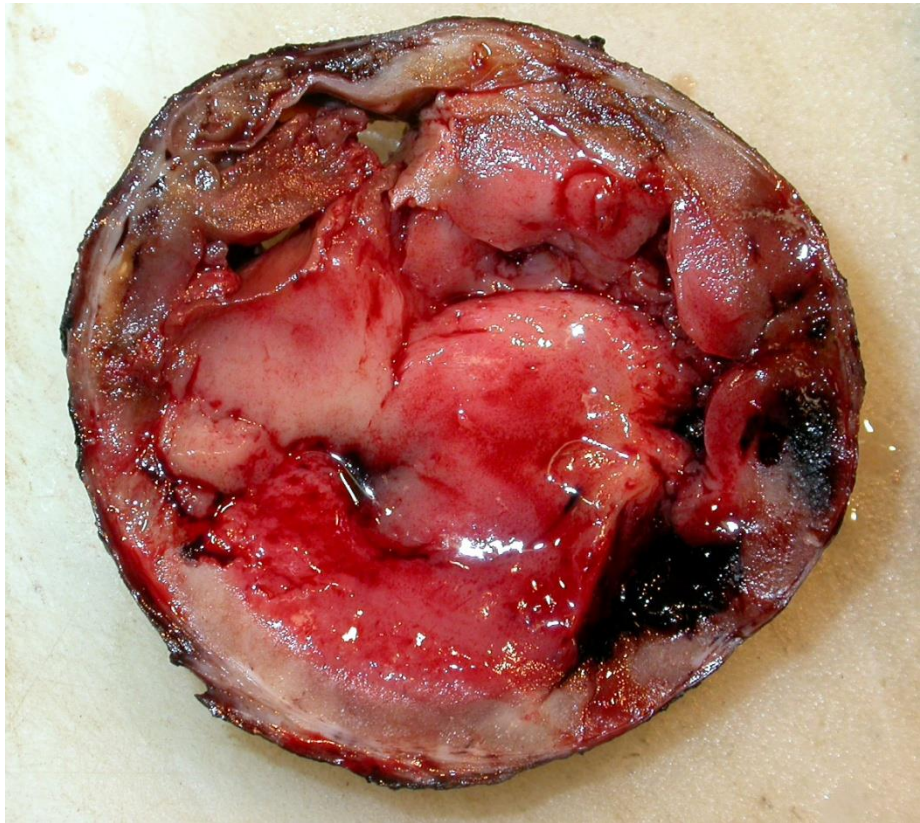
Entwickelt sich von diffuse Struma

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

Kretenismus: Kleinwüchsigkeit, Schwannsinn

Knochen und Gehirn Entwicklungsstörungen

Breites Gesicht

Große Zunge

Umbilicale Hernia

Thyreoiditiden

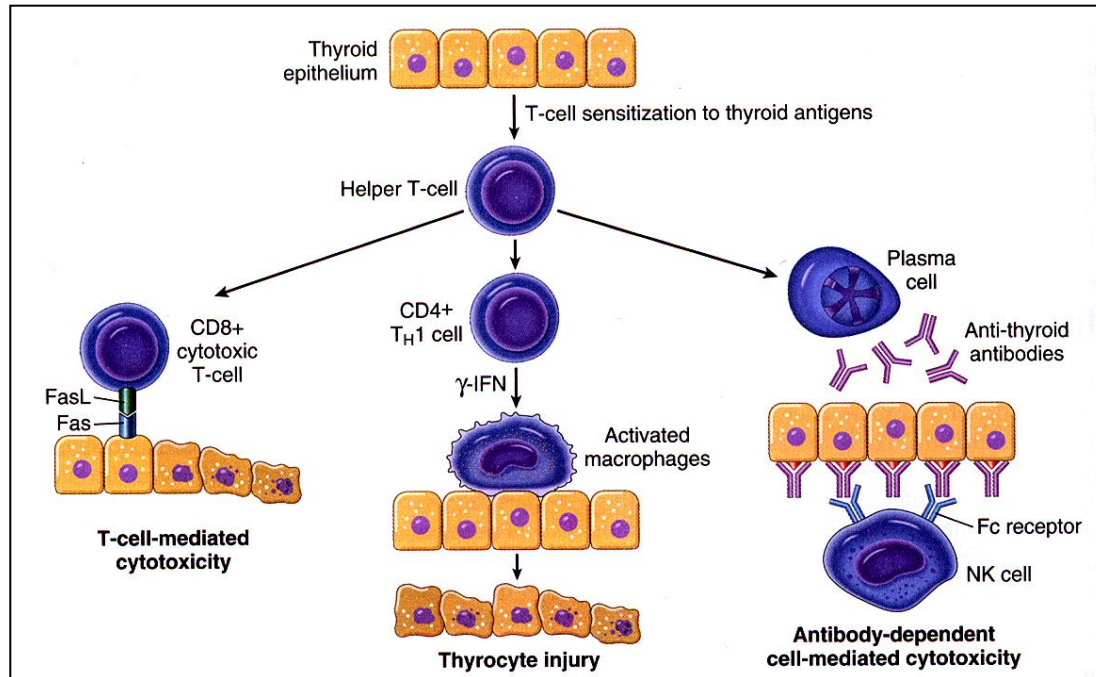
- **Hashimoto (chronische lymphozytäre Thyroiditis)**
- **Subakute granulomatöse Thyreoiditis – De Quervain**
- **Riedel struma (chronische fibrosierende Thyreoiditis)**
- Subakute lymphozytäre Thyroiditis
- Palpations Thyreoiditis, Infektiös

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**

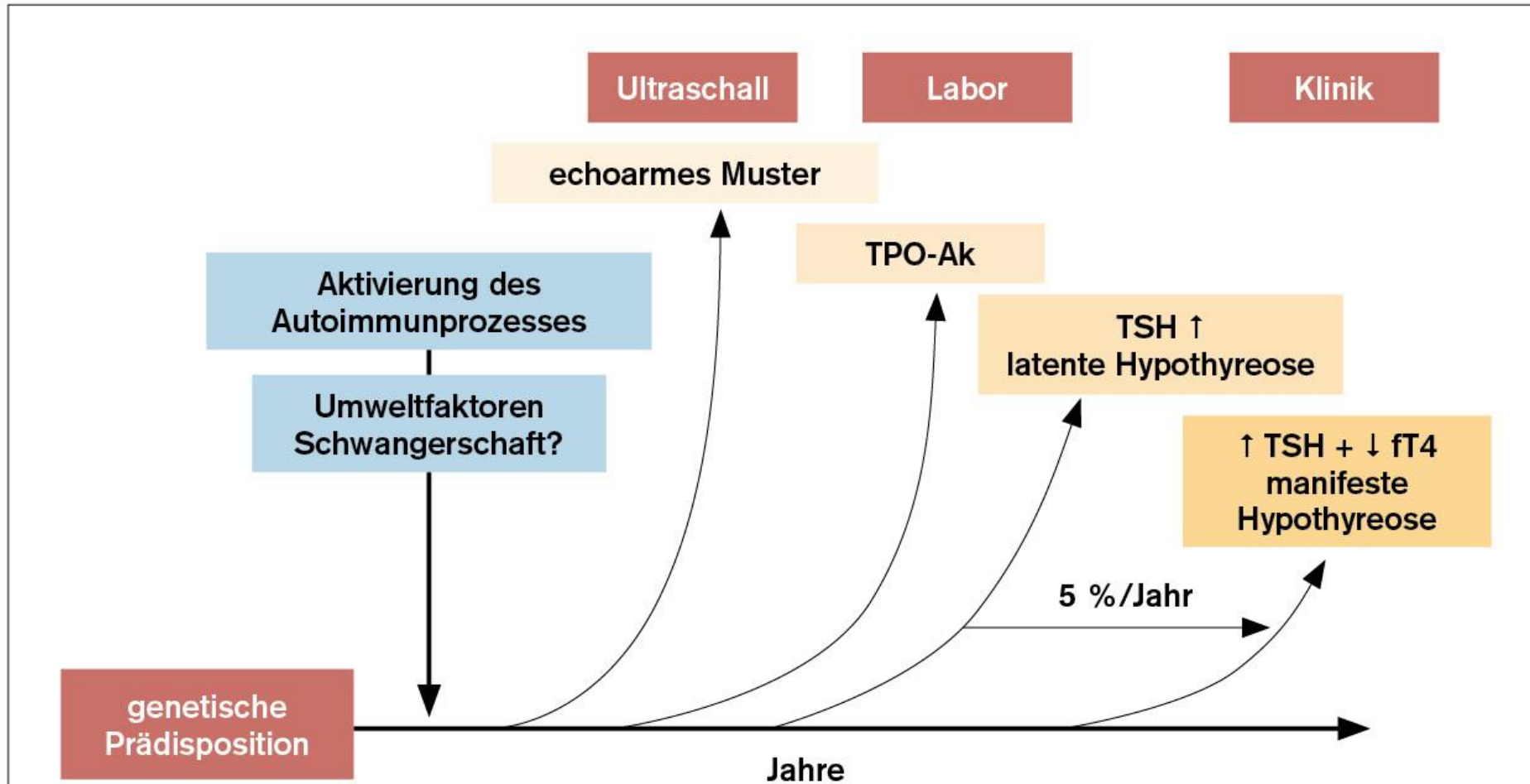
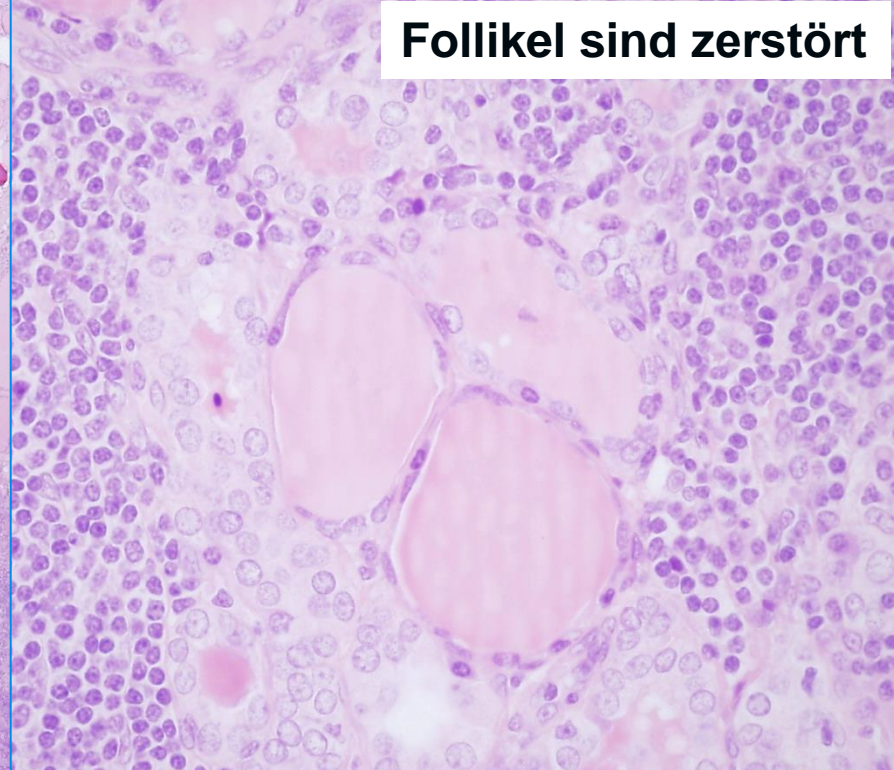


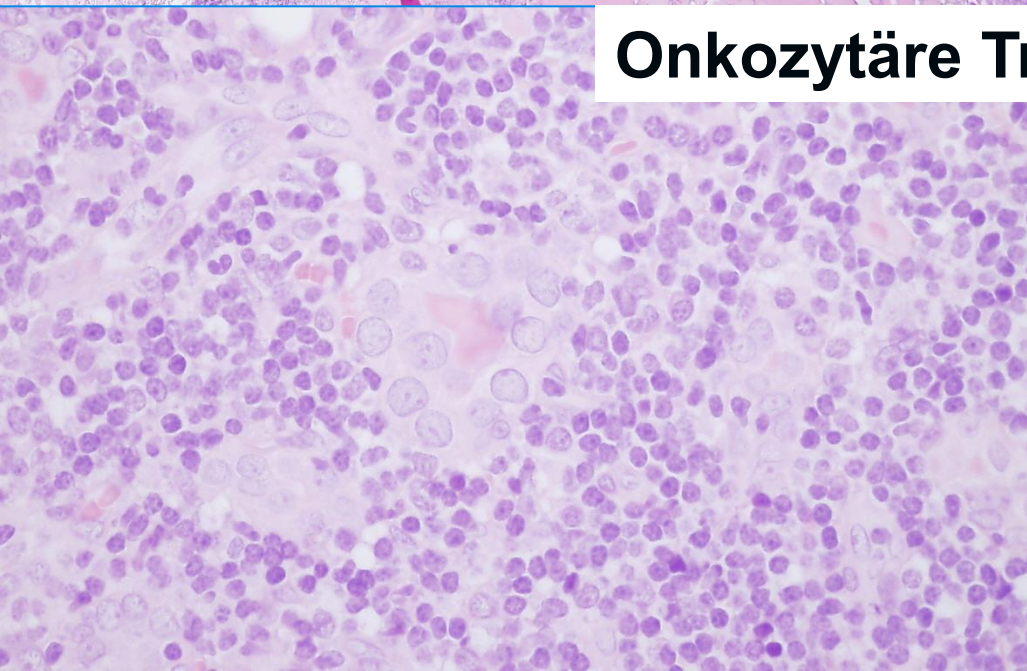
Abb. 2: Autoimmunthyreoiditis – eine dynamische Entwicklung



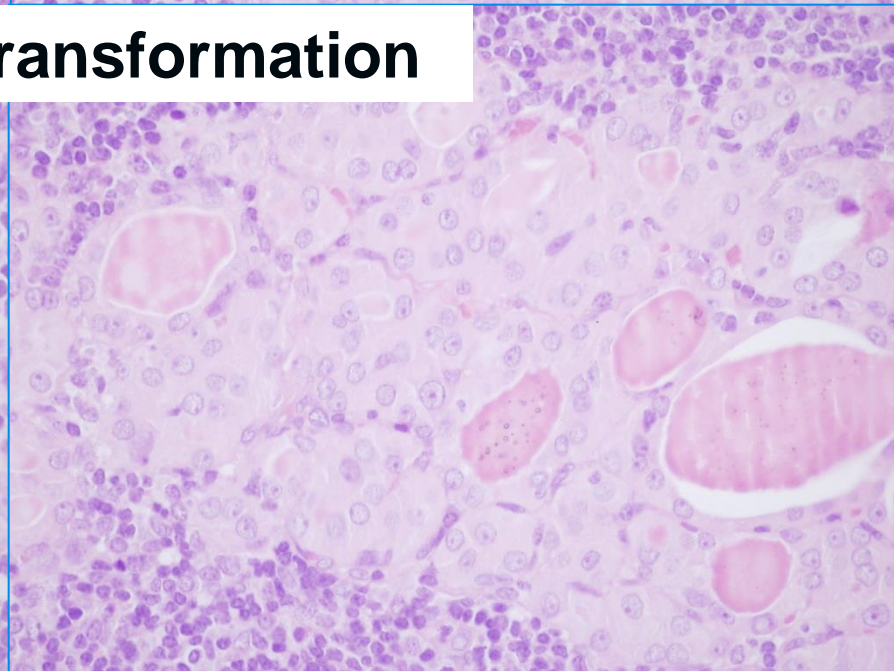
**Lymphfollikel mit Keimzentren
Lymphozyten, Plasmazellen**



Follikel sind zerstört



Onkozytäre Transformation



Subakut granulomatöse Thyreoiditis – De Quervain

Postvirale Entzündung (2-3 Wochen)

Coxsackie, Mumps, Masern, Adenovirus

Zytotoxische T Zellen

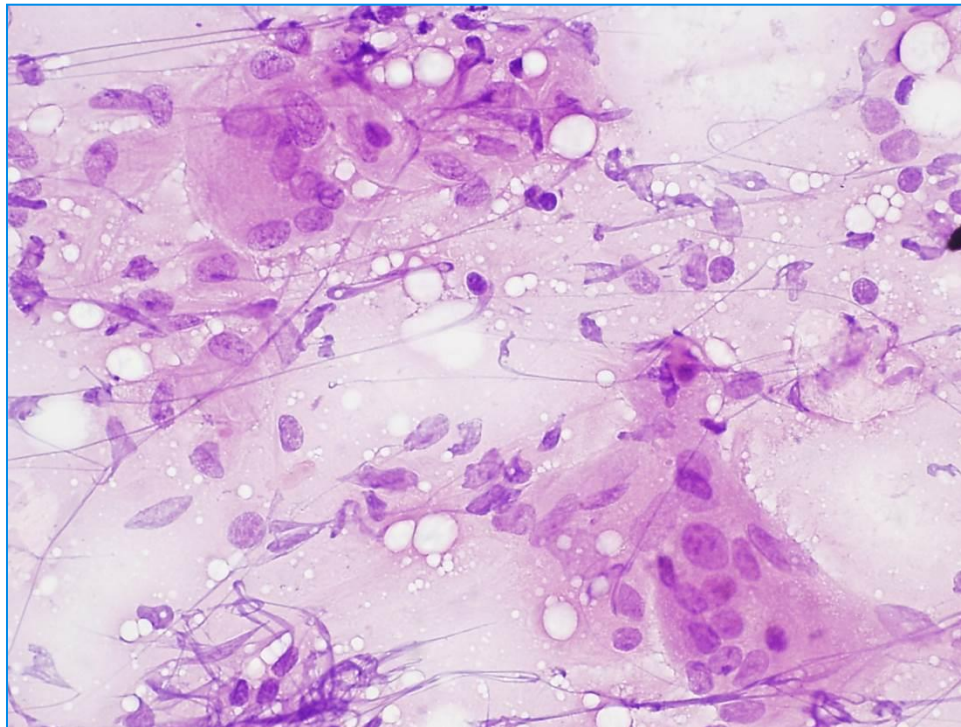
30-50 J, Frauen

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

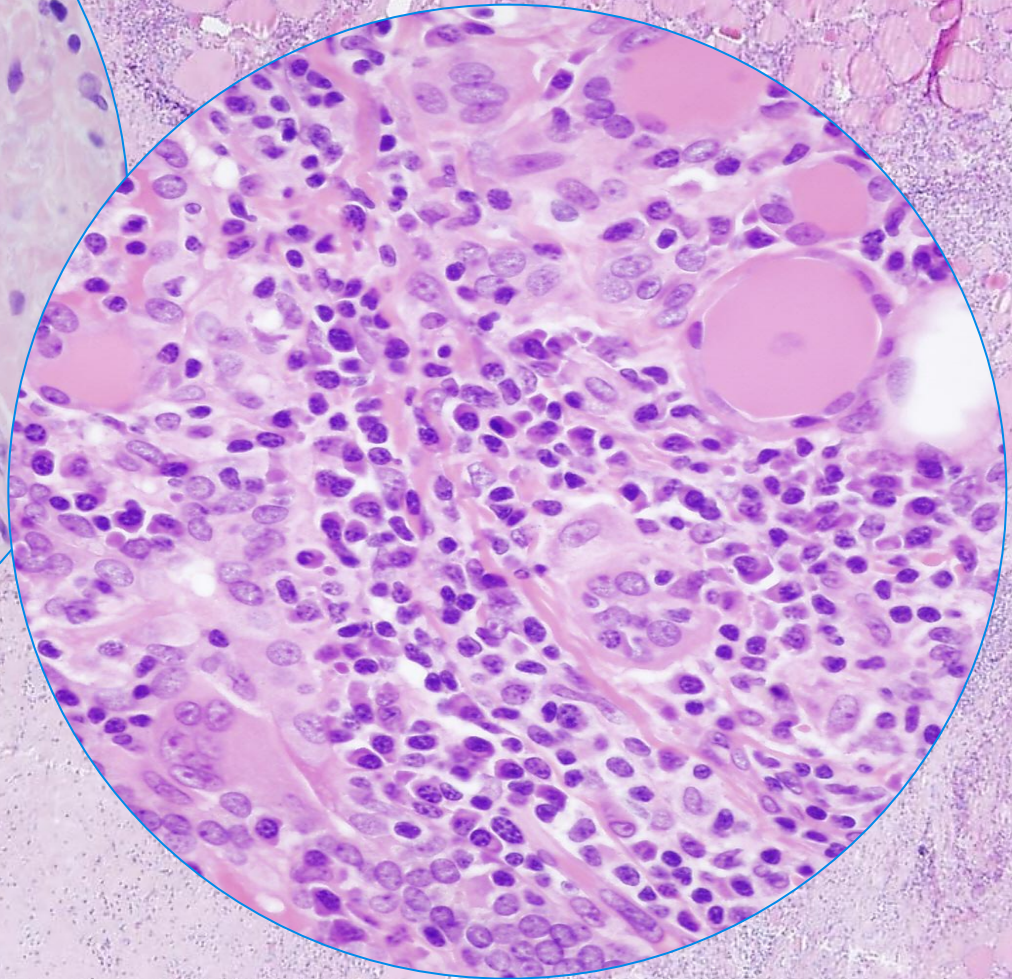
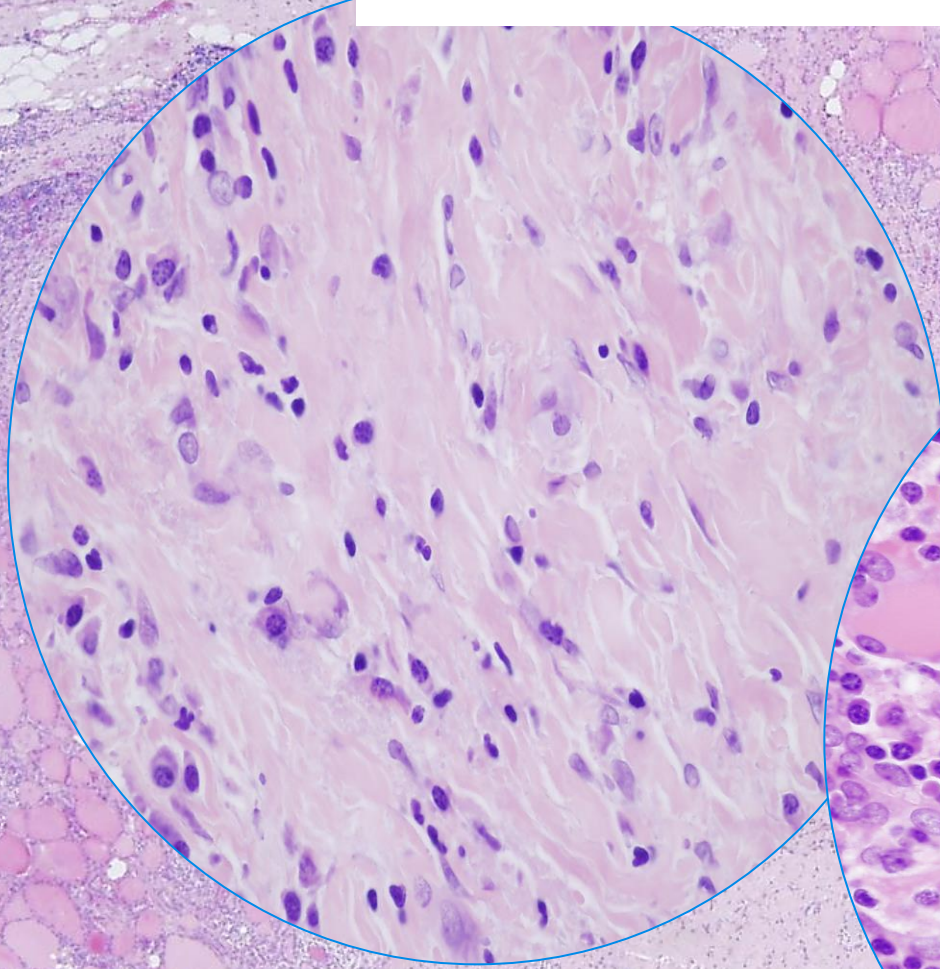


Riedel Struma

- 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

Riedel Struma

Fibrose mit chronische Entzündung



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



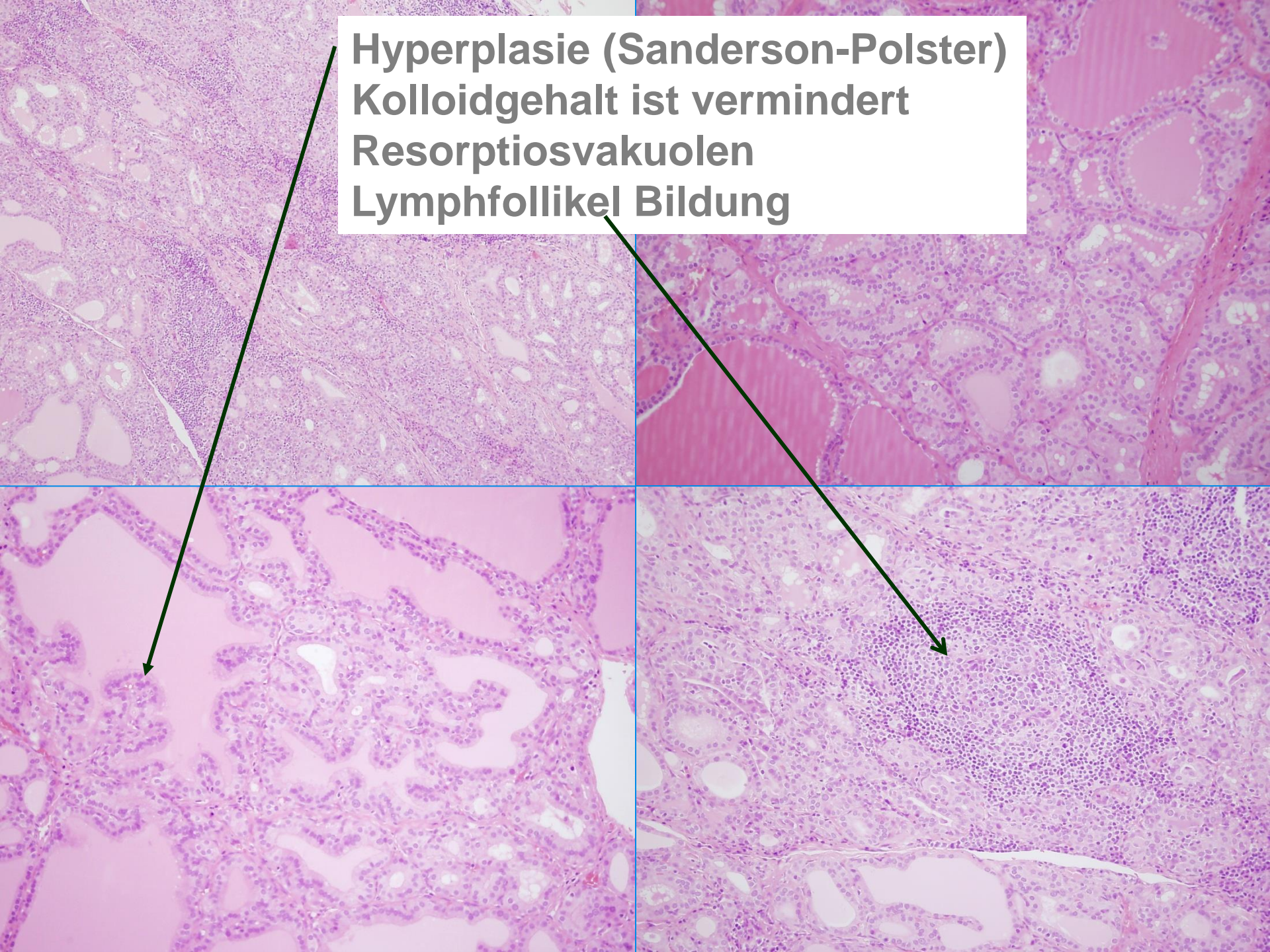
Hyperplasie (Sanderson-Polster)

Kolloidgehalt ist vermindert

Resorptiosvakuolen

Lymphfollikel

Hyperplasie (Sanderson-Polster)
Kolloidgehalt ist vermindert
Resorptionsvakuolen
Lymphfollikel Bildung

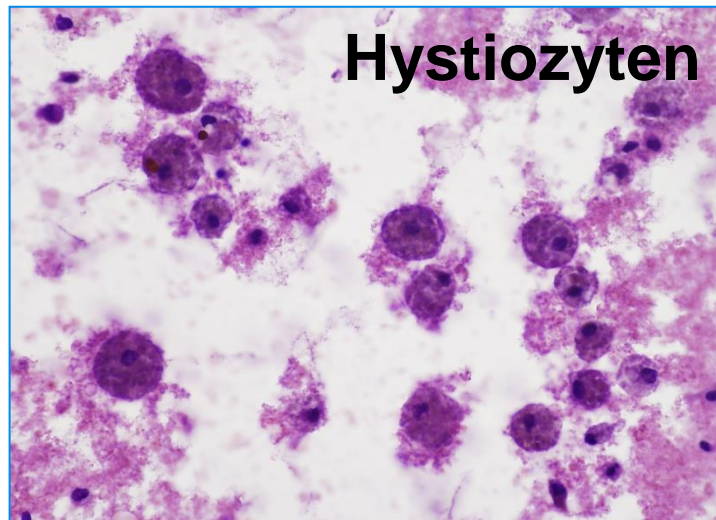


**Resorptionsvakuolen
Sanderson Polster**



Zysten

„Kalte“ Nodulus



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)

Tumoren

Adenom - FOLLIKULÄRES

Nicht funktionierende

(oft „kalt“)

Hormon-produzierende

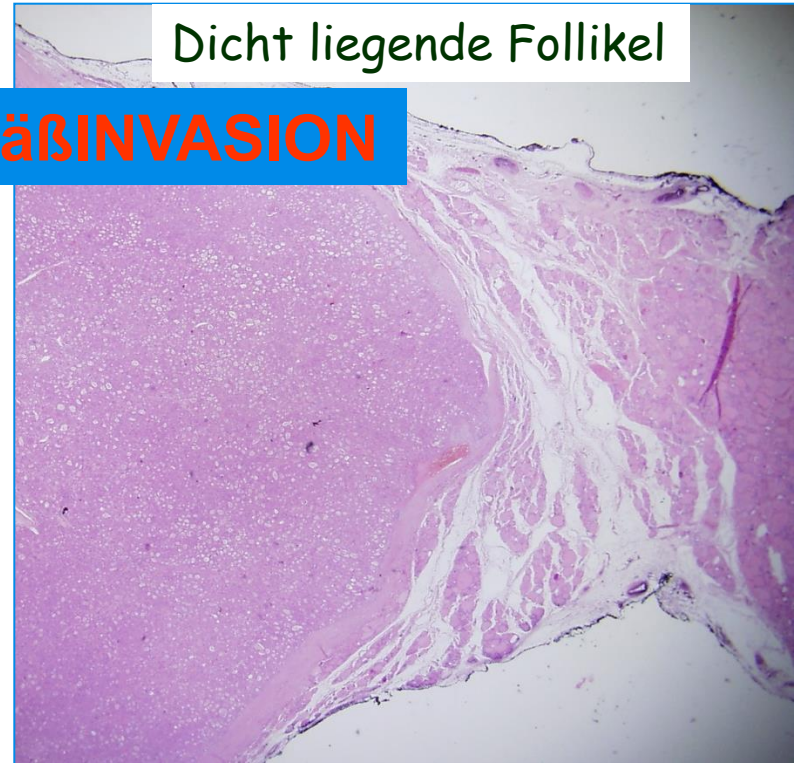
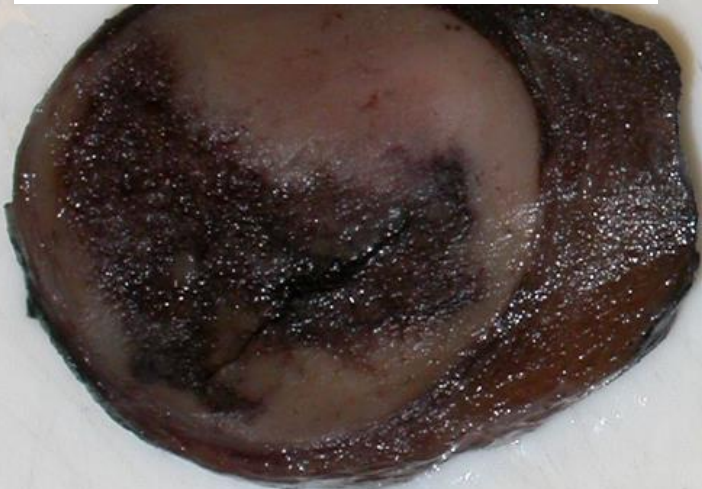
(„warm“, „heiß Nodulus“)

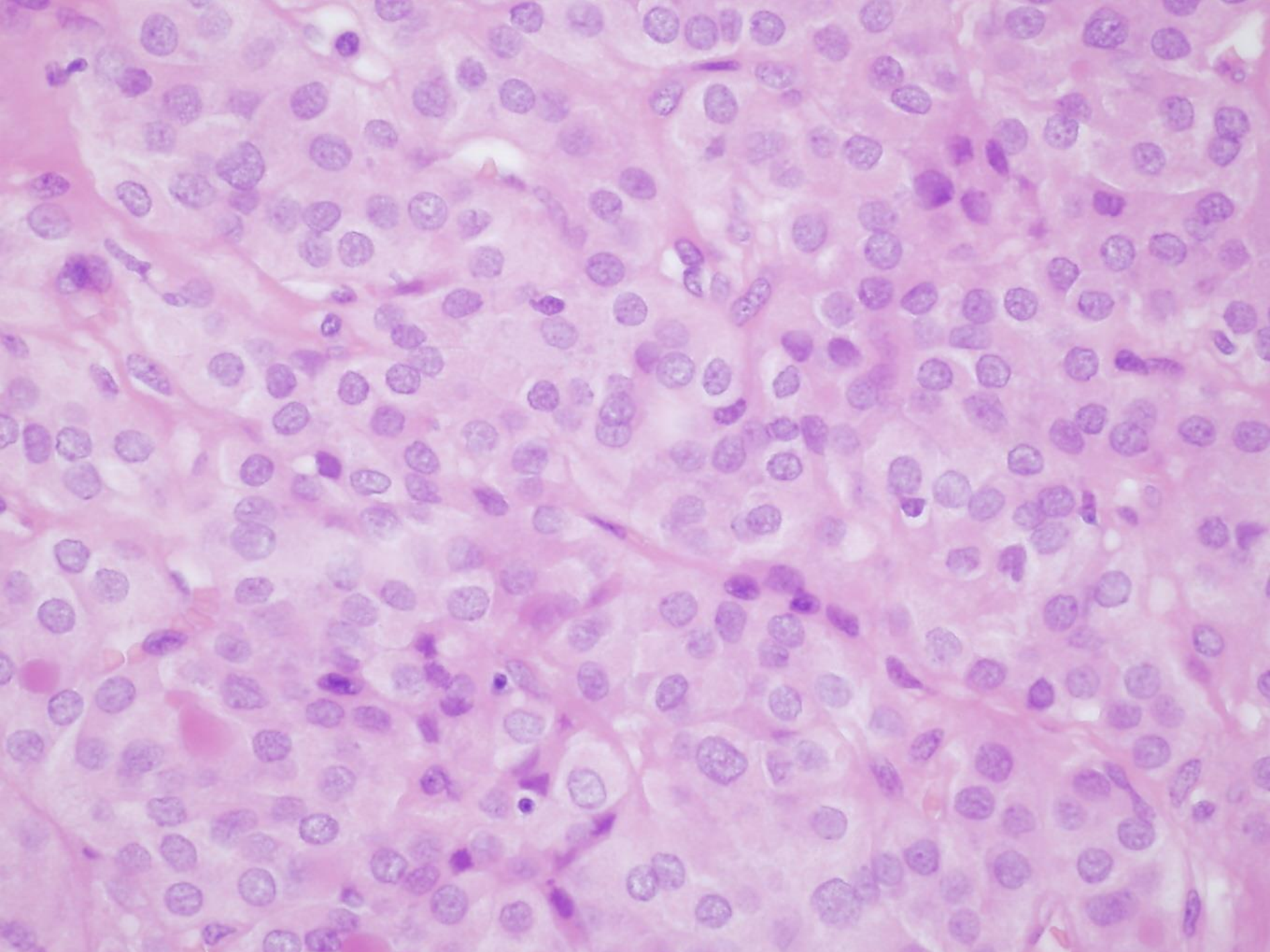
toxisches / autonomes Adenom)

Dicht liegende Follikel

KEIN KAPSEL / GEFÄßINVASION

Kapsel, Einblutung, Fibrose





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

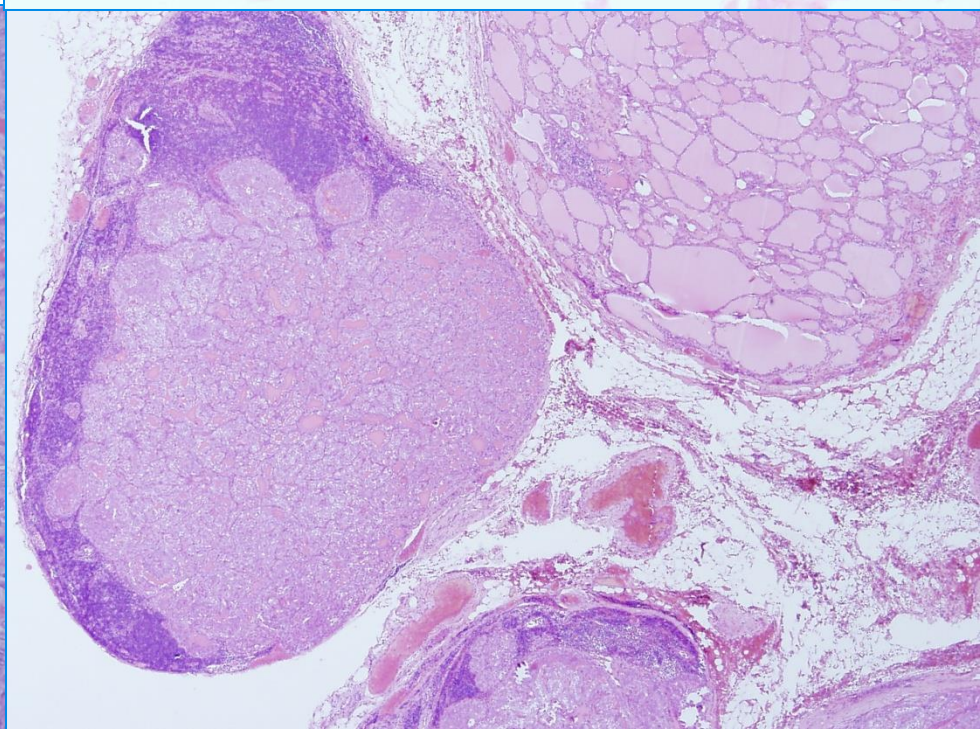
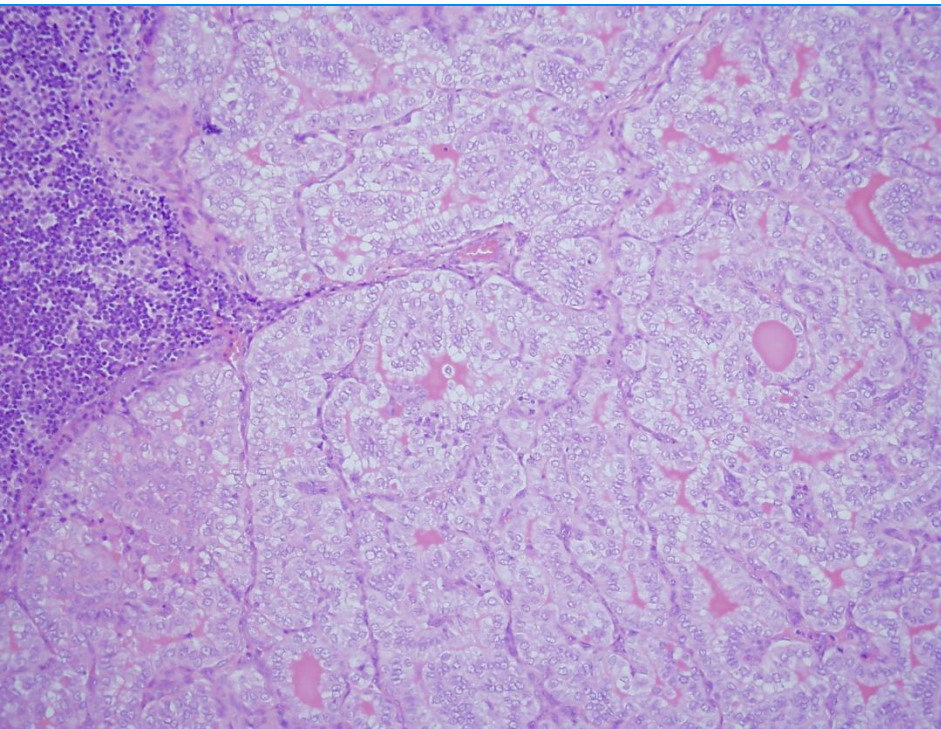
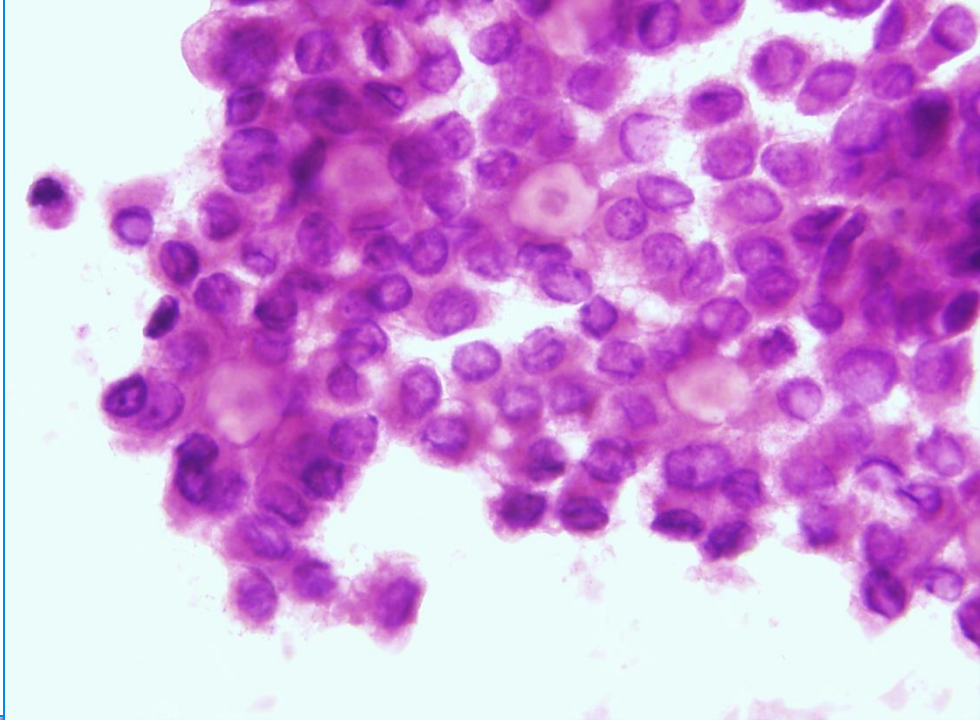
Frauen in der Mittelarter, aber nicht immer

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)

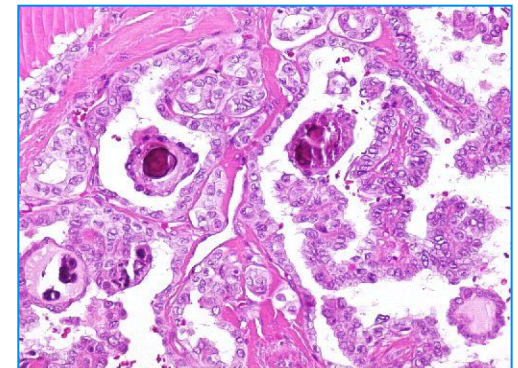
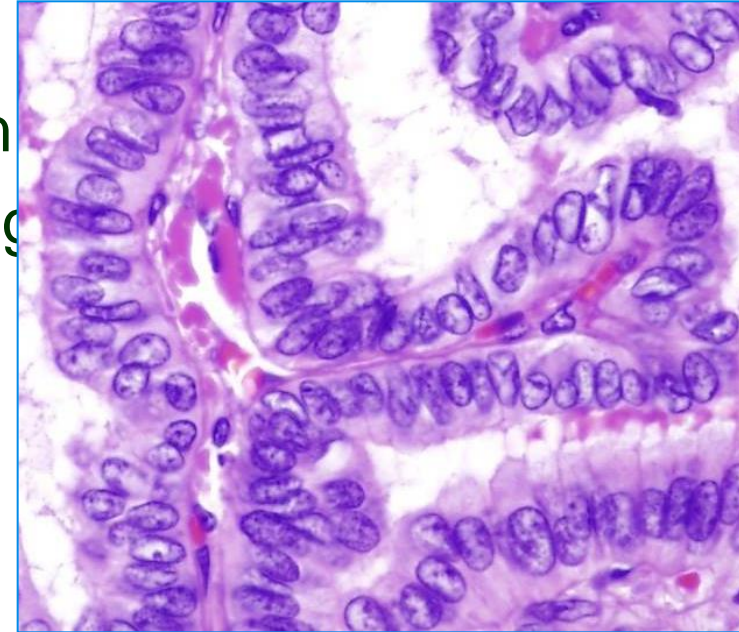
Psammomkörperchen

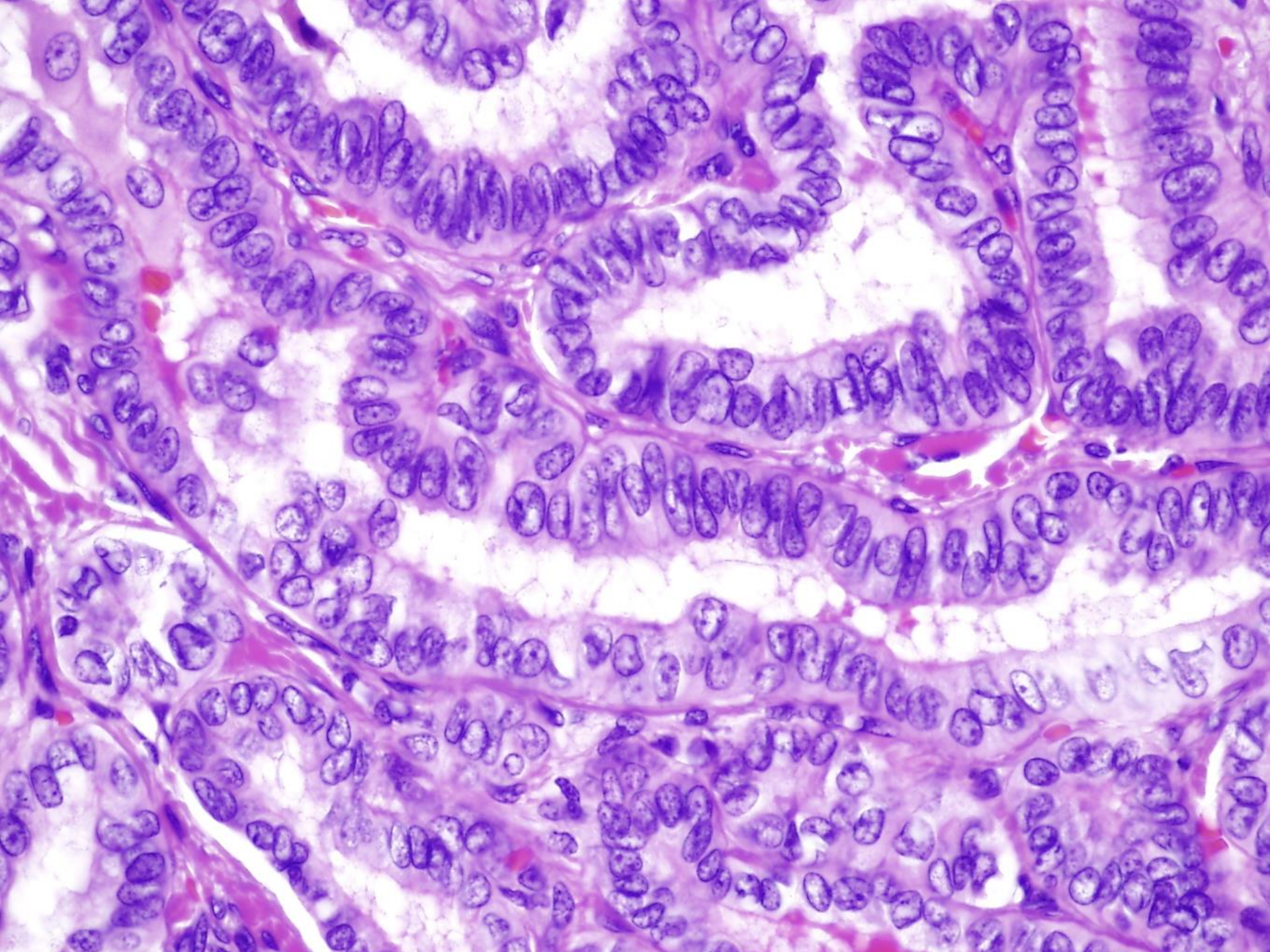
Spezielle Formen

Eingekapseltes, Follikuläres, Tall Zell,

Diffus sklerotizierende (Kinder)

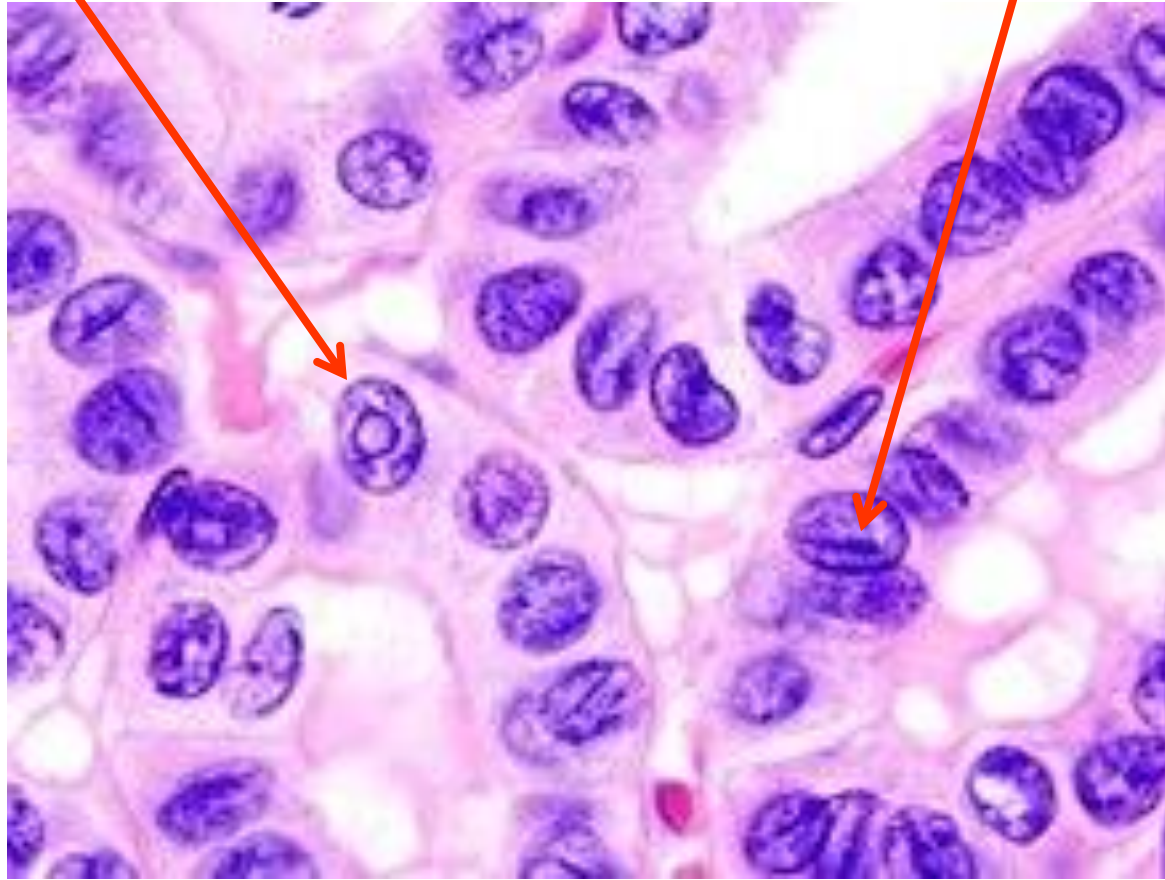
Hyalinzierende trabekuläre





Milchglaskerne
Blaße, vergrößerte Zellkern

Zytoplasmaeinspülungen
„Kaffeebohne“



Follikuläres Karzinom

Ältere Frauen (über 40 J.)

Langsam entwickelte Nodulus (im allgemeine „kalte“ Nodulus)

Monotone Zellen (wie bei Adenomen)

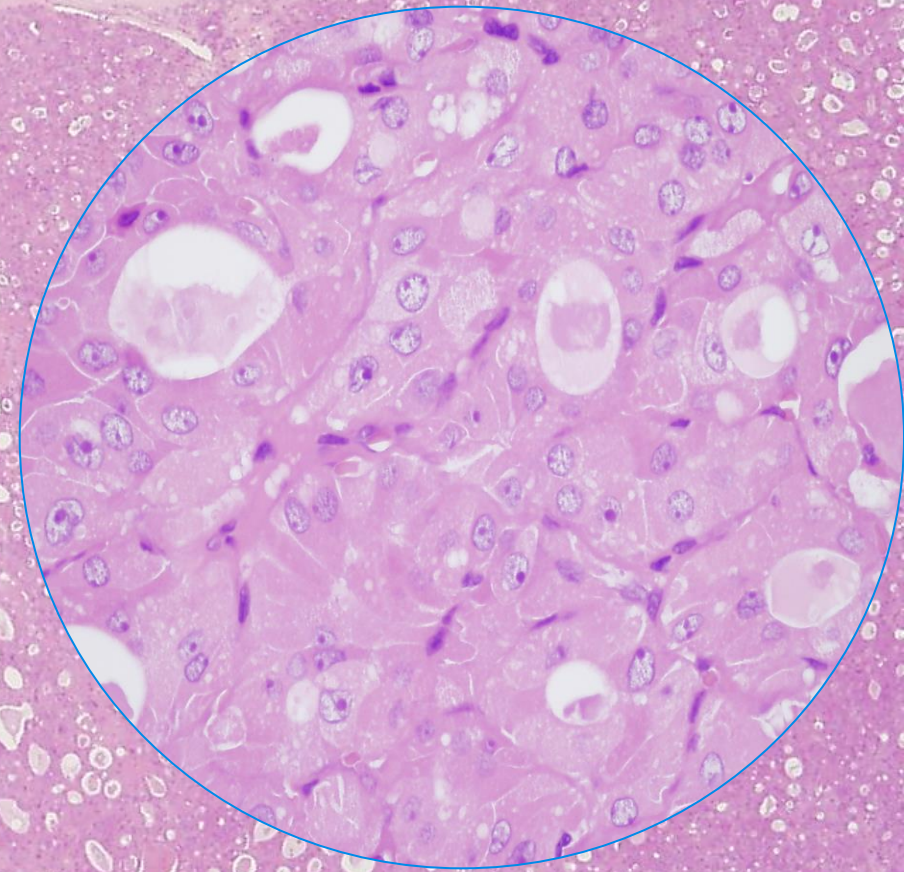
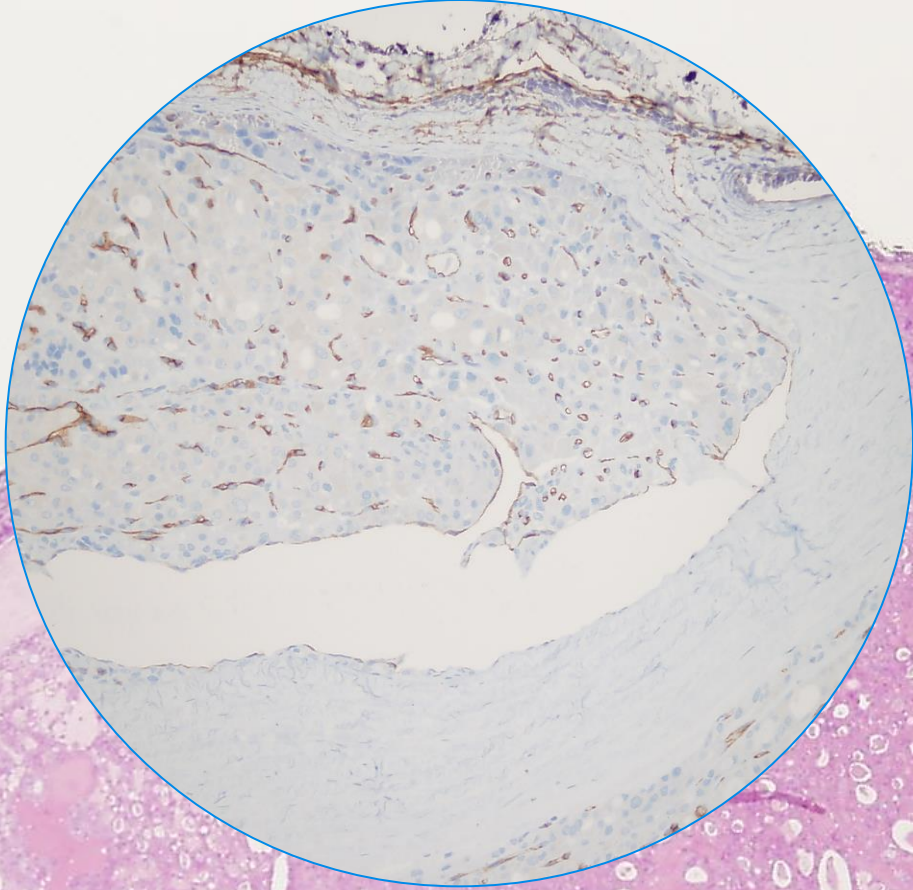
- **Minimal-invasive:** Kapsel, **Malignitätskriterium:**
Kapsel und / oder Gefäßinvasion
- **Grob invasive Karzinomen:** kein Kapsel

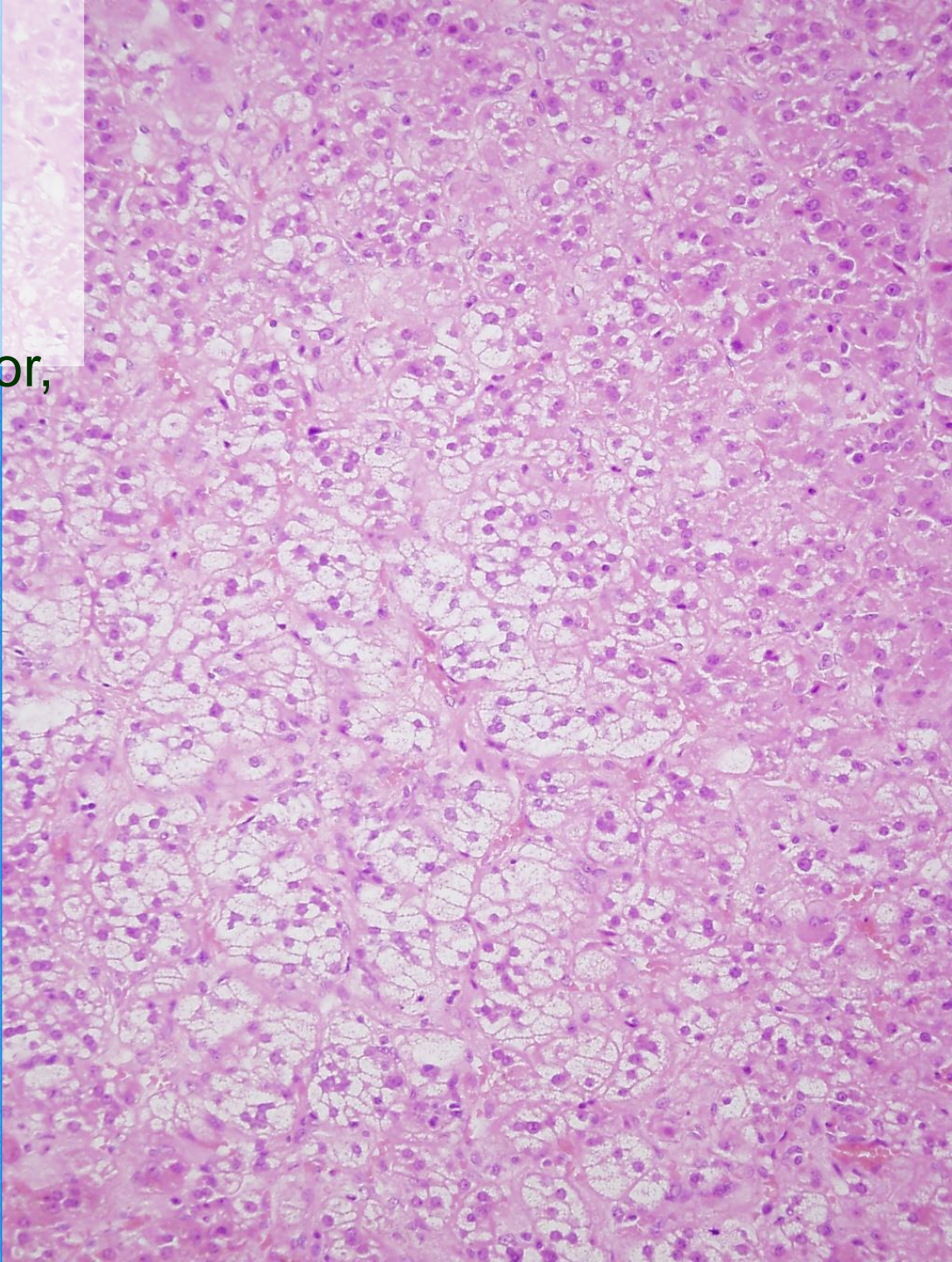
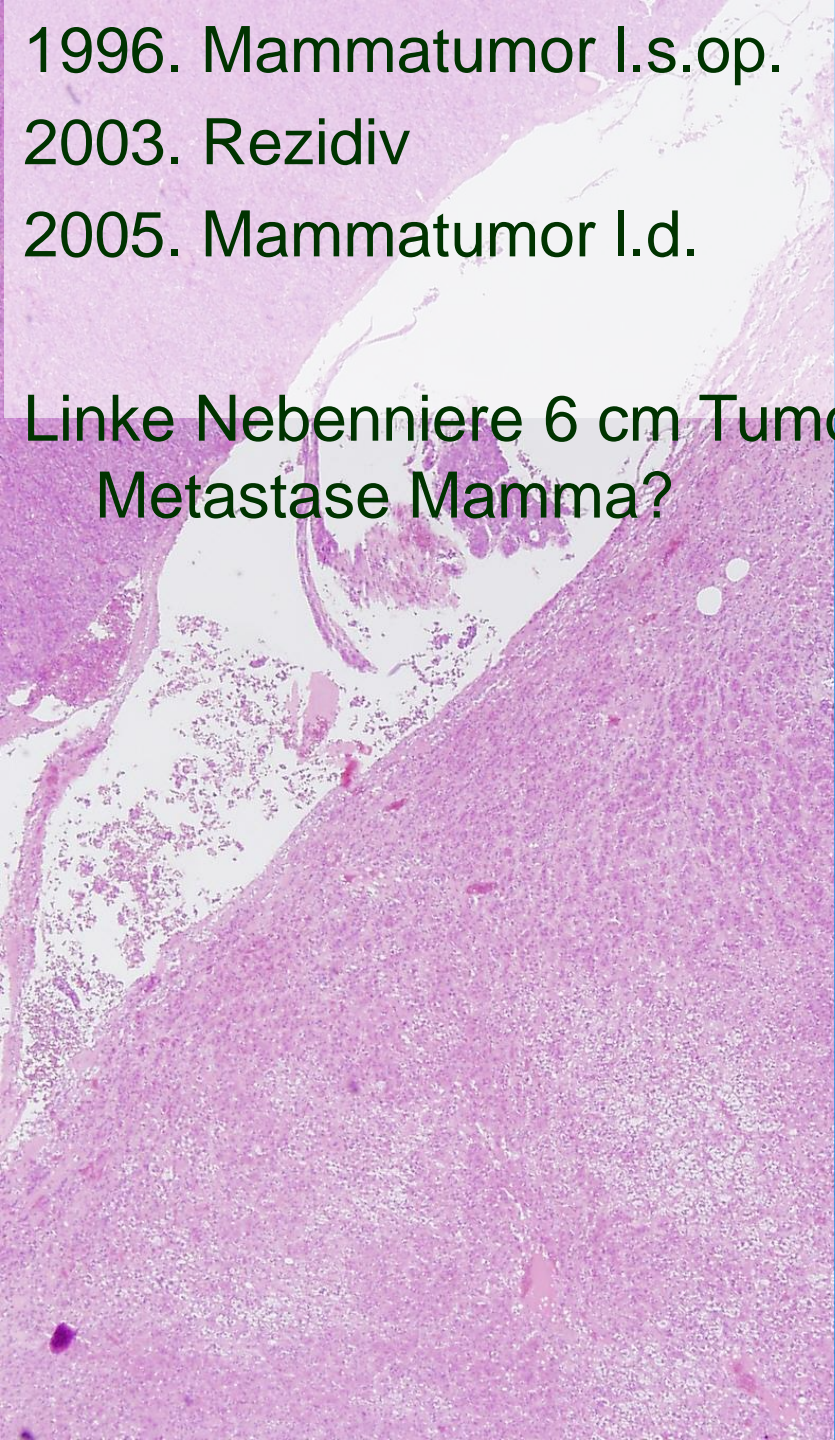
Fernmetastasen (**Skeletsystem**, Lunge, Knochen, Leber)

Prognose: Hängt von die Metastasen

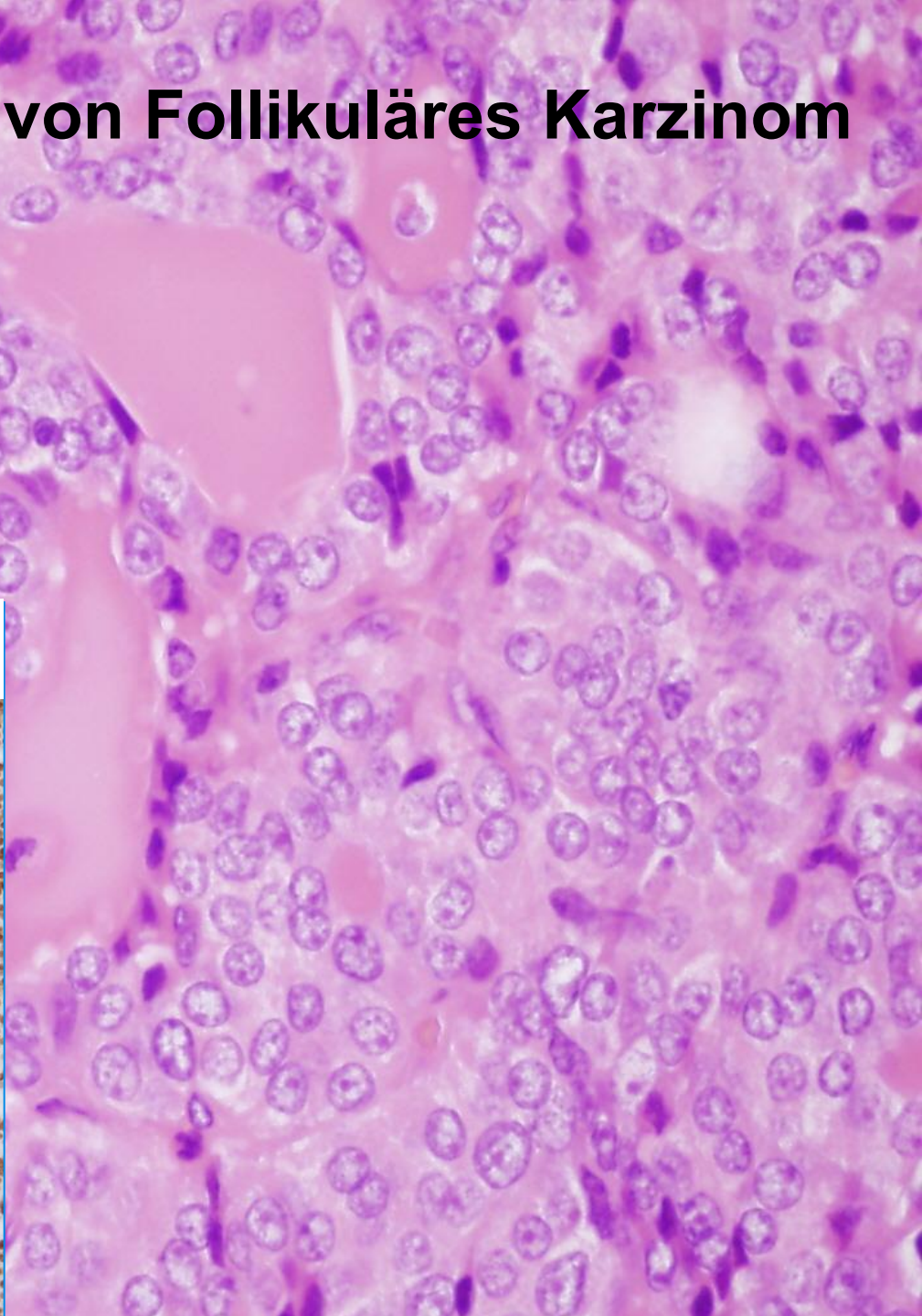
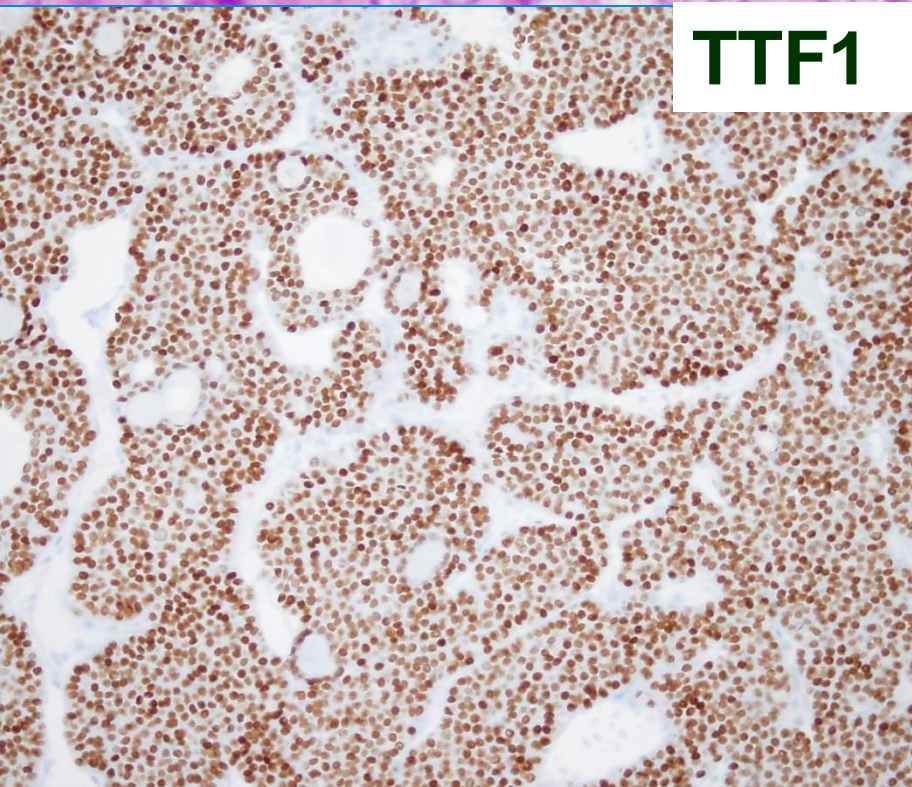
Therapie: Op. + radiojod th

59 J. Frau





Nebennierenmetastase von Follikuläres Karzinom



Anaplastisches K.

Alte Patienten, Frauen über 60 J.

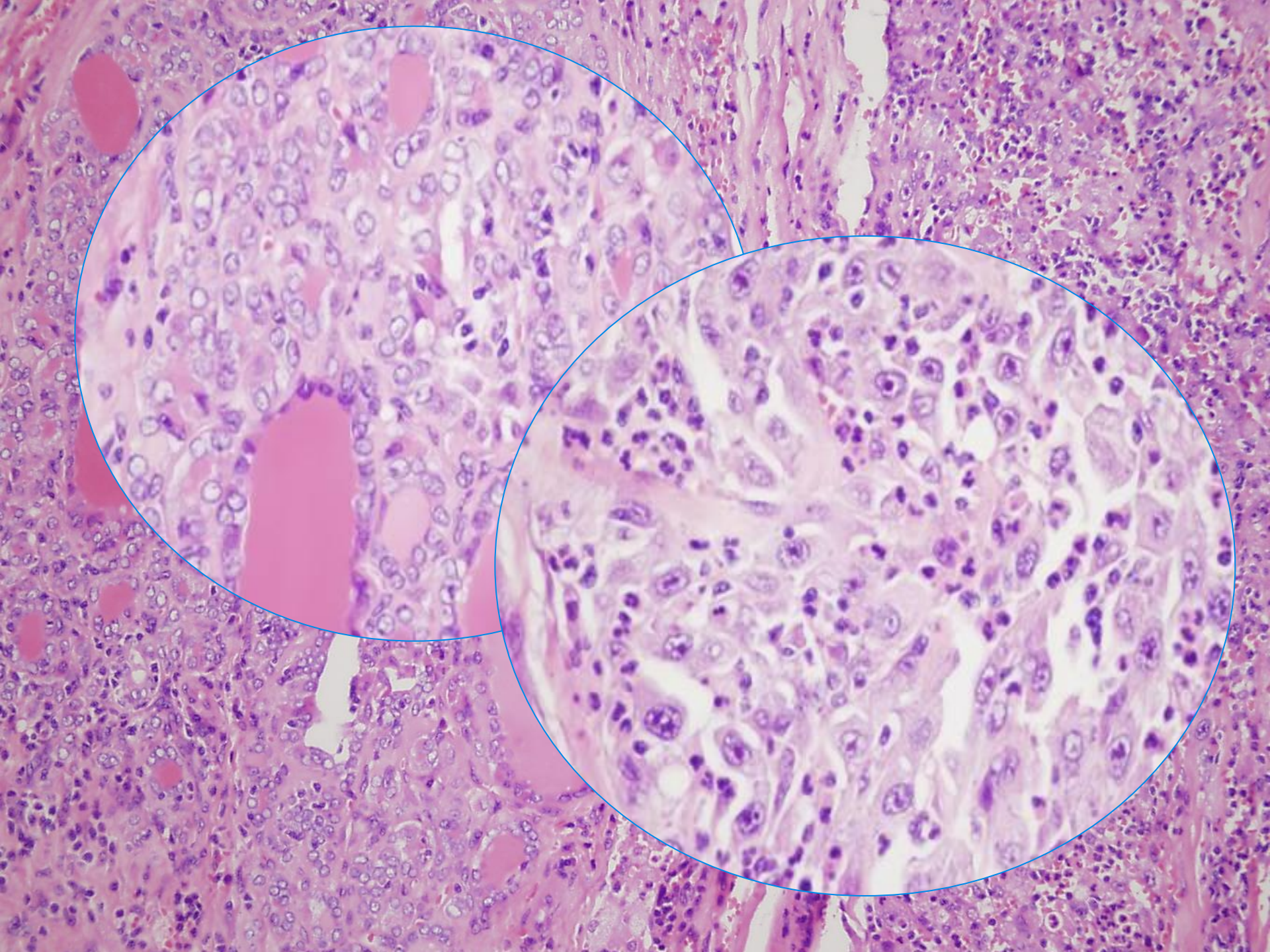
De novo oder am Grunde eines Schilddrüsentumoren

(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)

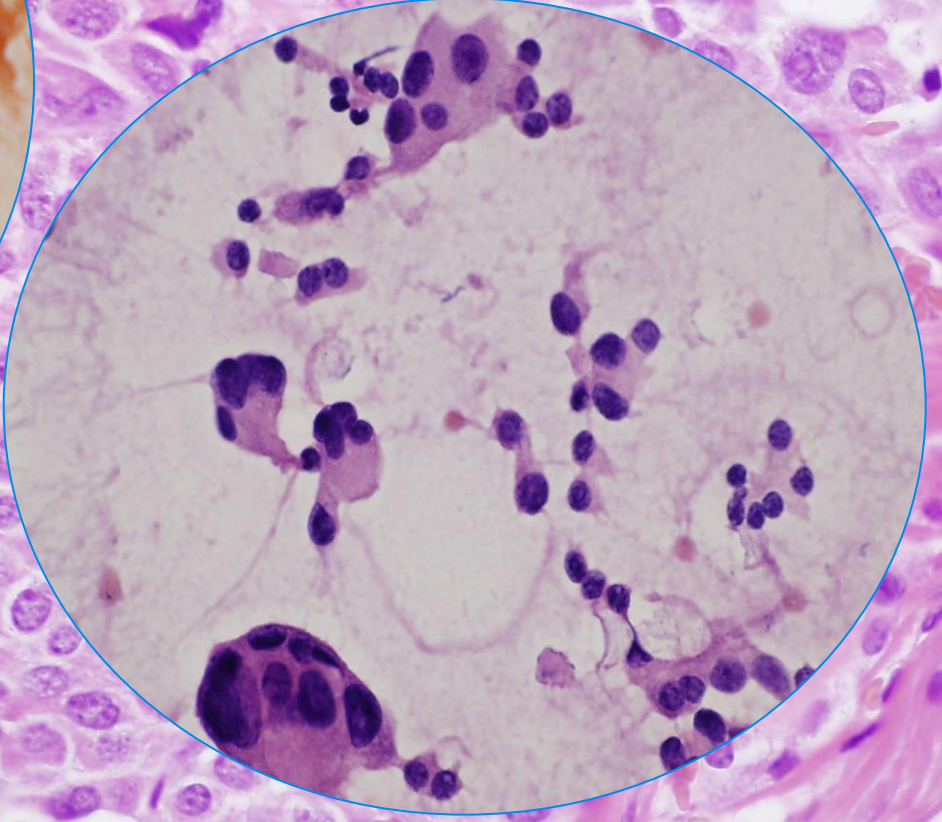
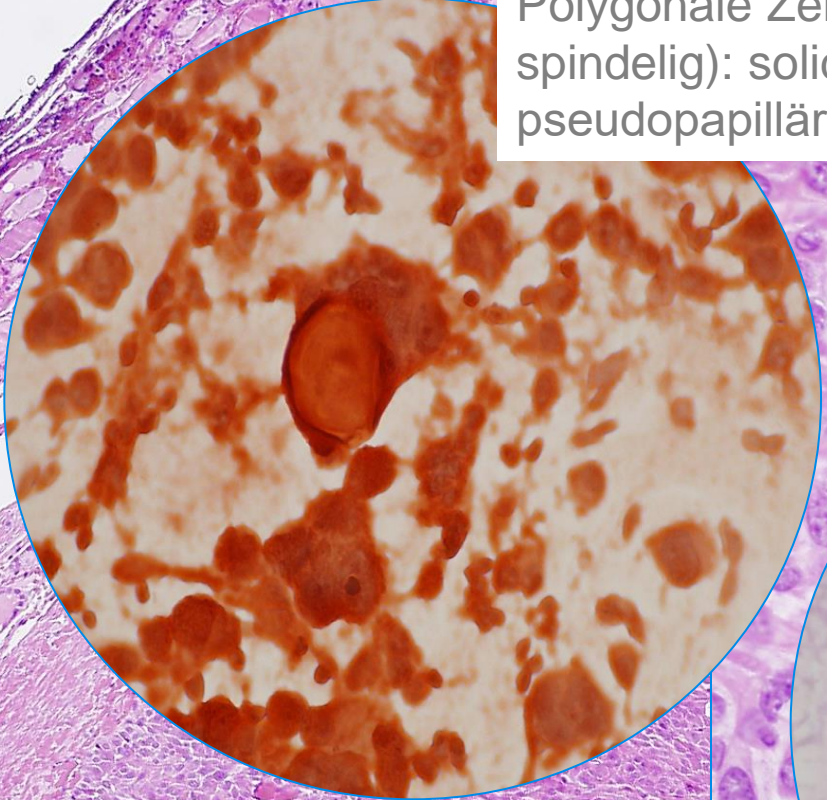
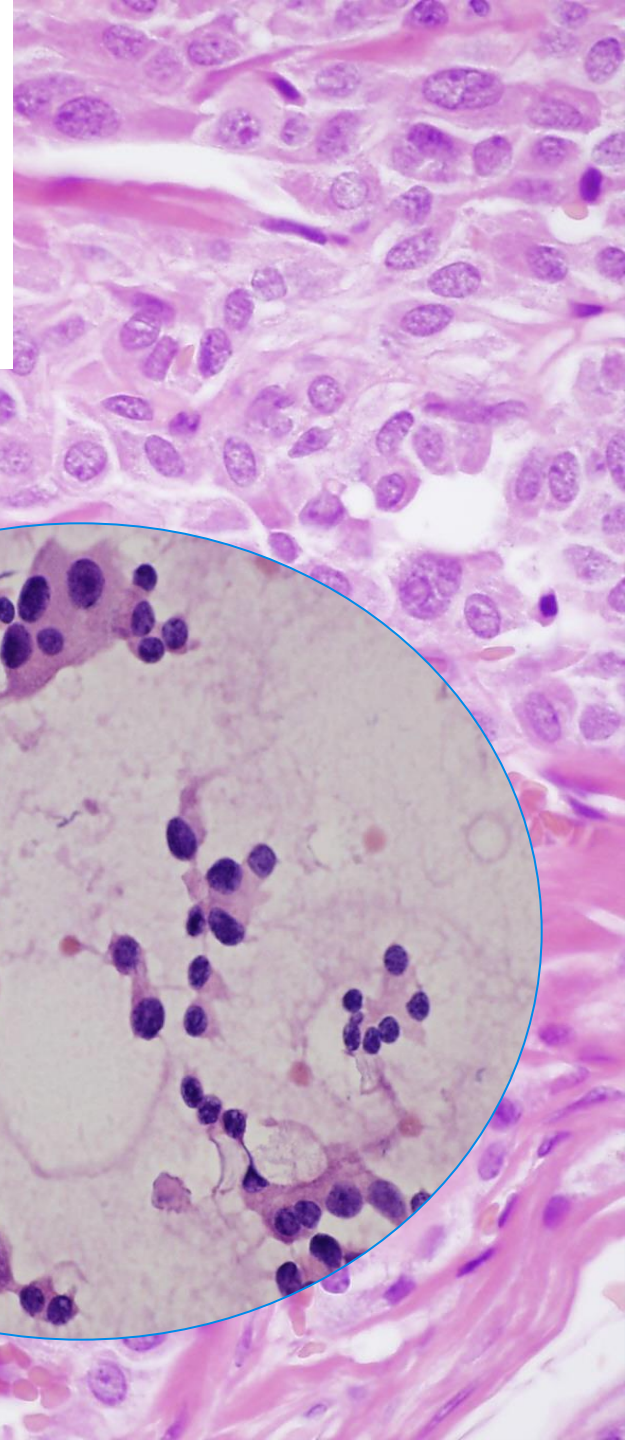
Familiär: RET-Mutation (C Zell Hyperplasie) – **Profilaktische
elektive Thyreoidektomie**

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

Nodulus seit einige Wochen

Gut umgeschrieben

Polygonale Zellen (rund-oval-spindelrig): solid, trabekulär, pseudopapillär



11109/07

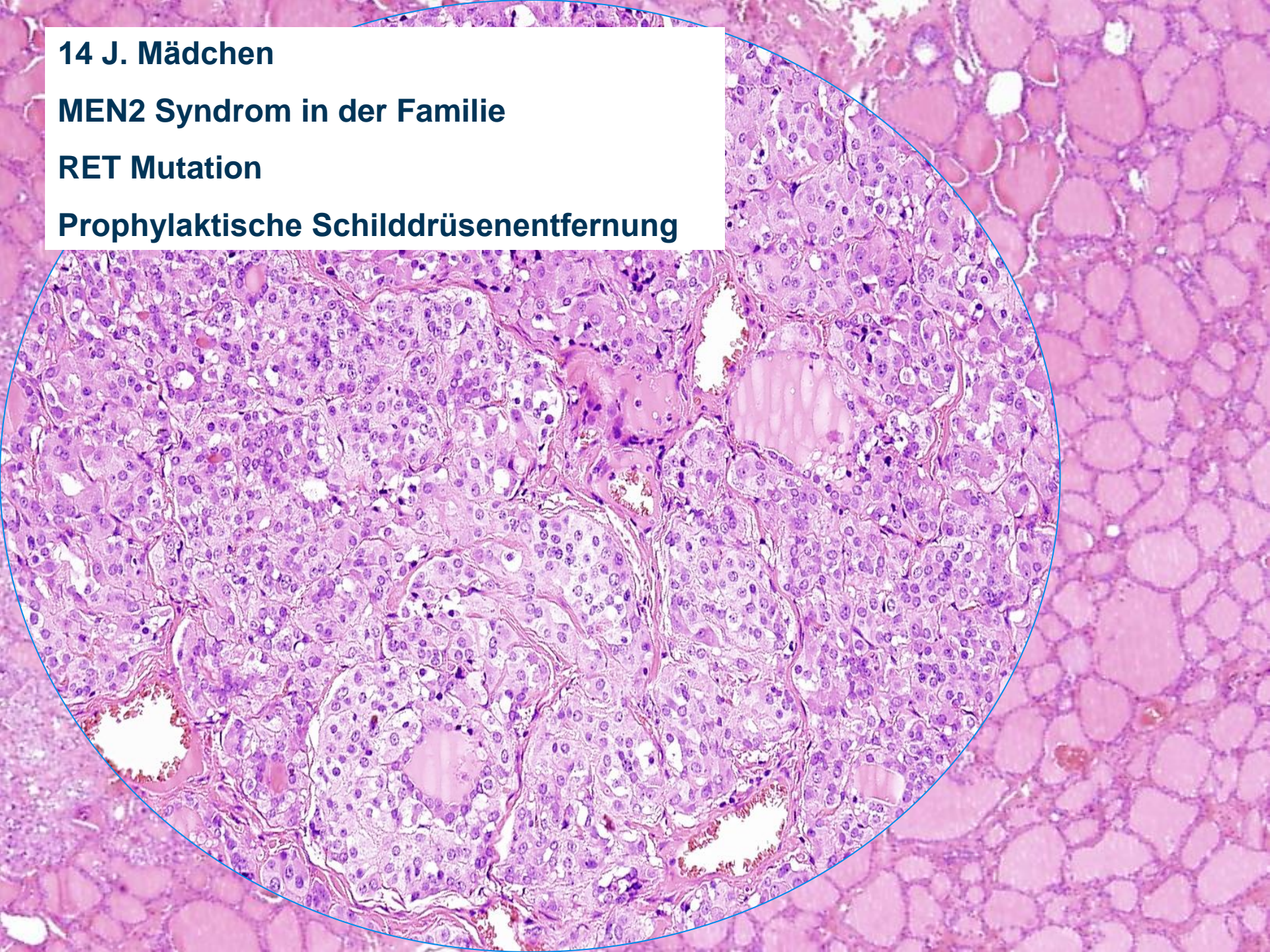
55 J. Frau

14 J. Mädchen

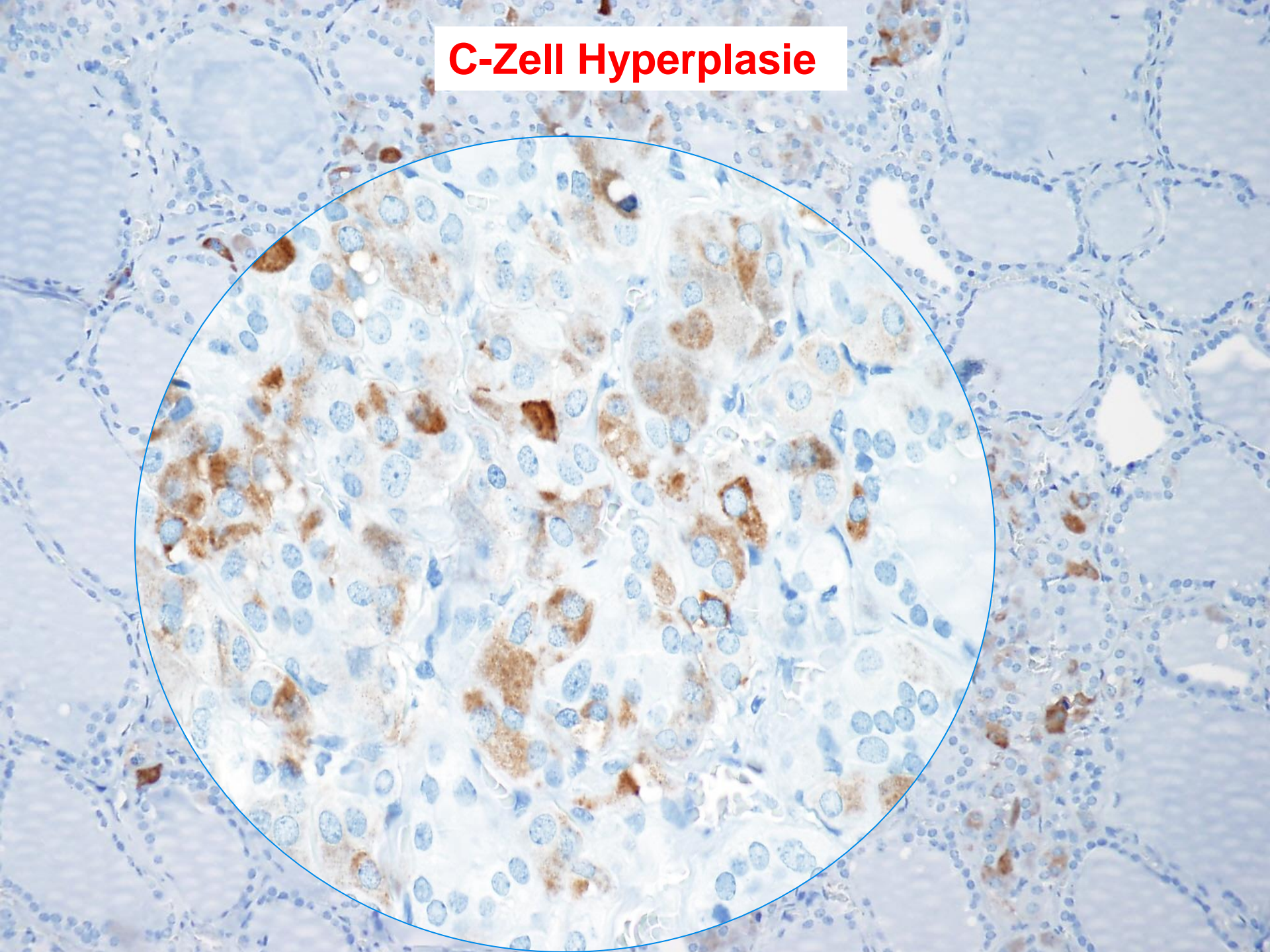
MEN2 Syndrom in der Familie

RET Mutation

Prophylaktische Schilddrüsenentfernung



C-Zell Hyperplasie



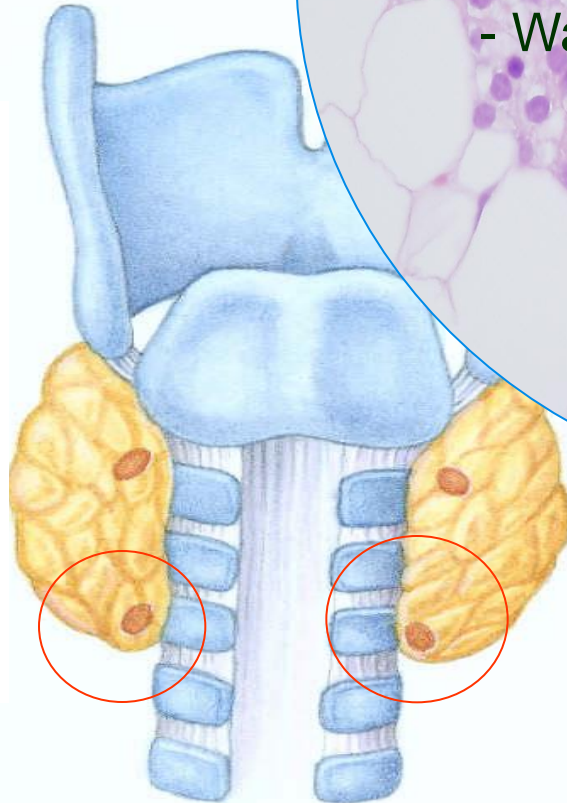
Nebenschilddrüse

IV. Pharyngeale Schlundtasche

4 Drüsen auf der Rückseite der Schilddrüse

10 %-nur 3 Drüsen

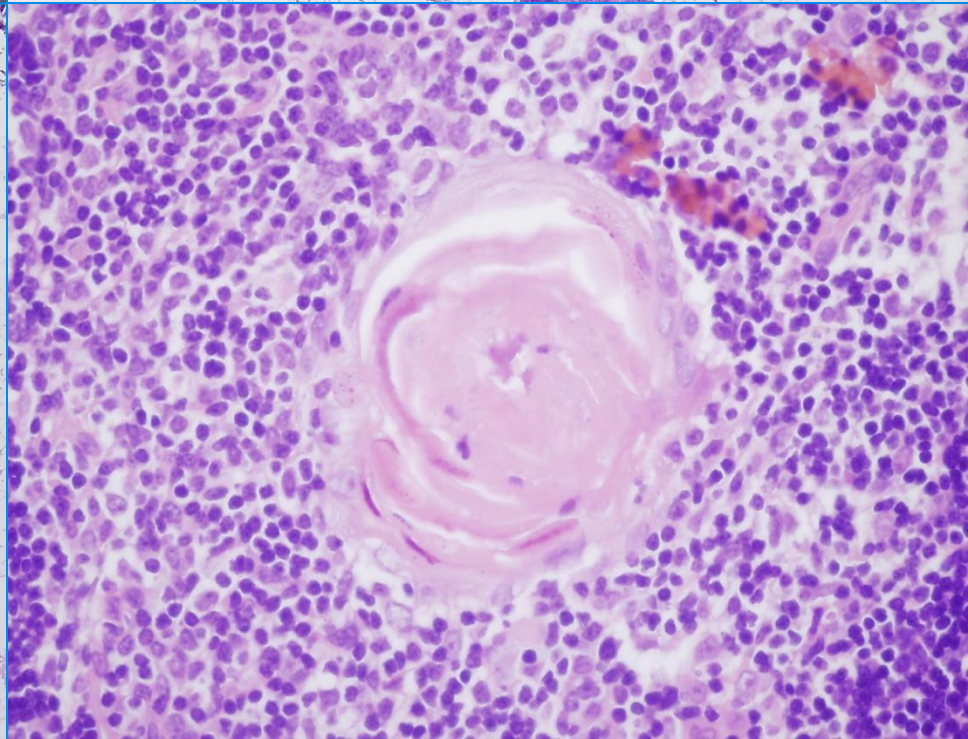
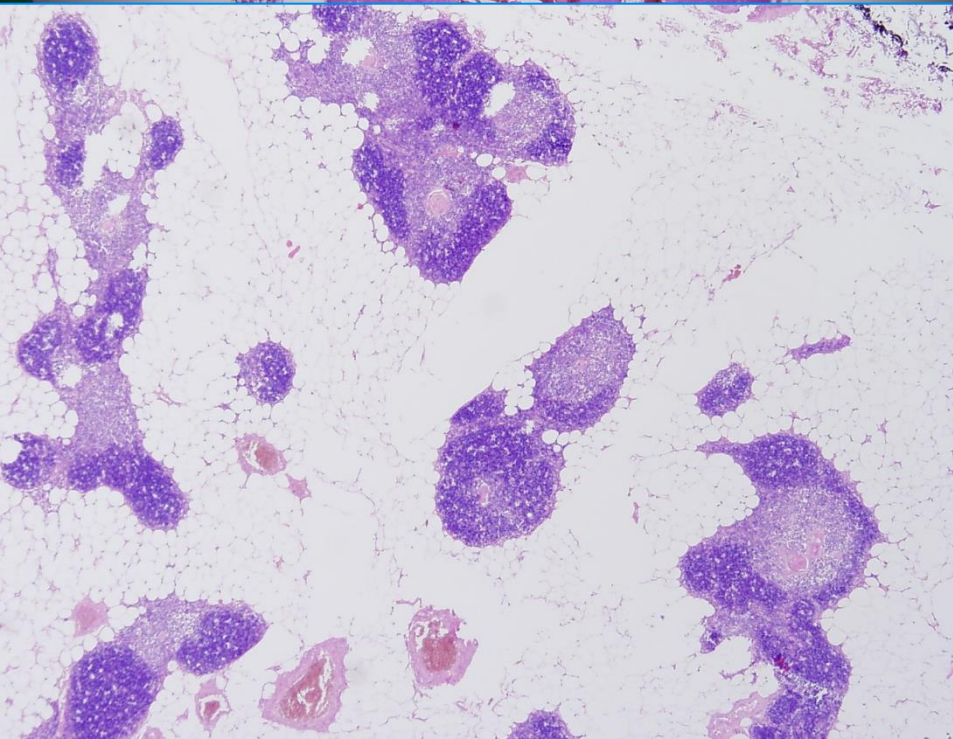
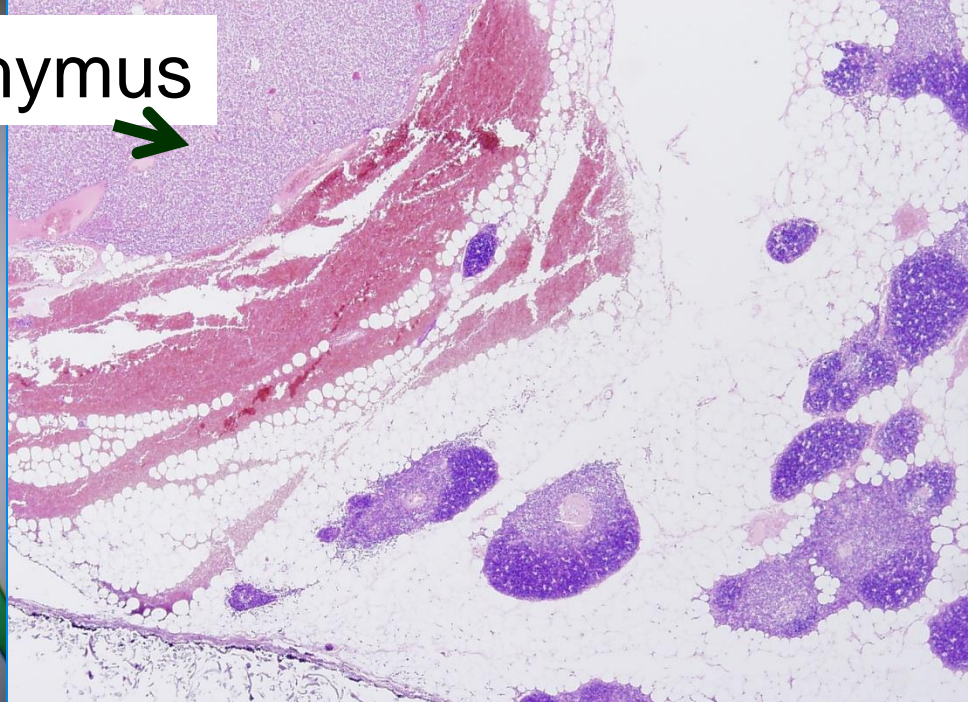
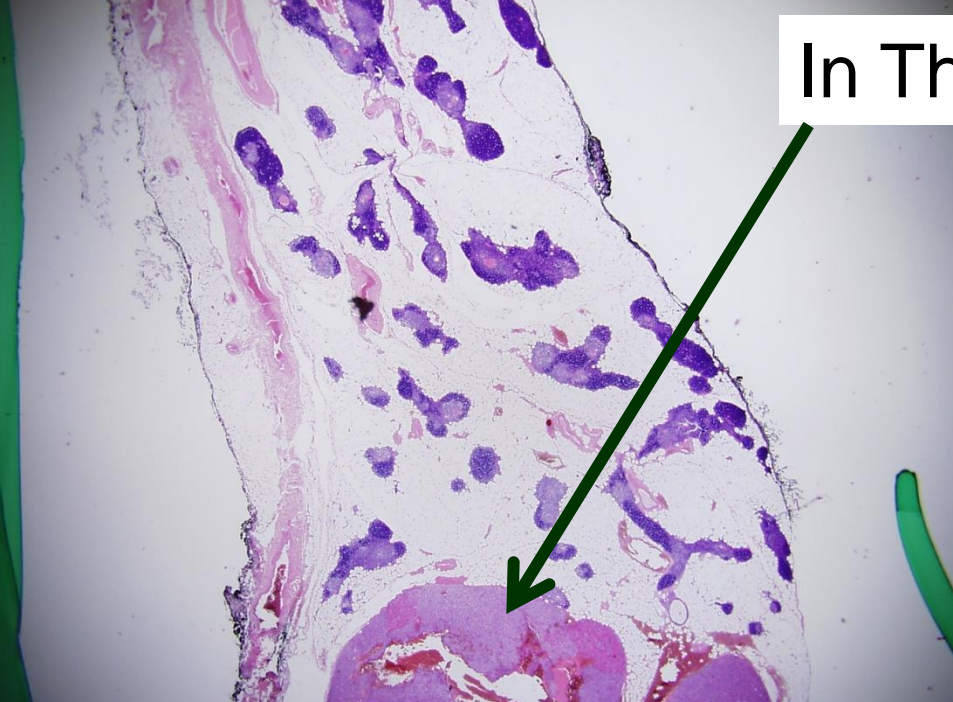
Irgendwelche Lokalisation durch die Entwicklungswege, am meistens Thymus, andere ektope Lage



- Hauptzellen
- Oxyphilen Zellen
- Wasserklare Zellen

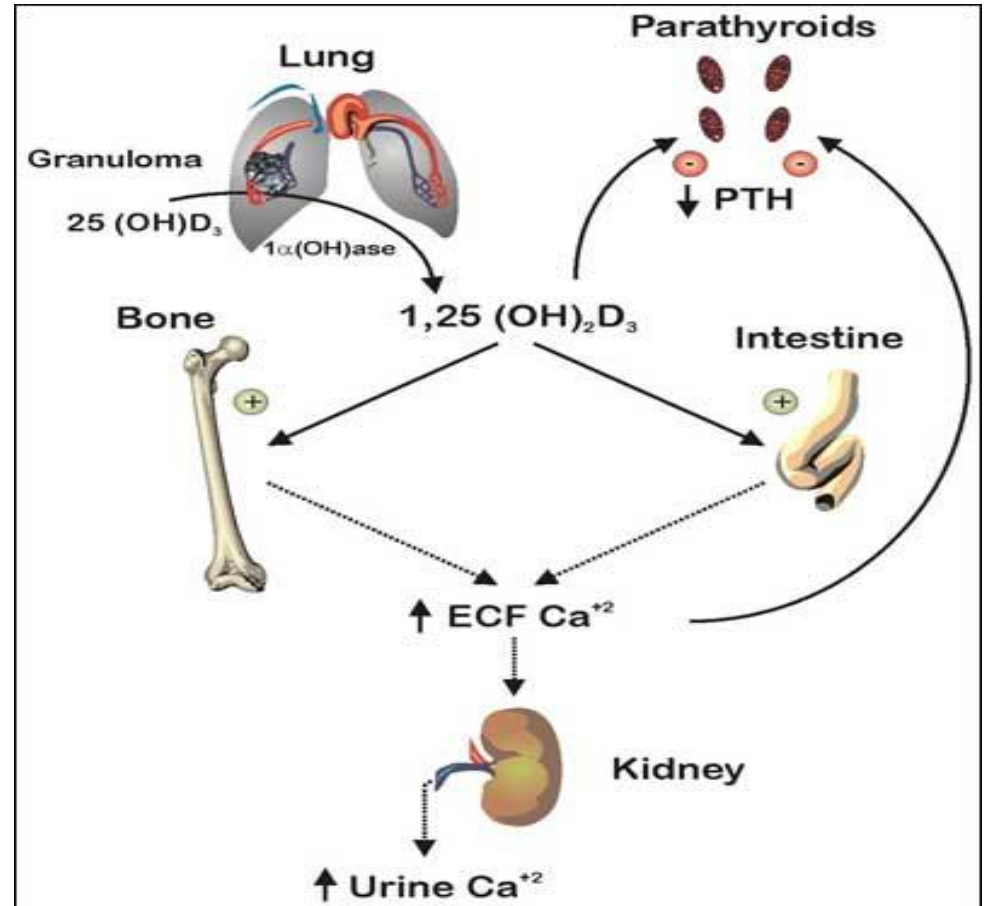


In Thymus



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)

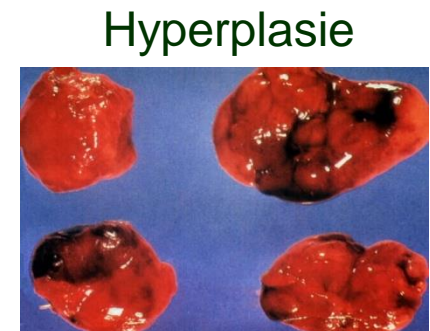
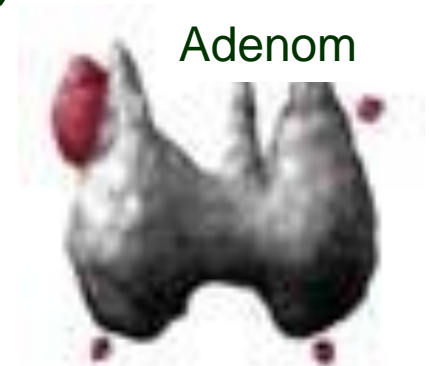
Karzinom <5%

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

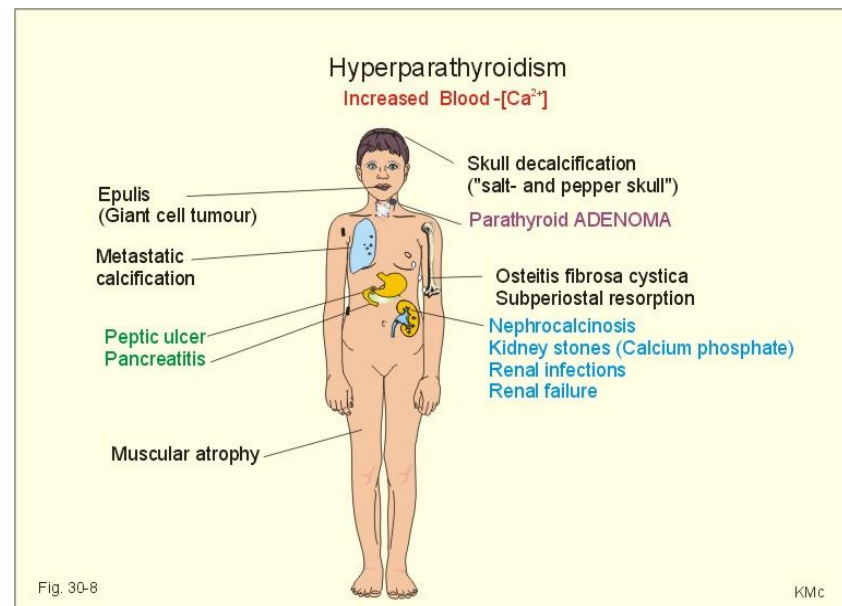
Nierensteine

Nervensystem: Depression, Neuropathie, Wesensveränderungen,
Hyperreflexie, Gedächtnisstörungen

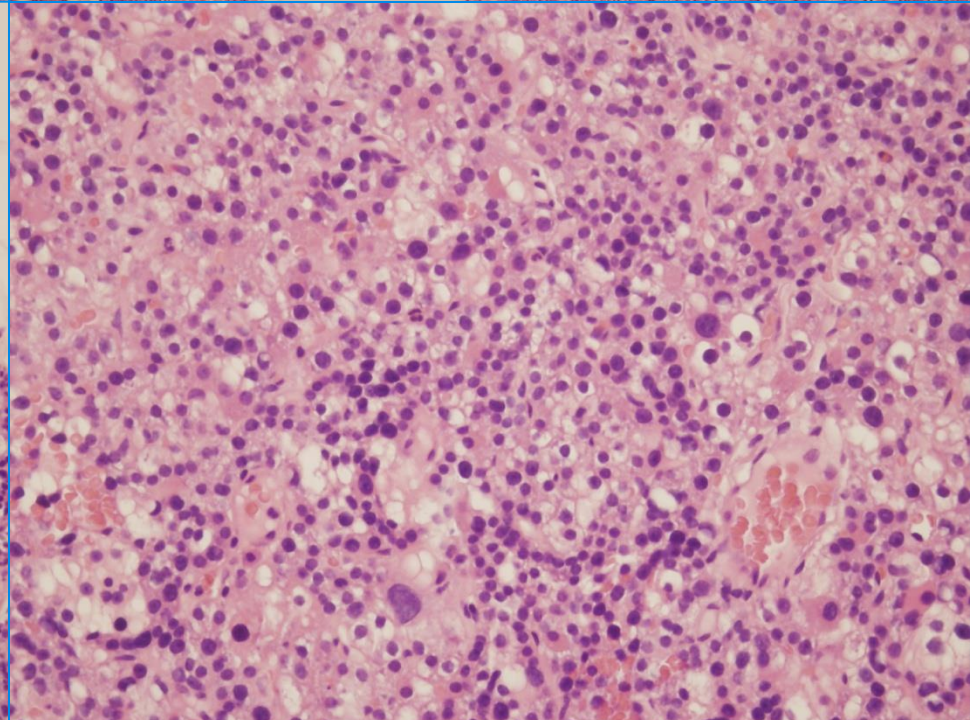
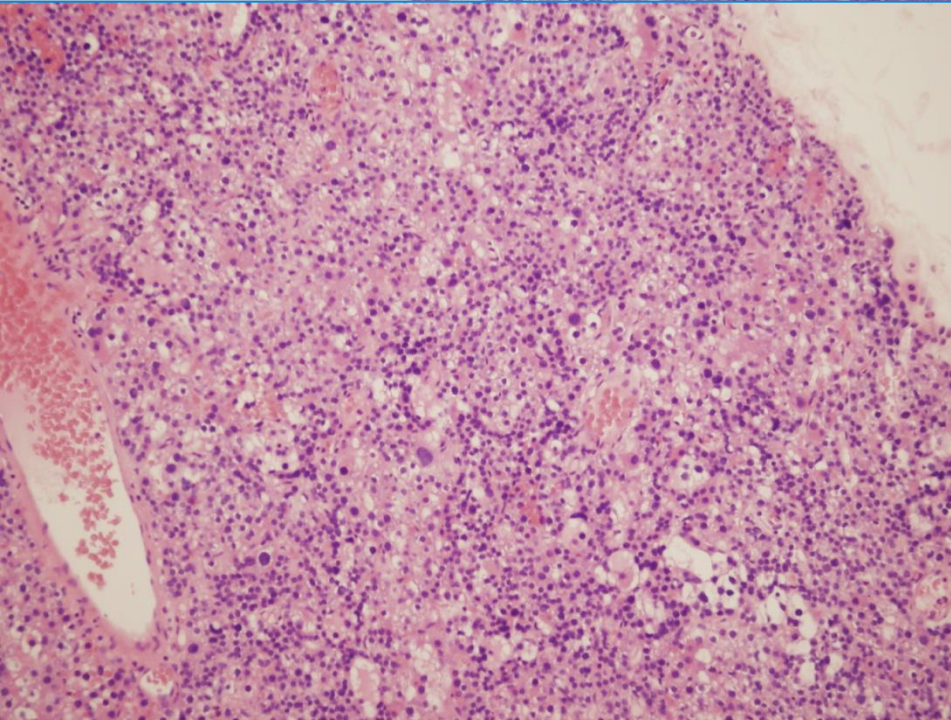
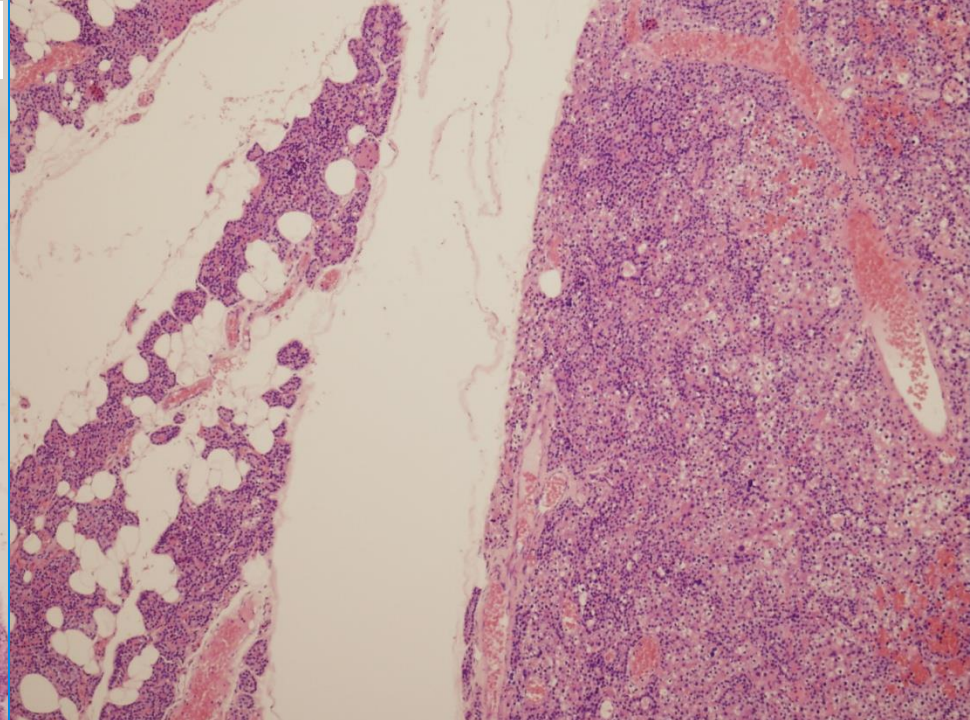
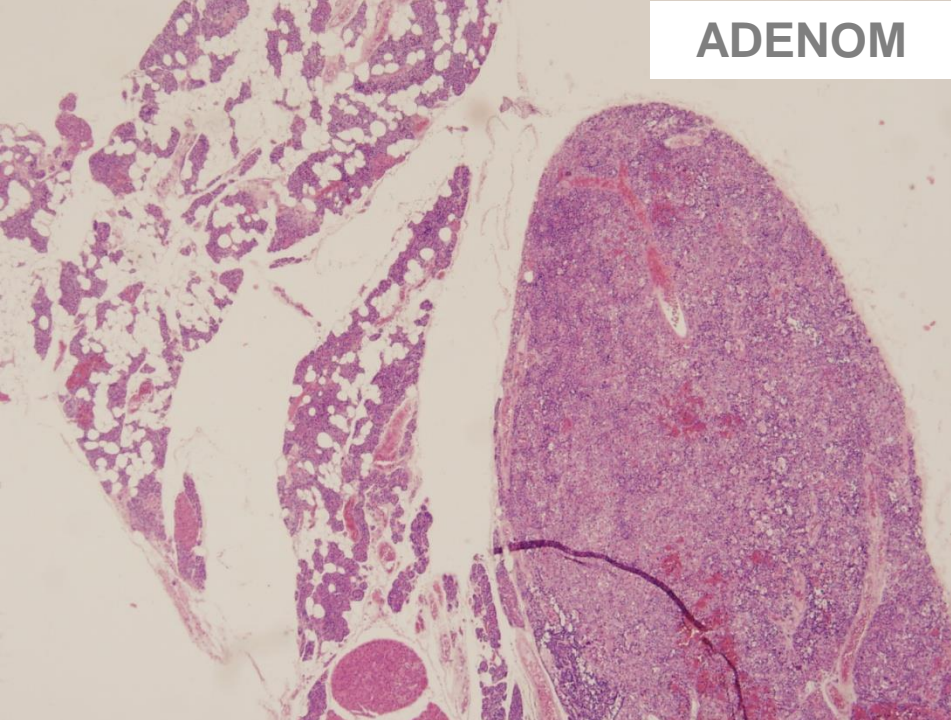
Ostedystrophia fibrosa cystica, Muskelatrophie

GI System: CP, Ulzera, Verstopfung

Arterielle Hypertension



ADENOM



Mikroskopie

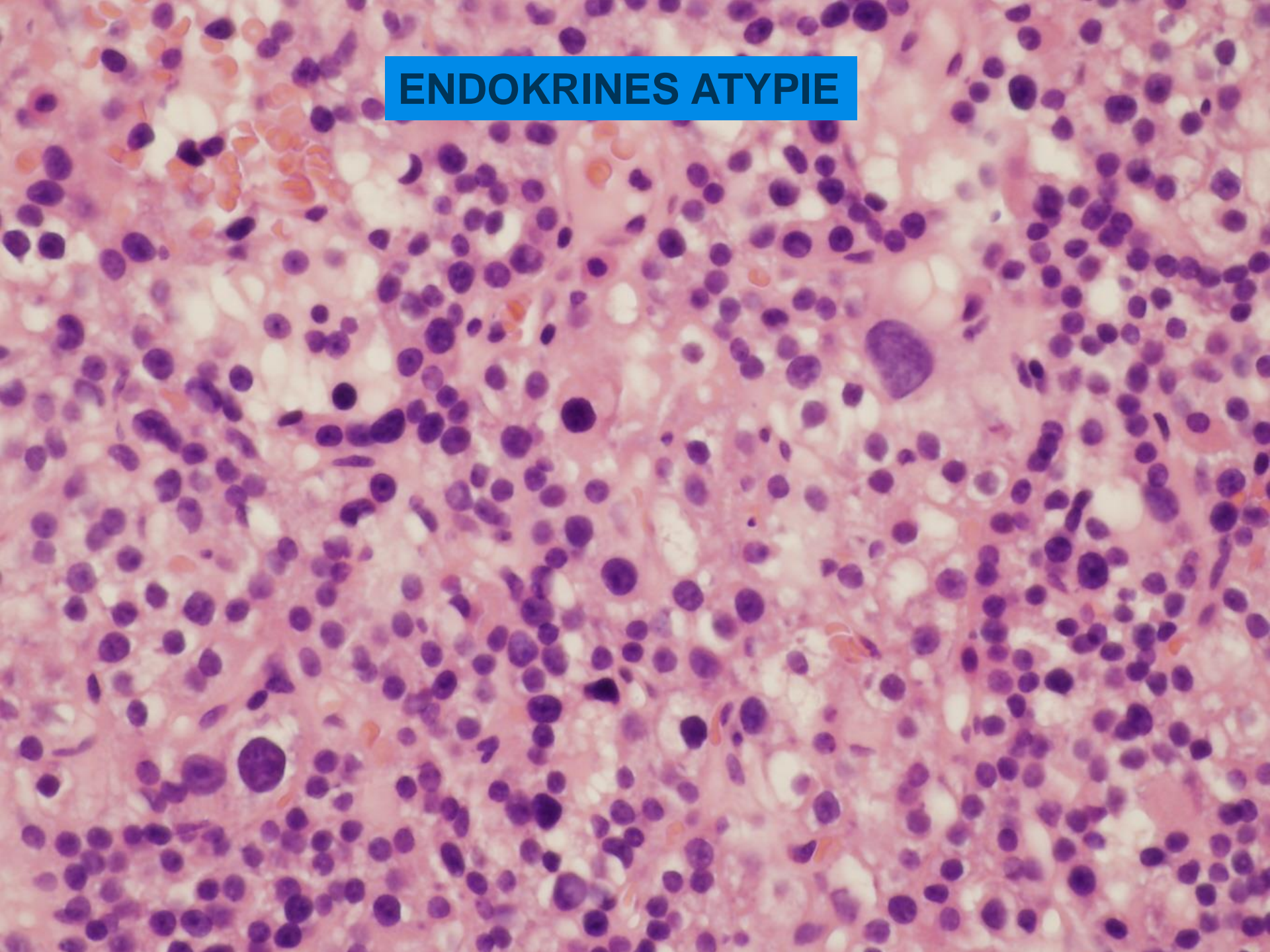
Adenom: 1 Drüse (kein Fett) - „Normale“ Nebenschilddrüse mit Kapsel, Endokrine Atypie: polymorphe Kerne, mehrkernige Zellen

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

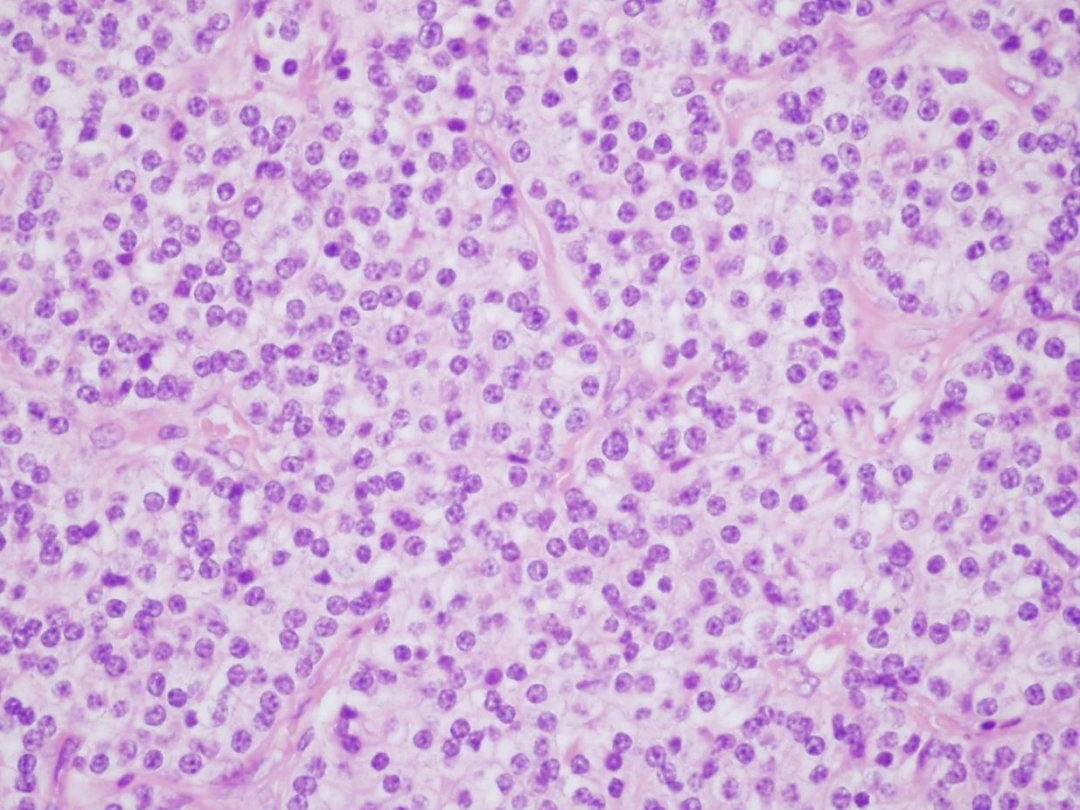
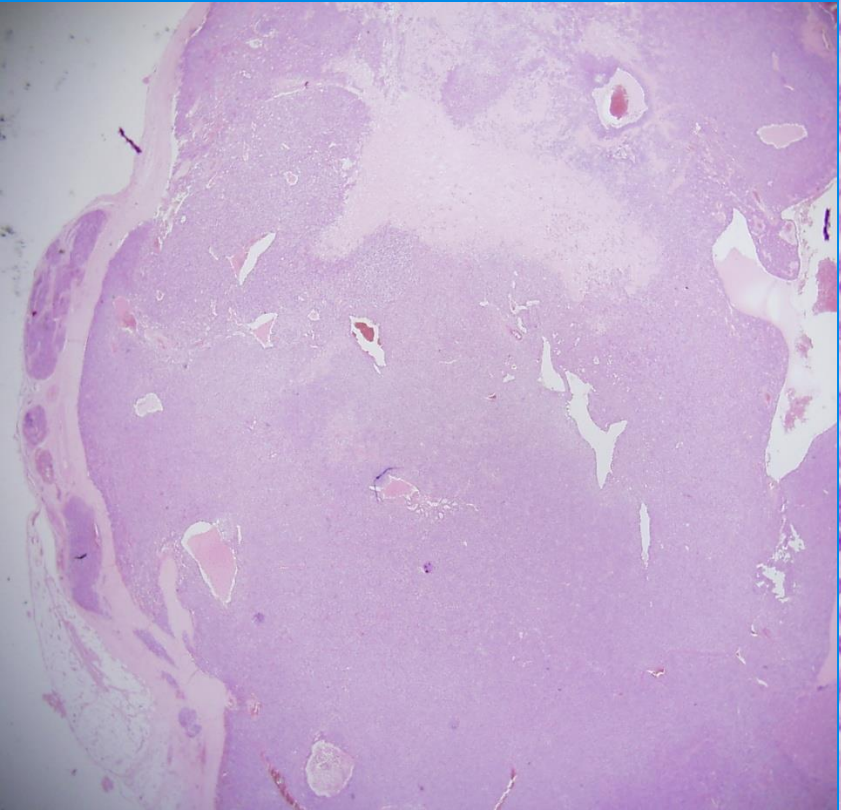
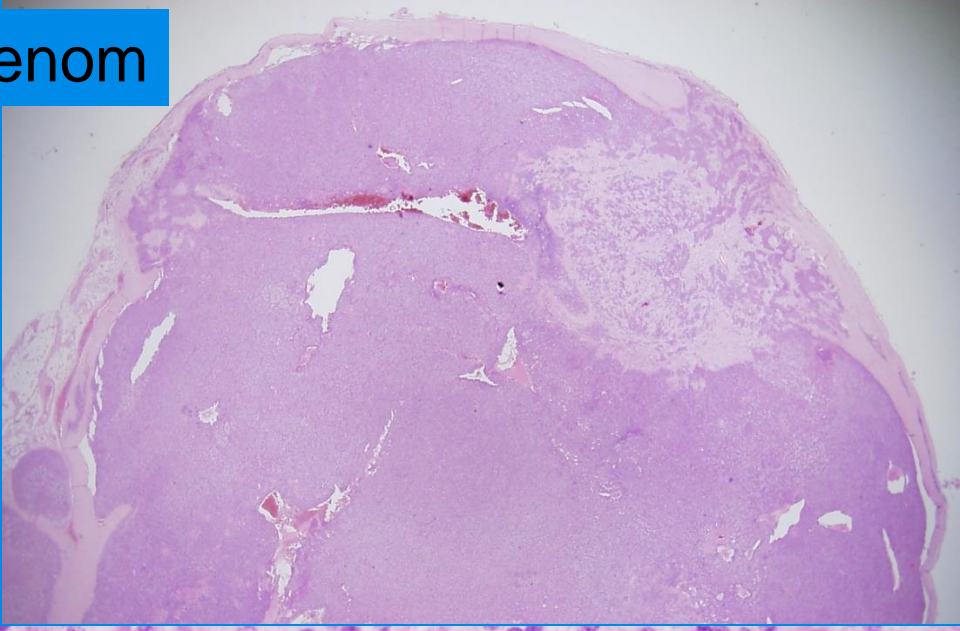
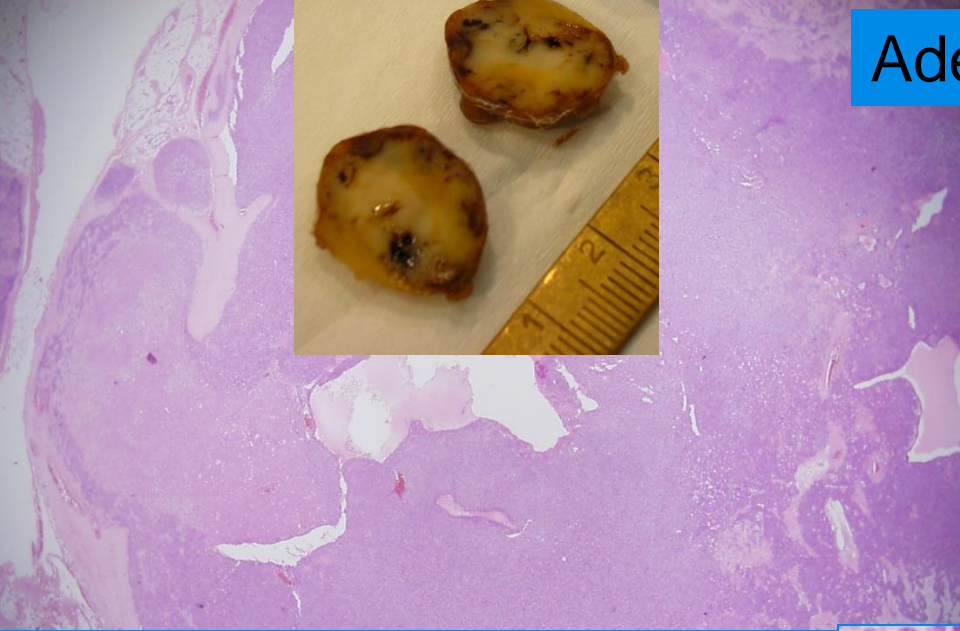
Karzinom: hormonaktiv, Kapsel / Gefäßinvasion, Fibrosebänder, Zellpolymorphie, **ABER Atypie ist ungewöhnlich**

Metastasen (Lymphknoten, Lunge, Leber, Knochen)

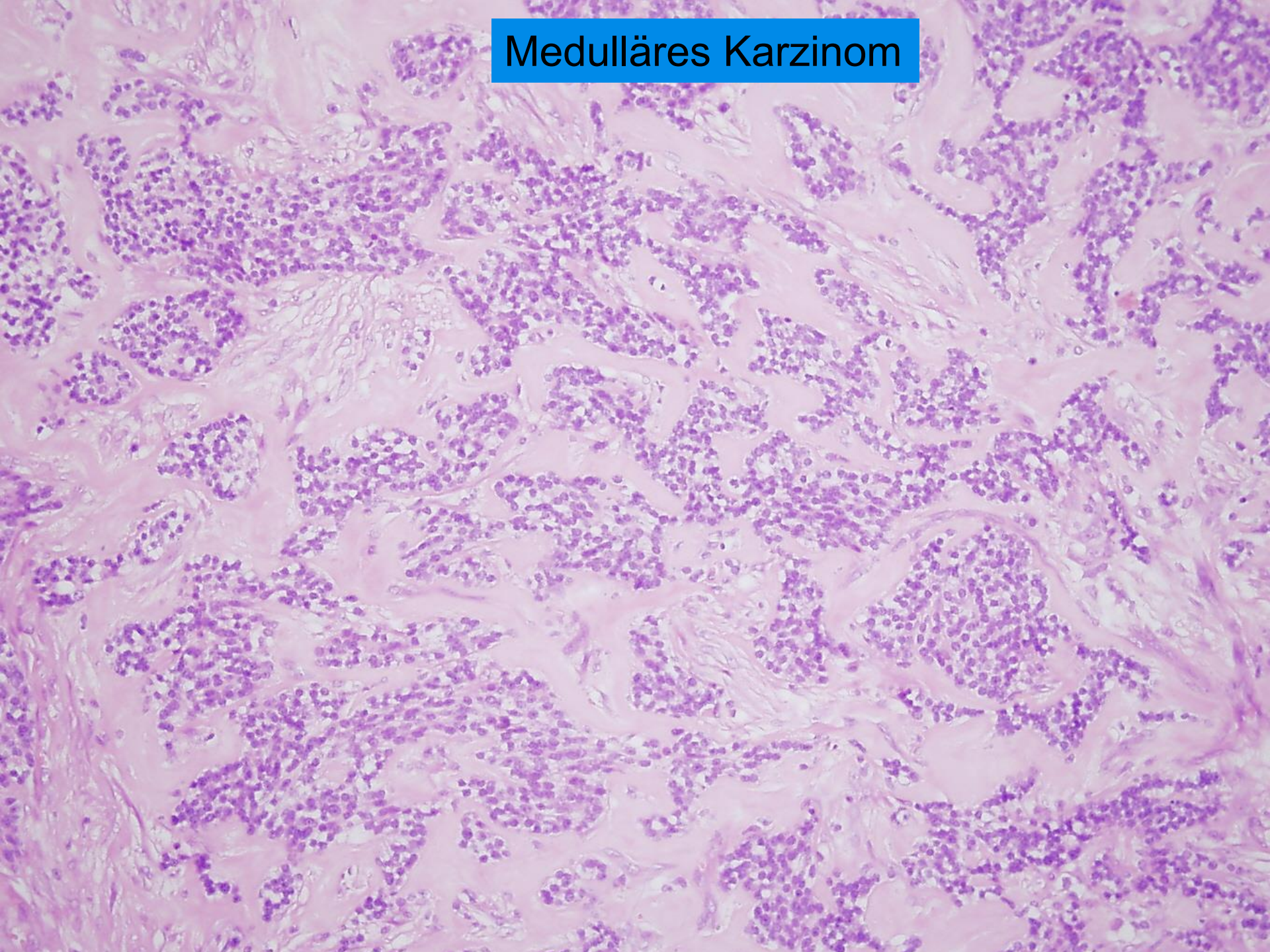
ENDOKRINES ATYPIE



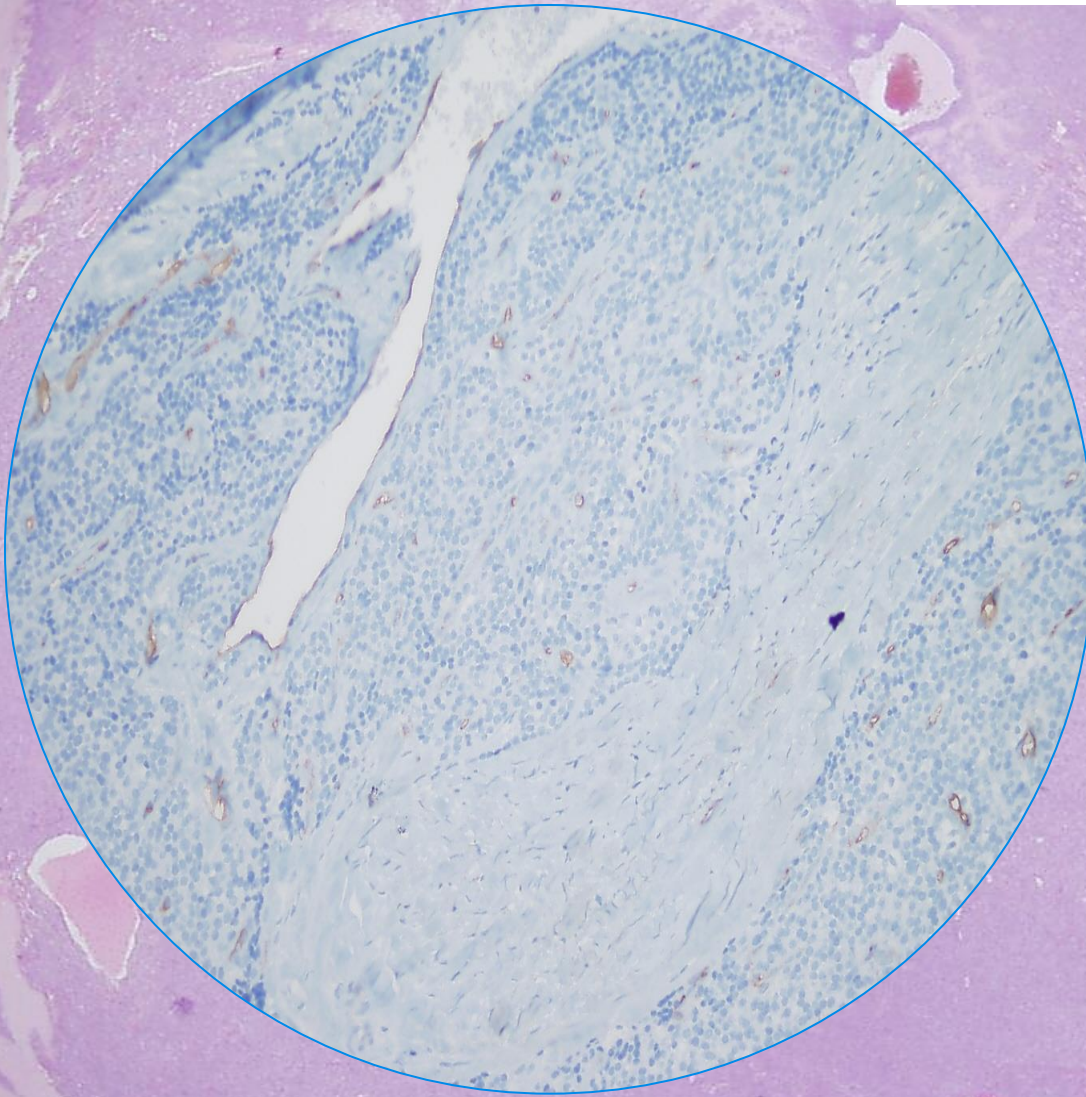
Adenom



Medulläres Karzinom



Medulläres Karzinom



Sekundärer HPT

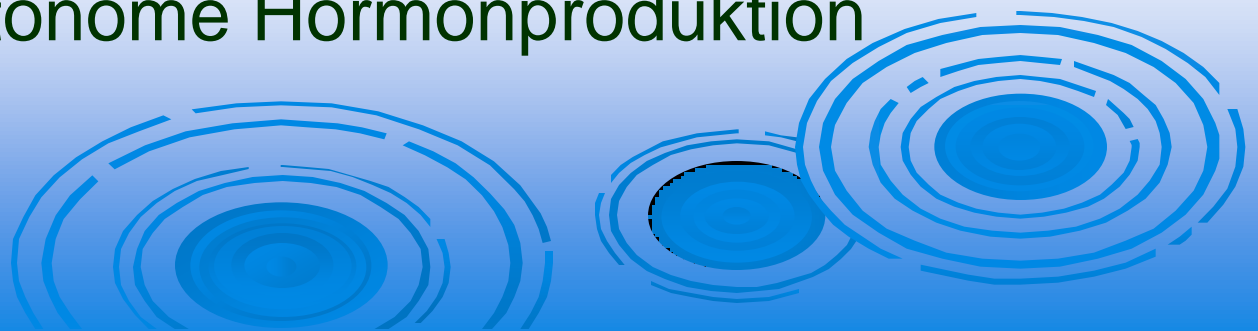
Hyperplasie aller Drüsen

➤ Niedrige Serumkalziumspiegel

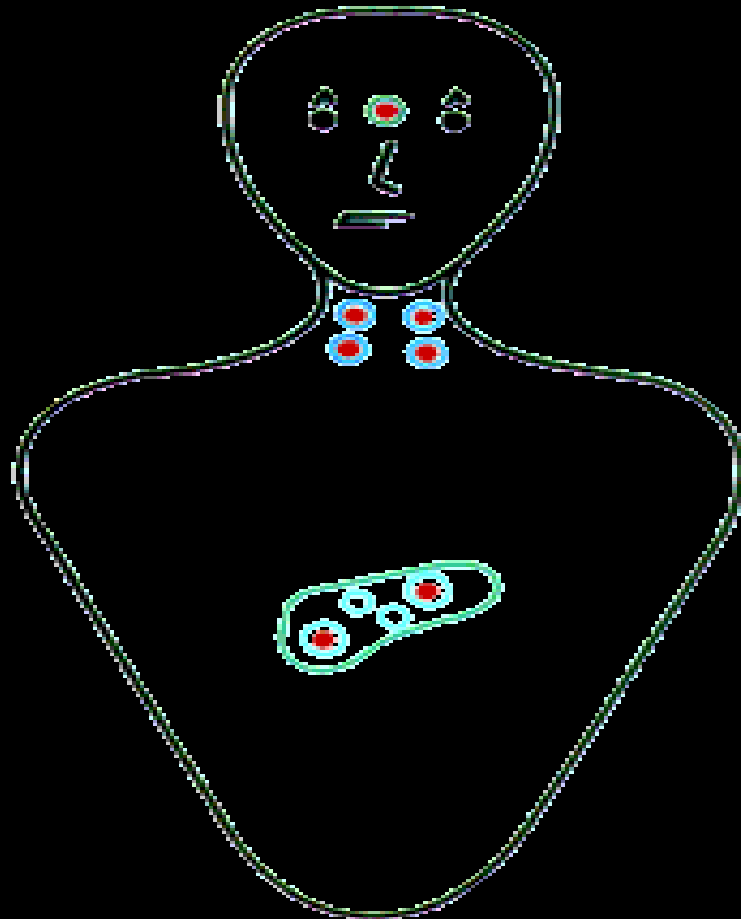
- Chronische Niereninsuffizienz
- Vitamin D3 Mangel
 - Malabsorption, Fanconi-Anämie, tubulärer Azidose

Tertirer HPT

Lang anhaltende Nebenschilddrüsenhyperplasie 
Autonome Hormonproduktion



FAMILIAL MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE I



PITUITARY

PARATHYROID

**PANCREATIC
ISLET**

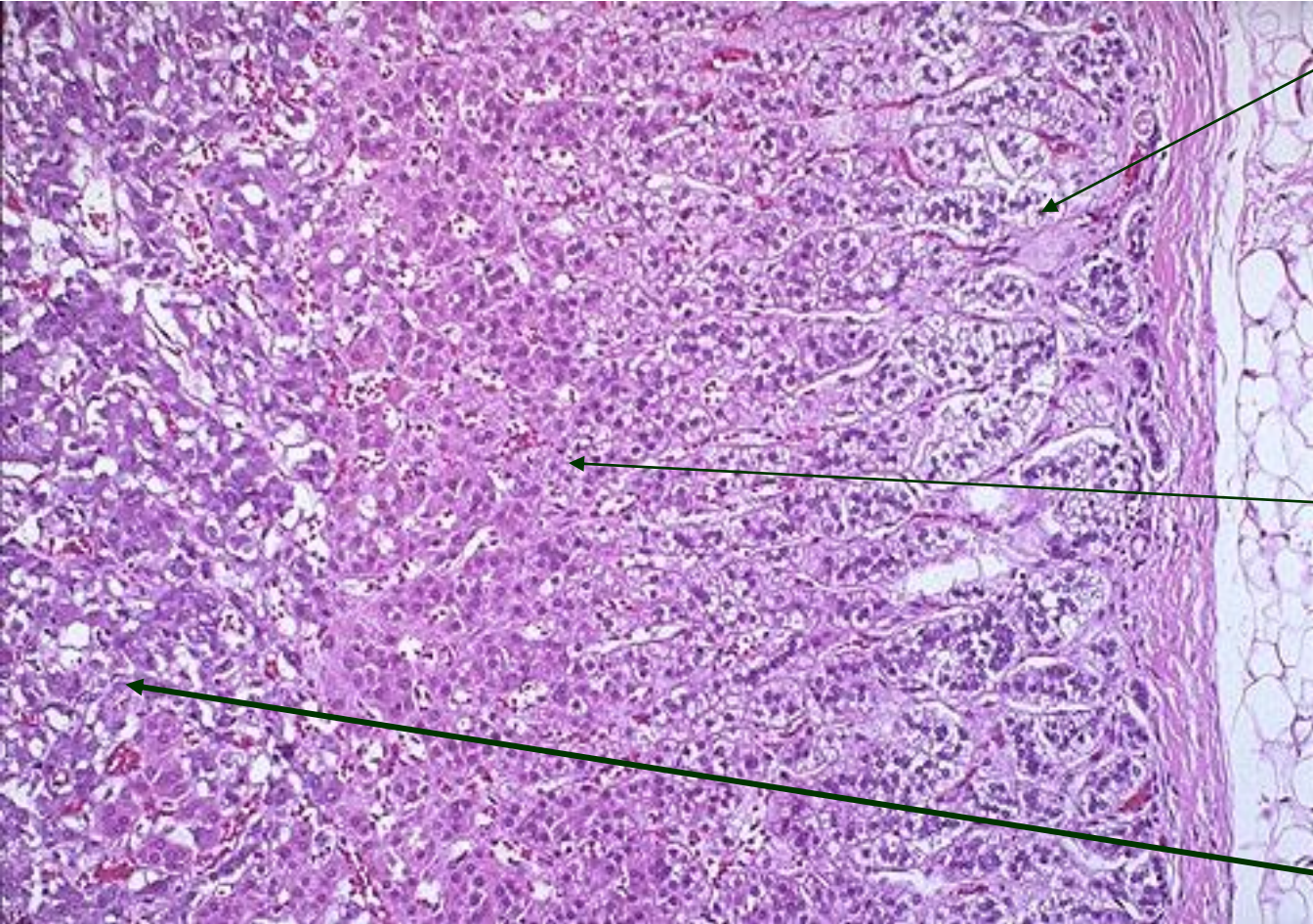
NEBENNIERE



4 -6 g



Nebennierenrinde



Zona glomerulosa
Aldosteron
(Renin-angiotensin)

Zona fasciculata
Kortizol
(ACTH)

Zona reticularis
kortizol
Sexualhormone
(ACTH)

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



Atrophie



Normal



Hyperplasie



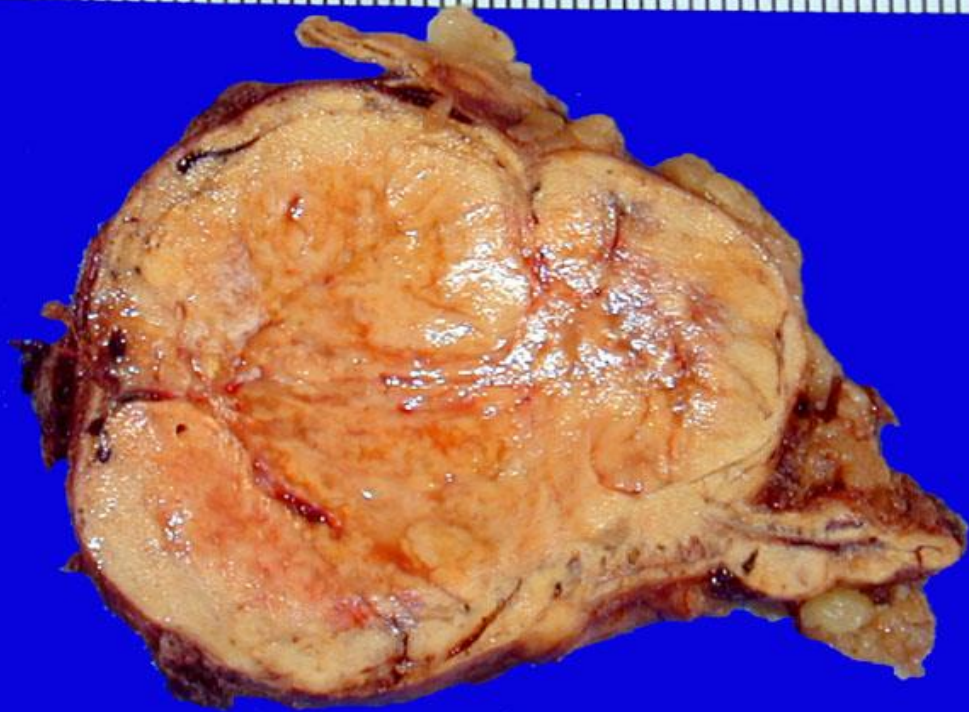
Nebennierenrinde Atrophie

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

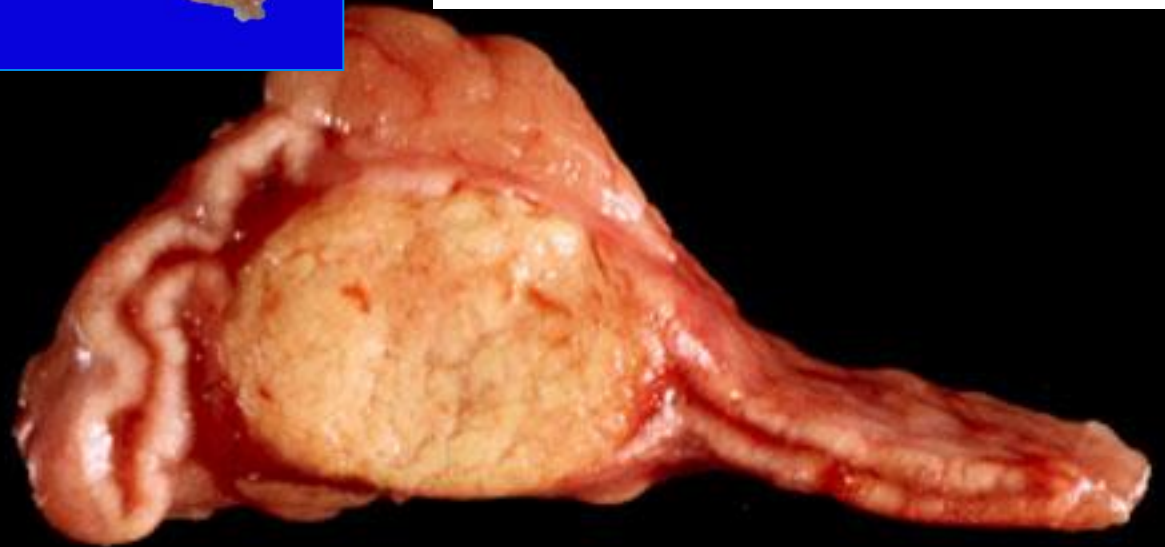
Adenom

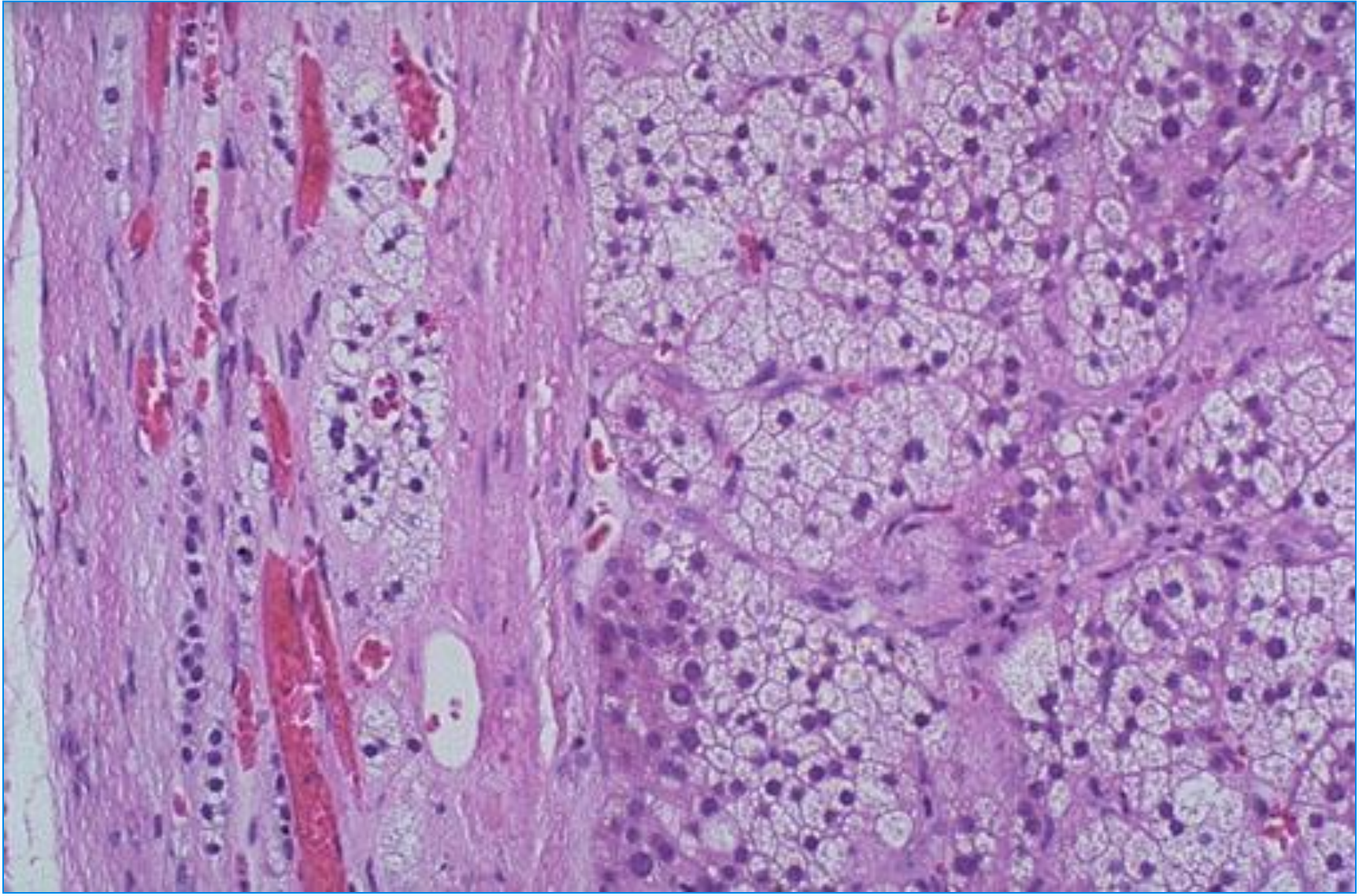
Cushing Syndrom

Nicht funktionierende



Schnittfläche : gelb: fettreiche
steroidproduzierende Zellen

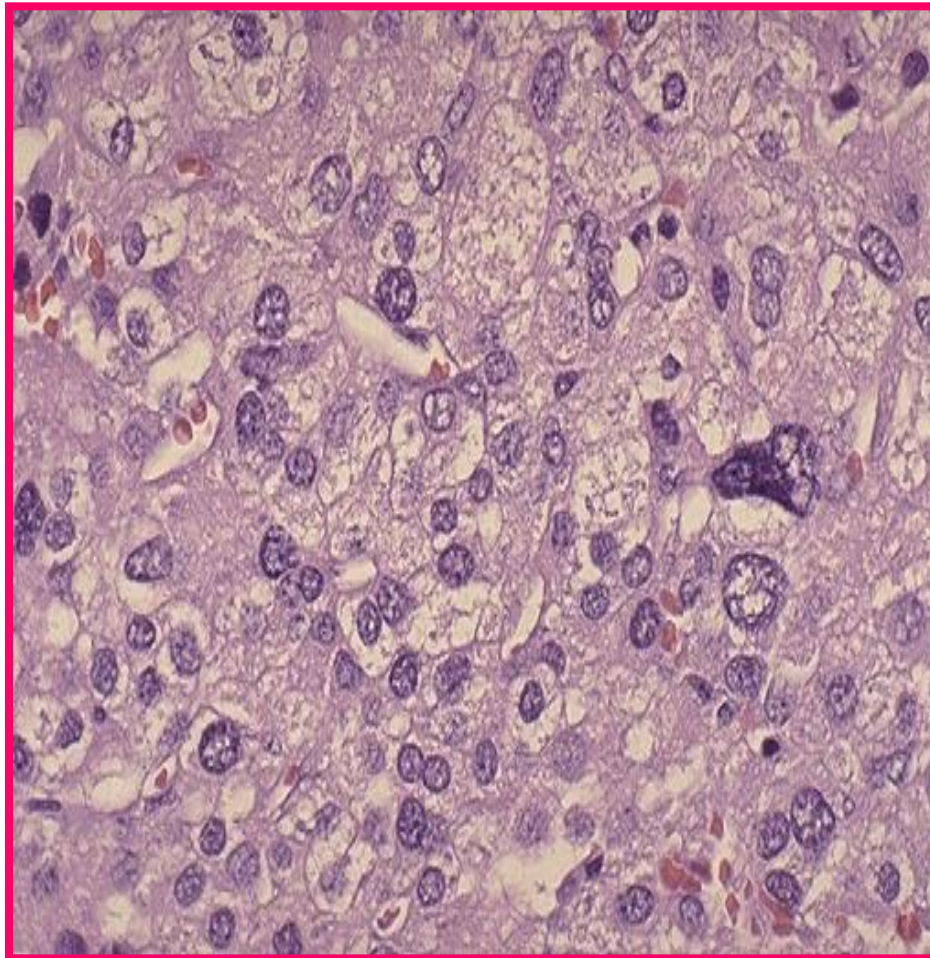




Nebennierenrinde Karzinom

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

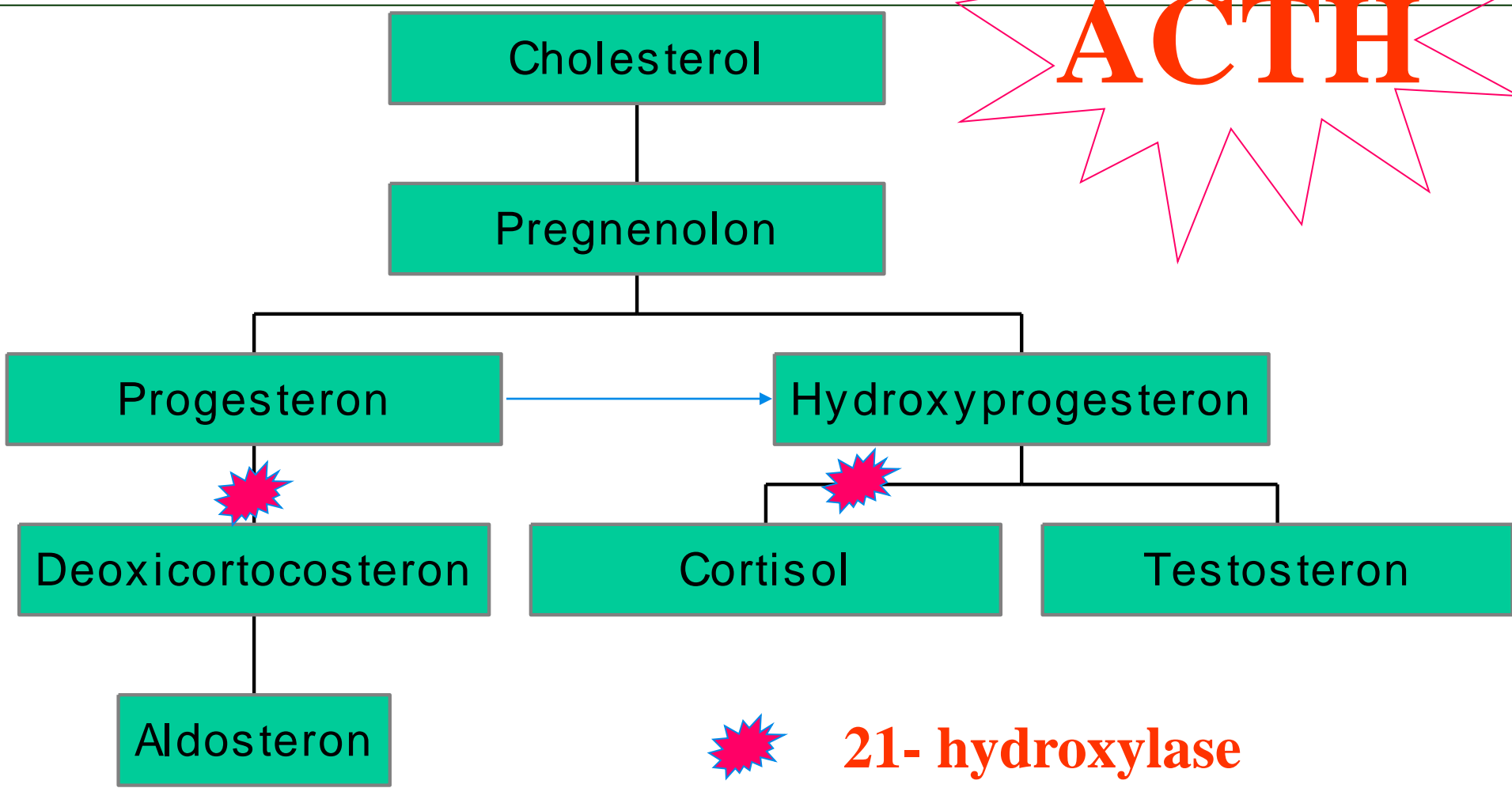
1. ACTH produzierende Tumoren

2. Nebennierenrinde Tumor

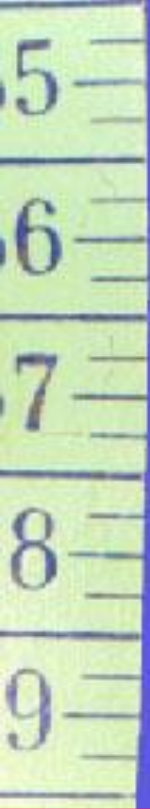
3. Nebennierenrinde: CAH: Congenitale Adrenale Hyperplasie

A. rec., 21 β -hydroxylase Mangel

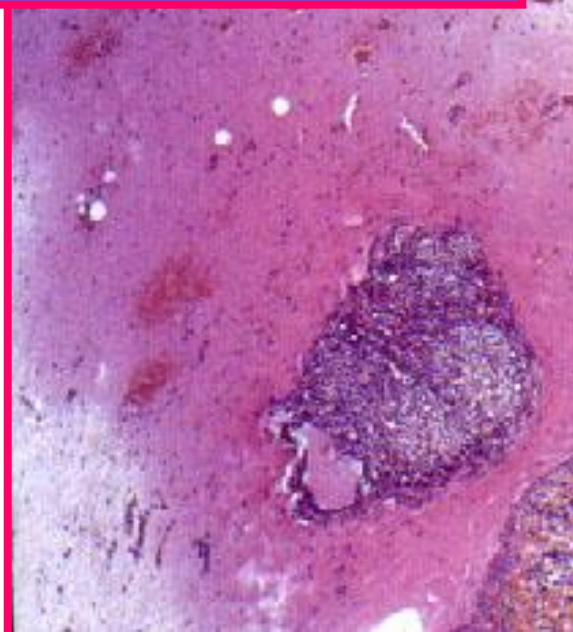
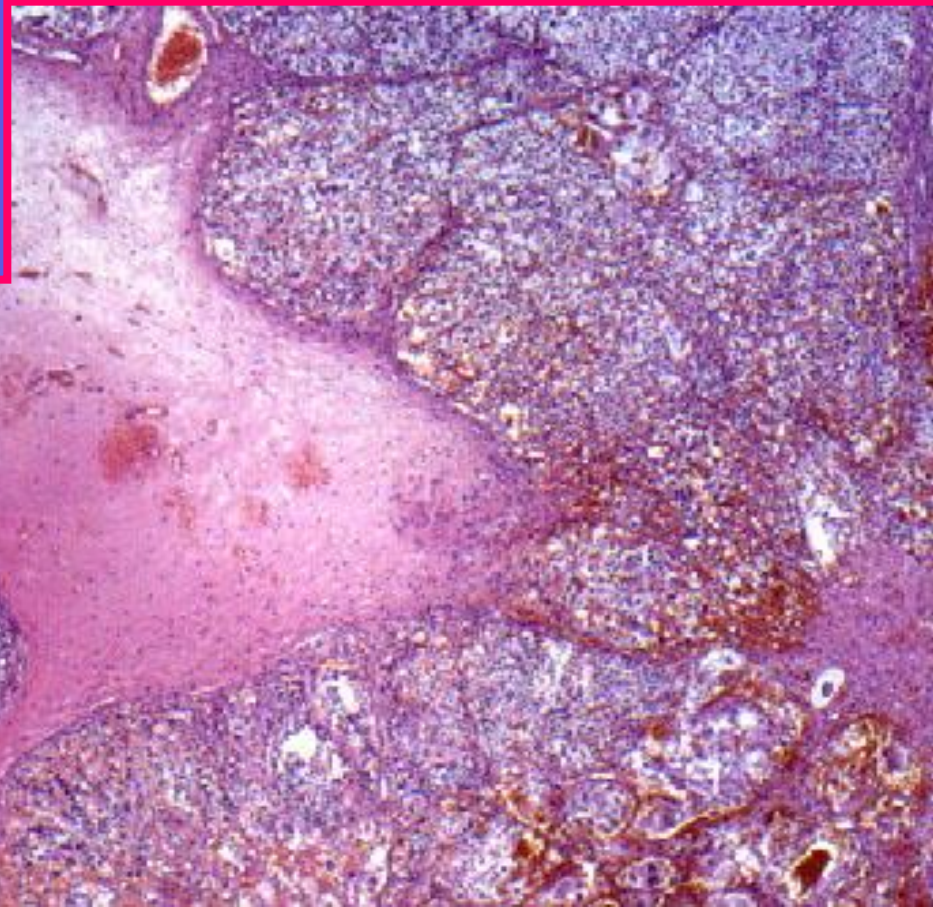
Nebennierenrinde Hormone



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



CAH: beidseitige Hyperplasie



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):

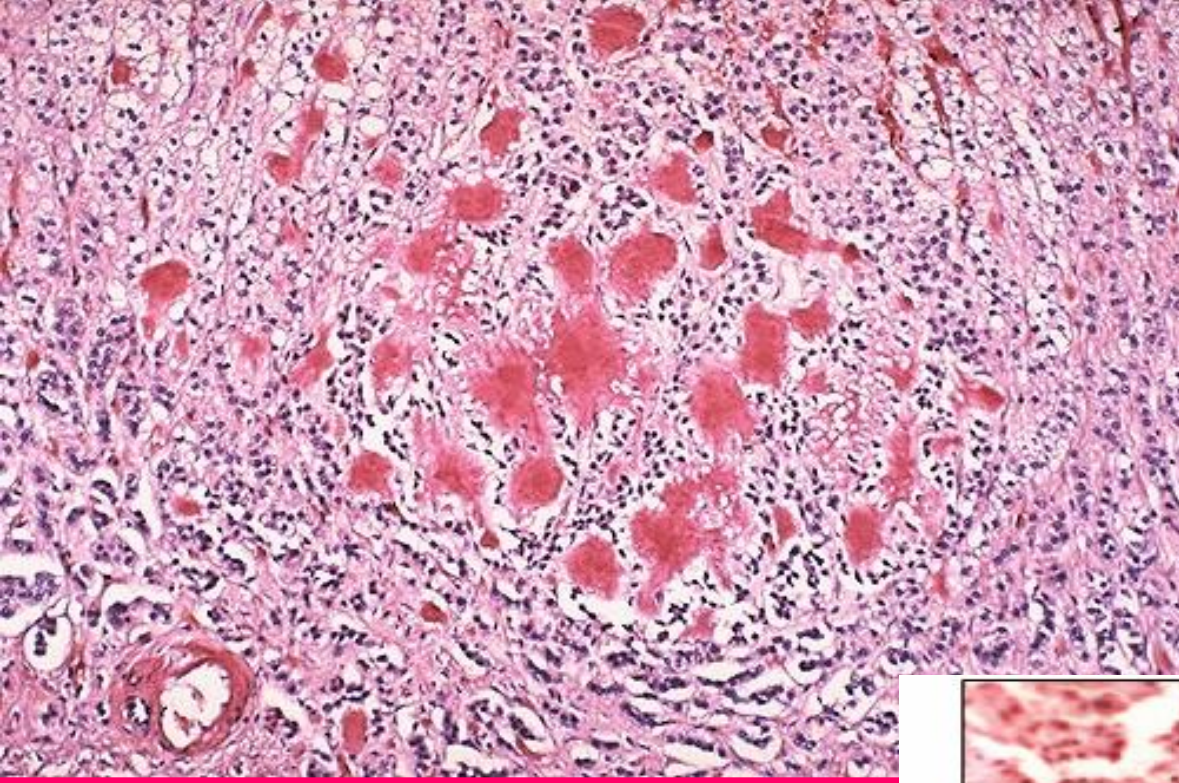
- Hypoparathyroidismus
- Chronisch mucocutan Candidiase
- **Nebennierenrindeinsuffizienz – autoimmun Adrenalitis**
- Hypogonadismus
- Hypothyreose

➤ Typ. II.:

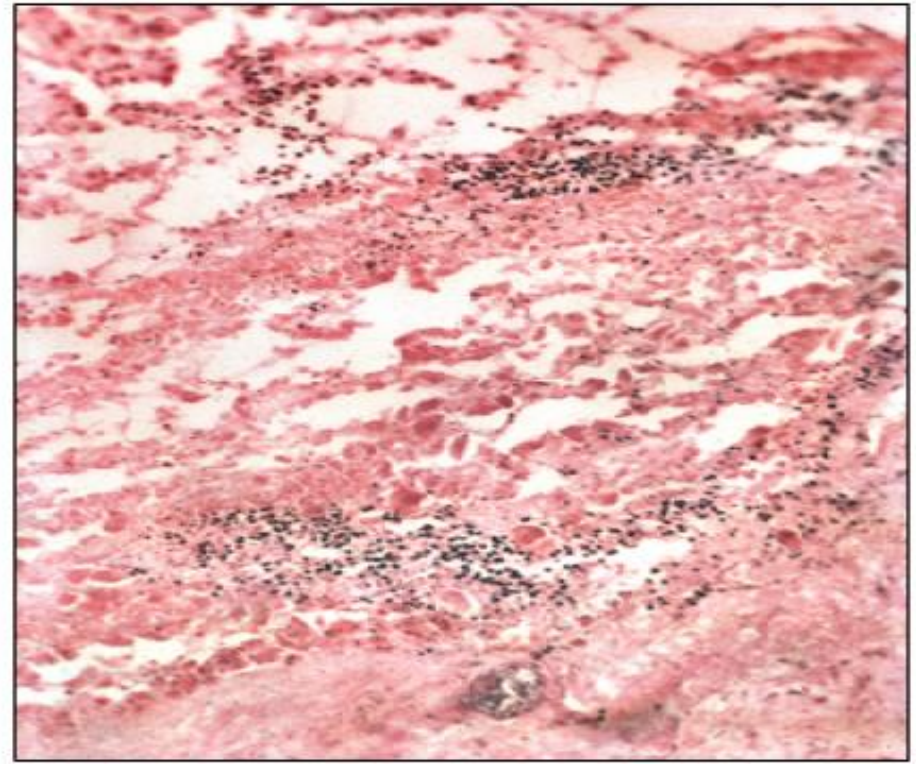
- **Nebennierenrindeinsuffizienz – autoimmun Adrenalitis**
- Autoimmun Thyreoiditis
- **Typ. I DM**
- Hypogonadismus

- **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

Autoimmun Adrenalitis



**Atrophie, Fibrose,
lymphozytäre Infiltration**



Tuberkulose



Metastase

Primär Tumor:Lunge



2. Akute adrenokortikale Insuffizienz

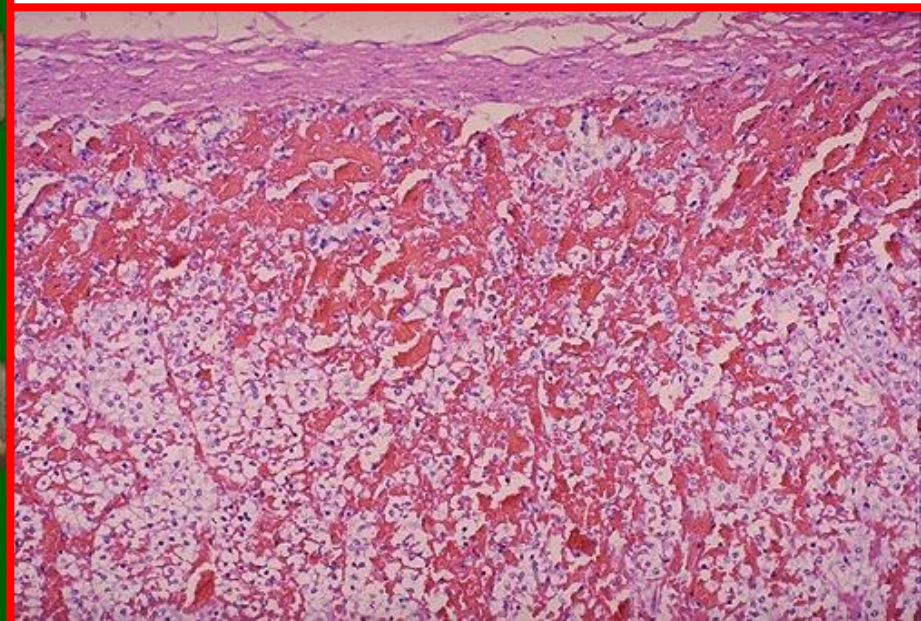
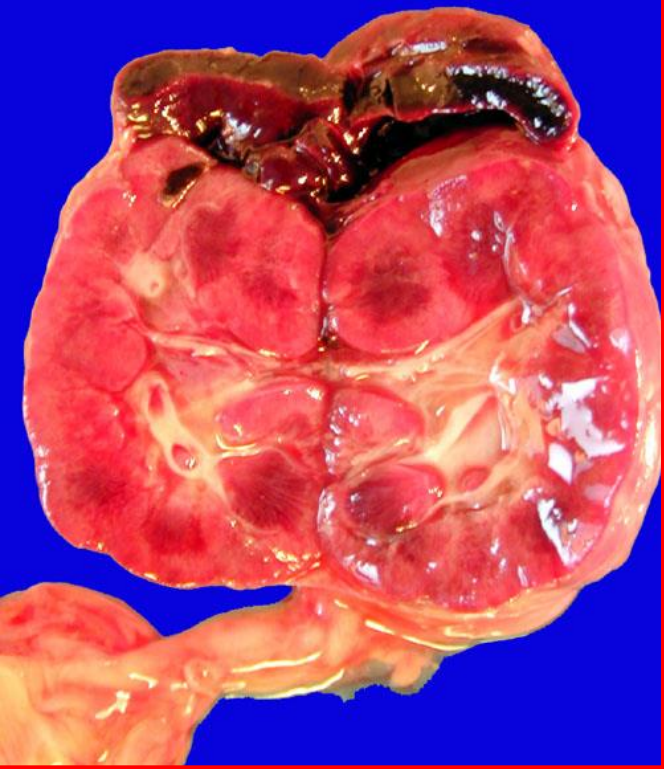
- **Addison - Krise, chronische Insuffizienz, Stress**
 - Nach Steroidtherapie
 - Antikoagulative Therapie
 - Stress: Trauma, postoperative Phase
 - Massive Blutung (**Waterhouse-Friderichsen-Sy.**)
- **Ausfall von Mineralokortikoide:** Wasser- und Elektrolytverlust, Schwäche, Hyperpyrexie-Hypothermie,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

Nebennierenblutung

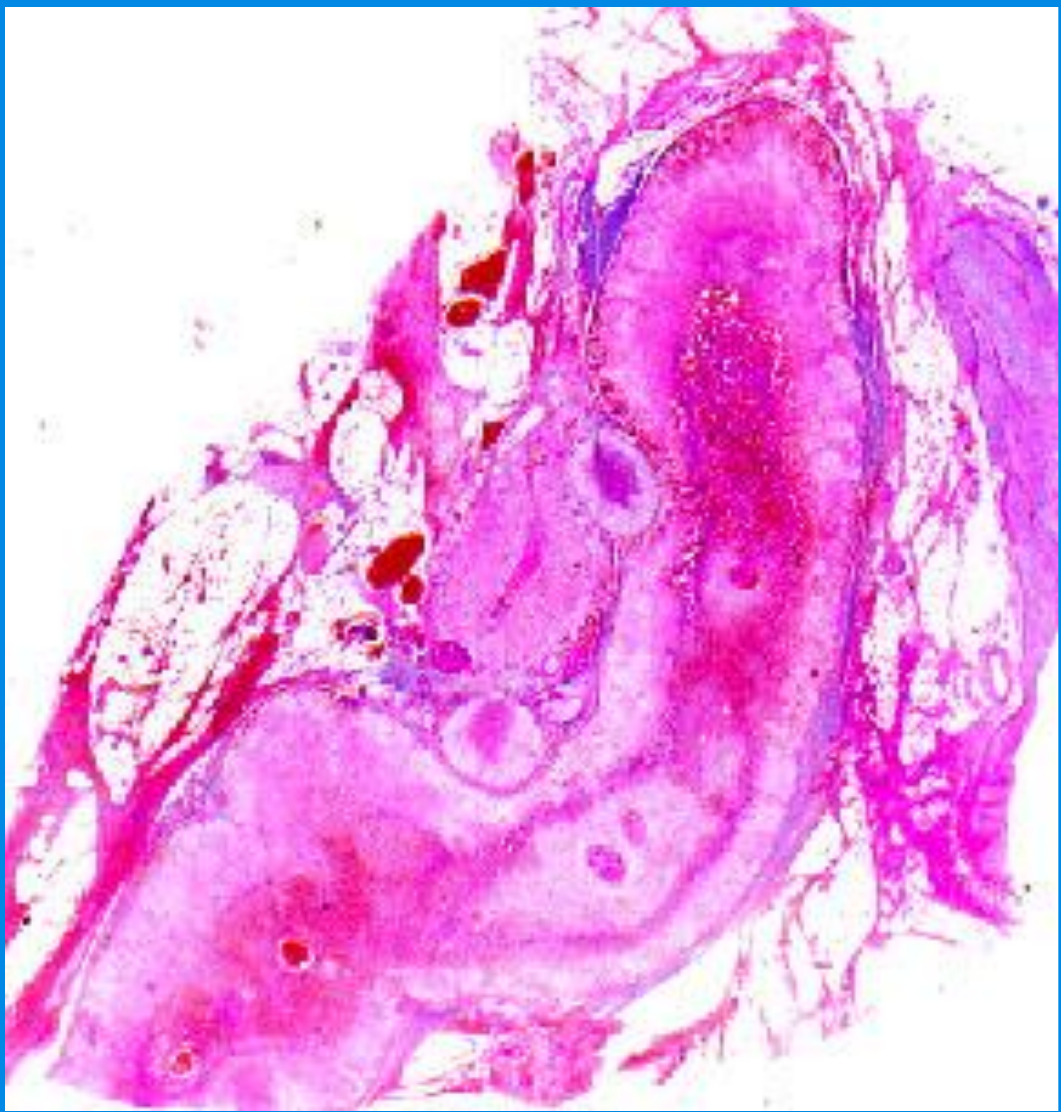
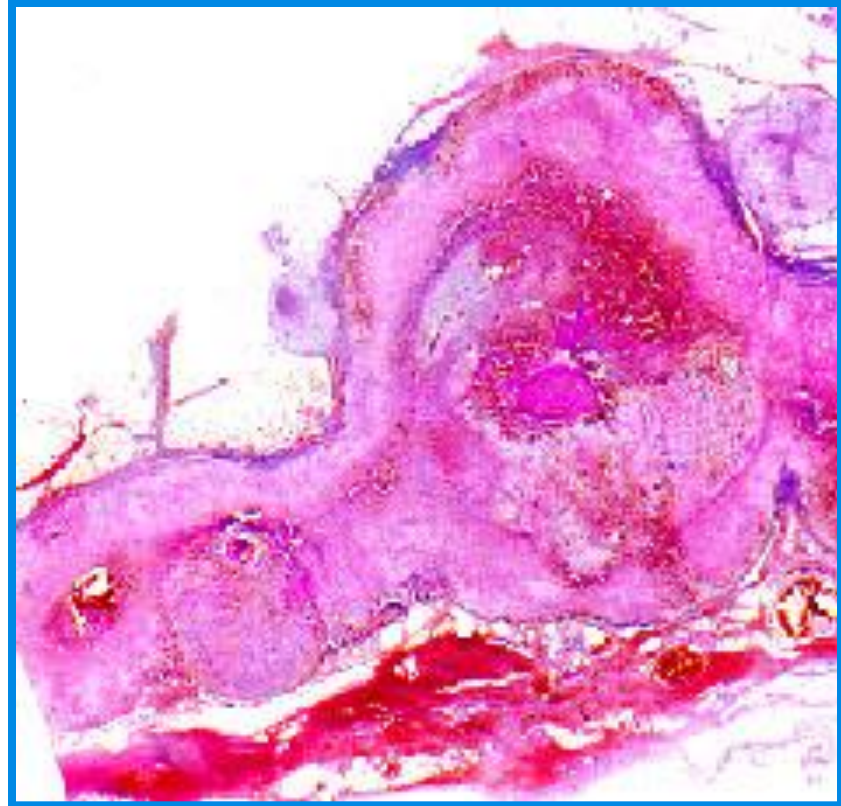
Waterhouse – Friderichsen Syndrom

Meningococcus Sepsis

(Pseudomonas, Staphylococcus,
Haemophilus influenzae)



Nebennierenblutung



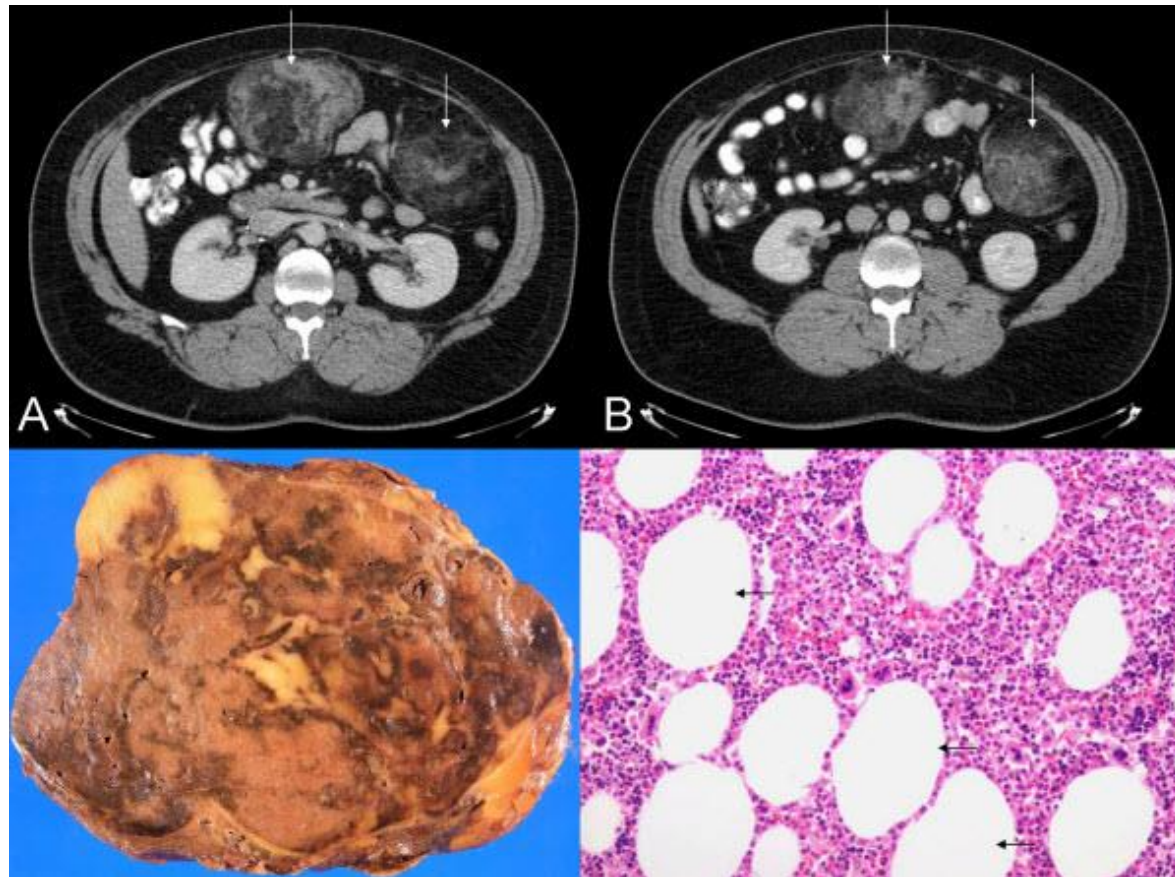
Postoperativ

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

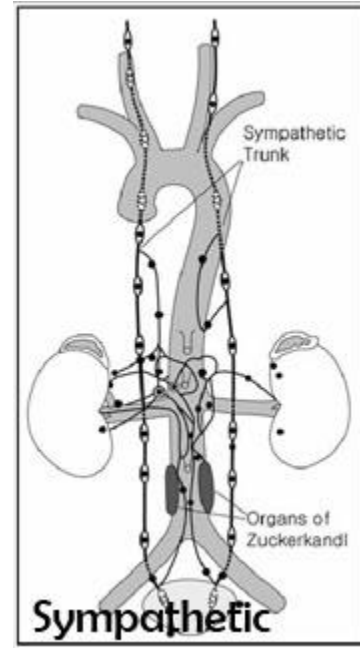
- **Myelolipom:** Fett- und hämopoetische Knochenmarkszellen



Nebennierenmark

- **Anatomie: 10% des Gewichts der Nebennieren**
- **Neuroendokrine, Chromaffin Zellen: Katekolamin-Sekretion**
- **Sustentakulare / Stromazellen**
- **Unter Kontroll des Sympatisches System**
- **Synthese der Katekolamine**

PARAGANGLION SYSTEM



- **Andrenalin, Noradrenalin**
produzierende chromaffin Zellen
- Nebennierenmark
- Glomus caroticum – parasympathisches System
- Zuckermandl-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



1 cm



Phäochromozytom

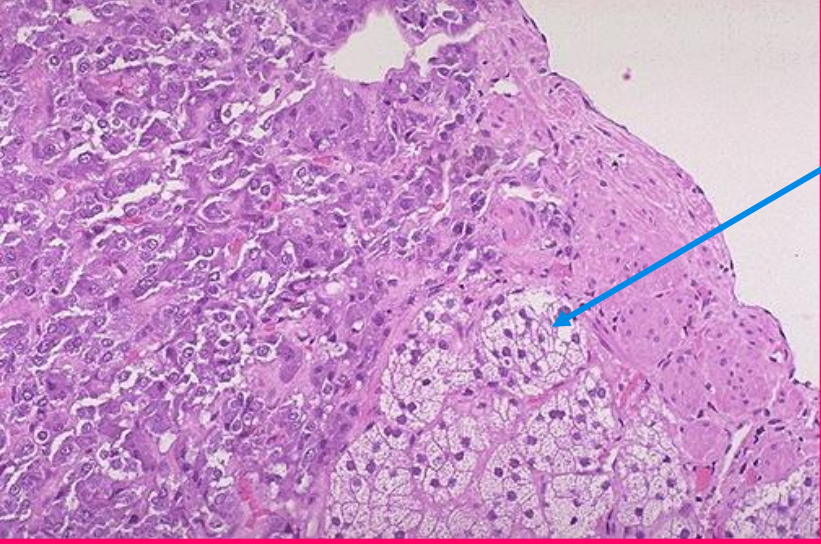
Im Mittel 5-6 cm

Kapsel

Einblutung

Zystische Degeneration

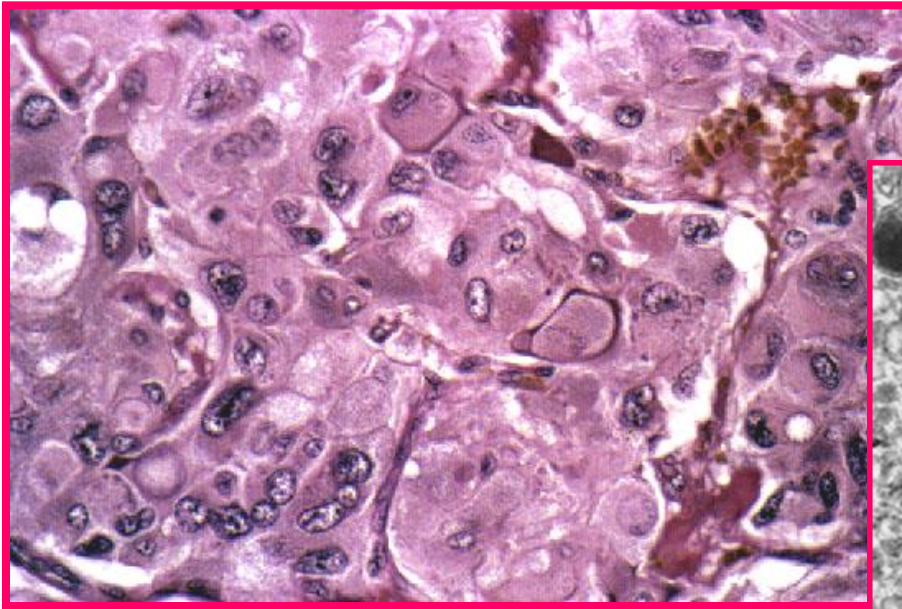




Zellballen

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

Zahlreiche Kapillaren

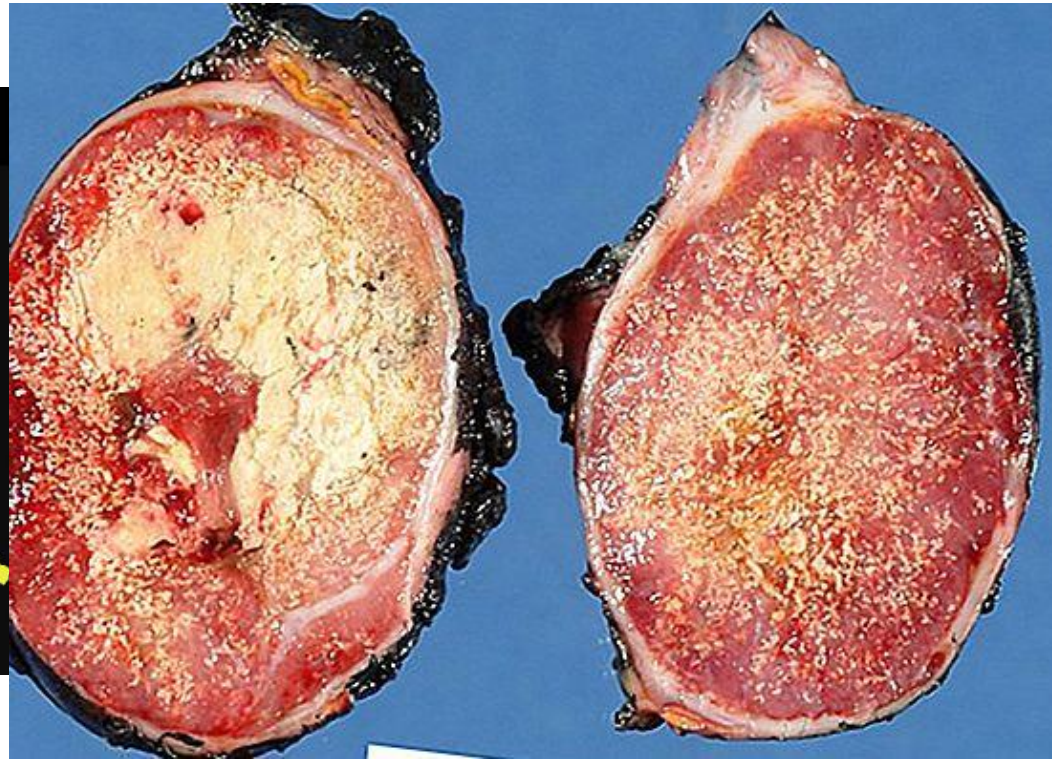
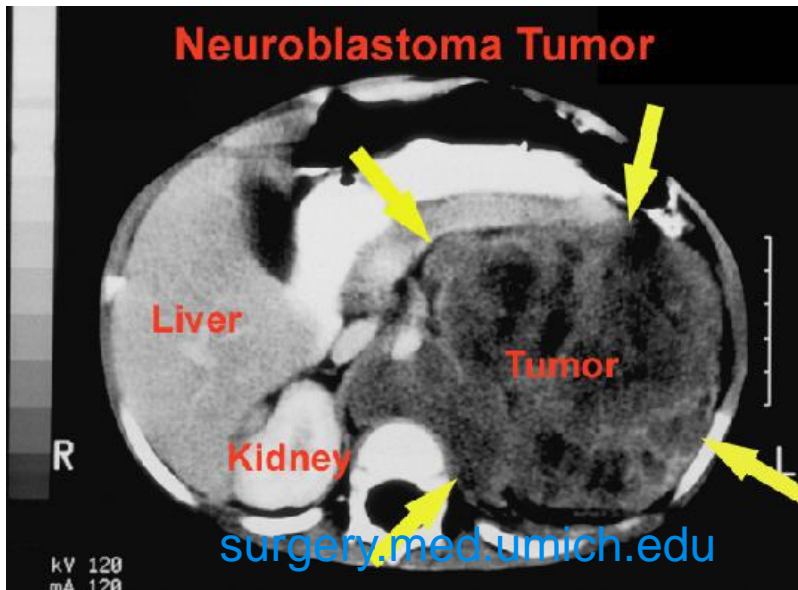


Neuroblastom

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



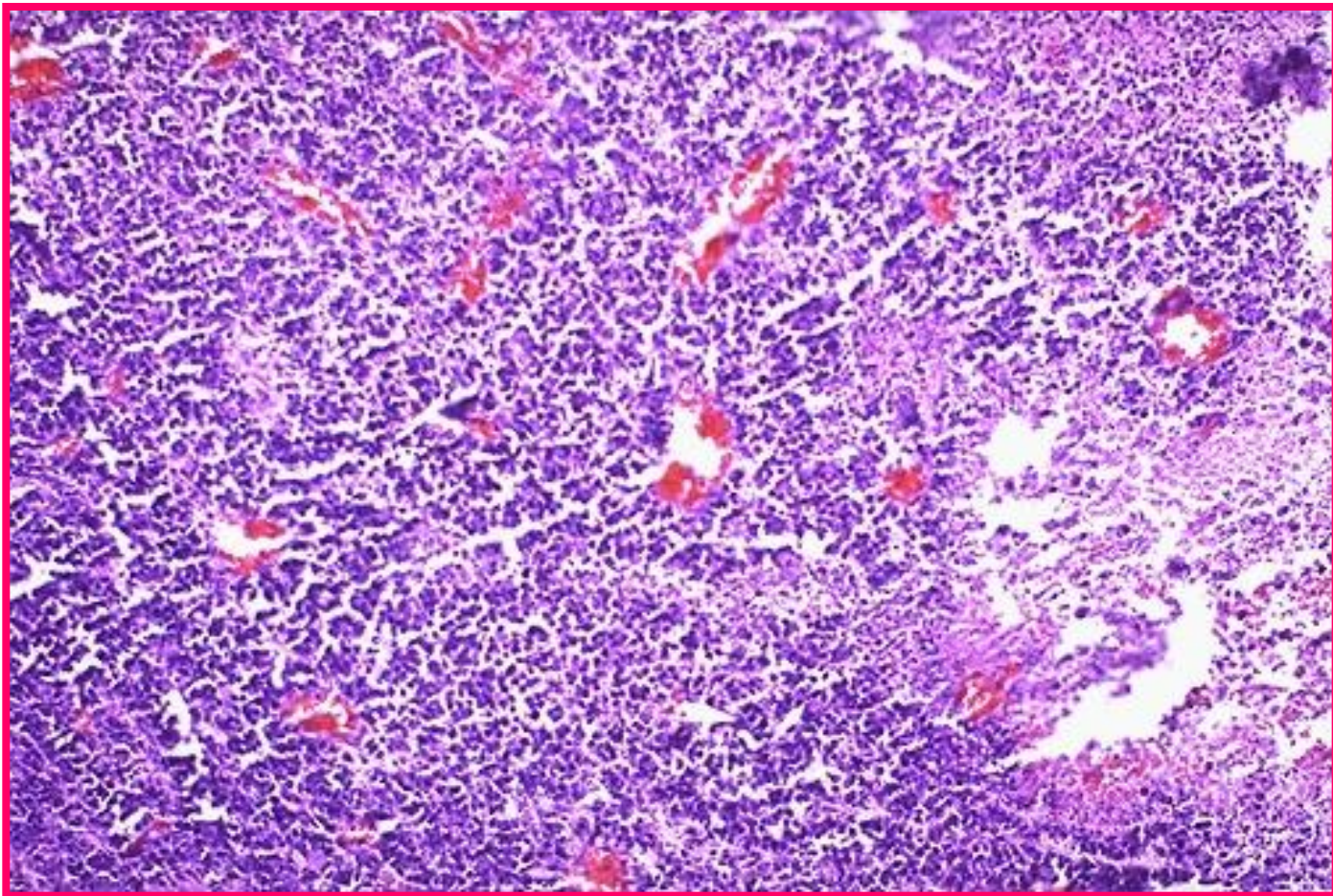
Prognose

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

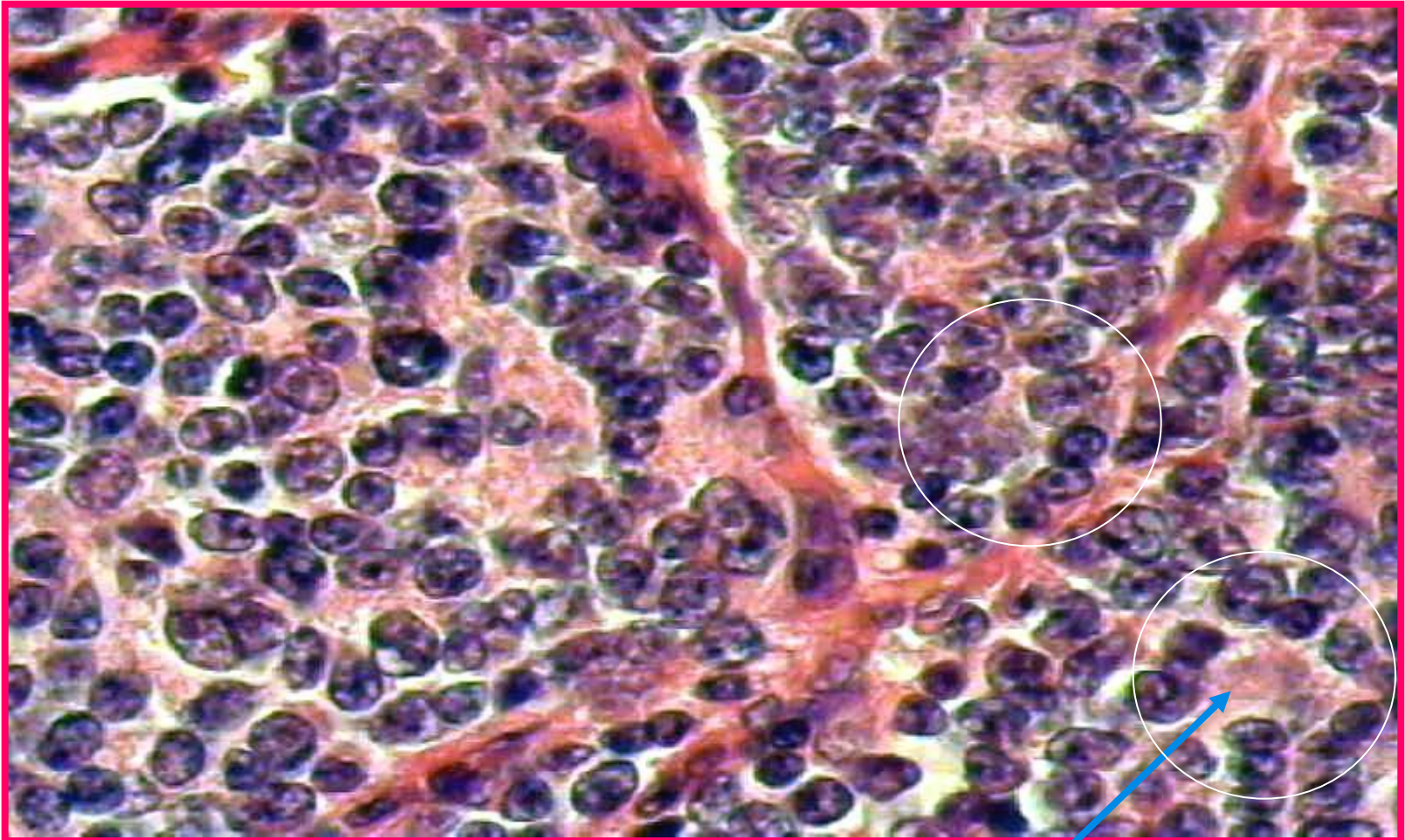
Neuroblastom

„Klein blau rundzellige Tumoren“

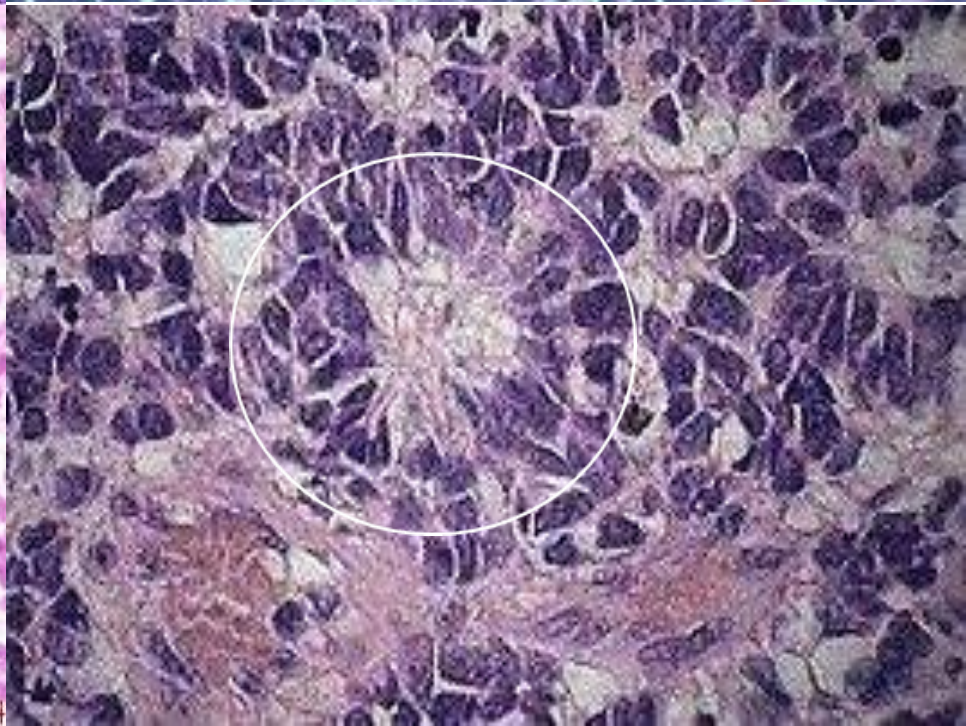
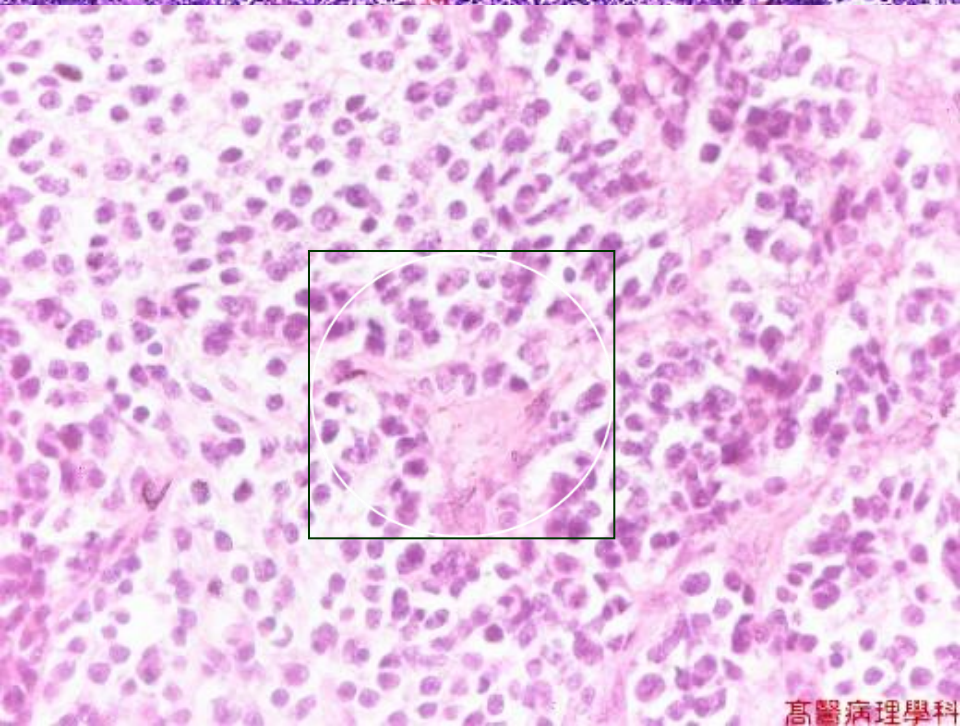
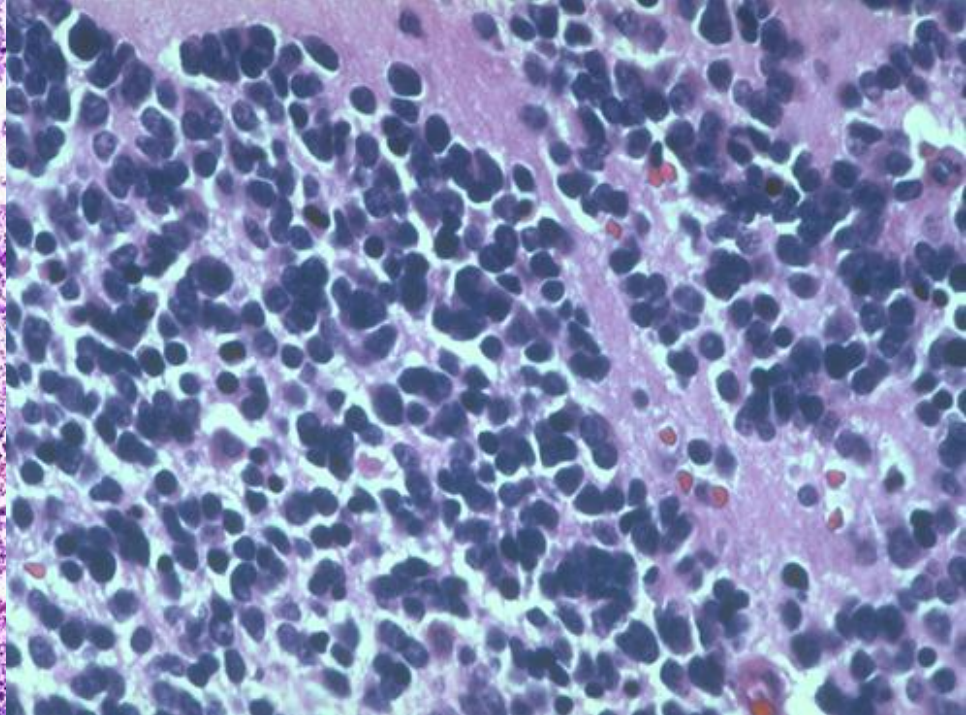
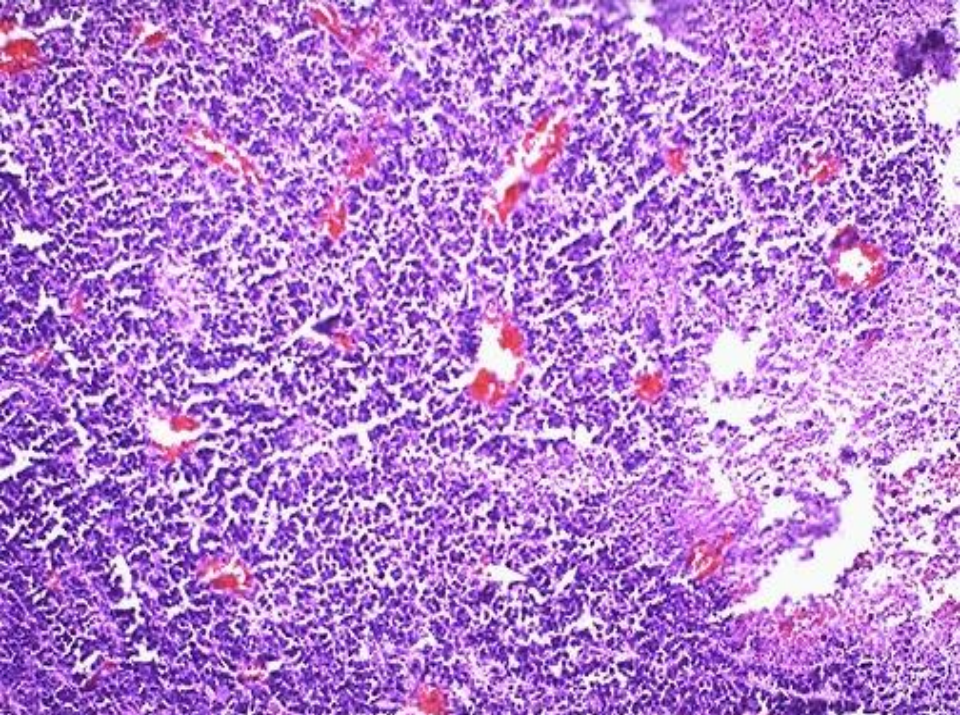
Zellpolymorphie, Atypie, viele Mitosen



Homer-Wright Pseudorosetten



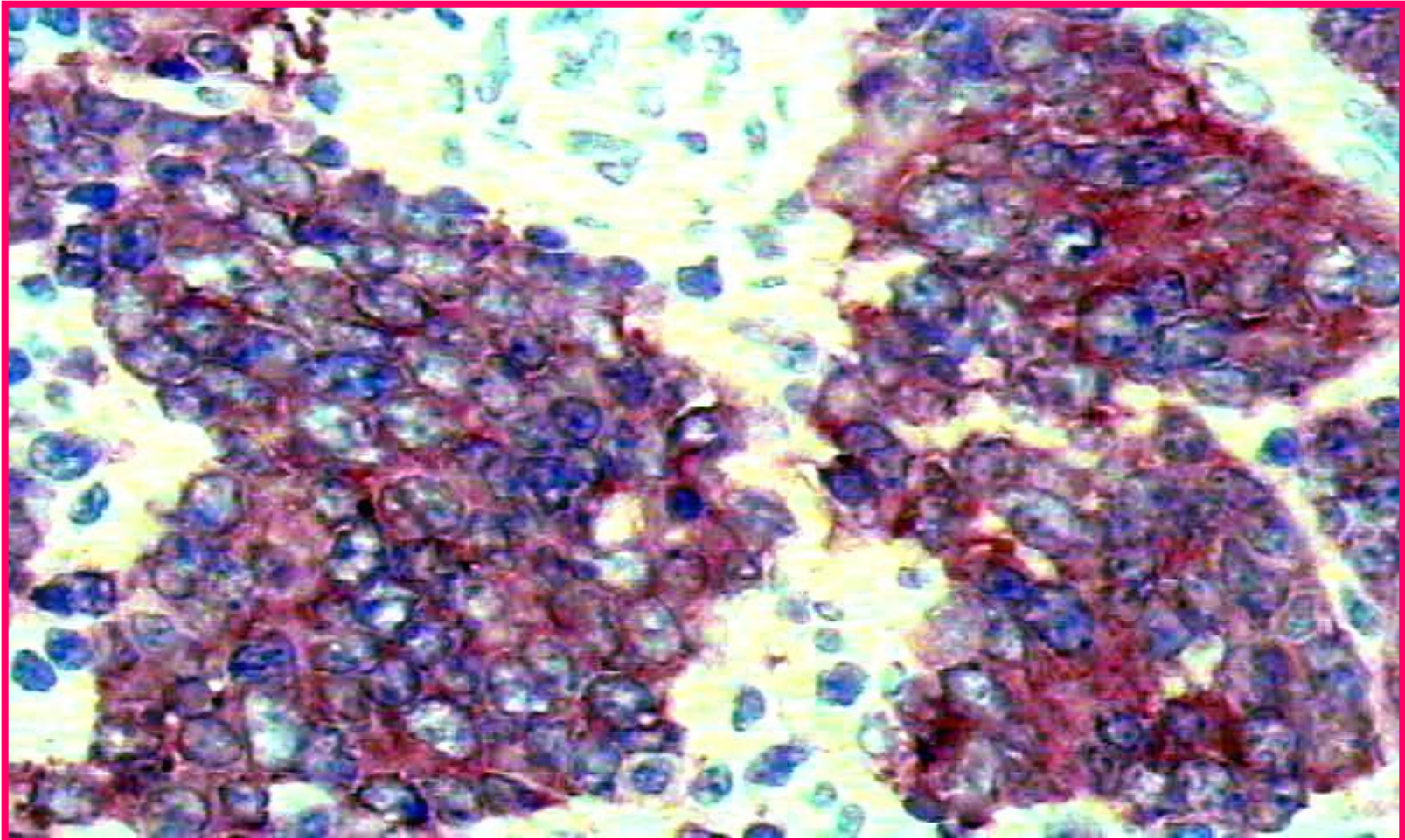
Neuropil: neurofibrilläre Matrix (Stroma)



NSE (neuronspezifische enolase)

Serum Tumormarker

Immunhistochemisch detektierbar



Ausreifung / Ausdifferenzierung

alle Differenzierungsstufen vom Neuroblasten
spontan oder nach Kemothherapie

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

