

CAPÍTULO 19

Patologia Endócrina

Profa. Fabiana Ribeiro do Vale

Mestre em Patologia humana pela Universidade
de São Paulo (USP - Ribeirão Preto)

Membro da Sociedade Brasileira de Patologia

Especialista em patologia pela Sociedade
Brasileira de Patologia

Especialista em citopatologia pela Sociedade
Brasileira de Citopatologia

Residência médica na área de anatomia patológica
pela Universidade do Estado de São Paulo (UNESP)

Telefone: 35 - 991083955

E-mail: fribeirovale@gmail.com.br



19.1 Hipófise

A hipófise é uma glândula ovoide que mede 1,0 cm e está localizada no interior da sela túrcica. Esta glândula se une ao hipotálamo através de seu infundíbulo. A hipófise é composta pelo lobo anterior (adeno-hipófise) e lobo posterior (neuro-hipófise). Esta glândula apresenta dupla circulação, através do sistema vascular porta-hipofisário, os fatores de liberação hipotalâmicos controlam a produção da adeno-hipófise e através da liberação arteriovenosa, os hormônios da neuro-hipófise são liberados na circulação sistêmica.

A adeno-hipófise representa 75 a 80% da glândula, tem origem em uma extensão da cavidade oral em desenvolvimento e é constituída por uma variedade de células classificadas de acordo com o hormônio produzido, reconhecidos por imuno-histoquímica e por características ultraestruturais. A adeno-hipófise é responsável pela produção de hormônios adrenocorticotrófico (ACTH), hormônios de crescimento (GH) e prolactina.

A neuro-hipófise é constituída por células gliais modificadas e produzem dois hormônios peptídeos, o hormônio antidiurético e a ocitocina.

O infundíbulo é a haste glandular que se une ao hipotálamo, contendo rede vascular responsável pelo transporte fatores regulatório da adeno-hipófise. Em condições normais, o hormônio que é inibido de forma contínua é a prolactina. Assim, em situações de interrupção da circulação (trauma, compressão tumoral) do infundíbulo acarretará em hiperprolactinemia.

19.2 Patologia

19.2.1 Adenomas hipofisários.

Apresentação clínica: Os adenomas hipofisários são neoplasias benignas da hipófise anterior, representam 10 a 20% das neoplasias intracranianas e acometem adultos entre 30 e 50 anos. Adenomas hipofisários podem ser *funcionais*, associados a um excesso de produção e manifestações clínicas de um, ou raramente dois hormônios; *silenciosos*, associados a um excesso de produção evidenciados por exames complementares (imuno-histoquímica ou ultra-estrutural) sem manifestações clínicas ou alteração sérica; ainda *não funcionais* para produção de hormônios. Os adenomas *silenciosos* e *não funcionais* podem causar efeito de massa acarretando em compressão e destruição da glândula sadia adjacente com consequente com perda da função hormonal quando há comprometimento de 75% do parênquima. Os adenomas hipofisários são classificados com tumores grau 1 pela Organização Mundial de Saúde (OMS). O microadenomas são definidos como tumores medindo menos ou igual a 10mm, confinados à sela túrcica. Acima desta medida, são considerados macroadenomas. Estes mais severamente distorcem os tecidos adjacentes, tracionam a dura-máter, comprimindo a linha média do quiasma óptico, provocando a hemianopsia bitemporal. A compressão lateral, fora da sela túrcica pode levar convulsões e sintomas devido ao aumento da pressão intracraniana. Uma das consequências do adenomas é apoplexia hipofisária, situação de emergência, caracterizada pela hemorragia súbita da hipófise que pode levar a morte súbita. Os adenomas hipofisários são classificados de acordo com tipo de hormônio produzido (Tabela 30-1). Adenomas gonadotróficos, produtores de LH e FSH, não produzem um quadro clínico reconhecível, por esta razão, são diagnosticados

quando apresentam-se volumosos com efeito de massa. Adenomas hipofisários tireotróficos (produtores de TSH) são raros. Os adenomas silenciosos e os adenomas não funcionais perfazem 25% dos tumores hipofisários. Adenomas mistos produtores de PRL e GH, são constituídos por dois tipos celulares e representam 5% dos adenomas. A característica clínica predominante destes é a acromegalia. Adenomas mamossomatotróficos representam 1% dos adenomas, são constituídos por um único tipo celular com características de células produtoras de GH e PRL, a característica clínica é o gigantismo.

Etiopatogenia: A vasta maioria é esporádica. Única alteração gênica identificada em um número significativo de casos (30-40%) é a mutação somática do GNAS nos adenomas somatotróficos, que resulta na ativação da proteína G, persistência de produção de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), levando a perda do controle da proliferação celular. Aproximadamente 5% dos adenomas têm anormalidade genética na linha germinativa no gene *MEN1* associada à síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo 1 e outras síndromes.

Morfológicamente, os adenomas são lesões bem delimitadas, macias, cerca de 30% não são encapsulados, limitadas à sela túrcica. Os adenomas que infiltram estruturas adjacentes, raramente o cérebro, são denominados como adenomas agressivos, no entanto, não possuem capacidade de produzir metástases. Histologicamente, os adenomas são constituídos por células poligonais, uniformes dispostas em trabéculas e cordões em meio a escasso estroma com perda das fibras de reticulina (Figura 30-2). O padrão de reticulina é essencial para o diagnóstico diferencial com hiperplasia hipofisária que apresenta o arcabouço reticular preservado. O citoplasma pode ser acidofílico, basofílico ou cromóforo. O aspecto histológico não prediz o comportamento funcional da lesão.

Aspectos clínicos/prognósticos: A gradação dos adenomas é feita por neuroimagem na escala de I-IV: Microadenomas são graduados de 0-I (não invasivo) quando confinados à sela túrcica a aumento da sela; Macroadenomas são II-IV (invasivo), para um aumento difuso da sela túrcica, erosão óssea e finalmente envolvimento de estruturas extraselares. Estes últimos apresentam anormalidades moleculares adicionais como ativação do oncogene RAS e aumento da expressão do oncogene c-MYC. Características que tendem a prever recorrência e resistência incluem: crescimento rápido, invasão radiológica e alto índice de proliferação.

19.2.1.1 *Adenoma lactotrófico*

É o tipo mais frequente de adenoma hipofisário hiperfuncionante, cursa com a hipersecreção de prolactina, representa 30% de todos adenomas hipofisários clinicamente reconhecidos. Acomete mais mulheres na faixa etária de 21-40 anos. A concentração plasmática de prolactina se correlaciona com o tamanho da lesão. Origina-se de células da adeno-hipófise dependentes do fator de transcrição PIT-1 (Figura 30-3). O aumento de prolactina, hiperprolactinemia, causa amenorreia, galactorreia, diminuição da libido e infertilidade, por estas razões, o diagnóstico em mulheres em idade fértil é feito mais precocemente. A hiperprolactinemia ocorre também na gestação; por uso de drogas antagonistas dos receptores de dopamina como neurolepticos (fenotiazinas, haloperidol) e drogas armazenadoras de dopamina como anti-hipertensivos antigos (reserpina). Ocorre também no hipotireoidismo e insuficiência renal. O tratamento pode ser clínico com o uso de agonista dos receptores de dopamina, a cabergolina e bromocriptina. O tratamento cirúrgico é o tratamento de escolha em casos de tumores invasivos.

19.2.1.2 Adenoma somatotrófico

É o segundo tipo mais comum dos adenomas hipofisários funcionantes, acomete indivíduos na faixa etária de 47 anos. Originam-se de células da adeno-hipófise dependentes do fator de transcrição PIT-1. Atualmente, são divididos de acordo com a densidade dos grânulos secretores: densamente granulares, tumores menores e melhor curso clínico; esparsamente granulares, tumores maiores com baixa resposta ao tratamento clínico. Como as manifestações relacionadas ao aumento de hormônio de crescimento (GH) são sutis, o tumor comumente é diagnóstico quando assume volume considerável. O aumento contínuo de GH estimula a secreção hepática do fator de crescimento semelhante à insulina do tipo 1 (IGF-1 ou somatomedina C), responsável por muitas manifestações clínicas como: *gigantismo*, quando o excesso desses hormônios ocorre antes do fechamento das epífises, caracterizado por crescimento exagerado corporal; *acromegalia*, ocorre após o fechamento das epífises, caracterizado por crescimento de pele, partes moles, vísceras, aumento da densidade óssea (hiperostose), prognatismo e aumento de mão e pés. Ainda, pode estar associado com diabetes melito, hipertensão, artrite, insuficiência cardíaca congestiva, fraqueza muscular e risco de desenvolver neoplasia do trato gastrointestinal. O tratamento pode ser cirúrgico, radioterápico e através de drogas que reduzem a hipersecreção de GH com uma melhora gradual no excesso de tecido e alterações metabólicas.

19.2.1.3 Adenoma corticotrófico

Hipersecretores levam ao aumento de ACTH cuja repercussão é estimulação da produção de cortisol pela adrenal, hiperkortisofismo (síndrome de Cushing hipofisária). Representa 15% de todos os adenoma, seu pico de incidência é entre 30-50 anos. Originam-se de células da adeno-hipófise dependentes do fator de transcrição TP1T e são subdivididos em densamente granulosa, esparsamente granulosa e adenoma de Crouke. Além dos sinais e sintomas que permitem o diagnóstico da neoplasia como microadenoma, o volume tumoral é mantido devido ao *feedback* inibidor do corticosteroide plasmático liberado pelas adrenais. Adenomas corticotróficos podem se desenvolver consequente à adrenalectomia realizada para diminuir os efeitos da síndrome de Cushing. A perda da regulação inibitória do corticosteroide plasmático sobre um microadenoma hipofisário pré-existente (síndrome de Nelson). Assim, o tumor aumenta seu volume podendo apresentar efeito de massa e suas consequências, aumento de ACTH e seus precursores responsáveis pela hiperpigmentação.

19.2.2 Hipopituitarismo

Apresentação clínica: As manifestações clínicas dependem do hormônio comprometido. Deficiência do GH pode levar ao retardo do crescimento (nanismo). Deficiência de gonadotrofina causa amenorreia, infertilidade, redução da libido, impotência, perda de pelos púbicos e axilares. Deficiência do TSH causa hipotireoidismo. Deficiência do ACTH e hormônio melanotrófico (MSH) causa hipoadrenalismo e palidez.

Etiopatogenia: Assim como adenoma hipofisário pode expandir, levando a compressão e destruição da glândula adjacente com consequente perda de sua função secretora, outros tumores primários, tumores metastáticos e cisto da bolsa de Rathke podem ter o mesmo efeito e causar hipopituitarismo. Ainda, ressecções cirúrgicas, radiação, necrose isquêmica (pós-parto, coagulação intravascular disseminada, anemia falciforme, traumas) e raras deficiências genéticas congênitas podem resultar na perda de funcionamento da hipófise. A hipófise pode estar secundariamente envolvida por doenças inflamatórias sis-

têmicas como sarcoidose e infecciosas. Há adenohipofisite autoimune particularmente associada à gestação. Mais raramente, qualquer doença, seja neoplásica, benigna ou maligna, radiação local, infecciosa que envolva o hipotálamo pode comprometer a produção hormonal pela adeno-hipófise e reduzir a produção de ADH pela neuro-hipófise, causando respectivamente hipopituitarismo e diabetes insipidus.

19.2.3 Síndromes da Neuro-hipófise

Lesões que causem dano tecidual da neuro-hipófise como traumatismo craniano, tumores, procedimentos cirúrgicos e processos inflamatórios, pode levar a *deficiência de hormônio antidiurético* (ADH). Este último atua sobre os rins, aumentando a retenção de água pelo corpo e da concentração de íons. Assim, a deficiência de ADH leva a poliúria, elevação de sódio e da osmolaridade séricos, resultando em sede e polidipsia, conhecido como diabetes insipidus central. Na incapacidade de compensar a perda de água, o indivíduo pode apresentar desidratação severa.

Por outro lado, a *hipersecção de hormônio antidiurético* (ADH) leva à maior reabsorção de água, resultando em hiponatremia, edema cerebral e disfunção neurológica. As causas mais frequente são tumores malignos secretores de ADH (ex.: carcinoma de pequenas células pulmonar), doenças pulmonares não neoplásicas e dano do hipotálamo e/ou da neuro-hipófise.

19.2.4 Tumores da hipófise posterior e selares

Corresponde a um grupo de neoplasias de baixo grau, raras, incluindo pituitoma, tumor de células granulares, oncocitoma de células fusiformes e ependimoma selar. Estes tumores são considerados derivados da glia especializada desta região. Os sintomas e sinais estão relacionados à compressão da adeno-hipófise com hipopituitarismo.

19.3 Tireoide

A tireoide é constituída por dois lobos interligados pelo istmo, pesa entre 15-25 gramas e está localizada na porção anterior do pescoço. A tireoide se desenvolve a partir de uma invaginação do epitélio faríngeo e se desloca inferiormente durante o desenvolvimento. Tal fato explica a presença de glândula tireoidiana ectópica (ex.: tireoide lingual). A tireoide é composta por folículos dispostos em lóbulos em meio a delgados septos fibrosos. Os folículos são revestidos por epitélio plano a colunar dependendo do grau de atividade e delimitam cavidades repletas de coloide. As células foliculares ricas em mitocôndrias são denominadas células de Hürthle. Os folículos da tireoide apresentam uma população inconspíua de células parafoliculares ou células C que são células neuroendócrinas e sintetizam o hormônio calcitonina. Este último é responsável pela absorção de cálcio pelo esqueleto e inibe a reabsorção óssea pelos osteoclastos. A glândula é ricamente vascularizada pelas artérias tireoidianas superior e inferior. Os gânglios simpáticos atuam na estimulação glandular. A sinalização glandular tem início com o fator trófico sintetizado pelo hipotálamo e hormônio de liberação da tireotrofina (TRH) pela adeno-hipófise. O TRH estimula a liberação de hormônio tireo-estimulante (TSH) que atinge a circulação sanguínea e se liga a receptores no epitélio folicular que causa a ativação das proteínas G, desencadeando a o aumento dos níveis celulares de AMP cíclico, responsáveis pela síntese e libe-

ração hormonal de T3 e T4. Pela circulação sanguínea, os hormônios tireoidianos atingem os tecidos periféricos e formam os complexos hormônio-receptor estimulando genes-alvo, iniciando a transcrição. O resultado deste processo é o aumento do catabolismo dos carboidratos, lipídeos e aumento da síntese proteica em várias células. Por outro lado, o aumento sérico de T3 e T4 inibem a produção de TRH e TSH, *feedback* negativo. A glândula responde a vários outros estímulos fisiológicos e externos como puberdade, gravidez e estresse fisiológico, alternando momentos de hiperplasia e involução.

19.3.1 *Anomalias congênitas*

19.3.1.1 *Anomalias do ducto tireoglosso*

Na embriologia, a tireoide acompanha o ducto tireoglosso que normalmente sofre involução. A persistência do ducto pode levar a formação de fendas e/ou cistos que comumente exibem folículos tireoidianos na parede. Anomalias do tecido tireoidiano podem ocorrer como o carcinoma papilífero. A maioria dos casos acontece em crianças e o tratamento é cirúrgico.

19.3.1.2 *Tecido tireoidiano ectópico*

Em qualquer ponto do trajeto de descida da glândula, parte ou toda a glândula pode se alojar, sendo a base da língua a localização mais frequente. Cerca de 70% de paciente com clínica de tecido tireoidiano lingual, não apresentam tireoide tópica. Assim a ressecção da glândula ectópica pode levar ao hipotireoidismo. Outras localizações distantes também já foram descritas como duodeno, vagina e outros. O tecido heterotópico está propenso às mesmas patologias da glândula tópica.

19.3.1.3 *Anomalias da fenda branquial*

Devido a proximidade com a tireoide, estruturas relacionadas à fenda branquial são encontradas no interior da tireoide, por exemplo cartilagem ectópica, tecido tímico, para-tireoide e cistos epiteliais.

19.3.2 *Hipertireoidismo*

O hipertireoidismo é o aumento da função glandular, enquanto a tireotoxicose se refere à síndrome clínica de excesso de hormônios tireoidianos circulantes, independentemente da causa. As manifestações clínicas estão relacionadas ao aumento de T3 e T4 livres causando um estado hipermetabólico de forma aguda ou gradativa. Nesta condição, a pele é mole, quente, eritematosa devido a vasodilatação. Há maior intolerância ao calor e perda de peso apesar do aumento do apetite. Presença de aumento do débito cardíaco para suprir a necessidade de oxigênio periférico, taquicardia, arritmias que pode culminar em cardiomegalia e insuficiência cardíaca congestiva. Alguns paciente podem desenvolver disfunção diastólica e insuficiência cardíaca de “baixo débito” conhecida com cardiomiopatia tireotóxica dilatada. Há hiperatividade do sistema nervoso simpático produzindo: tremores, ansiedade, insônia, olhos salientes, olhar fixo, hipermotilidade intestinal, má absorção e diarreia. Há fraqueza muscular (miopatia tireoidiana) e osteoporose com aumento de risco de fraturas. Há hiperplasia linfóide generalizada.

Quando o hipertireoidismo instala-se abruptamente como nas infecções, cirurgias, estresse, interrupção de medicamento antitireoidiano, dá-se a crise tireotóxica, uma

emergência médica. O quadro clínico pode ser febre, taquicardia e arritmias severas.

O hipertireoidismo apático se refere à tireotoxicose em paciente idosos onde as manifestações são mais sutis, geralmente detectado em exames laboratoriais, história de perda de peso e piora da doença cardiovascular.

O diagnóstico de hipertireoidismo é clínico e laboratorial com dosagem sérica de TSH e T3/T4 livres. No hipertireoidismo primário: TSH baixo, T3/T4 livres elevados. No hipertireoidismo secundário: TSH normal ou elevado, T3/T4 livres elevados. Para isso se faz a prova da estimulação com TRH, este último é administrado e se houver resposta elevação do TSH, exclui o diagnóstico de hipertireoidismo secundário. Após o diagnóstico, a cintilografia com iodo radioativo está indicada com o objetivo de avaliar a etiologia da lesão: captação difusa indica doença de Graves; captação em nódulo solitário indica adenoma funcionante; redução da captação indica tireoidite.

Etiopatogenia. O hipertireoidismo pode ter origem primária: doença de Graves, sendo a causa principal; bócio multinodular hiperfuncionante (tóxico); adenoma hiperfuncionante da tireoide. Origem secundária (extrínseco à glândula tireoide): adenoma hipofisário secretor de TSH.

A tireotoxicose sem aumento da função glandular pode ocorrer em situações de tireoidite (por radiação, agente viral, induzida por drogas), administração exógena de hormônio em excesso, ingestão de iodeto e hipertireoidismo ectópico por metástases de neoplasias funcional da tireoide e struma ovarii (Tab. 30-5).

19.3.3 Hipotireoidismo

Hipotiroidismo é frequente, principalmente o subclínico e aumenta a prevalência com a idade, sendo mais frequente em mulheres (10F: 1M).

O hipotiroidismo infantil é conhecido como cretinismo, muito comum em regiões com deficiência de iodo na dieta. Hoje, é menos prevalente devido a suplementação de iodo em alimentos. Raros casos podem resultar de defeitos genéticos que interferem na síntese do hormônio. Clinicamente, há retardo no desenvolvimento do esqueleto, do sistema nervoso com retardo mental, baixa estatura, fácies rude, protrusão da língua e hérnia umbilical. A severidade do comprometimento está relacionado com a deficiência de iodo no início da gestação, pois T3 and T4 maternos críticos para o desenvolvimento cerebral fetal. O hipotiroidismo desenvolvido na final da infância e adultos é conhecido como mixema. As manifestações são relacionadas com a idade do início da deficiência. Os aspectos são de desaceleração das atividades físicas e mentais. Podem ocorrer fadiga, aumento do peso, intolerância ao frio, letargia, lentidão mental e apatia. Há redução do débito cardíaco com consequências dispnéia e redução da capacidade física. Presença de redução da atividade do sistema simpático com constipação, redução da sudorese, pele fria e pálida. Histologicamente, há acúmulo de matriz extracelular na pele e vísceras, resultando em edema, aumento de volume da língua e rouquidão.

O diagnóstico laboratorial se faz com a detecção de níveis elevados de TSH e baixos níveis de T4 livre. No hipotireoidismo secundário, os níveis TSH estão preservados e os níveis de T4 livre também estão baixos.

Etiopatogenia: As causas podem ser congênitas, autoimunes e/ou iatrogênicas. A res-

secção cirúrgica da glândula ou ablação por radiação pode determinar o hipotireoidismo tireoprivo (devido à ausência da tireoide). O uso de dosagem elevada de drogas para tratar o hipertireoidismo ou mesmo uso de outros medicamentos podem diminuir a função tireoidiana. A tireoidite autoimune, tireoidite de Hashimoto é a forma mais comum de hipotireoidismo bociogênico (com aumento do volume glandular). Qualquer deficiência na síntese hormonal pode causar hipotireoidismo bociogênico, como nos erros inatos do metabolismo. Ainda, há a síndrome de resistência ao hormônio tireoidiano, o hipotireoidismo congênito devido a deficiência de iodo na dieta e agenesia da tireoide. O hipotireoidismo secundário (central) é causado pela deficiência de TSH ou TRH devido a neoplasias primárias e secundárias, necrose e trauma cerebral que envolva a hipófise e hipotálamo (Tab. 30-6)..

19.3.4 Tireoidite

19.3.4.1 *Tireoidite autoimune (linfocítica e de Hashimoto)*

Apresentação clínica. A tireoidite linfocitária e de Hashimoto representam diferentes fases da mesma doença autoimune que resulta na destruição gradual da tireoide por denso infiltrado linfóide. É a causa mais comum de hipotireoidismo em áreas onde o nível do iodo na dieta é suficiente. Acomete adultos entre 45 e 65 anos, a incidência entre as mulheres é maior (10 a 20 F:1M). As crianças também podem ser acometidas (procurar frequência).

Etiopatogenia: Há a perda da autotolerância imunológica aos autoantígenos verificada através da detecção de autoanticorpos. Uma das possíveis causas é a anormalidade de linfócitos reguladores, exposição a antígenos normalmente sequestrados, além da predisposição genética. O aumento da susceptibilidade à HT está associado ao polimorfismo dos genes que regulam a resposta imune. O mais significativo é o gene CTLA4, que codifica um regulador cuja a função é suprimir a resposta dos linfócitos T.

A morte das células foliculares se dá pela ação de linfócitos T citotóxico CD8 +; mediada por citocinas como interferon levando à ativação e recrutamento de macrófagos; menos provável, pela ligação de anticorpos antitireoidianos seguidos de citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpo.

Morfológicamente. Na tireoidite autoimune, há o aumento difuso da glândula com consistência firme, superfície pardo-esbranquiçada, por vezes de aspecto nodular. Microscopicamente, na tireoidite linfocitária, há esparsos folículos linfóides, os folículos tireoidianos estão preservados. A histologia da tireoidite de Hashimoto revela denso processo inflamatório crônico linfoplasmocitário com a formação de folículos linfóides secundários e septos de fibrose. Devido ao dano celular, há acúmulos de células de Hurtle e frequentes folículos tireoidianos atróficos (Figura 30-7).

Aspectos clínicos: Geralmente trata-se de mulher com aumento não doloroso e simétrico da tireoide associado a hipotireoidismo. Entretanto, pode ser precedido por episódio de hipertireoidismo devido à destruição de folículos e liberação de T3 e T4. Estes pacientes têm risco aumentado para outras doenças autoimunes, para linfoma não Hodgkin de células B do tipo extranodal da zona marginal da tireoide. Há uma relação entre tireoidite de Hashimoto com a predisposição para carcinoma papilífero da tireoide. Esta relação sugere o potencial oncogênico de RET. No entanto, o assunto ainda é controverso.

19.3.4.2 *Tireoidite granulomatosa*

Apresentação clínica. Também conhecida como tireoidite De Quervain, é menos frequente que a tireoidite autoimune. Houve aumento de casos com a infecção por COVID. Acomete adultos entre 40 e 50 anos, preferencialmente mulheres (4F:1M).

Etiopatogenia. A lesão é desencadeada por infecção viral, geralmente uma infecção do trato respiratório superior precede o quadro de tireoidite. Por esta associação com vírus, como Coxsackievirus, caxumba, sarampo, adenovírus e outros, tem incidência sazonal. Acredita-se que a infecção viral leve a um dano celular liberando antígenos tireoidianos e estes estimulam os linfócitos T citotóxicos. É uma doença de curso limitado por seis a oito semanas.

Morfologia A glândula tem aumento assimétrico e consistência firme. A microscopia exhibe processo inflamatório ativo com a formação de microabscessos na fase inicial. Posteriormente, observa-se processo inflamatório crônico granulomatoso com células gigantes do tipo corpo estranho envolvendo coloide e fibrose.

Aspectos clínicos: É a causa mais comum de dor cervical, por vezes acompanhada de febre e mal-estar. O aumento da glândula é variável. A inflamação e o hipertireoidismo são transitórios com a duração de duas a seis semanas, mesmos se paciente não tratado. Diferente da doença de Graves, a captação por iodo radioativo está diminuída.

19.3.4.3 *Tireoidite linfocítica subaguda*

Apresentação clínica: Em geral acomete mulheres de meia-idade acompanhadas por aumento da glândula e/ou leve hipertireoidismo. Pode ocorrer durante o pós-parto em mais de 5% das mulheres (tireoidite pós-parto). É uma doença autoimune com anticorpos contra peroxidase tireoidiana circulantes ou com histórico de doença autoimune na família. Um terço dos casos evoluiu para hipotireoidismo em um período de dez anos.

Morfologia: Pode ocorrer o aumento simétrico da glândula. Os cortes histológicos revelam infiltrado linfocítico com a formação de centros germinativos e focal destruição dos folículos. Diferente da tireoidite de Hashimoto, não há fibrose e metaplasia de células de Hürthle.

19.3.4.4 *Tireoidite de Palpação e outras tireoidites granulomatosas*

Resulta do pequeno trauma da glândula. Microscopicamente, há uma coleção de histiócitos espumosos e células gigantes no interior dos folículos.

Menos frequentes, a tireoide pode ser acometida por tuberculose, sarcoidose, micose e granulomas pós-cirúrgia.

19.3.5 *Hiperplasia da tireoide*

19.3.5.1 *Doença de Graves (bócio tóxico difuso ou doença de Basedow)*

Apresentação clínica: A doença de Graves (DG) é a causa mais comum de hipertireoidismo endógeno. É caracterizada pela tríade: Hipertireoidismo com aumento difuso da glândula; Oftalmopatia com exoftalmia; Mixedema pré-tibial, presente na minoria dos pacientes. A DG acomete indivíduos entre 20 e 40 anos, mulheres são mais afetadas (10F:1M).

Etiopatogenia: DG é uma desordem autoimune caracterizada pela produção de anticorpos contra múltiplas proteínas da tireoide, destacando anticorpo Ig G contra o receptor

de TSH. A imunoglobulina estimuladora da tireoide (TSI) está presente em 90% dos pacientes com DG. O TSI se liga ao receptor de TSH e mimetiza sua ação, estimulando a adenil ciclase e levando ao aumento da liberação de hormônios.

A DG e a TH são tireoidites autoimunes em extremos opostos, causam respectivamente, hiperfunção e hipofunção. Por esta razão apresentam características em comum: fatores genéticos desempenhando importante papel na etiologia da doença; polimorfismo no gene associado ao linfócito T do tipo 4 (CTLA-4). Este último é um receptor de inibição que impede o reconhecimento do antígeno do hospedeiro pelas células T.

Morfologia. A glândulas apresenta-se aumentada difusamente. Histologicamente, as células foliculares passam de cuboidal a células altas, hiperplásicas, formando pseudopapilas sem eixos vasculares centrais (Figura 30-8). O coloide é pálido e com as margens recortadas. Há infiltrado inflamatório linfóide predominantemente T, plasmócitos e formação de folículos linfóides no interstício.

Alterações no tecido extratireoidiano são: Edema dos tecidos da órbita e espessamento da derme devido ao aumento do volume de tecido conjuntivo por infiltração de linfócitos, predominantemente T, edema e inflamação envolvendo músculo extraocular, acúmulo de elementos da matriz extracelular como ácido hialurônico e sulfato de condroitina e aumento do número de adipócitos. A ativação de linfócitos T CD4+ helper secretam citocinas que estimulam fibroblastos na síntese de proteínas da matriz extracelular.

Aspectos clínicos: Varia de crises de hipertireoidismo agudo (tireotóxicose) aos sintomas da DG como aumento difuso da glândula, presente em todos os casos, oftalmopatias (exoftalmia, fraqueza do músculo extraocular e pela hiperatividade do simpático) e dermatopatia (mixedema caracterizado por espessamento e endurecimento mais comumente na região pré-tibial, ocorre na minoria dos casos). Há hiperplasia linfóide, aumento do timo; Hipertrofia cardíaca com consequente suscetibilidade a eventos isquêmicos; Aumento de risco para doenças autoimunes como lupus, anemia perniciosa, diabetes tipo 1 e doença de Addison disease.

O diagnóstico laboratorial se faz com níveis séricos elevados de T4 e T3 livres e queda de TSH. Há hipercaptação de iodo.

O tratamento clínico é com β -bloqueadores (para minimizar sintomas relacionados devido ao estímulo do sistema simpático) e uso de tiamidas (para diminuir a síntese hormonal). Pode se feito a ablação tireoidiana por radiação e cirurgia (tireoidectomia), indicada quando bócio comprime outras estruturas.

19.3.5.2 Hiperplasia nodular (Bócio multinodular ou bócio nodular ou hiperplasia adenomatosa). Apresentação clínica

É a patologia mais comum da tireoide. O bócio endêmico ocorre devido a deficiência de ingestão de iodo, levando à deficiência na produção de hormônio e consequente aumento da secreção de TSH e levando ao estímulo da tireoide. Nas áreas endêmicas, a frequência de doença em avaliação pós-morte é de 100%. O bócio esporádico tem causa desconhecida. Embora o bócio multinodular possa estar associada a hiperfunção, geralmente os pacientes são eutróficos.

Etiopatogenia. A causa pode ser pela baixa ingestão de iodo, bócio endêmico. No en-

tanto, o bócio esporádico, pode estar associada a baixa ingestão de iodo, queda de síntese de hormônio, aumento do *clearance* renal do iodo, presença de imunoglobulinas estimuladoras da tireoide e aumento do fator de crescimento insulina similar.

Morfológicamente, a glândula está levemente ou massivamente aumentada e superfície bocelada. A superfície de corte exibe múltiplos nódulos acastanhados, de aspecto gelatinoso em meio a traves fibrosas e focos de calcificação. Os nódulos são incompletamente capsulados. Microscopicamente, lagos colóides alternam entre tireoide normal e áreas hiperplásicas com nódulos hiperplásicos papilíferos e folículos de tamanhos variados. Os folículos apresentam tamanhos variados. Frequentemente há hemorragia recente e antiga, calcificação, mesmo ossificação e variável infiltrado linfóide. Para estes achados secundários, Studer e colegas sugerem que certos grupos de células foliculares são responsivos aos estímulos de forma heterogênea. Assim, há áreas mais estimuladas que outras, havendo a hiperplasias focais e áreas de atrofia. O crescimento acaba comprimindo estruturas vasculares levando à isquemia, necrose e inflamação. Progressivamente, como o estímulo hormonal permanece, mais agrupamentos celulares podem ser acometidos, ocorrendo mais distorção vascular e lagos de colóides que interferem na distribuição homogênea de iodo e tireotropina.

O diagnóstico diferencial se faz com adenoma folicular da tireoide. Em alguns casos, a diferenciação é desafiadora e mesmo estudos visando a clonalidade das lesões são controversos, sendo um problema na patologia endócrina.

Casos de bócio assintomáticos, não precisam de tratamento. A terapia com hormônios exógenos é moderadamente efetiva. Em casos com efeito de compressão pela lesão, tireoidectomia está indicada.

19.3.6 Tumores da tireoide

19.3.6.1 Adenoma folicular

Adenoma folicular é uma neoplasia benigna caracterizada por nódulo único, encapsulado e majoritariamente não-funcional. As características histológicas usadas para distinguir entre adenoma e nódulos adenomatosos incluem presença de cápsula, uniformidade de padrão folicular dentro da lesão e compressão da glândula adjacente no adenoma folicular. E são distintos dos carcinomas foliculares pela ausência de invasão vascular e/ou capsular. Acomete mais mulheres durante a 50-60 anos.

Etiopatogenia. A maioria das lesões é esporádica. A radiação e deficiência de iodo são fatores de risco. Pacientes com síndrome tumor hamartoma PTEN e complexo de Carney são susceptíveis ao desenvolvimento de adenoma folicular.

Morfologia. São nódulos circunscritos, encapsulados sem invasão capsular e vascular. Para este diagnóstico é necessária a avaliação microscópica de toda a cápsula. Microscopicamente, há padrões morfológicos distintos, mas sem significado clínico: normofolicular (simples), macrofolicular (colóide), microfolicular (fetal) e trabecular (embrionário). Figuras de mitose são raras ou ausentes. Há alterações secundárias como hemorragia, fibrose, edema e calcificação. Os adenomas são assintomáticos e frequentemente descobertos incidentalmente pelo ultrassom. Incomum, são os adenomas foliculares hiperfuncionantes, nódulos “quentes” pela cintilografia, cursam com hipertireoidismo, conhecidos como adenomas tóxicos ou de Plummer.

Apesar dos adenomas foliculares não serem considerados precursores dos carcinomas foliculares. A presença de alterações genéticas como anormalidades cromossômicas, mutações em RAS e rearranjo PAX8/PPAR sugerem que os adenomas possam representar carcinoma in situ e que um subtipo de carcinoma folicular possa se desenvolver de um adenoma preexistente. No entanto, não há testes moleculares capazes de distinguir entre estas duas lesões. O tratamento é cirúrgico com lobectomia.

19.3.6.2 Carcinomas da tireoide (CT)

A principais subtipos de CT e suas frequências são: carcinoma papilífero (>85%), carcinoma folicular (5% a 15%), carcinoma anaplásico (<5%) e carcinoma medular (5%).

19.3.6.2.1 Carcinoma Papilífero da tireoide (CP)

É a neoplasia de tireoide predominante em crianças e adultos, a média de idade é 30-40 anos, a incidência é maior em mulheres 4F:1M.

Etiopatogenia: O principal fator ambiental associado é a exposição à radiação ionizante. O rearranjo RET / PTC foi considerado uma das marcas genéticas dos carcinomas papilares da tireoide. No entanto, o perfil mutagênico do CP vem mudando com o aumento das mutações BRAF e RAS. Cerca de 5% dos casos estão no contexto de síndromes hereditária como na polipose familiar e complexo de Carney.

Morfologia. Lesão mal delimitada, firme e esbranquiçada medindo em média 2-3 cm. Alterações císticas podem ocorrer. A microscopia revela arranjos papilíferos com eixos fibrovasculares, recobertos por células epiteliais neoplásicas. Estas últimas apresentam núcleos aumentados com contornos irregulares, cromatina "lavada", pseudoinclusões e fendas intranucleares. O citoplasma é eosinofílico. Classicamente, há focos de calcificação psamomatosa em cerca de 50% dos casos. CP variante de células alta exibem células com amplo citoplasma eosinofílico oncocítico símile, acomete mais idosos e tem maior frequência de invasão vascular, extratireoidiana metástases cervicais a distância. Esta variante apresenta mutações BRAF e TERT. A variante diffuse esclerosante ocorre em jovem, incluindo crianças, tem maior incidência de extensão extratireoidiana e metástases linfonodais distantes. O microcarcinoma papilífero é definido como CP medindo menos que 1,0cm.

Aspectos clínicos/prognósticos: Geralmente, CP são assintomáticos. A punção aspirativa destas lesões evidenciam as alterações nucleares descritas e confirmam o diagnóstico (Figura 30-9; Figura 30-10). CP pode apresentar-se com aumento do volume cervical. Em 20%, há rouquidão e disfagia. A função da tireoide está mantida. Cerca de 20% dos CP são multifocais. Há maior disseminação linfática que via sanguínea (rara). Esta última envolve pulmões. O CP tem um bom prognóstico com taxa de sobrevida em cinco anos de 97,9%. O prognóstico é influenciado pela extensão da lesão, tamanho e idade.

19.3.6.2.2 Carcinoma folicular da tireoide (CF)

Tem o pico de incidência entre 70- 79 anos, mais comum em mulheres (razão de 3:1).

Etiopatogenia: O fator de risco mais importante é a dieta insuficiente em iodo. Menos importante é exposição ao iodo radioativo. As mutações somáticas mais comuns são RAS e PPARG. Observa-se susceptibilidade para desenvolvimento de neoplasias foliculares em indivíduos portadores de síndromes de tumores hereditários (Síndrome de Cowden e lesões PTEN-relacionadas).

Morfologia. São lesões sólidas com encapsuladas semelhante ao adenoma folicular, podendo ser indistinguível pela avaliação macroscópica. Nos casos de lesão amplamente invasivas, a extensão para o tecido adjacente está evidente. Os cortes histológicos revelam população folicular uniforme de pequenos folículos, por vezes há células de Hürthle, sendo uma de suas variantes. A distinção entre AF e CF requer a identificação macroscópica e/ou microscópica de invasão capsular e/ou vascular.

Aspectos clínicos e prognósticos CF se manifesta mais frequentemente como nódulos solitários não funcionantes, raramente são hiperfuncionantes. Em alguns casos, o sintoma inicial é a metástase. A tendência da neoplasia é a disseminação hematogênica para pulmões, osso, cérebro e fígado. É incomum o envolvimento linfonodal. Paciente exibindo somente invasão capsular tem ótimo prognóstico. Enquanto que a invasão vascular mostra evidência de metástase. Quanto maior o número de vasos envolvidos, pior é o prognóstico. Mutações de TERT é um fator independente de maior risco de recorrência e relação cancer-mortalidade. Os CF são tratadas com ressecção cirúrgica. As neoplasias metastáticas bem diferenciadas são responsivas ao iodo radioativo.

19.3.6.2.3 *Carcinoma anaplásico da tireoide (CA)*

É o tumor primário mais agressivo da tireoide, composto por células indiferenciadas. Acomete idosos, mais incidente em mulheres (razão 2:1). Todos os CA são considerados estágio IV.

Etiopatogenia: A presença de área diferenciadas em algumas lesões sugere que o tumor represente a progressão dos tumores da tireoide.

Morfologia. Apresentam-se como massa infiltrativa com padrão variegado, focos de hemorragia e necrose. Microscopicamente são constituídos por células grandes e pleomórficas e/ou fusiformes (Figura 30-13). Há áreas de necrose, alta taxa de mitose e padrão infiltrativo. Focos de diferenciação papilar e folicular podem estar presentes no tumor (Figura 30-14). **Aspecto clínico/prognóstico:** História de crescimento de massa firme, fixa e infiltrativa no pescoço. Os sintomas mais comuns são dor, rouquidão, dispneia e disfagia. O prognóstico é grave com taxa de mortalidade acima de 90%. Não há preditores biológicos de comportamento clínico ou resposta à terapia. A expressão de EGFR sido usado como guia no tratamento.

19.3.6.2.4 *Carcinoma medular da tireoide (CM)*

É um tumor neuroendócrino derivado das células parafoliculares (células C) produtoras de calcitonina e menos representativo a somatostatina, serotonina e peptídeo vasoativo intestinal. É esporádico em 70% dos casos, mais incidente em mulheres entre 50-60 anos. O restante, associado a síndrome de neoplasia endócrina múltipla (MEN) 2A ou 2B, ou carcinoma medular familiar, ocorrendo em pacientes mais jovens, incluindo crianças.

Etiopatogenia: Desconhecida na forma esporádica. Na forma familiar, observa-se herança autossômica dominante causada pela mutação da linha germinativa com ganho de função no proto-oncogene RET.

Morfologia: Apresentam-se como nódulos solitários ou múltiplos. A multicentricidade está associada a casos familiares. Microscopicamente, os CM são compostos por células poligonais a fusiformes dispostas em ninhos, trabéculas e folículos em meio a depósitos de amiloide (Figura 30-15). Este último é derivado de moléculas de calcitonina no estroma.

Calcitonina é identificada por técnica de imuno-histoquímica. Uma característica do CM familiar é a hiperplasia multicêntrica de células C adjacente, possíveis precursores CM.

Aspectos clínicos/prognósticos: Apresenta-se como massa cervical podendo ter sintomas compressivos locais como disfagia e rouquidão. Pode manifestar-se pela secreção de hormônios peptídeos vasoativos intestinal causando diarreia. A dosagem de calcitonina e pesquisa de mutação de RET permitem diagnóstico precoce e tireoidectomias profiláticas estão indicadas para os indivíduos portadores de MEN-2 com mutações.

19.4 Paratireoides

As paratireoides se originam da terceira e quarta fendas branquiais. As glândulas oriundas da terceira fenda migram para baixo até o polo inferior da tireoide. As glândulas originadas da quarta fenda migram para cima até o polo superior da tireoide. Em 80% dos indivíduos, observa-se um total de quatro glândulas paratireoides, localizadas nos pólos superior e inferior da tireoide. No entanto, o número e o padrão migratório é variável nesta área da embriologia. Esta variação causa dificuldades na exploração cirúrgica do pescoço (Figura 30-17).

São pequenas glândulas ovóides, acastanhadas que medem cerca de 7,0 mm no maior eixo. O peso das glândulas varia entre 30 a 70 mg.

Microscopicamente, há o parênquima glandular e variável quantidade (de 17 a 50%) de tecido adiposo. O parênquima exibe células principais, oxifílicas e claras. As células principais estão em maior número e podem apresentar gordura intracitoplasmática. As células claras representam células principais contendo excesso de glicogênio. As oxifílicas são evidenciadas na puberdade e aumentam com a idade, podendo formar nódulos. A gordura intracelular ajuda a definir o “status” funcional da glândula, sendo o “status” normo-funcionante correspondente a cerca 80% das células principais contendo gordura. Estas pequenas glândulas produzem o paratormônio (PTH) que é responsável pela homeostasia do cálcio, sendo responsivo à concentração sérica do mesmo. Baixos níveis de cálcio livre estimulam a secreção de PTH. O PTH promove aumento da reabsorção de cálcio pelos túbulos renais, converte a vitamina D em sua forma ativa absorção intestinal de cálcio, promove aumento da excreção renal de fosfato (ligante do cálcio), aumento da reabsorção óssea pela estimulação de osteoclastos.

19.4.1 Patologia da paratireoide

As lesões da paratireoide geralmente não formam importantes massas tumorais, mas causam alteração em sua função, ou seja hiperparatireoidismo e hipoparatiroidismo.

19.4.1.1 Hiperparatireoidismo

19.4.1.1.1 Hiperparatireoidismo primário

Representa excesso de produção de paratormônio (PTH) de forma espontânea pela paratireoide e é a principal causa de hipercalcemia. Acomete adultos na faixa etária acima dos 50 anos, preferencialmente mulheres (3F:1M). Cerca de 95% dos casos é causado por adenomas esporádicos (75-80%) e hiperplasias esporádicas (10-15%). A maioria dos pacientes são assintomáticos e o diagnóstico é feito com a dosagem de cálcio sérico (Figura 10-17).

Adenomas. Nos adenomas esporádicos, um rearranjo no cromossomo 11 envolvendo o proto-oncogene CCND1 leva a uma expressão exagerada da proteína ciclina D1, forçando as células a se proliferarem. CCND1 apresenta-se hiperexpresso em 40% dos adenomas esporádicos e ainda maior em carcinomas de paratireoide. Alterações no gene MEN1 também estão envolvidas nos adenomas esporádicos mesmo que não associado à síndrome de MEN1, inclui perda de um alelo (25-40% dos casos adenoma esporádico) e mutação de outro alelo pode ser demonstrado em 50% deste tumores. Outros genes implicam no desenvolvimento de tumor de paratireoide, potencialmente há o papel de oncogenes supressores tumorais.

História de irradiação da cabeça e pescoço, muitas vezes secundária à neoplasia de tireoide, está associada ao hiperparatireoidismo.

Morfologia. *Adenomas* são lesões solitárias, ovais, acastanhadas com delicada cápsula, pesa de 300 mg a várias gramas, tamanho varia entre 1,0 cm a mais de 10,0 cm. Os microadenomas medem menos de 0,6 cm e pesam menos de 100mg. Há correlação entre tamanho do tumor, sintomas e níveis séricos de cálcio e PTH, maior a doença óssea, maior o tamanho tumoral. Microscopicamente, adenomas são compostos predominantemente por células principais uniformes dispostas em vários padrões em meio a delicada rede capilar. Estroma gorduroso é geralmente ausente.

Hiperplasia primária, nesta condição, todas as paratireoides estão envolvidas em graus diferentes. O peso do conjunto das glândulas é aproximadamente 1,0g. Microscopicamente, há predomínio de células principais em padrão difuso ou multinodular e o tecido adiposo é escasso no estroma.

Carcinoma pode apresentar-se localizado ou invasivo como massas irregulares, volumosas envolvendo uma das glândulas. Microscopicamente, é muito semelhante ao adenoma, diferenciado pelo padrão de crescimento invasivo com invasão vascular e capsular.

O PTH ativa osteoclastos que causam erosão óssea, mobilizando o cálcio dos ossos para o sangue. O cálcio é reabsorvido com aumento da atividade osteoblástica, formando trabéculas ósseas delicadas, causando a osteíte fibrosa cística. Agregados de osteoclastos podem formar massas e serem confundidas com neoplasias (tumores marrons do hiperparatireoidismo). O cálcio sérico elevado favorece a formação de cálculos renais e outras calcificações secundárias em diferentes órgãos e tecidos.

Aspecto clínico/prognóstico. O hiperparatireoidismo primário é a causa mais comum de hipercalcemia assintomática. Nestas situações, o indivíduo apresenta níveis de PTH e cálcio elevados. O aumento de PTH também leva ao aumento da excreção urinária de cálcio e fosfato e hipofosfatemia.

A hipercalcemia pode ser secundária a outras lesões como: neoplasias malignas, hipervitaminose D, imobilização, diuréticos, doenças granulomatosas (sarcoidose). Nestas situações, o indivíduo apresenta níveis de PTH baixo e de cálcio elevado.

Quando sintomático, as manifestações são osteo-musculares (dores, fraturas, fraqueza muscular, fadiga), renais (litíase, poliúria, insuficiência renal), gastro-intestinais (constipação, náusea, úlceras, pancreatite, cálculos biliares), do sistema nervoso central (depressão, letargia, convulsões) e cardíaca (calcificação das válvulas).

19.4.1.1.2 Hiperparatireoidismo secundário

Ocorre quando os níveis de cálcio estão baixos levando ao estímulo glandular.

Etiopatogenia. A principal causa de queda do nível de cálcio sérico é a insuficiência renal. Esta última leva a redução de excreção fosfato, levando a hiperfosfatemia. Os níveis elevados de fosfato deprimem diretamente os níveis de cálcio. A perda de tecido renal reduz a disponibilidade de ALFA-1-hidroxilase que é necessária para síntese de vitamina D. A vitamina D é responsável para absorção intestinal de cálcio. Assim, a mal absorção intestinal é uma causa de hiperparatireoidismo secundário. Outras causas são: baixa ingestão de cálcio, esteatorreia e deficiência de vitamina D.

Morfologia. Os aspectos morfológicos são similares ao hiperparatireoidismo primário tanto nas paratireoides como nos demais órgãos.

Aspecto clínico. Os sintomas estão relacionadas à insuficiência renal. As alterações ósseas são mais atenuadas que o hiperparatireoidismo primário. Há as calcificações secundárias de vasos que podem levar a eventos isquêmicos. Por vezes, as paratireoides podem se tornar autônomas, hipersecretoras, situação conhecida como hiperparatireoidismo terciário.

19.4.1.2 Hipoparatiroidismo

A queda da produção do PTH leva à perda do homeostasia do cálcio livre.

Etiopatogenia. Causada pela ressecção cirúrgica das paratireoides, ausência congênita, associado a síndrome poliglandular auto-imune (APS1) e hipoparatiroidismo idiopático.

Aspectos clínicos. Os sintomas estão relacionados a hipocalcemia como: tetania, caracterizada por parestesia das extremidades e convulsões; alteração do estado mental caracterizado por instabilidade emocional, ansiedade, depressão, confusão, alucinações e psicose; neurológicas com calcificação dos núcleos da base, semelhantes à doença de Parkinson e aumento da pressão intracraniana pelo edema de papila; ocular com desenvolvimento de catarata; arritmias cardíacas e hipoplasia dentária.

19.4.1.2 Pseudo-hipoparatiroidismo

Ocorre devido à resistência dos órgãos finais às ações de PTH. Pode estar relacionado ou não à resistência a outros hormônios e à osteodistrofia hereditária de Albright.

19.5 Pâncreas endócrino

O desenvolvimento de pâncreas endócrino tem seu início na 9ª semana de gestação e compreende a maior porção do órgão ao nascimento. O componente exócrino continua a crescer após o nascimento. Nos adultos, a maioria das ilhotas de Langerhans são compostas principalmente por células de insulina (70%), as células de glucagon (20%) e as células de somatostatina (10%) das células das ilhotas. Células pancreáticas de polipeptídeo e serotonina são raras.

19.5.1 Patologias

19.5.1.1 Diabetes Melito (DM)

É uma desordem metabólica caracterizada por hiperglicemia devido a deficiência de secreção e/ou ação da insulina. A insulina é o hormônio responsável pelo aumento de transporte de glicose para as células do corpo. Ainda, a insulina promove a síntese e a redução de degradação do glicogênio, lipídeos e proteínas, tem função mitogênica incluindo a síntese de DNA, crescimento e diferenciação celular em algumas células.

Classicamente, a DM é dividida em tipo 1 (DM1) que corresponde a 10% dos casos, caracterizada por deficiência de insulina devido a destruição de células β (produtoras de insulina) por processo auto-imune e acomete crianças. A DM tipo 2 (DM2) corresponde a 90%, caracterizada pela resistência periférica à insulina e redução da secreção de insulina pelas células β pancreáticas.

Etiopatogenia do DM1. É uma doença autoimune que envolve fatores ambientais e susceptibilidade genética, resultando na infiltração linfocítica e da destruição das células beta secretoras de insulina. Depois que 80-90% das células beta são destruídas, a hiperglicemia se desenvolve. Polimorfismos dos genes do antígeno leucocitário humano classe II (HLA) que codificam DR e DQ são os principais determinantes genéticos do DM1. Aproximadamente 95% dos pacientes com DM tipo 1 têm HLA-DR3 ou HLA-DR4. Os heterozigotos para esses haplótipos apresentam risco significativamente maior de DM do que os homozigotos. Os HLA-DQs também são considerados marcadores específicos de suscetibilidade ao DM tipo 1. Em contraste, alguns haplótipos (por exemplo, HLA-DR2) conferem forte proteção contra DM tipo 1. Aproximadamente 85% dos pacientes com DM1 têm anticorpos circulantes contra células das ilhotas e a maioria também tem anticorpos anti-insulina. Os anticorpos de células das ilhotas mais comumente encontrados são aqueles dirigidos contra a descarboxilase do ácido glutâmico (GAD), uma enzima encontrada nas células beta pancreáticas.

A prevalência do DM tipo 1 está aumentada em pacientes com outras doenças autoimunes. *Pilia et al* encontraram uma maior prevalência de autoanticorpos para diabetes tipo 1 (GAD e IA2) em pacientes com tireoidite autoimune.

Os fatores ambientais como infecções virais podem servir como gatilhos da reação auto-imune com a liberação de antígenos virais mimetizadores de antígenos de células β . Outra evidência é uma alteração do microbioma durante o desenvolvimento do DM1.

Etiopatogenia do DM2. A resistência à insulina é o primeiro evento, sendo um processo complexo e multifatorial. É um fenômeno adquirido na sua maioria. A obesidade, principalmente a obesidade central (gordura abdominal) está relacionada à resistência à insulina. Esta relação pode ser explicada pelo excesso de triglicérides e produtos do metabolismo dos ácidos graxos que são potentes inibidores da sinalização da insulina. O papel do tecido adiposo como “órgão endócrino” liberando proteínas (adipocinas). Algumas destas promovem o aumento da sensibilidade à insulina, como a leptina e adiponectina. O nível destas proteínas está reduzido na obesidade. Ainda, o excesso de nutriente tais como ácidos graxos livres leva a produção de citocinas pró-inflamatórias que promovem a resistência à insulina.

A princípio, as células Beta respondem à resistência à insulina com o aumento de produção provocando hiperinsulinemia. Com o tempo, há a disfunção inicialmente qualitativa

das células beta e discretamente. Em seguida, há uma redução quantitativa das células beta com degeneração da ilhotas Langerhans e deposição de amiloide.

Outros tipos específicos de diabetes.

Defeitos genéticos da célula β . Várias formas de diabetes estão associadas a defeitos monogenéticos na função das células β . Essas formas de diabetes são frequentemente caracterizadas pelo início da hiperglicemia em uma idade precoce (geralmente antes dos 25 anos). Eles são referidos como diabetes do início da maturidade dos jovens e são caracterizados por secreção prejudicada de insulina com mínimo ou nenhum defeito na ação da insulina. Eles são herdados em um padrão autossômico dominante.

Defeitos genéticos na ação da insulina. São anormalidades metabólicas associadas a mutações no receptor de insulina.

Doenças do pâncreas exócrino. Qualquer processo que cause lesão difusa no pâncreas pode causar diabetes.

Endocrinopatias. Vários hormônios (por exemplo, hormônio do crescimento, cortisol, glugagon, epinefrina) antagonizam a ação da insulina. Quantidades excessivas desses hormônios podem causar diabetes.

Diabetes induzido por drogas ou produtos químicos.

Outras síndromes genéticas às vezes associadas ao diabetes. Muitas síndromes genéticas são acompanhadas por um aumento na incidência de diabetes. Isso inclui as anormalidades cromossômicas da síndrome de Down, síndrome de Klinefelter e síndrome de Turner.

As alterações metabólicas causadas pela DM, especialmente a hiperglicemia, levam às doenças vasculares (macro e microvascular) - complicações da diabetes. A patogenia destas alterações está relacionada à reação entre derivados da glicose e proteínas intra e extracelular, apresentando efeitos deletérios. As proteínas circulantes se associam a derivados da glicose, se modificando e ativando novos receptores e sinalizando a produção e liberação de citocinas, fatores de crescimento, aumento da permeabilidade endotelial e estímulo de proliferação de fibroblastos.

Morfologia. As alterações morfológicas estão mais relacionadas ao DM1 que DM2. No pâncreas: pode revelar redução do número e tamanho da ilhotas substituídas por amiloide; infiltração linfocitária das ilhotas; degeneração das células beta pela identificadas pela microscopia eletrônica, traduzindo redução da concentração de insulina intracitoplasmática. No sistema vascular: aterosclerose grave e precoce envolvendo artérias de médio e grande volume; arterioesclerose hialina; microangiopatia diabética caracterizada por espessamento das membranas basais e é a base do desenvolvimento da nefropatia, retinopatia e neuropatia. Nos rins: lesões glomerulares com espessamento da membrana basal dos capilares; esclerose mesangial difusa caracterizada pelo espessamento difuso da matriz; glomeruloesclerose nodular são depósitos arredondados de matriz na periferia dos glomérulos. Estas escleroses formam pequenas cicatrizes dando aspecto finamente granular na superfície cortical. Há ainda as lesões vasculares, arterioesclerose e aterosclerose acometendo os rins. A pielonefrite aguda e crônica e a papilite necrosante mais comumente acometem diabéticos.

Apresentação clínica. As alterações metabólicas são responsáveis pelos primeiros sintomas: poliúria, polidipsia e polifagia. Em casos extremos, há a cetoacidose diabética onde a deficiência de insulina é extrema e o glucagon está aumentando, resultando em na gliconeogênese, acabando por aumentar ainda mais o nível sérico da glicose. Há o catabolismo de tecido adiposo liberando ácidos graxos livres que são esterificados e oxidados pelo fígado produzindo os corpos cetônicos que podem ser estar em excesso (cetonemia) e serem excretados (cetonúria). Na DM2, mais comumente ocorre o coma hiperosmolar não-cetótico devido a acentuada diurese osmótica associada a baixa ingestão de água.

A longo prazo, de 15 a 20 anos, surgem as complicações tardias da DM. Nestes, destacam-se os infartos do miocárdio, insuficiência renal crônica e acidentes cerebrovasculares. Dificuldades visuais, retinopatia diabética que pode levar a cegueira, propensão para glaucomas e catarata. A neuropatia diabética pode levar a várias síndromes.

Os diabéticos apresentam maior suscetibilidade a infecções.

19.5.1.2 Neoplasias do pâncreas endócrino

Apresentação clínica. São tumores com diferenciação neuroendócrina, raros, perfazendo 2-5% entre os tumores pancreáticos. São mais comuns em adultos entre 30-60 anos, sem predileção por sexo. Podem ser únicos ou múltiplos e apresentam a capacidade de produzir hormônios pancreáticos clinicamente significativos (tumores funcionantes) ou não (tumores não funcionantes). Os tumores funcionantes são insulinomas, gastrinomas, glucagomas, VIPomas e outros. Tumores não funcionantes não estão associados com a clínica de hipersecreção hormonal, mas podem secretar hormônios em níveis insuficientes para causar sintomas. Os tumores não funcionantes perfazem mais de 60% de todos as neoplasias neuroendócrinas do pâncreas, muitos são achados incidentais medindo < 5 mm, denominados por microadenomas.

Etiopatogenia. De 10-20% dos casos estão associados a síndromes hereditárias tais como Neoplasia endócrina múltipla tipo 1, síndrome von Hippel-Lindau, neurofibromatose tipo 1, esclerose tuberosa e neoplasia e hiperplasia de células glucagon.

Morfologia. Os tumores neuroendócrinos bem diferenciado exibem mínima a moderada atipias, ausência de necrose, expressam marcadores neuroendócrinos e hormonais e são graduados de acordo com a sua atividade proliferativa de 1 a 3. Os tumores neuroendócrinos pouco diferenciados denominados carcinomas neuroendócrinos exibem diferenciação neuroendócrina, raramente expressam hormônios e apresentam alta atividade proliferativa (Figura 30-18; Figura 30-19; Figura 30-20).

Dentre as neoplasias neuroendócrinas bem diferenciadas funcionantes, o insulinoma é o mais comum, seguido do gastrinoma que pode levar à síndrome de Zollinger-Ellison, caracterizada por hipersecreção de ácido gástrico causador de úlceras pépticas múltiplas, não responsivas ao tratamento habitual.

19.6 Adrenais

As glândulas adrenais são formadas por um par de glândulas que em condições normais no adulto pesa entre 4 e 5 g e mede aproximadamente 5 × 3 × 1 cm cada. Estão

localizadas no pólo superior renal, no retroperitônio. As glândulas são compostas por dois órgãos endócrinos, um derivado do mesoderma, zona cortical e outro da neuroderma, zona medular. A cortical apresenta 1,0mm de espessura e constitui 90% do total do peso da glândula e é responsável pela produção de hormônios a partir do colesterol, denominados corticosteroides. O córtex consiste de zonas glomerulosa (15%), fasciculada (70-80%) e reticular (5-15%). A zona glomerulosa é composta por pequenas células pobres em lipídios e sintetizam mineralocorticóides, o mais importante é a aldosterona. A fasciculata é composta por células ricas em lipídio e sintetizam glicocorticoides, especialmente o cortisol. A reticular é composta por células caracterizadas por citoplasma eosinofílico com depósitos de pigmento acastanhado, lipocromo e sintetizam esteroides sexuais.

A medula é constituída por feocromócitos dispostas em ninhos e circundada por células sustentaculares e ganglionares, e cordões e são fontes armazenadoras de catecolaminas.

19.6.1 Patologias das glândulas adrenais.

19.6.1.1 Anormalidades congênicas

A mais comum é a presença de glândulas acessórias ou heterotópicas, constituída exclusivamente por tecido cortical e raramente por tecido da medula. As glândulas acessórias são mais comuns no retroperitônio. Fusão de adrenais e adesão são raras anomalias.

Aplasia da adrenal sem sido reportada em associação com anencefalia. No entanto, na maioria dos casos, a adrenal glands está marcadamente hipoplásicas.

19.6.1.2 Hipofunção do córtex da adrenal

Pode ser primária por desordem do córtex da adrenal ou secundária a uma desordem do eixo pituitário-hipotalâmico.

Etiopatogenia: Causas de hipofunção primária: 1. Inflamação das adrenais resultado de mecanismos autoimunes e processos infecções (citomegalovírus, tuberculose e fungos). Aproximadamente 75% dos casos são autoimunes. 2. Depósito de amiloide. 3. Hemorragia segmentar ou total da adrenal secundária a sepses (Síndrome de Waterhouse-Friderichsen), ao uso de anticoagulantes e a hipotensão/choque hipovolêmico. 4. Infiltração neoplásica, principalmente oriundos da mama e pulmão. 5. Hipoplasia congênita das glândulas.

Causas de hipofunção secundária: 1. Administração de corticosteroides exógenos produzem supressão da secreção de ACTH.

A insuficiência corticoadrenal pode ser aguda ou crônica (Doença de Addison). Na última condição, os sintomas aparecem quando cerca 90% do parênquima glandular foi acometido.

Aspectos clínicos. A doença de Addison é caracterizada por fraqueza progressiva e cansaço, distúrbios gastrointestinais (diarreia, anorexia, perda de peso, náuseas, vômitos), a queda dos mineralocorticoide leva a hipopotassemia e hiponatremia com consequente redução do volume e hipotensão. A deficiência de glicocorticoides resulta em hipoglicemia. Nota-se ainda a hiperpigmentação devido ao aumento do ACTH que estimulam os melanócitos. Na insuficiência corticoadrenal crônica secundária, como os níveis de ACTH estão baixos, não há hiperpigmentação e a síntese de aldosterona está normal, portanto sem sinais de hiponatremia e hiperpotassemia.

19.6.1.3 Hiperfunção do córtex da adrenal

Pode ser resultado da estimulação pelo ACTH ou causas externas ao eixo hipotálamo-hipofisário. A hiperplasia cortical pode envolver seletivamente uma das zonas e causar excesso de corticosteróides resultando em síndromes específicas.

19.6.1.3.1 Hiper cortisolismo (Síndrome de Cushing)

Resulta de níveis elevados de glicocorticoide.

Etiopatogenia. A hiperplasia do córtex da adrenal pode ser resultado do aumento de produção de de ACTH pelo eixo hipotálamo-hipofisário (ex.: adenomas), esta condição é chamada de doença de Cushing (síndrome de Cushing hipofisária) e mais comum em mulheres na faixa etária de 20-30 anos. A hipersecreção de cortisol pode ser resultado de uma neoplasia ou hiperplasia primária da adrenal (síndrome de Cushing adrenal). Ou ainda a secreção ectópica de ACTH por uma neoplasia não endócrina, principalmente carcinoma pulmonar de pequenas células (síndrome de Cushing paraneoplásica). No entanto, a maior causa da síndrome de Cushing resulta da administração de glicocorticoides exógenos (síndrome de Cushing iatrogênica) (Figura 30-21).

Morfologia. Na síndrome de Cushing hipofisária, os altos níveis de glicocorticoides leva ao acúmulo de material homogêneo, basofílico intracitoplasmático de células produtoras de ACTH na adeno-hipófise, chamada de alteração hialina de Crooke.

Na síndrome de Cushing adrenal, as adrenais podem exibir hiperplasia difusa ou nodularidade acentuada denominada por hiperplasia nodular com nódulos medindo entre 0,5 a 2,0cm dispersos. Os tumores adrenocorticais primários, benignos e malignos são mais comuns em mulheres de 30 a 50 anos. Microscopicamente, os tumores são constituídos por células zona fasciculada. Os carcinomas são maiores, não encapsulados, pesam >200g. O córtex adrenal adjacente e a glândula contralateral estão atrofiadas pela supressão do ACTH devido aos altos níveis de cortisol

Nos pacientes portadores de síndrome de Cushing iatrogênica, há atrofia cortical bilateral.

Aspecto clínico/prognósticos. As manifestações são insidiosas. São descritas: obesidade central, fâcies em lua cheia, fraqueza e cansaço, hipertensão, pletora, osteoporose, alterações neuropsiquiátricas, alteração do ciclo menstrual e estrias cutâneas. Como os glicocorticoides estimulam a gliconeogênese e inibem a captação de glicose pelas células, causando hiperglicemia, glicosúria e polidipsia, ou seja, causa diabetes secundária. Os pacientes estão mais sujeitos a processos infecciosos.

19.6.1.3.2 Hiper aldosteronismo

Hiper aldosteronismo primário: É caracterizado pela secreção de aldosterona pela adrenal, levando a supressão da renina plasmática resultando hipopotassemia e hipertensão. Causas de hiper aldosteronismo primário: adenoma adrenal produtor de aldosterona (a causa mais comum), carcinoma adrenal produtor de aldosterona, hiperplasia adrenal primária e hiper aldosteronismo familiar.

O Hiper aldosteronismo secundário ocorre em resposta à ativação do sistema renina-angiotensina. A renina elevada pode ser causada pela redução da perfusão renal (nefroesclerose arteriolar, estenose da artéria renal); hipovolemia arterial; gestação (aumento da renina induzida pelo estrogênio).

Morfologia. A hiperplasia da zona glomerulosa corre com ou sem micronódulos e é menos severa a produção hormonal. Na histologia, há hiperplasia glomerulosa caracterizada pelo espessamento da camada com linguetas para a camada fasciculada. A hiperplasia bilateral idiopática

Aspectos clínicos/prognósticos. Classicamente, o indivíduo apresenta hipertensão e hipocalemia. Há sintomas inespecíficos de fraqueza, dores de cabeça, palpitações, poliúria, polidipsia e nictúria. Os exames laboratoriais evidenciaram níveis de aldosterona e renina elevados.

19.6.1.3.2 *Aumento dos níveis do hormônio sexual*

Apresentação clínica. Desordem causada pelo excesso de androgênio, seja pelo aumento de produção das gônadas ou doença adrenal primária. A adrenal, estimulada pelo ACTH, secreta androgênio que são convertidos em testosterona periféricamente. Assim, o aumento de ACTH pode levar ao excesso de androgênio ou causar uma síndrome mista com o componente da doença de Cushing.

Etiopatogenia. As causas de aumento de androgênio são neoplasias adrenocorticais, adenomas e carcinomas, e hiperplasia adrenal congênita. Dentre as neoplasias, o carcinoma está mais associada à virilização. A hiperplasia adrenal congênita representa um grupo de erros metabólicos hereditários caracterizados por disfunção de determinada enzima que está envolvida na síntese de cortisol. Então, a produção de esteroide é desviada para a produção de androgênio. A interrupção de produção de cortisol leva ao aumento de ACTH que leva a consequente hiperplasia da adrenal. O defeito na enzima 21-hidroxilase que converte a progesterona em substratos para minero corticoides e glicocorticoides, é responsável por 90% dos casos de hiperplasia.

Aspectos clínicos e prognósticos. Pacientes apresentam sintomas que refletem o tipo de hormônio que está em excesso e em falta. O excesso de androgênio em mulheres leva ao hirsutismo, amenorreia e virilização. O excesso de estrogênio nos homens resulta em ginecomastia e impotência. Na hiperplasia adrenal congênita, pode haver perda de sódio, queda do cortisol e até déficit na produção hormonal da medula (queda na produção de epinefrina e norepinefrina). Dependendo da natureza e gravidade do defeito enzimático, os sintomas ocorrem em período perinatal ou mais tardiamente até a idade adulta. O recém nascido pode apresentar genitália ambígua até situações mais extremas com perda de sódio e desidratação. Os pacientes podem ser diagnosticados por testes metabólicos neonatais (avaliação de mutações da 21-hidroxilase) e o tratamento ser precoce com a suplementação glicocorticoides e minero corticoides.

19.6.1.4 *Neoplasias do córtex das glândulas adrenais*

19.6.1.4.1 *Adenomas de adrenais*

São massas solitária, unilaterais, benignas e a grande maioria são achados incidentais (incidentalomas). Clinicamente, os adenomas podem ser não funcionantes ou funcionantes. São lesões clonais. Adenoma funcionante produtor de aldosterona (Síndrome de Conn) com consequente hiperaldosteronismo e suas manifestações. Adenoma produtor de cortisol com consequente manifestação de síndrome de Cushing independente de ACTH. Adenoma funcionante produtor de hormônios sexuais são raros e as manifestações são dependentes do hormônio secretado.

Etiopatogenia. Os adenomas podem estar associados a síndromes hereditárias. Não há fatores ambientais que levem ao seu desenvolvimento.

Foram identificadas alterações nos genes responsáveis pelos canais de potássio e sódio, levando a perda de seletividade de entrada de íons na células em 40% dos adenomas produtores de aldosterona.

Morfologia. Geralmente medem entre menos que 5,0 - 6,0 cm e pesam menos que 50 - 100 g, geralmente são encapsulados, amarelos e pardos. Há adenomas enegrecidos por acúmulo de lipofucsina. Frequentemente, há mielolipomas associados. Microscopicamente, as lesões são constituídas por uma mistura de células ricas em lipídeos, semelhantes à camada fasciculada, e células pobre em lipídeos, semelhantes às células da camada reticulada dispostas em cordões, ninhos em meio a rica rede vascular. O índice de mitose é baixo ou ausente. Os núcleos são uniformes, pode haver pleomorfismo isolado. O tratamento com espironolactona leva ao desenvolvimento de inclusões intracitoplasmáticas denominadas por corpos de espironolactona. O restante da glândula está atrófica.

Aspectos clínicos/ Prognósticos. Há evidências que moleculares que a progressão adenoma-carcinoma é excepcionalmente baixa.

19.6.1.4.2 *Carcinomas de adrenal*

É uma neoplasia rara e agressiva, acomete mais mulheres com a média de idade entre 50-60 anos. Cerca de metade dos pacientes apresentam sinais de excesso de hormônios esteroides, hipercortisolismo é mais comum, partes dos pacientes apresentam sinais relacionados aos efeitos de massa da lesão e parte são assintomáticos. A maioria das lesões são esporádicas. Raros casos estão associados a síndromes hereditárias.

Morfologia. Os carcinomas são volumosos (> 10 cm de diâmetro), apresentam aspecto heterogêneo e se disseminam para órgão adjacentes. Microscopicamente, são semelhantes aos adenomas, no entanto, há sinais de invasão capsular e vascular. O padrão de crescimento é difuso com necrose, alto grau nuclear e com frequentes mitoses com figuras atípicas (Figura 30-22). No entanto, estas características podem estar ausentes e podem se apresentar como lesões bem diferenciadas, semelhantes aos adenomas. Para tanto, há vários algoritmos histológicos (Hough, Weiss, van Slooten, Weiss modificado) para diferenciar carcinoma adrenal cortical do adenoma. Um dos sistemas, Weiss modificado utiliza os seguintes critérios: índice mitótico, figuras de mitose atípica, necrose e invasão capsular.

19.6.1.3.4 *Neoplasias da medula das glândulas adrenais*

Feocromocitoma é o paraganglioma intra-adrenal, acomete igualmente mulheres e homens entre a 40 - 50 décadas. Os sintomas estão relacionados ao excesso de catecolaminas, causando hipertensão, dor de cabeça, taquicardia e sudorese. Cerca de 10% dos feocromocitomas metastatizam para linfonodos, esqueleto axial, fígado e pulmões. Apesar de serem considerados tumores benignos, 10% das lesões apresentam comportamento maligno.

Morfologia. As lesões podem ser pequenos nódulos a grandes massas na adrenal. Microscopicamente, as células são poligonais a fusiformes formando ninhos em meio a células de sustentação e rica rede vascular (Figura 30-23; Figura 30-24). As células neoplásicas demonstram citoplasma finamente granular contendo grânulos de catecolaminas e apresentam imunorreação para marcadores neuroendócrinos (cromogranina e sinaptofisina).

As células sustentaculares apresentam imunorreação para proteína S-100. O diagnóstico de malignidade não é estabelecido por critérios histológicos, mas pela presença de metástases.

Aspectos clínicos e prognósticos. O quadro clínico dominante é de hipertensão e suas consequências sistêmicas. Das complicações, pode levar a insuficiência cardíaca, edema pulmonar, infarto do miocárdio, arritmias e acidentes cerebrais.

O diagnóstico de dá com a detecção de catecolaminas na urina. O tratamento é cirúrgico.

Neuroblastomas são mais comuns nos primeiros cinco anos de vida, sendo o tumor sólido extracraniano mais comum na infância. Podem em qualquer parte do sistema nervoso simpático, a maioria ocorre na medula adrenal ou gânglios simpáticos retroperitoneais. A maioria dos casos é esporádicos (Figura 30-25).

19.6.1.4. Outras lesões da adrenal

Mielolipoma da adrenal são lesões raras, benignas, constituídas por células adiposas e hematopoiéticas maduras das três séries (Figura 30-26).

Cistos da adrenal são raros, presentes na faixa etária de 50-60 anos, mais frequentes em mulheres. Há quatro tipos de cistos: endotelial (vascular), pseudocisto, por parasitas e epitelial. Os mais comuns são endotelial e pseudocisto (mais associados a neoplasias).

Síndromes de neoplasias endócrinas múltiplas (NEM) são caracterizadas por lesões hiperplásicas e neoplásicas envolvendo diversos órgãos endócrinos. Ocorrem em indivíduos jovens. As lesões são precedidas por estágios assintomáticos de hiperplasia endócrina e apresentam comportamento mais agressivo e mais recorrências que a forma esporádica.

A NEM tipo 1 é causada pela mutação no gene MEN1 no cromossomo 11q13 nas células germinativas, um gene supressor tumoral. As manifestações são hipoglicemias devido aos insulinomas, úlceras pépticas, nefrolitíase pela hipercalcemias induzida pelo excesso de PTH e prolactinemia pelo tumor hipofisário.

A NEM tipo 2 é subdividida em três síndromes, MEN-2A, MEN-2B e câncer medular familiar. Nestas síndrome, o carcinoma medular de tireoide associado à mutação do gene RET é uma característica em comum. Os testes genéticos identificam portadores destas mutações na tentativa de prevenir o carcinoma medular que é uma doença fatal através da tireoidectomia profilática.

Referências Bibliográficas

1. Muller, I; Cannavaro, D et al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2020. DOI 10.1016 / s2213-8587 (20) 30266-7
2. Goldblum, J.R., Lamps L.W. et al. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Eleventh edition. Philadelphia: Elsevier; 2018.
3. Vinay Kumar, MBBS, Abul K. Abbas, Jon C. Aster. Robbins Pathology Basic. Philadelphia: Elsevier; 2018.
4. Ali, S.Z., Cibas E.S. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology, Second edition. Springer (eBook). DOI 10.1007/978-3-319-60570-8
5. Lloyd R.V., Osamura R.Y., Klöppel G., et al. World Health Organization Classification of Tumours of Endocrine Organs. Lyon: IARC, 2017.
6. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. Lancet. 2016;388(10047):906-918. doi:10.1016/S0140-6736(16)00278-6
7. Boerner S, Asa SL. Biopsy Interpretation of the Thyroid: Biopsy Interpretation Series, 2e. Wolters Kluwer Philadelphia. 2017.
8. GREENSON JK, HORNICK JL, LONGACRE TA, REUTER VE. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology Volume 1 & 2, Sixth Edition Philadelphia 2015.
9. Pilia S, Casini MR, Cambuli VM, et al. Prevalência de autoanticorpos para diabetes tipo 1 (GAD e IA2) em crianças e adolescentes da Sardenha com tireoidite autoimune. Diabet Med . 28 de agosto de 2011 (8): 896-9. [Medline]
10. Noble JA, Valdes AM. Genética da região HLA na previsão do diabetes tipo 1. Curr Diab Rep . 2011; 11 (6): 533-542. doi: 10.1007 / s11892-011-0223-x