

SISTEMA ENDOCRINO

Autora: Dra. Katuska Bezares.

Revisión 2020: Dra. Laura Carreño-Dra. Katuska Bezares.

El sistema endocrino está formado por un grupo de órganos, ampliamente distribuidos y que secretan moléculas (hormonas) que actúan en órganos diana situados a distancia del lugar donde fueron sintetizadas, cuyo objetivo es la regularización de un estado de equilibrio metabólico u homeostasis, entre los diferentes órganos del cuerpo.

El grupo de órganos que componen este sistema son:

- Hipófisis (Ver neurología)
- Tiroides
- Suprarrenales
- Paratiroides
- Páncreas endocrino
- Ovario – testículo (Ver aparato reproductor femenino y masculino)
- Difuso o células diseminadas en otros órganos: Ejemplo: Tubo digestivo – bronquios (células paracrinas).

Glándula Tiroides

Ubicada en la región cervical, por debajo y delante de la laringe, está formada por dos grandes lóbulos laterales unidos por un istmo relativamente fino, siendo su peso en un adulto normal de 15 a 20 g.

Histológicamente está constituido por una serie de lóbulos formados por 20 a 40 folículos, dispuestos de manera homogénea, se encuentran revestidos por epitelio cúbico o cilíndrico bajo (**células foliculares**) y su lumen se encuentra ocupado por tiroglobulina, proteína precursora yodada de la hormona tiroidea activa. [Fig. 1]

Entre las células foliculares existe además una población de células parafoliculares, llamadas también **células C** (no se visualizan al microscopio óptico en tinción de hematoxilina y eosina de rutina), que sintetizan y secretan la hormona **calcitonina**, relacionada con el metabolismo del calcio y fósforo. Esta hormona disminuye los niveles de calcio sanguíneo, función antagónica con hormona paratiroidea, mediante la estimulación de la absorción de calcio por el sistema esquelético e inhibe la reabsorción de hueso por los osteoclastos.

La patología tiroidea se puede clasificar desde el punto de vista de su patogenia en:

I.- Inflammatorias:

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

II. - Hiperplásicas:

- a.- Hiperplasia difusa y nodular.

III.- Neoplásicas:

- a.- Diferenciación epitelial folicular:
 - Benignas: Adenoma folicular.
 - Malignas (carcinoma papilar – Carcinoma folicular – carcinoma anaplásico).
- b.- Diferenciación epitelial hacia células C o parafoliculares: Carcinoma medular.

I.-ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

A) Autoinmunes

1) **Enfermedad de Graves:** Corresponde a una inflamación de la glándula tiroidea de etiología autoinmune siendo la causa más común de *hipertiroidismo endógeno*.

Patogenia: Se caracteriza por la presencia de inmunoglobulinas circulantes que estimulan el receptor de hormona tiroestimulante (TSH) presente en las células foliculares. Al unirse esta inmunoglobulina a los receptores de TSH de células foliculares, inducen una mayor producción de hormona y la glándula crece.

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 – DR 3.

Anatomía Patológica

Macroscopía:

- Aumento de tamaño simétrico y difuso de la glándula (hasta 80 g).
- Cápsula lisa, sin adherencias.
- Parénquima carnoso.

Microscopía:

- Foliculos tiroideos tapizados por epitelio con hiperplasia e hipertrofia difusa de sus células (Células foliculares altas de mayor tamaño, sobrepuestas hasta formar papilas sin ejes), foliculos con escaso coloide festoneado. [Fig. 2]
- Intersticio rico en linfocitos, ocasionalmente formando foliculos linfoides con centros germinales. [Fig. 3]

Clínica:

- Incidencia máxima entre 20 – 40 años, afectando mayormente a mujeres que hombres (7:1)
- Presenta una triada clínica característica:
 - Oftalmopatía infiltrante → exoftalmos
 - Dermopatía infiltrante localizada → mixedema pretibial
 - Hipertiroidismo

Presentan con mayor frecuencia asociación con otras enfermedades autoinmunes como: Lupus Eritematoso Sistémico, anemia perniciosa, Enfermedad de Addison.

Tratamiento:

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

2) **Tiroiditis de Hashimoto:** Inflamación tiroidea destructiva de origen autoinmune siendo la causa más común de hipotiroidismo en zonas del mundo donde las concentraciones de yodo plasmático son suficientes en la población (ingesta alimentos, suplementos, etc.).

Patogenia: Se producen autoanticuerpos frente a antígenos tiroideos (tiroglobulina (Tg) y antiperoxidasa tiroidea (TPO)) con destrucción progresiva de las células epiteliales, las que son sustituidas por infiltrado inflamatorio mononuclear (linfocitos y células plasmáticas) y luego fibrosis.

Anatomía Patológica

Macroscopía:

- Aumento de tamaño difuso y simétrico de la tiroides con cápsula intacta, bien delimitada de órganos adyacentes. [Fig. 4]
- Al corte se observa parénquima pardo claro – blanquecino, firme, algo nodular. [Fig. 5]

Microscopía:

- El parénquima presenta extenso infiltrado inflamatorio de tipo mononuclear (linfocitos – plasmocitos, con formación de folículos linfoides con centros germinales. [Fig. 6]
- Los folículos tiroideos se observan en áreas atróficos, revestidos por epitelio con metaplasia oxífila, las que se caracterizan por tener abundante citoplasma granular, eosinófilo (rosado), núcleos vesiculosos con nucléolo marcado, conocidas también con el nombre de células Hürtle. [Fig. 7]
- El intersticio presenta áreas de fibrosis variable.

Clínica:

- Más frecuente en mujeres (10:1), presentándose en una edad promedio 40 – 60 años.
- Se caracteriza por una insuficiencia gradual de la glándula tiroidea debido a la destrucción autoinmunitaria del parénquima.
- Lo más frecuente es que se manifieste como un aumento de tamaño de la glándula, indoloro, asociada a cierto grado de hipotiroidismo. * *En algunos pacientes puede estar precedido por una tirotoxicosis temporal provocada por la rotura de folículos tiroideos (“Hashitoxicosis).*
- Existe una tendencia familiar, con mayor frecuencia presentan antígeno HLA-DR5 o HLA DR 3.
El 5 % de los pacientes desarrolla enfermedad maligna en la Tiroides: Carcinoma papilar, Linfoma de estirpe B.
- La frecuencia de otras enfermedades autoinmunes como Lupus Eritematoso, Artritis Reumatoide, es mayor en estos pacientes que en la población general.

B) Infecciosas

- 1) **Tiroiditis de Quervain:** También conocida como tiroiditis granulomatosa subaguda, corresponde a una inflamación sub aguda de probable causa viral o a un proceso inflamatorio post vírico.
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. El virus presentaría antígeno nuevo a los macrófagos, activándose los linfocitos T citotóxicos que lesionan las células foliculares.

Anatomía Patológica

Macroscopía:

- Glándula firme, con cápsula intacta. Puede tener un crecimiento uni o bilateral.
- Presencia de adherencias laxas, escasas a las estructuras adyacentes.
- 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:* Micro abscesos 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:

- Más frecuente en mujeres (3-4:1) entre los 30 y 50 años
- La respuesta autoinmune es autolimitada a diferencia de las otras enfermedades autoinmunes.
- Se manifiesta de forma aguda con dolor en el cuello, principalmente al tragar, fiebre, compromiso del estado general y aumento de volumen variable de la glándula tiroidea.
- Inicialmente puede cursar con Hipertiroidismo (2 a 6 semanas) seguido de una fase hipotiroidea temporal (2 a 8 semanas), con recuperación de la función glandular en 6 a 8 semanas.
- Las pacientes tienen con mayor frecuencia HLA – B 35.

2) **Tiroiditis de Riedel:** Patología infrecuente de etiología desconocida, caracterizada por extensa fibrosis de la glándula y estructuras adyacentes del cuello.

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

Anatomía Patológica

Macroscopía:

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

Microscopía:

- La glándula es reemplazada 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:

- Se presenta en mujeres mayores.
- 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

1) Bocio Difuso y Multinodular: El término Bocio significa crecimiento de la glándula tiroidea, siendo la manifestación más frecuente de enfermedad en ésta. Generalmente refleja una alteración en la síntesis de hormona tiroidea.

Patogenia: La disminución de síntesis de hormona tiroidea causa una elevación compensadora del nivel sérico TSH, lo que a su vez hiper estimula 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 está en relación a la magnitud y duración del déficit.

Anatomía Patológica

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 variables.
- Su parénquima presenta un aspecto nodular, pardo coloideo con tabiques fibrosos de dimensiones variables, y áreas de calcificación, hemorragia e involución quística. [Fig. 8]

Microscopía:

- La glándula presenta un aspecto heterogéneo, nodular, con folículos de distintos tamaños (hasta folículos quísticos macroscópicos) revestidos por epitelio aplanado en una monocapa, alternándose con áreas de epitelio hiperplásico, los lúmenes glandulares contienen cantidades variables de coloide. [Fig. 9][Fig. 10]
- En el estroma se observan áreas de fibrosis colágena con grados variables de inflamación, presencia de histiocitos espumosos, depósitos de hemosiderina, ocasionales focos de hemorragia, calcificación y depósitos de cristales de colesterol.

Clínica:

- La mayoría de los pacientes son eutiroides, pudiendo desarrollarse con baja frecuencia nódulos hiperfuncionantes, o 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 puede enmascarar neoplasias.
- El bocio o hiperplasia glandular puede ser endémico o esporádico.

- Bocio endémico → 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.
- Bocio esporádico → Es menos frecuente, 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.
- La incidencia de un proceso maligno a largo plazo en bocios multinodulares es <5%, y se debe sospechar en bocios que muestran cambios bruscos de tamaño o síntomas asociados (Ej. ronquera).

III.- NEOPLASIAS TIROIDEAS

En esta glándula se originan una gran variedad de neoplasias, que van desde adenomas (benignos bien circunscritos) hasta carcinomas muy agresivos. Generalmente se presentan como nódulos tiroideos solitarios. En estudios de pacientes "sanos", se observa que el 4 a 7 % tienen nódulos en el tiroides al examen físico, de los cuales **menos del 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)

Un nódulo tiroideo solitario puede corresponder a:

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

1) Neoplasias benignas:

Adenoma Folicular: Es la neoplasia más frecuente del tiroides, sus células presentan diferenciación hacia epitelio folicular, no invaden vasos sanguíneos ni cápsula de neoplasia, no presentan características citológicas de Carcinoma Papilar. Se denomina adenoma folicular.

Anatomía Patológica

Macroscopía:

Lesión única, redondeada, encapsulada, bien delimitada, tamaño variable, que comprime el parénquima tiroideo adyacente. El color depende de contenido de células y coloide (grisáceo o rojo pardo). Otras características son áreas de: hemorragia, fibrosis y calcificación. [Fig. 11]

Microscopía:

La delimitación del parénquima adyacente es por una cápsula fibrosa continua, 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. [Fig.12]

Un eventual grado de atipia citológica 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:

- Relación Mujer: Hombre = 4:1
- Se presentan a cualquier edad.
- La mayoría son *nódulos fríos* (No funcionantes) pero existe un bajo porcentaje que son hiperfuncionantes con hipertiroidismo (Adenomas tóxicos), siendo lo más frecuente eutiroideos.

2) Neoplasias malignas:

Carcinomas. La mayoría de los carcinomas tiroideos presentan diferenciación hacia epitelio folicular, excepto el medular que presenta diferenciación hacia células parafoliculares (células C). 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.

I. Carcinoma Papilar

Es el carcinoma tiroideo más frecuente, puede aparecer a cualquier edad, (30 a 50 años app), suele hacerlo como nódulo único o múltiples, frecuentemente son multifocales.

Anatomía Patológica

Macroscopía:

- Puede ser de contorno encapsulado, redondeado o infiltrante poco delimitado. Puede presentar áreas de fibrosis, calcificación o involución quística. [Fig. 13]
- El parénquima es granular, velloso, pardo.
- El diagnóstico definitivo es histológico, específicamente por las características nucleares.

Microscopía:

- Las células neoplásicas se disponen formando papilas o folículos. [Fig. 14]. Las características citológicas necesarias para el diagnóstico son: [Fig. 15][Fig. 16][Fig. 17]:
 - Núcleos sobrepuestos
 - Núcleos claros, hendidos (grano de café)
 - Presencia de inclusiones nucleares
 - Presencia de cuerpos de Psammoma (calcificaciones concéntricas)

Clínica:

- Son tumores no funcionantes por lo que su presentación más frecuente es como nódulo asintomático o 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.
- 10 % - 15 % desarrollan metástasis a distancia.
- 5 % a 20 % sufren recidivas locales o regionales.
- La diseminación más frecuente es por vía vascular linfática a ganglios cervicales.
- Peor pronóstico en: Ancianos, compromiso extra tiroideo, metástasis a distancia.

II. Carcinoma Folicular

Corresponden al 10 - 20 % de los cánceres tiroideos (2ª frecuencia). Promedio de edad mayor que carcinoma papilar: 40 a 60 años, más frecuente en mujeres (3:1). Mayor incidencia en zonas geográficas de déficit de yodo dietario. No se ha comprobado su origen de adenomas preexistentes.

Anatomía Patológica

Macroscopía:

- Nódulos únicos, de márgenes encapsulados, redondeados o infiltrantes poco definidos. [Fig. 18]
- Color café canela – rosado – grisáceo, eventual fibrosis y calcificación focal.
- En los casos encapsulados se debe hacer diagnóstico diferencial con adenoma folicular, buscando la infiltración de la cápsula o de vasos sanguíneos (en caso de carcinoma).

Microscopía:

Compuesto por células uniformes que forman pequeños folículos que contienen escaso coloide, parecidos a tiroides normal [Fig. 19] [Fig. 20] También pueden presentar células oxífilas (Hürthle). Diagnóstico diferencial con adenoma se basa en la presencia de:

a) Infiltración neoplásica de todo el espesor de la cápsula, pudiendo ser extensa o mínima, incluso infiltrar el parénquima tiroideo adyacente. [Fig. 21]

b) Presencia de neoplasia en lumen vascular (Invasión vascular), en vasos ubicados en el espesor de la cápsula o por fuera de ella (en parénquima adyacente).

De acuerdo a lo anterior se describen tres tipos de Carcinoma Folicular:

- Mínimamente invasor: Sólo invasión capsular.
- Encapsulado, sólo angioinvasor (si hay menos de 4 vasos con neoplasia tienen mejor pronóstico).
- Ampliamente invasor: Extensa invasión a Tiroides adyacente y tejidos peri tiroideos.

Clínica:

- Se manifiestan clínicamente como nódulos indoloros de crecimiento lento, la mayoría son fríos (no captan yodo).
- Las metástasis sanguíneas son más frecuentes que las linfáticas. En hueso se pueden presentar como fractura en hueso patológico (a veces como como 1ª manifestación), también a pulmón, hígado.
- El pronóstico depende del tamaño de la lesión, cuantía de invasión vascular o capsular.
- Tratamiento = Tiroidectomía total, más radio yodo en metástasis, con un pronóstico reservado.

III. Carcinoma Anaplásico

Corresponden a tumores indiferenciados que presentan diferenciación hacia epitelio folicular. Su frecuencia es menor a 5 % de todos los cánceres de tiroides

Anatomía Patológica

Macroscopía:

Contorno infiltrante, color gris blanquecino con necrosis y hemorragia.

Microscopía:

Constituido por células muy anaplásicas (atípicas) de distintos tamaños, con ocasionales focos mejor diferenciados y mitosis frecuentes.

Clínica:

- Se presenta en edad más avanzada, en promedio a los 65 años y son muy agresivos, con mortalidad de 100 %
- Se piensa que se desarrolla a partir de un tumor más diferenciado porque el 20 % de los pacientes tienen antecedente de otro cáncer tiroideo y 20 % a 30 % tienen otro tumor tiroideo simultáneo.
- La clínica se manifiesta como 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 de compresión o infiltración de estructuras.
- Tratamiento: No existe. Invariablemente mortal en alrededor de 1 año.

IV. Carcinoma Medular

Neoplasia neuroendocrina con diferenciación hacia células C o parafoliculares. Las células tumorales secretan calcitonina (Otros productos de secreción son: antígeno carcinoembrionario, somatostatina, serotonina, VIP)

Pueden ser:

- Esporádicos (80 %): se presentan en promedio alrededor de la 5ª a 6ª década.
- Familiares (20%): a) No asociados a Neoplasia endocrina múltiple (MEN) (la mayoría).
b) Asociados a MEN II A o II B: se presentan en jóvenes, aún niños.

Anatomía Patológica

Macroscopía:

Se presentan como lesiones únicas, múltiples o bilaterales. En los casos esporádicos son más frecuentes los nódulos únicos; en los casos familiares son más frecuentes las lesiones bilaterales y múlticéntricas. Es frecuente encontrar áreas de necrosis y hemorragia. El parénquima es firme y gris bronceado. [Fig. 22]

Microscopía: Sus células son poligonales o fusiformes, se agrupan en nidos, trabéculas o folículos. [Fig. 23 y 25]. Se producen depósitos de amiloide en estroma neoplásico, procedentes de moléculas alteradas de calcitonina, evidenciado con tinción de Rojo Congo [Fig. 24 y 26]. En los casos familiares hay hiperplasia de células C en el parénquima adyacente no neoplásico (evidenciadas con tinciones de Cromogranina y/o Sinaptofisina). Las tinciones inmunohistoquímicas para cromogranina, sinaptofisina y calcitonina son positivas en las células neoplásicas.

Clínica:

Los casos esporádicos se presentan como tumor cervical con o sin síntomas compresivos o de infiltración a estructuras adyacentes. Además, pueden presentarse como síndrome para neoplásico por secreción ectópica de hormonas.

Los casos familiares son más frecuentemente asintomáticos.

Pronóstico: Los casos esporádicos y MEN II B se diseminan por vía sanguínea. La supervivencia 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.

Glándulas Suprarrenales

Corresponden a 2 órganos encapsulados de 44 gr cada uno, constituidos por 2 segmentos que poseen diferente estructura y función: corteza y médula.

La **corteza** se divide en 3 zonas: Zona Glomerular, Fascicular (75% de la corteza) y reticular. [Fig. 27]

Su función es la síntesis de mineralocorticoides (Aldosterona en zona glomerular), glucocorticoides (cortisol en zona fascicular) y esteroides sexuales (Estrógeno – andrógeno en zona reticular).

La **médula suprarrenal** está compuesta por células cromafines que secretan catecolaminas, principalmente adrenalina.

I. PATOLOGÍA DE LA CORTEZA SUPRARENAL

Se pueden dividir según el grado de funcionalidad de la corteza en:

- Hiperfunción.
- Hipofunción.
- **HIPERFUNCION:** se presentan 3 síndromes clínicos que son causados por la producción anómala de una o más de las hormonas en las 3 capas de la corteza.

a) Síndrome de Cushing (exceso de cortisol).

b) Hiperaldosteronismo.

c) Sd. Adrenogenital o virilizante (exceso de andrógenos).

1. Hipercortisolismo o Síndrome de Cushing

Se debe a cualquier alteración que produzca una elevación de las concentraciones normales de glucocorticoides.

Patogenia: puede ser exógeno o endógeno, encontrando en general cuatro causas de hipercortisolismo:

- a) Exceso de administración de corticoides externos (**Principal causa**)
- b) Patología hipotálamo – hipofisaria con hipersecreción de ACTH.
- c) Hipersecreción de cortisol por neoplasia o hiperplasia nodular suprarrenal.
- d) Secreción ectópica de ACTH por neoplasia no endocrina.

a) Patología Hipotálamo – Hipofisaria:

Es la causa endógena más común de síndrome de Cushing (> 50%) y se conoce como “Enfermedad de Cushing”. Es más frecuente en mujeres entre los 20 – 30 años. La hipersecreción de ACTH puede ser secundaria a:

- Adenoma hipofisario secretor de ACTH (Microadenoma < 10 mm, Macroadenoma > 10 mm)

- Hiperplasia de células corticotropas hipofisarias.
- Hiperestimulación hipofisaria por hipotálamo.

La etiología más común en este grupo es por microadenomas hipofisarios.

b) Patología de Glándula Suprarrenal:

Puede presentar hiperplasia nodular cortical o neoplasias productoras de cortisol (Adenomas o carcinomas) y son responsables del 15 % - 30 % de síndrome de Cushing endógeno.

En adultos, el adenoma y carcinoma presentan igual frecuencia, en niños es más frecuente el carcinoma.

c) Secreción ectópica de ACTH:

Corresponde a la secreción de ACTH por tumores no hipofisarios y son causa del 10% de los casos de síndrome de Cushing. Frecuentemente se debe al cáncer de células pequeñas del pulmón, pudiendo también ser generado por tumores carcinoides, carcinomas medulares de tiroides o tumor de islotes pancreáticos.

Anatomía patológica

Las causas antes mencionadas de hipercortisolismo pueden producir variadas morfologías en la glándula suprarrenal, tales como:

- I. **Atrofia cortical:** Secundaria a la administración exógena de cortisol, es bilateral y difusa y se acompaña de una disminución de ACTH plasmática.
- II. **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 gr.), con engrosamiento difuso cortical amarillento a expensas de zona fascicular y reticular. [Fig. 28]
- III. **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.
- IV. **Neoplasias** Pueden ser funcionantes o no funcionantes. Con la morfología macroscópica y/o microscópica no se puede distinguir entre ambos tipos, así como tampoco se puede predecir que hormona secreta (cortisol – aldosterona, etc.).
Las neoplasias que producen síndrome de 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 gr. [Fig. 30] Microscópicamente formados por células parecidas a zona fascicular, bien delimitadas por cápsula intacta, sin compromiso vascular ni capsular. [Fig. 31]
 - **Malignas → Carcinoma:** tienden a ser de mayor peso y tamaño que adenomas (200 – 300 gr) y no son encapsulados o la cápsula es discontinua por invasión tumoral [Fig. 32]. Están constituidos por células atípicas, pleomórficas. [Fig. 33] infiltran órganos vecinos, vasos sanguíneos o cápsula tumoral. [Fig.34] [Fig. 35]

En ambos casos de neoplasia funcionante (Adenoma y Carcinoma), la suprarrenal adyacente y contralateral es atrófica, por disminución de secreción de ACTH, debido a cortisol plasmático elevado.

2. Hiperaldosteronismo

Se refiere a un grupo de etiologías que tienen en común la secreción excesiva de aldosterona. Puede ser primario o secundario

- a) **Primario:** Producción excesiva y autónoma de aldosterona que conlleva a la supresión del eje renina-angiotensina y disminución de la actividad de renina plasmática.

La clínica principal es hipertensión e hipokalemia, que son causadas por la retención de sodio y excreción de potasio.

Las causas pueden ser:

- *Neoplasia córtico suprarrenal* → Carcinoma o Adenoma, siendo este último el más frecuente, correspondiendo al 80 % de los casos de hiperaldosteronismo primario, y se conoce como síndrome de Conn. Afecta a adultos de edad media, con una relación hombre: mujer = 1:2.
- *Hiperplasia córtico-suprarrenal* → Hiperplasia nodular bilateral

- b) **Secundario:** Se produce por activación del sistema renina – angiotensina lo que lleva a una liberación excesiva de aldosterona y se caracteriza por una elevación de renina plasmática. Sucede por ejemplo en insuficiencia cardíaca congestiva, hipoperfusión renal, hipoalbuminemia, embarazo, etc.

Anatomía patológica

En el caso de las neoplasias, ya sea adenoma, carcinoma o hiperplasia córtico suprarrenal, su aspecto macro y microscópico es indistinguible de lo que se observa en síndrome de Cushing. En el caso de los adenomas son casi siempre lesiones solitarias, pequeñas, bien delimitadas, de color amarillo brillante y están compuestas por células corticales cargadas de lípidos. La corteza suprarrenal adyacente y de la glándula contralateral no están atróficas.

3. Síndromes adrenogenitales

Corresponden a un conjunto de manifestaciones clínicas producidas por una producción excesiva de andrógenos.

Patogenia: Dentro de las causas se encuentran los trastornos gonadales primarios y los trastornos suprarrenales. Estos últimos pueden ser:

- neoplasias corticales suprarrenales
- Hiperplasia suprarrenal congénita

a) **Neoplasias Asociadas a Virilización:**

Pueden corresponder a adenomas o carcinomas (con mayor frecuencia asociados a virilización).

Anatomía patológica

Es igual a la observada en las anteriores patologías.

b) **Hiperplasia Suprarrenal Congénita:**

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.

Anatomía patológica

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).

HIPOFUNCIÓN: Corresponde a la **insuficiencia suprarrenal**.

Patogenia: Puede ser:

- Primaria: Enfermedad suprarrenal primaria
- Secundaria: Disminución de la estimulación de las glándulas suprarrenales por déficit de ACTH.

Se manifiesta con los siguientes patrones de insuficiencia suprarrenal:

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

1. Insuficiencia Córtico Suprarrenal Aguda Primaria

Se puede observar en las siguientes situaciones:

- a) Crisis en pacientes con insuficiencia suprarrenal crónica, en los que por estrés se requiera un aumento rápido de esteroides y la glándula no puede 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 el contexto de glándulas atróficas.
- c) Hemorragia suprarrenal masiva: Recién nacido con parto prolongado; Pacientes anticoagulados; Post operados con Coagulación intravascular diseminada (CID).

Un caso particular de insuficiencia cortico suprarrenal aguda es el **Síndrome de Waterhouse Friderichsen**, entidad poco frecuente y generalmente fatal, donde lo que se produce es una hemorragia de las glándulas suprarrenales secundaria a un proceso infeccioso generalmente producido por *Nesisseria meningitidis* (Pero también puede ser por *Pseudomonas, neumococos y haemophilus influenzae*)

Este síndrome se caracteriza por:

- Infección bacteriana fulminante.
- Hipotensión progresiva hasta shock.
- CID con púrpura principalmente en piel.
- Insuficiencia suprarrenal rápidamente progresiva.

Anatomía Patológica

Macroscopía:

Suprarrenales rojas – hemorrágicas bilaterales.

Microscopía:

Parénquima reemplazado por hemorragia que se inicia en la médula

2. Insuficiencia Cortico Suprarrenal Crónica (Enfermedad De Addison)

Corresponde a la destrucción progresiva de la glándula suprarrenal.

Clínicamente aparecen síntomas cuando la destrucción tisular es mayor al 90 %. Pueden ser Insuficiencias primarias o secundarias.

a) Insuficiencia Primaria:

El 90% de las insuficiencias cortico suprarrenales crónicas son primarias, en ellas los niveles de ACTH sanguíneos son altos y no responden a la administración exógena de esta hormona.

Patogenia → 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.

Anatomía Patológica

Dependerá de la causa de la insuficiencia.

- **Autoinmune:** Macro → Se observa gran involución adiposa, la glándula original es difícil de identificar.
Micro → 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 infiltración por células malignas similares al tipo histológico de origen.

b) Insuficiencia Secundaria:

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

Patogenia → Sus causas son:

- **Trastornos hipotálamo hipofisarios** con niveles bajos de ACTH plasmático como:
Carcinomas metastásicos a hipotálamo - hipófisis, 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 MORFOLOGÍA DE NEOPLASIAS SUPRARRENALES:

Las características morfológicas no permiten distinguir entre neoplasias funcionantes de no funcionantes, eso es de determinación clínica o por medio de tinciones inmunohistoquímicas.

➤ **ADENOMAS:**

La mayoría son no funcionantes.

Macroscopía:

Lesión nodular bien delimitada tamaño promedio de 2,5 cm. de diámetro. 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 intenso (oro).

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 (más frecuente hacia pulmón).

II. MEDULA SUPRARRENAL

Formada por células provenientes de la cresta neural (neuroendocrinas), llamadas cromafines y por células de sostén. Las células cromafines son las que sintetizan y secretan catecolaminas. Las enfermedades más importantes en esta localización son las neoplasias que pueden ser neuronales o derivadas de las células cromafines, denominándose *Feocromocitoma*.

1. *Feocromocitoma*

Neoplasia poco frecuente de células cromafines que secretan catecolaminas y a veces otros péptidos (ejemplo: ACTH). Son tumores poco frecuentes, pero de gran importancia clínica ya que corresponden a una causa de hipertensión que se puede solucionar quirúrgicamente.

- 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 %)

Anatomía Patológica

Macroscopía:

- Variable, desde pequeños y circunscritos a grandes masas hemorrágicas (desde 1 gr., hasta 4.000 gr.), promedio 100 gr. [Fig. 36]
- 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. [Fig 37]

Microscopía:

- Muy variable. Células poligonales en pequeños nidos, rodeados por células fusiformes con rica vascularización estromal. [Fig. 38] [Fig. 39]
- Citoplasmas finamente granulares por gránulos de catecolaminas que se tiñen con técnicas inmunohistoquímicas específicas (cromogranina, sinaptofisina). [Fig. 40 A y B]
- En los casos de comportamiento más agresivo 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 (Herencia autosómica dominante) en las que se asocian hiperplasias y/o neoplasias de varios órganos endocrinos.

I. *Men I O Síndrome Wermer:*

Defecto genético en el cromosoma 11 y se altera Paratiroides, Páncreas y glándula Pituitaria (Hipófisis)
La manifestación más frecuente es el hiperparatiroidismo primario, producto de hiperplasia o adenoma de la glándula. Los tumores de páncreas son la principal causa de muerte y pueden ser secretor de insulina, glucagón, gastrina, etc. En la hipófisis lo más frecuente es prolactinoma.

II. *MEN II:*

Se subclasifican según el grupo glandular que afecten en:

- Tipo II A
- Tipo II B
- Carcinoma Medular de tiroides familiar.

a) *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.

b) *II B o 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.

c) *Carcinoma medular tiroideo familiar*

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

Páncreas

El páncreas realiza funciones endocrinas fundamentales. Se localiza en el retroperitoneo de forma transversal desde el duodeno hasta el bazo. Se puede dividir en cabeza, cuerpo y cola según su vascularización y ligamentos. Está compuesto por una porción endocrina (1 – 2%) y otra exocrina.

La porción endocrina está compuesta por los islotes de Langerhans los que secretan insulina, glucagón y somatostatina. La afectación más importante de este segmento del páncreas es la **Diabetes Mellitus**.

El Páncreas exocrino está formado por las células acinares las cuales secretan las enzimas digestivas. Las enfermedades que afectan a este segmento son fibrosis quística, anomalías congénitas, pancreatitis y neoplasias. [Fig. 35]

I.- DIABETES MELLITUS

Corresponde a un 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 síntesis y liberación de insulina se produce en el páncreas endocrino, en las células B y se controla por los niveles plasmáticos de glucosa.

Otros agentes que producen liberación de Insulina son: gastrina, secretina, pancreozimina, enteroglucagón, glucagón pancreático y ACTH.

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.

Patogenia → 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. 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.

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.

La principal causa de muerte en estos pacientes es el infarto agudo al miocardio, siendo tan frecuente en hombres como en mujeres.

Anatomía patológica

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.

1. Engrosamiento de la membrana basal y microangiopatía → 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).

2. Páncreas → Los cambios habitualmente son inconstantes y de escaso valor diagnóstico, asociados habitualmente a DM tipo I. Podemos encontrar :

- Reducción en el número y en el tamaño de los islotes. (enfermedades de rápida evolución)
- Reemplazo de los islotes por amiloide, material amorfo, eosinófilico, 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.
- Infiltración linfocitaria de los islotes observado en la DM tipo I

3. Vascular → vasos medianos y grandes: La aterosclerosis es lo más común.

Vasos pequeños: engrosamiento de vasos que se manifiesta como depósito hialino PAS + que engruesa capilares, observándose a todo nivel, en particular en riñón y retina (arteriolosclerosis).

4. 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.

5. **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.

Algunas veces estos microaneurismas se acompañan de neovascularización y fibrosis lo que se conoce como retinopatía proliferativa. La mitad de estos pacientes tienen glomeruloesclerosis.

6. **Sistema nervioso** → La neuropatía diabética puede ser central o periférica, siendo esta última la más importante. Es tanto motora como sensitiva y puede acompañarse de lesiones viscerales.

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.

7. **Hígado** → 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.

8. **Músculo** → Presenta degeneración probablemente por microangiopatía.

9. **Piel** → 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 lipoidica diabética*, que son áreas locales de necrosis en la dermis y tejido subcutáneo en cualquier parte del cuerpo.

II. NEOPLASIAS DE LAS CELULAS DE LOS ISLOTES PANCREATICOS (PANCREAS ENDOCRINO)

Se conocen también como tumores neuroendocrinos pancreáticos y son de menos frecuencia en comparación a los originados en páncreas exocrino.

Se presentan preferentemente en adultos y se ubican en cualquier zona del Páncreas y tejidos peripancreáticos.

Pueden ser únicos o múltiples, funcionantes o no funcionantes.

En caso de metástasis es más frecuentes a ganglios linfáticos e hígado.

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. Hiperinsulinismo (Insulinoma)

Las células neoplásicas se diferencian hacia células Beta (productoras de insulina) y es el más frecuente de los tumores endocrinos pancreáticos.

Presenta una tríada 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 hipoglicemia leves o asintomáticos y 20 % son severas.

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 por lo que presentan hipoglucemias severas después del parto.

Anatomía Patológica

Macroscopía:

La mayoría son lesiones únicas, pequeñas (< 2cm) e intrapancreáticas, color variable, bien delimitados, a veces rodeados por cápsula fibrosa. [Fig. 41]. 10% de ellas presentan invasión local y metástasis a distancia.

Microscopía:

Constituido por células monomorfas que tienden a remedar estructura de un islote, disponiéndose en cordones, acinos, grupos sólidos. [Fig. 42] [Fig. 43]

El número de mitosis en 10 campos de mayor aumento y el índice de proliferación celular Ki-67 permiten graduar el tumor entre G1 y G3, siendo los G3 los con mayor riesgo de progresión de enfermedad. [Fig. 44] [Fig. 45]

Los citoplasmas contienen gránulos de neurosecreción, evidenciables por inmunohistoquímica (cromogranina y sinaptofisina) o microscopía electrónica.

2. Síndrome de Zollinger – Ellison (gastrinomas)

Tumor productor de gastrina que puede desarrollarse en páncreas, tejido peripancreático y duodeno asociándose en un 90 – 95% a úlceras pépticas, frecuentemente duodenales.

Más del 50 % de gastrinomas presentan infiltración local o han producido metástasis al momento del diagnóstico y pueden presentarse como casos esporádicos o asociados a neoplasias endocrinas múltiples.

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.

Morfológicamente no pueden diferenciarse de insulinosomas.

Glándula Paratiroides

Son cuatro glándulas dispuestas en relación a los polos superior e inferior de lóbulos tiroideos, existiendo un 10 % de la población que tienen 2 ó 3 glándulas.

Pesan entre 35 y 40 mg y 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 – hipofisarias → 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, existiendo también patologías asociadas con hipofunción.

I. **HIPERPARATIROIDISMO**

Es una causa importante de hipercalcemia. Puede presentarse de forma primaria, secundaria o más infrecuentemente terciaria. Otras causas de hipercalcemia son: 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.)

- 1) **Hiperparatiroidismo primario:** Corresponde a una elevada producción, autónoma de PTH y es responsable del 30 % de hipercalcemias.

Patogenia → Las causas más frecuentes son:

- a) Adenoma 75 a 80 %.
- b) Hiperplasia primaria: 10 % - 15 %, (difusa o nodular)
- c) Carcinoma de paratiroides: menor a 5 %.

- a) **Adenomas:** Pueden ser esporádicos en 95 % de los casos, el resto son familiares en contexto de MEN. Ocurren en edad media y en cualquier sexo.

Anatomía Patológica

Macroscopía:

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

Se presenta como nódulo bien delimitado, menor de 2 cm de diámetro, pardo bronceado, blando, rodeado por cápsula fina que pesa entre 0,5 y 5 g. [Fig. 46]

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

Microscopía:

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 normal está ausente y se pueden ver estructuras *foliculares* que contienen material proteináceo, lo que da un aspecto muy similar al parénquima tiroideo. Como en otras neoplasias endocrinas puede haber atipias celulares marcadas, lo que no es un criterio de malignidad; las mitosis son raras. [Fig. 47] [Fig. 48 A y B]

Un anillo de paratiroides normal comprimido en el borde de la lesión es un signo útil para distinguir un adenoma de una hiperplasia.

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

Anatomía Patológica

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 g.

Microscopía:

Lo más frecuente es hiperplasia de células principales que se disponen en forma difusa o nodular con escaso tejido adiposo estromal. [Fig. 49 A y B]

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

Anatomía Patológica

Macroscopía:

Aumento de tamaño glandular generalmente única, lo que se presenta como masas irregulares blanco grisáceas, mayores a 10 g. [Fig.50]

Microscopía:

Constituido por células parecidas a lo normal dispuestas en forma nodular o difusa y rodeadas por una cápsula fibrosa incompleta. [Fig. 51]

Son criterios fidedignos de malignidad la infiltración local (vascular, capsular o tejidos vecinos) o metástasis a ganglios regionales y a distancia, ya que las características citológicas no son criterio de malignidad.

La hipercalcemia produce alteraciones morfológicas en otros órganos que merecen una mención especial: esqueleto y riñón. Las **alteraciones esqueléticas** consisten en una hiperplasia de osteoclastos que erosionan la matriz ósea y movilizan las sales de calcio, sobre todo en las metafisis 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).

En el **riñón** 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.

Clínica:

Clínicamente el hiperparatiroidismo se presenta con fatiga, debilidad, alteraciones neurosiquiátricas, nefrocalcinosis, cálculos renales, reabsorción excesiva de calcio del hueso, osteítis fibrosa quística.

También se pueden ver hipertensión, pancreatitis, coleditiasis, úlcera péptica. Los depósitos de pirofosfato de calcio pueden causar enfermedad articular (*condrocalcinosis*).

En el hiperparatiroidismo primario encontramos pruebas de laboratorio como:

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

2) Hiperparatiroidismo 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.

Anatomía patológica

Las cuatro glándulas se presentan hiperplásticas indistinguibles de las de etiología primaria.

II. HIPOPARATIROIDISMO

Patología mucho menos frecuente que hiperparatiroidismo.

Patogenia → Se encuentran múltiples causas tales como:

- 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:

Es secundaria a la hipocalcemia y depende 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.*

III. PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO

El Pseudo hipoparatiroidismo es un trastorno hereditario asociado a manifestaciones de hipoparatiroidismo, a pesar de los niveles elevados o normales de PTH e 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.

Atlas

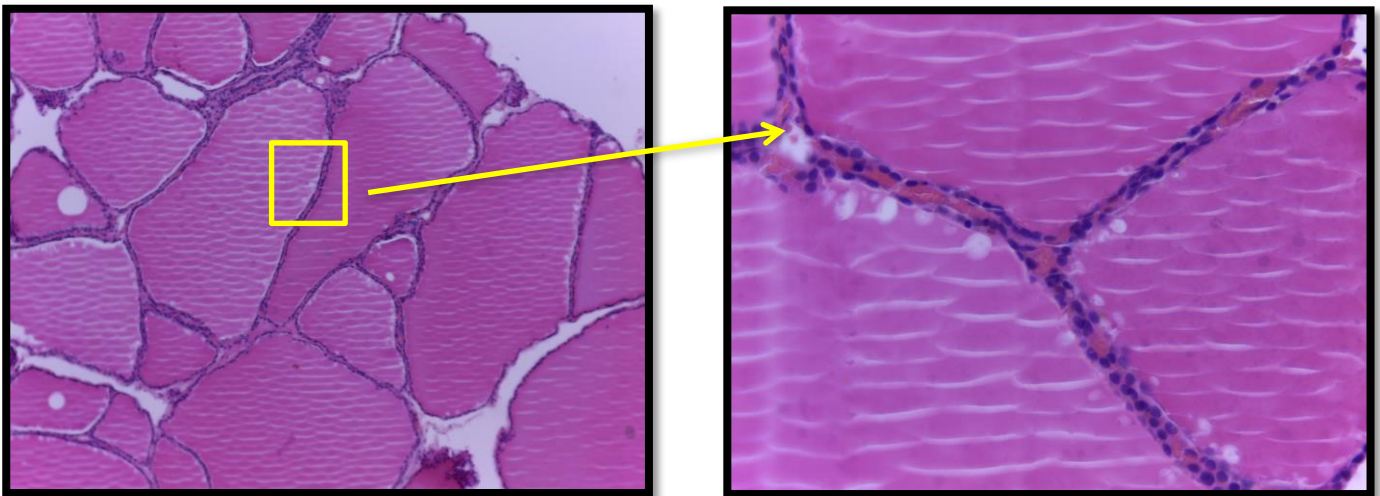


Figura 1. Tejido tiroideo normal. En la Fig. 1A se observan folículos tiroideos de tamaños y distribución homogénea, se encuentran revestidos por células foliculares y su lumen se encuentra ocupado por coloide Fig. 1B

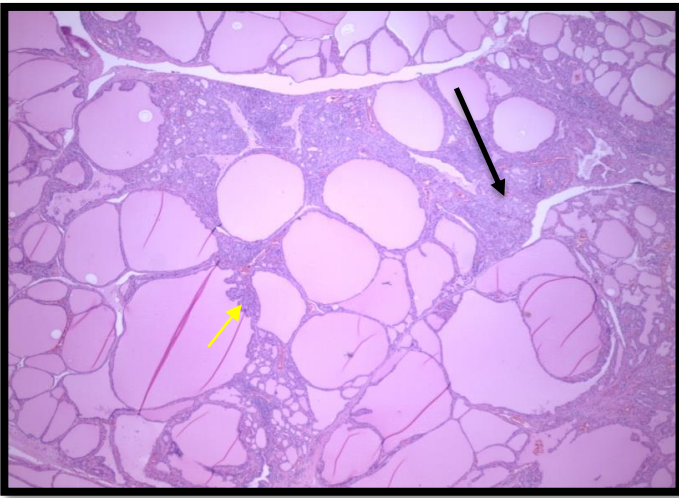


Figura 2 Folículos tiroideos con variaciones de tamaños, estroma expandido por inflamación (flecha negra). Epitelio hiperplásico forma pequeñas papilas (flecha amarilla).

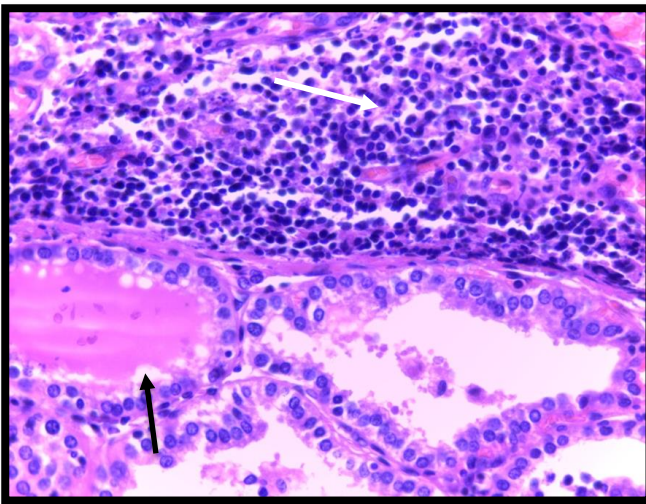


Figura 3 Células foliculares altas, de mayor tamaño y en mayor número, sobrepuestas. Intersticio rico en linfocitos (flecha blanca). Coloide "festoneado" (flecha negra).



Figura 4 Aumento de tamaño difuso y simétrico del tiroides con cápsula intacta, bien delimitada de órganos adyacentes.

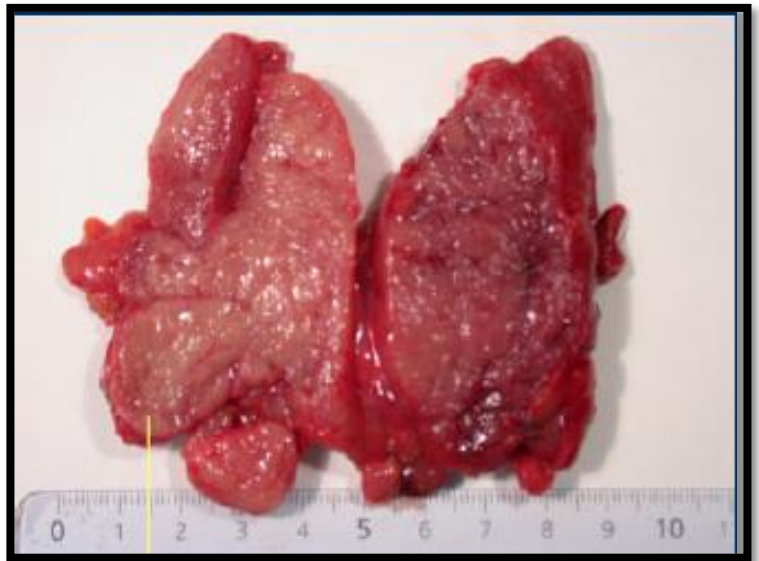


Figura 5 Al corte se observa parénquima pardo claro – blanquecino, firme, algo nodular. Coloide no apreciable

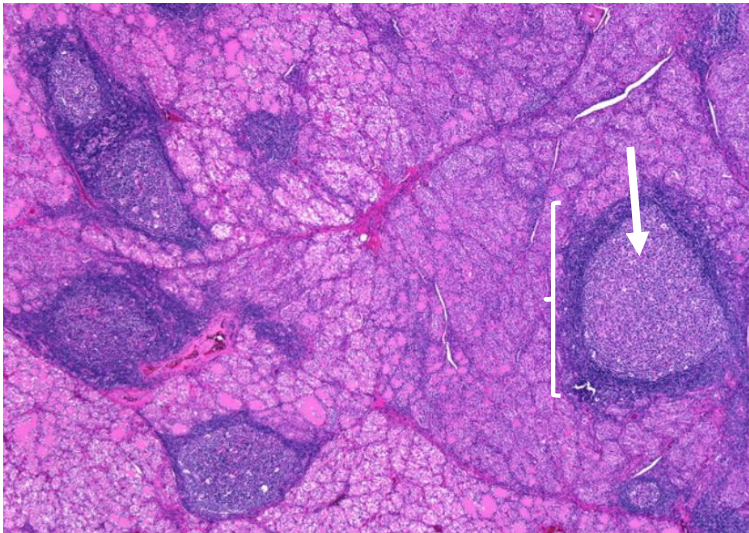


Figura 6 El parénquima presenta extenso infiltrado inflamatorio de tipo mononuclear (linfocitos – plasmocitos), con formación de folículos linfoides (llave) con centros germinales [Flecha]

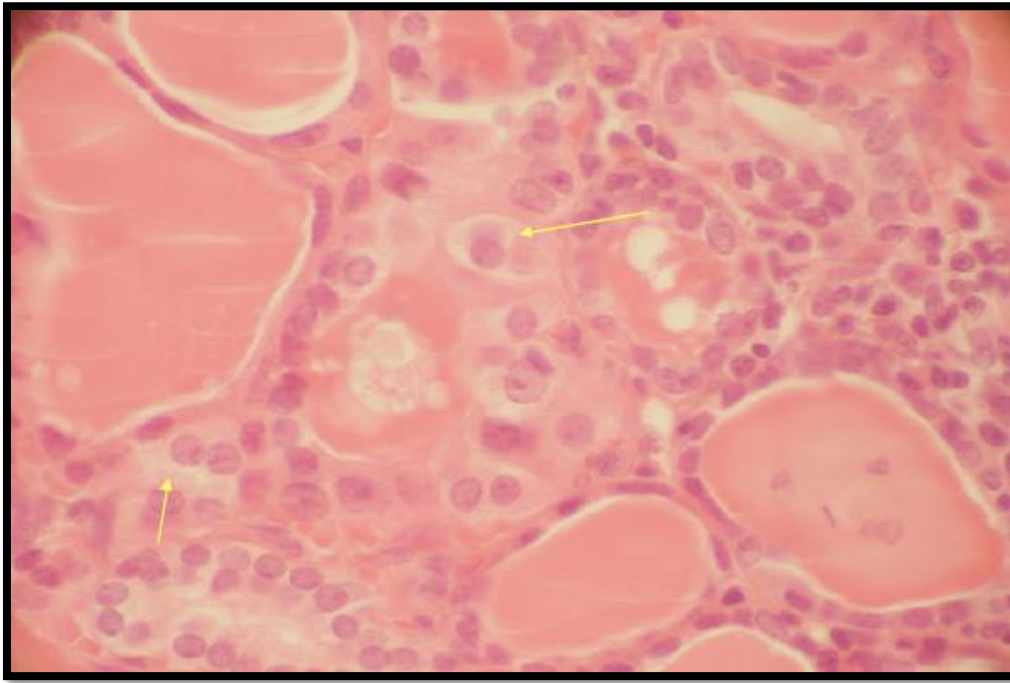
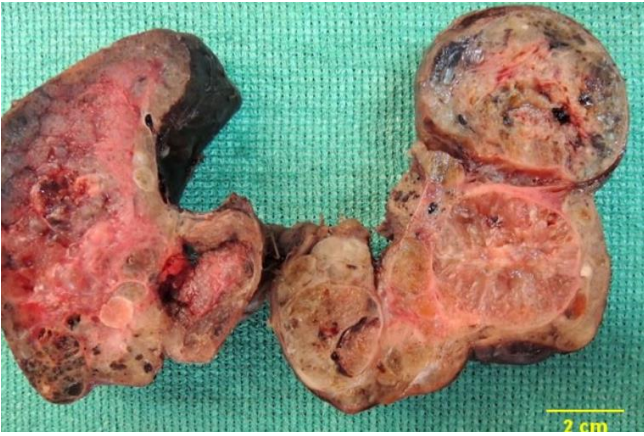


Figura 7 Los folículos tiroideos se observan en áreas atróficas, revestidos por epitelio con metaplasia oxífila: Células con abundante citoplasma granular, eosinófilo, núcleos vesiculosos con nucléolo marcado, conocidas también con el nombre de células HürtleL. [Flecha]

B



A



Figura 8 A y B: Glándula aumentada de tamaño bilateral, superficie multinodular (A). Al cortar, en el espesor de parénquima (B) presenta un aspecto multinodular, pardo coloideo brillante con tabiques fibrosos.

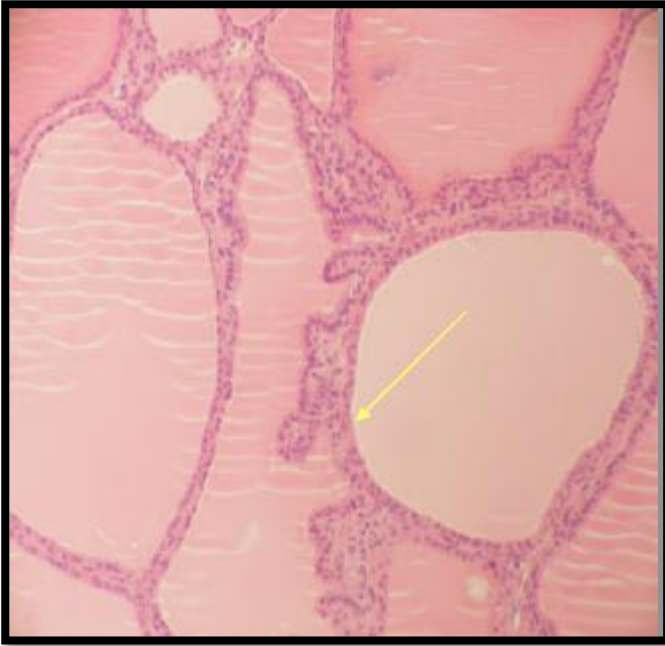


Figura 9 Se observan áreas de epitelio hiperplástico, formando pseudo papilas [Flecha]

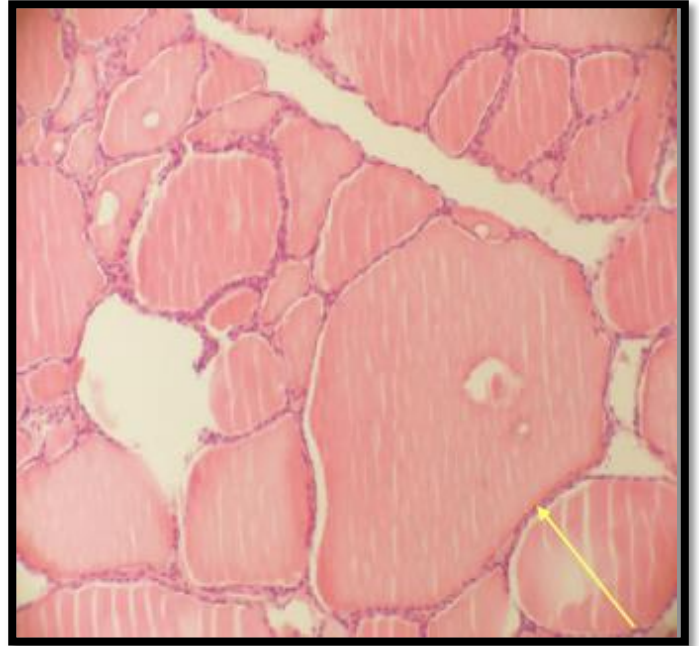


Figura 10 La glándula presenta un aspecto heterogéneo, con folículos de distintos tamaños (hasta macrofolículos [Flecha]) revestidos por epitelio aplanado en una monocapa en algunas zonas.

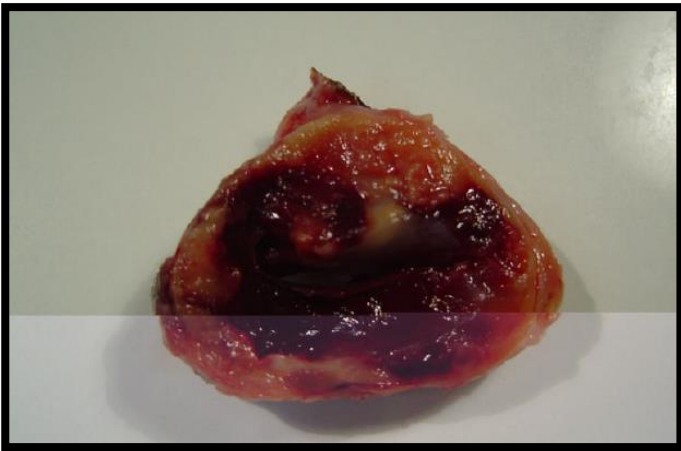


Figura 11 Lesión única, redondeada, encapsulada, bien delimitada, con áreas de hemorragia

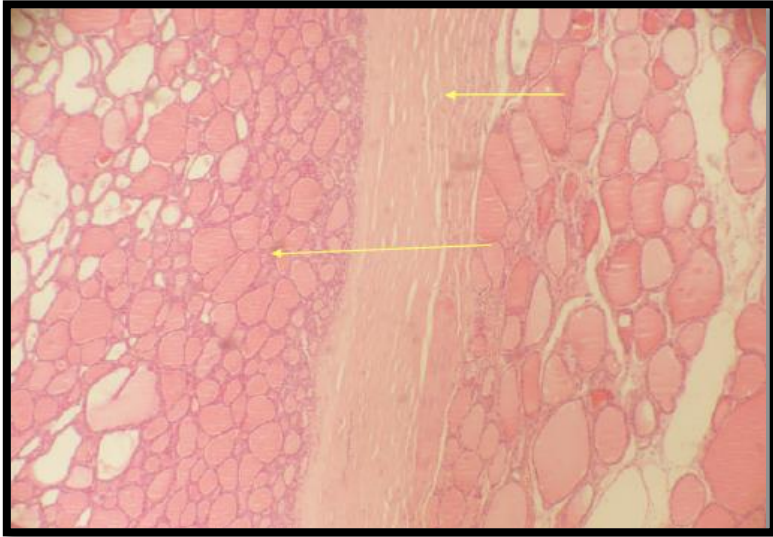


Figura 12 Delimitación del parénquima adyacente por una cápsula fibrosa intacta [*Flecha delgada corta*] que comprime el parénquima vecino, las células neoplásicas forman macro y micro folículos de aspecto homogéneo con coloide [*Flecha delgada larga*]

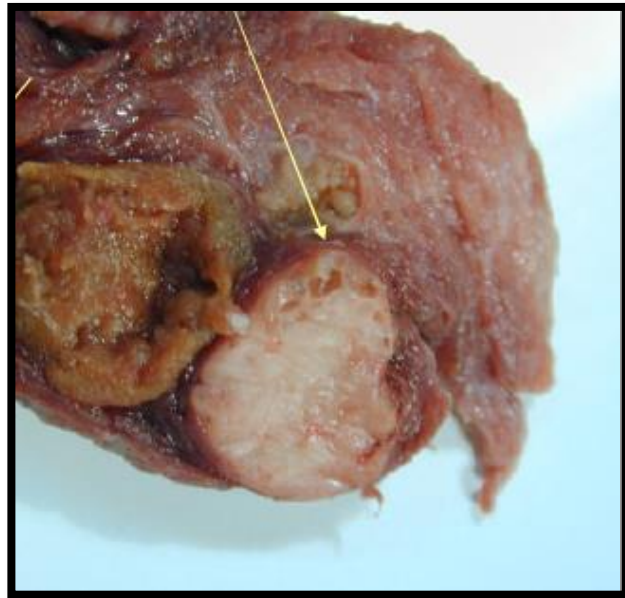
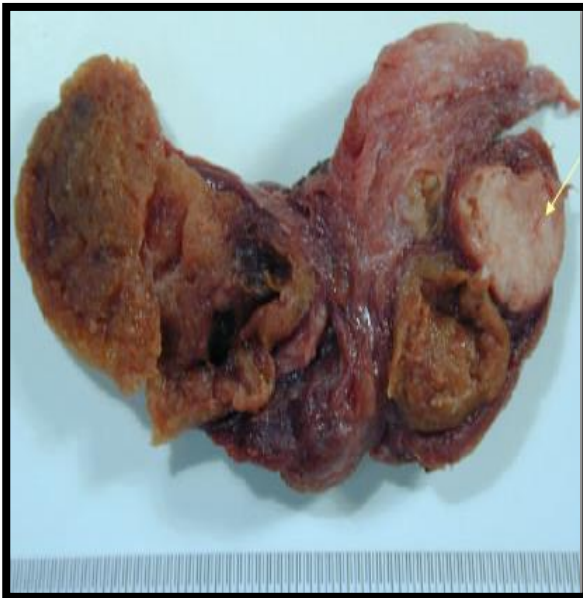


Figura 13 Nódulo mal delimitado blanquecino grisáceo, granular.

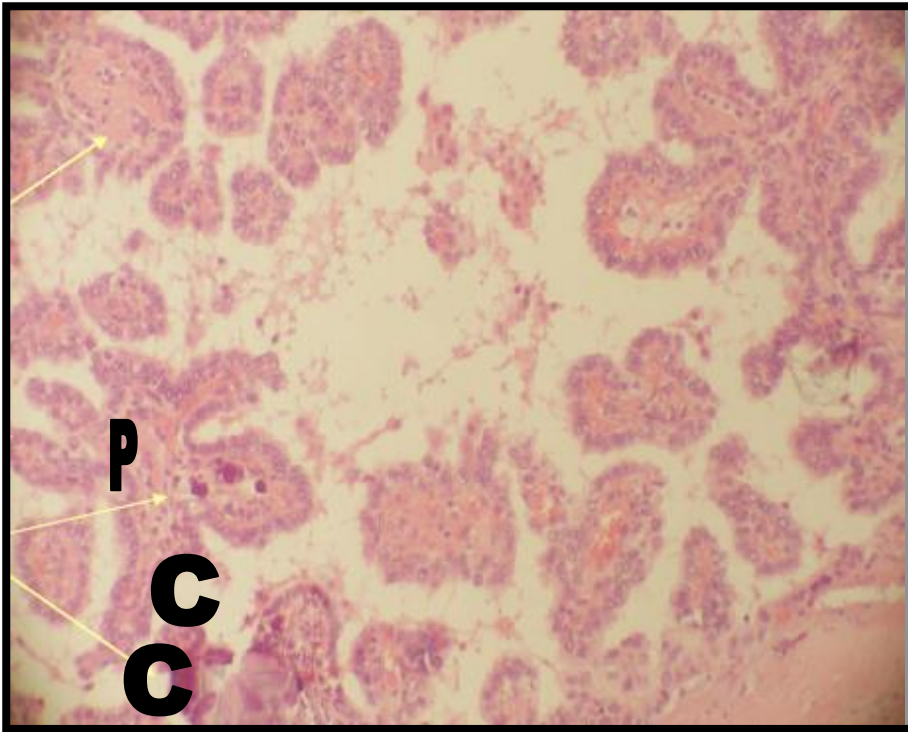


Figura 14 Las células neoplásicas se disponen formando papilas o folicúlos. Las papilas [P] corresponden a un eje conectivo vascular [Flecha] rodeado de epitelio. Usualmente también podemos encontrar calcificaciones [C] que corresponden a los cuerpos de psamomma.

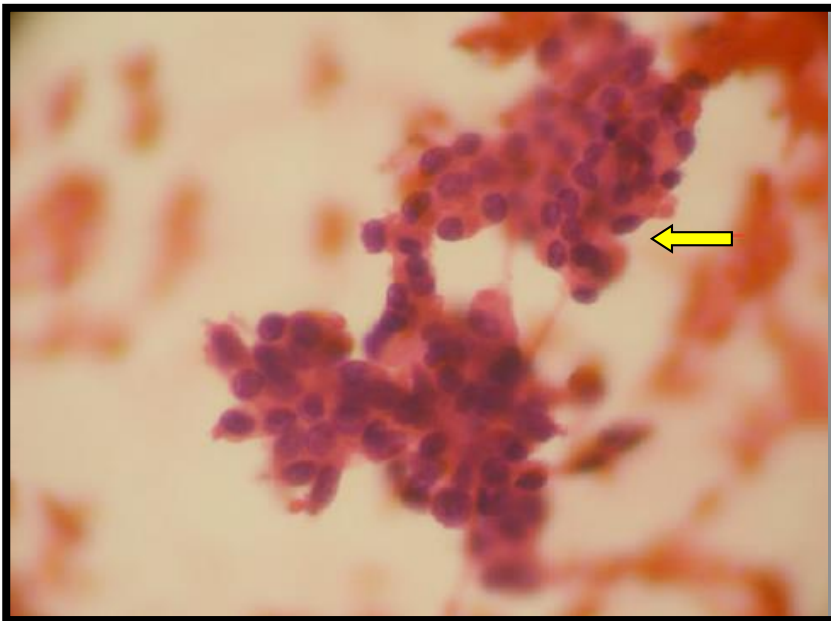


Figura 15 En la citología se observa una disposición papilar de las células con núcleos dispuestos periféricamente. [Flecha]

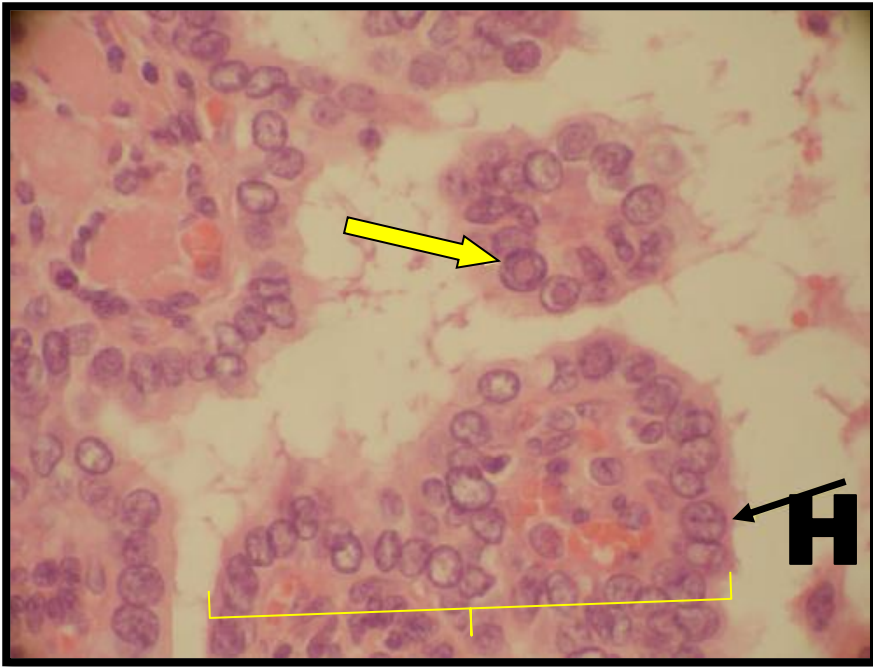


Figura 16 Las características nucleares propias del carcinoma papilar son: núcleos claros y sobrepuestos [Llave] con vacuolas [flecha] y hendiduras [H].

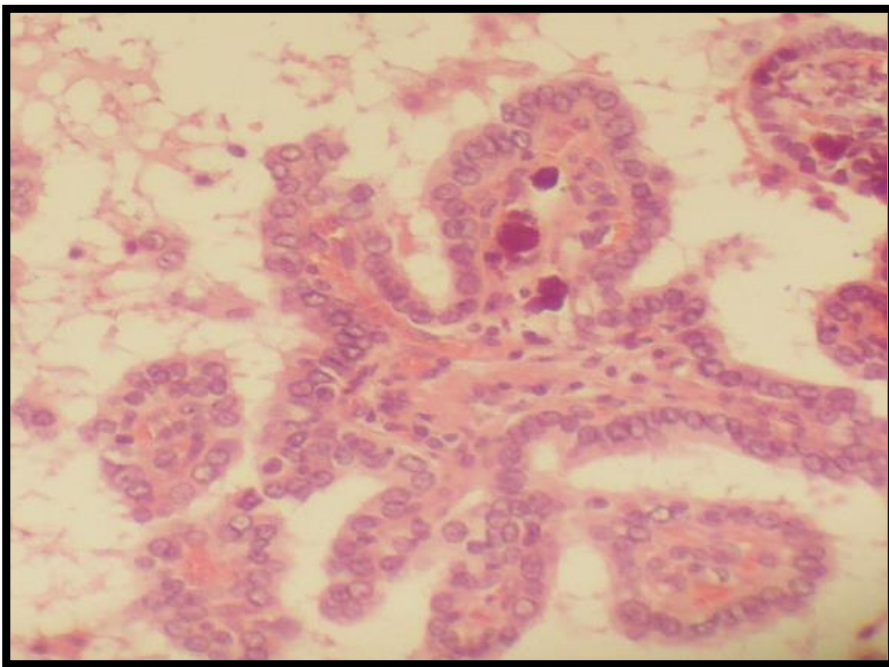


Figura 17 Se observa la formación de papilas y cuerpos de Psammoma. También se distinguen núcleos claros, sobrepuestos con vacuolas.

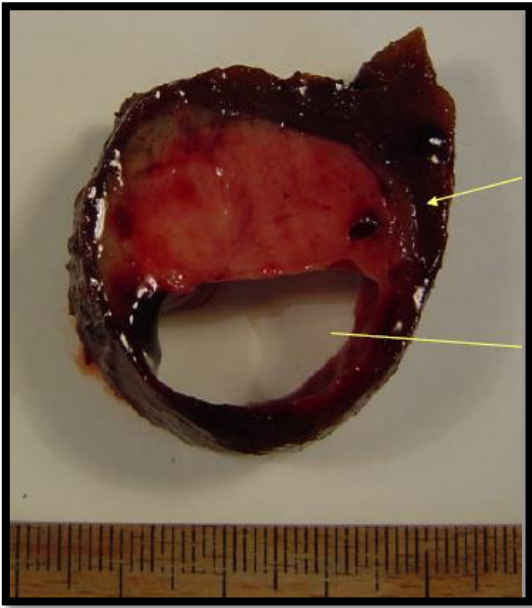


Figura 18 Nódulo único de márgenes encapsulados y degeneración quística [Flecha]. Se observa un área de penetración capsular [Punta de Flecha].

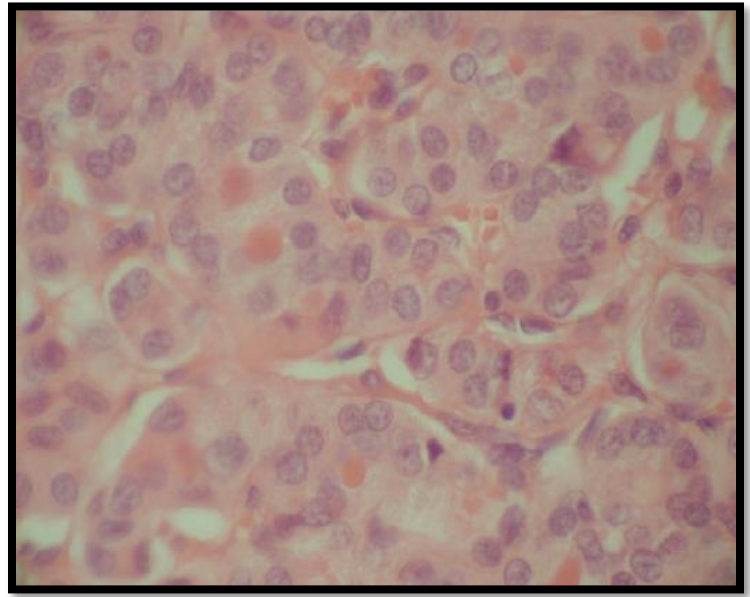


Figura 19 Células uniformes formando microfoliculos que contienen escaso coloide, parecidos a tiroides normal. En algunas zonas también se observan áreas sólidas

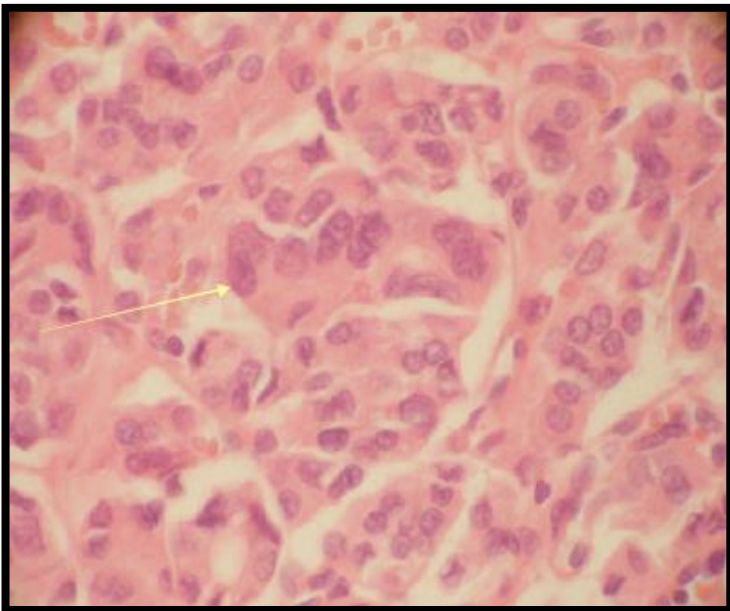


Figura 20 En el carcinoma folicular ocasionalmente se puede encontrar pleomorfismo nuclear (no es criterio de malignidad [Flecha])

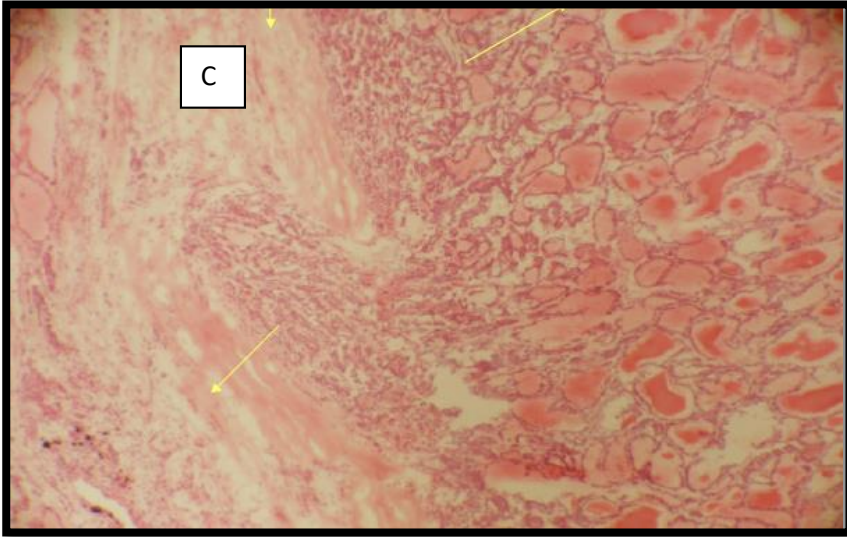


Figura 21 Se observa penetración completa [Flecha] de la cápsula [C] por células neoplásicas y áreas de microfolículos [punta de flecha]

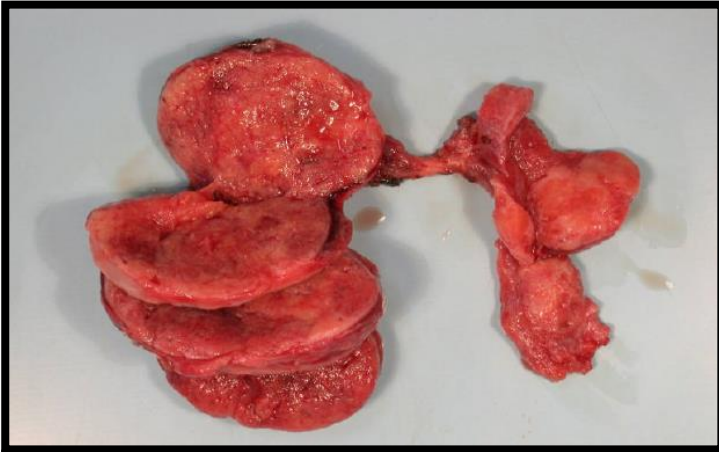


Figura 22 Nódulo sólido, firme y bien delimitado.

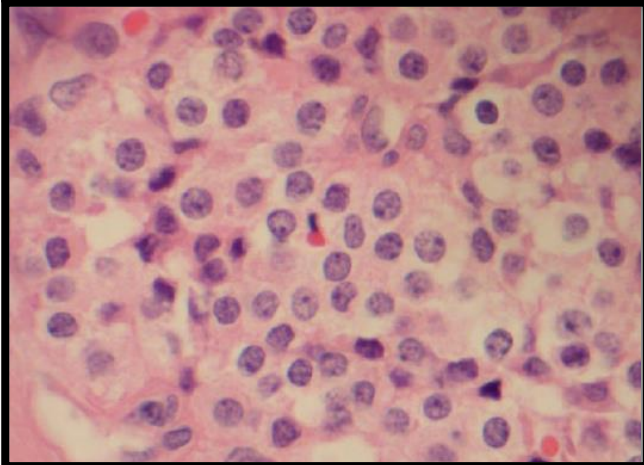


Figura 23 Células poligonales, plasmocitoides agrupadas en nidos.

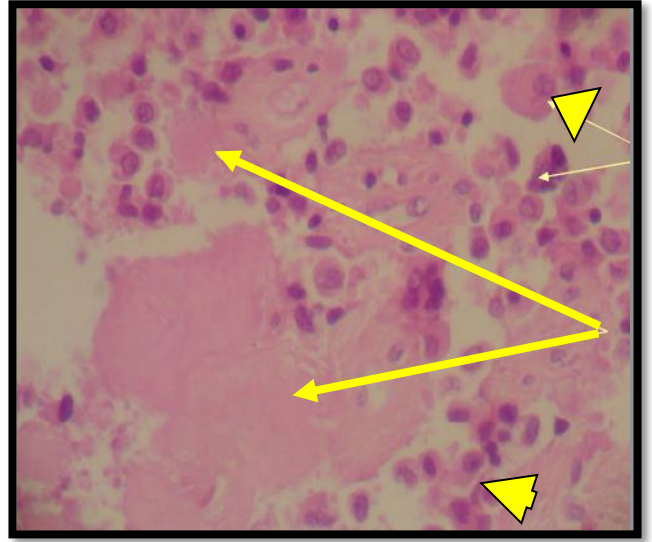
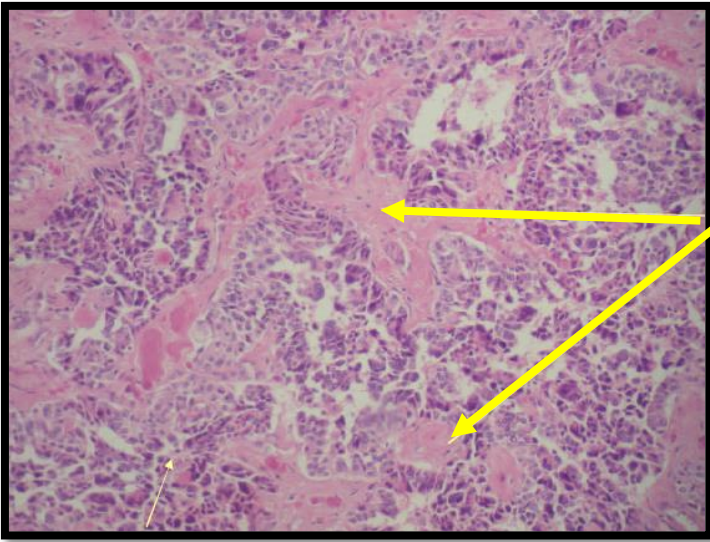


Figura 24 Se producen depósitos de amiloide en estroma tumoral (flechas), procedentes de moléculas alteradas de calcitonina. Células neoplásicas en este caso plasmocitoides (núcleos excéntricos parecidos a plasmocitos). [*Punta de flecha*]

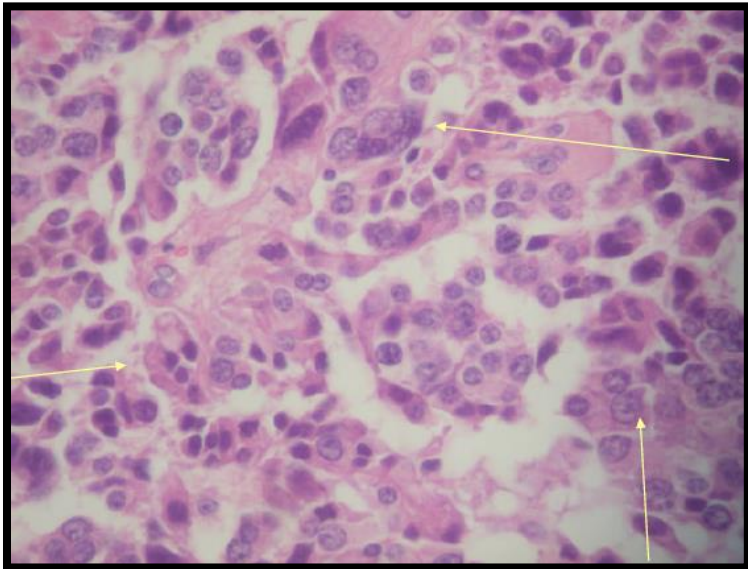


Figura 25 Se puede observar pleomorfismo nuclear, células plasmocitoides con cromatina en sal y pimienta. [*Flecha*]

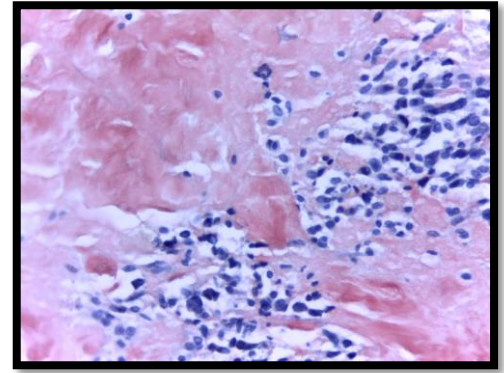
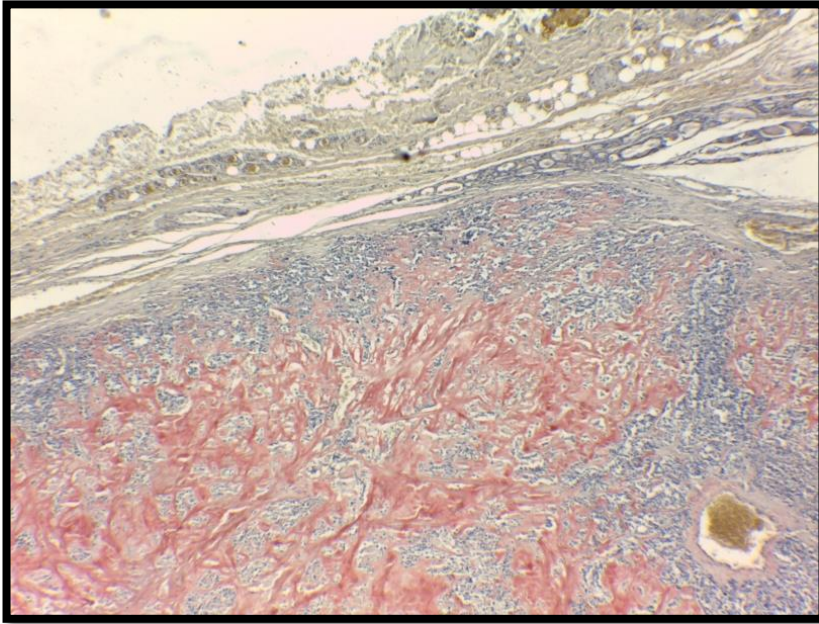


Figura 26 La tinción histoquímica de rojo congo se usa para identificar amiloide (tinción magenta con birrefringencia verde manzana).

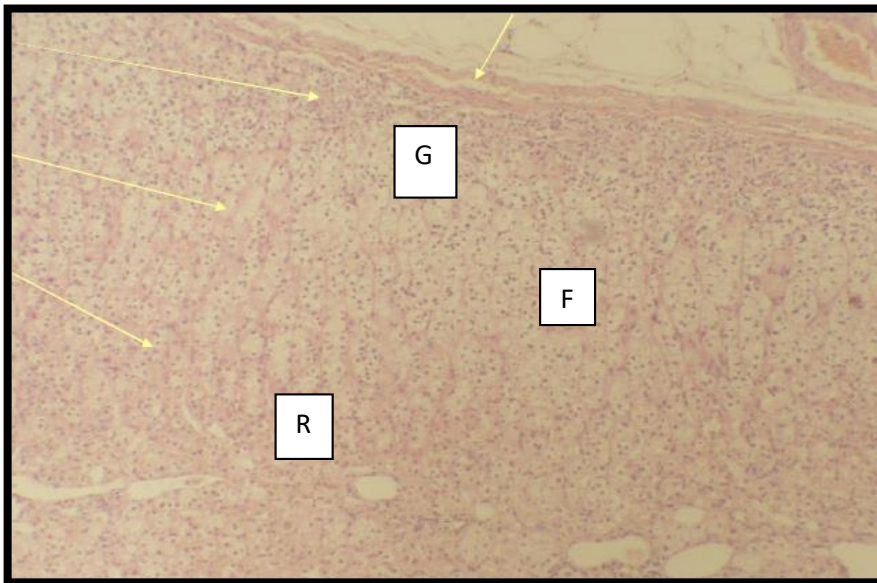


Figura 27 Glándula suprarrenal normal, donde se aprecia la cápsula [*Flecha*] y sus tres zonas: Zona Glomerular [**G**], Zona Reticular [**R**], Zona Fascicular [**F**].

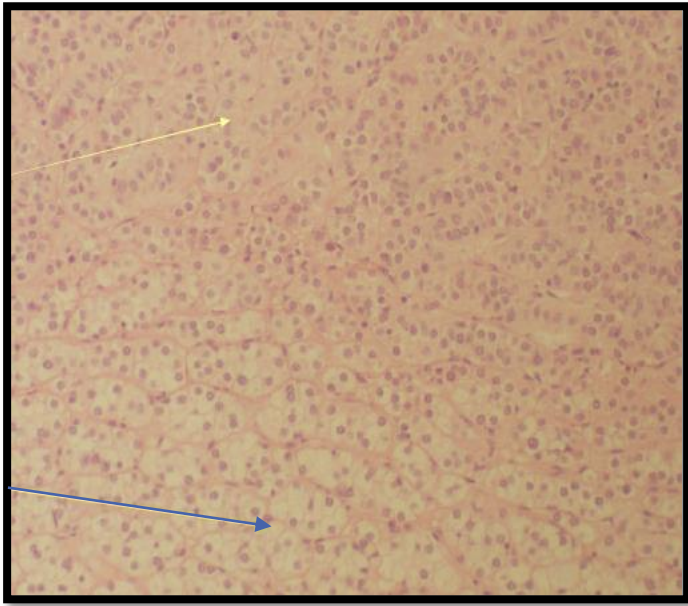


Figura 28 En la hiperplasia suprarrenal se observa un aumento en el número de células de la capa fascicular [Flecha amarilla] y de la capa reticular [Flecha azul]

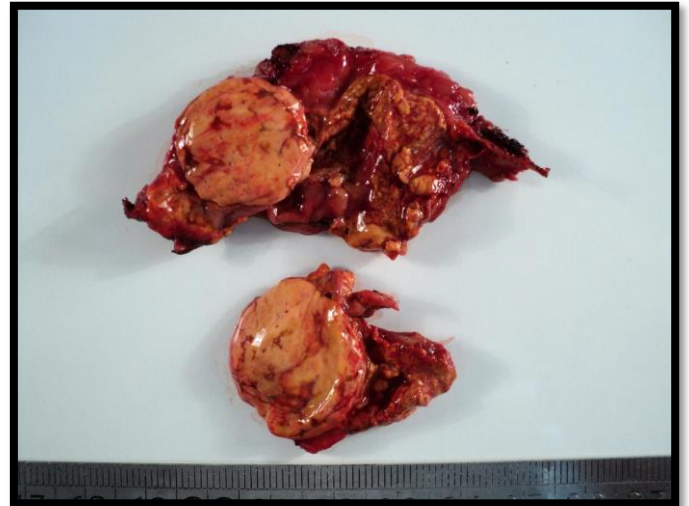


Figura 30 Tumor redondeado, encapsulado, amarillento, generalmente menos de 30 grs.

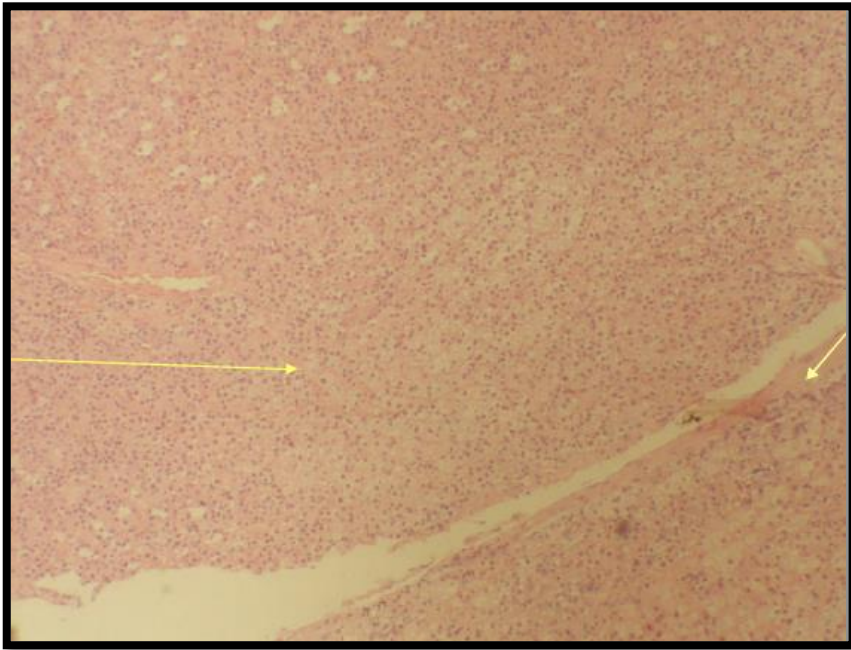


Figura 31 Microscópicamente formados por células corticales [Flecha], parecidas a zona fascicular, bien delimitados por cápsula intacta, sin compromiso vascular ni capsular. Cápsula [flecha corta]

Neoplasia: flecha larga

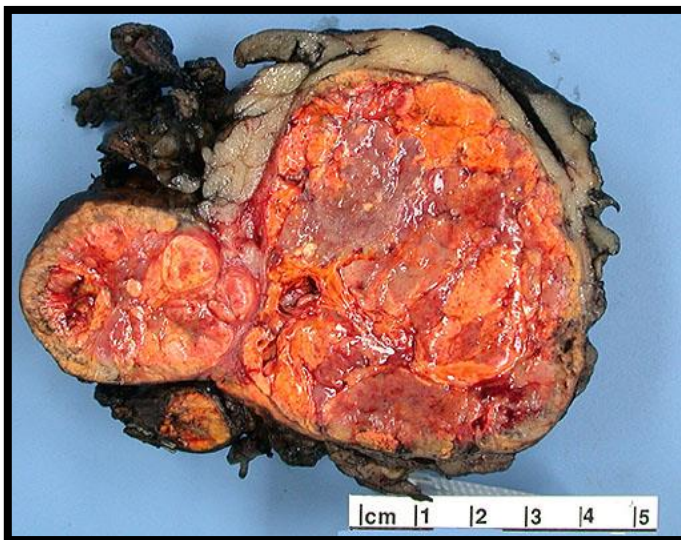


Figura 32 Se observa lesión donde la cápsula es discontinua por compromiso tumoral.

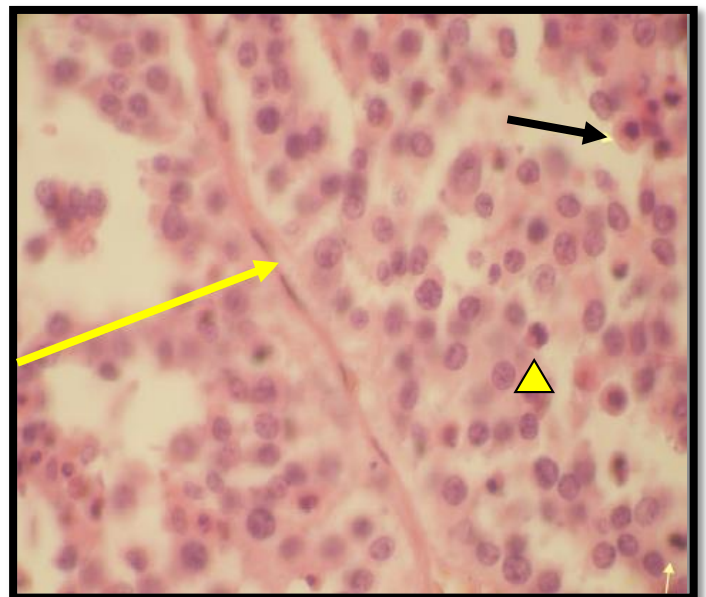


Figura 33 Están constituidos por células atípicas, pleomórficas, con mitosis [Punta flecha], apoptosis [Flecha negra] y trama vascular con patrón organoide [Flecha]

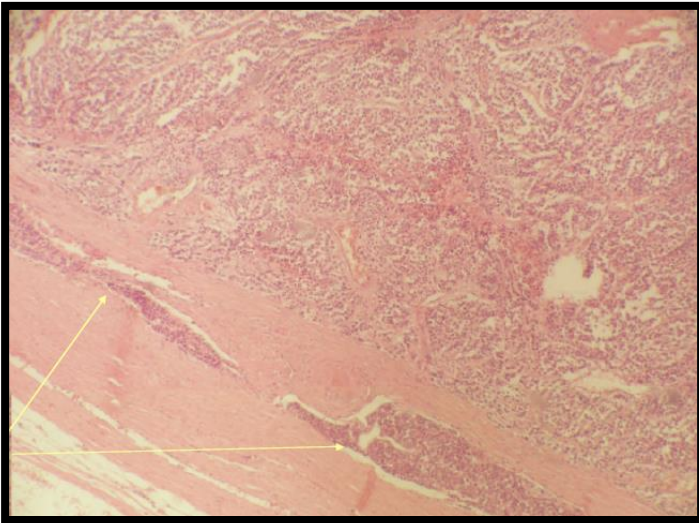


Figura 34 Se aprecian zonas con permeación vascular [Flechas]

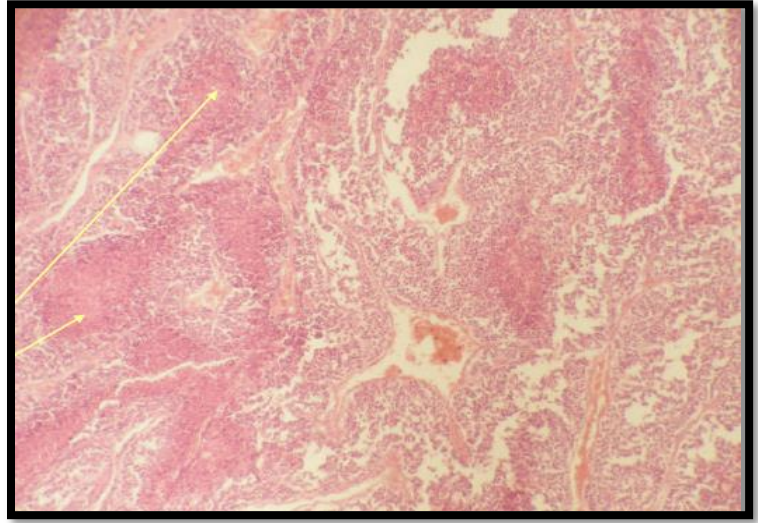


Figura 35 Se aprecian áreas con necrosis [Flecha]

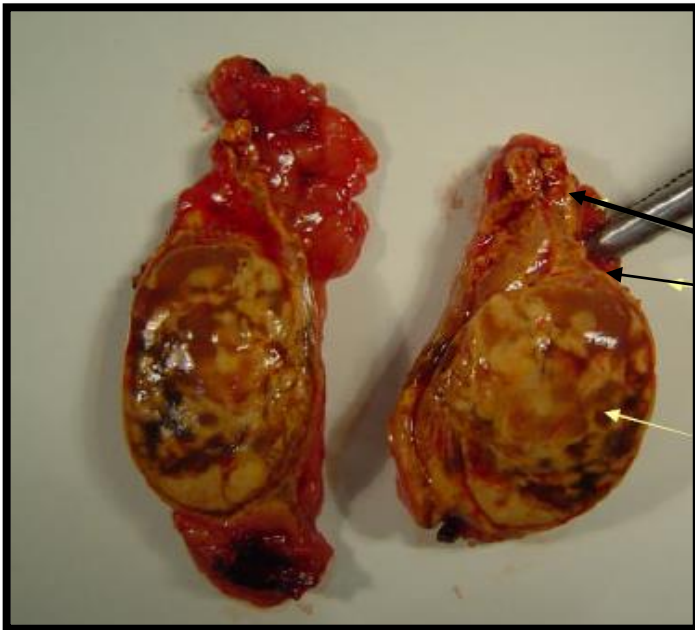


Figura 36 Se aprecia tumor en la zona medular [Flecha amarilla]. Las flechas negras indican la corteza suprarenal (estructura lineal amarillo oro).

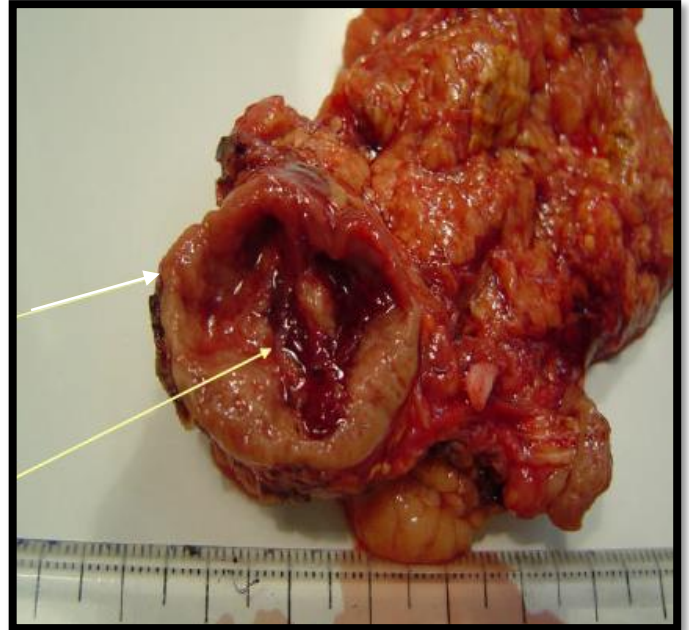


Figura 37 Nódulo bien delimitado [Flecha Blanca] con zonas de degeneración quística [Flecha amarilla]

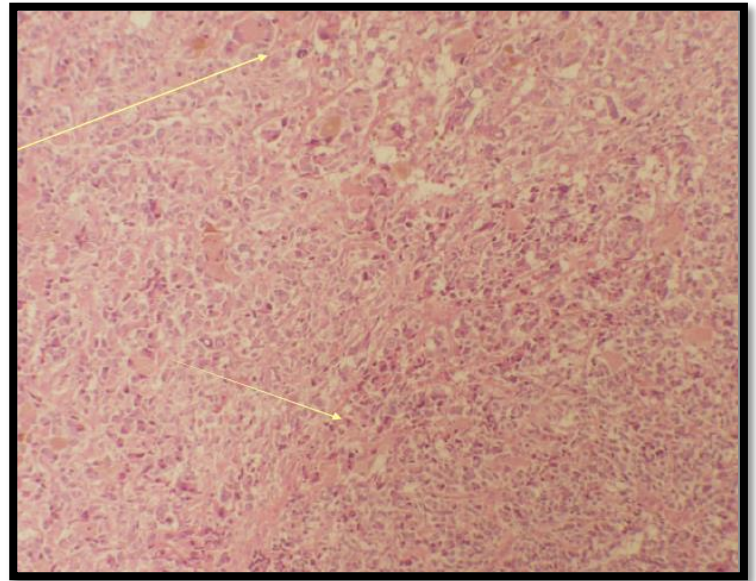
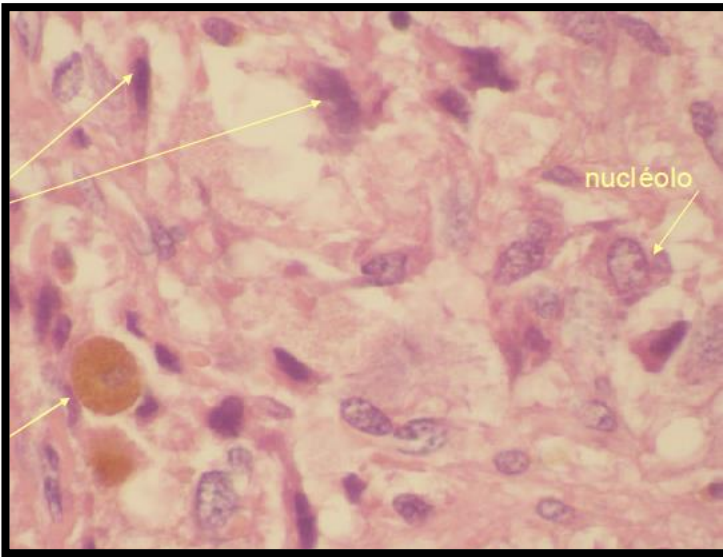


Figura 38 Se pueden apreciar células con hiper cromasia nuclear y pleomorfismo [Flechas], con nucléolos prominentes. También se identifica la presencia de pigmento de melanina (flecha negra).

Figura 39 Neoplasia hiper celular dispuesta en pequeños nidos y trama vascular abundante.

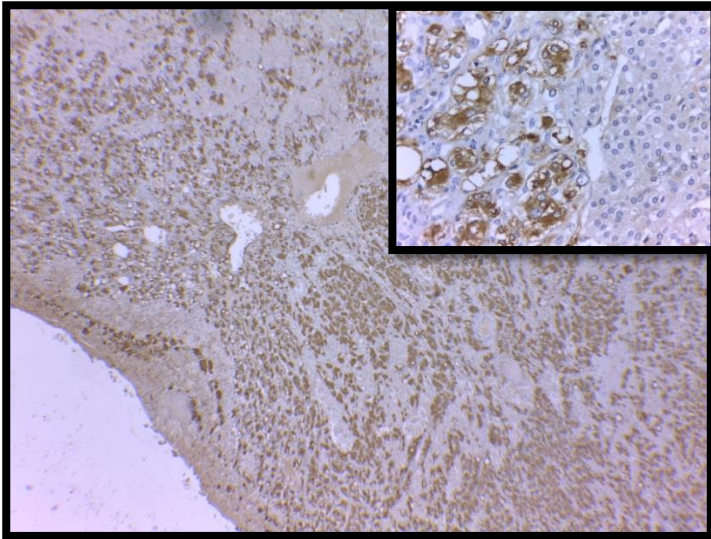


Figura 40 A Inmunohistoquímica positiva para cromogranina

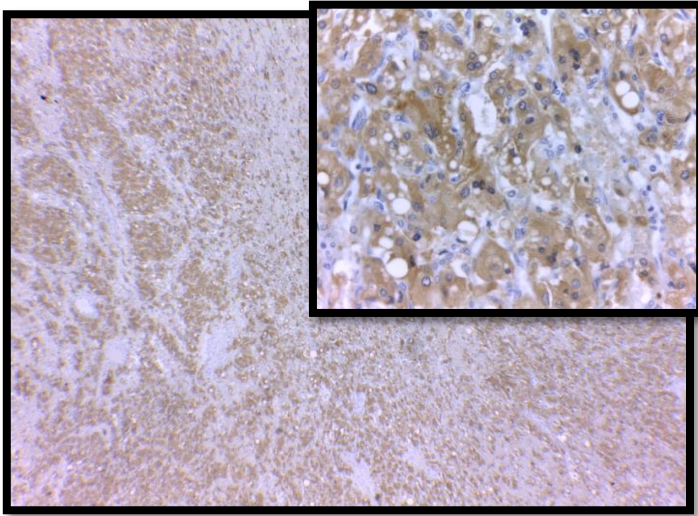
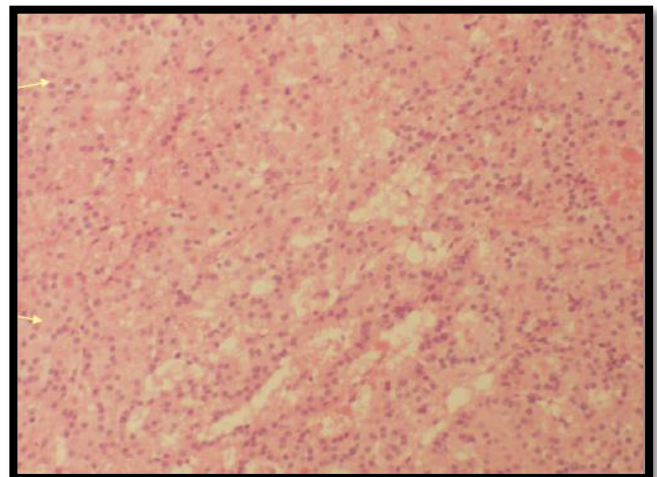


Figura 40 B Inmunohistoquímica positiva para sinaptofisina.

Figura 41 Tumor bien delimitado, contorno redondeado, coloración blanquecina en este caso [Flecha]



Figura 42 Se observan células con citoplasma eosinófilo (rosado) granular y núcleo central



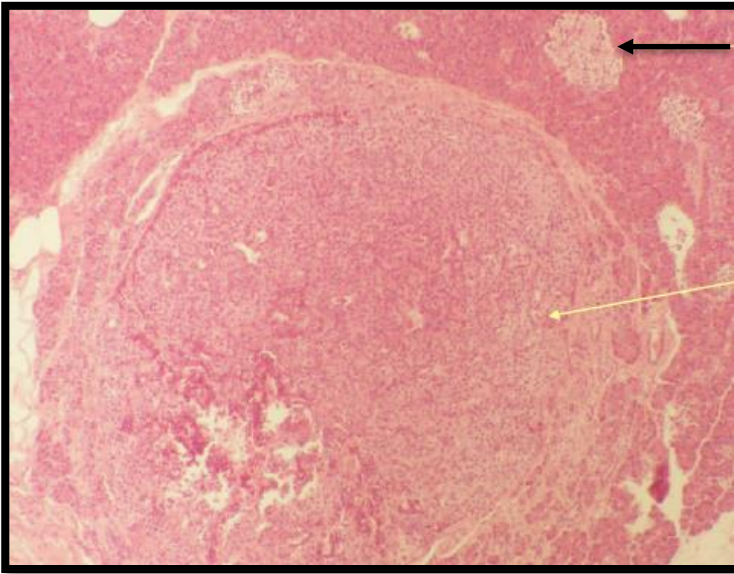


Figura 43 Neoplasia endocrina [Flecha amarilla] e islotes de Langerhans [Flecha negra]

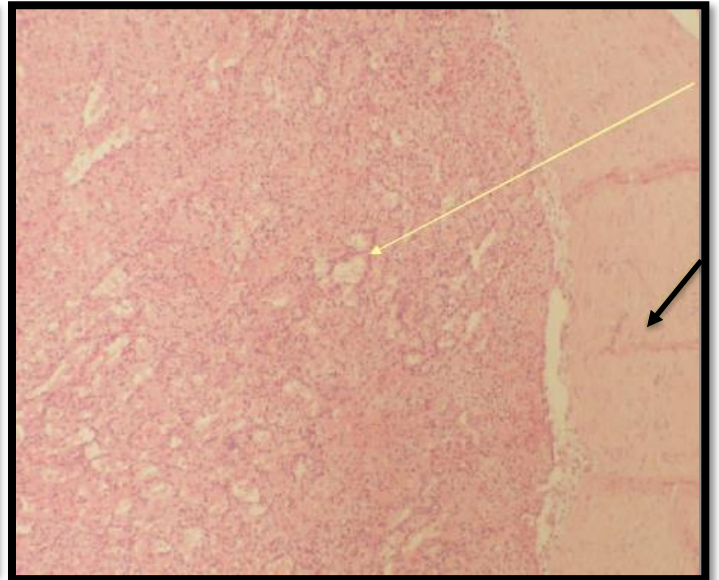


Figura 44 Neoplasia sólida [Flecha amarilla] con cápsula indemne [Flecha negra]

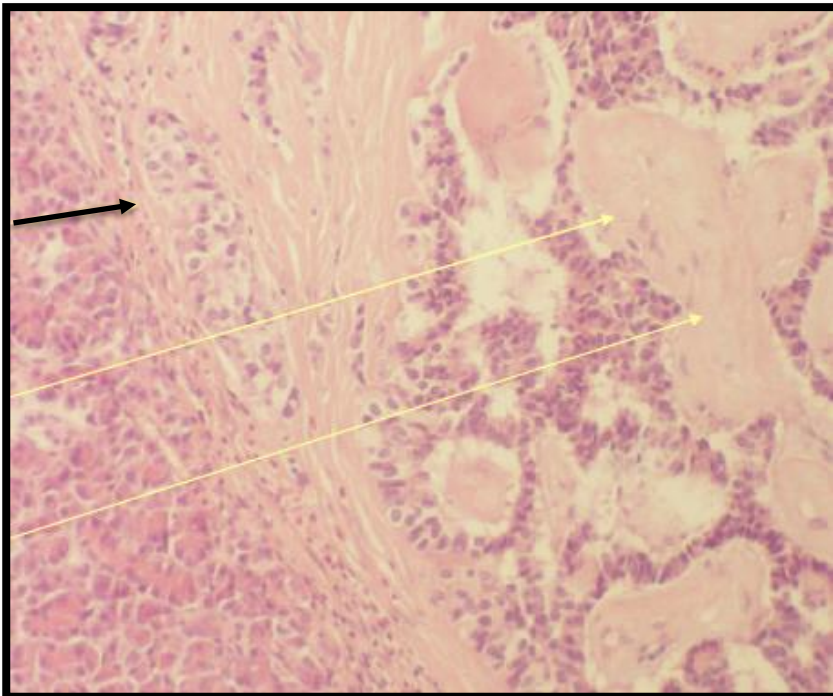


Figura 45 Neoplasia endocrina del páncreas donde se aprecia compromiso capsular [Flecha negra] y un patrón trabecular con matriz hialina [Flechas amarillas].

Esquina izquierda con acinos pancreáticos normales



Figura 46 Adenoma paratiroideo, nódulo único, bien delimitado, pardo bronceado, blando.

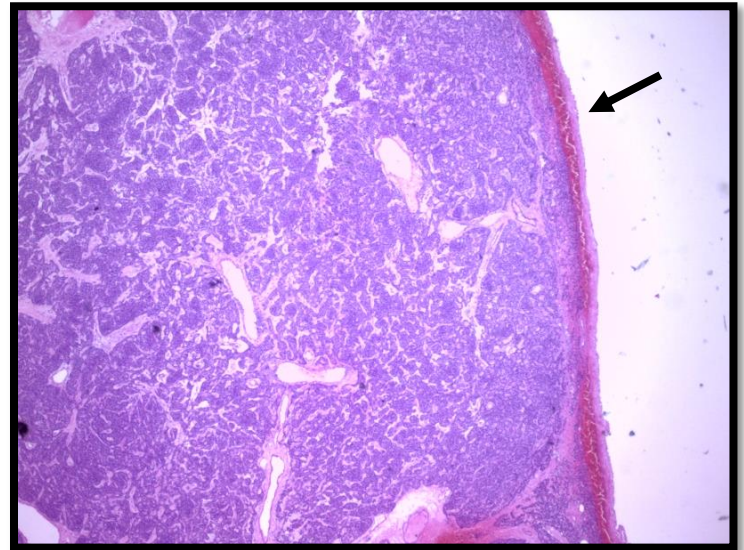


Figura 47 La infiltración capsular es un parámetro importante a evaluar, en este caso se observa contorno bien delimitado, rodeado por fina cápsula continua [Flecha]

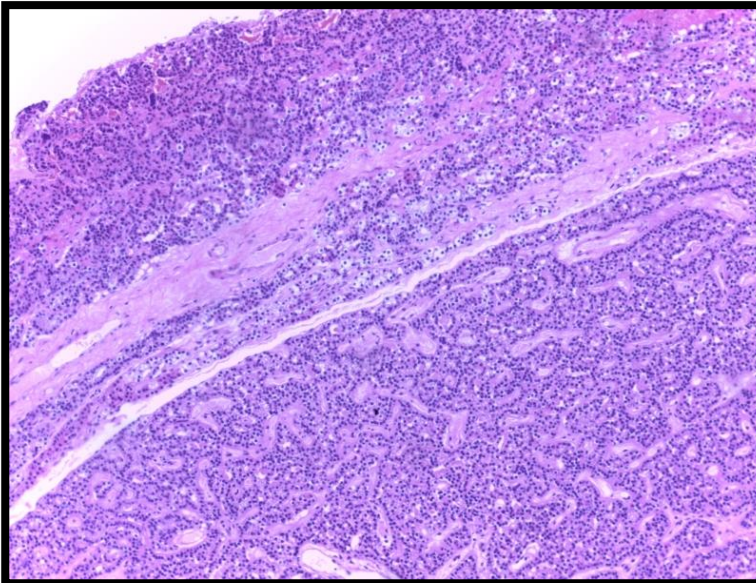


Figura 48 A Esquina izquierda con parénquima comprimido, esquina derecha y abajo con neoplasia bien delimitada.

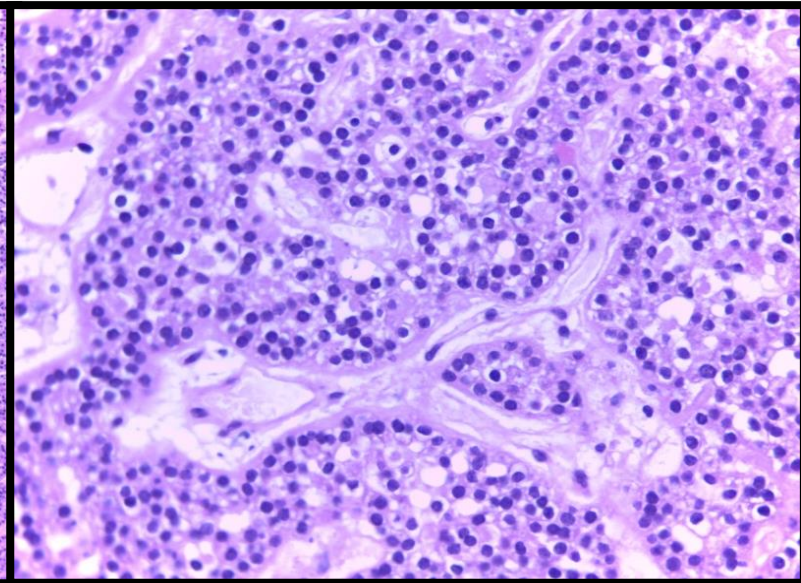


Figura 48 B A mayor aumento se observan células neoplásicas monótonas, sin mitosis ni atipias citológicas.

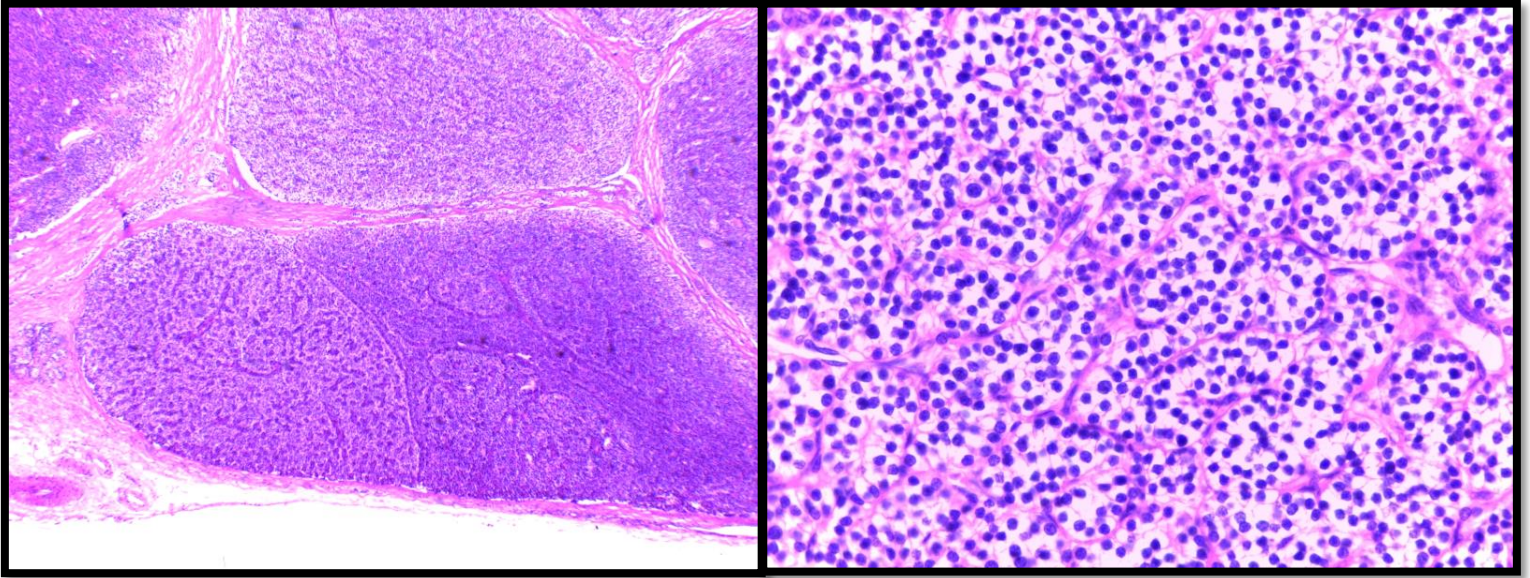


Figura 49 A y B Lo más frecuente es que sea una hiperplasia de células principales, en este caso es un crecimiento nodular (Fig. 49.A) con escaso tejido adiposo estromal (Fig. 49.B)

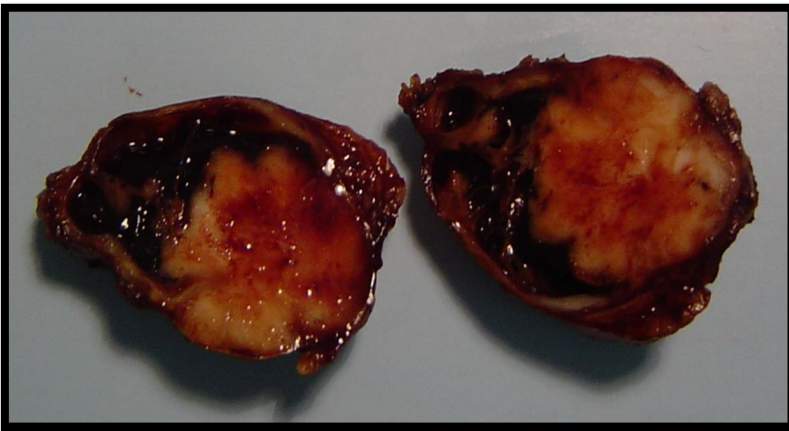


Figura 50 Carcinoma de Paratiroides, se observa un nódulo con zonas hemorrágicas

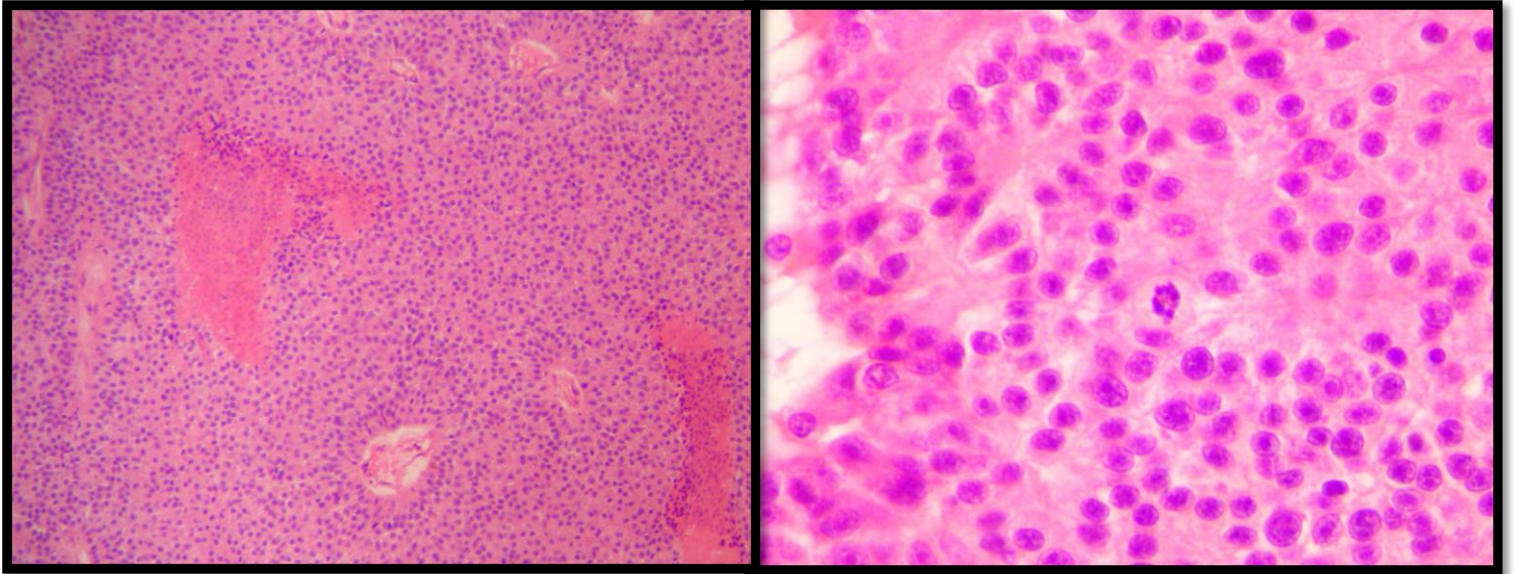


Figura 51 Constituido por células parecidas a lo normal dispuestas en forma difusa. (Fig. 51.A). Células con escaso pleomorfismo, núcleos con cromatina granular. (Fig. 51.B). Recordar que los criterios de malignidad principales no son citológicos sino: infiltración neoplásica de vasos, tejidos peri tumorales u órganos vecinos y metástasis.