

BAL vom Säugling

Dr. med. B. Soudah. FIAC

Frau Dr. med. A. Oberndörfer

Institut für Pathologie MHH

Dr. med. SF. Grewendorf/PD Dr. med. N. Schwerk

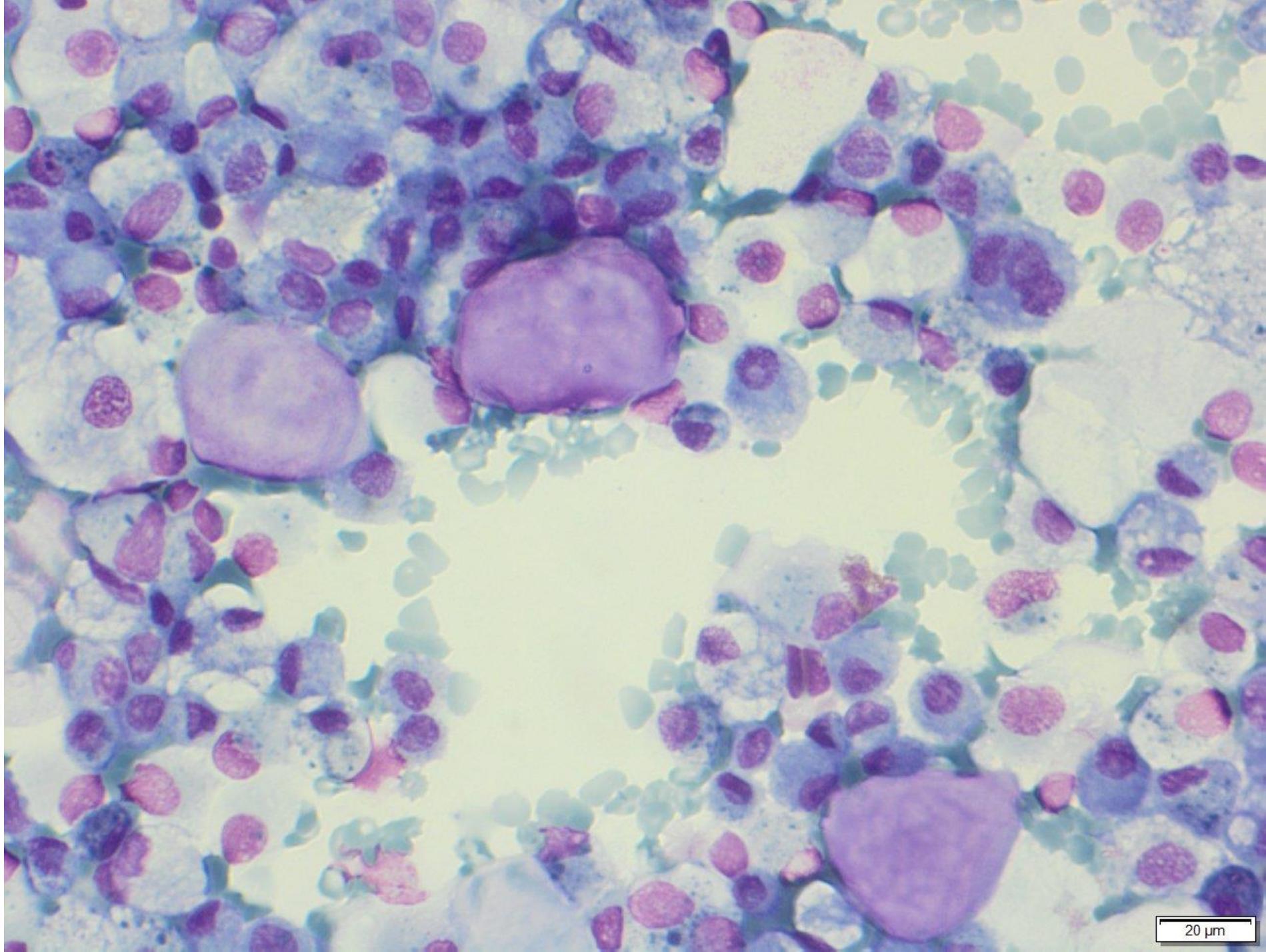
Päd. Pneumologie MHH



BAL

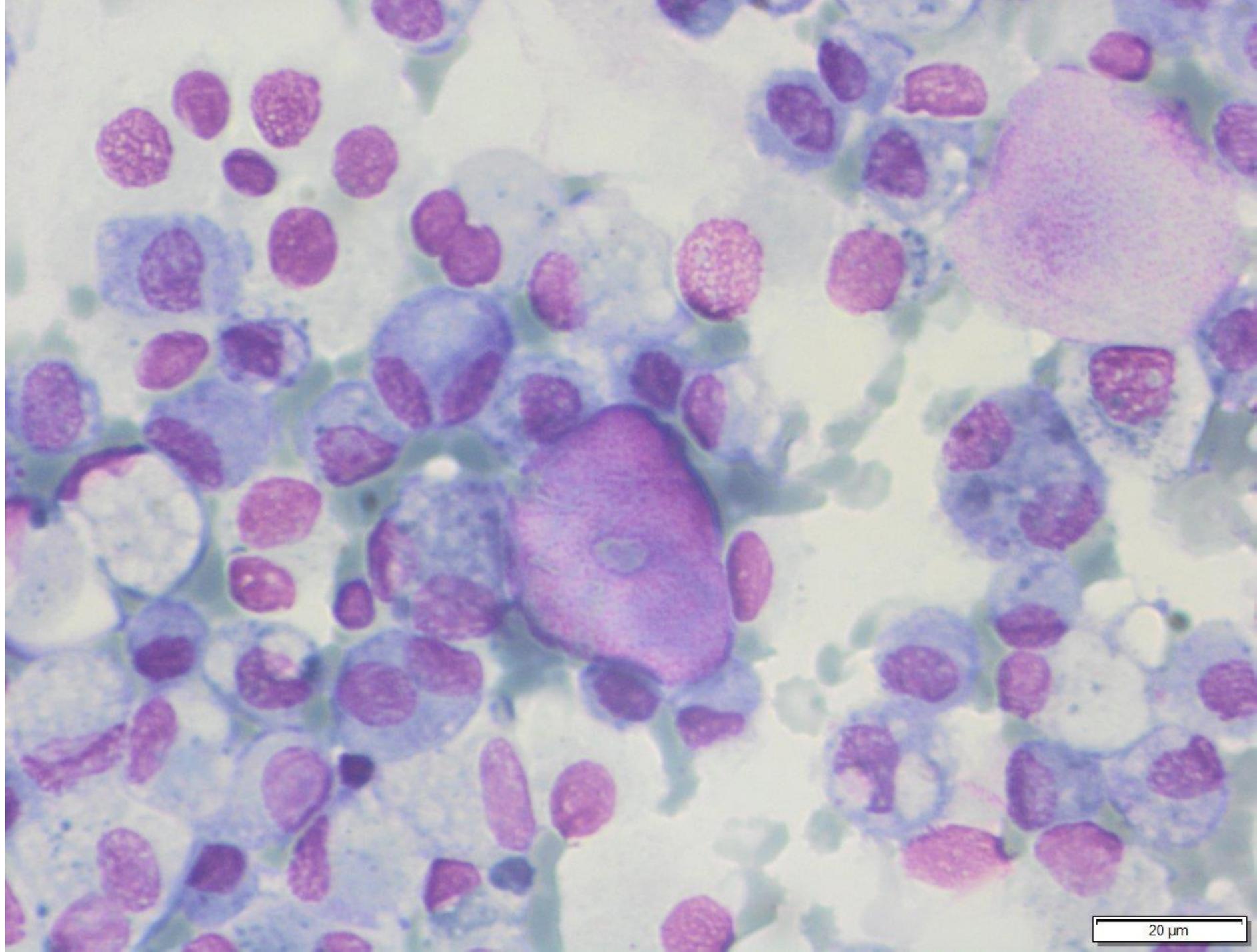
- Säugling(M), geboren am 07.11. 2021
- Persistierende Tachypnoe
- Material: BAL von Mittellappen rechts
- Frage nach Child

Säugling
3 Monate alt (M)
BAL



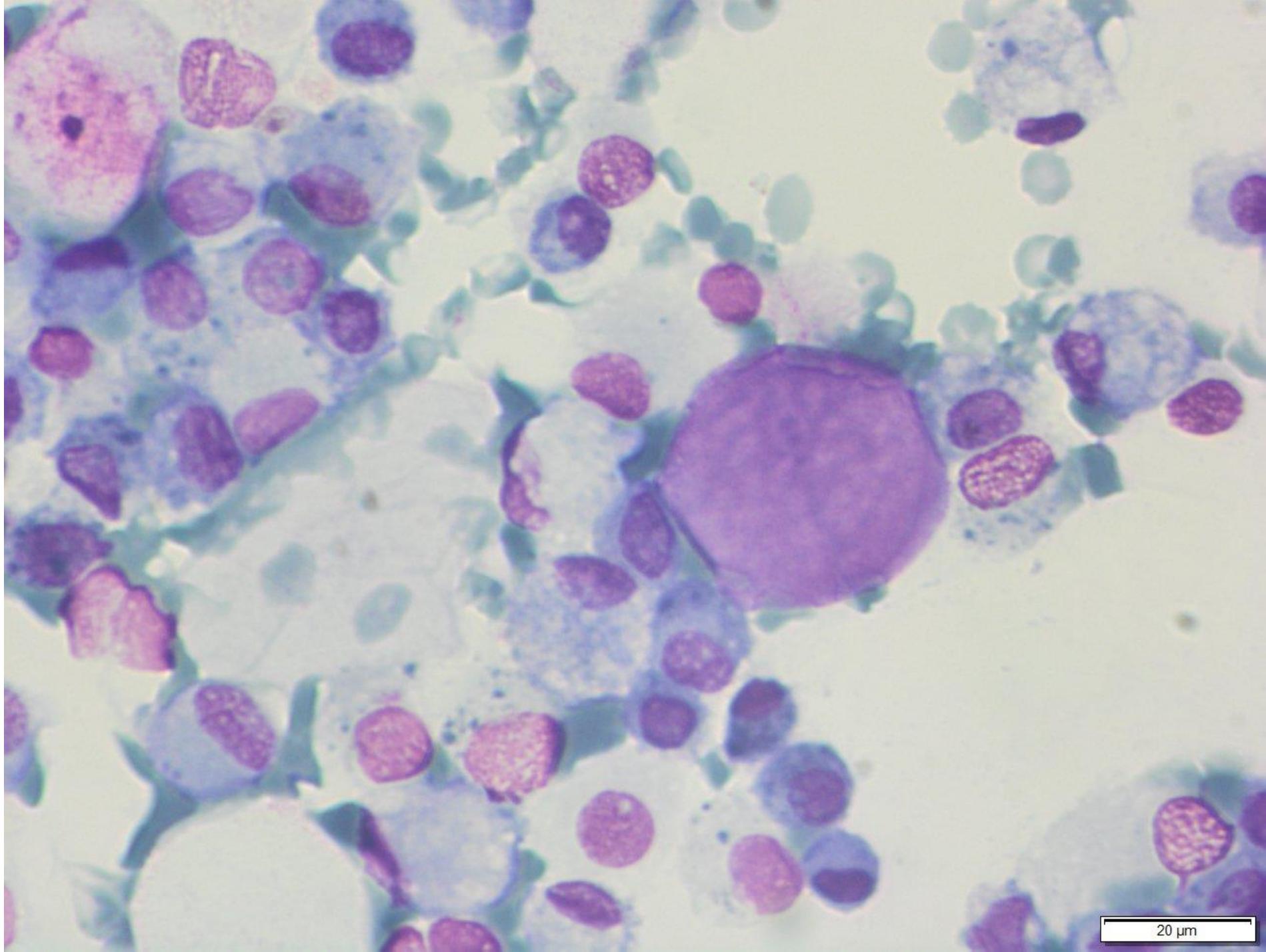
20 μ m

Säugling
3 Monate alt (M)
BAL



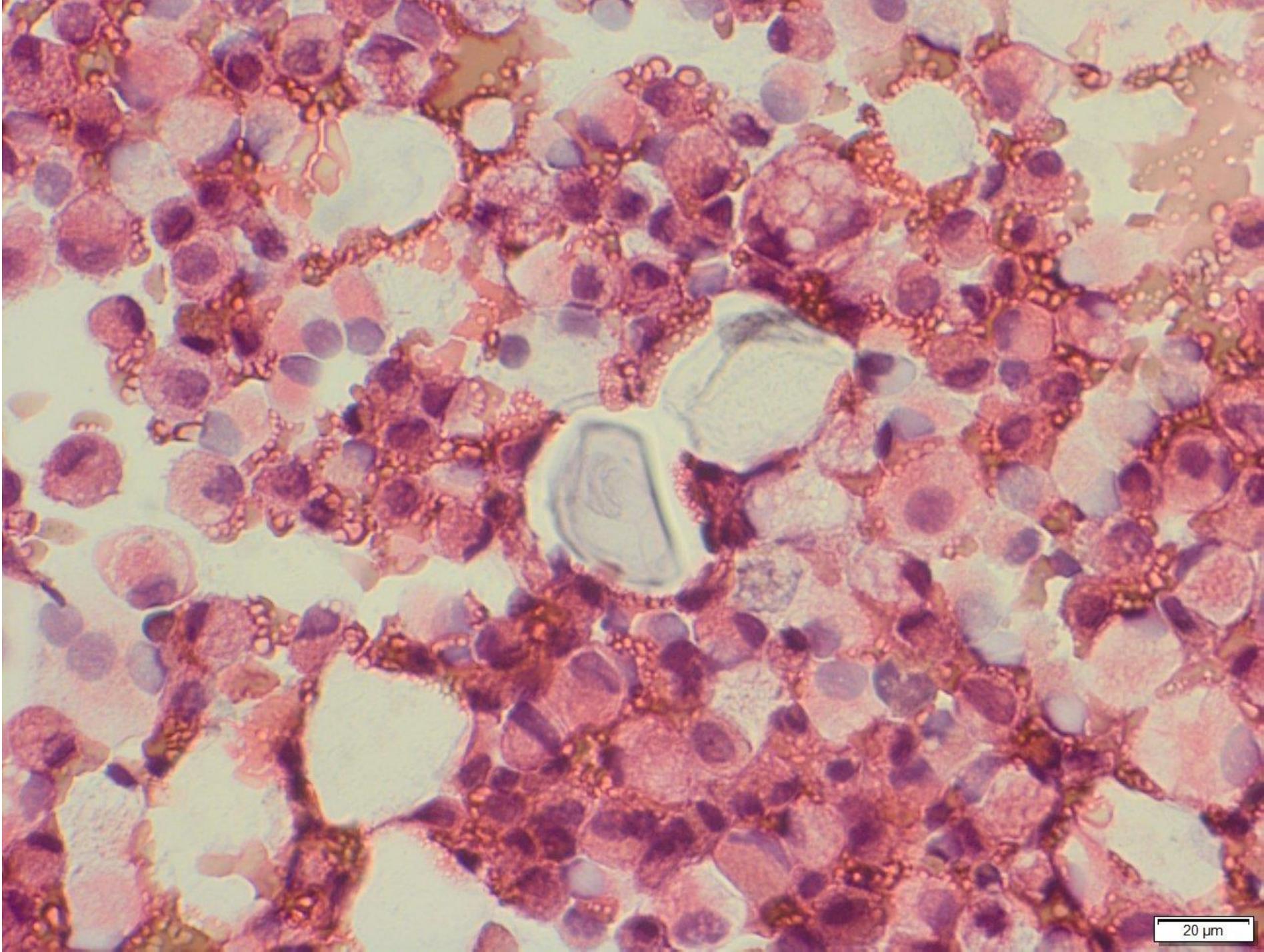
20 μ m

Säugling
3 Monate alt (M)
BAL

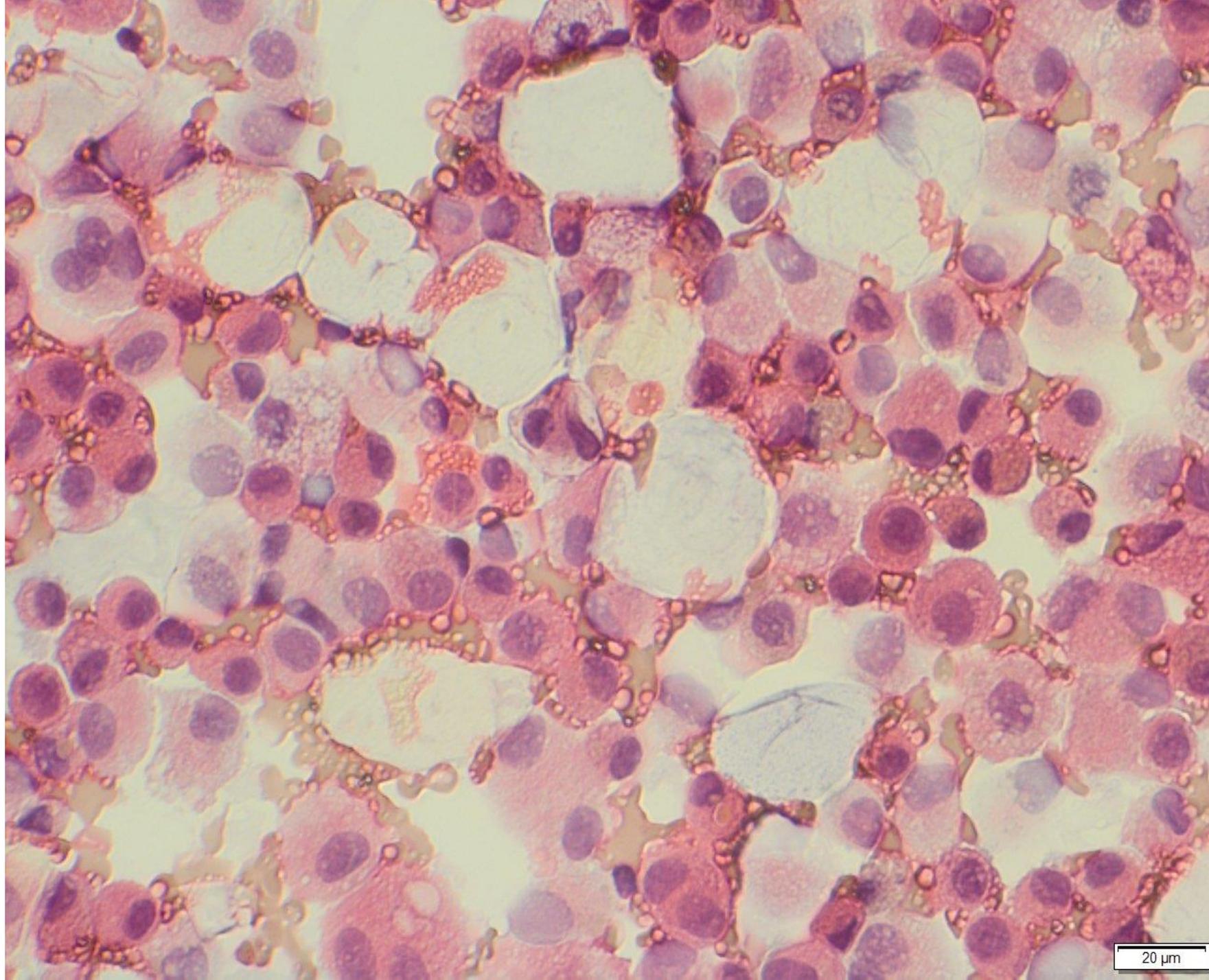


20 µm

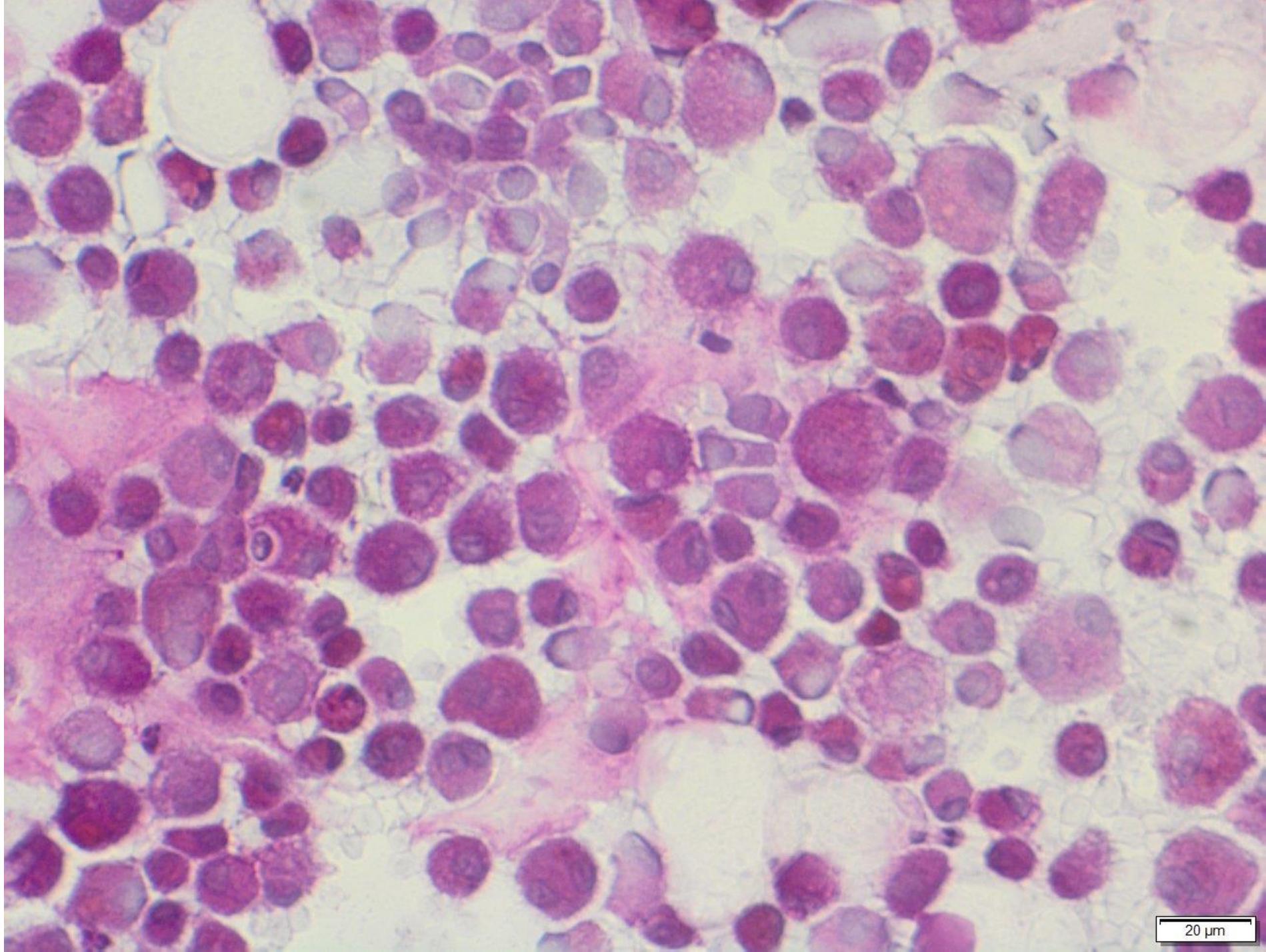
Säugling
3 Monate alt (M)
BAL



Säugling
3 Monate alt (M)
BAL



Säugling
3 Monate alt (M)
BAL
PAS-Färbung



20 µm

BAL

Prozentuale Auszählung

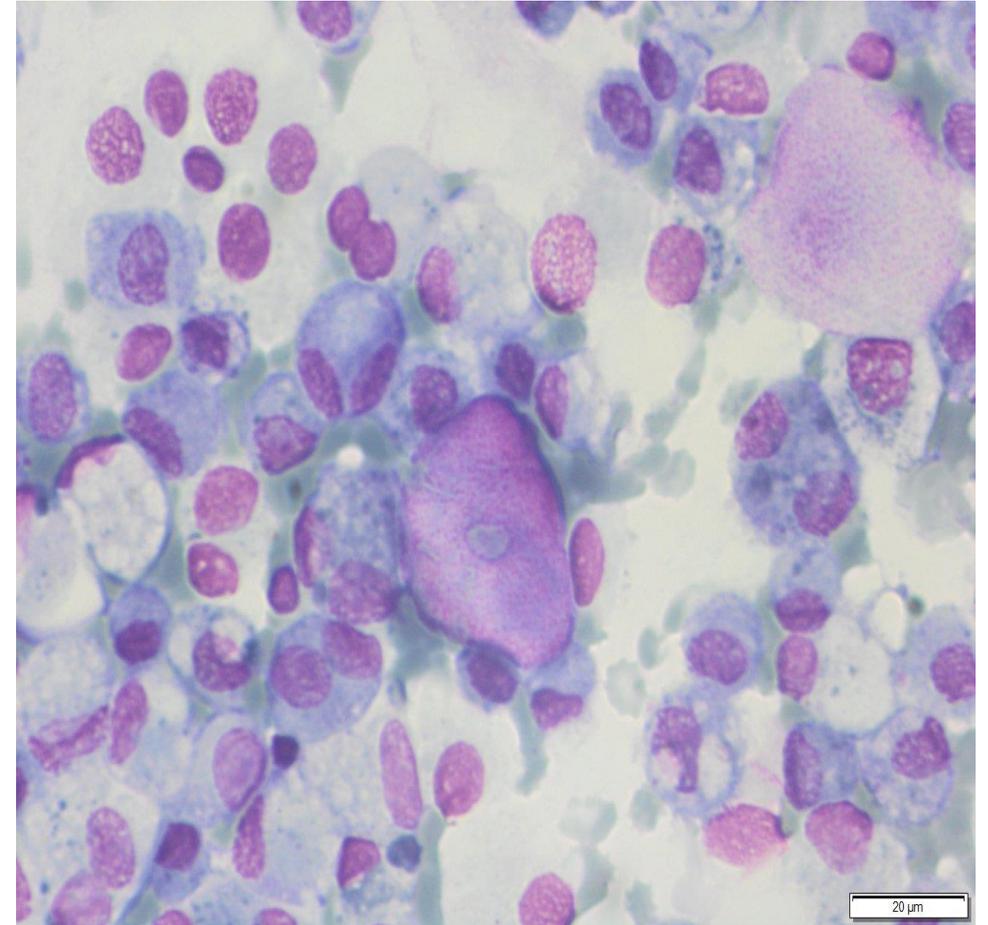
• Alveolarmakrophagen:	94
• Lymphozyten:	4
• Granulozyten:	1
• <u>Eosinophile:</u>	<u>1</u>
	100%

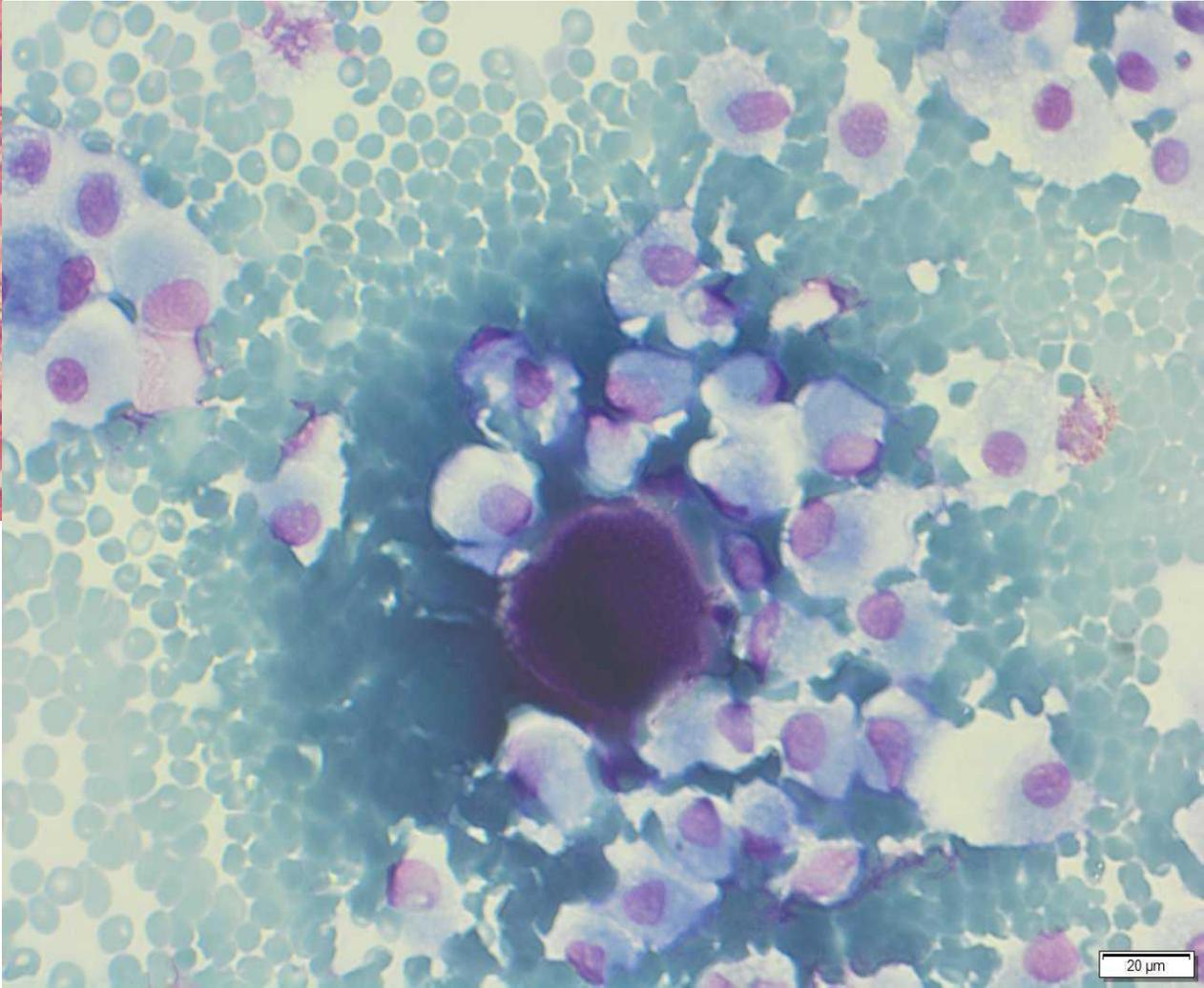
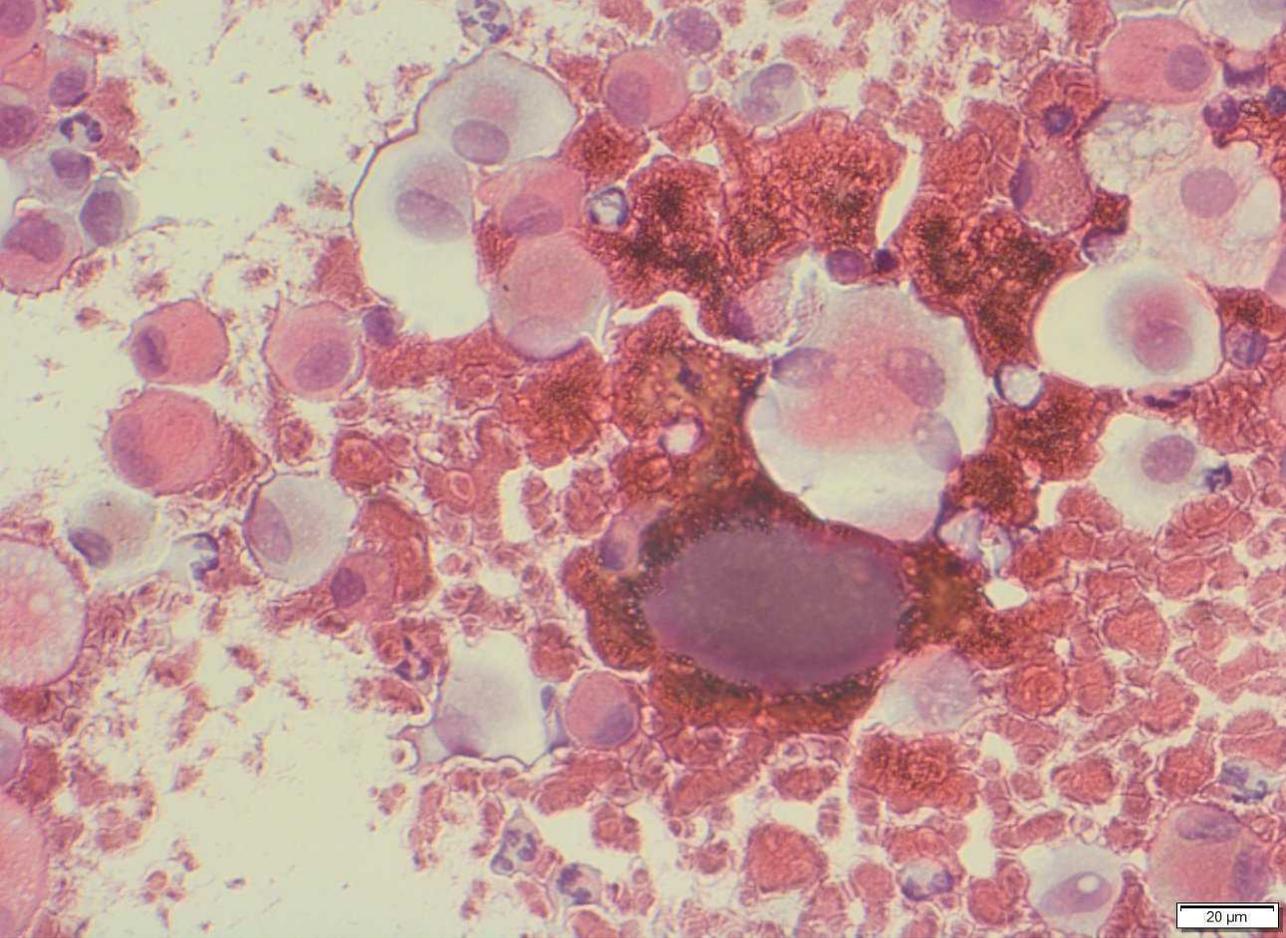
Zytochemie:

• Eisen-Färbung:	1%
• Sudan-Färbung:	1% (normal <6%)
• PAS-Färbung:	sehr schwach positiv

Ted-Abfrage

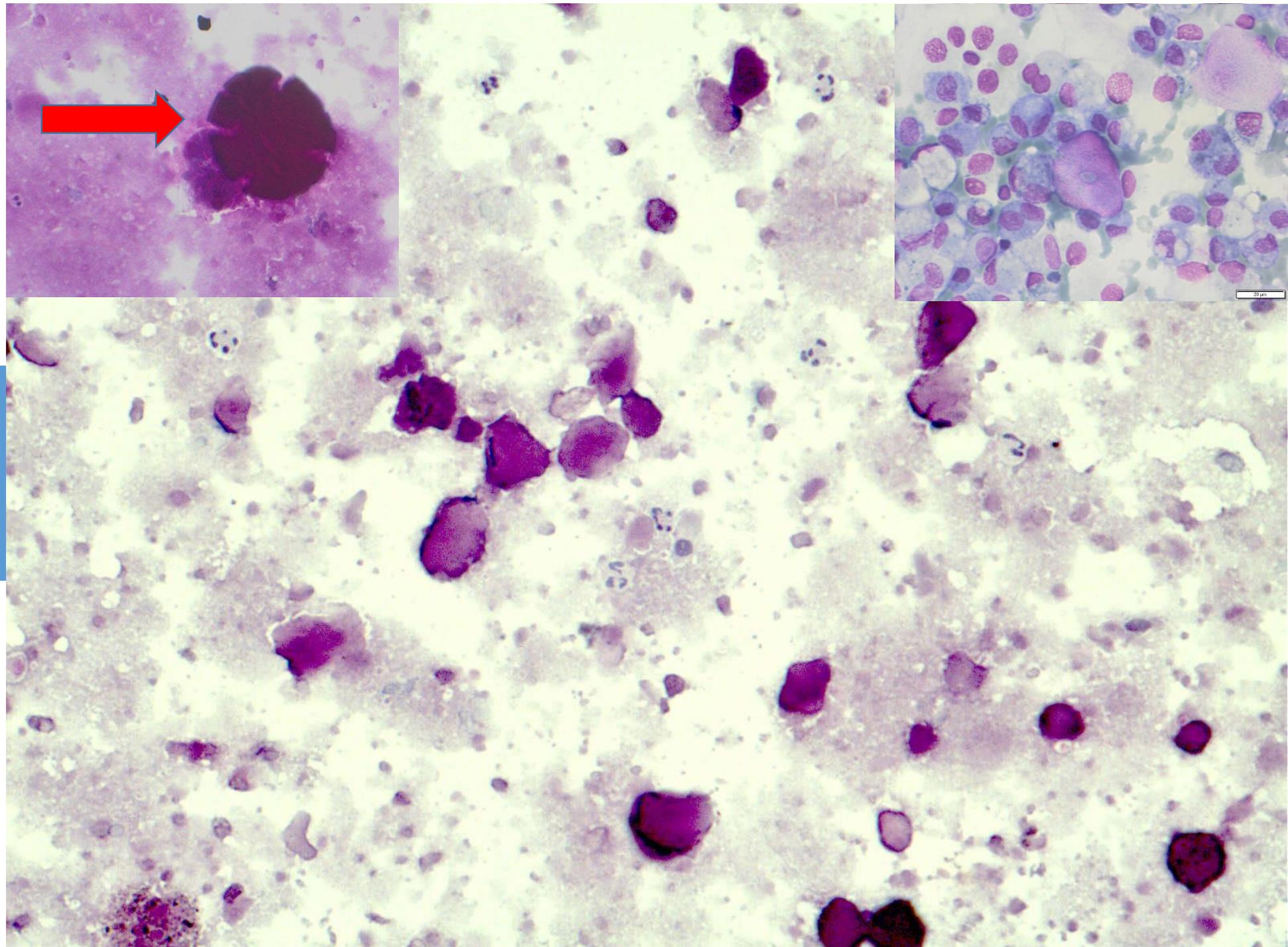
1. Alveolarproteinose
2. Langerhanszellhistiozytose
3. Pilze
1. Blutungen
2. Herpes
3. TBC
4. CMV
5. „Fremdmaterial“ oder etwas anderes



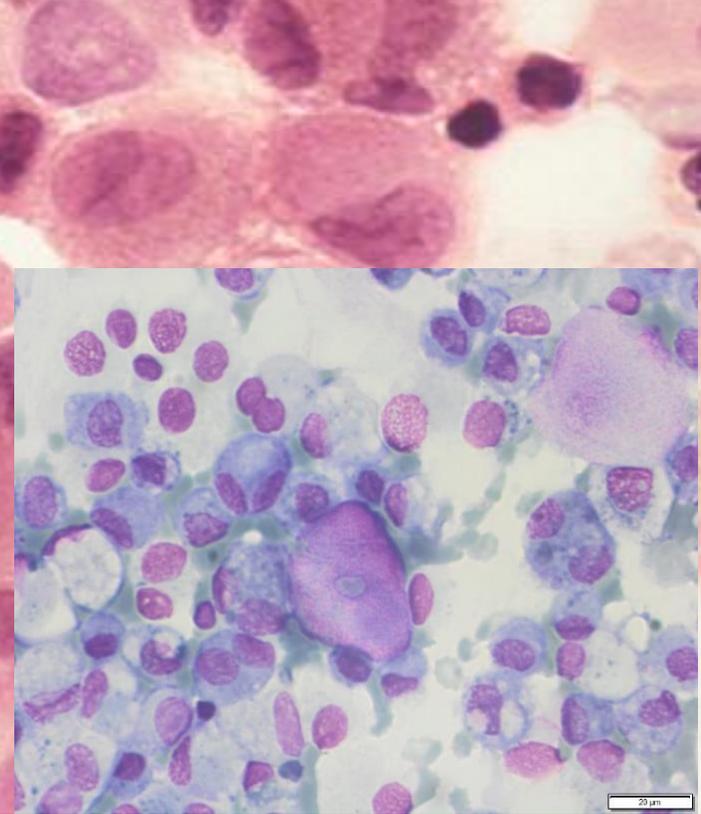
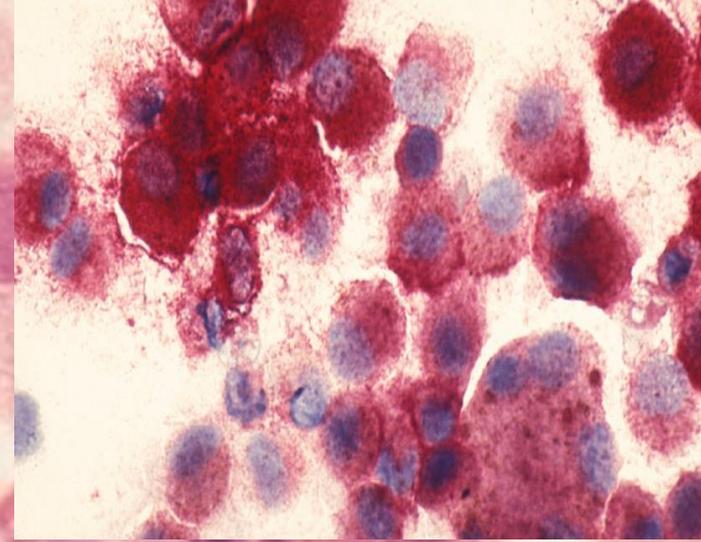
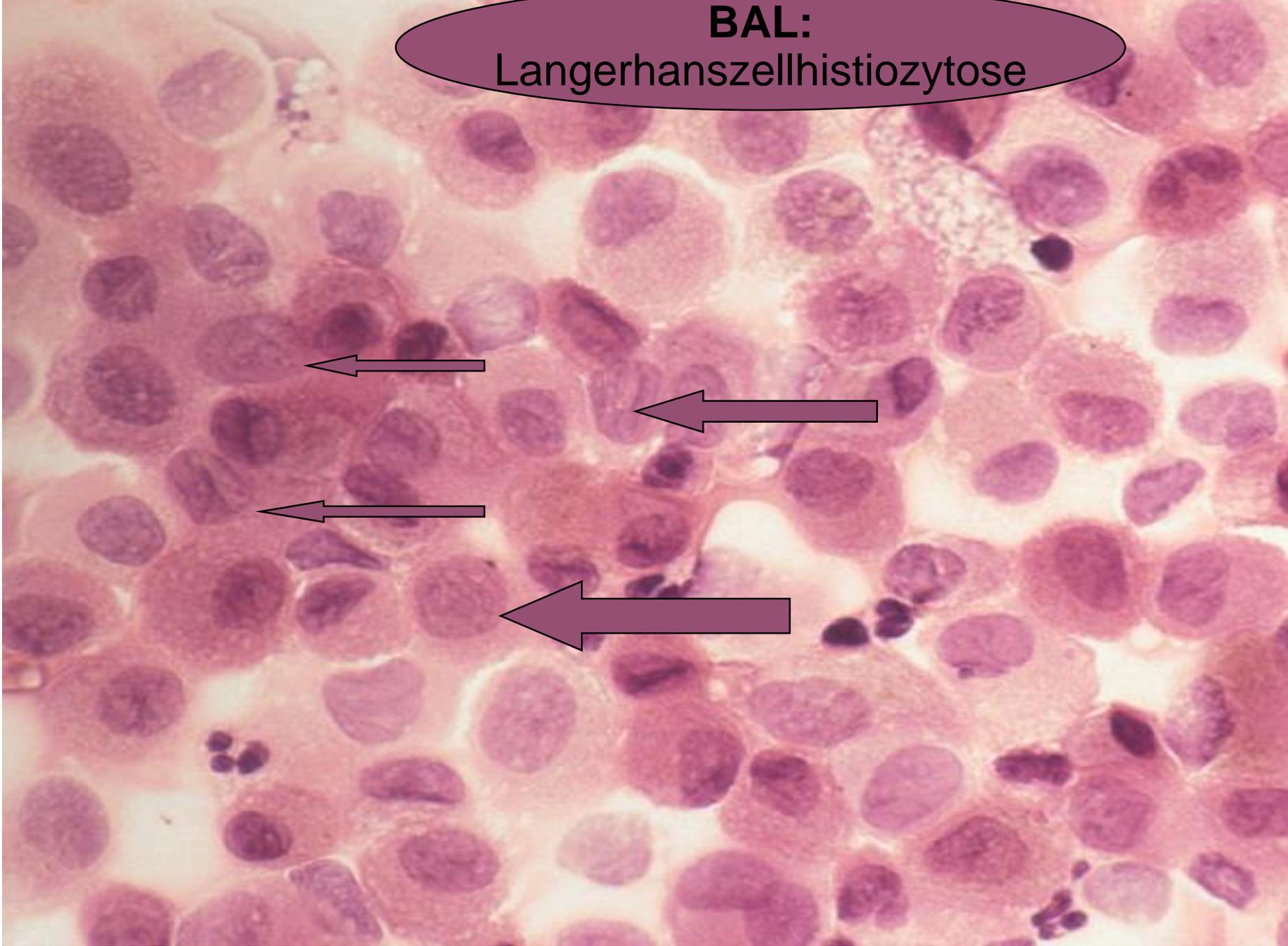


Differentialdiagnose

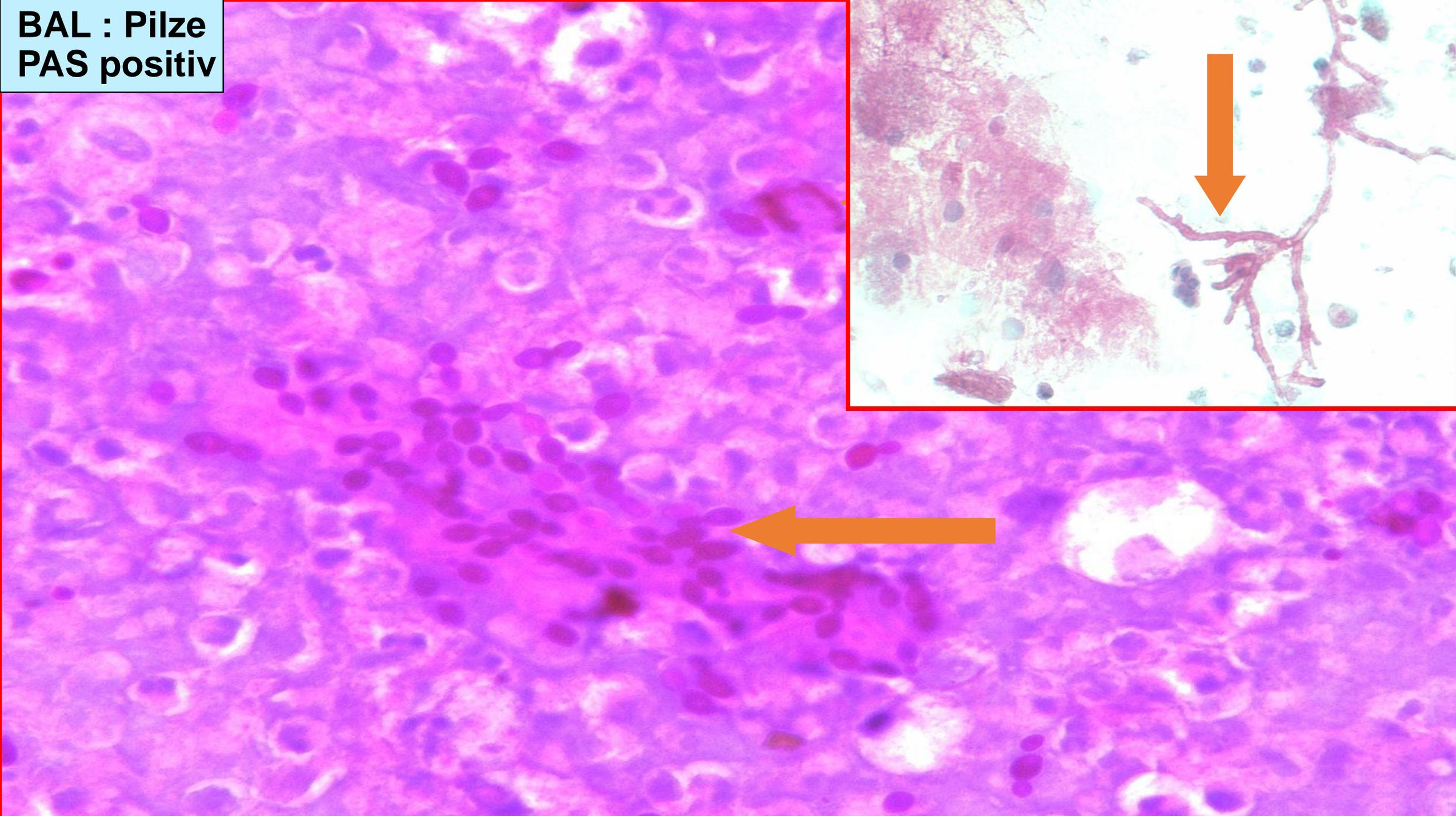
BAL: Alveoläre Proteinose:
PAS-positive
ovalären Korpuskeln



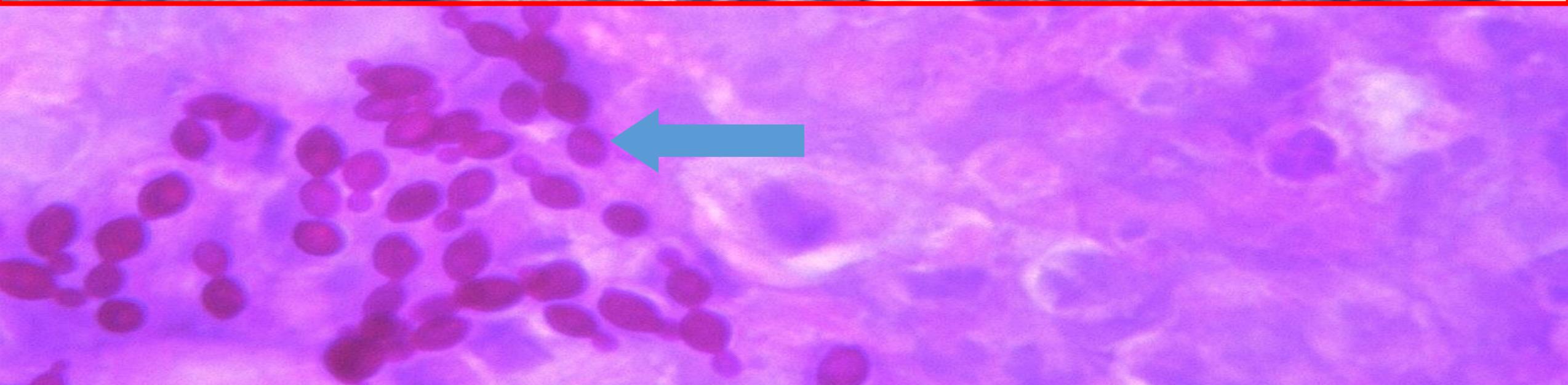
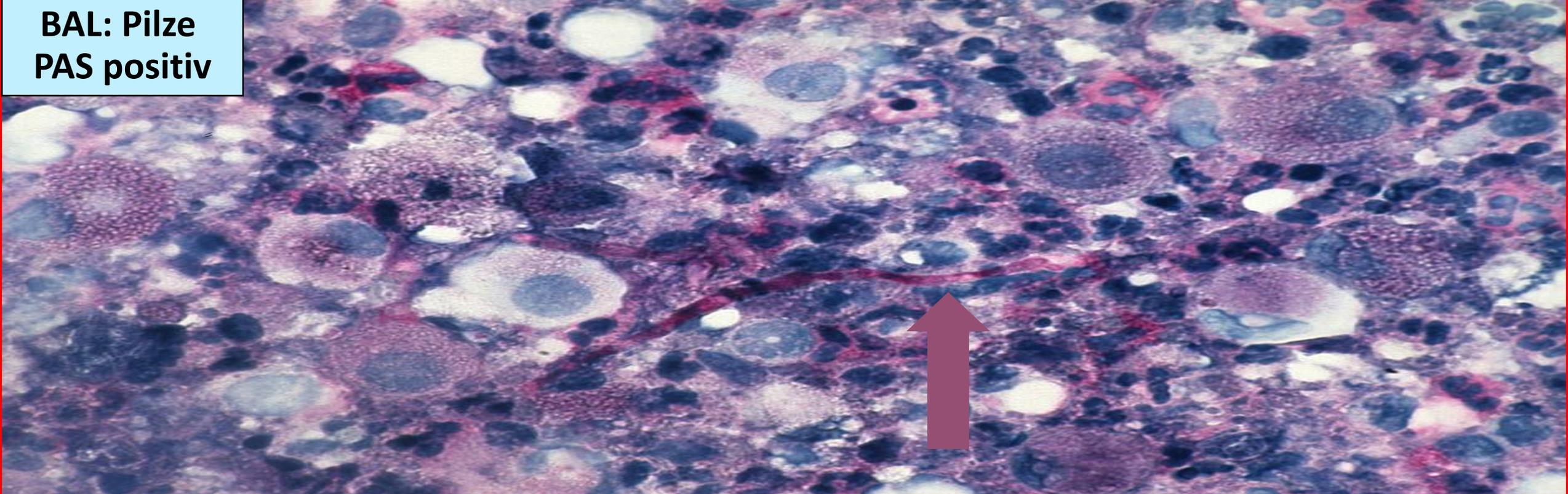
BAL:
Langerhanszellhistiozytose



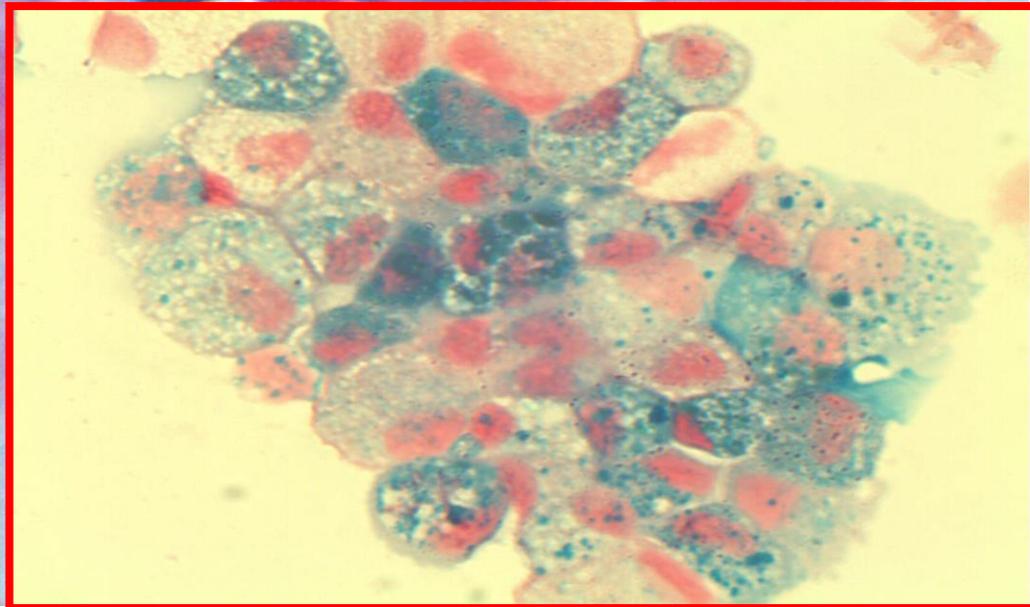
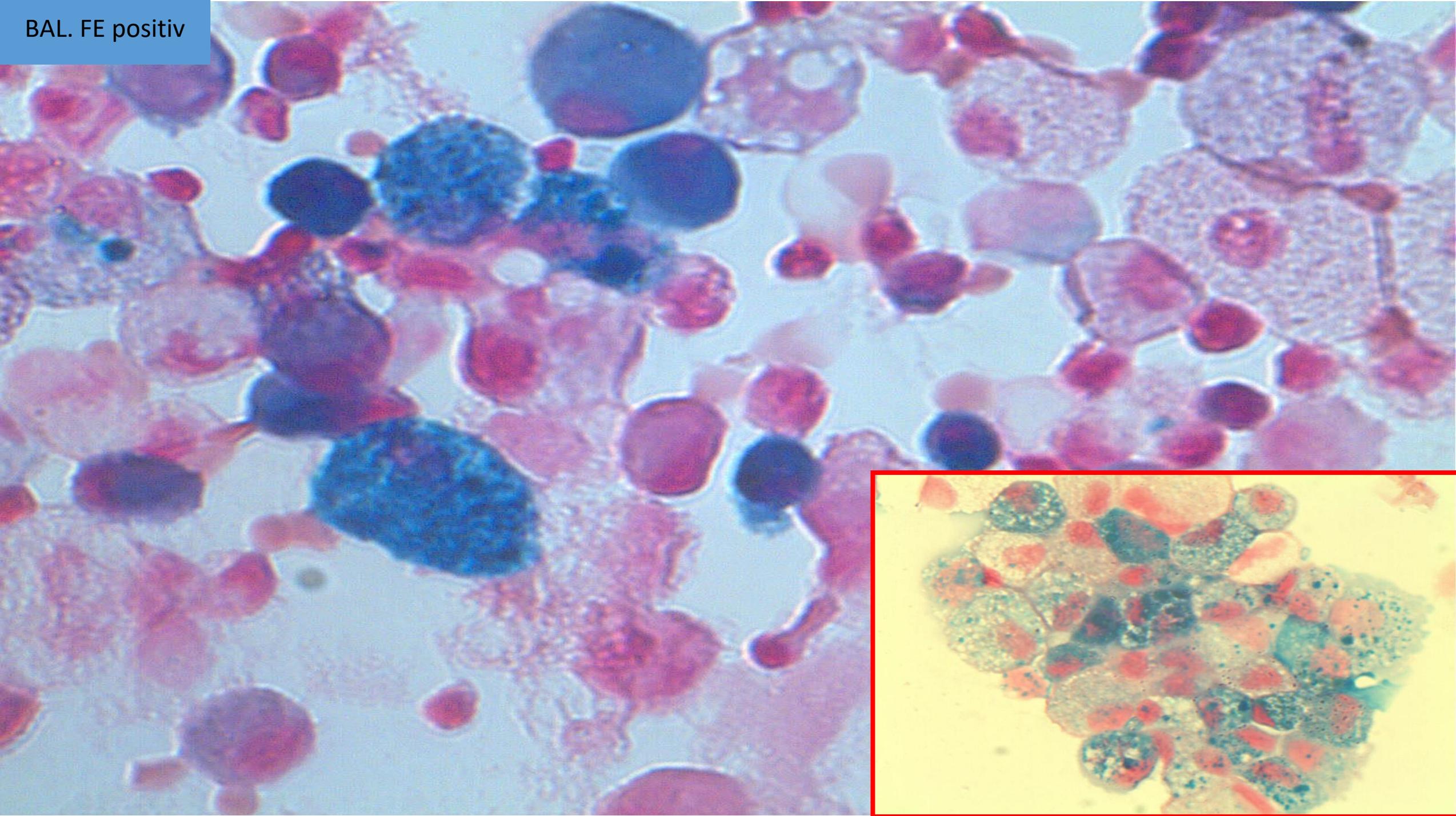
BAL : Pilze
PAS positiv



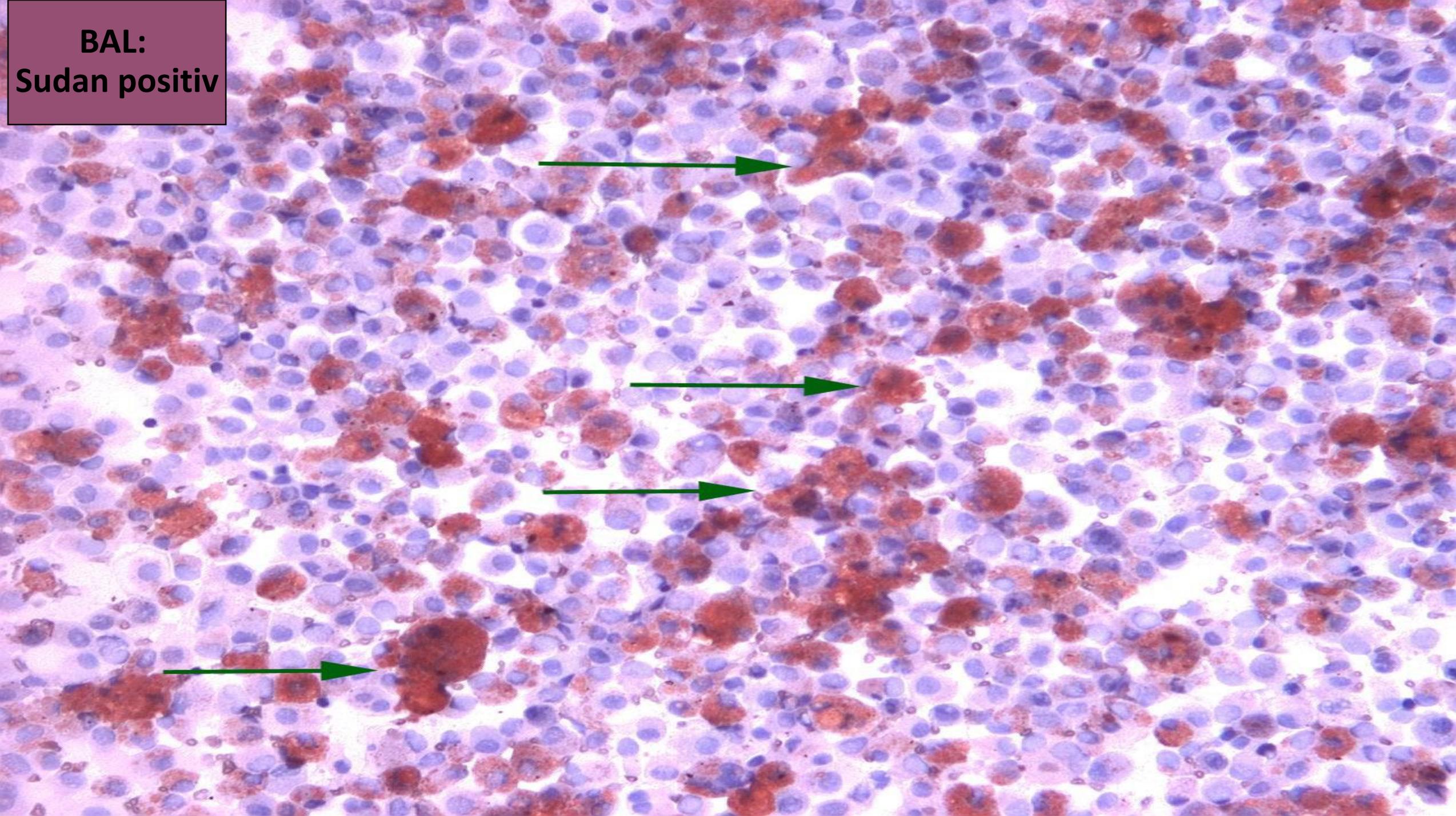
BAL: Pilze
PAS positiv



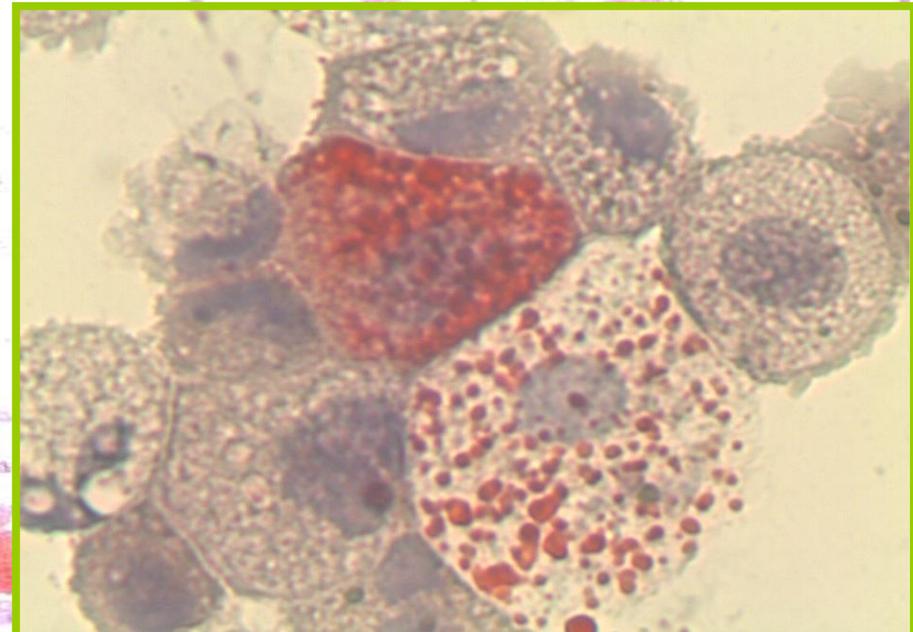
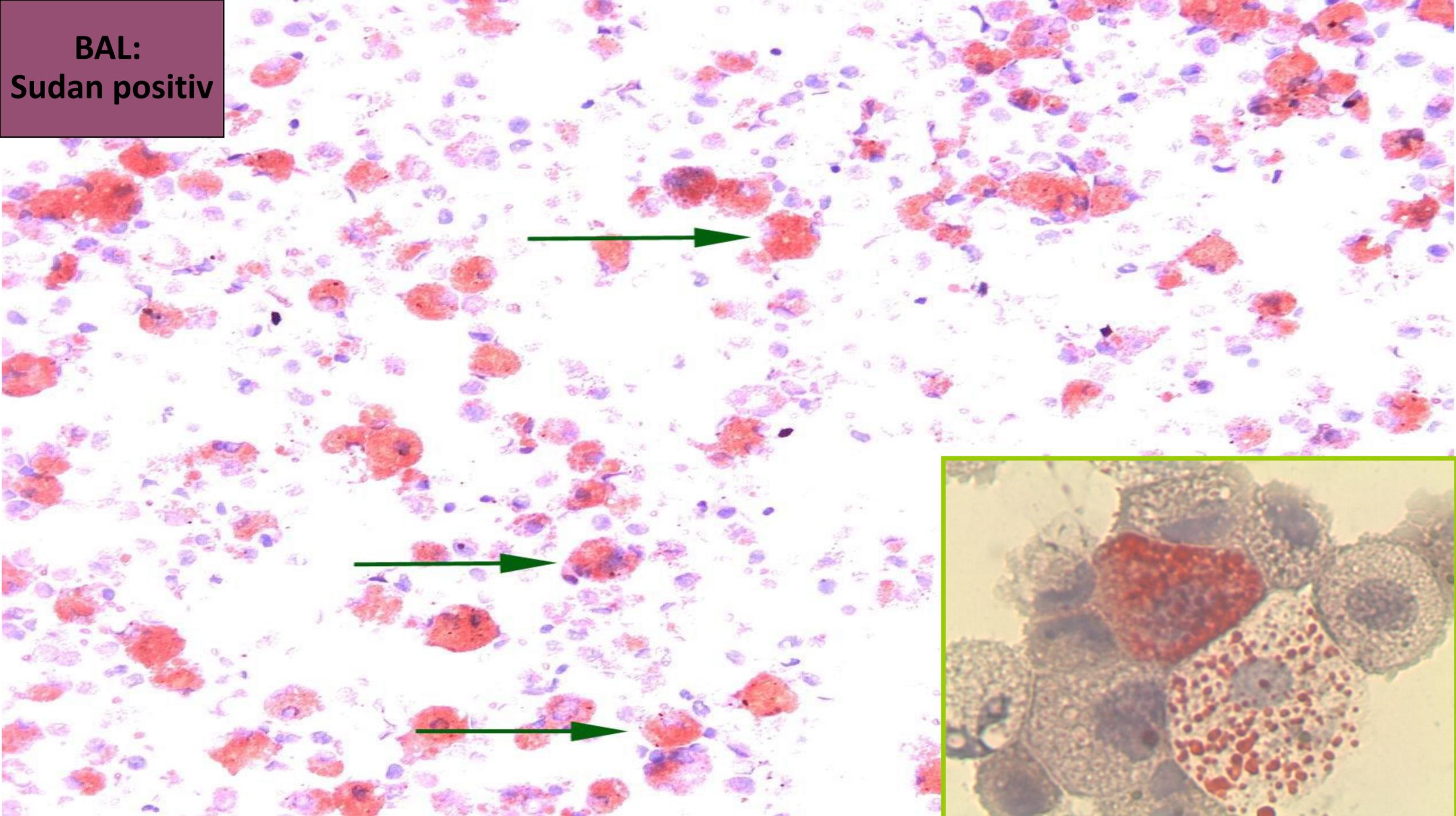
BAL. FE positiv



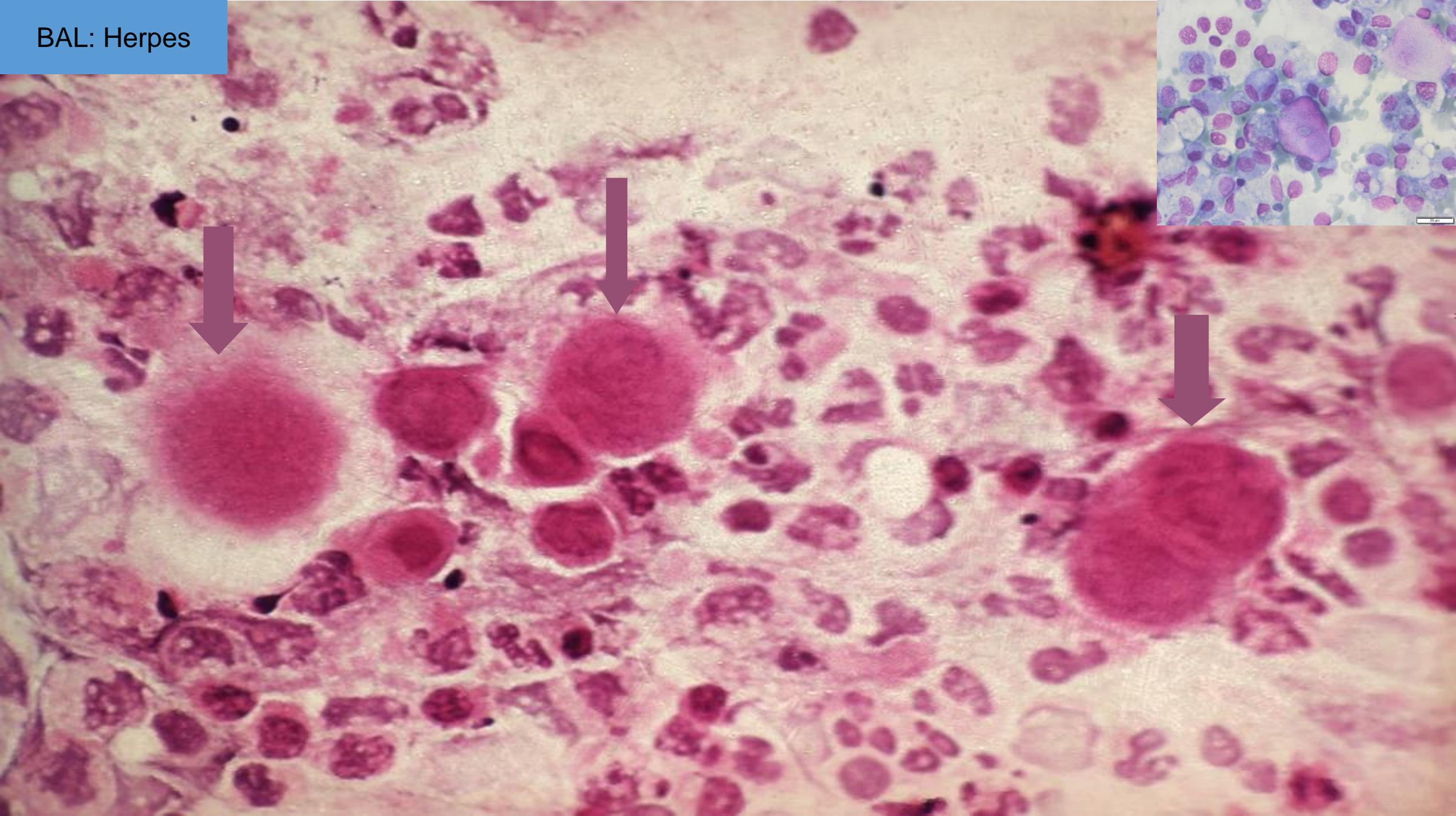
BAL:
Sudan positiv



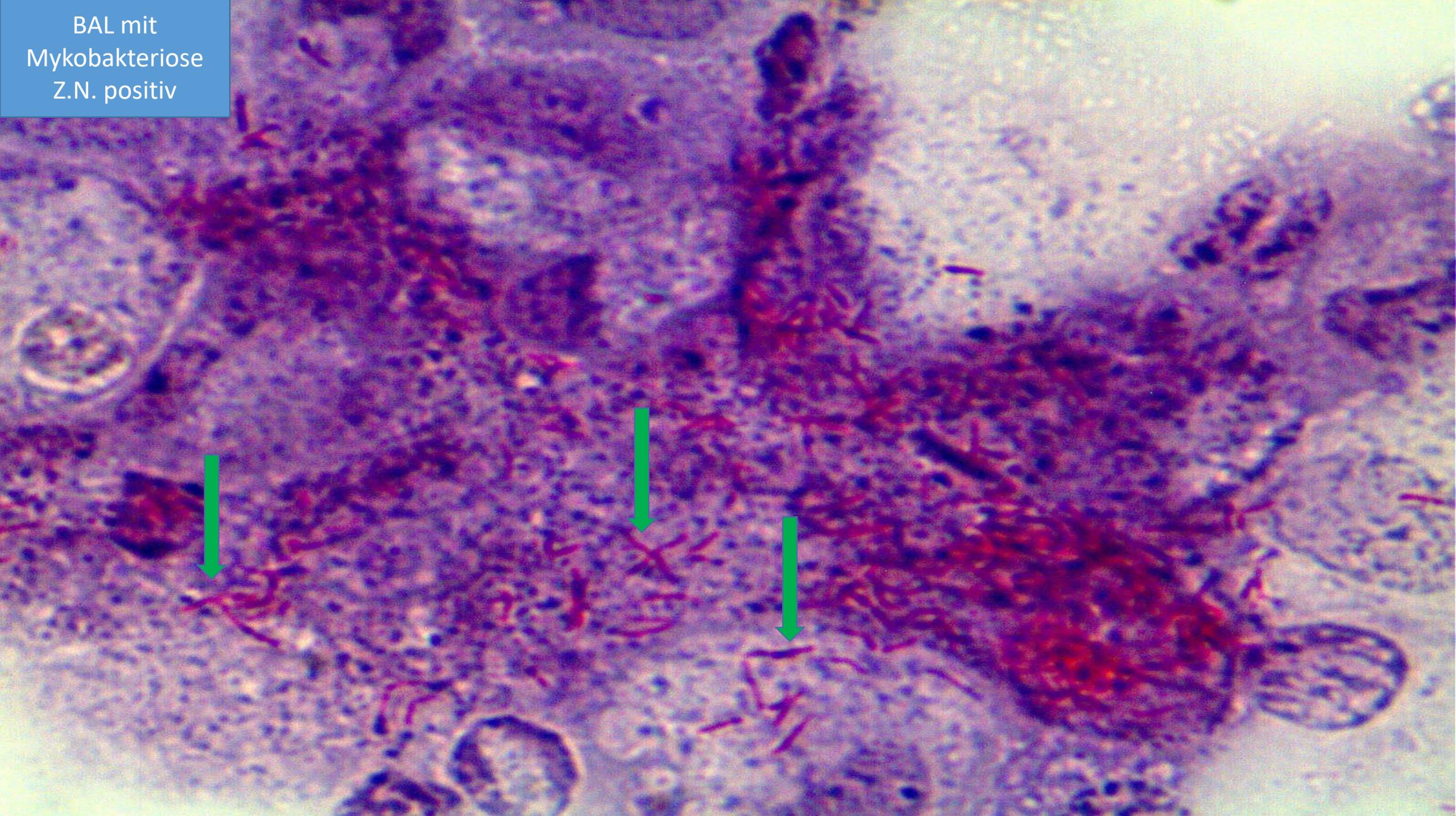
BAL:
Sudan positiv



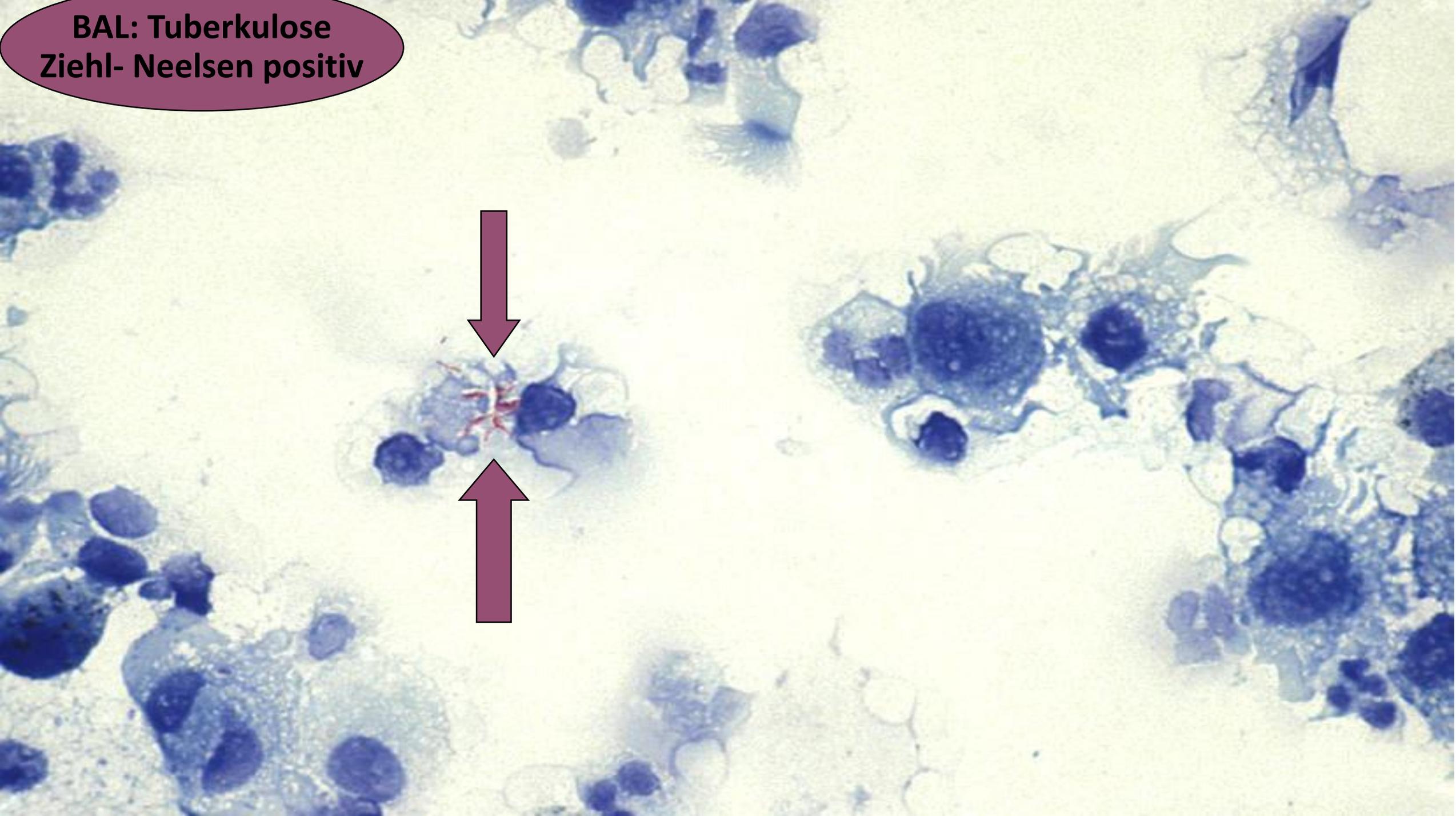
BAL: Herpes

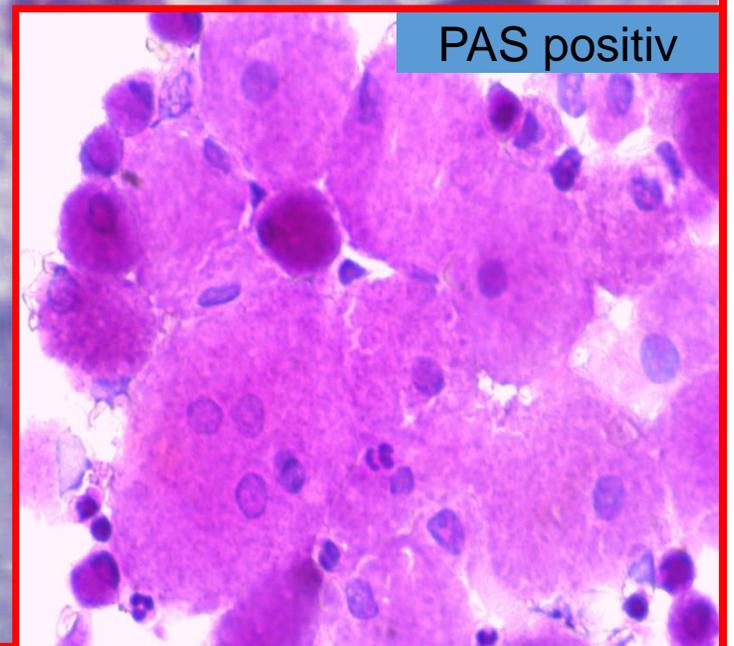
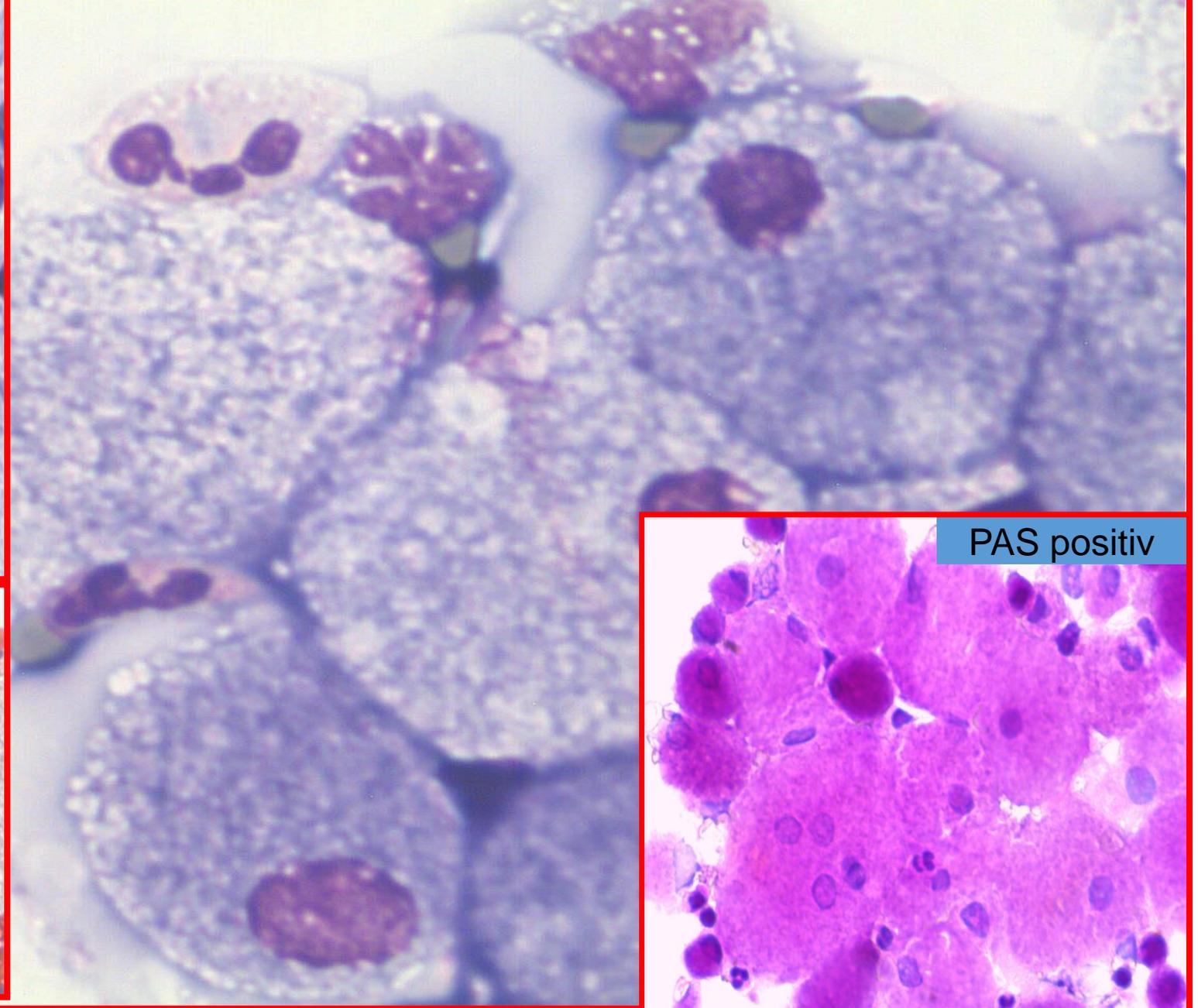
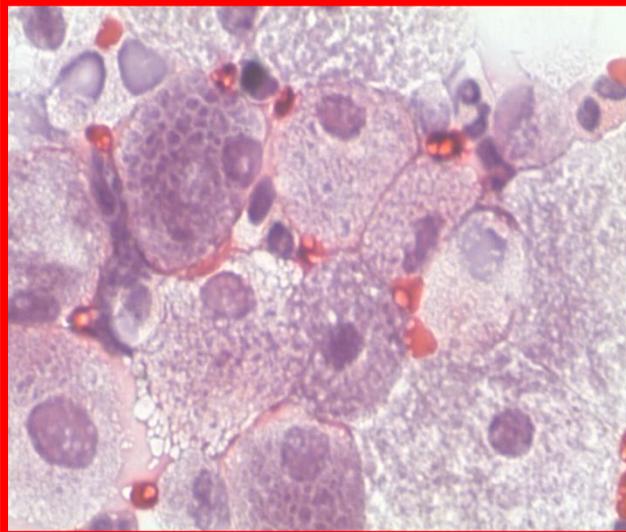
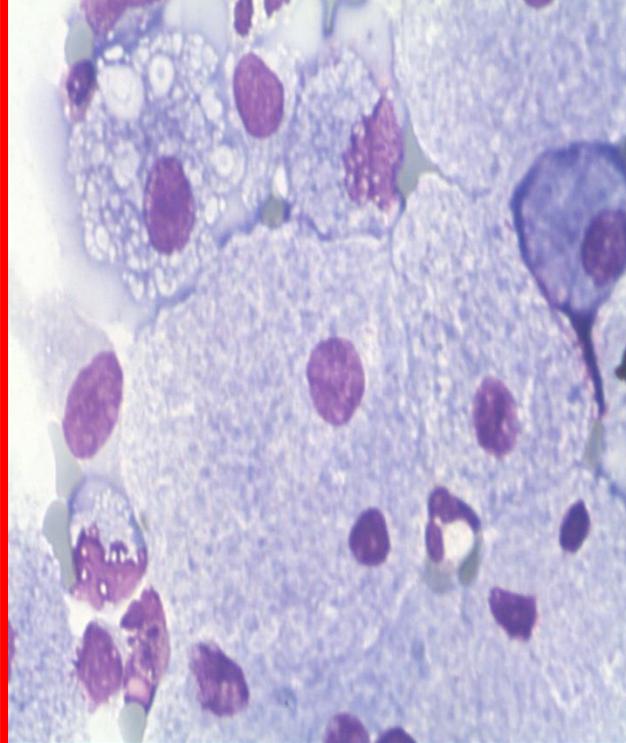


BAL mit
Mykobakteriose
Z.N. positiv

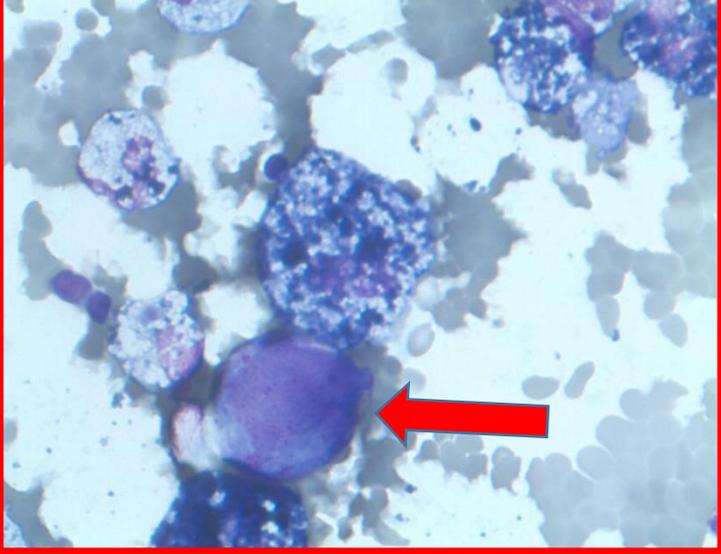


**BAL: Tuberkulose
Ziehl- Neelsen positiv**

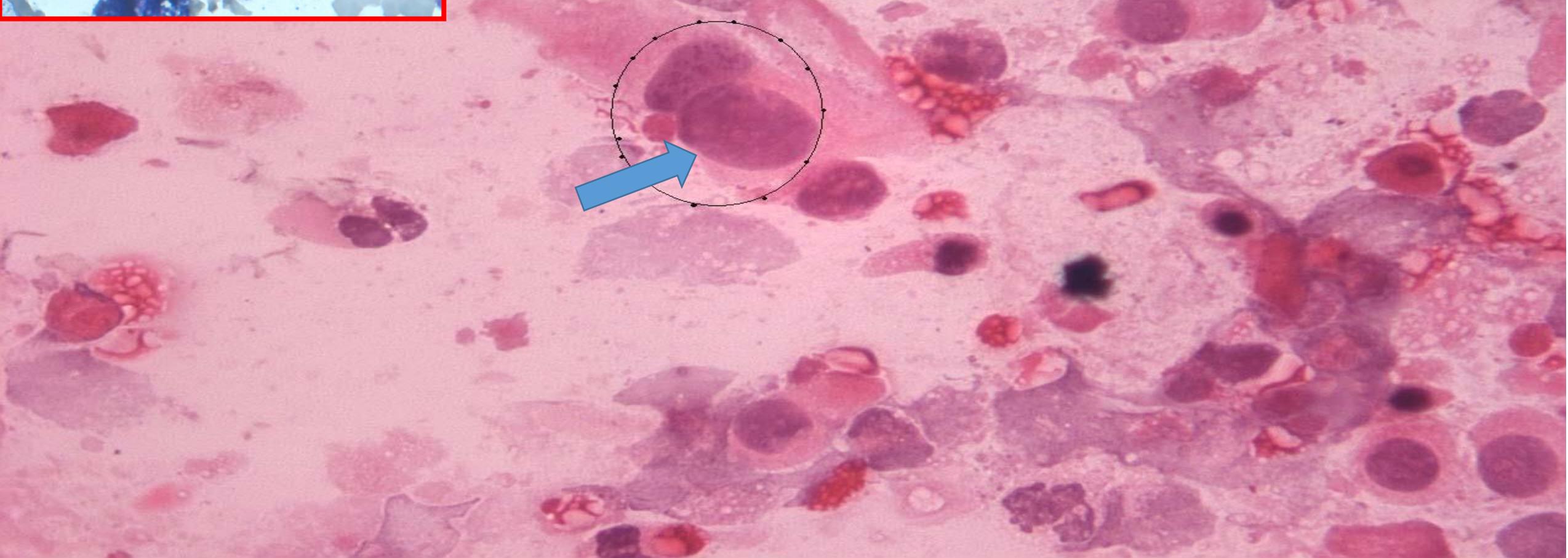
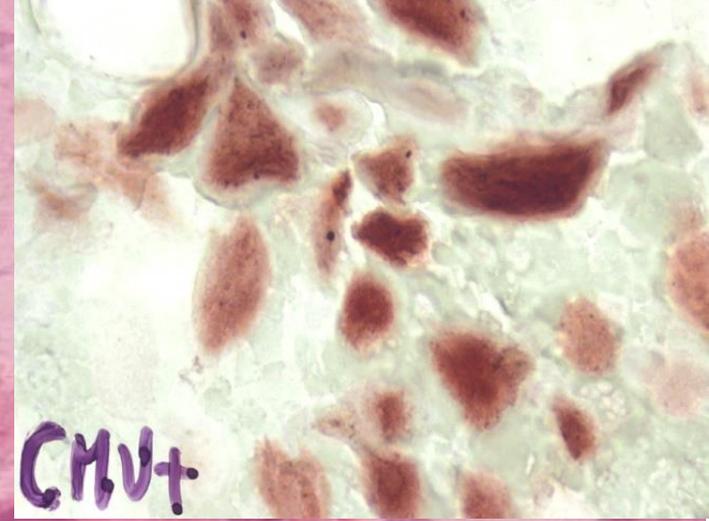




13. 08.1997 BAL : Morbus Niemann-Pick Typ A+B
Nachweis von Schaumzellen, PAS positiv



BAL: CMV



Diagnose

Normale Zellverteilung mit Ausfällungen in der BAL

Kommentar:

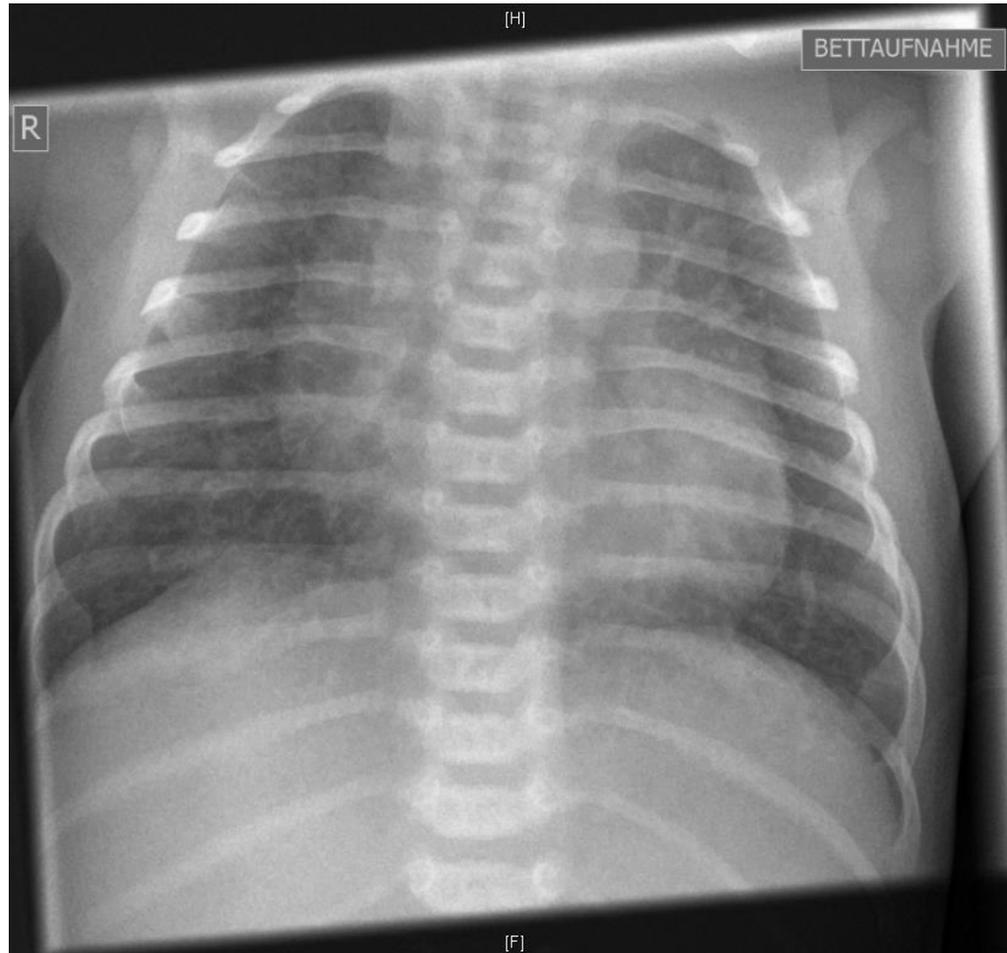
Es finden sich auffällige proteinreiche Ausfällungen „nach Recherche im klinischen Befunddokumentationssystem (ALIDA) bei dem Säugling möglicherweise eine Mekoniumaspiration (MAS) vor.

Differentialdiagnose:

Nahrungsbestandteile (Milch); bei fehlender Positivität in der Sudan-Färbung ist dies jedoch nicht abschließend festzulegen.

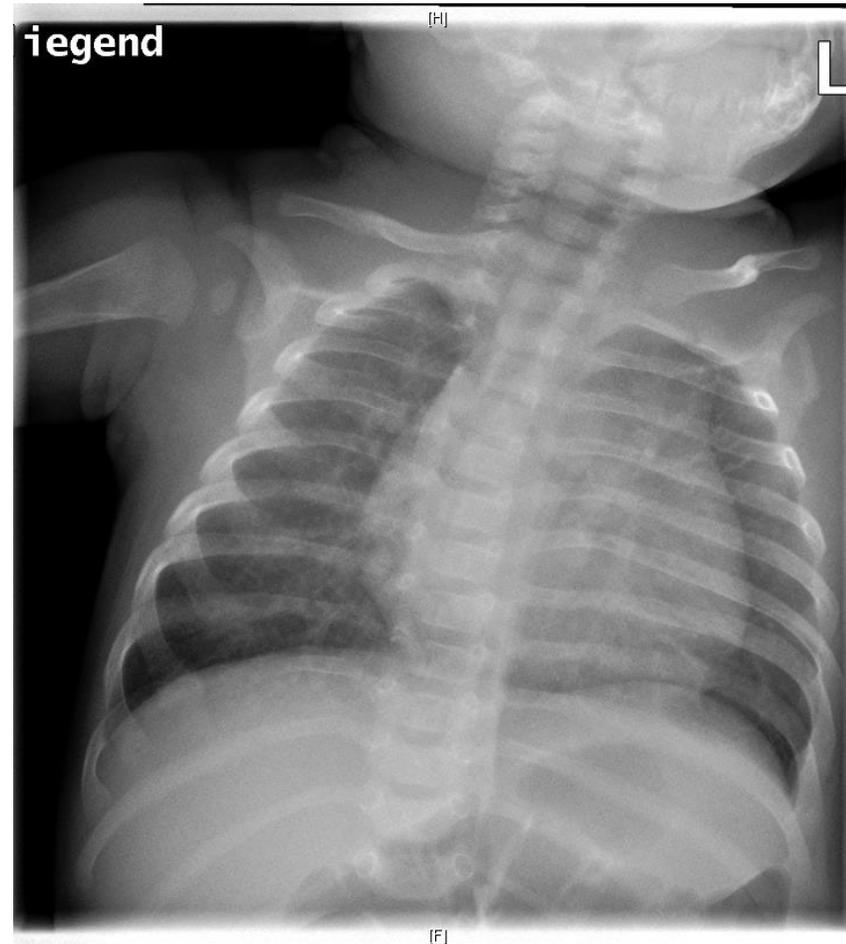
Eine sichere Einordnung gelingt zytomorphologisch somit nicht.

Der typische Befund einer A.-Proteinose liegt bei Negativität in der PAS-Färbung nicht vor.



Röntgen Thorax vom 15.11.2021:

Bipulmonale dezente diffuse, flächige milchglasartige Verschattungen und retikuläre Verdichtungen. Befund gut vereinbar mit einer Mekoniumaspiration



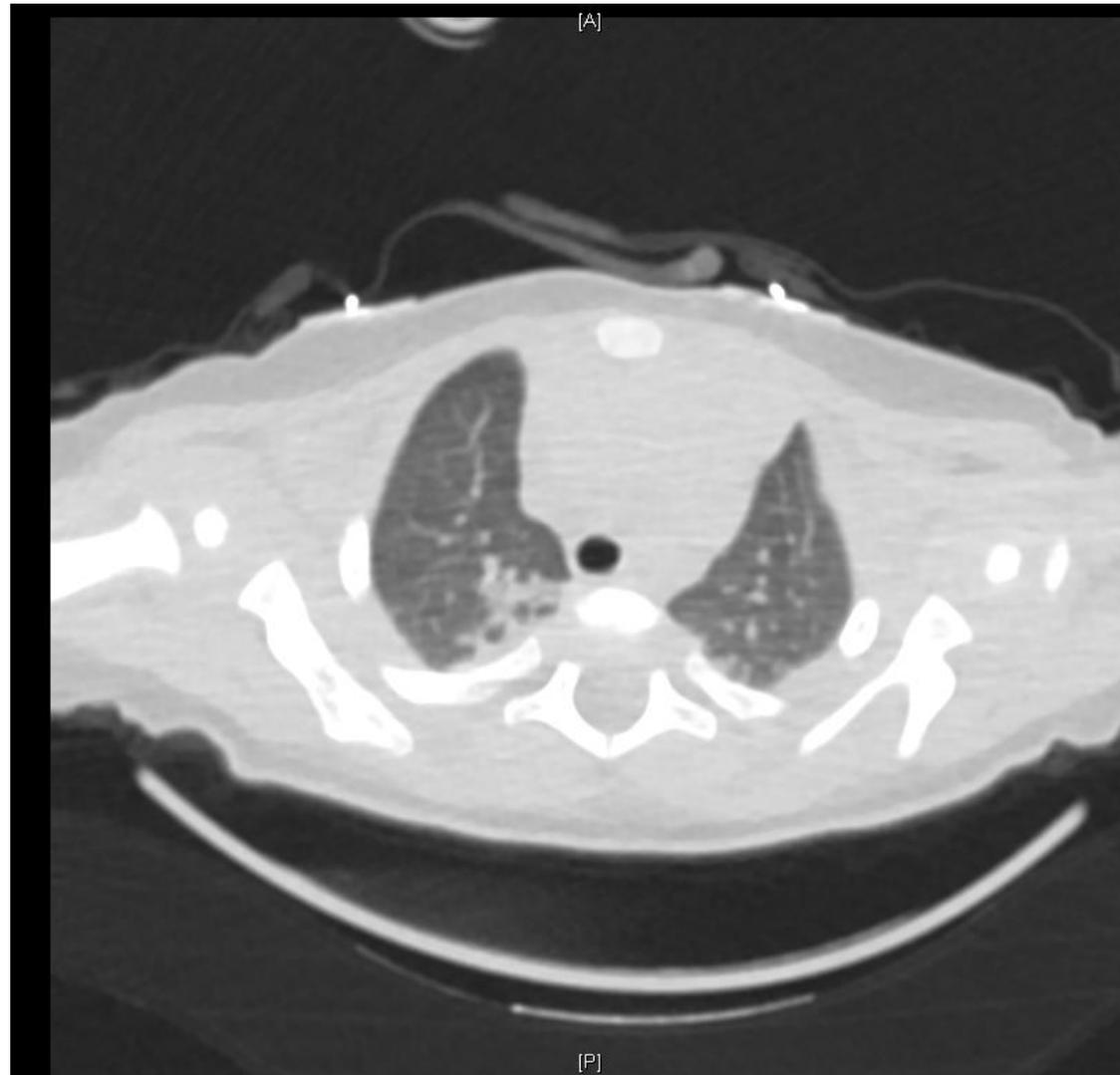
Röntgen Thorax vom 13.01.2022:

Die vorgeschriebenen Befunde sind noch deutlich zu sehen, aber insgesamt rückläufig

Arztbrief von 31. 01. 2022

PD Dr. med. N. Schwerk Oberarzt Päd. Pneumologie

- Chronische Tachypnoe des Säuglings, möglicherweise als Folge einer Mekoniumaspiration - Reifes Neugeborenes der 40 + 6. SSW, Geburtsgewicht 4.200 g, Länge 56 cm, Apgar 9/10/10 - Geburt per sekundärer Sectio bei pathologischem CTG, grünes Fruchtwasser - Persistierende Tachypnoe bei Geburt bei allzeit guten Sauerstoffsättigungen –
- Stationäre Behandlung bei V.a. atypische konnatale Pneumonie vom 16.-30.11.2021 –
- Bipulmonale, retikuläre und z. T. milchglasartige Verdichtungen im Rö.-Thorax 11/2021 Persistierendes Foramen ovale mit Links-Rechts-Shunt - Kein Hinweis auf eine pulmonalarterielle Hypertonie



CT-thorax vom 15. 2. 2022:

Rechts dorsomedial umschriebene Verdichtung im Sinne einer Konsolidierung DD Vernarbung. Restliches Lungenparenchym unauffällig, insbesondere kein Milchglas oder andere suggestiven Befunde für eine interstitielle Lungenerkrankung

Aktuelle Diagnosen von 17. 02. 2022

PD Dr. med. N. Schwerk Oberarzt Päd. Pneumologie

- Chronische Tachypnoe des Säuglings, a.e. als Folge einer Mekoniumaspiration
- Reifes Neugeborenes der 40 + 6. SSW, Geburtsgewicht 4.200 g, Länge 56 cm, Apgar 9/10/10 - Geburt per sekundärer Sectio bei pathologischem CTG, grünes Fruchtwasser - Persistierende Tachypnoe bei Geburt bei allzeit guten Sauerstoffsättigungen - Stationäre Behandlung bei V.a. atypische konnatale Pneumonie vom 16.-30.11.2021 - Bipulmonale, retikuläre und z. T. milchglasartige Verdichtungen im Röntgen-Thorax 11/2021

Konzept:

- Kindspech (Bezeichnung für **Mekonium**) **ist** der schwärzlich-grüne, geruchlose Stuhl des Kindes, der sich während der Schwangerschaft ansammelt. Es besteht aus verschiedenen Substanzen. Er enthält Lanugohaare, Hautzellen und Körpersekrete und **ist** klebrig und zäh. Normalerweise wird der erste Stuhl nach der Geburt bis zum vierten Tag ausgeschieden.
- Dem Mekoniumaspirationssyndrom geht ein vorzeitiger Abgang des Mekoniums ins Fruchtwasser voraus. Mekoniumhaltiges Fruchtwasser ist keineswegs selten, denn 13 % aller lebenden Neugeborenen werden aus mekoniumhaltigem Fruchtwasser geboren. Von diesen Kindern entwickeln 5 % – 12 % ein **MAS**.

Folgende Erkrankungen sind gehäuft mit einem MAS assoziiert

- Schwieriger und verlängerter Geburtsverlauf Infektion des Feten pränatale Infektionen
- Übertragung (Gestationsalter > 42 SSW (Schwangerschaftswochen))
- Mütter mit Drogenabusus, insbesondere [Nikotin](#), [Alkohol](#), [Kokain](#)
- Mütterliche Erkrankungen wie [Diabetes mellitus](#), [Bluthochdruck](#) oder andere Erkrankungen des [Herz-Kreislaufsystems](#)
- [Fehlbildungen](#) oder krankhafte Veränderungen der [Nabelschnur](#)
- ([Intrauterine Wachstumsretardierung](#))
- Die [Frühgeburtlichkeit](#) stellt dagegen kein erhöhtes Risiko für ein MAS dar.
- Ein MAS bei Frühgeborenen unter der 32. SSW ist eher selten

Auslösendes Ereignis für ein MAS

- Der Entwicklung eines MAS geht in der Regel eine fetale Notsituation (z. B. Sauerstoffminderversorgung der Gewebe (Hypoxie) oder ein unzureichender Blutfluss beim Feten (Ischämie) voraus.
- Auf Grund der fetalen Stress- oder Schocksituation mit Blutfluss-Umverteilung zu den lebenswichtigen Organen (Herz und Gehirn) wird der Magen-Darm-Trakt des Feten zunächst unzureichend durchblutet, wobei es jedoch im weiteren Verlauf zu einer reaktiven Hyperperistaltik und in Verbindung mit einer Analsphinkter-Relaxierung zum Abgang von Mekonium in die Fruchthöhle kommt.
- Da beim Ungeborenen im Rahmen des Sauerstoffmangels kräftige Atembemühungen ausgelöst werden, kann das im Fruchtwasser schwimmende Mekonium bis tief in die Atemwege eindringen.

Was passiert, wenn das Baby grünes Fruchtwasser geschluckt?

- Das Mekonium kann dabei die Lunge und die Lungenbläschen verkleben, wodurch der Säugling nach der Geburt nicht mehr atmen kann.
- Atemnot und damit verbundene Herzstörungen können die Folge sein.
- Aber auch das ist sehr sehr selten und kann inzwischen sehr gut behandelt und therapiert werden.

- Eine intrapartale Mekoniumaspiration kann eine entzündliche Pneumonitis und eine mechanische bronchiale Obstruktion mit Atemnotsyndrom verursachen. Die Befunde schließen eine **Tachypnoe**, Rasselgeräusche, Zyanose oder eine erniedrigte Sauerstoffsättigung ein.
- Die Diagnose wird vermutet, wenn nach der Geburt ein Atemnotsyndrom auftritt und das Fruchtwasser Mekonium enthält und sich durch eine Thoraxaufnahme bestätigt.
- Säuglinge mit Atemnot werden intubiert und unter ständigen positiven Atemwegsdruck (CPAP) oder mechanische Beatmung gesetzt.
- Die Behandlung stark betroffener Säuglinge mit Tensid verringert den Bedarf an extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO), beeinträchtigt jedoch nicht die Mortalität.
- Die Prognose hängt von den zugrunde liegenden physiologischen Ursachen ab.

Symptome und Beschwerden

- Symptome sind **Tachypnoe**, Nasenflügeln, Einziehungen, Zyanose oder niedrige Sauerstoffsättigung, Knistern, Rasselgeräusche und grüngelbe Farbe der Nabelschnur, des Nagelbetts oder der Haut. Die Mekoniumfarbe kann man im Oropharynx und bei Intubation im Larynx und der Trachea sehen.
- Die Prognose ist im Allgemeinen gut.

Zusammenfassung

- Ist das Mekonium??
- Was ist Ihre Meinung dazu?
- Die Antwort ist
- MEKONIUM (MAS)
- Welche Rolle spielt die BAL
- Die BAL liefert wichtige Differentialdiagnosen bei Verdacht auf **MAS**, besonders im Hinblick auf eine **Tachypnoe** des Säuglings
- Dem Patient geht es deutlich besser nach der Behandlung.

Literatur:

- T. E. Wiswell, C. M. Gannon u. a.: *Delivery room management of the apparently vigorous meconium-stained neonate: results of the multicenter, international collaborative trial*. In: *Pediatrics*. 2000; 105, S. 1–7.
- M. Obladen: *Neugeborenenintensivpflege*. 6. vollständig überarbeitete Auflage. Springer Verlag.
- S. N. Ahanya, J. Lakshmanan, B. L. Morgan, M. G. Ross: *Meconium passage in utero: mechanisms, consequences, and management*. In: *Obstet Gynecol Surv*. 2005 Jan; 60(1), S. 45–56.
- H. S. Falciglia: *Failure to prevent meconium aspiration syndrome*.
- R. O. Davis, J. B. Philips, B. A. Harris, Jr, E. R. Wilson, J. F. Huddleston: *Fatal meconium aspiration syndrome occurring despite airway management considered appropriate*. In: *Am J Obstet Gynecol*. 1985;151, S. 731–736.
- R. F. Soll, P. Dargaville: *Surfactant for meconium aspiration syndrome in full term infants*. In: *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2), S. CD002054

**VIELEN DANK FÜR
IHRE AUFMERKSAMKEIT**



Fall 02 – PE Kolon

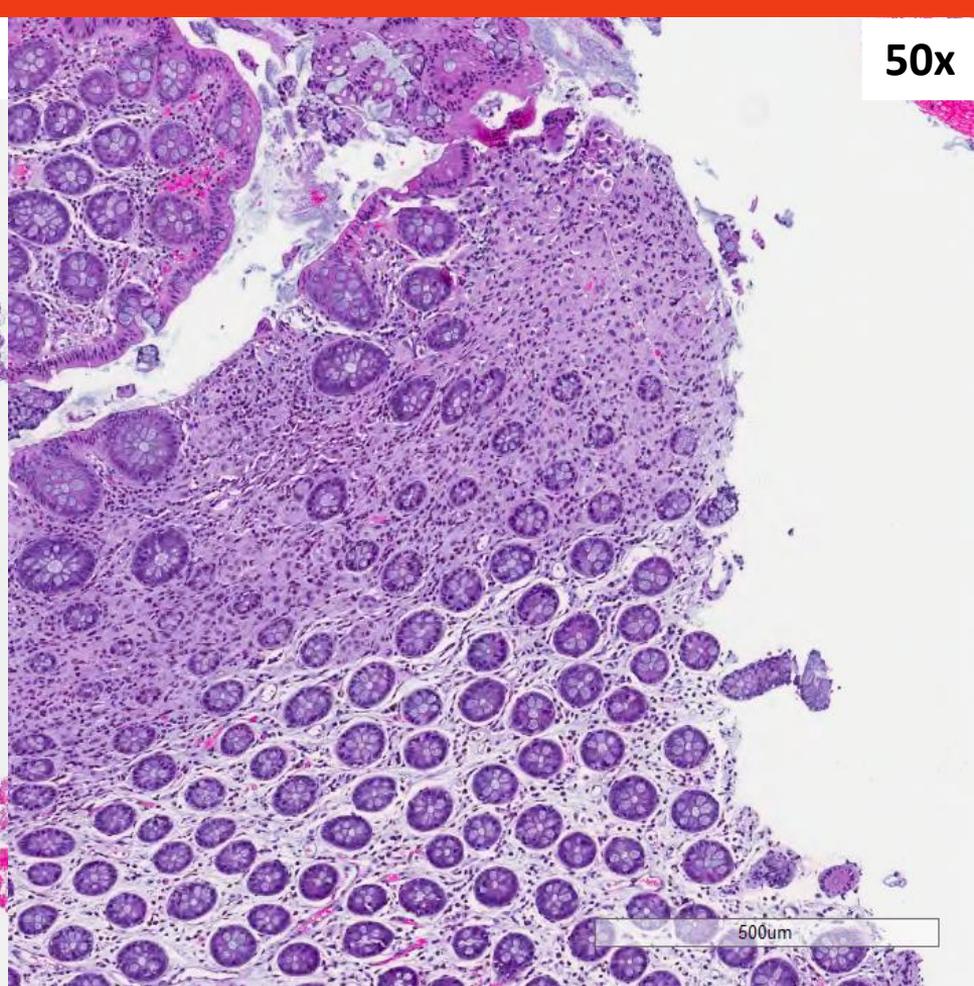
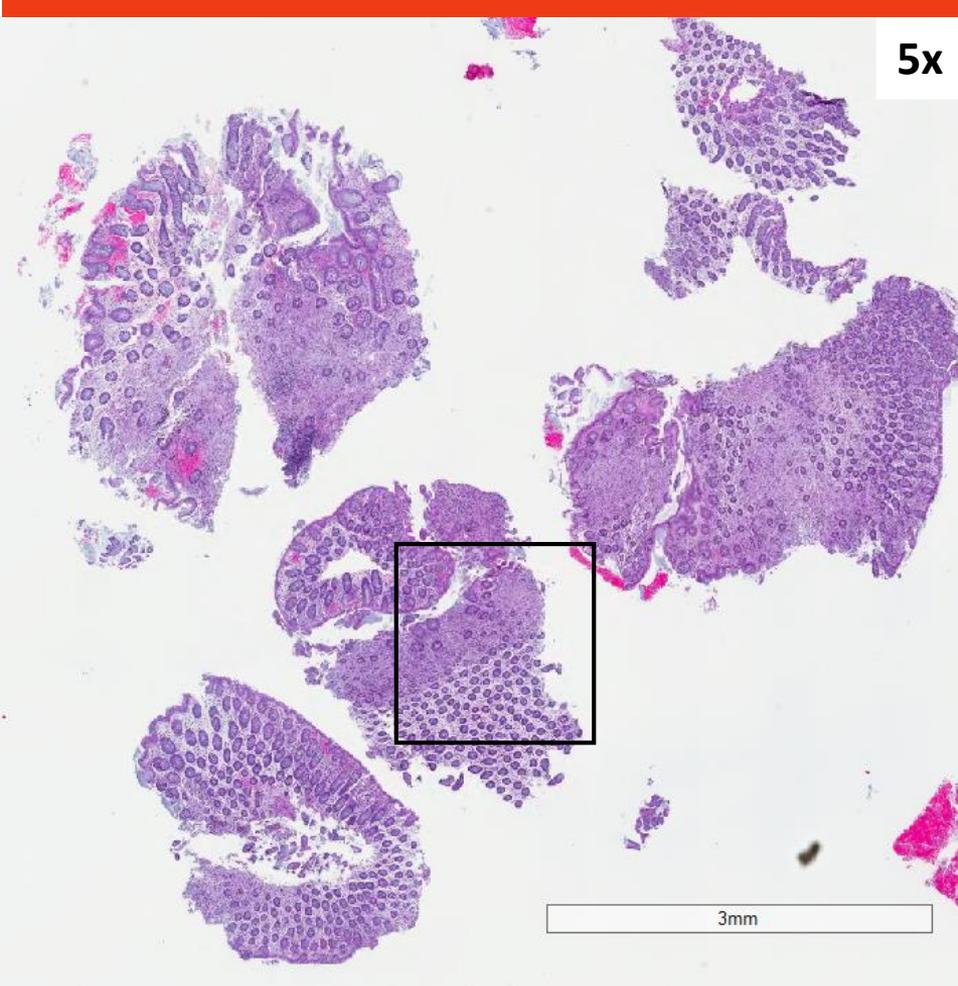
- 1.) Klinische Angaben und Anamnese
- 2.) Histologie der Kolon PE
- 3.) Präparate-Vergleich Mamma

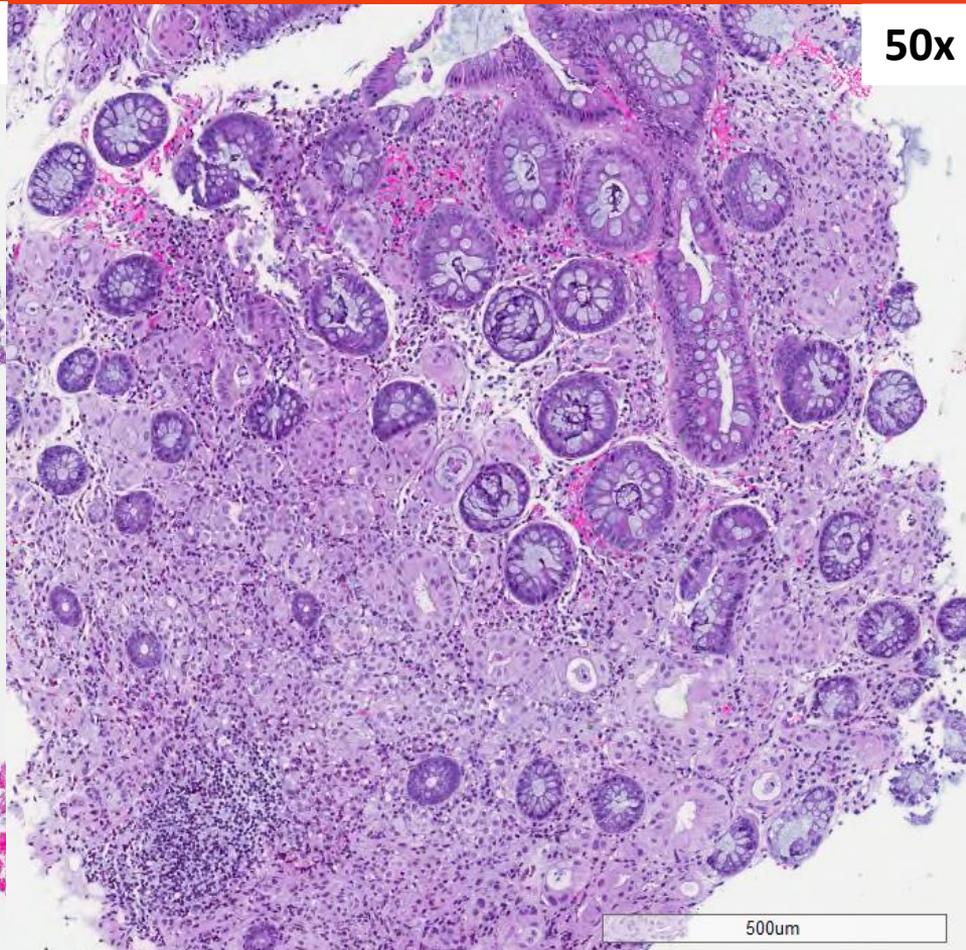
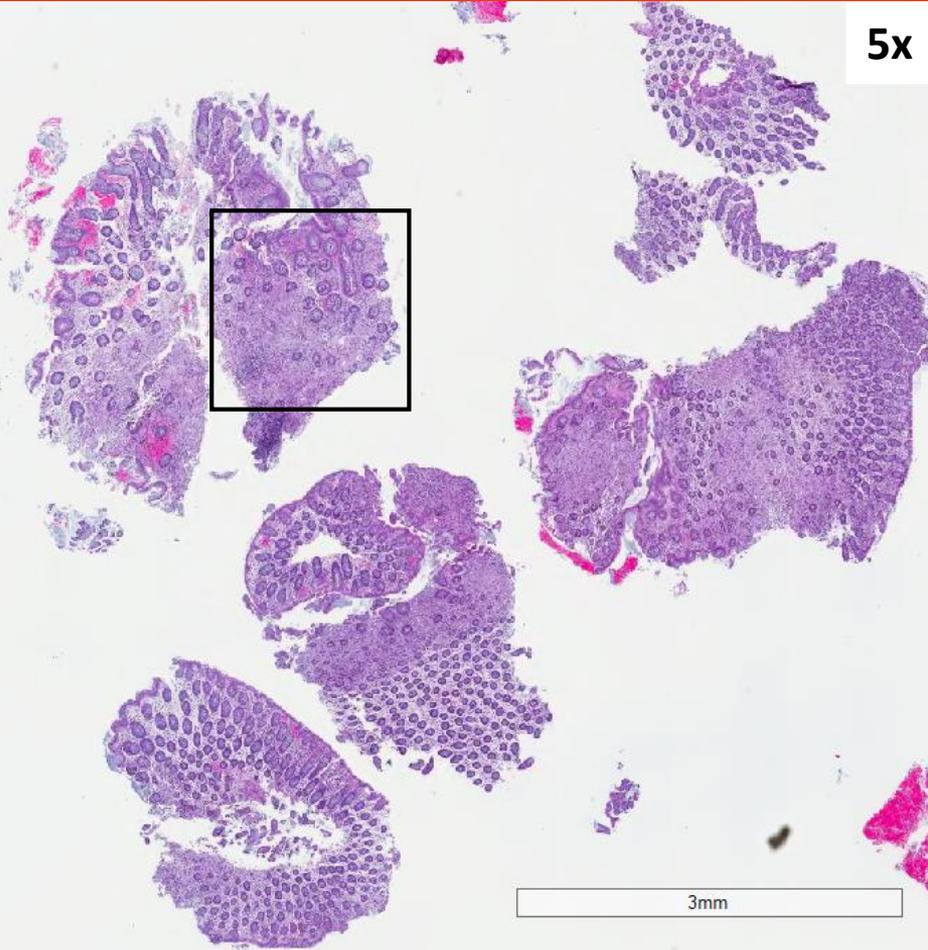
- 4.) Histologie der Kolektomie
- 5.) Zellbiologischer Hintergrund
- 6.) Zusammenfassung

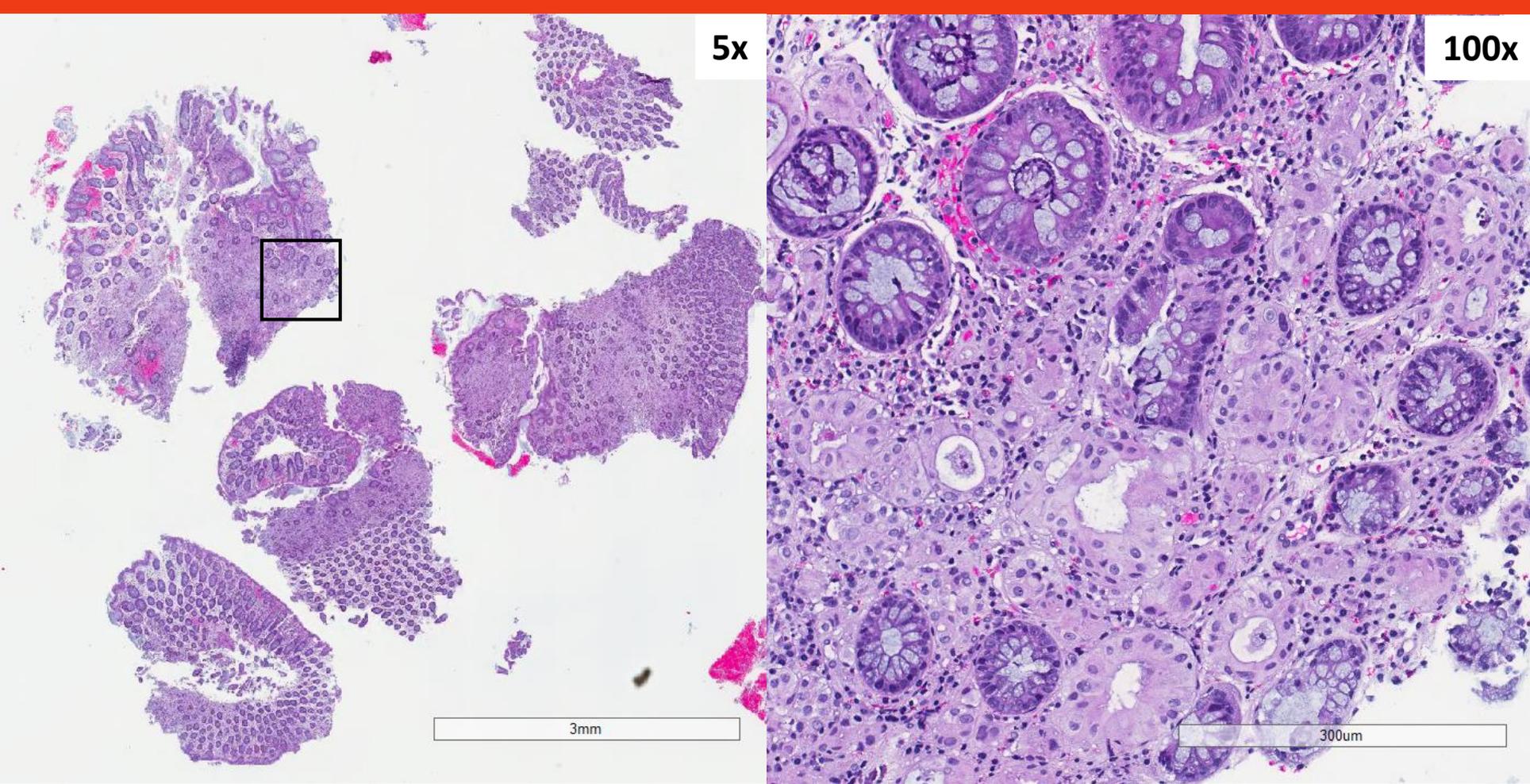
1. Klinische Angaben und Anamnese

52-jährige Patientin:

- Sklerodermie, Raynaud-Sympt. (1 Jahr), ANA+ (α -RNAP Auto-AK)
→ MTX, ASS, Ilomedin (Prostazyklin-Analogon)
- Lobuläres Mammakarzinom, cT1b, cN0 (ED: 5 Wochen zuvor)
→ Intervall-Ca. (unauffälliges Screening 1 Jahr zuvor)
- Subileus → CT: Colon mit fragl. Entzündung (DD M. Crohn)
→ Endoskopie: narbige Stenose Colon transv. + desc.





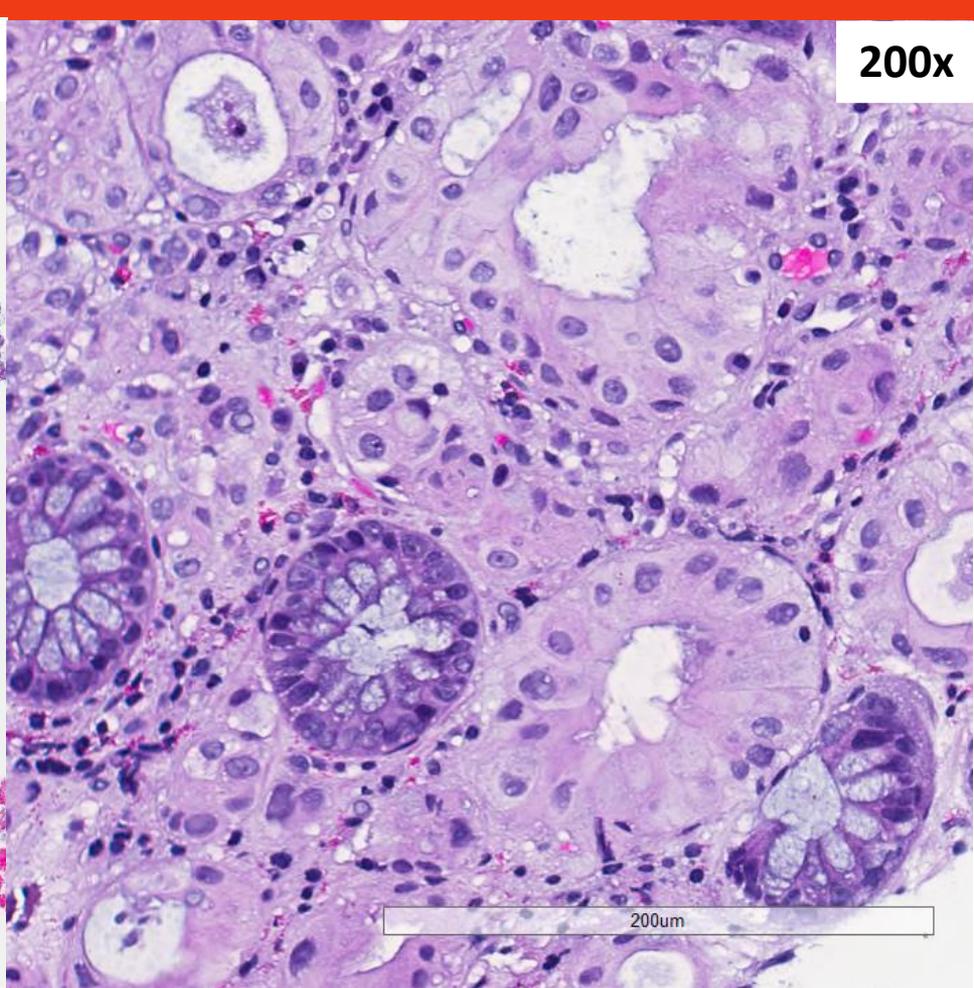
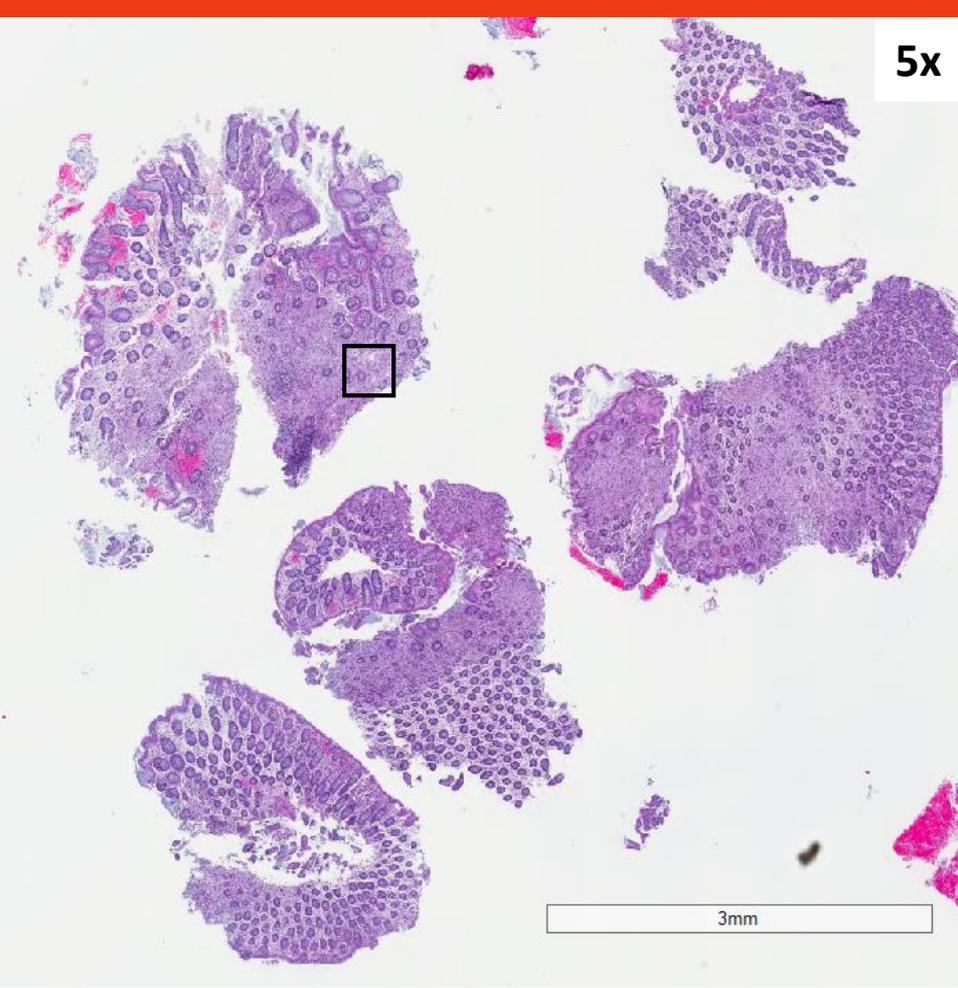


5x

100x

3mm

300µm

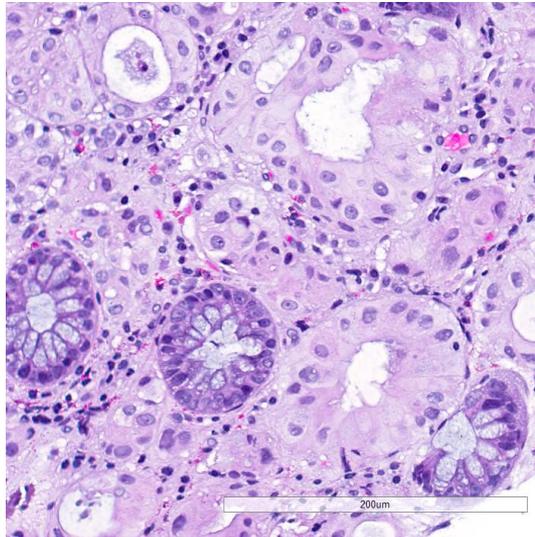


2. Histologie der Kolon PE

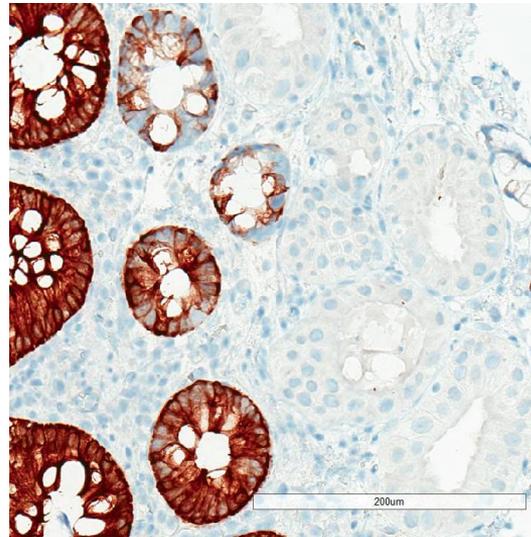
Differentialdiagnosen:

- Kolon-Karzinom
- Metastase (Woher?)
- Neuroendokriner Tumor

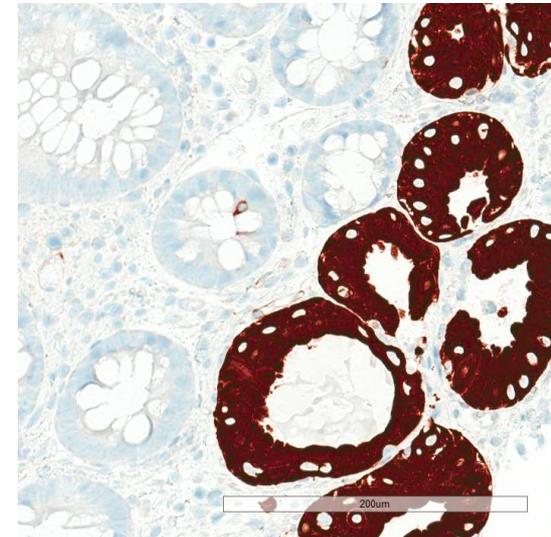
2. Histologie der Kolon PE



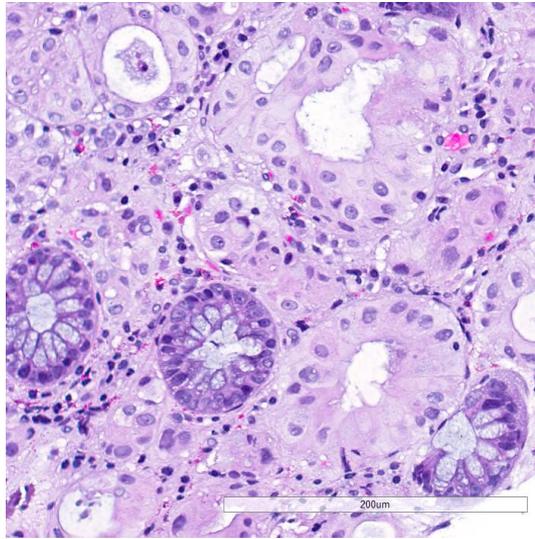
CK20



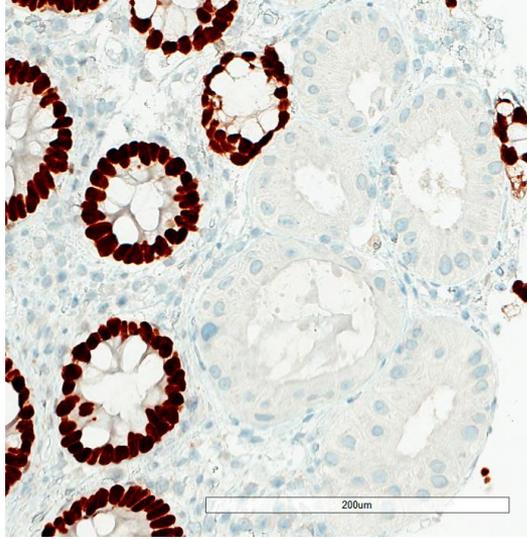
CK7



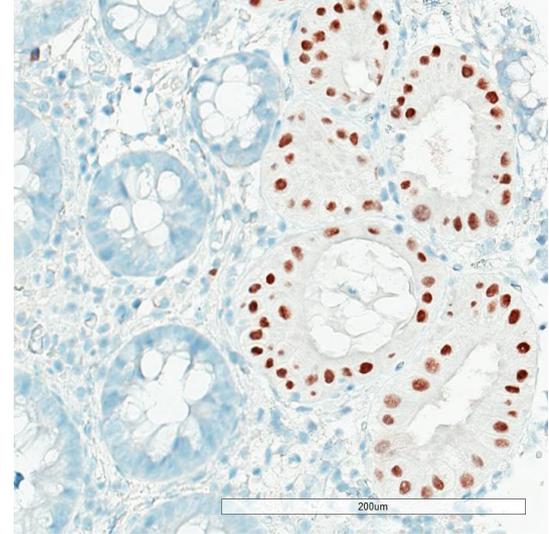
2. Histologie der Kolon PE



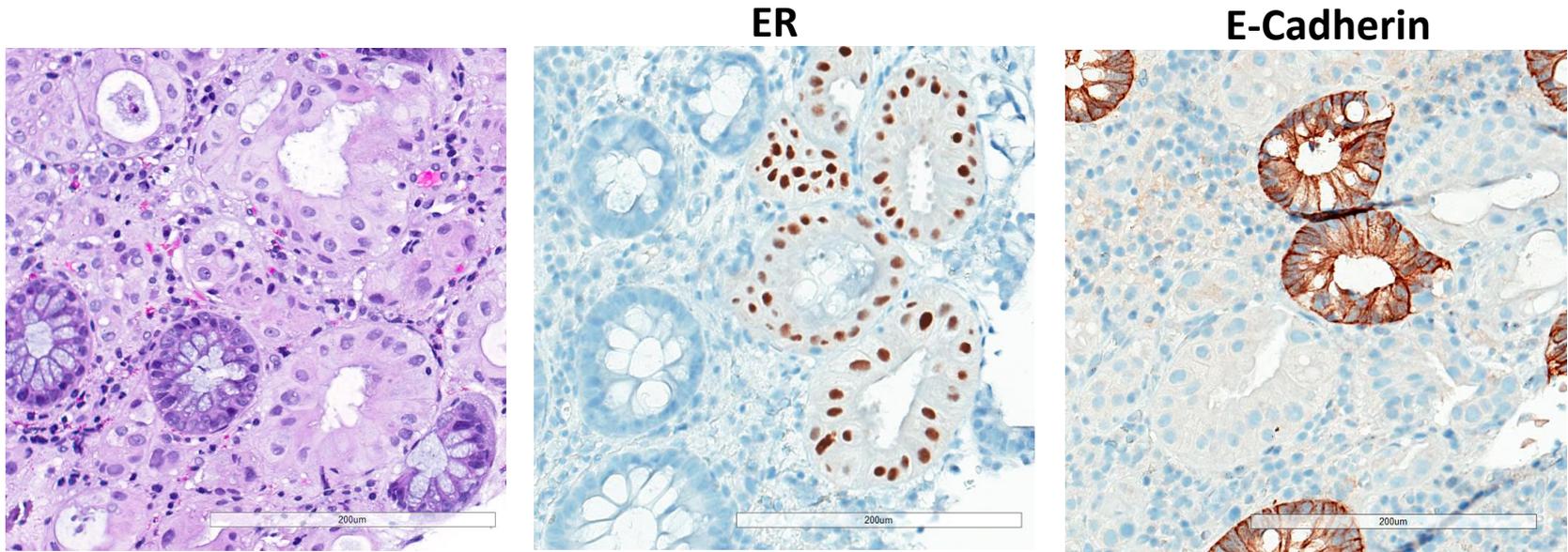
CDX2



GATA3



2. Histologie der Kolon PE

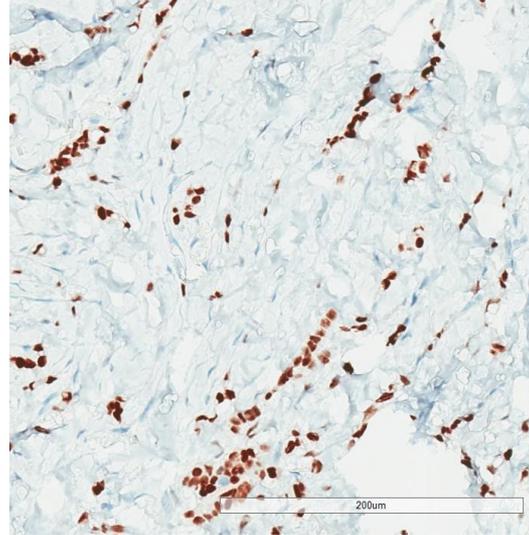
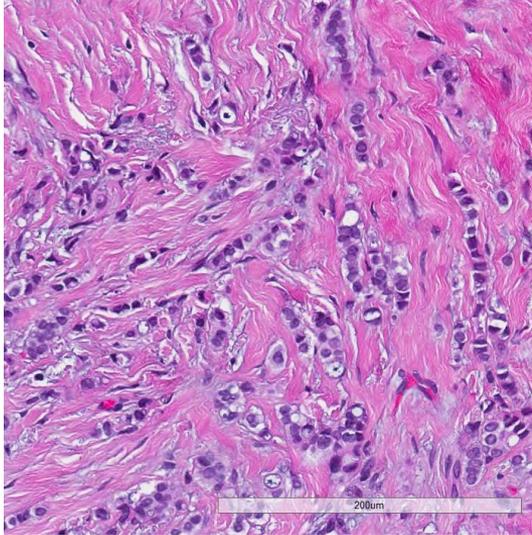


- CK20-, CDX2-, CK7+, GATA3+, ER+, E-Cad.-, glanduläres Wachstum

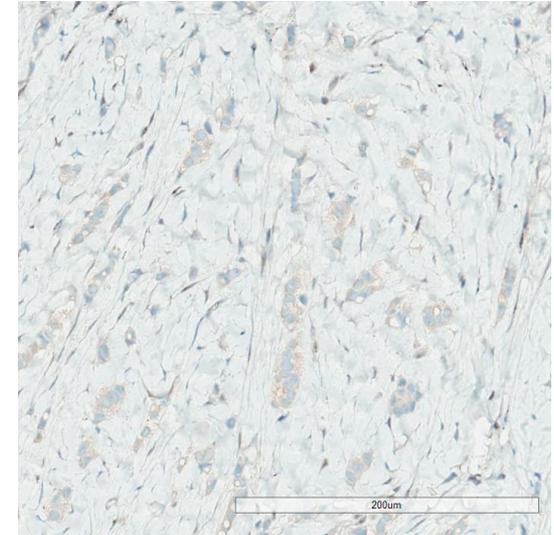
3. Präparate-Vergleich mit CNB Mamma

3. Präparate-Vergleich mit CNB Mamma

ER



E-Cadherin



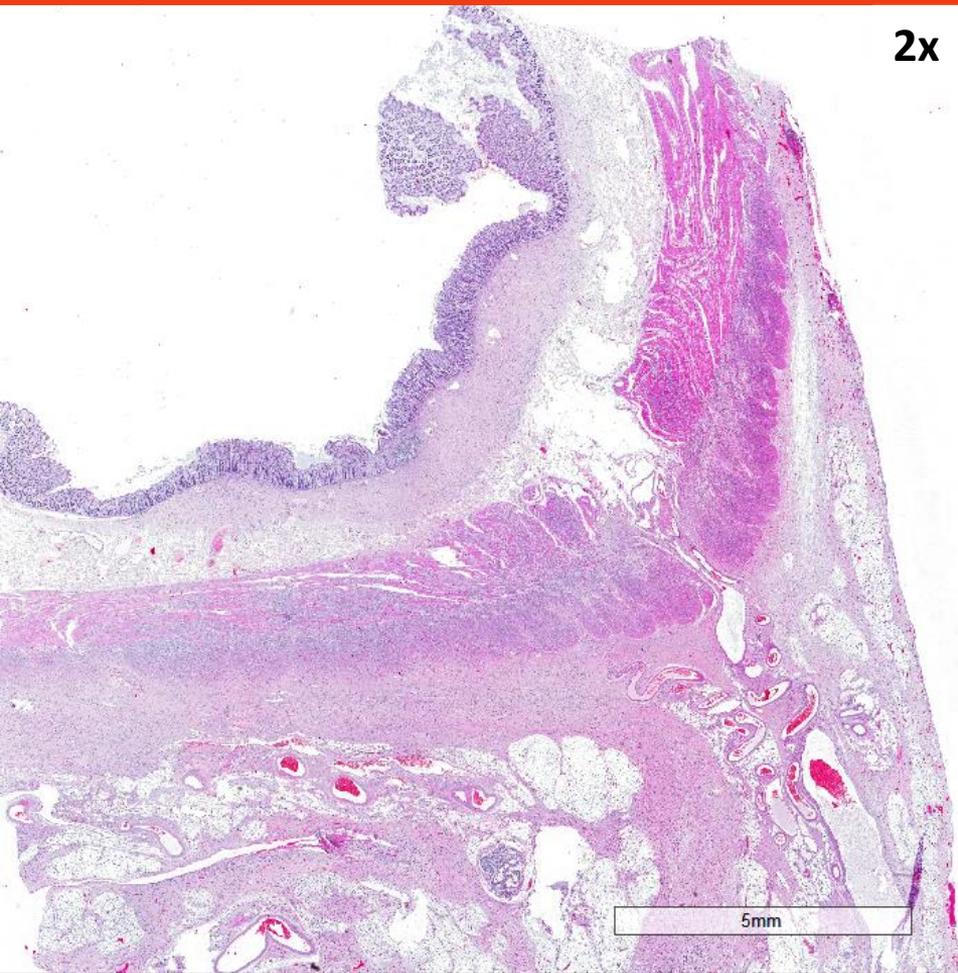
3. Präparate-Vergleich mit CNB Mamma

Differentialdiagnosen:

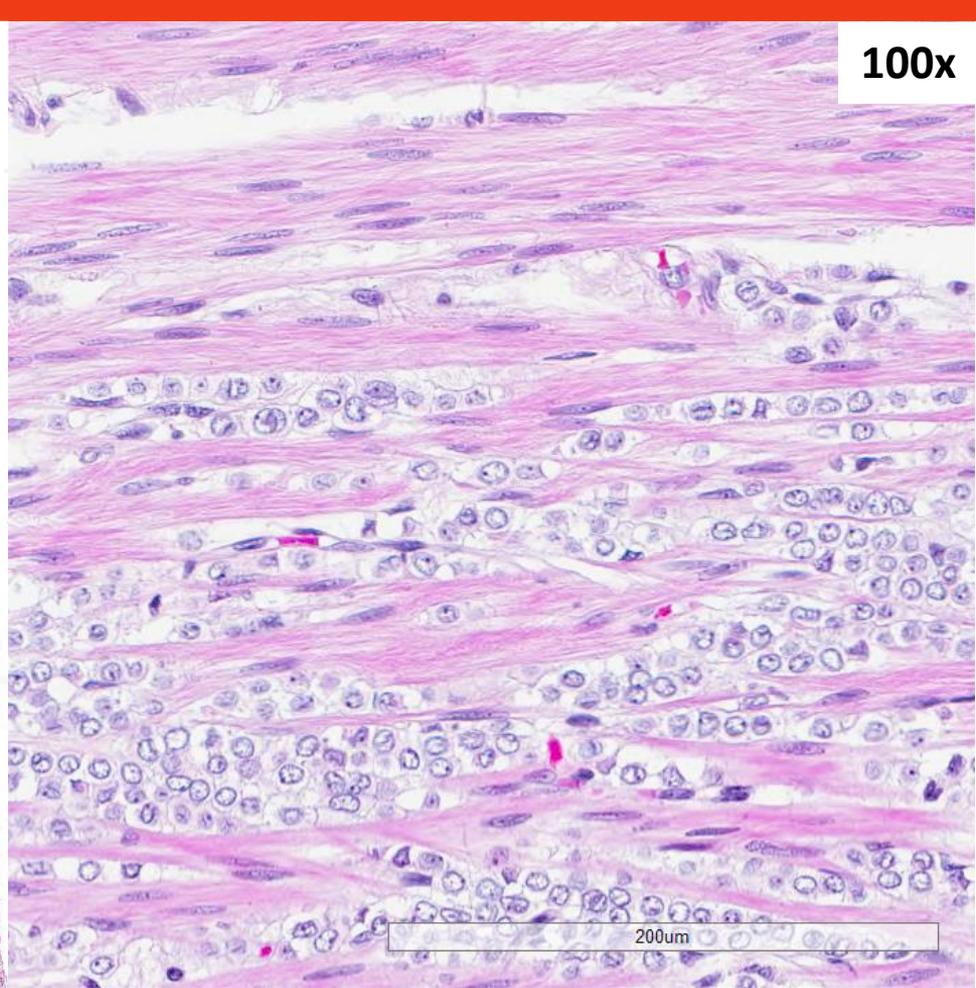
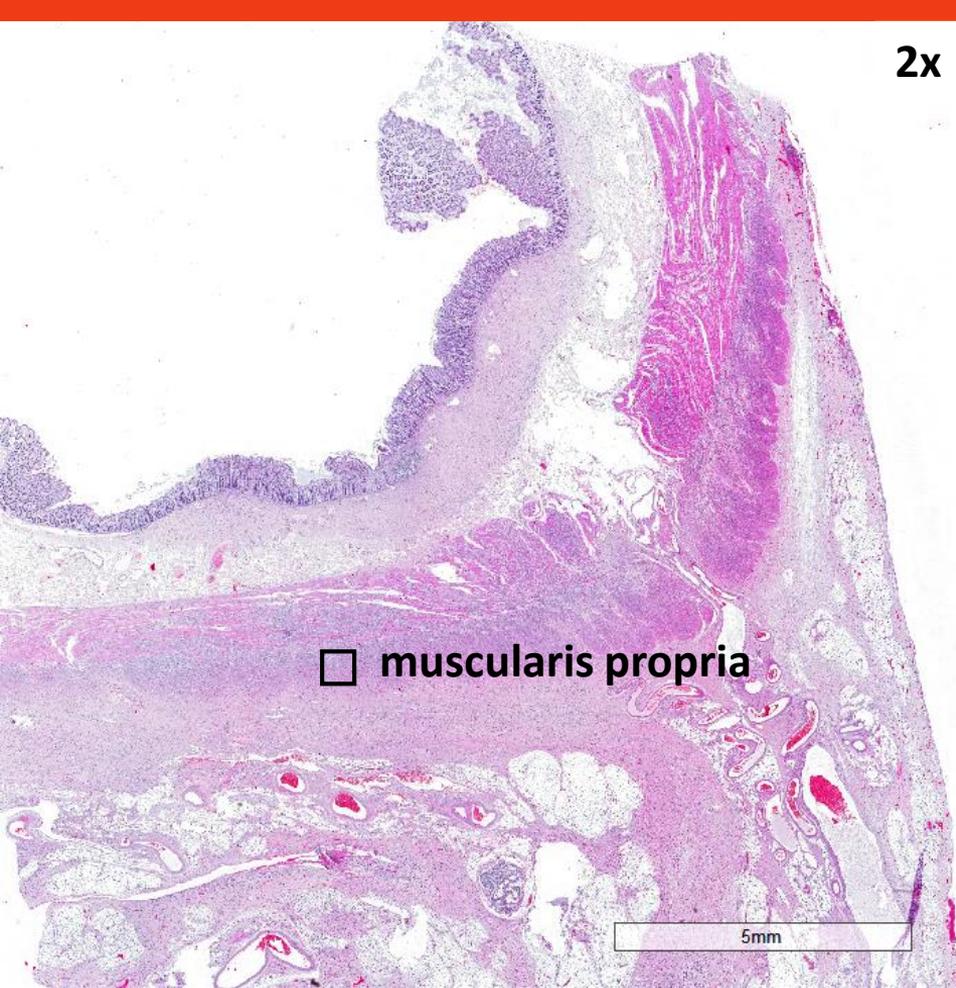
- Kolon-Karzinom x
- Metastase (Morphologie anders als in Mamma) x
- Neuroendokriner Tumor x
- CUP

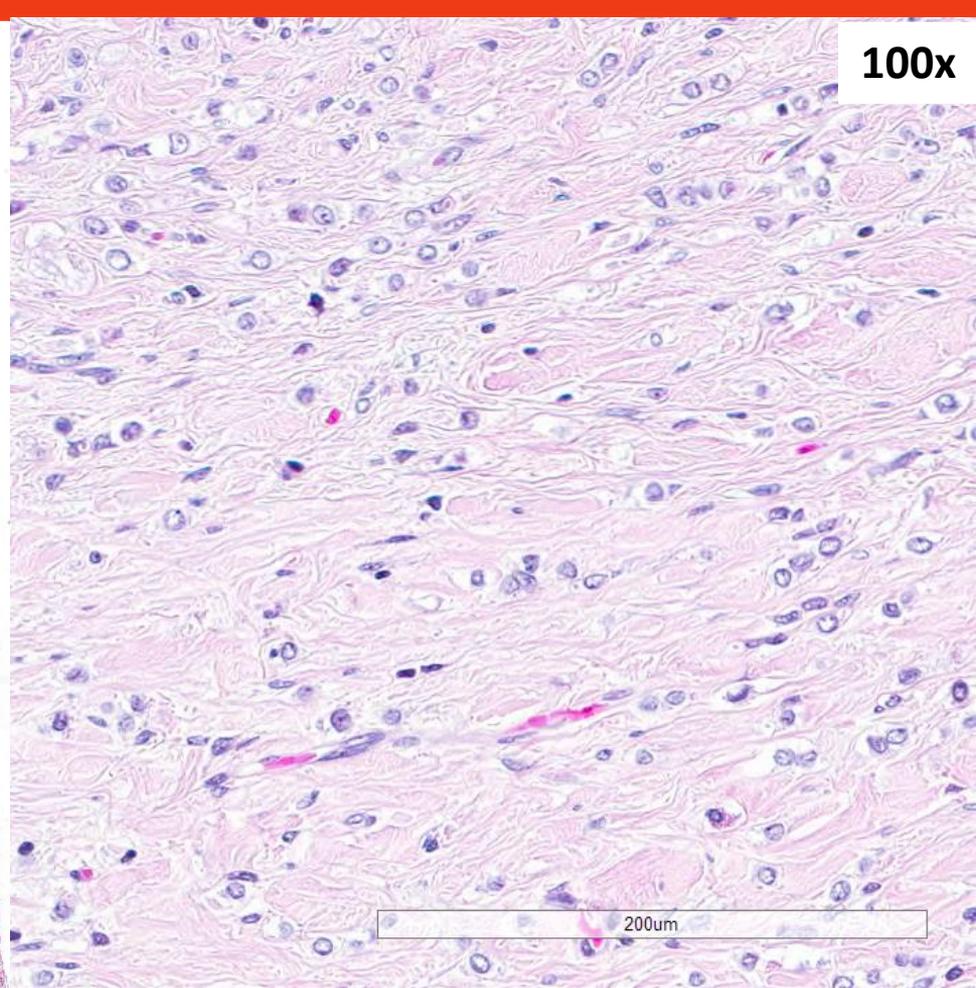
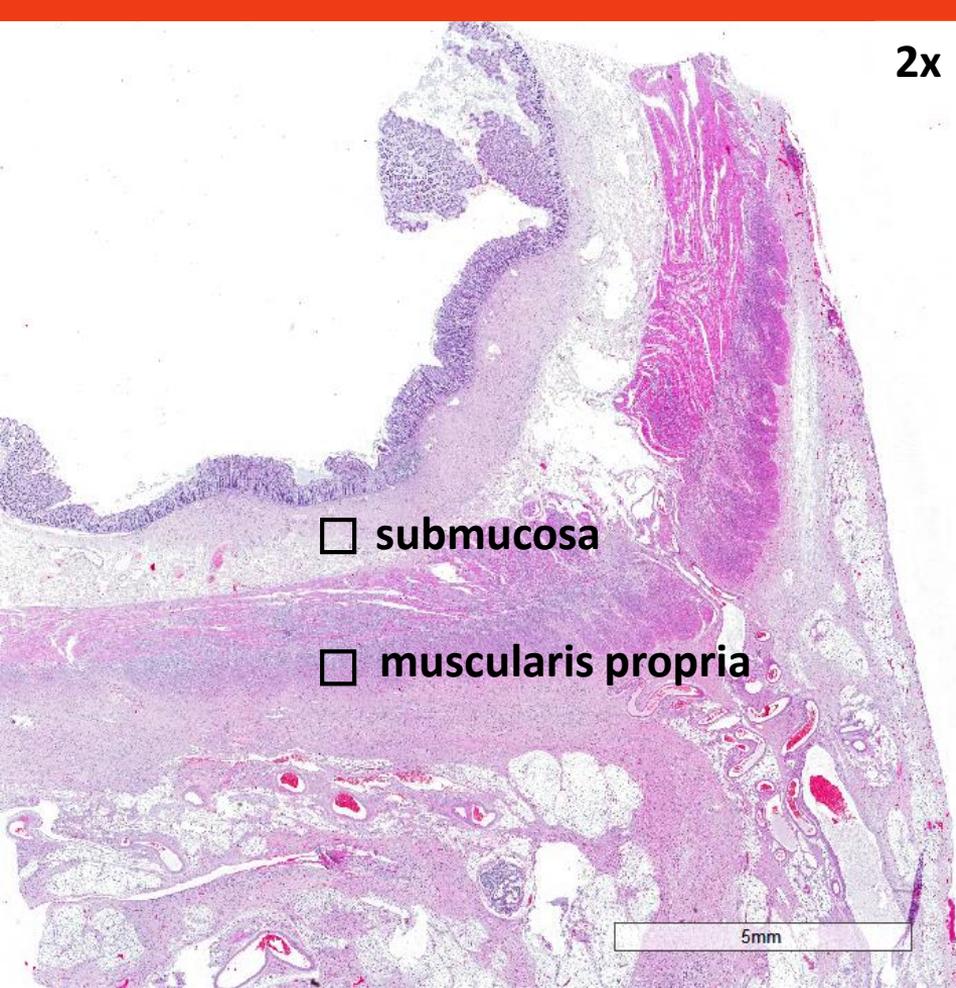
4. Histologie der Kolektomie

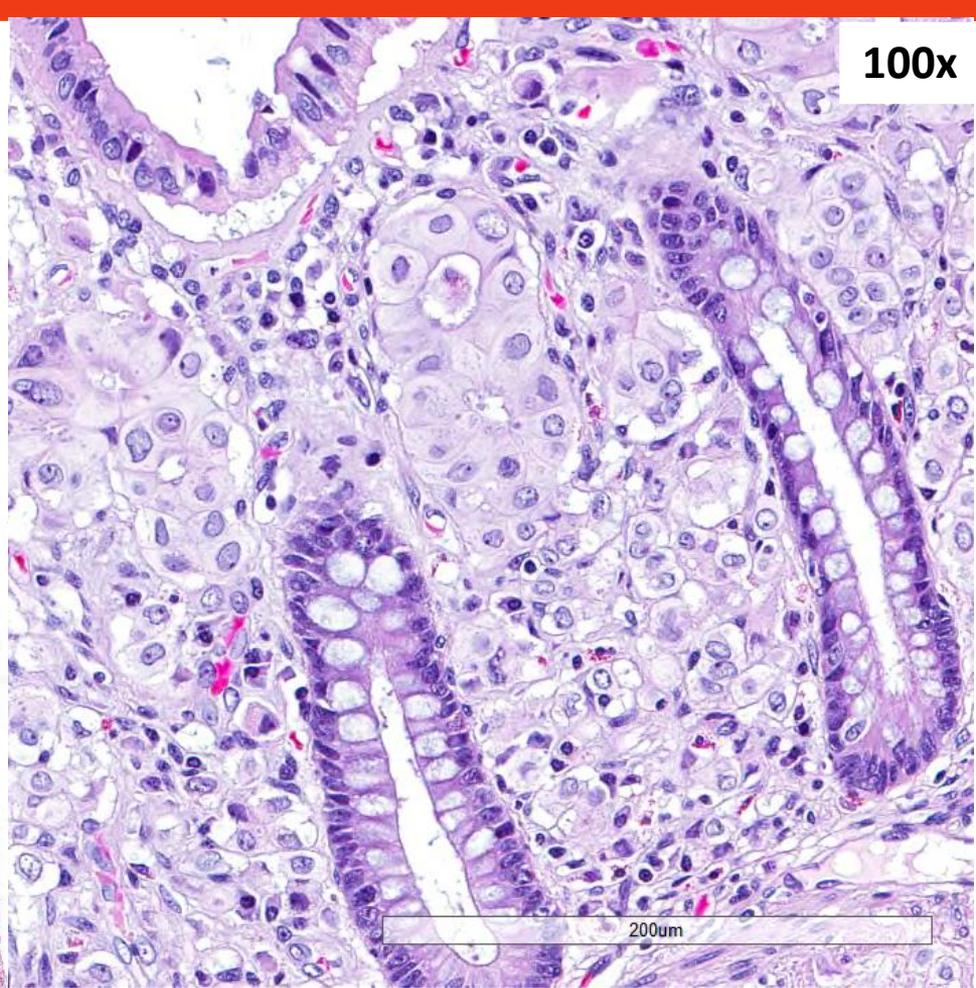
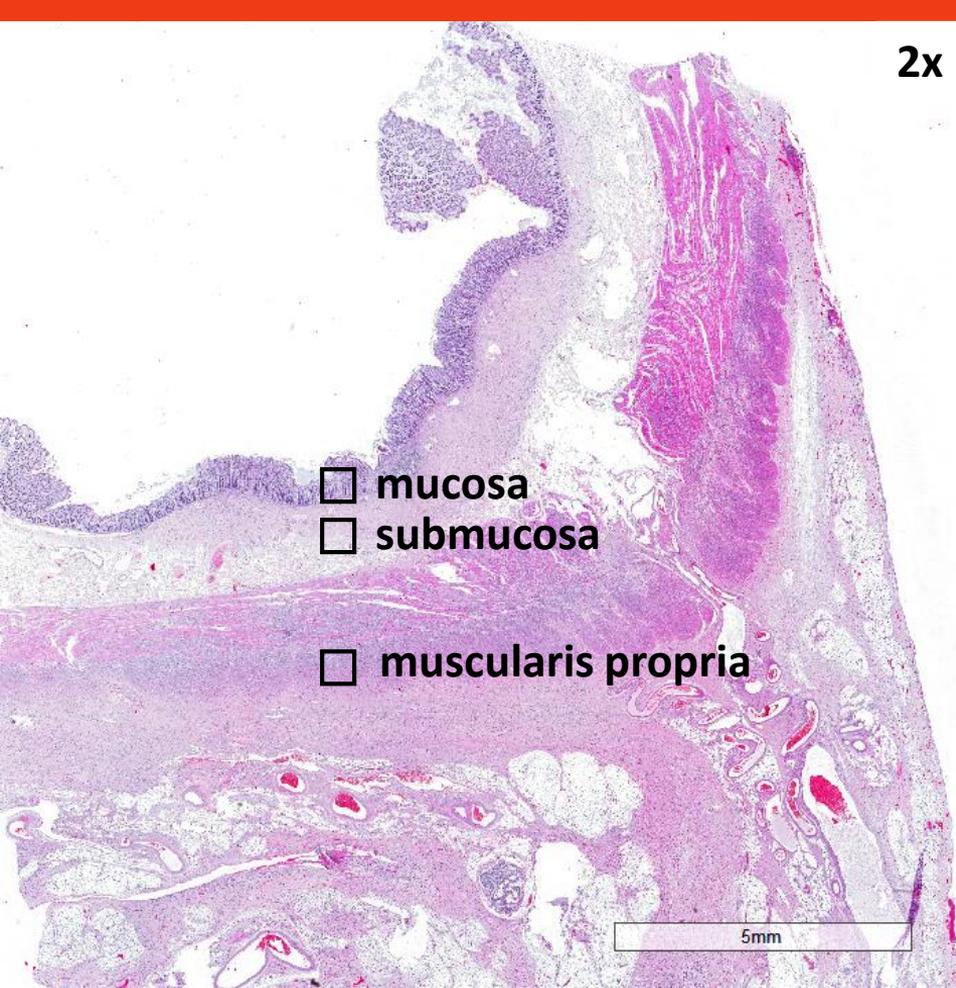
2x



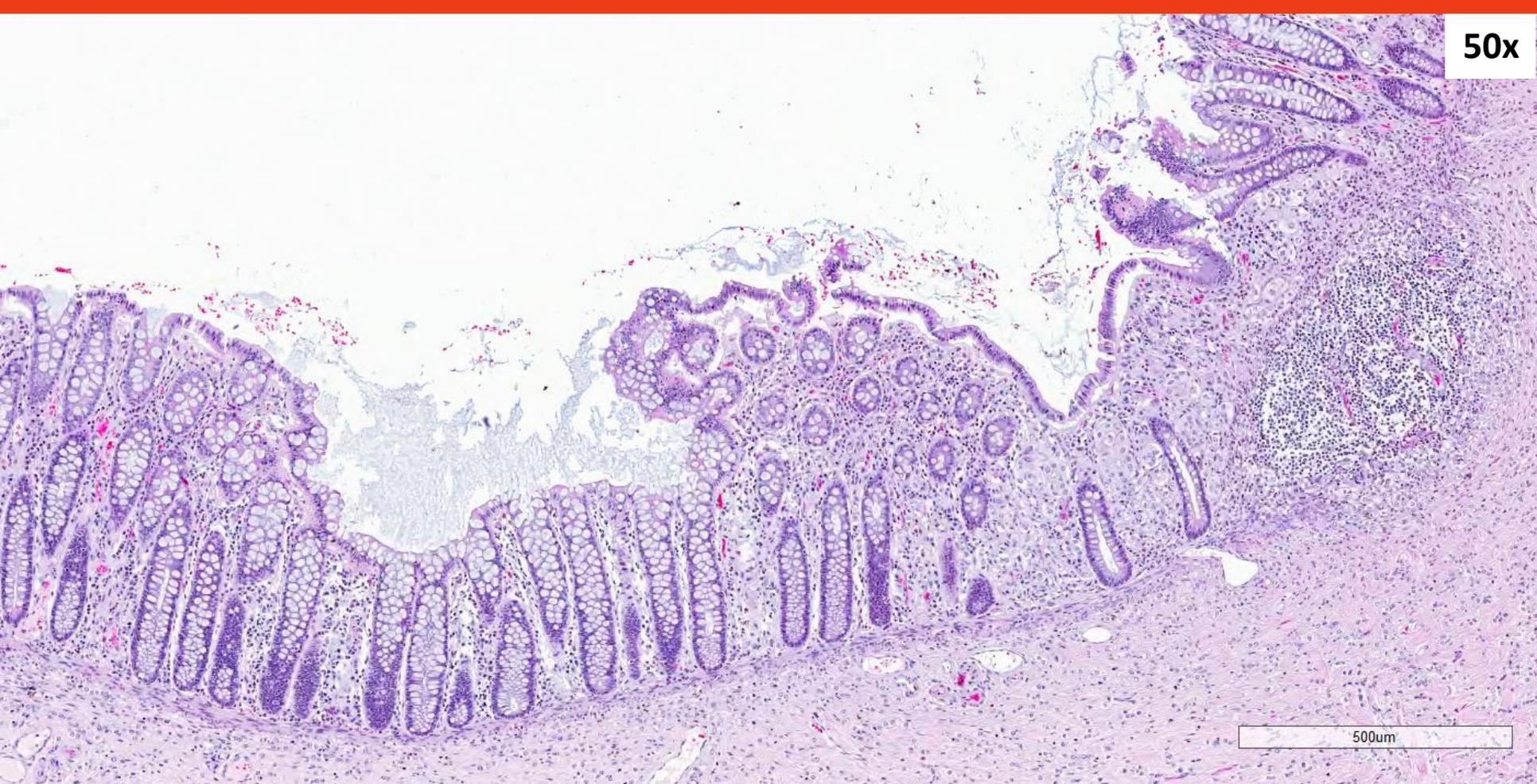
5mm







50x



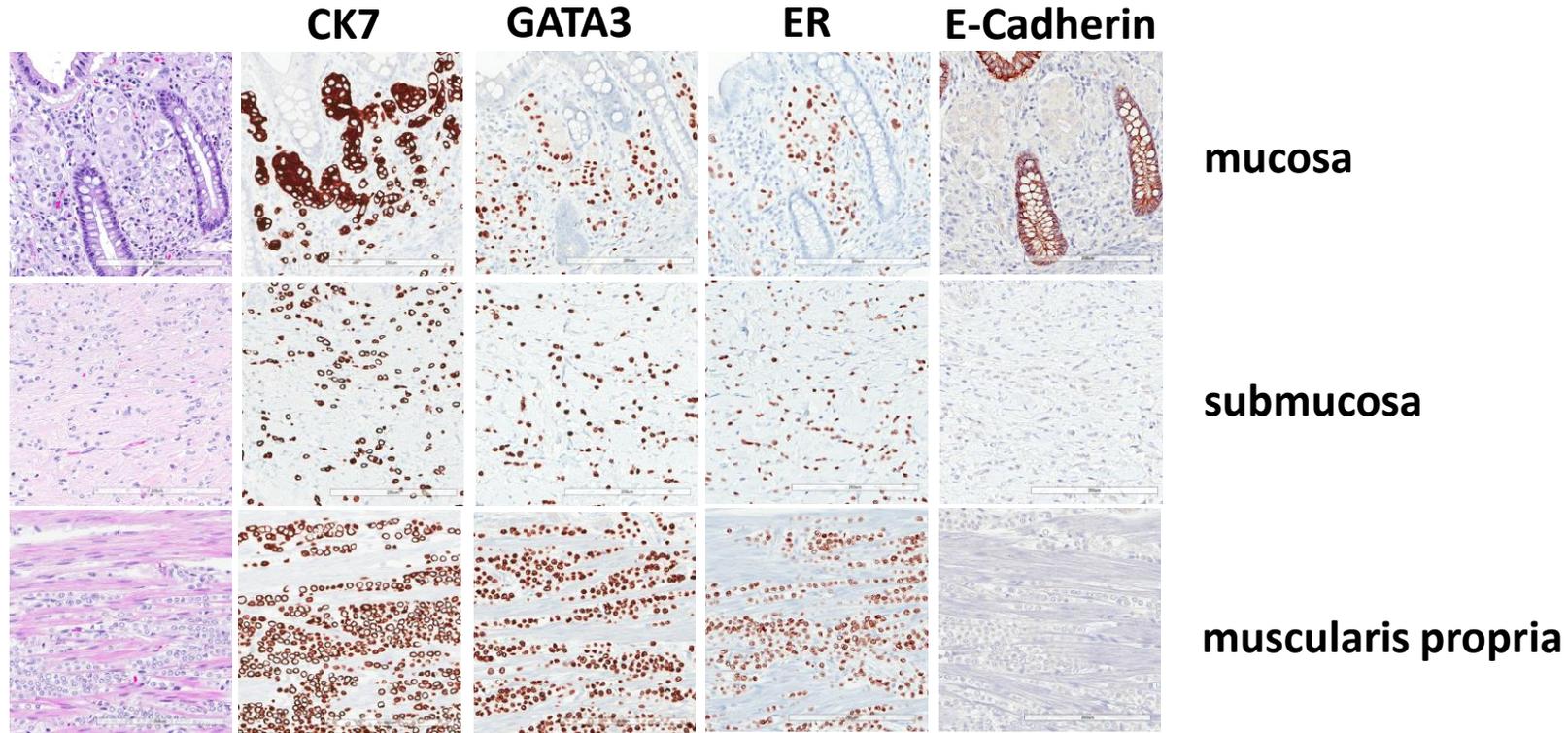
500um

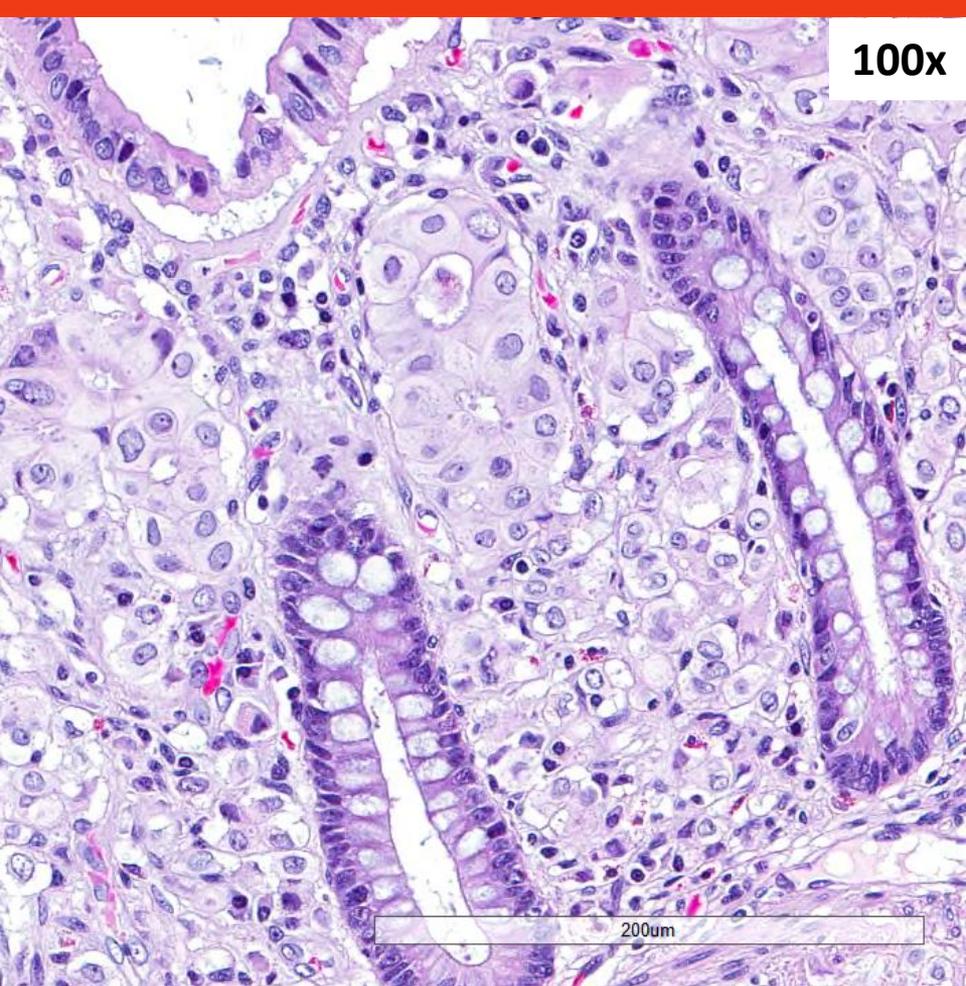
CK7



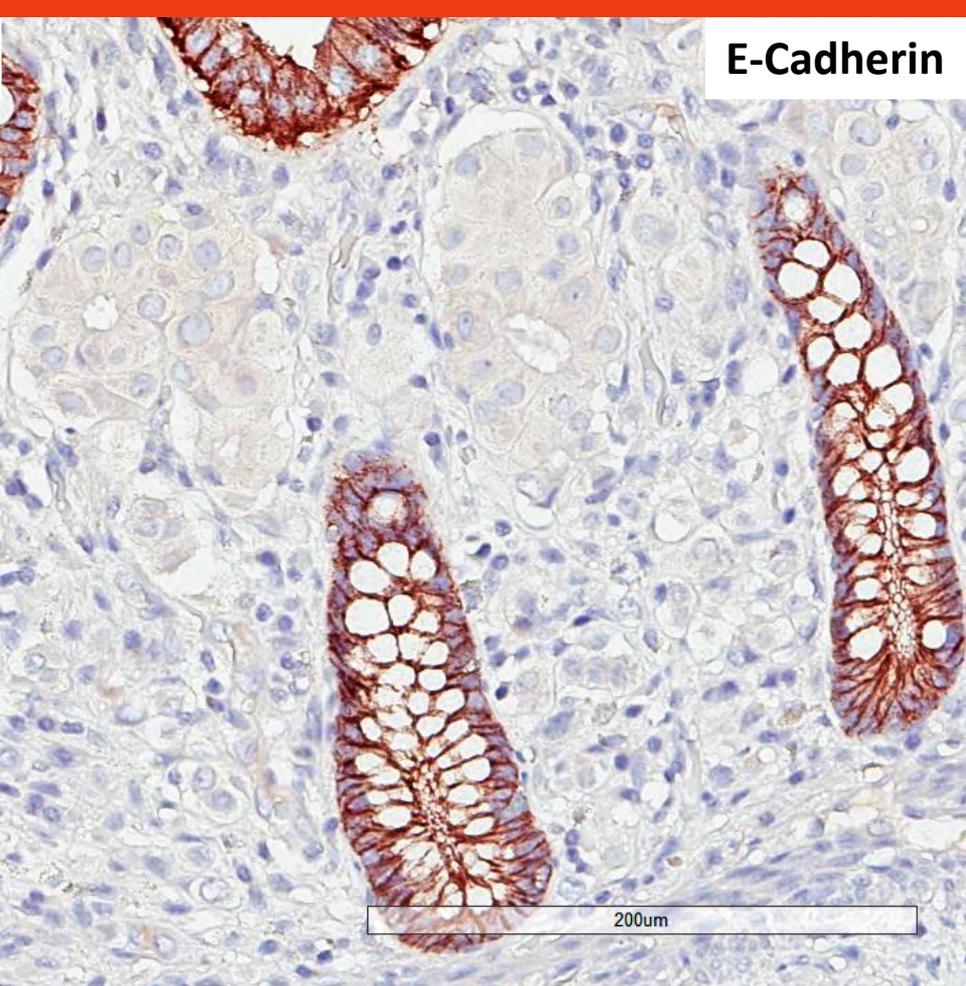
500um

4. Histologie der Kolektomie





100x



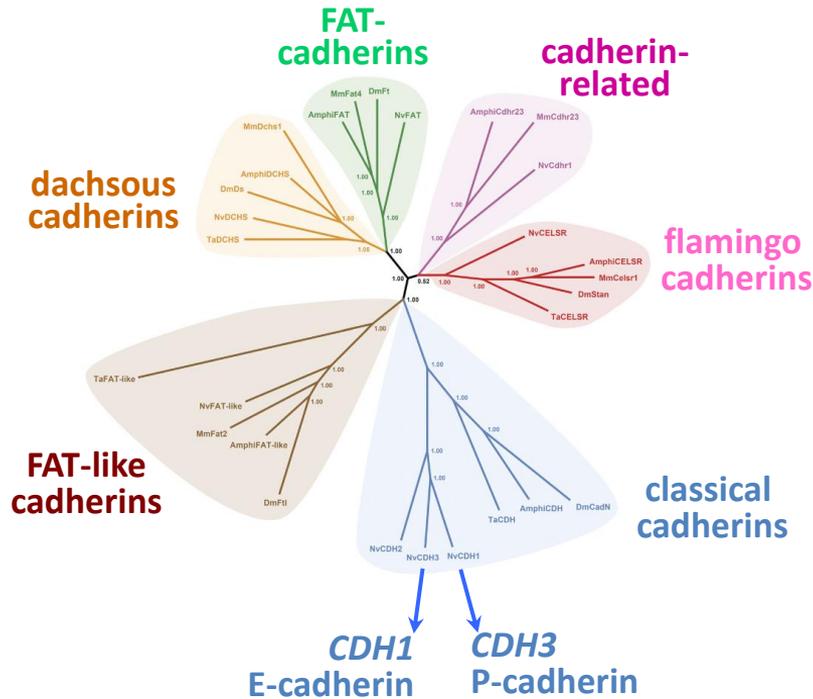
E-Cadherin

200µm

200µm

5. Zellbiologischer Hintergrund

5. Zellbiologischer Hintergrund



E- und P-Cadherin:

- Typ I (=klass.) Cadherine
- paraloge Gene
- Vorläufer-Gen dupliziert
- >300 Mio Jahren (Karbon)

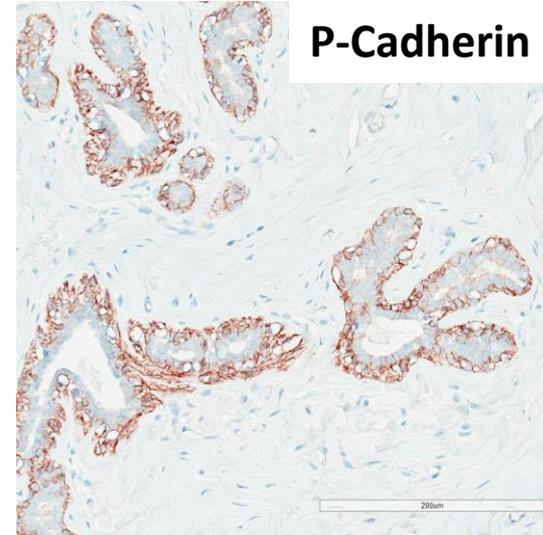
Hulpia *et al.* (2011) Mol Biol Evol 28:647

Gallin *et al.* (1999) Mol Biol Evol 15:1099

5. Zellbiologischer Hintergrund

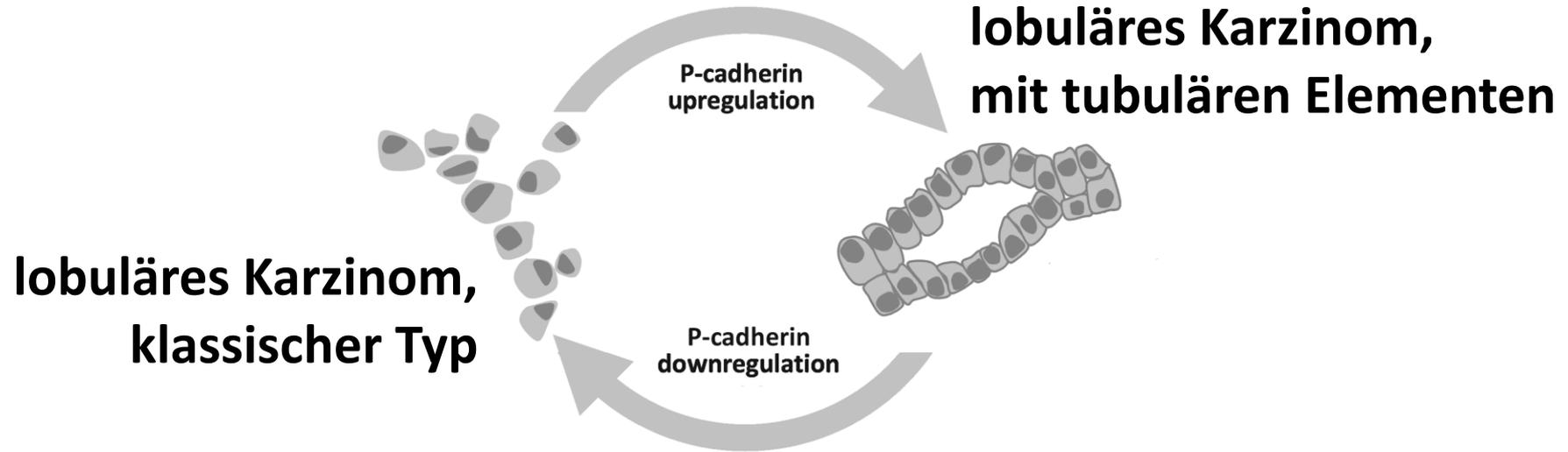
P-Cadherin:

- 66% Homologie zu E-Cadherin
- Chromosom 16q22.1
- Mamma: Myoepithelien
- Haut: Basalzellschicht
- Plazenta (nur in der Maus)



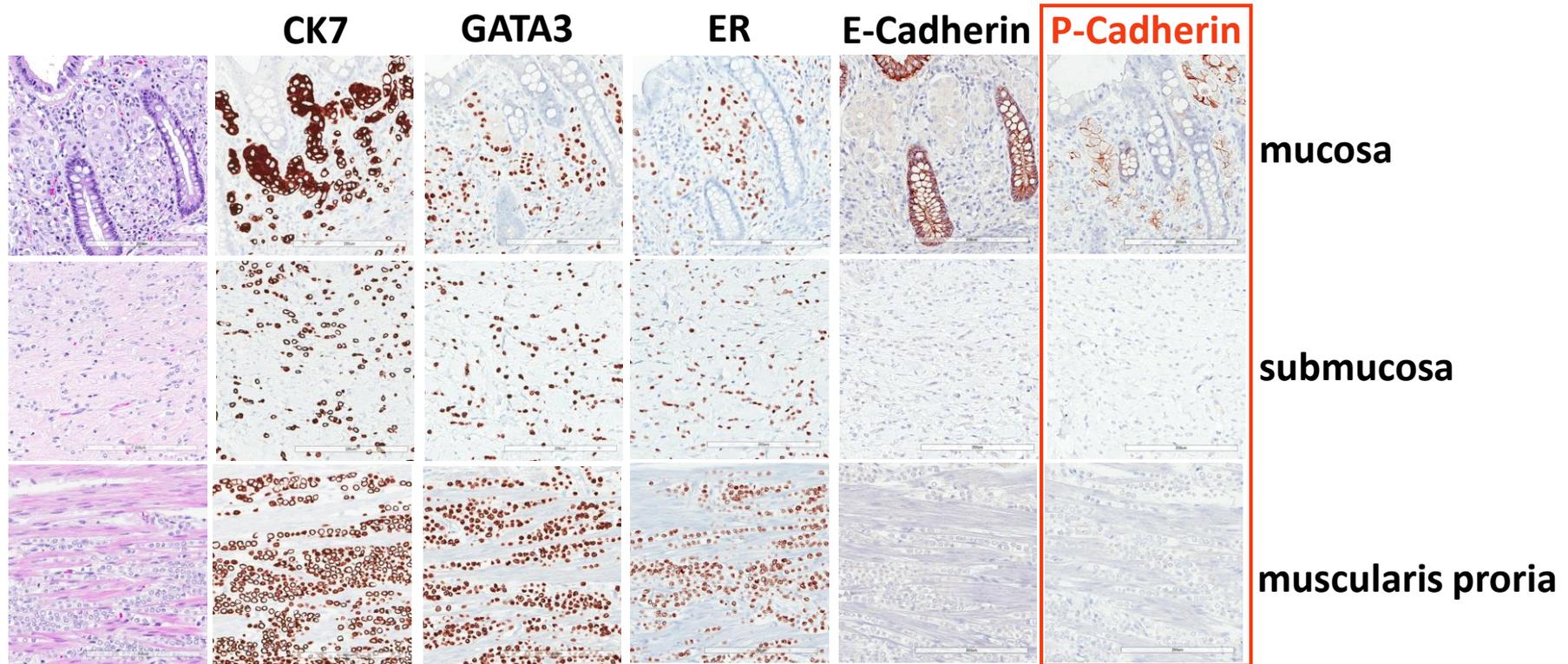
Paredes *et al.* (2007) Breast Cancer Res 9:214

5. Zellbiologischer Hintergrund



Christgen *et al.* (2021) *Cancers* 13:3695
Christgen *et al.* (2020) *Mod Pathol* 33: 2483

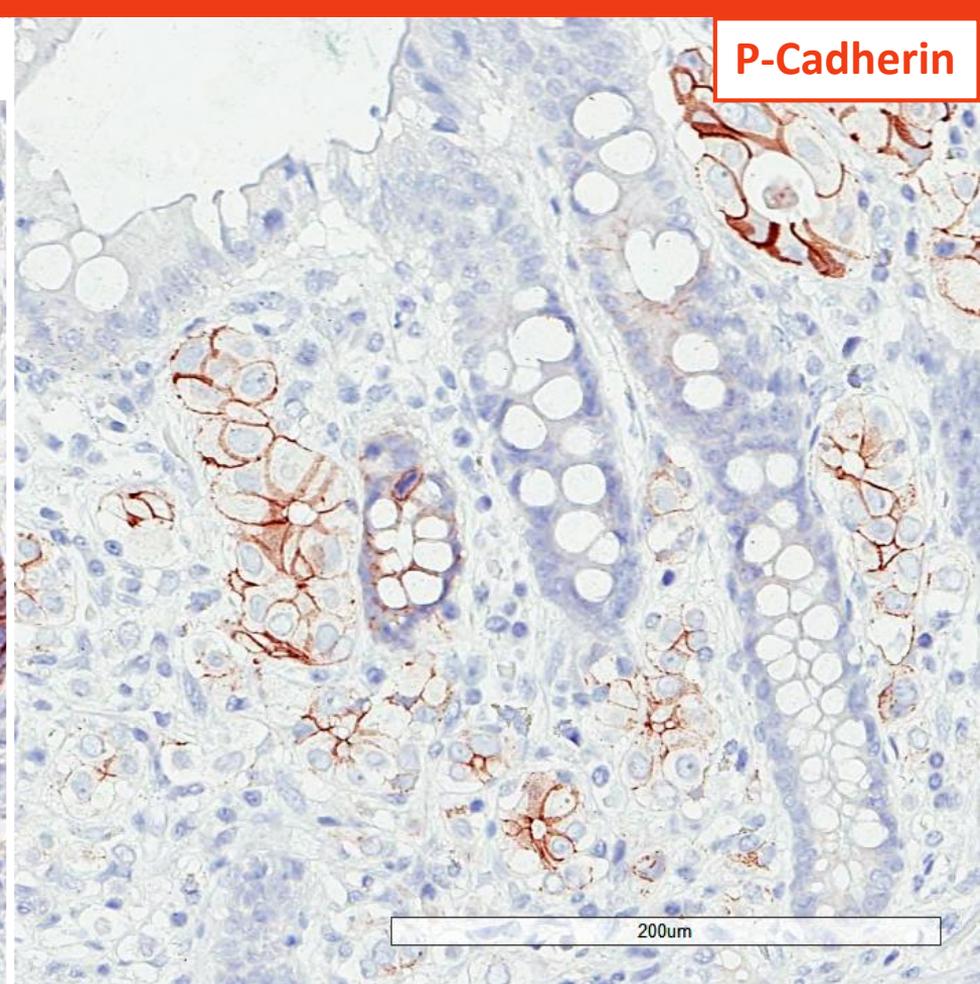
5. Zellbiologischer Hintergrund



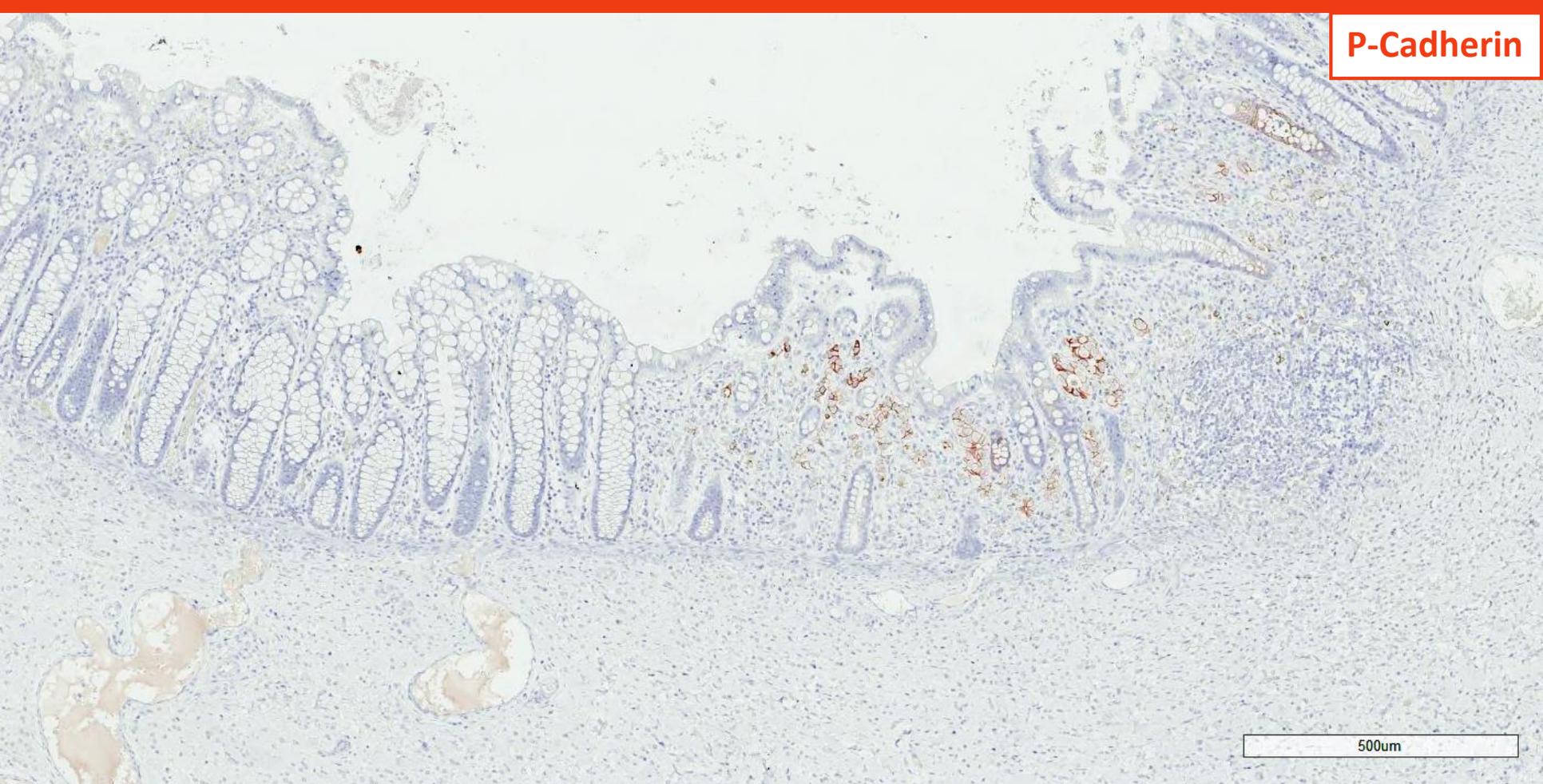
E-Cadherin



P-Cadherin



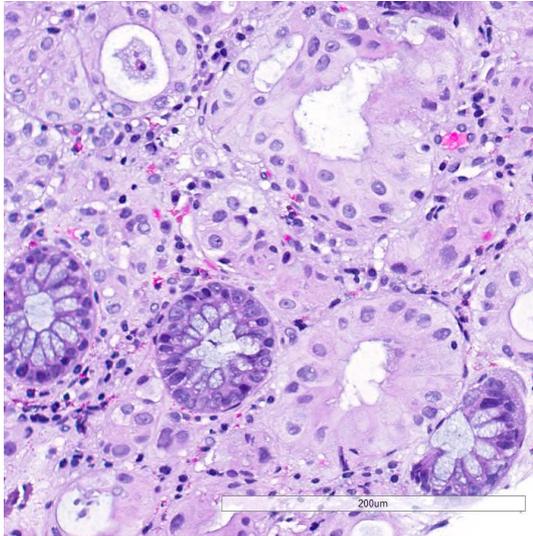
P-Cadherin



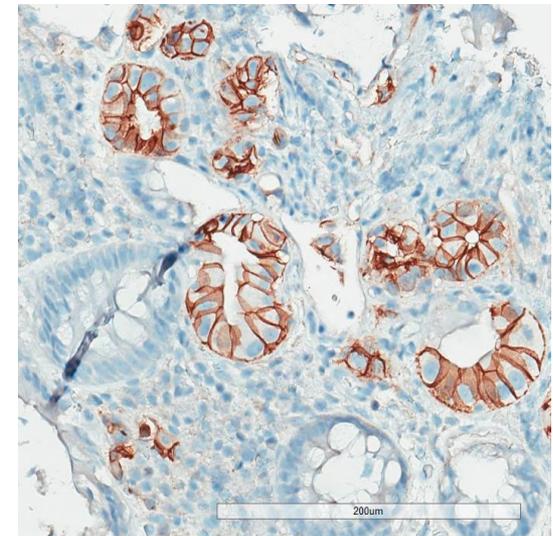
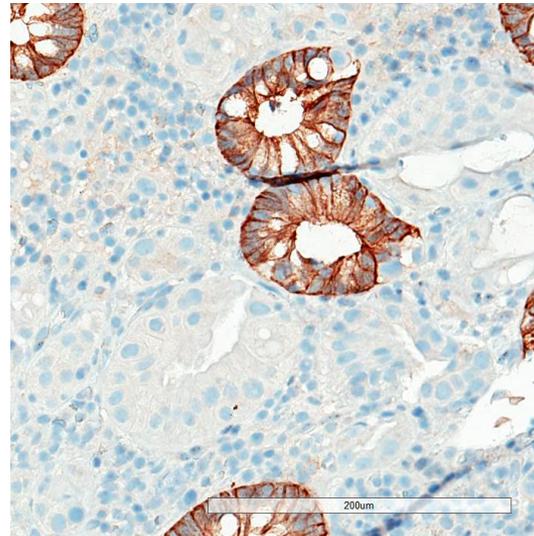
500um

5. Zellbiologischer Hintergrund

E-Cadherin

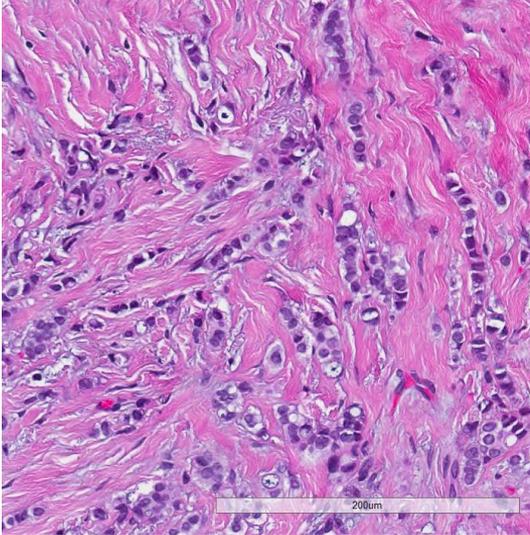


P-Cadherin

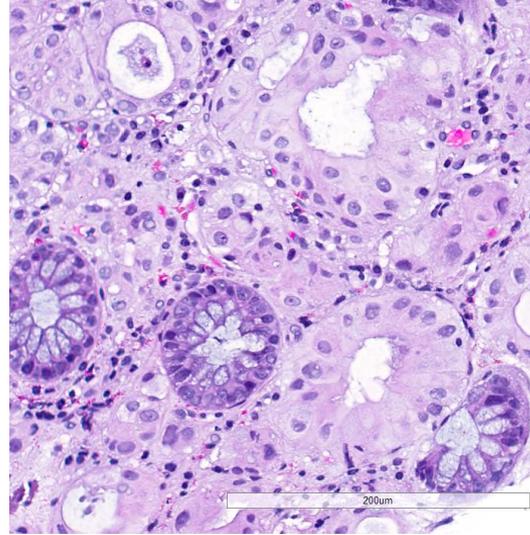


5. Zellbiologischer Hintergrund

Mamma



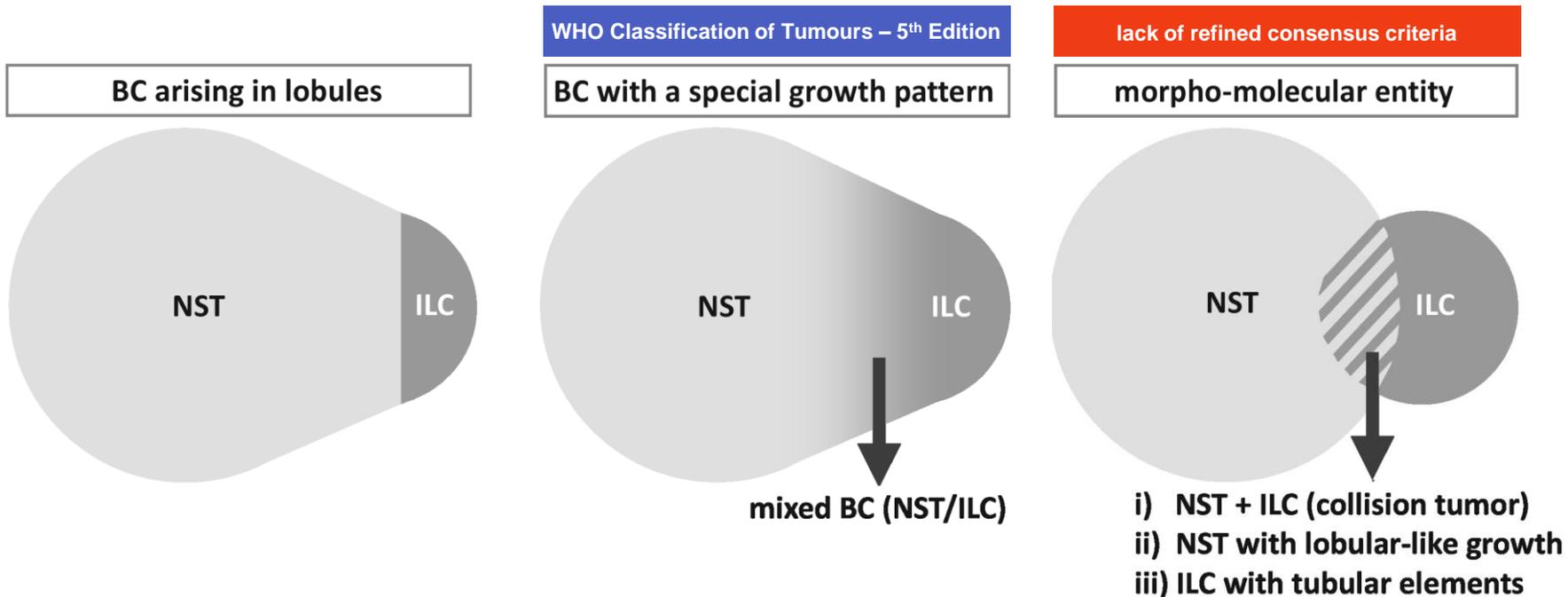
Kolon



NGS des *CDH1* Gens:

- Mamma: p.Q610*
- Kolon: p.Q610*

5. Zellbiologischer Hintergrund



Christgen *et al.* (2021) *Cancers* 13:3695

5. Zellbiologischer Hintergrund

52-jährige Patientin:

- **Sklerodermie**, Raynaud-Sympt. (1 Jahr), ANA+ (**α -RNAP** Auto-AK)
→ MTX, ASS, Ilomedin (Prostazyklin-Analogon)
- Lobuläres Mammakarzinom, cT1b, cN0 (ED: 5 Wochen zuvor)
→ Intervall-Ca. (unauffälliges Screening 1 Jahr zuvor)
- Subileus → CT: Colon mit fragl. Entzündung (DD M. Crohn)
→ Endoskopie: narbige Stenose Colon transv. + desc.

5. Zellbiologischer Hintergrund

Auto AK (ANA)	Antigen	Patienten [%]	Patienten mit Malignom [%]
anti-Centromer	Kinetochore-Komplex	26%	7%
anti-Scl-70	Topoisomerase I	18%	6%
anti-RNAP	RNA-Polymerase III	26%	14%
andere		26%	6%
sero-negative		4%	10%
alle		100%	7%

Moinzadeh *et al.* (2014) Arthritis Res Ther 16:R53

5. Zellbiologischer Hintergrund

Auto AK (ANA)	Antigen	Patienten [%]	Patienten mit Malignom [%]
anti-Centromer	Kinetochore-Komplex	26%	7%
anti-Scl-70	Topoisomerase I	18%	6%
anti-RNAP	RNA-Polymerase III	26%	14%
andere		26%	6%
sero-negative		4%	10%
alle		100%	7%

NGS Tumor:
somatische
Missense-
Mutation
in *POLR3A*

Joseph *et al.* (2014) Science 343:152

Moinzadeh *et al.* (2014) Arthritis Res Ther 16:R53

6. Zusammenfassung

- Fall 02: met. lobuläres Karzinom, paraneoplast. Sklerodermie
- Kolon-PE: tubuläre Elemente
- Kolektomie: klassisches Wachstum in tiefen Wandschichten, tubuläre Elemente begrenzt auf Mukosa.
- IHC: E-Cadherin zu P-Cadherin Switching
- Bitte an Sie: Wir bitten um Zusendung von Kolektomie-Präparaten mit met. lobulären Karzinomen.

**Vielen Dank für
Ihre Aufmerksamkeit**



Rätselecke Pathologie

Fall 3

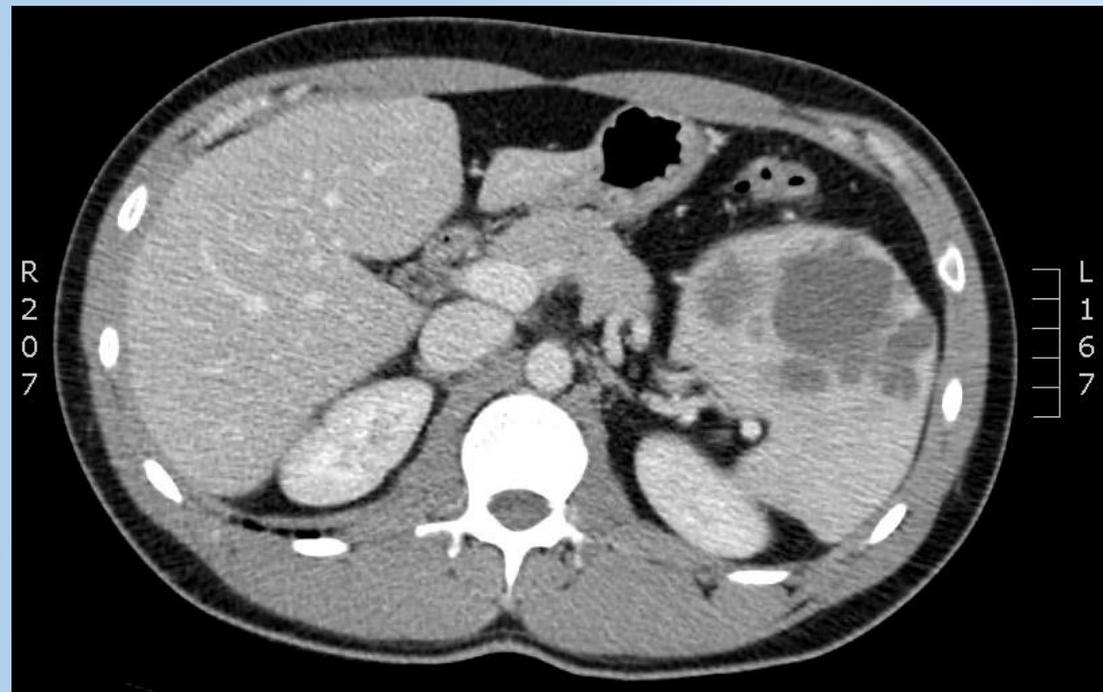
23. April 2022

Erika Hori
JWK Minden

Anamnese, Verlauf

- 25jährig, ♂, 174 cm, 75 kg
- Vorerkrankung: sakrale Spina bifida, als Baby operiert

- 30.09.2021: Einweisung durch HA bei Unterbauchschmerzen rechts
- kU: leichter DS re UB
- Sono Abd.: 9 x 9 cm große, unregelmäßige Raumforderung in Milz
- CT Abd.:
 1. retrozoekal liegende, entzündlich veränderte Appendix
 2. große, lokal raumfordernde, lobulierte Milzzyste, glatt begrenzt, kein Abszess bei reizlosem, angrenzendem Fettgewebe
- Befund Milz: Größe (cc x vd x Ds): 118 x 121 x 102 mm, multipel lobulierte Raumforderung mit einer durchschnittlichen Dichte von 33HE; inhomogenes Bild aus nebeneinanderliegenden Mikrozysten und soliden Anteilen
 - vereinbar mit einer Echinococcus alveolaris Infektion



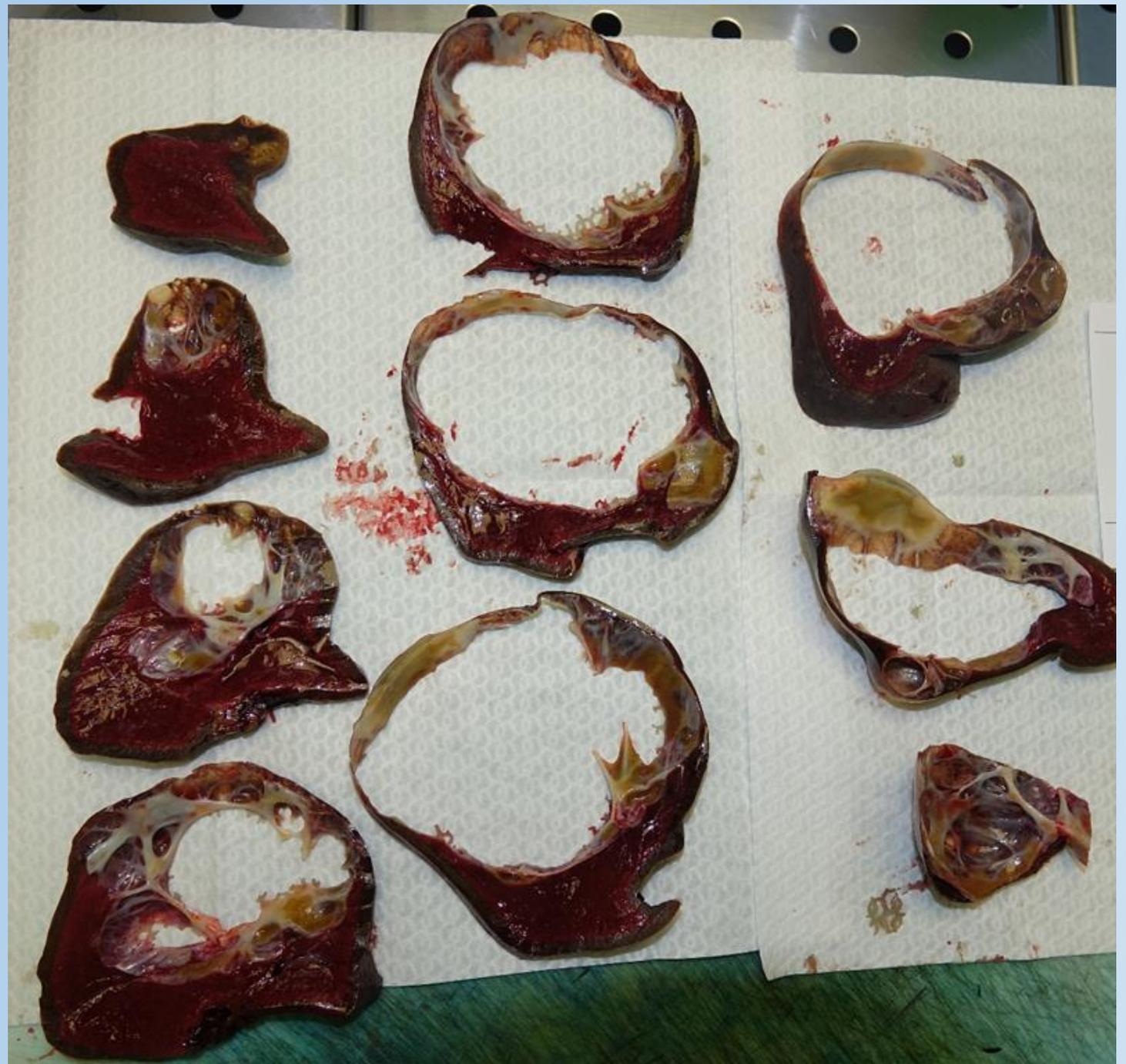
Makroskopie: Milz

(OP am 15.02.2022)

Gewicht: 625 g

Größe: 145 x 115 x 100 mm

Zyste: 105 x 100 x 90 mm



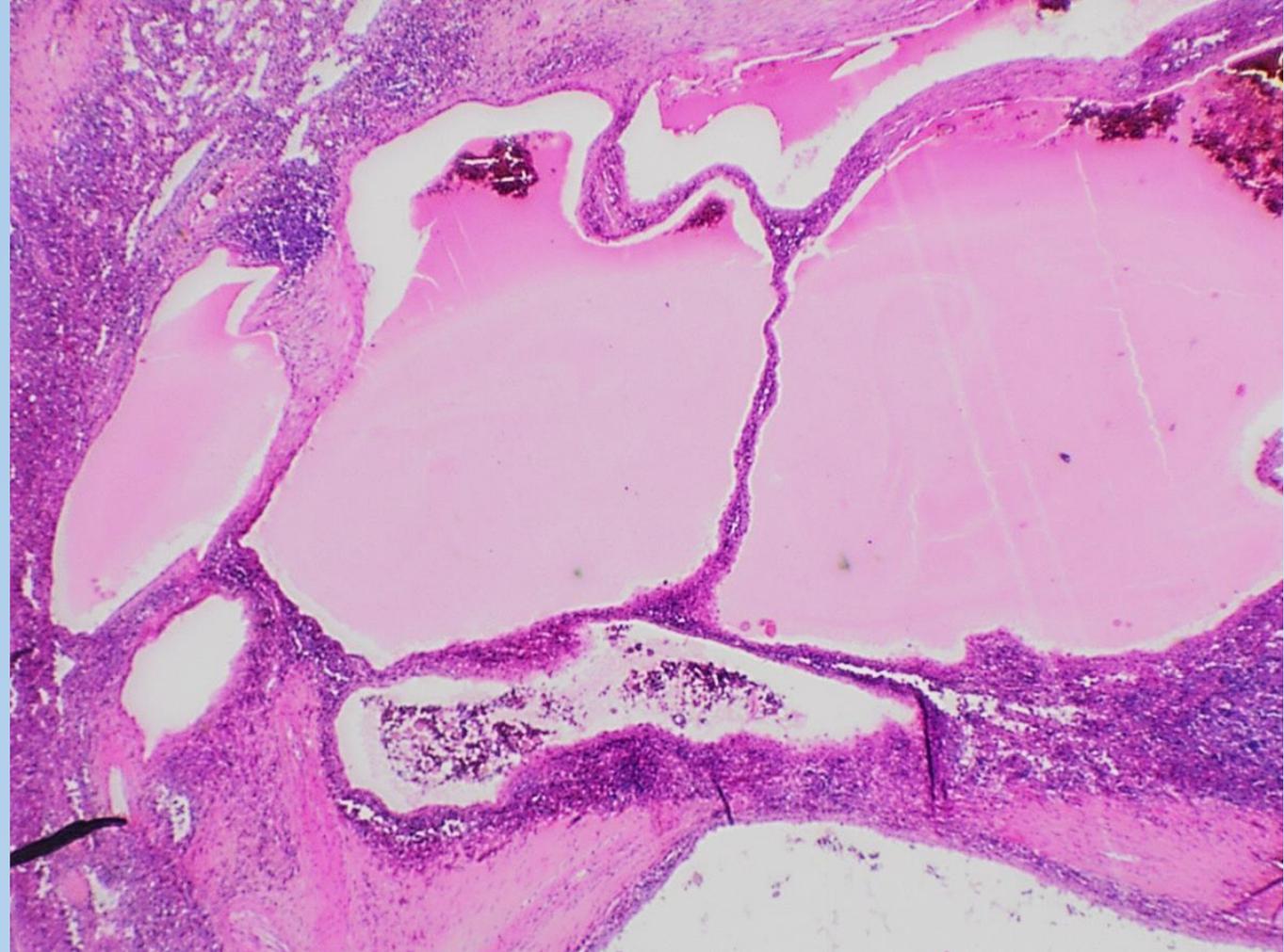
Makroskopie

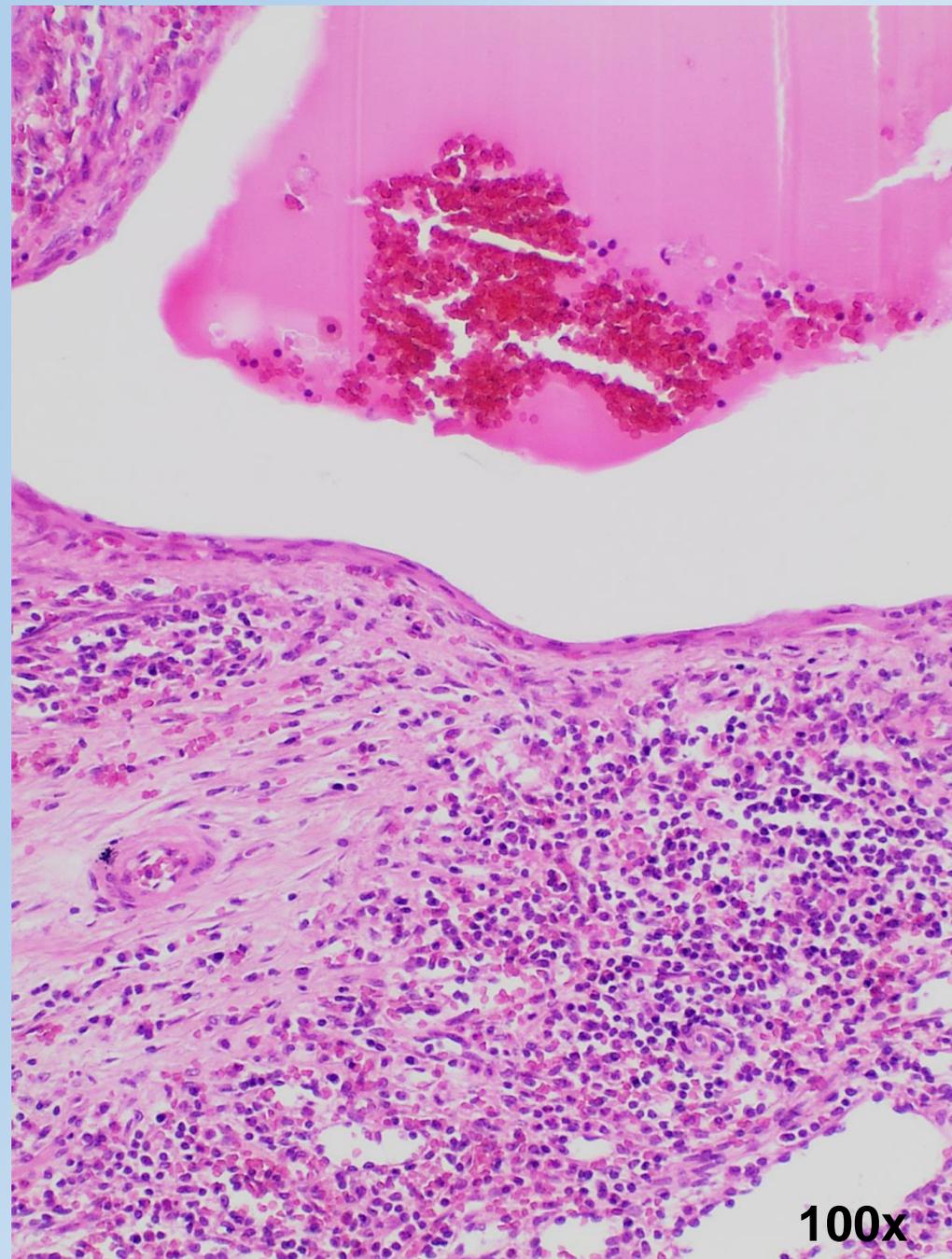
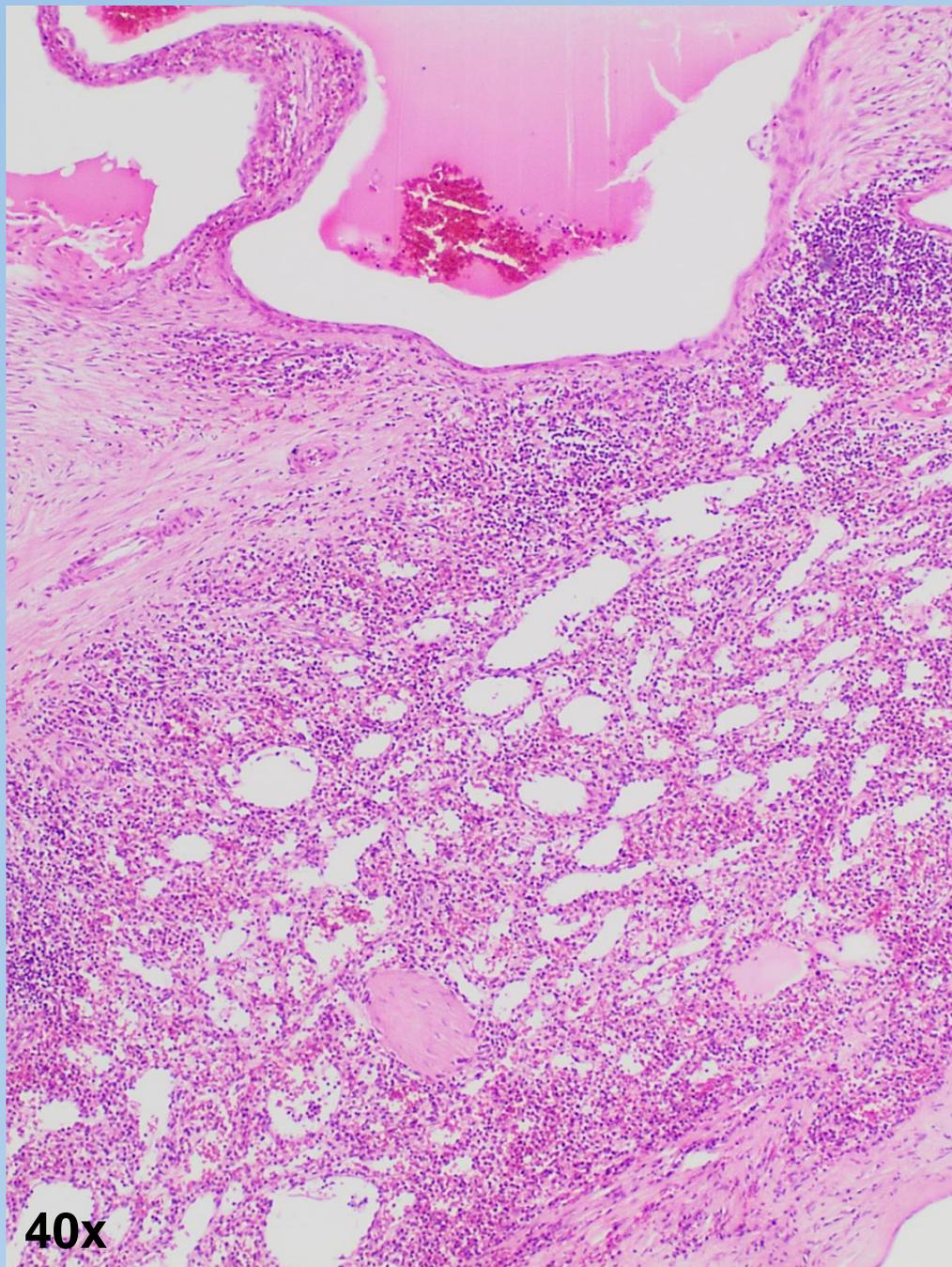
- Oberfläche teils knotig eingezogen
- mit 60 x 55 mm gelbem verdicktem Areal
- Zyste enthält braun-gelbe dicke Flüssigkeit
- Zysteninnenwand mit Bindegewebszügen

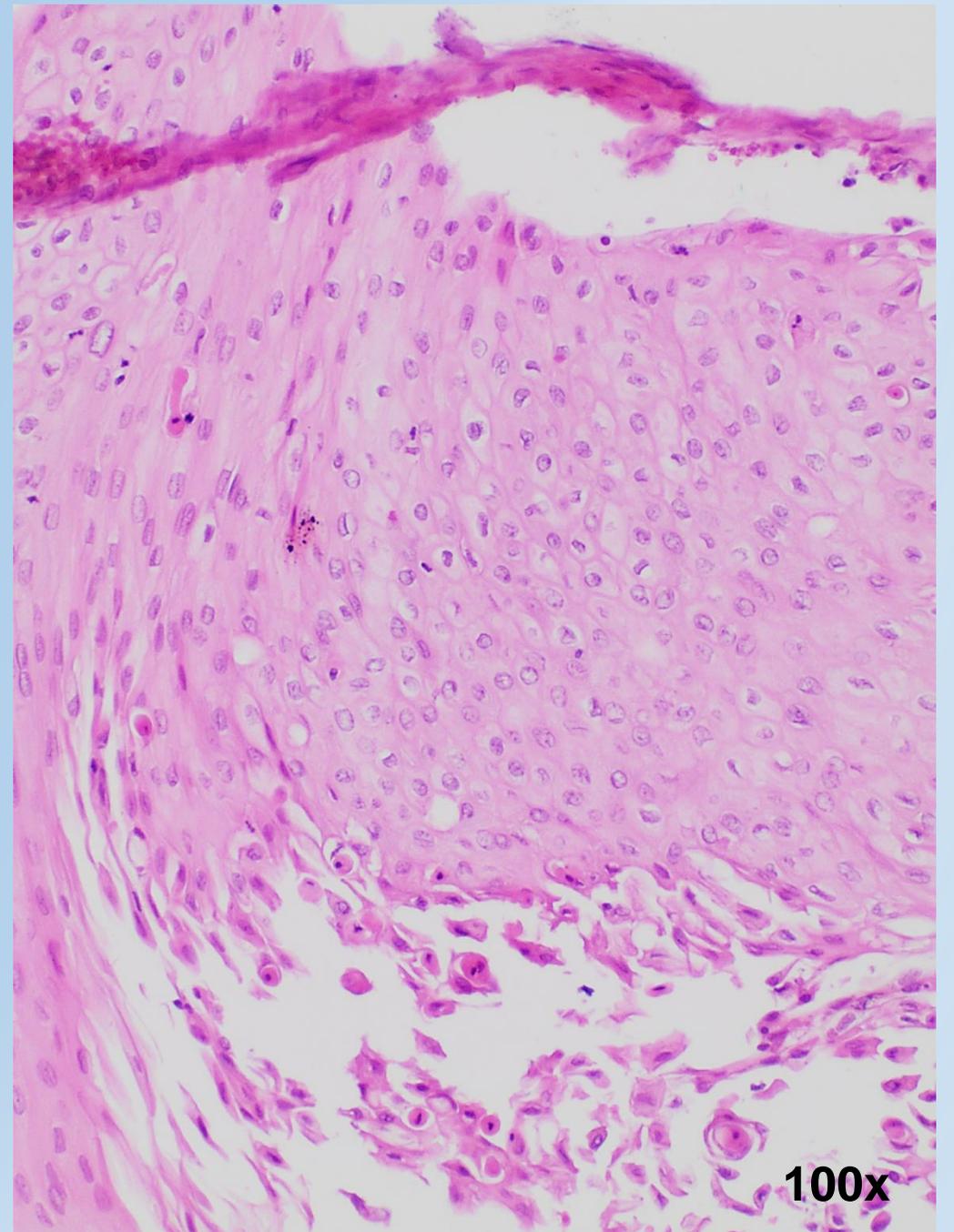
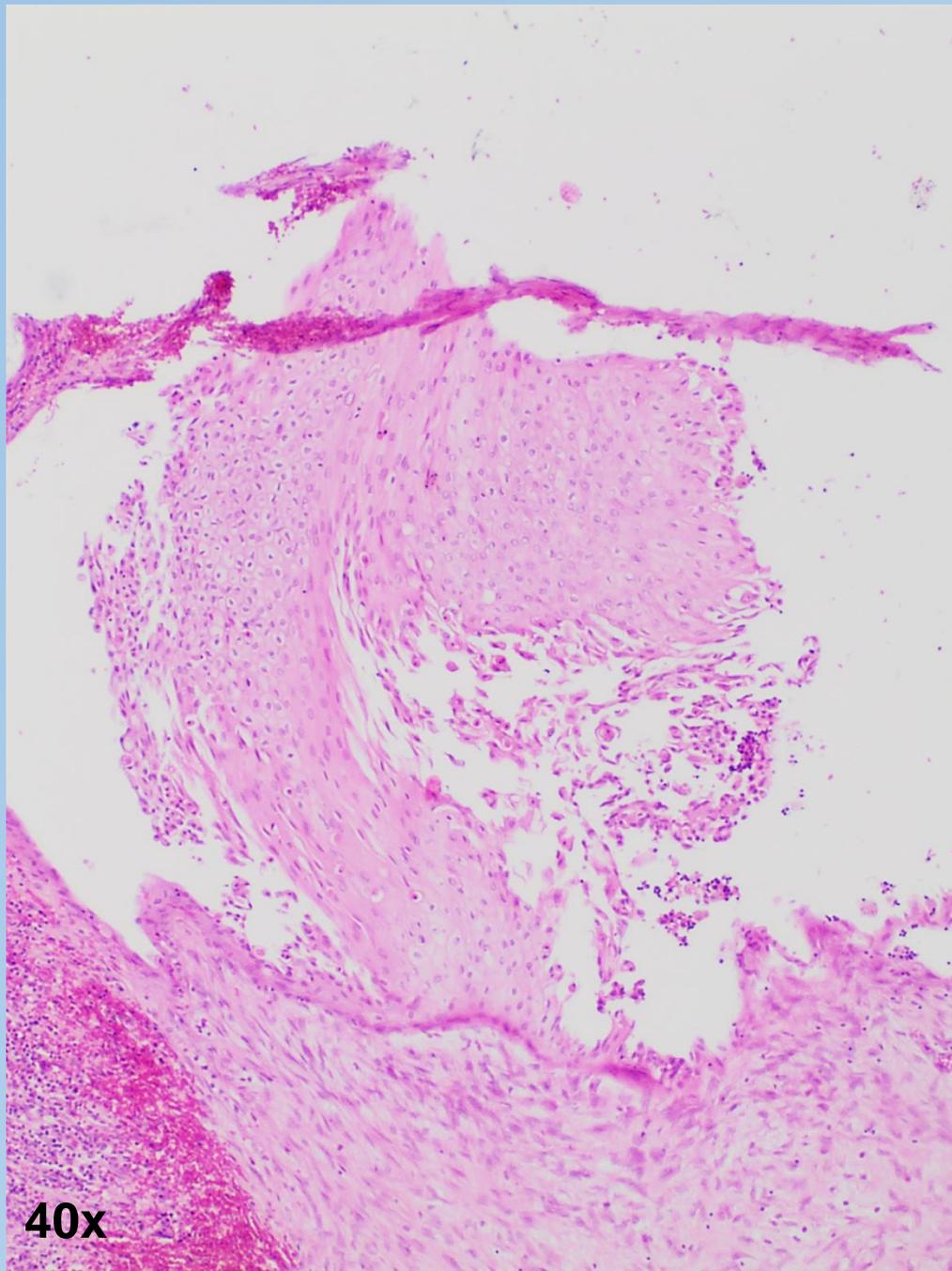


Histologie

- Oberfläche mit leicht verdickter, fibrosierter und hyalinisierter Kapsel
- mehrkammeriges Zystensystem mit fibrosierter Wand und ein- bis mehrreihiger epithelialer Auskleidung
- fokale Einblutung mit Cholesterinkristallablagerung, am Rand reichlich Hämosiderophagen



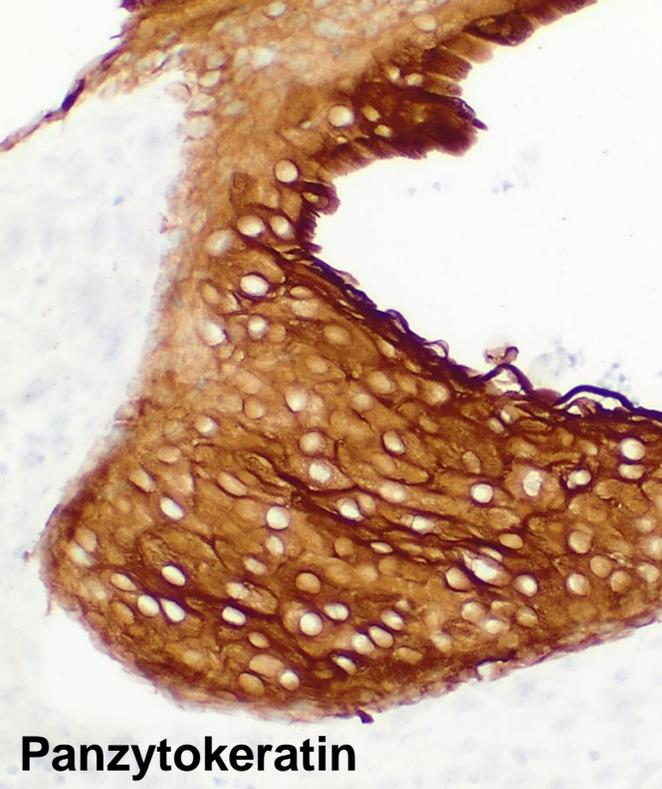




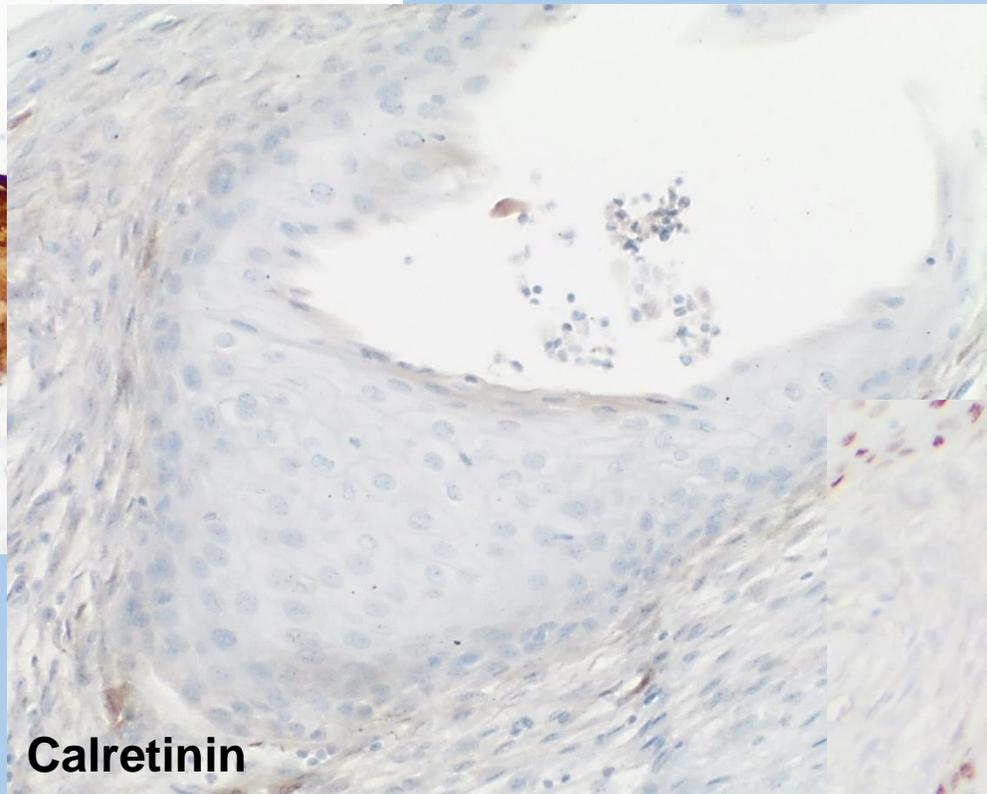
Differenzialdiagnosen

- parasitäre Zyste – Echinokokkose
- Abszess mit Hohlraumbildung
- reifes zystisches Teratom
- (hämorrhagische) Pseudozyste
- primäre Milzzyste
- Hämangiom / Lymphangiom
- muzinöse zystische Neoplasie / Metastase / Tumor

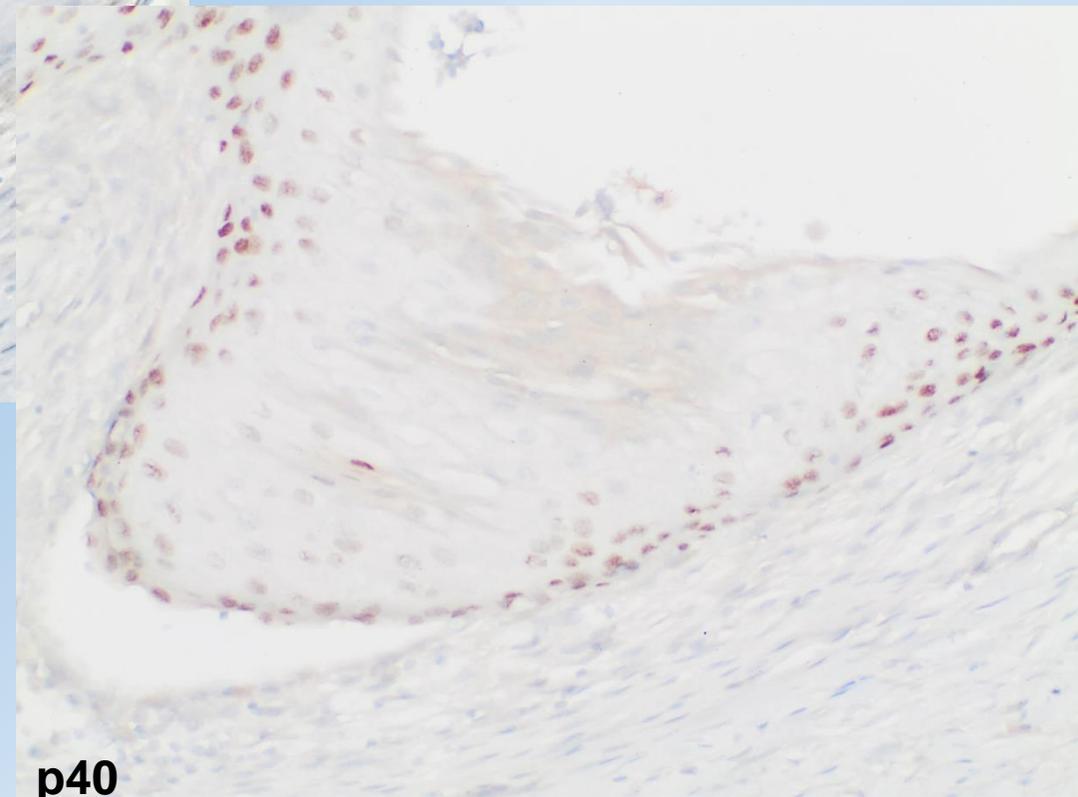
Immunohistochemie



Panzytokeratin

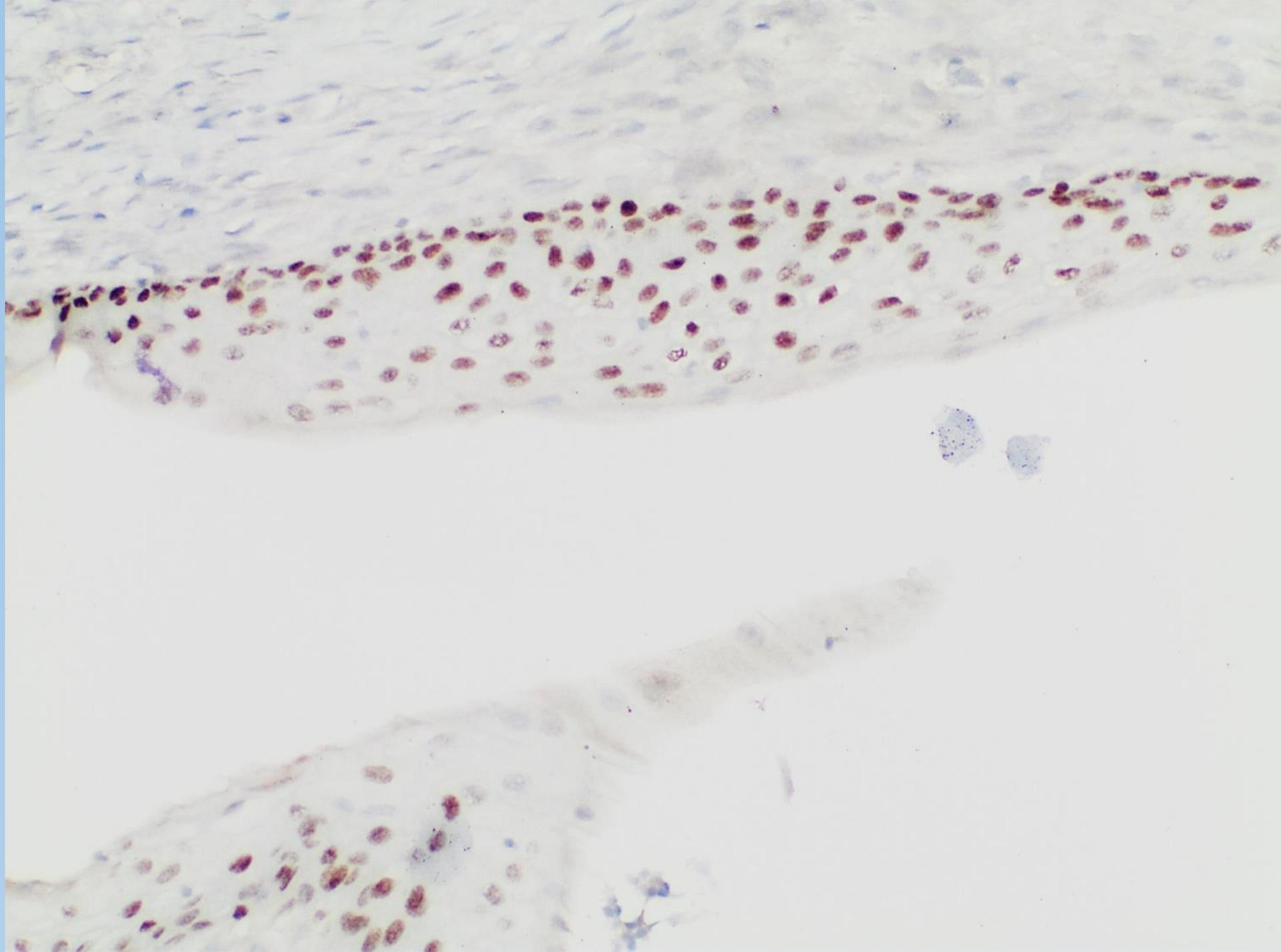


Calretinin



p40

p40



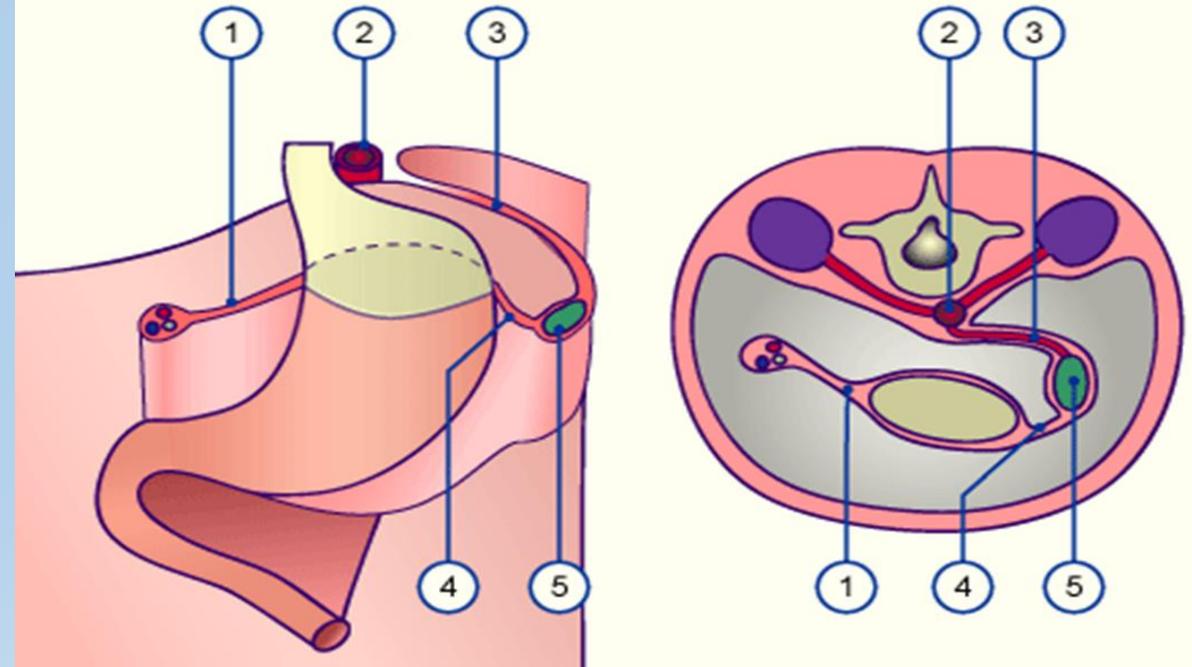
Primäre Milzzyste = epitheliale (echte) Milzzyste

- betroffen sind v.a. Kinder und junge Erwachsene
- epithelial ausgekleidete Zysten, meist subkapsulär gelegen, unterschiedlich groß
- meist solitär, aber auch multizystisch, ähnlich wie beim Lymphangiom
- Makroskopie: vorgebuckelte Oberfläche mit hier verdickter Kapsel
klare / gelblich / grünlich / hämorrhagische Flüssigkeit im Lumen
glänzende, weiße / gelbe Innenfläche mit bindegewebigen Pfeilern
- Histologie: epitheliale Wandauskleidung
 - hochprismatisch
 - prismatisch
 - flach / mesothel-ähnlichEinblutung bei Ruptur, nachfolgend Hämosiderophagen, Fibrose
KEINE Hautadnexstrukturen
- IHC: positiv: Zytokeratine, EMA

Primäre Milzzyste = epitheliale (echte) Milzzyste

- 2 Typen: epitheliale Zysten IHC: epitheliale Marker
 mesotheliale Zysten IHC: mesotheliale Marker
- Entstehung: spekulativ
 - posttraumatisch ← Einblutung, Siderophagen, Vernarbung (Fibrose)
 - Embryogenese → Einschluß epithelialer Zellen
 - Embryogenese → Einschluß mesothelialer Zellen bei peritonealer Faltenbildung

- 1 Mesogastrium ventrale
- 2 Aorta
- 3 Ligamentum lieno-renale
- 4 Ligamentum gastro-lienale
- 5 Milz



Milzzysten - allgemeines

Einteilung

- parasitäre Zysten Echinokokkose

- nicht parasitäre Zysten (chirurgisch)
 - kongenital primäre (epitheliale) Zysten, Teratom
 - traumatisch hämorrhagische Pseudozyste
 - degenerativ Pseudozyste
 - neoplastisch Tumor / Metastase

- entzündlich Abszess

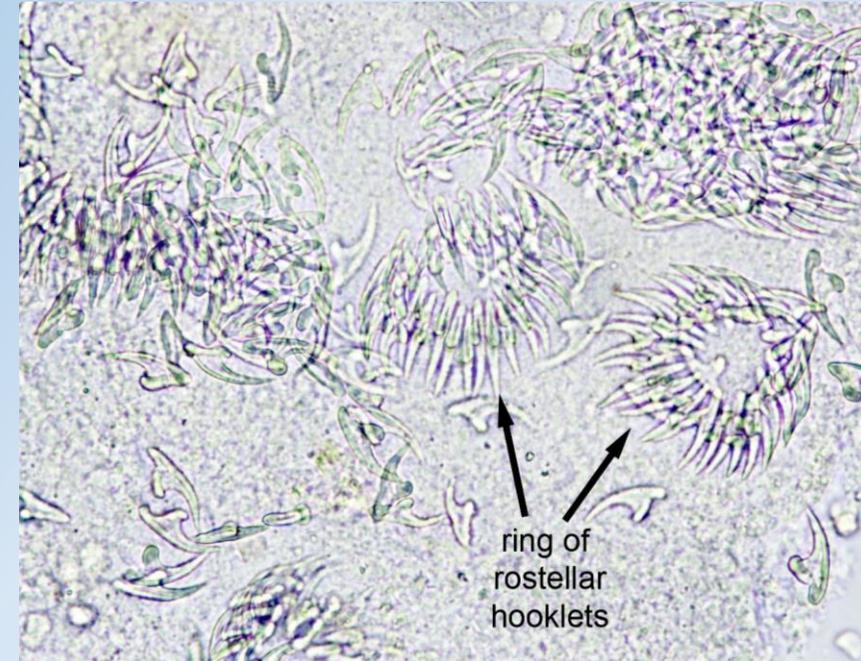
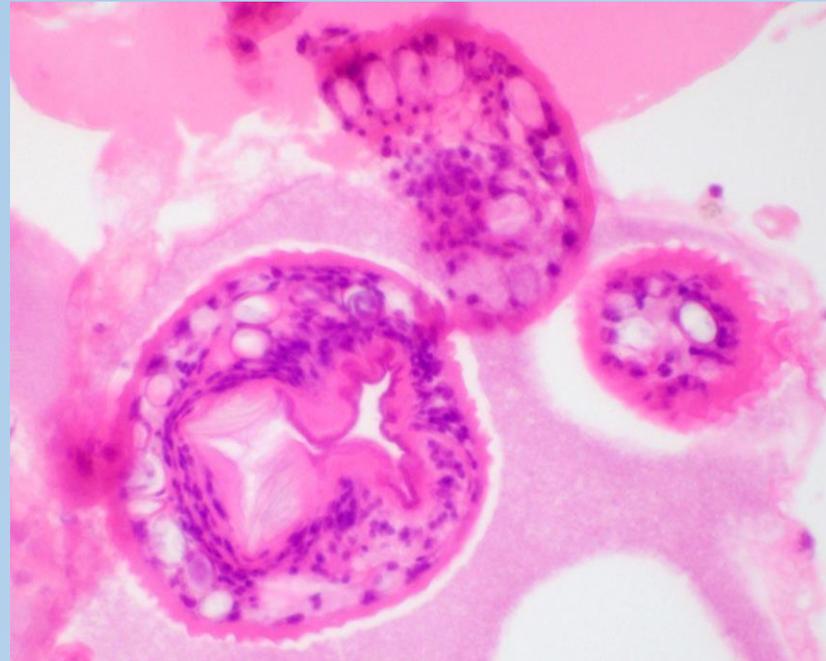
Parasitäre Zyste - Echinokokkose

- Ursache Infektion mit *Echinococcus spp.*
- Entstehung Bandwurmeier gelangen über orale Aufnahme in den Feh-Zwischenwirt Mensch, Transport über Portalvene in die Leber, wachsen zu Zysten, diese enthalten Protoskolices und Tochterzysten
- Makroskopie Zyste mit / ohne fibrösem Rand enthält Tochterzysten / nekrotisches teigiges Material



Parasitäre Zyste - Echinokokkose

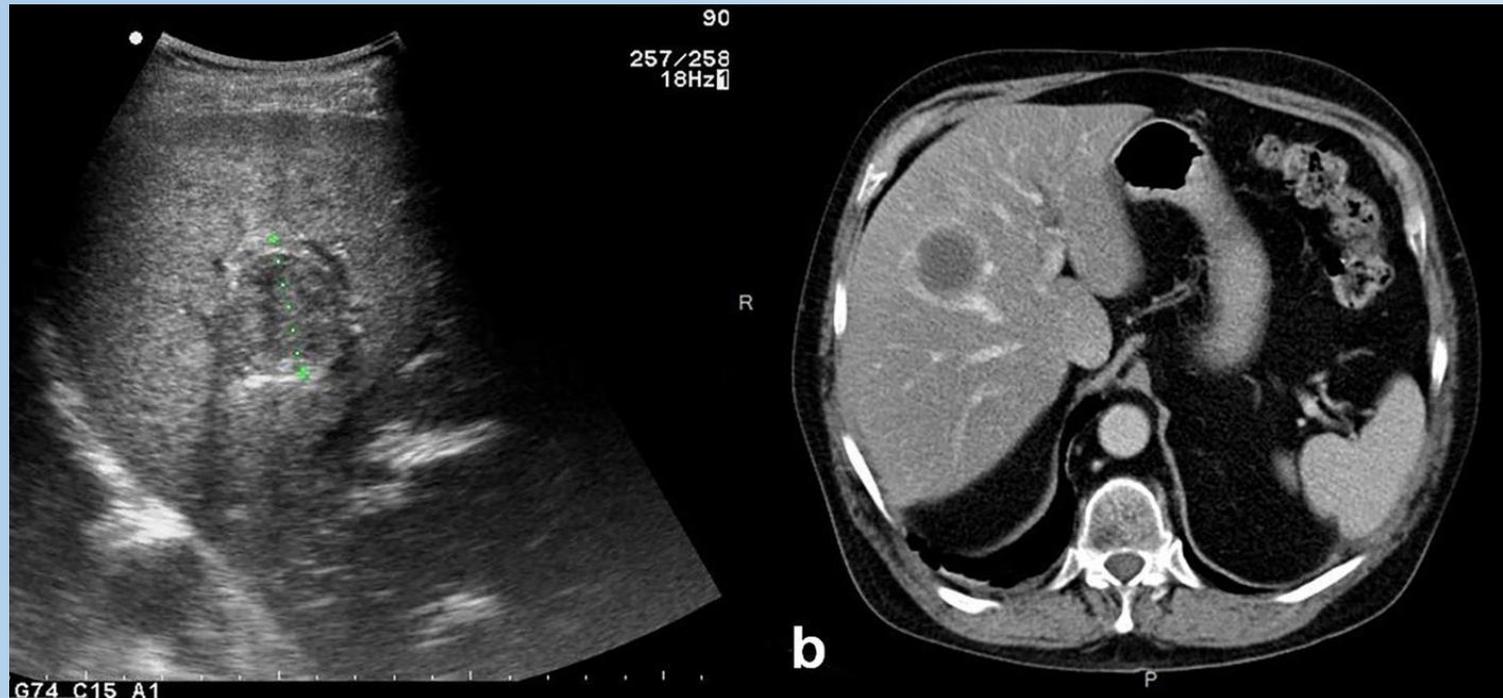
- Histologie
 - Zystenwand mit bis zu 3 Komponenten
 - azelluläre laminäre Membran
 - Keimmembran
 - Protoscolices mit Häkchen (polarisationsoptisch doppelbrechend)
 - begleitende Entzündung



Parasitäre Zyste - Echinokokkose

- Färbungen Ziehl-Neelsen, GMS / Grocott
- Therapie chirurgische Entfernung, ggf. Antihelminthika, z.B. Albendazol
- Komplikation Ruptur → Dissemination des Erregers

- Diagnosestellung meist präoperativ
 - Bildgebung: Sono, CT
 - Labor: Blut
 Serologie
 Zytologie (Punktat)



Parasitäre Zyste - Echinokokkose

- werden auch **hydatide Zysten** genannt
- 3 Arten der Echinokokkose
 - alveoläre Echinokokkose Fuchsbandwurm (*E. multilocularis*)
weit verbreitet in nördlicher Hemisphäre
 - zystische Echinokokkose Hundebandwurm (*E. granulosus*)
weltweit verbreitet
 - polyzystische Echinokokkose *E. vogeli* oder *E. oligartha*
endemisch in Süd- und Mittelamerika
- in erste Linie werden Leber und Lunge befallen, Milzbefall ist selten
- **Meldepflichtige Erkrankung!!!**, in Sachsen: namentliche Meldepflicht

Reifes zystisches Teratom

- sehr selten
- Makroskopie und Histologie wie bei reifen Teratomen in anderen Organen:
 - Haut, Hautanhangsgebilde
 - Haare
 - Knochen
 - Zähne
 - etc., etc.
- Therapie: Exzision milzerhaltend, Splenektomie

Pseudozyste

- Ursache stumpfes Bauchtrauma, Schwangerschaften, Milzinfarkt
hämatologische Erkrankungen, etc.
- Entstehung Organisation eines intralientalen Hämatoms, Nekrose
- Makroskopie gefüllt mit grünlicher oder blutig roter Flüssigkeit, Debris
oft durchzogen von Fibrinbändern
verdickte, weißliche unregelmäßige Wand
auch ockerfarben oder hämorrhagisch
- Histologie zunehmende fibröse Organisation, fibröse Kapsel
- IHC Ausschluss epitheliale Auskleidung
- Therapie Splenektomie, milzerhaltende Exzision
- Komplikation Ruptur → Hämaskos

Hämangiom / Lymphangiom

- Entstehung Neoplasie
- Makroskopie Splenomegalie möglich
rötliche/schwärzliche Knoten, scharf begrenzt, fragil
wabernartig
zarte/kräftige Kapsel, Innenfläche mit Trabekelstruktur
- Histologie Gefäße: kapillär, kavernös, zystisch
Endothel, Lumina mit / ohne Erythrozyten
regressive Veränderungen
- IHC vaskuläre Marker
- Therapie Splenektomie
- Komplikation Blutung

Abszess mit Hohlrumbildung

- mittlerweile sehr selten geworden → Antibiose
- Ursache Trauma, subakute bakterielle Endokarditis, andere Foci
- Entstehung bei akuter Infektion, bei Organisation eines Milzinfarktes
- Makro/Histo meist abgegrenzt

Splenektomie

- Operationsart konventionell vs. laparoskopisch
- Komplikation OPSI (overwhelming post-splenectomy infection)
- Impfung prophylaktisch
 - bei elektiven Eingriffen bis zu 2 Wochen präop
 - Grippe jährlich
 - Bakterien Streptococcus pneumoniae alle 6 Jahre
 - Neisseria meningitidis
 - Haemophilus influenzae

Komplikation: **OPSI** (overwhelming post-splenectomy infection)

- **schweres septisches Krankheitsbild**, kann bis zu 30 Jahre nach einer Splenektomie auftreten, am häufigsten in den ersten 3 Jahren
- opsonierte Bakterien werden nicht mehr aus dem Blut entfernt, gestörte Antikörperbildung gegen T-Zell-unabhängige Antigene (Polysaccharidkomponenten in Bakterienkapseln) → gekapselte Bakterien können zu einer foudroyant verlaufenden Sepsis führen
- häufigste Erreger: ***Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae***; auch erhöhte Anfälligkeit für Parasitosen
- Verlauf: Fieber, OB-Schmerzen, Infarkt der NN mit konsekutiver Blutung (Waterhouse-Friderichsen-Syndrom), Schock, MOV, Koma, Tod
- Mortalität: 30 – 60%
- Prophylaxe: Impfung gegen Pneumokokken, Meningokokken, Influenza; Grippe
- bei elektiver OP: 2 Wochen präop, Notfall-OP: postop, sobald AZ stabil

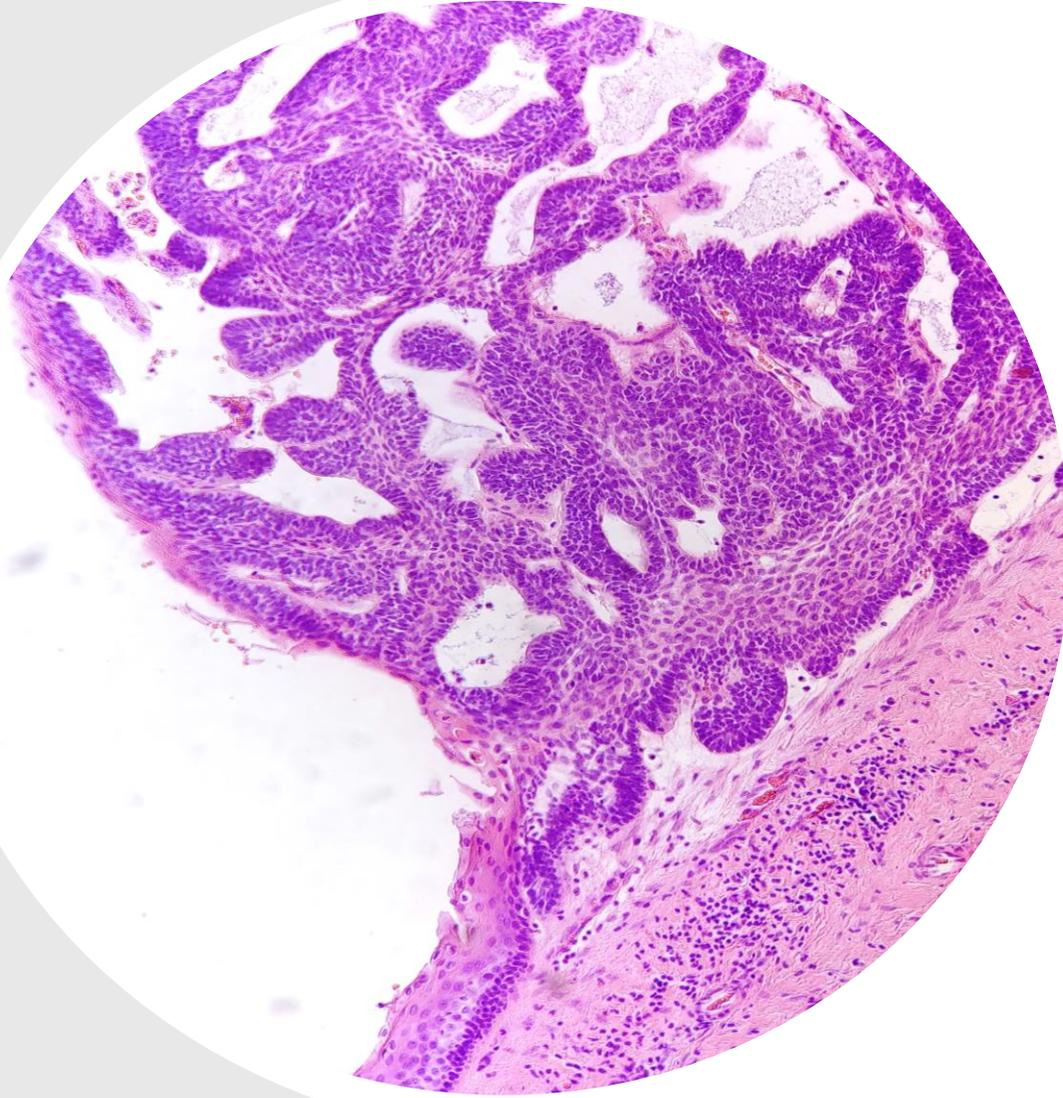
Quellen

- H.K. Müller-hermelink, H.H. Kreipe (Hrsg.), *Pathologie – Knochenmark, Lymphatisches System, Milz, Thymus*. Springer 2019
- www.pathologyoutlines.com, *Lymph nodes & spleen, nonlymphoma*, accessed April 2022
- Folie 14 Organogenese der Milz, accessed: 09. April 2022
www.embryology.ch/de/organogenese/blut-und-lymphatischesgewebe/lymphatisches-gewebe/sekundaere-lymphatische-organe/
- Folie 15 Ingle SB, Hinge CR, Patrike S. Epithelial cysts of the spleen: A minireview. *World J Gastroenterol* 2014 Oct 14; 20(38):13899-13903.
- Folie 16 Echinokokkuszyste mit Tochterzysten in der Milz (E. granulosus)
Makkar M, Gupta C, Singh DP, Kaur S, Mahajan N C. Giant isolated splenic hydatidosis. *Trop Parasitol* 2012;2:74-6
- Folie 16 Echinokokkose. de.wikipedia.org/wiki/Echinokokkose, accessed: 12. April 2022
- Folie 17+18 Echinokokkose. www.amboss.com/de/wissen/Echinokokkose, accessed: 12. April 2022

**Vielen Dank für
Ihre
Aufmerksamkeit**

Schuhschnabel (*Balaeniceps rex*), aka Abu Markub (arab., Vater des Schuhs)
in freier Wildbahn: ca. 5000 – 8000

Olaf Olivero Riemer, Hinterkopf Schuhschnabel, Weltvogelpark Walsrode



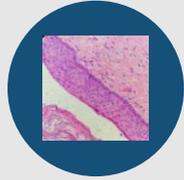
PATHOLOGIE RÄTSELECKE APRIL 2022

VORSTELLUNG FALL 4

Referentin: Franziska Dierig

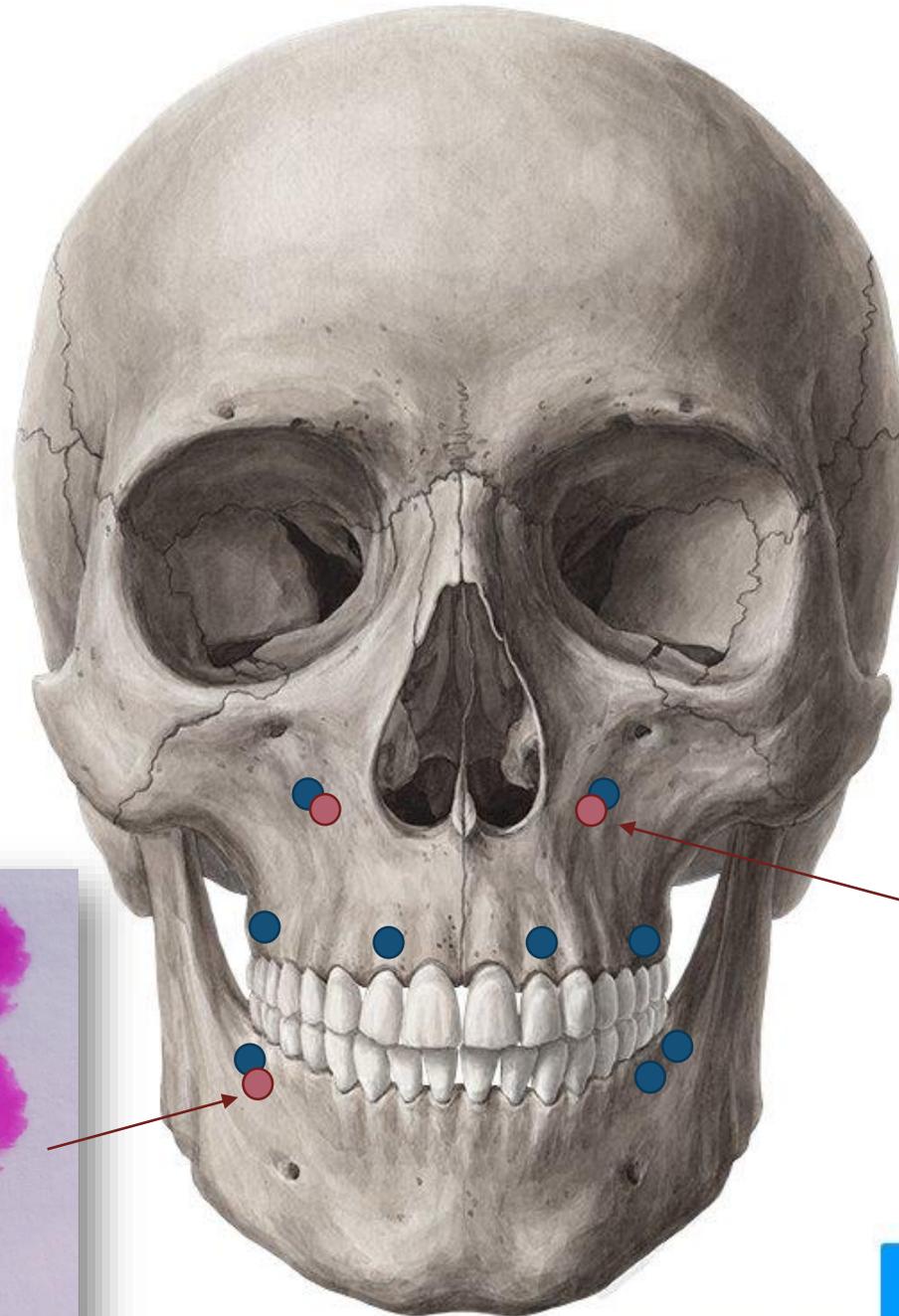
Johannes Wesling Klinikum Minden

ANAMNESE



VORGESCHICHTE (2003-2020)

- Männlicher Patient, 2003 geboren
- Gorlin-Goltz-Syndrom
- Seit dem 8. Lebensjahr multiple rezidivierende odontogene Keratozysten im Ober- und Unterkiefer (Regio 12, 18, 22, 27, 37, 38 und 48) sowie den Kieferhöhlen beidseits

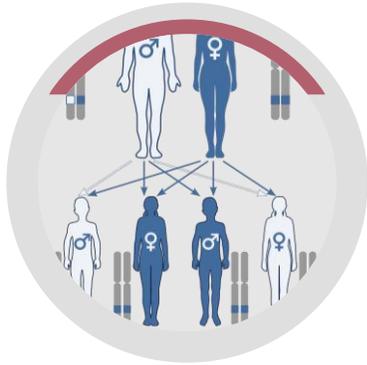


„AKTUELL“ (2021)

- Patient 18 Jahre alt
- Erneute operative Entfernung von zystischen Raumforderungen in Regio 38 und der rechten Kieferhöhle (odontogene Keratozysten) sowie der linken Kieferhöhle (Fallvorstellung)

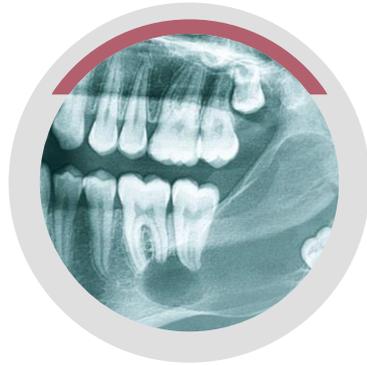


DAS GORLIN-GOLTZ-SYNDROM (BASALZELL-NÄVUSSYNDROM)

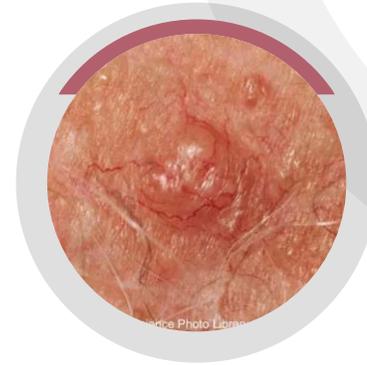


Autosomal-dominant vererbte
Erkrankung

Prävalenz geschätzt bei
1/30.000-1/164.000
Geburtsinzidenz bei 1/19.000



Multiple, oft rezidivierende
odontogenen Keratozysten
(öfter in der posterioren
Maxilla gelegen)



Multiple Basaliome und
Veränderungen des ZNS, der
Augen, der Genitalien sowie
Skelettanomalien und
Prädisposition für benigne und
maligne Tumoren

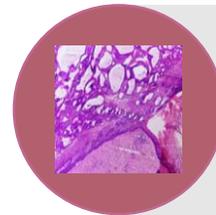
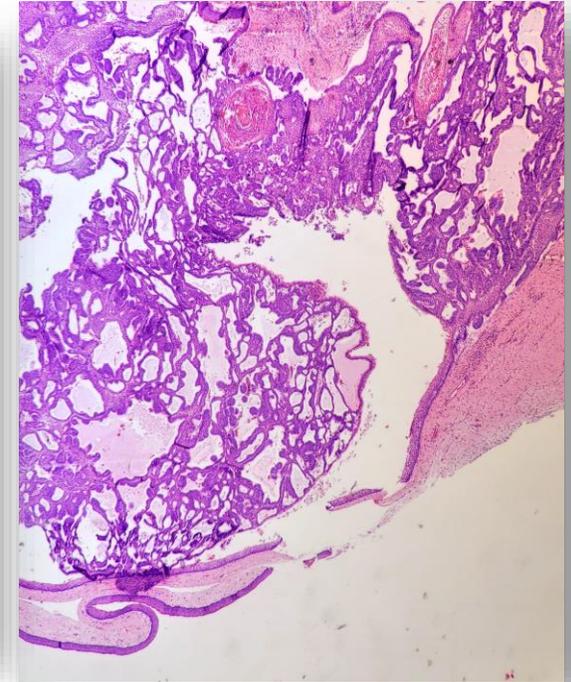
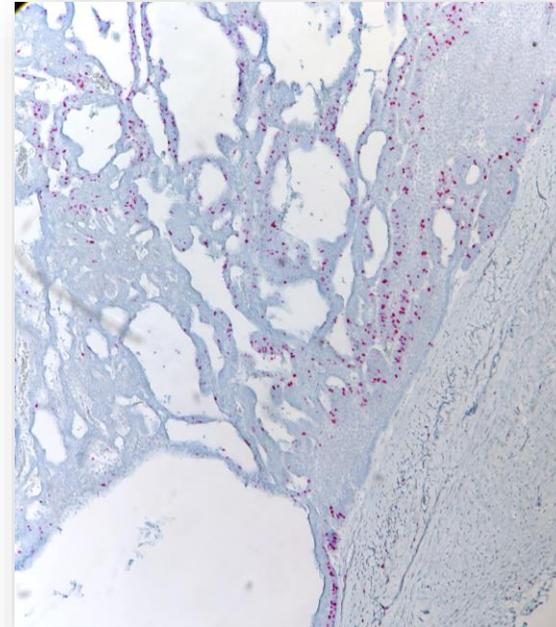
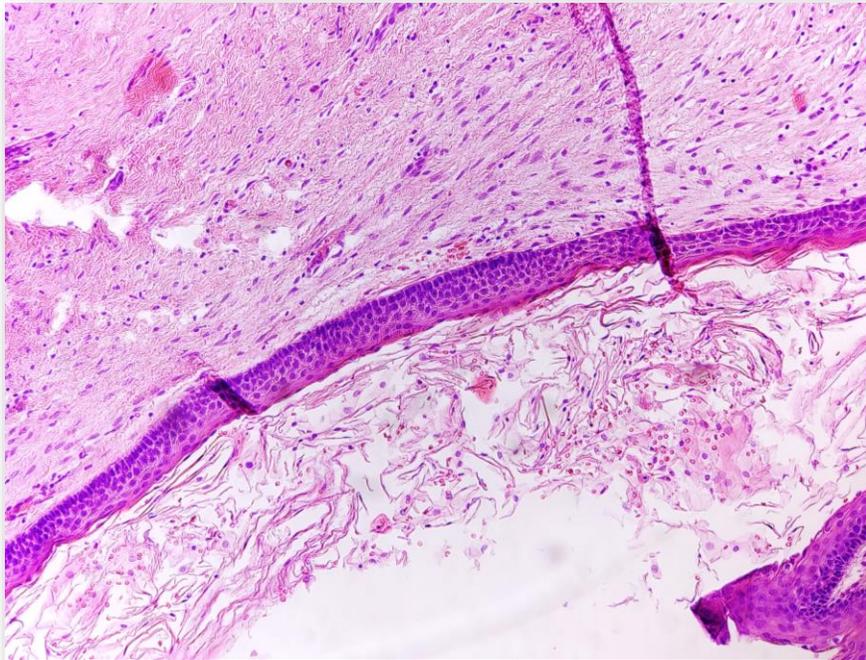
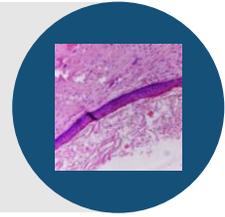


Assoziation zu Mutationen im
PTCH1-Gen

ZYSTISCHE RAUMFORDERUNG KIEFERHÖHLE LINKS

Zystenwand mit unterschiedlich breitem, geschichtetem Plattenepithel ohne Reteleisten und Palisadenstellung der basalen Zellreihe

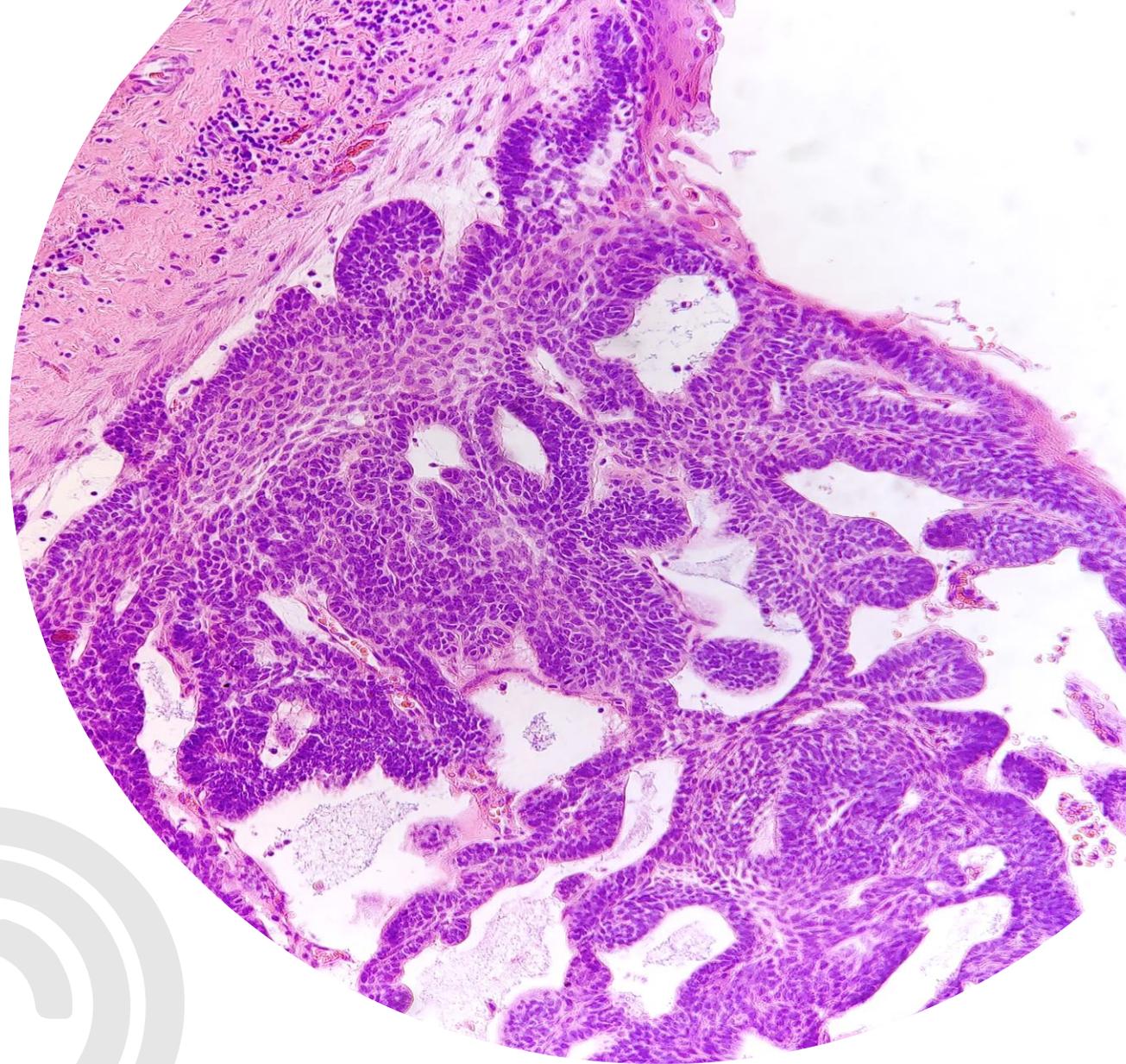
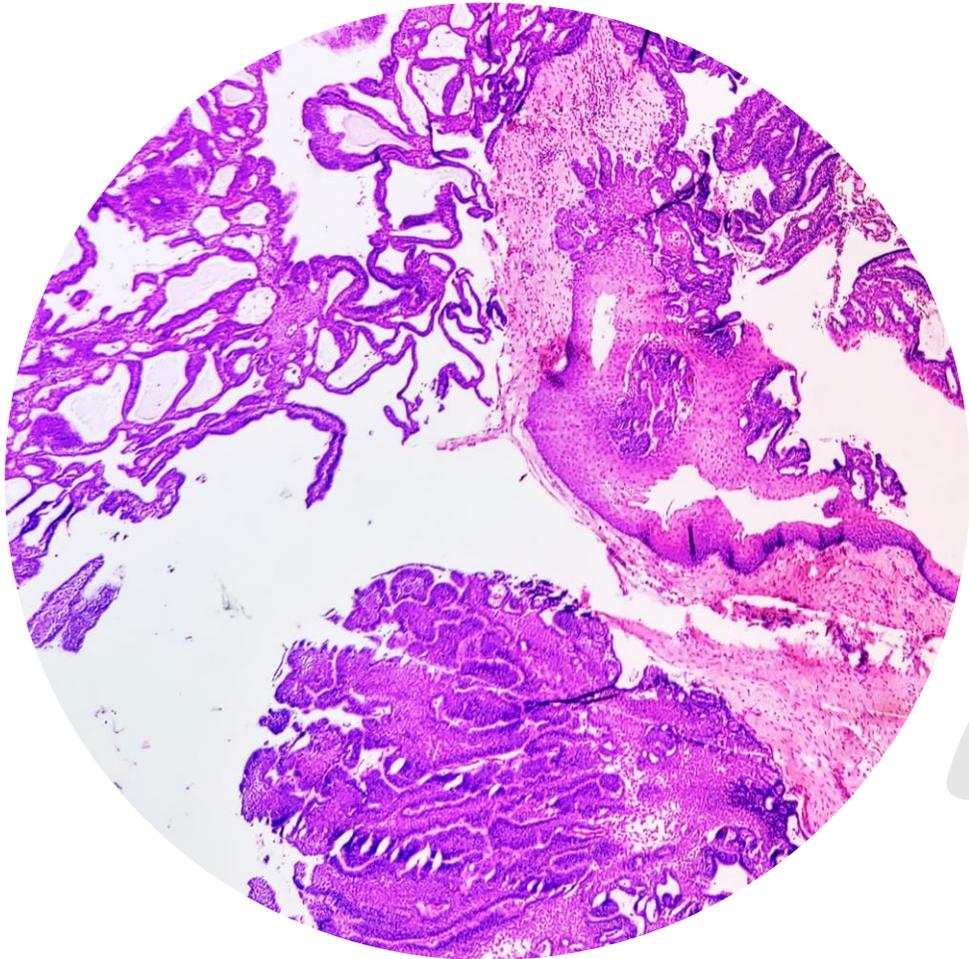
Keratose lamellen im Zystenlumen



„Kompaktes Gewebe aus anastomosierenden Strängen teils leicht basaloïder, in langen Fingern verzweigter, teils zentral etwas spongiös aufgelockerter hellerer Zellen. Die soliden Formationen werden von einem lockeren Bindegewebe begleitet und zeigen immer wieder siebartige zystische Hohlräume.“

Keine auffällige mitotische Aktivität

DIAGNOSE???



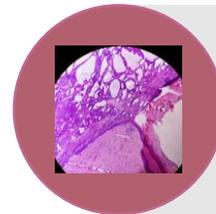
DAS KERATOAMELOBLASTOM

ARTABASHI-MOGHADAM ET AL.
(2020)



- Sechs Gorlin-Goltz-assoziierte Ameloblastome, publiziert zwischen 1975 und 2018
- Gorlin-Goltz-Syndrom als häufigste zugrundeliegende Erkrankung bei syndromassoziierten Ameloblastomen

- Keratoameloblastom als seltene Variante des bereits seltenen Ameloblastoms
- Bis 2012 nur 12 publizierte Fälle



JOHN M. SISTO, GREGORY .G
OLSEN (2012)

QUELLEN

- <https://eliph.klinikum.uni-heidelberg.de/zahn/1065/odontogene-keratozyste-orthokeratinisierende-odontogene-zyste>
- Ameloblastoma associated with syndromes: A systematic review; Artabashi-Moghadam et al. Stomatol Oral Maxillofac Surg 2020;121;146-149
- Keratoameloblastoma: complex histologic variant of ameloblastoma; John M Sisto, Gregory G Olsen, J Oral Maxillofac Surg 2012
- https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=DE&Expert=377

Bildquellen

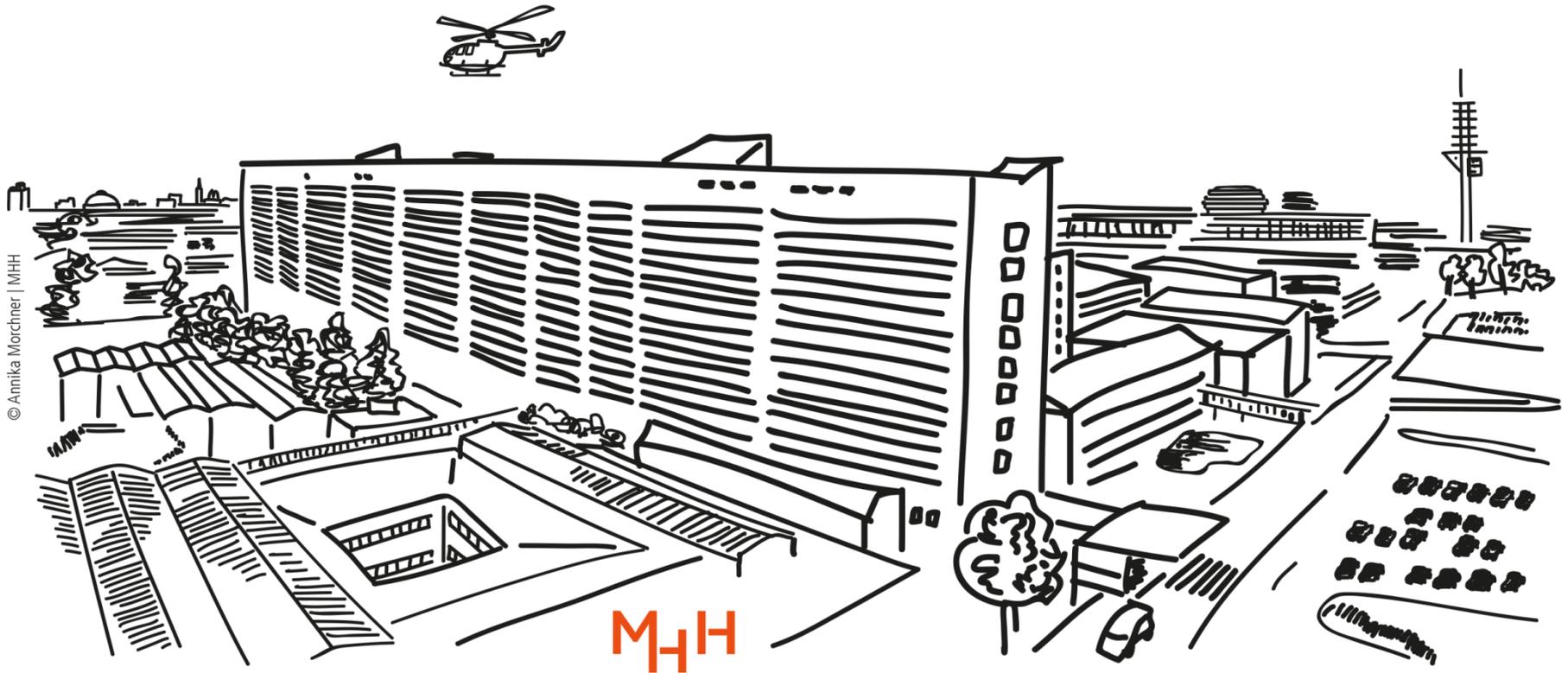
- <https://www.kenhub.com/de/library/anatomie/anatomie-des-schaedels>
- https://de.wikipedia.org/wiki/Erbkrankheit#/media/Datei:Autosomal_dominant_-_de.svg
- <https://www.muehlenkreiskliniken.de/johannes-wesling-klinikum-minden/jwk-minden/herzlich-willkommen>
- <https://www.zm-online.de/archiv/2018/05/zahnmedizin/die-infizierte-odontogene-zyste-als-diagnostisches-dilemma/>
- <https://www.meine-gesundheit.de/krankheit/krankheiten/basaliom>
- <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/92089/Leber-Genmutation-die-vor-NASH-schuetzt-bietet-Ansatz-fuer-neue-Therapie>



VIELEN DANK!

Fall 05

Rätselecke 23.04.2022



Dr. med. Nora Schaumann
MHH, Institut für Pathologie
23.04.2022

Klinische Angaben

73 Jahre, ♂

Z.n. Melanom (vor einem Jahr):
noduläres malignes Melanom, präaurikulär rechts
pT3a, pN0 (0/1 sn), cM0, R0.

Obstruktive Lungenerkrankung
Rezidivierende Pneumothoraces

Herzinsuffizienz

```
graph TD; A[noduläres malignes Melanom, präaurikulär rechts  
pT3a, pN0 (0/1 sn), cM0, R0.] --> B[Vorstellung in der HNO mit  
einer unklaren Raumforderung  
Oropharynxseitenwand links  
  
Keine Symptomatik];
```

Vorstellung in der HNO mit
einer unklaren Raumforderung
Oropharynxseitenwand links

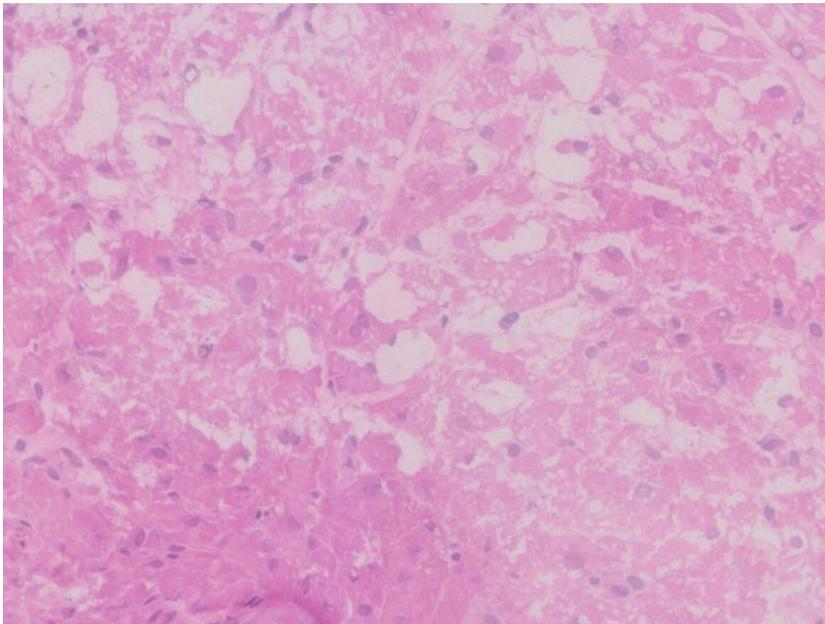
Keine Symptomatik

Schnellschnittuntersuchung

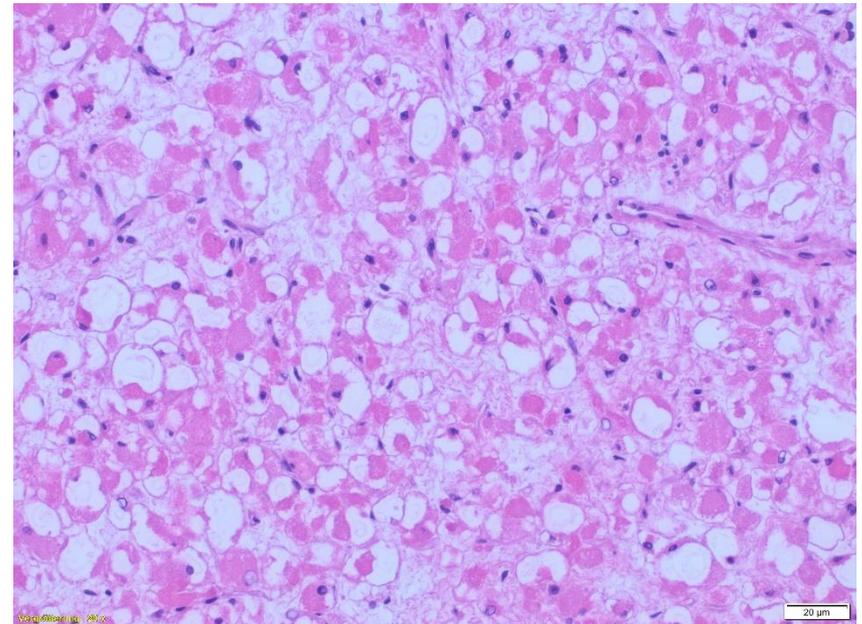
Klinische Angabe: Dignität?

Lokalisation: Zungengrund links

Makroskopie: Zwei Gewebstücke, beige-rot, 0,8 cm.



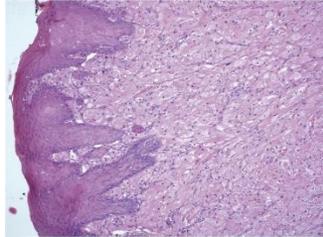
im Gefrierschnitt



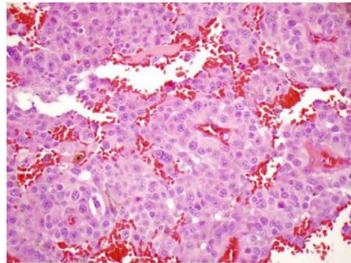
nach Formalinfixation

Differentialdiagnostische Überlegungen

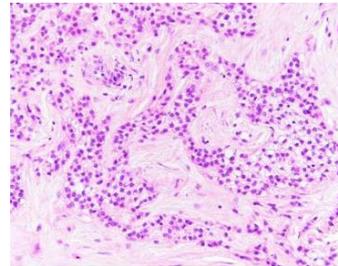
(1) Granularzell-tumor



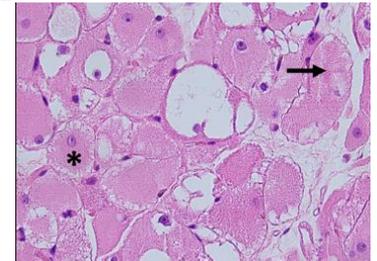
(2) Metastase
(malignes Melanom)



(3) Speicheldrüsentumor



(4) Tumor der Skelettmuskulatur
(z.B. Rhabdomyom)



DD Granularzelltumor



- ♀ > ♂



- Bis zu 70% in der Mundhöhle
(am häufigsten: Zunge)



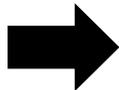
- Nicht bekapselt



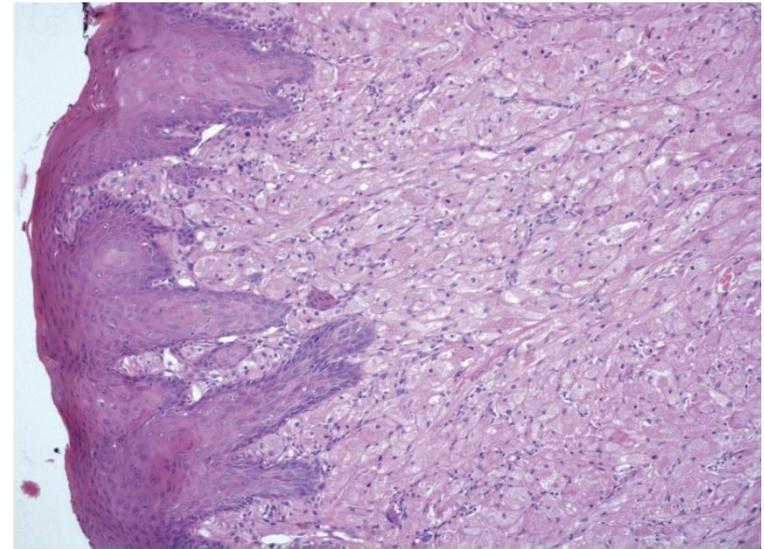
- Plumpe, polygonale und elongierte Zellen
- Unscharfe Zellgrenzen, synzytiale Zellverbände
- Breites granulär-eosinophiles Zytoplasma
- Zentrale kleine runde Zellkerne



- Zur Oberfläche pseudoepitheliomatöse Hyperplasie des Plattenepithels (in 30% der Fälle)



- Granula: PAS-positiv, Diastase-resistent
- S100 + (nukleär und zytoplasmatisch), CD68 +



DD Hibernom:
selten im Oropharynx
S100 +

DD Retikulohistiozytom:
Multiple Hautläsionen bei
Frauen, selten mucosal
CD68 +

Bild aus: Bomfin et al. (2009) Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 107(5):e10-3.
Thompson & Wenig. Diagnostic Pathology: Head and Neck. 2nd Edition. Elsevier, 2016.

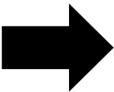
DD Malignes Melanom



- Pat. hat malignes Melanom in der Vorgeschichte



- Pigmentiert
- Wachstum in Nestern
- Epitheloide und spindelige Zellen
- Nukleäre Atypie und Pleomorphie
- (atypische) Mitosen



- S100 + (nukleär und zytoplasmatisch)
- Melan-A +, HMB-45 +
- Ki-67 > 10%

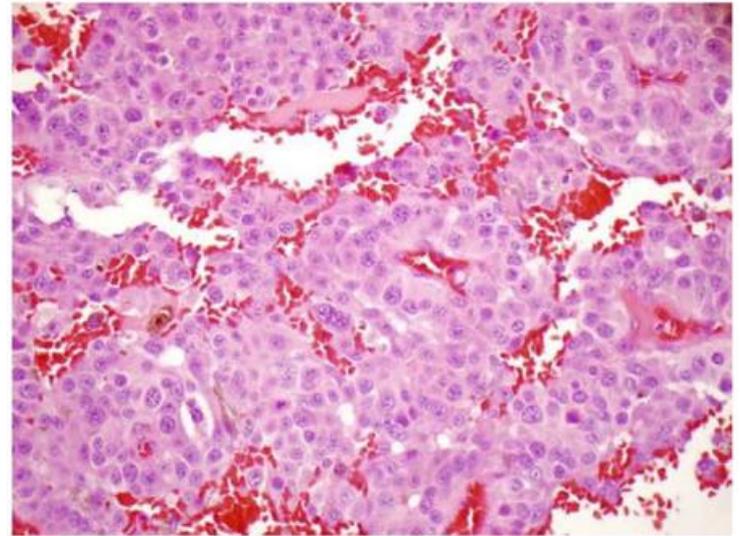
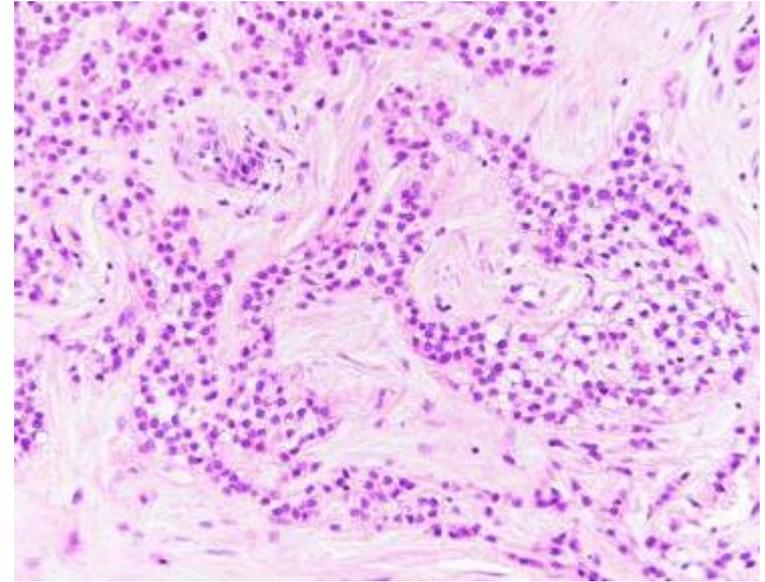


Bild aus: Barnhill et al. (2009) Clin Dermatol. 27(6):564-87.
Kempf. Dermatopathologie. 4. Auflage. Springer 2020.

DD Speicheldrüsentumor



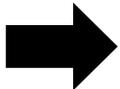
- in kleinen Speicheldrüsen
- DD klarzelliges Karzinom der Speicheldrüse
- DD Azinuszellkarzinom, klarzellige Variante
- DD myoepitheliale Karzinom, klarzellige Variante



- Wachstum in soliden Nestern und Trabekeln
- Polygonale Zellen mit scharfen Zellgrenzen
- Leicht eosinophiles bis klarzelliges Zytoplasma



- Umgebend hyalinisiertes (myxoides) Stroma



- Cytokeratin +

Bild aus: Hirose et al. (2021) Head Neck Pathol. 15(2):676-681.
WHO Classification of Head and Neck Tumours. 4th edition (2017)

DD Adultes Rhabdomyom



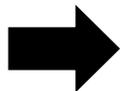
- ♂ > ♀
- Altersgipfel: 50-60 Jahre



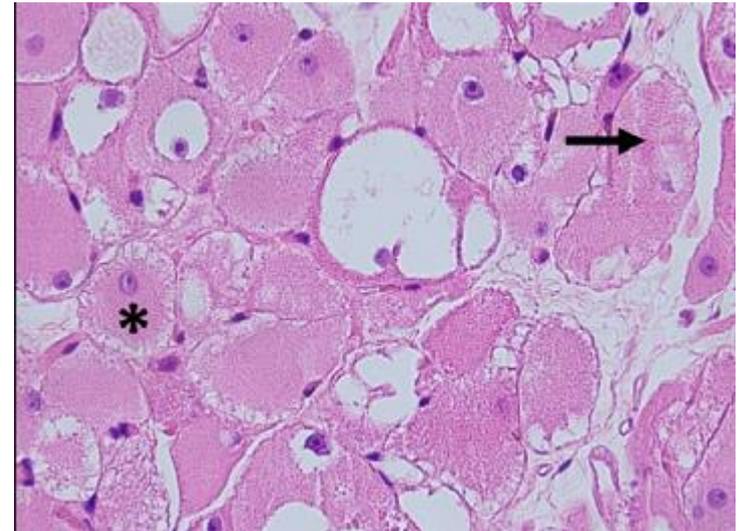
- Kardial (multipel, bei tuberöser Sklerose)
- Larynx, Pharynx, Mundboden oder Zunge
- bei Frauen als genitales Rhabdomyom in der Vagina oder Vulva



- Dicht gepackte, große polygonale Zellen
- Scharfe Zellgrenzen
- Breites eosinophiles granuläres und/oder vakuolisiertes Zytoplasma
- Querstreifung
- Kleine runde Zellkerne



- Zytoplasma: PAS-positiv, Diasthase-resistent
- S100 +/-
- Desmin +, Actin +, Myogenin +



DD fetales Rhabdomyom:
im 1. Lebensjahr

DD Rhabdomyosarkom:
nukleäre Pleomorphie,
atypische Mitosen, Nekrosen

Bild aus: Khalaf et al. (2021) Int J Oral Maxillofac Surg. 50(3):327-334.

Thompson & Wenig. Diagnostic Pathology: Head and Neck. 2nd Edition. Elsevier, 2016.

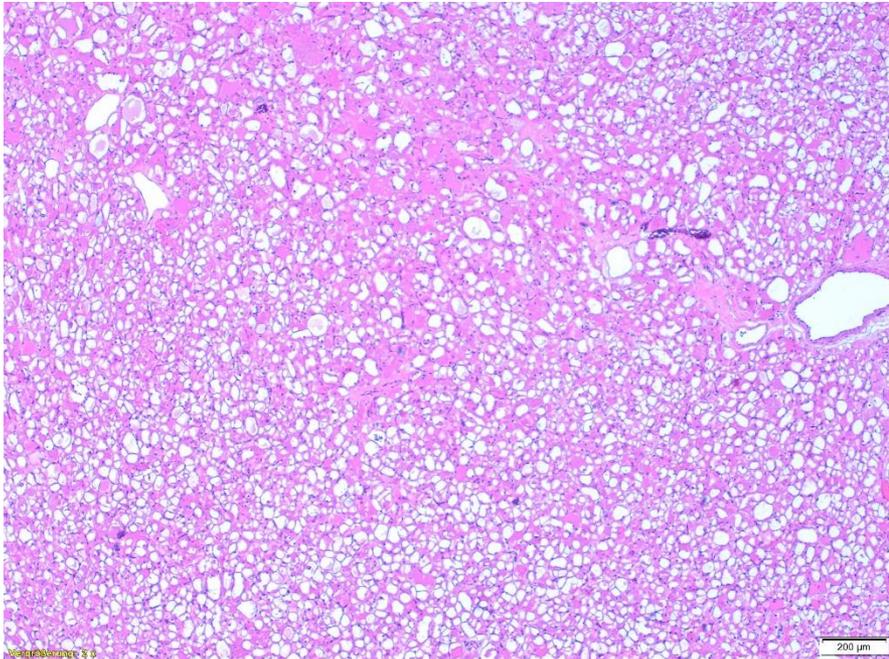
Klöppel, Kreipe, Remmele. Kopf-Hals-Region, Weichgewebstumoren, Haut. 3. Auflage. Springer 2009.

Hauptpräparat

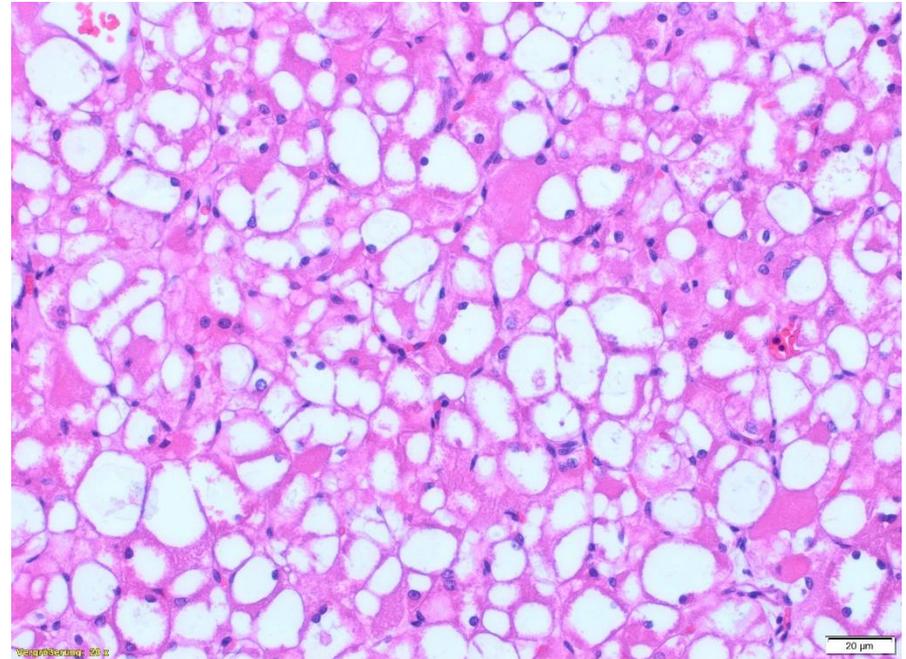
Klinische Angabe: Tumor. Malignität? Zustand nach Melanom?

Lokalisation: Zungengrund links/Oropharynxseitenwand links

Makroskopie: Mehrere nicht orientierte Schleimhautexzidate von zusammengesetzt 4 x 2,5 x 1 cm.

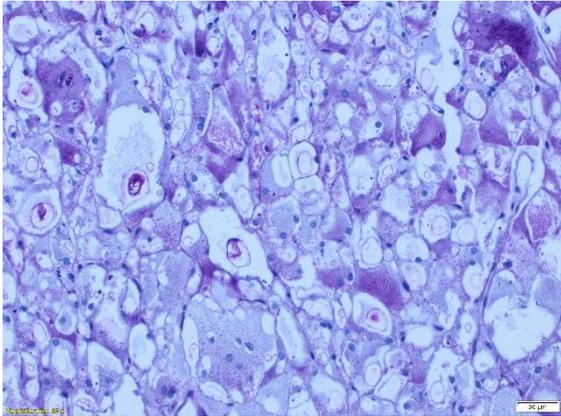


Übersicht

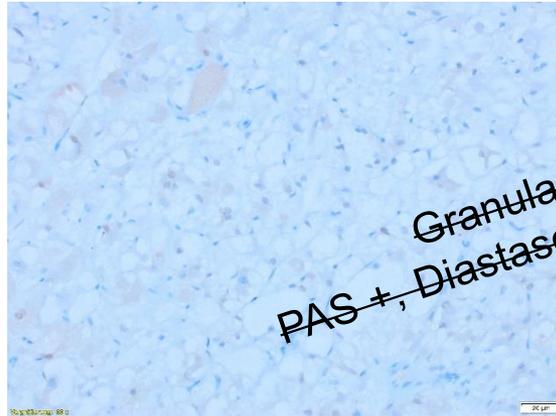


20x Objektiv

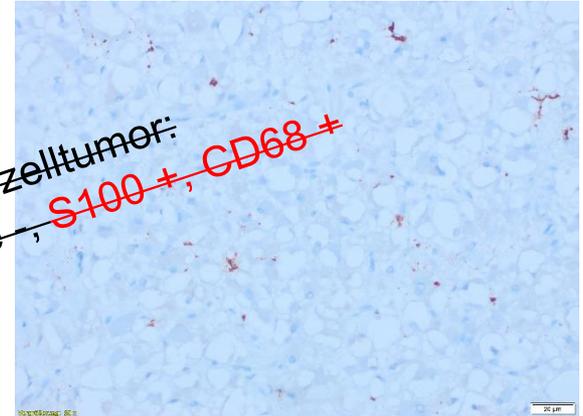
Sonderfärbungen und Immun



PAS +

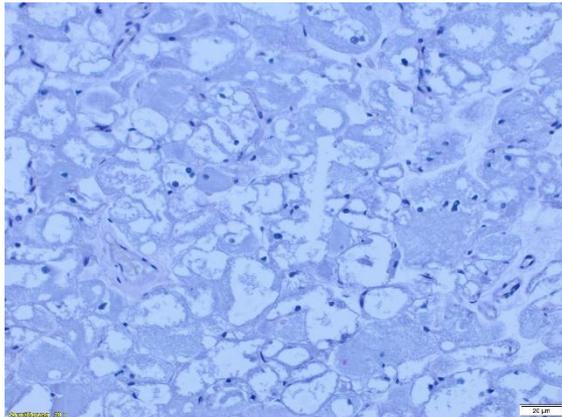


S100 -

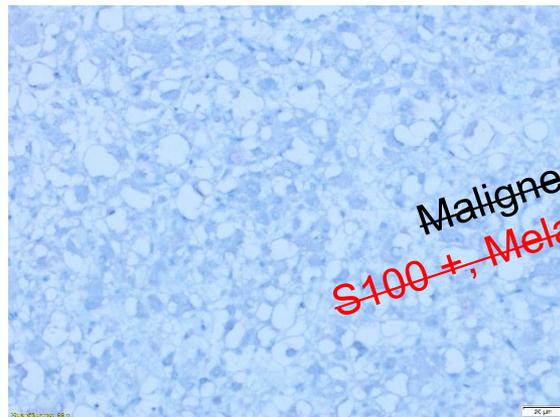


CD68 (PGM-1) -

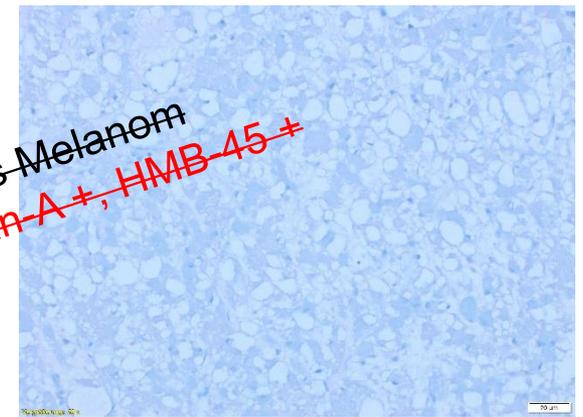
Granularzelltumor:
~~PAS +, Diastase -~~, ~~S100 +, CD68 +~~



PAS-Diastase -



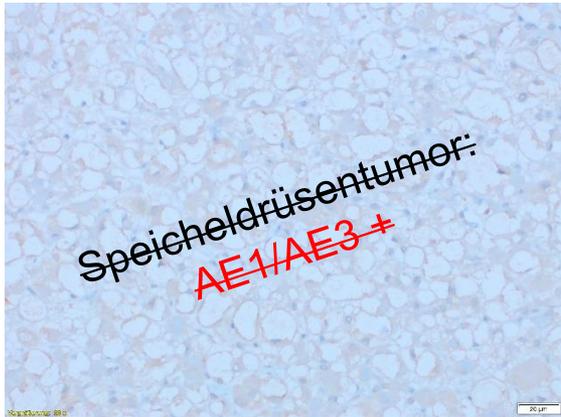
Melan-A -



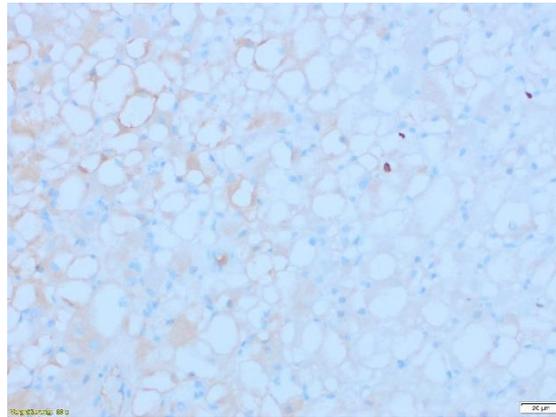
HMB-45 -

Malignes Melanom
~~S100 +, Melan-A +, HMB-45 +~~

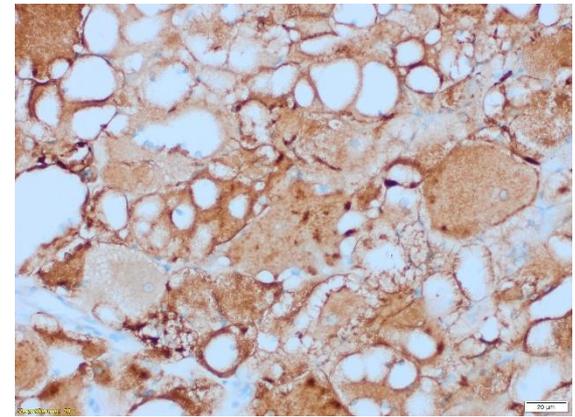
Sonderfärbungen und Immun



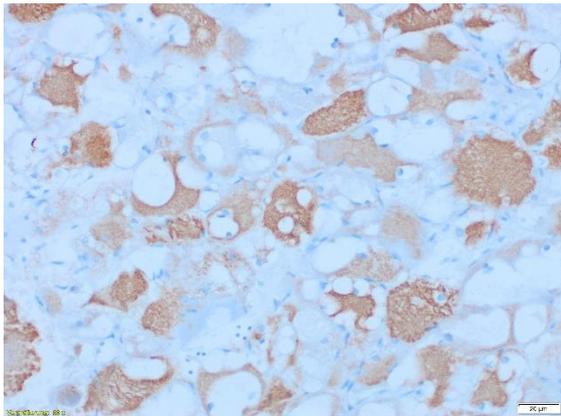
AE1/AE3 -



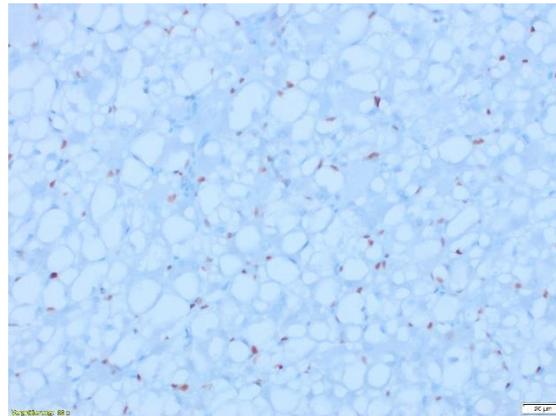
Ki-67 <1%



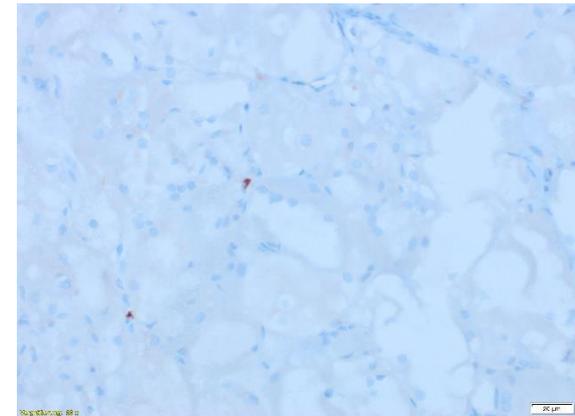
Desmin +



Muskel-spezifisches Aktin +

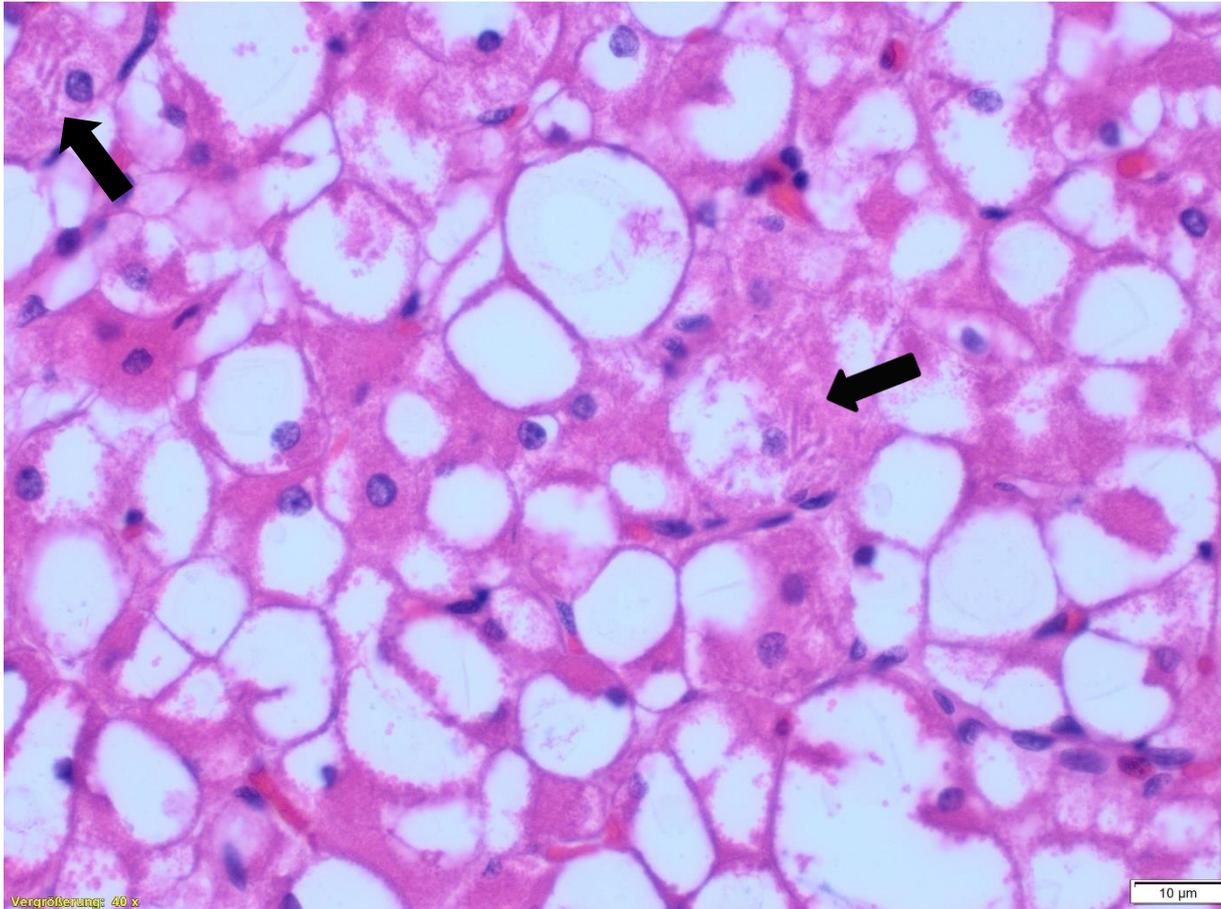


MyoD1 (nukleär) +



Myogenin -

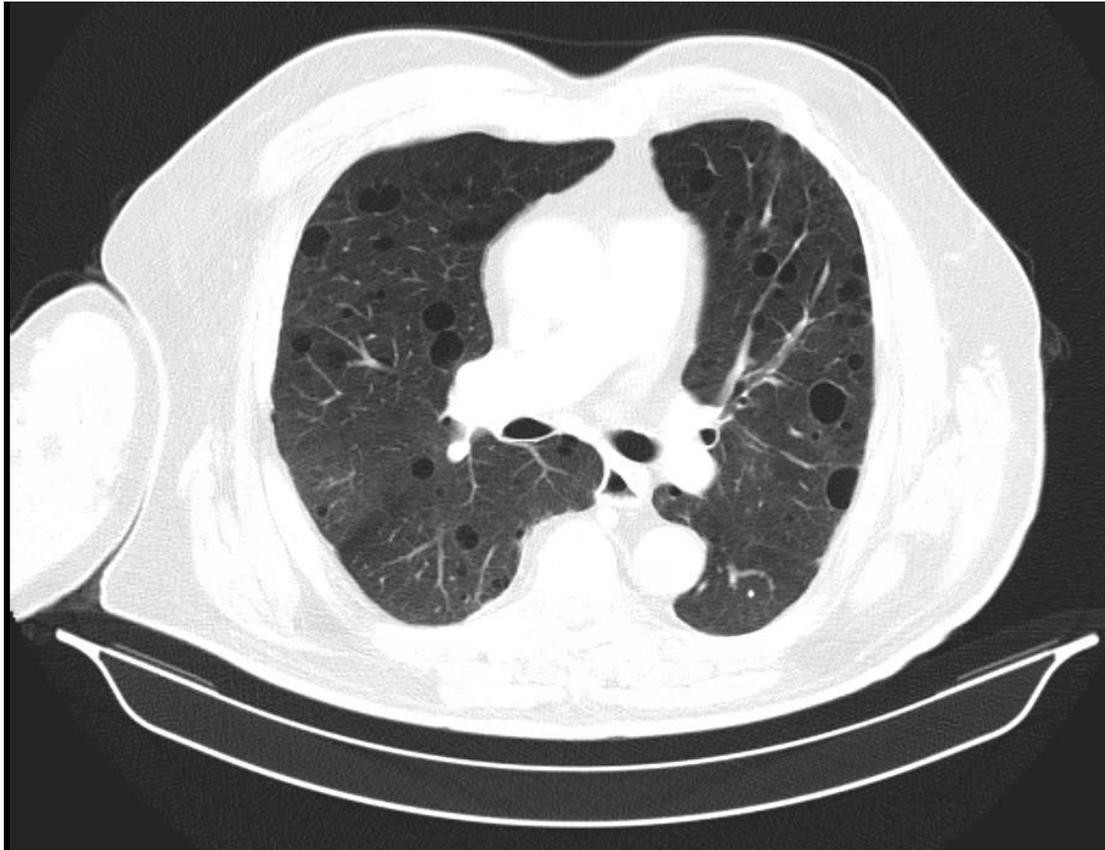
... Rückkehr zur Morphologie



40x Objektiv

Abschließender Befund:
benigne
mesenchymale
Neoplasie
rhabdomyogener
Differenzierung,
in erster Linie
entsprechend einem
adulten Rhabdomyom

Tumorkonferenz



CT Lunge
(Staging des malignen Melanoms)

Bei dem Patienten besteht ein **malignes Melanom im Stadium IIIB** nach AJCC 2018, zudem ein histologisch gesichertes **Rhabdomyom am Zungengrund** (R2-Resektion). CT-morphologisch finden sich **Lungenzysten und Nierenzysten**, sodass aus radiologischer Sicht eine **Lymphangiomyomatose** besteht. In Zusammenschau der Befunde sollte daher an eine Phakomatose (**tuberöse Sklerose**) gedacht werden. Diesbzgl. ist eine tiefere Anamnese mit dem Patienten zu eruieren. Hinsichtlich des Melanoms wird aufgrund des Metastasendurchmessers (bis 1,5mm) keine Lymphknotendissektion empfohlen, jedoch eine **adjuvante PD1-Antikörper-Therapie** bei B-RAF-Negativität.

Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!

Fallvorstellung für die Rätselecke am 23.04.2022

- Ein Vortrag von Alexander Fichtner -

alexander.fichtner@med.uni-goettingen.de

krankheitsbedingt entfallen, Vortrag wird nachgeholt

Fall 7

Felix Bremmer, Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Pathologie, Göttingen

krankheitsbedingt entfallen, Vortrag wird nachgeholt



„Provisional Entity“ Low Grade Onkozytärer Tumor (LOT)

xx. Kasuistisches Forum Niedersachsen 23.04.2022

Schneider

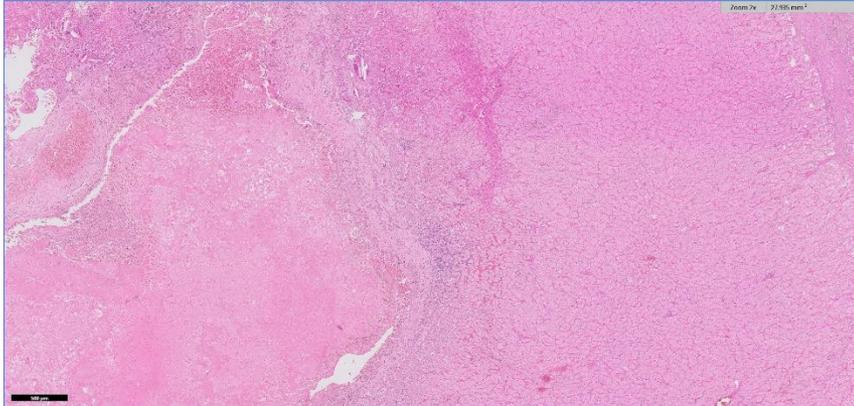


1 Klinik

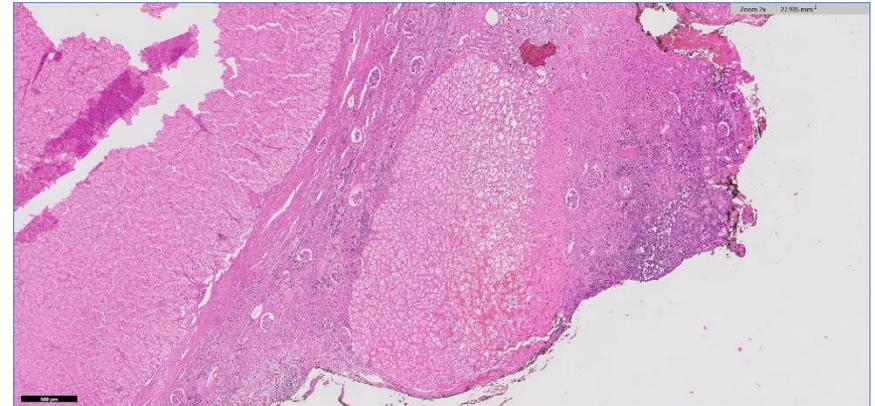
- Frau, 61 Jahre, 4 solide Läsionen der rechten Niere im CT, Verdacht auf Nierenzellkarzinome DD Onkozytome, kein Anhalt auf regionäre LK-Metastasen oder Fernmetastasen
- Zustand nach offener Nierenteilresektion rechts 01/2010 → Diagnose: Onkozytom von 33 mm Größe
- Zustand nach Nephrektomie links 09/2021 → Diagnose: Schrumpfniere und chromophobes Nierenzellkarzinom (pT1a)
- Minimalinvasive nierenerhaltende Operation (DaVinci System)
- Nierenteilresektion Unterpol → 22 mm großer Tumor, scharf begrenzt mit grau-weißer Schnittfläche
- Nierenteilresektionen Oberpol → Nierenparenchymfragmente mit Tumoranteilen von maximal 13 mm Größe

2 Histologie:

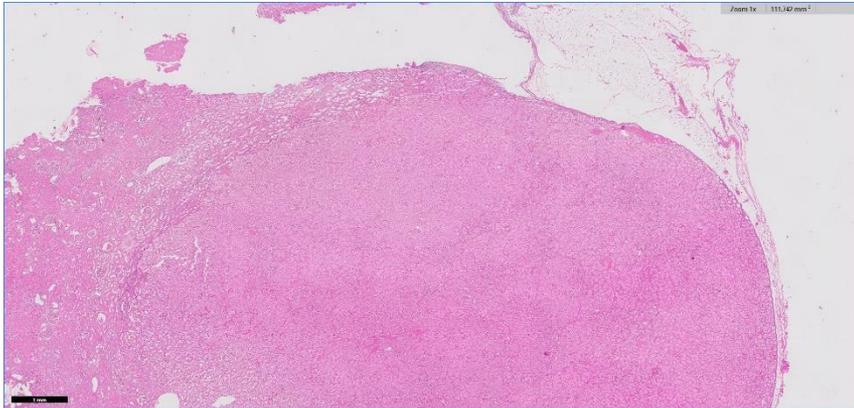
Unterpol: 1. Tumor 22 mm



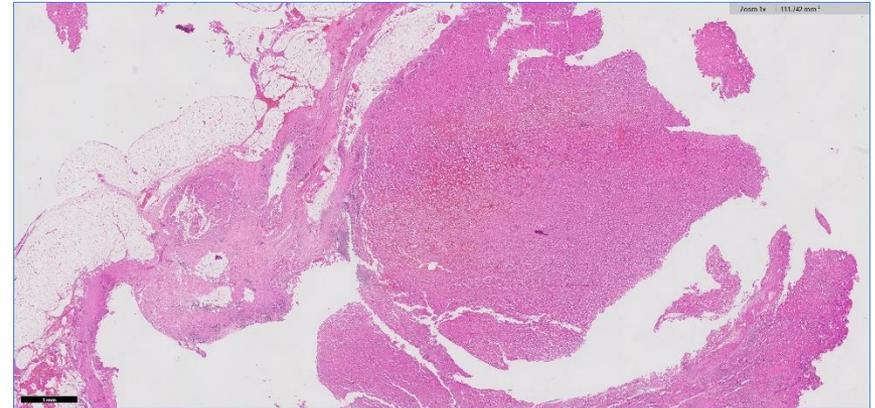
Unterpol: 2. Tumor, 3 mm



Oberpol: 3. Tumor, 13 mm

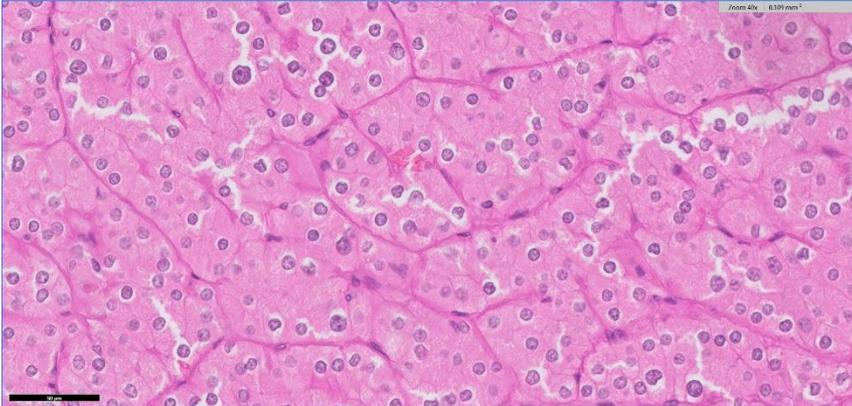


Oberpol: Tumorfragmente 4. und 5. Tumor

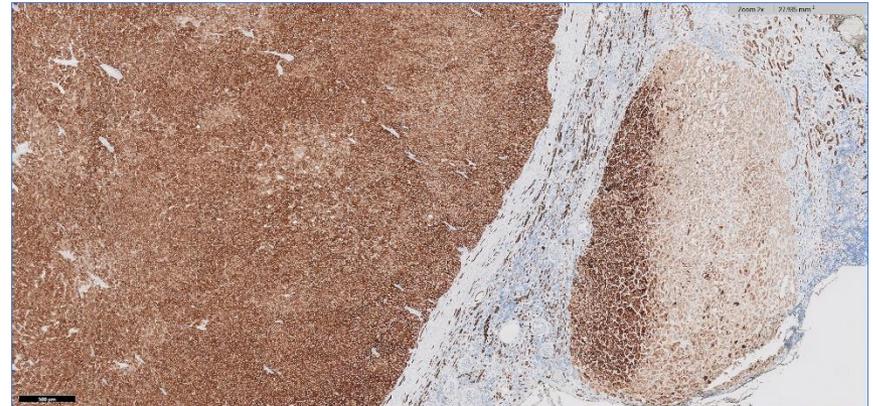


2 Histologie und Immunhistochemie:

1. Tumor: 40x Objektiv



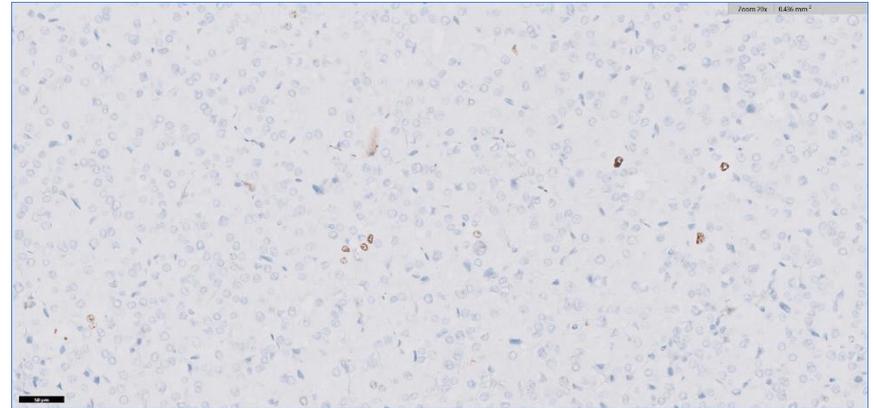
1. und 2. Tumor, CK7



1. und 2. Tumor, CD117



1. Tumor, Ki-67



3 Diagnose:

■ Differentialdiagnosen:

- Onkozytom
(„runde, reguläre Zellkerne, keine Nekrosen“,
IH: CK7 negativ, CD117 positiv)
- Chromophobes Nierenzellkarzinom
(„irreguläre Kernmembran, perinukleäre Halos,
zytoplasmatischer Nachweis von kolloidalem Eisen,
IH: CK7 und CD117 positiv)

■ „Provisional Entity“ GUPS, 2020:

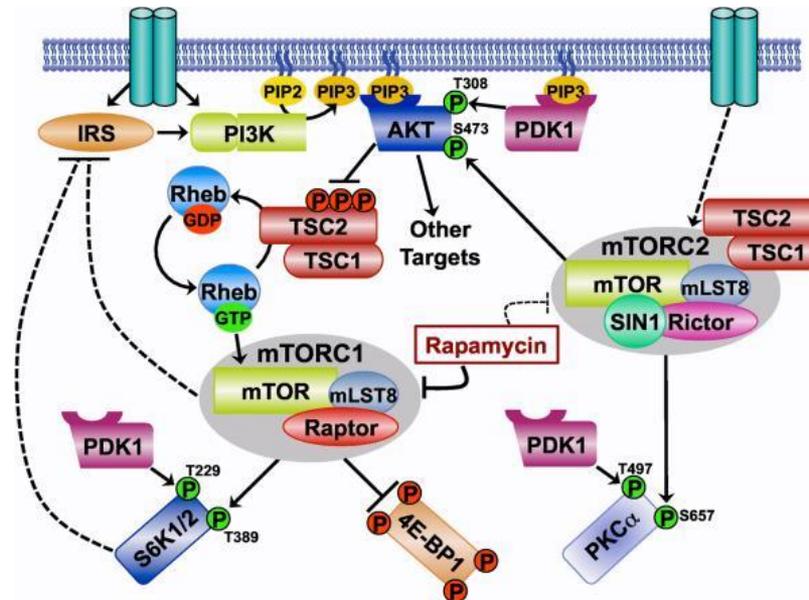
- Low Grade onkozytärer Tumor/LOT
(„monomorphe Zellkerne, perinukleäre Halos,
zentrales Ödem“, IH: CK7 positiv, CD117 negativ)

Referenzpathologisches Gutachten (Universitätsklinikum Erlangen, Professor Hartmann):

- „kleine solide Zellnester, [umgeben von] einem dichten Gefäßnetz. ... Einblutungen...zentrale Auflockerung des Stroma mit Ödem. ...monomorphe Zellkerne...typische perinukleäre Halos“
- CK7 und PAX8 +, CD117 und CK20 –
- TFE3 -, erhaltene Expression von Succinatdehydrogenase und Fumarathydratase

Referenzpathologisches Gutachten (Universitätsklinikum Erlangen, Professor Hartmann):

- Multifokale low grade onkozytäre Tumore (LOT)
„Auf jeden Fall sollte bei der Patientin eine humangenetische Beratung durchgeführt werden und in der Sequenzanalyse auch Gene des mTOR-Pathways mituntersucht werden.“
- NGS-Paneluntersuchung (TST170-DNA-Analyse)
„wahrscheinlich pathogene Mutation mit Funktionsverlust im TSC2 Gen (Allelfrequenz 26%). Zusätzlich zeigen sich zwei weitere Mutationen, die wir als Variante unklarer Signifikanz einordnen würden. ...ebenfalls im TSC2 Gen (Allelfrequenz 50%). Die zweite VUS fand sich im BRCA2 Gen (Allelfrequenz 46%).“



A model of our current understanding of the relationship between Akt, the TSC1-TSC2 complex and the mTOR complexes – Biochem Soc Trans. 2009 February

- Proteine Hamartin (TSC1) und Tuberin (TSC2) bilden heterodimeren Komplex
- dieser Komplex inhibiert mTORC1 und aktiviert mTORC2
- mTORC1 stimuliert mRNA Translation und damit Zellwachstum und Proliferation
- mTORC2 führt über Aktivierung von AKT zur Phosphorylierung von TSC2 und damit zur Inhibition von mTORC1 (Feedback Loop)

6 Low Grade Onkozytäre Tumore/LOT

- Prognose:

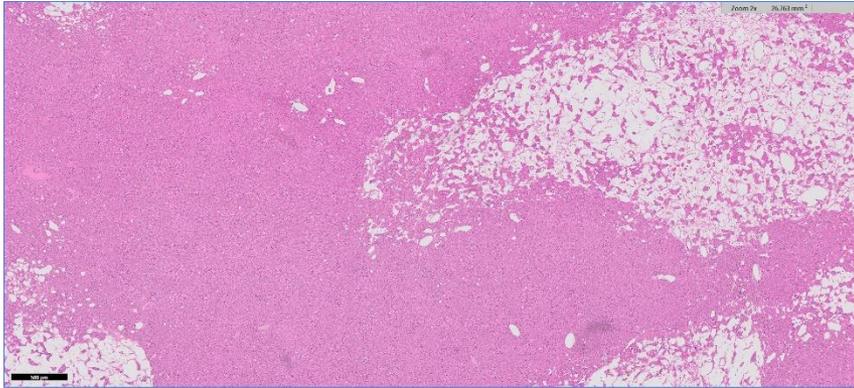
„In den bisherigen Teilserien ist die Prognose exzellent, eine Progression der Erkrankung wurde bisher nicht beobachtet.“

Nomenklatur als Tumor, nicht als Karzinom (GUPS, 2020)

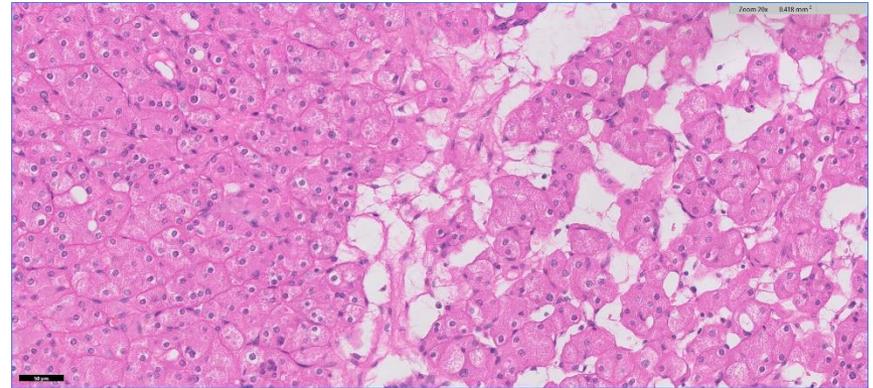
- Früher vermutlich oft als chromophobes Nierenzellkarzinom, eosinophiler Subtyp oder als renales Onkozytom eingeordnet
- Distinkte Entität mit anderem Mutationsprofil als chRCC oder Onkozytome
(keine FOXI1 mRNA Expression, keine Verluste der Chromosomen 1,2,6,10 oder 17 (Tong und Hu, 2020 und Skala et al., 2019))

7 Histologie und Immunhistochemie Tumor 2010:

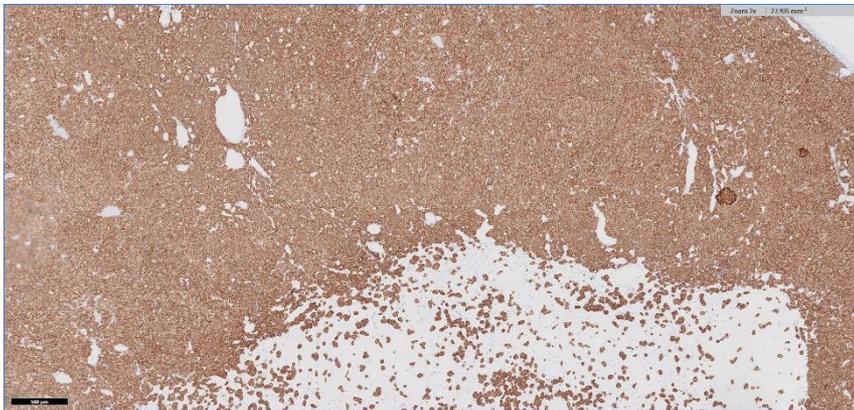
Tumor 2010: 2x Objektiv



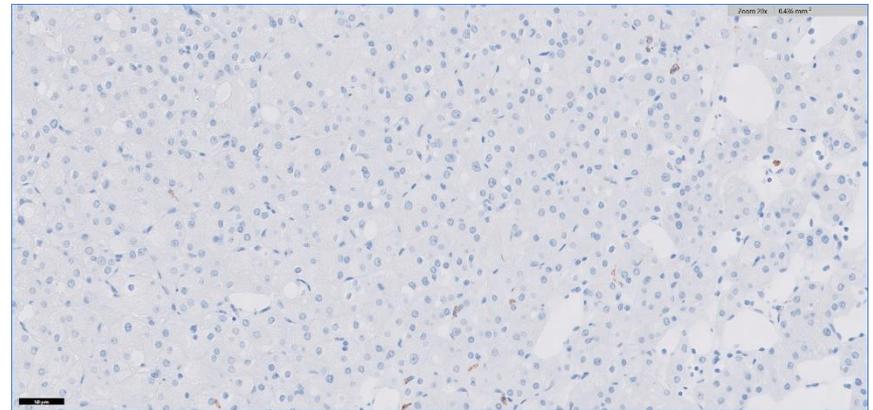
Tumor 2010: 20x Objektiv



Tumor 2010: CK7



Tumor 2010: CD117



8 Weitere TSC/mTOR mutierte Neoplasien der Niere

- „TSC/mTOR Nierentumorfamilie“, aber diverse Gruppe mit mehreren Entitäten mit heterogener Morphologie, divergentem Immunprofil und unterschiedlichem biologischem Verhalten (Tjota et al. 2020, GUPS, 2020)
- Weitere neue Entitäten mit TSC/mTOR Mutationen (GUPS, 2020):
 - Eosinophiles solides und zystisches Nierenzellkarzinom („novel entity“)
 - Nierenzellkarzinom mit fibromyomatösem Stroma („novel entity“)
 - Eosinophiler vakuolisierter Tumor („emerging entity“)

9 Zusammenfassung

- Low grade onkozytärer Tumor/LOT der rechten Niere
01/2010
- Chromophobes Nierenzellkarzinom der linken Niere
09/21
- 5 low grade onkozytäre Tumore/LOT der rechten Niere
12/21
- keine klinischen Hinweise auf einen tuberöse Sklerose
Komplex

9 Fragen

- Keimbahnmutation?
- Mutationsmosaik?
- Warum keine weiteren Stigmata?

9 Follow-up

- Rücksprache mit dem Institut für Humangenetik der MHH (Frau PD Dr. Bergmann und Herr Dr. Pietzsch): die Patientin ist angemeldet, der Termin steht jedoch (Stand Anfang April) noch nicht fest

- Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Optimierte Aufarbeitung von Lymphknoten im Rahmen der Klassifikation des colorektalen Carcinoms

MORITZ RUST

PROF. DR. LUDWIG WILKENS





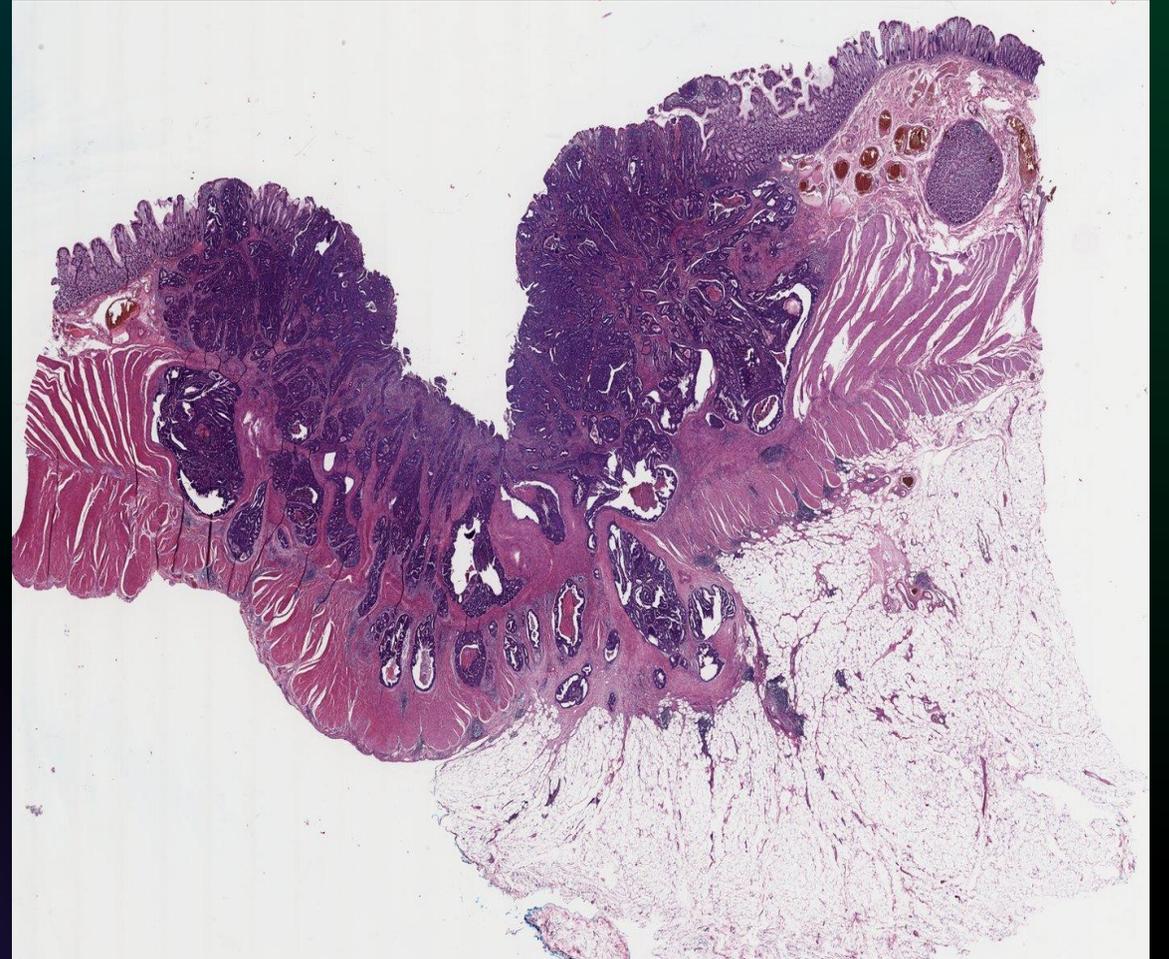
PATHOLOGISCHES INSTITUT DER
KRH

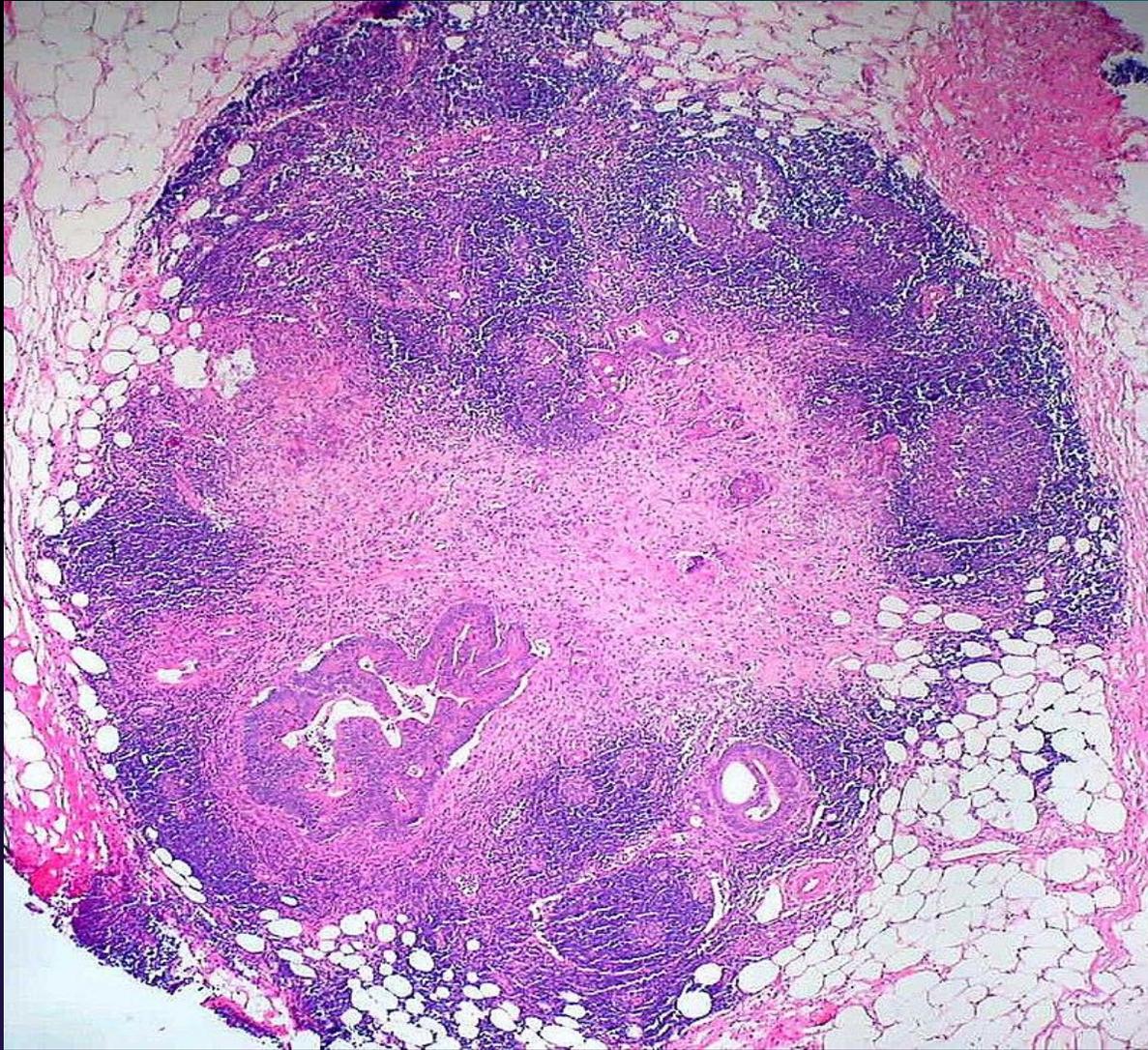
→ 7 EINSENDENDE STÄDTISCHE
KLINIKEN

→ WEITERE KOOPERATIONEN (Z.B.
KLINIKUM BETHEL IN BIELEFELD)

→ „BLOCKBUSTER“ UNTER DEN OP-
PRÄPARATEN: DAS
COLOREKTALE CARCINOM
(CA. 250-300 IM JAHR)

alltägliche Bilder





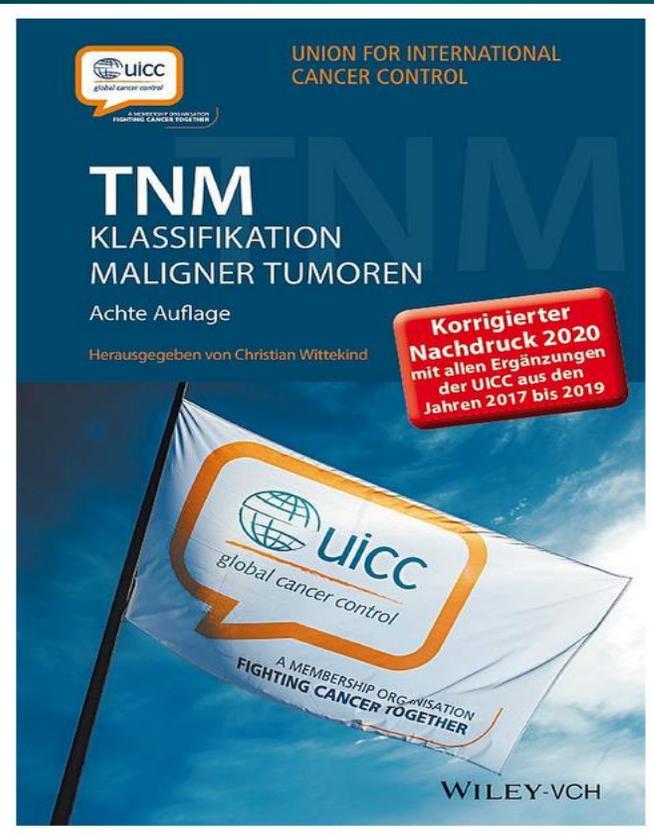
pN-Status
wesentlicher
Prognosefaktor

pN-Status
entscheidend für
Indikationstellung
zur adjuvanten
Therapie



AJCC

American Joint Committee on Cancer



Leitlinienprogramm
Onkologie

S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom

Langversion 2.1. – Januar 2019
AWMF-Registernummer: 021/0070L



„Entfernung und histopathologische Untersuchung von
12 oder mehr Lymphknoten“



*“Die Schlange zur Frau:
(...) Sobald ihr davon
esst, gehen euch die
Augen auf, ihr werdet
wie Gott und erkennt
Gut und Böse.”
(Genesis 3, Vers 4-5)*

→ “GIFTIGER”

HANDLUNGS-AUFTRAG EINER REIN
QUANTITATIV DEFINIERTEN LK-
AUFARBEITUNG ???



Zum Anbeißen...



...auf jeden Fall !

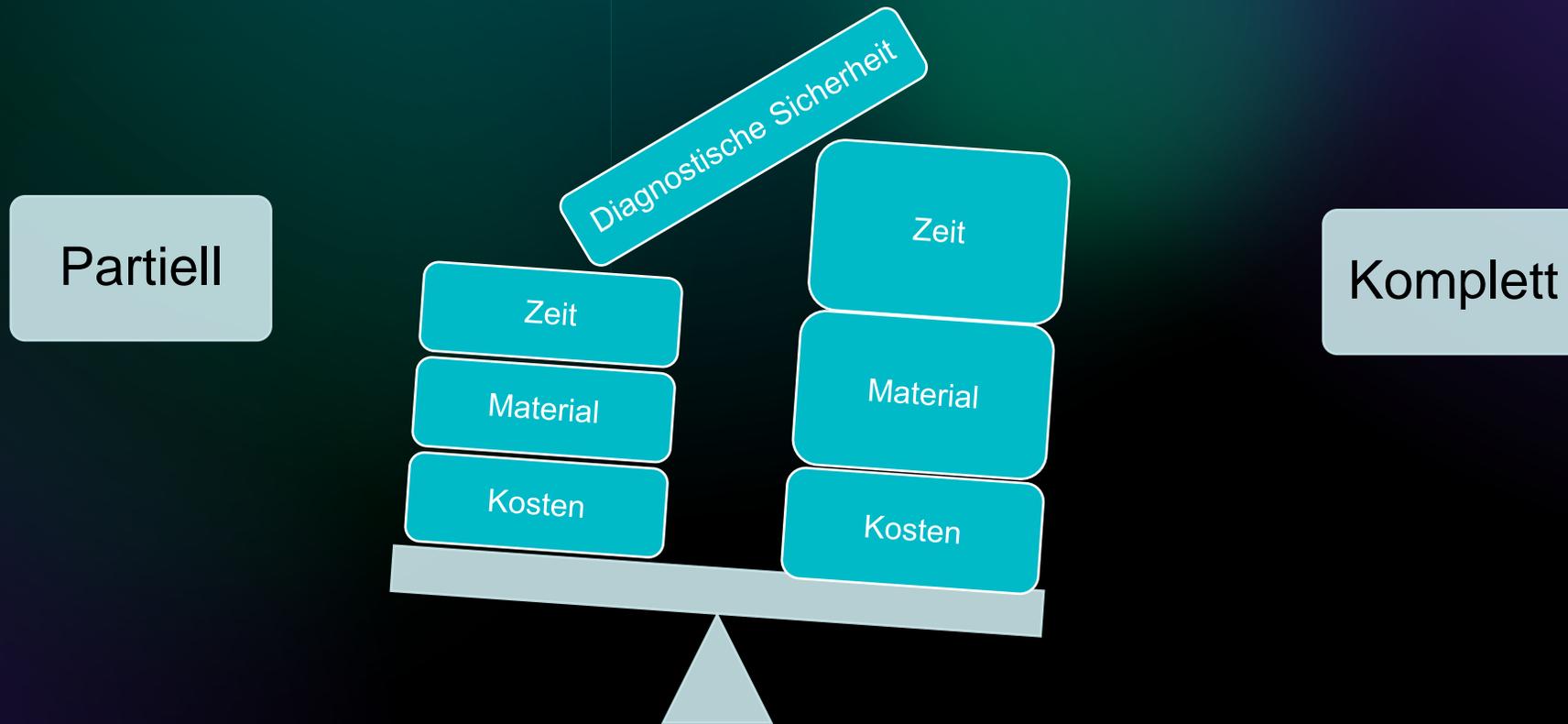


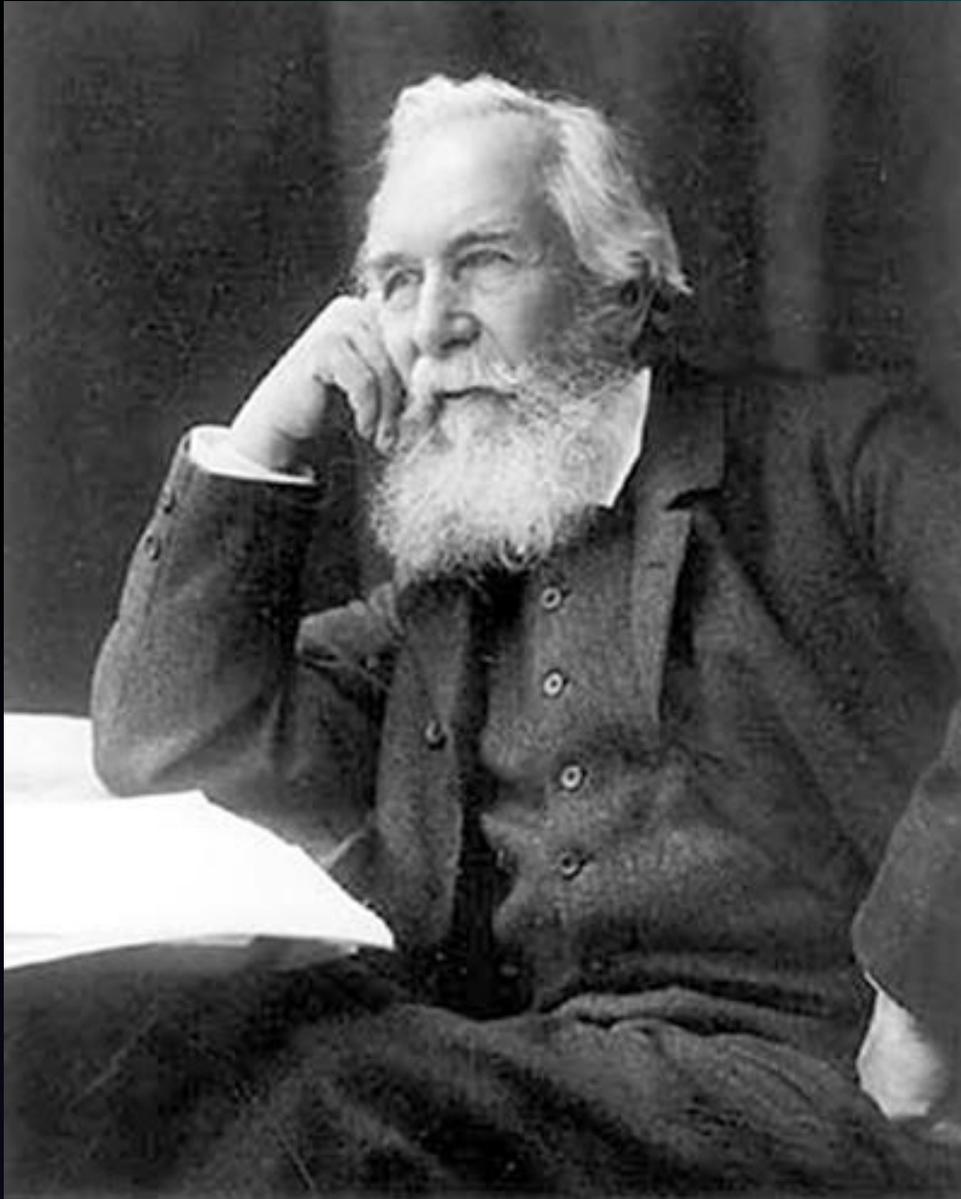
Zum Anbeißen...



...oder doch nicht ?

Wie genau hat die Aufarbeitung von Lymphknoten zu erfolgen?





“Die Früchte vom Baume der Erkenntnis sind es immer wert, dass man um ihretwillen das Paradies verliert. Also nur immer fortgefahren und mit äußerster Konsequenz in die letzte Pforte der Erkenntnis vorgedrungen.”

Ernst Haeckel (1834 -1919)

→ LÖSUNGSANSATZ:

**VERGLEICH VON PARTIELLER UND
KOMPLETTER LK-AUFARBEITUNG**

„Utility of Multistep Protocols in the Analysis of Sentinel Lymph Nodes in Cutaneous Melanoma“

Pavandeep Gill et al.

(Arch Path Lab Med. 2019;
143: 1126-1130)

INSPIRATION FÜR
DAS TECHNISCHE VORGEHEN:

VERGLEICH VON
AUFARBEITUNGSPROTOKOLLEN
FÜR SN-LYMPHKNOTEN MIT
VERWENDUNG VON
IMMUNHISTOCHEMIE

Methodik:

Vergleichende Bearbeitung von 50 CRC-OP-Präparaten mit insgesamt 1.333 Lymphknoten

Vollständige Durchmusterung des mesokolischen / pararektalen Fettgewebes nach Lymphknoten unter Separierung nach „tumornah“ (<50mm Distanz) und „tumorfern“ (>50mm Distanz)

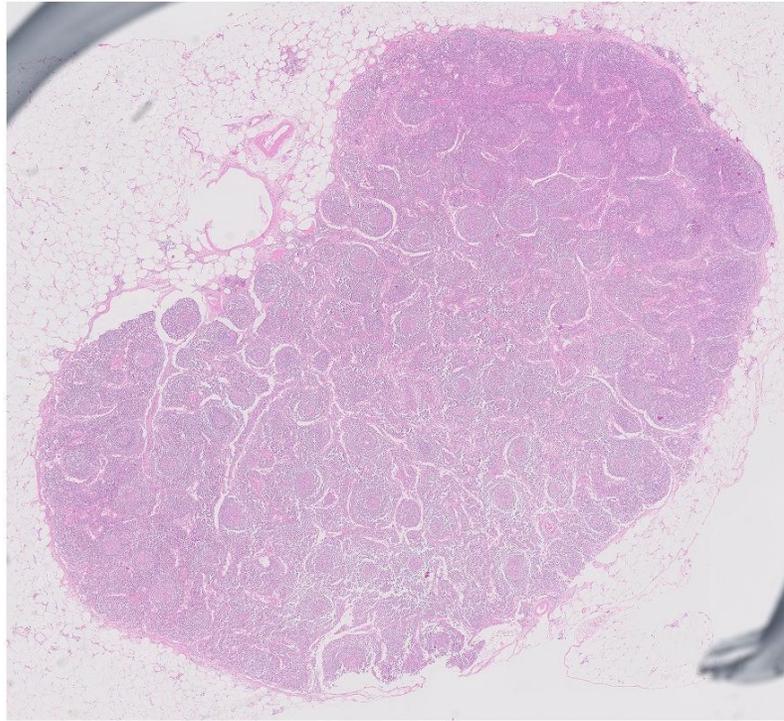
1.) Standard Protocol (SP):

- komplette Einbettung LK <5mm (max.3 LK pro Kapsel)
- geteilte Einbettung LK >5mm in Kapsel A und Kapsel B
- Anschnitt aller eingebetteten LK mit 3µm Dicke + HE-Färbung
- routinemäßige Befundung des Falles (unter Ausschluss von Kapsel B)

2.) Extended Protocol (EP):

- Vollständige Aufstufung aller eingebetteten LK in 100µm-Schritten + alternierende HE- und Pan-CK-Färbung
- retrospektive Befundung der LK-Präparate eines Falles (unter Einschluss von Kapsel B)

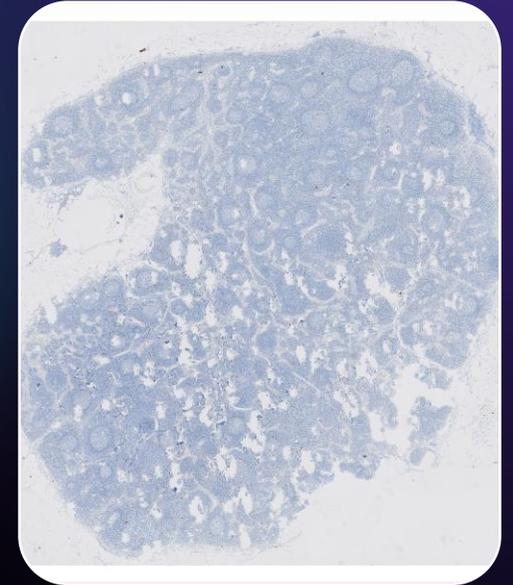
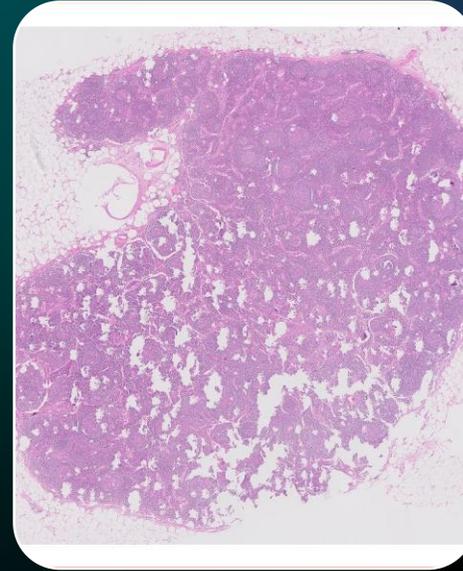
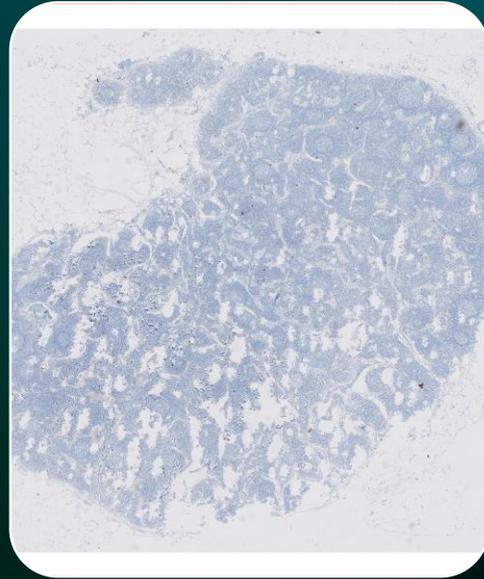
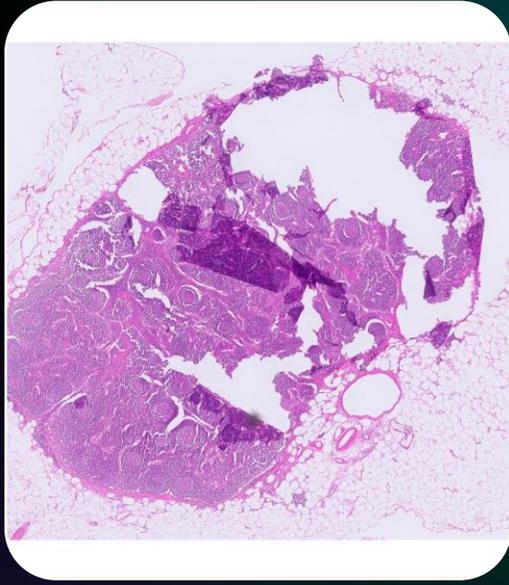
Standard Protocol (SP)



Routineanschnitt
(3µm)

(HE)

Extended Protocol (EP)



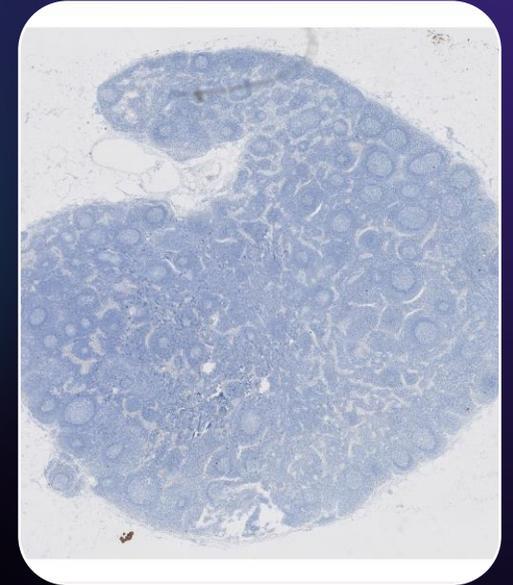
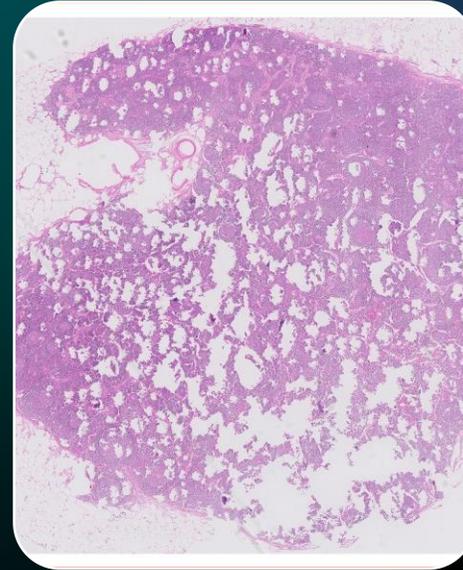
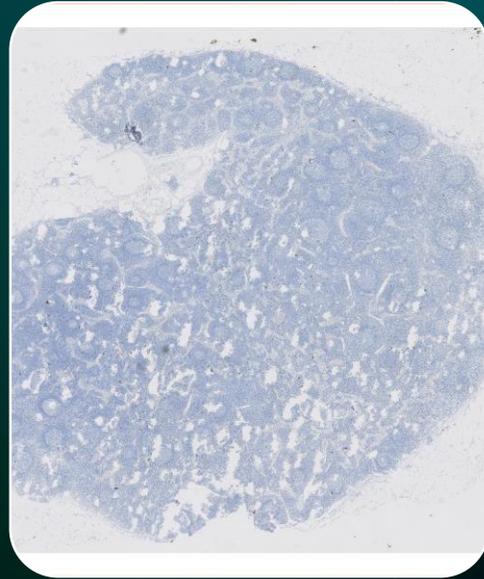
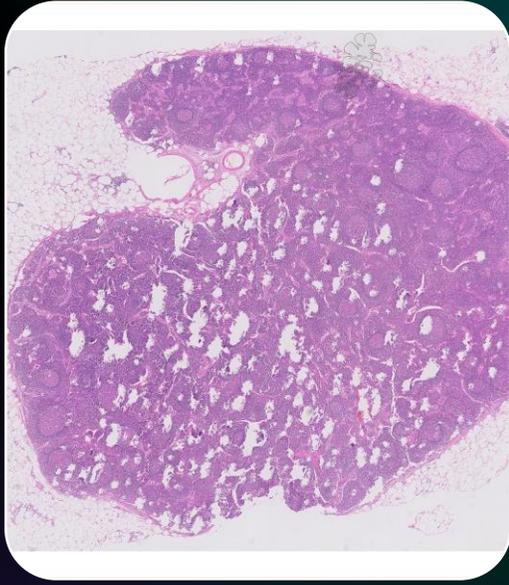
Stufe 1
(HE)

Stufe 2
(Pan-CK)

Stufe 3
(HE)

Stufe 4
(Pan-CK)

....und so weiter....



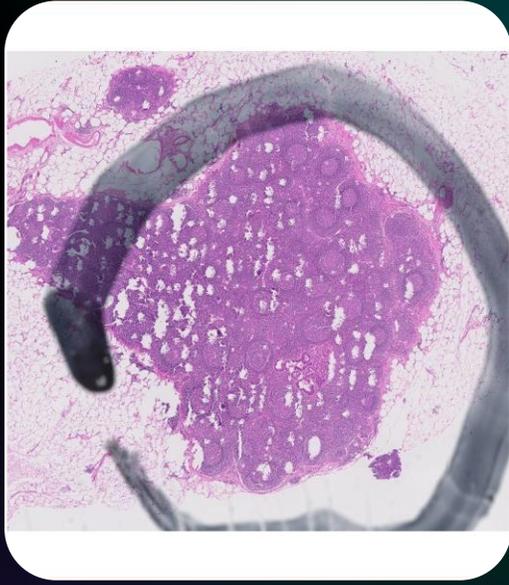
Stufe 5
(HE)

Stufe 6
(Pan-CK)

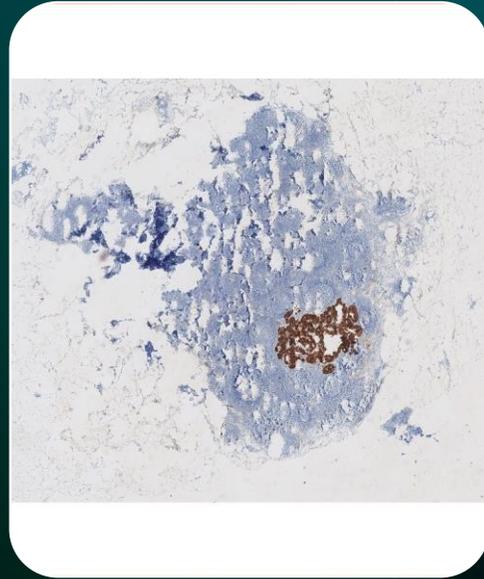
Stufe 7
(HE)

Stufe 8
(Pan-CK)

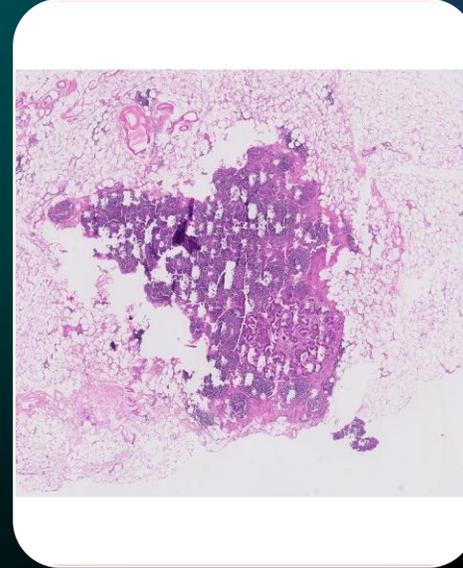
...und „einem gehen die Augen auf!“



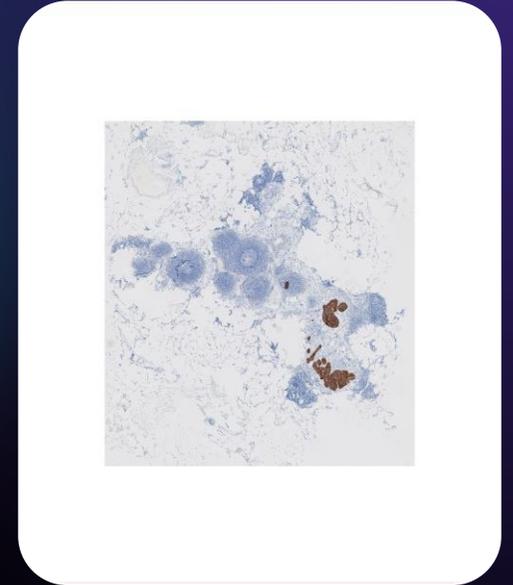
Stufe 9
(HE)



Stufe 10
(Pan-CK)



Stufe 11
(HE)



Stufe 12
(Pan-CK)

Auswertung

1.)

Effekt des extensiven
LK-Protokolls ?

- 1.1: Mehr LK?
- 1.2: Mehr Metastasen ?
- 1.3: Wodurch mehr Metastasen ?
- 1.4: Relevanz größengetrennter LK-Bearbeitung?
- 1.5: Änderung der TNM-Klassifikation ?

2.)

Lokalisation der LK-
Metastasen ?

- Besondere Verteilung von Lymphknoten bzw. LK-Metastasen in Bezug auf das Carcinom im Mesocolon ?

3.)

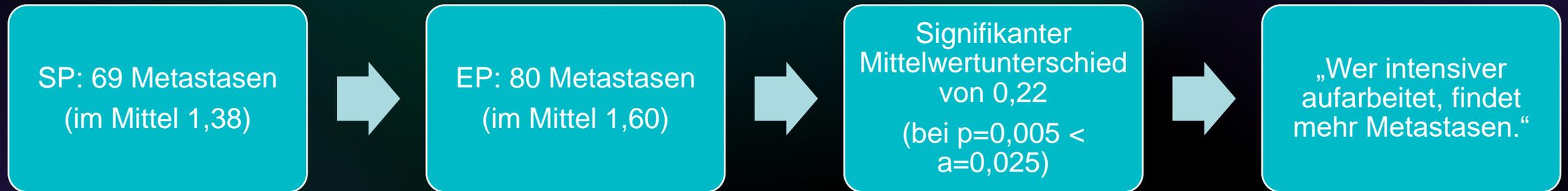
Zeit- und
Kostenaufwand ?

- Wie hoch ist der zusätzliche Verbrauch an Ressourcen für eine genauere LK-Aufarbeitung ?

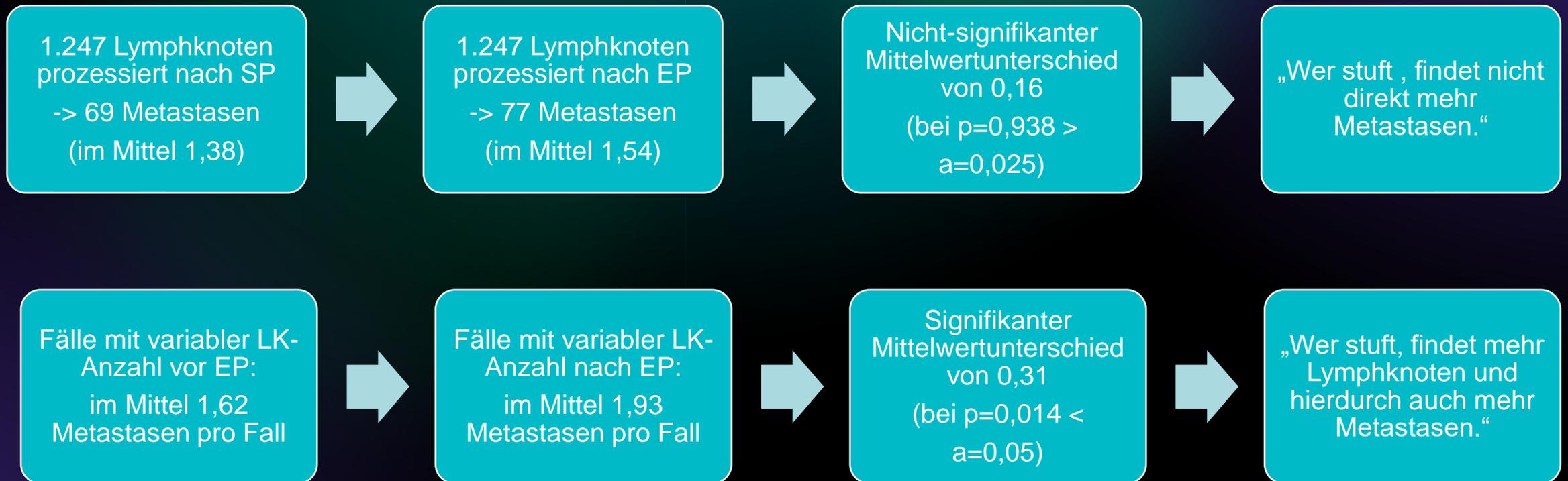
Ändert sich die Anzahl an Lymphknoten signifikant durch EP ?



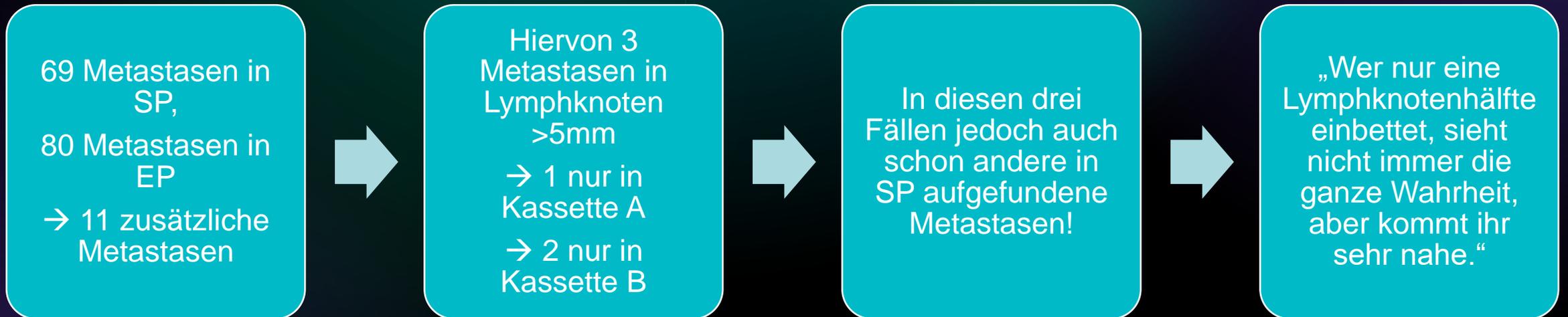
Ändert sich die Anzahl an Metastasen signifikant durch EP ?



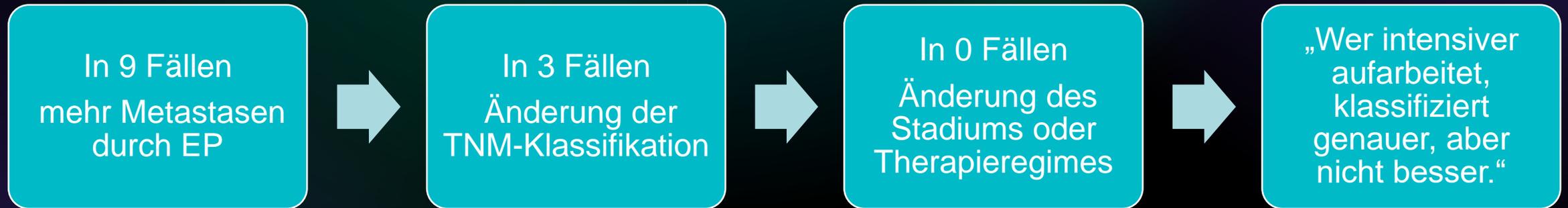
Worauf beruht der signifikante Anstieg der LK-Metastasen: Erhöhte Anzahl an Schnittstufen oder an Lymphknoten ?



Besitzt die Aufarbeitung beider Hälften bei größeren Lymphknoten (>5mm) Relevanz ?



Haben die signifikanten Änderungen durch das EP einen Effekt auf TNM und UICC-Stadium?

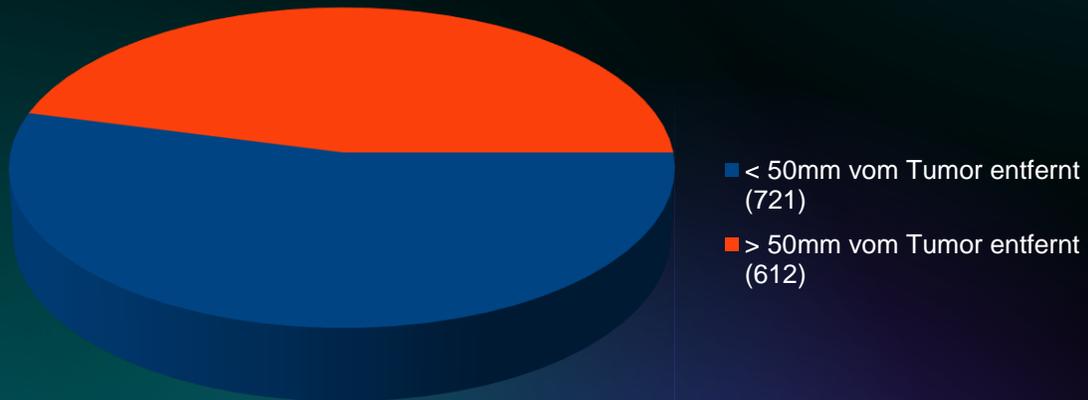


EP → Detektor von diagnostischer Unschärfe, aber nicht von diagnostischem Unvermögen !

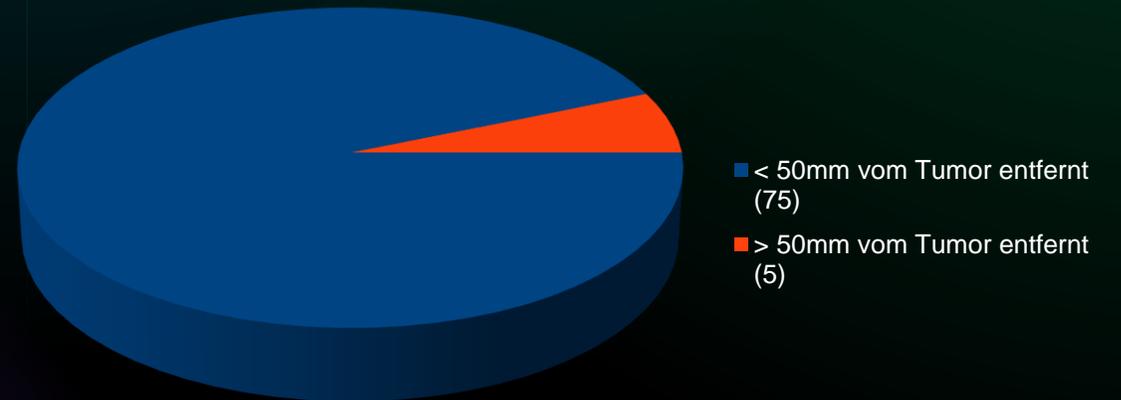
case	SP				EP				EP vs SP		
	LN status	pTNM	staging		LN status	pTNM	staging		change of pTNM	change of staging	change of therapy
2	3/29	T3/ N1b/ M0	III B		5/33	T3/ N2a/ M0	III B		yes	no	none
14	8/23	T4b/ N2b/ M0	III C		9/24	T4b/ N2b/ M0	III C		no	no	none
27	2/20	T4b/ N1b/ M0	III C		3/21	T4b / N1b/ M0	III C		no	no	none
28	8/38	T3/ N2b/ M0	III C		10/43	T3/ N2b/ M0	III C		no	no	none
32	5/18	T3/ N2a/ M0	III B		6/18	T3/ N2a/ M0	III B		no	no	none
34	2/21	T3 / N1b/ M1c	IV C		3/21	T3/ N1b/ M1c	IV C		no	no	none
36	3/36	T3 / N1b / M0	III B		4/44	T3 / N2a/ M0	III B		yes	no	none
43	2/51	T3 / N1b/ M1a	IV A		3/53	T3 / N1b/ M1a	IV A		no	no	none
47	1/19	T4b/ N1a / M1a	IV A		2/33	T4b / N1b/ M1a	IV A		yes	no	none

EP → Projektor einer gemutmaßten Patho- Anatomie

Lymphknotenlokalisierung



Metastasenlokalisierung

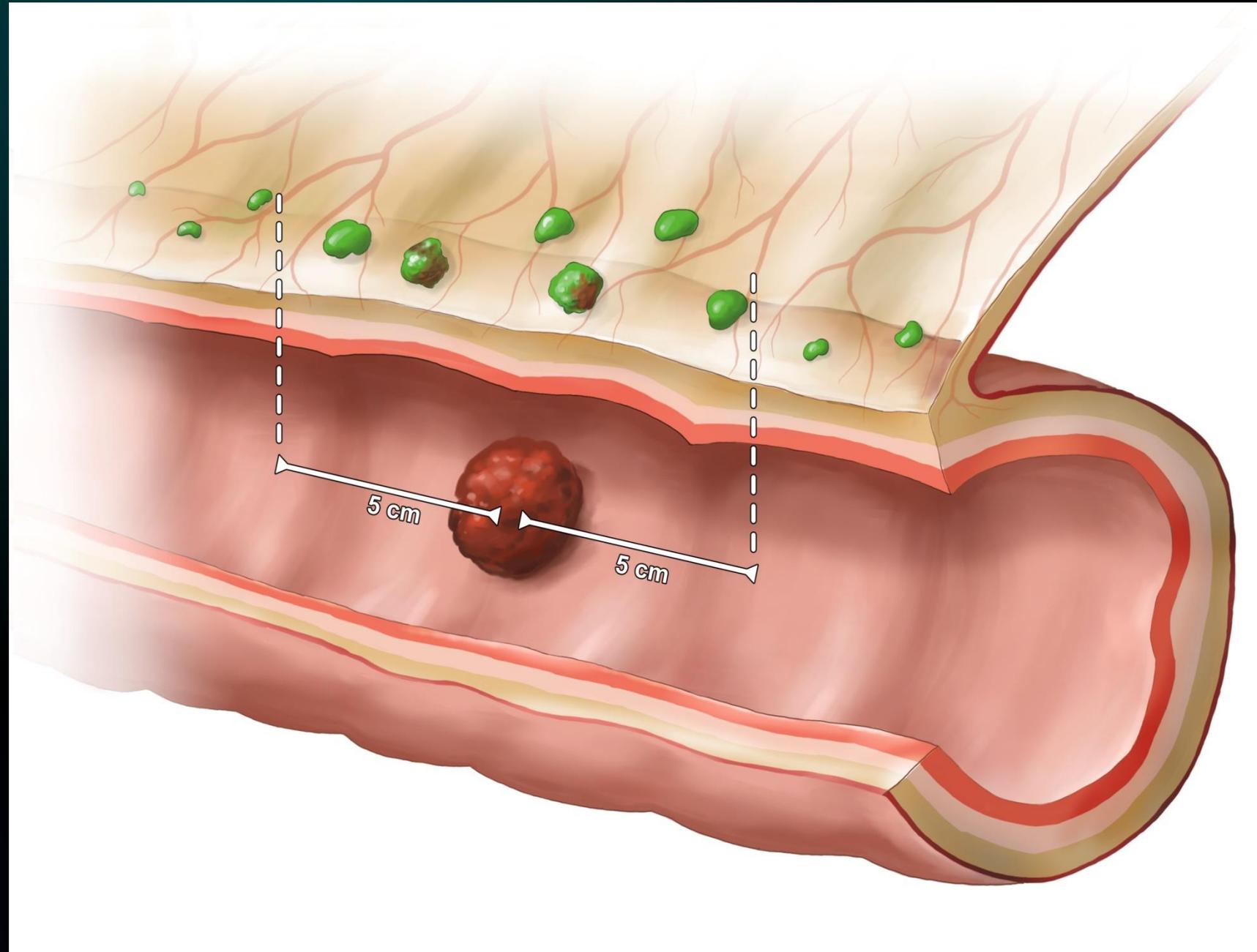


Grundsätzlich:

tumornah →
viele große LK,
häufiger Metastasen

tumorfern →
wenige kleine LK,
seltener Metastasen

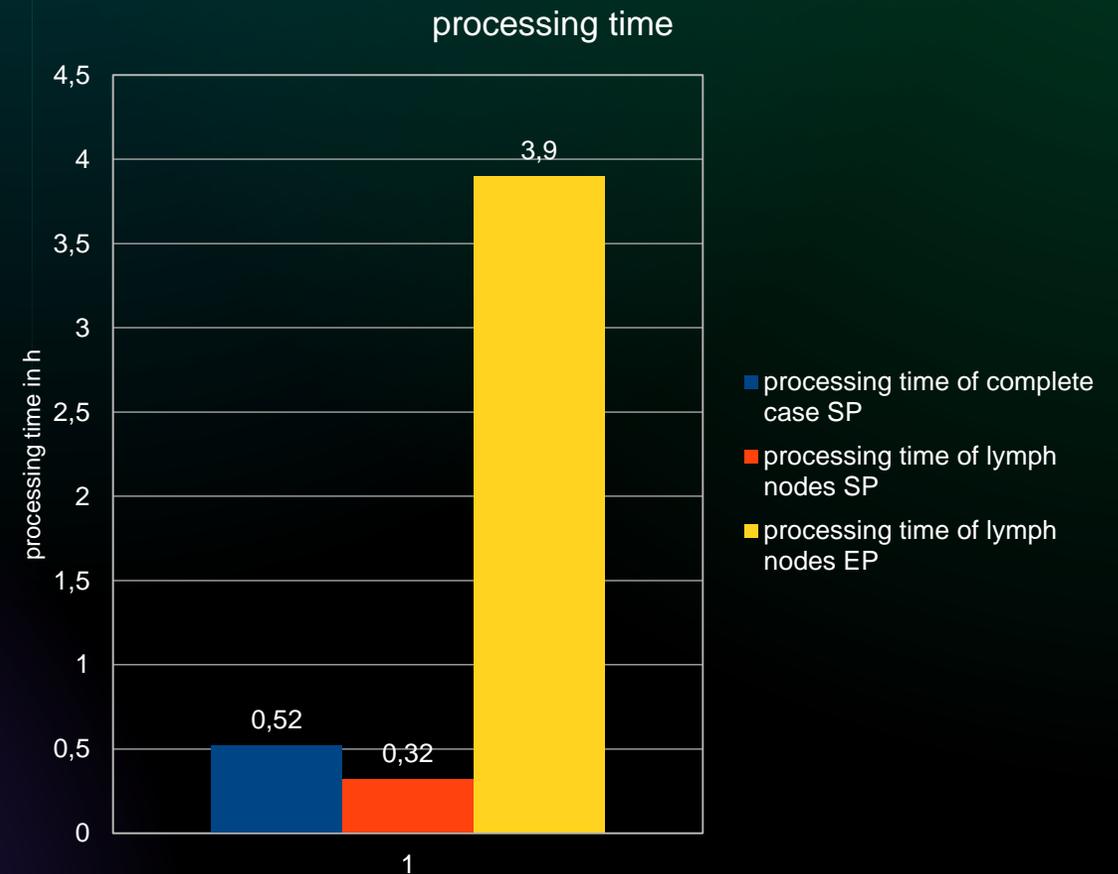
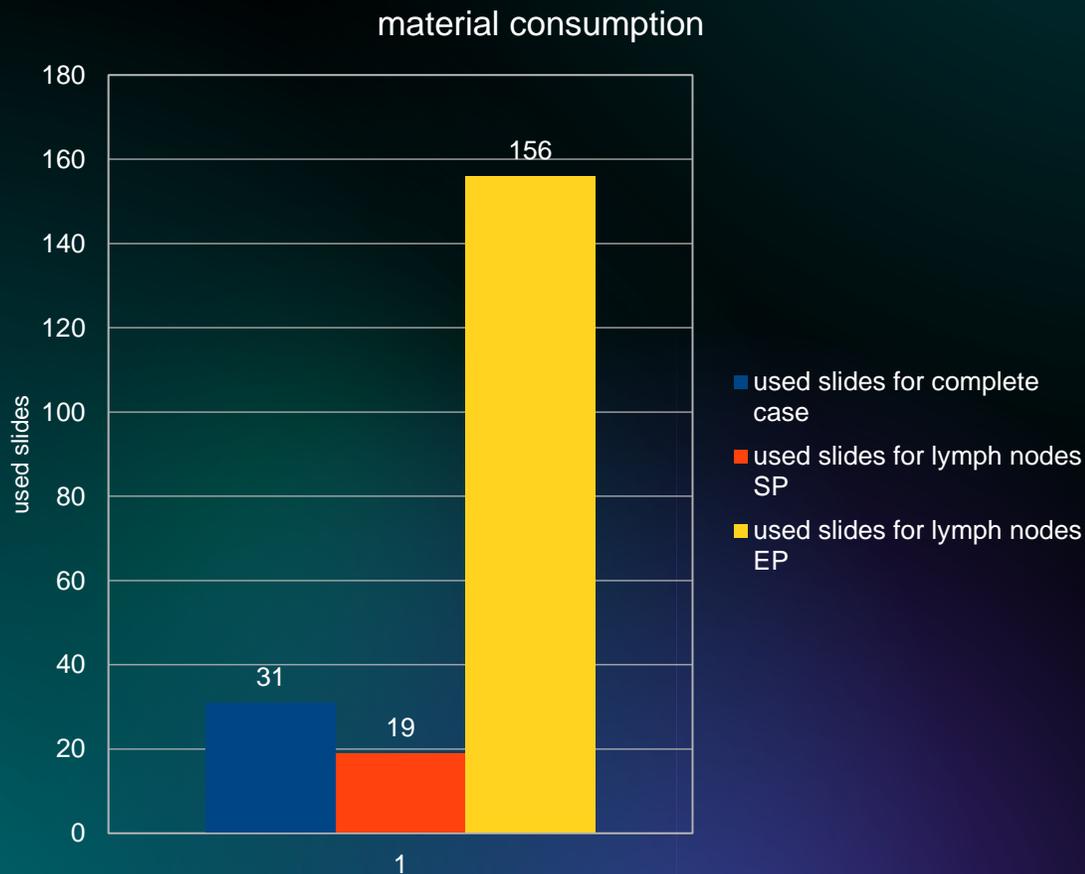
...DOCH AUSNAHMEN
GIBT ES !



„Tumornahe LK-Präparation wird nicht alle Metastasen, aber alle relevanten aufdecken!“



EP → Unternehmen mit zweifelhaftem Kosten- Nutzen-Verhältnis



EP → Unternehmen mit zweifelhaftem Kosten-Nutzen-Verhältnis



Aufwand am Mikrotom

- EP: zusätzliche 301 Stufenschnitte pro Fall (insgesamt 15.071)



Aufwand am Mikroskop

- EP: zusätzlich ca 02:30 h Auswertungszeit pro Fall (unter der Annahme 30sec / Schnittstufe)

Fazit: „Höherer Aufwand führt nicht zu besserem Staging!“

- SP erzielt einen ausreichenden Gewinn an klinisch relevanter Information
- EP führt zu nicht-relevantem Erkenntnisgewinn bei hohen Kosten an Zeit, Material und Arbeitskraft
- Vollständige Aufarbeitung großer halbierter Lymphknoten ohne wirklichen Nutzen
- Fokus der Makroskopie auf das tumornahe Mesocolon



Vielen Dank für
Ihre
Aufmerksamkeit !