

IX. MORFOPATOLOGIA SISTEMULUI ENDOCRIN

PATOLOGIA HIPOFIZEI

PATOLOGIA NON-TUMORALĂ A HIPOFIZEI

Leziunile inflamatorii ale hipofizei sunt rare. Inflamația acută apare, de obicei, prin propagarea unui proces infecțios de vecinătate. La acest nivel pot fi întâlnite inflamații granulomatoase de tipul tuberculozei sau sarcoidozei. Hipofizita autoimună este rară comparativ cu boala autoimună a altor glande endocrine. Infecția cu citomegalovirus poate fi întâlnită la pacienți cu SIDA.

TUMORILE HIPOFIZARE

Tumorile hipofizare se întâlnesc destul de frecvent. Reprezintă 10 - 15% din tumorile intracraniene și pot deriva din adenohipofiză sau din neurohipofiză.

TUMORILE ADENOHIPOFIZEI reprezintă marea majoritate a tumorilor hipofizare și se împart în *adenoame* și *carcinoame*.

Adenoamele hipofizare sunt cele mai comune tumori benigne epiteliale ale hipofizei anterioare. De obicei, acestea duc la secreția, în exces, a unui sau a mai multor hormoni hipofizari, cu hiperfuncție endocrină corespunzătoare. Se întâlnesc la ambele sexe, fiind mai frecvente la adulți, cu o incidență maximă între 35 și 60 de ani. Etiologia lor este incertă, fiind incriminați factori hormonal, genetici și de mediu. Majoritatea adenoamelor hipofizare sunt sporadice, dar uneori apar în contextul neoplaziei endocrine multiple (MEN) de tip 1, un sindrom ereditar în cadrul căruia pacienții dezvoltă adenoame hipofizare, hiperplazie sau adenoame paratiroidiene și adenoame pancreatice.

Adenoamele hipofizare pot fi *funcționale* (cu producere excesivă de hormoni și manifestări clinice asociate acțiunii acestora) sau *nefuncționale* (fără simptome clinice asociate unui exces hormonal).

Adenoamele sub 10 mm diametru, denumite microadenoame, sunt descoperite datorită manifestărilor determinate de secreția de hormoni în exces, iar tumorile ≥ 10 mm (macroadenoame) sunt diagnosticate mai degrabă ca urmare a efectelor compresive locale.

În toate adenoamele hipofizare se produce lărgirea șei turcești. Tumorile pot avea efect compresiv asupra restului glandei, determinând atrofie hipofizară și fenomene de hipopituitarism.

Macroscopic, adenoamele hipofizare au dimensiuni variabile, de la câțiva milimetri până la câțiva cm (de mărimea unei mandarine), culoare galben-roșietică și consistența crescută/dură sau redusă, în funcție de prezența focarelor hemoragice, a zonelor de necroză și calcificare sau a formațiunilor chistice. Aceste tumori cresc expansiv, cu erodarea șei turcești.

Microscopic, adenoamele hipofizare sunt compuse din celule poligonale uniforme, dispuse în plaje solide, cordoane sau papile. În funcție de caracteristicile tinctoriale ale citoplasmei celulelor tumorale, se disting adenoame cromofobe, acidofile și bazofile. Adenoame hipofizare cu activitate mitotică crescută sunt asociate cu un comportament mai agresiv, cu invazie locală și recurență, fiind denumite **adenoame atipice**.

Adenomul cromofob este cea mai frecventă tumoră hipofizară întâlnită la adulți. Frecvența sa crește uneori în timpul sarcinii când tumora devine manifestă clinic. Nu determină o simptomatologie endocrină.

Clinic, macroadenoamele cromofobe pot comprima chiasma optică (cauzând migrene severe și hemianopsie bitemporală), hipotalamusul (cu diabet insipid, stări febrile) și sinusurile cavernoase (cu afectarea nervilor cranieni).

Adenomul acidofil, constituit predominant din celule acidofile voluminoase de tip alfa, se însoțește de sindroame clinice determinate de hipersecreția de hormon somatotrop (STH). Dezvoltarea adenomului acidofil la copil produce gigantism, iar la adult acromegalie. **Gigantismul** se caracterizează printr-o dezvoltare exagerată, dar proporționată, a scheletului, indivizii afectați depășind înălțimea de 2 m. Dezvoltarea sa este favorizată de cartilajele de creștere încă neosificate. În **acromegalie** se produce o dezvoltare exagerată a extremităților, asociată cu splenomegalie, iar nasul, buzele, urechile, mandibula sunt proeminente. Tumora poate avea efect compresiv asupra restului glandei, determinand fenomene de hipopituitarism sau asupra chiasmei optice și nervilor optici, cu tulburări de vedere.

Adenomul bazofil, alcătuit din celule bazofile de tip beta, este mai rar întâlnit. Se întâlnește la adulți și tineri, iar clinic se asociază cu boala Cushing, ca o consecință a stimulării excesive a corticosuprarenalei prin ACTH-ul secretat în exces. Boala Cushing se manifestă prin: obezitate cu dispoziție facio-tronculară (respectând extremitățile), modificări ale țesutului osos (demineralizare osoasă de tip osteoporotic), modificări ale țesutului muscular (atrofii musculare severe), tulburări cardio-vasculare (HTA, fragilitate capilară), modificări ale aparatului uro-genital cu leziuni de tip

nefrosclerotic, hirsutism și tulburări sexuale. Pe tegumente se constată prezența de vergeturi (striuri roșietice) la nivelul mamelor, flancurilor și coapselor.

Deoarece proprietățile tinctoriale ale celulelor tumorale nu se corelează cu tipul de hormon secretat, în prezent, adenoamele hipofizare sunt clasificate în funcție de hormonul secretat de către celulele neoplazice (detectat prin colorații IHC) și de sindromul endocrin clinic pe care-l determină, deosebindu-se astfel: adenom secretant de prolactină (prolactinom), adenom secretant de STH, adenom corticotrop (ACTH), adenom gonadotrop (FSH, LH), adenom tireotrop (TSH), adenom plurihormonal, adenom hipofizar nefuncțional (cu celule nule, oncocitom, adenom silențios) etc.

Craniofaringiomul (chistul supraselar) reprezintă 1-2% din tumorile intracraniene, cu incidență maximă în copilărie (între 5-15 ani) și la adulți peste 65 de ani. Tumora se dezvoltă din restul pungii Rathke și are o localizare supraselară sau intraselară. De obicei, pacienții prezintă cefalee și tulburări de vedere. Uneori, la copii, se observă retard de creștere cauzat de hipofuncția hipofizară, cu deficiență de hormon de creștere.

Macroscopic, tumora are dimensiuni variabile (în medie 3-4 cm diametru) și este delimitată de o capsulă groasă, albicioasă, frecvent calcificată și aderentă de țesuturile vecine. Pe suprafața de secțiune are zone chistice care alternează cu zone solide. Lichidul intrachistic, de culoare brun-verzuie, conține cristale de colesterol și calciu. De obicei, tumora invadează chiasma optică sau nervii cranieni, cu extindere înspre ventriculul III și baza craniului.

Aspectul *microscopic* este polimorf, tumora fiind compusă din plaje solide sau cuiburi de epiteliu scuamos stratificat cu palisadări periferice, chisturi cu conținut proteinaceu și cristale de colesterol, calcificări distrofice, papile tapetate de epiteliu scuamos bine diferențiat, fibroză și inflamație cronică.

Carcinoamele hipofizare iau naștere din celulele hipofizare normale sau din adenoame invazive și sunt extrem de rare, fiind adesea diagnosticate în stadiul metastatic. În creșterea lor, tumorile rup capsula, invadează ventriculul III și distrug șaua turcescă.

Microscopic au o structură similară adenomului cromofob sau acidofil, dar anaplazia și indicele mitotic crescut sugerează o evoluție agresivă. Carcinoamele hipofizare pot fi, din punct de vedere hormonal, funcționale sau nefuncționale.

TUMORILE NEUROHIPOFIZEI sunt foarte rare, fiind reprezentate de *teratoame, limfoame* și *glioame*.

PATOLOGIA TIROIDEI

GUȘILE

Prin gușă înțelegem creșterea în volum și greutate a tiroidei. Gușile reprezintă cele mai frecvente leziuni din patologia tiroidei. Din punct de vedere funcțional se deosebesc:

- guși fără manifestări endocrine evidente clinic;
- guși cu manifestări de hipo- sau hipertiroidism.

Gușa simplă (netoxică difuză)

Este consecința unei hipertrofii și hiperplazii compensatorii a epiteliului folicular, secundare unei tulburări în sinteza hormonilor tiroidieni, fie prin aport insuficient de iod, fie prin alterarea activității enzimactice de la nivelul epiteliului tiroidian. Gușa simplă se prezintă sub 2 forme: **gușa coloidă difuză** și **gușa nodulară**.

Gușa coloidă difuză

Afectează difuz întreaga glandă și se însoțește de eutiroidie. Datorită faptului că foliculii sunt plini cu coloid se mai numește și gușă coloidă. Apare fie ca boală endemică, fie sporadic.

Gușa endemică are o incidență crescută în anumite zone geografice - zone montane și zone nemontane îndepărtate de mare.

Este cauzată de deficitul de iod (prin aport insuficient, tulburări de absorbție sau necesități crescute) care determină o scădere a sintezei de hormoni tiroidieni și o eliberare crescută de hormon tireostimulator hipofizar (TSH), cu hipertrofia și hiperplazia epiteliului folicular, creșterea în volum a tiroidei și apariția gușii. Creșterea masei de celule foliculare duce la eliberarea crescută de hormon, până la atingerea stadiului de eutiroidie.

Variațiile incidenței gușii endemice în regiuni cu același deficit de iod, sunt explicabile prin existența unor factori gușogeni adiționali: calciul și fluorul din apă pot iniția formarea gușii. Alimentele care conțin substanțe de tip tiouree (legumele din familia crucifere precum: varza, varza de Bruxelles, conopida, brocoli) inhibă transportul iodului în tiroidă și concură la deficitul de iod. Există și medicamente care afectează biosinteza hormonilor tiroidieni.

În evoluția gușii coloide difuze, se deosebesc 2 stadii:

- *stadiul hiperplazic*, în care tiroida este moderat mărită în volum (100-150g), translucidă, de consistență fermă, cu aspect hiperemic. *Microscopic*, predomină aspectul microfolicular, cu foliculi tiroi-dieni mici, tapetați de un epiteliu înalt și coloid redus cantitativ, palid, apos - *gușă parenchimatoasă*;
- ulterior (odată cu creșterea masei de celule foliculare și atingerea stadiului de eutiroidie) se produce *involuția coloidă*, cu aplatizarea epitelului folicular și stocare masivă de coloid - *gușă coloidă*. Tiroida devine marcat mărită în volum (până la 500g), iar acumularea de coloid determină creșterea consistenței, cu aspect translucid-gelatinos pe secțiune. Uneori, creșterea volumului glandei poate avea efecte compresive pe nervul recurent, esofag sau trahee. *Microscopic*, foliculii tiroi-dieni sunt lărgiți, destinși de coloid omogen intens colorat și mărginiți de un epiteliu cubic sau turtit inactiv. Acumularea de coloid în foliculi este neuniformă: în timp ce unii foliculi sunt foarte destinși, alții sunt mici și pot prezenta proiecții papilifere intrafoliculare. Prin confluența foliculilor se pot forma chisturi (gușă coloido-chistică). Unii foliculi sunt inegali ca mărime (gușă anizo-foliculară).

Gușă coloidă este mult mai frecventă la femei și apare, de obicei, la pubertate sau în timpul sarcinii. Funcția tiroidiană se menține în limite normale.

Gușă nodulară (coloidă nodulară) este un stadiu avansat al gușii difuze, fiind cauzată de modificările care se petrec în timpul fazelor de hiperplazie și involuție coloidă. Apare sporadic sau endemic și este mai frecventă la femeile în vârstă. Produce cea mai mare creștere în volum a tiroidei, creând probleme de diagnostic diferențial cu cancerul. Mecanismul responsabil de formarea nodulilor din gușă nodulară este necunoscut.

Macroscopic, tiroida este mult mărită în volum, putând depăși uneori 500g și ajungând până la 2 kg, când gușă plonjează în torace. Poate fi afectat un singur lob sau, de o manieră asimetrică, toată glanda, determinând compresii pe trahee și esofag. Pe secțiune prezintă noduli multipli cu aspect heterogen, variabili ca număr și dimensiune, opaci sau translucizi, parțial sau total încapsulați și delimitați de parenchimul înconjurător (realizând aspecte asemănătoare adenomului, de unde și numele de gușă adenomatoasă). Nodulii pot prezenta zone de necroză ischemică și hemoragie, degenerări chistice, focare de calcificare și osificare.

Microscopic, nodulii sunt constituiți din foliculi de dimensiuni variabile (de la foliculi mici, cu epiteliu înalt, la foliculi mari, cu epiteliu aplatizat). Se pot identifica focare de hemoragie, arii de fibroză, formațiuni

microchistice, zone de calcificare, reacții granulomatoase față de coloidul extravazat, cristale de colesterol etc.

Din punct de vedere funcțional, este o gușă netoxică asociată, de regulă, cu eutiroidie. Într-un număr redus de cazuri apar manifestări de hipertiroidism care diferă însă de boala Graves - Basedow prin absența oftalmopatiei și dermatopatiei.

HIPERTIROIDISMUL (tireotxicoza)

Hipertiroidismul este cauzat de o secreție excesivă de tiroxină și triiodtironină (T_4 și T_3) și apare sub 3 forme:

1. gușa exoftalmică (boala Graves - Basedow);
2. adenomul toxic;
3. gușa nodulară toxică.

1. Gușa exoftalmică (boala Graves - Basedow) reprezintă forma cea mai frecventă de hipertiroidism (80%) determinat de hiperplazia difuză a tiroidei, asociată, inconstant, cu oftalmopatie și dermatopatie infiltrativă.

Afecțiunea este mai frecventă la femei în perioadele de dezechilibru hormonal: pubertate, sarcină, menopauză.

Patogenic, boala Graves - Basedow este o boală autoimună specifică tiroidei, cauzată de producerea excesivă de autoanticorpi care se leagă de receptorii de TSH ai celulelor epiteliale ale foliculilor tiroidieni, având ca rezultat stimularea excesivă a epiteliului folicular, cu hiperproducție de hormoni tiroidieni (T_3 și T_4), inhibarea secreției de TSH de către hipofiză și manifestări clinice de hipertiroidism. Majoritatea pacienților cu boală Graves - Basedow (95%) prezintă niveluri serice crescute de anticorpi stimulatori ai tiroidei (*thyroid stimulating autoantibodies, TSAb*).

Oftalmopatia din boala Graves se manifestă variat, de la forma ușoară (exoftalmia simplă) până la forme grave, cu pierderea vederii. Este cauzată de limfocitele T activate și produșii lor de secreție (citokine) care stimulează proliferarea adipocitelor și secreția glicozaminoglicanilor (mucopolizaharide) de către fibroblaștii periorbitali.

Boala Graves-Basedow se poate asocia și cu alte boli autoimune: anemie pernicioasă, artrită reumatoidă, boli care au în comun HLA-B8 și HLA-DR3. Biologic, se constată creșterea nivelului seric al hormonilor tiroidieni circulanți (T_3 și T_4) și scăderea nivelului TSH.

În *boala Basedow netratată, macroscopic*, tiroida este moderat și simetric mărită în volum (sub 100g), cu capsula intactă. Pe secțiune are aspect omogen, roșietic-cărnos, intens lobulat.

Microscopic, aspectul caracteristic îl reprezintă celularitatea excesivă a parenchimului, cu hiperplazia epiteliului folicular. Foliculii hiperplazici cu proiecții papilare, în general neramificate, lipsite de ax fibrovascular, sunt tapetați de celule foliculare înalte, cilindrice, cu citoplasmă clară și nucleei situați bazal. Coloidul foliculilor este palid, apos, cu vacuole de resorbție situate la polul apical al celulelor. Stroma interfoliculară este bogat vascularizată, cu agregate de limfocite care pot forma foliculi limfoizi cu centri germinativi.

În *boala Basedow tratată*, aspectul histopatologic este diferit, în funcție de terapia preoperatorie. Administrarea de iod (sub formă de iodură de potasiu), care inhibă sinteza hormonilor tiroidieni, are ca efect reducerea vascularizației, involuția tiroidei cu applatizarea epiteliului folicular și creșterea cantității de coloid la nivelul foliculilor. Infiltratul limfocitar nu este influențat de medicația iodată. Reacțiile involutive nu sunt difuze, ceea ce determină persistența unor zone cu caracter hiperplazic. Administrarea medicamentelor antitiroidiene poate determina o creștere a nivelului TSH-ului, având ca rezultat hiperplazia parenchimotoasă.

2. Adenomul toxic este o leziune nodulară autonomă, hipersecretantă, care antrenează o hipertiroidie cu fiziopatologie diferită de cea a bolii Graves - Basedow. Nodulul autonom are efect frenator asupra secreției de TSH, inhibând activitatea parenchimului învecinat. Apare în special la femei tinere, cu o gușă veche în antecedente, dar poate fi întâlnit și la adolescenți. Clinic, se manifestă prin semne de tireotoxicoză, predominant cardiace, fără exoftalmie.

Macroscopic, adenomul toxic este un nodul tiroidian unic, rotund, bine delimitat, de culoare roșietică-bej, cu diametru de 3-4 cm (capabil să producă hormoni tiroidieni în exces). Adeseori este remaniat prin hemoragie, edem și degenerare chistică centrală. *Microscopic* este constituit din foliculi neregulați, de talie medie, cu proiecții papilare (asemănătoare celor din boala Basedow), tapetați de epiteliu înalt și separați printr-o stromă edematoasă sau fibroasă.

3. Gușa nodulară toxică

Este mai puțin obișnuită și se întâlnește mai frecvent la persoane cu vârsta peste 50 ani. Apare frecvent la femei cu gușă simplă netoxică care după mai mult de 5 ani de evoluție prezintă semne de hipertiroidism.

Fenomenele de tireotoxicoză sunt moderate, exoftalmia lipsind de obicei. Tiroida este inegal mărită în volum, cu prezența de noduli de dimensiuni variate, înconjurați de benzi fibroase și de modificări degenerative. Pe suprafața de secțiune, tiroida este cărnoasă și de consistență

crescută, indicând transformări hiperplazice, sau moale și translucidă din cauza acumulării de coloid.

HIPOTIROIDISMUL

Reprezintă o stare patologică manifestată printr-o insuficiență tiroidiană determinată de diminuarea sau absența secreției de hormoni tiroidieni.

Din punct de vedere *etiopatogenic* se deosebesc:

- hipotiroidismul hipofizar, produs de o secreție inadecvată de TSH de către hipofiză sau de hormon tireotrop (TRH) de către hipotalamus;
- hipotiroidismul primar, determinat de alterări ale parenchimului tiroidian prin: inflamații (tiroidite), neoplazii, tiroidectomii, iradiere, terapie cu iod radioactiv;
- hipotiroidismul periferic, produs prin tulburări în transportul plasmatic al hormonilor tiroidieni sau prin incapacitatea țesuturilor de a utiliza tiroxina.

Insuficiența tiroidiană determină, la copii, **cretinismul** și la adulți **mixedemul**.

Cretinismul reprezintă o deficiență congenitală a funcției tiroidiene. Poate fi endemic (gușogen), sporadic sau familial. Se dezvoltă cel mai adesea ca urmare a unei tulburări de dezvoltare a tiroidei (disgenezie tiroidiană), iar uneori este cauzat de defecte metabolice dobândite în secreția hormonilor tiroidieni. Tiroida este mult mărită în volum, cu noduli de tip adenomatos, cu hiperplazie epitelială marcată, unele celule fiind neregulate și pleomorfe.

Mixedemul reprezintă o insuficiență tiroidiană la adult, determinată de atrofia glandei prin inflamații și tumori. În etiopatogenie sunt incriminate: carența de iod din regiunile endemice, factorii genetici din gușa familială și procesele autoimune (prezența de anticorpi circulanți anti-tiroglobulină la 80% dintre bolnavii cu mixedem). Poate apărea postoperator, după tiroidectomie, iradiere, tratament cu antitiroidiene sau după leziuni distructive hipofizare.

Se întâlnește mai ales la femei, între 40 și 50 de ani și se manifestă printr-un edem bogat în mucopolizaharide și acid hialuronic, în special al tegumentelor. Pielea este uscată, aspră, gălbuie, cu descuamări abundente și îngroșată prin acumularea subcutanată a unui material mucoid, iar părul este aspru și puțin. Limba este edemațiată, iar faciesul mongoloid, cu fantele palpebrale micșorate. Metabolismul bazal scade, activitatea fizică și psihică este diminuată. Boala se însoțește de disfuncții gonadice cu tulburări menstruale, amenoree, sterilitate la femei și impotență sexuală la bărbați.

TIROIDITELE

Tiroiditele sunt procese patologice reprezentate de leziuni de natură inflamatorie, precum și de leziuni cu o semnificație mai puțin clară, în care predomină scleroza și infiltratul limfocitar. Sunt rare, nedepășind 3% din totalul leziunilor tiroidiene. Cea mai utilă clasificare a tiroiditelor are la bază criteriile clinice, etiologice și morfopatologice.

Tiroiditele acute de natură infecțioasă sunt afecțiuni foarte rare, produse de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Salmonella*, *Enterobacter* etc. Tiroida este interesată cel mai frecvent într-un context infecțios generalizat (septicemie), prin diseminare hematogenă sau prin propagarea unui proces infecțios de vecinătate (plagă supurată, proces supurativ laringo-traheal). Pacienții au funcție tiroidiană normală (sunt eutiroidieni).

Macroscopic, tiroida este mărită în volum, turgescență și dureroasă.

Microscopic, procesul inflamator are inițial un caracter seros, apoi supurativ localizat (de tipul abcesului) sau difuz (de tipul flegmonului). Cu timpul, supurația este delimitată de un țesut fibroscleros.

Infecțiile virale ale glandei apar în cadrul virozelor și trec odată cu acestea. La pacienții imunodeprimați se poate instala o tiroidită cu *Pneumocystis jirovecii* (carinii), citomegalovirus sau fungi (*Candida albicans*).

Tiroidita subacută (granulomatoasă, cu celule gigante, boala de Quervain) reprezintă o formă distinctă de inflamație granulomatoasă autolimitată a tiroidei. Boala afectează mai frecvent femeile între 30 și 50 de ani. *Clinic*, creșterea rapidă și dureroasă în volum a tiroidei este însoțită de febră, stare generală alterată și astenie.

Deși etiopatogenia este necunoscută, circumstanțele pledează pentru o etiologie virală, inflamația tiroidei fiind precedată frecvent de un proces inflamator la nivelul căilor respiratorii superioare. În plus, boala este asociată cu izbucnirea unor boli virale și cu creșterea titrului de anticorpi față de unele antigene virale (adenovirusuri, rinovirusuri, virusul Coxsackie, ECHO, urlian, rujeolic). Etiologia virală este susținută și de evoluția clinică, caracterizată prin rezoluția spontană a simptomelor în câteva săptămâni sau luni, în absența tratamentului antibiotic.

Macroscopic, tiroida este asimetric mărită în volum, cu suprafața nodulară, ușor aderentă de structurile vecine; pe secțiune, arii albicioase – gălbui, de consistență fermă, contrastează cu parenchimul neafectat care are culoare brun – roșietică.

Aspectul *microscopic* este dependent de stadiul evolutiv al bolii, leziunile având distribuție segmentară. În stadiul inițial predomină aspectele

de inflamație acută cu distrucția foliculilor tiroidieni și înlocuirea acestora printr-un infiltrat bogat în PMNn, cu formare de microabcese. Ulterior, în jurul foliculilor tiroidieni lezați apar agregate de macrofage și celule epitelioide care fagocitează coloid și se vor transforma în celule gigante multinucleate care se dispun sub formă de coroană în jurul revărsatului coloid. Aceste celule, alături de infiltratul inflamator (limfocite, plasmocite), formează granuloame cu celule gigante (de unde și denumirea de tiroidită granulomatoasă). În stadiul final, zonele tisulare distruse sunt substituite prin fibroză. Prin prezența celulelor epitelioide și a celulelor gigante de tip Langhans, leziunile granulomatoase amintesc de cele din tuberculoză, dar nu este prezentă necroza de cazeificare.

Inflamația glandei și lezarea epiteliului folicular determină o eliberare crescută de hormoni tiroidieni care se manifestă prin hipertiroidism moderat, dar pasager pentru că funcția glandei revine la normal.

Tiroiditele cronice specifice sunt rare fiind reprezentate, în principal, de tuberculoza tiroidiană și sifilisul tiroidian.

- **Tuberculoza tiroidiană** este o afecțiune cu frecvență în creștere. Leziunile se produc prin însămânțare hematogenă sau prin propagarea unei tuberculoze cazeoase din limfonodulii latero-cervicali sau de la o tuberculoză laringo-traheală. Morfologic se prezintă, fie sub forma granulațiilor miliare (în TBC miliară generalizată), fie sub forma leziunilor cazeoase extinse.
- **Sifilisul tiroidian** apare sub forma unei tiroidite interstițiale difuze cu reacție sclerogenă și microgome sifilitice (în sifilisul congenital).

Tiroidita limfocitară cronică Hashimoto (forma clasică a tiroiditei autoimune, struma limfomatoasă) reprezintă cea mai frecventă etiologie a hipotiroidismului în regiunile fără deficit de iod și o cauză majoră de gușă nonendemică la copil. Boala afectează cu predilecție femeile (de 10 - 15 ori mai frecvent decât bărbații) cu vârste cuprinse între 30 și 50 ani.

Boala are o predispoziție ereditară, sugerată de apariția sa frecventă în cadrul aceleiași familii, asocierea cu antigenul HLA – DR₃ (variantea atrofică) sau antigenul HLA-D₅ (variantea gușogenă) și cu alte boli autoimune (lupus eritematos sistemic (LES), sindromul Sjögren, artrita reumatoidă, boala Graves - Basedow, diabet zaharat (DZ) de tip II, anemia pernicioasă).

În prezent, tiroidita Hashimoto este considerată prototipul de boală autoimună, în patogenезa sa fiind implicate mecanismele imunității mediate celular și umoral.

În serul pacienților cu tiroidită Hashimoto au fost detectați anticorpi anti-peroxidază tiroidiană (anti-TPO), anticorpi anti-tiroglobulină, anticorpi anti-TSH (aceștia din urmă blochează receptorii membranari pentru TSH în

tiroidita Hashimoto, dar îi stimulează în boala Graves Basedow). La un număr redus de pacienți cu tiroidită Hashimoto (aproximativ 10-15%) nu se detectează acești anticorpi.

Clinic, pacienții prezintă creșterea nedureroasă în volum a tiroidei, însoțită uneori de simptome determinate de compresie. Funcțional, în fazele inițiale ale bolii, majoritatea pacienților prezintă eutiroidie, iar pe măsură ce leziunile progresează se instalează un hipotiroidism de grade variate. Tiroidita Hashimoto asociată cu boala Basedow - Graves se însoțește de hipertiroidism.

Macroscopic, în varianta gușogenă, tiroida este difuz și moderat mărită în volum, asimetrică, cu suprafața netedă sau lobulată, consistență elastică și capsula aderentă de structurile vecine (mai rar intactă). Pe secțiune, structura normală brun – cărnosă este înlocuită cu țesut nodular gri - palid.

Microscopic, boala se caracterizează prin înlocuirea extensivă a parenchimului tiroidian printr-un infiltrat limfo-plasmocitar masiv ce formează foliculi limfoizi cu centri germinativi, imunoblaste, macrofage. Foliculii tiroidieni sunt în număr redus, mici, atrofici și conțin coloid intens eozinofil, iar epiteliul folicular poate prezenta modificări oncocitare (celule Hürthle) - celule poligonale cu citoplasmă abundentă, intens eozinofilă (oxifilă), granulară și nucleu situați central. Fibroza, în benzi subțiri, înconjoară grupuri de foliculi tiroidieni sau structurile limfoide.

Tiroidita Riedel (tiroidita fibroasă, struma Riedel) este o afecțiune rară, mai frecventă întâlnită la femei cu vârste cuprinse între 40 și 60 de ani. Este un proces fibro-inflamator care afectează glanda tiroidă și țesuturile moi adiacente. Are o etiologie neclară putând fi o manifestare în cadrul unui proces fibrozant care implică și alte organe – fibroscleroza multifocală sistemică (fibroză retroperitoneală, mediastinală, colangită sclerozantă, pseudotumora inflamatorie a orbitei). Prezența anticorpilor anti-tiroidieni, la unii pacienți, sugerează intervenția unui mecanism autoimun în producerea bolii. Unele teorii sugerează relația cu maladia IgG4-RD (Immunoglobulin G4 - related disease) care poate afecta practic orice organ și care se caracterizează prin prezența unui infiltrat dens limfo-plasmocitar, fibroză, flebită obliterativă și creșterea IgG4 seric.

Manifestările *clinice* sunt legate mai ales de comprimarea organelor vecine, cu dispnee, stridor, disfagie, răgușeală și pot simula un carcinom tiroidian. Din punct de vedere funcțional, tiroidita Riedel se caracterizează prin hipotiroidism.

Macroscopic, tiroida este mărită în volum, are suprafața neregulată, nodulară, aderentă de structurile învecinate (în special de mușchi) și consistența fermă, lemnoasă. Pe secțiune, zonele afectate sunt albicioase,

lipsite de lobulație. Procesul poate interesa toată glanda sau doar o parte din ea.

Microscopic se remarcă înlocuirea parenchimului tiroidian (și invazia musculaturii scheletice adiacente) prin zone extinse de fibroză densă, în benzi groase (frecvent hialinizate) infiltrate cu limfocite, plasmocite, eozinofile și macrofage. În ariile de fibroză se pot identifica vase cu leziuni de vasculită și perivasculită. Foliculii tiroidieni sunt obliterateți sau comprimați de țesutul fibros. În 25% din cazuri foliculii tiroidieni sunt proliferați adenomatos în masa de fibroză. Rezeecția chirurgicală este extrem de dificilă.

TUMORILE TIROIDEI

Marea majoritate a tumorilor tiroidiene sunt tumori primare epiteliale reprezentate de adenoame și carcinoame.

Adenoamele tiroidiene sunt tumori epiteliale benigne, relativ frecvente, compuse din celule foliculare. Apar la orice vârstă, femeile fiind mai frecvent afectate decât bărbații.

Macroscopic se prezintă ca formațiuni nodulare, de cele mai multe ori solitare, bine delimitate, înconjurată de o capsulă fibroasă completă, intactă, ce comprimă țesutul tiroidian adiacent. Modificările degenerative secundare (hemoragie, calcificări, transformare chistică) sunt obișnuite în tumorile mari.

Microscopic, celulele tumorale formează foliculi uniformi, tapetați de celule foliculare bine diferențiate care conțin coloid. Se disting următoarele tipuri de adenom:

- *adenomul folicular* - cea mai frecventă formă de adenom tiroidian, constituit din foliculi tiroidieni plini cu coloid, similari celor din tiroida normală (adenomul simplu), uneori mici (adenom microfolicular), altele mari (adenom macrofolicular/coloid) sau de ambele tipuri;
- *adenomul embrionar* - constituit din cordoane sau trabecule de celule tumorale cu tendință slabă de a forma foliculi;
- *adenomul fetal* - constituit din foliculi mici, separați prin coloid hialinizat abundent sau printr-o stromă edematoasă bine reprezentată;
- *adenomul cu celule Hürthle* - alcătuit din celule poligonale mari, cu citoplasma abundentă, eozinofilă, granulară și nuclei cu nucleoli proeminenți.

Unele adenoame foliculare pot prezenta pleomorfism nuclear focal, fără ca acest aspect să reprezinte o dovadă de malignitate. Diagnosticul de

adenom tiroidian se stabilește numai după examinarea histologică atentă a integrității capsulei (pe specimenul rezecat), parametru esențial pentru diferențierea adenomului folicular de carcinomul folicular.

Deși majoritatea sunt adenoame nefuncționale (pacienții prezintă eutiroidie), un număr redus de astfel de tumori sintetizează hormoni tiroidieni (adenoame toxice) care determină tireotoxicoză.

Adenoamele tiroidiene au prognostic excelent, nu recidivează și nu metastazează.

Alte tumori benigne tiroidiene rare sunt: tumora trabeculară hialinizantă, paragangliomul, hemangiomul, tumora fibroasă solitară etc.

CANCERUL TIROIDIAN

Cancerul tiroidian reprezintă 1% din totalul cancerelor din organism și este responsabil de 0,2% din decesele prin cancer. Este cea mai frecventă tumoră malignă endocrină, având o mare predilecție pentru femei (mai ales în decada a 3-a și a 7-a de viață) și reprezintă una dintre cele mai frecvente forme de cancer la adolescenți. Incidența sa a crescut în ultimii ani, probabil ca urmare a expunerii crescute la radiații. Adeseori cancerul se dezvoltă pe fondul unei guși nodulare sau adenomatoase preexistente. Poate debuta într-un singur lob, unde rămâne multă vreme cantonat, uneori încapsulat, apoi crește lent, invadând toată glanda și țesuturile vecine. Adeseori sunt afectate traheea și nervul recurent.

TIPURI HISTOLOGICE DE CANCER TIROIDIAN

Cel mai frecvent tip histologic de cancer tiroidian este carcinomul. După aspectul *microscopic*, acesta este clasificat în: *carcinom papilar*, *folicular* și *anaplazic*, care derivă din celulele foliculare și *carcinom medular* – o entitate distinctă, cu origine în celulele parafoliculare (C) secretante de calcitonină.

CARCINOMUL PAPILAR

Reprezintă cea mai frecventă formă de cancer tiroidian (70-80%). Tumora poate apărea la orice vârstă, inclusiv la copii și este uneori asociată cu expunerea anterioară la radiații. Este identificată adesea în decadele 3-5 de viață, cu preponderență la femei (3/1). În ultimele decenii s-a constatat o creștere semnificativă a incidenței carcinoamelor papilare de dimensiuni mici, care au un prognostic favorabil. Apariția carcinomului papilar este influențată de factori de mediu (antecedente de expunere la radiații a zonei capului și gâtului), factori hormonalți și alterări genetice (rearanjări

RET/PTC, mutații BRAF). Corelația negativă dintre carcinomul papilar și gușa endemică este sugerată de incidența crescută a tumorii în zonele bogate în iod. Asocierea dintre cancerul papilar și boala tiroidiană autoimună (boala Graves - Basedow și tiroidita Hashimoto) este controversată.

Macroscopic, carcinoamele papilare pot fi solitare sau multiple (multifocale). Au dimensiuni variabile, de la leziuni microscopice, sub 1 cm diametru (microcarcinomul papilar), adesea bine delimitate și chiar încapsulate, până la mase tumorale mari (de 7-10 cm diametru), solide sau chistice, frecvent infiltrative. Pe secțiune prezintă culoare albicioasă, consistență fermă, cu frecvente cavități chistice și focare de calcificare.

Microscopic sunt alcătuite din structuri papilare ramificate, cu stromă fibrovasculară, tapetate de unul sau mai multe straturi de celule epiteliale cubice, bine diferențiate, cu nucleii rotunzi sau ovali, clari, veziculoși ("optic goi"), adeseori suprapuși sau conglomerati. Atipiile nucleare și mitozele atipice sunt rare. Corpii psamomatoși sunt prezenți în miezul papilelor sau în stroma tumorii. Adeseori stroma este infiltrată cu limfocite. Diagnosticul de carcinom papilar se bazează pe identificarea trăsăturilor nucleare, chiar și în absența arhitecturii papilare.

IHC, carcinomul papilar este pozitiv pentru tireoglobulină (TG) și TTF-1 (thyroid transcription factor-1) și exprimă majoritatea markerilor „de malignitate” ai tumorilor de origine foliculară: citokeratina (CK) 19, HBME-1 și galectina-3.

Carcinomul papilar are o evoluție lentă. Invadează direct țesuturile moi peritiroidiene și organele din regiunea cervicală și diseminează, pe cale limfatică, în limfonodulii laterocervicali. Prezența metastazelor izolate în limfonodulii cervicali nu pare să influențeze semnificativ prognosticul, în general bun, al acestor leziuni. Diseminarea hematogenă, cu metastazare la distanță, este neobișnuită. Prognosticul este excelent, cu o rată de supraviețuire la 10 ani de 98%.

CARCINOMUL FOLICULAR

Este o tumoră epitelială malignă, cu origine în celula foliculară, responsabilă de 6 - 10% din toate cancerurile tiroidiene. Apare mai frecvent la femei între 40 și 60 de ani, incidența acestei tumori fiind crescută în zonele cu deficit de iod. Clinic, se prezintă, cel mai frecvent, ca un nodul tiroidian solitar rece scintigrafic (care nu captează substanță radioactivă), de obicei fără adenopatie și fără semne de compresiune locală.

Macroscopic, carcinomul folicular este o tumoră solitară încapsulată, de formă rotundă sau ovală, de obicei peste 2 cm diametru. Pe suprafața de secțiune are aspect cărnos, relativ omogen, culoare bej sau albicioasă, rareori cu zone de remaniere chistică sau hemoragică.

Microscopic, tumorile sunt alcătuite din celule relativ uniforme, dispuse în foliculi asemănători celor din glanda normală sau cu diferențiere foliculară mai puțin evidentă. La fel ca în cazul adenoamelor foliculare, sunt descrise și carcinoame foliculare cu celule Hürthle.

Morfologic se deosebesc două subtipuri de carcinom folicular: (1) carcinom folicular minim invaziv („*minimally invasive*”), cu capsulă groasă. Acest subtip este greu de diferențiat de un adenom folicular, caracterul malign fiind stabilit pe baza semnelor de invazie capsulară și/sau vasculară care, prin definiție, sunt limitate; (2) carcinom folicular larg invaziv („*widely invasive*”), cu arhitectură foliculară densă, atipie nucleară și activitate mitotică, capsulă neregulată, cu zone vizibile de întrerupere și emboli tumorali în vasele din grosimea acesteia.

Carcinomul folicular metastazează pe cale hematogenă în plămâni și oase (vertebre, cutia craniană). Rata de supraviețuire la 5 ani este de 65%, iar la 10 ani de 92% pentru carcinomul minim invaziv și de 50% pentru cel larg invaziv. Prezența metastazelor la distanță înrăutățește prognosticul.

CARCINOMUL ANAPLAZIC (nediferențiat)

Carcinoamele anaplazice sunt tumori nediferențiate ale epiteliului folicular și reprezintă sub 5% din carcinoamele tiroidiene. Tind să apară la pacienți vârstnici (vârsta medie de 65 de ani) și sunt extrem de agresive, cu o rată a mortalității de aproape 100%.

Macroscopic se prezintă ca mase tumorale voluminoase, infiltrative, care se extind rapid dincolo de capsula tiroidei, în structurile adiacente ale gâtului. Au consistență crescută, culoare gri-albicioasă pe secțiune, adesea cu arii de necroză și hemoragie.

Microscopic, tumora se caracterizează printr-un polimorfism celular marcat: celule mici, rotunde, celule gigante și celule fuziforme, atipie nucleară evidentă, mitoze atipice. Stroma tumorii este săracă, adeseori infiltrată cu limfocite și plasmocite. Uneori, tumorile prezintă focare de diferențiere papilară sau foliculară sugerând originea dintr-un carcinom bine diferențiat.

Reprezintă cel mai agresiv tip de cancer tiroidian (40% din totalul deceselor prin cancer tiroidian), cu creștere rapidă, metastazare precoce și evoluție letală. Cei mai mulți pacienți decedează în primul an de la diagnostic (ca urmare a creșterii locale agresive și compresiunii pe structurile vitale ale gâtului). Rata de supraviețuire la 5 ani este aproape zero.

CARCINOMUL MEDULAR

Carcinomul medular tiroidian este o neoplazie neuroendocrină care derivă din celulele parafoliculare ale tiroidei (celule C) secretoare de

calcitonină, a cărei dozare are rol important în diagnosticarea și urmărirea postoperatorie a pacienților. Reprezintă în jur de 5% din totalul cancerelor tiroidiene având un caracter sporadic sau familial. Ambele forme prezintă mutații ale protooncogenei RET. Tumora cu caracter familial apare în cadrul neoplaziei endocrine multiple (MEN) de tip 2 care include: feocromocitomul, hiperplazia de paratiroide sau adenomul paratiroidian.

Carcinomul medular sporadic este semnalat mai frecvent în decada a 5-a de viață, iar cazurile cu predispoziție familială apar în jurul vârstei de 30 ani. Există o ușoară predominanță la sexul feminin.

Macroscopic, tumora se localizează mai frecvent în porțiunea superioară a tiroidei (mai bogată în celule C), ca nodul solitar sau ca leziuni multiple în ambii lobi tiroidieni. De obicei, tumora este bine delimitată, dar neîncapsulată, cu suprafața de secțiune de culoare cenușie.

Microscopic, tumora este constituită din celule rotunde, poligonale sau fuziforme, dispuse în insule, cordoane sau cuiburi. În unele cazuri, celulele neoplazice au aranjament trabecular, folicular, pseudopapilar sau asemănător tumorilor neuroendocrine (carcinoid-like). În majoritatea cazurilor, stroma tumorală conține depozite de amiloid (trăsătură distinctă), alături este hialinizată și cu focare de calcificare.

IHC, celulele tumorale sunt pozitive pentru calcitonină, cromogranină, sinaptofizină, antigen carcinoembrionar (CEAm), enolază neuronal-specifică (NSE), ACTH și serotonină. Microscopia electronică relevă existența unui număr variabil de granule intracitoplasmatiche electron-dense.

Carcinomul medular metastazează în limfonodulii regionali, plămân, ficat, oase. Metastazele reproduc structura tumorii primare și tind să conțină amiloid. Invazia locală a structurilor gâtului este comună. Rata de supraviețuire la 10 ani este de 65%.

LIMFOAMELE

Limfoamele primare ale glandei tiroide sunt rare, mai frecvent semnalate la femei, vârsta medie a pacienților fiind de 65 ani. Reprezintă 1-5% din toate tumorile tiroidiene maligne și aproximativ 2% din limfoamele extralimfonodale.

Pacienții cu tiroidită cronică limfocitară Hashimoto prezintă un risc semnificativ crescut de a dezvolta limfom tiroidian.

Microscopic, limfomul difuz cu celule B mari (DLBCL) este cel mai comun, urmat de limfomul cu celule B ale zonei marginale, extralimfonodal, dezvoltat din țesutul limfoid asociat mucoasei (limfomul MALT) și limfomul folicular. Alte tipuri rare includ limfoamele cu celule T, limfomul Burkitt și limfomul Hodgkin clasic.

Rata de supraviețuire la 5 ani este de 90-100% pentru MALT și de 75% pentru DLBCL.

Alte tumori maligne tiroidiene rare sunt: carcinomul tiroidian slab diferențiat, carcinomul scuamos, mucoepidermoid, cu diferențiere timică etc.

TUMORILE PARATIROIIDEI

Adenoamele paratiroidiene sunt tumori benigne ale paratiroidiei care apar sporadic sau în contextul neoplaziei endocrine multiple (MEN) de tip 1. Se însoțesc de hiperparatiroidism, cu hipercalcemie și hipofosfatemie.

Macroscopic sunt formațiuni nodulare unice, încapsulate, de 1-3 cm diametru, culoare brună. Adenoamele mari pot prezenta focare de hemoragie sau de degenerare chistică.

Microscopic, adenomul paratiroidian este alcătuit din plaje sau cuiburi de celule neoplazice asemănătoare celulelor principale normale, dispuse într-o stromă cu o rețea bogată de capilare. Uneori celulele au nuclei dispuși palisadic în jurul capilarelor, iar alteori formează glande. Mitozele lipsesc sau sunt foarte rare. De obicei, la periferia adenomului poate persista o bandă de țesut paratiroidian normal sau atrofiat, care diferențiază adenoamele de hiperplaziile paratiroidiene.

Majoritatea adenoamelor paratiroidiene interesează o singură glandă, celelalte glande paratiroide fiind de obicei atrofiate. Îndepărtarea chirurgicală a tumorii reduce simptomele de hiperparatiroidism. Markerii de proliferare (Ki-67) arată o activitate proliferativă scăzută. Un indice de proliferare mai mare de 5% ar trebui să ridice suspiciunea unui adenom atipic sau unui carcinom.

Carcinoamele paratiroidiei sunt tumori maligne rare, care afectează ambele sexe, mai ales grupa de vârstă 30 - 60 de ani. De obicei sunt tumori funcționale, care se însoțesc de hiperparatiroidism, cu hipercalcemie severă (peste 14 mg/dl).

Macroscopic, carcinomul paratiroidian apare cel mai adesea ca o masă slab circumscrisă, aderentă de țesuturile moi ale gâtului sau de glandă tiroidă. Ocazional, aceste tumori pot fi încapsulate, asemănătoare adenoamelor paratiroidiene.

Microscopic sunt compuse din trabecule de celule tumorale cu activitate mitotică semnificativă, separate prin benzi fibroase groase. Ocazional, tumorile invadează capsula sau vasele de sânge.

Tratamentul carcinomului paratiroidian constă în rezecție chirurgicală, la care se poate adăuga chimio- și radioterapia în cazul tumorilor invazive sau metastazate. După îndepărtarea chirurgicală,

recurențele locale sunt frecvente, aproximativ 1/3 din pacienți dezvoltând metastaze în limfonodulii regionali, plămâni, ficat și oase.

PATOLOGIA GLANDEI SUPRARENALĂ

Inflamațiile corticosuprarenalei

Suprarenalita autoimună este cea mai frecventă cauză de insuficiență corticosuprarenaliană primară (boala Addison) în țările dezvoltate și este cauzată de distrucția autoimună a celulelor care secretă hormonii steroizi. Bolile infecțioase, în special tuberculoza și infecțiile fungice, sunt responsabile de boala Addison mai ales în țările în curs de dezvoltare.

În suprarenalita autoimună primară glanda este neuniform micșorată în volum, greu de identificat în țesutul adipos perisuprarenalian. Morfologic, parenchimul glandular conține celule corticale reziduale înglobate într-o rețea de septuri conjunctive și infiltrat limfoid care se extinde în medulosuprarenală.

În tuberculoză sau în infecții fungice, arhitectura glandei este modificată prin prezența unei inflamații granulomatoase specifice asemănătoare celei din alte localizări ale infecției.

Tumori corticosuprarenalei

Adenoamele corticale sunt cele mai frecvente tumori benigne ale suprarenalei. Majoritatea determină hiperfuncție și sunt descoperite accidental (incidentaloame suprarenaliene).

Macroscopic îmbracă aspectul unor noduli rotunjiți încapsulați, de dimensiuni reduse (1-2 cm diametru), moi, friabili, uneori multipli, uni- sau bilaterali. Pe suprafața de secțiune au o culoare galben - brună.

Microscopic se disting: *adenomul cu celule clare*, în care celulele tumorale, cu citoplasma bogată în lipide, sunt dispuse sub formă de trabecule, amintind aspectul zonei fasciculate și *adenomul cu celule eozinofile* de tipul celor din zona reticulată.

Tumori maligne ale corticosuprarenalei sunt reprezentate de **carcinoame**, din care aproximativ 80% sunt tumori funcționale care secretă corticoizi și hormoni androgeni.

Macroscopic sunt tumori de dimensiuni mari, de obicei peste 200 g, slab delimitate, invazive, care înlocuiesc glanda suprarenală. Pe secțiune au un aspect pestriț, galben - brun, cu zone de necroză, hemoragie și modificări chistice.

Microscopic sunt alcătuite din celule cu citoplasma clară sau întunecată, cu pleomorfism nuclear și mitoze atipice.

Diagnosticul de carcinom se bazează pe criteriile descrise de Weiss care includ: activitate mitotică exprimată, citoplasmă clară, necroză tumorală, pleomorfism nuclear, invazie capsulară sau vasculară.

Carcinoamele corticosuprarenalei metastazează frecvent în limfonodulii regionali și periaortici, iar pe cale hematogenă diseminează în plămân și mai rar în oase.

Tumori medulosuprarenale

Feocromocitomul

Este o tumoră rară, uni- sau bilaterală, cu evoluție benignă sau malignă. Poate apărea la orice vârstă, inclusiv în copilărie, dar mai rar după vârsta de 60 de ani. Manifestările clinice ale feocromocitoamelor sunt cauzate de eliberarea de catecolamine în exces de către celulele tumorale, pacienții prezentând crize de HTA paroxistică.

Marea majoritate a feocromocitoamelor sunt sporadice, de cauză necunoscută. Unele au o predispoziție familială, apărând izolat sau în cadrul sindromului de neoplazie endocrină multiplă (MEN) tipurile 2A și 2B. Tumori care apar în contextul MEN sunt de obicei bilaterale. Nivelul urinar crescut al metaboliților catecolaminelor, mai ales al acidului vanilmandelic (VMA), metanefrinei și catecolaminelor neconjugate confirmă diagnosticul de feocromocitom.

Macroscopic sunt tumori cu dimensiuni variabile, de la 1 cm diametru până la tumori mari, de peste 2 kg, circumscrise, dar neîncapsulate, de culoare brun-roșietică, cu focare de hemoragie și degenerare chistică.

Microscopic, feocromocitoamele sunt tumori bine vascularizate, constituite din celule tumorale mari, neregulate, poligonale sau fuziforme, unele multinucleate, cu citoplasmă bazofilă (întunecată) sau eozinofilă, cu dispoziție trabeculară, solidă sau în cuiburi. Celulele tumorale au în nucleu și în citoplasmă granule de preadrenalină.

IHC, celulele tumorale prezintă reacție pozitivă pentru NSE, cromogranină și sinaptofizină.

Aspectele histologice și/sau moleculare sunt insuficiente pentru a discrimina feocromocitoamele cu evoluție benignă de cele cu evoluție malignă. Tumori cu dimensiuni mari (aproximativ 7-9 cm diametru) și greutate mare (aproximativ 280 g) au un prognostic mai rezervat. Aproximativ 10% dintre feocromocitoame metastazează în limfonodulii regionali, oase, plămâni și ficat. De altfel, diagnosticul definitiv al naturii

maligne a unui feocromocitom este stabilit exclusiv de prezența metastazelor.

Tabel 10. Particularități clinice și patologice asociate cu evoluția malignă a feocromocitoamelor

Aspecte clinice	Vârsta tânără
	Secreția de norepinefrină
Aspecte macroscopice	Dimensiunea mare a tumorii (diametrul ~ 7 - 9 cm)
	Greutatea mare a tumorii (280 g)
Aspecte microscopice	Invazia țesutului adipos periglandular
	Rata mitotică sporită
	Prezența mitozelor atipice
	Prezența focarelor de necroză tumorală
	Pleomorfism nuclear marcat
	Densitate celulară crescută
	Invazia capsulei suprarenaliene
	Prezența invaziei vasculare
Investigații auxiliare	Mutații ale genelor <i>SDHB</i> , <i>VHL</i> , <i>RET</i>

Neuroblastomul

Neuroblastomul este o tumoră malignă embrionară care în 1/3 din cazuri se dezvoltă în medulosuprarenală. Sunt cele mai frecvente neoplazii solide ale copilăriei, cu incidență maximă în primii 3 ani de viață.

Macroscopic, tumora variază ca mărime, de la noduli mici, la mase tumorale mari, rotunde, neregulate, lobulate. Suprafața de secțiune este moale, friabilă, maro-pestriț, cu arii de necroză, hemoragie, focare de calcificare și degenerări chistice.

Microscopic este constituit din plaje de celule mici, rotunde sau fuziforme, cu citoplasmă redusă (asemănătoare limfocitelor), nuclei hiperchromi și mitoze frecvente. Celulele tumorale sunt dispuse în jurul unei rețele fibrilare fine, cu formare de rozete (Homer Wright) caracteristice. Neuroblastii maligni conțin granule neurosecrete. Neuroblastomul infiltrază țesuturile vecine și metastazează în limfonodulii regionali, ficat, plămâni și oase.

Ganglioneuromul

Este o tumoră benignă cu origine în crestele neurale, mai frecventă la copiii mari și adulții tineri. Se dezvoltă din ganglionii simpatici, de obicei în porțiunea posterioară a mediastinului sau în medulosuprarenală (până la 30% din cazuri).

Ganglioneuromul este o tumoră încapsulată, constituită din celule ganglionare simpatice mature, bine diferențiate și din fibre nervoase. Procesele citoplasmatică ale celulelor ganglionare conțin granule neurosecretoare de NSE.

DIABETUL ZAHARAT

Diabetul zaharat (DZ) este o boală ce cuprinde un grup heterogen de tulburări care pot avea etiologie diferită, dar care au în comun **hiperglicemia**.

Se clasifică în: DZ insulino - dependent (de tip I) și DZ insulino - independent (de tip II)

DZ de tip I se caracterizează printr-o insuficiență absolută a secreției de insulină, care duce la hiperglicemie (glicemie à jeune >120 mg/dl). Debutază în copilărie sau la adultul tânăr și este asociat cu antigenele HLA DR3 și HLA DR4.

Clinic, se manifestă prin: glicemie crescută (lipsa insulinei duce la scăderea captării glucozei de către adipocite și mușchii scheletici), scădere în greutate, scăderea masei musculare, polifagie, poliurie, polidipsie și glicozurie.

DZ este cauzat de distrucția autoimună a celulelor beta pancreatice de către limfocitele T, cu apariția inflamației insulelor Langerhans pancreatice (insulită). Arhitectura insulelor este modificată prin fibroză, dispariția celulelor beta și depunere de amiloid. Anticorpilor anti-insulari sunt deseori prezenți și pot persista ani de zile de la debutul semnelor clinice.

DZ de tip II se caracterizează printr-o rezistență periferică crescută la acțiunea insulinei, cu scăderea consumului periferic de glucoză. Este cel mai frecvent tip de DZ (90% din cazuri), cu incidență în creștere și o puternică predispoziție genetică. Debutază la adulții de vârstă medie, obezi (obezitatea duce la scăderea numărului de receptori insuliniici).

Clinic, pacienții prezintă poliurie, polidipsie și hiperglicemie, dar boala este adesea silențioasă. *Microscopic*, se observă depozite de amiloid la nivelul insulelor pancreatice.

Complicațiile acute ale DZ sunt: coma diabetică cetoacidotică și coma osmolară fără cetoacidoză.

Complicațiile pe termen lung sunt legate de afectarea vaselor sanguine medii și mari (prin glicozilare nonenzimatică a membranei bazale

vasculare), cu dezvoltarea ateromatozei arterelor coronare (risc de infarct miocardic), a arterelor membrelor inferioare (risc de gangrenă), a arterelor cerebrale (risc de infarct cerebral) etc. Afectarea arteriolelor duce la apariția arteriosclerozei hialine, un exemplu fiind afectarea arteriolelor renale cu apariția glomerulosclerozei diabetice.

Ca urmare a hiperglicemiei, apar modificări osmolare care conduc la dezvoltarea neuropatiei și retinopatiei diabetice, cea din urmă responsabilă de cecitate.