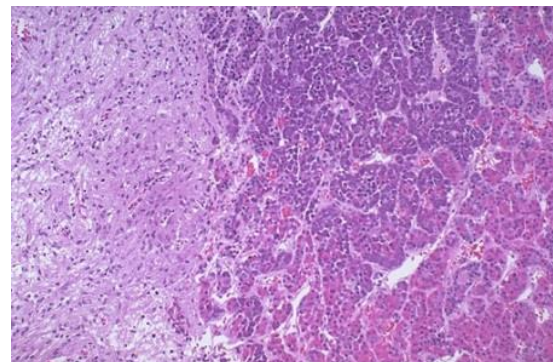
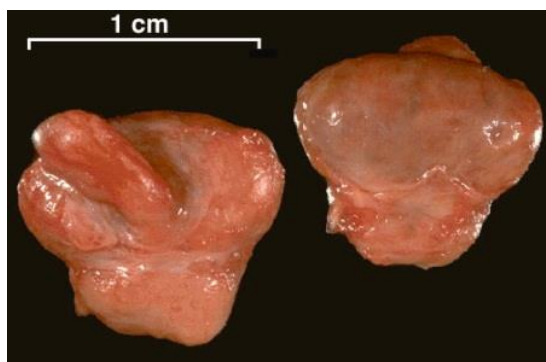


PATOLOGIA DEL SISTEMA ENDOCRINO

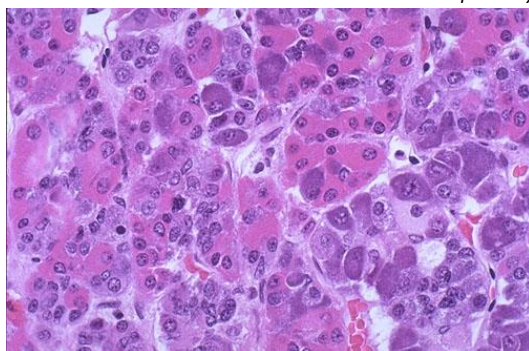
El sistema endocrino contiene un grupo de órganos muy integrados y ampliamente distribuidos que dirigen un equilibrio del estado metabólico u homeostasis, entre los diversos tejidos del cuerpo. En general las enfermedades endocrinas se clasifican como 1) enfermedades por hipoproducción o por hiperproducción de hormonas y sus consecuencias bioquímicas y clínicas, y 2) enfermedades asociadas con el desarrollo de lesiones tumorales con o sin alteraciones en los niveles hormonales.

1-HIPOFISIS

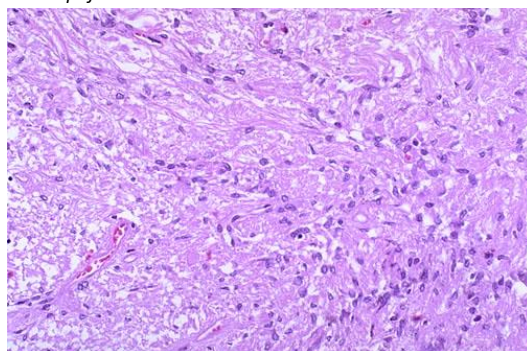
La glándula Hipófisis o pituitaria se divide en: lóbulo anterior (adenohipófisis), lóbulo posterior (neurohipófisis) y una zona intermedia. En un adulto pesa 600 mg y mide 13 x 10 x 6 mm. Las células de la adenohipofisis son epiteliales dispuestas en columnas y nidos delimitadas por una lámina basal y con una rica red capilar. Por inmunohistoquímica se diferencian 5 tipos celulares, las que producen 6 hormonas: Adrenocorticotrofina (ACTH), Tirotrófina (TSH), Foliculo estimulante (FSH), Luteinizante (LH), Prolactina (PRL) y Hormonas de crecimiento (GH).



Hipófisis normal. Macro: adeno-hipósis en mitad superior y neuro-hipósis en la parte inferior. Micro: adeno hipósis en mitad izquierda y neurohipofisis en la derecha.



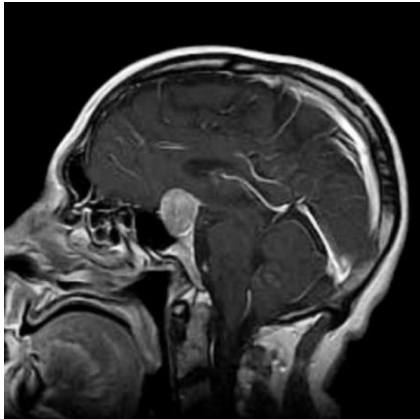
Adenohipófisis



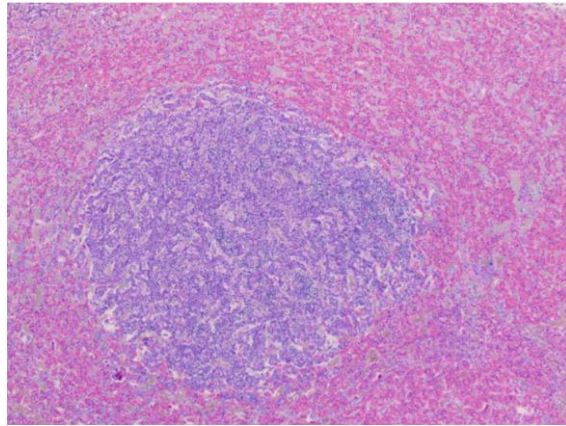
Neurohipófisis

1.1 Adenomas: Representan el 10-20% de los neoplasmas intracerebrales. En un 25% de las autopsias se pueden encontrar adenomas subclínicos o incidentales. Afecta principalmente a mujeres entre la 3-6 década. Pueden ser hormonalmente funcionantes

produciendo en exceso alguna de las hormonas propias de la hipófisis, o no funcionantes. En general, los tumores funcionantes son pequeños, mientras que los silentes son más grandes y dan sintomatología por efecto de masa. El 3% se asocia síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo I. Los tumores de menos de 1 cm son micro adenomas y los mayores de 1 cm macro adenomas. En los adenomas hipofisarios es común observar invasión de la duramadre o hueso selar (frecuencia de 20-80% dependiendo del tipo de tumor).



Macro adenoma



Micro adenoma

1.2 Carcinomas: Son raros. Al igual que los adenomas derivan de las células secretorias de la hipófisis. La mayoría se desarrolla a partir de una transformación desde un macro adenoma típico o un macro adenoma invasivo. Se debe sospechar al encontrar: discontinua extensión en el espacio cerebroespinal, metástasis extra craneales o invasión macroscópica cerebral. Las características citológicas son de poca utilidad, pues la mayoría solo muestra un mayor incremento de la actividad mitótica.

1.3 1.3 Misceláneas: Metástasis: frecuentes de origen mamario.

Desórdenes inflamatorios: mucocele, hipofisitis linfocítica, sarcoidosis, etc.

Lesiones vasculares: Infarto, apoplexia, aneurismas etc.

Enfermedades infecciosas: abscesos bacterianos y micóticos, tuberculosis, cisticercosis, quiste hidatídico.

Quistes: epidermoide, dermoide, Rathke.

2-GLÁNDULA ADRENAL:

Cada glándula pesa 4-5 gr al nacimiento y mide 5 x 3 x 1 cm. con el tiempo involuciona y pierde el 50% de su peso.



Glándula SSRR normal

El 75% del volumen glandular está formado por la corteza, que se divide en:

- 1-zona glomerulosa (producción de mineralocorticoides)
- 2-zona fasciculata
- 3-zona reticularis (glucocorticoides y esteroides sexuales).

El 25% corresponde a la médula, la que se ubica principalmente en la zona central de la glándula y sus células producen catecolaminas.

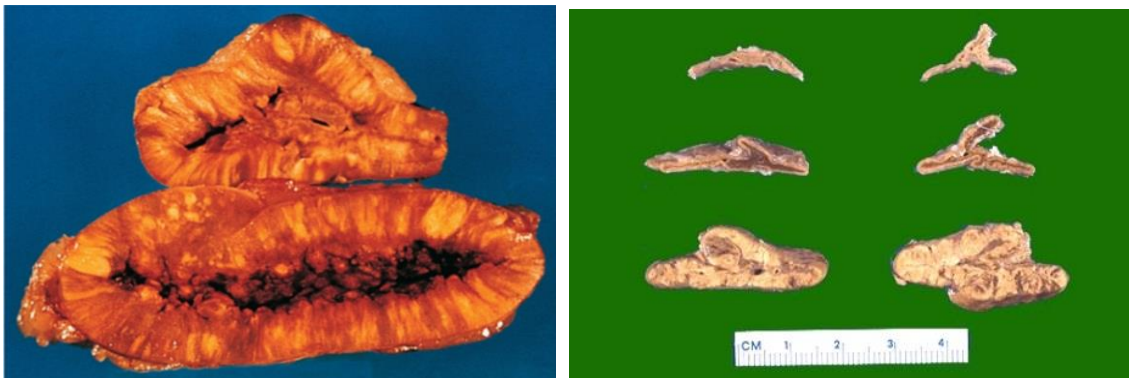
2.1 Anomalías congénitas: La más común es la heterotopía (tejido adrenal en otro sitio), generalmente de tejido cortical y en el espacio retroperitoneal, a lo largo del conducto urogenital. La ectopia (glándula completa en otro sitio) es rara y se encuentra en la cápsula renal, hilos de ovario, testículo y cordón espermático.

2.2 Patología infecciosa: pueden ocurrir infecciones agudas graves por diversas bacterias: meningococos, Estreptococos del grupo B, Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus pneumoniae y Staphylococcus aureus. También infecciones crónicas como Tuberculosis.



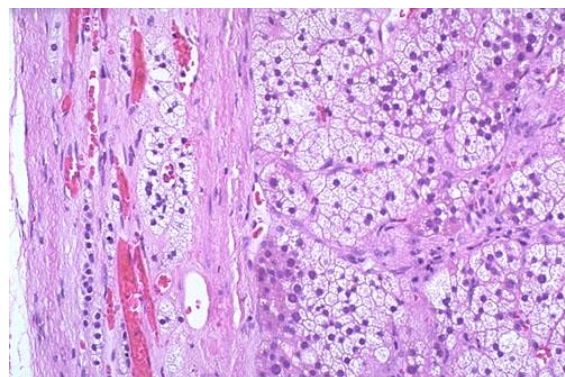
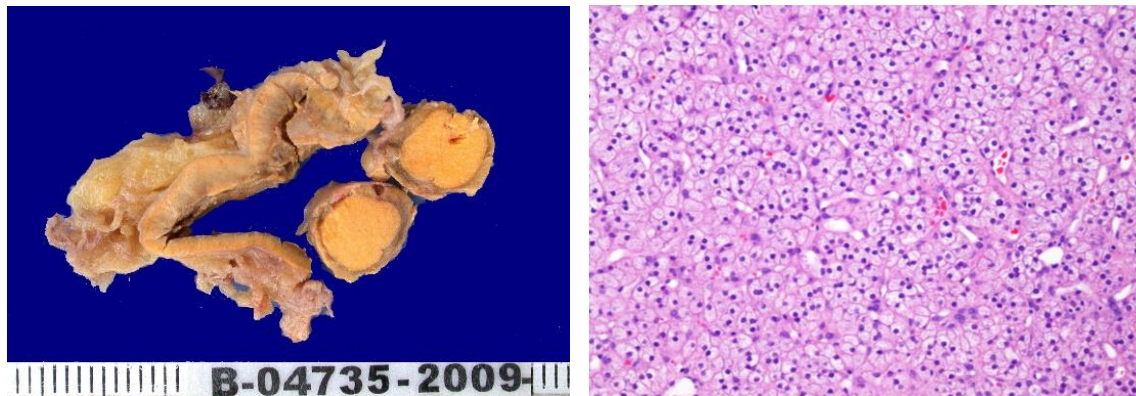
TBC de SSRR: Necrosis caseosa con formación de caverna.

2.3 Hiperplasia cortical: Hay un aumento de la masa cortical debido a estimulación de la corteza por ACTH. En casos avanzados pueden pesar entre 12-24 gr y la glándula toma una forma más redondeada. La hiperplasia cortical puede ser difusa, nodular o mixta. Clínicamente hay síndrome de Cushing, virilización, feminización en varones o síndrome de Conn (hiperaldosteronismo idiopático).



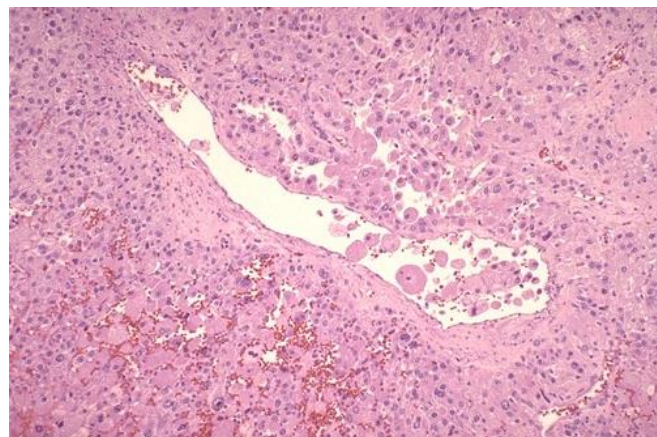
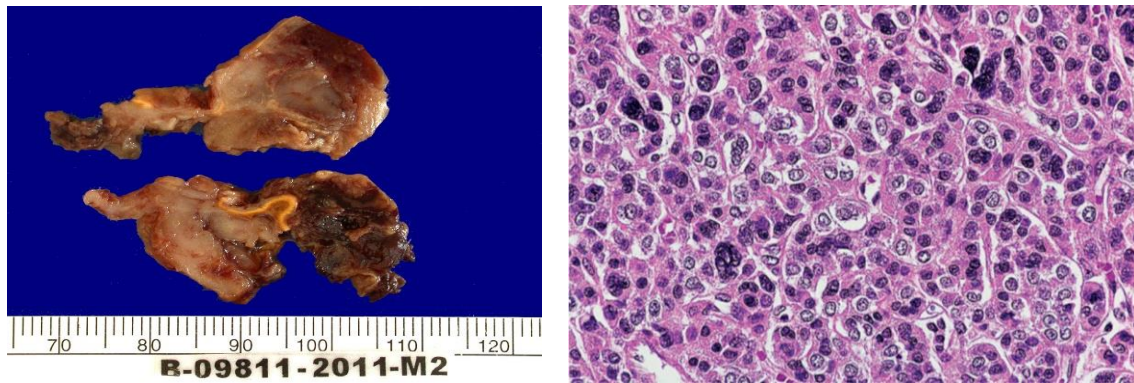
Hiperplasia corticoadrenal

2.3 Adenomas corticales: Son un grupo de neoplasias benignas que pueden desarrollarse a partir de cualquiera de las zonas corticales y la mayoría no son funcionantes y se encuentran como hallazgos en estudios de imagen abdominal o en autopsia. Cuando son funcionantes, presentan síndrome de Cushing o hiperaldosteronismo. Unilaterales, circunscritos o encapsulados, pesan menos de 60 gr y miden 1 a 2 cm. Al corte, son amarillos o pardo amarillentos por la presencia de lípidos en las células neoplásicas, la necrosis es rara y cambios quísticos son frecuentes en los tumores grandes. Microscópicamente están formados por células similares a la corteza suprarrenal. El núcleo tiende a ser pequeño, con algunos grados de pleomorfismo (atipía endocrina). El citoplasma puede ser eosinófilo o vacuolado, con escasas mitosis y sin necrosis.



Cápsula fina que rodea la lesión

2.4 Carcinomas corticales: Son tumores raros. Más frecuentes en la segunda y quinta década, pero pueden presentarse a cualquier edad. El 25% presentan sobreproducción hormonal, de tipo virilizante. Son tumores grandes, invasivos, que pesan más de 100 gr y se extienden fuera de la glándula suprarrenal. Al corte, son lesiones irregulares, mal delimitadas y con áreas de necrosis, hemorragia, cambios quísticos y calcificación. Los tumores mayores frecuentemente invaden riñón y/o hígado. Gran tendencia a invadir venas suprarrenal, cava y los vasos linfáticos; con metástasis a ganglios linfáticos regionales, periaórticos y por vía hematógena a pulmón. Citológicamente pueden presentar atipia similar a los adenomas o mostrar severa atipia, pleomorfismo y mitosis.

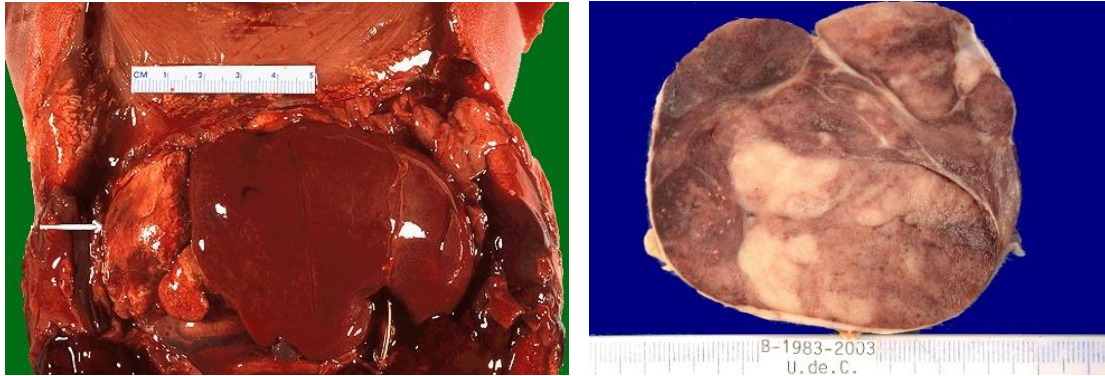


Carcinoma de SSRR con invasión venosa

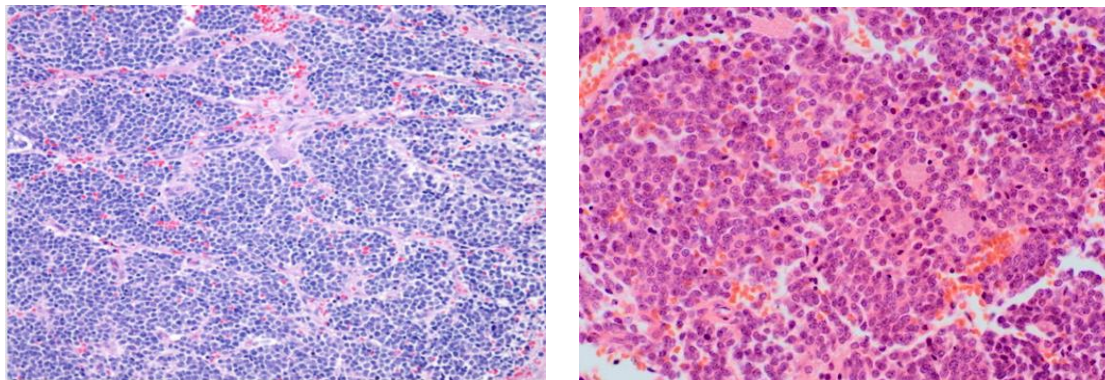
2.5 Tumores de médula adrenal: la médula suprarrenal es embriológica, funcional y estructuralmente diferente a la corteza. Está poblada por células procedentes de la cresta neural (células cromafines) y sus células de soporte (subtentaculares). Las enfermedades más importantes son las neoplasias, tanto las neuronales (neuroblastomas y tumores de células maduras ganglionares, ganglioneuroblastomas), como las compuestas por células cromafines (feocromocitoma).

-Neuroblastoma: es el tumor sólido extra craneal más frecuente de la infancia. Se presentan con mayor frecuencia en los primeros 5 años de la vida. Se desarrolla a partir de células nerviosas primitivas, llamadas neuroblastos, que quedan en el cuerpo como remanentes de la fase embrionaria de desarrollo. Aparecen en cualquier localización del sistema nervioso simpático y ocasionalmente dentro del cerebro, pero son más frecuentes en la médula suprarrenal o ganglios simpáticos retroperitoneales. Su tamaño varía desde menos de 1 cm hasta los que llenan el abdomen. Son de consistencia blanda y de color blanquecino grisáceo o rosados. Los de mayor tamaño presentan hemorragia, necrosis, áreas quísticas y calcificación. Citológicamente están formados por mantos de células pequeñas con núcleos hipercromáticos y escaso citoplasma. Altos niveles de catecolaminas y sus metabolitos se encuentran en la orina. Los sitios de metástasis más frecuentes son: médula ósea, hueso, ganglios linfáticos e hígado. El neuroblastoma se ha asociado con numerosas anomalías genéticas que condicionan el pronóstico: la amplificación del oncogen *MYCN* (2p24.3) es un factor de pronóstico negativo; la triploidía y las anomalías numéricas cromosómicas están asociadas a un buen pronóstico, mientras que la di- o la tetraploidía y las anomalías segmentarias cromosómicas (incluyendo

pérdidas de 1p, de 11q, ganancia de 17q, etc.) están asociadas a un pronóstico malo. Recientemente, una mutación del gen *ALK* se ha descrito en un 12% de los casos.



Neuroblastoma de la SSRR derecha

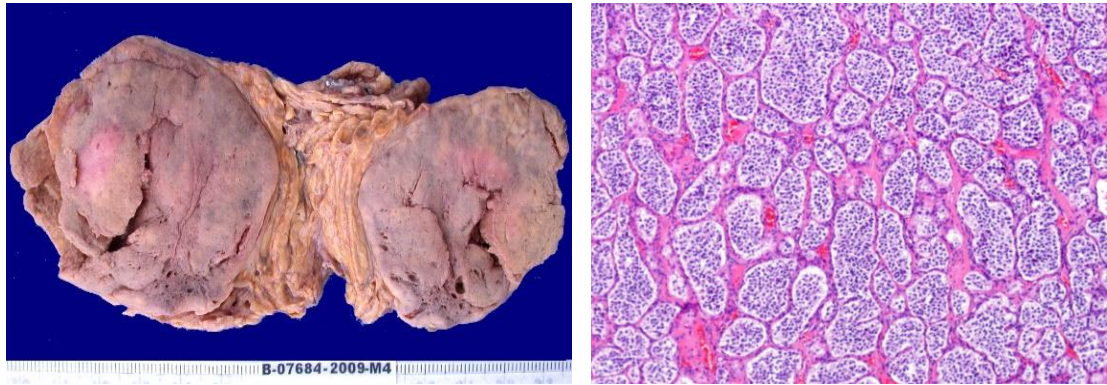


*Neuroblastoma: Células pequeñas con núcleos hipercromáticos y escaso citoplasma.
Area de hemorragia a la izquierda.*

-Feocromocitoma o paragangliomas intra-adrenales: Tienen importancia porque aunque infrecuentes, dan lugar a una hipertensión corregible quirúrgicamente. 70% son intra-adrenales y 10% bilaterales. Pueden aparecer a cualquier edad. La sintomatología está dada por la hipersecreción de catecolaminas y otros péptidos o complicaciones de la hipertensión; que pueden ser mortales.

Varían desde pequeñas lesiones limitadas a la glándula a grandes masas hemorrágicas de varios kilos. La mayoría entre 3 y 5 cm. Generalmente de color amarillento, blanquecino grisáceo o café claro.

Citológicamente formados por grandes células cromafines poligonales y fusiformes (semejante a las gangliónicas, dispuestas en un patrón alveolar, trabecular, sólido o mixto) y por sus células de soporte, en pequeños nidos o bolas de células, con una rica red vascular. El citoplasma de las células tiene un fino aspecto granular dado por las catecolaminas. El 10 % son malignos en donde el único criterio absoluto para diferenciar de los tumores benignos son las metástasis a distancia (ganglios linfáticos regionales, hígado, pulmones y hueso).



Feocromocitoma

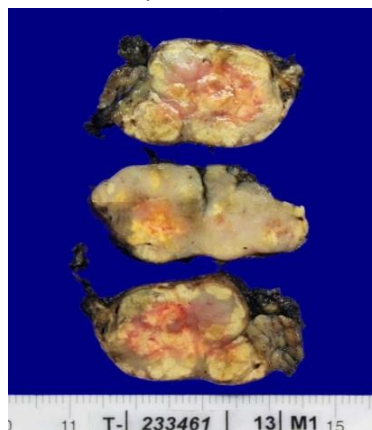
OTROS TUMORES:

-Mielolipoma: es un tumor benigno descubierto de manera incidental, compuesto tejido adiposo y elementos hematopoyéticos. La localización adrenal es la más frecuente. Hormonalmente no funcionante, cursa clínicamente sin sintomatología. La TAC es la técnica de elección para el diagnóstico de esta patología. El tratamiento es quirúrgico en las lesiones de mayor tamaño (>5cm), ante la sospecha de malignidad o si produce sintomatología.



Mielolipoma

-Metástasis a la Glándula suprarrenal: Entre los cánceres que más comúnmente se diseminan están el carcinoma de células renales, el melanoma, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de mama y linfoma. El tratamiento es usualmente la terapia sistémica como quimioterapia y si la metástasis es única se puede hacer adrenalectomía.



Metástasis de carcinoma ductal de la mama

Glándula Tiroides

Generalidades

Glándula endocrina formada por dos lóbulos unidas por un istmo central, situada anteroinferior a la laringe. Peso en el adulto: 14-18 gr. Se origina a partir de una evaginación del epitelio faríngeo que desciende desde el agujero ciego en la base de la lengua a su localización anterior del cuello. Anormalidades en el descenso: tejido tiroideo ectópico en base de la lengua o cuello alto (quiste tirogloso).

Cada lóbulo tiene 20-40 folículos de tamaño variable, rodeados por epitelio cúbico a cilíndrico bajo y en cuyo interior hay coloide compuesto por Tiroglobulina, proteína precursora yodada de las hormonas tiroideas.



Eje Hipófisis-Tiroides

Las células tirotropas de la adenohipófisis liberan TSH que se une a su receptor en el epitelio folicular, activándolo y cambiando su conformación, incrementando el AMPc intracelular que estimula la síntesis de hormona tiroidea, convirtiendo la Tiroglobulina en tiroxina (T4) y en Triyodotironina (T3), en menor cantidad, las cuales se unen reversiblemente a proteínas plasmáticas, como la globulina fijadora de T3 y T4 (TGB), las que sirven para mantener concentraciones séricas de T3 y T4 libres en límites normales, asegurando la disponibilidad para los tejidos. Periféricamente, T4 libre se desprende del yodo y se convierte a T3, uniéndose a sus receptores nucleares, los cuales tienen 10 veces más afinidad por T3 que por T4, formándose el complejo hormona-receptor y uniéndose a los elementos de respuesta de hormona tiroidea (TRE) en los genes para su transcripción. Las HT regulan positivamente el catabolismo de hidratos de carbono y lípidos y estimulan la síntesis proteica, generando un incremento del metabolismo basal.

Por el contrario los niveles plasmáticos de hormonas tiroideas realizan un feed back negativo a nivel hipofisiario (células tirotropas), logrando de esta manera homeóstasis del eje.

HIPERTIROIDISMO

Fisiopatología

Tirotoxicosis: estado hipermetabólico producto de elevación de la concentración de T3 y T4 libres circulantes, principalmente por una hiperfunción tiroidea o hipertiroidismo, pero también producto de excesiva liberación de HT preformada (tiroiditis) o por fuente extratiroidea.

Causas de Tirotoxicosis	
Con hipertiroidismo	Sin hipertiroidismo
Primarias	• Tiroiditis granulomatosa (de De Quervain) • Tiroiditis linfocítica subaguda • Estruma ovárico (teratoma ovárico con tejido tiroideo) • Tirotoxicosis facticia (ingesta de tiroxina exógena)
• Hiperplasia tóxica difusa (Enf. Graves) • Bocio multinodular hiperfuncional (tóxico) • Adenoma hiperfuncional (tóxico) • Hipertiroidismo inducido por yodo	
Secundarias	
• Adenoma hipofisario secretor de TSH	

Clínica

Explicada por el hipermetabolismo de las HT y la hiperactividad del sistema nervioso simpático:

- Constitucionales: Piel blanda, caliente, enrojecida. Intolerancia al calor, sudoración excesiva, pérdida de peso con apetito aumentado.
- Digestivos: hiper-motilidad y diarrea por hiper-peristaltismo intestinal.
- Cardíacos: palpitaciones, taquicardia. En ancianos ICC.
- Neuromuscular: nerviosismo, irritabilidad, temblor, debilidad muscular proximal (miopatía tiroidea).
- Ocular: mirada fija y amplia por hiperestimulación de los elevadores palpebrales superiores y retracción palpebral. Oftalmopatía tiroidea con proptosis ocurre en Enfermedad de Graves.
- Hipertiroidismo apático: No presentan los típicos síntomas adrenérgicos de pacientes jóvenes. El diagnóstico se establece por laboratorio en pacientes ancianos con pérdida de peso inexplicada o trastornos depresivos.

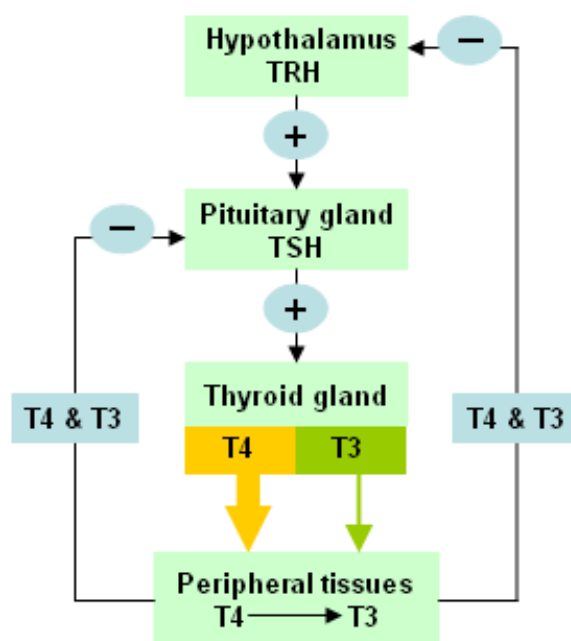
Diagnóstico

Clínica + laboratorio: disminución hasta la supresión de la TSH, con T4 libre elevada. Valor Normal de TSH: 0,4-4,5. En hipertiroidismo secundario (hipófisis) o terciario (hipotálamo), TSH es normal o alta. En algunos casos, el hipertiroidismo se debe a T3 alto (toxicosis T3), con T4 libre disminuída, por lo que se debe medir T3 sérico.

En ocasiones es útil medir la captación de yodo radioactivo por la tiroides para determinar etiología, a través de un cintigrama tiroideo. El incremento de la captación difusamente (Enf. Graves) o nódulo solitario (adenoma tóxico), o reducción de la captación (tiroiditis).

HIPOTIROIDISMO

Producto de un trastorno estructural o funcional, interfiriendo en la producción adecuada de HT. La principal etiología en el mundo es la deficiencia alimentaria de yodo, pero en países desarrollados predominan las causas autoinmunes. Defectos genéticos son infrecuentes: disgenesia tiroidea y bocio dishormonogenético.



Causas de Hipotiroidismo	
Primario (glandular)	Secundario (Central)
• Anomalías del desarrollo (disgenesia), mutaciones PAX8 – FOXE1 • Defecto genético biosíntesis HT: bocio dishormonogenético • Cirugía, post-ablación • Tiroiditis de Hashimoto • Deficiencia de yodo • Fármacos (litio, yoduro, ácido p-aminosalicílico)	- Insuficiencia hipofisaria - Insuficiencia hipotalámica

Clínica

- Cretinismo: hipotiroidismo post nacimiento, endémico en zonas con déficit de yodo en la dieta, actualmente es poco frecuente por la suplementación de yodo en alimentos. Existen defectos enzimáticos que interfieren en la síntesis de HT: cretinismo esporádico. Alteraciones del desarrollo óseo y SNC, retraso mental, talla baja, rasgos faciales toscos, lengua que protruye, hernia umbilical. La gravedad del retraso mental depende del momento de inicio de deficiencia intrauterina de T3 y T4 que cruzan la placenta para el desarrollo del cerebro fetal. Si existe déficit HT materno antes del desarrollo tiroideo fetal, retraso mental grave. Si el déficit ocurre luego del desarrollo fetal tiroideo, habrá desarrollo cerebral normal fetal.
- Mixedema / Enf. De Gull: hipotiroidismo en adultos. Apatía generalizada, bradipsiquia, intolerancia al frío, aumento de peso. Acumulaciones de mixedema, rico en mucopolisacáridos en piel y tejido subcutáneo con ensanchamiento de estructuras faciales, macroglosia y voz grave. Estreñimiento. Derrame pericárdico frecuente con hipertrofia cardíaca posterior, generando insuficiencia cardíaca.

Diagnóstico

Medición de TSH, con elevación en el hipotiroidismo primario, por pérdida de la inhibición del feedback sobre TRH en el hipotálamo, aumentando la producción de TSH. En hipotiroidismo por enfermedad hipotalámica o hipofisaria, TSH no aumenta. T4 sérica está disminuida en hipotiroideos de cualquier origen.

TIROIDITIS

Inflamación del tiroides, ya sea por enfermedad aguda con dolor tiroideo intenso (tiroiditis infecciosa), subaguda con dolor tiroideo moderado (granulomatosa o de De Quervain), o crónica no dolorosa (fibrosa o de Riedel).

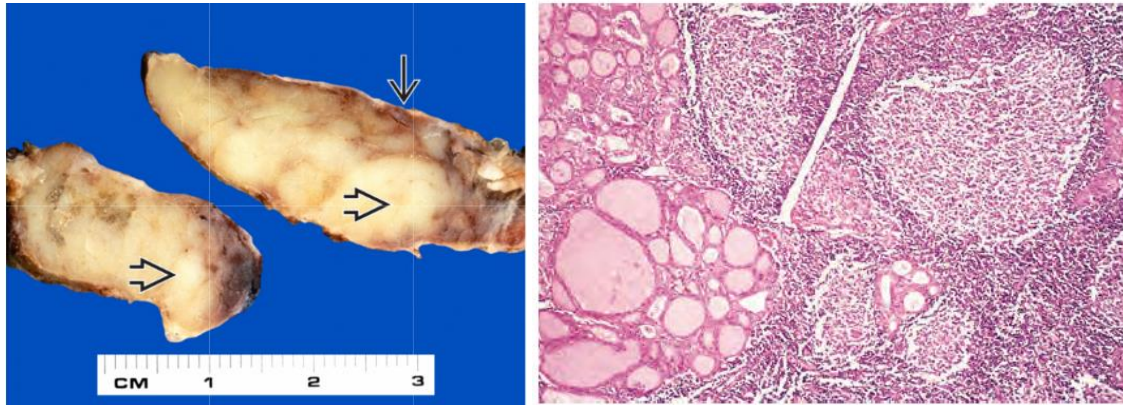
1. Tiroiditis Linfocítica crónica de Hashimoto

Insuficiencia gradual tiroidea por destrucción auto inmunitaria de tipo humoral. Hay deterioro de la autotolerancia a autoantígenos tiroideos, detectándose auto anticuerpos, con pérdida progresiva de células epiteliales tiroideas, sustituidas por células mononucleares y fibrosis. Dentro de los mecanismos inmunitarios encontramos: muerte celular mediada por linfocitos T CD8+, por citoquinas (IFN- γ que recluta y activa macrófagos) y por citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos a través de anticuerpos antitiroideos (antitiroglobulina y antiperoxidasa tiroidea).

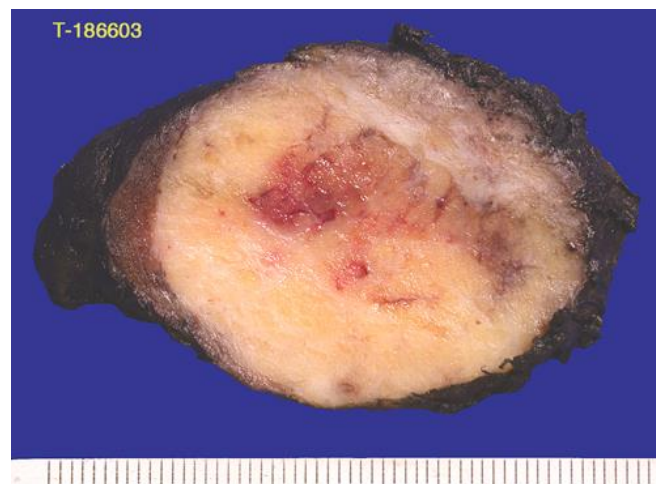
Tiene componente genético: concordancia de 40% en gemelos monocigóticos y anticuerpos antitiroideos (+) en 50% de hermanos asintomáticos en pacientes afectados. Se asocia a polimorfismos en genes relacionados con la regulación de la inmunidad.

Causa más frecuente de hipotiroidismo sin deficiencia de yodo. Más probable entre 45 y 65 años con predominio en mujeres (10-20:1). Rara vez puede presentarse en niños: bocio no endémico.

Morfología: Agrandamiento difuso y simétrico del tiroides. Al corte, pálido, pardo grisáceo, tejido firme y algo friable. Microscopía: infiltrado inflamatorio mononuclear con linfocitos T y B pequeños, células plasmáticas, centros germinales desarrollados y tejido conjuntivo aumentado. Folículos tiroideos atróficos con destrucción y metaplasia del epitelio folicular cúbico bajo a células de Hürthle u oxífilas: citoplasma abundante, eosinófilo y granular, con numerosas mitocondrias. Existe una variante fibrosante con tiroides pequeña y atrófica, cuya fibrosis no se extiende más allá de la cápsula glandular.



Tiroiditis de Hashimoto difusa y multinodular. Folículos linfoides hiperplásicos



Tiroiditis de Hashimoto nodular

Clínica Bocio no doloroso, simétrico y difuso, pero en ocasiones es localizado, haciendo sospechar una neoplasia. Se asocia hipotiroidismo (T3 y T4 cae con aumento de TSH compensador). Estos pacientes pueden presentar otras enfermedades autoinmunes. Estudios indican predisposición a carcinoma papilar.

2. Tiroiditis Aguda

Por infección bacteriana o fúngica en desnutridos, inmunodeprimidos o con traumatismos de cabeza y cuello.

Morfología: Agrandamiento doloroso tiroideo. Microscopía: inflamación aguda con colecciones purulentas.



Tiroiditis aguda

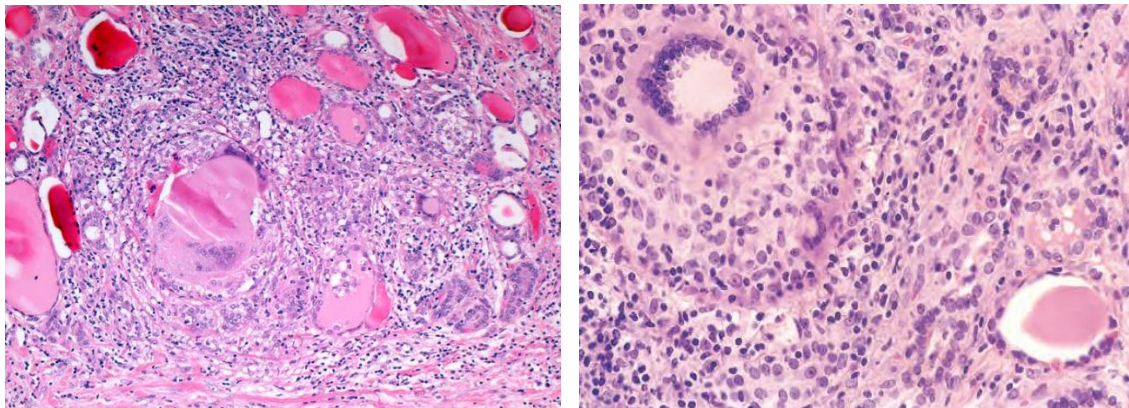
3. Tiroiditis Granulomatosa Subaguda de De Quervain

Se postula que se debe a una infección viral o a un proceso inflamatorio pos vírico, en donde existe el antecedente de infección de vías respiratorias altas. La respuesta inmunológica es limitada.

Predomina en mujeres entre 30 y 50 años.

Morfología: Tiroides firme, cápsula intacta, con o sin agrandamiento uni o bilateral.

Microscopía: rotura folicular con extravasación de coloide que provoca una reacción granulomatosa con infiltrado polimorfonuclear, linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y células gigantes. Se cura tras la resolución de la inflamación y fibrosis.



Tiroiditis Granulomatosa de Quervain

Clínica Inicio agudo, con dolor cervical (más al tragar), fiebre, malestar general, bocio variable. Aumento de leucocitos, VHS y PCR (proteína C reactiva).

Hipertiroidismo temporal por disfunción folicular y liberación excesiva de HT. Con la progresión, la destrucción glandular, puede pasar a hipotiroidismo temporal. La afección es autolimitada volviendo a un estado eutiroideo en 6-8 semanas.

4. Tiroiditis Linfocítica Subaguda / Silente / Indolora / Postparto

De probable etiología autoinmune de tipo celular; por Ac antitiroideos (+). Afecta a mujeres de mediana edad. Presentan una masa indolora (bocio) cervical con tirotoxicosis inicial por daño

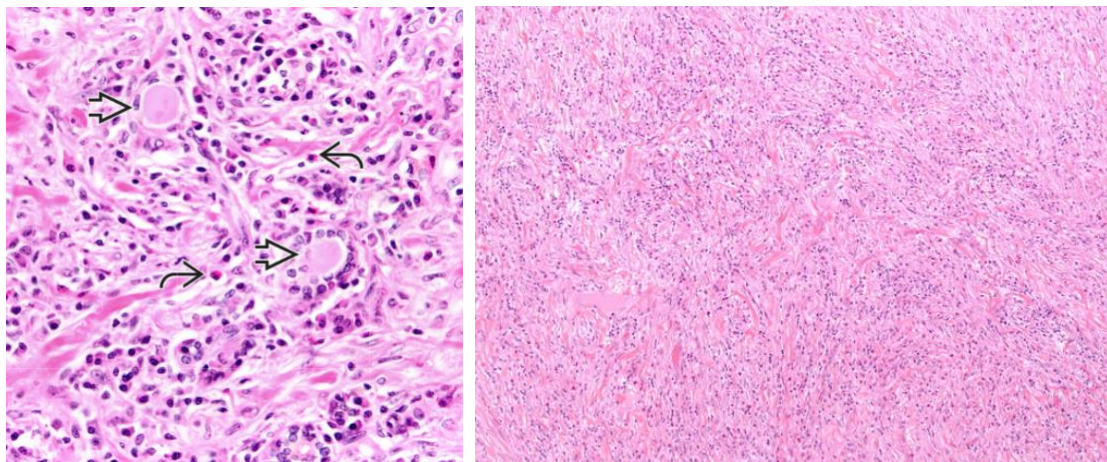
del tejido tiroideo y eutiroidismo meses después. En ciertas pacientes, progresa a hipotiroidismo.

Morfología: Macroscópicamente hay aumento leve y simétrico de tamaño, o sin cambios.

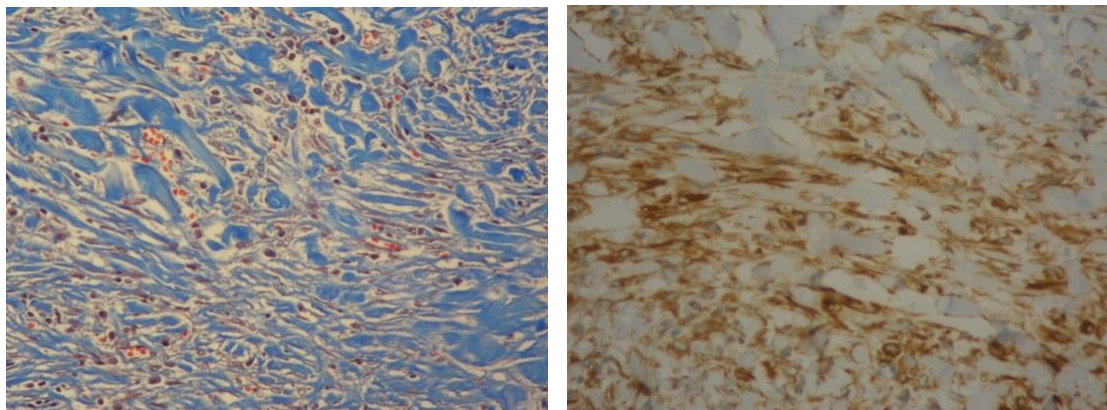
Microscopía: infiltración linfocítica e hiperplasia de centros germinales.

5. Tiroiditis de Riedel

Se caracteriza por presentar una extensa fibrosis de la glándula tiroides y de las estructuras adyacentes. Su etiología no es clara. Por un lado se cree que tiene un origen autoinmune (60% de las pacientes presentan anticuerpos ATPO) y por otro lado que es una manifestación de una enfermedad sistémica llamada fibroesclerosis multifocal idiopática. Predomina en mujeres entre los 20 y 50 años.



Tiroiditis de Riedel con áreas de inflamación subaguda y otras con extensa fibrosis



Tiroiditis de Riedel: tinción de tricrómico (azul) y vimentina en áreas de fibrosis

Los trastornos autoinmunes del tiroides van desde una hiperfunción en Graves a una hipofunción en Hashimoto. En ocasiones pueden coexistir, con superposición histológica (infiltración prominente de células linfoides intratiroides con formación de centros germinales). En ambos trastornos está aumentada la frecuencia de otras enfermedades autoinmunes: LES, anemia perniciosa, DM1 y enfermedad de Addison.

ENFERMEDAD DE GRAVES (hipertiroidismo autoinmune)

Causa más frecuente de hipertiroidismo endógeno. Afecta a mujeres siete veces más que a hombres, entre 20 y 40 años, en EEUU hasta 2%. Factor genético: concordancia entre gemelos monocigóticos de 60%.

Ocurre una pérdida de autotolerancia a autoantígenos tiroideos, mediante la producción de autoanticuerpos:

- Inmunoglobulina tiroestimulante: IgG se une al receptor de TSH (simulando su acción), estimulando la adenilatociclasa y aumentando la liberación de HT.
- Inmunoglobulina estimulante del crecimiento de la glándula tiroidea.
- Inmunoglobulinas inhibitoras de la unión de TSH a su receptor, inhibiendo la función celular tiroidea. Esto explica que ciertos pacientes desarrollen episodios de hipotiroidismo.

La oftalmopatía de Graves ocurre por:

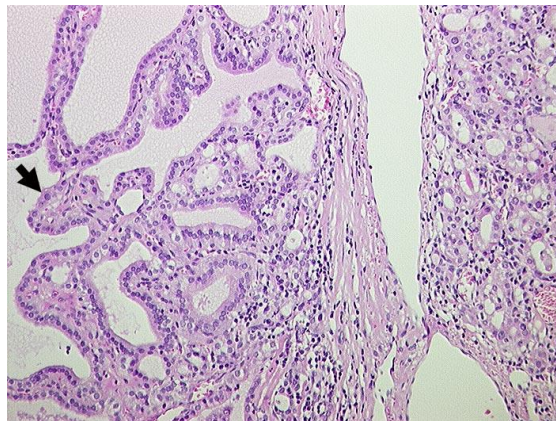
- Infiltración del espacio retroorbitario por células mononucleares (linfocitos T)
- Edema y tumefacción inflamatoria de los músculos extraoculares.
- Acumulación GAG, ácido hialurónico, condroitin-sulfato.
- Infiltración grasa.

Lo anterior aumenta el volumen del tejido conjuntivo retroorbitario y de los músculos extraoculares, desplazando el globo ocular adelante, pudiendo interferir en su función.

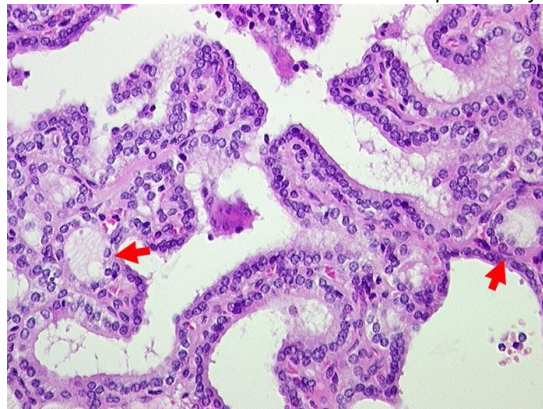
Morfología: Bocio difuso por hipertrofia e hiperplasia difusa. Puede llegar a pesar: 50-150 gr. Tiroides blando y suave con cápsula intacta. Microscopía: hiperplasia folicular con infiltrado de linfocitos. Las células epiteliales foliculares son altas, cilíndricas, muy numerosas que forman papilas que se proyectan a la luz folicular sin eje fibrovascular (diferenciándose de los carcinomas papilares) ni cambios nucleares. Coloide pálido con bordes festoneados. Intersticio con infiltrados linfoides (linfocitos T, B y células plasmáticas), con centros germinales frecuentes.



Bocio difuso en Enfermedad de Basedow-Graves



Papilas sin eje fibro vascular (flecha)



Sin las características nucleares del carcinoma papilar

Clínica Triada de Graves:

- Tirotoxicosis, por bocio difuso y tiroides hiperfuncional.
- Oftalmopatía distiroidea infiltrante con exoftalmos (40%). La hiperactividad simpática provoca una mirada fija e intensa con retracción palpebral, cuya persistencia produce trastornos corneales.
- Dermopatía infiltrante localizada / Mixedema pretibial, generando engrosamiento e induración en piel de los tobillos, como pápulas o nódulos, pigmentados y de textura de piel de naranja.

El incremento de flujo sanguíneo a través de la glándula hiperactiva produce un soplo audible.

Laboratorio: elevación T4 y T3 libres, con disminución de TSH. Aumento de la captación de yodo radiactivo y captación difusa en la gammagrafía con yodo marcado.

BOCIO UNINODULAR Y MULTINODULAR COLOIDEO (bocio hipotiroideo)

Producto de una alteración en la síntesis de HT, generalmente por deficiencia dietética de yodo, generando un incremento compensador de TSH, ocasionando hipertrofia e hiperplasia de las células foliculares con el consecuente aumento de tamaño tiroideo. Esto compensa la deficiencia asegurando un estado metabólico eutiroideo. Si el trastorno es grave, la compensación es inadecuada, provocando hipotiroidismo con bocio, cuyo agrandamiento es proporcional al grado y duración de la deficiencia de HT.

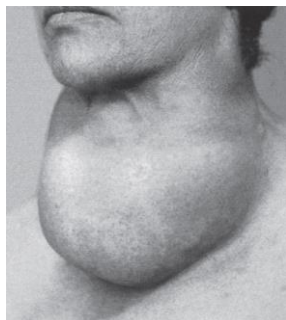
- Bocio endémico: en zonas geográficas donde el aporte alimentario con poco yodo. Endémico: >10% población con bocio, generalmente en áreas montañosas: Himalaya y Andes. Con la suplementación de yodo en la dieta, su frecuencia y gravedad ha disminuido.
- Bocio esporádico: en mujeres en la pubertad o adulto joven, con incremento fisiológico de la demanda de T4. Puede deberse a ingesta de sustancias que interfieren en la síntesis de HT: calcio y verduras crucíferas (coles, coliflor), o a defectos enzimáticos hereditarios. En la mayoría de los casos, es idiopático.

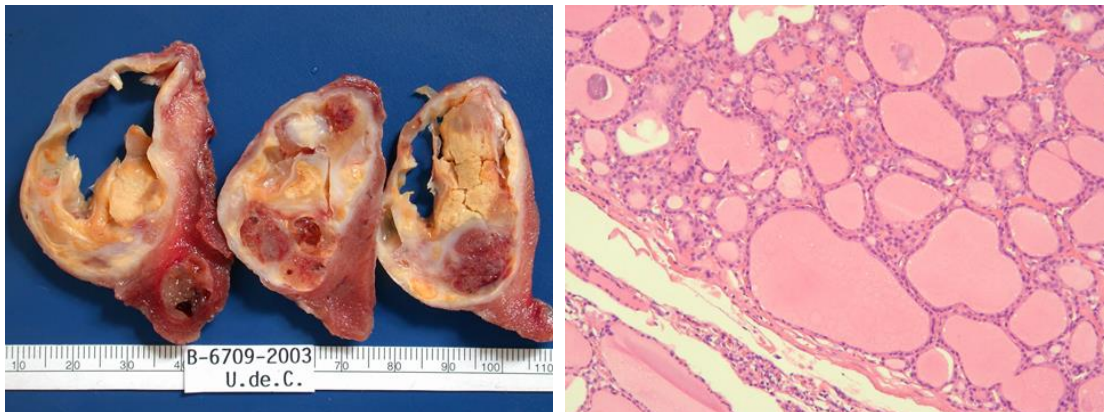
Morfología: Bocio difuso y simétrico. Si aumenta la ingesta dietética de yodo o disminuye la demanda de HT, el epitelio folicular involuciona formando un tiroides rico en coloide (bocio coloideo). Al corte: parda, vítrea y traslúcida.

Microscopía: epitelio folicular hiperplásico (etapas precoces) o aplanado y cúbico (involución). La repetición de hiperplasia e involución produce un crecimiento irregular tiroideo, denominado Bocio Multinodular, hormonalmente silentes, pero un 10% en 10 años se manifiesta con tirotoxicosis secundaria al desarrollo de nódulos autónomos productores de HT independiente de TSH, trastorno conocido como Bocio Multinodular Tóxico o Síndrome de Plummer.

Los bocios multinodulares son glándulas multilobuladas aumentadas de tamaño con patrón asimétrico. Al corte: nódulos irregulares con coloide gelatinoso pardo. Lesiones más antiguas presentan áreas de fibrosis, hemorragia, calcificación y cambios quísticos.

Microscopía: folículos llenos de coloide revestidos por epitelio plano inactivo y áreas de hipertrofia e hiperplasia epitelial folicular.





Clínica Efectos de masa por el bocio, pudiendo causar obstrucción de vías respiratorias, disfagia y compresión de grandes vasos cervicales y del tórax superior (síndrome de vena cava superior), junto a los problemas estéticos asociados. A largo plazo se puede desarrollar un nódulo hiperfuncional (tóxico) probando hipertiroidismo. La incidencia de un proceso maligno en bocios multinodulares a largo plazo es baja (<5%), pero se debe sospechar en bocios con cambios bruscos de tamaño o síntomas infiltrativos asociados.

GLANDULA TIROIDES. PATOLOGIA NEOPLASICA

En la tiroides, la patología neoplásica es variable, desde adenomas benignos circunscritos a carcinomas anaplásicos agresivos. Pacientes con nódulos tiroideos tienen mayor posibilidad de desarrollar una neoplasia. La mayoría de los nódulos solitarios son benignos: adenomas foliculares o no neoplásicos: nódulo dominante en bocio multinodular, quiste simple o focos de tiroiditis. Carcinomas son infrecuentes (<1% de nódulos tiroideos solitarios).

Tomando como tendencia general, es más probable que sea neoplásico cuando es un nódulo solitario, se da en paciente joven, hombre y tiene antecedente de radiación en cabeza y cuello. Si capta yodo radiactivo (nódulo caliente), sería benigno ya que serían células bien diferenciadas. La valoración morfológica de un nódulo tiroideo se realiza mediante punción con aspiración con aguja fina PAAF y estudio histológico que daría información definitiva de su naturaleza.

ADENOMAS

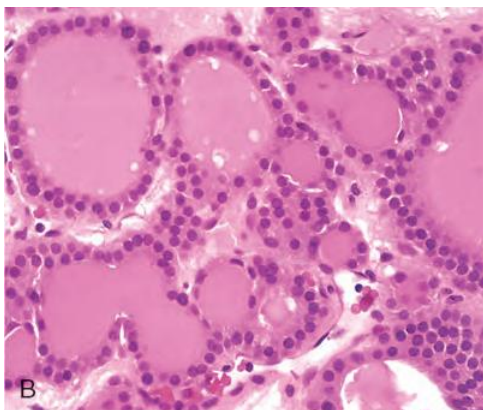
Neoplasias benignas derivadas del epitelio folicular. Suelen ser solitarios, es difícil distinguirlos de un nódulo dominante de un bocio multinodular. La mayoría son no funcionales, pero una proporción produce HT (adenomas tóxicos), causando tirotoxicosis clínica. En general, no son precursores de carcinomas, pero se comparten alteraciones genéticas con un subgrupo de carcinomas foliculares.

Las mutaciones somáticas activadoras con ganancia de función en el gen que codifica TSH-R y en el gen de la subunidad α de G_s provocan la síntesis de HT por las células foliculares independiente de TSH (autonomía tiroidea) resultando un hipertiroidismo sintomático y un nódulo tiroideo caliente en estudio cintigráfico. Estas mutaciones se encuentran en más de la

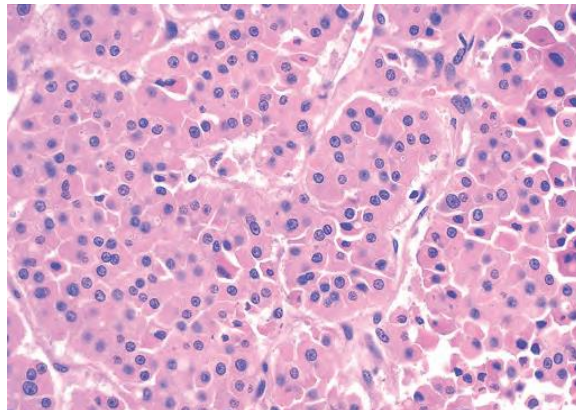
mitad de los adenomas tóxicos y también en nódulos autónomos dando lugar a bocios multinodulares tóxicos.

Morfología: Lesión solitaria y esférica que comprime la porción tiroidea no neoplásica generalmente de 2 a 3 cm, delimitada por una cápsula intacta bien definida de tejido conjuntivo, permitiendo diferenciarla de los bocios multinodulares, de múltiples nódulos al corte, que no comprimen el parénquima sano y no presentan una cápsula delimitada. Valoración capsular permite diferenciación de los adenomas foliculares de los carcinomas foliculares, que presentan invasión capsular y/o vascular.

Microscopía: células constituyen folículos uniformes. Las células pueden tener citoplasma granular eosinófilo (cambios oxífilos o células de Hürthle). La clínica y comportamiento del adenoma de células de Hürthle es similar al adenoma convencional. Los adenomas pueden mostrar pleomorfismo nuclear focal, atipía y nucléolos prominentes, no constituyendo malignidad.



Adenoma folicular



Adenoma de Células de Hurtle

Clínica Nódulos indoloros, descubiertos en el examen físico. Grandes masas producen síntomas locales (dificultad para tragar). Adenomas tóxicos pueden presentar tirotoxicosis, presentándose en la gammagrafía como nódulos calientes, sin riesgo de malignización. En cambio, los adenomas convencionales captan yodo con menor intensidad que parénquima sano, siendo nódulos fríos, de los cuales el 10% se maligniza.

Para la valorización preoperatoria se usa ecografía y PAAF. El diagnóstico definitivo del adenoma es mediante histología. Los adenomas sospechosos se extirpan para descartar malignidad. Tienen excelente pronóstico y no se producen recidivas ni metástasis.

CARCINOMAS

Poco frecuentes: 1,5% de los cánceres en EEUU. Predominan en mujeres al inicio o en la vida adulta y sin diferencias de sexo en la infancia o al final de la adultez. La mayoría de los carcinomas (excepto el medular) deriva del epitelio folicular, siendo la mayoría lesiones bien diferenciadas y de buen pronóstico; que pueden ser curadas con cirugía y/o radioyodo.

Subtipos:

- Papilar: >85%
- Folicular: 5-15%
- Anaplásico (indiferenciado): <5%
- Medular: 5%

Patogenia

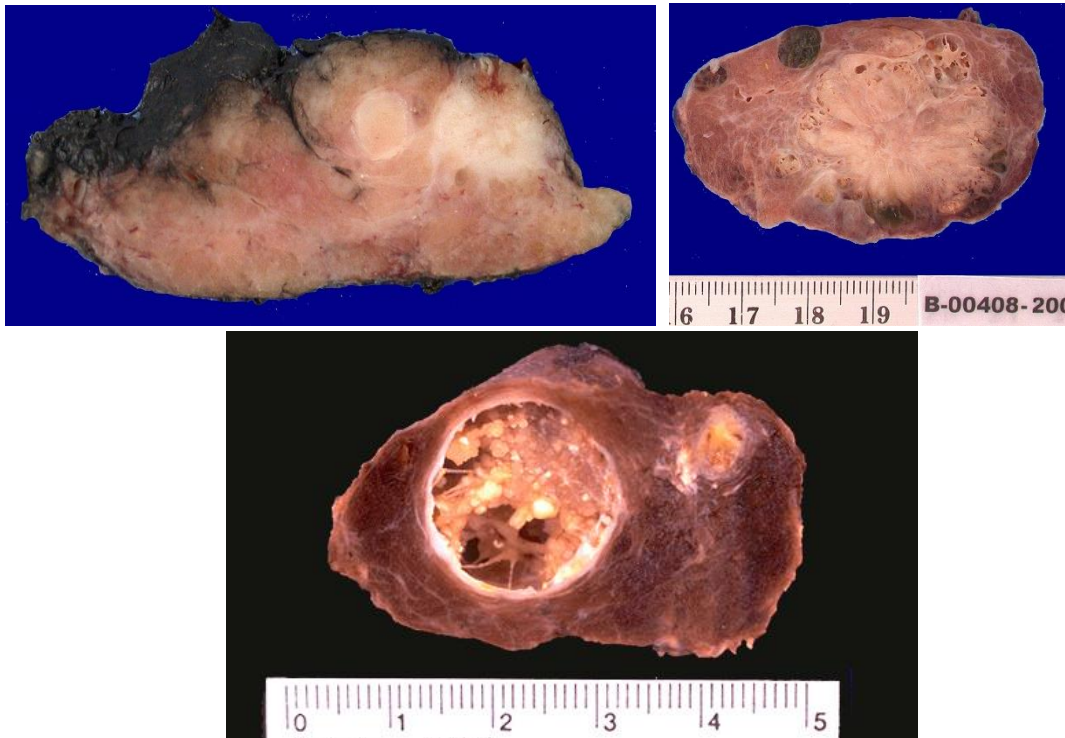
- Factores genéticos: las alteraciones genéticas de las neoplasias malignas derivados de células foliculares (no el carcinoma medular) se agrupan en dos vías: cinasa activada por mitógenos (MAP) y fosfatidil-inositol-3-cinasa (PI3K)/AKT. Normalmente, las vías se activan temporalmente uniendo los ligandos del factor de crecimiento soluble al dominio extracelular de las tirosinas cinasas del receptor, permitiendo la autofosforilación del dominio citoplasmático del receptor, desencadenando la transducción de la señal intracelular. En las mutaciones, hay ganancia de función por activación constitutiva en ausencia del ligando, estimulando la carcinogénesis.
- Factores medioambientales: exposición a radiación ionizante (primeros 20 años de vida), incrementa la incidencia de carcinomas papilares, visto en niños expuestos a radiación ionizante en Chernóbil. La deficiencia de yodo en la dieta (bocio consecuente) se asocia a carcinomas foliculares.

1. CARCINOMA PAPILAR

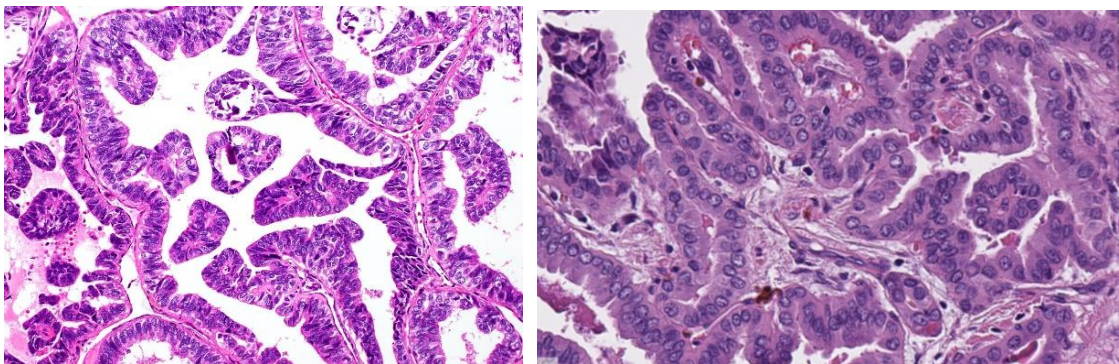
Forma más frecuente (>85%), a cualquier edad, la mayoría asociado a antecedentes de exposición a radiación ionizante, más frecuente en mujeres. Edad promedio: 40 años. 90% de los cánceres tiroideos en niños son papilares.

Patogenia Activación vía MAP-cinasas: reordenamiento de gen RET o NTRK I, que codifican tirosina quinasas receptoras transmembranas y NTRK I que implica mutaciones puntuales activadoras de BRAF, cuyo producto forma parte de la vía MAP-cinasa. Normalmente el gen RET no se expresa, por lo que el reordenamiento cromosómico, ponen a RET bajo el control transcripcional y así expresarse constitutivamente en el epitelio tiroideo, formándose nuevas proteínas de fusión: RET/PTC, que aparecen en el 20-40% de los carcinomas papilares. En 5-10% hay reordenamientos de NTRK I y las proteínas de fusión resultantes se expresan constitutivamente, provocando activación de la vía MAP-cinasa. Entre un 40% tiene una mutación con ganancia de función del gen BRAF (cambio valina-glutamato en el codón 600). Los reordenamientos o mutaciones tienen efectos redundantes, todos activan la señalización MAP-cinasa, pero se presenta un trastorno genético a la vez y no ambos.

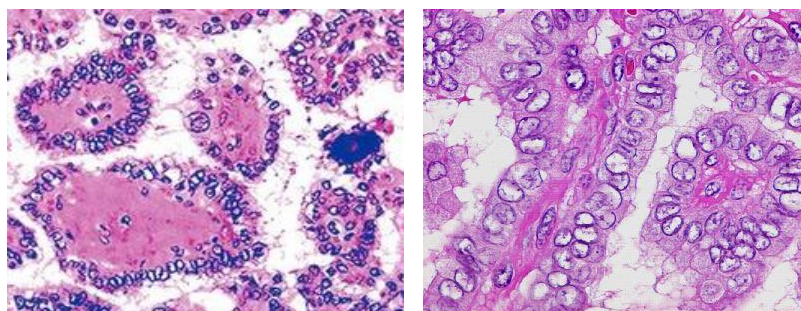
Morfología Lesiones solitarias o multifocales, generalmente >1 cm, entre 2-3 cm, blanquecinas. Generalmente de bordes irregulares que infiltran el parénquima adyacente.



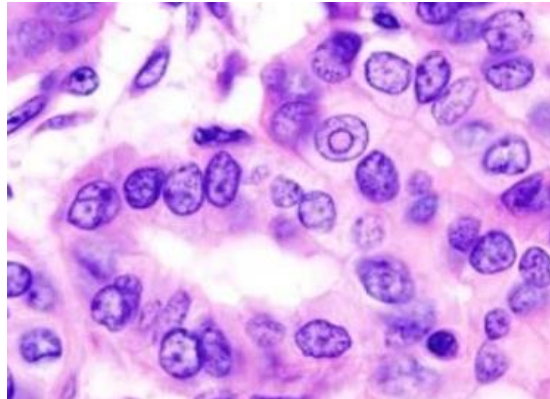
Algunos casos están bien delimitados y encapsulados (variante encapsulada). Contienen áreas de fibrosis, calcificación y degeneración quística, necrosis rara. Al corte: granulares con focos papilares distinguibles macroscópicamente. Diagnóstico definitivo: estudio microscópico de las características del núcleo, incluso en ausencia de estructura papilar.



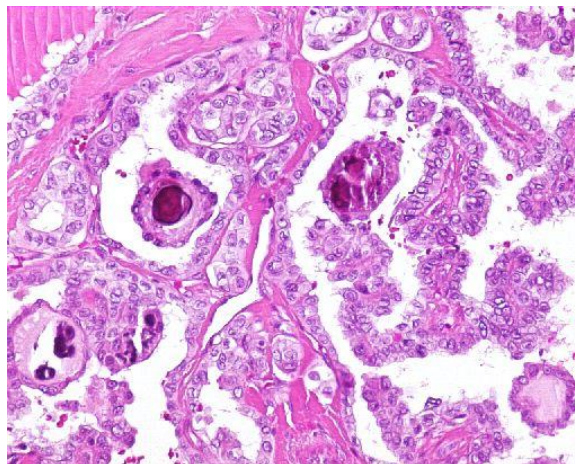
Las papilas son complejas y revestidas por células columnares con núcleos vesiculosos característicos los cuales tienen cromatina finamente dispersa con aspecto de transparencia a la microscopía óptica, denominándose núcleos en vidrio esmerilado (también llamados de “Anita la Huerfanita”).



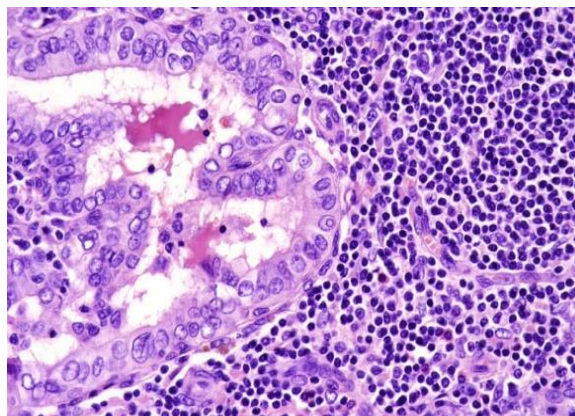
Hay invaginaciones citoplasmáticas asemejando el aspecto de inclusiones intranucleares (pseudo-inclusiones).



Dentro de las papilas hay estructuras concéntricas calcificadas: cuerpos de Psamoma (depósitos de calcio en áreas de infarto en los extremos de las papilas o en el estroma tumoral).



Puede haber focos de infiltración linfática por las células tumorales, pero infiltración de vasos sanguíneos es poco frecuente. 50% tiene metástasis a linfonodos cervicales.



Ganglio linfático con metástasis de carcinoma papilar del tiroides

Hay más de doce variantes de carcinoma papilar, el más frecuente es la variante folicular (formado predominante o exclusivamente por folículos), que puede ser encapsulada y tiene menor incidencia de metástasis ganglionar y de extensión extratiroidea que los carcinomas papilares convencionales.

Clínica Son tumores no funcionales. Se presenta como masa indolora cervical dentro del tiroides o como metástasis en linfonodo cervical. Diagnóstico preoperatorio con PAAF a partir de características nucleares.

Son lesiones poco activas, con supervivencias a 10 años >95%. Invade los linfáticos, teniendo metástasis en 50% de linfonodos regionales al diagnóstico. Esto pareciera no influir en el pronóstico, que ya es bueno. 5% hace metástasis hematógenas al pulmón y hueso. La supervivencia depende de la edad del paciente (peor pronóstico en >40 años), extensión extra tiroidea, metástasis a distancia (+) o estadios avanzados.

Revisar Imagen virtual de pulmón con metástasis de carcinoma papilar del tiroides:

http://www.virtualpathology.leeds.ac.uk/slides/library/view.php?path=%2FResearch_4%2FTeaching%2FEducation%2FPostgraduate%2FMaleki_FRCPath_collection%2FSet_006%2F334550.s
vs

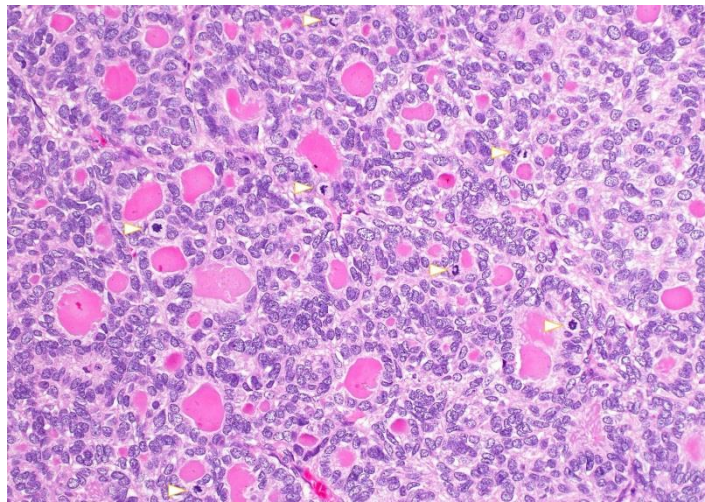
2. CARCINOMA FOLICULAR

5-15% de los carcinomas tiroideos primarios y 25-40% en áreas con déficit de yodo. Mayor en mujeres (3:1), entre 40-60 años. Más frecuente en áreas con deficiencia de yodo en la dieta (disminución o estabilización de la incidencia en zonas con yodo suficiente).

Patogenia Un 40% tiene mutaciones de la vía PI3K/AKT, implicando una activación oncogénica constitutiva, incluyendo mutaciones puntuales con ganancia de función de RAS y PIK3-CA, amplificación de PIK3 y mutaciones con pérdida de función de PTEN (supresor tumoral y regulador negativo). Un incremento progresivo de mutaciones en RAS y PIK3-CA desde los adenomas benignos a carcinomas foliculares y anaplásicos indica evolución molecular e histogenia compartida.

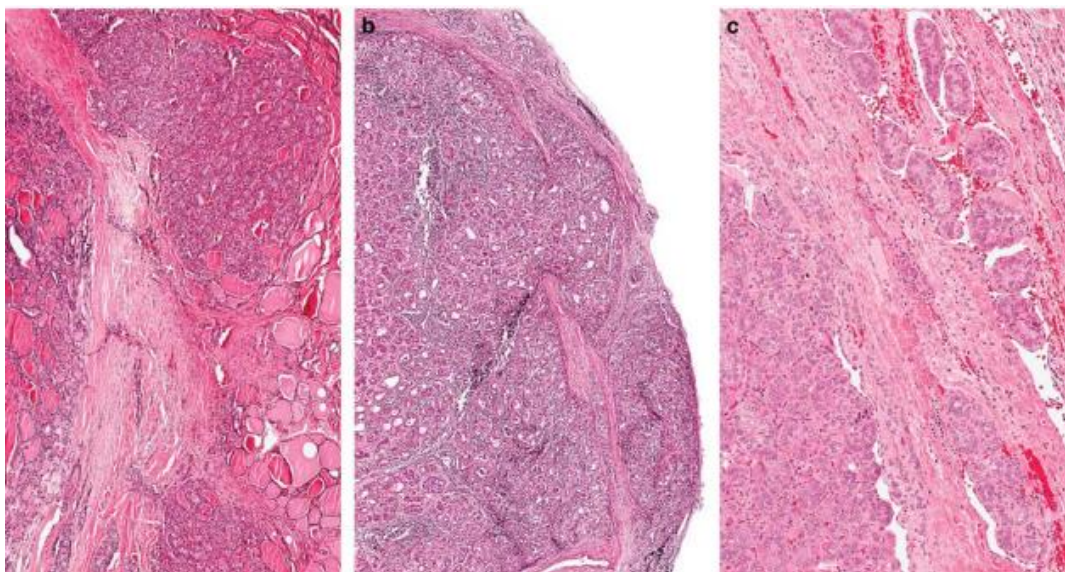
Un 40% presenta traslocación (2,3)(q13;p25) creando un gen de fusión compuesto por porciones de PAX8 (importante en el desarrollo tiroideo) y del gen del receptor activado por el proliferador de peroxisomas PPARG, cuyo producto es un receptor hormonal nuclear implicado en diferenciación terminal celular.

Morfología Usualmente masa solitaria. Puede haber hemorragia y necrosis. Pueden ser ampliamente invasivos e infiltrar el parénquima o mínimamente invasivos, conformando lesiones muy delimitadas, dificultando la distinción con los adenomas foliculares, requiriendo muestras histológicas extensas de la interfase cápsula tumoral – tiroides para excluir la invasión capsular o vascular que son los criterios de malignidad.



Carcinoma folicular: folículos neoplásicos con presencia de mitosis

Microscópicamente corresponden a células uniformes que forman folículos pequeños y redondos con un patrón microfolicular o trabecular, y en otros casos, es menos evidente la diferenciación. Se puede identificar variantes de células de Hürthle (oncocítica). No presentan las características nucleares de carcinoma papilar. Actividad mitótica variable.



(A, b): Traspaso de la capsula y (c): invasión vascular en carcinoma folicular

Clínica Más frecuente como nódulos tiroideos fríos solitarios. Es poco frecuente que estos sean hiperfuncionales. Se disemina vía hematógena al pulmón, hueso, cerebro e hígado. Es poco frecuente las metástasis a linfonodos regionales. 50% de los carcinomas ampliamente invasivos fallecen antes de 10 años, y <10% de los carcinomas mínimamente invasivos fallecen en el mismo tiempo.

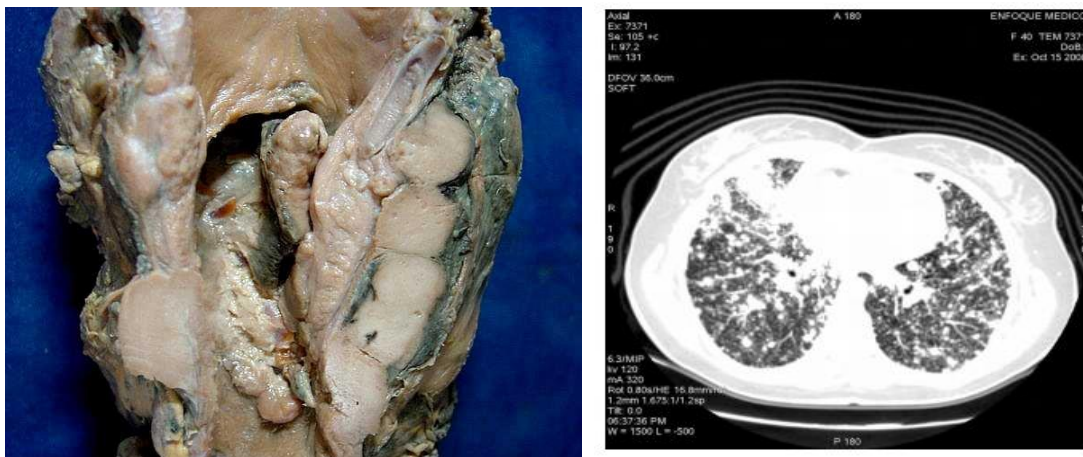
El tratamiento es la escisión quirúrgica. Las metástasis bien diferenciadas pueden captar yodo radiactivo, útiles para su localización y ablación. Pacientes reciben HT después de la cirugía para suprimir la TSH endógena.

3. CARCINOMA ANAPLÁSICO

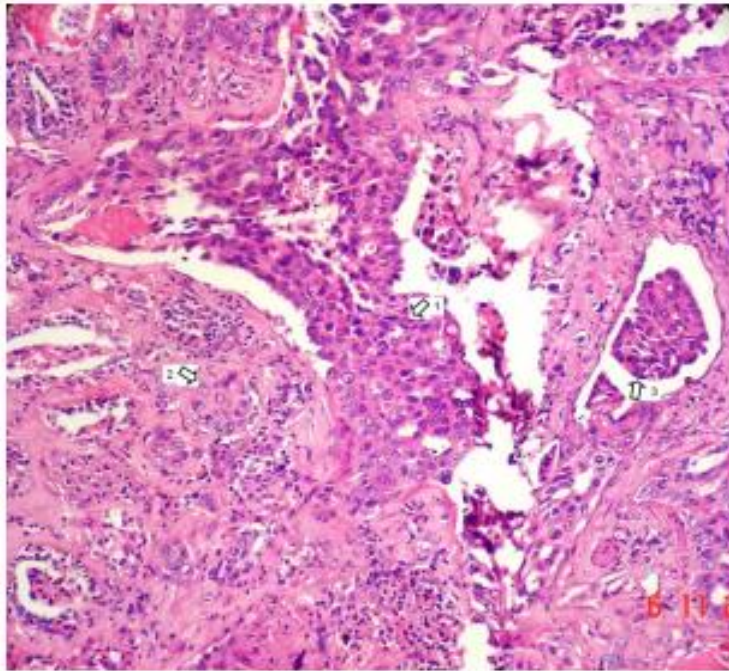
Tumores indiferenciados del epitelio folicular. Es el más agresivo y de peor evolución de todos los cánceres tiroideos, con mortalidad cercana al 100%. Corresponde al 5-10 % de todas las neoplasias malignas de tiroides, con una supervivencia menor de 6 meses posterior al diagnóstico. Edad media de 65 años. Un 25% tienen el antecedente de carcinoma tiroideo bien diferenciado, y otro 25% presenta un tumor simultáneo bien diferenciado en la muestra resecada.

Patogenia Agresivos y mortales, pueden aparecer de novo, pero más frecuente a partir de la dediferenciación de un carcinoma papilar o folicular bien diferenciado, presentan mutaciones RAS o PIK3CA con mayor tasa, indicando que la presencia de mutaciones predispondría la transformación desde neoplasias existentes. Además hay inactivación de TP53, relacionado con su comportamiento agresivo.

Morfología Masas voluminosas que crecen muy rápido hasta superar la cápsula tiroidea infiltrando estructuras adyacentes. Microscopía: células intensamente anaplásicas que adopta patrones histológicos: células gigantes pleomorfas grandes, células fusiformes con aspecto sarcomatoso, o mixtas. Se puede identificar focos de diferenciación papilar o folicular, indicando su origen desde un carcinoma mejor diferenciado.



Carcinoma anaplásico del tiroides infiltrando la laringe y metástasis pulmonares múltiples.



Carcinoma indiferenciado del tiroides: Nidos sólidos de células malignas con artefacto de retracción del estroma (flecha), nidos más pequeños invadiendo el estroma (flecha) y un émbolo tumoral intralinfático (flecha).

Clínica El cuadro habitual de presentación es el de un tumor cervical en la región anterior del cuello, de crecimiento rápido y progresivo que provoca dolor cervical, disnea, disfonía y disfagia con infiltración de las estructuras vecinas de manera temprana en su evolución, y conduce a la muerte por disfagia. La parálisis de las cuerdas vocales se encuentra hasta en el 30 % de los pacientes. Estos tumores pueden duplicar su volumen en una semana de observación.

4. CARCINOMA MEDULAR

Neoplasias malignas neuroendocrinas derivadas de células para-foliculares o C del tiroides, los cuales segregan calcitonina cuya medición ayuda al diagnóstico y al seguimiento postoperatorio. También elaboran otras hormonas: somatostatina, serotonina y VIP.

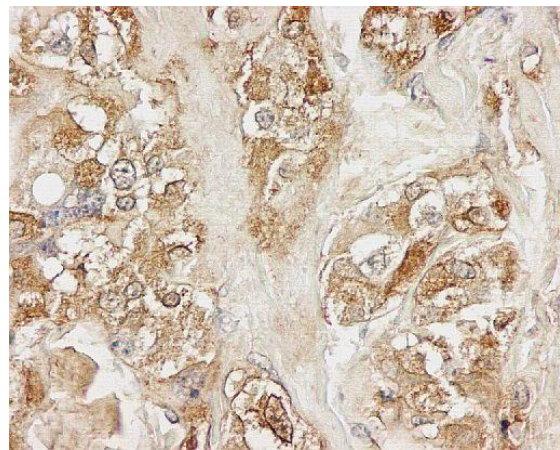
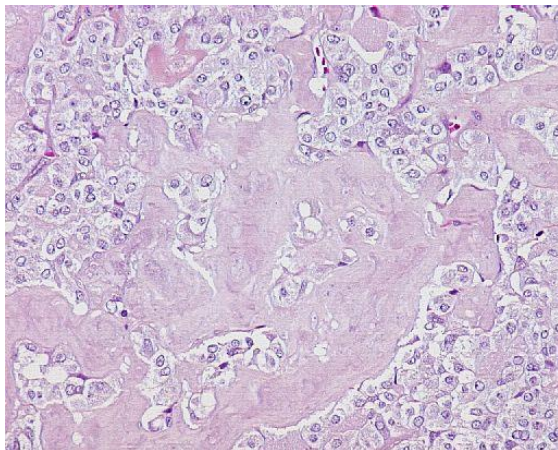
70% son esporádicos y 30% familiares en contexto de un NEM-2A, 2B o sin NEM asociado. Las formas medulares presentan mutaciones RET activadoras.

Los esporádicos y los familiares sin NEM asociada se presentan en adultos (5ta y 6ta década) y los familiares asociados a NEM-2A y 2B, en jóvenes.

Patogenia Los familiares se asocian a mutaciones en la línea germinal del protooncogen RET activando constitutivamente el receptor, dichas mutaciones también ocurren en el 50% de los esporádicos. No se observan reordenamientos del gen RET.

Morfología Nódulos solitarios o múltiples en ambos lóbulos. La multicentricidad ocurre en casos familiares. Hay zonas de necrosis y hemorragia que se extienden a través de la cápsula. Microscopía: células poligonales o fusiformes formando nidos, trabéculas o folículos. En el estroma hay depósitos de amiloide derivados de moléculas de calcitonina alteradas. La

calcitonina se ve dentro del citoplasma de las células tumorales y en el estroma por IHQ. Con microscopía electrónica se ven gránulos intracitoplasmáticos electrodensos rodeados por membrana. En los familiares hay hiperplasia multicéntrica de células C (lesiones precursoras de carcinomas), lo que no ocurre en los carcinomas esporádicos.



Carcinoma medular con estroma amiloide y tinción positiva para calcitonina

Clínica En esporádicos, hay una masa cervical, con efectos compresivos: disfagia, ronquera. Debido a la secreción de VIP puede haber diarrea. El estudio de familiares del paciente de las concentraciones de calcitonina o mutaciones RET permite la detección precoz de los carcinomas familiares. A todos los miembros de familias con NEM-2 portadores de mutaciones RET se les ofrece una tiroidectomía profiláctica para prevenir un carcinoma medular. El único signo histológico del tiroides resecaado en asintomáticos es la hiperplasia de células C o microcarcinomas medulares pequeños <1 cm. Mutaciones RET específicas se correlacionan a mayor agresividad.