

Endokrine Organe Schilddrüsenpathologie III und Milz

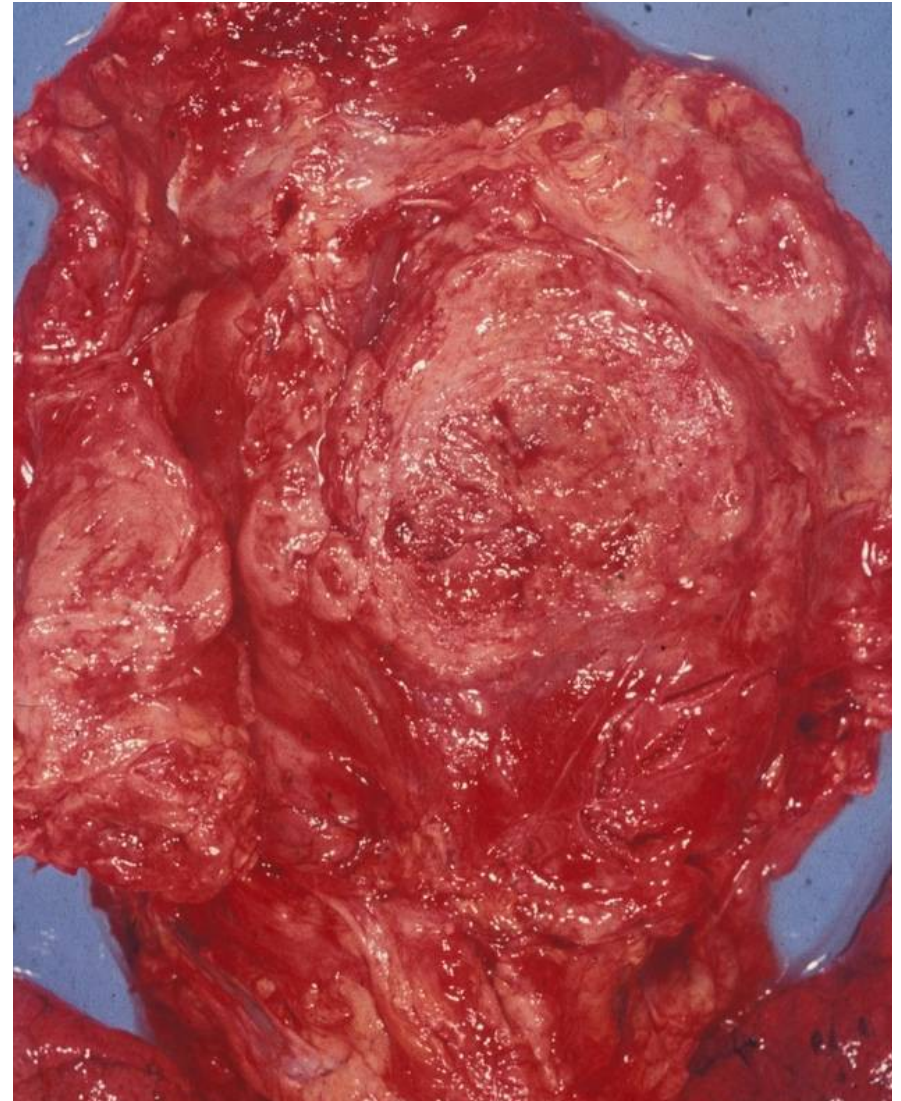
Dr. med. Steffi Bultmann

Schilddrüsenkarzinome

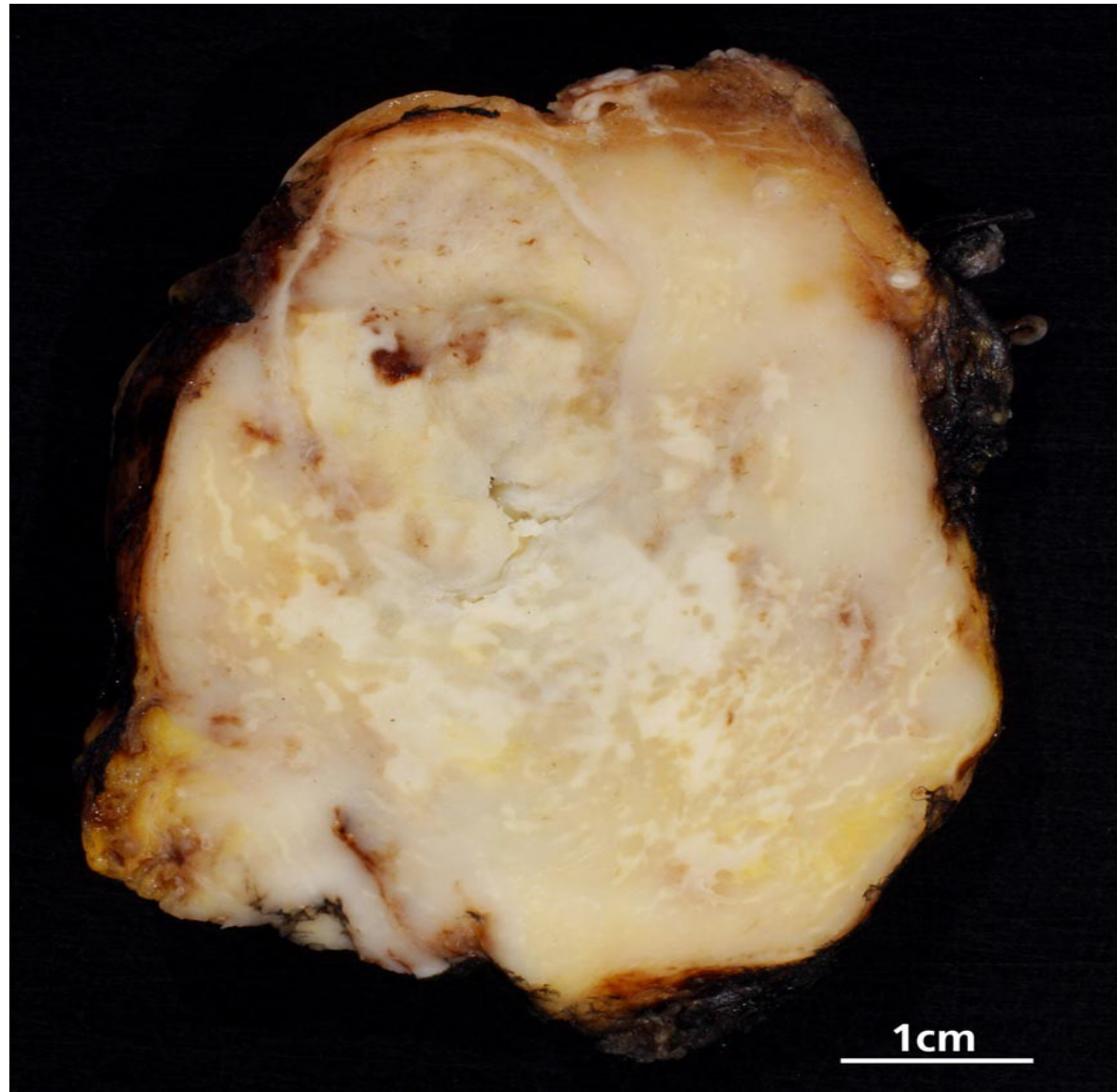
- **Differenzierte SD-Karzinome**
 - Papilläres SD-Karzinom
 - Follikuläres SD-Karzinom
- **Gering differenziertes SD-Karzinom**
- **Anaplastisches SD-Karzinom**
- **Medulläres SD-Karzinom** (C-Zellkarzinom)
- Nichtepitheliale Tumoren (z.B. Maligne Lymphome)
- Metastasen

Anaplastische Schilddrüsenkarzinome

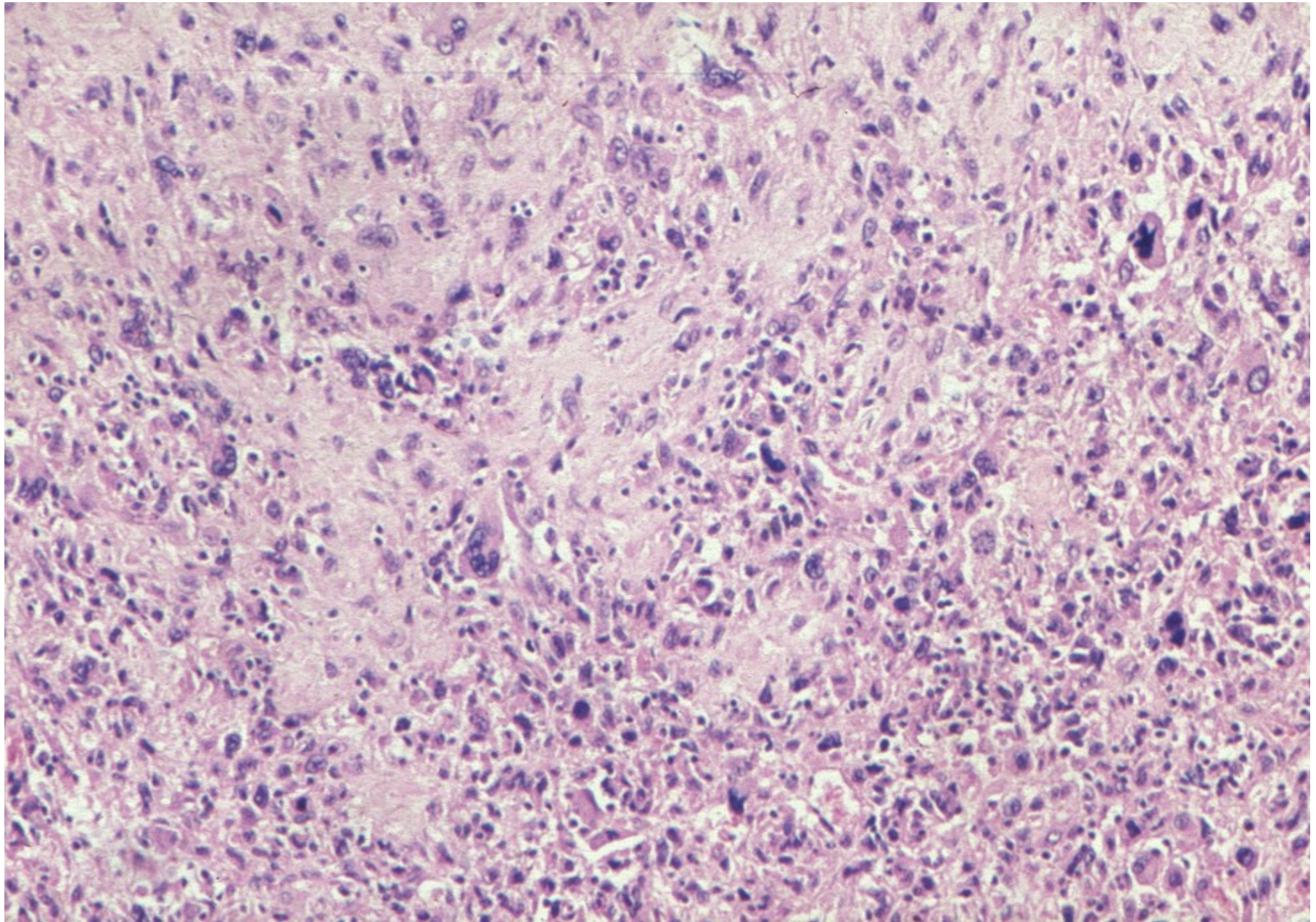
- Risikofaktoren:
ionisierende Strahlung
- Knoten von harter Konsistenz
- SD-Sono: echoarmer Knoten
- SD-Szinti: kalter Knoten
- mittlere Überlebenszeit:
6 Monate
- radikale Thyreoidektomie mit
Neck Dissection und Radiatio



Anaplastische Schilddrüsenkarzinome



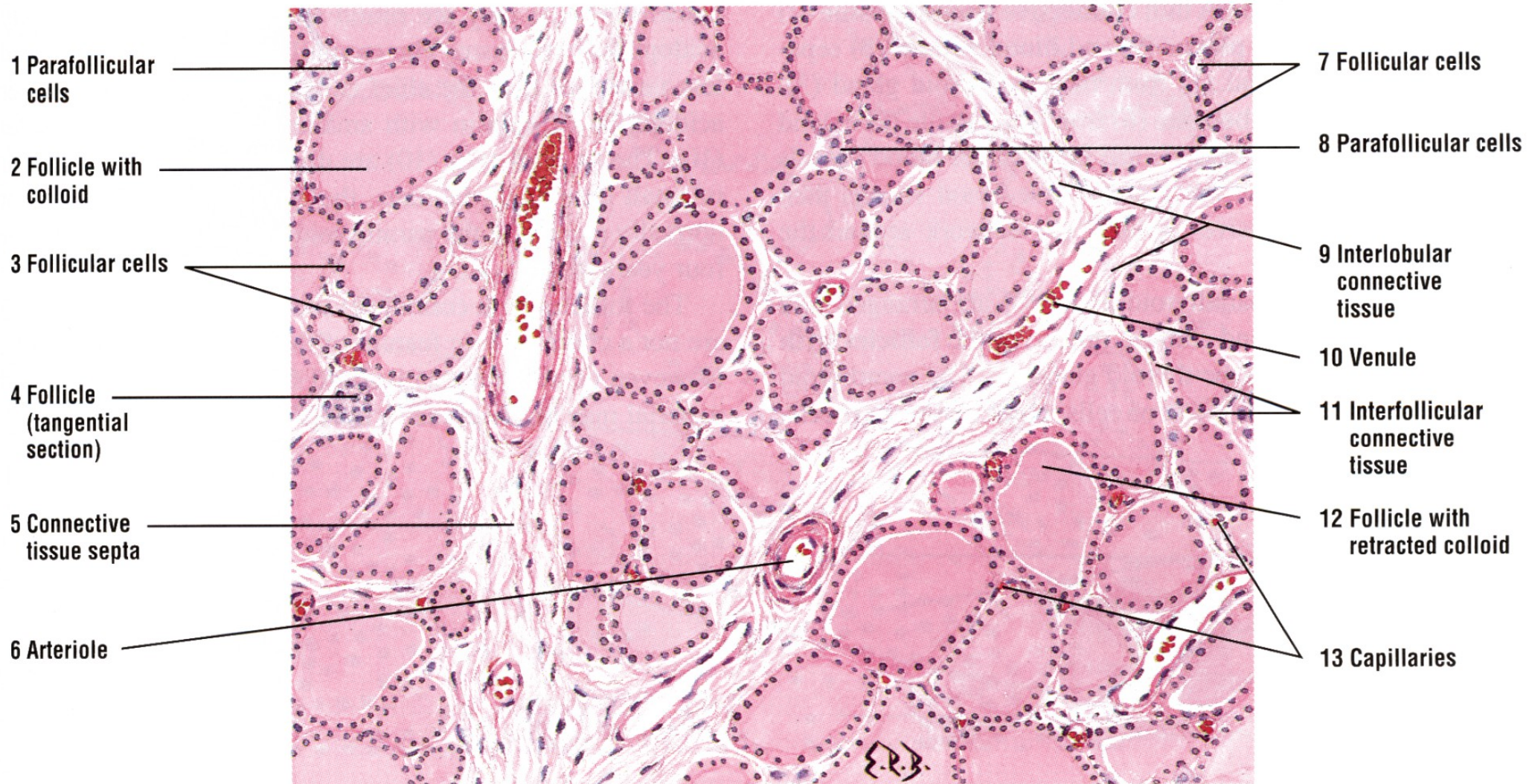
Anaplastische Schilddrüsenkarzinome



Anatomie der Schilddrüse

Schilddrüsengewicht: 20-50 g

Läppchenförmiger Aufbau (20-40 Follikel)



Medulläres Schilddrüsenkarzinom

- Karzinom der C-Zellen
- sporadisch (ca. 80% der Fälle) / familiär im Rahmen einer MEN

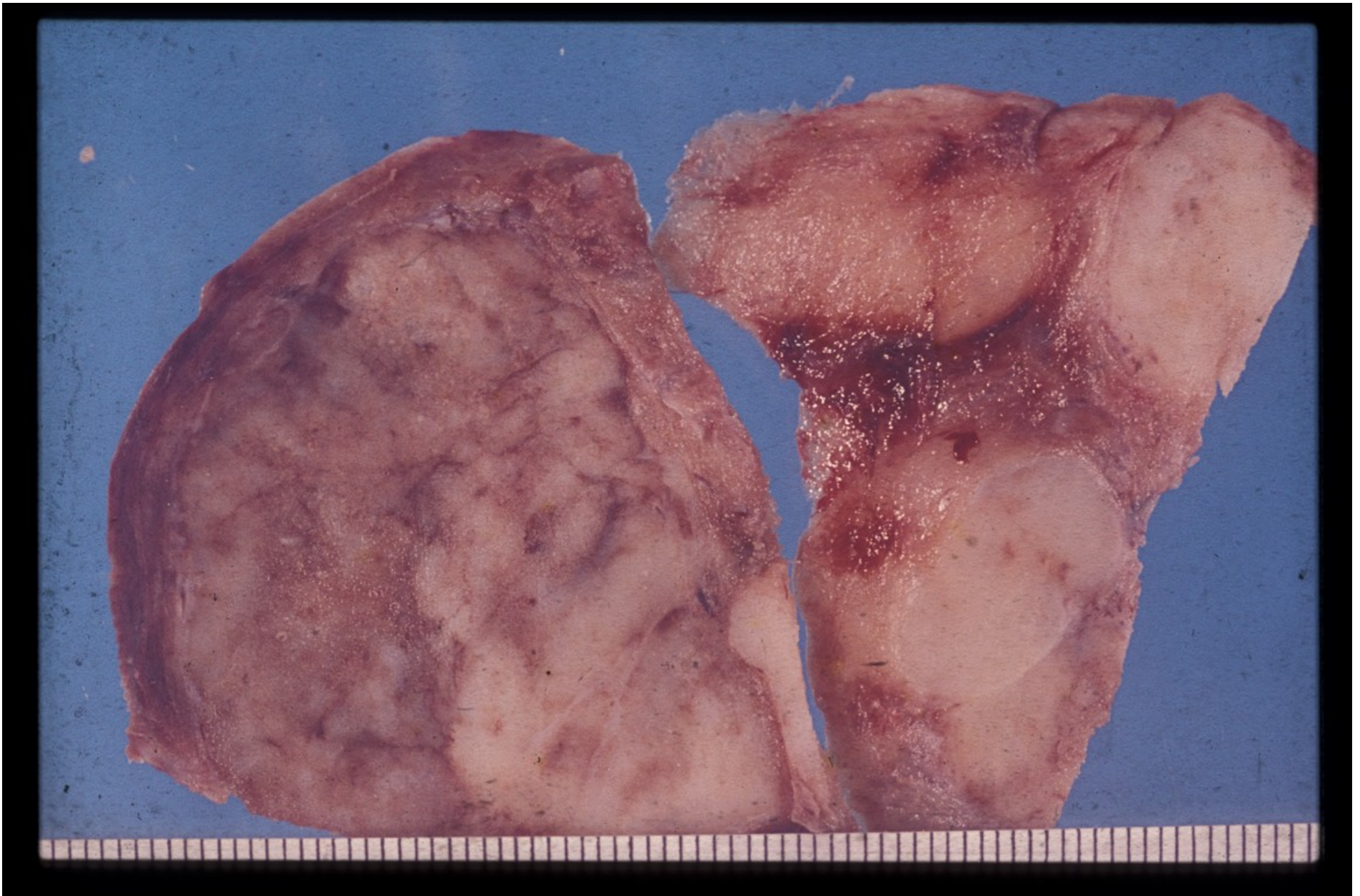
Familiencreening:

- Gentest auf RET-Protoonkogen
- Calcitonin vor und nach Pentagastrinstimulation

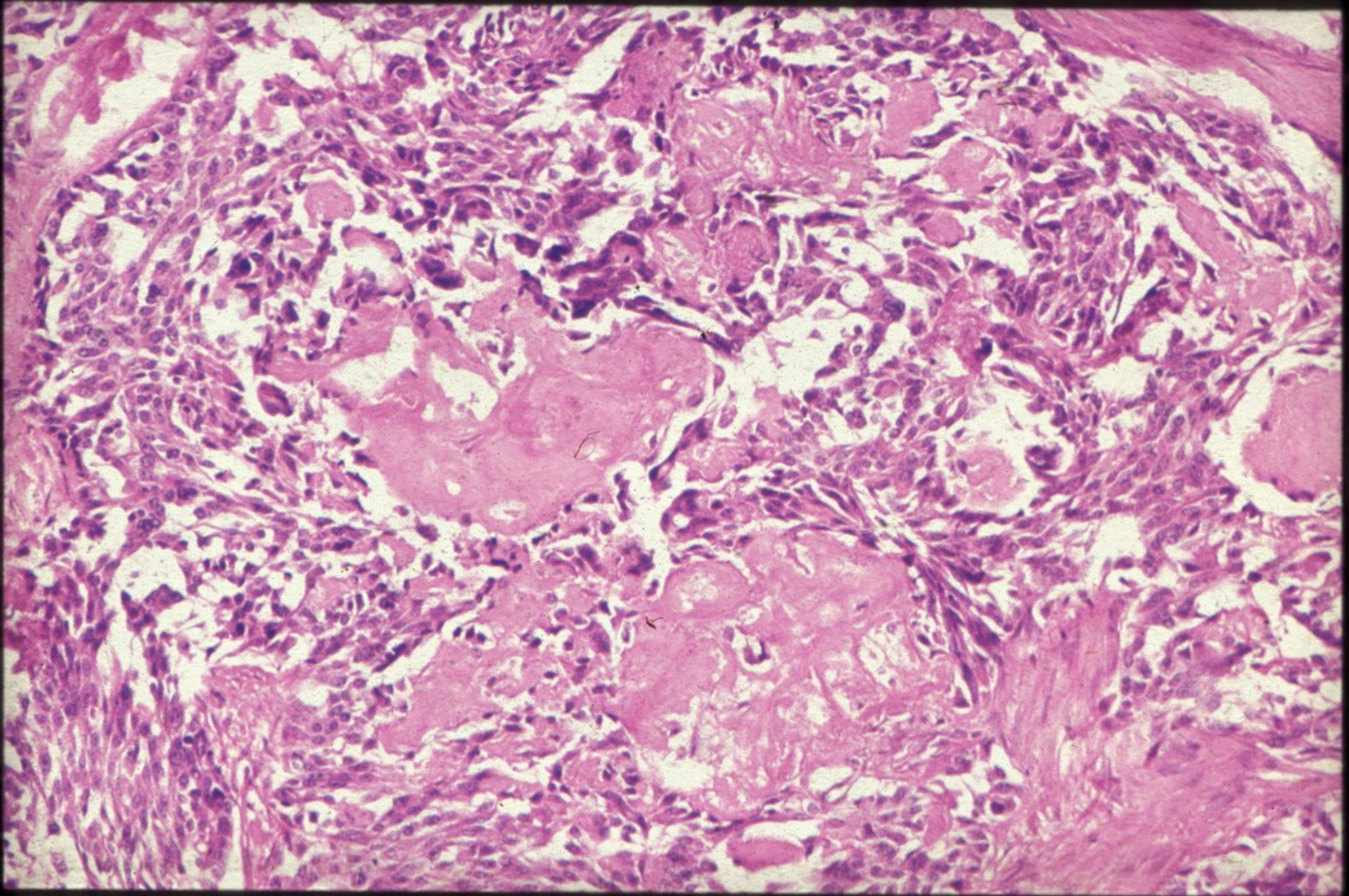
Therapie: Calcitonin postoperativer Tumormarker

- radikale Thyreoidektomie und Neck Dissection

Medulläres Schilddrüsenkarzinom



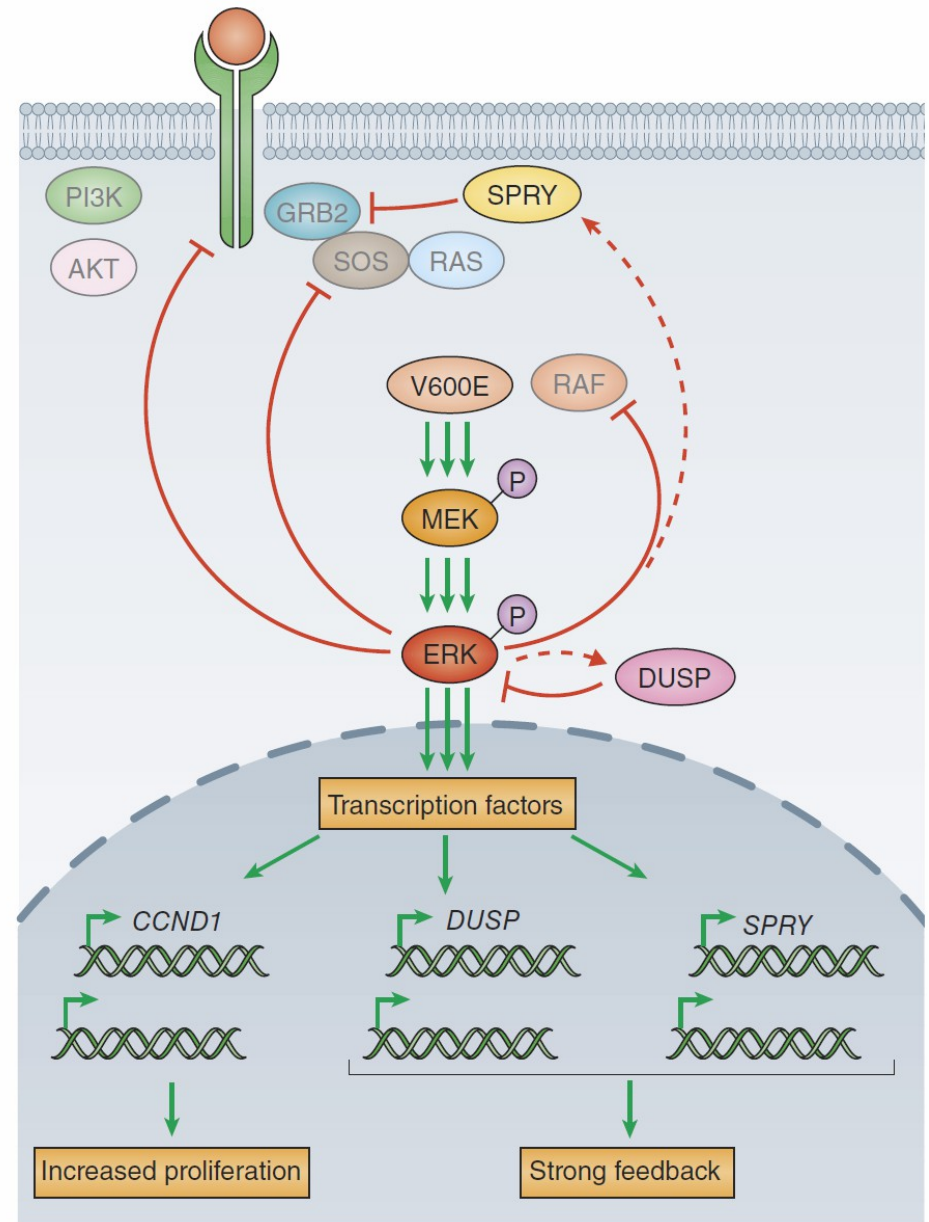
Medulläres Schilddrüsenkarzinom



Genetische Veränderungen in Schilddrüsenkarzinomen

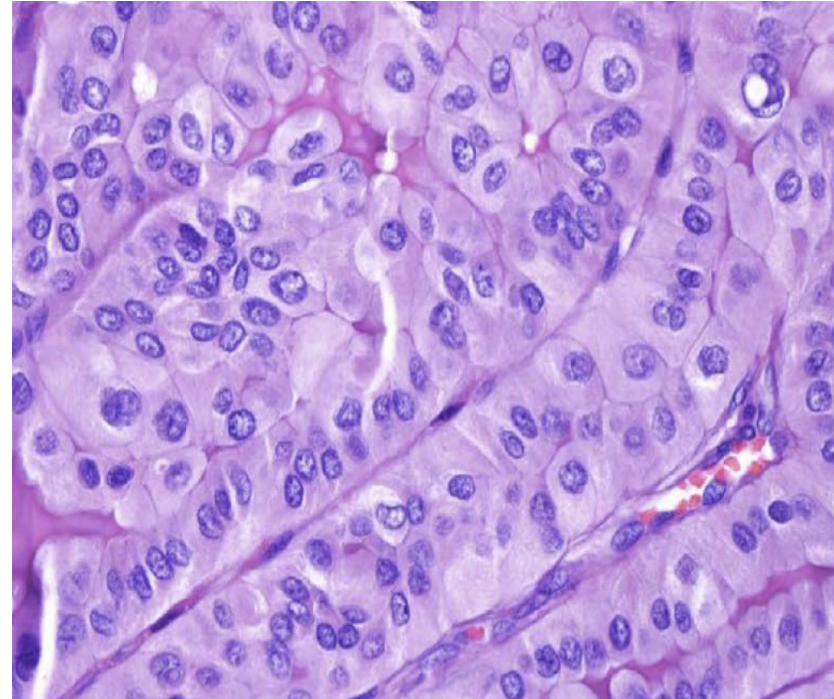
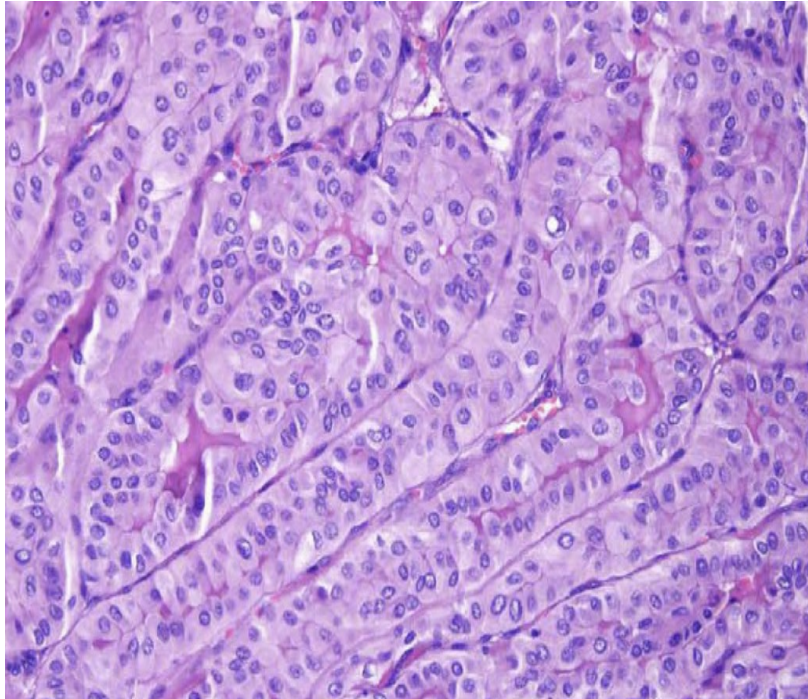
Mutationen im MAPK Signalweg in Schilddrüsenkarzinomen

- Spektrum von Mutationen im Schilddrüsenkarzinom
 - single nucleotide variants (SNVs)
 - Punktmutationen
 - Insertionen und Deletionen (INDELs)
 - Genfusionen
 - Translokationen und Rearrangements
 - Zunahme und Verluste der Kopienzahl der Gene
- BRAF SNVs, INDELs, Fusionen
- RET Fusionen
- RAS single nucleotide variants (SNV)



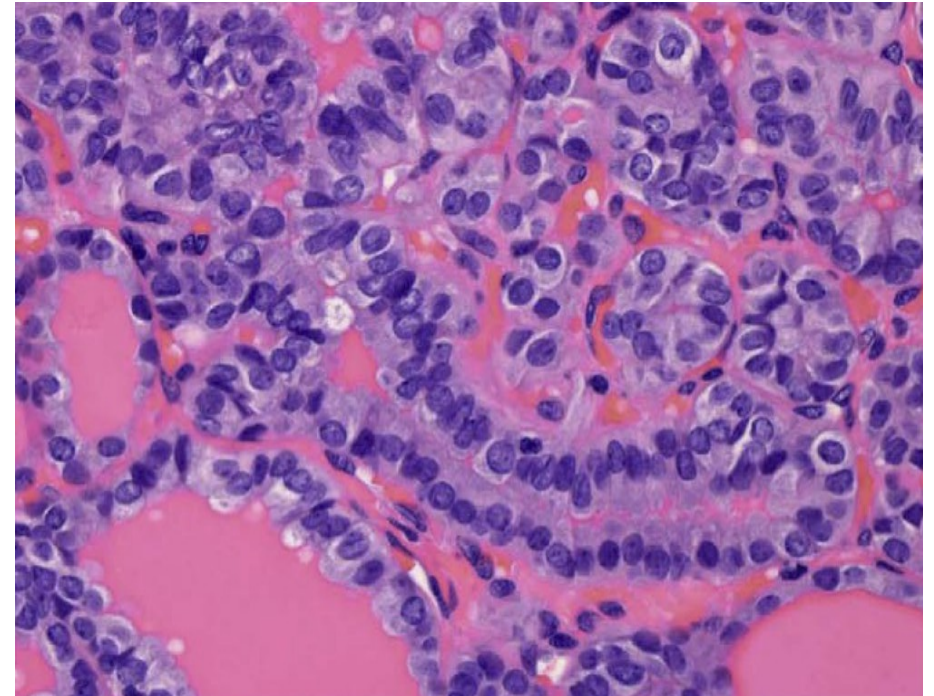
BRAF-Mutation

- starke Genotyp / Phänotyp Korrelation
- BRAF-V600E Mutation beweisend für das Vorliegen eines papillären Schilddrüsenkarzinoms
- BRAF-K601E zeigt einen follikulären Phänotyp an



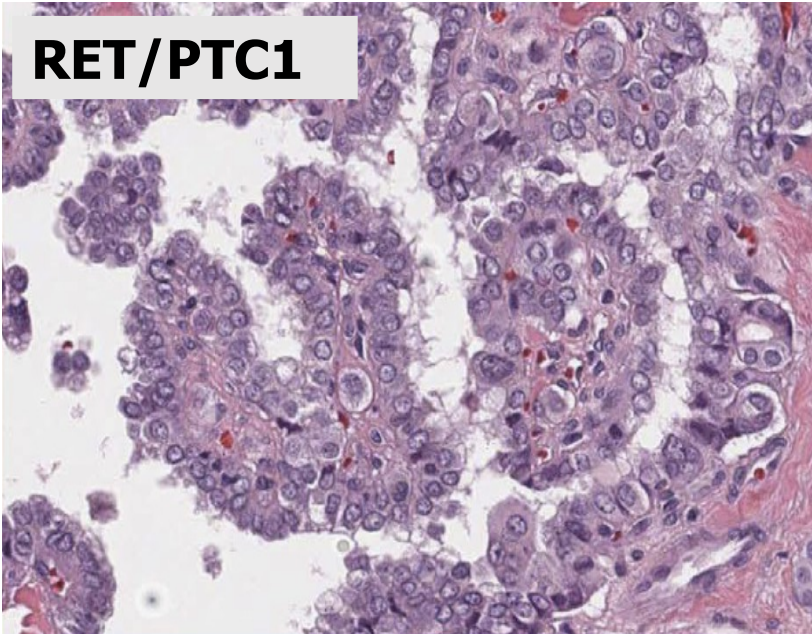
RAS Gen Mutation

- RAS Mutationen wurden in den späten 1980s in Schilddrüsentumoren entdeckt
- spielen eine Rolle in der Signaltransduktion vom Rezeptor zum Effektor im MAPK und PI3K-AKT Signalweg
- RAS Gene repräsentieren 3 homologe Isoformen:
NRAS > HRAS > KRAS

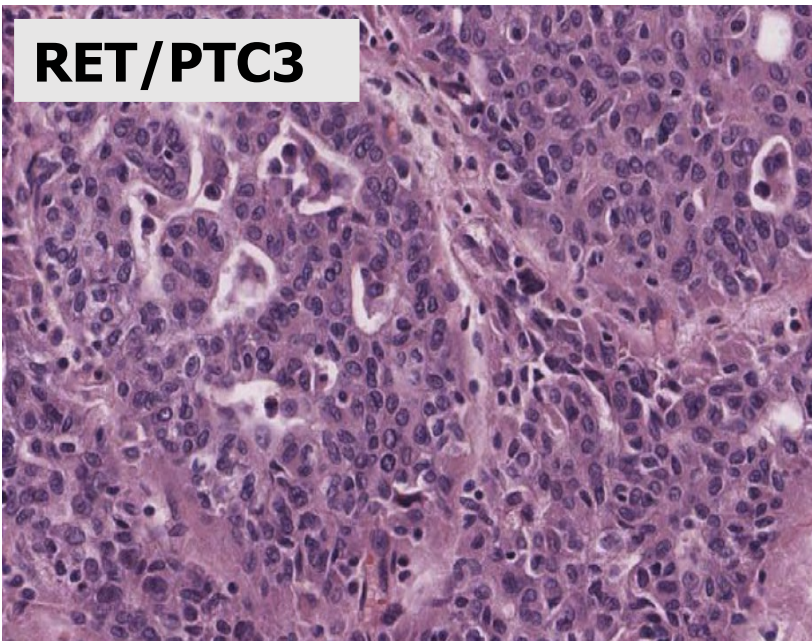


RET Genfusion

RET/PTC1

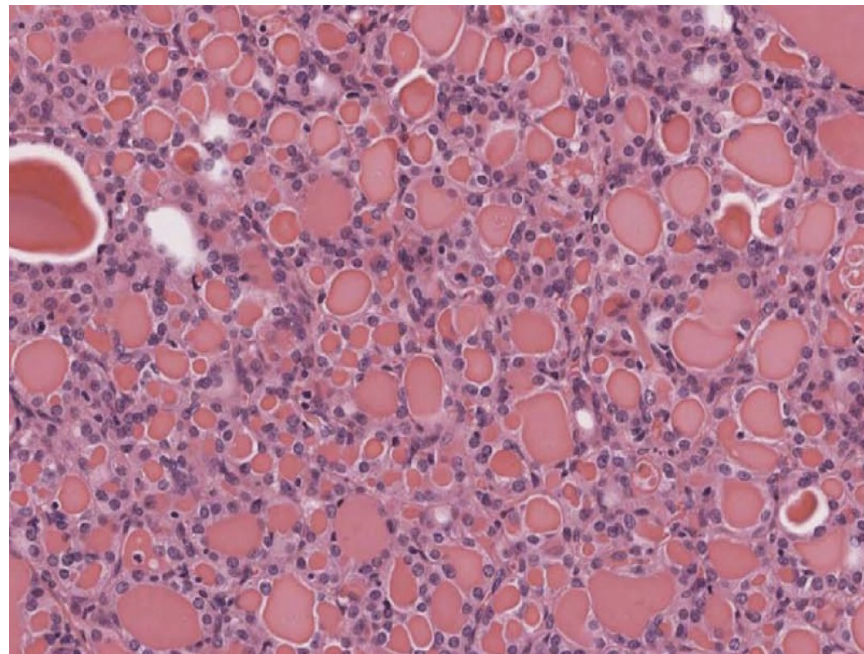


RET/PTC3



PAX8-PPARG Fusion

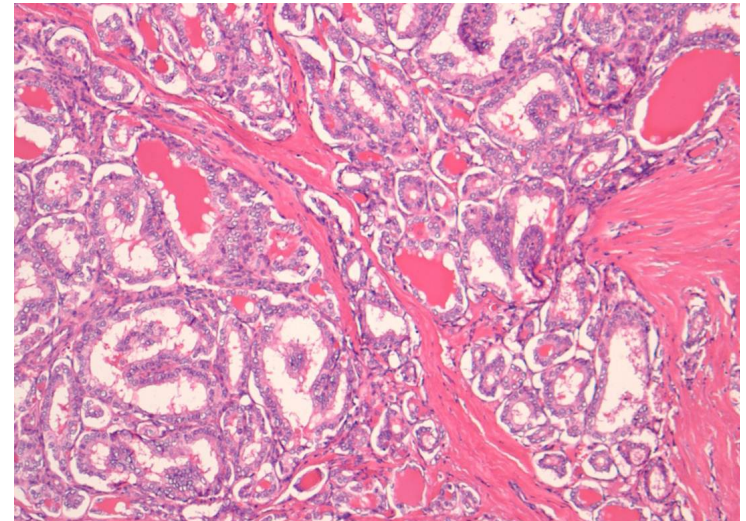
- häufig in FTC and FVPTC
- t(2;3)(q13;p25) chromosomale Translokation
- PAX8 = master regulator der Schilddrüsenentwicklung und Funktion
- PPARG = master regulator der Adipogenese und Lipidmetabolismus



Mutationen in Schilddrüsenkarzinomen

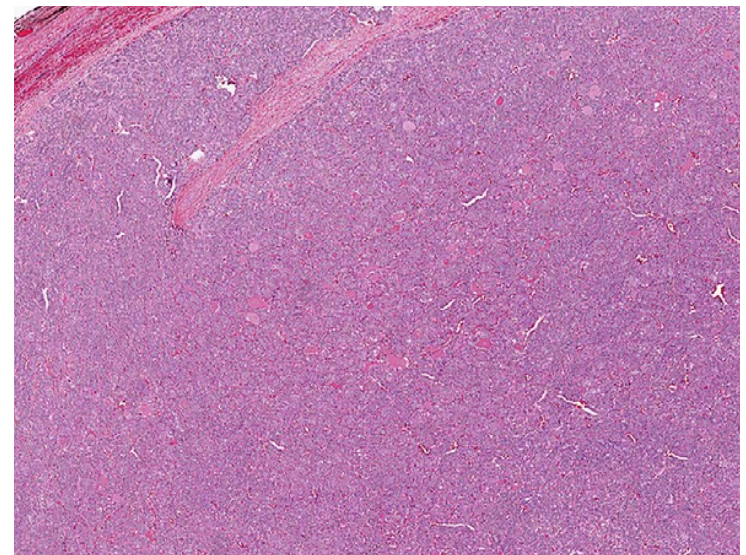
- **Papilläres SD-Karzinom**

- BRAF Mutationen
- RET/PTC Translokationen



- **Follikuläres SD-Karzinom**

- RAS Mutationen
- PPARG/PAX8
Translokationen



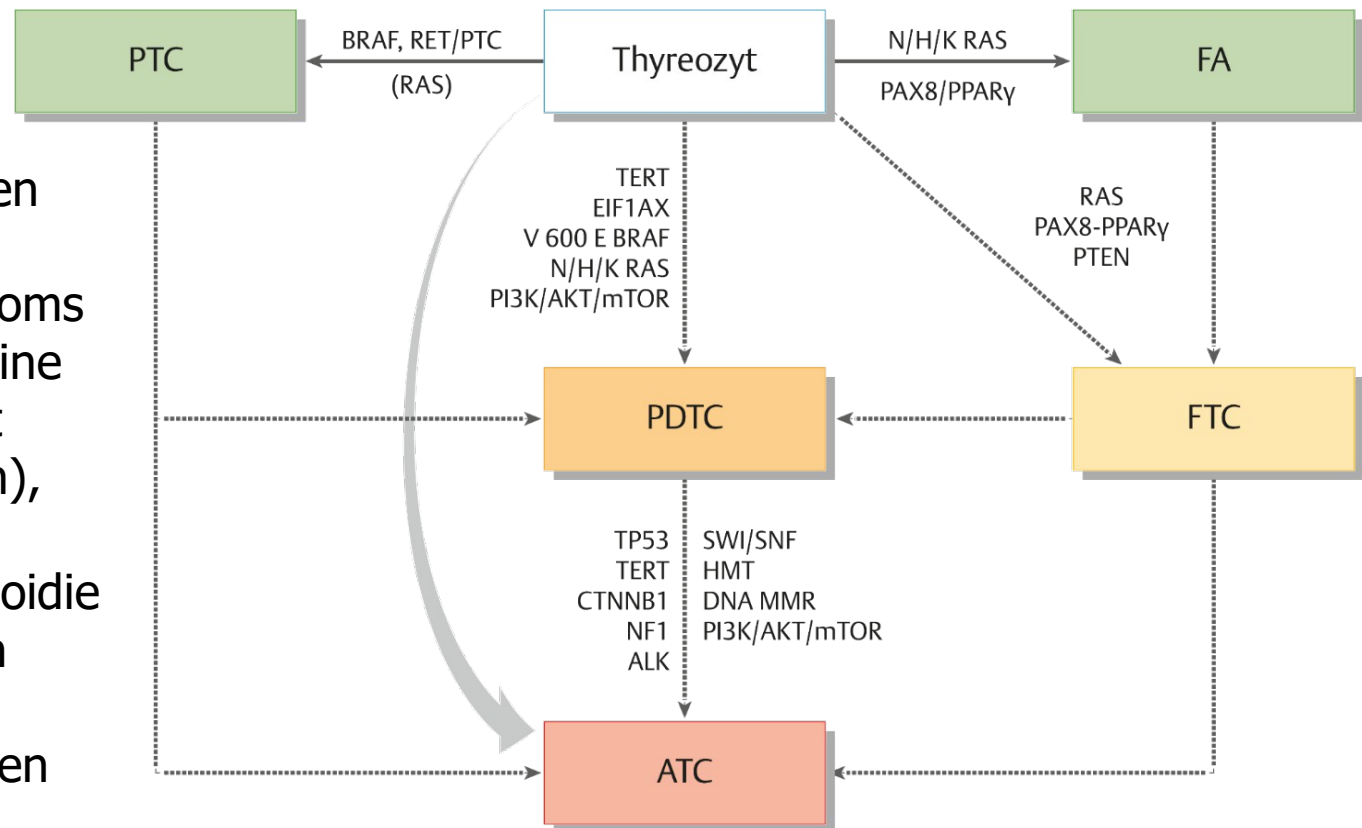
Häufigkeit genetischer Alterationen in häufig mutierten Genen in Schilddrüsenkarzinomen

Tumor type	Overall mutational burden	<i>BRAF</i> ^{V600E}	<i>RAS</i>	RTK fusions	<i>PAX8/PPARG</i> fusions	<i>EIF1AX</i>	<i>PTEN</i>	<i>TP53</i>	<i>TERT</i> promoter
PTC, all	Low	40–65%	10–30%	10–20%	<5%	<5%	<1%	<1%	8–27%
PTC, CT	Low	50–75%	<10%	20–40%	<1%	<5%	<1%	<1%	<10%
PTC, FV	Low	10–20%	30–50%	<5%	<10%	<5%	<5%	<1%	<10%
PTC, TCV	Low	>95%	<1%	<1%	<1%	<1%	<1%	<1%	10–30%
NIFTP	Low	<1%	40–50%	<1%	5–10%	<1%	<1%	<1%	<1%
FTC	Low	<1%	30–50%	<1%	10–30%	<1%	10%	<5%	20%
HCC	Low	<1%	10%	<1%	<1%	<1%	25%	10–40%	<25%
PDCA	Moderate	33%	28%	10%	4%	5–15%	4%	8%	40%
ATC	High	45%	24%	<1%	<1%	5–15%	15%	73%	73%

PTC papillary thyroid carcinoma.
NIFTP noninvasive follicular thyroid tumor with papillary-like nuclear features
FTC follicular thyroid carcinoma
PDCA poorly differentiated carcinoma
ATC anaplastic (undifferentiated) carcinoma

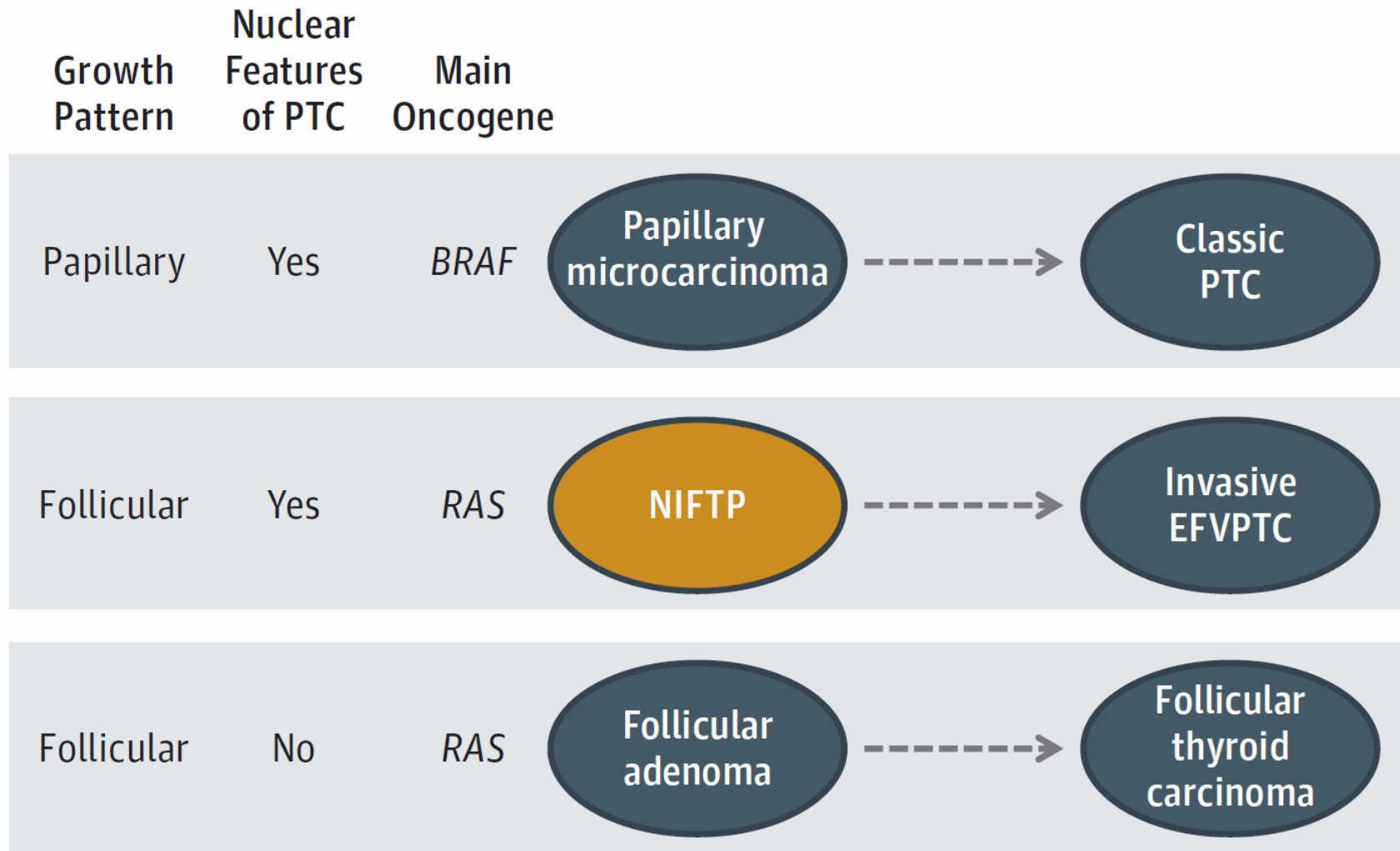
Molekularpathologie der Schilddrüsenkarzinome

- Benigne Schilddrüsentumore (FA) und differenzierte Schilddrüsenkarzinome (PTC, FTC) entstehen aus Follikelzellen und folgen zwei verschiedenen Signalwegen: BRAFV600E-like und RAS-like (abhängig von der spezifischen Drivermutation)
- Einige differenzierte Schilddrüsenkarzinome haben zudem eine Akkumulation zusätzlicher Mutationen → Progress in klinisch aggressive und weniger differenzierte Subtypen (PDCA and ATC)

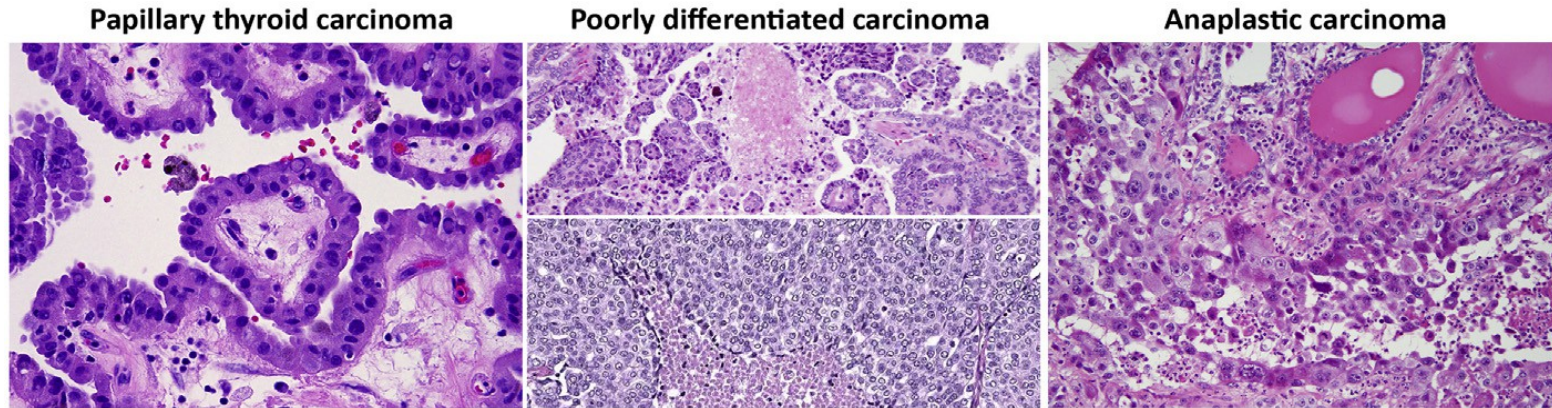


- aggressive Subtypen des Schilddrüsenkarzinoms (wie ATC) zeigen eine hohe Mutationslast (mutational burden), genomische Instabilität, Aneuploidie und hohe Raten an TP53 und TERT Promotor Mutationen

Karzinogenese der Schilddrüsentumore



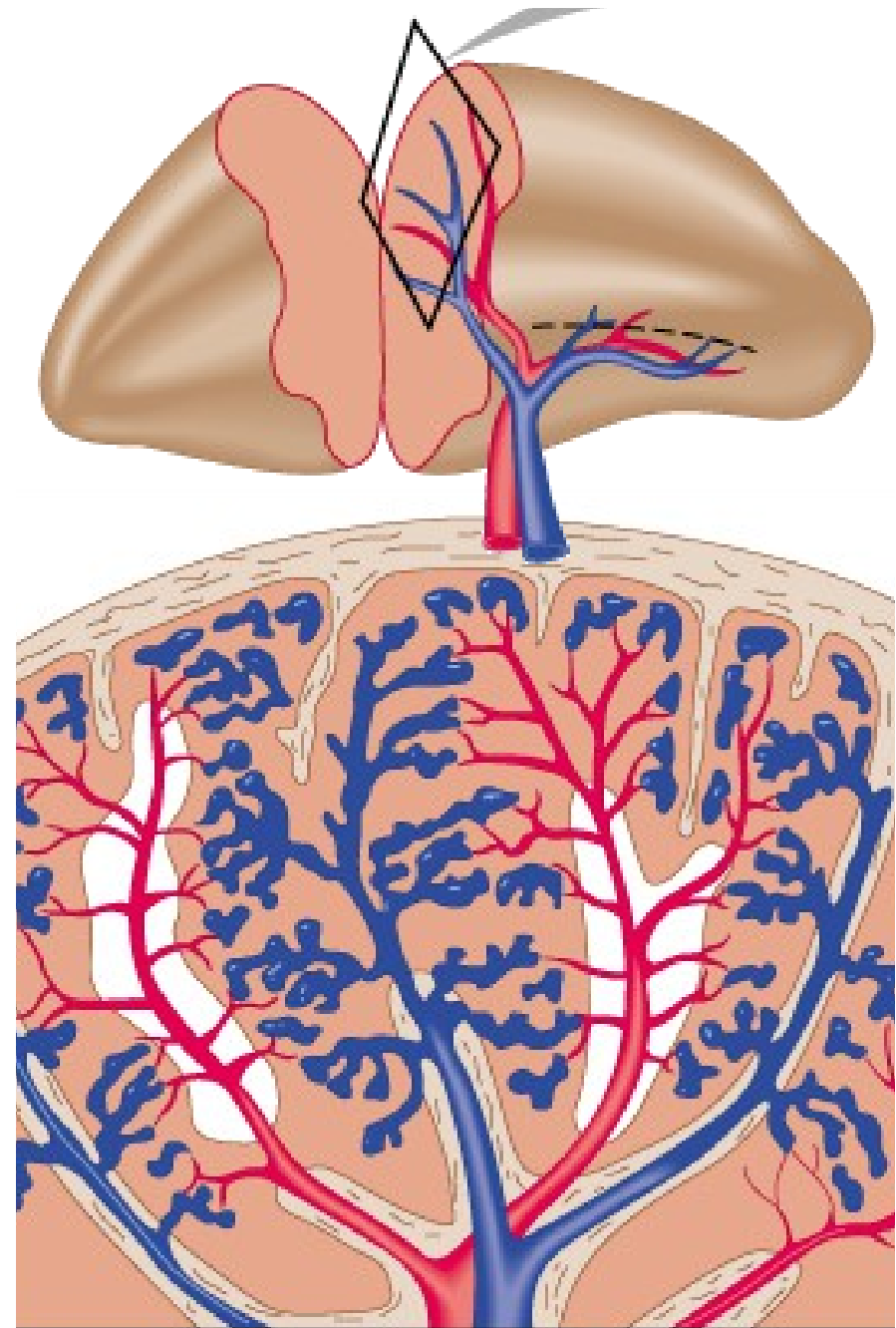
Molekulare Pathogenese der Schilddrüsenkarzinome



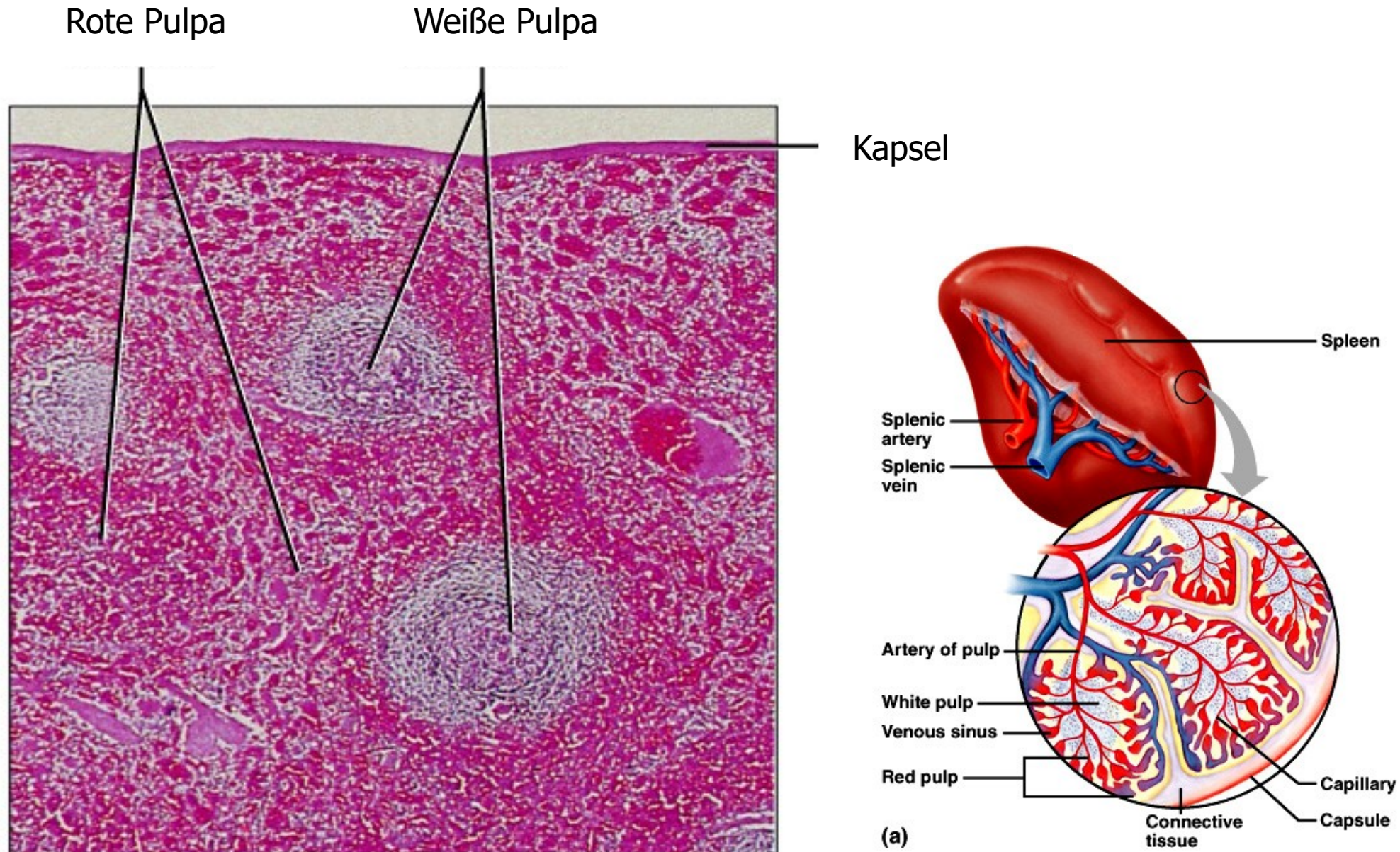
Milz

Anatomie der Milz

- Normalgewicht 100 – 170 g
- Normmaße: 4 x 7 x 11 cm
- weiße Pulpa mit Lymphfollikeln
Mantel- und Marginalzone
- Rote Pulpa (Sinus, Pulpasträngen)
- Gehört zum Retikulo-histiozytären System



Anatomie der Milz



Funktionen der Milz

- Reservoirfunktion
- Phagozytose / Beseitigung von Zelldetritus und defekten Blutzellen
- Hämatopoese
- Immunologische Funktion → nach Splenektomie steigt die Infektanfälligkeit für *Haemophilus influenzae*, Pneumokokken und Meningokokken

Anomalien der Milz

- Agenesie, Asplenie
- Nebenmilzen
- Lien lobatus
(abnormale Lappung)
- Polyspleniesyndrom
(Kombination mit anderen Lageanomalien:
Situs inversus, Gallengangatresie etc.)
- Ektopien

Kreislaufstörungen

- Altersveränderungen der A. lienalis
- Phlebosklerose
- Aneurysmen
- kardiale Stauungsmilz
- portale Stauungsmilz
- Milzvenenthrombose
- Milzinfarkt



Splenomegalie

- Gewicht: > 350 g
- Ursachen:
 - Stauungsmilz:
 - Kardiale Stauungsmilz (bei Rechtsherzinsuffizienz): < 500 g
 - Portale Stauungsmilz (bei Leberzirrhose oder Milzvenenthrombose): > 500 g
 - Infektionen (v.a. EBV oder infektiöse Mononukleose)
 - Lymphome (v.a. Hodgkin-Lymphom, kleinzellige Lymphome, blastäre Lymphome)
 - Myeloproliferative Erkrankungen (CML, Osteomyelofibrose)
 - Metabolische Erkrankungen
 - Autoimmunerkrankungen
- Fibrosiertes Parenchym
- Kapselverdickung
- Klinik: Oberbauchschmerzen
- Hypersplenismus: Splenomegalie mit peripherer Zytopenie aller drei Blutreihen bei hyperregeneratorischem Knochenmark

Milzruptur

- traumatische Milzrupturen (gesunder Milzen)
- pathologische Milzrupturen (vorerkrankter Milzen, traumatisch oder atraumatisch)
- spontane Milzrupturen (atraumatische Rupturen gesunder Milzen)
- zweizeitige Milzruptur



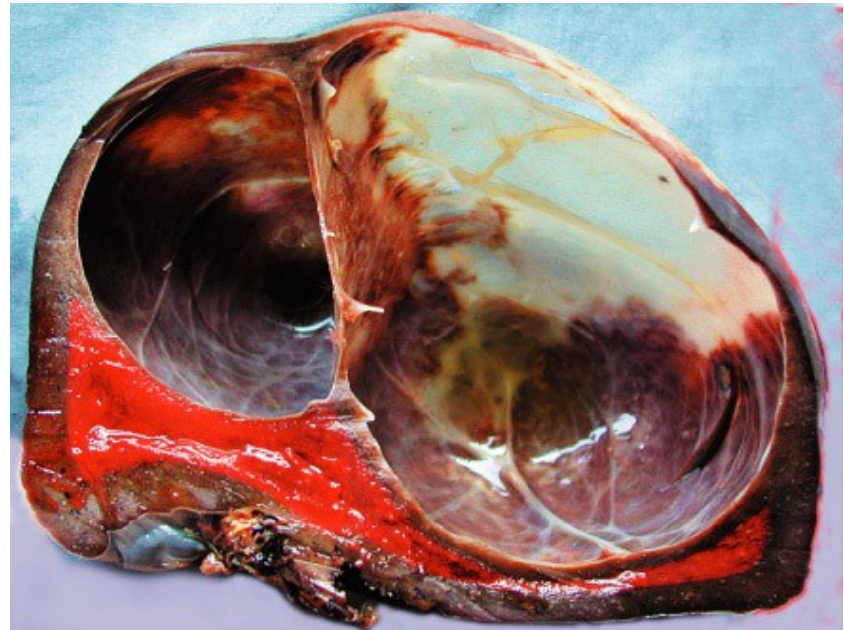
Entzündliche Veränderungen

- Perisplenitis cartilaginea (sog. Zuckergussmilz)
- Verwachsungen
- bei **Sepsis**
- **bakterielle Infektionen**
(Typhus, Diphtherie, Antrax)
- **Viruserkrankungen**
(Masern, Varizellen)
- **Protozoeninfektionen**
Malaria, Leishmaniose (Kala-Azar), Chagas
- **Metazoenbefall**
Echinokokkose, Schistosomiasis

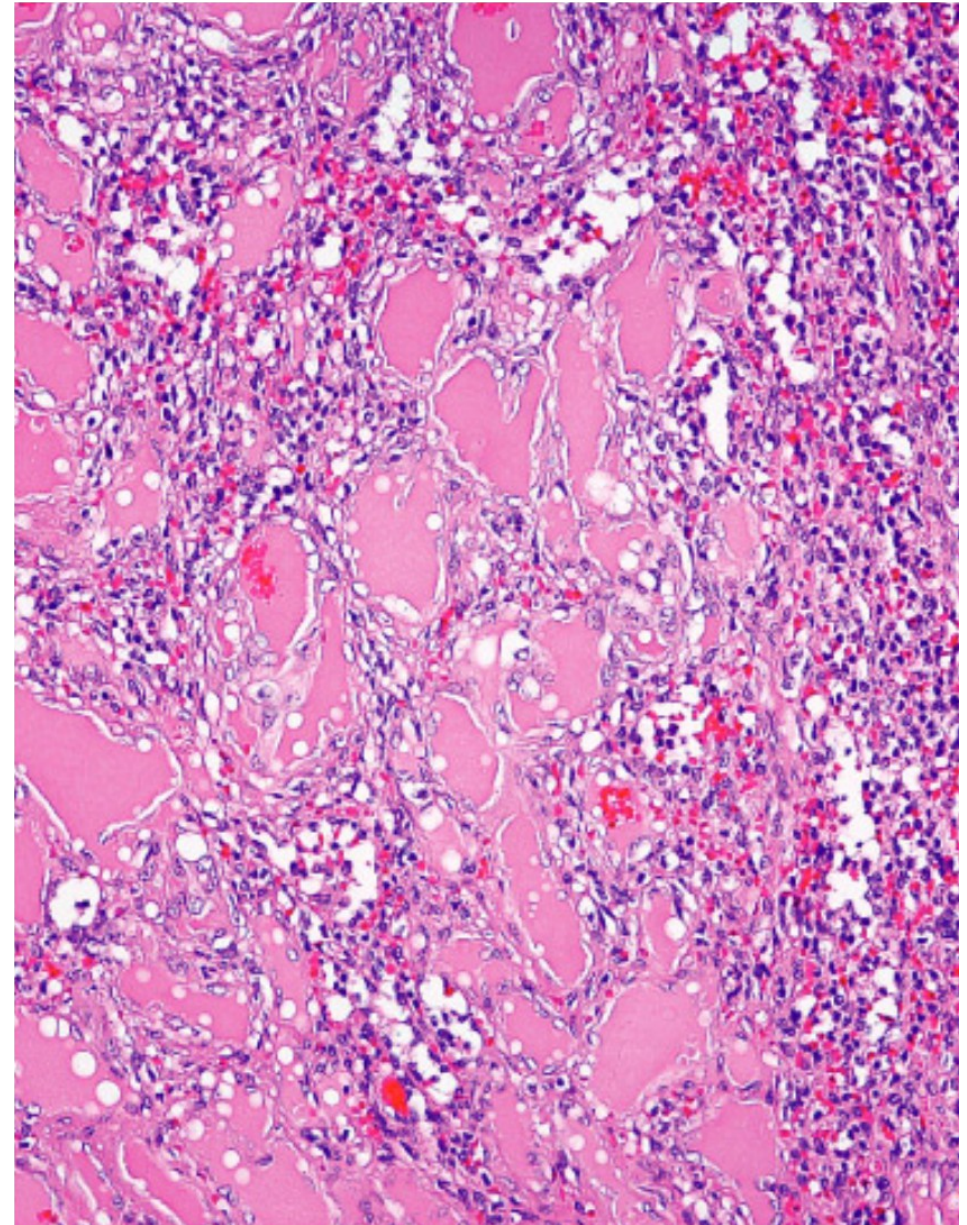
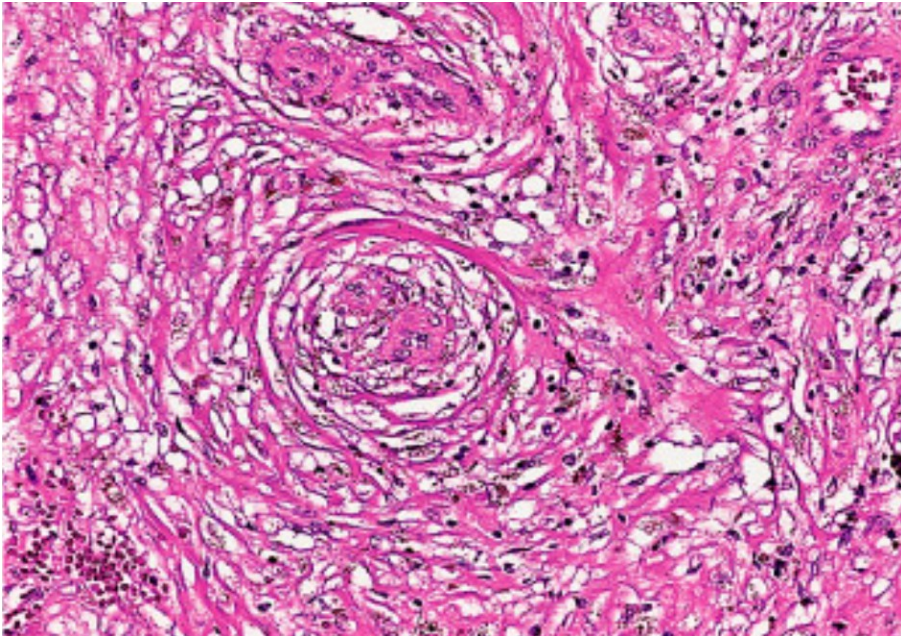
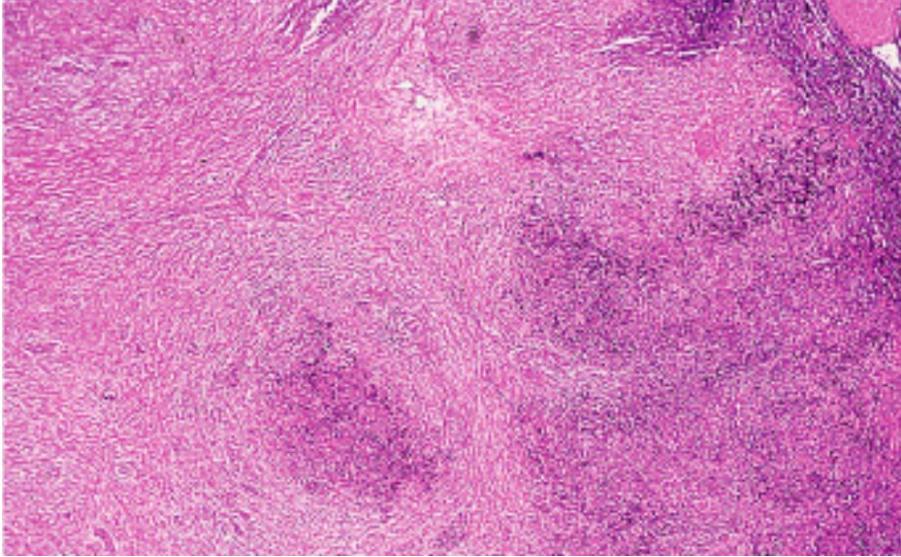


Milzzysten

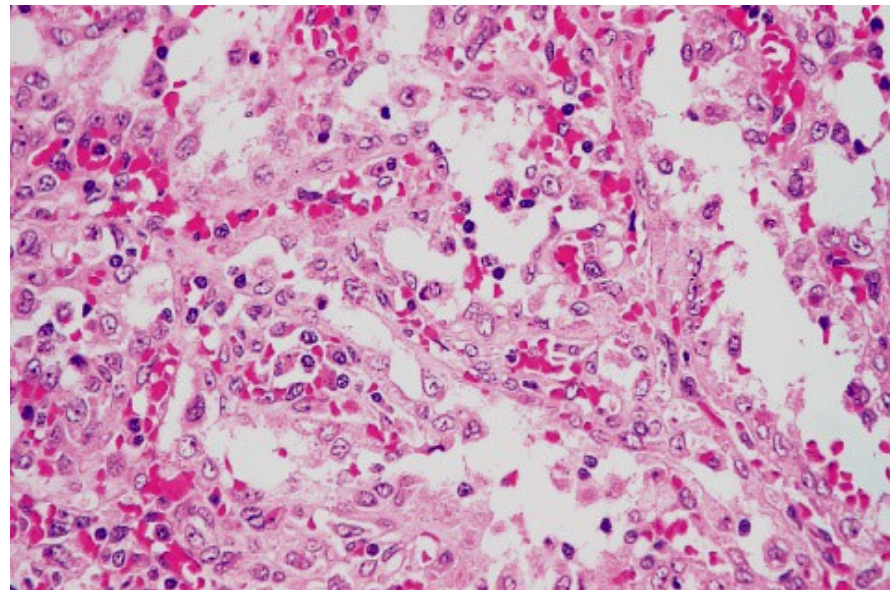
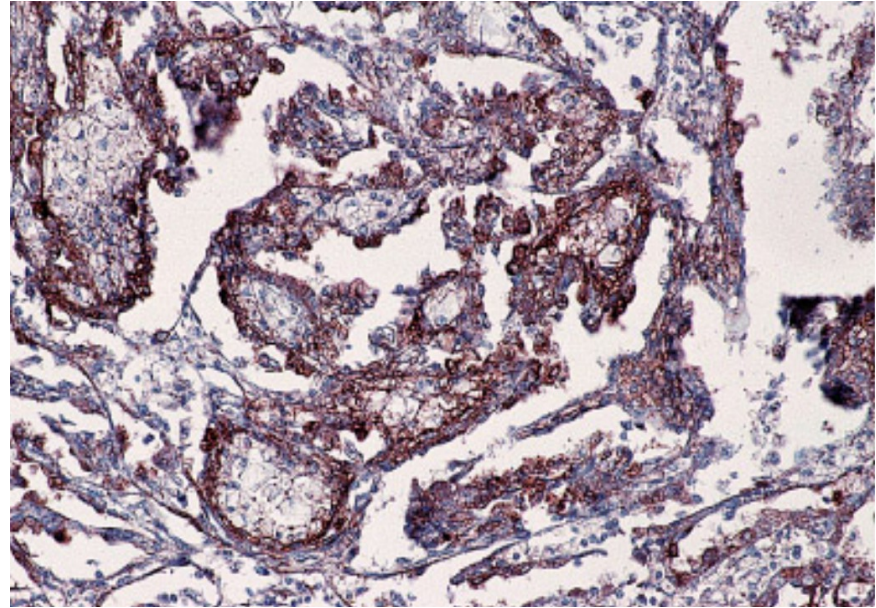
- Epitheliale Zysten (10% aller nicht parasitären Zysten)
- Nichtepitheliale Zysten (90% aller nicht parasitären Zysten), sog. Pseudozysten



Hämangiom der Milz

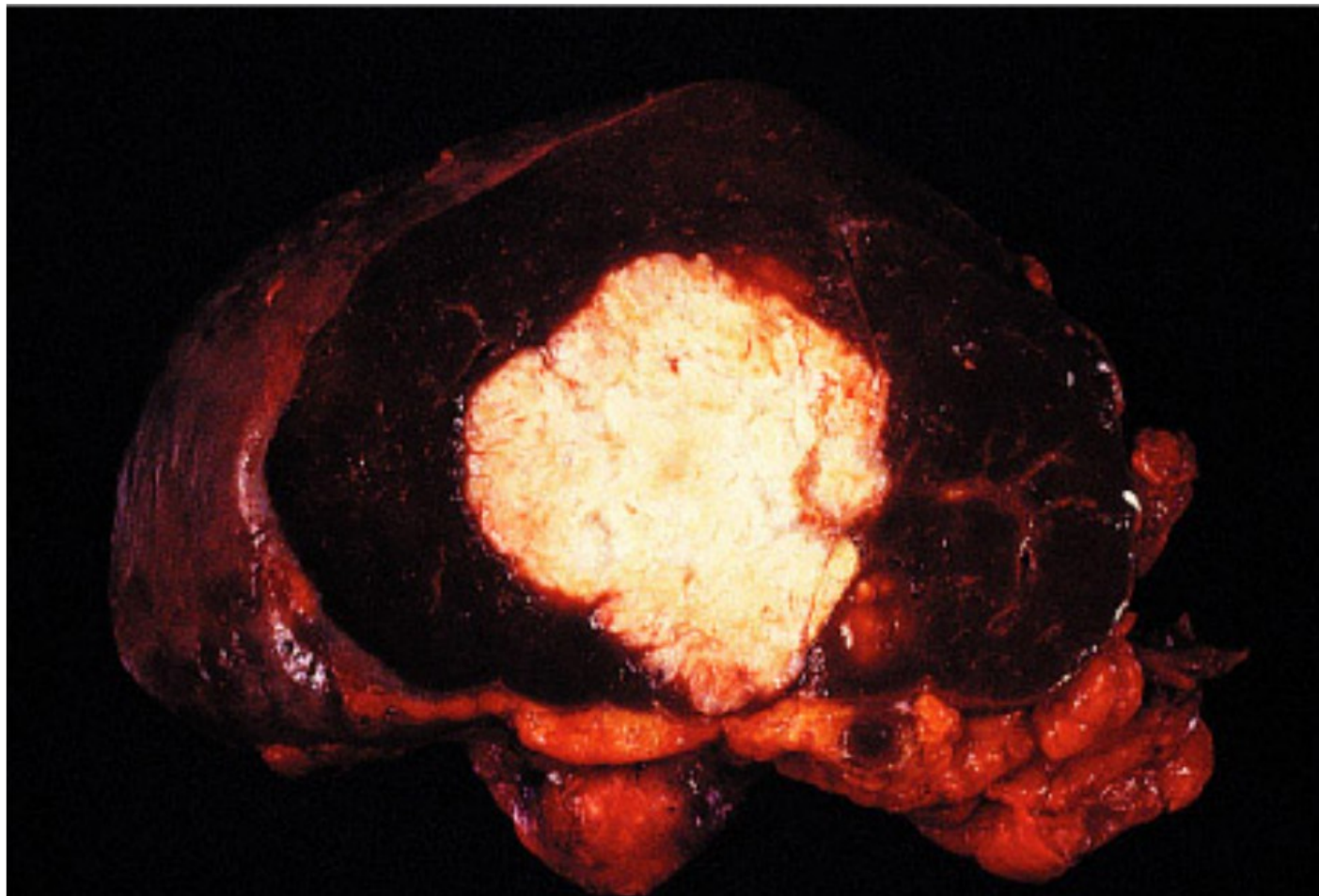


Hämangiom der Milz

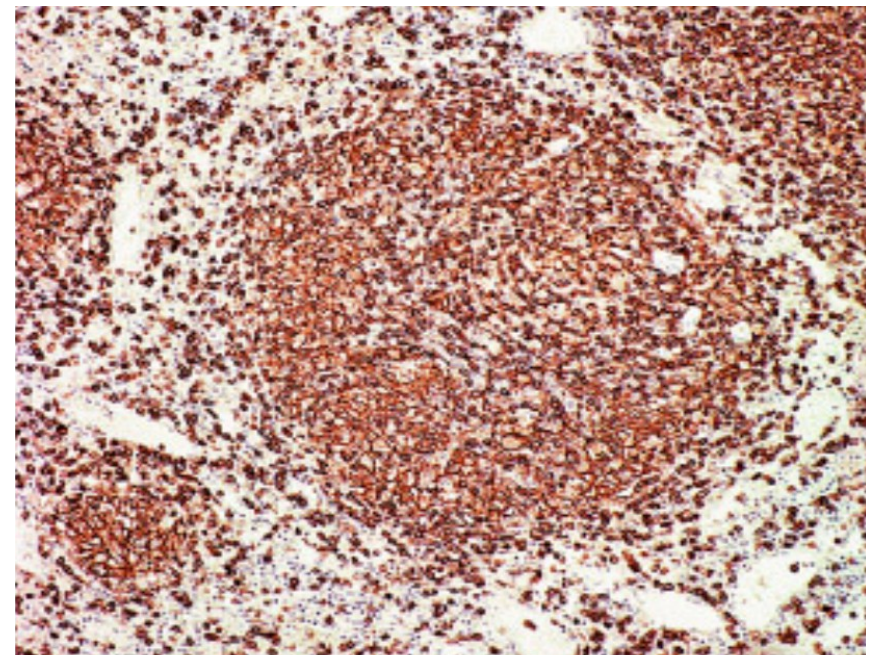
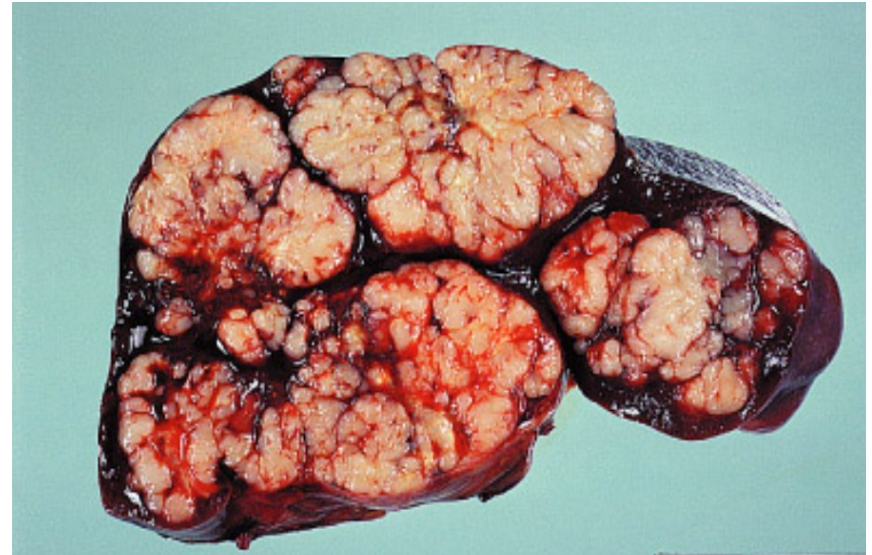
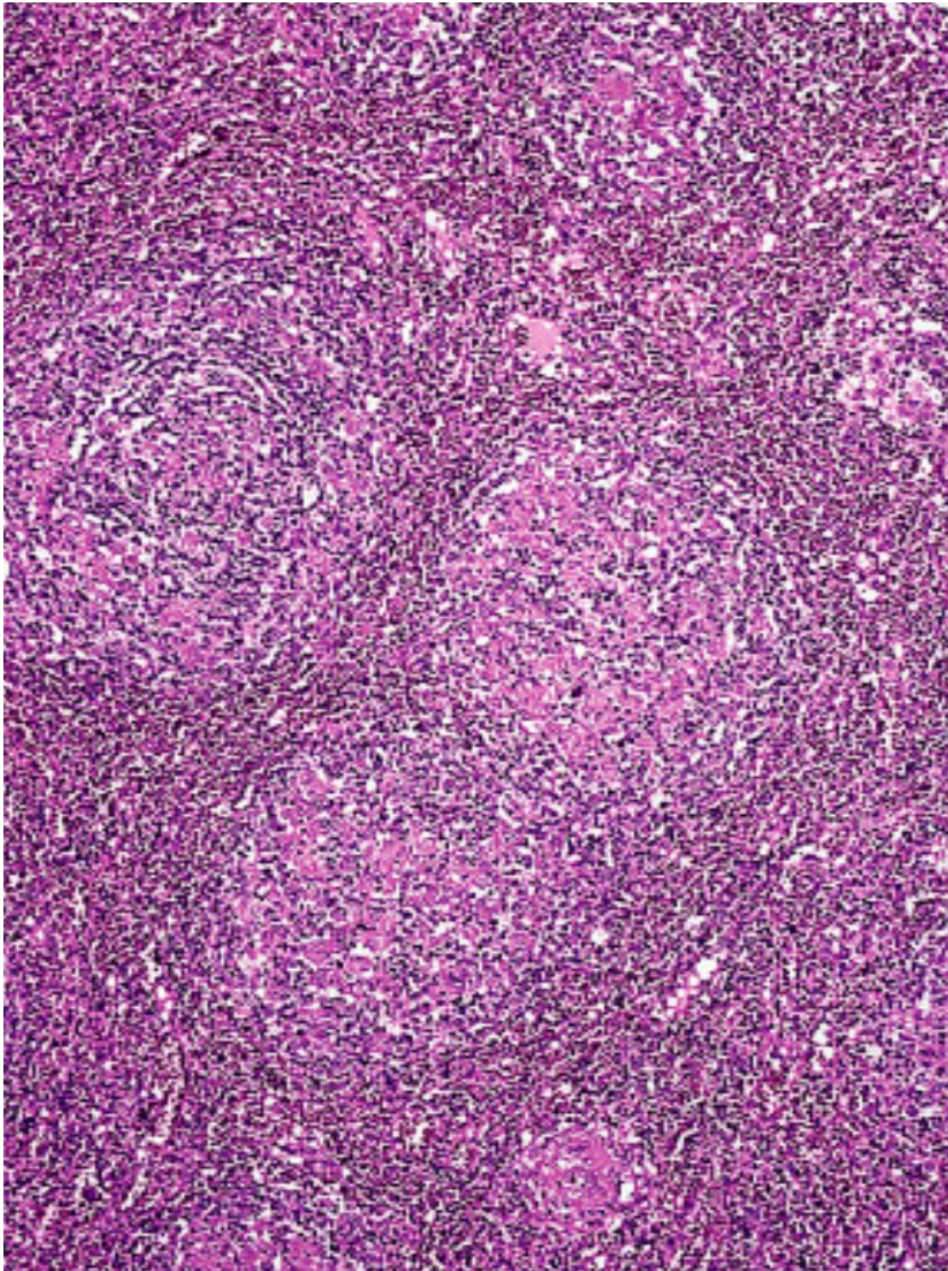


Milzmetastase

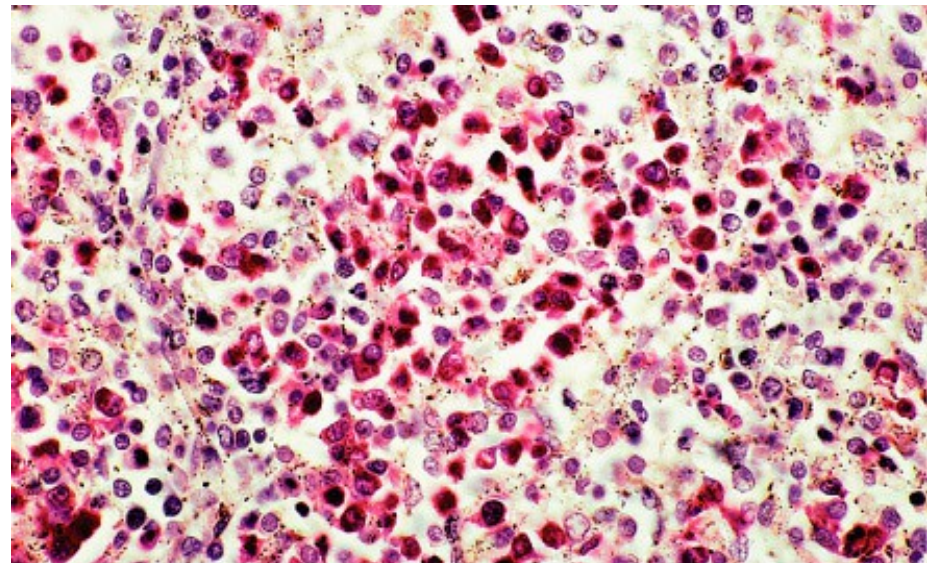
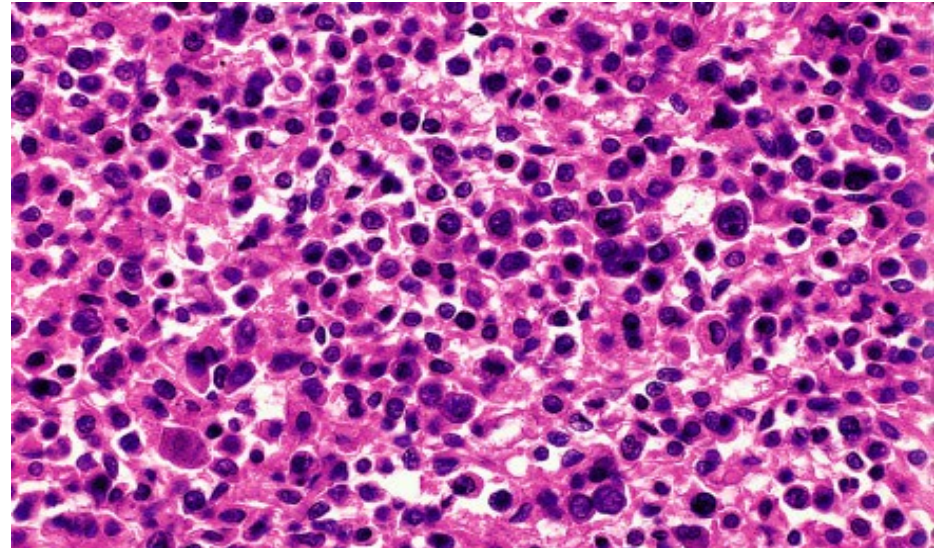
- Selten (bei 5% aller metastasierenden Karzinome Milzmetastasen)
- Vorkommen: bei undifferenzierten Magen-, Mamma- und Lungenkarzinomen und bei malignen Melanomen



B-NHL der Milz



Extramedulläre Hämatopoese der Milz bei MPN



Quiz

Welche Aussage ist falsch?

Zu Differentialdiagnosen einer Splenomegalie gehören ...

- Stauungsmilz bei Rechtsherzinsuffizienz
- Infektionen, insbesondere EBV-Infektionen
- Lymphome
- Milzinfarkt

Quiz

Welche Aussage ist falsch?

Bzgl. Tumoren der Milz gilt ...

- Hämangiome sind am häufigsten
- Primärtumore sind insgesamt sehr selten
- Lymphome kommen vor und können sich über eine Splenomegalie manifestieren
- Metastasen sind sehr häufig