THYROID GLAND

HYPERTHYROIDISM

Table 20-2 Cause of Thyrotoxicosis

<table>
<tr><td colspan="2">(I) Associated with hyperthyroidism
هون بكون عنا زيادة في افراز ال thyroxin</td><td rowspan="2">(II) Not Associated with Hyperthyroidism
هونعنا زيادة بالهرمون بس الغدة نفسها مو قاعدة بتشتغل اكتر من طبيعتها</td></tr>
<tr><td>PRIMARY (Commonest)</td><td>SECONDARY (Rare, 3%)</td></tr>
<tr><td>*Diffuse toxic hyperplasia (Graves disease)
*Hyperfunctioning ("toxic") multinodular goiter
*Hyperfunctioning ("toxic") adenoma (Single)</td><td>*TSH-secreting pituitary adenoma (rare).
{Associated with increased TSH; all other causes of thyrotoxicosis associated with decreased TSH, Why?
بهاي الحالة رح يزيد ال TSH فبزود thyroxin اما بباقي الحالات ال thyroxine بعمل inhibitory feedback mechanism
TSH بتقلل</td><td>*Subacute lymphocytic thyroiditis {Hashimoto’ s}(painless)
*Subacute granulomatous thyroiditis (painful)
لانه نعتقد انه بيجي من viral infection
*Struma ovarii (ovarian teratoma with thyroid tissue)
المبيض يحتوي على ورم مسخ اذا كانت mature وبعض الانسجة تنتج thyroxine و thyroid رح تكون باطلة او عاطلة او atrophic لانه thyroxine يلي طالع من هناك رح يسوي negative feedback ويسوي inhibition عليها
*Factitious thyrotoxicosis (exogenous thyroxine intake)
لو واحد بوخد لاي سبب من الاسباب thyroxine tablet رح يؤدي الى thyrotoxicosis مفتعل وغير حقيقي
هاي وين بنشوفها بالبلدان يلي فيها التجنيد اجباري بروح بوخد thyroxine عشان يتهرب بروحوا بحطوا تحت المراقبة وبقطعوا عنه عشان يتأكدوا</td></tr>
</table>

#def. :

Thyrotoxicosis: caused by **elevated circulating levels of free T3 & T4**

1- caused **most commonly** by thyroid hyperfunction **(hyperthyroidism)**

زيادة بفعالية ونشاط

2- BUT → in certain conditions, the oversupply is related either to

(1) excessive release of preformed thyroid hormone (e.g., in thyroiditis)

زيادة افراز ال thyroxine المتجمع المتكون بسبب التهاب بدون زيادة نشاط

(2) to an extra-thyroidal source (Table 20-2) due to Struma ovarii.

الهرمون جاي من منشأ اخر مو من thyroid

*>>>Thus, hyperthyroidism is only one (**albeit** the most common) category of thyrotoxicosis*

ال thyrotoxicosis ممكن ان ينتج من زيادة نشاط الغدة الدرقية وهو اهم سبب ولكنه ليس الوحيد وممكن ان ينتج من اسباب اخرى يلي فوق

#Diagnosis: Clinical features & Laboratory data.

(1) ↓ TSH levels even at the earliest stages, associated with

↑ levels of free T4.

هدول اهم فحصين تساويهم

(Occasionally, there is ↑ circulating levels of T3 (T3 toxicosis), in which free T4 levels may be normal or ↓).

عادة T 4 يرتفع ولكن ببعض الاحيان T3 يرتفع و T4 اما يكون طبيعي او منخفض

عشان هيك لازم نفحص ثنين T4 AND T3

►**NB**. In the rare cases of 1- TSH-secreting pituitary adenoma - or 2- hypothalamus-associated secondary hyperthyroidism, the TSH levels are raised **(WHY? Discussed before)**

يعني بحالتين ١ و٢ بكونوا

TSH and T4 both elevated

ملخص

↓ **TSH levels** ↑ **levels of free T4.**	↑ **T3** **T4 levels may be normal or** ↓	↑ **TSH** ↑ **levels of free T4**
PRIMARY	**T3 toxicosis**	**SECONDARY**

(2) Measurement of radioactive iodine uptake by the thyroid gland is often valuable in determining the etiology

اذا اعطيت المريض iodine مشع بعدين تحط ال **Geiger counter** على منطقة الرقبة وتسوي رسم للاشعاع يلي بطلع من الغدة الدرقية يلي رح تشوفه رح يساعدك بالتشخيص طب كيف ؟؟ هلا بنشوف بالجدول يلي تحت

ملاحظة خارجية :

Geiger counter (Geiger-Muller tube) is a device used for the detection and measurement of all types of radiation: alpha, beta and gamma radiation

Measurement of radioactive iodine	Indicates : (the disease)
(a) **diffusely ↑ uptake** in the whole gland	in (Graves disease)
(b) ↑ **uptake in a solitary nodule in** عقدة واحدة اخدت كمية كبيرة من IODINE	(toxic adenoma) benign وهاي ٩٩ بالمية تكون
(c) ↓ **uptake**	(thyroiditis) لانه thyroxine الموجود فيها عبر للدم وسوا زيادة في مستوياته في الدم ولكن هي نفسها مو قادرة توخد radioactive iodine

الجدول يلي فوق مهم وعاده مرتين

HYPOTHYROIDISM

Table 20-3. #Causes of Hypothyroidism

<table>
<tr><td colspan="3">Primary in organ itself</td><td>Uncommon, Secondary</td></tr>
<tr><td colspan="3">(structural or functional derangement that interferes with the production of adequate levels of thyroid hormone)</td><td>not in organ itself) (from other place</td></tr>
<tr><td>(1 & 2 account for the vast majority of hypothyroidism cases).</td><td>Other causes of hypothyroidism</td><td>*VERY Rare cause</td><td rowspan="2">. Pituitary or hypothalamic failure (results from hypothalamic or pituitary disease).</td></tr>
<tr><td>1. Post ablative (removal)
*surgery (thyroidectomy),
*radioiodine therapy for the tt of cancer of the thyroid
* or external radiation
ما عدا هاي الحالة ١ بتكون الغدة الدرقية كلش صغيرة
2. Hashimoto thyroiditis*
هاد رح نوخده بالتفصيل</td><td>1-Iodine deficiency
هاد سبب تاريخي اما هلا اليود محطوط بالملح بكل العالم
2-Congenital biosynthetic defect (dyshormonogenetic goiter) : abnormality in the enzymes responsible for synthesis of thyroxine
3- Drugs (lithium, iodides, p-aminosalicylic acid we do not use nowadays …. In the past, it used to treat TB)</td><td>developmental thyroid abnormalities (thyroid dysgenesis)
هون الغدة الدرقية ما تكونت من الاصل</td></tr>
<tr><td colspan="2">**Associated with thyroid enlargement (goitrous hypothyroidism).
تذكر جيدا انه الحالات كلهم بكون عنا تضخم بالغدة الدرقية مع قلة نشاط
Goitrous هاي معناها تضخم سواء HYPO OR HYPER</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3">Diagnosis: In primary hypothyroidism of any origin, the serum TSH is ↑ , because of a loss of feedback inhibition.</td><td>TSH is not ↑ .
مهو اصلا الخلل ب pituitary or hypothalamus
فهيك هيك ما رح ينتجوا كتير</td></tr>
</table>

#Hypothyroidism manifest clinically as **cretinism or myxedema**.

<table>
<tr><th>Cretinism</th><th>Myxedema</th></tr>
<tr><td>refers to Hypothyroidism developing in infancy or early childhood.</td><td>hypothyroidism developing is in older children& adults</td></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><th>endemic cretinism</th><th>sporadic cretinism</th></tr>
<tr><td>اذا كان بمنطقة معينة وكتثير من الاطفال يصابون فيه
*Formerly, it was fairly common in mountainous areas of the world where dietary iodine deficiency is (endemic cretinism), including the Himalayas, inland China, Africa, & other. في المناطق الجبلية او البعيدة عن البحر
*Now become much less frequent because of the widespread supplementation of foods (salt) with iodine</td><td>**Rarely, cretinism may results from inborn errors in metabolism (enzyme deficiencies) that interferes with the biosynthesis of normal levels of thyroid hormone (sporadic cretinism).
هون حالات متفرقة نتيجة نقص بالانزيمات ادى انه ما يتكون كمية كافية من thyroid hormone
**Normally, maternal hormones that are critical to fetal brain development, including T3 & T4 cross the placenta, so
If there is maternal thyroid deficiency:
(a) before the development of the fetal thyroid gland,mental retardation is severe; while
(b) In contrast, reduction in maternal thyroid hormones later in pregnancy, after the fetal thyroid has developed,
allows normal brain development.
So, what is the clinical value of this fact?
ما هي اهمية هاي الحقيقة ؟؟ المرة الحامل بتصنع thyroxine بروح عبر المشيمة الى الجنين وهناك بكمل التكون الطبيعي للجهاز العصبي بالدرجة الاساس فاذا الام الحامل كان عندها اصلا thyroxine deficiency رح يصير مشكلة كبيرة خصوصا لو كان النقص عند الام صار قبل ما تتكون الغدة الدرقية عند الجنين بالتالي ما عنا thyroxine لا من الام ولا من الطفل هاد رح يؤدي الى sever mental def which is very dangerous ولكن اذا حصل النقص عند الام بعد ما تكونت الغدة الدرقية بالجنين بهاي الحالة بكون اقل damage
واهمية هايالحقيقة وحتى تتجنب هذا كله
You have to examine the level of thyroxine in pregnant women and if there is decrease levels of thyroxine …. It is a must to treat this case and give her supplementary ttt</td></tr>
</table>
</td><td>**from its name it will result in edema from accumulation of myxeiod tissue in subcutaneous tissue and skin
**resulting in generalized apathy & mental sluggishness that in the early stages of disease may mimic depression.
mental sluggishness معناها هادئ جدا ما بحكي ما بتحرك بطيء الحركة وتخليك تشك انه عنده كآبة
**Patients are listless, cold intolerant, & often obese.
**Mucopolysaccharide-rich edema accumulates in skin subcutaneous tissue.
انتبه عليها جدا لانها شائعة وتحدث بالنساء بالدرجة الخاصة وعلاجها بكون سهل بس
Give her supplementary ttt</td></tr>
</table>

#Diagnosis of hypothyroidism :

(1) the **Serum T4 is** ↓ in hypothyroidism of any type

As in hyperthyroidism, TSH serum level is the most sensitive screening test for hypothyroidism, thus,

(2) In **primary hypothyroidism** of any origin**,** the serum TSH is ↑ because of a loss of feedback inhibition; while

(3)The TSH is **not** ↑ in persons with **secondary** hypothyroidism caused by primary hypothalamic or pituitary disease.

ملخص

Serum T4 is ↓ TSH is ↑	**Serum T4 is** ↓ TSH is **not** ↑
primary hypothyroidism	**secondary** hypothyroidism

THYROIDITIS

Thyroiditis is inflammation of the thyroid gland, the more common & clinically significant types are:

(I) Hashimoto (chronic lymphocytic) thyroiditis **"painless"** ,

عديم الالم

(II) Subacute granulomatous thyroiditis, **painful**

غالبا بسبب فيروسي

(III) Subacute lymphocytic thyroiditis **"painless"** .

(**IV)Reidel thyroiditis**

هاي رح نوخدها مو هون بعدين

(I) Chronic Lymphocytic (Hashimoto) Thyroiditis

**Hashimoto thyroiditis is a disease, characterized by autoimmune destruction of the thyroid gland.

تدمير مناعي ذاتي

** *It is the **most common cause of hypothyroidism** in areas of the world where iodine levels are sufficient.*

في اي مكان بالعالم فيكمية يود كافية فأشيع سبب ل hypo هو هاد المرض

** Most prevalent between 45 & 65 years of age &

** is **more common in women** than in men, with a female predominance of **10:1 to 20:1**, but it can occur in children & **is a major cause of nonendemic goiter in children.**

#Pathogenesis

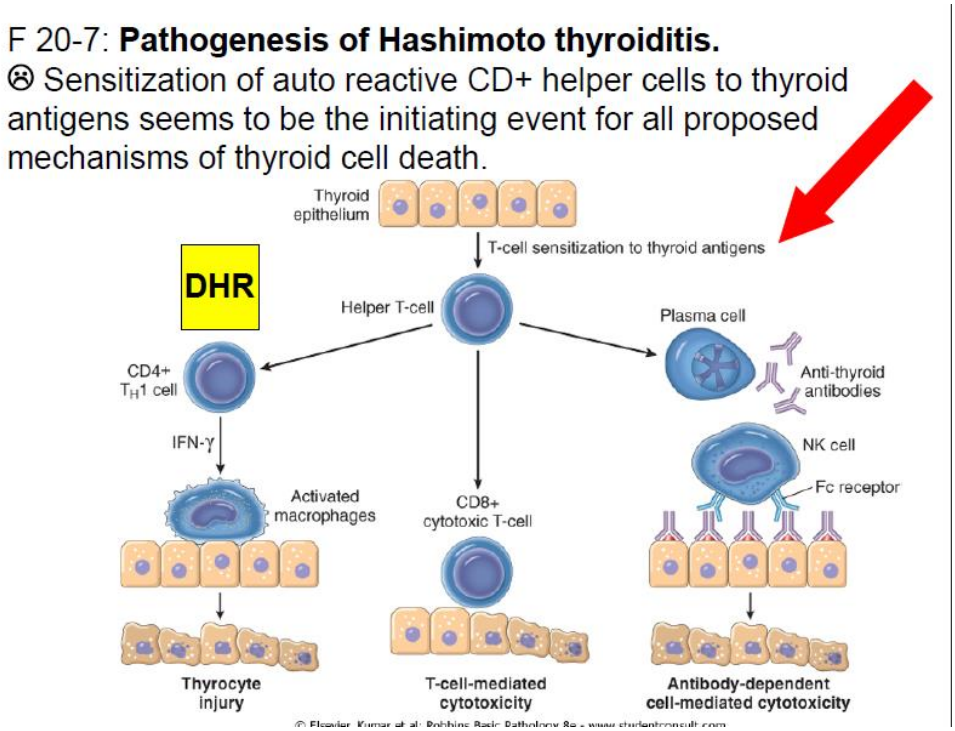
**The overriding feature is progressive autoimmune destruction

of the thyroid gland, with depletion of thyroid epithelial cells (thyrocytes), which are gradually replaced by mononuclear cell infiltration & fibrosis.

Multiple immunologic mechanisms may ê contribute to the death of thyrocytes (F20-7), **although sensitization of auto reactive CD4+ T-helper cells to thyroid antigens seems to be the initiating event.

الحادث المبدئى فى التدمير

**The effector mechanisms for thyrocyte death include:



(1) The possible reaction of **CD4+ T cells to thyroid antigens**, thus producing cytokines-notably interferon (IFN-γ)-which promote inflammation & activate macrophages, as in **DHR** reactions type 4 hypersensitivity . Injury to the thyroid results from the toxic products of inflammatory cells.

(2) **CD8+ cytotoxic T-cell-mediated cell death:** CD8+ cytotoxic T cells may recognize antigens on thyroid cells & kill these cells.

الطريقة الثالثة موجودة الرسمة Ab mediated

**There is a significant *genetic component* to disease pathogenesis.

Hashimoto thyroiditis occurs with ↑ frequency in first-degree relatives, & **unaffected family members often have circulating thyroid auto antibodies.

ام اب اخت first-degree relatives

#**Grossly** (F8.28),

(Normal thyroid weight 15-20 grams).

The thyroid is usually diffusely & symmetrically **enlarged

تضخم الغدة الدرقيو بصورة منتظمة وتشمل كل اجزاء الغدة

The **capsule is intact (no adhesion) , & the gland is well demarcated from adjacent structures.

The gland C/S (cross section) is **pale (normally dark brown) , gray-tan, firm (normally soft because of vascularity), & somewhat friable.

#Histopathological (H) examination reveals:

(1) **Widespread infiltration of** the parenchyma by a **mononuclear inflammatory infiltrate** containing small lymphocytes, plasma cells, & well-developed **germinal centers (like normal LN)** (F20-8).

عادها مرتين

(2) The **thyroid follicles are atrophic** & are lined in many areas by epithelial cells distinguished by the <u>presence of abundant eosinophilic, granular cytoplasm,</u> termed **Hurthle** or **oxyphil cells.**

هون بسبب ال رح يصير عنا **ongoing destruction of cells of thyroid** تغير بالخلية تبعت ال thyroid بحيث انه epithelial cells يلي هي رح يصير يلي تحته خط ونسميها thyrocyte **Hurthle**

or **oxyphil cells.**

*This is a metaplastic response of the normally low cuboidal follicular epithelium to ongoing injury;

*ultrastructurally the Hurthle cells are characterized by numerous prominent mitochondria.

(3) **Interstitial connective tissue is** ↑ & may be abundant.

(4)Less commonly, the thyroid is small & atrophic as a result of more extensive fibrosis (**fibrosing variant).**

هاي نوعية خاصة من hashimito ولكن هون بتكون صغيرة ومنكمشة

النوعية الاعتيادية انه يكون في تضخم في الغدة ستة سبعة اضعاف وزنها الاعتيادي وتكون firm pale

**Unlike in Reidel thyroiditis, the fibrosis does not extend beyond the capsule of the gland

يعني Reidel thyroiditis برضه بتكون small and hard وعنا extensive fibrosis طب كيف بدي اميز بينه وبين (fibrosing variant) حكينا نقطة مهمة عن ال hashimato انه بكون عنده intact capsule

اما ب Reidel thyroiditis بكون عنا infiltrating capsule to adjacent tissue

#Clinical Features

► Hashimoto thyroiditis present with (P/W)

(1) ***painless enlargement of the thyroid,***

تضخم غير مؤلم

usually associated with some degree of

(2) ***hypothyroidism,*** in a middle-aged woman.

(3)Patients with Hashimoto thyroiditis often:

(a) **have *other autoimmune diseases*** & are at

هاي قاعدة حكيناها كتير وقلنا اذا فيه autoimmune disease عند الشخص دور على غيره

(b) ↑ ***risk for the development of B-cell non-Hodgkin lymphomas.*** However, J there is no established risk for developing thyroid carcinoma.

(II) Subacute Granulomatous (de Quervain) Thyroiditis

** Is **much less common** than Hashimoto thyroiditis.

هاي فرق عن يلي قبله بالاضافة لاهم فرق انه painful بميزه عن النوع يلي قبله ويلي بعده

** de Quervain thyroiditis is most common between the ages of 30 & 50 & occurs more frequently in women than in men.

** Is ***limited process***, believed to be caused by a ***viral infection*** or a postviral inflammatory process.

**The majority of patients have a history of an upper respiratory infection just before the onset of thyroiditis.

حالة محددة يعتقد انه عبارة viral infection of thyroid

#Grossly: The gland is firm, with an intact capsule, & may be **unilaterally or bilaterally enlarged**.

#◙ **H**, there is **disruption of thyroid follicles,** with → **extravasation of colloid** leading to a polymorphonuclear infiltrate, which is replaced over time by lymphocytes, plasma cells, & macrophages.

تدمير الى جدار ال follicles يؤدي الى تسرب colloid ل adjacent tissue

وهاي المادة جوا follicle تعتبر مادة غريبة عن الانسجة مجاورة وهاد رح يؤدي الى elicit inflammatory reaction

The **extravasated colloid provokes a granulomatous reaction (localized chronic inflammation composed of epithelioid cells**

,macrophages , little lymphocyte) , with giant cells, some containing fragments of colloid. Healing occurs by fibrosis.

#Clinical Features *:*

Onset is **acute **(in Hashimoto gradual)** , characterized by ***pain*** **in the neck** (particularly when swallowing), fever, malaise, & **variable enlargement of the thyroid**.

لما يبلع المريض ريقه بحس بألم

Transient hyperthyroidism may occur, as in other cases of thyroiditis, as a result of *disruption of thyroid follicles & release of excessive thyroid hormone.*

هو التهاب بالغدة الدرقية ومو قادرة تشتغل ولا قاعدة تسوي كميا ت

كبيرة من thyroxine حتى تؤدي الى hyper و thyrotoxicosis ؟؟؟ولكن الحقيقة انه بالمراحل الاولى بكل انواع التهاب الغدة الدرقيةنتيجة ال damage of thyroid follicle يتسرب ال colloid الى الدم والانسجة المجاورة رح يزيد مستويات ال thyroxine بالدم ويعطي علامات thyrotoxicosis ولكن بتكون Transient بادئة ووقتية

****Thyroid function tests** are similar to those encountered in **Thyrotoxicosis (increase T4 decrease TSH)** associated with other forms of thyroiditis.

**The WBC count & ESR are ↑ because it is inflammatory process .

**With progression of disease & gland destruction +become fibrosed , a transient hypothyroid phase may ensue.

**The condition is typically self-limited, with most patients

returning to a **euthyroid = Normal** thyroid state, in 6 to 8 weeks.

معناها حقيقي طبيعي eu

(III) Subacute Lymphocytic Thyroiditis

So called "silent" or **"painless" thyroiditis -; in a subset of patients the onset of disease follows pregnancy ***(postpartum thyroiditis)***.

في مجموعة من حالات تحدث بعد ولادة عشان هيك سمينا يلي تحته خط

#Etiology:

is most likely an **autoimmune, because circulating antithyroid Abs are found in the majority of patients.

Mostly affects middle-aged women, who present with a ***painless* **neck mass** or features of thyroid excess.

There is an initial phase of **thyrotoxicosis (likely to be secondary to thyroid tissue damage), followed by return to a **euthyroid normal state** within a few months.

** Patients with **one episode** of postpartum thyroiditis are at **an ↑ risk of recurrence** after subsequent pregnancies.

المرأة الحامل التي تصاب ب subacute thyroiditis ويزود احتمال اصابتها بهاي الحالة في عمليات الحمل التالية

****In a minority** of patients, the condition progresses to hypothyroidism.

تبدأ ب hyper الاغلبية برجعوا ل النورمال خلال اسابيع وحالات قليلة من كتر ال destruction تتحول الى hypo

#Grossly, the thyroid appears **normal**,

#but ◙ H, there is **lymphocytic infiltration** & **hyperplastic germinal centers (like hashimoto)** within the thyroid parenchyma; but **unlike Hashimoto** thyroiditis, the ☺ **follicular atrophy or Hurthle cell metaplasia are not commonly seen.**

حكينا ب hashimoto عنا عنصرين الاول موجود هون بس الثاني يلي هو Hurthle cell metaplasia و **follicular atrophy** مو موجودين

Other Forms of Thyroiditis:

بالاضافة لثلث انواع الرئيسية يلي حكيناهم عنا كمان والاول مهم

Two uncommon variants are:

****Riedel thyroiditis***

*a rare disorder, of unknown etiology,

ما بنعرف شو سبب تبعه

*characterized by **extensive fibrosis involving the thyroid, extending beyond it' capsule to involve the contiguous (adjacent) neck structures most importantly trachea .**

*The presence of a hard & fixed thyroid mass clinically simulates (makes it similar to) a thyroid neoplasm.

*It may be associated with idiopathic fibrosis in other sites in the body, such as the retroperitoneum.

عنا حالة مجهولة السبب يسموها idiopathic retroperitoneal fibrosis في posterior abdominal wall

● Etiology? the presence of circulating antithyroid Abs in most patients suggests an autoimmune etiology.

يعني الملخص انه autoimmune etiology :

بكون واضح جدا ب hashimoto

Probable in subacute lymphocytic painless

اما ب **de Quervain** كان السبب viral

☺ *Palpation thyroiditis,*

** caused by vigorous clinical palpation of the thyroid gland, results in multifocal follicular disruption associated with chronic inflammatory cells &occasional giant-cell formation.

هاي غريبة شوي بتكون انت بتفحص الغدة الدرقية وشوي تزيد الضغط وتشد عليها (vigorous شديد وغير لطيف) انت رح تسوي thyroiditis

**Unlike de Quervain thyroiditis, abnormalities of thyroid function are not present (TSH , T4 are normal even radioactive iodine scan normal)

** palpation thyroiditis is usually an **incidental** finding in specimens resected for other reasons

Incidental هي بالحقيقة قليل ما نشوفها في حياتنا الاعتيادية فهي تواجد عرضي لفحص ال thyroid التي تمتم ازالتها لاي سبب اخر

GRAVES DISEASE

Robert Graves reported his observation In **1835 of a disease characterized by "violent & long continued ***palpitations*** in females" associated with *enlargement of the thyroid* gland" .

شو لاحظ ؟ لاحظ انه بتكون مرأة عندها تضخم بالغدة الدرقية مع خفقان المفروض انت كانسان اعتيادي ما تحس بشغل القلب

you are unaware of the action of the heart

Graves disease is the most common cause of endogenous hyperthyroidism.

** It is characterized by:

(1) Thyrotoxicosis present in **all 100%** cases, caused by a diffusely (moderate not sever) enlarged hyperfunctional thyroid

متضخمة بصورة كاملة بكل اجزائها وتنتج كميات كبيرة جدا من thyroxine

(2) An **infiltrative *ophthalmopathy*** (F20-6) with resultant exophthalmos is noted in as many as 40% of patients.

جحوظ العين خارج مكانها الطبيعي جوا الجمجمة زي لما الواحد يعصب بس بهاي الحالة بكون الجحوظ مستمر طب شوالسبب ؟ هيو تحت كانت من النوتس على الصورة

One of the features of **hyperthyroidism is the** wide eyed, staring gaze, caused by :

→ over activity of the sympathetic nervous system.

→ the accumulation of loose connective tissue behind the orbits adds to the eyes protrusion

(3) A localized, infiltrative **dermopathy (so-called "pretibial *myxedema"*)** is seen in a minority of cases.

Pretibial لانها تلاحظاكتر اشي بمنطقة الساق امام ال tibia

Graves disease has a peak incidence between the ages of 20 & 40, with ***women being affected (X 7) seven times more commonly than men.*

ب ال hashimoto حكينا المرأة ١٠ ل٢٠ ضعف اكتر من الرجل

هون بتصير ب male ولكن ال female اكتر بسبعة اضعاف

Graves disease is **a very common disorder, present in**1.5% to 2.0% of women in the US**. ***(US Population is 300 Millions @ 2014).***

**Genetic factors are important in the causation of Graves disease.

*An ↑ incidence of Graves disease occurs among **family members of affected patients**,

اذا واحد عنده هاد المرض ابنه او بنته يصير فيهم المرض

*& the **concordance rate in monozygotic twins is as high as 60%.**

بالتوأم المتطابق يلي بتكون كروموسوماتهم متطابقة احتمال لو واحد صار فيه هاد المرض احتمال انه تاني يصيرمعه ٦٠ بالمية وهاد يدل على اهمية genetic factors

** Genetic susceptibility to Graves disease associated with the presence of certain HLA haplotypes, **specifically HLAB8 & -DR3**, & allelic variants (polymorphisms) in genes encoding the inhibitory T-cell receptor CTLA-4 & the tyrosine phosphatase PTPN22.

يلي مطلوب منا بهاي الفقرة بس يلي تحته خط

#Pathogenesis

** *Graves disease is an **autoimmune disorder*** in which a variety of Abs may be present in the serum, including Abs to the TSH receptor, thyroid peroxisomes, & thyroglobulin.

اهم اشي ال Abs يلي بتطلع تهاجمTSH receptor

Of these, *auto-Abs to the TSH receptor are **central to disease pathogenesis,* & include:

(1) Thyroid-stimulating immunoglobulin: Almost **all** persons with Graves disease have detectable amounts of an IgG auto-Ab that binds to the TSH receptor, mimics the action of TSH stimulating adenyl cyclase, with resultant ↑ release of T3 & T4.

يشابه Mimics

This Ab is relatively **specific for Graves disease,in contrast to thyroglobulin & thyroid peroxidase Abs .

(2) *Thyroid growth-stimulating immunoglobulins* *(TGIs):*

Also directed against the TSH receptor, TGIs have been implicated in the proliferation of thyroid follicular epithelium.

الاول يزودانتاج ال thyroxine بس هاد بزود ال proliferation

(3) *TSH-binding inhibitor immunoglobulins* *(TBII):*

**These anti-TSH receptor Abs prevent TSH from binding normally to its receptor on thyroid epithelial cells.

**In so doing,

وفي هذه العملية

***some forms** of TBIIs mimic the action of TSH, **resulting in the stimulation** of thyroid epithelial cell activity,

قسم منها يشابه تأثير TSH يعني تحفز ال thyroid لحتى تطلع thyroxine

whereas

***other forms may actually *inhibit* thyroid cell function!**

وبالتالي يقلل من thyroxine production يعني بشتغل شغلتين متضادتين معاكسة

** It is **not unusual to find the coexistence** of the above two ▲ stimulating & ▼ inhibiting immunoglobulins in the serum of the **same patient**

لذلك ليس غريبا انه نلاقي بنفس المريض عنده نوعين من Igs وحدة تسوي تنشيط وتزيد الفعالية وانتاج thyroxine وتانية تثبيط وتقلل الفعالية وتقلل thyroxine

a finding that may **explain** why some patients with Graves disease spontaneously develop episodes of hypothyroidism!

لذلك بعض الاشخاص يلي عندهم graves disease وانت بتعالجهم من thyrotoxicosisوعلى فجأة من الكورس تبع المرض يتحولون لفترة قصيرةالى hypothyroidism

** The underlying mechanism is likely to be **breakdown in helper T-cell tolerance**, resulting in the production of anti-TSH auto-Abs.

شرح يلي بالبولد انه خلايا ال t cells ما رح تتعرف على epithelial cells of thyroid وتعتبرها من المكون الطبيعي للجسم تعتبرها عدوة وتكون ضدها Abs

طبعا مو t cell يلي رح تكون هي رح تنشط ال b cells

**A T-cell-mediated autoimmune phenomenon is also involved in the development of the *infiltrative ophthalmopathy* characteristic of Graves disease

Autoimmune disorders of the thyroid thus span a continuum in which Graves disease, characterized by hyperfunction of the thyroid, lies at one extreme &Hashimoto disease, manifesting as hypothyroidism,occupies the other end.

Continuum يعني مجال استمراري خطواحد له طرفان

اذن بصورة عامةامراض المناعة الذاتية للغدة الدرقية يكونعلى شكل مجال واسع احدى طرفيه graves تؤدي الى زيادة نشاط و thyrotoxicosisوعلى الطرف الاخر hashimoto برضه مناعة ذاتية مشكلته لا تؤدي الى تحفيز انما الى تدمير الغدة الدرقية

● Sometimes hyperthyroidism may supervene on preexisting Hashimoto thyroiditis ***(hashitoxicosis),*** ,

هو اصلا hashimoto و hypo ولكن تيجي فترة يزيد الهرمون ويصير تسمم وهاي العملية نسميها يلي بين القوسين

while at other times

● Individuals with Graves disease may spontaneously develop thyroid hypofunction;,

spontaneously بذاته بدون اي مداخلة يتحول الى hypo يعني هون العكس صار

occasionally

● families may experience coexistence of Hashimoto & Graves disease within the affected kindred!

في عوائل عندها مرض مناعي بالغدة الدرقية بعض ابناءها عندهم hashimoto والبعض الاخر graves

● Not surprisingly, there is also an element of **histologic overlap** between the autoimmune thyroid disorders (most characteristically, prominent intra-thyroidal lymphoid cell infiltrates with germinal center formation).

ليس غريبا انه هنالك عوامل مظهرية مشتركة بين التنين

● In both disorders the frequency of **other autoimmune diseases**, such as SLE, pernicious anemia, type 1 diabetes (DM), & Addison disease, is increased

يعني حدوق هدول الامراض يزيد في حالة hashimoto and graves

#Morphology of Graves disease

#Grossly, the thyroid gland is **smooth, soft, with intact capsule & diffuse enlargement, due to the diffuse hypertrophy & hyperplasia** of thyroid follicular epithelial cells (F8.27).

#◙ H, the follicular epithelial cells in untreated cases are **tall, columnar, & more crowded than usual**.

هاد في حال ما عالجناها

This crowding often results in the formation of small papillae (which **lack fibrovascular cores, in **contrast** to those of **papillary carcinoma**) which project into the follicular lumen (F20-9).

Papillae تكونات اصبعية

ما عندها core هي بس heaping تجمع لخلايا ال epi على شكل تل لايوجد به stroma **(fibrovascular cores)**

هاي مهمة عشان نميزها عن papillary ca of thyroid

The colloid within the follicular lumen is pale, with **scalloped margins.

شرح البولد : الحافات الخارجية تبعته يكون فيها فراغات تجعدات للداخل وانخفاضات

****Lymphoid infiltrates,** predominantly of T cells type, with fewer B cells & mature plasma cells, are present throughout the interstitium; **germinal centers are common**.

هاي المناظر كلش متشابهة مع ال hashimoto لانه اصلا هي كلها امراض مناعة ذاتية

**Preoperative therapy alters the above gland morphology.

يعني اذا اعطينا المريض علاج عشان نقلل من vascularity و thyroid secretion يعني antithyroid drugs بهاي الحالة رح تتغير المناظر يلي حكينا عليها وخاصة ال crowding and vascularity ما تتوقع تلقيها وهاي بنميز عن طريقها ازا الشخص معالج او غير معالج قبل عملية ازالة الغدة الدرقية

Note : the ttt of graves by administration of anti thyroid as indication as first line

فادت فادت ما فادت قد تحتاج انه تزيل الغدة الدرقية بعملية

subtotal thyroidectomy

#In Graves ophthalmopathy (F20-6),

****there is** abnormal protrusion of the eyeball **(exophthalmos)** with weakness of the extra-ocular muscles which may persist or progress despite successful treatment of the thyrotoxicosis,

sometimes resulting in corneal injury.

مريض عنده تسمم بالغدة الدرقية اعطيته علاج والعلاج فاد معاه بس للاسف كتير من الحالات **exophthalmos** يبقى وحالات قليلة يختفي

وفي كل احوال تؤدي corneal injury لانه العين بتكون protruded مو مغطية بالجفون تحميها

**In exophthalmos, the volume of the retro-orbital connective tissues & extra-ocular muscles is ↑ as a result of several causes, including:

تجمع للاشياء التالية خلف المحجر تبع العين تؤدي لهاي الحالة عادهم مرتين

(1) marked infiltration of the retro-orbital space by

mononuclear cells, predominantly T cells;

(2) **inflammatory edema** & swelling of extra-ocular muscles;

(3) accumulation of ECM components, specifically hydrophilic

glycosaminoglycans e.g., hyaluronic acid & chondroitin sulfate; &

(4) ↑ numbers of **adipocytes (fatty infiltration).**

***#Clinical Features*:** of Graves disease include those of:

(A) **Thyrotoxicosis** 100 %

(B) those associate ***uniquely*** with Graves disease

graves خاصة وفقط بحالة

including:

(1) ***Diffuse*** *hyperplasia of the thyroid,*

(2) ***Ophthalmopathy*** **(exophthalmos)**, &

(3) ***Infiltrative dermopathy***, or ***pretibial myxedema***, most common in the skin overlying the shins, where it presents as scaly thickening & induration of the skin.

#Laboratory findings in Graves disease include

1-Elevated serum free T4 &T3 & depressed serum TSH.

2-Because of ongoing stimulation of the thyroid follicles by thyroidstimulating immunoglobulins, radioactive iodine uptake is ↑ & radioiodine scans show a ***diffuse uptake* of iodine.**

هيك خلصنا من حالات ال hypothyroidism +hyper وكل مواضيع ال autoimmune

DIFFUSE & MULTINODULAR GOITER

***Goiter* is {**enlargement of the thyroid gland}** (for any reason)

hypo or hyper . سواءادى الى

#pathophysiology

▼▲**most often caused by →dietary iodine deficiency, which** → impairs thyroid hormone synthesis, this leads to → a compensatory rise in the serum TSH, which in turn → causes hypertrophy & hyperplasia of thyroid follicular cells &, ultimately, gross enlargement of the thyroid gland (*goiter)*
→Diffuse multinodular goiters reflect

.

The **compensatory ↑ in functional mass of the gland is **able to overcome** the hormone deficiency, ensuring a *euthyroid* metabolic state in the **vast** majority of individuals;

But⋯..

▼If the underlying disorder is sufficiently severe (e.g., a **congenital biosynthetic defect**), the compensatory responses may be **inadequate** to overcome the impairment in hormone synthesis, resulting in ***goitrous*** *hypothyroidism.*

تضخمتالغدة الدرقية عشان تعوض النقص بس لانه شديد ما قدرت
وصارت ***goitrous***

**The degree of thyroid enlargement is proportional to the level& duration of thyroid hormone deficiency.

#Goiter distribution is either endemic or sporadic.

قد يكون فردي اومتوطن بمنطقة

▼***Endemic goiter***	►***Sporadic goiter***
where the soil,water & food supply contain little iodine. **The term "***endemic"* **is used when goiters are present in more than 10% of the population in a given region.** **Such conditions are particularly common in mountainous areas of the world, including the Himalayas & the Andes. **With ↑ availability of dietary iodine supplementation, the frequency & severity of endemic goiter have greatly declined. قل حدوثها بس اضفنا اليود للملح	**occurs less commonly than endemic goiter. **The condition is more common in females than in males, **With a peak incidence in puberty or young adult life, when there is an ↑ physiologic demand for T4. اكثر عمر بتصير فيه هو المراهقة لانه بتزيد الحاجة ل T4 ولانه ال growth بحاجة لكمية اكبر من thyroxine **Sporadic goiter may be **caused by several conditions**, including the (1) ingestion of substances that interfere with thyroid hormone synthesis at some level, such as **excessive calcium & vegetables** belonging to the Brassicaceae family (e.g.,**cabbage, cauliflower, Brussels sprouts, & turnips)**. اكل مواد تمنع او تزاحم صناعة thyroxine واهم عامل هو زيادة الكالسيوم واكل الخضروات من عائلة Brassicaceae زي الملفوف زهرة وملفوف الصغير**Brussels sprouts** ولفت 2) Goiter may result from hereditary enzymatic defects that interfere with thyroid hormone synthesis ***(dyshormonogenetic goiter).*** ***رح ناخدها بالبيوكم*** **In most cases, the cause of sporadic goiter is **not apparent**. حالات كتيرة السبب ما بعرفوا

#Morphology

In most cases induced hypertrophy, TSH- & hyperplasia of thyroid follicular cells **results initially in diffuse, symmetric **enlargement** of the gland **(diffuse goiter).**

**The follicles are lined by crowded columnar cells, which may pile up & form projections similar to those seen in Graves disease.

If dietary iodine subsequently ↑, or if the demands for thyroid hormone ↓, the stimulated follicular epithelium involutes to form an enlarged, colloid-rich **colloid goiter (F8.29).

اذا زودناواعطينا iodine معناته زاد انتاج thyroxine او خف وقل ال demand احنا حكينا بكون الطلب عالي بفترة البلوغ والمراهقة ال follicle تستراح وتتوسعinvolutes وتكون ملياناة colloid-rich

The thyroid C/S is usually **brown, **glassy, & translucent**.

بكون شفاف زي منظر ال glass

#◙ H,

**the follicular epithelium may be hyperplastic in the early stages of disease, or flattened & cuboidal during periods of involution.

**Colloid is abundant during the latter periods.

● With time, **recurrent episodes of hyperplasia & involution combine** to produce a more irregular enlargement of the thyroid, termed "**multinodular goiter**".

مع مرورالوقت فترات من hyperplasia تتبعها ال involution يتحول من بدايته يلي هي symmetrical diffuse شامل كل الغدة ما في عقد الى تضخم الغدة الدرقية العقدي المتعدد

Virtually **all longstanding simple goiters convert into multinodular goiters.

Multinodular goiters are **usually nontoxic but, it may , induce thyrotoxicosis **(toxic multinodular goiter).**

عادة لا يصاحبها زيادة بالهرمون بس عنا exception وحدة او اكتر من هدول العقد قد تكونلك toxic ولكن هاي الحالة نادرة

راجعوا اسباب primary thyrotoxicosis

#Grossly of multinodular goiter

there are asymmetrically enlarged multilobulated glands, which may reach **massive size (**500grams or more**) which extend to the region of the neck result in cosmetic problems + compress on adjacent structure like trachea and esophagus

Asymmetrically غير منتظم

الحجم النورمال تبعها ١٥ او ٢٠ او ٣٠ غم يعني هون كبرت عشرة عشرين ضعف حجمها وتروح على منطقة الرقبة تعملمنظر غيرمرغوب فيه

& on C/S, the irregular nodules containing variable amounts of brown, gelatinous colloid** (F20-10 & 8.30).

****Regressive changes*** are quite common, particularly in older lesions, including areas of **cystic change, hemorrhage,fibrosis & calcification.**

Calcification وبالتالي يجب ان نقطعه بالمنشار وليس بالسكين ومناطق ال fibrosis بتكون بيضا بينما hemorrhage بتكون غامقة

#◙ H of multinodular goiter ,

appearance includes colloid-rich follicles lined by flattened, inactive epithelium & areas of follicular epithelial hypertrophy & hyperplasia, accompanied by the above regressive changes (cystic change, hemorrhage,fibrosis & calcification) .**

يعني في مناطق خامدة flatten و inactive وفيها كميات كبيرة من colloid
وعنا من مناطق hypertrophy & hyperplasia

ملاحظة على صورة 8.30 : لوجابلنا هاي الصورة بالامتحان وحكالنا هل هي adenoma ولا**multinodular goiter** طبعا هي **multinodular goiter**
لانه بال adenoma بتكون single nodule اما هون متعدد

#clinically multinodular goiter may cause :

*****Mass effects*** of the enlarged gland, including

(1) **cosmetic** problem of a large neck mass,

تجميلية تؤثر على شكله

(2) **pressure effect**

يعني تضغط على الانسجة المجاورة

***On trachea >>>**airway obstruction

*On esophagus >>> dysphagia

صعوبة بالبلع

*compression of large vessels in the neck & upper thorax**.**

خاصة اذا كان ممتد ما بعد ال sternum يعني retrosternal goiter ومخفي يضغط على ال blood supply يلي رايح منطقة ال brain

A hyperfunctioning **("toxic") nodule may develop within a long-standing goiter in a minority of patients, resulting in ***hyperthyroidism***. This condition is not accompanied by the infiltrative ophthalmopathy & dermopathy of Graves disease.

وحدة من العقد اواكتر تصبح سامة وتفرز كميات thyroxine

اذا سويت radioactive iodine uptake وسويت scanning تشوف ال gland تكون **multinodular** وكبيرة بس وحدة او اكتر من عندها تكون hot nodule يعني hyper functioning لو وحدة كانت toxic nodule هاي adenoma

ما رح نشوف الشع=غلات يلي تحتهم خط لانهم هدول ب graves

Less commonly, goiter may be associated with clinical evidence of ***hypothyroidism*.

****Goiters are also clinically significant because of their ability **to mask or to mimic neoplastic thyroid disease.**

عنا احتمال انه وحدةمن العقد الموجودة تتحول ل malignancy عشان هيك بس نشيلها بالجراحة لازم نفحصهموحدةوحدة حتى تتأكد انه ما في وحدة مصابة ب malignancy

NEOPLASMS OF THE THYROID

#The overwhelming majority (most common) of **solitary** nodules of the thyroid **are benign follicular adenomas**, in contrast; **Carcinomas of the thyroid**, is uncommon, accounting for **much less than 1% of solitary thyroid nodules**

يعني اذا لقينا غدة بالغدة الدرقية الاحتمال الاكبر انها تطلع حميدة

Several clinical criteria provide a clue to the nature of a given thyroid nodule:

اذا في عقدة بالغدة الدرقية عنا اشياء تدلك اذا هي حميدة او خبيثة

Generally, ***nodules*** are more likely to be **neoplastic if they are:**

تكون العقد ورمية اذا فيها واحد من صفات التالية ولكن هدول اول نقاط مجرد general guide ما تعني شي كتير جدا فقططططلما تفحص الهستولوجي تبع العقدة تقدر تحلف اذا هي حميدة اوخبيثة

(1) ***Solitary*** than if they are **multiple,**

اذا كانت واحدة احتمال اكبر تكون ورم من المتعددة

(2) If they occur in ***younger patients*** than in **older** patients; &

(3) If it occurs in ***males*** than those in **females**

(4) Nodules that take up radioactive iodine in imaging studies (***hot nodules***) are more likely to be **benign** than malignant

hot nodules **عقدة حارة توخد iodine بكمية كبيرة اما البقية يلي حوليها ما بوخدوا ال iodine بكمية كبيرة وكانت طبيعية فهاي العقدة احتماال قوي تكون حميدة ونادر جدا تكون malignant**

طب اذا كانت cold nodule ؟؟ على الاكثر هي حميدة بس ممكن تكون كانسر

5) A history of ***radiation*** treatment to the head & neck area is associated with an ↑ incidence of thyroid **malignancy.**

هاي شافوها بالسويد بعد ان درسوا حالات لمدة ٢٥ سنة ولاحظوا انه كل واحد ماخد اشعاع ما بين عمر ٤٥ ل ٧٠ سنة لمنطقة الرقبة وجدوا انه احتمال يصير عندهم كانسر اكتر ب ٩ بالمية من يلي ماتعرضوا للاشعاع

Adenomas (A)

**Are benign Tumors (T) derived from follicular epithelium.

Follicular A are **solitary.

يجب انتكون واحدة اذا كانت اكتر حط ؟ احتمال تكون multinodular

** Although the **vast majority of A are nonfunctional,** a small proportion produces excess thyroid hormones **("toxic A")** & causes clinically thyrotoxicosis.

اكثرها ما تشتغل ما تطلع thyroxine تكون باردة اذا كانت تشتغل تكون toxic
وتكون عقدة حارة بالغدة الدرقية واحتمال ال malignancy فيها نادر جدا

#Pathogenesis

هاي الفقرة استرشادية

**plays an The *TSH receptor signaling pathway* important role in the pathogenesis of toxic A.

***Activating ("gain of function") somatic mutations** in one of two components of this signaling system*-most often **the TSH receptor itself** &, less commonly, the α-subunit of Gscause chronic overproduction of cAMP, generating cells that acquire a growth advantage.

This results in clonal expansion of epithelial cells within the follicular A, which can autonomously produce thyroid hormone & cause symptoms of thyroid excess.

About 20% of follicular A & approximately 50% of follicular carcinomas have **point mutations in the *RAS* family of oncogenes. This finding has raised the *possibility that some adenomas may **progress** to carcinomas*.

هل هناك احتمال انه ال adenoma تتحول لكانسر ؟؟؟ نعم ليش ؟ اذا فحصت ٢٠ بالمية من حالات ال A و ٥٠ بالمية من حالات الكانسر تلاقي عندهم اشي مشترك يلي هو **point mutations in the *RAS*** family

اذن مادام انه ٢٠ بالمية عندهم هاي الطفرة وبالتالي ازا انتركت بدول ما تتشال رح يزيد فيها mutations وتتحول لكانسر

#Grossly, (F20-11) thyroid A is a

تلت صفات لازم تتوافر حتى نسميها adenoma

(1) **solitary,** spherical lesion

يجب ان تكون واحدة

(2)surrounded by a **well-defined intact capsule**

يجب ان تكون المحفظة كاملة

which

(3) compresses the adjacent non-neoplastic thyroid.

ال structure جواتها متشابه متناسق بينما بال structure يلي حواليها نتيجة ضغط بتكون مختلفة ومش منتظمة

ملاحظة على صورة 20.12 : لو حكالنا هاد نورمال ولا A الصورة لا توضح اذا فيه capsule عشان نعرف اذا هي multiple or single

هاي الصورة ممكن تكون : normal or follicular A or follicular ca

لانه برضه ب ca بكون فيه غزو بال capsule وهاي الصورة ما بتوضحه

#By **these features are important in making the distinction from multinodular goiters,** which contain

هاي النقاط تفرق بين A و**multinodular goiters**

(1) **Multiple (two or more nodules);**

(2) **lack a well-formed capsule**

لذلك عنا رقم ٣

(3) **Do not demonstrate compression** of the adjacent thyroid parenchyma.

الدليل القطعي هو يلي تحت

(4) ◙ H, in A, the constituent cells are arranged in uniform follicles that contain colloid (F20-12).

(5) The follicular growth pattern within the A is usually **quite distinct** from the adjacent non-neoplastic thyroid, & this is **another distinguishing** feature from multinodular goiters, in which nodular & uninvolved thyroid parenchyma demonstrate comparable growth patterns.

كل هاي الفقرة تختصر انه اذا عملنا histopathological examination ل A يكون منتظم follicle ومسوية colloid وقد تكون ال قليلة صغيرة كبيرة عنا خمس انواع بس هذا ما يهمنا المهم انه فيها follicle فيها colloid هذا النظر جوا ال A يختلف تماما عن المنظر خارج ال A يلي بكون compressed by capsule of the A وهاي الشغلة هي يلي بتخليها تختلف عن **multinodular goiters**

****Papillary (finger like projection) change is not a typical feature of A (because it is follicular) ,** & if present,should **raise the suspicion** of an **encapsulated papillary carcinoma**

يعني ال papillary changes مش المفروض تكون موجودة ب A لانها اصلا follicular واذا وجدت فهاي بتزيد الشكوك انها تكون ca

ال papillary changes المقصود فيها

Papillary formation + ground glass appearance +folding of nuclei

هاي ca حتى لو ما كان ال capsule ما فيها invasion

**The neoplastic cells are uniform, with well-defined cell borders.

الخلايا الورمية تكون منتظمة

**Occasionally, the neoplastic cells acquire brightly eosinophilic granular cytoplasm (oxyphil or Hurthle cell adenoma variant) (remember what we said in hashimoto) (F20-13).

ال A in thyroid خمسة انواع وحدة منهم هي oxyphil or Hurthle تكون الخلايا الورمية حميدة بس brightly eosinophilic granular cytoplasm

Similar to endocrine tumors at other anatomic sites benign follicular A may, on occasion, exhibit focal nuclear pleomorphism, atypia, & prominent nucleoli **(endocrine atypia); by itself this does not constitute a feature of malignancy.

زي اي ورم حميد بمكانات اخرى من الغدد الصماء :

اذا وجدت هاي **atypia** اذا وجدت بمكانات اخرى تستدعيلك الانتباه وبتخليك تفكر انه انت قاعد عم تتعامل مع premalignant lesion

هاي التغيرات اذا وجدت ب

Endocrine gland (pituitary +adrenal + thyroid) هون مااا الها اي قيمة لا تعطي انتباه او قيمة انه هاي ممكن تكون premalignant وبنسميها **(endocrine atypia)**

by itself this does not constitute a feature of malignancy

وحتى تحكي بالاندو انه هاد premalignant tumor لازم يكون فيه

invasion beyond the capsule and metastasis or spread by lymphatics or blood to other sites

The **hallmark of all follicular A is the presence of an

► **Intact well-formed capsule** encircling the tumor.

هاي الجملة ركز عليها وعادها مرتين

محفظة كاملة وسليمة من الغزو

Careful evaluation of the integrity of the capsule is therefore **critical in the distinction of follicular A from follicular carcinomas, which show capsular and/or vascular invasion.

لما تجينا عقدة من الغدة الدرقية فيها capsule

Grossly يمكن هاي نورمال ولكن توخد منها مناطق متعددة خمسة الى عشر مقاطع وونفحص الكابسول في منطق مختلفة من الورم هل الكابسول intact وما عنا invasion ولا spread to adjacent BV فهاي A اما لو واحد من المقاطع شفت انه

Capsule is invaded by cells of follicular

This an invasive or microinvasive ca

الملخص : انه اهم فرق ما بين ال A و ca هو وجود

invasion capsule (+ or) invasion of large BV

***#Clinically*,**

*most patients P/W **painless nodule**.

عقدة غير مؤلمة في منطقة الغدة الدرقية

*Larger masses may produce **pressure** symptoms, e.g., dysphagia.

لو كانت ٥ او ٦ غم مو مشكلة بس اذا كانت كبيرة ١٠٠ غم او ٢٠٠ غم رح تعمل **pressure** symptoms يلي حكيناها ب multinodular goiter

*The rare **Toxic adenomas (hot nodule)** can present with features of **thyrotoxicosis (if it produces excessive amount of thyroxine) .**

هاي الحالة نادرة مثلا ٥ بالمية تكون نشيطة حارة سامة بس اذا شفتها قبل ما تسوي العملية في احتمال كبير تطلع حميدة

*After injection of **radioactive iodine**, **most** A take up iodine **less avidly** than does normal thyroid parenchyma, therefore,on radionuclide scanning, **most** A appear as **"cold" nodules** relative to the adjacent normal thyroid gland.

اذا سويت **injection of radioactive iodine** اكتر ال **A** تقريبا ٩٨ **بالمية ما رح توخد ال iodine مثل بقية ال gland لانها صامتة خامدة ما تشتغل لذلك نشوفها على شكل عقد باردة ما اخدت radioactive iodine**

على عكسها الجملة يلي تحت

*But small proportion of A produces excess thyroid hormones **("toxic A")** which **will appear as "warm" or "hot" nodules in the scan**.

*As many as 10% of "cold" nodules eventually prove to be malignant.

*By contrast, *malignancy is virtually nonexistent in "hot" nodules.*

Because of the need for evaluating capsular integrity, J

Rule: the definitive diagnosis of thyroid adenoma can only be made after careful histologic examination of the resected specimen.

الطريقة الوحيدة لحتى تتأكد مية بالمية وبصورة قطعية انه الورم الموجود بالغدة الدرقية هو ورم حميد او خبيث انه توخد الورم ال nodule وتفحصه فحص دقيق ب histopathology examination وتشوف اذا في اختراق للكابسول ولا لا وحكيناها قبل وبنعيدها

No capsular invasion no vascular metastasis >>>> this is a case of A

follicular ca والعكس بكون

Suspected A of the thyroid are therefore **removed surgically to exclude malignancy (as in the breast).

يجب ازالة الورم اذا كان مفردا لسبب اساسي حتى تبعد اتمال وجود ال malignancy وهذا ينطبق على ال breast عنا قاعدة ذهبية بالجراحة شو بتحكي ؟

If there is a single nodule in thyroid or breast it should be Suspicious until otherwise

كل عقدة بالثدي او بالغدة الدرقية تتهم انها سرطانية حتى يثبت العكس

عكس المتهم بريء حتى تثبت ادانته

**Thyroid A have an excellent prognosis & do not recur.

Thyroid carcinomas (ca)

**Thyroid ca is relatively uncommon in the US, & responsible for less than 1% of cancer-related deaths, but it is the 3rd commonest cancer in Jordanian females in 2013, after the breast & colon (Jordanian Cancer Registry, published 2016) .

Most thyroid ca occur in adults, although some forms, particularly **papillary ca, may present in childhood.

اكثرها تحدث بالبالغين ولكن بعض الانواع وخاصة يلي بالبولد قد يحدث في سن الطفولة

****A female predominance** has been noted among persons developing thyroid ca in the **early & middle adult years**, probably related to the expression of estrogen receptors on neoplastic thyroid epithelium

In contrast, cases presenting in childhood & late adult life are distributed **equally among males & females, largely related to exogenous influences (see later).

**The 4 major subtypes of thyroid carcinoma & their relative frequencies are as follows:

تحفظها حفظظظ جيد

Papillary ca	Follicular ca	Medullary ca	Anaplastic ca
80%	10%	5%	5%

So the most common type is papillary

#Pathogenesis

Both genetic & environmental variables are implicated in the pathogenesis of thyroid cancers.

*Genetic Variables

Genetic influences are implicated in both familial & nonfamilial ("sporadic") forms of thyroid ca.

Familial medullary thyroid ca	while familial papillary & follicular ca
account for most inherited cases of thyroid ca	**inherited cases** are very rare

<table>
<tr>
<th>► Papillary thyroid ca</th>
<th>► Follicular thyroid ca</th>
<th>►Medullary thyroid ca:</th>
<th>►Anaplastic ca:</th>
</tr>
<tr>
<td>Two major types of genetic alterations-
(1)chromosomal rearrangements(RET)
(2)point mutations (BRAF) oncogenes è are involved in the pathogenesis of papillary thyroid ca. Notably, both alterations lead to activation of similar tumorigenic pathways- the mitogenactivating protein (MAP) kinase signaling pathway-& therefore occur in nonoverlapping subsets of tumors.
(1) Chromosomal rearrangements involving the tyrosine kinase receptor gene RET oncogene (located on chromosome 10q11) occur in approximately a fifth of papillary thyroid ca, activate downstream MAP kinase signaling pathway.
(2) A third to a half of papillary thyroid ca harbor point mutations in the BRAF oncogene, which also activate the MAP kinase signaling pathway.</td>
<td>50% of follicular thyroid ca harbor mutations in the RAS family of oncogenes. The PAX8-PPAR γ 1 fusion is present in 1/3 of follicular thyroid ca; rarely are both genetic abnormalities present in the same case.</td>
<td>هاي مطلوبة
*Medullary ca arise from the parafollicular C cells in the thyroid.
<table><tr><th>*Familial</th><th>nonfamilial (sporadic) cases.</th></tr><tr><td>*occur in multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN II, see later), & **are associated with germ-line RET proto-oncogene mutations leading to constitutive activation of the receptor.</td><td>RET mutations are also seen</td></tr></table></td>
<td>هاي غير متميزة قاتلة undifferentiated
**These highly aggressive & lethal cancers can arise de novo or by "dedifferentiation" of a well-differentiated papillary or follicular ca.
تطلع من الغدة الدرقية بمفردها بدون وجود اي سابق من اصلها وقد تظهر في tumor اخرى papillary and يلي هي follicular وتتحول من الى differentiated anaplastic undifferentiated والعملية تسمى dedifferentiation
**Inactivating point mutations in the p53 tumor suppressor gene which are rare in well differentiated thyroid ca, are common in anaplastic ca.
ال p53 الحارس الامين للجينوم هاد الطفرة فيه بتكون نادرة بحالات differentiated يعني follicular or papillary</td>
</tr>
</table>

*Environmental Variables

Exposure to ionizing radiation, particularly during the first 2 decades of life (20 yrs), has emerged as one of the most important influences predisposing to the development of thyroid ca.

اذن هو الاخطر والاكثر تأثيرا

**In the past, radiation therapy was liberally used in the treatment of several head & neck lesions in infants & children, including reactive tonsillar enlargement, acne, & tinea capitis.

دلائل انه هاد اهم عامل بيئي ب thyroid ca:

1)As many as 9% of people receiving such treatment during childhood, subsequently developed thyroid malignancies, usually several decades after exposure (Sweden,1945-1970).

In addition, the incidence of thyroid ca is substantially higher among:

2) Atomic bomb survivors in Japan (1945) & in those exposed to ionizing radiation after the

3) Chernobyl nuclear plant disaster (1986). ?**Yakushima**?

thyroid ca ال يزيد انه فبنتوقع طويلة ليست فترة منذ حدث هاد ***Yakushima***

The majority of ca arising in this setting are* ***papillary thyroid ca*, & most have RET gene rearrangements.*

☻ **Long-standing multinodular goiter** has been suggested as a predisposing factor in some cases, since areas with iodine deficiency-related endemic goiter have a higher prevalence of **follicular** ca.

يعتقد انه في ربط ما بين multinodular goiter و ca لانه المناطق يلي بزيد فيها multinodular goiter برضه بزيد فيها ال ca

Long-standing multinodular goiter اقل تأثيرا من radiation على ظهورال ca

Papillary Carcinoma

- Commonest (80%) form of thyroid cancer,
- May occur at any age,
- Account for the vast majority of thyroid ca associated with previous exposure to ionizing radiation.

تشكل نسبةالعظمىمن سرطانات الغدةالدرقية التي تحدث بعد التعرض للاشعاع

شرح الصورة A :20-14 تقدر تشوف اورام اصبعية الشكل طالعة من الورم بالعين المجردة B واضحة جدا وبسهولة يتشخص C التشخيص يعتمد مية بالمية على هاي الصورة وهي diagnostic

الخلايا السرطانية الانوية تبعتها يكون ال chromatin تبعها كتير فاتح بحيث تبين وكأنه فارغة فلذلك بشبهوها بعين اليتيمة اني **Orphan Annie** او ground glass ويعتمد التشخيص على الخلية نفسها بالهستو اكتر من وجود او عدم وجود ال INVASION

واخيرا D عنا طريقة اخرى وتساعدنا انه نتأكد عن طريقة الابرة الدقيقة fine needle aspirate تضع الابرة بالورم بالغدة الدرقية تسحب تضعه على السلايد تجففه ثم تقوم بعملية صبغه بأصباغ خاصة رح تشوف

characteristic intranuclear **inclusions** are visible in some aspirated cell

#GROSSLY, papillary ca may present as:

- **solitary or multifocal lesions** within the thyroid.

وحدة او اكثر متعددة البؤر في الغدة الدرقية

- It may be well circumscribed & even **encapsulated,** or they may **infiltrate** the adjacent parenchyma with ill-defined margins.

قد تكون محاطة ب capsule يحفظها وقد تكون غازية للانسجة المجاورة الها

- T are often **cystic, &** on C/S, they may appear granular &

may contain grossly identifiable **papillary foci** (F20-14A)

قد تكون كيسية في اكياس داخل الورم وقد تظهر محببة

ونقطة مهمة انه بعض الاحيان ب gross تقدر تعرف انه نوعها papillary لانه بتلاقي مناطق اصبعية

- **may contain areas of fibrosis & calcification.**

تليف وتكيس

هاي المظاهر العامة للاصبعية

#histology

◙ **Even** in the absence of a papillary architecture, **definitive diagnosis of papillary ca is based on nuclear features on** histological examination only.

هاي النقطة جدا مهمة انه حتى لو ما لقينا مناطق اصبعية التشخيص النهائي يعتمد على الهستو ومظهر النواة

***The **nuclei** show:

(1) very finely dispersed chromatin, which imparts an **optically clear** appearance, giving rise to the designation **"ground-glass" or "Orphan Annie eye" nuclei** (F20-14C & D),

يكون الكروماتين واضح شفاف والنواة تكون تقريبا منظهرها فارغ من الكروماتين

(2) invaginations of the cytoplasm give the appearance of intranuclear inclusions (so-called **pseudo-inclusions**).

تبعجات ب cytoplasm ل nucleus تعطي منظر للنواة انه عنا intranuclear inclusions وهاي بسموها يلي بالبولد

***papillary architecture** is present in most cases (F20-14B), although some ca are composed mainly or exclusively of follicles; these **follicular variants** still behave biologically as papillary ca, if they have typical nuclear features

معناها تكون اصبعي

يجيك ورم بالغدة الدرقية توخد منه مقطع ما تلاقي **papillary structures** قد **يكون capsulated or uncapsulated** بخطر عبالك انه **follicular** ولكن اذا ال follicle كان فيها typical nuclear appearance of papillary يلي هما

نقطتين يلي حكيناهم فوق **"ground glass" or "Orphan Annie eye" nuclei**

فهذا الورم حتى لو كان شكله follicular فهو يعتبر papillary وهو معلومة جدا جدا مهمة لانه ال prognosis بختلف بينهم

***When present, the papillae of papillary ca differ from those seen in areas of hyperplasia.

هاي حكيناها ب graves انه وقت يصير extensive hyperplasia ل epithelial lining يلي هو thyrocyte ويصير فيها heaping زي شكل التل

هون لازم نفرق بين الحالتين لانه ال graves ،،، يعتبر thyrotoxicosis اما هاي سرطان طب كيف بدنا نفرق ؟ عن طريق يلي تحت

Unlike hyperplastic papillary lesions, the

(1) **Neoplastic papillae have dense fibrovascular cores.**

اما هديك ما كان فيها fibrovascular cores

(2)Concentrically calcified structure termed **Psammoma bodies** are often present within the papillae.

يوجد اجسام على شكل دائري متعظم او متكلس بسموها يلي بالبولد وهاي بتكون ب tips او داخل الورم وهاي ما بنشوفها ب thyrotoxicosis

***Foci of lymphatic permeation by T are often present, but BV invasion is relatively uncommon.

ال papillary ca بتحب تنشر ب lymphatics بالتالي بعض الاحيان بيجي المريض ب LN enlargement ب neck تفحصها وتشيلها تلاقي papillary ca ذاك الوقت ترجع على thyroid تفحصحها تلاقي فيها ca

***<u>**Metastases** to cervical LN</u> are present in 50% of cases

يعني من كل تنين عندهم papillary ca واحد منهم عنده يلي تحته خط

***Interestingly, the **presence of isolated cervical LN metastases**, **<u>does not</u>** seem to have a significant influence on the generally **good prognosis** of these tumors!

نقطة غريبة وجيدة للمريض

من الملفت للنظر ومن المهم انه اذا وجد بحالة papillary ca غدة ليمفاوية واحدة اصيبت بالكانسر نتيجة انتشار الكارنير بالغدة الدرقية الى lymph الى LN هذا لاا يؤثر على ال PROGNOSIS تبع المريض يلي هو بصورة عامة جيد جدا

***#Clinically*,**

papillary ca are **nonfunctional T (therefore, they appear as **"cold" nodules)**

يعني لا تنتج هرمون وتذكر انه احنا حكينا لو جبنا ١٠٠ حالة فيها cold nodule ٢٠ بالمية بطلعوا كانسر سواء follicular or papillary بينما البقية حميدة

*** P/A **painless mass in the neck**, either within thyroid or as metastasis in a **cervical LN.**

على ال thyroid او على جانبها

***In few patients, hematogenous **metastases** are present at the time of diagnosis, most commonly to the lung.

هدول تلت نقاط يلي فوق مهمين

احنا بنعرف انه اي tumor يا اما رح يكبر ويعمل local mass effect ويروح على adjacent structureاو يروح عن طريق lymph الى LN او انه يكون مخفي ساكت هادئ وينتقل عن طريق الدم ....وشكوى تبعت المريض بس يجي

بتيجي من هدول تلت اشياء غالبا ولا تستغرب ازا واحد اجالك عنده pathological facture بالعظم وبس فحصت طلع

secondary metastasis from papillary ca

***Papillary ca. are indolent (sluggish,slow) lesions, with **10-year survival rates in excess of 95% and this is very good .**

يلي بعيشوا عشر سنوات بعد العلاج هما ٩٥ بالمية بس احنا ما بنقول شفاء تام

***In general, the prognosis is less favorable among **elderly** persons & in patients with **invasion of extra-thyroidal** tissues like larynx or **distant** metastases.

بصورة عام اذا كان العمر كبير يكون ال prognosis اقل بالاضافة انه بكون اقل بالاشيا يلي بالبولد

Follicular Carcinoma

**most common form 2nd of thyroid cancer.

usually **present at an older age than do papillary ca, with a peak incidence in the middle adult years.

حكينا انه papillary بتكون ب young adult وبعض الاحيان تكون بالاطفال

Their incidence is ↑ **in areas of dietary iodine deficiency, suggesting that, in some cases, nodular goiter may predispose to the development of the follicular ca.

انتبه الاشعاع حكينا بسوي papillary وتأثيره كبير جدا

هون multinodular goiter يؤدي اله بس تأثيره اقل

The high frequency of ***RAS* **mutations in follicular adenomas & ca suggests that they may be related tumors.

حكينا انه هاي الطفرة موجودة ب ٢٠ بال **A** و٥٠ **بالمية ب 20 بالمية يعني عنا احتمال انه ال A تحولت الى Ca وفي ذلك تكون نسبة الطفرات اعلى**

#grossly :

Follicular ca may be sharply demarcated and **encapsulated with **minimal invasion, which makes it impossible** to be distinguished from follicular adenomas grossly, or···

اول احتمال لهاد النوع من ca انها يكون الها محفظة فبتكون مطابقة بشكل ل A وذلك يجعل من المستحيل التفرقة بينهم بالعين المجردة

it may be **grossly infiltrative & easily diagnosed from the extensive invasion of adjacent thyroid parenchyma.

ثاني احتمال تكون غازية بنقدر نميزها بسهولة

تذكر انه ب papillary قد تكون **encapsulated or invasive ولكن التشخيص بدرجة الاولى لا يعتمد على وجود invasion او لا ولكن يعتمد على شكل ال nuclei..... و inclusions of cytoplasm داخلها .....**

اما follicular لا تقول عنها ca اذا صار invasion of large BV الخلاصة تحت

Therefore, the distinction requires **extensive histologic sampling of the tumor-capsule-thyroid interface, to exclude capsular and/or vascular invasion (F20-16).

اذن لما تشوف عقدة بالغدة الدرقية توخد منها مقاطع متعددة وتفحصها بدقة وشدة حتى تعرف هل هي follicular A ولا Ca لانه ال A ما فيها capsular invasion or large BV invasion تأكد على مكان مهم جدا يلي هو االمكان يلي بربط بين خلايا tumor بالداخل وال capsule واذا فيه invasion هاد +ca

شرح صورة 8.33 : هاي غدة ازيلت من الشخص بعملية تسمى thyroidectomy/partial

الحواف الخارجية ناعمة : smooth regular, well circumscribed outline مدورة وبالتالي كأنها محاطة بكابسول وتشعر زي كأنه منفصل عن الاجزاء المجاورة اله

المنطقة الحمرا ،،، hemorrhage والبيضا ،،،، fibrosis والمنطقة الاخرى هي cystic degeneration and necrosis

سؤاااال مهم بجيبلنا هاي الصورة بالامتحان وبحكيلك هل هي A OR Ca ؟؟؟هي ممكن تكون الثنين بالعين المجردة

هما كاتبين انها سرطان على الصورة لانهم فاحصين الهستو

Limit yourself to what you see

تكلم على قدر ما تشوف ما تفترض اشياء انت ما بتعرفها

8.34 : هاي من اول ما تشوفها بتحكي انها ca لانها متعددة + invasive وما عندها capsule

20-15 : هاي مهمة جدا وخصوصا هاي الجملة

{NB. Without evidence of capsular and/or vascular invasion in this tumor it is **impossible** to differentiate this section from follicular adenoma}

هاي االصورة ممكن تكون A or ca لانه الصورة لا توضح وجود capsule وانا بعرف عن طريق ال invasion capsule

بس اذا حددلي بالسؤال انه اخدنا هاد المقطع من ورم واخدنا عدة مقاطع نشوف ال capsule وكانت intact معناته A

اما لو حكالي انه في INVASION معناته ca

صورة 16-20 النقطة المهمة هي no capsular invasion seen

#◙ H,

most follicular ca composed of fairly uniform cells forming small follicles, **very similar to normal thyroid! (F20-15);

اذا اخدت مقطع من داخل ال thyroid ca او A او حتى النورمال التفريق بينهم صعب جدا

وحكينا انه التشخيص في حالة ال follicular يتعمد على capsule and vascular invasion اما في حالة ال papillary يتعمد على النواة والتغيرات يلي صارت فيها

**In other cases, follicular differentiation may be less apparent.

**Similar to follicular A, Hurthle cell variants of follicular ca. may be seen.

حكينا ب A عنا variant يلي تحته خط برضه ب ca موجود

Follicular ca in which the nuclear features are typical of papillary ca should be **regarded as papillary ca.

مهمةةةةةة جداااا

حكينا انه لو شفنا ca على شكل follicles وبس فحصناها لقينا خصائص النواة يلي حكيناها فهاي تعتبر papillary ca و تبعا لذلك ال prognosis تبعها excellent وهاد بنسمي

Follicular variant of papillary ca

يعني ال papillary ca ممكن تكون شكلها papillary or follicular من برا ولكن بالهستولوجي تنتين عندهم ال nuclear features وهاي يلي بنعتمد عليها بالتشخيص ولا نعتمد على ال vascular invasion

#Clinically, follicular ca present as a

من شو بيجي يشكي المريض

(1) **solitary "cold"thyroid nodule;** [very rare cases may be hyperfunctional],

(2)or T tend to **metastasize** through the bloodstream to lungs,

bone, & liver.

فيجيك المريض مثلا بكسر بالعظم وتوخد منه عينة تلاقي انه secondary metastasis جاي من follicular ca of thyroid واصلا حكينا انه اكتر secondary tumors in bone يعني اكتر السرطانات انتشارا للعظم يتكون جاية من lung prostate thyroid breast

او يجيلك المريض بعقدة بالرئة او الكبد

In contrast to papillary ca, regional LN metastases are **uncommon.

هما ثنينهم ca وثنينهم بنتشروا بس هاي عن طريق الدم بتحب تبلش اما هديك عن طريق lymph

#Follicular ca are treated with

لعلاج اي tumor سكين اواشعاع او كيموثيرابي cytotoxic

(1) surgical excision

جراحة

(2) well-differentiated **metastases may take up radioactive iodine**,which can be used to identify & destroy them.

يعني اذا فحصناها بالهستو وكانت well-differentiated هون بنعطي **radioactive iodine** بجرعة عالية مو لحتى نفحص وين في thyroid tissue لا ؟؟ ولكن لحتى يروح لاي مكان بالجسم ونشوف ازا في عنا secondary ويقتلها وتنتحر

(3) Because better differentiated lesions may be stimulated by endogenous TSH, patients are usually **treated with thyroid hormone after surgery** to suppress the endogenous TSH

لما تكون well-differentiated هاي رح تستجيب للنورمال TSH و يلي موجود بجسم المريض يعني بشجعها على النمو

فبتروح بتعطي بعد الجراحة thyroxine عشان يسوي feedback و suppression of TSH بالتالي رح تنخفض مستوياته وما رح يزيد نمو الورم

Medullary Carcinoma

● Medullary ca of thyroid is neuroendocrine neoplasm derived from the parafollicular (C cells) of the thyroid.

●**Like normal C cells, medullary ca. secrete calcitonin,** the measurement of which plays an important role in the **diagnosis & postoperative** follow-up of patients.

●In some cases, the T cells elaborate other polypeptide hormones such as somatostatin, serotonin, & vasoactive intestinal peptide (VIP).

neuroendocrine بتفرز مواد كتير ولا ما هي

<table>
<tr><td>● Most (80% of cases) medullary ca. arise sporadically.</td><td colspan="2">● While 20%
are familial cases occurring in the setting of
مما يجعل هاد النوع هو اكثر سرطان بالغدة الدرقية اله علاقة ب hereditary and genetics</td></tr>
<tr><td></td><td>familial medullary thyroid ca (FMTC) without an associated MEN syndrome</td><td>MEN syndromes 2A or 2B</td></tr>
<tr><td colspan="3">● Both familial & sporadic medullary ca forms demonstrate activating RET mutations.
انتبه جدا لهاي النقطة وشوف شو رح ينبنى عليها</td></tr>
<tr><td colspan="2">● Sporadic medullary ca, as well as FMTC, occur in adults, with a peak incidence in the fifth to sixth decades.</td><td>● Cases associated with MEN-2A or MEN-2B, in contrast, occur in younger patients & may even arise in children.</td></tr>
</table>

.

*ال MEN رح نوخدها باخر محاضرة بالسيستم

#Grossly, (F8.32)

● medullary ca may P/A **solitary** nodule or as **multiple** tumors involving both thyroid lobes.

● **Multicentricity** is particularly common in familial cases.

Larger lesions often contain areas of necrosis & hemorrhage

& may infiltrate the capsule of the thyroid.

يلي بالبولد معناها تعدد البؤر

#◙ H,

medullary ca. composed of **polygonal or spindle-shaped cells, which may form nests**,** trabeculae, & even follicles!

Nests **اعشاش**

****Amyloid deposits** derived from altered calcitonin molecules, are present in the adjacent stroma in most cases (F20-17) & are a **distinctive** feature of these ca.

المادة النشوانية يلي تيجي من altered calcitonin moleculesوبتكون موجودة ب adjacent stroma في معظم الحالات هي علامة فارقة لهاد النوع وهاي بنقدر نصبغها ب Congo **red** او Immunofluorescence

****Calcitonin is readily demonstrable,** both within the **cytoplasm** of the T cells & in the **stromal amyloid** by immunohistochemical not by H &E stain methods.

Calcitonin يلي بطلع من parafollicular cells

**EM reveals variable numbers of intracytoplasmic membrane-bound electron-dense granules (F20-18) …..like any other endocrine tumor .

peculiar feature of familial medullary A ca. is the presence of in the surrounding **cell hyperplasia - multicentric C thyroid parenchyma, a feature usually absent in sporadic lesions.

فرط نمو خلايا c بس بنلاقيها ب familial cases

Foci of C-cell hyperplasia are believed to represent the **precursor lesions from which medullary ca. arise

لذلك تعتبر lesion ما قبل السرطان

وذلك سواء كانت ببؤرة واحدة او بؤر متعددة

#Clinically,

Sporadic medullary ca mostly P/A **mass in the neck, sometimes associated with **pressure effects** such as

Dysphagia (esophagus) or hoarseness (nerve of the larynx or larynx itself).

• In some instances the initial manifestations are caused by the secretion of a peptide (e.g., **VIP)** causing **diarrhea.**

بهاي الحالة التشخيص صعب لو ما كان فيه ورم بالغدة الدرقية

• Notably, **hypocalcemia is not a feature**, despite the presence of raised calcitonin levels.

حكينا انه هي بتسوي calcitonin المفروض هاد ينزل الكالسيوم بالدم ولكن اغلب الحالات ما بكون عندهم **hypocalcemia**

***Screening of relatives for

(1) elevated calcitonin levels

or

(2) *RET* mutations

>>>>permits early detection of tumors in familial cases.

بنعمل تمشيط لاقارب المريض بهاد الكانسر وبندور على ١+٢ هذا يسمحلنا انه انه نشخص ونعثر على حالات مبكرة من الورم

***All MEN-2 kindred carrying *RET* mutations are **offered prophylactic thyroidectomies to preempt (prevent) the development of medullary ca.**

يعني كل اولاد بنات الشخص يلي عنده MEN-2 هدول يلي عندهم *RET* *mutations* وقدرت تثبت ذلك بنحكيلهم افضل الكم تشيلوا الغدة الدرقية لانه اذا بقت رح يصير فيها medullary ca بالمية مية

***Recent studies have shown that specific *RET* mutations correlate with an aggressive behavior in medullary ca.

Anaplastic Carcinoma

الورم الاسوأ

Anaplastic ca of the thyroid are among the **most aggressive human neoplasms highly lethal killer, with uniform mortality rate.

الكل بموتوا بعد مدة لا تتتجاوز السنة

**Individuals with anaplastic ca are older than those with other types of thyroid ca, with a mean age of 65y.

About 50% **of the patients have a history of (H/O) multinodular goiter,

****whereas 20%** of the patients with these tumors have a **H/O** differentiated ca (papillary or follicular); another 20% to 30% have a **concurrent differentiated** thyroid ca, usually a papillary ca.

يعني ٢٠ بالمية عندهم تاريخ بالاصابة بـdifferentiated ca ايا كان نوعها و ٢٠ ل ٣٠ بالمية عندهم **differentiated ca بنفس الوقت اجتهم ونتيجة لذلك يلي تحت**

These findings have led to speculation that anaplastic ca develops by "dedifferentiation**" from more differentiated ca as a result of one or more genetic changes, including loss of function of the *p53* tumor suppressor gene

speculation فرضية او توقع

انه حصل عنا **dedifferentiation** انها تتحول من differentiated الى undifferentiated عن طريق اضافة تشوهات جينية اضافية اهمها *p53* tumor suppressor gene

#GROSSLY,

Anaplastic ca present as **rapidly growing bulky (huge) masses infiltrating the thyroid capsule & adjacent neck structures.

تقوم بعملية الغزو بشكل سريع **عادها تلت مرات**

#◙ **H**, T composed of highly anaplastic cells, which may take on several histologic patterns, including:

anaplastic cells لا تشابه شيئا

(1) **Giant,** large pleomorphic cells;

(2) **Spindle cells** with a sarcomatous appearance;

(3) **Mixed** spindle & giant-cell lesions; &

(4) **Small cells,** resembling those seen in small-cell carcinomas at other sites like the lung .

**Foci of papillary or follicular differentiation may be present in some tumors, suggesting origin from a better differentiated ca.

اصلا حكينا انه ٢٠ بالمية عندهم تاريخ بالاصابة بأنواع يلي بتكون differentiated

● **Metastases** to distant sites are **common**, death occurs in less than 1 year as a result of aggressive local growth & compromise of **vital structures in the neck**.