

Tiroid ve Paratiroid Patolojisi

Dr Serpil Dizbay Sak

Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinomas of the Thyroid Gland

Version: Thyroid 4.0.0.0

Protocol Posting Date: June 2017

Includes pTNM requirements from the 8th Edition, AJCC Staging Manual

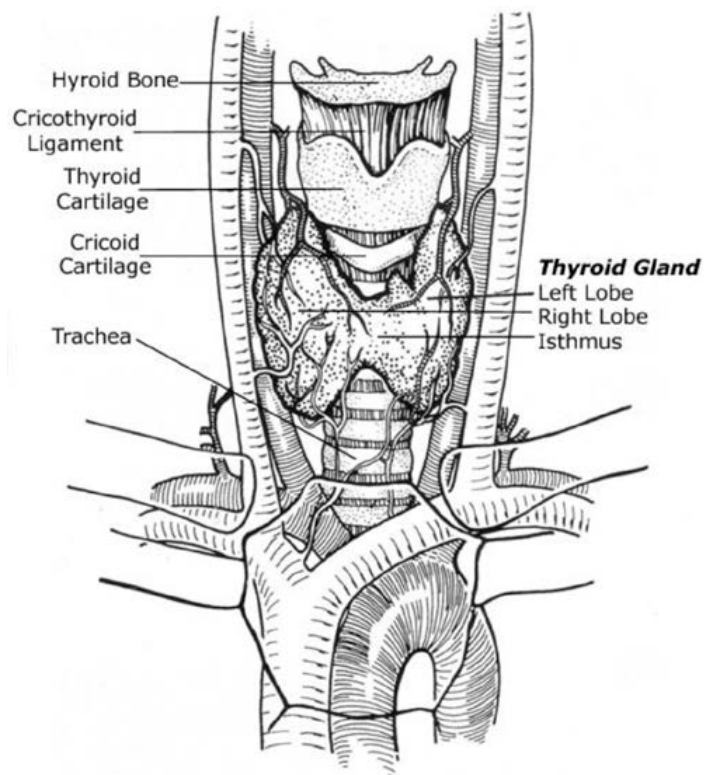
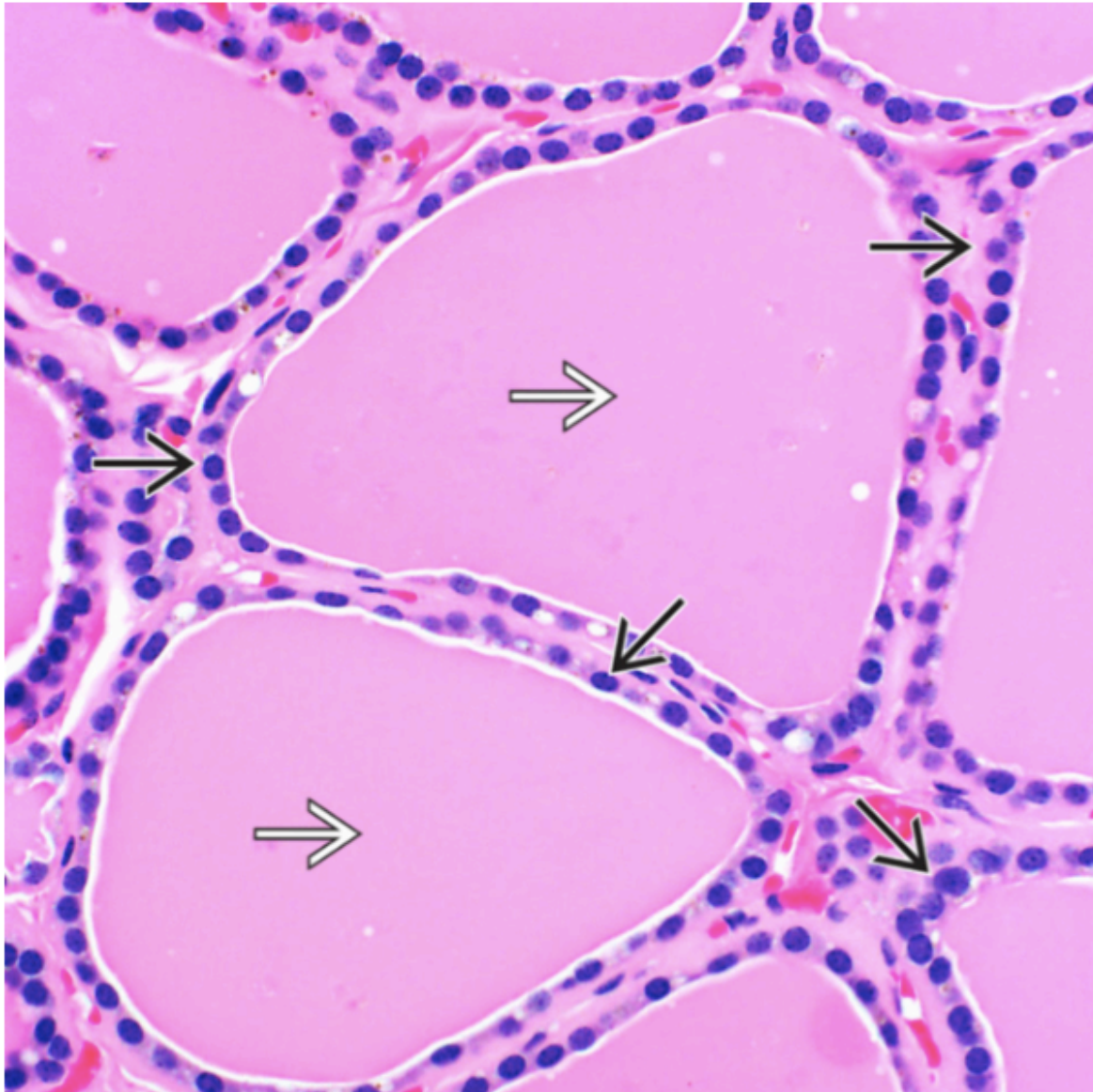


Figure 1. Anatomy of the thyroid gland and adjacent structures. From Kini SR. *Thyroid Cytopathology: An Atlas and Text*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. Modified with permission.



1. Folikül epitel
hücreleri:
tirositler:
T3, T4

2. C hücreleri
(parafoliküler
hücreler)
kalsitonin

Tiroid hormonları

- Folikül epitel hücreleri tarafından tiroglobulinden T3 (triiodotironin) ve T4 (tiroksin)
 - Karbonhidrat ve lipit katabolizması
 - Çok sayıda hücrede protein sentezi
- Bazal metabolizma artışı
- Beyin gelişimi
- C hücreleri tarafından yapılan Kalsitonin
- Kalsiyumun kemiklere alınması
- Kemik dokusunun osteoklastlarca rezorpsiyonunun engellenmesi

T3, T4

- Hipotalamus TRH → Ön hipofiz TSH
- TSH folikül epitelinde reseptöre bağlanır:
 - G proteinleri ve CAMP üzerinden T3 ve T4 sentezini sağlar: T3 ve T4
- Hedef organda T3 ve T4 tiroid hormon reseptörüne bağlanarak nukleusa taşınır ve hedef genlerin sentezini başlatır
- Artan T3 ve T4 → TRH ve TSH üzerinde negatif feed-back oluşturur.

Hipertiroidi

- Tirotoksikoz
 - T3, T4 artışına bağlı hipermetabolik durum
- Nedenleri
 - Diffüz hiperplazi (Graves Hastalığı) %85
 - Hiperfonksiyonlu multinodüler guatr
 - Hiperfonksiyonlu tiroid adenomu

Hipertiroidi

Düşük TSH- Yüksek T4-T3 değerleri

- Bazal metobolizma artışı, sıcak intoleransı, kilo kaybı
- Kardiyak bulgular: Kalp kontraktilite artışı, kardiyak output artışı
 - Taşikardi, palpitasyon, kardiyomegali
- Sempatik sinir sisteminin aşırı aktivitesi
- Göz bulguları
- Kemik rezorpsiyonuna bağlı osteoporoz
- **Tiroid fırtınası: Acil durum**

Tirotoksikoz

Hipertiroidi ilişkili

- Primer
 - Graves
 - Toksik multinodüler guatr
 - Toksik adenom
 - Neonatal tirotoksikoz (anne Graves hastası)
- Sekonder
 - TSH sekrete eden hipofiz adenomu

Hipertiroidi ile ilişkisiz

- Granülomatöz (de Quervain) tiroidit (ağrılı)
- Subakut lenfositik tiroidit
- Struma ovarii (ovaryan teratom zemininde ektopik tiroid)
- Eksojen tişroksin alımı

Hipotiroidi

- Tiroid hormon yapımının yetersiz olması
- Sık: subklinik olarak % 4
 - İnsidansı yaşla artar

Hipotiroidi Nedenleri

Primer (TSH düzeyi artmıştır)

- Genetik defektler (PAX8, FOXE1, TSH reseptör mutasyonları)
- Tiroid hormonuna direnç sendromu (THRB mutasyonu)
- Postablatif (cerrahi, RAI, RT ile ablasyon)
- **Otoimmün (Hashimoto tiroiditi)** (İ yeterli bölgelerde en sık HT nedeni)
- **İyot yetersizliği** (en sık konjenital HT nedeni)
- İlaçlar
- Dishormonogenetik guatr

Sekonder

- Hipofiz ya da hipotalamik yetmezlik

Kretenizm

- İnfant ya da erken çocukluk döneminde gelişen hipotiroidi
 - Mental retardasyon
 - Diyetteki Iyot miktarının azlığına bağlı olarak dağlık bölgelerde endemik
 - Hormon biyosentezindeki bozukluklar

Miksödem

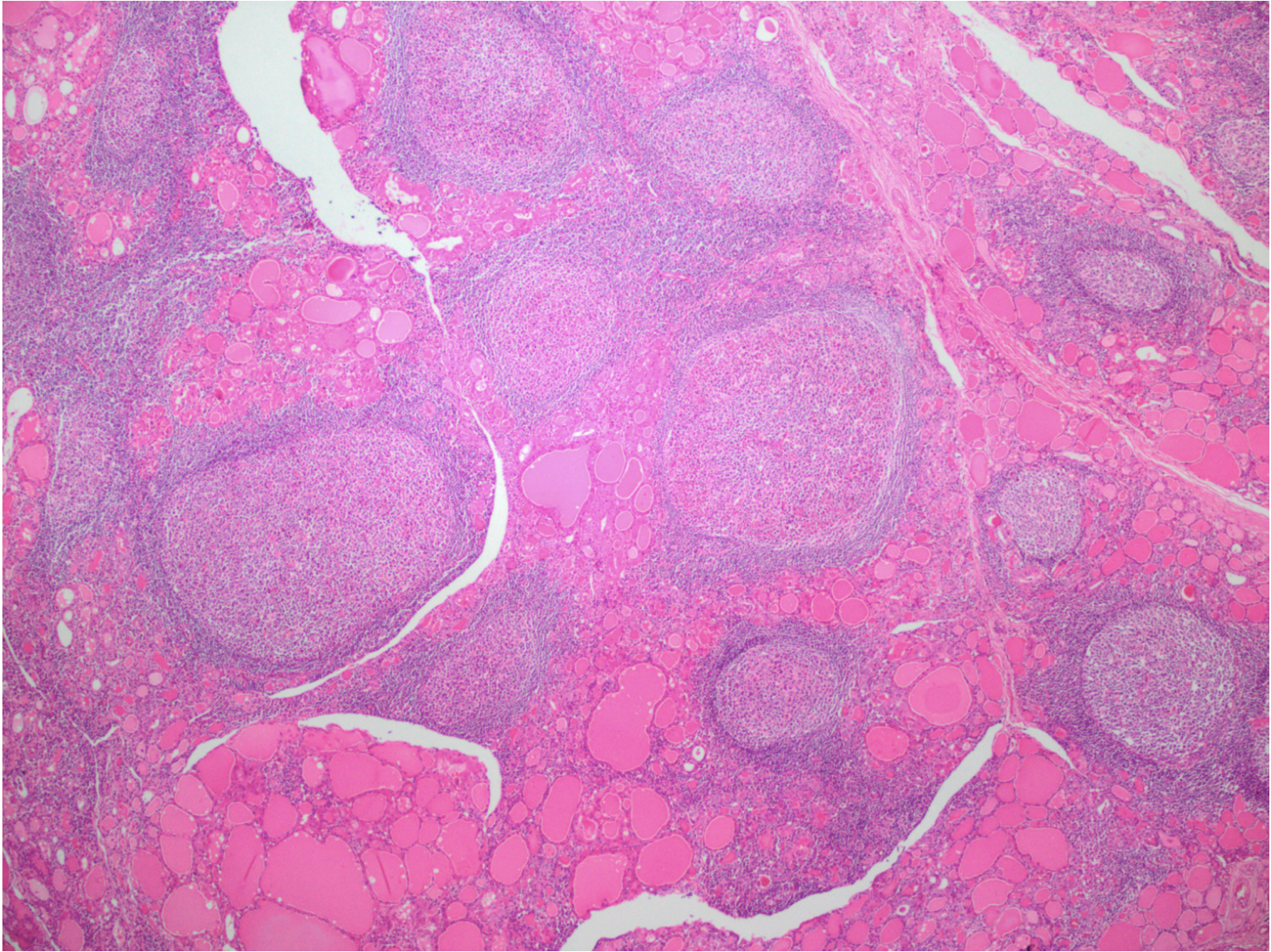
- Daha ileri yaş çocuk ve yetişkinde hipotiroidi
- Yavaşlayan fiziksel ve mental aktivite
- Yorgunluk, apati, depresyon
- Soğuk intoleransı
- Kilo alma

Tiroiditler

- Hashimoto tiroiditi
- Granülomatöz (deQuervain) tiroiditi
- Subakut lenfositik tiroidit
- Riedel tiroiditi: tiroid ve çevre yumuşak dokuların fibrozis ile karakterli hastalığı
 - IG4 ilişkili hastalıklar grubundan

Hashimoto tiroiditi

- İyot seviyesinin normal olduğu bölgelerde en sık hipotiroidi nedeni
- 45-65 yaş kadın
- K/E: 10:1-20:1
- Genetik yatkınlık mevcut
- Tiroid antijenlerine olan öz toleransın ortadan kalkması
 - TG ve TPO otoantikörleri
- Tirositlerin sitotoksik T hücreleri, sitokinler ve antikor bağımlı sitotoksikite ile ortadan kaldırılması.
- Tiroid dokusunda lenfoid foliküller, plazma hücreleri, HÜRTHLE hücreleri & fibrozis

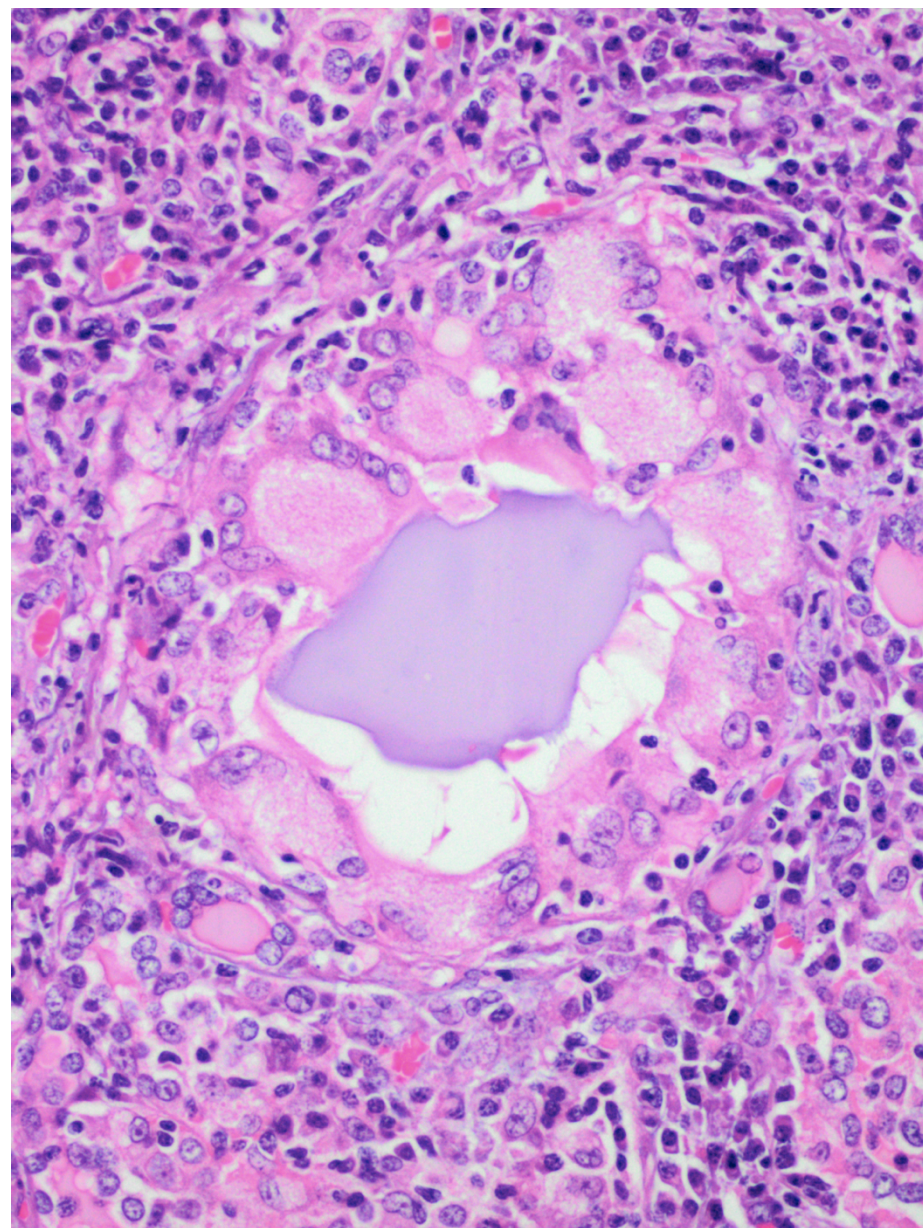
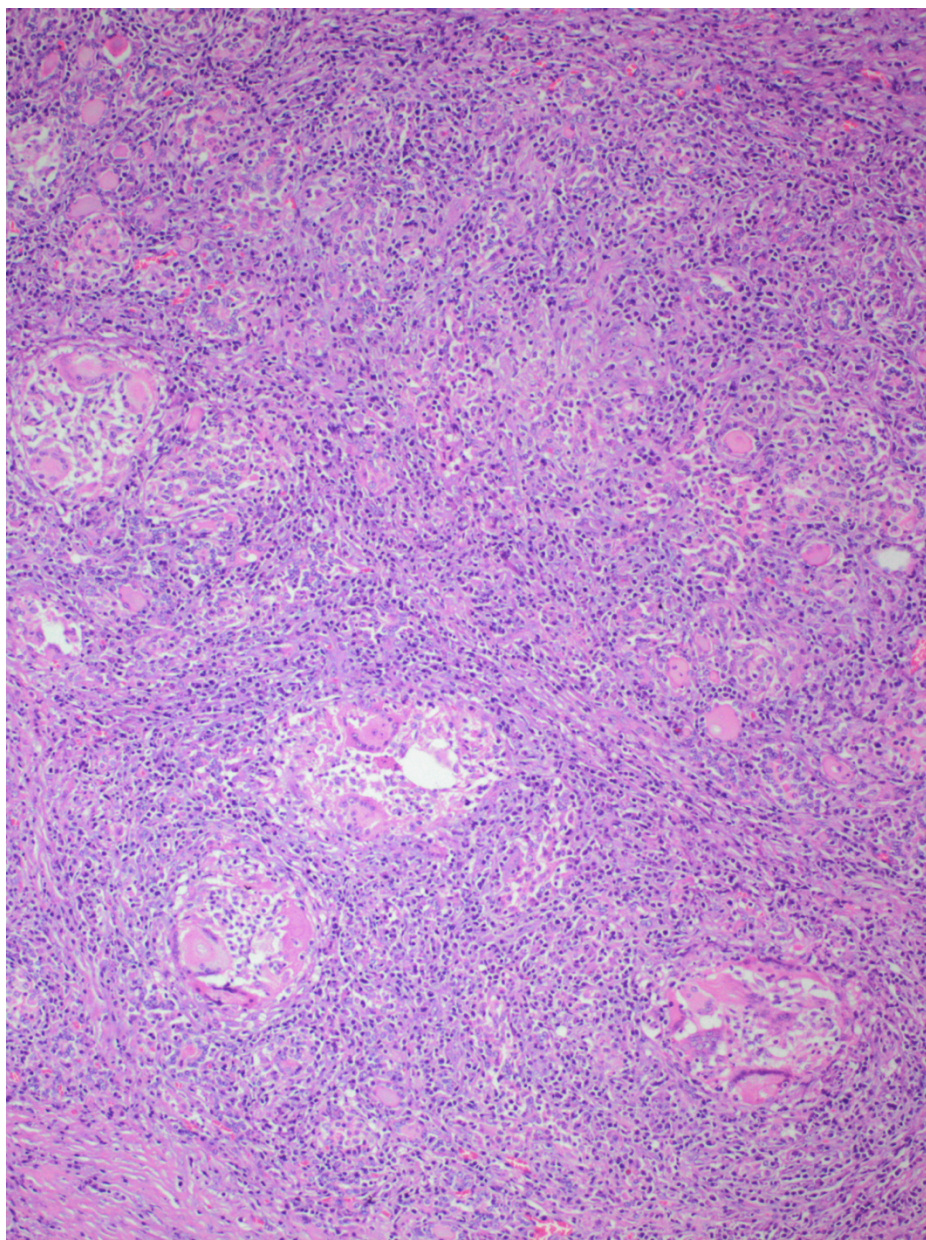


Subakut lenfositik tiroidit

- Otoimmün (TPO antikorları)
- Bir bölümü postpartum dönemde
 - postpartum tiroidit
- Ağrısız tiroid büyümesi
- Hafif hipertiroidi
- Orta yaş kadın
- Tiroid dokusunda lenfositik infiltrasyon

Granüloamatöz tiroidit

- De Quervain tiroiditi
- K:E 4:1
- Ağrılı büyüme; kendi kendine sınırlanır
- Viral enfeksiyon ile ilişkili:
 - Mevsimsel artışlar gösterir.
 - Virus nedeniyle aktive olan sitotoksik T hücrelerinin oluşturduğu hasar
- Tiroid dokusunda dev hücreler de içeren granülomlar
- 6-8 haftada normale dönüş



Graves Hastalığı

- Hipertiroidi ile birlikte tiroid bezinde diffüz büyüme
- Eksoftalmi ile karakterli infiltratif oftalmopati
 - Retroorbital alanda artmış T hücreleri; ödem; ekstrasellüler matriks komponentleri; adipositler
- İnfiltratif dermatopati
- Pretibial miksödem
- 20-40 yaş kadın; K:E 10:1

Graves Hastalığı

- Otoimmün
- TSH reseptör antikorları
 - Thyroid stimulating Ig (TSI)
 - Genetik yatkınlık söz konusu
- Büyümüş diffüz gland
 - 80 g üzerine çıkabilir
- Glandın diffüz hipertrofi ve hiperplazisi
- Lenfoid infiltrasyon
- TSH yüksek
- Serbest T3 ve T4 yüksek

Diffüz ve Multinodüler Guatr

- Büyük bölümü Iyot yetersizliğine bağlı tiroid hormon sentezinde bozukluk
- TSH artışı ile ötiroid durumu korumak amacı ile kompensatris bir büyüme
- Diffüz (nontoksik) basit
 - Nodülarite yok
 - Endemik ya da sporadik
- Multinodüler: Basit guatrın ilerlemesi ile
 - Neoplazilerle karışabilir

Tiroid tümörleri

- Genellikle tek nodül olarak ortaya çıkarlar
- Kanserlerin çoğu indolent
- 20 yıllık sağkalım
 - %90
- Neoplazi olasılığı yüksek
 - Nodül tekse
 - Hasta gençse
 - Hasta erkekse
 - Başboyun RT öyküsü varsa
 - Iyot tutmuyorsa (soğuk nodül)

Adenomlar (Foliküler adenom)

- Folikül epitelinden kaynaklanan
- Tek, iyi sınırlı/kapsüllü nodüller
- Büyük çoğunluğu fonksiyon göstermez
- TSH reseptör sinyal yolağında mutasyonlar
- RAS ve PIK3CA mutasyonları

Adenomlar (Foliküler adenom)

- Folikül epitelinden kaynaklanan
- Tek, iyi sınırlı/kapsüllü nodüller
- Büyük çoğunluğu fonksiyon göstermez
- TSH reseptör sinyal yolağında mutasyonlar
- RAS ve PIK3CA mutasyonları

Adenomlar (Foliküler adenom)

- Kapsüllü nodül
- Kolloid dolu foliküller etrafında tiroositler
 - Hürthle hücre özelliğinde olabilirler
- Maligniteden ayırimda kapsül iyi incelenmeli:
 - Kapsül ve vasküler invazyon olmamalı

Tiroid karsinomları

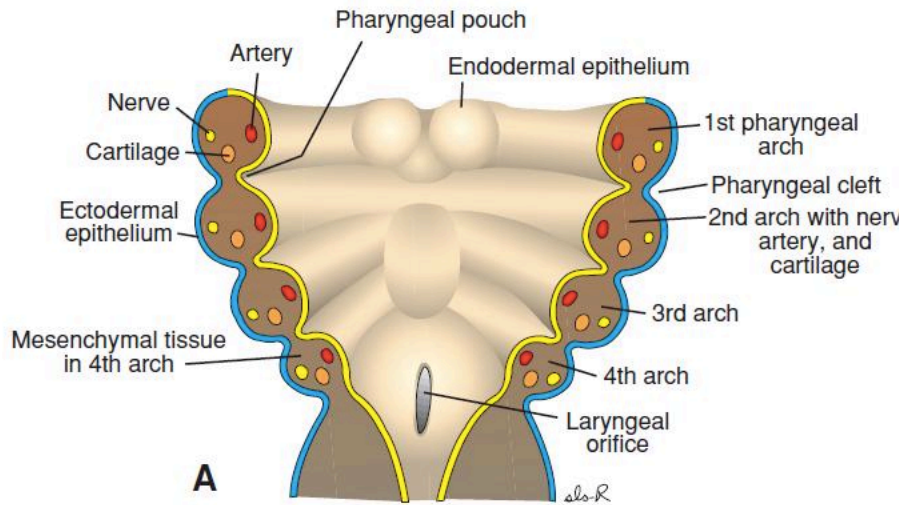
Folikül epitelinde

- Papiller karsinom %85:
(iyonize radyasyon)
 - RET/PTK yeniden düzenlenmeleri
 - BRAF nokta mutasyonları
- Foliküler karsinom %5-15
(iyot eksikliği)
 - Ras mutasyonları
 - PAX 8-PPAR gamma mutasyonları
- Az diferansiye tiroid karsinomu: %5' ten az
- Anaplastik karsinom: %5' ten az

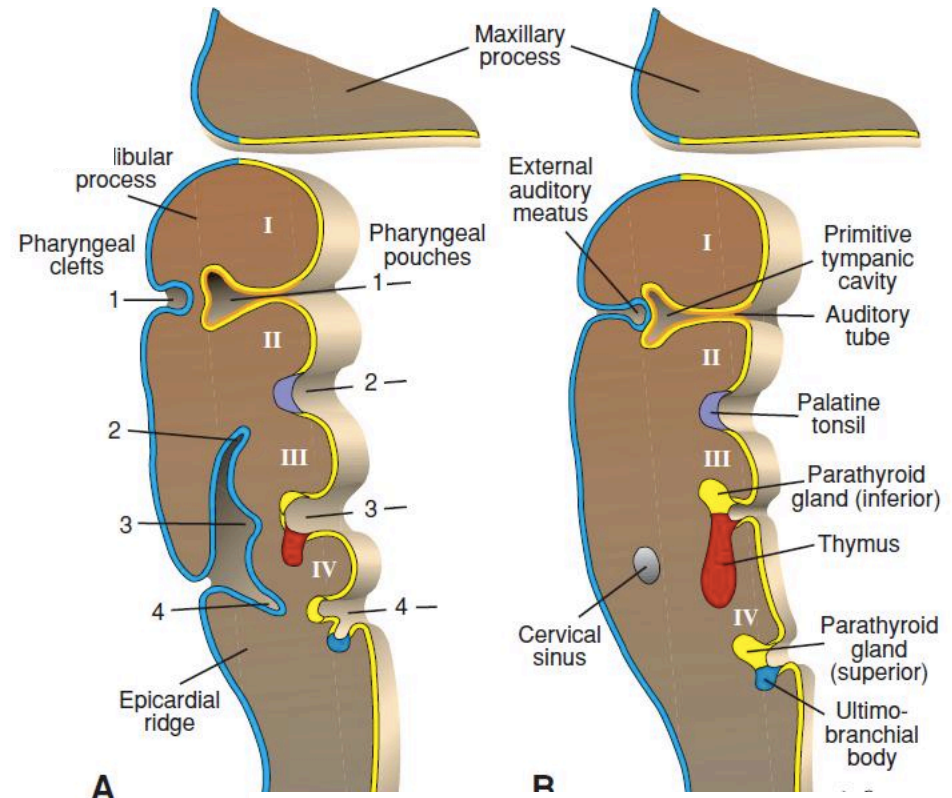
C hücrelerinden

- Medüller karsinom %5
 - RET mutasyonları
 - MEN 2 ile ilişkili ya da sporadik

Paratiroid Patolojisi



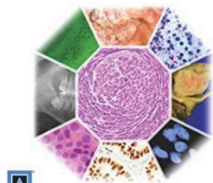
- Paratiroid glandları iki çift:
 - Üst çift dördüncü brankial keseden köken alır ve tiroid ile birlikte boyuna doğru iner.
 - Alt çift üçüncü brankial keseden köken alır ve timusla birlikte boyuna iner.

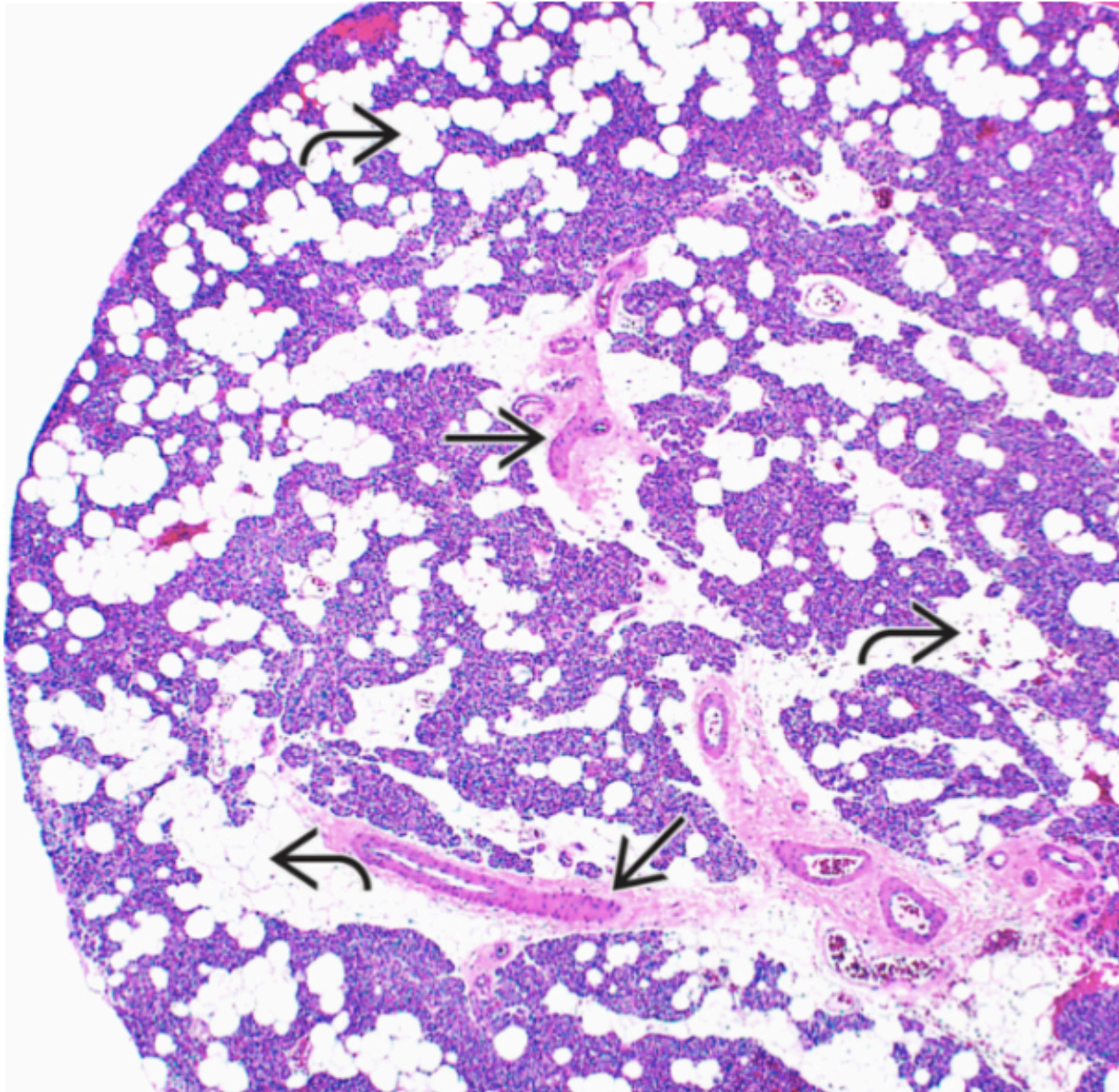


<http://missinglink.ucsf.edu/restricted/lm/CongenitalAnomalies/BranchialCleftCyst.html>

- Her biri ortalama 4 x 3 x 1,5 mm boyutlarında dört adet,
- Nadiren dörtten fazla gland bulunur.
- Toplam ağırlık erkeklerde 117.6 ± 4 mg, kadınlarda ise 131.3 ± 5.8 mg

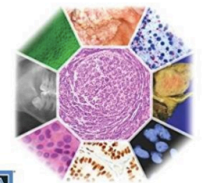
-
- This anatomical illustration shows a deep view of the neck. The thyroid gland is a butterfly-shaped organ located anterior to the trachea. It is composed of two lobes connected by an isthmus. The gland is surrounded by the common carotid arteries and veins, and the vagus nerve. Four arrows point to the thyroid gland, highlighting its location and relationship to the surrounding structures.





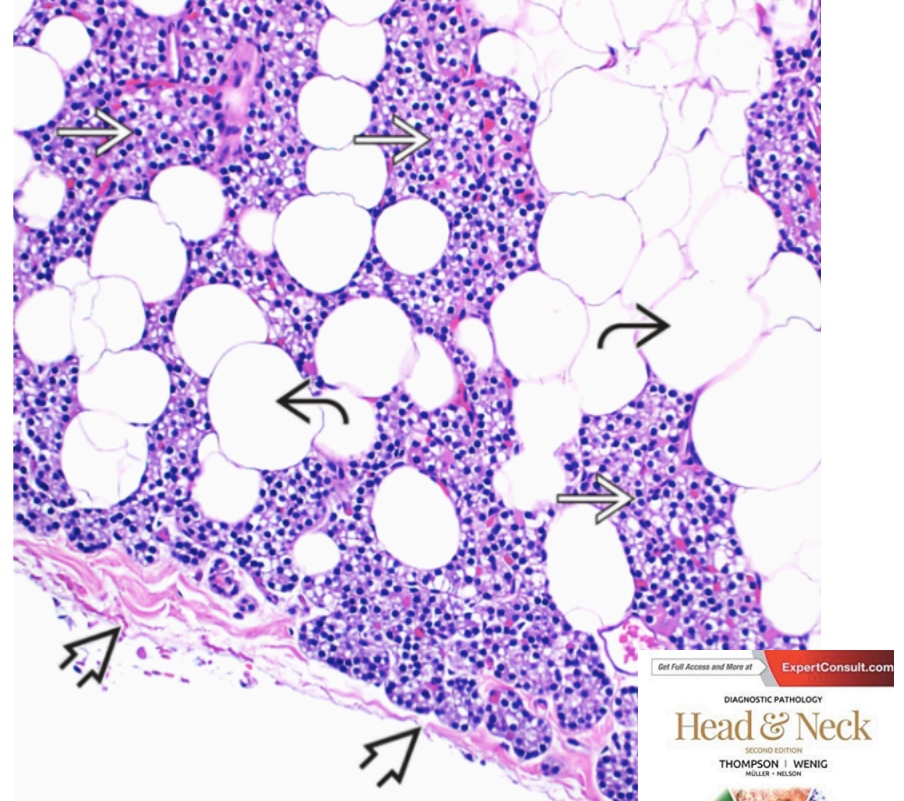
Get Full Access and More at ExpertConsult.com

DIAGNOSTIC PATHOLOGY
Head & Neck
SECOND EDITION
THOMPSON | WENIG
MÜLLER • NELSON



 AMESYS

- İnce bir kapsül
- Kapsülden içeri belli belirsiz septalar; septalarda büyük damarlar
- Esas hücreler ve bunların varyantları
- Oranı yaşla artan yağ dokusu

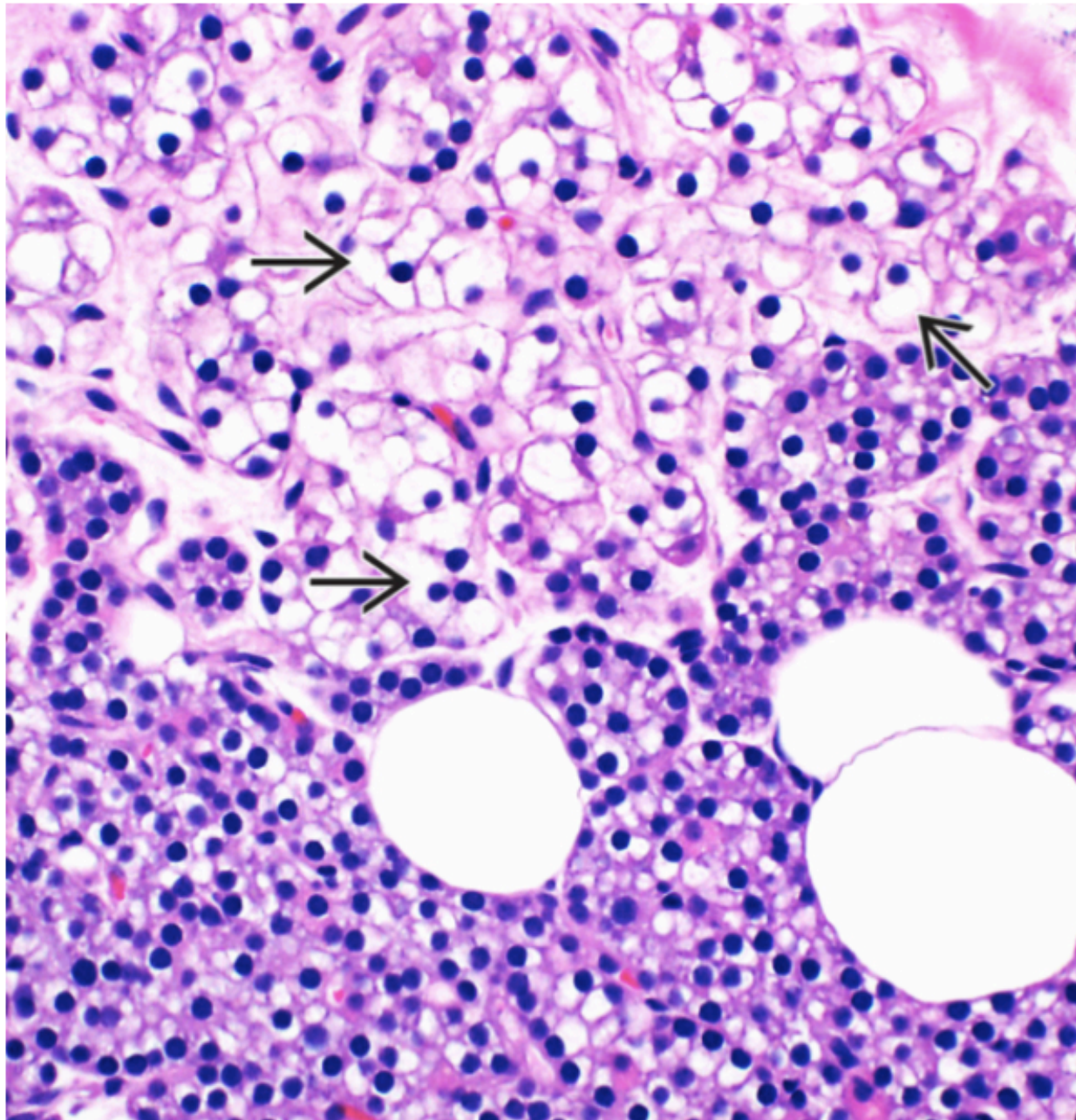


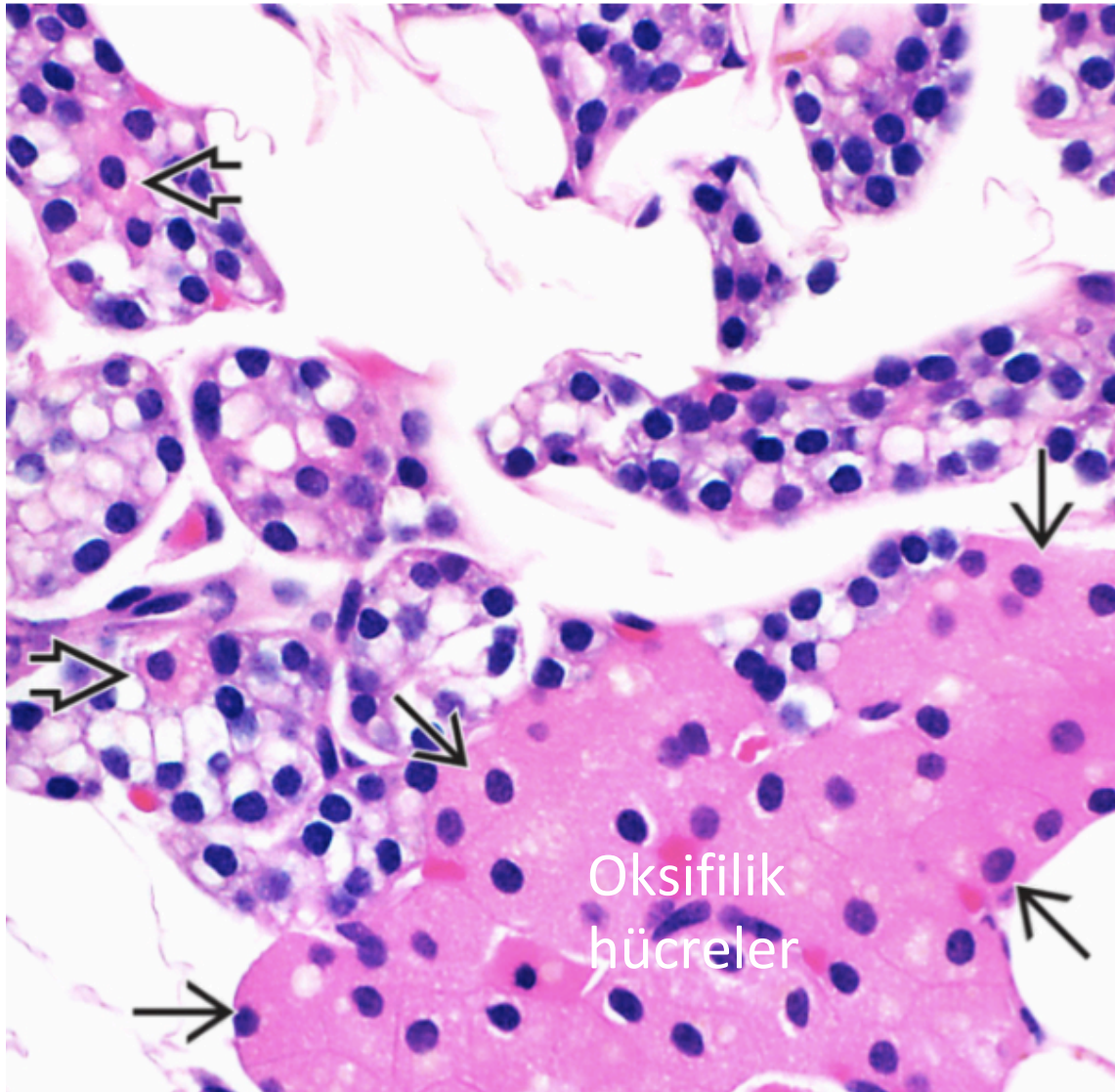
Hücreler

- **Esas hücre** Poligonal hücreler, santral nükleusa ve orta büyüklükte soluk granüler bir sitoplazmaya sahiptir.
- **Oksifil hücre** belirgin granüler, asidofilik özellikte, daha bol bir sitoplazmaya sahiptir (mitokondri artışı).
 - Sıklıkla nodüler topluluklar halinde bulunurlar.
- **Berrak hücreler (“water- clear cells”)** (normal glandda nadir) bol, optik olarak şeffaf bir sitoplazma ve belirgin hücre membranları ile karakterize (glikojen)

Paratiroid

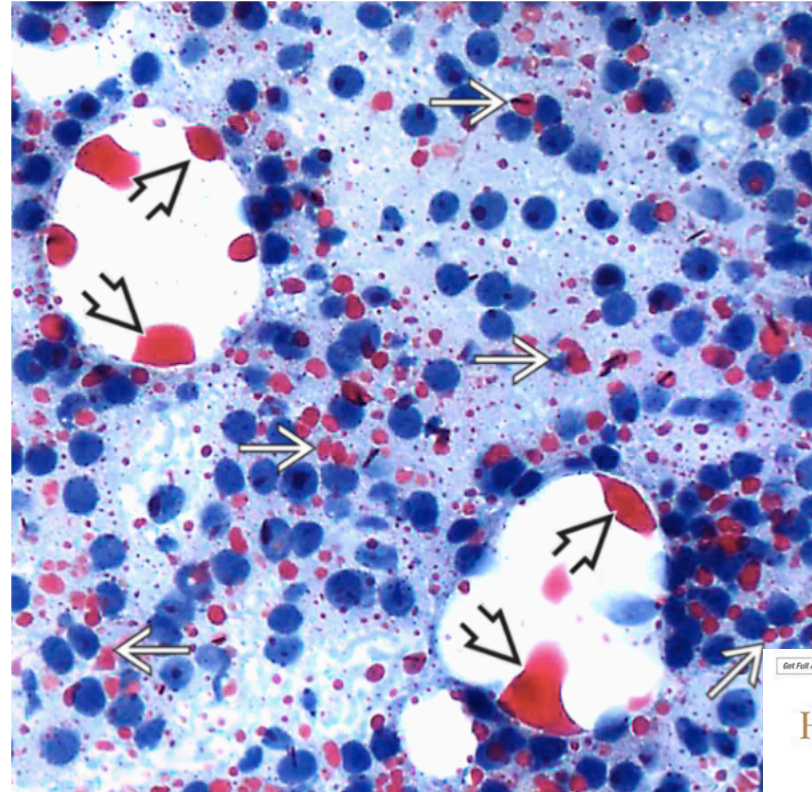
- Çocuklukta stromal yağ yoktur. Esas hücrelerden ibarettir
- Puberteden sonra, stromada matür adipöz doku ortaya çıkar ve 40 yaş civarına dek miktarı artar, daha sonra yağ miktarı nispeten sabit kalır.
- Erişkin paratiroidinde, ortalama %20-40 kadar olan stromal yağ hücresi izlenir.





Paratiroid

- Oil red O boyası
 - Yağ miktarı organın aktivitesi ile ters orantılı



Paratiroid

- İmmünohistokimyasal olarak: paratiroid ve ondan gelişen lezyonlar:
 - Parathormon (+)
 - Kromogranin ve sinaptofizin gibi nöroendokrin belirteçler (+)

PTH'nın etkisi: kalsiyum homeostazı

- Aktivitesi kandaki serbest kalsiyum düzeyi ile regüle edilir
- Etkileri
 - Fosfatın renal atılımı
 - Kalsiyumun böbrek tubülüslerinden geri Emilimi
 - Kalsiyumun barsaktan artmış Emilimi
 - Kemik üzerine direkt etki:
 - Kemik dokusunun rezorpsiyonu ile sonuçlanan osteoklastların sayısında ve fagositik aktivitesinde belirgin bir artış
 - D vitamininin böbrekte aktif hale çevrilmesi

Hiperparatiroidi

- Primer
 - Bilinen bir uyarı olmadan intrensek paratiroid patolojisine bağlı PTH artışı
 - Hiperkalsemi, hipofosfatemi
- Sekonder
 - Hipokalsemiye sekonder olarak PTH artışı
 - Kronik böbrek yetmezliği
 - Hipokalsemi, hiperfosfatemi
 - Kemikten Ca rezorpsiyonuna bağlı osteomalazi
- Tersiyer
 - Paratiroid hücre kütesinin artışı sonucu otonomlaşan ve hipokalseminin düzelmesinden sonra da geri dönmeyen paratiroid hiperfonksiyonu

Primer Hiperparatiroidi

- Bilinen bir uyarı olmadan intrensek paratiroid patolojisine bağlı PTH artışı
 - K/E: 4/1
 - %50'li yaşlar
 - Hiperkalsemi, hipofosfatemi

- Adenom %85-95
- Hiperplazi % 5-15
- Karsinom %1-2

Primer Hiperparatiroidi

1. Sporadik adenomlar (en sık neden)
2. Familial sendromlar zemininde oluşan adenomlar
 - MEN1 sendromu: MEN1 fermline mutasyonu
 - MEN2 sendromu: RET germline mutasyonu
 - Familial hiperkalsiürik hiperkalsemi : CASR (calcium sensing receptor gene) mutasyon nedeni ile kalsiyum düzeyine hassasiyet azalır

Siklin D1 gen inversiyonları

- Adenomların %10-20 kadarında
 - Siklin D1 geninin aşırı ekspresyonu

MEN1 mutasyonları

- Ailevi ve sporadik adenomlarda

Hiperparatiroidi: Morfolojik bulgular

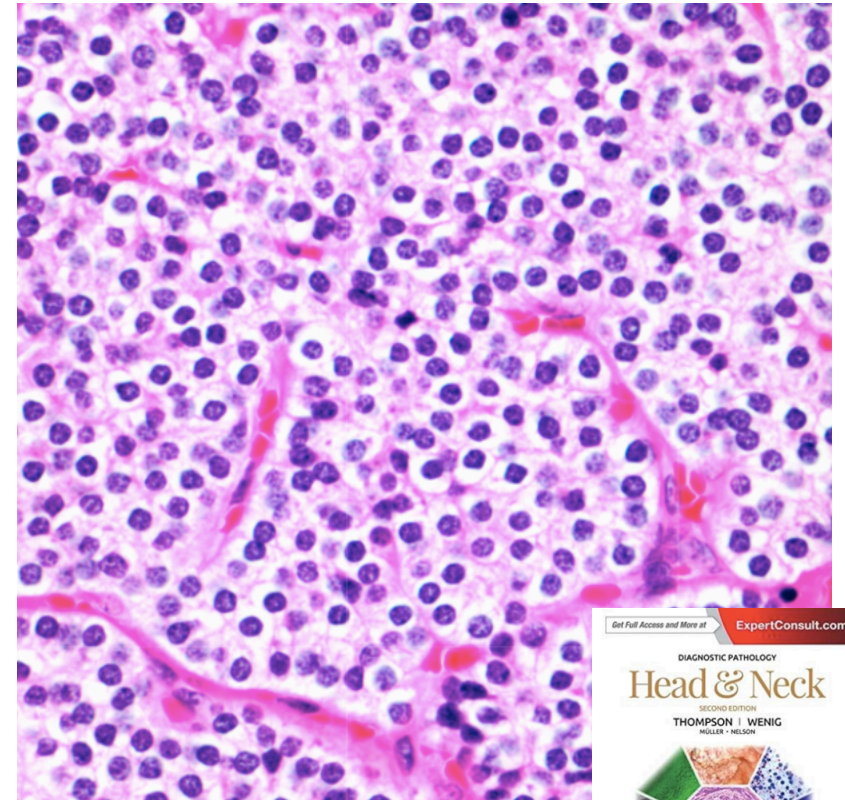
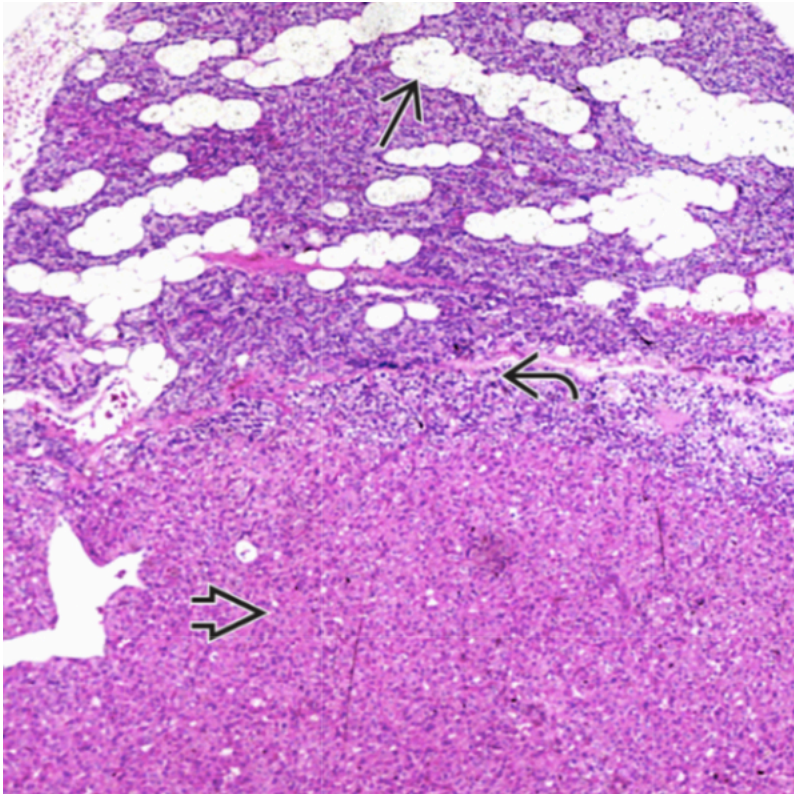
- Paratiroidde:
 - Adenom
 - Hiperplazi
 - Karsinom
- Yüksek PTH ve yüksek kan kalsiyum düzeyinden etkilenen organlarda:
 1. İskelet sistemi
 2. Böbrekler

Paratiroid adenomu

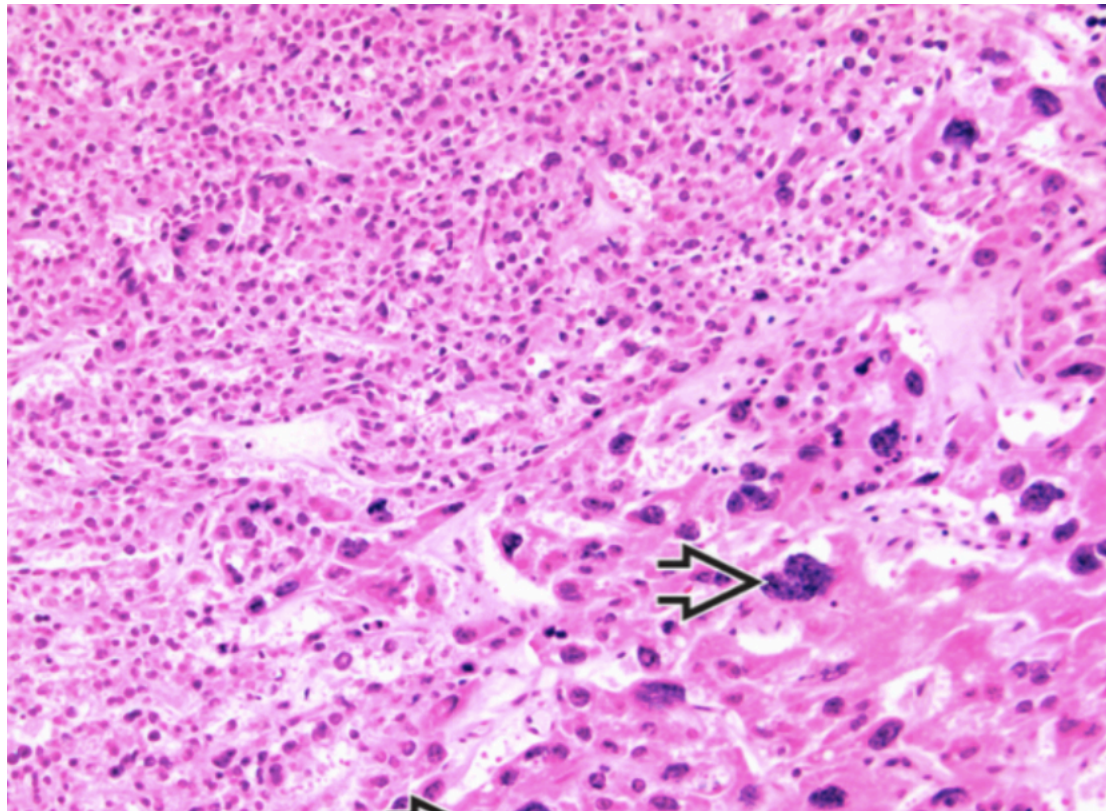
- Kapsüllü nodül
- 0.5-5 g
 - Normal paratiroid bölgesinde
 - Ektopik bir alanda (mediasten, tiroid içi)
- Glandlardan bir tanesinde
 - Diğer glandlar normal

- Yağ dokusu ortadan kalkmış
- Uniform esas hücreler ile dolu bir nodül
- Onkositik hücreler bulunabilir
- Mitoz nadir
- Pleomorfik nükleuslar bulunabilir: “Endokrin atipi”

Paratiroid adenomu



Paratiroid adenomu: Endokrin atipi

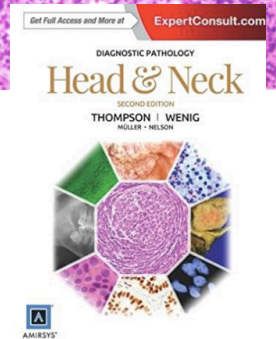
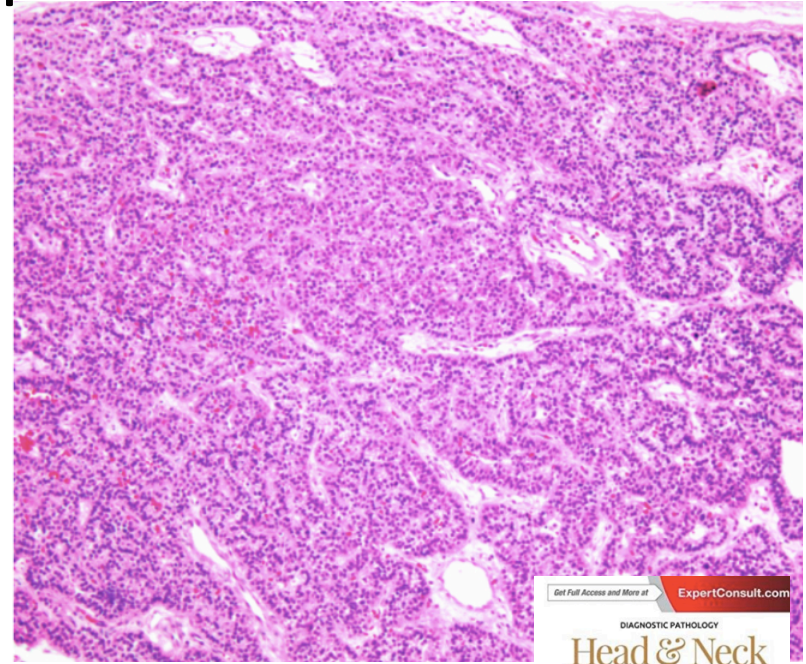


Paratiroid hiperplazisi

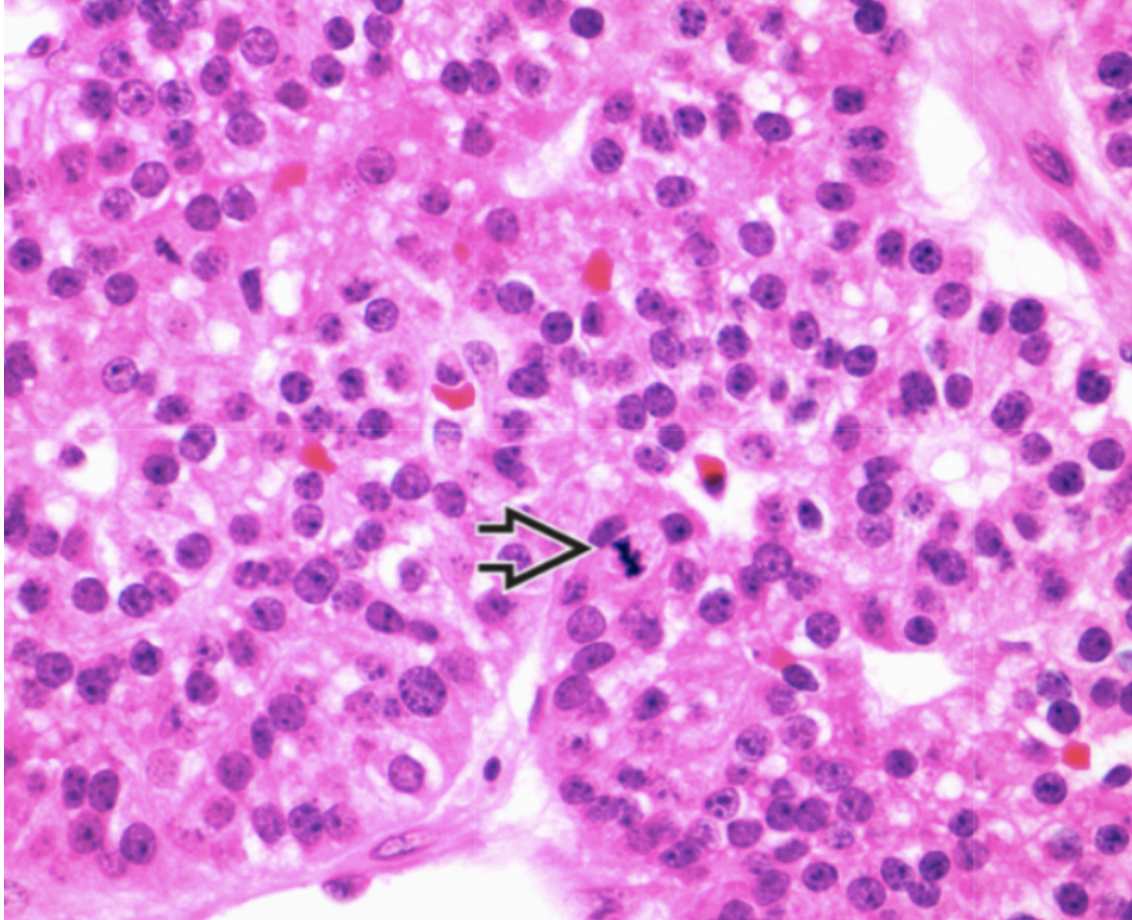
- Paratiroid parankimal kütlesinin (multiglandüler) nonneoplastik artışı
- Diffüz ya da nodüler
 - Çoğu esas hücre hücre hiperplazisi
 - Çok az bir kısmı “Water-clear” hücre hiperplazisi
- %80 sporadik
- %20 sendromik (tümü esas hücre hiperplazisi)
 - MEN1,2

Paratiroid hiperplazisi

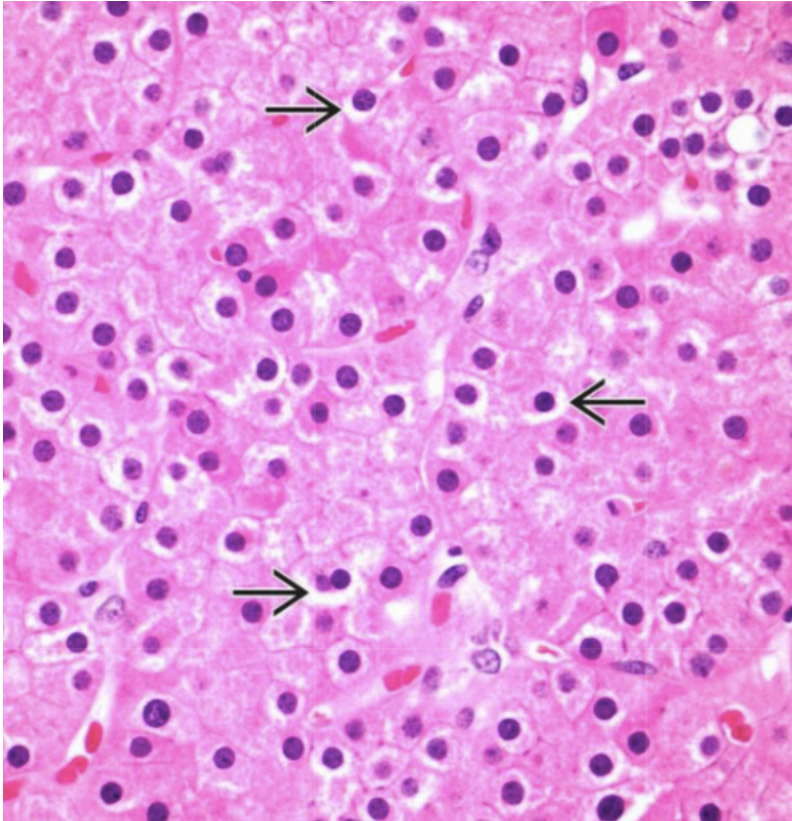
- Yağ dokusunun izlenmediği esas hücre artışı
- Diffüz ya da nodüler olabilir.
- Tüm glandları tutar ancak tutulum eşit değildir.
 - Adenom? HP?
- En büyük glanda ek ikinci bir glandın alınması tanıya yardım eder.



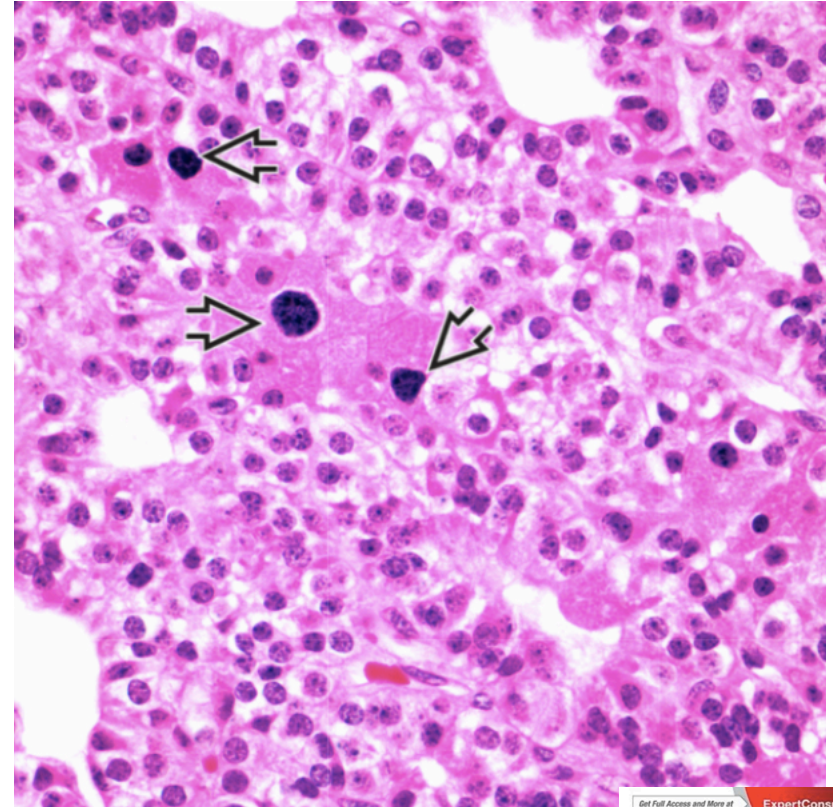
Paratiroid hiperplazisi



- Mitoz bulunabilir:
- Genelde 10 BBA'da 1 den az ve tipik

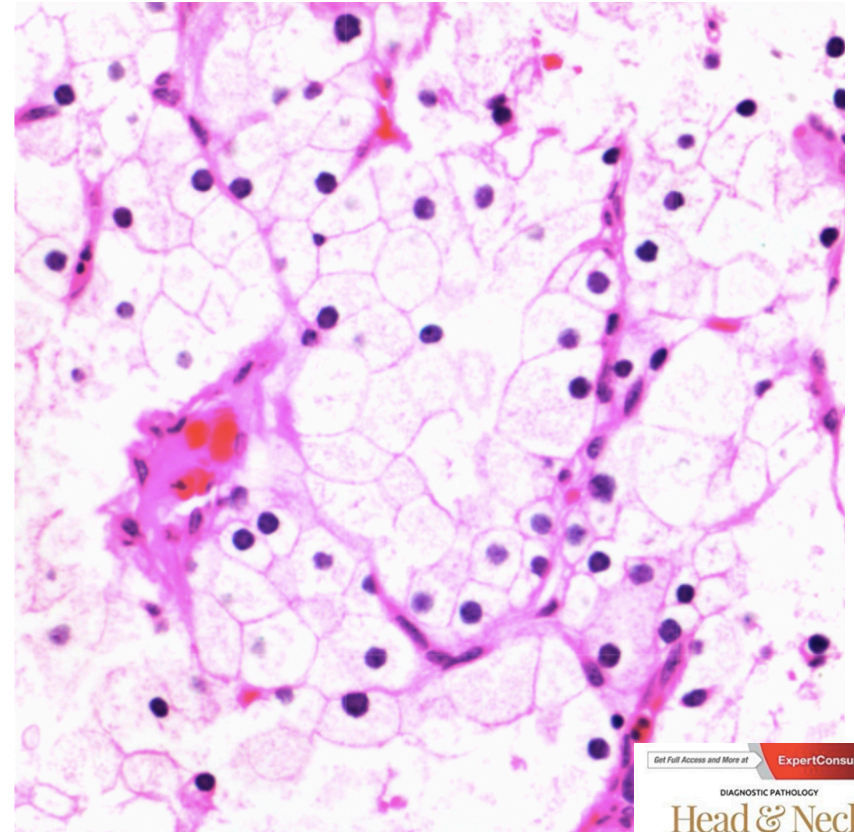
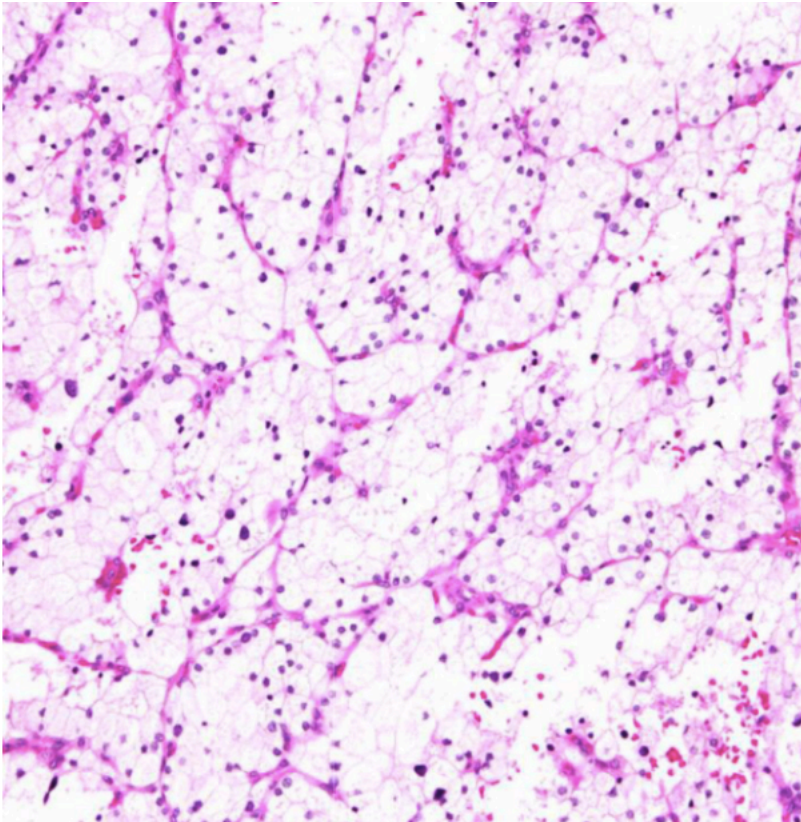


Onkositik hücreler



Endokrin atipi

Water-clear cell hiperplazi



Paratiroid karsinomu

- Paratiroid parankimal hücrelerinin malign tümörü
- Primer HPT olgularının %1 kadarı:
 - Japonya ve İtalya'da daha fazla
- 15- 89 yaş: ortalama 56
- K:E =1
- Serum kalsiyum seviyeleri yüksek >14 mg/dl
- PTH yüksek: genelde 1000ng/dl üzeri
- Nefrolityazis
- Hiperkalsemiye sekonder kemikte Brown tümörler
- Nadiren asemptomatik
- 5 yıllık sağkalım %80, 10 yıllık sağkalım % 50 kadar

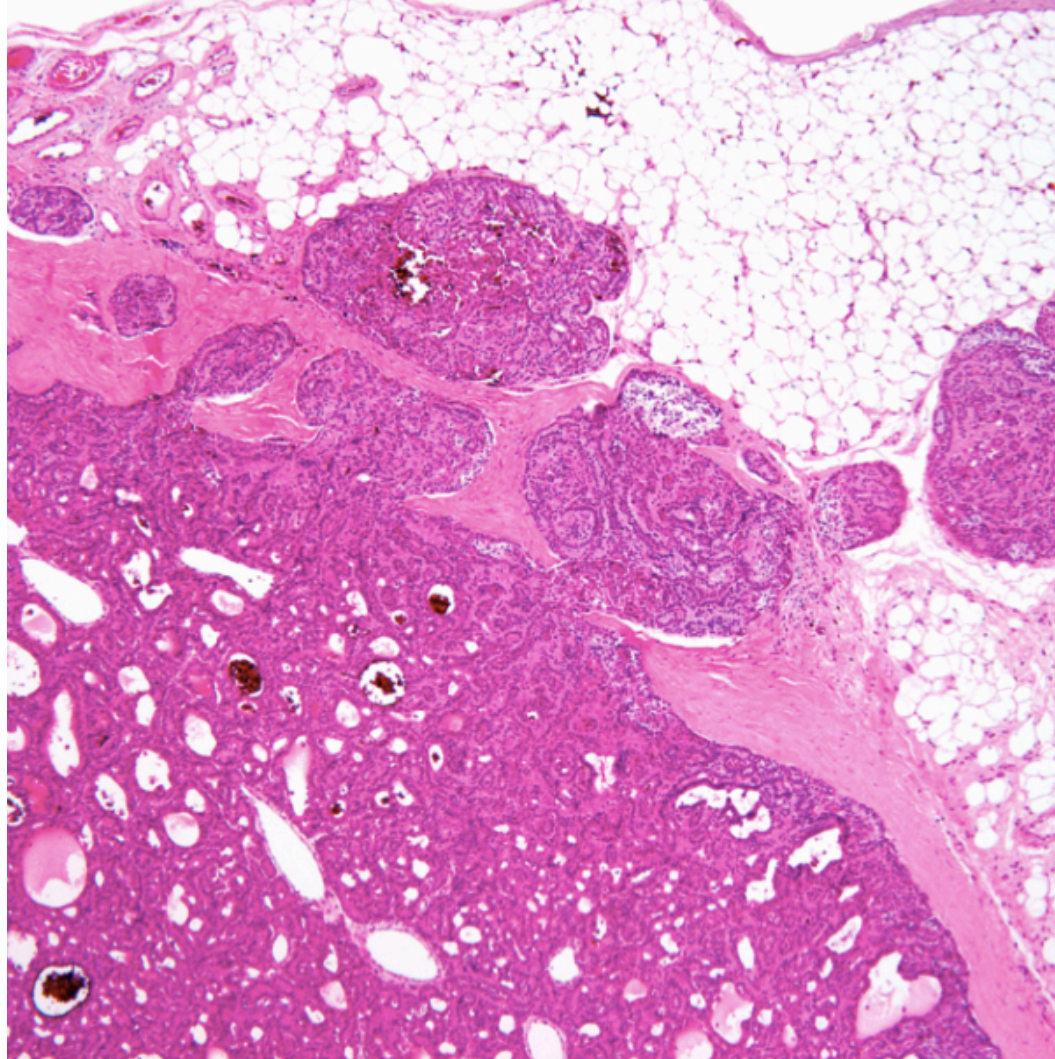
Paratiroid karsinomu

- Makroskopi
 - 1.5- 50 g
 - Genellikle etrafa adezyon gösteren kitleler
 - Ancak bazıları adenom benzeri

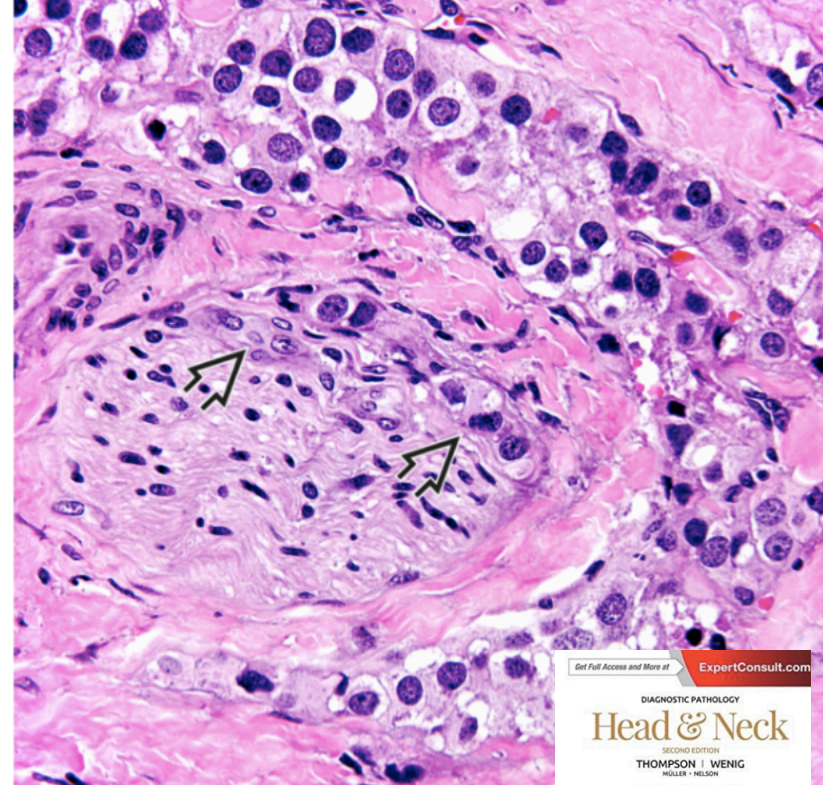
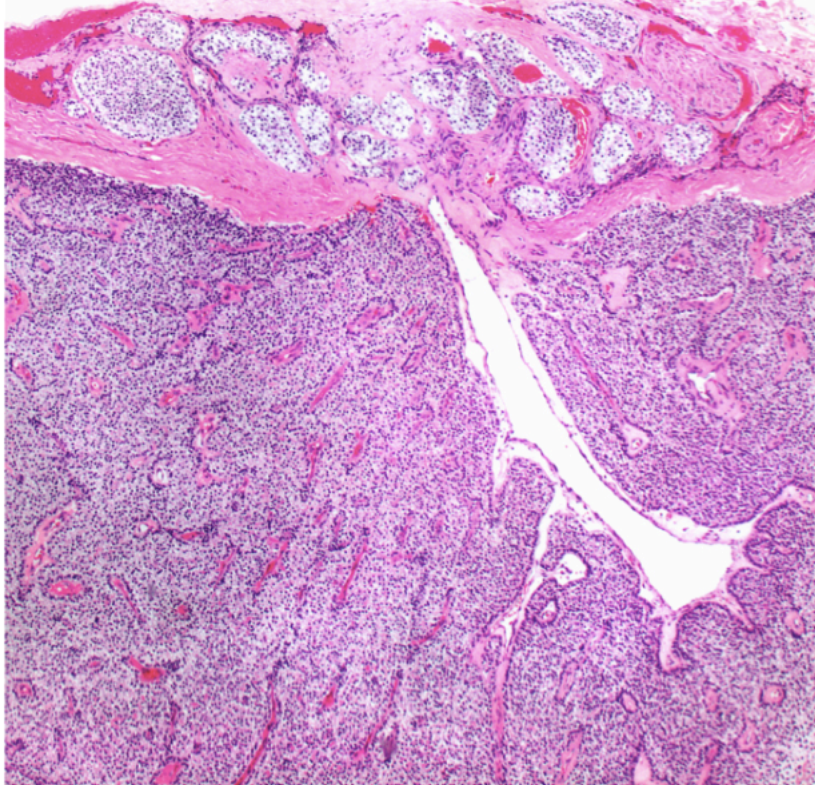
Paratiroid karsinomu

- Malignite tanısı:
- İnvazyon temel bulgu:
 - Tiroid
 - Yumuşak dokular
 - Kapsül
 - Vasküler (tiroid kriterleri)
 - Perinöral
- Fibröz bantlar
- Kolayca mitoz izlenmesi uyarıcı olmalı
- Atipik mitoz
- Yüksek Ki67

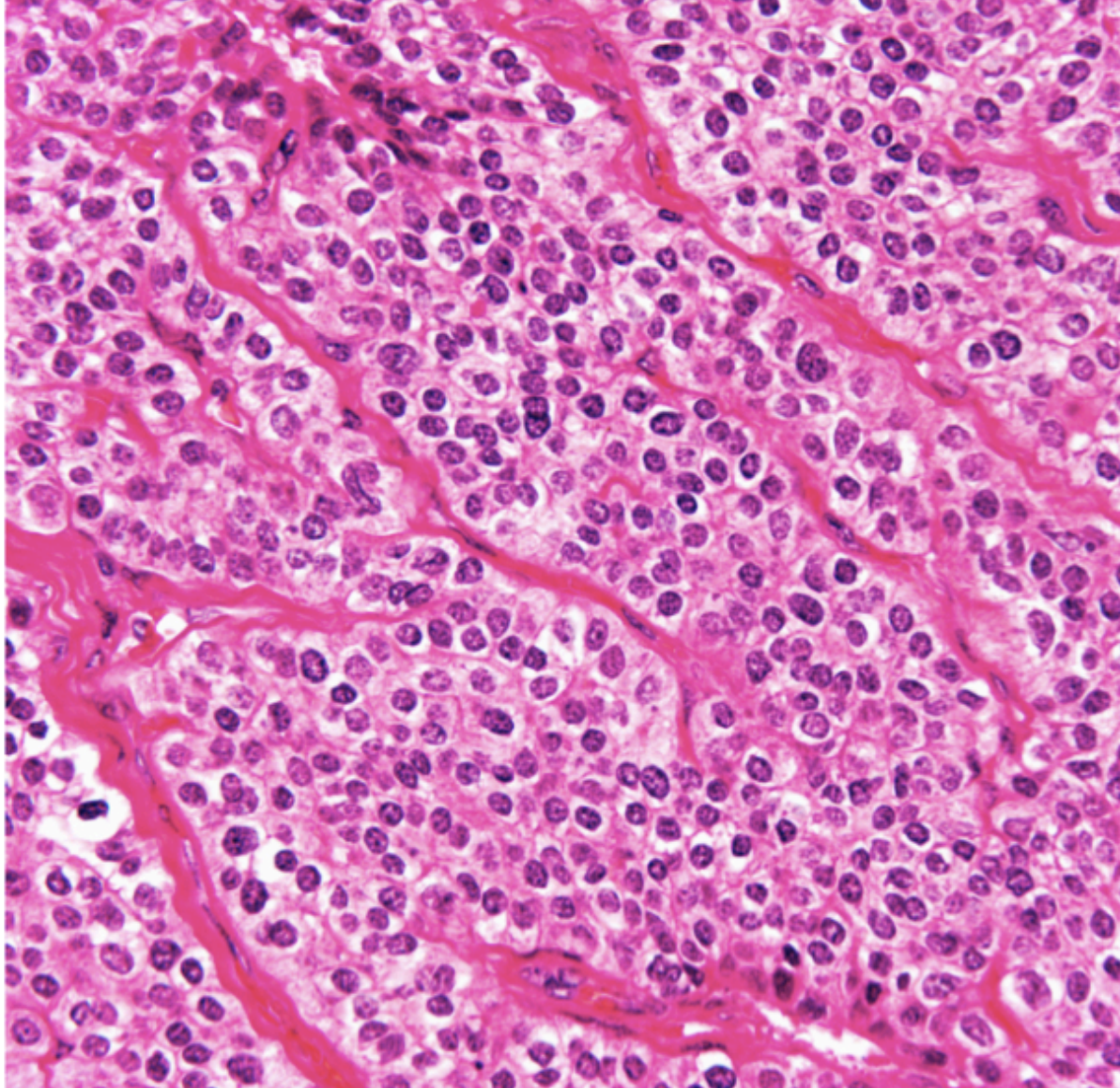
Paratiroid karsinomu: invazyon



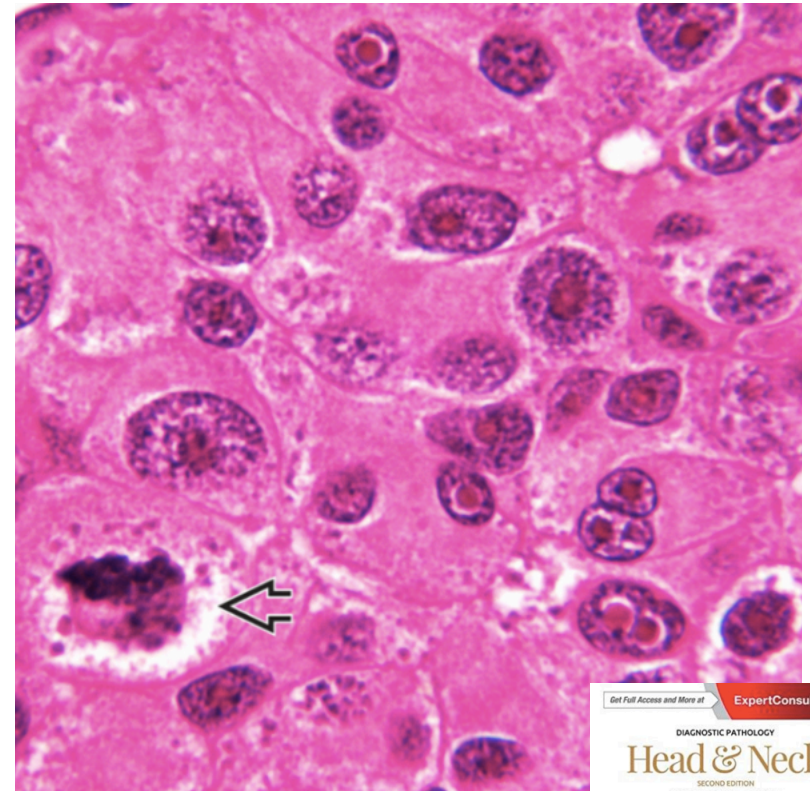
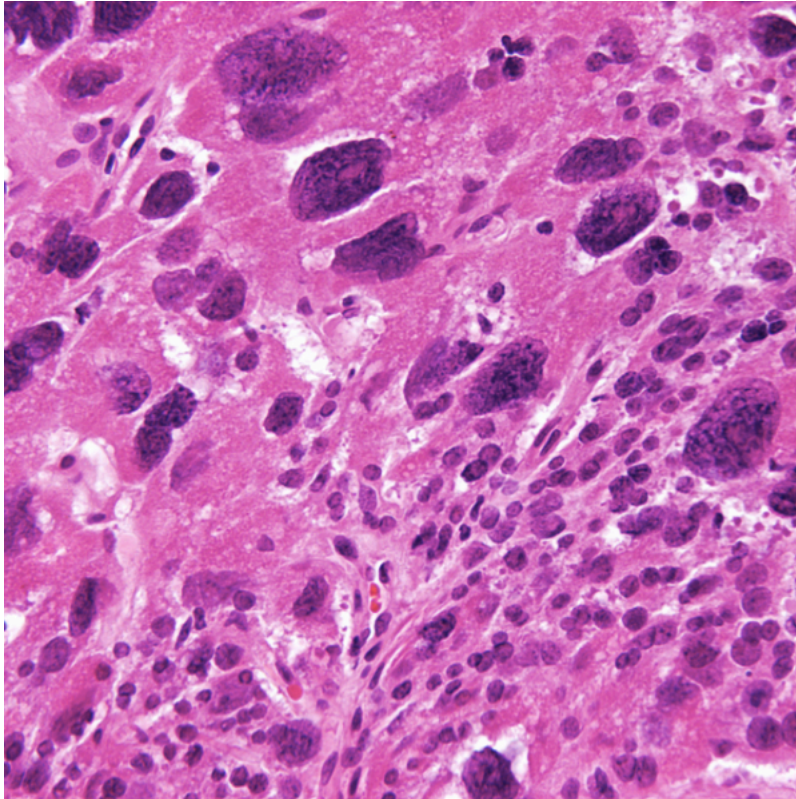
Paratiroid karsinomu İnvazyon



Paratiroid karsinomu



Paratiroid karsinomu: hücresel atipi



Hiperparatiroidi

- Kas ve iskelet sistemi:
 - Osteoporoz: Azalmış kemik kütlesi
 - Brown tümör: Mikro kemik kırıkları, sekonder kanamalar, makrofaj infiltrasyonu ile oluşan kitlesel lezyonlar
 - Osteitis fibroza sistika

Hiperparatiroidi

- Üriner sistem
 - Nefrolityazis:
 - Üriner sistemde taşlar
 - Nefrokalsinozis:
 - Böbrek parankiminde (interstisyum ve tübüllerde) kalsifikasyon

Semptomatik primer hiperparatiroidi: Artmış PTH & Hiperkalsemi

- Kemik hastalığı
- Nefrolityazis
- Gastrointestinal semptomlar (kabızlık, bulantı, peptik ülser, safra taşları, pankreatit)
- SSS: depresyon laterji
- Yorgunluk
- Aort ve mitral kapak kalsifikasyonları

Hiperkalsemi

- Primer hiperparatiroidi asemptomatik hiperkalseminin en sık sebebi
- Semptomatik hiperkalsemi
 - En sık olarak malignitelerde
 - Akciğer, meme, hematolojik tümörler (Multiple miyelom)
 - PTH-related Peptit (PTHrP)
 - Kemik metastazları ve sitokinlere bağlı kemik rezorpsiyonu

Hiperkalsemi

Yüksek PTH	Düşük PTH
Hiperparatiroidi	Maligniteye eşlik eden hiperkalsemi
-Primer	Vitamin D toksisitesi
-Sekonder	İmmobilizasyon
-Tersiyer	Tiazid diüretikler
Familyal hiperkalsiürik hiperkalsemi	Sarkoidoz

Sekonder hiperkalsemi

- Hipokalsemiye sekonder PTH artışı
 - Böbrek yetmezliği
 - Hiperfosfatemi-hipokalsemi
 - Yetersiz kalsiyum alımı
 - Steatore
 - D vitamini yetersizliği
- **Paratiroid bezleri Hiperplastiktir**

- Bu zeminde hastaların küçük bir kısmında paratiroid aktivitesi otonom bir hal alır:

Tersiyer hiperparatiroidi

- Buna bağlı hiperkalsemi ortaya çıkar

Hipoparatiroidi: nadir

- Paratiroid bezlerinin cerrahi çıkarılması: Tiroidektomi ya da hiperparatiroidi için operasyon anında
- Genetik nedenler
 - Otoimmün hipoparatiroidi
 - Otozomal dominant hipoparatiroidi
 - Familyal izole hipoparatiroidi
- Paratiroidlerin doğuştan yokluğu

Hipoparatiroidi: hipokalsemi

- Tetani, nöromusküler irritabilite:
 - Chvostek ve Trousseau bulguları
- Mental durum değişiklikleri
- İntrakranyal bulgular
- Katarakt
- Kardiyovasküler bulgular