

Morphologie et morphométrie de l'adénome toxique de la thyroïde*

Charlotte Fontolliet-Girardier

Institut d'Anatomie pathologique de l' Université de Lausanne

Reçu le 2 Novembre, 1971

Morphology and Morphometry of Toxic Adenomas of the Thyroid Gland

Summary. Morphology and morphometry of 18 cases of toxic adenomas of the thyroid gland are compared with 10 cases of benign hypofunctioning solitary nodules of the thyroid and with 10 normal thyroid glands. From the anatomo-pathological point of view, the toxic adenoma is a benign tumor with a characteristic histology. The increased number of follicular cells of the toxic adenoma, their eosinophilia and their cytoplasmic granulations, the badly defined limits between the adenoma and the extra-nodular tissue, as well as the polymorphism and the presence of a few mitoses are particularly typical. The morphometry shows a nuclear enlargement of the follicular cells of the toxic adenoma, yet the follicular cells of the non-toxic nodule present a similar increased nuclear activity. However, the cytoplasmic surface of the follicular cells of the toxic adenoma is larger than that of the follicular cells of the non-toxic nodule. The enlargement of the surface is apparent from the significant difference of the nucleo-cytoplasmic relation between the toxic adenoma and the non-toxic nodule. The functional activity of the toxic adenoma is further demonstrated by the atrophy of the surrounding thyroid parenchyma and the decrease of the nuclear size of the extranodular follicular cells. The toxic adenoma of the thyroid gland represents, however, an anatomo-clinical entity impossible to dissociate. Only the association of all the clinical facts, particularly scintigraphy and pathological findings, enables the diagnosis of a toxic adenoma.

Zusammenfassung. Die Studie betrifft die Morphologie und die Morphometrie von 18 Fällen mit toxischen Schilddrüsenadenomen, die mit 10 gutartigen unterfunktionierenden Schilddrüsenadenomen und 10 normalen Schilddrüsen verglichen werden. Das toxische Adenom ist eine gutartige Geschwulst mit einem typischen histologischen Bild. Der Reichtum an Follikelzellen des toxischen Adenoms, deren Eosinophilie und cytoplasmatische Körnchenbildungen, die unscharfen Grenzen des Adenoms mit dem angrenzenden Schilddrüsenparenchym sowie eine gewisse Polymorphie und gelegentlich Zellteilungen sind besonders charakteristisch. Die Morphometrie zeigt, daß die Follikelzellen des toxischen Adenoms eine deutliche Kernvergrößerung aufweisen. Die Follikelzellen des kalten Knotens lassen jedoch eine gleichartige gesteigerte Kernaktivität erkennen, haben ihre Kerne doch statistisch gesehen eine gleiche Oberfläche. Dagegen hat das Cytoplasma der Follikelzellen des toxischen Schilddrüsenadenoms eine größere Oberfläche als dasjenige der Follikelzellen des kalten Knotens. Die Vergrößerung dieser Oberfläche kommt in einem bedeutenden Unterschied des nucleo-cytoplasmatischen Verhältnisses zwischen dem toxischen Adenom und dem kalten Knoten zum Ausdruck. Die funktionelle Aktivität der toxischen Adenome äußert sich ferner in einer Atrophie des umgebenden Schilddrüsenparenchyms. Das toxische Schilddrüsenadenom bleibt dennoch eine unteilbare anatomo-klinische Einheit, dessen Diagnose nur auf Grund der Kombination aller klinischen Tatsachen, besonders der szintigraphischen Untersuchungsergebnisse, und der pathologisch-anatomischen Befunde mit Sicherheit gestellt werden kann.

* Travail exécuté sous la direction du Professeur Chr. Hedinger

Introduction

L'adénome toxique de la thyroïde peut être défini comme une tumeur thyroïdienne bénigne, autonome et hypersécrétante, conduisant au freinage hypothalamique et hypophysaire, entraînant ainsi une atrophie du parenchyme glandulaire restant. Il représente donc une entité clinique et physiopathologique (Sheline, 1960; Zukschwerdt et coll., 1963; Garnier et coll., 1964; Simonin, 1964; Vague et coll., 1965; Zecchin et Della Pria, 1966), connue depuis la description de Plummer (1913) (Boothby, 1921; Haines, 1939), mais surtout depuis la découverte et l'application de la scintigraphie thyroïdienne par Cope, Rawson et Mac Arthur (1947). Cette entité clinique et physiopathologique correspond-elle également à une entité anatomopathologique? L'aspect morphologique de l'adénome toxique de la thyroïde n'a été qu'esquissé par quelques auteurs dans le cadre d'études essentiellement cliniques (Hedinger, 1960; Savoie, 1961; de Gennes, 1963; Ferrini et coll., 1964; Gilbert-Dreyfus, 1965; Ziliotto et coll., 1966; Saegesser et coll., 1969).

Nous avons trouvé intéressant d'étudier de façon plus approfondie la morphologie de cette maladie et de rechercher s'il existe des critères morphologiques typiques permettant au pathologue d'en poser le diagnostic. Le polymorphisme de certains adénomes nous a frappé. Sans diagnostic clinique, nous aurions peut-être posé le diagnostic anatomopathologique de tumeur maligne hautement différenciée de la thyroïde. L'adénome toxique pose donc au pathologue un problème de diagnostic différentiel. C'est pour tenter de le résoudre que nous avons étudié les signes de pseudomalignité de cette tumeur.

Puis, nous avons objectivé, sur le plan morphologique, l'hyperfonction de l'adénome toxique de la thyroïde et l'atrophie du parenchyme glandulaire avoisinant. On admet généralement qu'il existe un rapport direct entre la surface nucléaire ou le rapport nucléocytoplasmique d'une cellule et son activité cellulaire (Ludwig, 1950—1951; Rather Lelland, 1958; Oehlert et Schultze, 1960; Palkovits et Fischer, 1968). Nous avons alors mesuré nos cas d'adénomes toxiques et les avons comparés à une série d'adénomes thyroïdiens bénins hypofonctionnants, ainsi qu'à une série de thyroïdes normales.

Matériel et méthode

Nous avons repris 138 cas d'adénomes toxiques de la thyroïde diagnostiqués à la Clinique médicale universitaire de Lausanne¹, de 1959 à juin 1969, et considérés comme adénomes toxiques typiques par le clinicien d'après la scintigraphie thyroïdienne avec et sans épreuve fonctionnelle et la symptomatologie clinique. Nous n'avons pu retrouver l'histologie de 25 de ces cas, soit parce que les patients n'avaient pas subi d'intervention chirurgicale, soit parce qu'ils avaient été perdus de vue par leur médecin, soit encore parce que l'examen histologique lui-même n'avait pas été conservé ou classé. Nous avons donc étudié les 113 cas restants.

Sur ces 113 cas, 87 sont des goîtres multinodulaires micro- ou macrofolliculaires avec ou sans accidents évolutifs et signes d'hyperfonction. Nous avons éliminé ces 87 cas, car le prélève-

¹ Je remercie de leur précieuse collaboration, Monsieur le Professeur A. Vanotti et Mademoiselle B.R. Scazziga, P.D., de la Clinique médicale universitaire de Lausanne, qui m'ont donné les indications cliniques.

Je remercie également le Professeur G. Majno de l'Institut de pathologie de l'Université de Genève, et Monsieur le Docteur R.P. Baumann de l'Institut de pathologie de Neuchâtel, de m'avoir prêté l'histologie de quelques cas.

ment pour l'examen histologique avait été effectué sans le scintigramme thyroïdien. Nous ne pouvions alors plus déterminer a posteriori quel nodule thyroïdien représentait effectivement l'adénome toxique. Nous avons également éliminé les cas dont le diagnostic histologique ne correspondait pas au diagnostic clinique, soit 4 cas de thyroïdites lymphocytaires en foyers (type Hashimoto), 1 cas de thyroïdite de Quervain, 1 cas de carcinome à cellules éosinophiles hautement différencié de la thyroïde, et 2 cas de thyroïdes sans lésions appréciables.

Finalement, nous avons retenu 18 cas, dont nous pouvions affirmer avec certitude qu'ils représentaient, tant sur le plan clinique que sur le plan histologique, des adénomes toxiques typiques de la thyroïde. A titre de comparaison, nous avons encore choisi 10 cas d'adénomes bénins cliniquement hypofonctionnants de la thyroïde, dit nodules froids.

Nous avons étudié, sur des préparations histologiques de 6 à 8 μ d'épaisseur et colorées à l'hématoxyline-éosine, la morphologie et la morphométrie des 18 adénomes toxiques et des 10 nodules froids de la thyroïde.

A l'aide d'un oculaire gradué « Wild », nous avons mesuré, avec un grossissement de mille fois, le plus grand et le plus petit diamètre de cent noyaux, puis de cent cellules par cas, en choisissant soigneusement des cellules dans le meilleur état de conservation et de fixation possible, et sectionnées en leur centre. A l'aide de ces mesures, nous avons calculé la surface nucléaire de coupe, puis le rapport nucléocytoplasmique.

Nous avons mesuré, puis calculé la surface des noyaux et le rapport nucléocytoplasmique des cellules folliculaires des adénomes toxiques de la thyroïde, ainsi que la surface nucléaire des cellules des follicules thyroïdiens avoisinant l'adénome toxique, puis, selon la même méthode, la surface des noyaux et le rapport nucléocytoplasmique des cellules folliculaires des nodules froids, ainsi que la surface nucléaire des cellules des follicules thyroïdiens avoisinant le nodule froid. Une courbe de référence a été établie en mesurant et calculant la surface et le rapport nucléocytoplasmique de cellules folliculaires de thyroïdes supposées normales, prélevées dans 10 cas d'autopsie ne présentant aucun rapport avec une maladie thyroïdienne.

Pour comparer les surfaces nucléaires et les rapports nucléocytoplasmiques entre eux, nos résultats ont été groupés par classe, puis la valeur et l'erreur moyenne ont été calculées pour chacune d'elles. Ainsi, l'histogramme des surfaces nucléaires de 5 populations de noyaux et celui des rapports nucléocytoplasmiques de 3 populations de cellules a été établi, puis comparé statistiquement en appliquant à chaque classe le test de Student et en recherchant le coefficient de probabilité α . Si α est plus petit que 0,05, on peut affirmer qu'il existe une différence significative entre 2 populations.

Résultats

A. Morphologie

Les 18 adénomes toxiques de la thyroïde que nous avons examinés présentent dans l'ensemble une image histologique uniforme (fig. 1). Ils sont, au contraire des adénomes en général, mal encapsulés par un tissu fibreux peu abondant et assez lâche. Les limites entre l'adénome toxique et le tissu thyroïdien avoisinant sont souvent floues. On ne trouve cependant pas de pénétration, ni de prolifération des follicules de l'adénome dans le tissu thyroïdien avoisinant, ni d'invasion vasculaire.

L'adénome toxique est composé soit de follicules de taille variable, soit de travées assez larges. Les follicules sont le plus souvent microfolliculaires. Les travées contiennent généralement 1 à 3 épaisseurs de cellules. Follicules et travées sont séparés par quelques fibres conjonctives et par des capillaires. Il n'y a pas d'images de dos à dos. Ils sont composés de grandes cellules cylindriques ou cubiques aux limites cellulaires peu nettes. Le cytoplasme est abondant, finement granulaire, éosinophile. On trouve de rares vacuoles soit dans le cytoplasme, soit dans la colloïde. Le noyau est également de grande taille, généralement rond ou ovalaire. Les limites nucléaires sont plus franches que les limites cytoplasmiques.

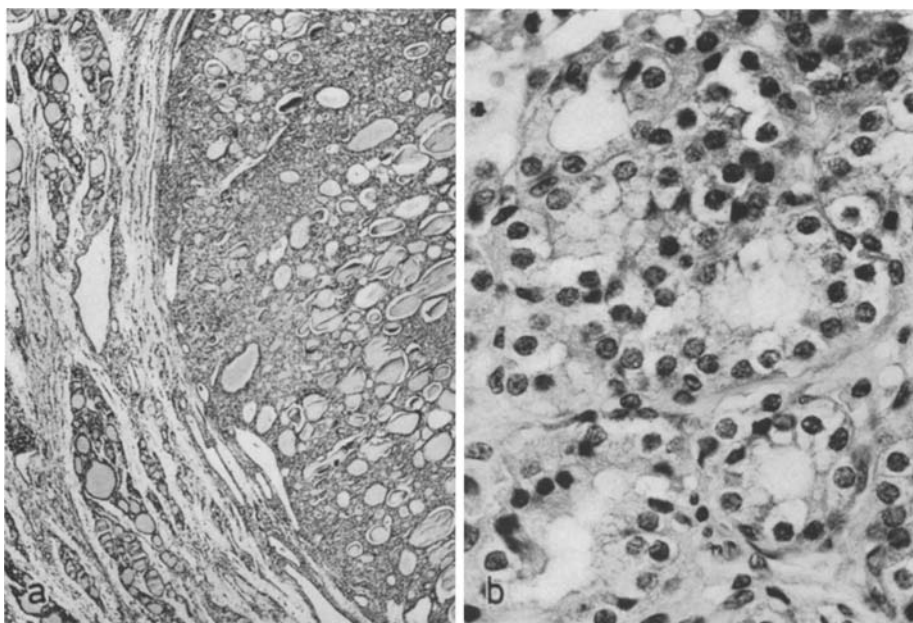


Fig. 1 a et b. Adénome toxique de la thyroïde (Femme 43 ans, E 2075/67, HE). (a) Vue d'ensemble de l'adénome toxique de la thyroïde et du tissu thyroïdien avoisinant (25 \times). (b) Cellules folliculaires de l'adénome toxique (400 \times)

La chromatine nucléaire est régulièrement répartie, moyennement abondante. Le nucléole est de grande taille, presque toujours bien reconnaissable. Les mitoses sont exceptionnelles. On est cependant frappé par la différence de taille d'un noyau à l'autre: on trouve aussi bien de petits noyaux que quelques rares noyaux géants, et entre ces deux extrêmes, tous les intermédiaires. Cette variabilité nucléaire tend à donner un aspect polymorphe à l'adénome toxique. Les follicules contiennent une colloïde peu abondante, peu éosinophile. Les microfollicules sont même le plus souvent vides de colloïde. Les signes d'hyperfonction sont rares.

Presque tous les adénomes toxiques de la thyroïde présentent en leur centre des accidents évolutifs: formations kystiques, plages fibrohyalines ou hémorragiques, calcifications.

Le tissu thyroïdien en dehors de l'adénome toxique (fig. 2) est composé de follicules de taille moyenne, bordés par un épithélium très aplati, au cytoplasme peu abondant, au noyau allongé et foncé. Ces follicules contiennent une colloïde très dense et éosinophile. Entre les follicules, on trouve à plusieurs reprises, des amas lymphocytaires présentant parfois un centre clair.

Le nodule froid présente une image histologique différente (fig. 3). Il est toujours bien encapsulé par un tissu fibreux dense, aux limites nettes. Il n'y a pas de tendance à l'invasion du nodule froid dans le tissu thyroïdien avoisinant.

Le nodule froid est le plus souvent microfolliculaire. Les follicules sont bordés par des cellules de taille moyenne, au noyau rond et régulier, au cytoplasme très peu abondant, non éosinophile, sans granulations. Il n'y a pas de mitoses. Les limites cytoplasmiques et nucléaires sont bien reconnaissables.

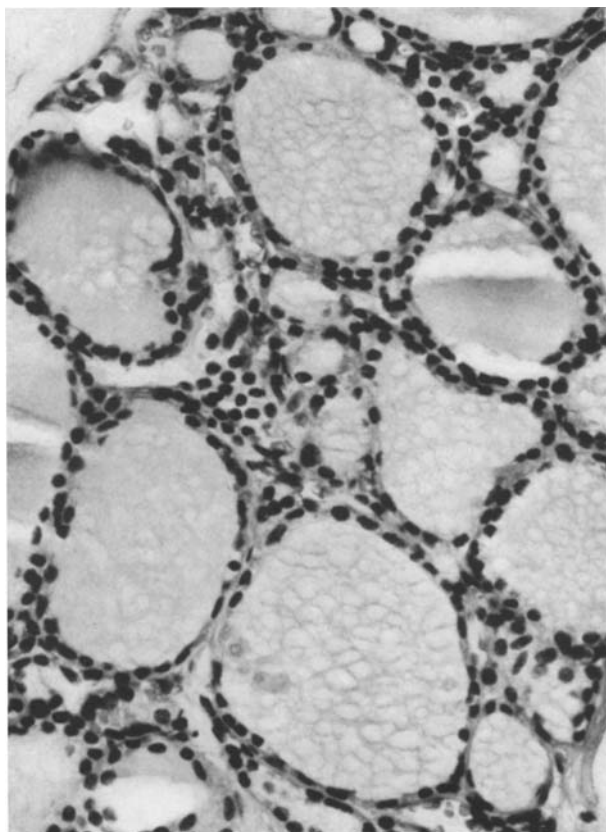


Fig. 2. Adénome toxique de la thyroïde. Cellules folliculaires du tissu thyroïdien avoisinant (Femme 43 ans, E 2075/67, HE, 400×)

Tableau 1. Valeurs du coefficient α . Surfaces nucléaires

	AT-TN	AT-TAAT	AT-NF	TAAT-TN	NF-TANF	NF-TN	TANT-TN
15	<i>0,050</i>	<i>0,001</i>	<i>0,010</i>	0,200	—	0,200	0,200
20	<i>0,010</i>	<i>0,001</i>	0,900	<i>0,050</i>	0,900	<i>0,010</i>	0,100
25	<i>0,050</i>	<i>0,010</i>	0,500	0,900	0,200	0,100	0,900
30	0,500	<i>0,020</i>	0,200	0,200	0,500	<i>0,050</i>	<i>0,010</i>
40	<i>0,001</i>	<i>0,001</i>	0,900	0,200	<i>0,010</i>	<i>0,001</i>	0,100
45	<i>0,020</i>	<i>0,001</i>	0,500	0,200	0,200	<i>0,020</i>	0,100

Comparaison statistique des surfaces nucléaires entre les différentes populations. En abscisse, figurent les populations comparées, en ordonnée, les surfaces nucléaires en μ^2 . AT = Adénome toxique. NF = Nodule froid. TN = Thyroïde normale. TAAT = Tissu thyroïdien avoisinant l'adénome toxique. TANF = Tissu thyroïdien avoisinant le nodule froid. En écriture cursive, valeurs statistiquement comparables.

Les follicules contiennent une colloïde peu abondante et peu éosinophile. On ne trouve pas de vésicules de résorption ni dans le cytoplasme, ni dans la colloïde. Au centre des nodules froids, on peut également rencontrer des accidents évolutifs identiques à ceux des adénomes toxiques.

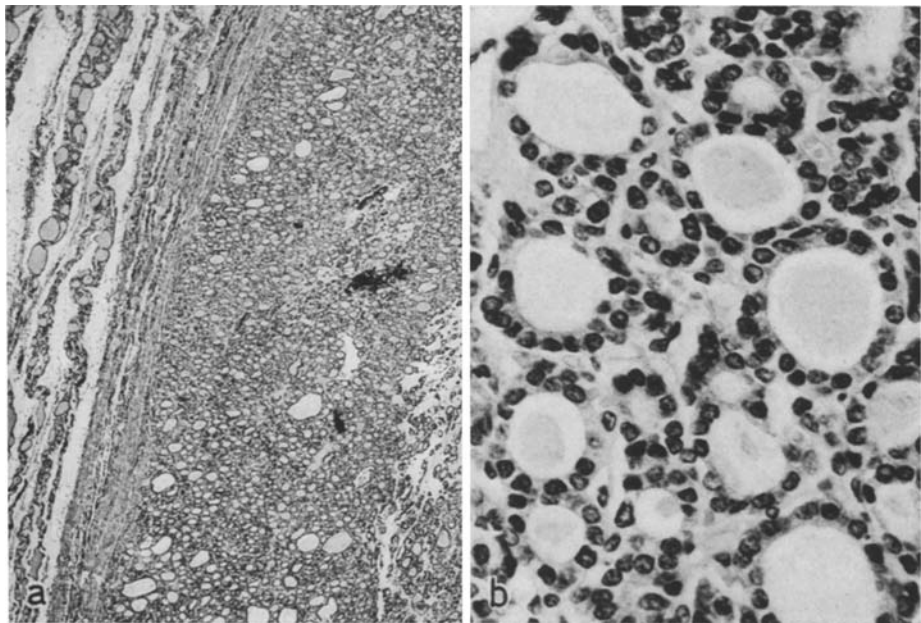


Fig. 3 a et b. Nodule froid de la thyroïde (Femme 30 ans, E 322/70, HE). (a) Vue d'ensemble du nodule froid et du tissu thyroïdien avoisinant (25×). (b) Cellules folliculaires du nodule froid (400×)

Tableau 2. Valeurs du coefficient α . Rapports nucléocytoplasmiques

	AT-NF	AT-TN	NF-TN
0,11	<i>0,050</i>	0,100	—
0,21	<i>0,001</i>	<i>0,001</i>	—
0,31	<i>0,001</i>	<i>0,001</i>	<i>0,010</i>
0,41	<i>0,001</i>	<i>0,001</i>	<i>0,010</i>
0,51	<i>0,001</i>	<i>0,001</i>	0,500
0,61	<i>0,001</i>	<i>0,001</i>	0,500
0,71	0,500	<i>0,020</i>	<i>0,050</i>
0,81	0,200	0,500	0,300
0,91	<i>0,010</i>	<i>0,050</i>	0,300
1,01	<i>0,001</i>	<i>0,001</i>	<i>0,020</i>
1,51	<i>0,001</i>	<i>0,001</i>	0,900
2,01	<i>0,001</i>	<i>0,001</i>	0,900
3,01	<i>0,001</i>	<i>0,001</i>	0,100
4,01	<i>0,001</i>	<i>0,001</i>	0,100

Comparaison statistique des rapports nucléocytoplasmiques entre les différentes populations. En abscisse, figurent les populations comparées, en ordonnée, les rapports nucléocytoplasmiques. AT = Adénome toxique. NF = Nodule froid. TN = Thyroïde normale. En écriture cursive, valeurs statistiquement comparables.

En dehors du nodule froid, le tissu thyroïdien avoisinant est sans particularité, composé de follicules de taille variable, sans signes ni d'hyper-, ni d'hypofonction (fig. 4).

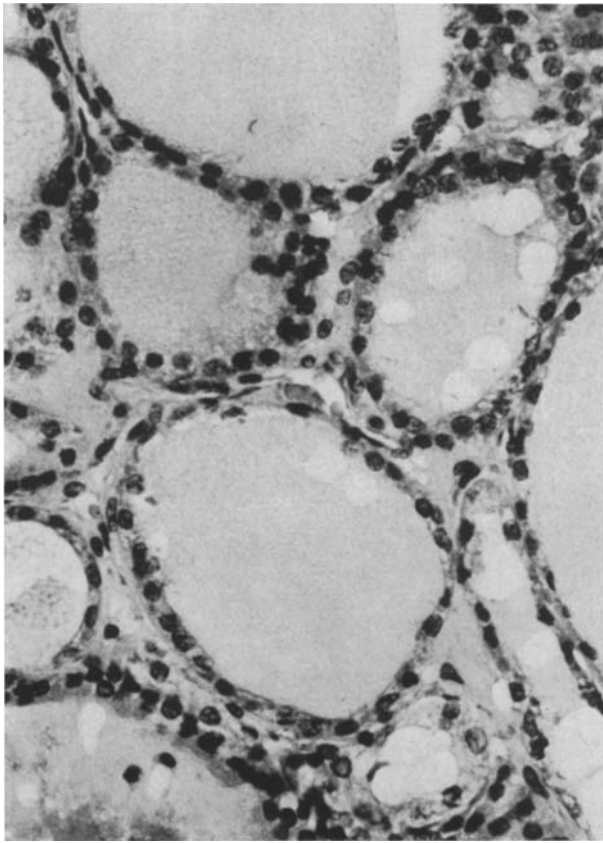


Fig. 4. Nodule froid de la thyroïde. Cellules folliculaires du tissu thyroïdien avoisinant (Femme 30 ans, E 322/70, HE, 400 \times)

B. Morphométrie

La fig. 5 représente la répartition des surfaces nucléaires et la fig. 6, celle des rapports nucléocytoplasmiques. L'étude statistique des résultats est rapportée dans les tableaux 1 et 2. L'étude des surfaces nucléaires (cf tableau 1) montre qu'il y a une différence significative entre les noyaux des cellules folliculaires de l'adénome toxique et ceux des cellules folliculaires de la thyroïde dite normale. Il y a également une différence significative entre les noyaux des cellules folliculaires de l'adénome toxique et ceux des cellules folliculaires du tissu thyroïdien avoisinant. Par contre, il n'y a pas de différence statistiquement valable entre les noyaux des cellules folliculaires de l'adénome toxique et ceux des cellules folliculaires du nodule froid. L'étude des rapports nucléocytoplasmiques (cf tableau 2) a mis en évidence une différence significative entre les cellules folliculaires de l'adénome toxique et celles du tissu thyroïdien normal, ainsi que celles du nodule froid.

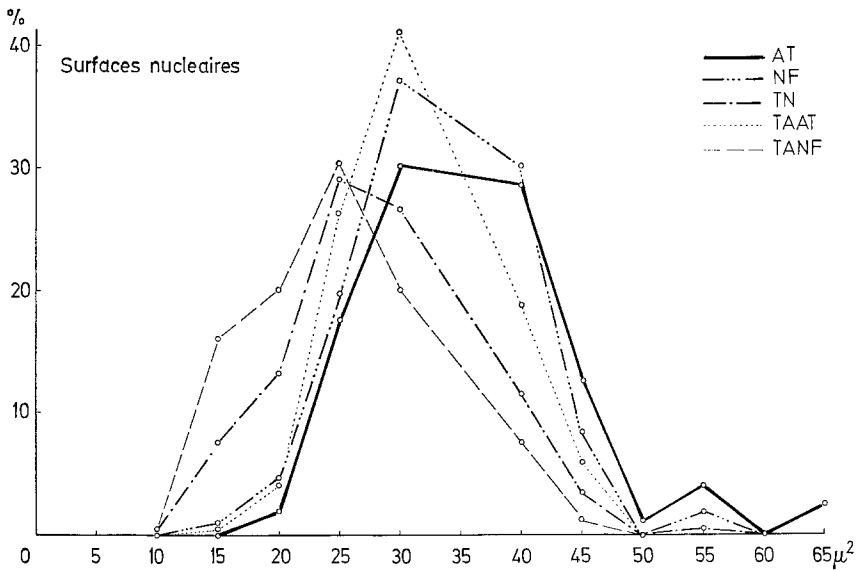


Fig. 5. Surfaces nucléaires. En abscisse, figurent les surfaces nucléaires en μ^2 , en ordonnée, le nombre de noyaux en %. *AT* Adénome toxique. *NF* Nodule froid. *TN* Tissu thyroïdien normal. *TAAT* Tissu thyroïdien avoisinant l'adénome toxique. *TANF* Tissu thyroïdien avoisinant le nodule froid

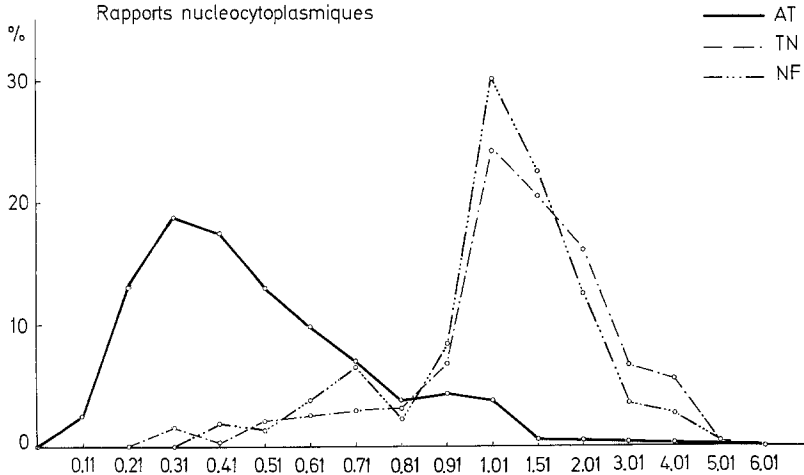


Fig. 6. Rapports nucléocytoplasmiques. En abscisse, figurent les rapports nucléocytoplasmiques, en ordonnée, le nombre de cellules en %. *AT* Adénome toxique. *NF* Nodule froid. *TN* Tissu thyroïdien normal

Discussion

L'aspect histologique de l'adénome toxique, tel que nous l'avons décrit, est assez spécifique pour permettre au pathologue de poser un diagnostic. L'abondance du cytoplasme, son éosinophilie et ses fines granulations sont surtout caractéristi-

ques. L'adénome toxique de la thyroïde représente cependant une entité anatomo-clinique indissociable, et ce n'est que l'ensemble des renseignements cliniques, en particulier scintigraphiques, et histologiques qui permet d'affirmer le diagnostic d'adénome toxique de la thyroïde. L'histologie seule ne suffit pas et doit se superposer à l'image scintigraphique du nodule chaud. La scintigraphie seule semble aussi insuffisante: dans notre série, nous avons 8 cas dont le diagnostic clinique ne coïncide pas avec le diagnostic pathologique. Le scintigramme thyroïdien devrait toujours accompagner la pièce opératoire pour permettre un prélèvement précis et dirigé en vue de l'examen histologique. En effet, sur les 113 cas dont nous disposions au départ, nous avons dû en éliminer le 80 %, soit 87 goîtres multinodulaires, qui avaient été examinés sans scintigramme thyroïdien à l'appui, et pour lesquels nous ne pouvions plus par la suite déterminer quel nodule représentait effectivement le nodule chaud.

Nos 18 cas d'adénomes toxiques de la thyroïde n'ont pas montré de signes objectifs de malignité, tels qu'invasion de la capsule, invasion vasculaire, images de dos à dos ou nombreuses mitoses et atypies. Nous avons à plusieurs reprises été frappés par les limites floues de l'adénome toxique avec le tissu thyroïdien avoisinant, par un polymorphisme nucléaire, par de rares mitoses, mais ces quelques signes de pseudomalignité font partie de l'image histologique typique de l'adénome toxique de la thyroïde, et parlent même en faveur de ce diagnostic anatomopathologique. Un examen histologique attentif et approfondi doit permettre au pathologue averti de faire le diagnostic différentiel entre adénome toxique et carcinome bien différencié de la thyroïde.

Les résultats morphométriques sont plus difficiles à interpréter. Comme nous l'avons vu, la surface nucléaire ou cytoplasmique d'une cellule est directement proportionnelle à son activité. Les noyaux des cellules folliculaires de l'adénome toxique ont une surface plus grande que ceux des cellules folliculaires d'un tissu thyroïdien normal. Il existe donc des signes d'activité nucléaire dans les cellules folliculaires de l'adénome toxique. Mais les cellules folliculaires de l'adénome toxique et du nodule froid de la thyroïde ont des noyaux statistiquement égaux. Donc, cette hyperfonction nucléaire se retrouve dans les cellules folliculaires des nodules froids. Par contre, le cytoplasme des cellules folliculaires de l'adénome toxique de la thyroïde a une surface plus grande que celui des cellules folliculaires du nodule froid. L'augmentation de cette surface est exprimée par la différence des rapports nucléocytoplasmiques de l'adénome toxique et du nodule froid, et cette différence est significative. Il y a donc une activité biochimique cytoplasmique supplémentaire dans les cellules folliculaires de l'adénome toxique de la thyroïde, et cette activité serait spécifique.

Les noyaux des cellules folliculaires de l'adénome toxique ont une surface plus grande que ceux des cellules folliculaires du tissu thyroïdien avoisinant l'adénome toxique. La différence, significative, entre ces 2 surfaces nucléaires est plus facile à expliquer et permet ainsi d'objectiver la mise au repos et l'atrophie du parenchyme glandulaire avoisinant l'adénome toxique. Cette atrophie est un signe indirect de l'hyperfonction de l'adénome toxique, mais est essentielle pour poser le diagnostic histologique d'adénome toxique de la thyroïde.

Dans ce travail, nous avons cherché à définir l'histologie de l'adénome toxique de la thyroïde. Le cytoplasme des cellules folliculaires de l'adénome toxique

surtout, a un aspect caractéristique et frappe par son abondance, son éosinophilie et ses fines granulations. L'adénome toxique de la thyroïde est une tumeur bénigne : nous n'avons jamais pu mettre en évidence de signes objectifs de malignité, mais nous avons trouvé une tendance à l'invasion de l'adénome toxique dans le tissu thyroïdien avoisinant, un polymorphisme nucléaire et de rares mitoses. Ces signes de pseudomalignité sont aussi très typiques et importants pour poser le diagnostic anatomopathologique d'adénome toxique de la thyroïde.

L'étude morphométrique de nos cas d'adénomes toxiques, qui avait pour but d'objectiver sur le plan morphologique l'hyperactivité endocrinienne de cette tumeur, a essentiellement montré un agrandissement du volume cytoplasmique des cellules folliculaires de l'adénome toxique par rapport à celles de nodules froids ou de thyroïdes normales. Cet agrandissement correspond à une activité biochimique cytoplasmique spécifique des cellules folliculaires de l'adénome toxique de la thyroïde. Nous avons encore pu mettre en évidence la mise au repos et l'atrophie du parenchyme thyroïdien avoisinant l'adénome toxique, en démontrant la diminution de l'activité nucléaire des cellules folliculaires avoisinant l'adénome toxique.

Nous avons enfin insisté sur le fait que, malgré ses caractéristiques histologiques et morphométriques, l'adénome toxique de la thyroïde est une entité anatomoclinique indissociable et que seule, l'association des données pathologiques et cliniques, en particulier scintigraphiques, permet d'en affirmer le diagnostic.

L'histologie du nodule froid est différente. Ses limites sont nettes. Le cytoplasme des cellules folliculaires est peu abondant, sans granulations. Le noyau est rond et régulier. Le tissu thyroïdien avoisinant est sans particularité. La morphométrie a montré une activité nucléaire des cellules folliculaires du nodule froid, identique à celle des cellules folliculaires de l'adénome toxique, mais n'a pas mis en évidence d'activité cytoplasmique, ni d'atrophie du parenchyme thyroïdien avoisinant.

Bibliographie

- Boothby, W.M.: Adenoma of the thyroid with hyperthyroidism (thyrotoxic adenoma), history of the recognition of this disease as a clinical entity. A study of the symptomatology with basal metabolic rates. *Endocrinology* **5**, 1—20 (1921).
- Cope, C., Rawson, R.W., McArthur, J.W.: The hyperfunctioning single adenoma of the thyroid. *Surg. Gynec. Obstet* **84**, 415—426 (1947).
- Ferrini, O., Perroni, G.L., Bestagno, M., Biassoni, P., Chalbaud, C.: Aspetti fisiopatologici e clinici dell'adenoma tossica. *Minerva nucl.* **8**, 12—19 (1964).
- Garnier, H., Reynier, J., Savoie, J.C., Calmettes, C., Meillière, D., Cordier, G.: Toxic adenoma of the thyroid gland. A propos of 100 operated cases. *Ann. Chir.* **18**, 264—270 (1964).
- Gennes, J.L. de: Les adénomes thyroïdiens toxiques. *Rev. Prat. (Paris)* **13**, 2379—2391 (1963).
- Gilbert-Dreyfus: L'adénome thyroïdien toxique. *J. Med. Liban* **18**, 19—28 (1965).
- Haines, S.F.: Adenomatous goiter with hyperthyroidism. *West. J. Surg. Portland, Oregon* **12**, 155—169 (1939).
- Hedinger, Ch.: Normale und pathologische Anatomie der Schilddrüse. *Verhand. dtsch. Ges. inn. Med.* **66**, 13—29 (1960).
- Ludwig, K.S.: Das Zellkernvolumen in der Schilddrüse normaler sowie Thiouracil- und Thyroxine-behandelter Ratten. *Acta anat. (Basel)* **11**, 146—161 (1950—1951).
- Oehlert, W., Schultze, B.: Die Kerngröße als Ausdruck der synthetischen Aktivität des Kernes. *Beitr. path. Anat.* **123**, 101—113 (1960).
- Palkovits, M., Fischer, J.: Karyometric investigations. Budapest: Akadémiai Kiado (1968).

- Plummer, H. S.: The clinical and pathological relationship of simple and exophthalmic goiter. *Amer. J. med. Sci* **146**, 790—796 (1913).
- Rather Lelland, J.: The significance of nuclear size in physiological and pathological processes. *Ergebn. allg. Path. path. Anat.* **38**, 127—199 (1958).
- Saegesser, F., Dieterle, J. D., Scazziga, B.: Résultats du traitement chirurgical de l'hyperthyroïdisme. *Méd. et Hyg. (Genève)* **883**, 959—960 (1969).
- Savoie, J. C.: Etude clinique et biologique de 43 cas d'adénome toxique thyroïdien. *Rev. franç. Etud. clin. biol.* **6**, 263—275 (1961).
- Sheline, G. E., McCormack, K.: Solitary hyperfunctioning thyroid nodules. *J. clin. Endocr.* **20**, 1401—1403 (1960).
- Simonin, R., Baumont, J. J.: Les nodules thyroïdiens sécrétants autonomes. *Marseille-med.* **101**, 363—372 (1964).
- Vague, J., Simonin, R., Miller, G., Alland, A.: Diagnosis and evolution of autonomous secreting thyroid nodules. In: *Current topics in thyroid research* (Cassano, C., Andreoli, M., eds) p. 883—891. New York: Academic Press 1965.
- Zecchin, R., Della Pria, M.: L'adenoma tossico tiroideo. *Studio clinico biologico. Minerva med.* **57**, 4242—4250 (1966).
- Ziliotto, D., Conte, N., Scandellari, C.: L'adenoma tossico della tiroide. *Folia endocr. (Roma)* **19**, 76—102 (1966).
- Zukschwerdt, L. von, Bay, V., Horst, W.: Das toxische Adenom der Schilddrüse. *Med. Klin.* **15**, 598—601 (1963).

C. Fontolliet-Girardier

Institut d'Anatomie pathologique de l'Université de Lausanne
Lausanne/Suisse