

Zespół gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2A (MEN 2A) charakteryzują zmiany rozrostowe w tarczycy, przytarczycy i rdzeniu nadnerczy. Najczęściej i najszybciej dochodzi do powstania raka rdzeniastego tarczycy (RRT), poprzedzonego rozrostem komórek C. RRT w przebiegu MEN 2A rozwija się często obustronnie, wielogniskowo i w młodszej grupie wiekowej w porównaniu z formą sporadyczną. Jest on twardym, dobrze ograniczonym guzem, zbudowanym z litych gniazd komórkowych, otoczonych bogato unaczynioną tkanką łączną. Podścielisko guza zawiera często amyloid. Ponieważ istnieje wiele postaci mikroskopowych RRT, dlatego dla potwierdzenia rozpoznania konieczne jest wykonanie badań immunohistochemicznych (kalcytonina, CEA). Rokowanie dla pacjentów z RRT zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby i jest lepsze w MEN 2A niż w MEN 2B oraz formie sporadycznej RRT. RRT nacieka otoczenie oraz daje przerzuty do węzłów chłonnych, wątroby, kości i płuc. U 30–50 proc. pacjentów z MEN 2A ok. 10 lat po rozpoznaniu RRT powstaje guz chromochłonny rdzenia nadnerczy (pheochromocytoma, PH). Jest on również często obustronnym nowotworem zbudowanym z dużych komórek tworzących lite gniazda otoczone obfitą siecią naczyń włosowatych. Nie ma pewnych kryteriów histologicznych, pozwalających przewidzieć biologię RRT. Wydaje się jednak, że jedynie przerzuty wskazują na jego złośliwy charakter. W przypadku PH wykonuje się reakcje immunohistochemiczne z przeciwciałami przeciwko wimentynie, chromograninie i synaptofizynie. Rozrost i gruczolak przytarczyc są również składową MEN 2A. Rozrost dotyczy zazwyczaj wszystkich 4 gruczołów, natomiast gruczolak jest zmianą pojedynczą.

**Słowa kluczowe:** zespół gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej 2A, rak rdzeniasty tarczycy, guz chromochłonny rdzenia nadnerczy, rozrost przytarczyc, gruczolak przytarczyc.

## Patomorfologia zespołu gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2A

*Pathology of multiple endocrine neoplasia syndrome 2A*

Przemysław Majewski, Małgorzata Janicka-Jedyńska

Katedra i Zakład Patomorfologii Klinicznej,  
Akademia Medyczna im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Zespół gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej (*multiple endocrine neoplasia syndrome* – MEN) jest zaburzeniem, polegającym na współistnieniu rozrostów lub nowotworów co najmniej w 2 narządach wydzielania wewnętrznego. W zespole gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2A (MEN 2A) zmiany powstają w obrębie gruczołu tarczowego (rozrost komórek C i rak rdzeniasty tarczycy), gruczołu przytarczycowego (rozrost przede wszystkim komórek głównych i gruczolak) oraz rdzenia nadnerczy (guz chromochłonny rdzenia) [1].

Zespół MEN 2A dziedziczny się w sposób autosomalny dominujący z wysoką penetracją i zmienną ekspresją. U pacjentów z zespołem MEN 2A obserwuje się mutacje punktowe protoonkogenu RET, znajdującego się na długim ramieniu chromosomu 10 (kodony 609, 611, 618, 620, 634) [2].

Najwcześniej i zawsze w przebiegu zespołu MEN 2A dochodzi do proliferacji komórek C tarczycy [3, 4].

Komórki C stanowią mniej niż 0,1 proc. masy ludzkiej tarczycy [5, 6]. Leżą one między komórkami pęcherzykowymi i nie są widoczne w rutynowych barwieniach H+E.

Ich liczba zależy od wieku pacjenta i chorób towarzyszących. Zwiększoną liczbę komórek C tarczycy obserwuje się u dzieci, w przebiegu przewlekłego zapalenia tarczycy, choroby Graves-Basedowa, nadczynności przytarczyc, zespołu Zollingena-Ellisona oraz u pacjentów z zespołami gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej [7].

Histologiczne kryteria rozrostu komórek C nie są jasno sprecyzowane. Można taki proces rozpoznać, gdy znajdzie się więcej niż 6 komórek C w obszarze jednego pęcherzyka tarczycy [8].

Ostatnio zwrócono uwagę na fakt nietypowego wyglądu tych komórek jako kryterium rozpoznawania rozrostu. Mają być one większe niż normalne komórki C, a ich jądra różnokształtne [7]. Pomocne są reakcje immunohistochemiczne – hiperplastyczne komórki C wykazują silniejszą reakcję z przeciwciałami przeciwko CEA niż komórki prawidłowe [9]. W przypadku zespołów gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej rozrost komórek C tarczycy jest zmianą poprzedzającą rozwój raka rdzeniastego tarczycy i może przyjąć formę rozlaną lub guzkową [10].

Rak rdzeniasty tarczycy (RRT) jest stosunkowo rzadkim nowotworem i stanowi 3–12 proc. pierwotnych złośliwych guzów tego narządu. Postać dziedziczna RRT, która jest składową zespołu gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2A, stanowi więcej niż połowę wszystkich form dziedzicznych i 15 proc. wszystkich raków rdzeniastych tarczycy.

Guz rozwija się z równą częstością u obu płci, a średni wiek pacjentów waha się pomiędzy 21. a 38. rokiem życia [7].

MEN type 2A involves thyroid C cells, adrenal medulla and parathyroids. Medullary thyroid carcinoma (MTC) develops as the first neoplasm. C-cell hyperplasia is the precursor of MTC. In MEN 2A, MTC is multifocal and bilateral and the age of diagnosis tends to be younger in contrast to a sporadic form. MTC is firm and circumscribed. The pattern of growth is that of tumor cells arranged in nests separated by fibrous tissue with many capillaries. The stroma frequently contains amyloid. There are many microscopic subtypes of MTC thus immunohistochemistry is necessary for differential diagnosis. The stage is most important for prognosis. Prognosis is better for patients with MTC and MEN 2A than MEN 2B and the sporadic form. MTC infiltrates locally and metastasizes to lymph nodes, liver, bones and lungs. About 10 years after the diagnosis of MTC 30-50% of patients with MEN 2A develop pheochromocytoma, which is typically bilateral and multicentric. Pheochromocytoma is composed of large cells that form solid areas separated by fibrous tissue with many capillaries. There are no absolute criteria that distinguish benign pheochromocytomas from malignant ones. Only distant metastases are the evidence of pheochromocytoma malignancy.

In parathyroid hyperplasia all four glands are enlarged. Adenoma of parathyroid is a single lesion.

**Key words:** multiple endocrine neoplasia syndrome 2A, medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma, primary parathyroid hyperplasia, parathyroid adenoma.

Makroskopowo RRT jest lity, twardy, nieotorebkowany, dość dobrze ograniczony, w przekroju szary. Wyjątkowo może mieć włóknistą torebkę [9].

RRT lokalizuje się zwykle w górnej części płatów bocznych tarczycy, ponieważ tam występuje największa liczba komórek C. Często jest zmianą wielogniskową i obustronną [11]. Obustronność nie jest jednak cechą związaną tylko z postacią rodzinną RRT, ponieważ 30 proc. sporadycznych form rozwija się w obu płatach [7].

Mikroskopowo typowy RRT zbudowany jest z litych gniazd komórkowych otoczonych bogato unaczynionym podścieliskiem łącznotkankowym [9]. Komórki nowotworowe mogą być okrągłe, owalne, wrzecionowate, plazmocytoide, olbrzymie i dziwaczne lub nawet oksyfilne [12, 13]. Jądra komórkowe są raczej jednorodnie, a stosunek jądro-cytoplazmatyczny jest niski. Mitozy mogą być dostrzegalne [14]. Cytoplazma komórek jest zasadochłonna lub kwasochłonna, ziarnista i niezbyt obfita (ryc. 1.).

W podścielisku można napotkać amyloid (jednoogniskowo, wielogniskowo lub rozległe pasma) [7]. Obecność amyloidu nie jest jednak niezbędna dla rozpoznania RRT. Inwazja naczyń żylnych (ryc. 2.) i chłonnych jest często dostrzegalną cechą [14].

W zależności od wyglądu komórek nowotworowych i układów, jakie one tworzą, można wyróżnić następujące typy mikroskopowe RRT [7]: klasyczny, brodawkowaty, pęcherzykowy, jasnokomórkowy, drobnokomórkowy, wrzecionowatokomórkowy, beleczkowy, oksyfilny, olbrzymiokomórkowy, płaskonabłonkowy, przypominający rakowiaka i otorebkowany. Komórki nowotworowe mogą produkować śluz, a w wyjątkowych przypadkach nawet melaninę.

Najważniejsze jednak pod względem diagnostycznym są badania immunohistochemiczne, które pozwalają potwierdzić obecność kalcytoniny i CEA w komórkach nowotworowych [14].

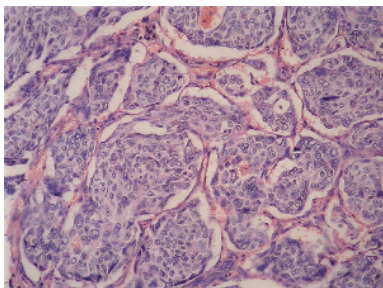
Rokowanie dla pacjentów z RRT w przebiegu zespołu gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2A jest lepsze niż w typie 2B [15].

Kolejnymi ważnymi cechami są stopień zaawansowania (wielkość guza, obecność przerzutów w węzłach i narządach) [14], wiek i płeć (gorsze rokowanie dla pacjentów powyżej 40. roku życia i płci męskiej) [7].

W obrazie mikroskopowym niekorzystnymi cechami prognostycznymi są wysoka aktywność mitotyczna, wariant drobnokomórkowy, obecność martwicy, brak amyloidu [7] i aneuploidalność komórek nowotworowych [15].

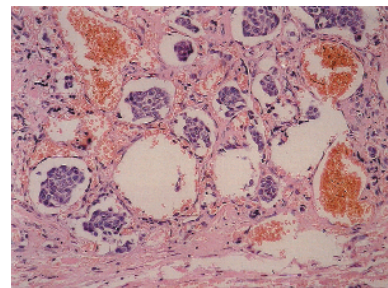
RRT rozprzestrzenia się przez naciekanie otoczenia oraz dając przerzuty do węzłów chłonnych (szyi i śródpiersia) i odległych narządów (płuca, wątroba, kości) [9, 16, 17].

Innym nowotworem, który pojawia się u 30 do 50 proc. pacjentów z zespołem gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2A, jest guz chromochłonny rdzenia nadnerczy [7], znany lepiej jako pheochromocytoma (PH).



**Ryc. 1.** Rak rdzeniasty tarczycy. Jednorodna populacja okrągłych komórek leżących w małych grupach, otoczonych delikatnym, bogato unaczynionym podścieliskiem. H&E. Pow. 70 razy

**Fig. 1.** Medullary thyroid carcinoma. Uniform round neoplastic cells arranged in nests separated by fibrovascular stroma. H&E. Magn. 70



**Ryc. 2.** Rak rdzeniasty tarczycy. Liczne zatory z komórek nowotworowych w naczyniach torebki tarczycy. H&E. Pow. 70 razy

**Fig. 2.** Medullary thyroid carcinoma. Multiple neoplastic emboli in the blood vessels of the thyroid gland capsule. H&E. Magn. 70 x

Rozwija się on ok. 10 lat po raku rdzeniastym tarczycy [7, 18].

PH jest rzadkim nowotworem. 10 przypadków na 100 to postaci rodzinne. Pacjenci z formą rodzinną PH w momencie diagnozowania guza są młodszy średnio o 10 lat od osób ze sporadycznym PH (są w 3. dekadzie życia) [19].

W przebiegu zespołu MEN 2A guz chromochłonny rdzenia nadnerczy rozwija się obustronnie i wielogniskowo [20].

Makroskopowo jest on lity, dobrze ograniczony, o średnicy 3–5 cm, koloru szarobiałego do różowocielistego, niekiedy z ogniskami włóknienia lub zmianami torbielowatymi.

Mikroskopowo zbudowany jest z dużych lub średniej wielkości wielobocznych komórek tworzących struktury beleczkowe, zrazikowe lub lite pola otoczone pasmami tkanki łącznej bogatej w sieć naczyń włosowatych. Niekiedy komórki nowotworowe przyjmują wrzecionowate kształty lub przypominają małe komórki blastyczne. Cytoplazma jest zwykle delikatnie ziarnista, kwasochłonna lub zasadochłonna. Jądra komórkowe PH są okrągłe lub owalne z pojedynczym wyraźnym jąderkiem (ryc. 3).

Czasami można zauważyć tak zwane pseudoinkluzyje jądrowe, które są wgłobieniem cytoplazmy w obrębie jądra. Polimorfizm i nadbarwność jąder komórkowych, naciekanie torebki i inwazja żył nie zawsze wiążą się z niekorzystnym rokowaniem dla chorego. Wydaje się, że najbardziej wiarygodnym kryterium pozwalającym odróżnić postać łagodną od złośliwej PH jest obecność przerzutów. Powstają one najczęściej w węzłach chłonnych, kościach i wątrobie [19]. W diagnostyce PH pomocne są pozytywne reakcje immunohistochemiczne w obrębie komórek nowotworowych z przeciwciałami przeciwko wimentynie, chromograninie i synaptofizynie [19, 21].

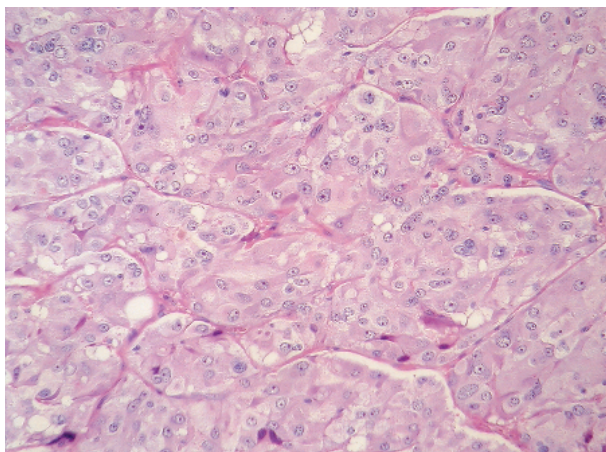
Rozrost i gruczolaki przytarczyc powstają u 30–40 proc. pacjentów z zespołem MEN 2A [7].

Rozrost dotyczy wszystkich 4 gruczolów, które są nieregularnie powiększone. Mikroskopowo proliferują przede wszystkim komórki główne, tworząc jednorodną populację. Charakteryzują się one jasną i ziarnistą cytoplazmą oraz niekiedy ciemnym, hiperchromatycznym jądrem.

Gruczolak przytarczycy jest pojedynczym, brązowo-szarym guzkiem o zrazowatym rysunku, otoczonym delikatną łącznotkankową torebką. Zbudowany jest w znacznym stopniu z komórek głównych, tworzących lite pola, wyspy lub pęcherzyki.

Niekiedy jądra komórkowe gruczolaka przytarczycy cechuje nadbarwność, która nie oznacza jednak złośliwego charakteru zmiany [9].

Znajomość zaburzeń genetycznych w obrębie protoonkogenu RET stwarza możliwości szybkiej diagnostyki zespołu MEN 2A nawet u najmłodszych pacjentów oraz pozwala na szybkie leczenie wczesnych stadiów raka rdzeniastego tarczycy, zmniejszając ryzyko wznowy i rozsiewu choroby. Ponadto przeprowadzone wcześniej badania genetyczne potwierdzające istnienie tych nieprawidłowości umożliwiają podjęcie decyzji profilaktycznego usunięcia tarczycy, które zalecane jest przez niektóre ośrodki między 2. a 5. rokiem życia [22–24].



**Ryc. 3.** Guz chromochłonny rdzenia nadnerczy (pheochromocytoma). Wyspy dużych komórek z delikatnie ziarnistą cytoplazmą. Wyraźnie dostrzegalne jąderka w jądrach komórek nowotworowych. H&E. Pow. 140 razy

**Fig. 3.** Pheochromocytoma of the adrenal medulla. Groups of large neoplastic cells with finely granular cytoplasm. Significant nucleoli in the nuclei of neoplastic cells. H&E. Magn. 140 x

#### Piśmiennictwo

1. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia. *Horm Res* 2001; 56 (suppl 1): 67-72.
2. Quadro L. Frequent RET protooncogenemutations in multiple endocrine neoplasia type 2A. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 590-4.
3. Algun E, Abaci N, Kosem M, et al. Clinical characteristics and genetic screening of an extended family with MEN 2A. *J Endocrinol Invest* 2002; 25 (7): 603-8.
4. Nguyen L, Niccoli Sire P, Caron P, et al. Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: a prospective study. *Eur J Endocrinol* 2001; 144: 37-44.
5. Hazard JV. The cells (parafollicular cells) of the thyroid gland and medullary thyroid carcinoma. *Am J Pathol* 1977; 88: 214-49.
6. Roediger WEW. The oxyphil and C-cells of the human thyroid gland. A cytochemical and histopathologic review. *Cancer* 1975; 36: 688-94.
7. Sporny S. Rozrosty komórek C. W: Cytodiagnostyka chorób tarczycy. Sporny S (red.). Studio Graficzne Sobiepański i Trocha, Łódź, 1998; 157-174.
8. Bigner S, Mendelsohn G, Wells SA Jr, et al. Medullary carcinoma of the thyroid in the multiple endocrine neoplasia IIA syndrome. *Am J Surg Pathol* 1981; 5: 459-72.
9. Rosai J. Thyroid gland. In: Ackerman's Surgical Pathology. Rosai J (ed.). Mosby-Year Book, Inc, 8th edition. St. Louis USA, 1996; 493-568.
10. Diaz Cano SJ, de-Miguel M, Blanes A, et al. Germline RET 634 mutation positive MEN 2A-related C-cell hyperplasias have genetic features consistent with intraepithelial neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3948-57.
11. Dolan SJ, Russell CF. Medullary thyroid carcinoma in Northern Ireland, 1967-1997. *Ann R Coll Surg Engl* 2000; 82: 156-61.
12. Gordon PR, Huvos AG, Strong EW. Medullary carcinoma of the thyroid gland. A clinicopathologic study of the 40 cases. *Cancer* 1973; 31: 915-24.
13. Harach HR, Williams ED. Glandular (trabecular and follicular) variants of medullary carcinoma of the thyroid. *Histopathology* 1983; 7: 83-97.
14. LiVolsi VA, Montane K, Sack M. Pathology of the thyroid disease. In: Diagnostic surgical pathology. Sternberg SS (ed.). 3rd edition. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia USA 1999; 529-88.
15. Schroder S, Bocker W, Baisch H. Prognostic factors in medullary thyroid carcinomas: survival in relations to age, sex, stage, histology, immunocytochemistry and DNA content. *Cancer* 1988; 61: 806-16.

16. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia. *Horm Res* 2001; 56 (suppl 1): 67-72.
17. Zirie M, Mohammed I, El Emadi M, et al. Multiple endocrine neoplasia type IIa: report of a family with a study of three generations in Qatar. *Endocr Pract* 2001; 7: 19-27.
18. Nguyen L, Niccoli Sire P, Caron P, et al. Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: a prospective study. *Eur J Endocrinol* 2001; 144: 37-44.
19. DeLellis RA. The adrenal glands. In: *Diagnostic Surgical Pathology*. Sternberg SS (ed.). 3rd edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia USA, 1999; 589-624.
20. Inabnet WB, Caragliano P, Pertsemlidis D. Pheochromocytoma: inherited associations, bilaterality, and cortex preservation. *Surgery* 2000; 128: 1007-11; discussion 1011-2.
21. Moreno AM, Castilla Guerra L, Martinez Torres MC, et al. Expression of neuropeptides and other neuroendocrine markers in human pheochromocytomas. *Neuropeptides* 1999; 33 (2): 159-63.
22. Simon S, Pavel M, Hensen J, et al. Multiple endocrine neoplasia 2A syndrome: surgical management. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 897-900.
23. Szinnai G, Meier C, Komminoth P, et al. Review of multiple endocrine neoplasia type 2A in children: therapeutic results of early thyroidectomy and prognostic value of codon analysis. *Pediatrics* 2003; 111 (2): 32-9.
24. Van Heurn LW, Schaap C, Sie G, et al. Predictive DNA testing for multiple endocrine neoplasia 2A therapeutic challenge of prophylactic thyroidectomy in very young children. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 568-71.

#### Adres do korespondencji

prof. dr hab. med. **Przemysław Majewski**  
Katedra i Zakład Patomorfologii Klinicznej  
Akademia Medyczna  
ul. Przybyszewskiego 49  
60-355 Poznań  
e-mail: patomorf@amp.edu.pl