

SISTEMA ENDOCRINO

Dra. Laura Carreño Toro
Dra. Leonor Moyano Schlegel
Hospital Clínico U. de Chile

El sistema endocrino está conformado por un grupo de órganos, ampliamente distribuidos y que secretan moléculas (hormonas) que actúan en órganos diana, situados a distancia del lugar donde fueron sintetizados.

- Hipófisis
- Tiroides
- Suprarrenales
- Paratiroides
- Páncreas endocrino
- Ovario – testículo
- Difuso o células diseminadas en otros órganos: Ejemplo: Tubo digestivo – bronquios (células paracrinas)

GLANDULA TIROIDES

Ubicada en la región cervical por debajo y por delante de la larínge. Esta formada por dos grandes lóbulos laterales unidos por un istmo relativamente fino. El peso de la tiroides en adulto normal es de 15 a 20 gr. Constituido a nivel histológico por una serie de lobulillos formados por 20 a 40 folículos dispuestos de manera homogénea. Los folículos presentan un tamaño uniforme o variable, se encuentran revestidos por epitelio cúbico o cilíndrico bajo de **células foliculares**. El lumen se encuentra ocupado por la **tiroglobulina**.

En el estroma interfolicular existe además una población de células parafoliculares, llamadas también **células C**, que sintetizan y secretan la hormona **calcitonina**. Esta hormona estimula la absorción de calcio por el sistema esquelético e inhibe la reabsorción de hueso por los osteoclastos.

Clasificación de la Patología Tiroidea: (desde el punto de vista de su patogenia).

I.- Inflamatoria:

- a.- Infecciosas
- b.- Autoinmunes: Tiroiditis de Hashimoto – Enfermedad de Graves.

II. - Hiperplásicas:

- a.- Hiperplasia difusa y nodular.

III.- Neoplásicas:

- a.- Originadas en células foliculares: Benignas: Adenoma folicular; Malignas (carcinoma papilar – Carcinoma folicular – carcinoma anaplásico).
- b.- Originada en células C o parafoliculares: Carcinoma medular.

I.- ENFERMEDADES INFLAMATORIAS AUTOINMUNES

ENFERMEDAD DE GRAVES

- Inflamación tiroidea de etiología autoinmune.
- Es la causa más frecuente de hipertiroidismo endógeno.
- Edad: 20 – 40 años
- Hombre: Mujer = 4 – 7: 1
- Patogenia: Se presentan inmunoglobulinas circulantes que estimulan la Tiroides (TSI), uniéndose a receptores de TSH de células foliculares, induciendo mayor producción de tiroxina.

La causa precipitante de la producción de estas inmunoglobulinas (IgG) es desconocida, se ha observado una predisposición genética con presencia de Ag de histocompatibilidad HLA-B8 y HLA – DR3.

- Triada clínica: - Hipertiroidismo
- Oftalmopatía infiltrante.
- Dermopatía infiltrante
- Estos pacientes presentan mayor frecuencia de asociación con otras enfermedades autoinmunes como Lupus Eritematoso Sistémico, anemia perniciosa, Addison, etc., con respecto a la población general.

ANATOMÍA PATOLÓGICA:

Macroscopía:

- Aumento de tamaño simétrico y difuso de la glándula (hasta 80 grs).
- Cápsula lisa, intacta (no adherida).
- Parénquima carnoso.

Histología:

- Folículos tiroideos tapizados por epitelio con hiperplasia e hipertrofia difusa de sus células (Células foliculares altas de mayor tamaño, sobrepuestas hasta formar papilas sin ejes) folículos con escaso coloide festoneado.
- Intersticio rico en linfocitos, ocasionalmente formando folículos linfoides con centros germinales.

Clínica:

- Hipertiroidismo
- Sensación calor
- Sudoración
- Disminución de peso, debilidad muscular proximal.
- Aumento de frecuencia cardíaca.
- Fibrilación auricular
- Diarrea
- Ansiedad, hiperactividad

- Oftalmopatía: Exoftalmo por inflamación de tejidos retrorbitarios y músculos externos; acumulación de matriz extracelular (proteoglicanos y ac. Hialurónico).
- Dermopatía

Tratamiento:

- Médico: Propiltiouracilo:
Propanolol: Yodo radioactivo.
- Quirúrgico: Tiroidectomía más tratamiento de substitución

TIROIDITIS DE HASHIMOTO

Inflamación tiroidea destructiva de origen autoinmune. Es la causa más frecuente de hipotiroidismo (en regiones donde no existe déficit de yodo).

Más frecuente en mujeres: 10:1

Promedio de edad: 40 – 60 años.

Existe una tendencia familiar, con mayor frecuencia presentan antígeno HLA-DR5.

La frecuencia de otras enfermedades autoinmunitarias como Lupus– Artritis Reumatoídea, es mayor en estos pacientes que en la población general.

ANATOMIA PATOLOGICA:

Macroscopía:

- Aumento de tamaño difuso del tiroides con cápsula intacta, bien delimitada de órganos adyacentes.
- Parénquima pardo claro – blanquecino, firme, algo nodular.

Microscopía:

- El parénquima presenta extenso infiltrado inflamatorio de tipo mononuclear (linfocitos – plasmocitos), formando folículos linfoides con centros germinales.
- Los folículos tiroideos se observan en áreas atróficos, revestidos por epitelio con metaplasia oxífila, es decir con abundante citoplasma granular, eosinófilo, núcleos vesiculosos con nucléolo marcado, conocidas también con el nombre de células Hürtle. El intersticio presenta áreas de fibrosis variable.

Clínica:

- En una primera etapa se observa aumento de tamaño indoloro, generalmente simétrico de la glándula asociado a hipertiroidismo fugaz, seguido de hipotiroidismo mantenido y disminución progresiva del tamaño de la glándula.
- El 5 % de pacientes desarrolla enfermedad maligna: Carcinoma papilar , linfoma células de estirpe B.

TIROIDITIS DE DE' QUERVAIN O GRANULOMATOSA (subaguda)

Inflamación tiroidea más frecuente en mujeres (3-4:1) entre los 30 y 50 años.

Patogenia: Se piensa que es por infección viral o postviral, ya que las pacientes presentan antecedentes de infección respiratoria aguda de la vía aérea superior antes de la inflamación de la glándula. Los agentes encontrados han sido entre otros adenovirus, papova, echovirus, influenza, E. Barr; Cocksackie.

Las pacientes tienen con mayor frecuencia HLA – B 35. El virus presentaría antígeno nuevo a los macrófagos, activándose los linfocitos T. citotóxicos que lesionan las células foliculares.

La respuesta autoinmune es autolimitada a diferencia de las otras enfermedades autoinmunes.

ANATOMÍA PATOLÓGICA:

Macroscopía:

- Aumento de tamaño uni o bilateral, firme, con cápsula intacta. Presencia de adherencias laxas, escasas, a las estructuras adyacentes.
- Las áreas de parénquima afectadas son duras, blanco amarillentas.

Microscopía:

- Las lesiones son parcelares y se presentan en distintos estadios en un mismo caso.
 - *Fase inicial:* Microabscesos con destrucción de folículos tiroideos.
 - *Fase tardía:* Alrededor de los folículos destruidos se observa infiltración inflamatoria constituida por linfocitos, histiocitos, células plasmáticas. Además células gigantes multinucleadas.
 - *Fase final:* Se produce fibrosis e inflamación crónica que reemplazan el parénquima.

Clínica:

- Presentación brusca o gradual de dolor cervical irradiado hacia arriba. Fiebre, fatiga, mialgias, anorexia y aumento de tamaño tiroideo.
- En una primera fase se presenta con hipertiroidismo transitorio (2 – 6 semanas) seguido por un período de hipotiroidismo (2 – 8 semanas). En 6 – 8 semanas la recuperación es total.

TIROIDITIS DE RIEDEL

Patología infrecuente.

Se presenta en mujeres mayores.

Etiología desconocida, se plantea un posible trastorno sistémico en relación con fibroblastos.

Macroscopía:

- Glándula aumentada de peso con adherencias fibrosas firmes a órganos vecinos.

Microscopía:

- Tejido glandular es reemplazado por tejido fibroso que se extiende más allá de la cápsula tiroidea, hacia los tejidos vecinos con infiltrado de linfocitos y plasmocitos en el intersticio.
- Clínica y quirúrgicamente se asemeja a una neoplasia maligna del tiroides. Puede producir disnea y estridor por compresión traqueal, disfagia y disfonía por compromiso del nervio recurrente laríngeo.

II.- HIPERPLASIA TIROIDEA:

BOCIO DIFUSO Y MULTINODULAR

El aumento de tamaño del tiroides, conocido también como **bocio**, corresponde a la manifestación más frecuente de las enfermedades tiroideas.

Esta presentación morfológica refleja alteraciones de la síntesis de hormonas tiroideas debida en la mayor parte de los casos a una dieta con déficit de yodo.

La disminución de síntesis de hormona tiroidea causa una elevación compensadora del nivel sérico TSH, lo que a su vez hiperestimula la glándula causando hipertrofia e hiperplasia de las células de los folículos tiroideos con el consecuente aumento del tamaño de la glándula. El grado de crecimiento glandular esta en relación a la magnitud y duración del déficit hormonal.

El bocio o hiperplasia glandular puede ser endémico o esporádico.

En los casos de bocio endémico, éste se produce en zonas geográficas en que el contenido de yodo dietario es bajo o la población ingiere, como parte de su dieta habitual, sustancias que interfieren en la síntesis de la hormona.

El bocio esporádico es menos frecuente que el anterior. En ellos existe un predominio en el sexo femenino con su máxima incidencia en la pubertad o primeros años de vida adulta.

Entre sus causas se cuenta la ingestión de sustancias que interfieren en la síntesis de hormonas tiroideas o a defectos enzimáticos hereditarios autosómicos recesivos que impiden la producción de dichas hormonas.

Macroscopía: Glándula tiroidea aumentada de tamaño de manera simétrica y difusa en los primeros estadios, describiéndose en pacientes de más larga evolución la aparición de múltiples nódulos de distintos tamaños que dan a la glándula un aspecto asimétrico y multilobulado.

El peso de la glándula se encuentra aumentado en grados variable. Su parénquima presenta un aspecto nodular, pardo colosoide con tabiques fibrosos de dimensiones variables, y áreas de calcificación, hemorragia e involución quística.

Microscopía: La glándula presenta un aspecto heterogéneo, nodular, con folículos de distintos tamaños revestidos por epitelio aplanado en una monocapa, alternándose con áreas de epitelio hiperplástico, los lúmenes glandulares contienen cantidades variables de colosoide. En el estroma se observan áreas de fibrosis colágena con grados variables de inflamación, presencia de histiocitos espumosos, depósito de hemosiderina, ocasionales focos de hemorragia, calcificación y depósitos de cristales de colesterol.

Las manifestaciones clínicas que predominan son las causadas por el efecto de masa de la glándula aumentada de tamaño. La mayoría de los pacientes son eutiroides, pudiendo desarrollarse con baja frecuencia nódulos hiperfuncionantes. Con baja frecuencia el bocio puede asociarse a signos clínicos de hipotiroidismo.

La hiperplasia nodular tiroidea puede simular enfermedades neoplásicas propias del tiroides cuando se presenta con uno de sus nódulos dominantes o enmascarar dicha patología.

III.- NEOPLASIAS TIROIDEAS

Generalmente se presentan como nódulos tiroideos solitarios. En autopsias, el 4 a 12 % de los casos tienen nódulos. En vivos el 4 a 7 % tienen nódulos en el tiroides, de ellos, menos 5 % son malignos. De los casos restantes, el 30 % son neoplasias foliculares benignas y el resto son bocios multinodulares, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis Subaguda. Son más frecuentes en mujeres (4 veces)

Puede tratarse de:

- 1) Nódulo prominente de bocio multinodular.
- 2) Adenoma tiroideo solitario
- 3) Tumores tiroideos malignos.

ANATOMIA PATOLOGICA:

I.- Neoplasias benignas:

Adenoma: Es la neoplasia más frecuente del tiroides (30 % son nódulos únicos)

Relación de frecuencia Mujer: Hombre = 4:1

Se presentan a cualquier edad.

Derivan del epitelio folicular, no se malignizan.

Se denomina adenoma folicular.

Macroscopía: Lesión única, redondeada, encapsulada, bien delimitada, tamaño variable, color depende de contenido de células y coloide (grisáceo o rojo pardo). Otras características son áreas de: hemorragia, fibrosis y calcificación.

Microscopía: La delimitación del parénquima adyacente es por una cápsula fibrosa intacta que comprime el parénquima vecino, las células neoplásicas forman folículos de aspecto homogéneo con coloide. Las células epiteliales tienen escasas variaciones de tamaño y forma. El grado de atipia no es criterio diagnóstico de malignidad.

Debe realizarse un estudio cuidadoso de la cápsula para identificar criterios de malignidad que se mencionarán a propósito de carcinoma folicular.

Clínica: La mayoría son nódulos fríos. Un bajo porcentaje son hiperfuncionantes con hipertiroidismo, lo más frecuente es que sean eutiroides.

II.- Neoplasias malignas:

Carcinomas.

Los tipos histológicos más frecuentes son:

a) Ca. papilar= 75 % - 85 % de casos

b) Ca. Folicular= 10 % - 20 % de casos

c) ca. Medular= 5 % de casos

d) Ca. Anaplásico = menor a 5 % de casos.

CARCINOMA PAPILAR

Se presenta a cualquier edad, en promedio entre los 30 y 50 años

Macroscopía: Su morfología es variable. Puede presentarse como nódulo único o múltiples, frecuentemente son multifocales. Puede ser de contorno encapsulado o infiltrante. Puede haber áreas de fibrosis, calcificación o involución quística. El parénquima es granular, velloso, pardo. El diagnóstico definitivo es histológico.

Microscopía: Las células neoplásicas se disponen formando papilas o folículos.

Características citológicas necesarias para el diagnóstico:

- > Núcleos sobrepuestos
- > Núcleos claros
- > Núcleos hendidos
- > Presencia de inclusiones nucleares
- > Presencia de cuerpos Psammoma (calcificaciones concéntricas)
- > La diseminación se realiza por vía vascular linfática a ganglios cervicales.

Clínica: Presentación mayoritaria como Nódulo asintomático o puede ser como adenopatía cervical en menor frecuencia. La presencia de disfagia, tos y disnea indica enfermedad avanzada. Sobrevida global a 10 años es 98 % en cáncer papilar. 5 % a 20 % sufren recidivas locales o regionales. 10 % - 15 % desarrollan metástasis a distancia. Peor pronóstico en: Ancianos. Compromiso extratiroideo Metástasis a distancia.

CARCINOMA FOLICULAR

La frecuencia es del 10 al 20 % de los cánceres tiroideos (2ª frecuencia). Promedio de edad: 5º - 6º decenios (mujer de edad mayor que en ca. papilar). Mayor incidencia en zonas de déficit de yodo dietario. No se ha comprobado su origen de adenomas preexistentes. Metástasis son sanguíneas con frecuencia a hueso: fractura en hueso patológico como 1ª manifestación.

Macroscopía: Nódulos únicos. Sus márgenes pueden ser encapsulados o Infiltrantes. En los casos encapsulados se debe hacer diagnóstico diferencial con adenoma (buscar infiltración Macroscópica de la cápsula, en caso de carcinoma). Color café canela – rosado – grisáceo, eventual fibrosis y calcificación focal.

Microscopía: Folículos revestidos por células uniformes, contienen coloide (parecido a Tiroides normal) o presentan células de Hürthle. Diagnóstico diferencial con adenoma se basa en la presencia de:

- a) Infiltración transcapsular franca o mínima por células neoplásicas, pudiendo comprometer el parénquima vecino.
- b) Invasión vascular en la cápsula o más allá de ella por células neoplásicas. Si existen estos criterios de malignidad la probabilidad de metástasis a distancia al momento del diagnóstico es mayor al 50%. Se manifiestan clínicamente como nódulos indoloros de crecimiento lento, la mayoría son fríos (no captan yodo).

Las metástasis sanguíneas son más frecuentes que linfáticas a hueso, pulmón, hígado. El pronóstico depende del tamaño de la lesión, cuantía de invasión vascular o capsular.

Tratamiento = Cirugía (tiroidectomía total) más radioyodo en metástasis, con un pronóstico reservado.

CARCINOMA ANAPLASICO

- > Proviene de epitelio folicular y son pobremente diferenciados.
- > Son muy agresivos, con mortalidad de 100 %
- > Su frecuencia es menor a 5 % de todos los cánceres de tiroides
- > Se presenta en edad más avanzada, en promedio a los 65 años
- > Se piensa que se desarrolla a partir de un tumor más diferenciado porque el 20 % de los pacientes tienen antecedente de otro cáncer tiroideo previo y 20 % a 30 % tienen otro tumor tiroideo simultáneo.

Macroscopía: Contorno infiltrante, color gris blanquecino con necrosis y hemorragia.

Microscopía: Constituido por células muy anaplásicas de distintos tamaños, con ocasionales focos mejor diferenciados, mitosis frecuentes.

Clínica: Tumor cervical voluminoso, de crecimiento rápido. Al momento del diagnóstico la mayoría presentan invasión a tejidos adyacentes del cuello o metástasis pulmonares. Puede presentarse con síntomas son de compresión o infiltración de estructuras.

Tratamiento: No existe. Invariablemente mortal en alrededor de 1 año.

CARCINOMA MEDULAR

- > Neoplasia neuroendocrina derivada de células C o parafoliculares.
- > Las células tumorales secretan calcitonina (otros productos de secreción son: antígeno carcinoembrionario, somostatina, serotonina, VIP).
- > Puede ser:
 - Esporádicos (80 %) Familiares: Asociados a MEN II A o II B. No asociados a MEN.
 - Esporádicos: Se presentan en promedio alrededor de la 5ª a 6ª década, los asociados a MEN II se presentan en jóvenes, aún niños.

Macroscopía: Se presentan como lesiones únicas o múltiples. En los casos esporádicos son más frecuentes los nódulos únicos; en los casos familiares son más frecuentes las lesiones bilaterales y multicéntricas. Es frecuente encontrar áreas de necrosis y hemorragia. El parénquima es firme y gris bronceado.

Microscopía: Sus células son poligonales o fusiformes, se agrupan en nidos, trabéculas, folículos. Se producen depósitos de amiloide procedentes de moléculas alteradas de calcitonina. En los casos familiares hay hiperplasia de células C asociada. La tinción inmunohistoquímica para calcitonina es positiva y la de rojo congo se usa para identificar el amiloide.

Clínica: Los casos esporádicos se presentan como tumor cervical con o sin síntomas compresivos o de infiltración a estructuras adyacentes. Además

puede presentarse como síndrome paraneoplásico, por secreción ectópica de hormonas. Los casos familiares son más frecuentemente asintomáticos.

Pronóstico: Los casos esporádicos y MEN II B metastizan por vía hemática. La sobrevida a 5 años es del 50%. Los casos familiares no asociados a MEN son bastante indolentes, la diseminación es por invasión local, metástasis linfática o hematógena.

GLANDULA SUPRARRENAL

Organo encapsulado constituido por corteza y médula, distintas en estructura y función. Cada glándula pesa 44 grs. en el adulto.

HISTOLOGIA: Corteza: Zona glomerular.

Zona fascicular corresponde al 75 % de la corteza.

Zona reticular

La corteza sintetiza: Mineralocorticoides: aldosterona en zona glomerular

Glucocorticoides : cortisol en fona fascicular

Esteroides sexuales: Estrógeno – andrógeno en

zona reticular Médula Secretan catecolaminas, principalmente adrenalina.

PATOLOGIA CORTICAL: Hiperfunción.

Hipofunción.

Hiperfunción: se presentan 3 síndromes Clínicos.

- a) Cushing: Por exceso de cortisol
- b) Hiperaldosteronismo
- c) Sd. Adrenogenitales o virilizantes (exceso de andrógenos).

a) CUSHING:

Patogenia: Cuatro causas de hipercortisolismo (1 exógena y 3 endógenas)

1. Exceso de administración de corticoides externos (la mayoría).
2. Patología hipotálamo – hipofisiaria con hipersecreción de ACTH.
3. Hipersecreción de cortisol por neoplasia o hiperplasia nodular suprarrenal.
4. Secreción ectópica de ACTH por neoplasia no endocrina.

Patología Hipotálamo – Hipofisiaria: Mas del 50 % de los casos endógenos son por hipersecreción primaria de ACTH (Enfermedad de Cushing propiamente tal).

- Adenoma hipofisiario secretor de ACTH.
- Hiperplasia de células corticotropas hipofisiarias.
- Hiperestimulación hipofisiaria por hipotálamo.

Patología de Glándula Suprarrenal: Puede presentar hiperplasia nodular cortical o neoplasias productoras de cortisol. Las neoplasias suprarrenales primarias son responsables del 15 % - 30 % de síndrome de Cushing: Puede ser Adenomas o carcinomas. En adultos el adenoma y carcinoma presentan igual frecuencia; en niños es más frecuente el carcinoma.

Secreción ectópica de ACTH. Frecuentemente ca. de células pequeñas del pulmón, también tumores Carcinoides, Carcinomas medulares de tiroides o tumor de islotes pancreáticos. Las causas antes mencionadas de hipercortisolismo pueden dar variadas morfologías,

- **ATROFIA CORTICAL** es bilateral y difusa en administración exógena de cortisol con disminución de ACTH plasmática.
- **HIPERPLASIA DIFUSA:** Se ve en 60 % - 70 % de los casos de síndrome de Cushing, Las glándulas se ven de mayor tamaño y peso en forma bilateral (25 – 40 grs.), engrosamiento difuso cortical amarillento a expensas de zona fascicular y reticular.
- **HIPERPLASIA NODULAR:** Es una posible evolución de la hiperplasia difusa, ambas glándulas desarrollan nódulos amarillos que miden entre 0,5 a 2 cm. de diámetro.
- **NEOPLASIAS:** Pueden ser secretoras o no secretoras, y ambos tipos no son distinguibles micro ni macroscópicamente, tampoco predecir que hormona secretará (cortisol – aldosterona, etc.) Neoplasias que producen Cushing puede ser: Benignas o Malignas. Ambas son más frecuentes en mujeres entre 30 y 60 años.
 - **Benignas: Adenoma:** tumor redondeado, encapsulado, amarillento, generalmente menos de 30 grs. Microscópicamente formados por células parecidas a zona fascicular, bien delimitados por cápsula intacta, sin compromiso vascular ni capsular.
 - **Malignas: Carcinoma:** tienden a ser de mayor tamaño que adenomas, son no encapsulados o la cápsula es discontinua por compromiso tumoral, en general pesan más que los adenomas, aproximadamente 200 – 300 grs., constituidos por células atípicas, infiltran órganos vecinos, vasos sanguíneos o cápsula tumoral.

En ambos casos la suprarrenal adyacente y contralateral es atrófica, por disminución de secreción de ACTH, por cortisol plasmático elevado.

b) HIPERALDOSTERONISMO

Puede ser Primario o Secundario:

➤ PRIMARIO:

Producción excesiva y autónoma de aldosterona

Clínicamente se observa retención de sodio y excreción de potasio (HTA e hipopotasemia)

Causas: Neoplasia córtico suprarrenal: Adenoma (más frecuente) ó carcinoma.

Hiperplasia cortico-suprarrenal.

El 80 % de los casos son por adenoma; Conocido como síndrome de Conn en adultos de edad media, relación hombre : mujer = 1:2

➤ **SECUNDARIO:**

Se produce por activación del sistema renina – angiotensina. En estos casos se observa elevación de renina plasmática (por ejemplo en insuficiencia cardíaca congestiva, hipoperfusión renal, hipoalbuminemia, embarazo).

Morfología: En el caso de las neoplasias, ya sea adenoma carcinoma o hiperplasia corticosuprarrenal, su aspecto macro y microscópico es indistinguible de los que se observa en síndrome de Cushing.

➤ **SINDROMES ADRENOGENITALES**

Corresponden a alteraciones de diferenciación sexual del tipo VIRILIZACION.

Causas: Trastornos gonadales primarios; Trastornos suprarrenales; Trastornos suprarrenales: Neoplasias corticales suprarrenales, Hiperplasia suprarrenal congénita

NEOPLASIAS ASOCIADAS A VIRILIZACION:

Adenoma ó carcinoma, siendo más frecuente carcinoma que adenoma.

Morfología: Es igual a la observada en las anteriores patologías.

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA:

Es un grupo de alteraciones hereditarias autosómicas recesivas.

Existe déficit o ausencia de una de las enzimas que intervienen en la producción de esteroides corticales, en concreto el cortisol.

Consecuencias:

- Se desvía la esteroidogénesis hacia la producción de andrógenos, con virilización consecuente.
- Disminución de cortisol produce aumento de ACTH e hiperplasia suprarrenal.
- Disminución de secreción de aldosterona que lleva a una pérdida de sodio.
- Existen otros déficits en que sólo se altera la producción de aldosterona o sólo se altera la eficacia de las hormonas.

Morfología: Mayor tamaño y peso bilateral (10 – 15 veces) por estimulación mantenida de ACTH. Corteza engrosada, aspecto nodular.

Histología es igual a hiperplasia difusa o nodular de otras causas.

En hipófisis anterior se observa hiperplasia de células corticotropas (producen ACTH).

➤ **INSUFICIENCIA SUPRARRENAL**

Puede ser:

- Insuficiencia córtico suprarrenal aguda primaria
- Insuficiencia córtico suprarrenal crónica primaria
- Insuficiencia cortico-suprarrenal secundaria

INSUFICIENCIA CORTICO SUPRARRENAL AGUDA PRIMARIA

- a) Crisis en pacientes con insuficiencia suprarrenal crónica, en los que por estrés que requieran un aumento rápido de esteroides y la glándula no pueden responder a la demanda.
- b) Paciente con ingesta crónica de corticosteroides exógenos, a los que se les retira abruptamente, o dosis insuficiente de corticoides ante estrés en glándulas atroficas.
- c) Hemorragia suprarrenal masiva: Recién nacido con parto prolongado; Paciente anticoagulados; Postoperados con CID. Infección bacteriana: síndrome de Waterhouse Friderichsen.

Síndrome Waterhouse Friderichsen

Raro, generalmente fatal. Caracterizado por:

- Infección bacteriana fulminante (meningococemia, stafilococo, etc.)
- Hipotensión progresiva hasta shock
- CID con púrpura principalmente en piel.
- Insuficiencia suprarrenal rápidamente progresiva.

Macroscopía: Suprarrenales rojas – hemorrágicas bilaterales.

Microscopía: Parénquima reemplazado por hemorragia que se inicia en la médula.

INSUFICIENCIA CORTICO SUPRARRENAL CRONICA (ENFERMEDAD DE ADDISON)

Destrucción progresiva de la suprarrenal.

Clínicamente aparecen síntomas cuando la destrucción es mayor al 90 % de ellas. Pueden ser Insuficiencias primarias y secundarias.

❖ Insuficiencia Primaria:

90 % son primarias, en ellas los niveles de ACTH sanguíneos son altos y no responden a la administración exógena de esta hormona.

Las causas principales son:

- Adrenalitis autoinmunitaria.
- Tuberculosis.
- Metástasis de carcinoma.

Las adrenalitis autoinmunes corresponden al 60 – 70 % de estos casos. Pueden ser esporádicas o familiares y con frecuencia se asocian a otras enfermedades autoinmunes.

Las metástasis provienen con mayor frecuencia de carcinoma diseminado de pulmón y mama. Menos frecuentemente se originan en aparato gastrointestinal, hematológico y melanoma.

ANATOMIA PATOLOGICA: Dependerá de la causa de la insuficiencia.

- > Autoinmune: Se observa gran involución adiposa, la glándula original es difícil de identificar. Microscópicamente se observa gran infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario intraglandular.
- > Tuberculosis e infección micótica: Presentan la morfología igual a otros parénquimas.

- > Metástasis: Presentan aumento de tamaño bilateral de la glándula y microscópicamente se observa según el tipo histológico de origen.

❖ **Insuficiencia Secundaria:**

Los niveles de ACTH plasmáticos son bajos y la suprarrenal responde a la administración exógena de esta hormona. Sus causas son:

- Trastornos hipotálamo hipofisiario con niveles bajos de ACTH plasmático como: Carcinomas metastásicos a hipotálamo - hipofisis, infección, infarto, radiaciones.
- Administración exógena crónica de glucocorticoides lo cual produce una disminución de secreción de ACTH con la consecuente disminución de la función suprarrenal.

Anatomía Patológica: Las glándulas suprarrenales se observan disminuidas de tamaño, difíciles de identificar tanto macro como microscópicamente

RESUMEN DE LA MORFOLOGIA DE NEOPLASIAS SUPRARRENALES:

Las características morfológicas no permiten diferenciar neoplasias suprarrenales funcionantes de las que no lo son, eso es determinación clínica o por medio de tinciones especiales (inmunohistoquímica).

- **Adenomas:** La mayoría son no funcionantes.

Macroscopía: Lesión nodular bien delimitada tamaño promedio de 2,5 cm. de diámetro, expanden la glándula. Los de mayor tamaño tienen áreas de hemorragia, degeneración quística y calcificación.

Cápsula de grosor variable rodea la lesión.

Corteza adyacente normal en los casos no funcionantes y atrófica en funcionantes.

Color: Amarillo pardusco.

Microscopía: Células similares a las de glándula normal.

- **Carcinomas:** Cualquier edad.

Son con más frecuencia funcionantes que adenoma.

Macroscopía: Son de gran tamaño y altamente malignos.

Coloración amarillenta con frecuentes áreas de hemorragia, degeneración quística y necrosis Rodeado por cápsula incompleta.

Microscopía: Grados variables de atipias citológicas. Con gran tendencia a infiltrar vena suprarrenal, vena cava y linfáticos.

Infiltración capsular y vascular por la neoplasia.

Metástasis ganglionares y vasculares (mas frecuente hacia pulmón).

MEDULA SUPRARRENAL.

Formada por células provenientes de la cresta neural (neuroendocrinas), llamadas cromafines y por células de sostén.

Las células cromafines sintetizan y secretan catecolaminas, siendo la fuente principal de la hormona en el organismo.

Las enfermedades más importantes en esta localización son las neoplasias. Las neoplasias originadas en células cromafines de la médula suprarrenal se denominan feocromocitomas.

FEOCROMOCITOMA

Neoplasia poco frecuente de células cromafines que secretan catecolaminas y a veces otros péptidos (ejemplo: ACTH).

El 85 % de feocromocitomas son de Médula suprarrenal.

El 15 % restante se originan en otras células cromafines extraadrenales llamadas paraganglios.

El 90 % de casos son esporádicos; 10 % asociados a síndrome familiares (MEN, von Hippel Lindau, etc.)

Los casos esporádicos se ven entre los 40 – 60 años, con leve predominio femenino, sólo 10 % a 15 % son bilaterales.

Los casos familiares pueden afectar niños y predomina en varones, la mayoría son bilaterales (70 %). Es más frecuente el comportamiento maligno en casos extra suprarrenales (20 – 40 %) que suprarrenales (10 %)

Morfología:

Macroscopía variable, desde pequeños y circunscritos a grandes masas hemorrágicas (desde 1 gr., hasta 4.000 gr.), promedio 100 grs.

Puede verse suprarrenal comprimida en la periferia, bien vascularizado, con trabéculas fibrosas que lo separan en lóbulos, puede haber hemorragia y degeneración quística, color pardo amarillento.

Microscopía:

Muy variable.

Células poligonales en pequeños nidos, rodeados por células fusiformes con rica vascularización estromal.

Citoplasmas finamente granulares por granulos de catecolaminas que se tiñen con técnicas inmunohistoquímicas específicas (cromogranina, sinaptofisina, enolasa).

En los casos malignos se observan metástasis a ganglios linfáticos regionales o hígado – pulmón – hueso, o invasión a órganos vecinos.

Clínica:

Hipertensión arterial con taquicardia, cefalea, sudoración temblor, etc,

SINDROMES DE NEOPLASIAS ENDOCRINAS MULTIPLES (MEN)

Grupo de enfermedades familiares en las que se asocian hiperplasias y/o neoplasias de varios órganos endocrinos.

Herencia autosómica dominante.

❖ **MEN I o SINDROME WERMER:** Se altera paratiroides, hipófisis y páncreas.

Raro: Más frecuente manifestación es hiperparatiroidismo primario, producto de hiperplasia o adenoma de la glándula.

Tumor de páncreas secretor de insulina, glucagón, gastrina, etc.

En hipófisis lo más frecuente es prolactinoma.

El defecto genético es en cromosoma 11.

❖ MEN II:

- Tipo II A
- Tipo II B

Carcinoma Medular de tiroides familiar.

- **II A:** ó síndrome de Sipple. En este se asocian:

Feocromocitoma : en 40 – 50 % de casos, frecuentemente bilaterales y extraadrenales.

Carcinoma medular tiroideo: se ve en 100 % de casos, frecuentemente multifocales y asociado a hiperplasia de células C.

Hiperplasia paratiroidea: en 10 % - 20 % de casos.

La alteración genética se relaciona al protooncogen RET del cromosoma 10.

- **II B:** también conocido como III

Parecido clínicamente a II A pero distinto genéticamente.

Se producen además neuromas o ganglioneuromas en piel, mucosa bucal, ojos, aparato respiratorio y gastrointestinal, lo que lo diferencia clínicamente de II A.

CARCINOMA MEDULAR:

Se diferencia de II A y II B por ser la única manifestación.

PANCREAS ENDOCRINO

DIABETES MELLITUS

DEFINICION: desorden del metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas caracterizada por deficiencia relativa de insulina, hiperglicemia en ayunas, glucosuria y una tendencia a desarrollar aterosclerosis, microangiopatía, nefropatía y neuropatía.

La insulina se sintetiza como proinsulina en el RER de las células beta de los islotes de Langerhans, pasando luego al Golgi.

La síntesis y liberación se controla por los niveles plasmáticos de glucosa. La liberación se verifica en dos fases, primero la insulina almacenada y luego la que se sintetiza en forma activa. Se produce un aumento intracelular de Calcio y de AMPc que interactúan con los microtúbulos y microfilamentos, produciendo extrusión de insulina. Otros agentes que producen liberación de Insulina son: gastrina, secretina, pancreozimina, enteroglucagón, glucagón pancreático y ACTH. Estos actúan por mecanismo similar, no siendo capaces de inducir la síntesis, lo mismo que la sulfonilureas. La insulina es una hormona anabólica mayor y actúa en el transporte transmembrana de glucosa y aminoácidos. Estimula la formación de glicógeno en el hígado y músculo esquelético. Convierte la glucosa en triglicéridos, estimula la síntesis de ácidos nucleicos y la síntesis proteica. Su principal función es promover la entrada de glucosa en el músculo estriado, miocardio e incluso en fibroblastos y células grasas.

La descripción de la enfermedad se remonta a 1500-1200 AC. El término diabetes significa “fluir a través de un sifón” que fue utilizado por Areteo de Capadocia 30-90 AC. Willis 1674 señaló que la orina de los diabéticos era dulce. Banting y Best 1921 descubren la insulina y los hipoglicemiantes orales aparecen

en 1942. La prevalencia de la enfermedad es variable en distintas poblaciones. En los indios Pima norteamericanos llega a 40%. En Alaska y Groenlandia es muy baja. En Chile se han dado cifras de 1.2 % en obreros mayores de 20 años. En empleados de más de 30 años un 3%. Los diabéticos tipo I y II tienen trastornos metabólicos comunes, pero el origen de su enfermedad es diferente. En la diabetes tipo I los niveles de insulina son muy bajos, atribuible a una disminución de la masa de células beta del páncreas. Hay tres mecanismos interrelacionados: infecciones virales, vulnerabilidad genética y autoinmunidad. En la DM tipo II hay un daño primario con secreción de insulina retrasada y/o insuficiente en proporción a la carga de carbohidratos, así como una incapacidad de los tejidos de responder a la insulina.

MORFOLOGIA:

Los cambios morfológicos dependen de la duración y la gravedad de la enfermedad, pudiendo no haber ninguno o ser múltiples.

Con 10 a 15 años de evolución ocurre microangiopatía renal, retiniana, dérmica, siendo la aterosclerosis más acentuada que la de los controles.

ENGROSAMIENTO DE LA MEMBRANA BASAL Y MICROANGIOPATIA:

El engrosamiento de la membrana basal es característico de la DM. Cuando compromete a capilares se llama microangiopatía. Las alteraciones microvasculares son más evidentes en los capilares de la piel, músculo esquelético, retina, glomérulo renal y médula renal. Sin embargo, estas alteraciones se encuentran en los túbulos renales, cápsula de Bowman, nervios periféricos, placenta, y otros sitios. Ocurre un depósito de colágeno tipo IV que reemplaza la estructura normal de la membrana, provocando estrechamiento del lumen de los capilares afectados. Se observa un engrosamiento hialino amorfo de las paredes de capilares, PAS positivas que a pesar de esto son en la práctica más permeables y funcionalmente alteradas (insudación). Actualmente se acepta que el engrosamiento de la membrana es un trastorno metabólico característico de la DM. El factor de riesgo más importante es la duración de la enfermedad, pero se han reconocido otros dos factores: el nivel de la glucosa plasmática y la presión sistólica sobre 170 mm Hg.

PANCREAS:

Los cambios habitualmente son inconstantes y de escaso valor diagnóstico, asociados habitualmente a DM tipo I.

- A. Reducción en el número y en el tamaño de los islotes en una enfermedad que progresa rápidamente, con acentuada destrucción y sin reponer el número de islotes. Se observa también en enfermedades que hayan evolucionado crónicamente por largos periodos de tiempo.
- B. Puede haber un “aumento” del número de islotes, que se observa en recién nacidos de madres diabéticas. Es posible verlo en pacientes con DM tipo I inicial.
- C. La degranulación de las células beta que implica depleción de insulina almacenada.

- D. Acumulación de glicógeno dentro de las células beta aparece como vacuolas intracitoplasmáticas PAS +. Es un cambio reversible, probablemente por largos períodos de hiperglicemia.
- E. Reemplazo de los islotes por amiloide, material amorfo, eosinofílico, encontrado entre las células y alrededor de los capilares, obliterando los islotes en estados avanzados de la DM, pero también es posible verlos en ancianos no diabéticos.
- F. Infiltración linfocitaria de los islotes, que se presentan en dos patrones: como "insulitis", infiltrado linfocitario observado en la DM tipo I y también en conejos y vacas inmunizados por sueros heterólogos; el segundo es un patrón eosinofílico en recién nacidos.

SISTEMA VASCULAR:

Con 10 a 15 años de evolución la mayoría de estos enfermos tienen algún daño vascular. El 80% de ellos muere por alguna causa vascular, incluyendo las renales. Todos los vasos resultan afectados. La aterosclerosis es lo más común en los diabéticos. La principal causa de muerte es el infarto agudo al miocardio, siendo tan frecuente en hombres como en mujeres. La gangrena por insuficiencia vascular de las extremidades inferiores es 100 veces más frecuente en diabéticos. Las lesiones vasculares por la hipertensión son más frecuentes en DM y no son específicas de la enfermedad. Se manifiesta como depósito hialino PAS + que engrosa capilares, observándose a todo nivel, en particular en riñón y retina.

RIÑÓN:

Órgano blanco primario de la DM. Segundo después del infarto agudo al miocardio como causa de muerte. Se han descrito 4 tipos de lesiones en el riñón, que se llaman en forma colectiva "Nefropatía diabética". Estas son:

- Lesiones glomerulares
- Lesiones vasculares renales (principalmente arterioloesclerosis)
- Pielonefritis incluyendo papilitis necrotizante
- Cambios grasos y acumulación de glicógeno en el epitelio tubular.

Las lesiones glomerulares corresponden a glomeruloesclerosis difusa, nodular (Kimmelstiel-Wilson) y las lesiones exudativas, que son las cubiertas de fibrina y las gotas capsulares. Las lesiones escleróticas destruyen el riñón, comprometiendo los canales vasculares glomerulares. Los túbulos sufren isquemia, se atrofian, dilatan y son reemplazados por tejido fibroso intersticial. En fases avanzadas esto se traduce en disminución del flujo sanguíneo renal, velocidad de filtración disminuida. La progresiva alteración de la membrana basal conduce a albuminuria, edema y síndrome nefrótico. La etapa final es la insuficiencia renal, hipertensión arterial y anemia. La GLOMERULOESCLEROSIS está en el 90% de los pacientes con más de 10 años de enfermedad. Hay engrosamiento de la membrana difuso, en toda su longitud con depósito de un material PAS+ en el mesangio. Esto aparece en el tallo vascular y pueden ser la continuidad de lo encontrado en la arteriola aferente. Las células glomerulares

pierden sus podocitos y esto se traduce en proteinuria y eventualmente en un síndrome nefrótico. La GLOMERULOESCLEROSIS NODULAR esta caracterizada por depósitos ovoides, laminados de material hialino. Comienzan en la periferia del glomérulo y aparecen en el mesangio rechazando los capilares glomerulares. Esto se llama también glomérulo esclerosis intercapilar y/o lesiones de Kimmelstiel y Wilson. Las lesiones se distribuyen al azar. El depósito es PAS+ como en la glomeruloesclerosis difusa, presentado mucopolisacáridos, lípidos y fibrillas. Se observa en un 10 a 35% de los diabéticos y pueden coexistir con lesiones de tipo difuso. Esta forma de glomerulopatía se observa sólo en la DM.

Las lesiones exudativas son depósitos de un material eosinófilo homogéneo, que recuerda el vidrio. Las gotas capsulares estan en el lado parietal de la capsula de Bowman y cuelgan hacia el espacio urinifero. Las cubiertas de fibrina son lesiones similares, entre el epitelio visceral de la cápsula de Bowman y la membrana basal, no siendo una lesión específica de la diabetes. El origen de estas lesiones es aún oscuro.

Las lesiones ateroescleróticas renales y la arterioloesclerosis es sólo parte del compromiso sistémico de la enfermedad.

Los cambios morfológicos en sí son inespecíficos, pero la atero esclerosis hialina compromete tanto la arteriola aferente como eferente, lo que es para algunos sólo observado en la diabetes.

La pielonefritis aguda y crónica es una inflamación del riñón que comienza en el intersticio y compromete a los túbulos y los glomérulos en las últimas etapas. La forma aguda es una infección bacteriana, la crónica se produce por inflamaciones agudas a repetición y por una serie de fenómenos más complejos. Un patrón especial es la PAPILITIS NECROTIZANTE (necrosis medular renal). Se ve fundamentalmente en diabéticos pero también en obstrucción urinaria y en abuso de analgésicos. Se trata de una necrosis aguda de la papila renal. Los diabéticos son más susceptibles a la lesión por la microangiopatía que produce isquemia y también mayor susceptibilidad a las infecciones bacterianas. El compromiso puede ser múltiple y bilateral. Cuando el fenómeno es masivo produce necrosis medular renal. Las lesiones tubulares se caracterizan por el depósito de glicógeno dentro de las células epiteliales de las porciones distales de los tubulos contorneados proximales y algunas veces en la porción descendente del asa de Henle. La lesión se llama infiltración por glicógeno, nefrosis por glicógeno o lesiones de Armani-Ebstein. Se debería a grandes periodos de hiperglicemia previos a la muerte, siendo reversibles y el único diagnóstico diferencial son las glicogenosis sistémicas.

COMPROMISO OCULAR:

Puede ser glaucoma, catarata o retinopatía diabética. Retinopatía consiste en hemorragias intra y preretinales, exudado y edema. Hay dilatación venosa, engrosamiento de la pared capilar con microaneurismas. Los exudados pueden ser blandos (microinfartos), duros (depósitos de lípidos y proteínas del plasma). Los microaneurismas son dilataciones saculares discretas. Serían por degradación y pérdida de pericitos, además de edema de la retina que resulta de aumento de la permeabilidad capilar y causa colapso focal llevando a “shunt” venosos que pueden producir dilataciones aneurismáticas.

Algunas veces estos microaneurismas se acompañan de neovascularización y fibrosis lo que se conoce como retinopatía proliferativa. Las hemorragias vítreas resultan de la rotura de los capilares de neoformación. La mitad de estos pacientes tienen glomeruloesclerosis.

SISTEMA NERVIOSO:

La neuropatía diabética puede ser central o periférica. La más importante es el compromiso periférico, simétrico de extremidades inferiores tanto de la función motora como sensorial. Esto puede acompañarse de lesiones viscerales que llevan a la enteropatía diabética, alteraciones de la función vesical e impotencia sexual. El daño ocurriría a nivel del axón con alteración segmentaria, degeneración walleriana y dilataciones saculares. A nivel cerebral las lesiones derivan de la microangiopatía pudiendo haber degeneración neuronal global. Hay tendencia a infartos y hemorragias por la hipertensión.

HIGADO:

Esteatosis y esteatohepatitis se observa en diabéticos de larga evolución. En el 10 a 20% de los casos hay vacuolización nuclear por glicógeno. La esteatohepatitis diabética es morfológicamente indistinguible de la forma alcohólica.

MUSCULO:

Presenta degeneración probablemente por microangiopatía.

PIEL:

Existen una variedad de lesiones. El xantoma diabeticorum corresponde a colecciones localizadas en la dermis y subcutáneo de macrófagos llenos de lípidos. No son específicos de la DM y se asocian a hiperlipidemias. Otro cambio cutáneo es la necrobiosis lipóidica diabética, que son áreas locales de necrosis en la dermis y tejido subcutáneo en cualquier parte del cuerpo.

TUMORES DE LAS CELULAS DE LOS ISLOTES PANCREATICOS (PANCREAS ENDOCRINO)

Son de menos frecuencia que los originados en páncreas exocrino.

Edad: Adultos

Ubicación: Cualquier zona del Páncreas y tejidos peripancreáticos.

Pueden ser únicos o múltiples, benignos o malignos, con metástasis más frecuentes a ganglios linfáticos e hígado.

Las células constituyentes del tumor pueden ser funcionantes o no funcionantes.

Tres síndromes clínicos se definen en relación a tumor de células de los islotes:

1. Hiperinsulinismo.
2. Hipergastrinemia y síndrome de Zollinger – Ellison.
3. Neoplasia endocrina múltiple.

1. INSULINOMA (HIPERINSULINISMO)

Es el más frecuente de los tumores endocrinos pancreáticos. Originados en células Beta productoras de insulina.

Triada clínica:

- a) Crisis de hipoglicemia.
- b) Crisis de estupor, confusión, pérdida de conciencia.
- c) Crisis desencadenadas por ayuno o ejercicio y ceden con administración de glucosa.

80 % de casos presentan hipoglicemias leves o asintomáticos y 20 % son severas.

Anatomía Patológica:

Macroscopía: La mayoría son lesiones únicas e intrapancreáticas.

10 % de ellas son malignas y presentan invasión local y metástasis a distancia. Generalmente pequeñas, menos a 2 cm. de diámetro, color rojo pardusco, encapsulados.

Microscopía: Constituido por células monomorfas que tienden a remodelar estructura de un islote, disponiéndose en cordones, acinos, grupos sólidos.

Las características celulares no permiten diferenciar entre tumores benignos y malignos, siendo necesario para esto evaluar presencia de metástasis ganglionares peripancreáticas o a distancia e invasión a tejidos vecinos.

Los citoplasmas contienen gránulos de neurosecreción, evidenciables por inmunohistoquímica o microscopía electrónica.

En algunos casos el hiperinsulinismo no se debe a tumor sino a hiperplasia de los islotes como por ejemplo en recién nacidos de madre diabética que se adaptó a hiperglicemia mantenida. De este modo presentan hipoglucemias severas después del parto.

2. SÍNDROME DE ZOLLINGER – ELLISON (gastrinomas)

Tumor productor de gastrina desarrollado en páncreas, tejido peripancreático y duodeno. Se asocian lesiones de islotes pancreáticos, hipersecreción de ácido gástrico y úlceras pépticas en 90% - 95 % de casos, frecuentemente duodenales.

Más del 50 % de gastrinomas presentan infiltración local o han metastizado al momento del diagnóstico.

Se presentan como casos esporádicos o asociados a neoplasias endocrinas múltiples.

Morfológicamente no pueden diferenciarse de insulinomas.

Clínica: Presencia de úlceras frecuentemente múltiples de preferencia duodenales, que son resistentes al tratamiento habitual. Diarrea se presenta en 50 % de casos.

Tratamiento: Médico: Bloqueo de los receptores de histamina.

Quirúrgico: Retirar el tumor.

3. GLÁNDULA PARATIROIDES

Son cuatro glándulas dispuestas en relación a los polos superior e inferior de lóbulos tiroideos.

10 % de las personas tienen 2 ó 3 glándulas.

Pesan entre 35 y 40 mg.

Sus células secretan hormona paratiroidea (PTH)

La actividad de las glándulas está más influenciada por el nivel de calcio libre en sangre que por hormonas tróficas hipotálamo – hipofisiarias.

Si disminuye el calcio libre en sangre, aumenta la secreción de PTH.

Las Patologías clínicas de estas glándulas se asocian principalmente con hiperfunción y secreción excesiva de PTH, también existen patologías asociadas con hipofunción.

➤ **HIPERPARATIROIDISMO**

Es una causa importante de hipercalcemia. Puede ser primario o secundario.

PRIMARIO: Responsable del 30 % de hipercalcemias.

Otras causas de hipercalcemia: Enfermedades malignas, exceso de VITD, hipertiroidismo, inmovilización, etc.

Una enfermedad maligna es la causa más común de hipercalcemia clínicamente significativa en adultos, debido a compromiso óseo por metástasis o por elaboración de un factor de movilización del calcio por la neoplasia (factor activador osteoclasto, VITD similar, PTH, etc.)

El hiperparatiroidismo primario tiene laboratorio con

- nivel alto de parathormona
- hipercalcemia
- hipopotasemia
- excreción urinaria de calcio aumentada

Clínicamente el hiperparatiroidismo se presenta con fatiga, debilidad, alteraciones neuropsiquiátricas, nefrocalcinosis, cálculos renales, reabsorción excesiva de calcio del hueso, con osteitis fibrosa quística. También se pueden ver hipertensión, pancreatitis, colelitiasis, úlcera péptica. Depósito de pirofosfato de calcio puede causar enfermedad articular (condrocalcinosis).

Causas más frecuentes: Adenoma 75 a 80 %.

Hiperplasia primaria: 10 % - 15 %, (difusa o nodular)

Carcinoma de paratiroides: menor a 5 %.

♦ **Adenomas:** Pueden ser esporádicos en 95 % de los casos o familiares en contexto de MEN. Ocurren en edad media y en cualquier sexo.

Macroscopía: Son más frecuentemente solitarios y pueden encontrarse en sitios ectópicos que reflejan una migración anormal de la glándula durante el desarrollo (intratiroideo, intratímico, retroesofágico, pericárdico).

Se presenta como nódulo bien delimitado, pardo bronceado, blando rodeado por cápsula fina que pesa entre 0,5 y 5 grs. tamaño menor a 2 cm.

Las glándulas restantes son de tamaño normal o más pequeñas por retroalimentación negativa producto de altos niveles de calcio.

Microscópicamente pueden estar compuestas de un sólo tipo celular (células principales, la mayoría) o pueden ser combinación (*mixtos*) de algunos tipos celulares: células principales, oxifílicas, o células con citoplasma transparente (células claras).

Característicamente la grasa del estroma esta ausente. Se pueden ver estructuras *foliculares* que contienen material proteináceo, difícil de distinguir de parénquima tiroideo. Como en otras neoplasias endocrinas puede haber atipias celulares marcadas, lo que no es un criterio de malignidad; las mitosis son raras. Un anillo de paratiroides normal comprimido en el borde de la lesión es un signo útil para distinguir un adenoma de una hiperplasia. Tinciones de grasa en material congelado demuestran la ausencia de lípidos intracelulares en los adenomas, en contraste con el tejido glandular adyacente, no neoplásico.

- ♦ **Hiperplasia primaria:** Puede ser esporádica ó parte de síndrome MEN I o MEN II A.

Macroscopía: Lo más frecuente es que se vean afectadas en forma asimétrica 1 ó 2 glándulas y las otras estén respetadas lo que dificulta su diferenciación de adenoma.

El peso conjunto de esas glándulas rara vez supera 1 gr.

Microscopía: Lo más frecuente es hiperplasia de células principales que se disponen en forma difusa o nodular con escaso tejido adiposo estromal.

- ♦ **Carcinoma paratiroideo:** Son muchas veces bien circunscritos, difíciles de diferenciar de adenomas.

Macroscopía: Aumento de tamaño glandular, lo que se presenta como masas irregulares blanco grisáceas, mayor a 10 gr.

Microscópicamente: Constituido por células parecidas a lo normal dispuestas en forma nodular o difusa y rodeadas por una cápsula fibrosa incompleta.

Son criterios fidedignos de malignidad la infiltración local (vascular, capsular o tejidos vecinos) o metástasis a ganglios regionales y a distancia. Pueden haber recidivas locales.

Alteraciones morfológicas de otros órganos que merecen una mención especial son las esqueléticas y las renales. Las alteraciones esqueléticas consisten en una hiperplasia de osteoclastos que erosionan la matriz ósea y movilizan las sales de calcio, sobre todo en las metáfisis de los huesos tubulares largos. La resorción ósea va acompañada de una mayor actividad osteoblástica y de la formación de nuevas trabéculas óseas. En muchos casos, el hueso resultante contiene trabéculas delicadas y ampliamente espaciadas que recuerdan a las de la osteoporosis. En los casos más graves, la corteza sufre un adelgazamiento macroscópicamente visible y la médula contiene mayor cantidad de tejido fibroso al que acompañan focos de hemorragia y formación de quistes (osteítis fibrosa quística) . En ocasiones, los agregados de osteoclastos, células gigantes reactivas y restos hemorrágicos forman masas que pueden confundirse con neoplasias (tumores pardos del hiperparatiroidismo).

La hipercalcemia inducida por la PTH favorece la formación de cálculos urinarios (nefrolitiasis) y la calcificación del intersticio y los túbulos renales (nefrocalcinosis). También en otros lugares, como el estómago, los

pulmones, el miocardio y los vasos sanguíneos, pueden encontrarse calcificaciones metastásicas secundarias a la hipercalcemia.

SECUNDARIO: Aparece ante cualquier trastorno que signifique disminución crónica de calcio sérico, lo que implica hiperactividad compensadora de las glándulas paratiroides.

La causa más frecuente es insuficiencia renal crónica.

Morfología: Las glándulas se presentan hiperplásticas indistinguibles de las de etiología primaria.

➤ **HIOPARATIROIDISMO**

Mucho menos frecuente que hiperparatiroidismo.

Sus causas son múltiples:

Quirúrgico: Extracción accidental durante cirugía tiroidea.

Ausencia congénita de todas las glándulas.

Atrofia primaria o idiopática: Autoinmune.

Familiar: Suele asociarse a candidiasis mucocutánea crónica y a insuficiencia suprarrenal primaria.

Clínica: Atribuible a hipocalcemia dependiendo de su duración e intensidad.

Ejemplo: Tetania – irritabilidad muscular.

Inestabilidad emocional, ansiedad, confusión hasta psicosis.

Manifestaciones intracraneales: edema papila movimientos involuntarios.

Cardiovasculares: QT prolongado.

Alteraciones dentales: hipoplasia, defecto esmalte, etc., cuando hipoparatiroidismo, se da en primeras fases del desarrollo.

◆ **Pseudohipoparatiroidismo**

El Pseudo hipoparatiroidismo es un trastorno hereditario asociado a manifestaciones de hipoparatiroidismo, a pesar de los niveles elevados o normales de PTH, incluyen alteraciones como estatura baja, cuello corto, cara redonda, metacarpianos y metatarsianos cortos, limitación intelectual.

El defecto parece estar en la incapacidad de respuesta de los órganos efectores.