

Svensk Förening för Patologi – Svensk Förening för Klinisk Cytologi			
Dokumentnamn	Parathyreoidea		Dok.nr E2
Framtagen av Endokrin-KVAST/ Otto Ljungberg	Förslag till version 1.0	Fastställt 2006-10-17	Sida 1 (9)

Riktlinjer för omhändertagande och rapportering av parathyreoideapreparat utformade av KVAST (Kvalitets- och standardiseringsgruppen inom Svensk Förening för Patologi)

Klinisk-patologiskt underlag

De preparat som i första hand gör anspråk på patologens diagnostiska service härrör från patienter med primär hyperparathyroidism och, mera sällan, tertiär hyperparathyroidism.

- *Primär hyperparathyroidism* uppträder vid autonom överproduktion av parathormon. Vanligaste orsaken till kirurgisk extirpation av parathyreoideakörtlar. 80-85 % av fallen betingas av adenom, 15-20 % av huvudcellshyperplasi, cirka 1 % av parathyreoideacancer.
- *Tertiär hyperparathyroidism* är en autonom parathyreoideahyperfunktion med hormonöverproduktion som utvecklats på basen av en sekundär hyperparathyroidism, och som i sin tur är ett fysiologiskt svar på en känd klinisk stimulus (vanligen hypocalcemi och hyperfosfatemi vid kronisk njursvikt). Flertalet fall utgörs av diffus eller nodulär hyperplasi av alla körtlarna, men cirka 5 % utvecklar adenom i en körtel; parathyreoideacancer har också beskrivits.
- *Ovanliga former av primär hyperparathyroidism*. Hit hör fall av familjär primär hyperparathyroidism samt lindriga former av hyperparathyroidism vid MEN-syndromen: MEN 1 (90-97 %), MEN 2A (10-35 %) och MEN 2B (enstaka fall). I samtliga dessa fall föreligger hyperplasi i multipla körtlar; i en del föreligger hyperplasi av körtlarna utan beledsagande hypercalcemi.

Patologin skall endast kortfattat beröras här. I övrigt hänvisas till handböckerna (t.ex. 5, 10 och 12).

Parathyreoideaadenom är i princip en uniglandulär sjukdom, endast i undantagsfall förekommer dubbla adenom. Övriga körtlar är normalstora eller ter sig atrofiska med reduktion av parenkymmassan (Fig.1).



Fig 1. Parathyreoideaadenom med ipsilateral normal körtel. Liten körtelrest som gulaktig hätta vid sutur

Sjukdomen kan botas genom avlägsnande av den adenombärande körteln. Den drabbade körtel innehåller en kompakt nodulus, mer eller mindre välvgränsad, ibland omgiven av en tunn bindvävshinna (Fig. 2).

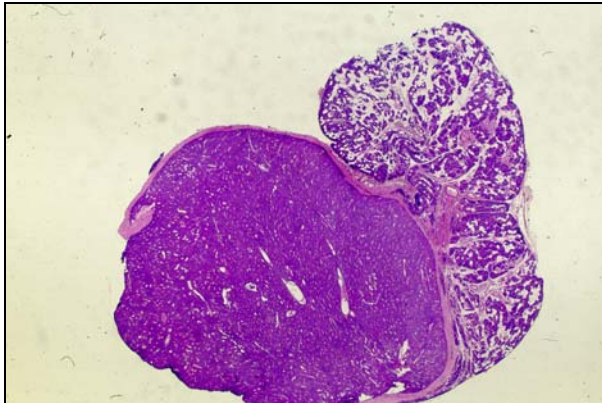


Fig 2. Parathyreoideaadenom med normal körtelrest

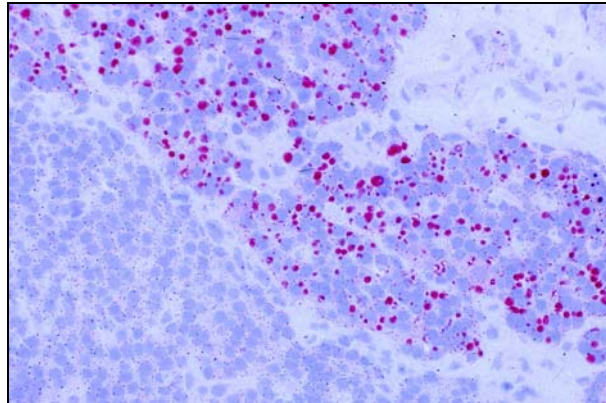


Fig. 3 Fettfärgning med Oil red O. Supprimerad körtelrest upptill höger, Del Hyperfunktionerade adenom nertill vänster.

Den kan uppbyggas av en enda celltyp, huvudceller, vakuoliserade huvudceller, vattenklara celler, oxyfila celler eller vara av blandad typ. Betydande kärnpolyorfism kan uppträda fokalt och mitoser kan förkomma detta men utgör inte några malignitetstecken (Fig. 4). Cellerna ligger vanligen i kompakta formationer, ibland finns en glandulär arkitektur som kan påminna om thyreoideafolliklar (Fig.5), stundom innehållande proteinöst material som liknar amyloid och faktiskt kan ge positiv amyloidreaktion med alkaliskt Kongo.

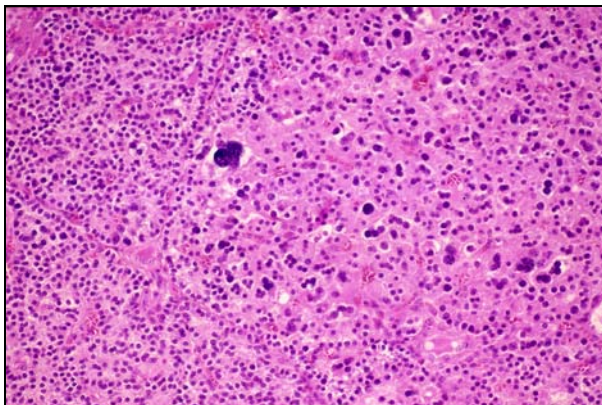


Fig. 4 Adenom med fokal cellpolymorfism

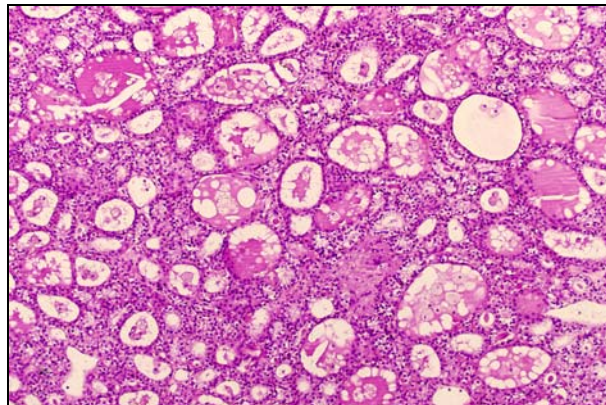


Fig. 5 Adenom med follikulär struktur

Lipoadenom är en ovanlig variant uppbyggd av riklig fettvävnad i vilken ligger glesa strängar och nästen av parathyreoideaceller av sedvanlig typ. Förändringen är ofta loberad och välavgränsad, omgiven av fibrös kapsel. Den kan nå avsevärd storlek (Fig.6).

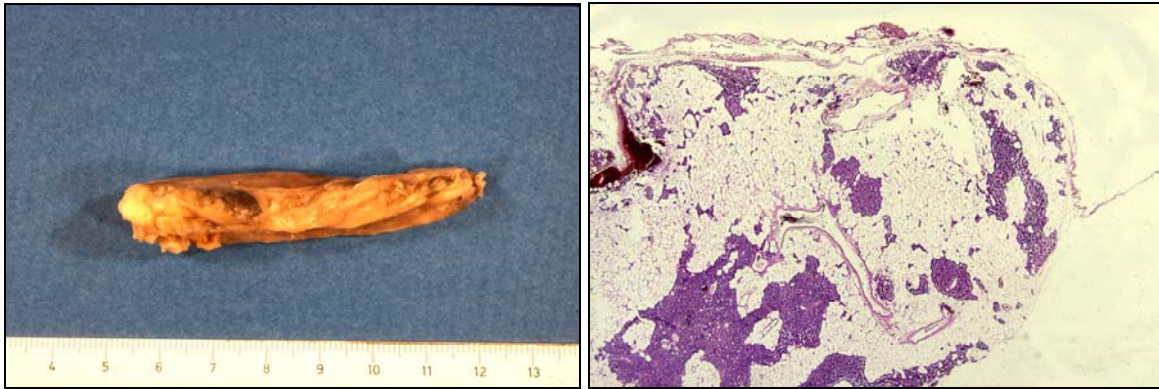


Fig.6 Lipoadenom

Sammanhängande med adenomets hyperaktivitet ses en kraftig reduktion av mängden fett intracellulärt i tumören, medan epitelcellerna den omgivande normala körtelresten, och de övriga oafficerade parathyreoideakörtlarna, på grund av hypercalcemins suppresserande effekt, ackumulerar fettdroppar i sin cytoplasma (Fig. 3). Fettfärgningen med Oil Red O ger därför en värdefull funktionell dimension till diagnostiken.

Parathyreoideaadenom kan vara svåra att differentiera mot cancer (se avsnittet om parathyreoideacancer). Borderline-fall som saknar tecken på invasivt växtsätt, men har andra drag som kan inge malignitetsmisstanke (tjock kapsel, breda fibrösa septa, hög mitotisk aktivitet, anmärkningsvärd cytologisk atypi, med kärnstorleksökning och klumpiga nukleoler), betecknas såsom atypiska adenom. Differentialdiagnosen mot nodulär hyperplasi kan också vara svår eftersom parenkymet omkring hyperplastiska noduli kan likna normal suppresserad parathyreoideavävnad. Diagnosen adenom bygger på att man kan visa att en eller flera av de övriga körtlarna är normala. Då kirurgen idag allt mera sällan biopsierar övriga makroskopiskt normala körtlar, blir patologen hänvisad till att i sin rapport inflika reservationen, att den histologiska bilden är förenlig med adenom under förutsättning att övriga körtlar är normala!

Huvudcellshyperplasi drabbar i motsats till adenomen i princip samtliga körtlar och kan behandlas med subtotal parathyroidektomi, d.v.s. komplett avlägsnande av tre körtlar samt partiell excision av den fjärde, som antingen lämnas in situ eller transplanteras till mjukvävnaderna i en underarm (Fig.7).

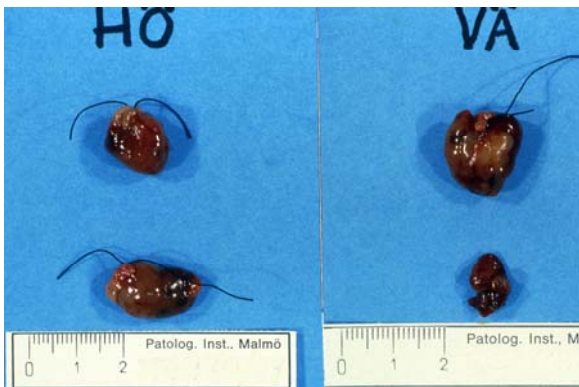


Fig. 7 Primär huvudcellshyperplasi

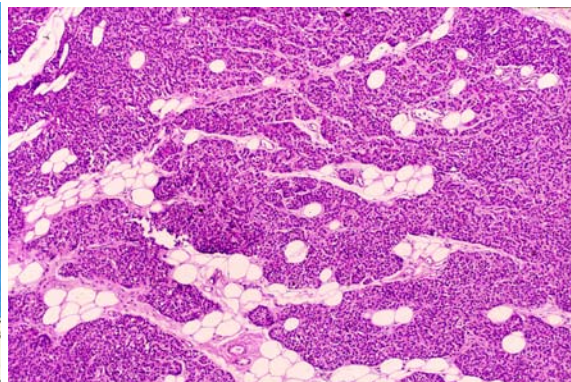


Fig. 8 Diffus hyperplasi

Recidiv av sjukdomen kan uppträda om explorationen varit ofullständig. Ektopiska övertaliga körtlar förekommer i cirka 5 %. De ligger vanligen någonstans mellan de övre thyreoideapolerna och mediastinum varför cervical thymektomi också är nödvändig.

Hyperplasin kan vara diffus (Fig. 8) eller nodulär (Fig.9).

Hyperplasi graden är ej sällan asymmetrisk och simulera adenom: en körtel kan vara kraftigt förstörd, medan övriga blott är lätt förstörade eller kan te sig makroskopiskt normala. Först vid histologisk undersökning kan dessa körtlar visas innehålla mikroskopiska hyperplastiska noduli. Scintigrafiska lokaliseringsstudier har i dessa fall också svårigheter att ge pålitlig diagnostisk information. Här kan patologen sålunda fortfarande spela en avgörande roll vid diagnostiken och säkerställa att patienten får rätt kirurgisk behandling.

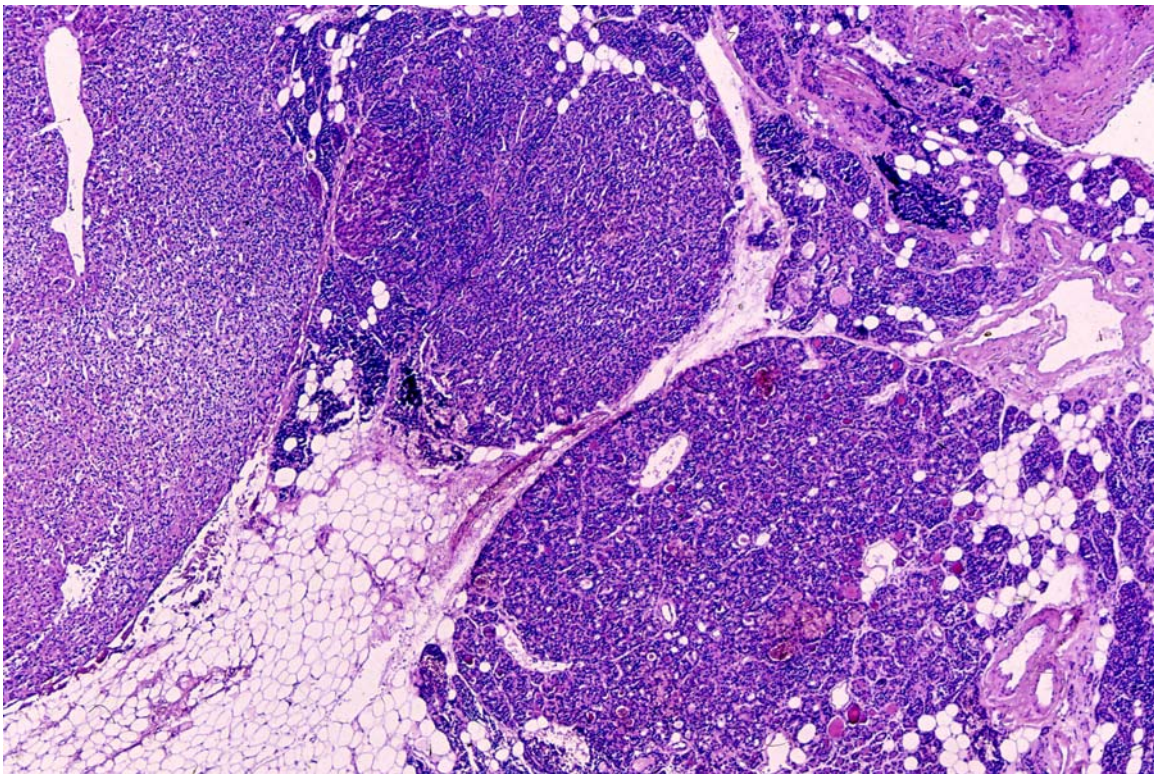


Fig. 9 Nodulär hyperplasi

Den vattenklara hyperplasin är numera en raritet och berörs inte närmare här.

Parathyreoideacancer

Mycket sällsynt tumör (cirka 1-3 % av fall med primär hyperparathyroidism). Ofta förenad med uttalad hypercalcemi. Genomsnittspatienten cirka 10 år yngre än patienten med motsvarande benign sjukdom. Tumören kännetecknas av en tjock fibrös kapsel med utbredda fibrösa adherenser och ej sällan tecken på infiltrativ växt till omgivande strukturer. Histologiskt finner man en tjock fibrös kapsel, ofta breda fibrösa, ställvis hyaliniserade band som genomkorsar vävnaden (Fig. 10) samt trabekulära och rosettliknande epitelformationer, med nekroser och talrika mitoser.

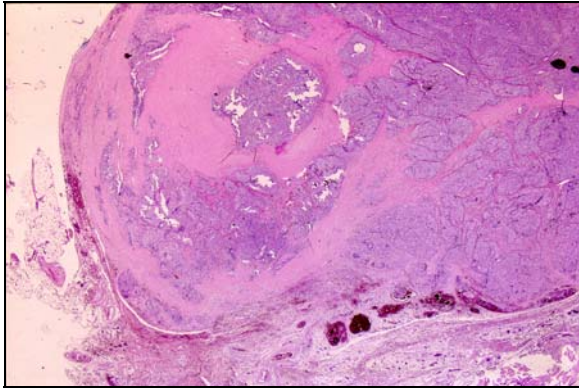


Fig. 10 Parathyreoideacancer. Fibros, hyalinisering

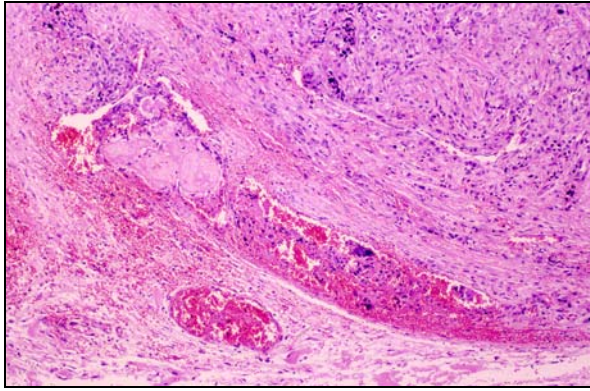
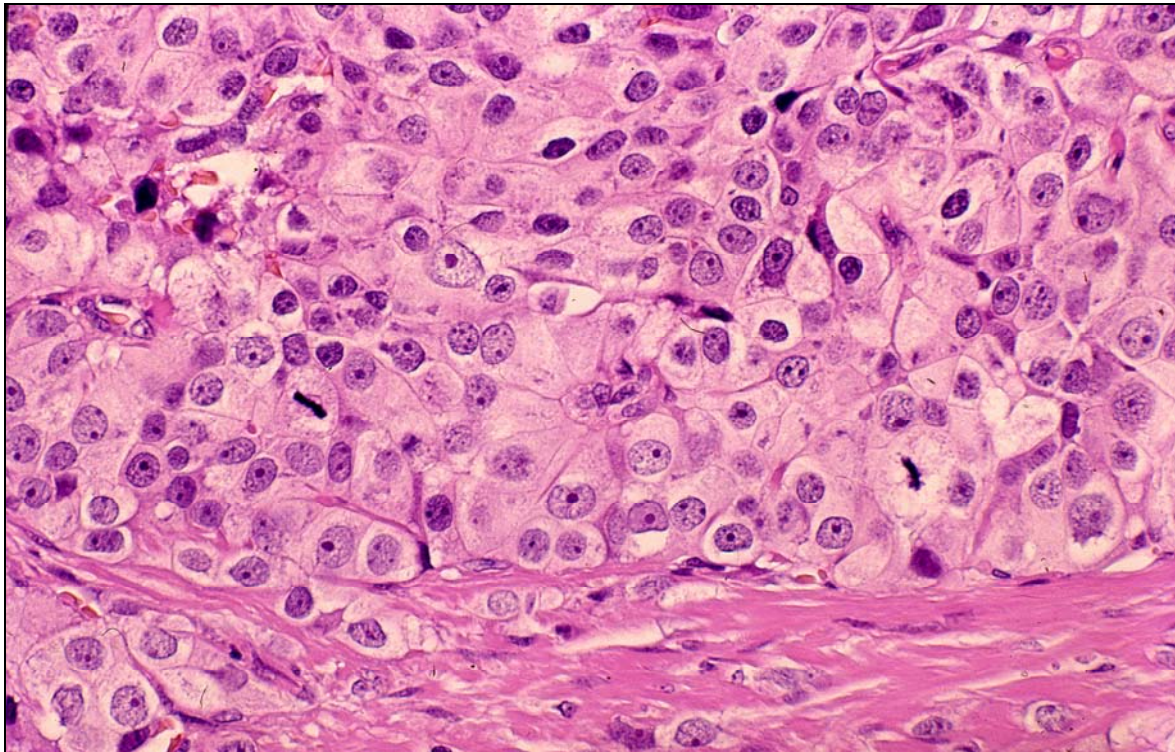


Fig. 11. Parathyreoideacancer. Kärlinvasion



Parathyreoideacancer. Mitoser. Stora nukleoler.

Ibland spolcelliga inslag. Kärlinvasion och infiltration till omgivande vävnader är viktiga malignitetskriterier (Fig. 11). Tumörcellskärnorna är ofta monotona, ej sällan förstörade, ibland med iögonenfallande stora nukleoler. Hög mitotisk aktivitet är ett observandum (Fig.12). Ett proliferationsindex med Ki67 antikroppar på mera än 5-6 % anses tala för malignitet.

Nyare utvecklingar inom pre- och intraoperativ diagnostik och kirurgisk teknik

Snabbundersökning med fryssnitt har hittills gällt som "golden standard" för intraoperativ diagnostik av parathyreoideavävnad (9). Icke desto mindre har behovet av denna undersökning minskat på senare år. Det beror på att en stark utveckling har skett av allt mera träffsäkra pre- och intraoperativa bilddiagnostiska metoder kombinerade med intraoperativa mätningar av PTH i blod (4,8). Detta har i sin tur möjliggjort en gradvis övergång i allt mindre invasiva ingrepp (minimally invasive parathyroidectomy, MIP eller minimally invasive radioguided parathyroidectomy, MIRP) (1,3). Man har därigenom med stor säkerhet redan pre- och intraoperativt kunnat fastställa diagnosen utan hjälp av patologen. Behovet av fryssnittsdiagnostik har på många ställen kommit att inskränka sig till fall där de preoperativa

lokaliseringsstudierna (vanligen scintigrafi med mTc99-SESTAMIBI) gett oklart utfall och den intraoperativa PTH-mätningen ej varit till hjälp (13). Detta gäller ofta patienter med relativt lindrig grad av hyperparathyroidism och med multiglandulär sjukdom samt fall som opereras på grund av recidiv, där lokaliseringsstudierna kan bli missvisande på grund av rubbad anatomi och ärrvävnadsbildning som försvårar vävnadsidentifikationen. Dessa patienter blir vanligen föremål för kirurgiska ingrepp enligt den traditionella bilaterala modellen. Under sådana omständigheter krävs i första hand att patologen kan ge svar om det inskickade preparatet utgörs av parathyreoideavävnad; i andra hand att på basen av makro- och mikroskopiska fynd och kliniska undersökningsresultat eftersträva en specifik sjukdomsdiagnos (vanligen adenom eller hyperplasi). Den senaste utvecklingen på detta område är möjligheten att genom mätning av PTH-koncentrationen i minimala vävnadsbiopsier intraoperativt även kan fastslå om den avlägsnade vävnaden utgöres av parathyreoideavävnad eller ej (4). Detta innebär att fryssnittundersökningen av parathyreoidea både som diagnostisk snabbmetod och som metod för vävnadsidentifikation på sikt kan komma att bli överflödigt. Detta gäller följaktligen även den tidigare flitigt använda fettfärgningen som använts som hjälp att differentiera mellan supprimerad normal körtelvävnad och hyperfunktionerade adenomatös respektive hyperplastisk körtelvävnad.

Undersökning av bäddat formalinfixerat material utan föregående fryssnittundersökning görs idag i första hand för verifikation av den kliniska diagnosen. Till denna grupp hör framförallt adenom där preoperativa lokaliseringsstudier samt intraoperativa PTH mätningar givit en klar klinisk sjukdomsdiagnos. Det rör sig här om patienter som opererats med ”minimally invasive parathyroidectomy” där endast den sjuka (adenombärande) körteln avlägsnats.

Typ av preparat

Hela parathyreoideakörtlar eller delar därav.

Lymfkörtlar.

Fettväv.

Thymusvävnad.

Thyreoideapreparat.

Anvisningar för provtagarens hantering av provet

Färska preparat för snabbdiagnostik med fryssnitt bör skickas i burk, liggande på kompress indränkt med fysiologisk koksaltlösning. Körtlar med adenom har vanligen en liten hätta av normal körtelvävnad vid kärilhilus. För att underlätta patologens identifiering av denna normala rest är det lämpligt att operatören sätter en tunn suturtråd vid hilus; men försiktigt så att hättan inte förstörs.

Preparat som ej behöver undersökas med fryssnitt fixeras i 4% buffrad formaldehyd och prepareras på sätt som gäller för rutinpreparat.

Anamnestiska remissuppgifter

Uppgifter om resultatet av preoperativa lokaliseringsstudier och intraoperativa PTH-mätningar. Operatörens makroskopiska beskrivning av de preparat som sänds in till patologen. Särskilt viktigt är att det på remissen finns uppgifter om exakt anatomisk lokalisering för de vävnadspreparat som avlägsnats. Dessa uppgifter kan komma att få avgörande betydelse vid en eventuell reoperation på grund av recidiv av sjukdomen.

Anvisningar för makroskopisk undersökning och utskärning

Insända körtlar mäts och vägs efter det att medföljande fettväv skurits bort. Form, färg, konsistens anges.

Undersök körteln noga, leta efter hilus (använd gärna förstoringsglas!). Om körteln är förstord av adenom eller hyperplasi är den vanligen avlång, ofta droppformad och hilus finns då i regel vid den övre (spetsiga) polen. Suturmarkering enligt ovan underlättar arbetet. Vid adenom finner man här vanligen den lilla normala körtelresten, ofta som en liten hätta, ej sällan med avvikande färg.

Dela körteln så att hilus med denna rest kommer med i den skiva som tas till fryssnittning. Partier som blir över, liksom all övrig insänd vävnad där snabbundersökning med fryssnitt ej behövs, fixeras i 4 % formaldehydlösning och prepareras på sätt som gäller för rutinpreparat. Normala körtlar bäddas hela.

Analyser

Hematoxylin-eosin rekommenderas som rutinfärgning för såväl fryssnitt som snitt från bäddat material.

Fettfärgning av fryssnitt med Oil Red O har varit en värdefull metod att differentiera mellan suppresserad, normal parathyreoideavävnad och hyperfunktionerande adenomatös eller hyperplastisk parathyreoideavävnad och använts som ett supplement till den morfologiska bedömningen av hematoxylin-eosin färgade snitt (2,11).

Den har numera förlorat i betydelse sedan den specifika sjukdomsdiagnostiken i många fall övertagits av de pre- och intraoperativa lokaliseringsmetoderna i kombination med intraoperativa PTH-mätningar. Den försvarar dock fortfarande sin plats som en relevant accessorisk metod i de fall där dessa slagit fel.

Om svårigheter föreligger differentiera mellan parathyreoideavävnad och thyreoideavävnad rekommenderas immunfärgning med antikroppar mot thyroglobulin (negativ reaktion i parathyreoideaceller, positiv i thyreoideaceller), alternativt kan man använda antikroppar mot chromogranin A, synaptophysin, eventuellt även mot PTH som alla ger positiva reaktioner i parathyreoideaceller men negativt utfall i thyreoideaceller.

Information i remissens svarsdelen

Rapportering av resultat av snabbundersökning med fryssnitt: Denna kommuniceras verbalt så snart som möjligt direkt till operatören. För varje inskickat preparat skall anges typ av vävnad (parathyreoidea, thyreoidea, thymus, fettväv, lymfkörtel etc.). I fall av parathyreoideakörtel skall anges om denna är förstord (>60 mg). Om ytterligare en körtel eller flera finns för mikroskopisk undersökning kan det vara möjligt att ange om en förstord körtel är hyperplastisk eller innehåller ett adenom.

Slutgiltigt skriftligt utlåtande skall innehålla följande information:

- Makroskopiska fynd.
- I förekommande fall uppgift om rapporteringen av resultatet av fryssnittsundersökningen.
- Beskrivning av histologiska förändringar.
- Försök till differentiering mellan adenom och hyperplasi, på grundval av sammanställning av makroskopiska, histologiska och i förekommande fall relevanta bilddiagnostiska/biokemiska undersökningsresultat.
- Diagnosen parathyreoideacarcinom när histologiska hållpunkter härför föreligger, med uppgift om radikalitet samt i förekommande fall även om resultat av undersökning av insända lymfkörtlar.

Administrativt

SNOMED koder:

T-kod: T97

M-koder:

hyperplasi UNS	72000
hyperplasi, primär	72010
hyperplasi, sekundär	72020
hyperplasi, diffus	72003
hyperplasi, nodulär	72030
adenom UNS	81400
Adenom, atypiskt	81401
adenom oxyfila celler	82900
adenom, huvudceller	83210
adenom, vattenklara celler	83220
adenom, blandad celltyp	83230
lipoadenom	83240
carcinom	81403

D-koder:

Hyperparathyroidism	2261
Primär hyperparathyroidism	2262
Sekundär hyperparathyroidism	2264

Övrigt

Deltagare i studiegruppen för endokrin patologi:

Jan Alumets, Patologisk/Cytologisk klinik, Universitetssjukhuset i Lund, 22362 Lund, 046-173410.

Lennart Boquist, Laboriemedicin, Norrlands Universitetssjukhus, 90185 Umeå, 090-7850000.

Lars Grimelius, Avd för Patologi och Cytologi, Universtietsjukhuset, Akademiska sjukhuset, 75185 Uppsala, 018-6113822.

Anders Herder, Laboratoriet för Klinisk Patologi och Cytologi, Laboriemedicin, Östergötlands Universitetssjukhuset, 58185 Linköping, 013-221505.

Otto Ljungberg, Klinisk Patologi och Cytologi, Universitetssjukhuset MAS, UMAS, 20502 Malmö, 040-331400.

Ola Nilsson, Klinisk Patologi och Cytologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, 41345 Göteborg, 031-3421204.

Referenser

1. Bergenfels A, Lindblom P, Tibblin S, Westerdahl J: Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism. A retrospective randomized controlled trial. *Ann. Surg.* 2002, 236: 543-551.
2. Bondeson A-G, Bondeson L, Ljungberg O, Tibblin, S: Fat staining in parathyroid disease. Diagnostic value and impact on surgical strategy. *Clinicopathologic analysis of 191 cases. Hum Pathol.* 1985,16: 1255-1263.
3. Clark O H: Editorial. How should patients with primary hyperparathyroidism be treated? *J Clin Endocr Metab.* 2003, 88: 3011-3014.
4. Conrad D N, Olson J E, Hartwig H M et al.: A prospective Evaluation of Novel Methods to Intraoperatively Distinguish Parathyroid Tissue Utilizing a Parathyroid Hormone Assay. *J Surg Res.* 2006, 133: 38-41.

5. DeLellis R A: Tumors of the parathyroid gland. Washington DC, USA. Armed Forces Institute of Pathology, 1993.
6. DeLellis R A, Lloyd R V, Heitz Ph U, Eng Ch: Pathology and Genetics. Tumours of Endocrine Organs. WHO Classification of Tumours. IARC Press, Lyon 2004 pp 55-56 och 124-133.
7. Dewan A K, Kapadia S B, Hollenbeak Ch S et al.: Is Routine Frozen Section Necessary for Parathyroid Surgery? *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2005, 133: 857-862.
8. Hanif F, Coffey J C, Romics Jr. L et al.: Rapid Intraoperative Parathyroid Hormone Assay – More than Just a Comfort measure. *World J Surg.* 2006, 30: 156-161.
9. Johnson S J, Sheffield E A and McNicol A M: BEST PRACTICE NO 183: Examination of parathyroid gland specimens. *J Clin Pathol.* 2005, 58: 338-342.
10. Ljungberg O: Biopsy Pathology of the Thyroid and Parathyroid. Chapman & Hall, London, 1992, pp 299-362.
11. Ljungberg O and Tibblin S: Preoperative fat staining of frozen sections in primary hyperparathyroidism. *Am J Pathol.* 1979, 96:633-642.
12. Lloyd R V, Douglas B, Young Jr W F: Parathyroid Gland. In: Atlas of Nontumor Pathology, 1 Endocrine Diseases, AFIP, Washington DC 2002.
13. Westerdahl J och Bergenfelz A: Sestamibi Scan-Directed Parathyroid Surgery: Potential High failure Rate Without Measurement of Intraoperative Parathyroid Hormone. *World J Surg.* 2004, 28: 1132-1138.