

**Kasuistisches Forum der Niedersächsischen Pathologinnen und Pathologen**

**("Rätselecke")**

**am 27.4. 2019 in der MHH Hörsaal S**

Gastgeber: Prof. Dr. Ludwig Wilkens, Pathologisches Institut des Klinikum Region Hannover am Nordstadtklinikum

**ergänzende Sitzung des Berufsverbandes der Pathologen:**

diskutiert wurden folgende Themen:

nationales Netzwerk genomische Medizin: Bedeutung für Pathologinnen und Pathologen, die ein Molekularpathologisches Labor betreiben.

Terminservice- und Versorgungsgesetz:

Das TSVG beinhaltet neben der Vergabe von Facharztterminen eine Reihe weiterer wichtiger Punkte, die auch für niedergelassene Pathologinnen und Pathologen wichtig sein können. Unter anderem:

Zulassungsmöglichkeiten zur vertragsärztlichen Tätigkeit

MVZs und Kapitalgeber

Danach Vortrag von Dr. Schmidt-Tophoff (Geschäftsführer des Curagita Radiologienetzes) über Möglichkeiten der Kooperation anhand eines Radiologienetzes.

Beendigung der Sitzung.

Nächste Rätselecke am 9.11.2019

**FALL Nr. 1**  
**Dr. med. B. Soudah. FIAC**  
**Dr. med. Zender. Steffen**  
**Gastro-Hepato-Endokrinologie**



Frau geboren im Russland am 15. 08. 1973.

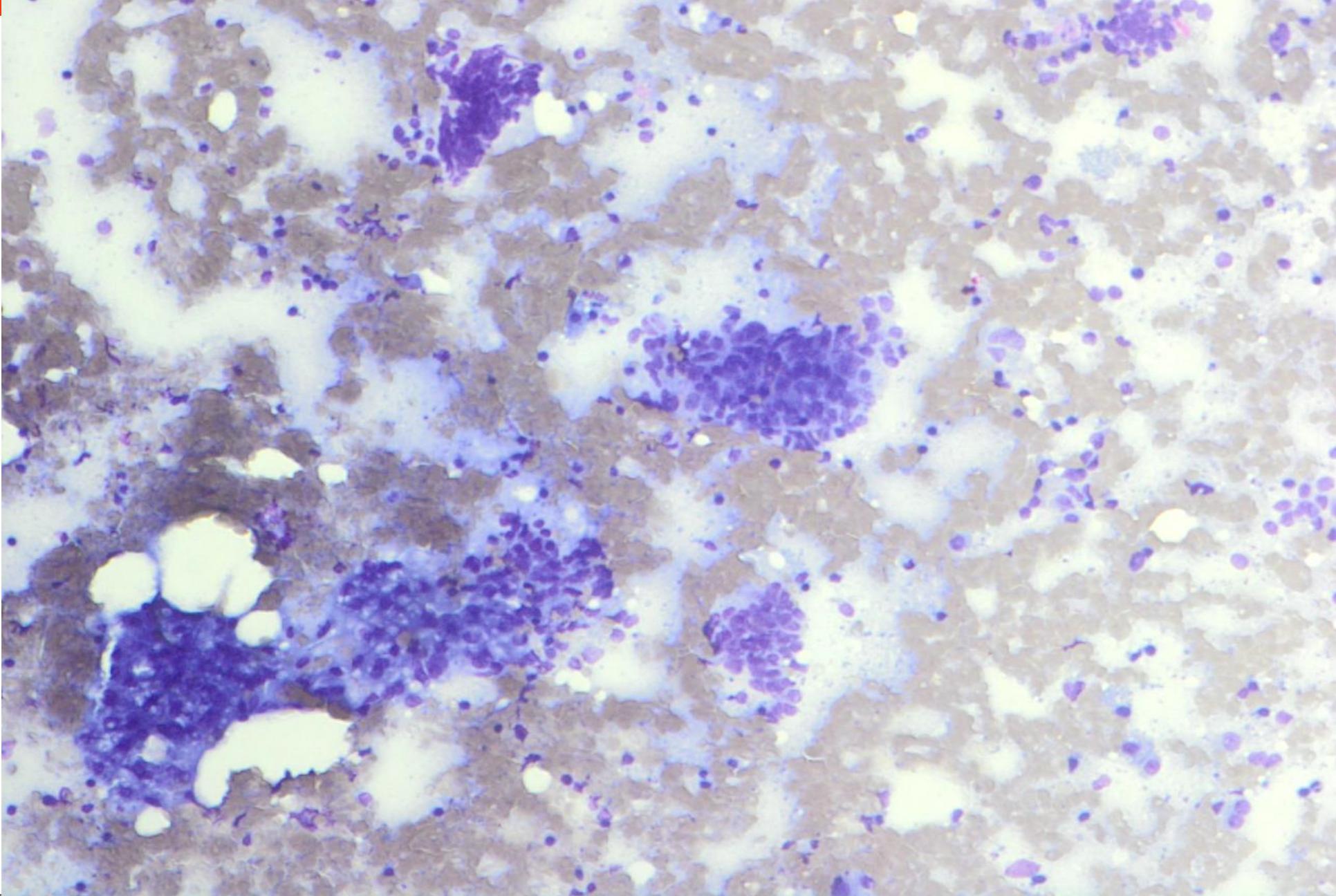
Z.n. Resektion Leberraumforderung in Russland, wohl

V.a. Lymphom:

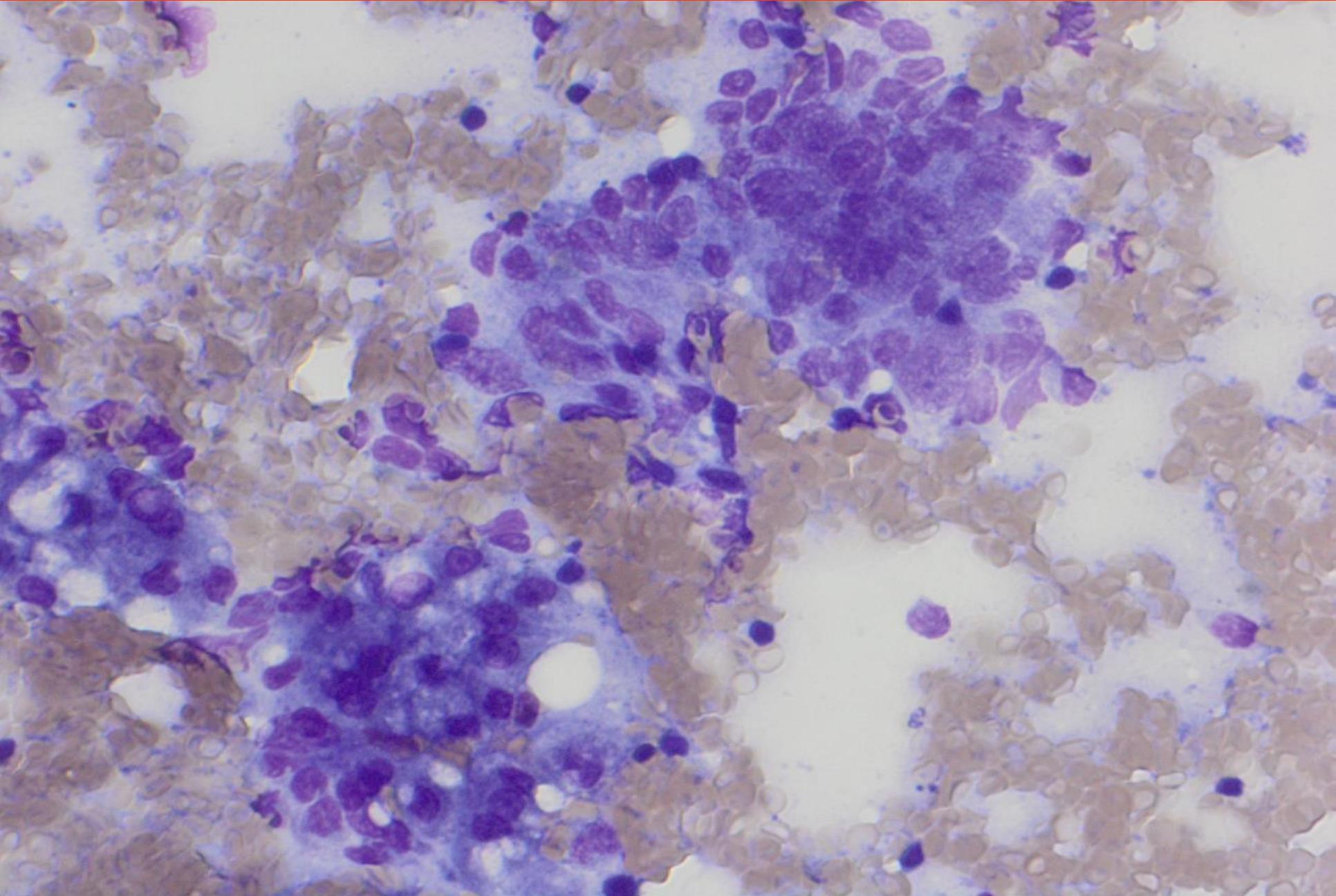
DD: Sarkom. Jetzt multiple Herde im Leberlappen.

Frage nach Malignität

Material: Zyto-PE

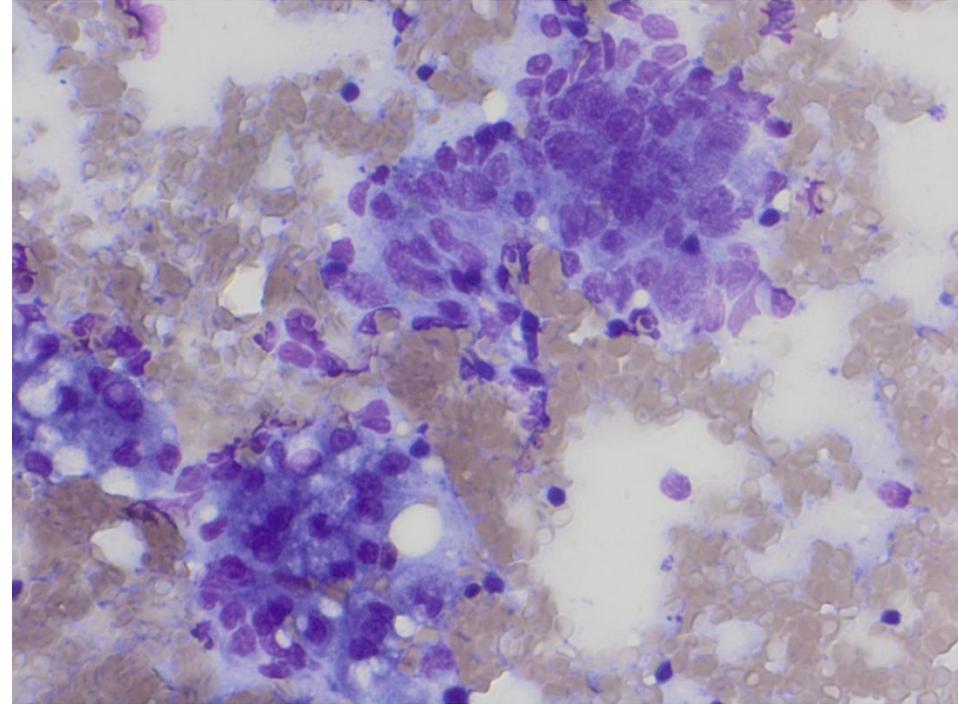


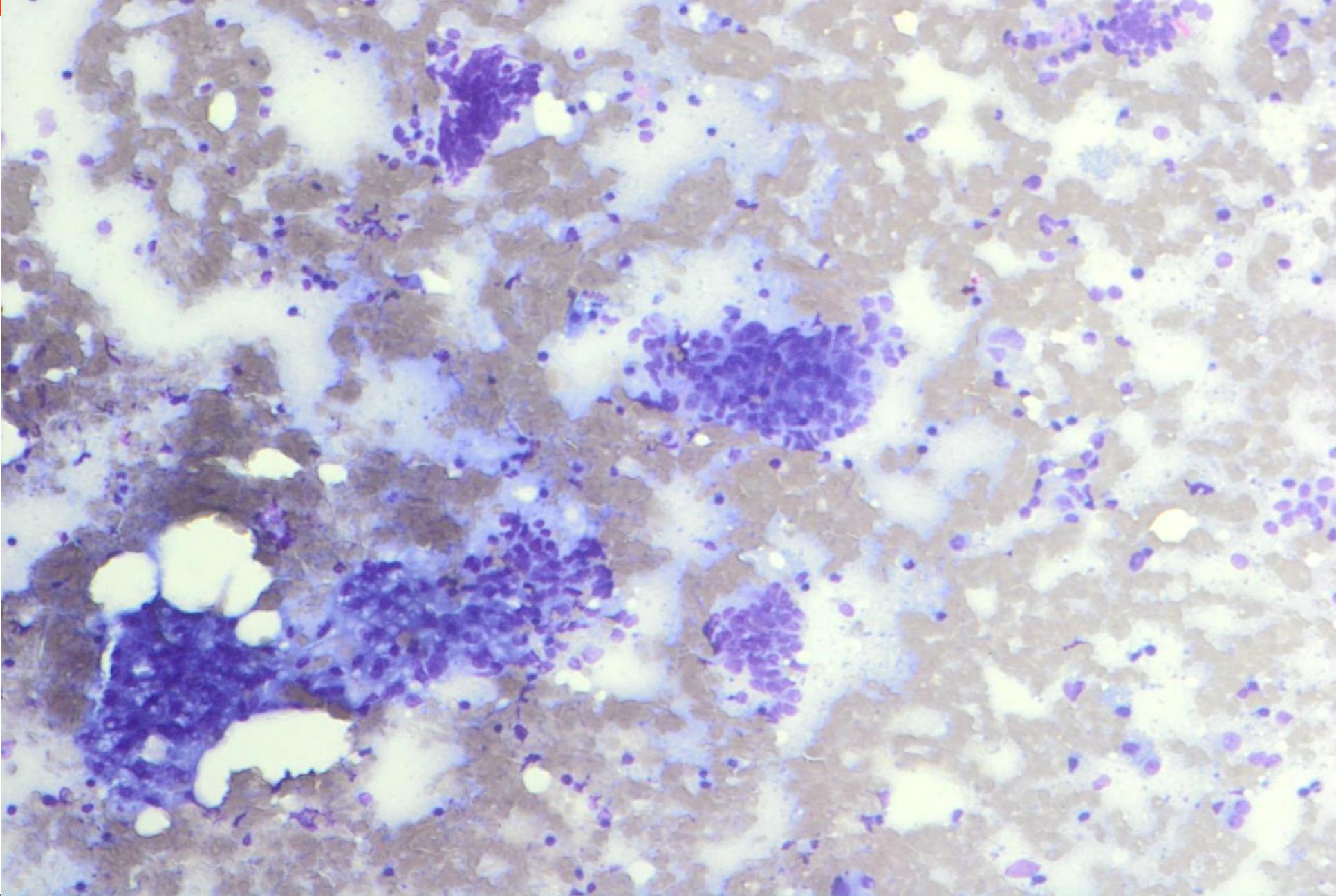
Dr. Soudah  
RE am 27.4.2019



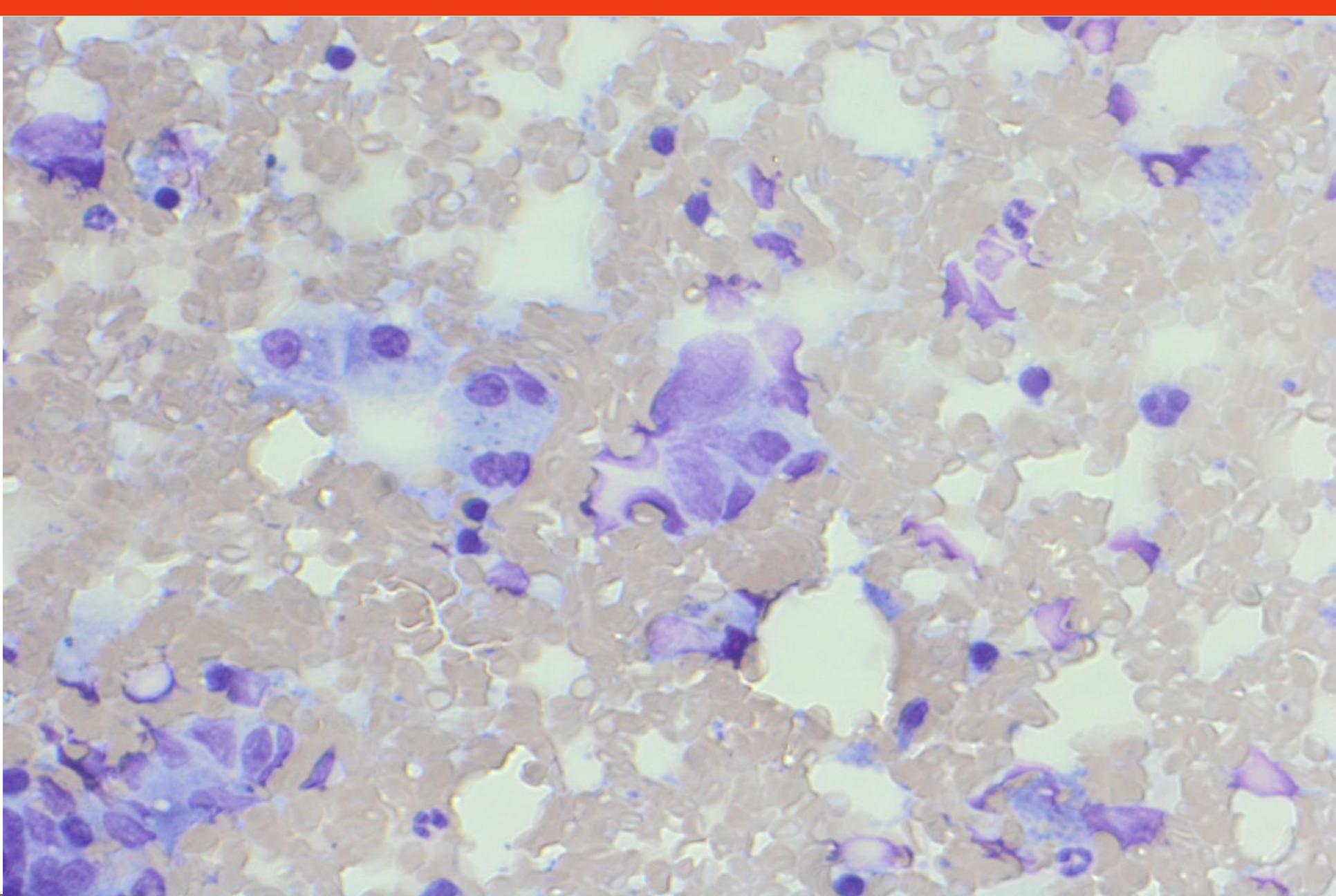
# TED-FRAGE:

1. Pankreaskarzinom
2. Hepatozelluläres Karzinom
3. GIST
4. CCC
5. Kavern. Hämangiom
6. Duktalzellen und Leberepithelien ohne Atypien
7. M. Melanom
8. Plattenepithelkarzinom
9. Epitheloidzelliger reaktion

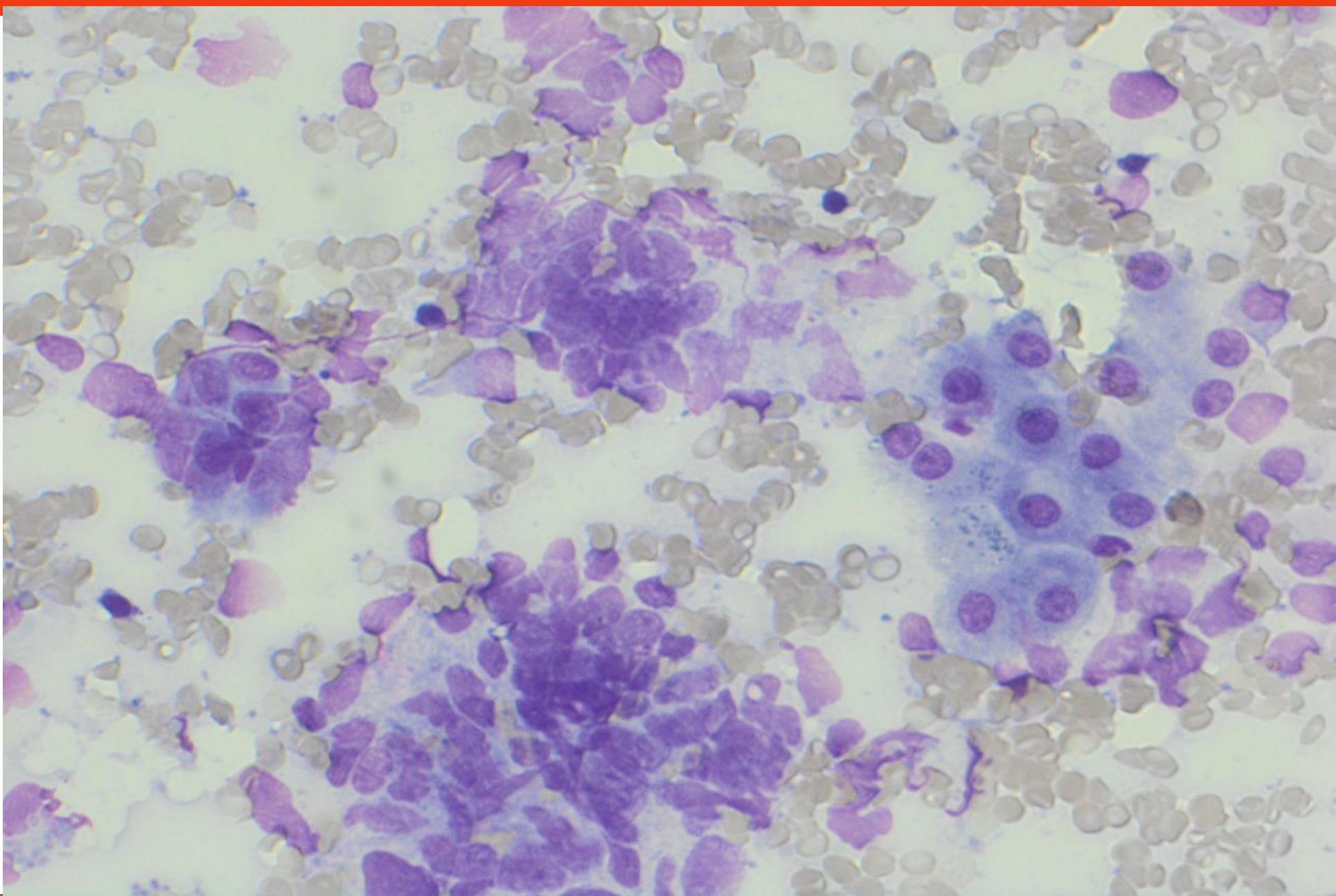




Dr. Soudah  
RE am 27.4.2019



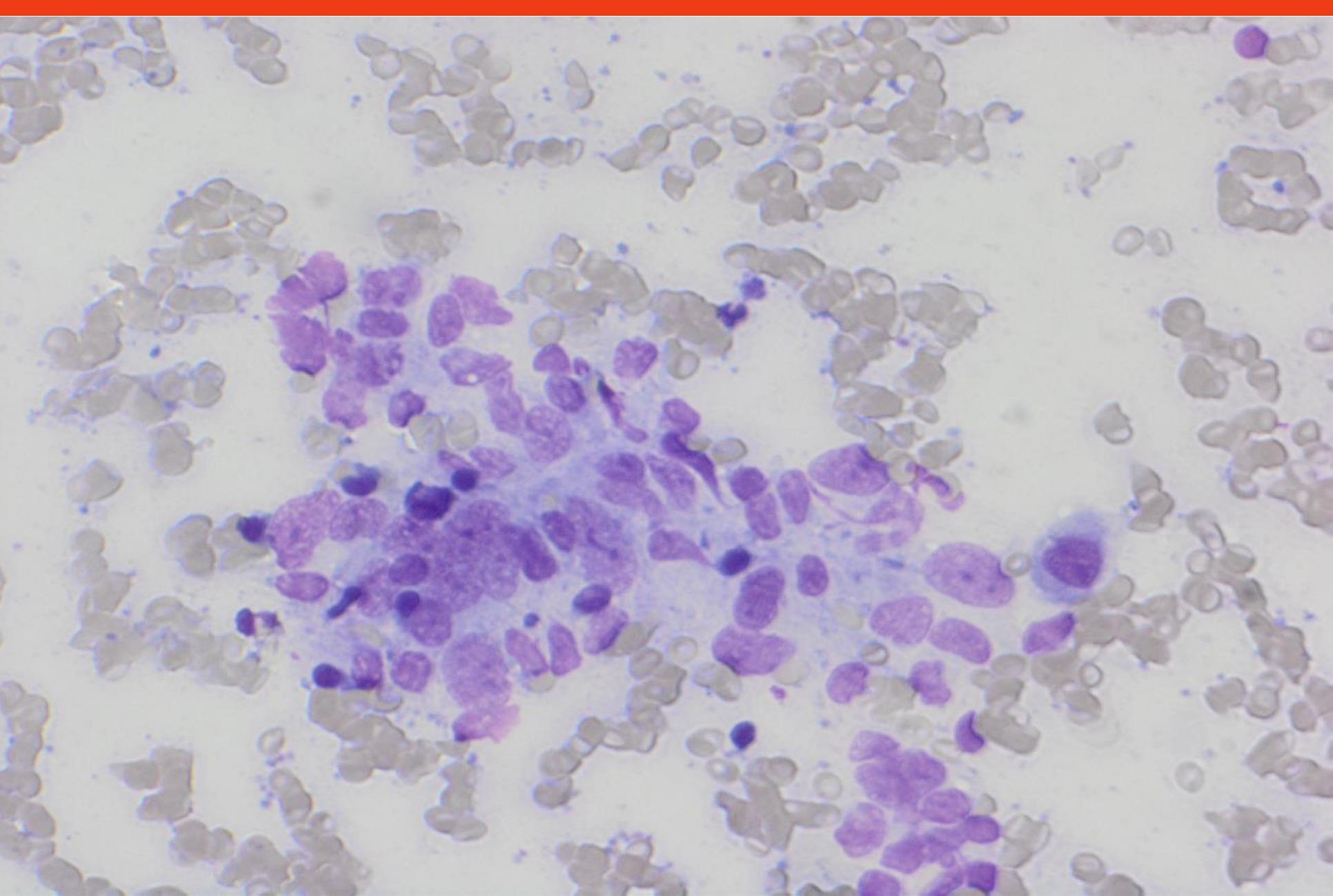
Dr. Soudah  
RE am 27.4.2019

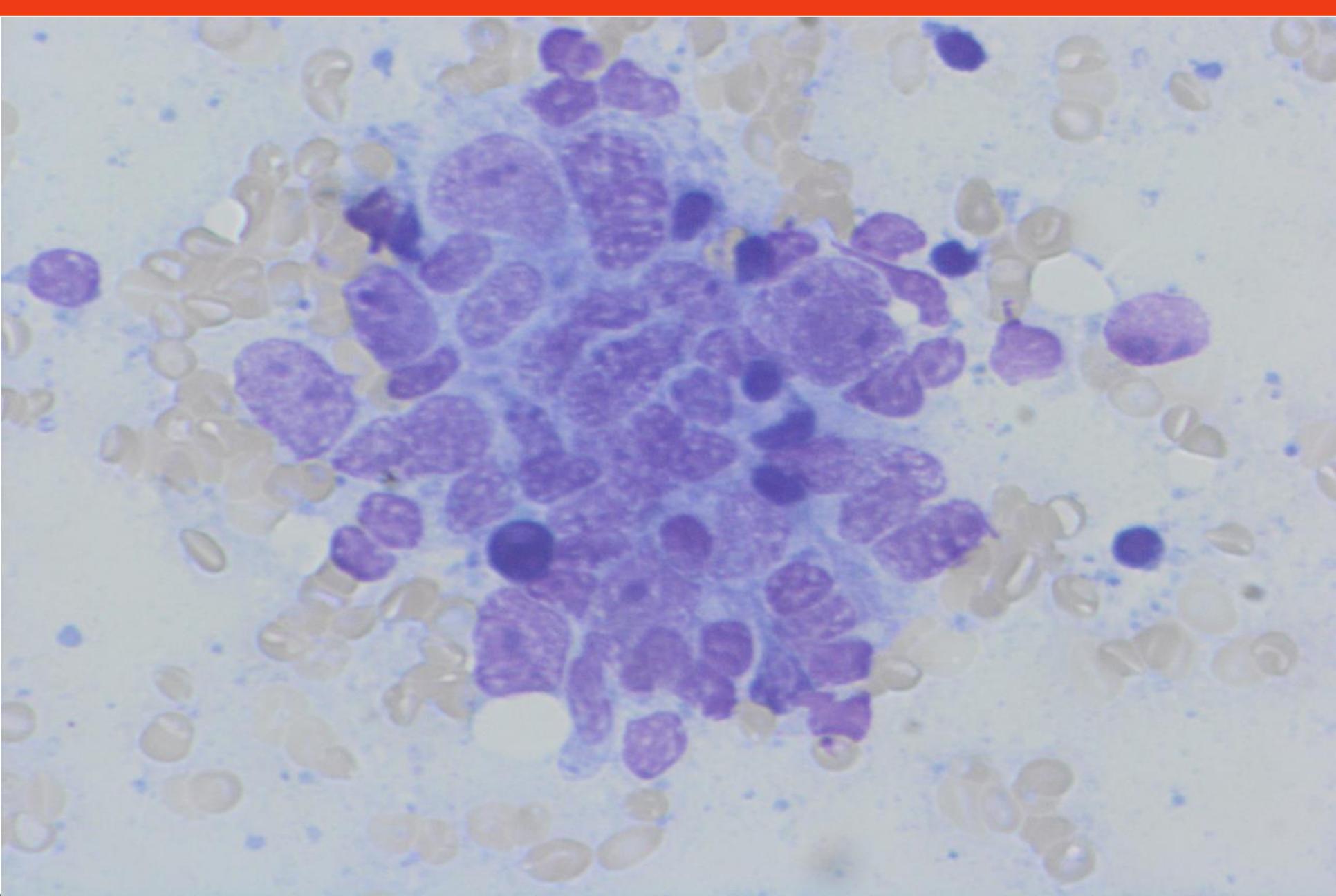


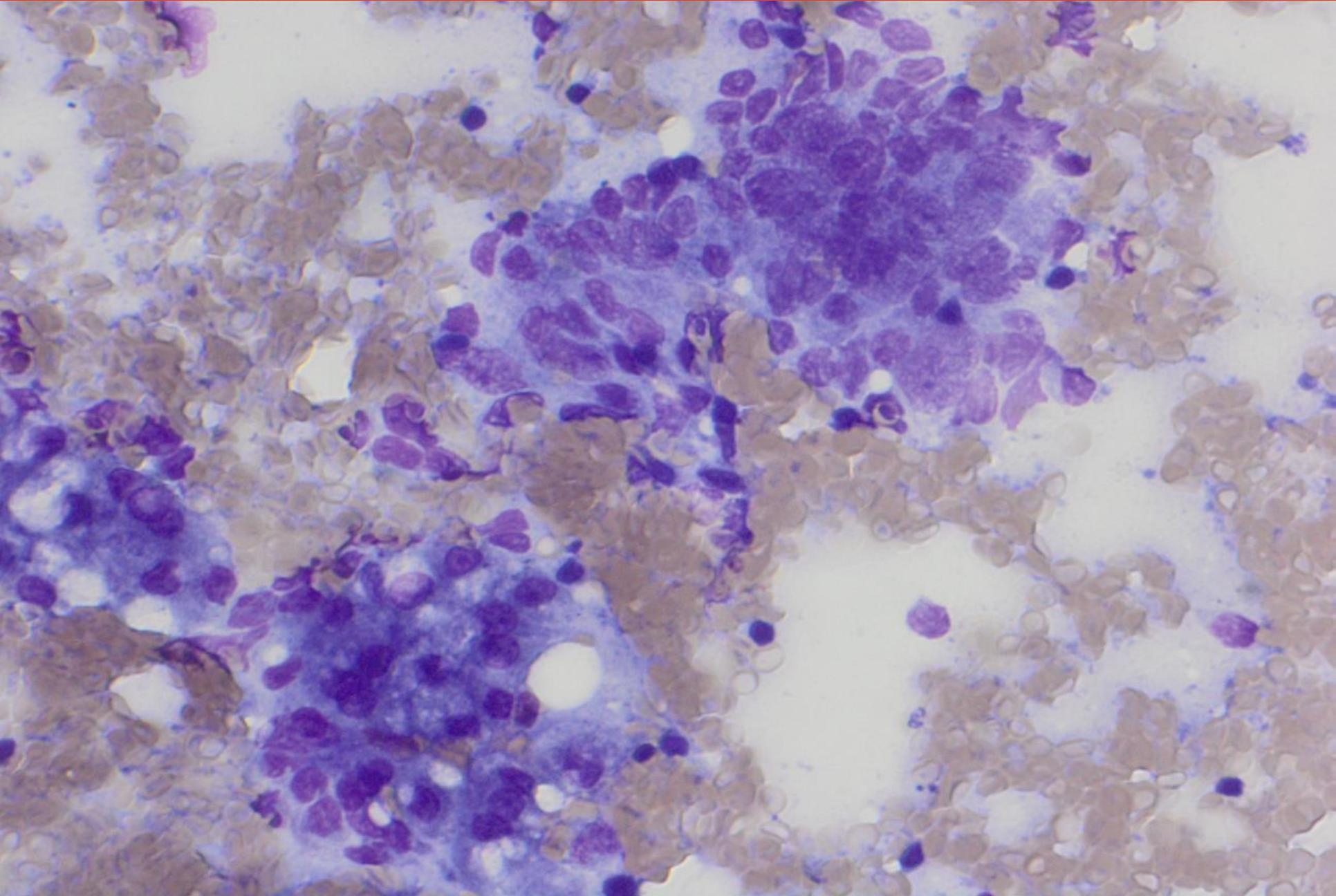
Dr. Soudah  
RE am 27.4.2019

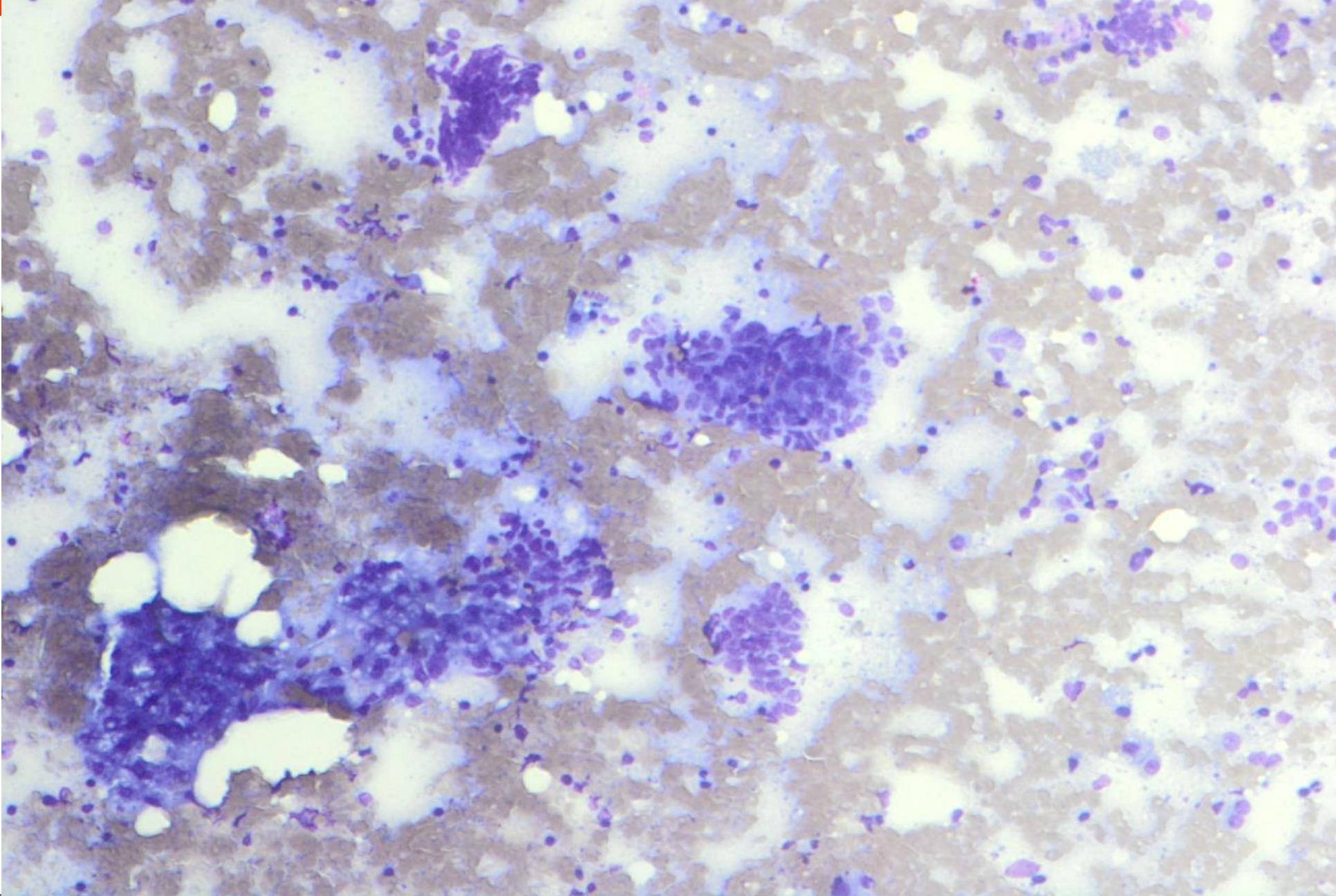
M<sub>H</sub>

Medizinische Hochschule  
Hannover



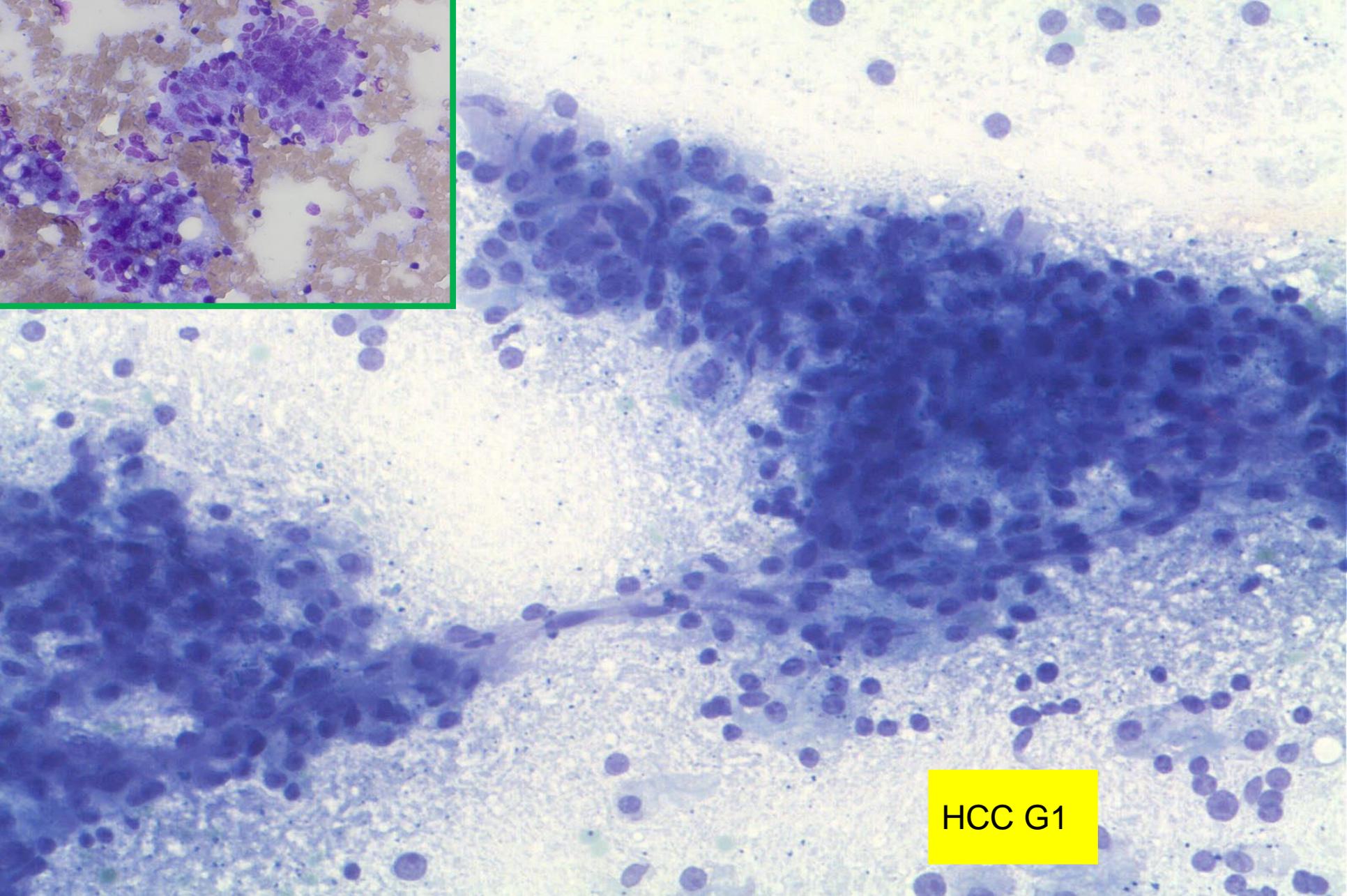
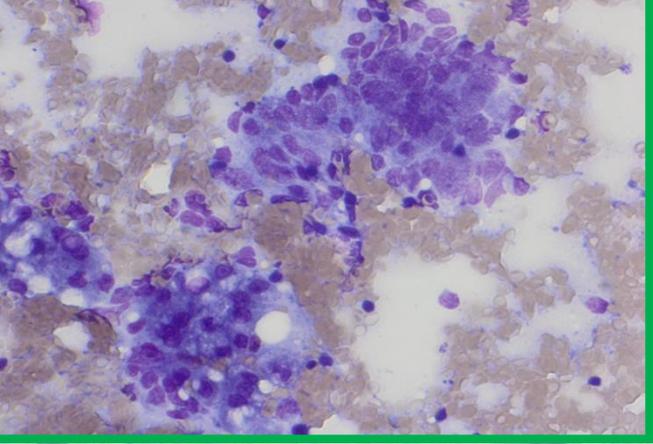




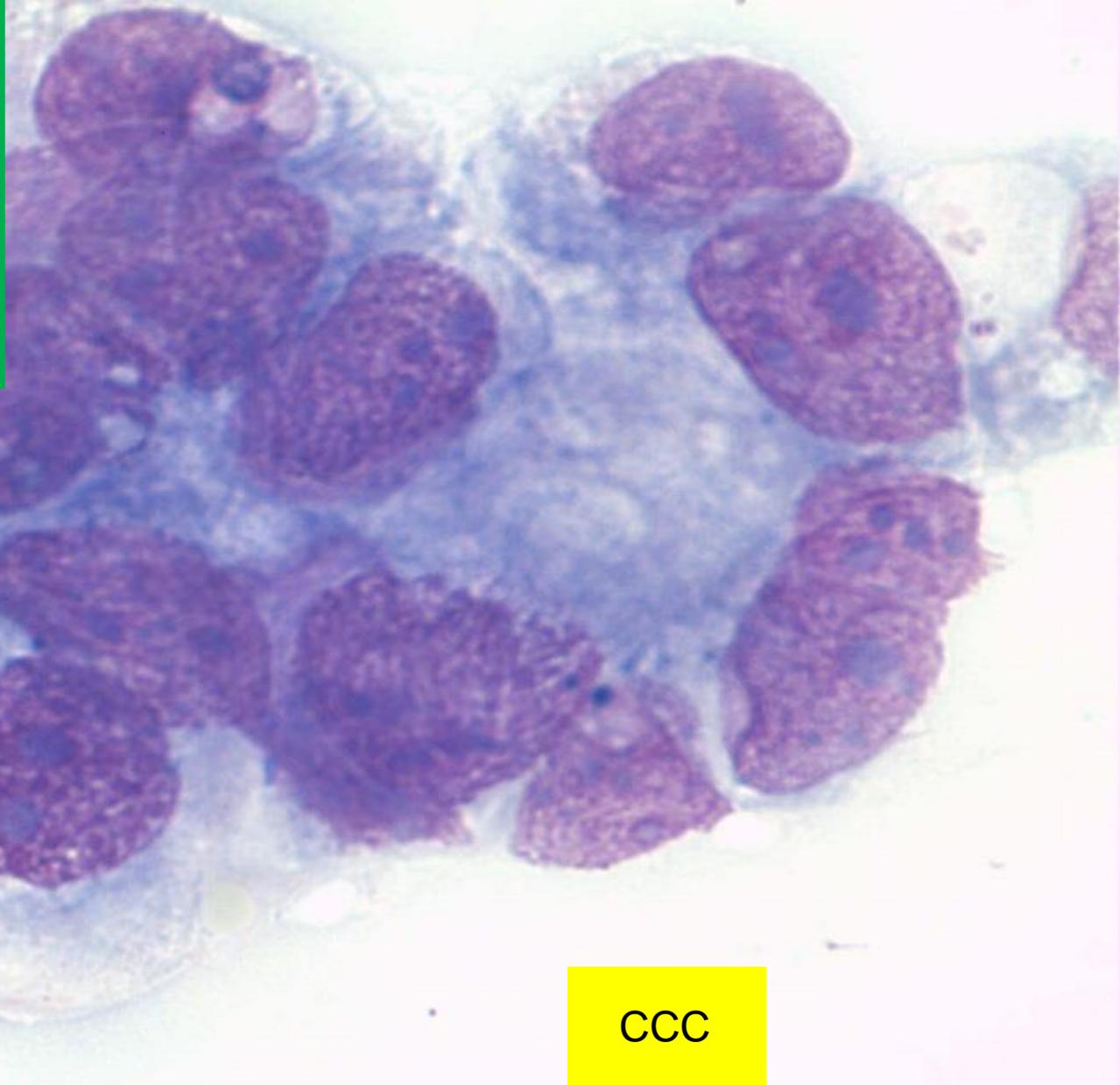
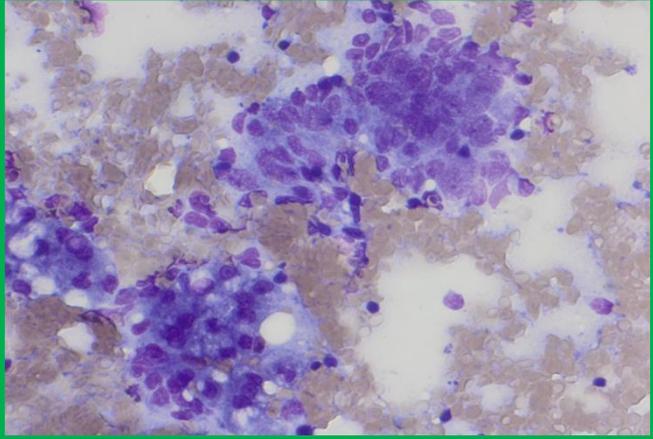


Dr. Soudah  
RE am 27.4.2019

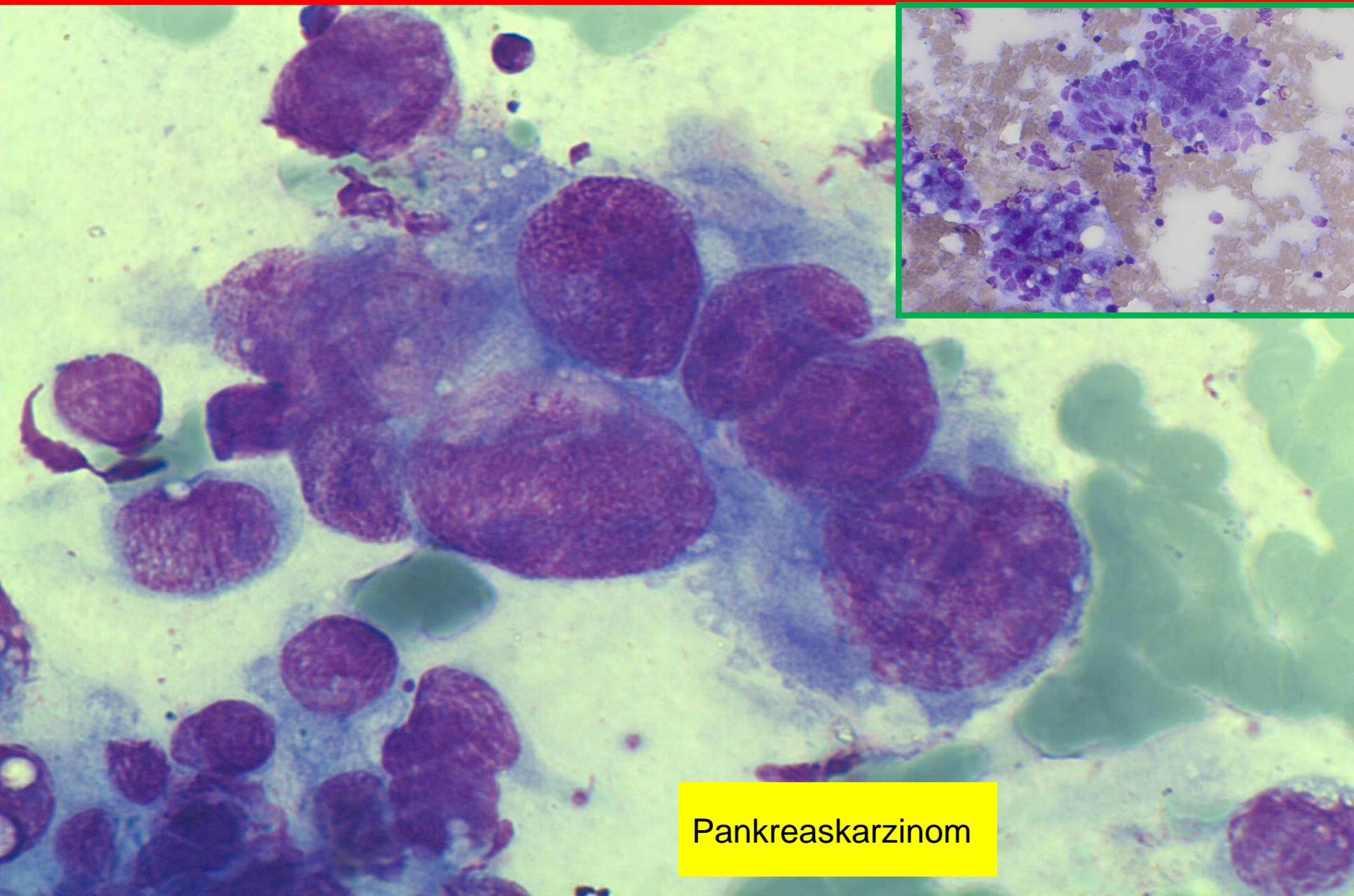
# DIFFERENTIALDIAGNOSE



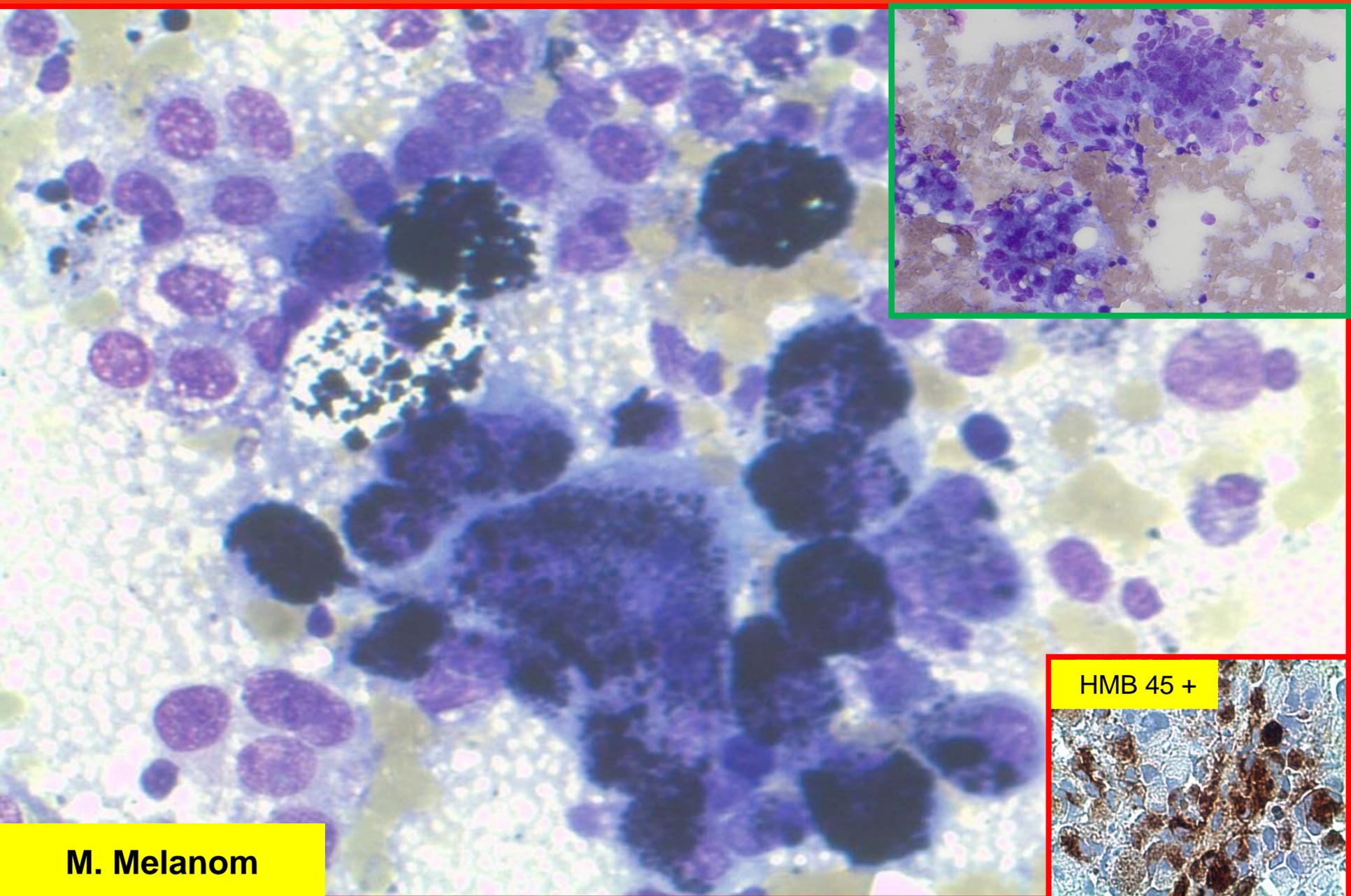
HCC G1



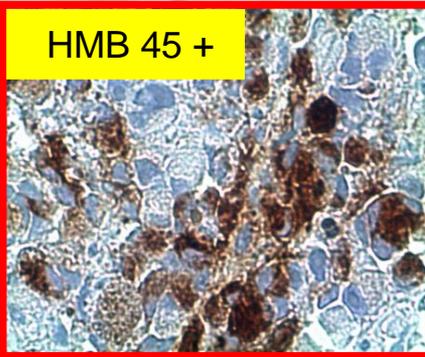
CCC



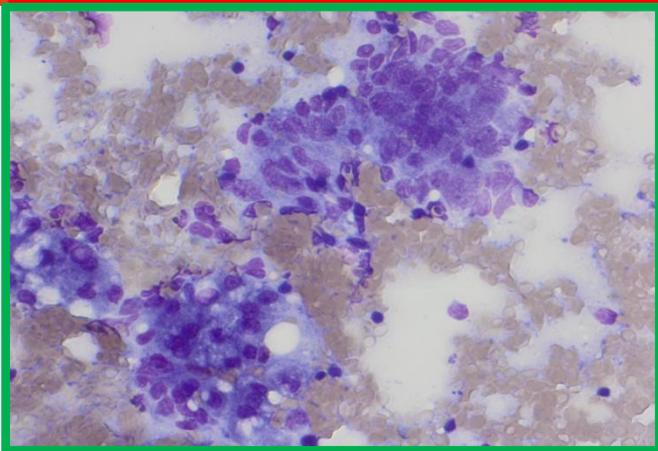
Pankreaskarzinom



**M. Melanom**

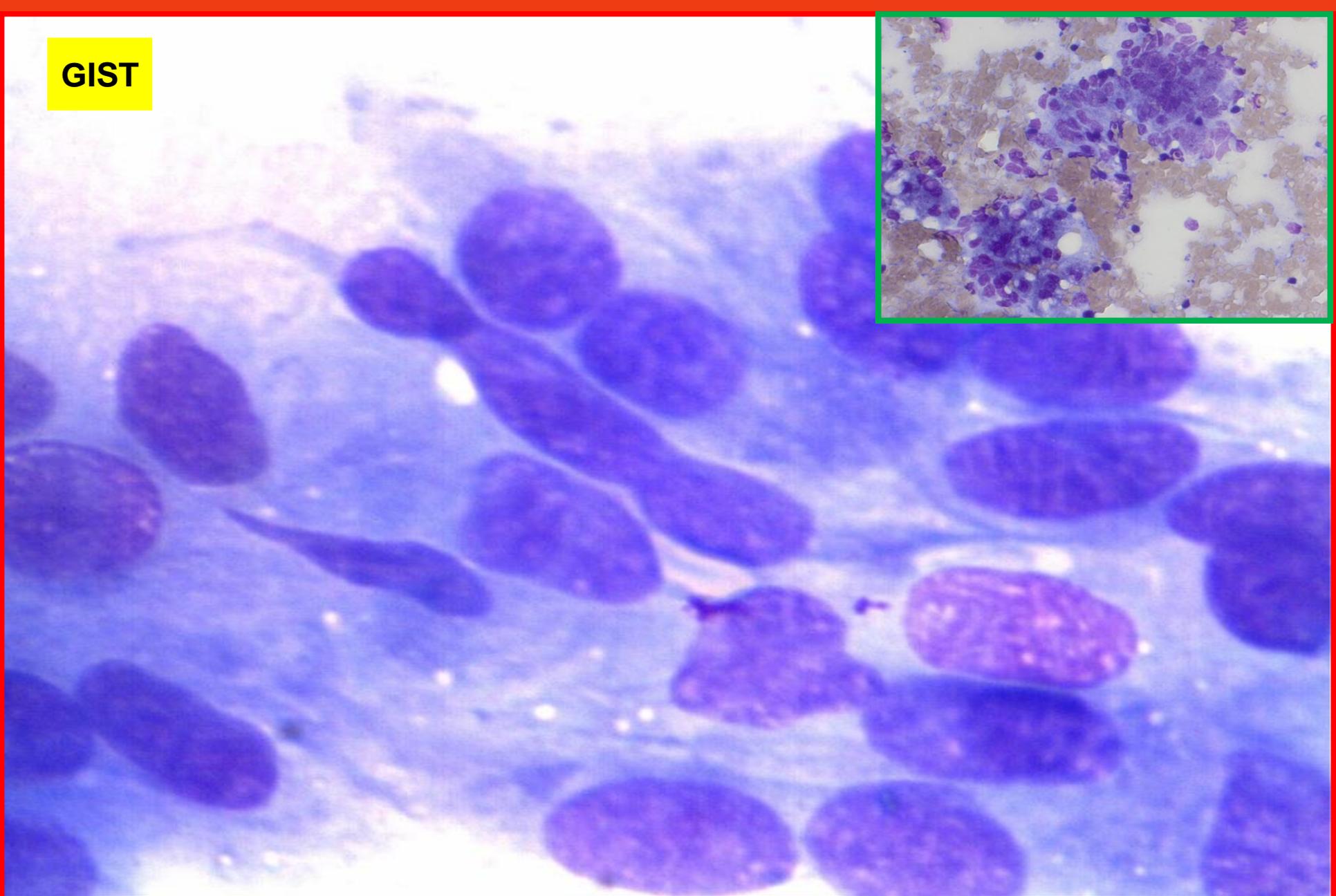


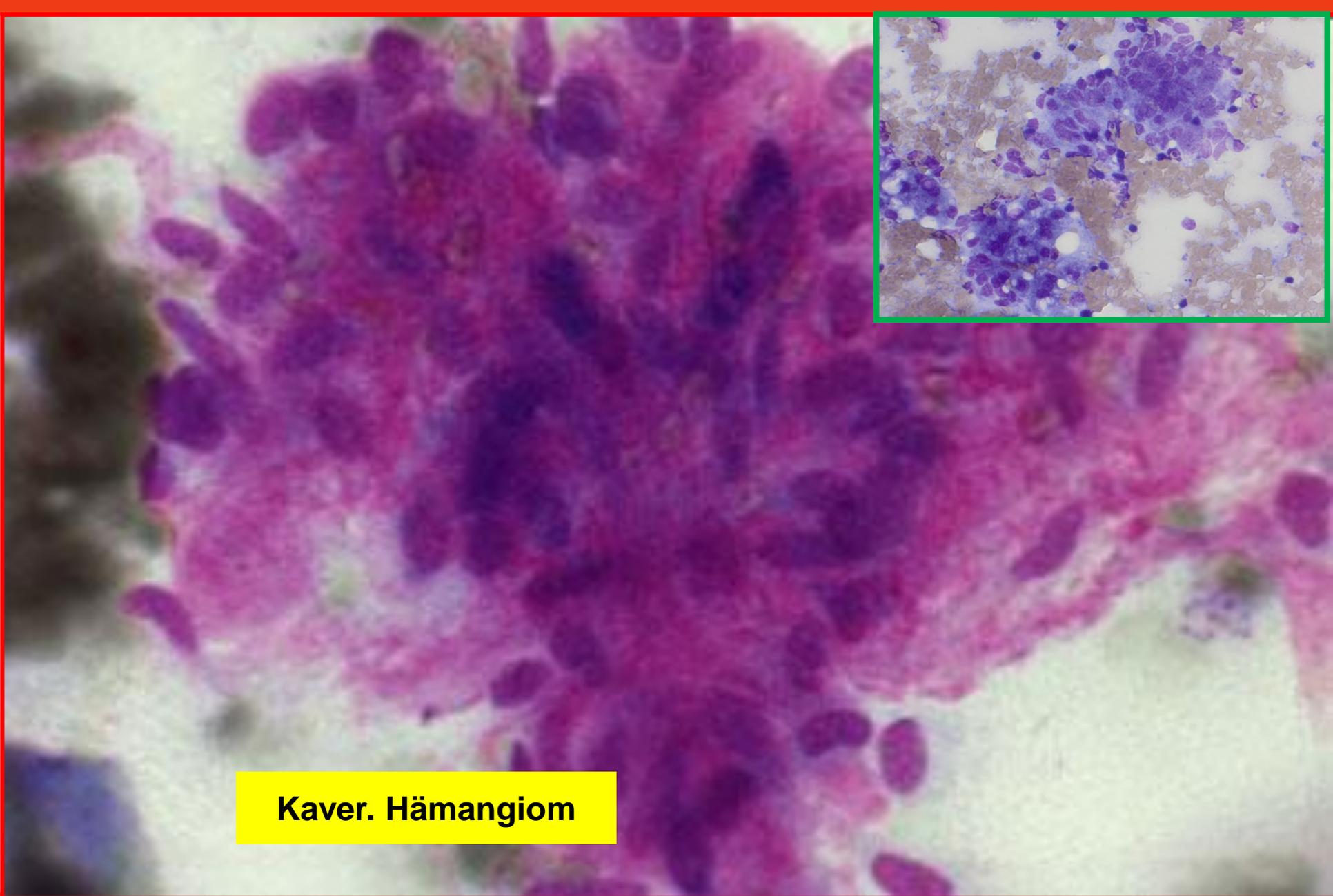
Dr. Soudah  
RE am 27.4.2019



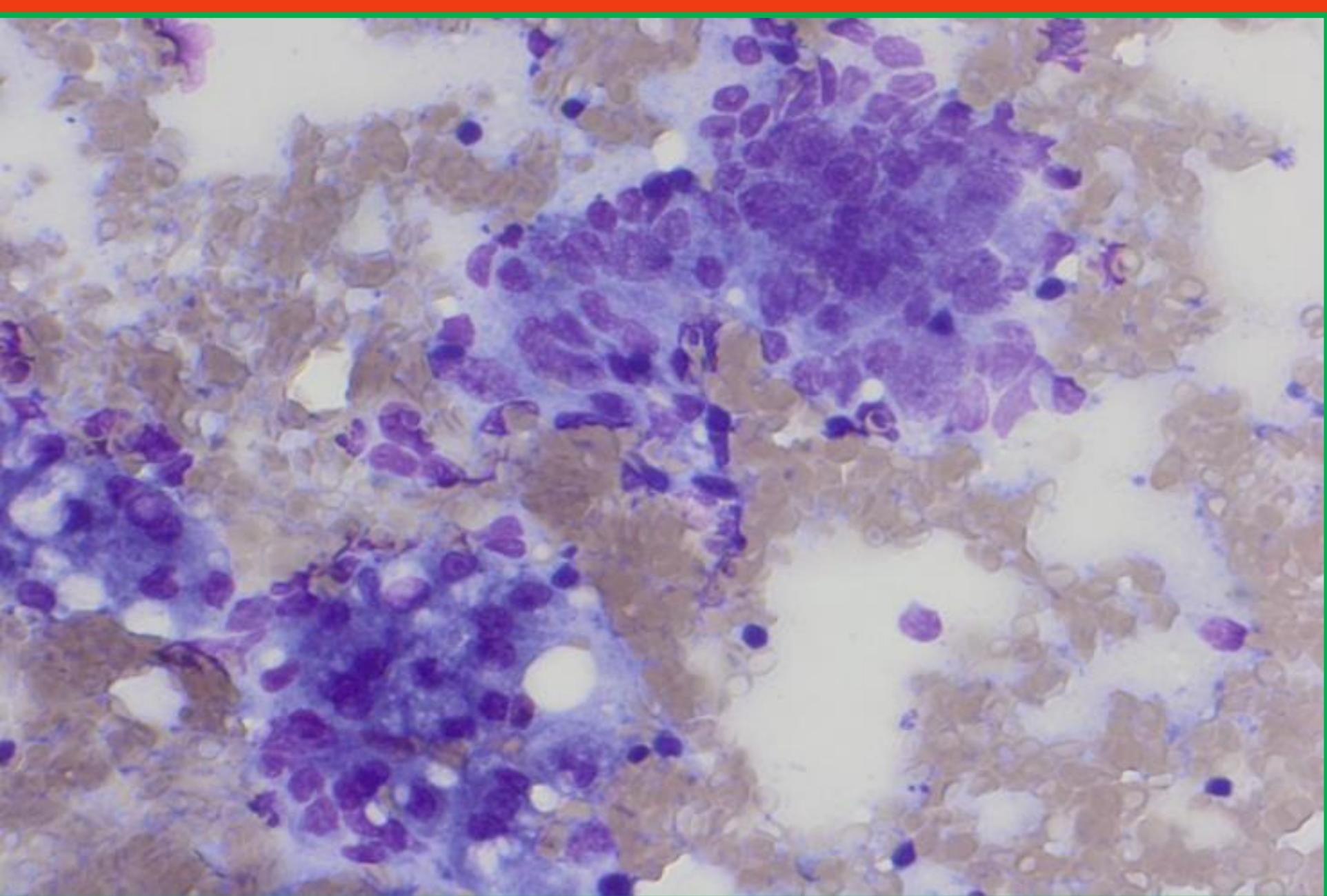
**Plattenepithelkarzinom**

**GIST**





**Kaver. Hämangiom**



Dr. Soudah  
RE am 27.4.2019

# Diagnose (Zytologie):

Leberepithelien mit feintropfige Verfettung.

Mäßiggradige lymphozytäre und teils granulozytäre

Entzündung mit epitheloidzellige Reaktion

Die erstmalige Vorstellung in der hiesigen Privatambulanz erfolgte bei in St. Petersburg dagnostizierter hepatischer Raumforderung und deutlicher Lymphadenopathie im Bereich des Ligamentum hepatoduodenale mit Lymphknotenvergrößerungen bis zu 8 cm im Durchmesser. Im Februar hätten Sie einen Infekt der obere Atemwege mit Husten, Fieber und Halsschmerzen gehabt, sodass der Hausarzt konsultiert wurde. Bei erhöhten Leberwerten erfolgte eine Abdomensonographie. Es folgte eine MR des Abdomen und eine diagnostische Laparotomie mit Exzision eines Lymphknotens sowie einer offenen Biopsie der hepatischen Raumforderung.

Es zeigten sich unauffällige Transaminasen sowie bei leicht erhöhter gammaGT normwertige Cholestaseparameter. Die Leberfunktion war gemessen an INR (Quick-Wert), Albumin und CHE Cholinesterase (Cholinesterase) nicht wesentlich eingeschränkt. Unauffällige Befunde ergaben sich weiterhin für Nierenfunktion und Elektrolyte. Der Schilddrüsenstoffwechsel zeigte eine euthyreote Stoffwechsellage ohne Hinweis auf eine Autoimmunthyreopathie.

Der HbA1c Wert lag bei 5,0% und es ergab sich somit kein Anhalt für einen Diabetes Mellitus oder eine prädiabetische Stoffwechsellage.

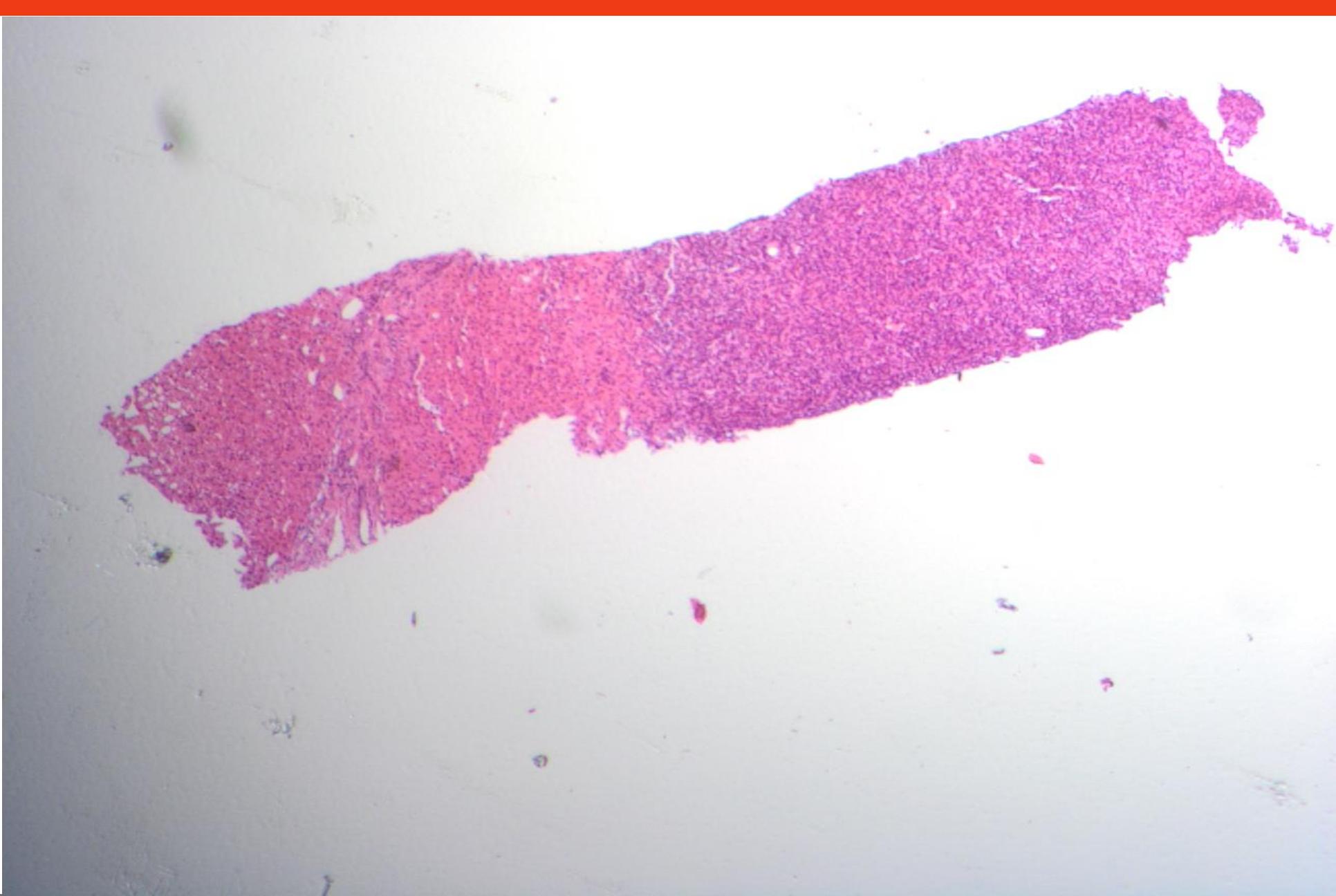
Die aktuell durchgeführte Hepatitis-Serologie ergab keine Hinweise auf eine Hepatitis A, B oder C. Aktuell besteht kein Impfschutz gegen Hepatitis A und B.

Sonographisch imponierten sowohl der Leberherd, als auch die Lymphknoten suspekt.

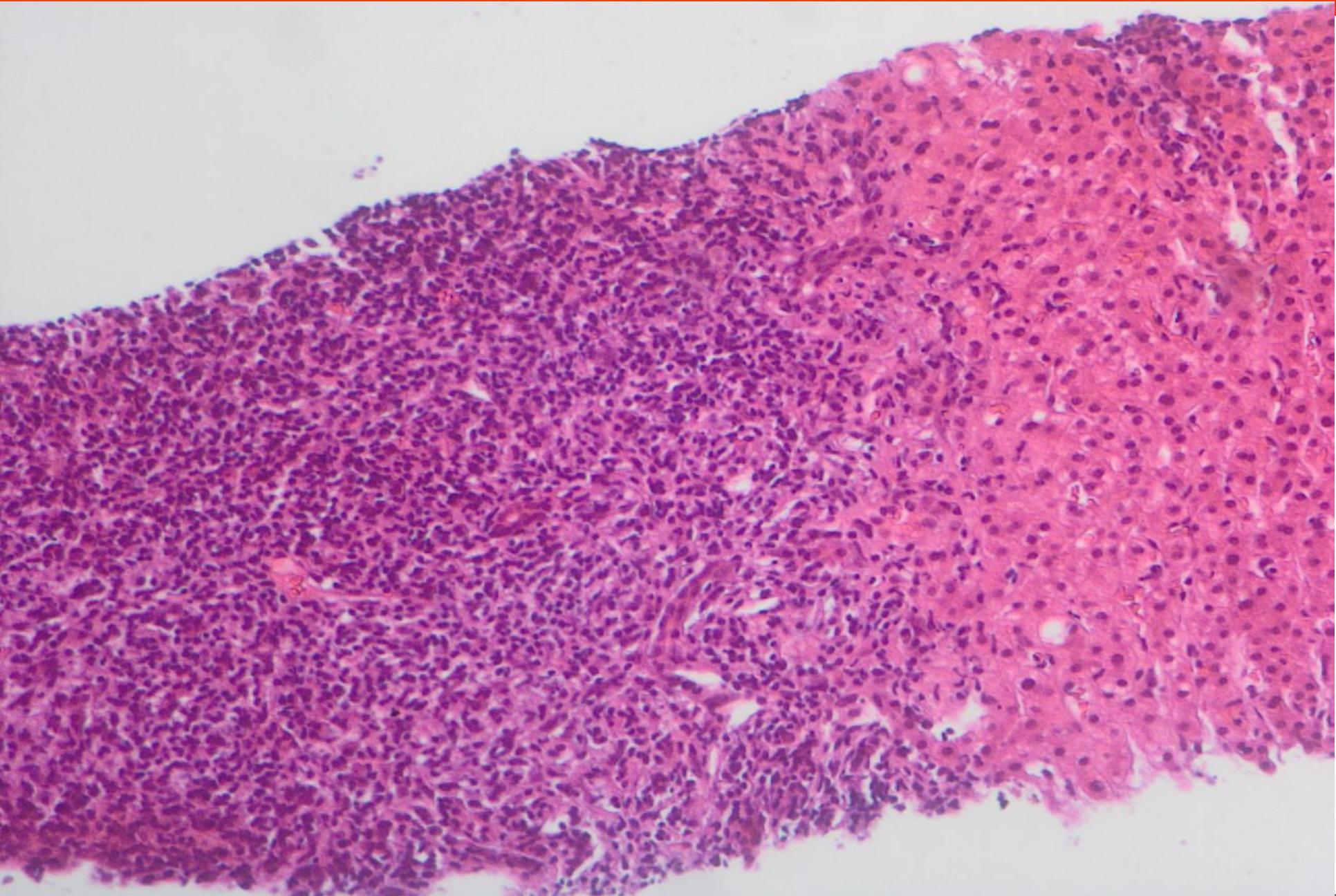
Aufgrund des erhöhten CA-125 Spiegels erfolgte eine Vorstellung bei den hiesigen Gynäkologen, die keinen auffälligen Prozess der gynäkologischen Organe sahen. Bei hochgradigem Verdacht auf ein infektiöses Geschehen mit systemischer Entzündungsreaktion führten wir eine antibiotische Therapie mit Ciprofloxacin und Metronidazol über 14 Tage durch. In einer kurzfristigen Verlaufskontrolle waren die Laborchemischen, Entzündungsparameter und akut-Phase Proteine gut rückläufig und auch die reaktive Thrombozytose und der CA125 Wert hatten sich deutlich gebessert. Kontrastmittelsonographisch imponierten die Läsionen größenkonstant und waren weiterhin gut vaskularisiert. Das Bild ist prinzipiell vereinbar mit einem Abszess.

# Befund Sonographie

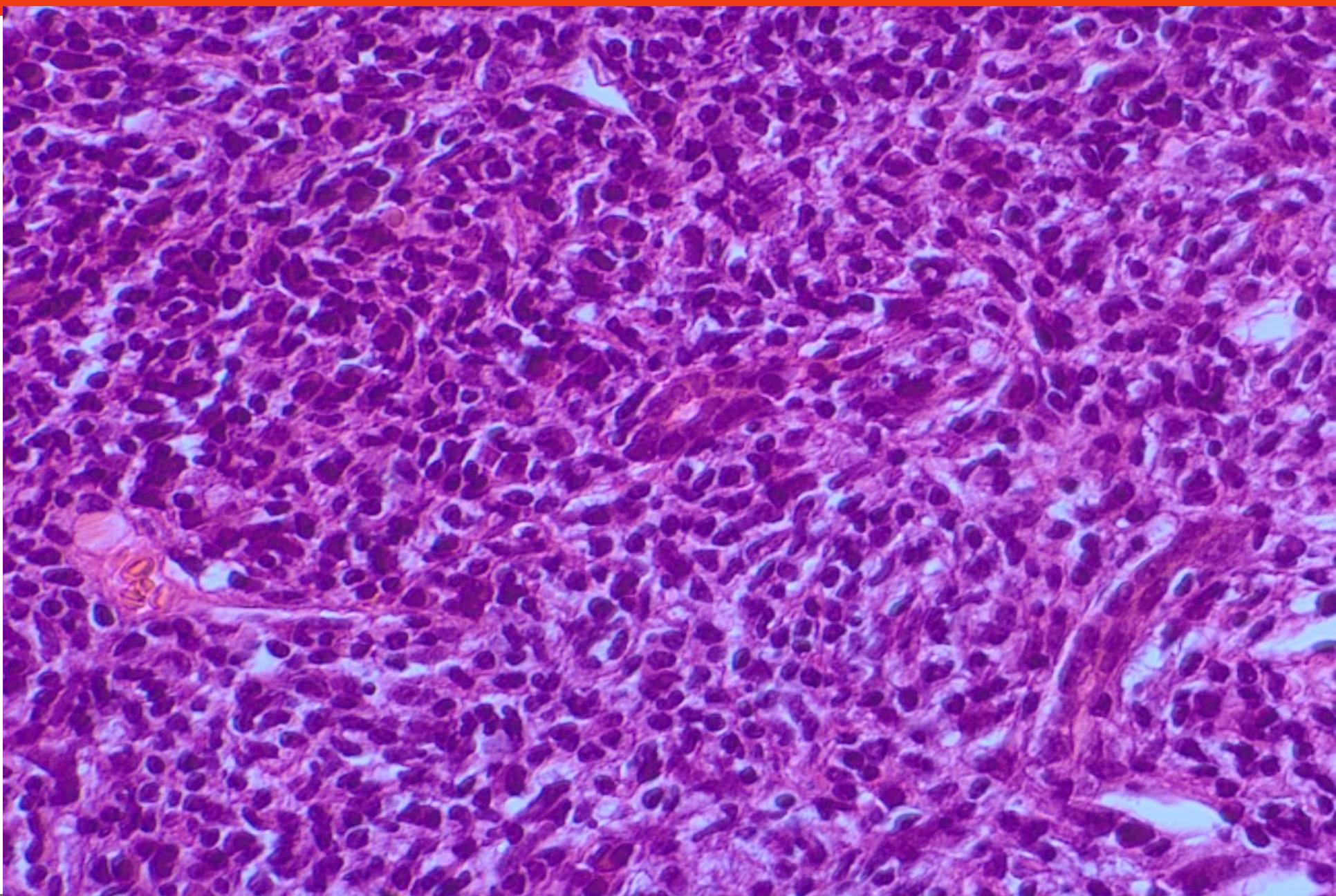
- 1) Fettleber Grad 1 nach Sadeeh
- 2) Echoarme Leber Raumforderungen, KM-sonographisch suspekt – DD entzündlich
- 3) LK Vergrößerung Leberhilus
- 4) Z.n. CHE
- 5) Z.n. atypischer Lebersegmentresektion



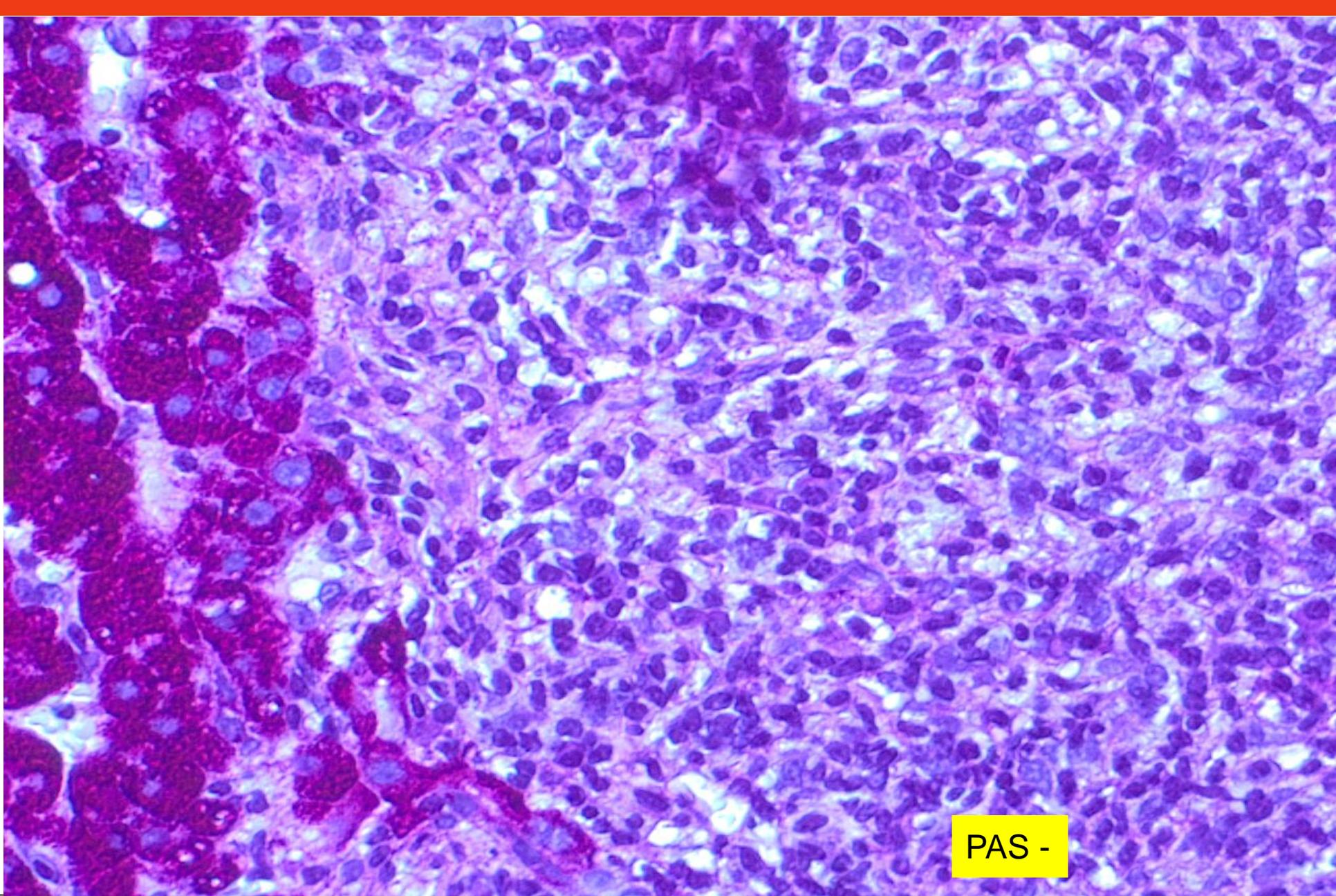
Dr. Soudah  
RE am 27.4.2019



Dr. Soudah  
RE am 27.4.2019



Dr. Soudah  
RE am 27.4.2019



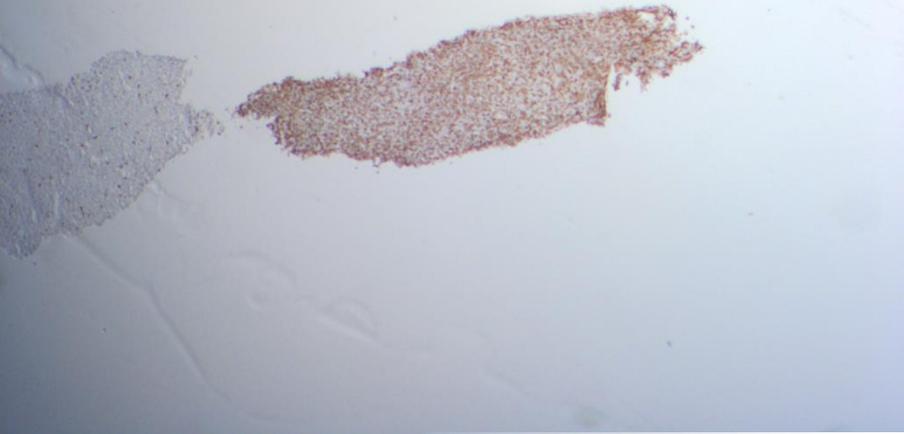
PAS -

# Immunhistochemie:

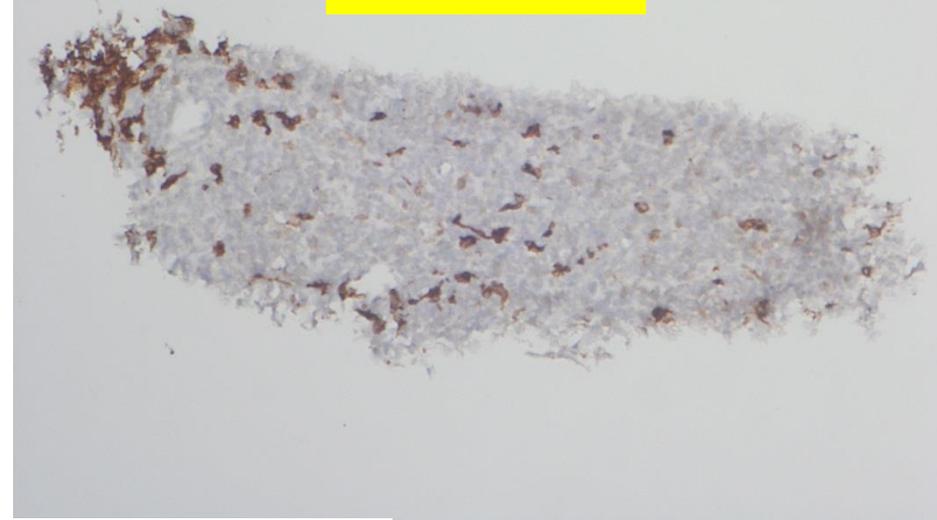
Positiv für CD3 und PGM1 (diffus)

Fokal positiv für CD20 und MPO

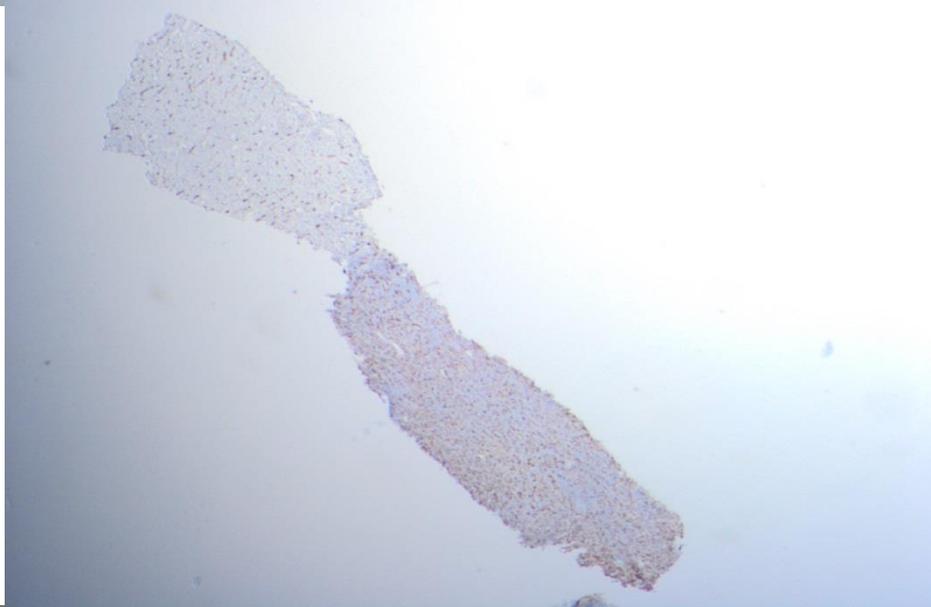
CD3=70%+



CD20=5%+

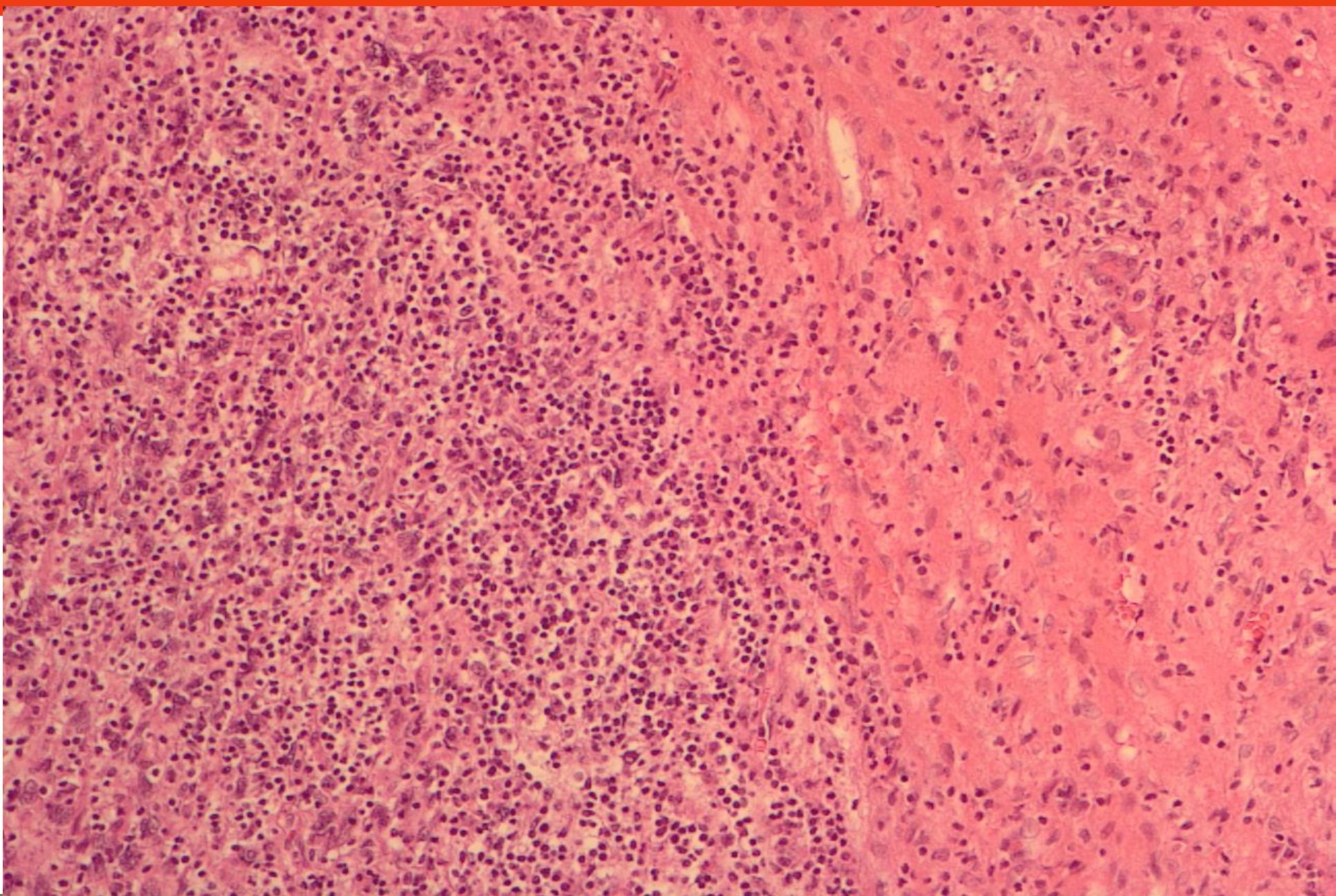


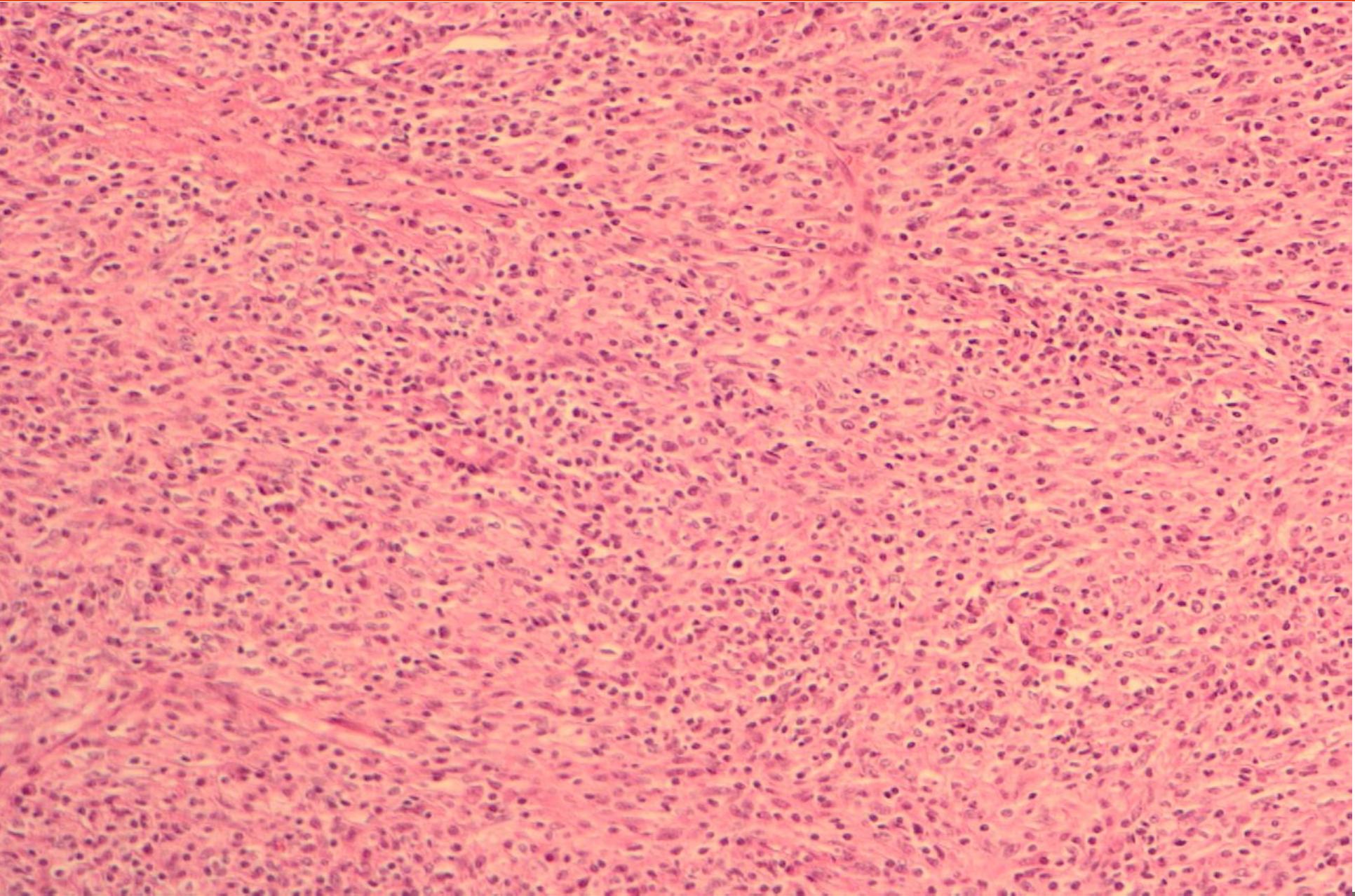
PGM1=diffus  
positiv

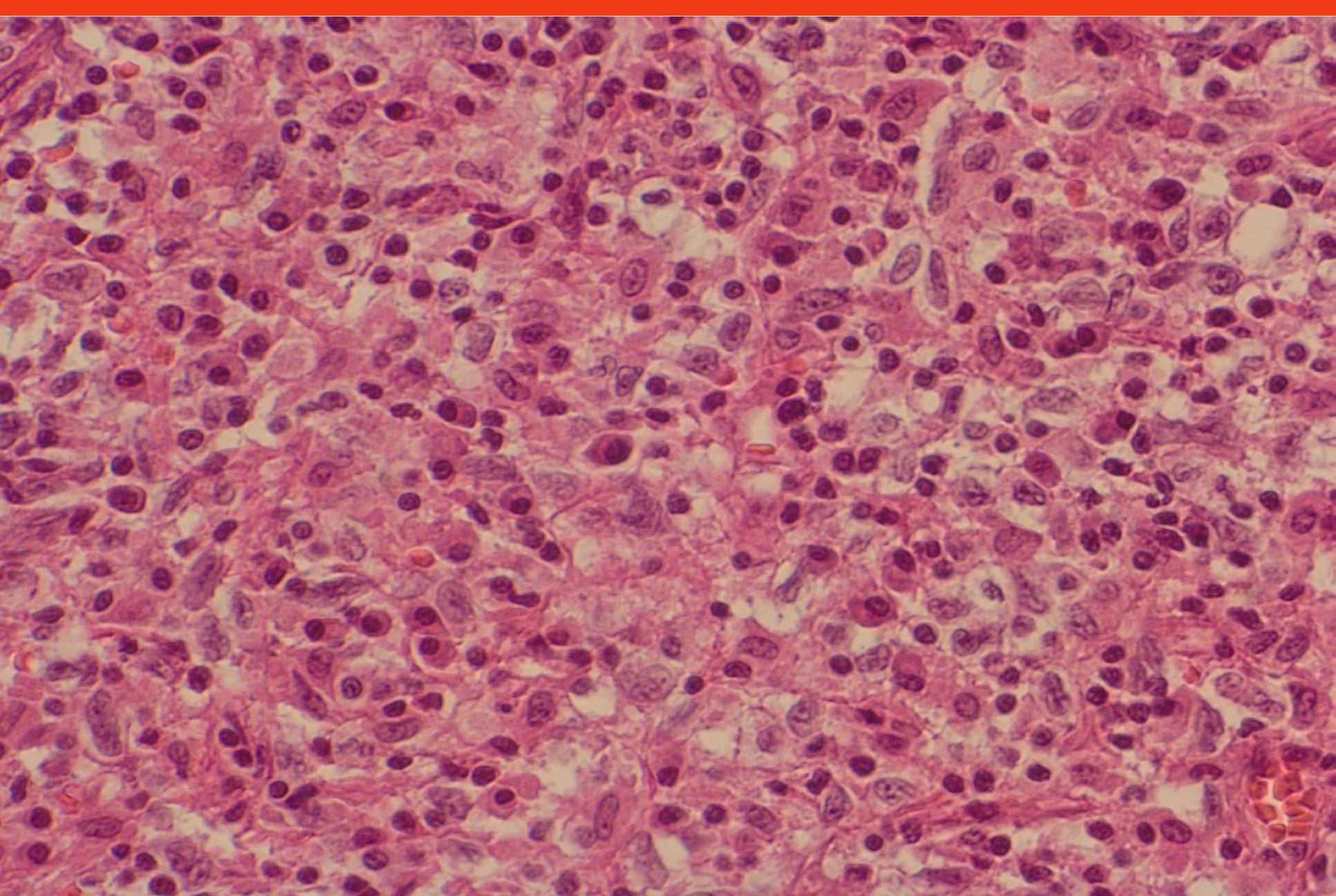


# Histologie Diagnose (Zyto-PE)

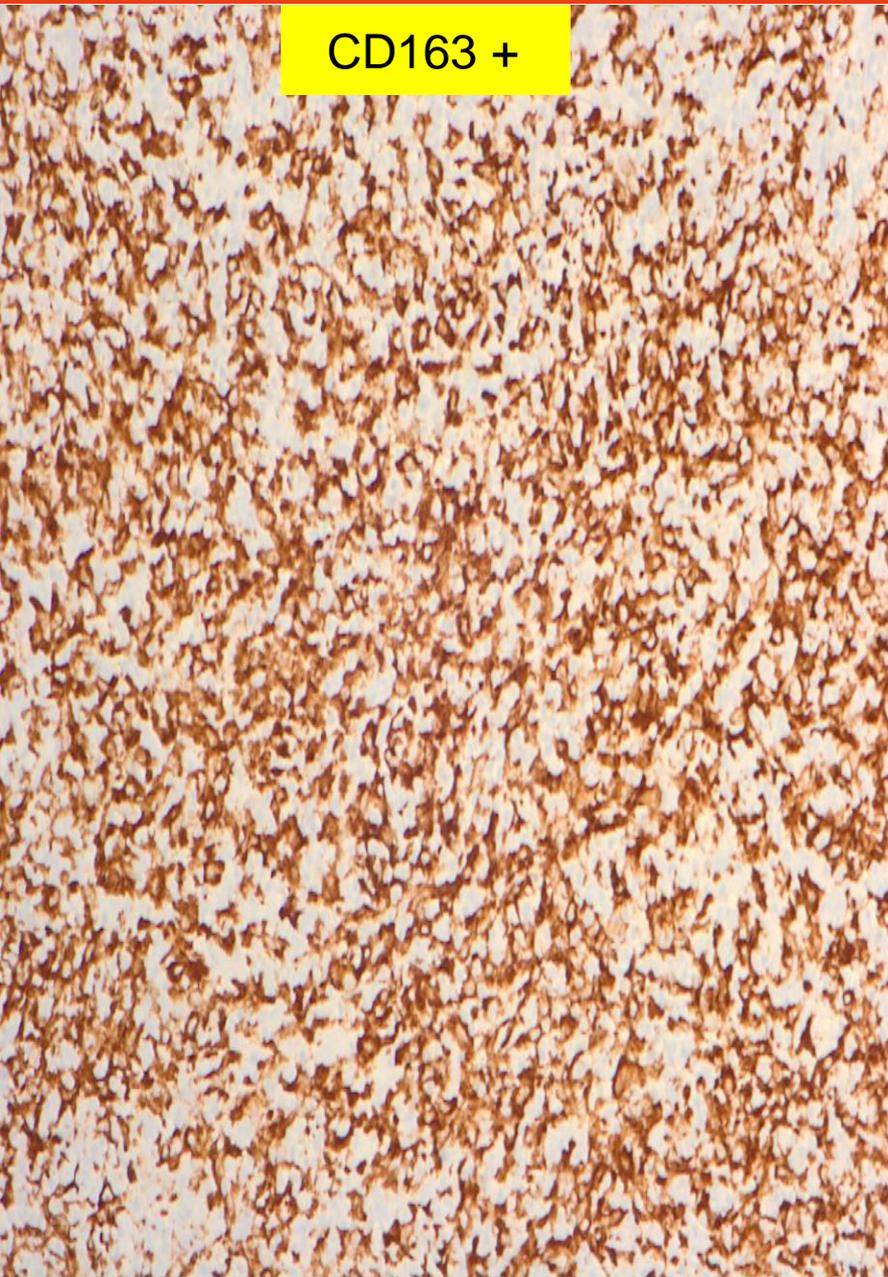
Leberstanzbiopsat mit T-Zell-dominiertes, teils histiozytärer chronischer Entzündung, passend zu einem inflammatorischen Pseudotumor.



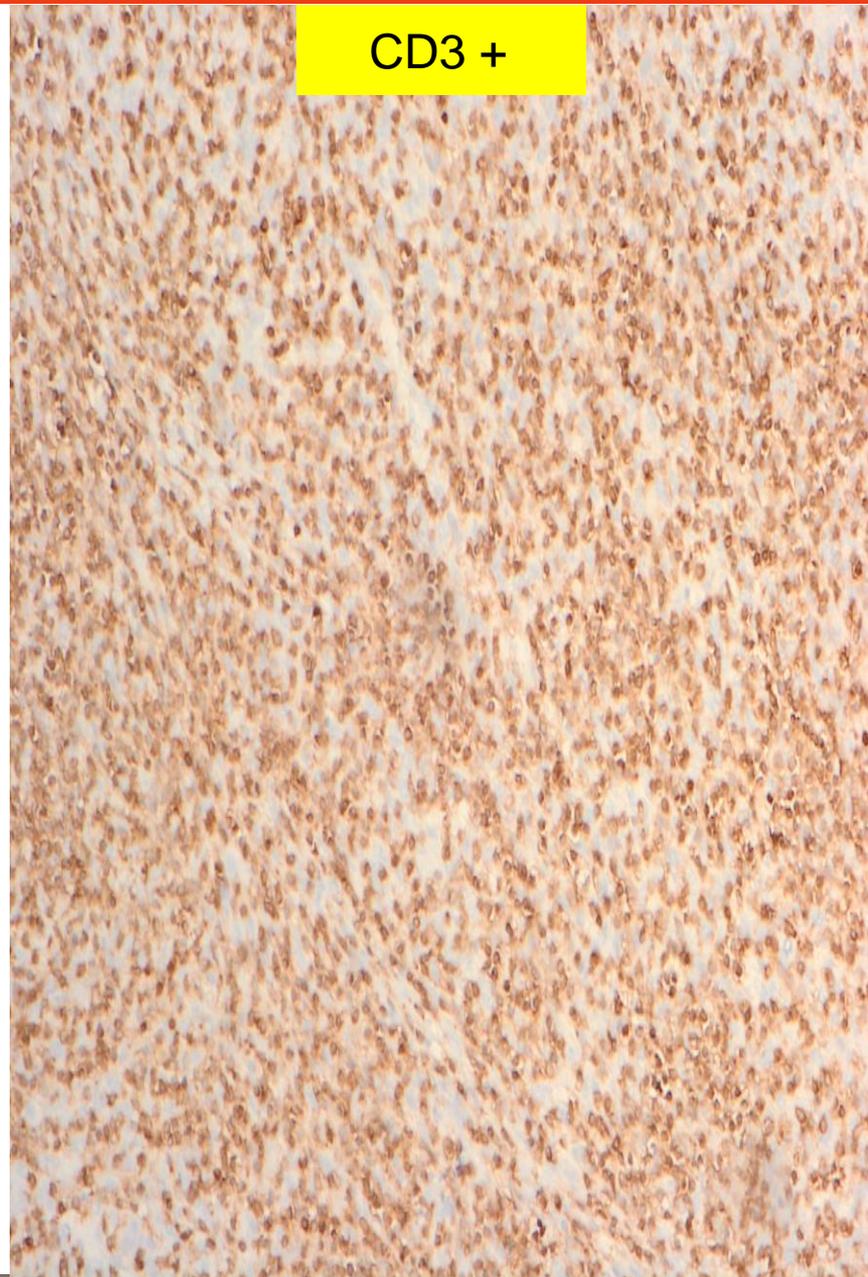




CD163 +



CD3 +



# Konzil Fall

Molekulargenetisch: Polyklonales Muster für T-Zellrezeptors

Immunhistochemie:

**Negativ** für ERG, CD34, CD117, DOG1, CK8/18, S-100, Arginase 1, Melan A, Pancytokeratin, CK7, CK5/14, Desmin, CD1a, KL1, CD20/CD23 , Arginase-1.

**Positiv** für CD3 (70%), CD68 , PGM1, CD163 , CD30 (<1%), Myeloperoxidase (<1%), Ki67-Index (< 20%), CD11c (partiell) Kappa- und LambdaLeichtkette

Histochemie:

Negativ für Ziel-Neelsen, Auramin, PAS-Diastase und Grocott-Färbung

PCR: kein Anhalt für Pilze

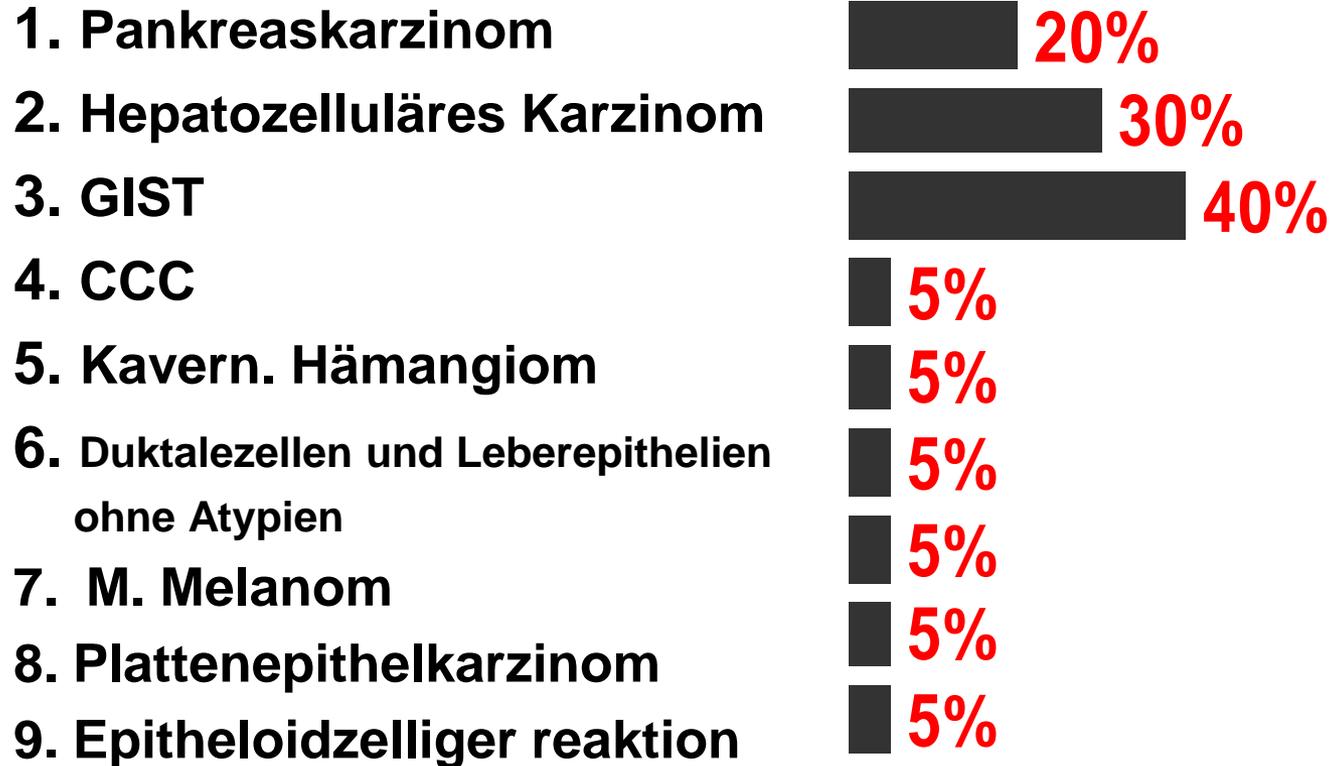
Eisenfärbung: Keine Anhalt für Michaelis-Gutmann-Körperchen

# Diagnose (Konzil-Fall)

Lymphohistiozytäres, teils schaumzelliges Infiltrat in Leber und Lymphknoten mit kleinherdigen Nekrosen und granulozytärer Entzündung. Bakterioskopisch ohne Erregernachweis, am ehesten einem weitgehend resorbierten und histiozytär organisierten chronischen Abszess entsprechend.

Kein Anhalt für Malignität

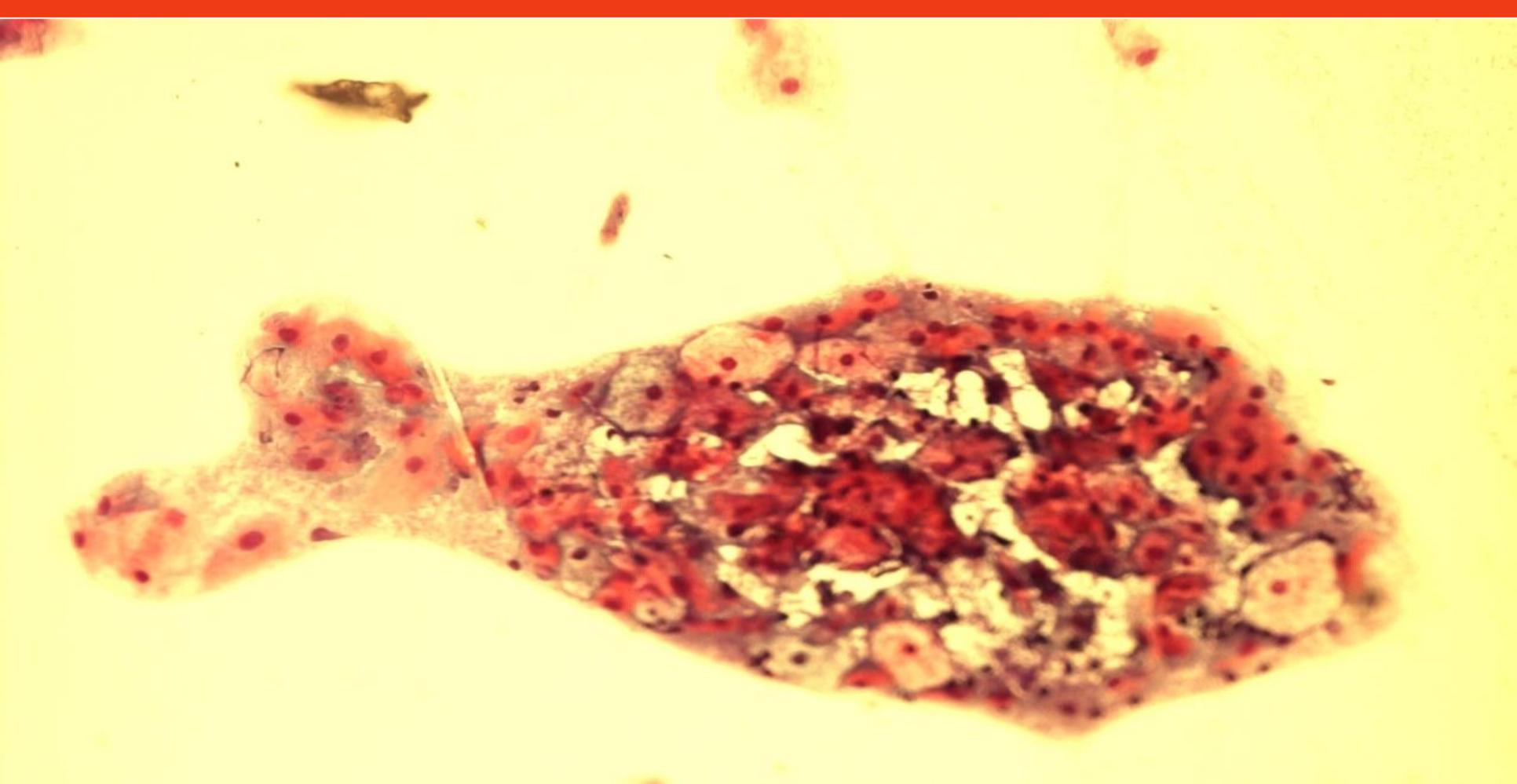
# TED-FRAGE:



FAZIT:

Mit ein FNP der Leber hätte man viel ersparen können.

Die Patientin hatte vorher eine Operation der Gallenblase  
Gehabt, handelt es hier um eine postoperative  
Komplikation?



**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit**



# Ein ungewöhnlicher Tumor im Weichgewebe

Kasuistisches Forum niedersächsischer Pathologen 27.04.2019

Dr. med. **Peter Braubach**

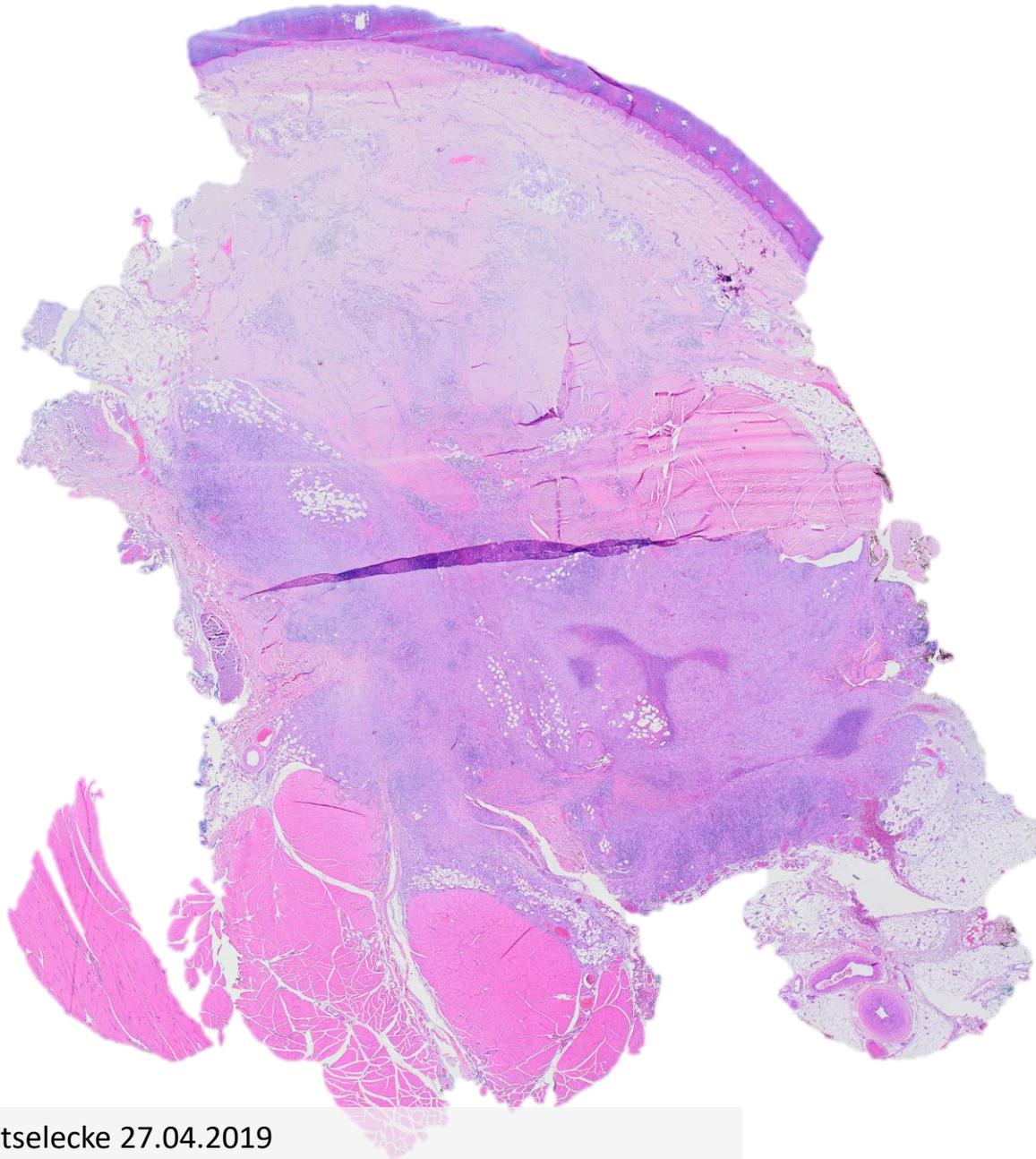
# Anamnese

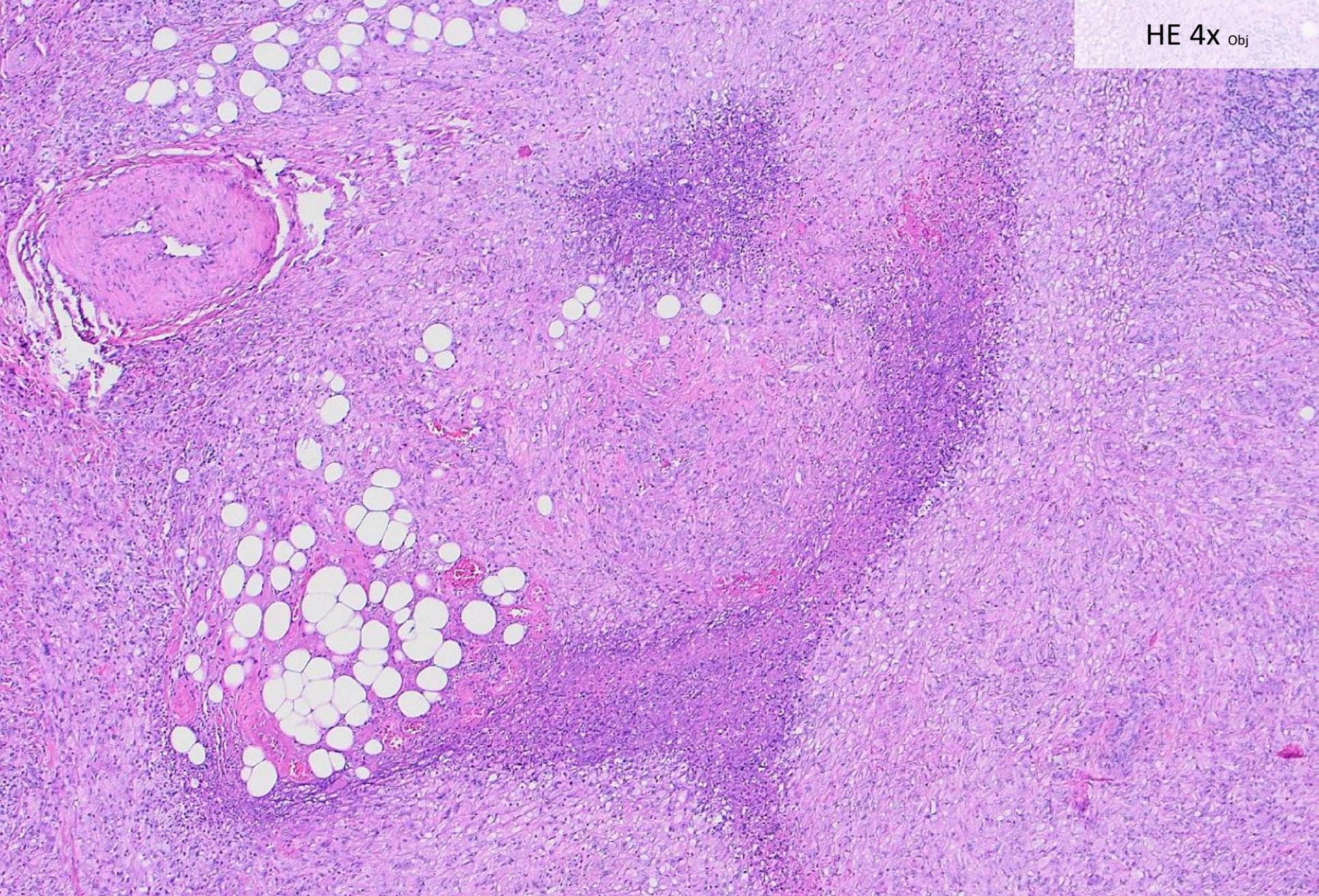
- 49 Jahre alter Mann ohne wesentliche Vorerkrankungen
- Schwellung an der re. Fußsohle Monaten
- Extern reseziert.
- Jetzt Rezidiv nach 5 Monaten

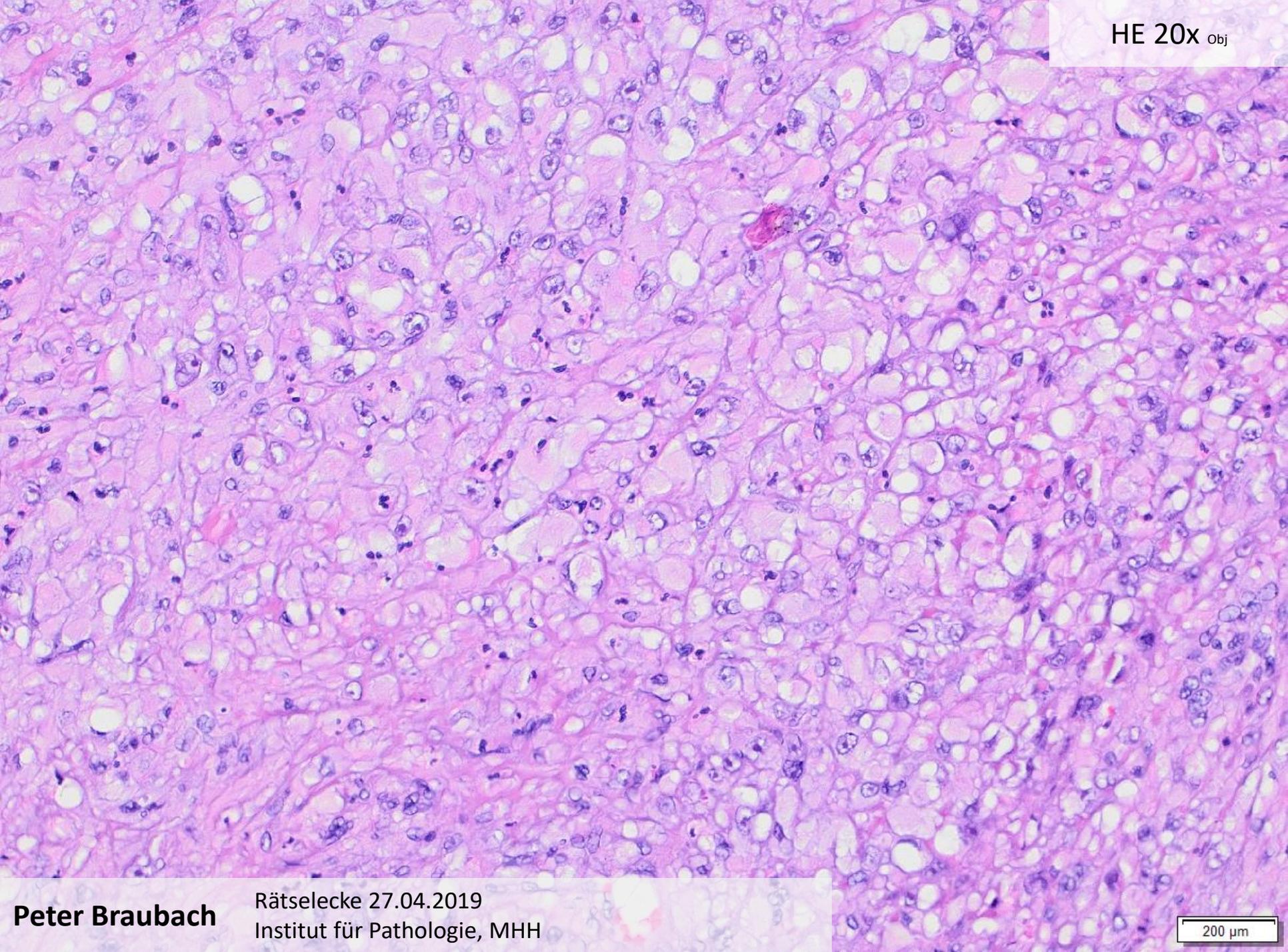
# Makroskopie

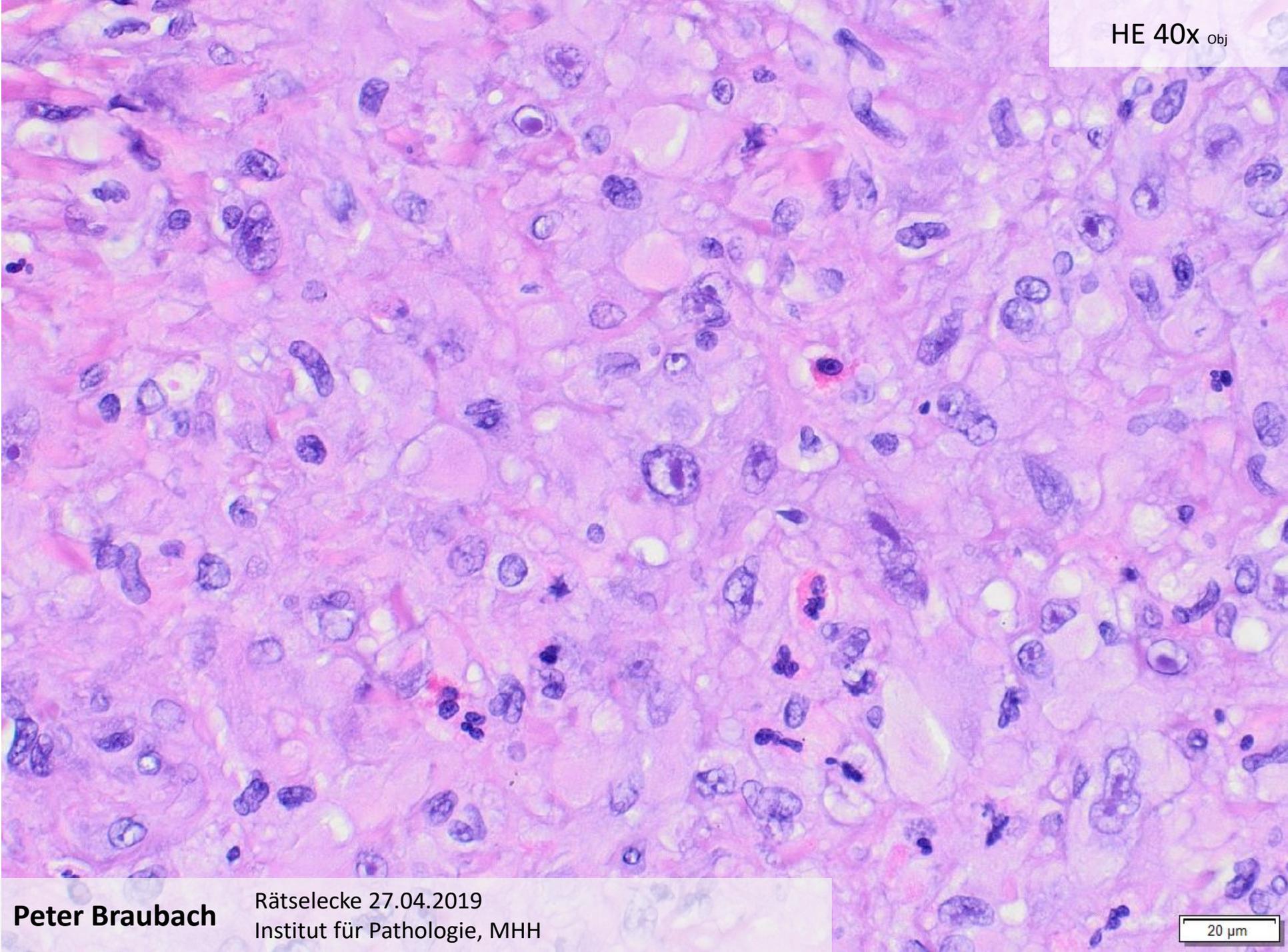
## **Exzision Fußsohle rechts:**

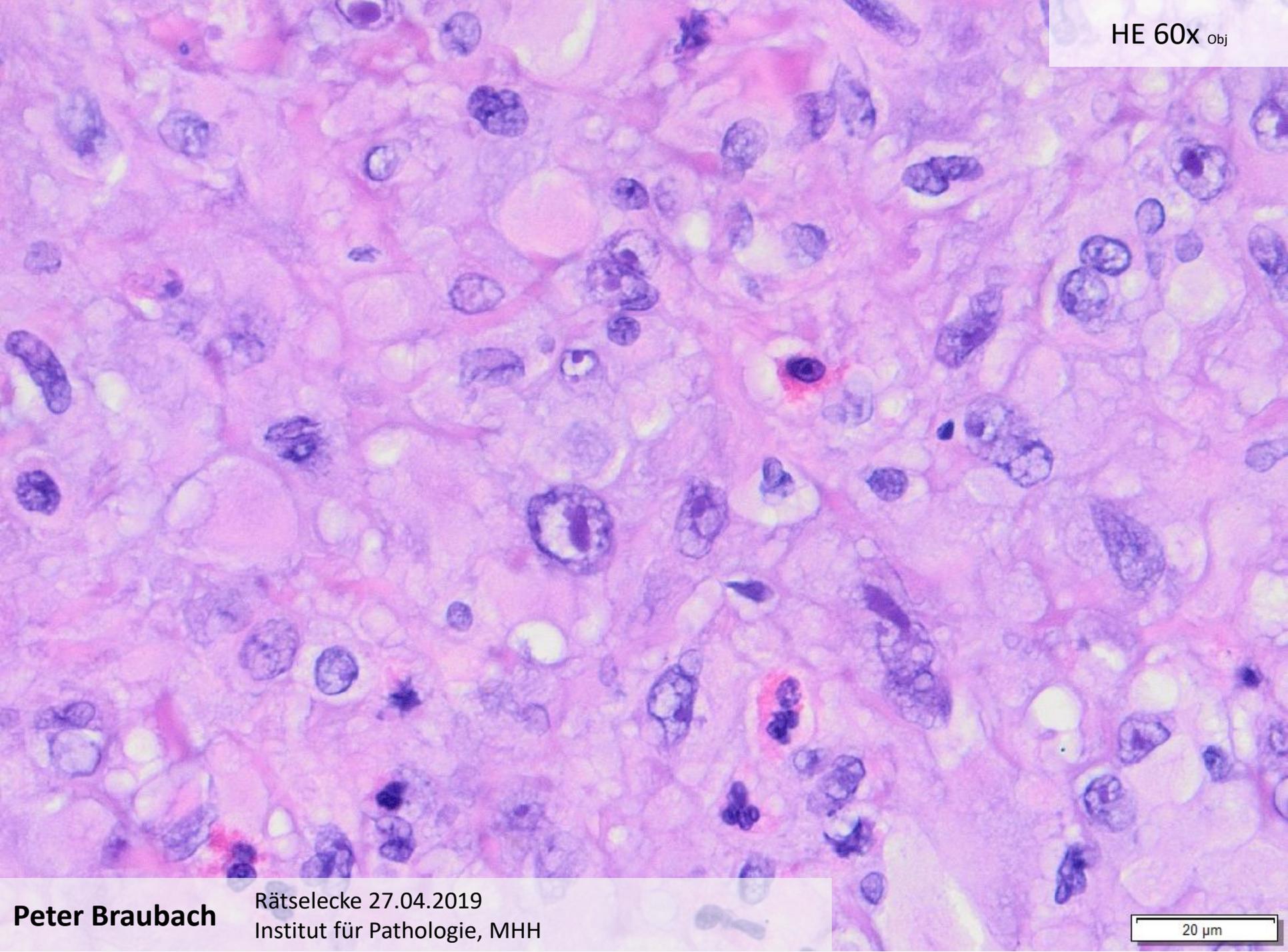
Haut Weichgewebsexzidat mit [...] eine(r) unscharf begrenzten knotigen Raumforderung bis 1,4 cm Durchmesser mit [...] homogener gelblich-grauer Schnittfläche und prallelastischer Konsistenz.

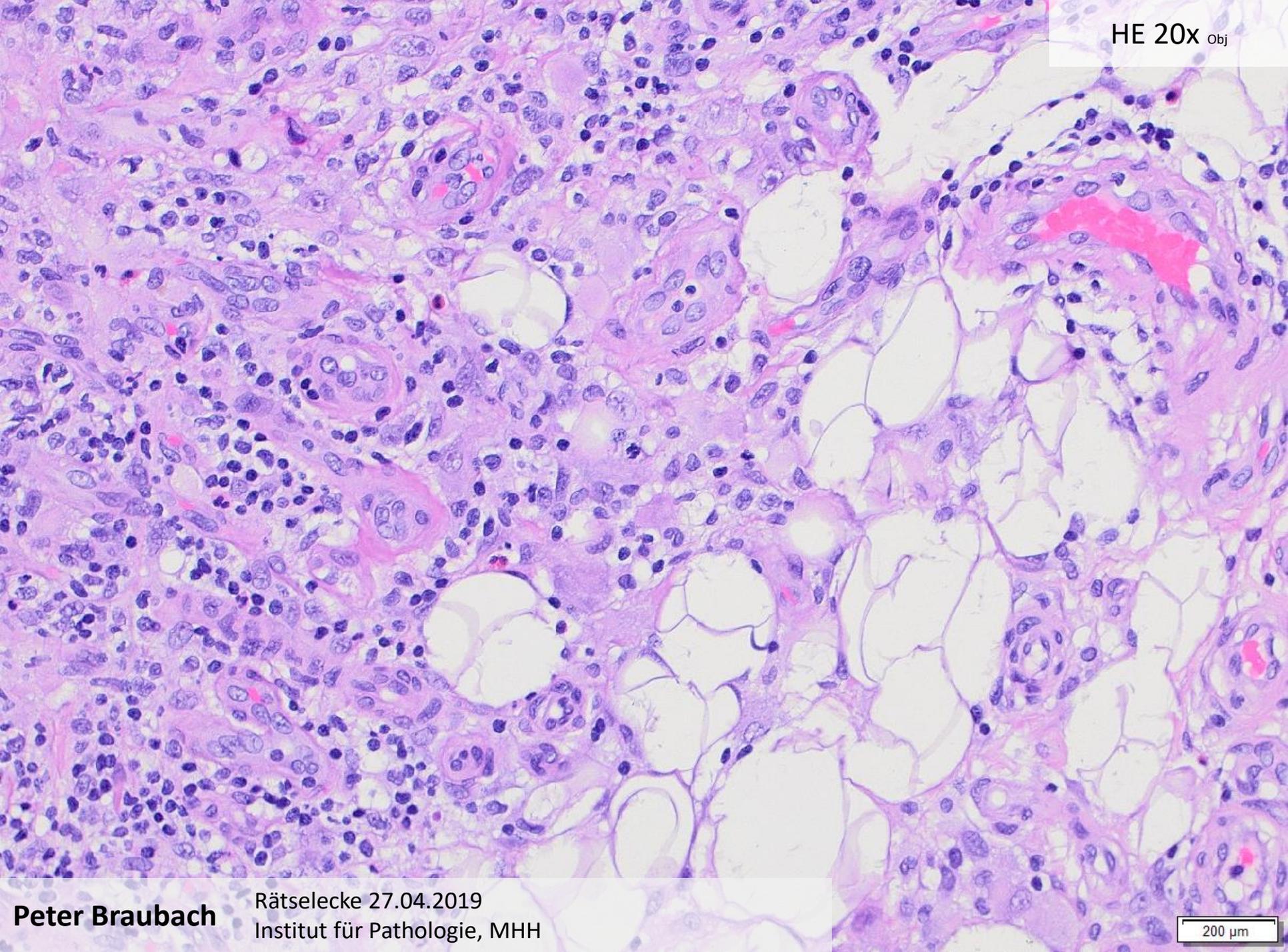


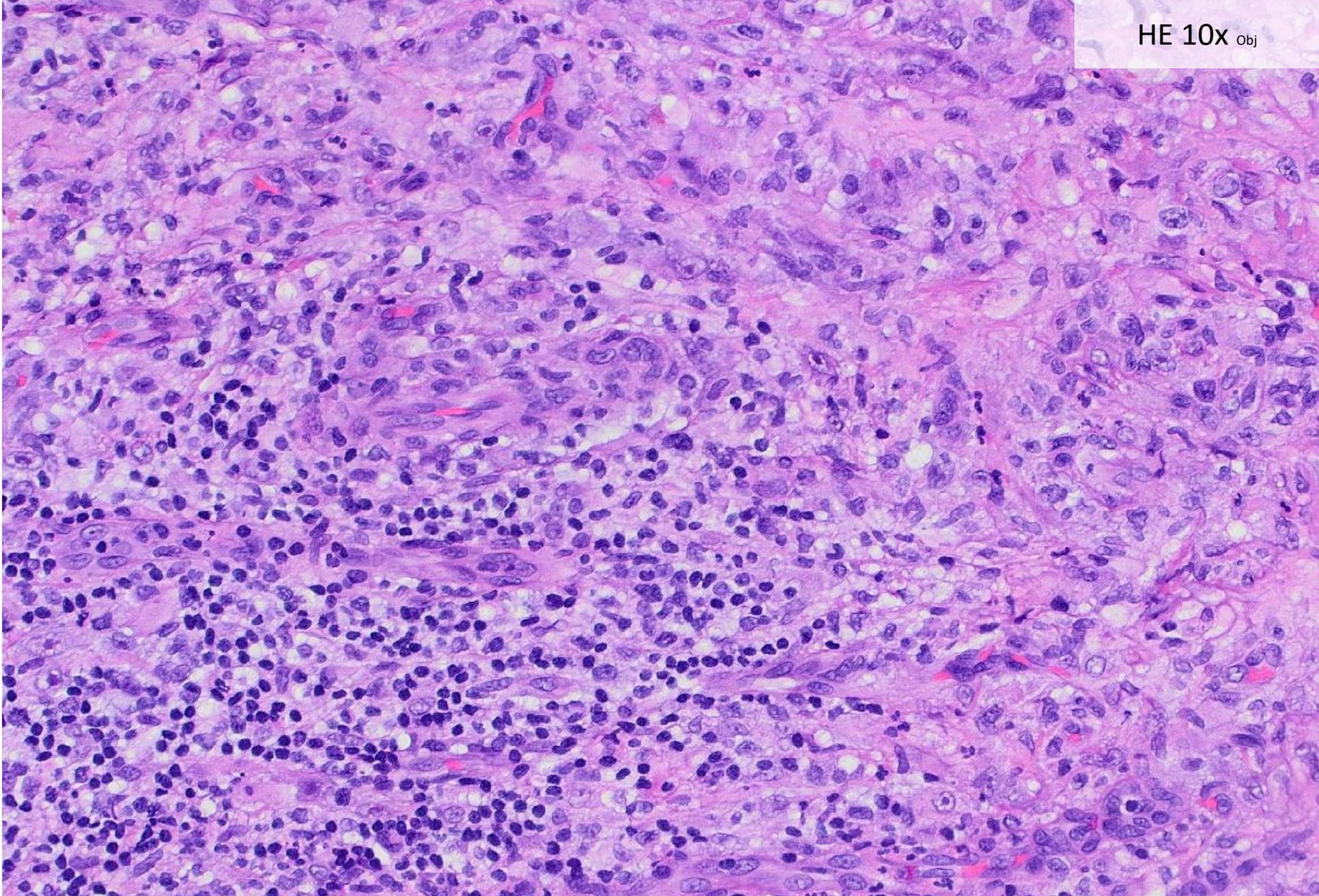








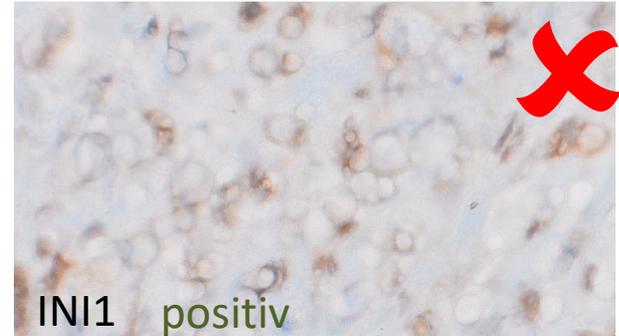
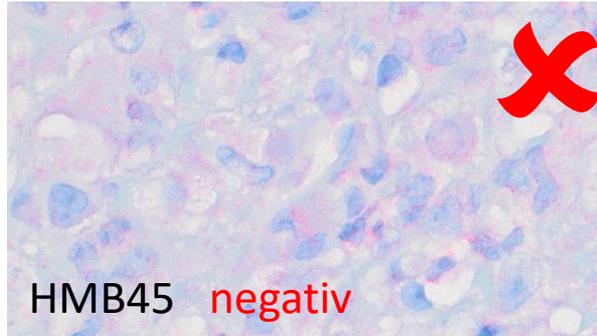
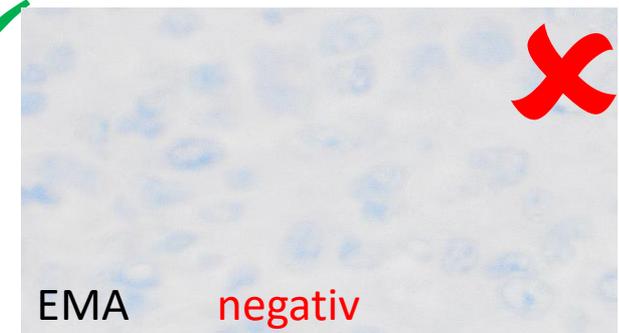
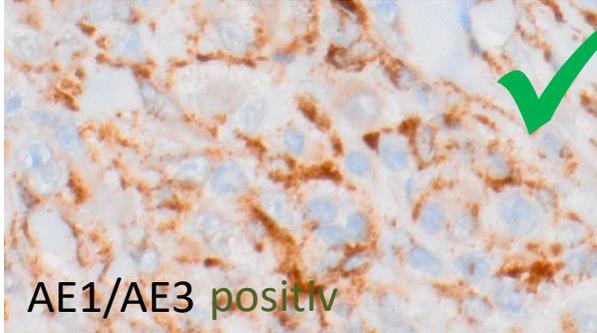
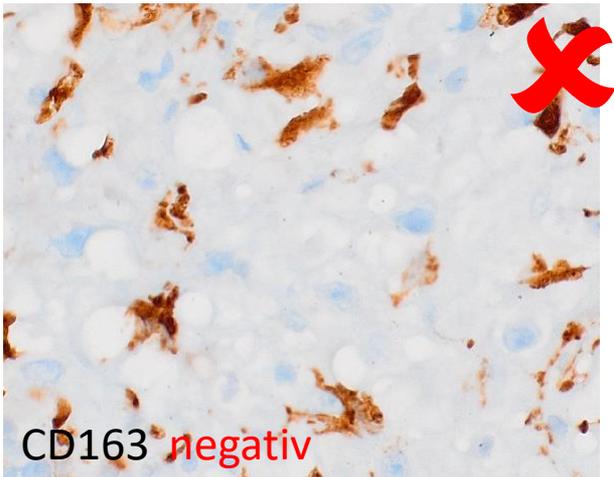
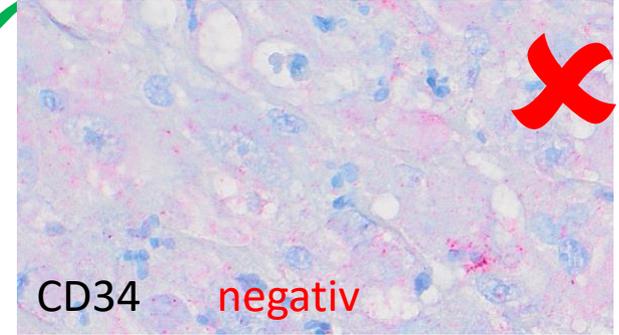
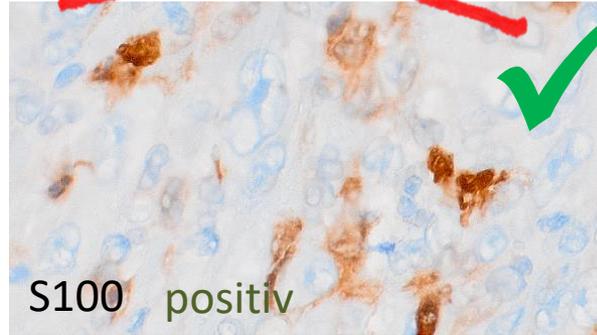
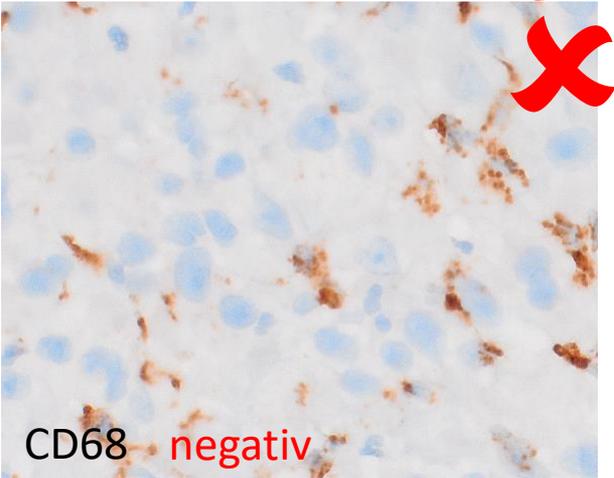




~~Histiozytäres Sarkom~~

~~Klarzellsarkom der Weichteile~~

~~Epitheloides Sarkom~~

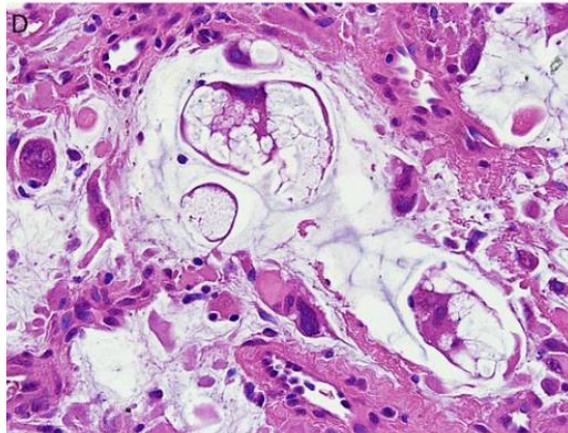
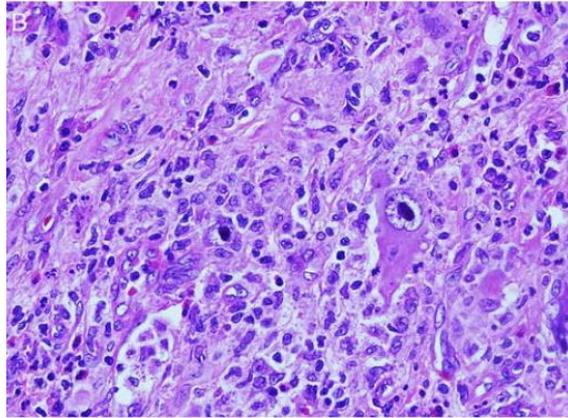


FISH: Keine EWSR  
Translokation

FISH: Keine SMARCB1  
Deletion

# Myxoinflammatorisches fibroblastärer Tumor

"Rare low grade sarcoma of hands and feet  
with myxoid stroma, inflammation and  
virocyte-like cells"



**TABLE 1.** Immunohistochemical Results for 45 Patients With MIFS

Immunoreagent	Overall IHC Score for Case				% Cases (+)
	0	+1	+2	+3	
Vimentin	0	1	1	16	100
Antipodoplanin (D2-40)	2	5	3	4	86
CD34	7	5	1	1	50
Keratins	20	10	0	0	33
SMA	13	6	0	0	32
Anti-CD68 (KP1)	11	3	1	0	27
MSA	13	2	0	0	13
Desmin	10	1	0	0	9
S-100 protein	25	2	0	0	7
EMA	16	1	0	0	6
Clusterin	18	0	0	0	0

Score 0: no cells positive; score 1: 1% to 24% of cells positive; score 2: 25% to 49% of cells positive; score 3: 50% or more of cells positive.

% Cases (+) indicates percentage of cases expressing protein.

EMA indicates epithelial membrane antigen; IHC, immunohistochemical; MSA, muscle-specific actin; SMA, smooth muscle actin.

Laskin et al. The American Journal of Surgical Pathology 2014

# Da steh ich nun (Referenzpathologie...)

In dem jetzt vorliegenden Material zeigt sich ein grundsätzlich ähnliches Bild, hier mit noch stärkerer entzündlicher Überlagerung. Tatsächlich ist der ganglionzellartige Aspekt der großleibigen Zellen in der jetzt vorliegenden Probe noch deutlicher. Möglicherweise handelt es sich tatsächlich um einen Tumor aus dem

Formenkreis der myxoinflammatorischen fibroblastischen Sarkome/pleomorphen hyalinisierenden angiektatischen Tumoren. Da diese rekurrente Translokationen mit Beteiligung von TGFBR3 und MGEA5 aufweisen, möchte ich noch eine RNA-Sequenzierung anschließen und hierzu nachberichten. Zur Vervollständigung sei noch erwähnt, dass auch in der aktuellen Probe die INI-1-Expression erhalten ist, die Tumorzellen sind negativ für MNF116, ERG, ACTC1 und ALK-1.

Ich bin gespannt auf die Ergebnisse der zeitaufwendigen Untersuchung.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Eva Wardelmann

# Sequenzierung

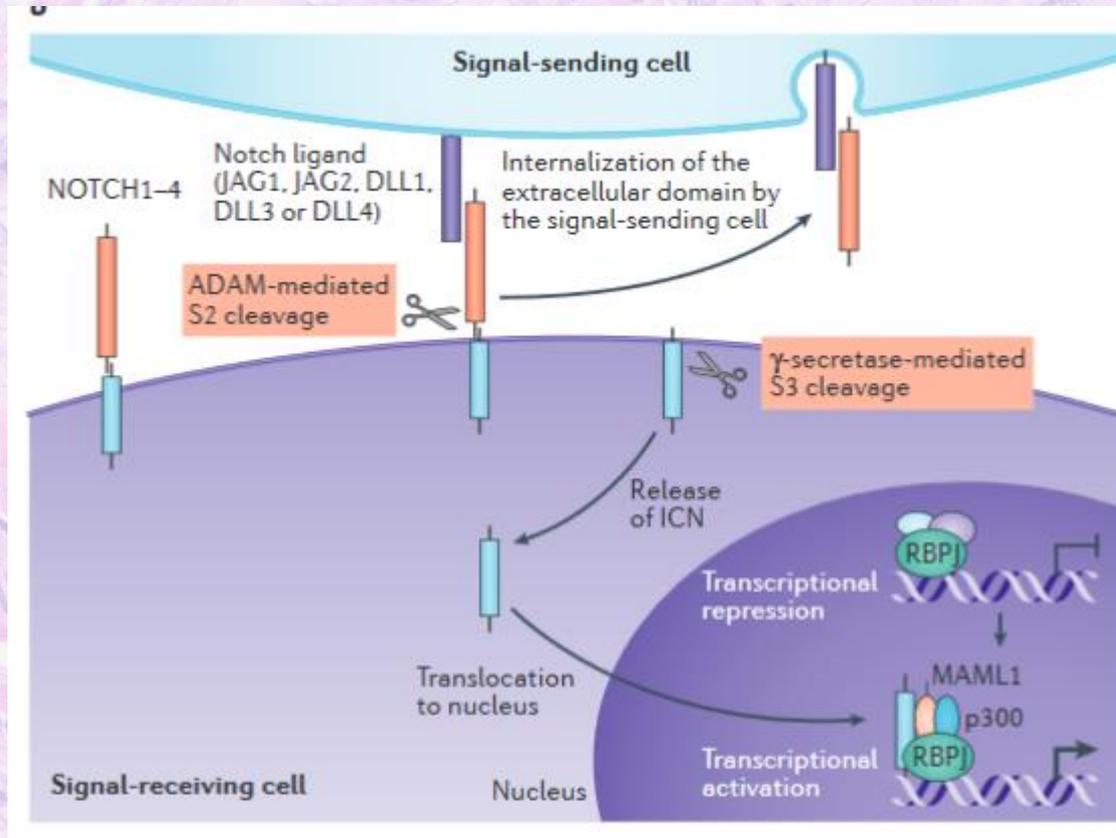
## Ergebnis:

Mittels NGS-Sequenzierung (3,146,947 Reads) konnten *YAP1-MAML2* (Exon 5 / Exon 2) Fusionstranskripte nachgewiesen werden. /traut

Gen 1	Chr1	Pos1	Str1	Gen 2	Chr2	Pos2	Str2	Paired Read	Split Read
<i>YAP1</i> NM_001130145	11	102,076,802	+	<i>MAML2</i> NM_032427	11	95,826,681	-	1	6

- Bekannte Translokation in Speicheldrüsenkarzinomen, nasopharyngealen Karzinomen und ovariellen Karzinomzelllinien
- In Weichteiltumoren noch nicht beschrieben
- Beeinflusst NOTCH-Signalweg

# NOTCH Signaling



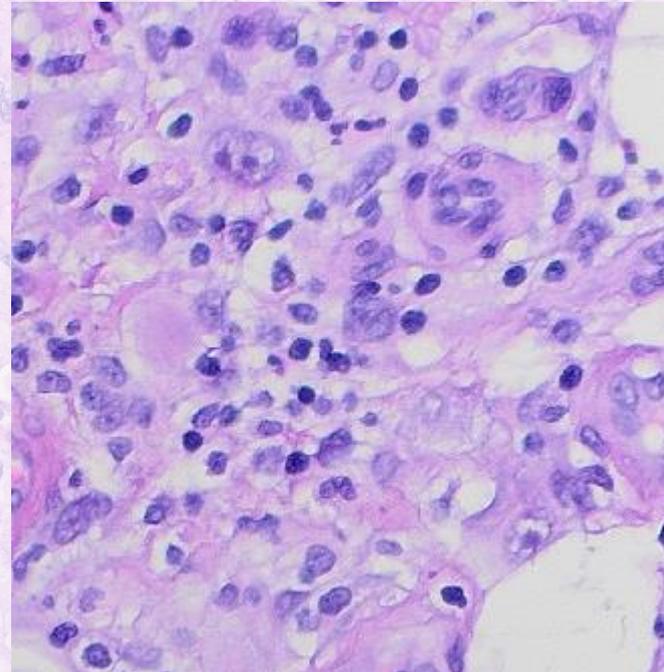
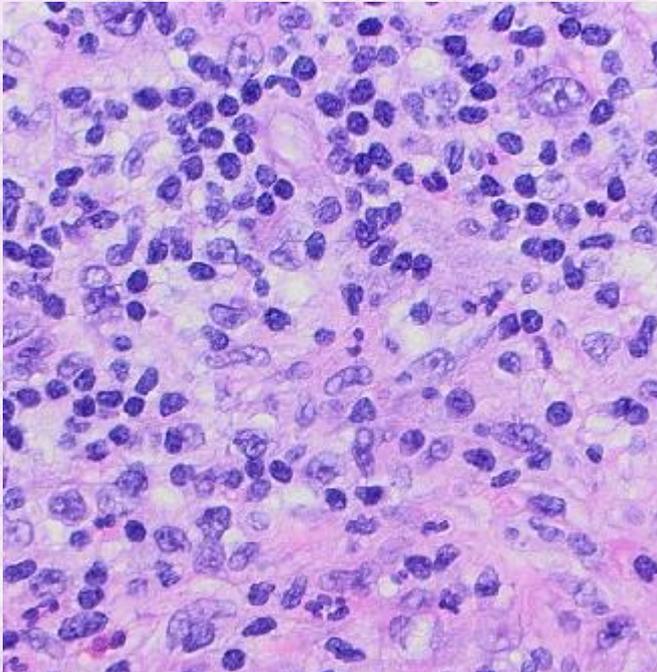
Nowell, Radtke Nature Reviews Cancer 2017

# NOTCH Signaling

- cell fate – NOTCH ist stark Kontextabhängig
- 4 NOTCH Rezeptoren und 5 Liganden
- Überexpression von NOTCH1/JAG1 in Mamma-Ca korreliert mit schlechter Prognose
- NOTCH1,2 Mutationen in ca. 10% der triple-Negativen Mammakarzinome
- NUMB (neg. Regulator) in 50% der Mammakarzinome
- NOTCH Mutationen führen zu Angiosarkom ähnlichen Tumoren in der Maus

# NOTCH Signaling

Notch-Signalling steuert inflammatorische Zytokine. Nowell, C. S. et al. Nat. Cell Biol. 2016; Demehri Cancer Cell 2009





# Vielen Dank

Prof. H.H. Kreipe

Dr. F. Länger

Dr. M. Panzica

## **Fall Nr. 3**

### **93. Niedersächsische Rätselecke am 27. April 2019**

**Ein wenig bekanntes afrikanisches Krankheitsbild  
Klinik – Autopsie – Mikroskopie – Therapie**

**PD Dr.med. Rolf Schmauz  
Arzt für Pathologie - im Ruhestand  
26871 Papenburg**

**Prof. Juergen Freers, em.  
M.B.Ch.B.(hons)M.D.,M.Med.,M.Sc.  
Cape-Town 8001**

Literatur: 1) Freers J, Masembe V, Schmauz R and Mayanja-Kizza H: Lancet 2000, Vol.355:1994.

2) Freers J, Masembe V, Schmauz R, Kidaaga F, Mayanja-Kizza H : South Sudan Medical Journal Vol.9, No.3, August 2016, S. 28-31

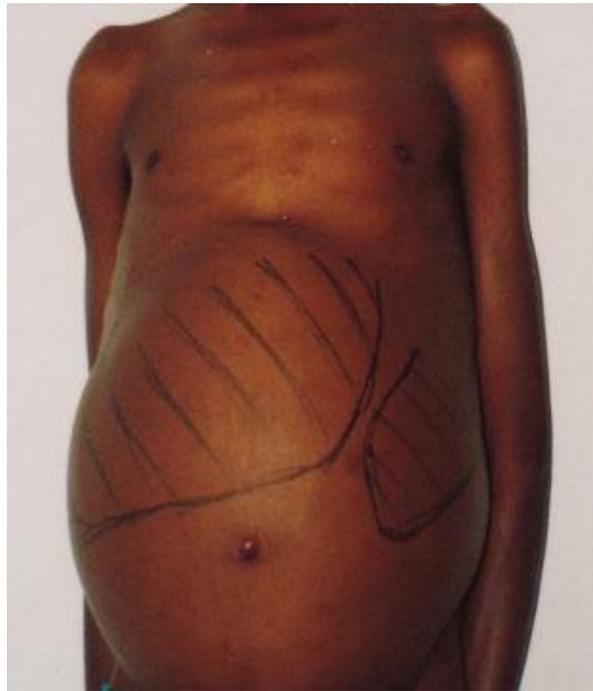
# Klinik

Untersucht wurden 28 Patienten (männlich/weiblich 1:3,3)

Alter: weiblich 25.6 Jre (14-41), männlich 18.8 Jre (11-25); BSK 38 (5-110); Leuko 4.900 (3.500-7.900), Eosino 640 (40-2,240) – davon vier Pt. mit Hypereosinophilie-Syndrom >1.500 Eos unter 15 Pt. mit >500 Eos. Serum protein 6.2 (2,8-9,9) g/dl, S.alb. 3,0 (0,2-4,3) g/dl.



Gross Ascites lateral view

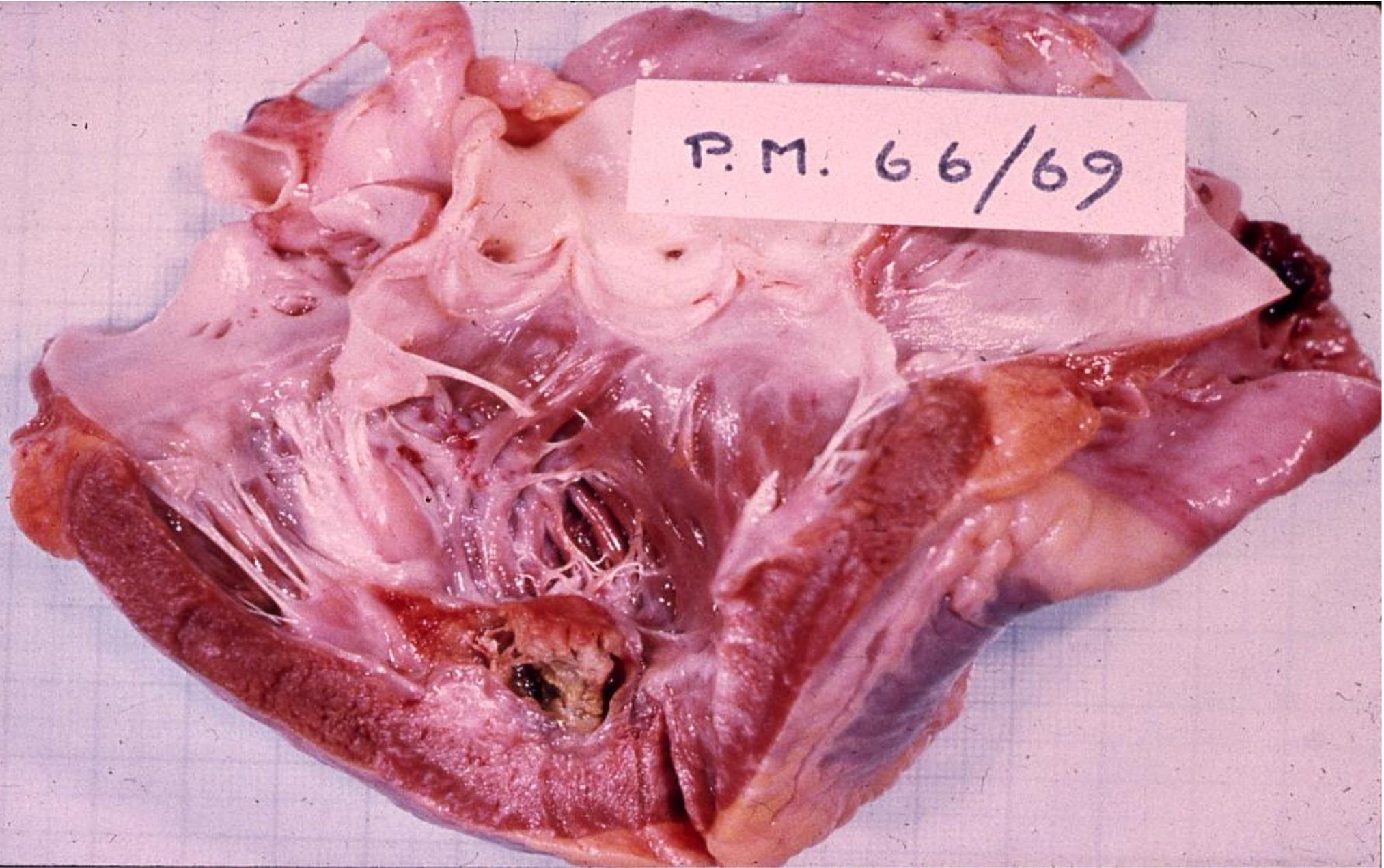


Hepatosplenomegaly



Raised venous jugular pressure

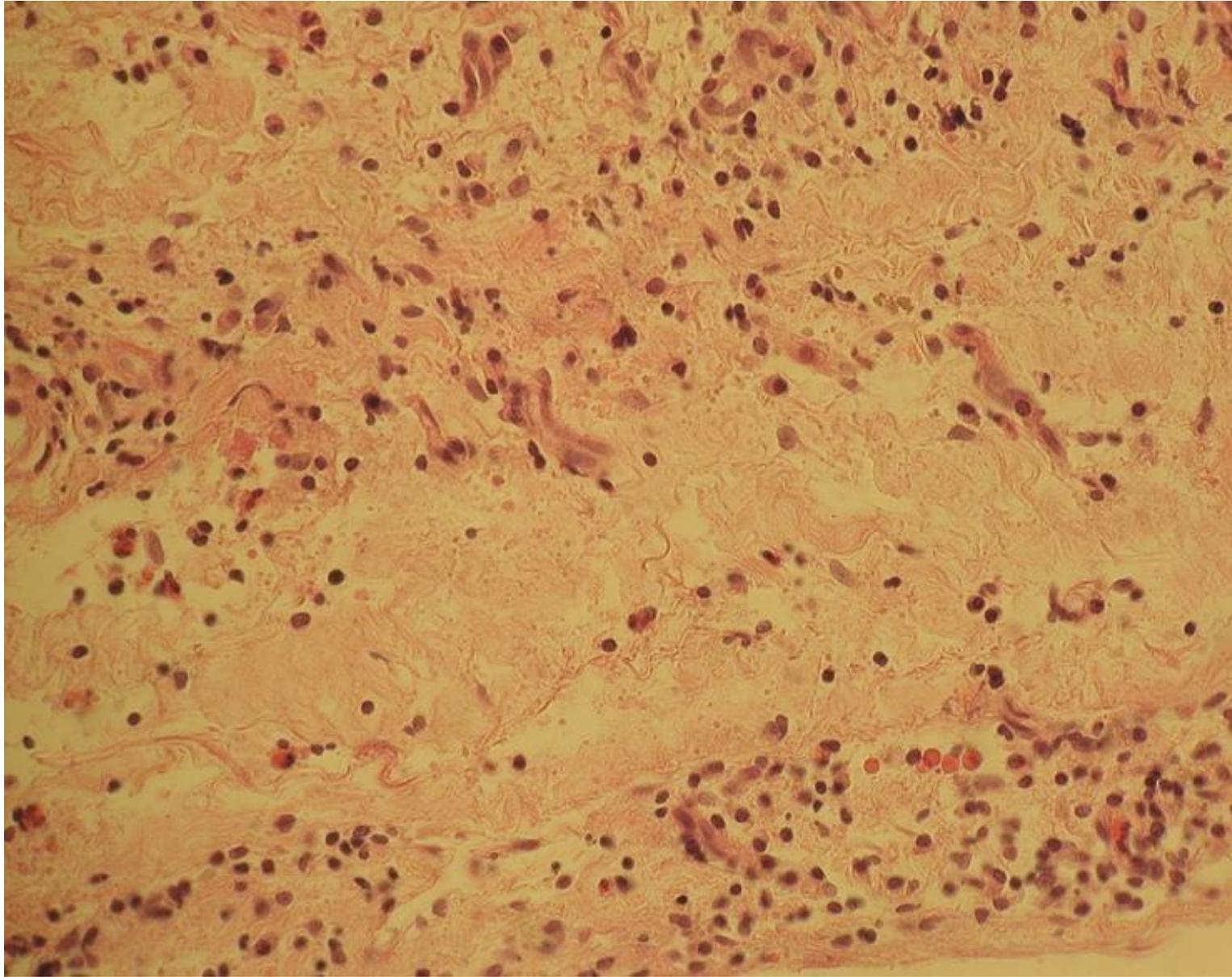
P.M. 66/69





## Post mortem:

- Größe der
- Vorhöfe
  - Ventrikel

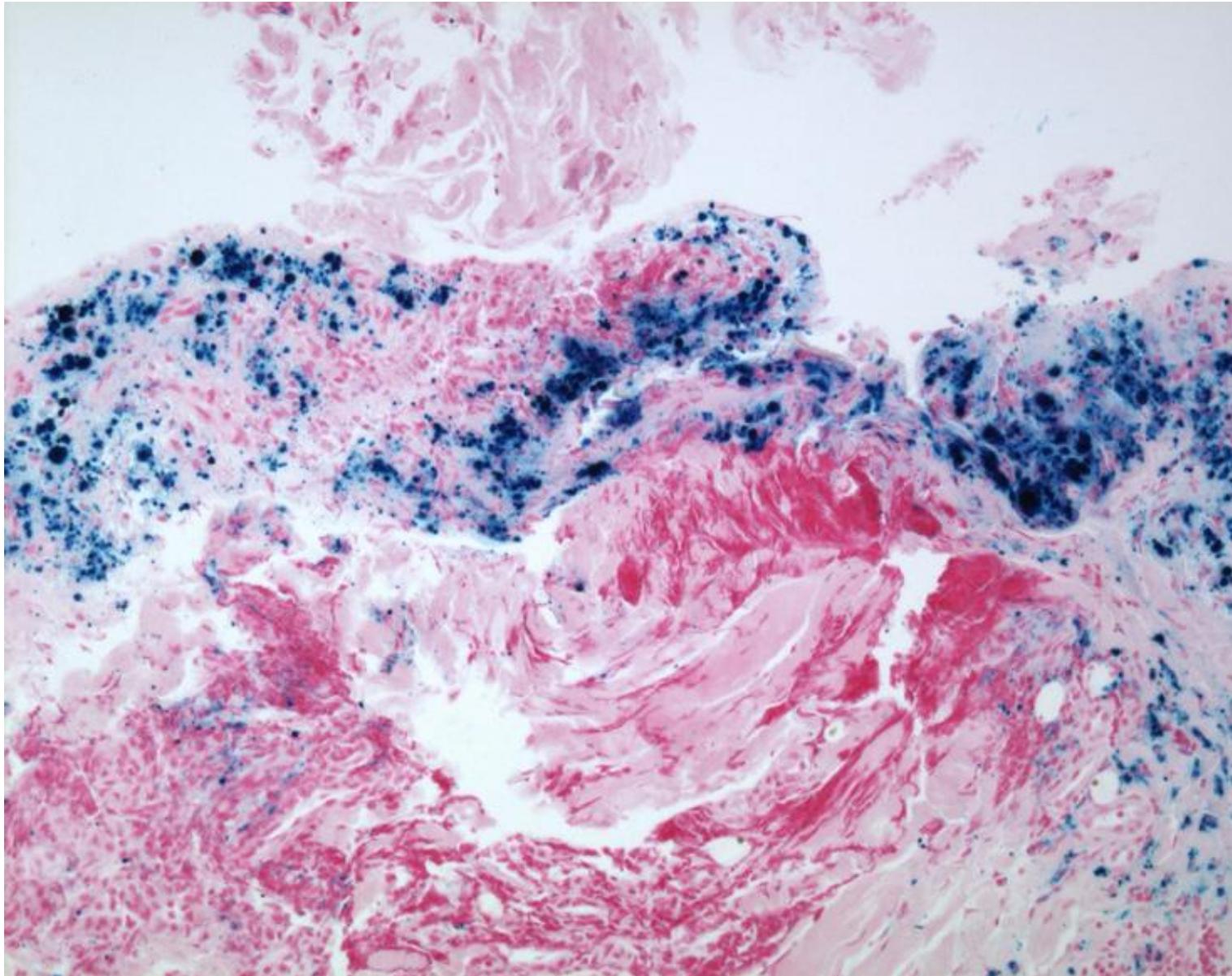


PE Peritoneum (HE)

**Table 1. Frequency and density of inflammatory cells seen in peritoneal biopsies from 26 patients\***

<b>Cell type</b>	<b>Frequency</b>		<b>Density</b>		
	n	%	mild	moderate	marked
Lymphocytes	24	92	15	2	1
Eosinophils	7	27	6	1	-
Plasma cells	6	23	5	1	-

\*density according to number of cells in high power fields: mild=1-4, moderate=5-9, marked=10+.



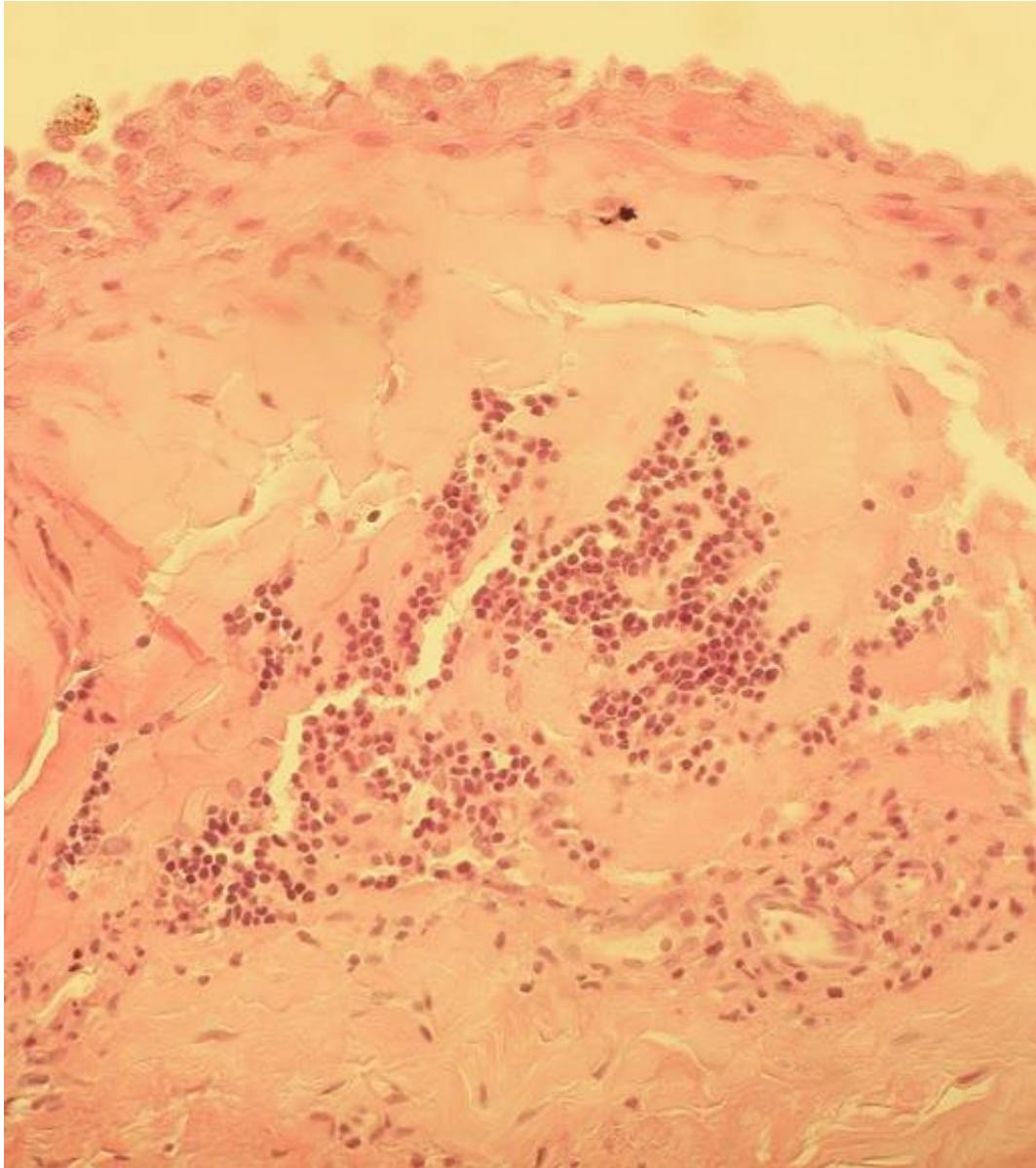
## PE Peritoneum (HE)

cf. Tabelle 2 auf Folie 9

**Table 2. Frequency and density of various deposits seen in peritoneal biopsies from 26 patients\***

Deposits	Frequency		Density		
	n	%	mild	moderate	marked
Russel bodies**	13	50	5	4	4
Fibrin'	13	50	5	6	2
Haemosiderin''	8	32	3	3	2

\*densities according to number of Russel bodies\*\* seen in the biopsy: mild=1-4, moderate=5-9, marked=10+;  
 - according to fraction of biopsy tissue showing fibrin' or staining for haemosiderin pigment'', respectively:  
 mild= <1/3, moderate=>1/3, marked=>2/3.



PE Peritoneum (HE)

## **Fragen an das Auditorium:**

**Bestehen ein oder zwei Krankheiten?**

**Differentialdiagnose der Hepatosplenomegalie?**

**Was ist an dem Bild links auf Folie 2 bemerkenswert?**

**Ihre Diagnose (n) ?**

**Welche Unterformen gibt es?**

**Wie ist der Ascites wohl entstanden?**

**Welche Therapie würden Sie versuchen?**

**Viel Freude beim**

**RätseIn**

# TED

1) Kammerflimmern

2) Endocarditis Löffler

3) Cardialer Ascites

4) Endomyokardfibrose

5) Entzündlicher Ascites

6) Helminthiasis

(Mikrofilarien von  
Acanthocheilonema  
perstans)

7) Tuberkulose

8) Malaria

9) Cassava (Maniok)



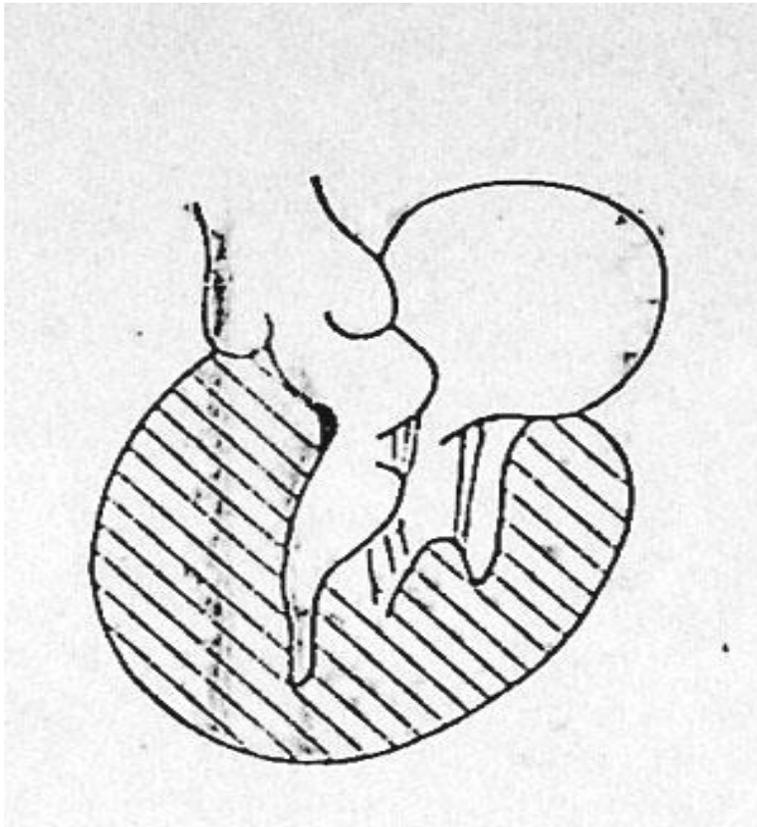


# EMF

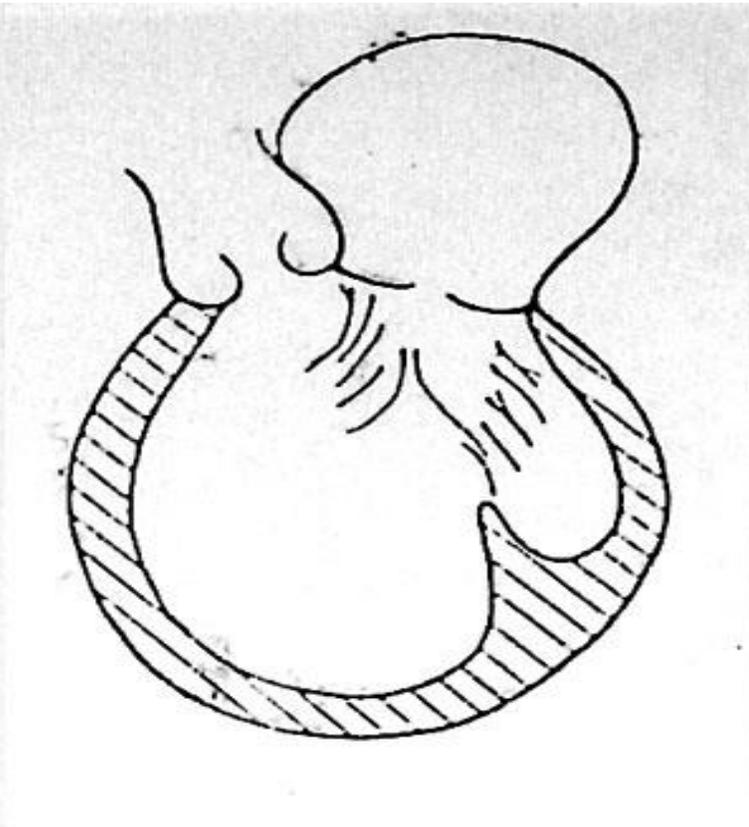
- Generally EMF is lumped together with other  
**Restrictive Cardiomyopathies**
- Some cardiologist distinguish between
  - Eosinophilic EMF (Loeffler's endocarditis)
  - Non-eosinophilic EMF
- Some cardiologists distinguish between
  - Tropical EMF (Davies' Disease)
  - Non-tropical EMF
- Most cardiologist have never ever seen EMF
- Most Cardiologists have never looked for EMF

# The Cardiomyopathies

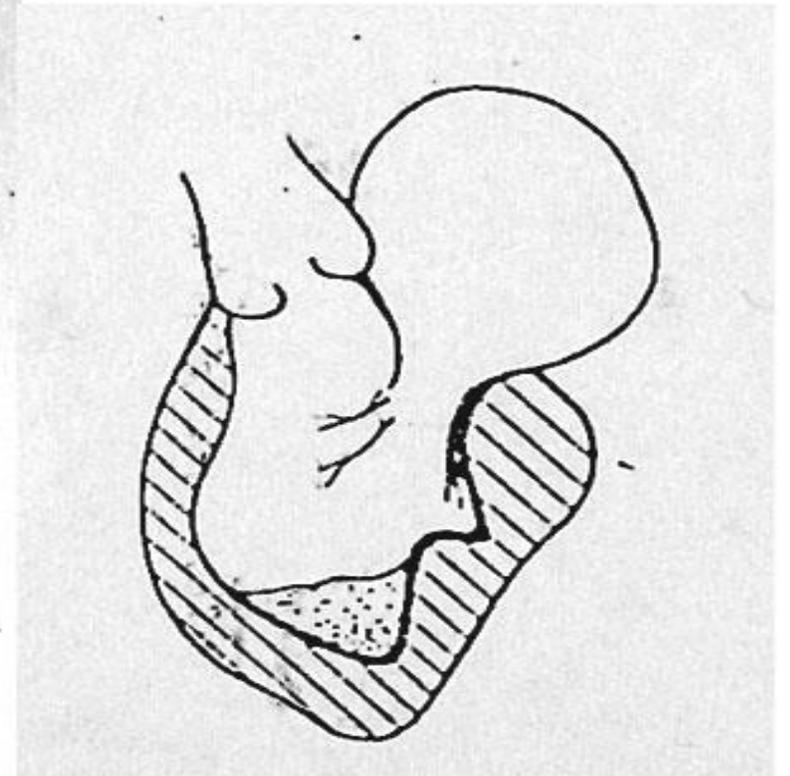
Hypertrophic



dilative (congestive)



restrictive



# The first descriptions of EMF

- 1936 – Case report of one Patient (+1) with endocarditis parietalis fibroplastica and blood eosinophilia (**Loeffler**, Zürich)
- 1938 - Anecdotal reports of EMF in westafrican servicemen  
(**Bedford and Konstam**, Nigeria, Ghana)
- 1948 - Pathological description of EMF  
Davies' disease (**Davies**, Kampala)

# Origin of Reports on EMF

- Uganda
- India (Kerala)
- Brazil (Salvador)
- Nigeria
- Ivory Coast
- Ghana
- Mozambique
- From Europe & America  
only few case reports

# Pathology of EMF

- **Literature says that EMF is a restrictive cardiomyopathy**
- **An unknown stimulus triggers the following changes on the endocardium**
  - **Necrosis**
  - **Thrombosis**
  - **Fibrosis**

# Pathology of EMF

**Changes occur in the right, the left or in both ventricles**

**Fibrotic changes occur only in the inflow tracts**

Five different types are observed

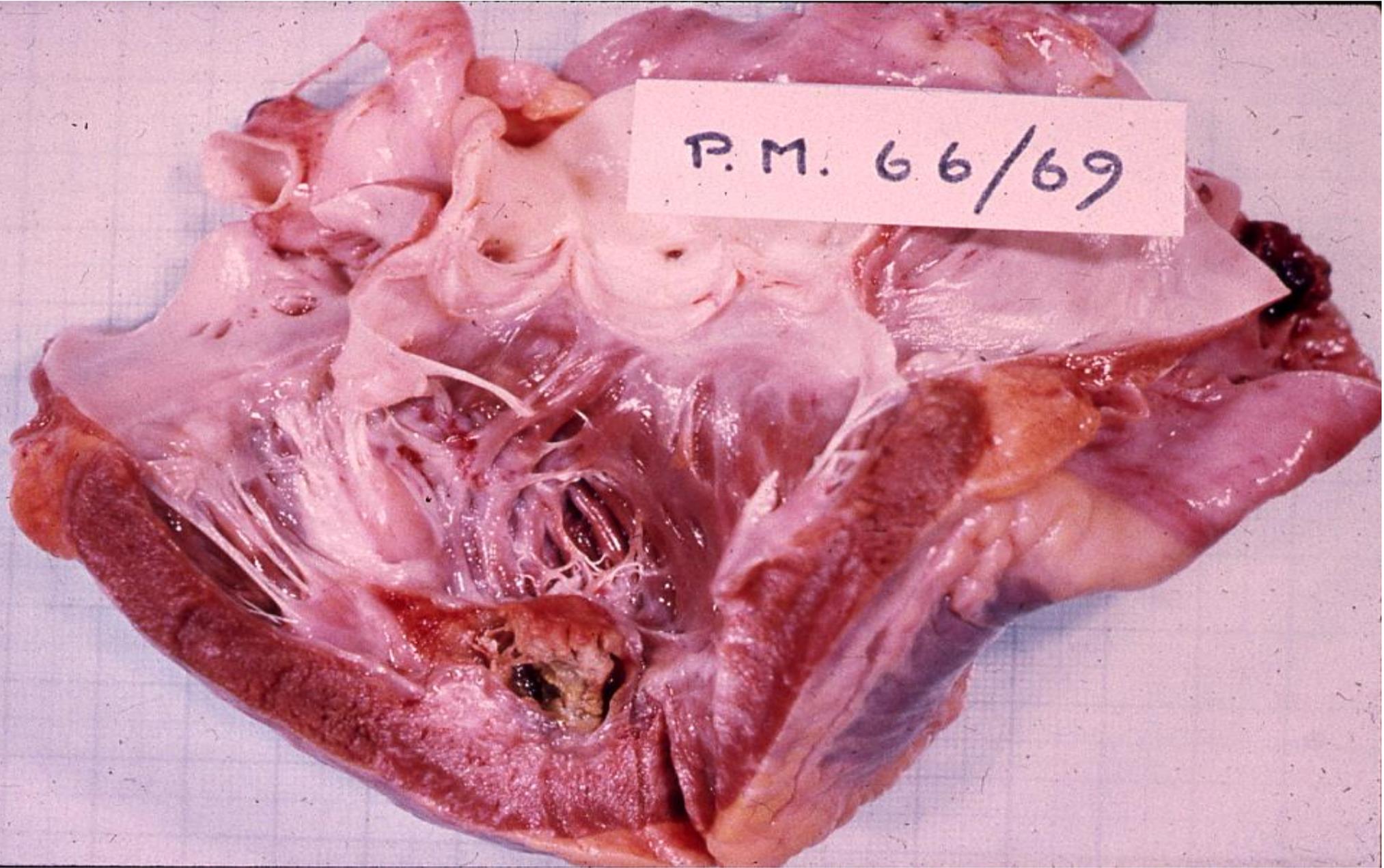
- 1. Affecting AV valves only (MI and/or TI)
- 2. Affecting the Apex only (Restrict. of ventric. filling)
- 3. Affecting AV-Valve and apex (both of the above)
- 4. Stretching from AV-Valve to Apex (same)
- 5. Patchy fibrosis (rare)



Post Mortem:

Blick in die li Kammer

P.M. 66/69





## Post mortem:

- Größe der
- Vorhöfe
  - Ventrikel

# Pathology of EMF - HEART of AFRICA

In addition to the endocardial fibrosis

- There is fibrotic muscle involvement and the muscle under fibrotic changes degenerates leading to distortion of the architecture of the ventricles (formation of scars)
- Even papillary muscles can be affected (MI)
- There are **never** fibrotic changes in the outflow tracts of either ventricle



# The clinical picture of EMF

is typical and almost pathognomonic

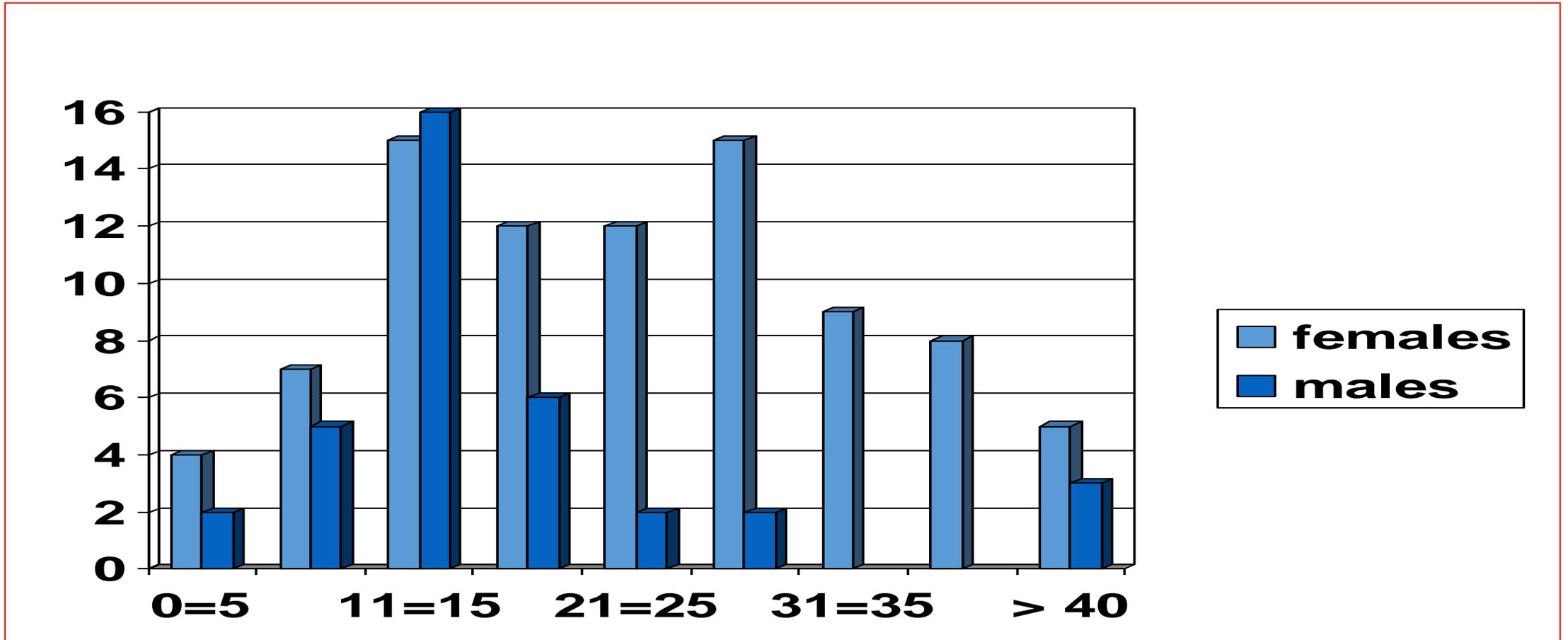
- Ascites out of proportion
- Minimal to absent pedal edema
- Hepatosplenomegaly
- Raised JVP
- Proptosis

# Family and Social History

- Poverty
- Certain ethnicity
- Unbalanced diet with severe protein deprivation and feeding on tuber (cassava)
- Originating from certain endemic areas

# Age distribution

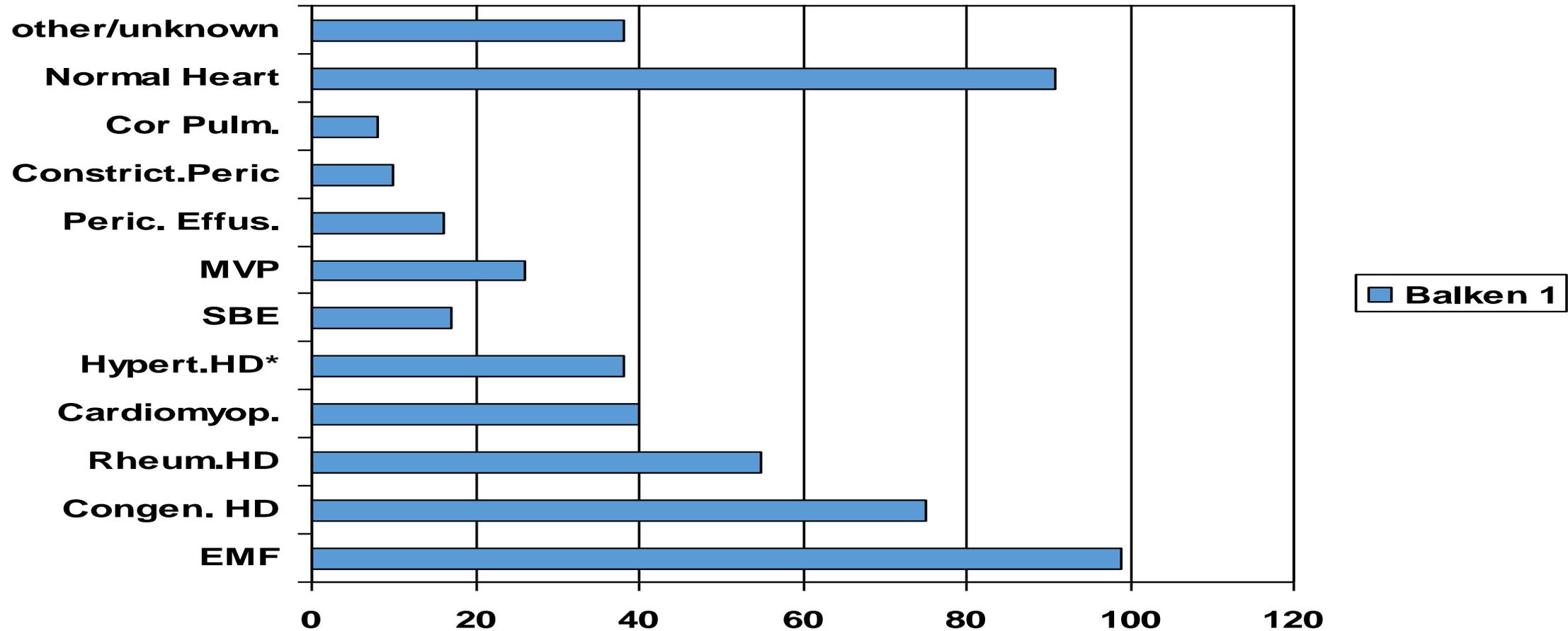
36 male and 88 female EMF Pt's from Mulago Hospital



CARDIAC DISEASE, MULAGO HOSPITAL AUTOPSIES 1965-68

<u>Disease</u>	Total	% of Cardiac Disease Cases
Hypertensive H.D.	140	23
R.H.D.	104	17
E.M.F.	61	10
E.M.F. + R.H.D. Combined Features	16	3
Infective Endocarditis/Acute	74/31	12/5
Pericarditis (Non-Rheumatic)	64	10
Cor Pulmonale	57	9
"Syphilitic" H.D. with A.I.	40	7
Congenital H.D.	32	5
Idiopathic Cardiomegaly	32	5
Ischaemic H.D.		
Myocardial Infarction etc.	16	3
Other Cardiac Disease	49	8
Number of Autopsies with Cardiac Disease	615	<u>Cardiac Disease</u> Total Autopsies
Total Autopsies	<hr/>	
Non Medico-Legal Cases	3589	= 17%

# How big is the problem of EMF



Freers J, Ziegler J, Majanja-Kizza H, Rutakingirwa M.

- Echocardiographic Diagnosis of Heart Disease in Uganda. Tropical Doctor, July 1996, 26, 216/95. 1-4

# Hospital frequency of EMF in 2008

Analysis of the first 500 Pt's admitted on Ward 4c in 2008

• HTN/HD	144	29%
• DCM	70	14%
• RHD	52	10%
• EMF	40	8 %
• IHD	38	8%
• VHD	26	5%
• Inf.Endoc.	10	2%
• TB Peric.	18	4%
• Others	102	20%

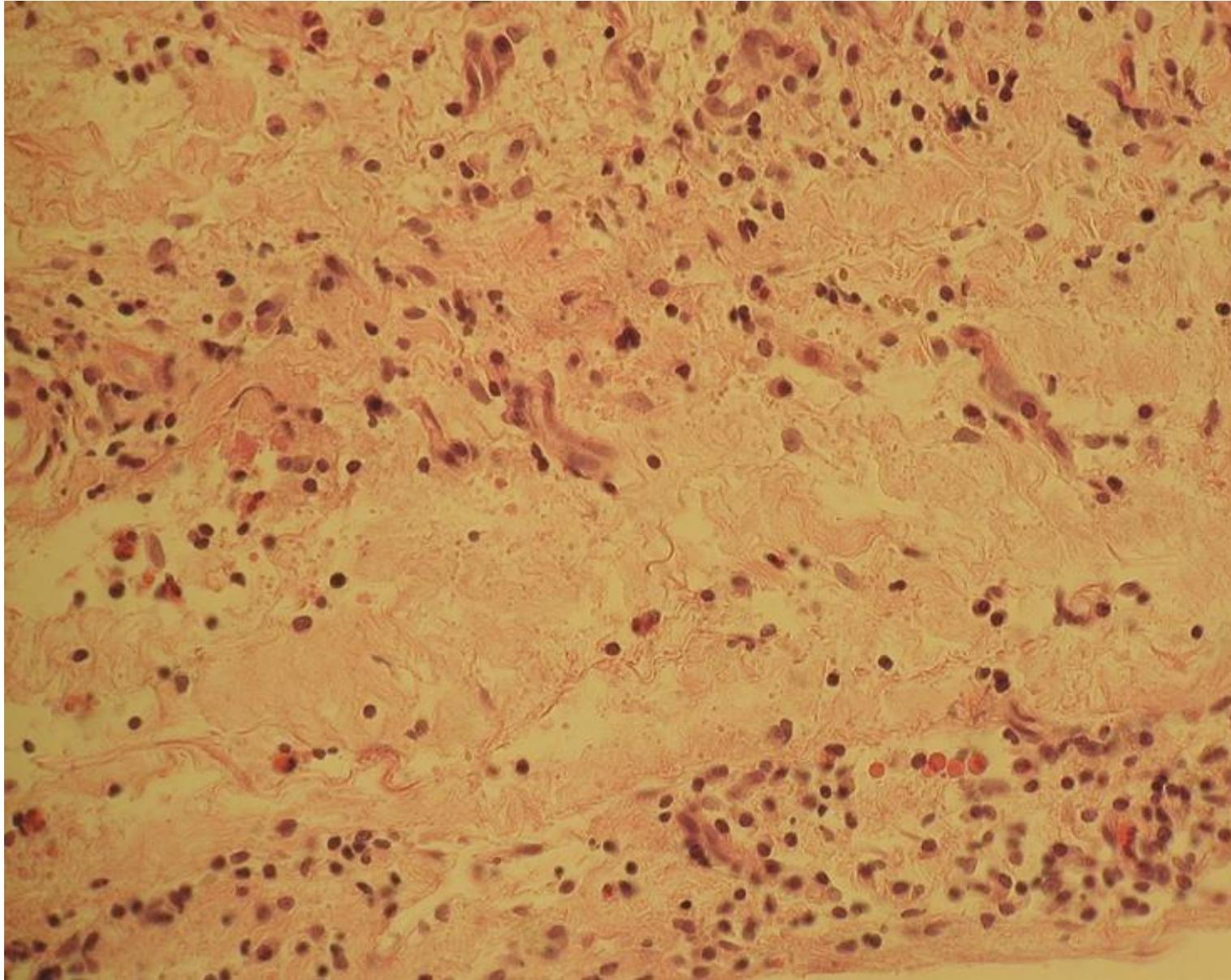
# Pathologic Laboratory findings

- **Ascitic fluid different from the Ascitic fluid of right heart failure**
- Eosinophilia between 60% and 70%,
- 18% in the range of HES (in Uganda)
- Eosinophiles are different from normal Eo's

Mayanja-Kizza H, Gerwing E, Rutakingirwa M, Mugerwa R, Freers J.  
Tropical Endomyocardial Fibrosis in Uganda: The Tribal and Geographic Distribution  
and the Association with Eosinophilia. Tropical Cardiology 2000; 103: 45-48

# Comparison between Ascitic fluid in CC and EMF

<p><b>Transudate</b>          Specific gravity &lt; 1017          Protein variable 1,5 –5,3g/l  <b>Cells &lt; 1000 mostly mesothelial mono-nuclear cells.</b></p>	<p><b>Mostly exudate</b>          Specific gravity &gt; 1017          Protein mostly &gt; 6g/l  <b>Cell count average 1675 : Lymphocytes, few eosinophils, plasma cells.</b></p>
<p>No ascites in pure left ventricular CCF, unless prolonged with backward failure affect. rt.ventr.</p>	<p>Ascites in pure left ventricular EMF even if of recent onset</p>
<p>No difference in oncotic pressure between ascites and extravascular bed</p>	<p>Peritoneal cavity / ascites is a compartment of high oncotic pressure</p>



PE Peritoneum  
(HE)

reveals

chronic  
inflammation

as the cause of  
the ascitis

# Extension of the inflammatory process

- There is involvement of
  - Endocardium
  - Pericardium
  - Peritoneum
  - At times Pleura
  - Twice we have seen joint involvement
  - As the biopsy results have shown also muscle fibrosis

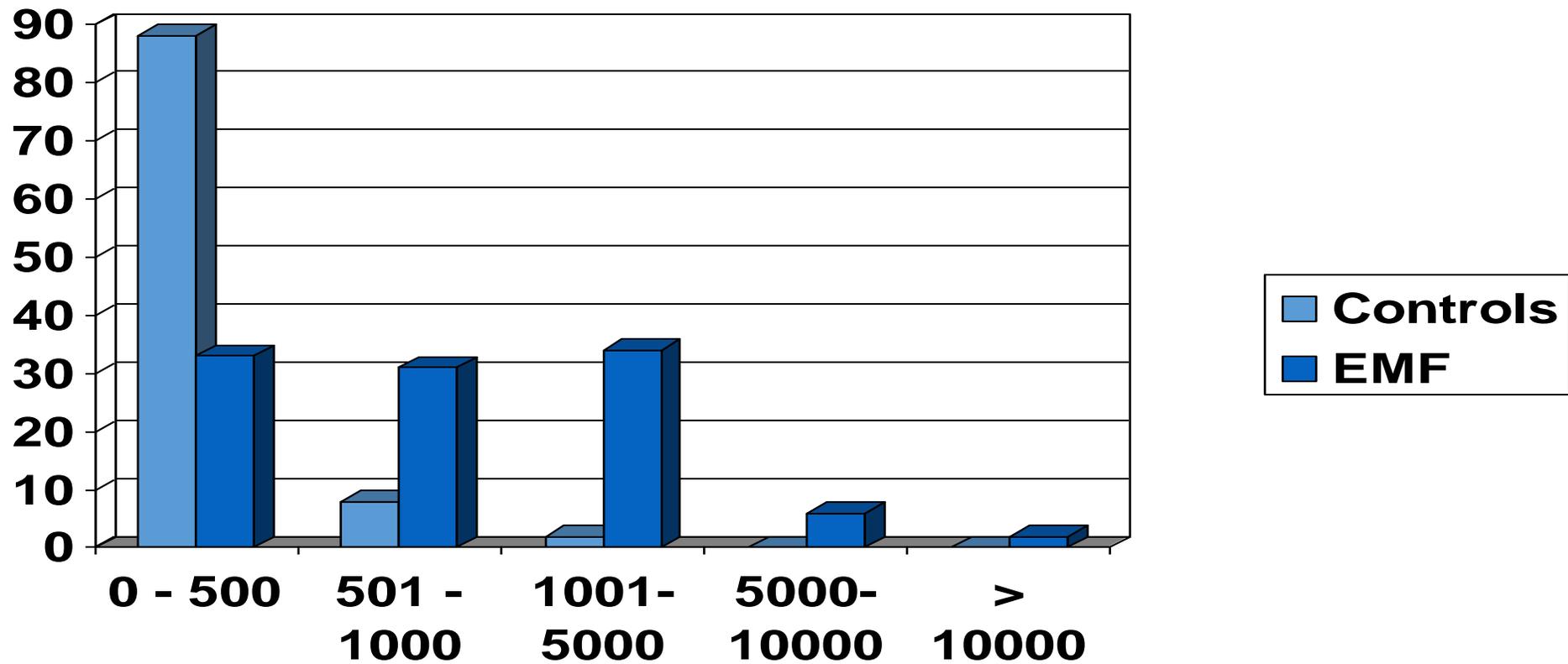
# Pathologic Laboratory findings

- Ascitic fluid different from the Ascitic fluid of right heart failure
- **Eosinophilia between 60% and 70%,**
- **18% in the range of HES (in Uganda)**
- **Eosinophiles are different from normal Eo's**

Mayanja-Kizza H, Gerwing E, Rutakingirwa M, Mugerwa R, Freers J.  
Tropical Endomyocardial Fibrosis in Uganda: The Tribal and Geographic Distribution  
and the Association with Eosinophilia. Tropical Cardiology 2000; 103: 45-48

# Levels of Eosinophilia

Percentages in EMF Pt's and controls  
(Parasitic infections in both groups 12%)



# Abnormal Eo's as seen in EMF

1. Granula are deeper stained than normal.
2. Granules are more compact than those of normal Eo's.
3. Degranulation seen around the nucleus.
4. Vacuoles in between granula (mostly two in number).
5. Nucleus show three or more equally sized lobes different from normal lobes
6. Large and coarse granulation.

## Interpretation of these findings

- This means that EMF is not a heart disease alone. It should be called the

**EMF Syndrome**

# Diseases with Eosinophils

- **Allergies** (Asthma, Urticaria, angio-neurotic edema)
- **Parasitic infections** (highest in tissue parasitosis)
- **Some infectious diseases (scharlatina), recovery phase**
- **Some skin diseases**(Pemphigus, herpetiforme Dermatitis, Erythema exsudativum multiforme, Ekzema, Psoriasis)
- **Others** like Thyreotoxicosis, Addison's D'se, SLE, Scleroderma, Sarkoid, Hodgkin's D'se, **Eosinophilic Oesophagitis**
- **Hyper eosinophilic syndrome** (> 1500 Eo's without definable causes)

# Diseases with Eosinophils

- **Allergies** (Asthma, Urticaria, angio-neurotic edema)
- **Parasitic infections** (highest in tissue parasitosis)
- **Some infectious diseases (scharlatina), recovery phase**
- **Some skin diseases**(Pemphigus, herpetiforme Dermatitis, Erythema exsudativum multiforme, Ekzema, Psoriasis)
- **Others** like Thyreotoxicosis, Addison's D'se, SLE, Scleroderma, Sarkoid, Hodgkin's D'se, **Eosinophilic Oesophagitis**
- **Hypereosinophilic syndrome** (> 1500 Eo's without definable causes)
- **EMF syndrome**

# The Differential Diagnosis

- TB Peritonitis / Pericarditis
- Schistosomiasis
- Liver Cirrhosis (esp. with SBP)
  - Rheumatic Heart disease
  - Congested cardiac failure

# Proposed Therapy

- Steroids
- Chemotherapy with hydroxyurea
- Imatinib (protein kinase inhibitor)
- NSAIDS ?
- +/- diuretics and digoxin (in case if real CCF & for the maintenance of appropriate HR & rhythm)
- Case experience with steroids in higher doses up to the Cushing level has arrested progression



## **Familie**

**Professor Jacques  
Freers**

**Gemahlin Sarah**

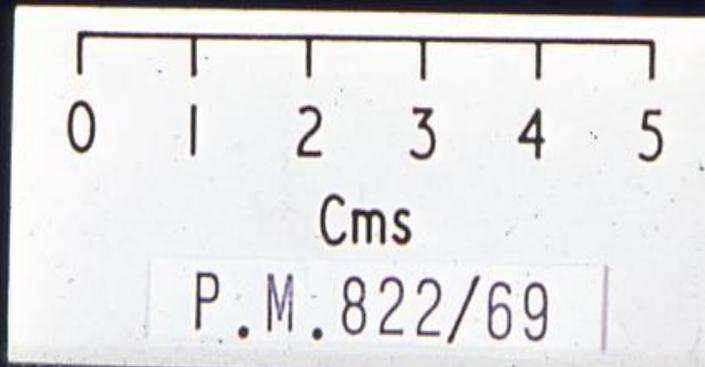
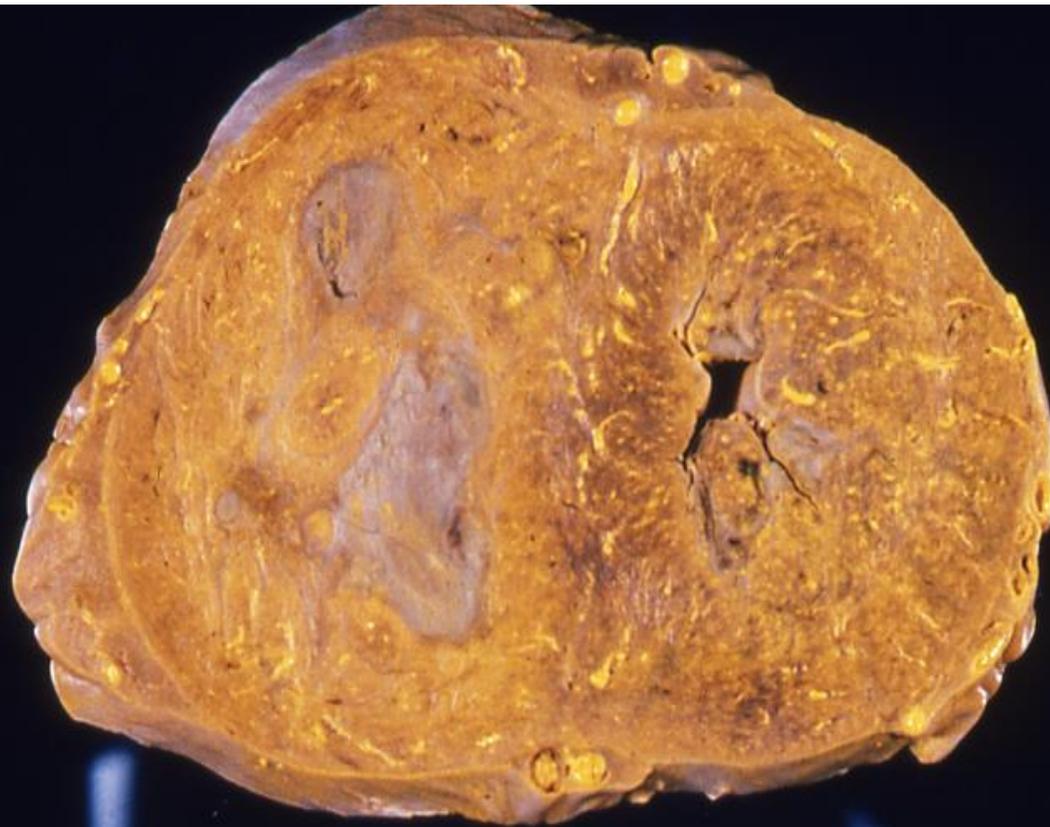
**Zwei Töchter**

**Angestellte im  
Haushalt**



**F i n i s**





## Post Mortem:

Querschnitt mit Größe  
der Ventrikel

# 93. Niedersächsische Rätselecke am 27. April 2019

## Fall Nr. 4

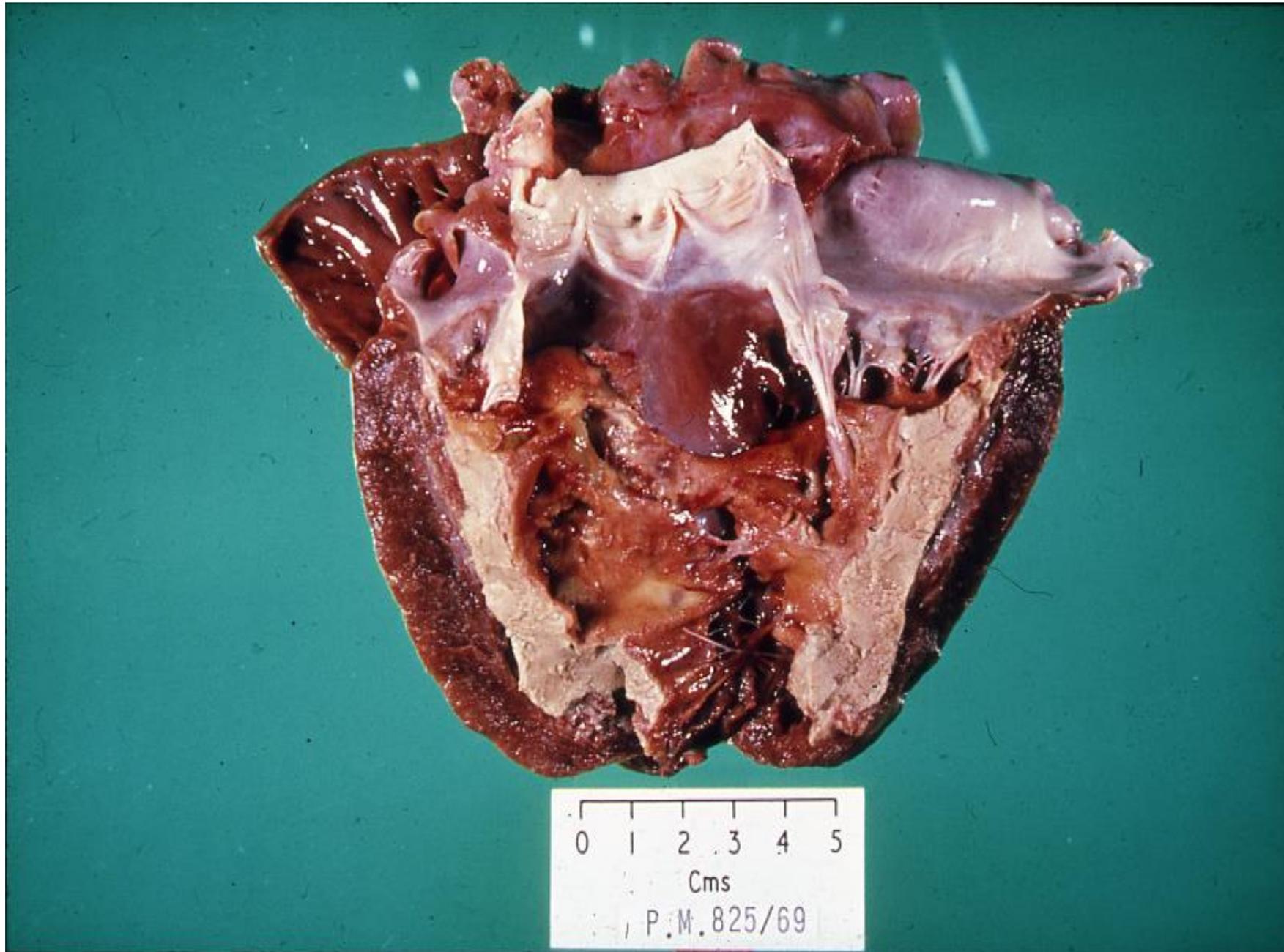
**Ein wenig bekanntes afrikanisches Krankheitsbild  
Klinik – Post Mortem – Histologie – Therapie**

**PD Dr.med. Rolf Schmauz  
Arzt für Pathologie - im Ruhestand  
26871 Papenburg**

**Prof. Juergen Freers, em.  
M.B.Ch.B.(hons)M.D.,M.Med.,M.Sc.  
Cape-Town 8001**

Literatur: 1) Freers J, Masembe V, Schmauz R and Mayanja-Kizza H: Lancet 2000, Vol.355:1994.

2) Freers J, Masembe V, Schmauz R, Kidaaga F, Mayanja-Kizza H : South Sudan Medical Journal Vol.9, No.3, August 2016, S. 28-31



Post Mortem:

Blick in die li Kammer

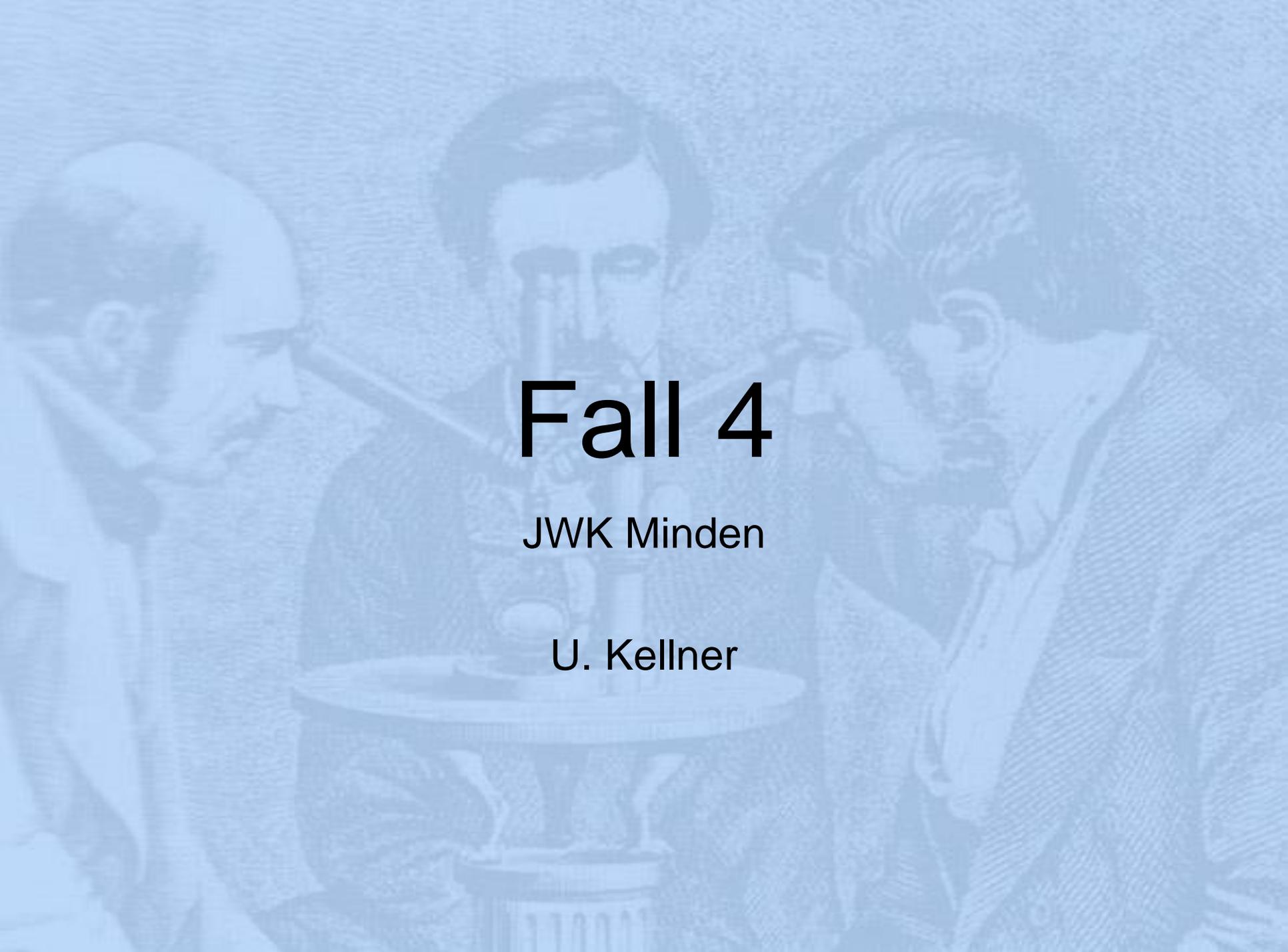
# Pathologic Laboratory findings

- Eosinophilia between 60% and 70%,
- 18% in the range of HES (in Uganda)
- **Eosinophiles are different from normal Eo's**
- Ascitic fluid different from the Ascitic fluid of right heart failure

# Interpretation of these findings

- This means that EMF is not a heart disease alone. It should be called **EMF Syndrome**
- There is involvement of
  - Endocardium
  - Pericardium
  - Peritoneum
  - At times Pleura
  - Twice we have seen joint involvement
  - As the biopsy results have shown also muscle fibrosis





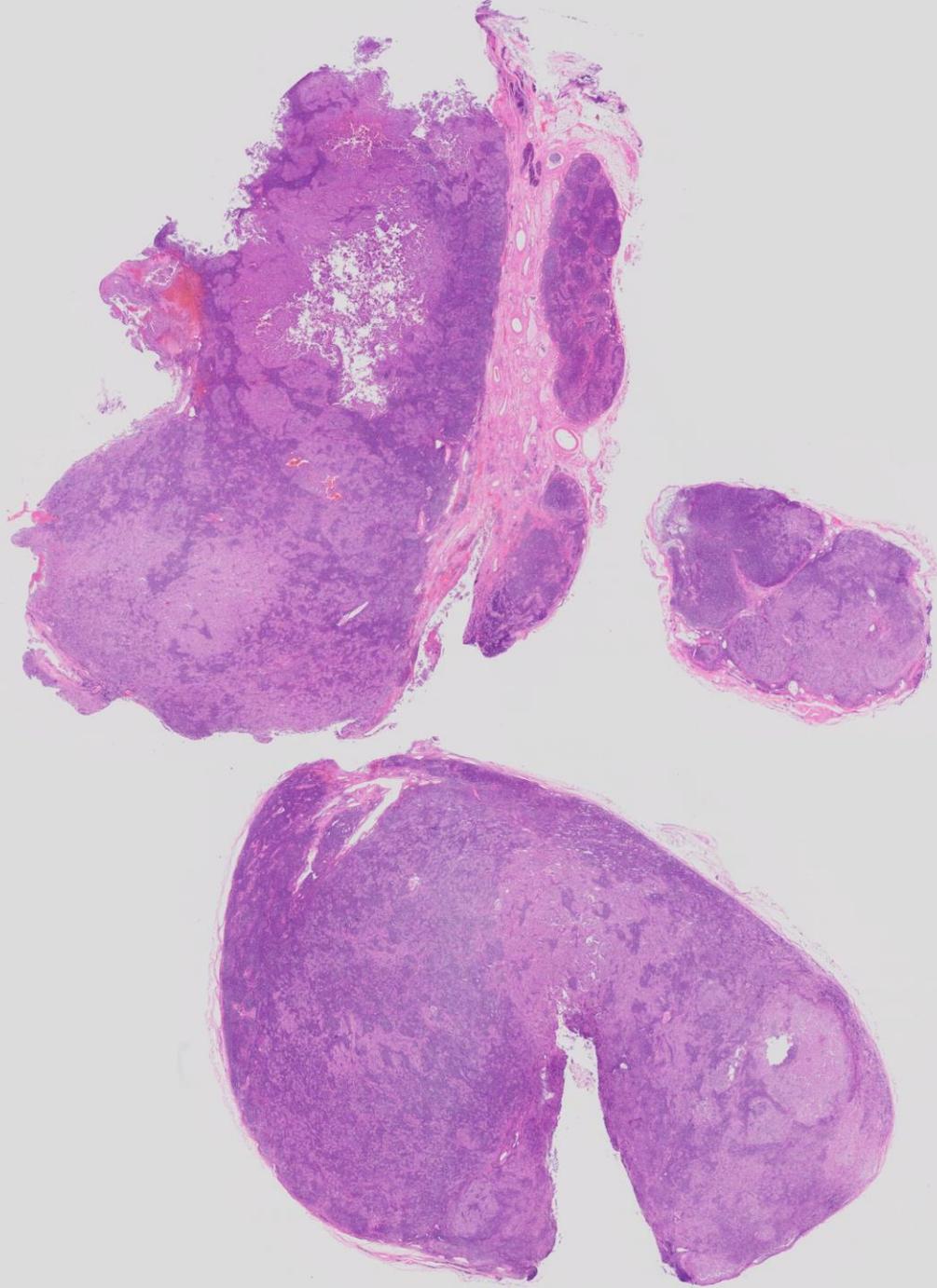
# Fall 4

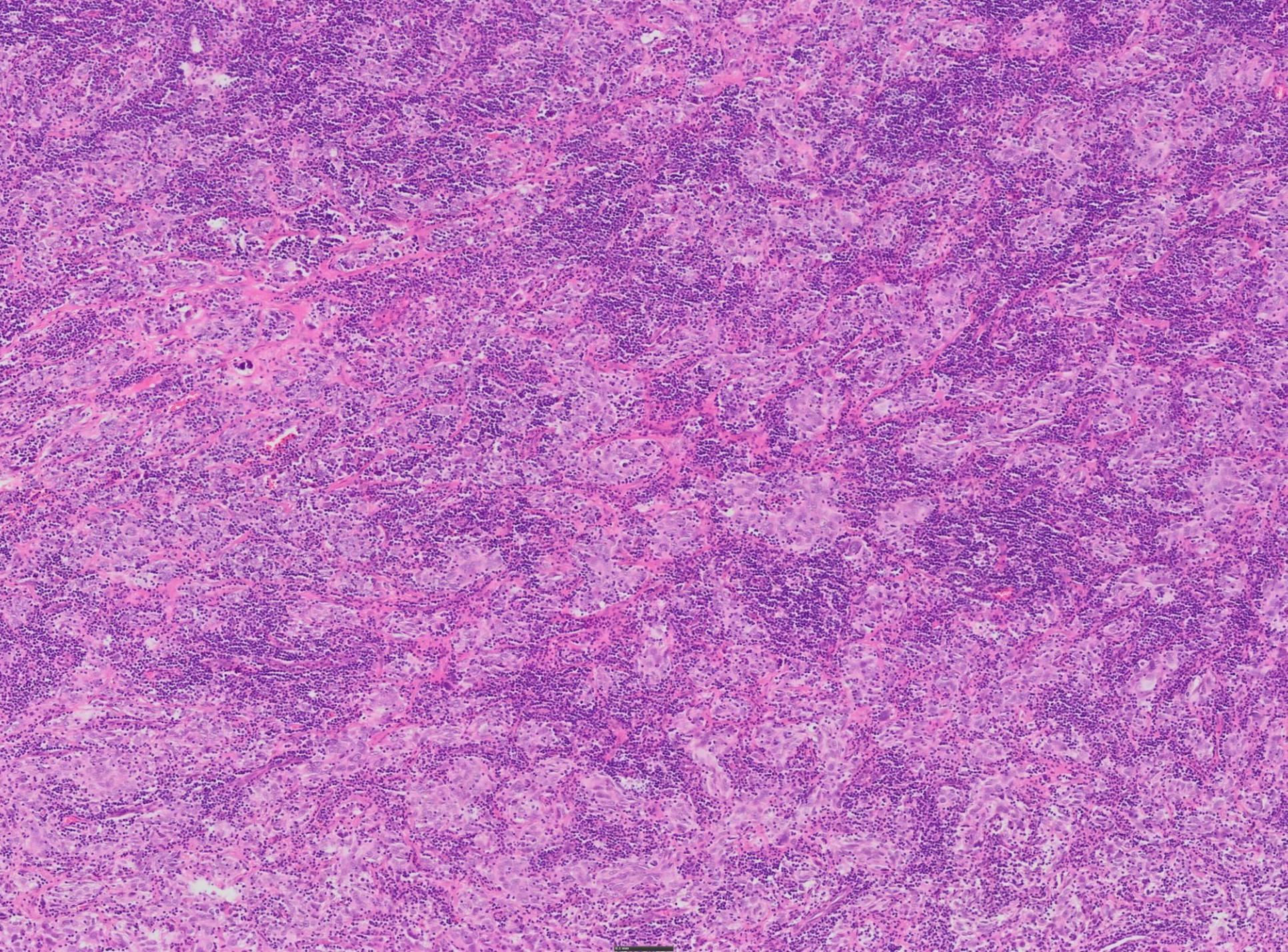
JWK Minden

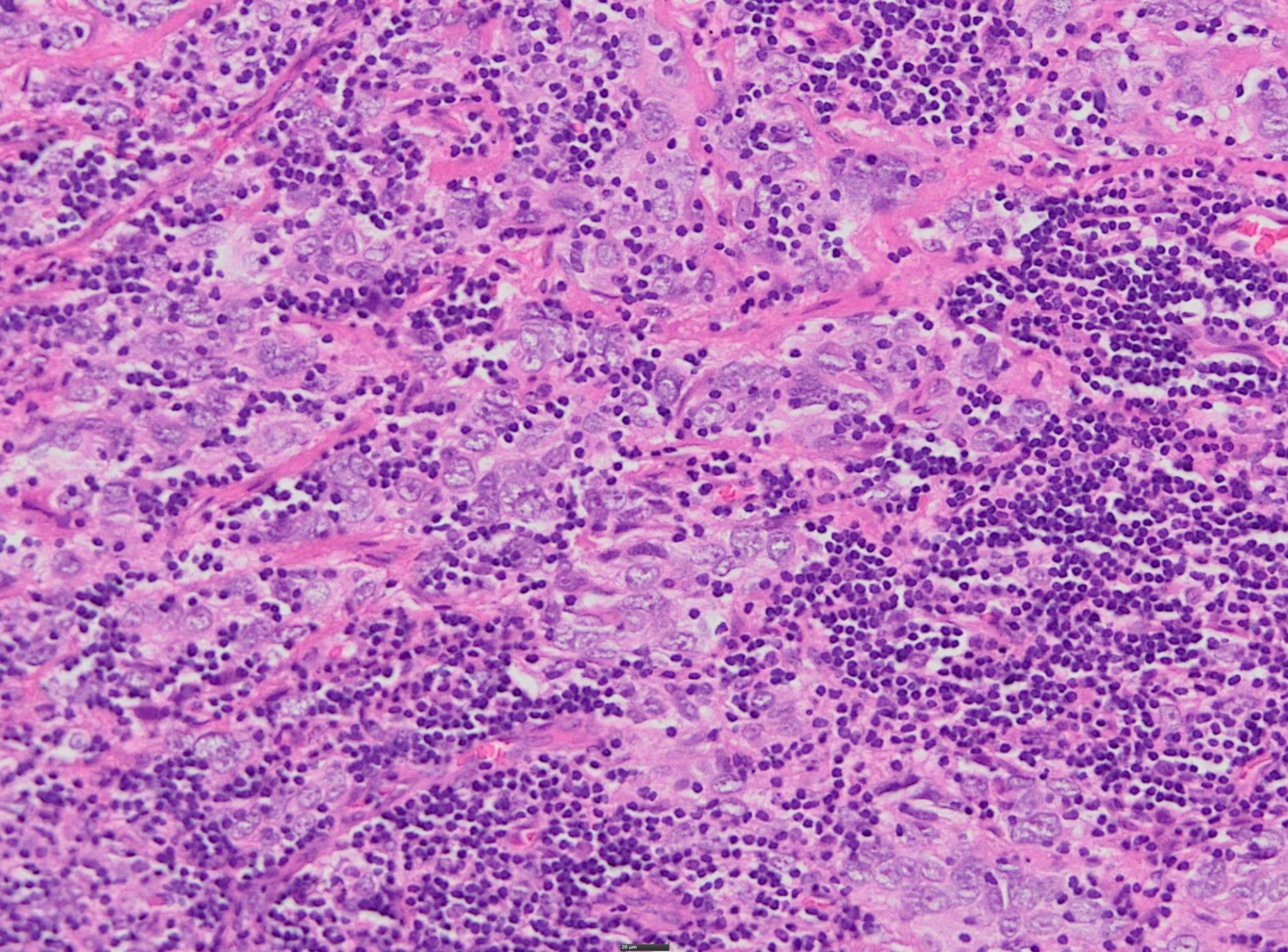
U. Kellner

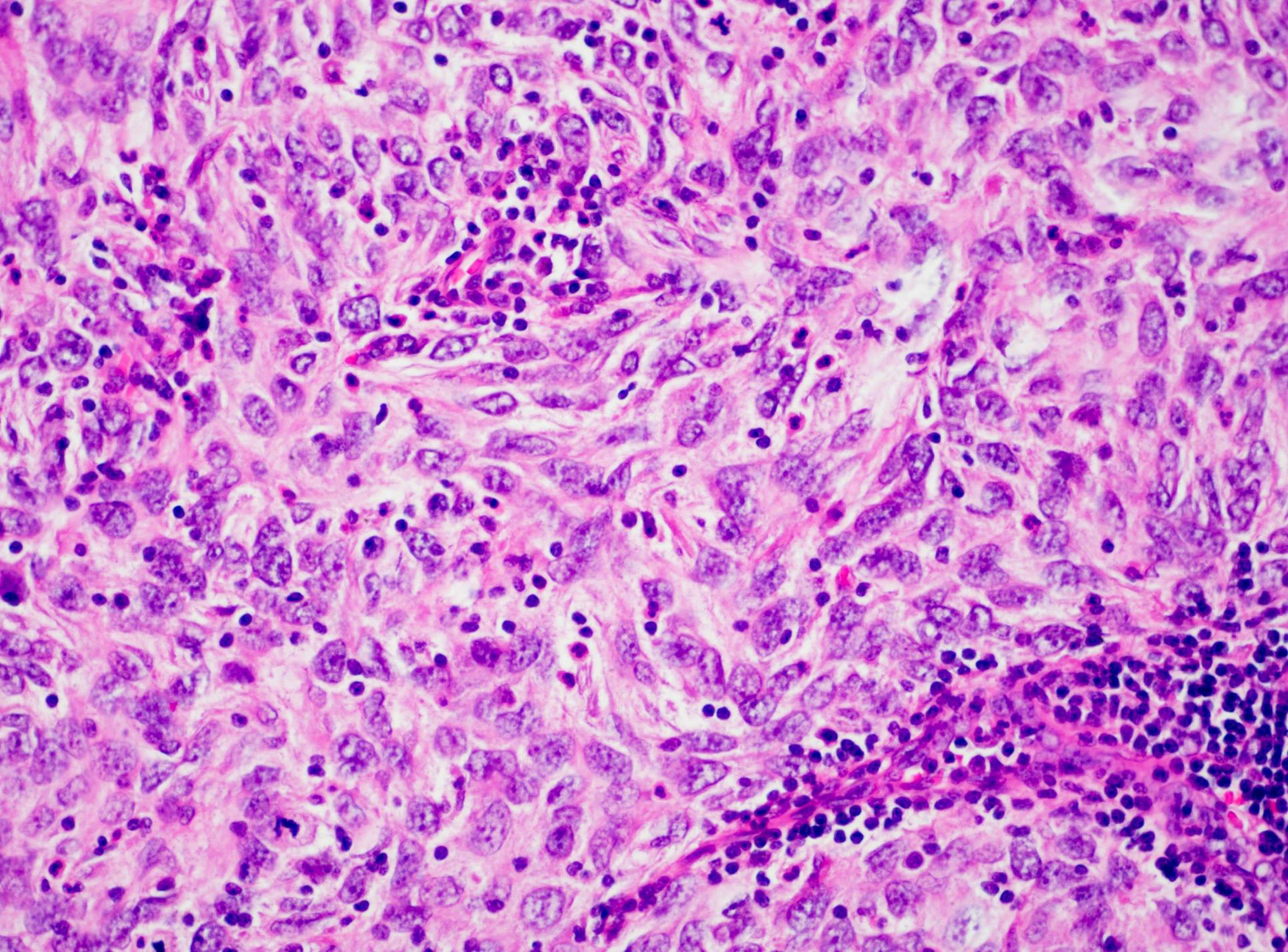
# Fall 4 Lymphknoten

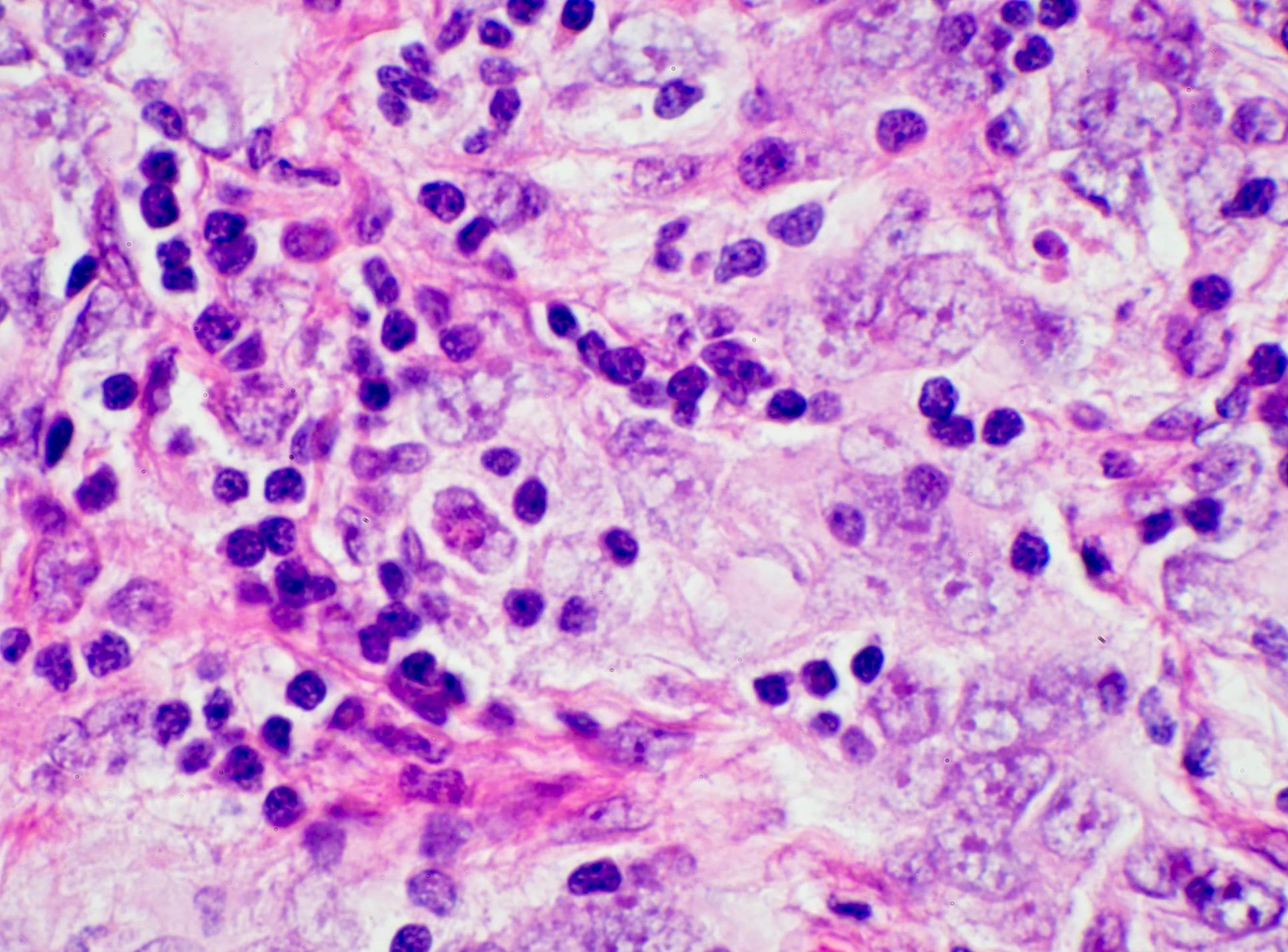
- Patientin von 8 Jahren mit Halslymphknotenschwellung (damals 31 Jahre alt)
- LK Exstirpation in der Allg. Chirurgie
- PET-CT negativ
- 1 Jahr später rezidiv, im israelitischen KH-HH operiert - Bestätigung der Diagnose
- Lokale Bestrahlung vor Ort in Minden
- Seit dem kein Rezidiv!
- Seit 2003 CED

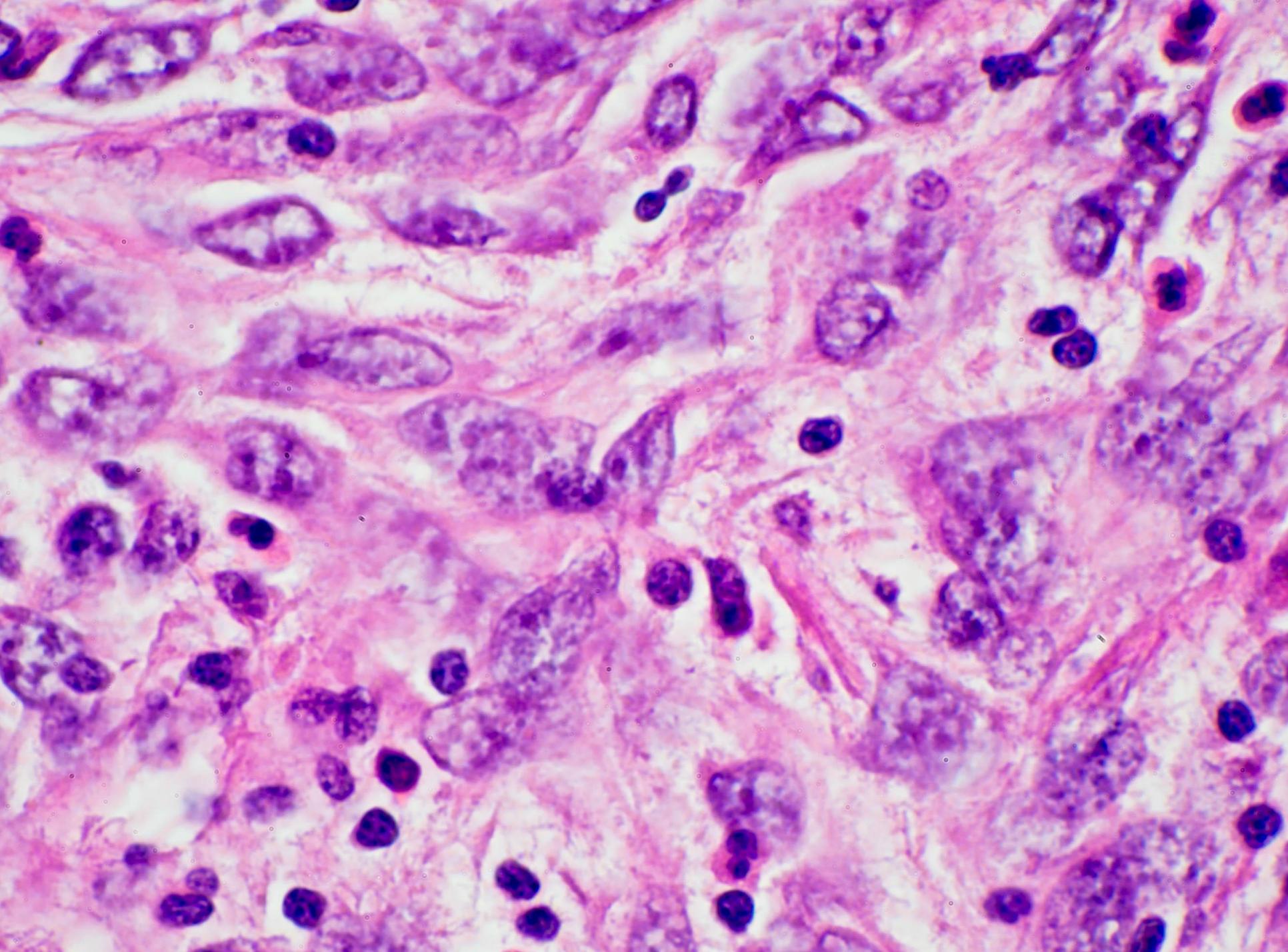


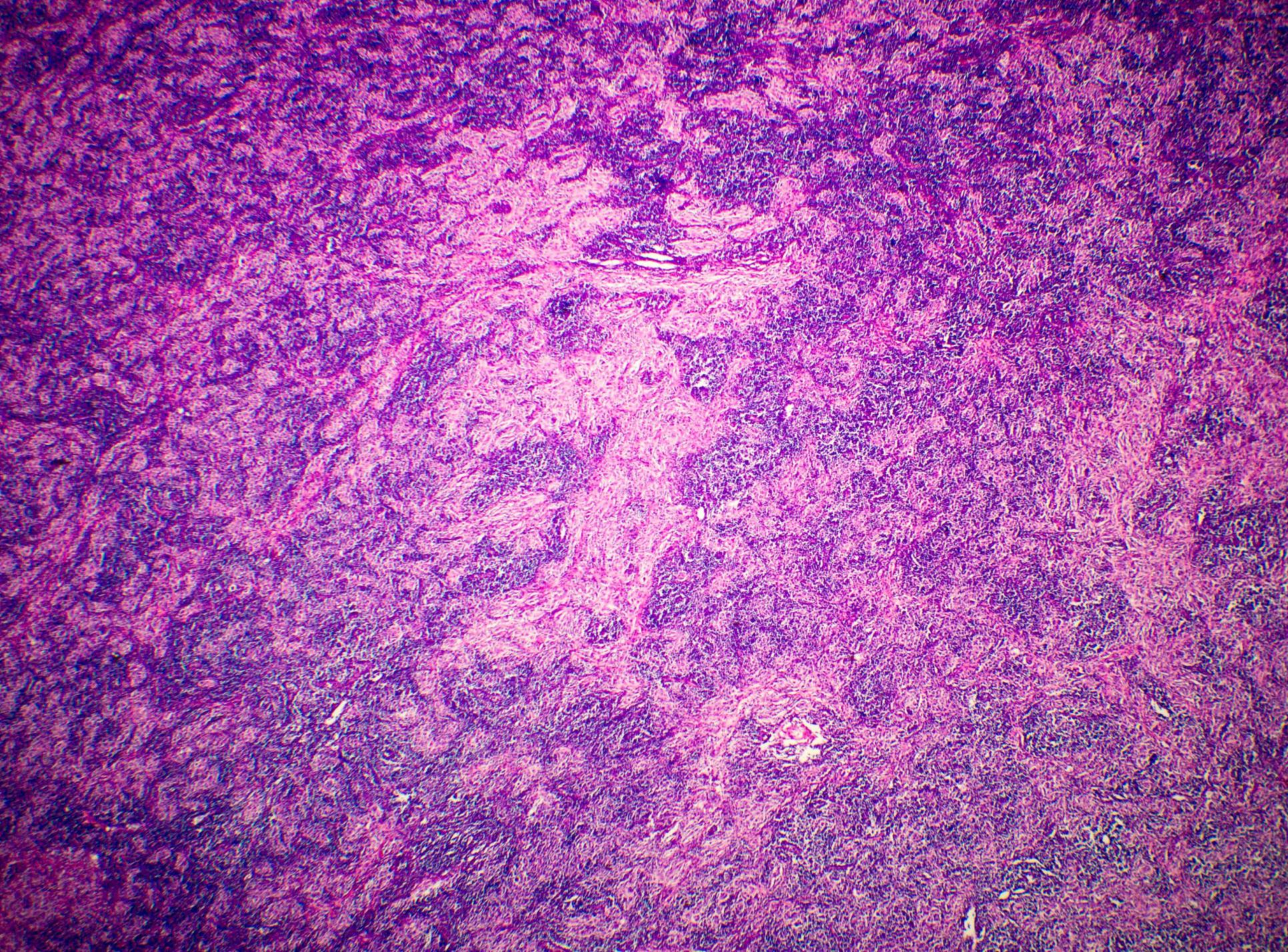


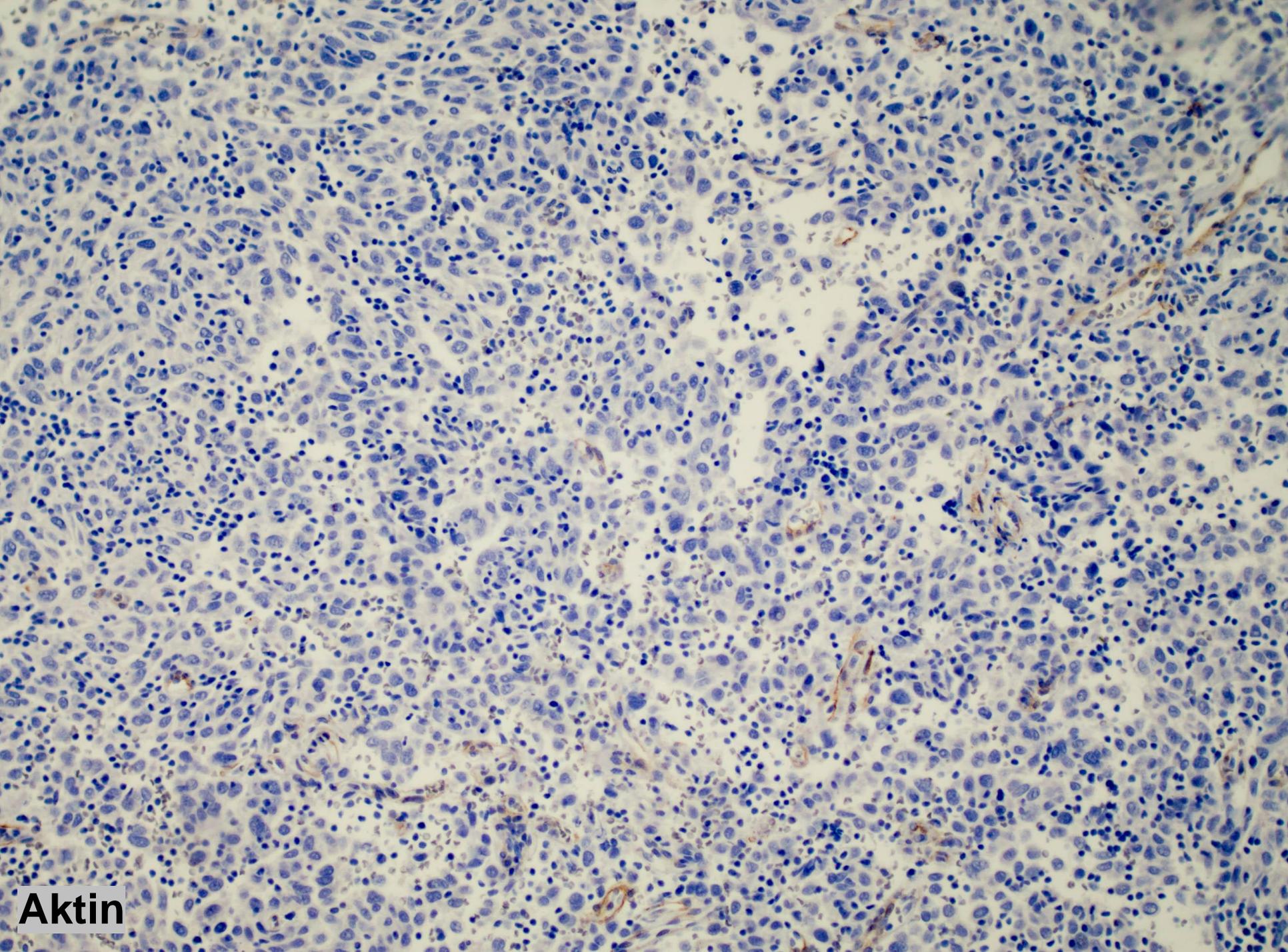




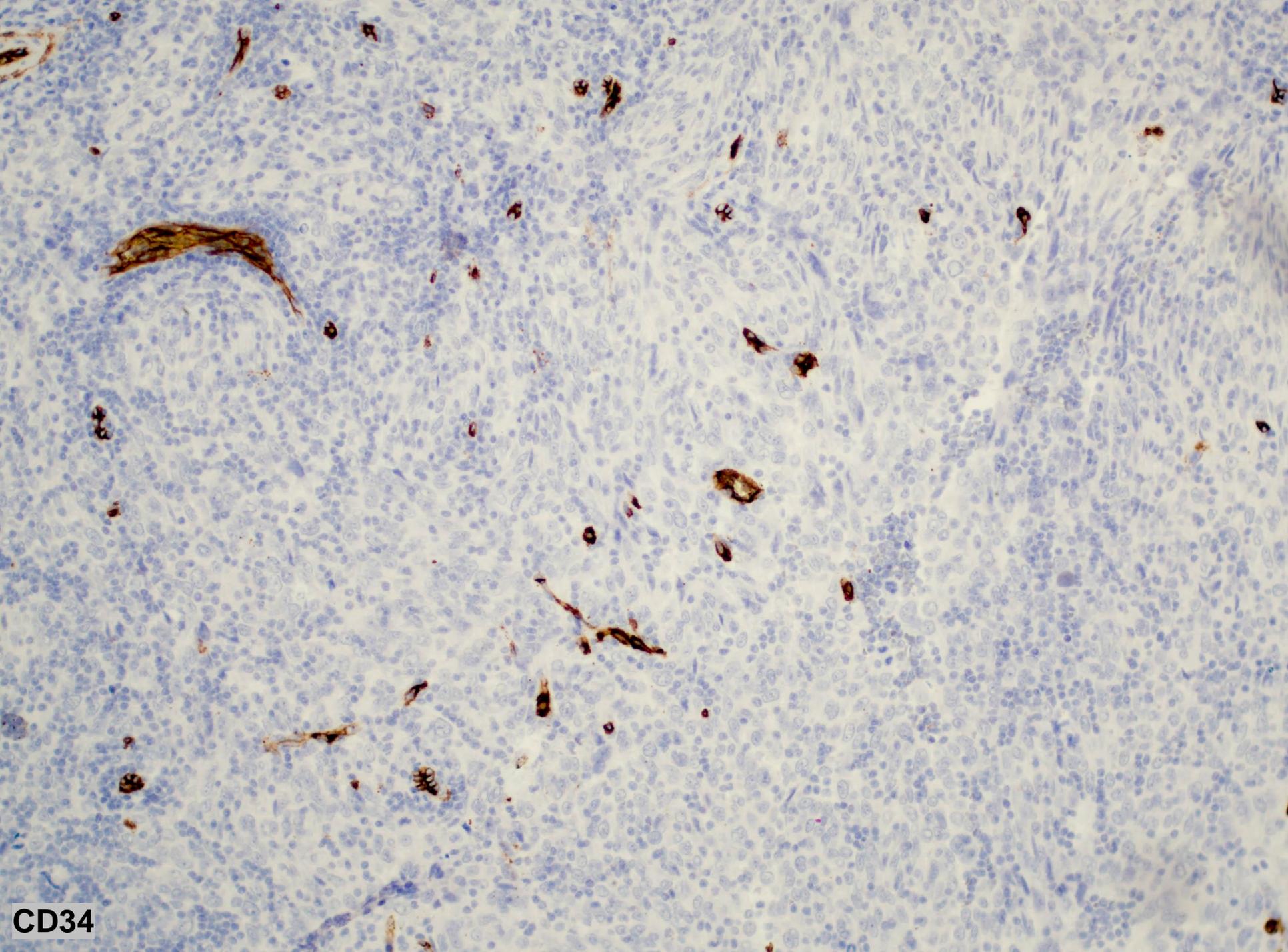




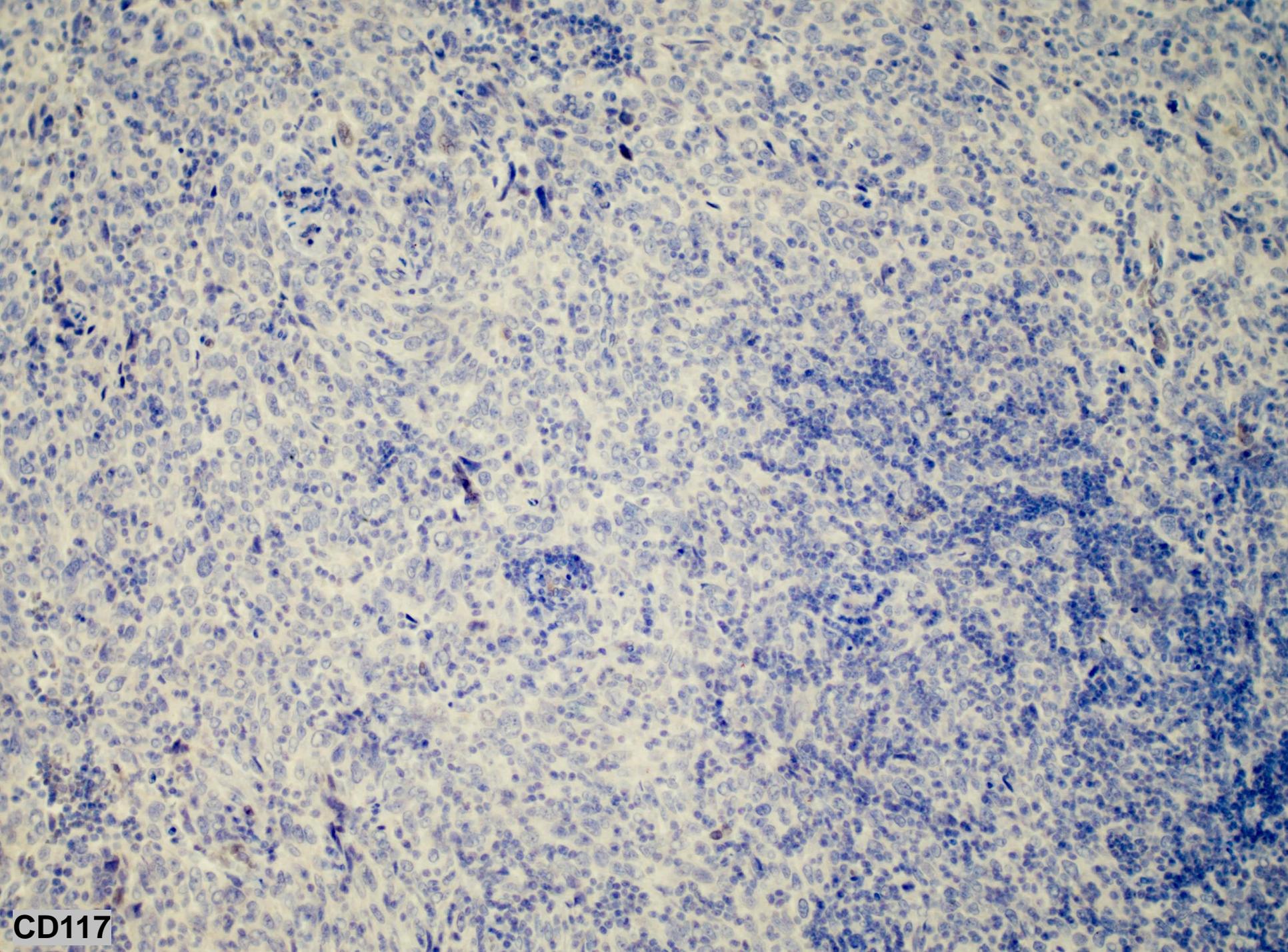




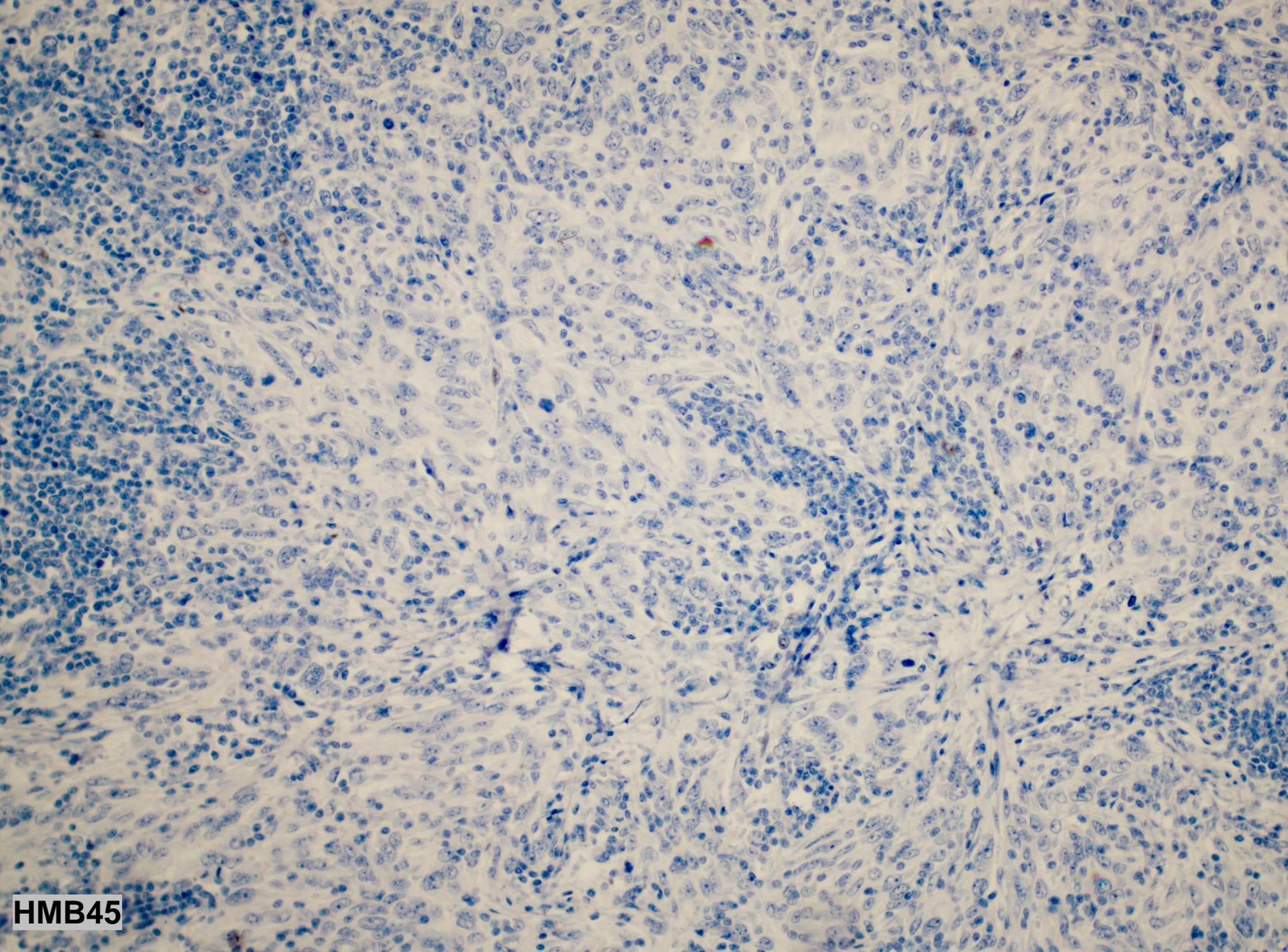
**Aktin**



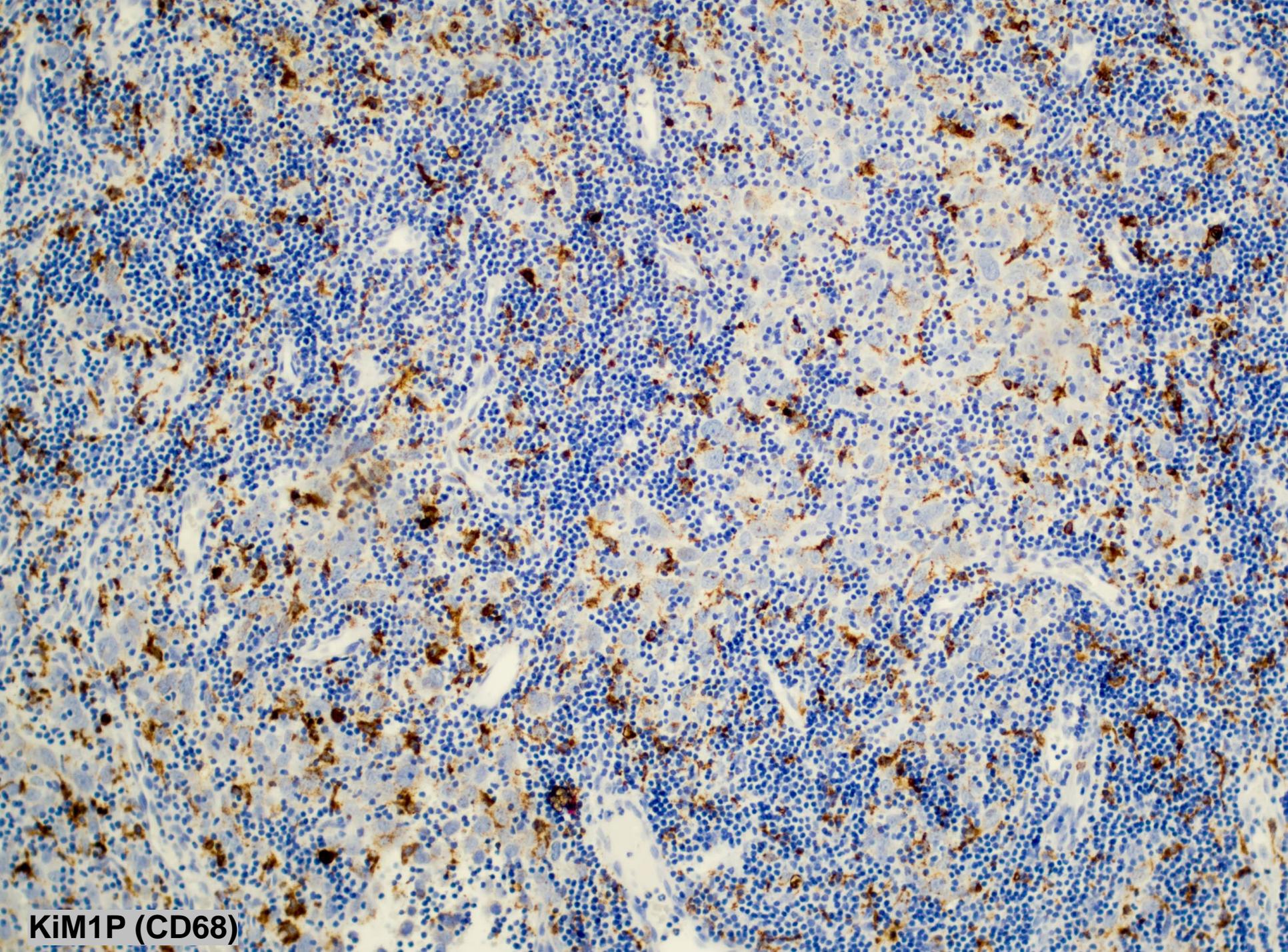
CD34



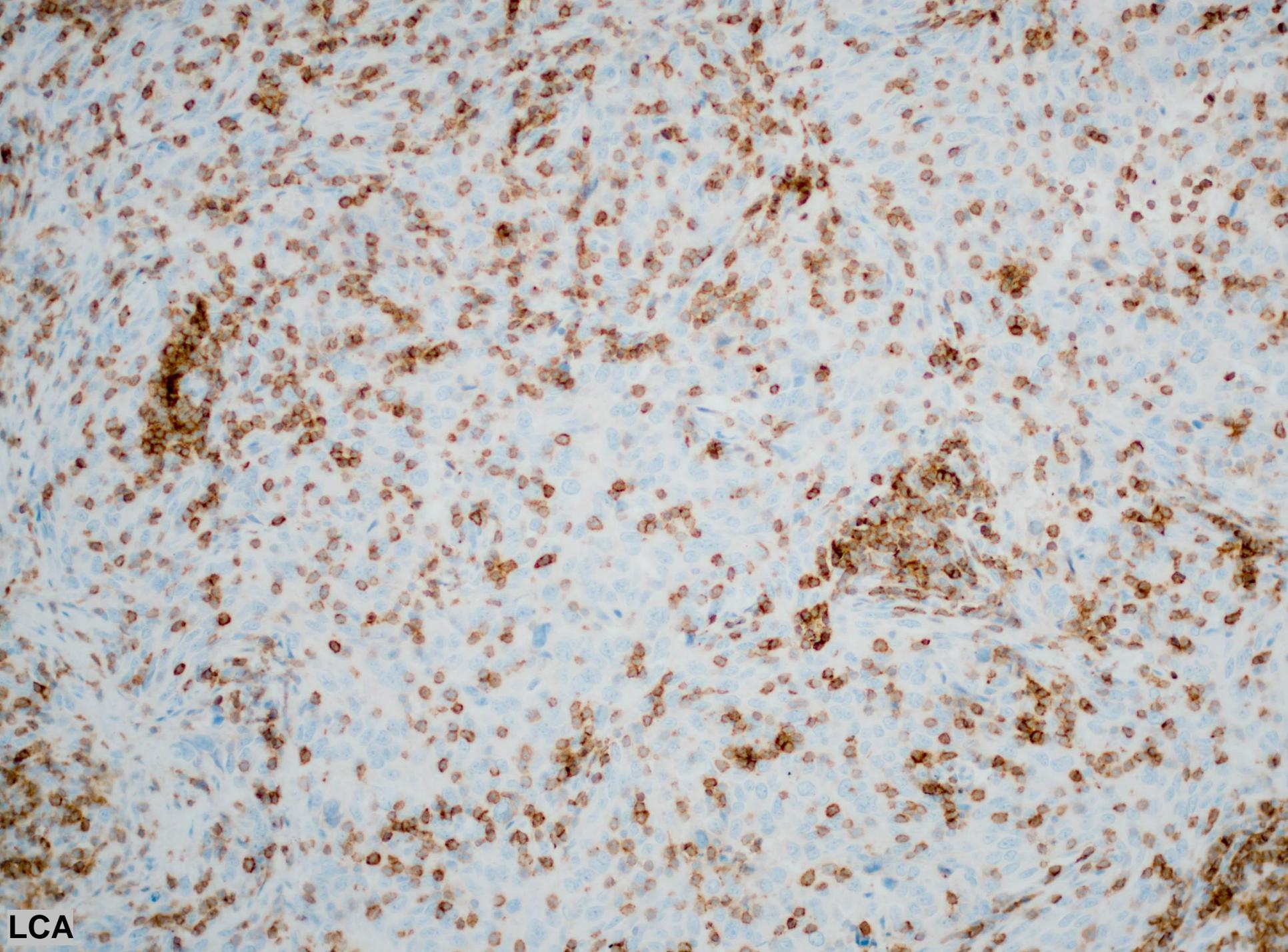
CD117



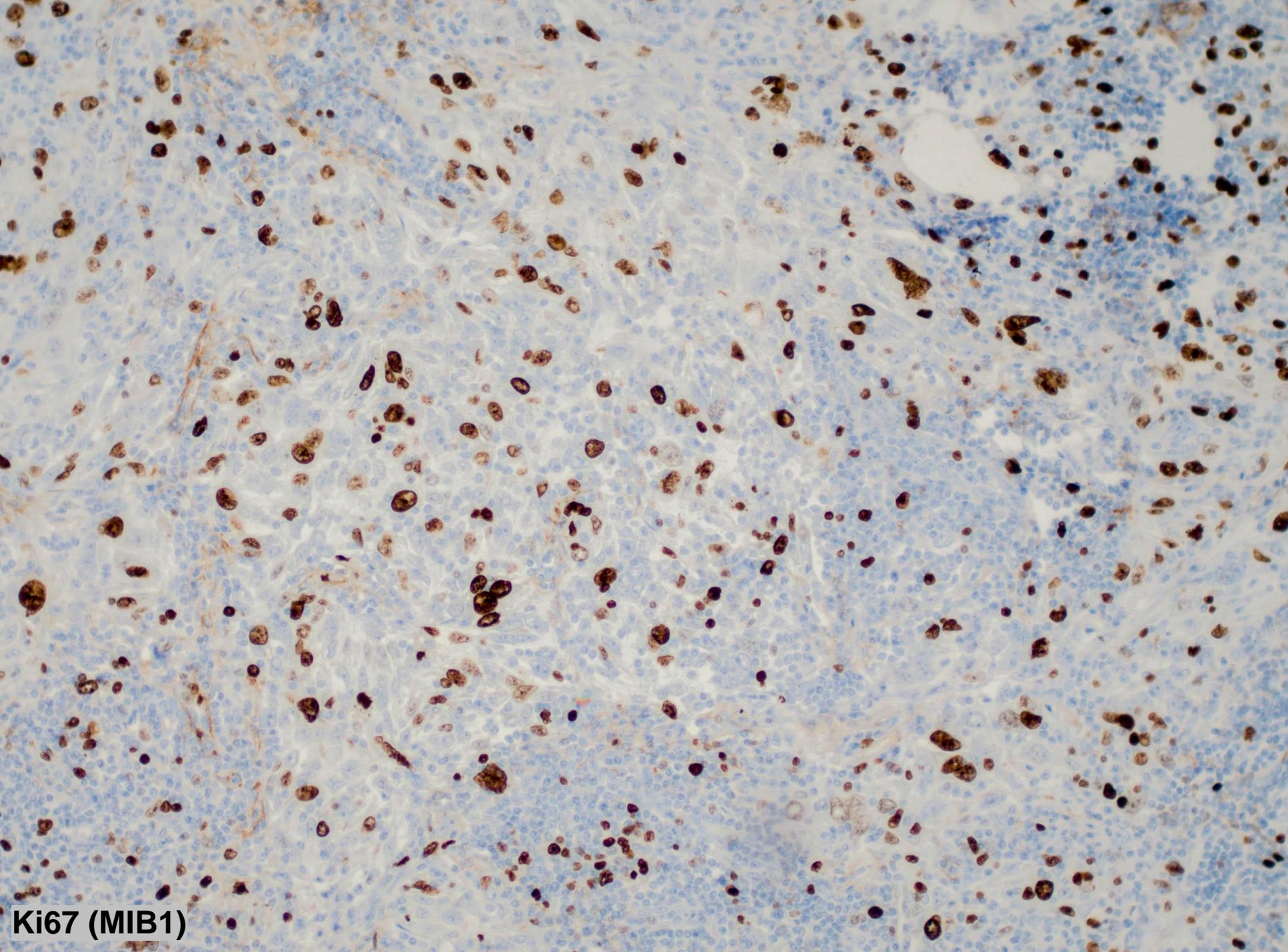
HMB45



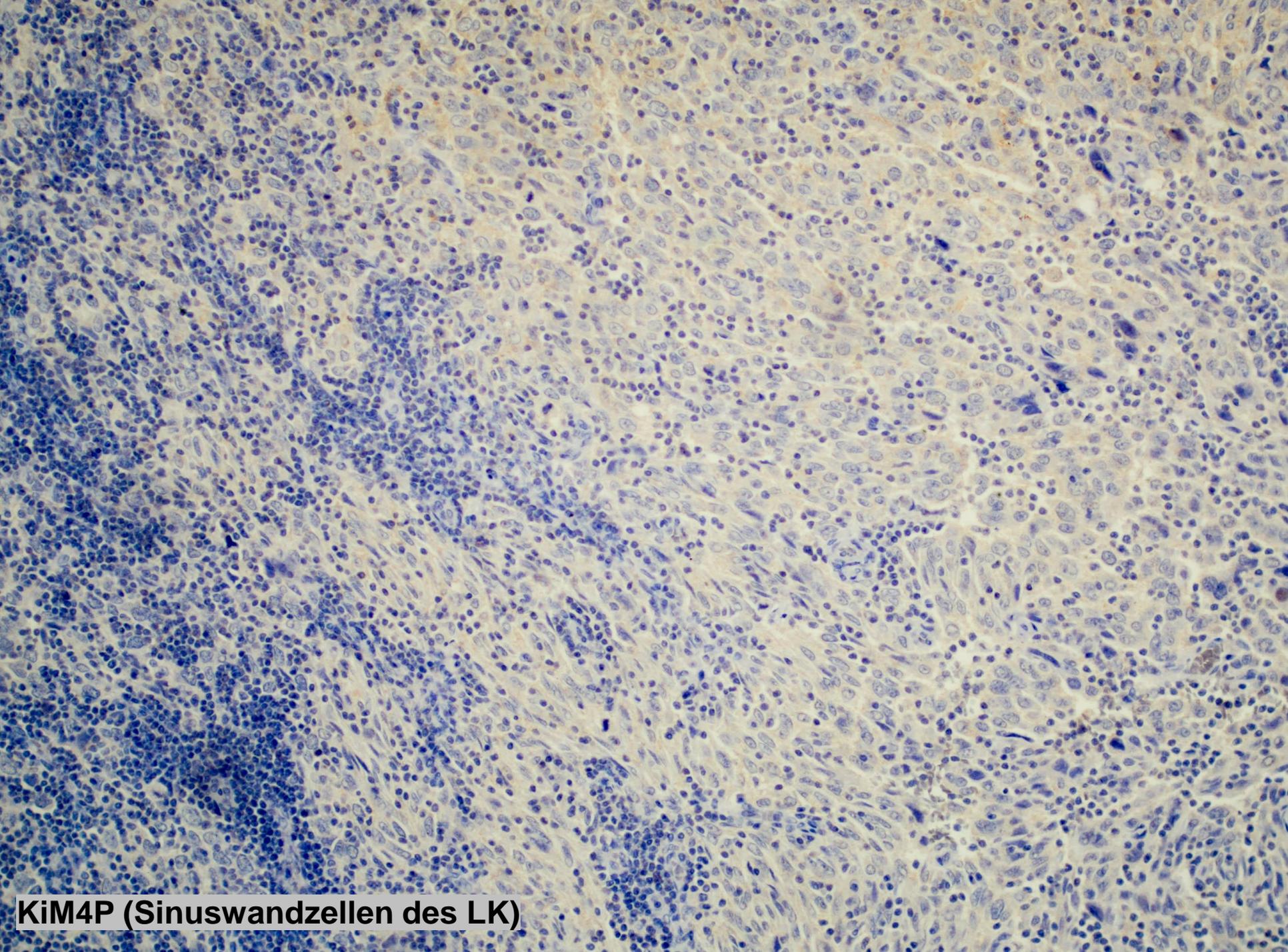
**KiM1P (CD68)**



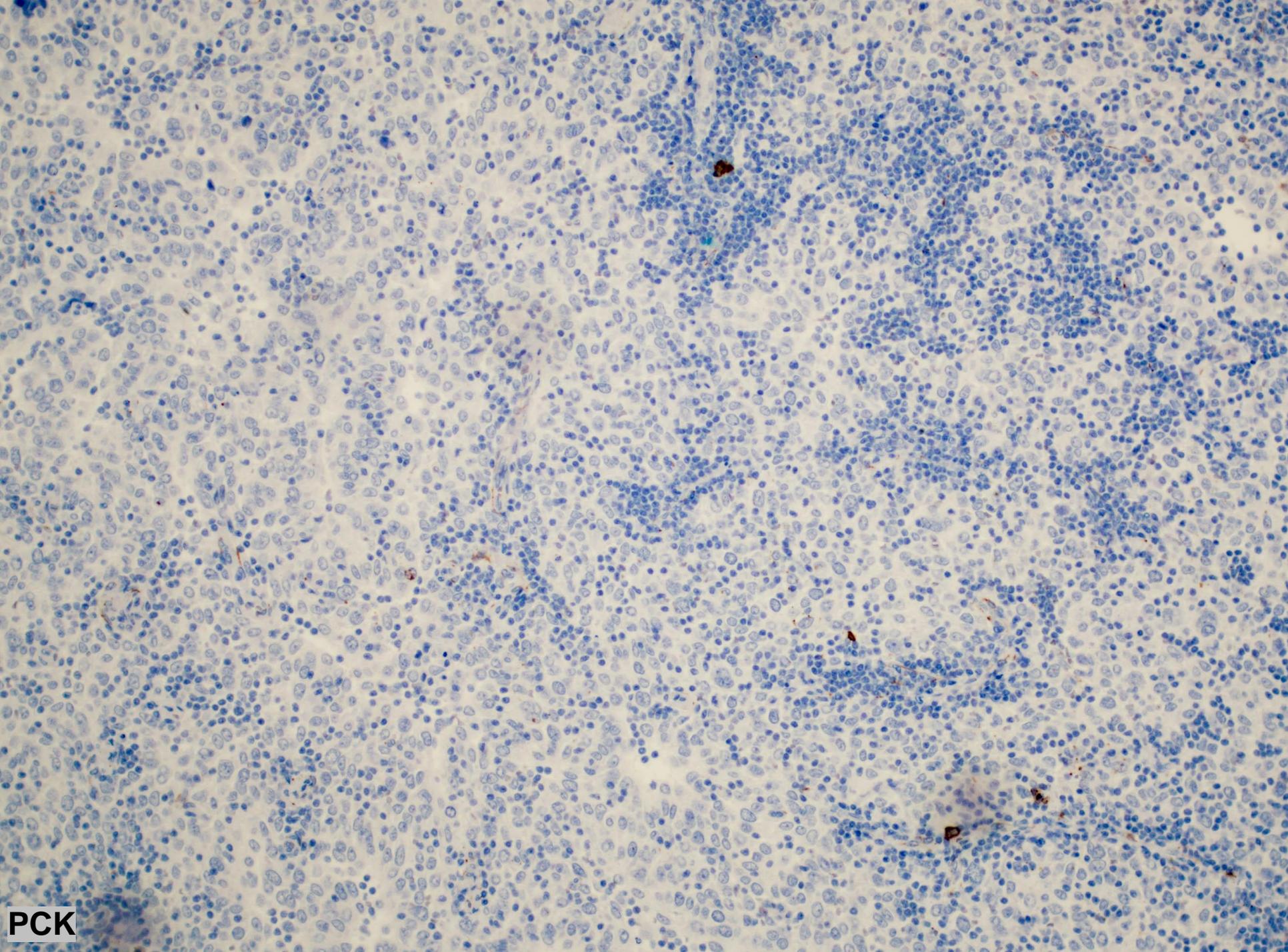
LCA



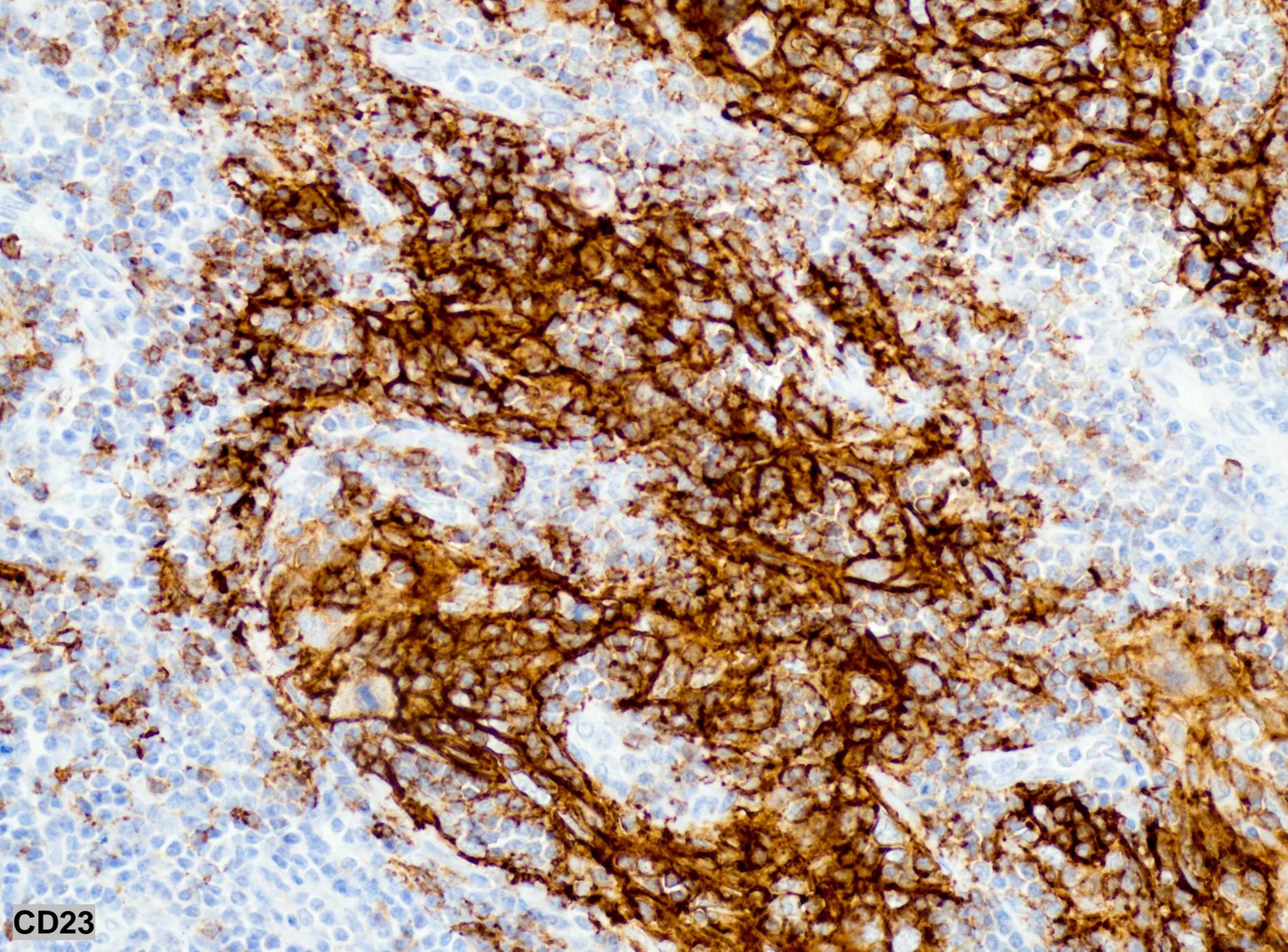
**Ki67 (MIB1)**



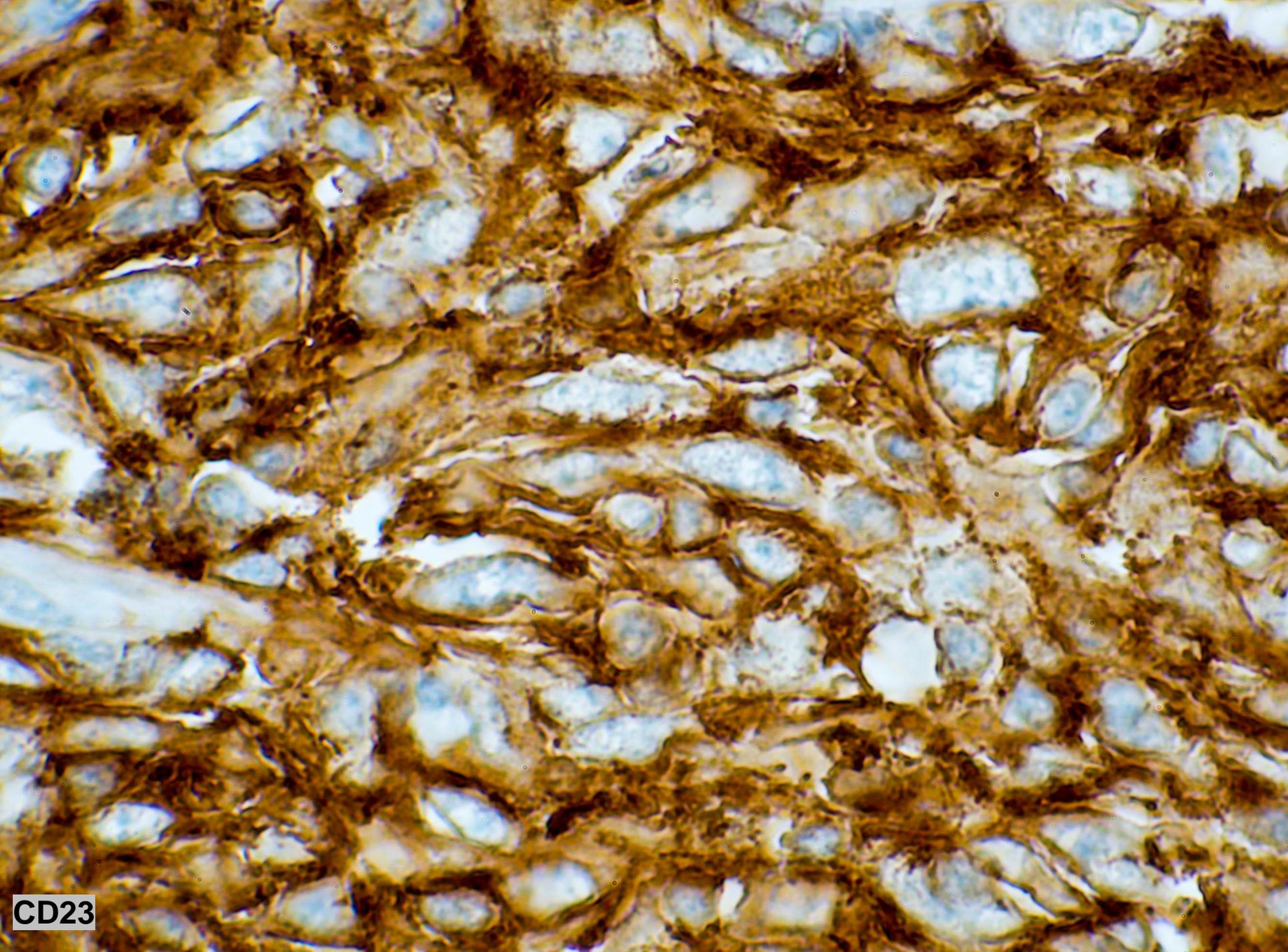
**KiM4P (Sinuswandzellen des LK)**



PCK



CD23



CD23

# Morphologie

- LMP, negativ
- dendritische Architektur
- netzförmig, teils solide
- spindel bis ovoide Zellen
- deutlich vergrößerte Zellkerne, bis zu 5x gegenüber Lymphozytenzellkernen
- Mitosen
- Keine inflammatorische Komponente (nicht wie inflammatorischer Pseudotumor)

# Zusammenfassung IH

## Negativ:

- CD117, CD34, CD1a
- Aktin
- KiM4P, KiM1P
- LCA, CD20, CD3, PAX5
- HMB45
- LMP
- PCK

## Positiv:

- CD23
- MIB1 (25-50%)

## Kiel:

- CD163
- CD21
- KiM4P (sehr schwach)

# Licht aufgegangen?





# Diagnose

Sarkom der follikulären dentritischen  
Retikulumzellen (ICD-O: 9758/3)

# FDC

- Antigen-präsentierende Zellen wie auch interdigitierende dendritische Retikulum-Zellen
- In primär und sekundär Follikeln von Lymphknoten lymphatischen Geweben (MALT) und Milz
- Im Gegensatz zu anderen dendritischen Zellen Antigenpräsentierend (prozessieren und präsentieren über MHCII, speziell CD21/35)
- Prägung von B-Zellen, u.a. über Zytokine

# FDC

- Werden versucht zur „Krebsimpfung“ zu nutzen:
- Aus Patienten-Monozyten oder im Blut flotierenden CD34 positiven Zellen

# FDC-Sarkom

- Sehr selten: < 1% der LK Tumoren, < 0,1% der Sarkome, im LKR-Kiel ca. 1 x alle 3 Jahre
- Median 50 Jahre, jedes Alter
- Geschlechterverhältnis ausgeglichen
- Vorkommen: Extranodal (Tonsillen, Milz, MALT, u.a.) 58%, LK 31%, beides zugleich 10%
- Klinik: Langsam wachsend, schmerzlose Tumoren, bei abdominalen Manifestation Abdominalschmerzen
- Meist lokales Wachstum
- Selten paraneoplastischer Pemphigus

# FDC-Sarkom

- Klonale Rearrangements der IG-Gene
- EBV-Negativ; inflammatorische Variante positiv!
- ICH positiv: CD23, CD35, CD21, D2-40, CXCL13
- Meist positiv: Desmoplakin, HLA-DR, EMA, S100, CD68
- Ki67: 1-25%
- Lymphozytenkomponente: entweder B- oder T-Zelldominant, selten dominante TDT Komponente (unreif) diese Pemphigus ass.

# FDC-Sarkom

## Therapie:

- Komplette lokale Exzision, **ohne** adjuvante Therapie

## Prognose:

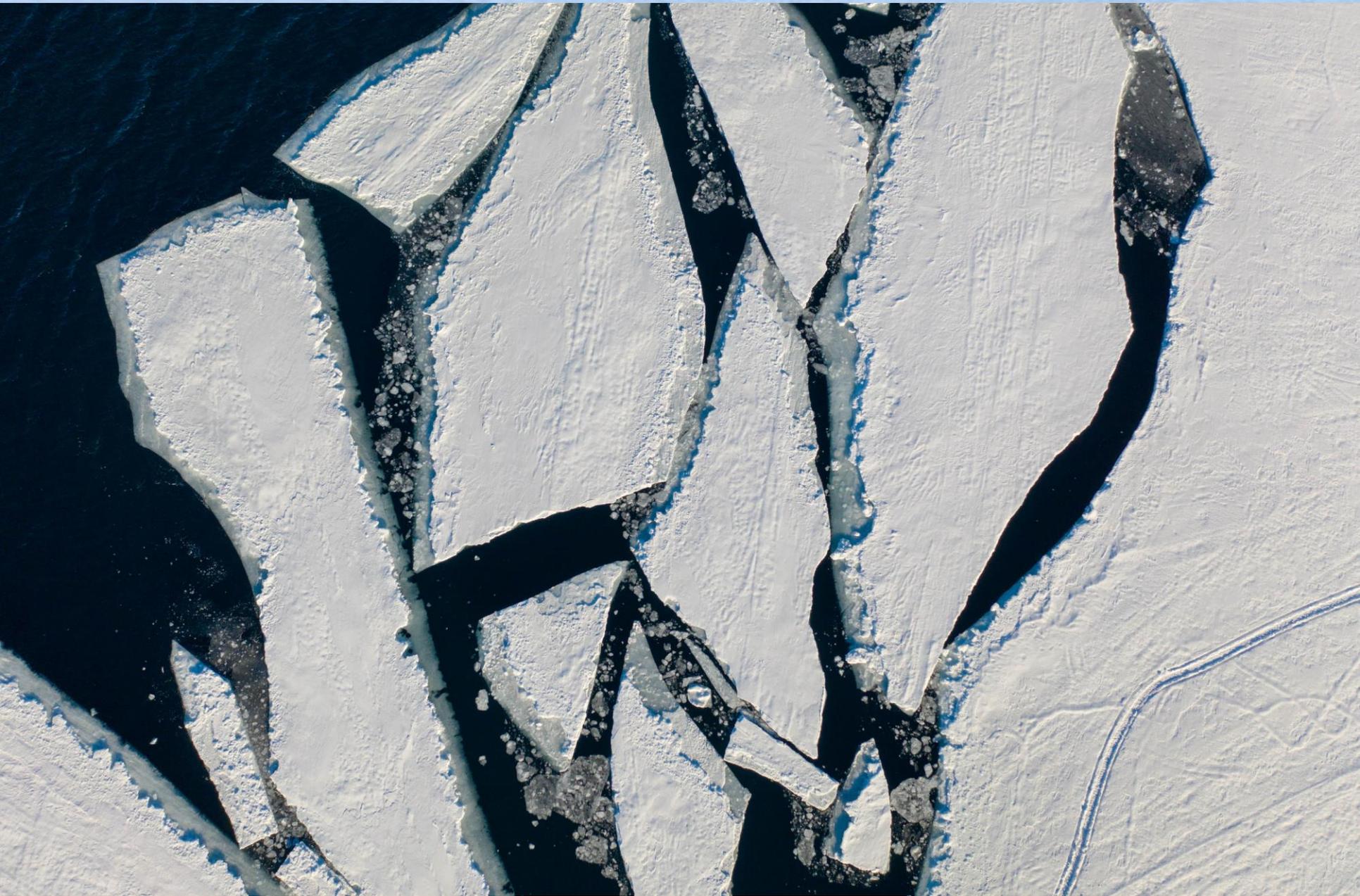
- 28% Lokalrezidive (AFIP 50%)
- 27% Metastasen (meist LK häufig spät!)
- 2-Jahresüberleben
  - 82% bei Frührezidiv
  - 80% lokal fortgeschritten
  - 42% Fernmetastasiert
- Risikofaktoren:
  - $\geq 6$ cm; Koagulationsnekrose,  $\geq 5$  Mitosen/HPF, signifikante zytologische Atypie, intraabdominal

# DD FDC-Sarkom

- Interdigitierende dendritische Retikulumzell-Sarkome
- Langehanzell-Sarkome
- Fibroblastische Retikulum-Sarkome
- Karzinommetastasen
- Melanome
- DLBL
- Nodulär sklerosierende M. Hodgkin
- Benigne solide Spindelzelltumoren







# Tasiilaq Ost Grönland

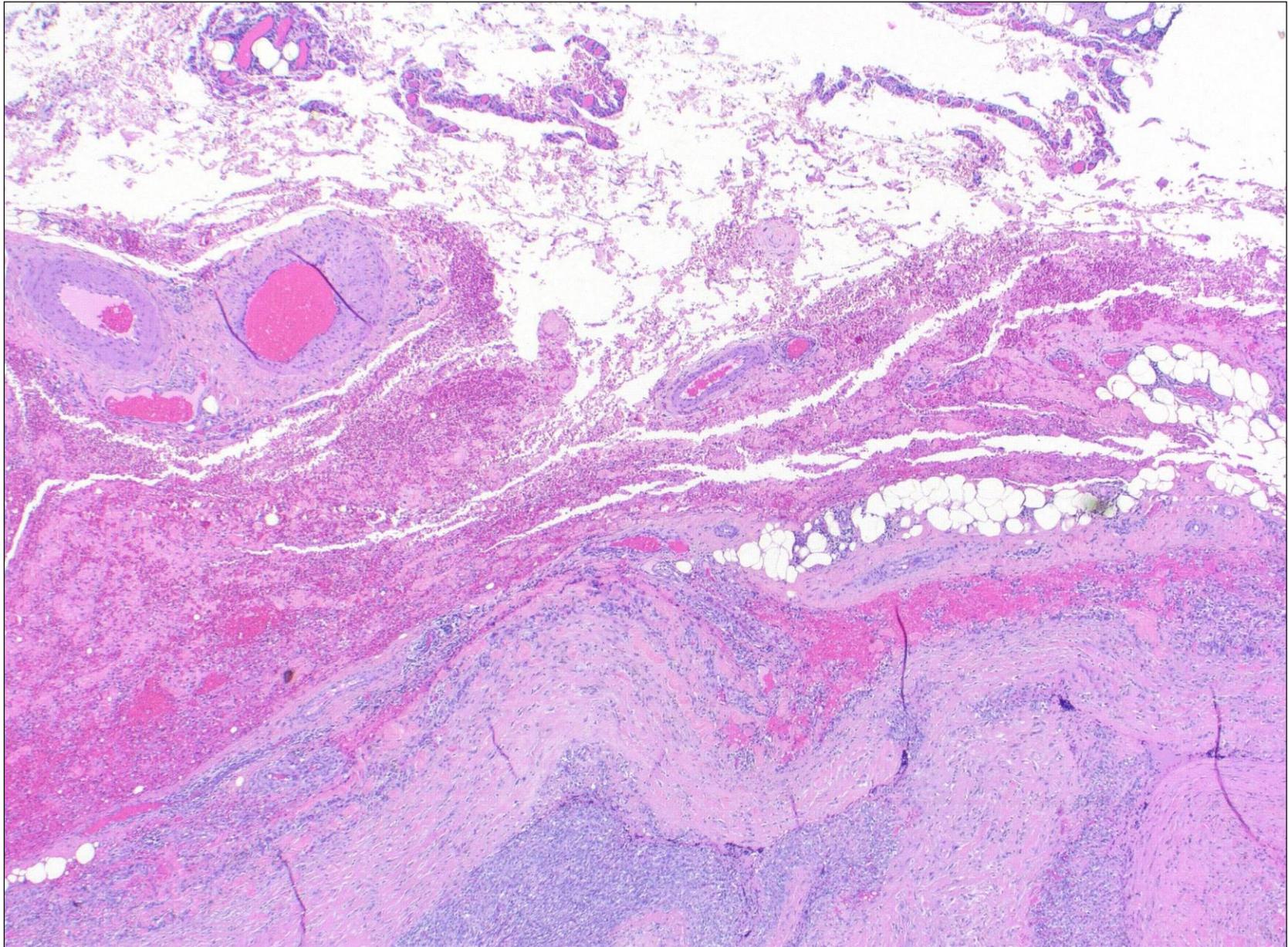


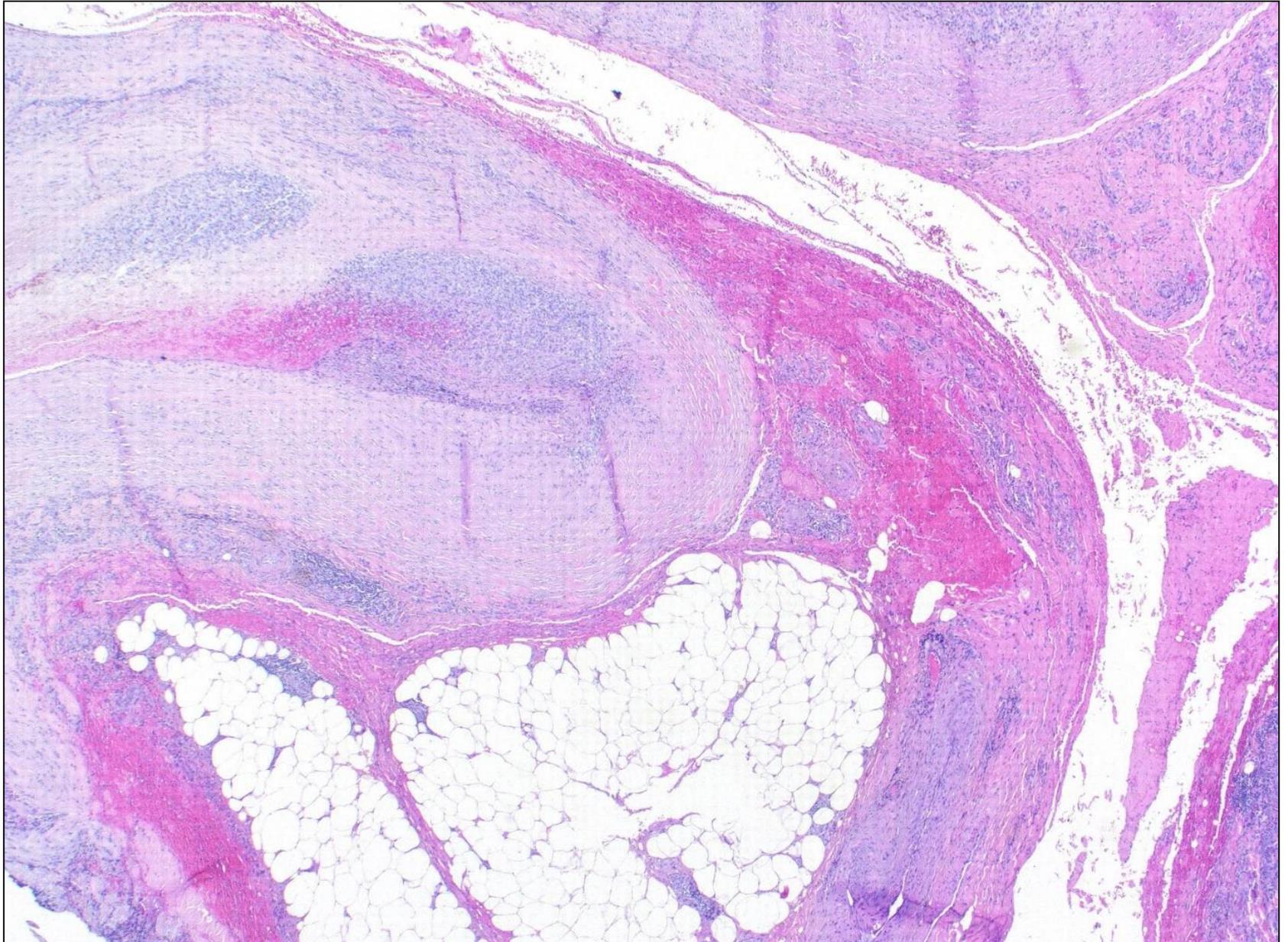


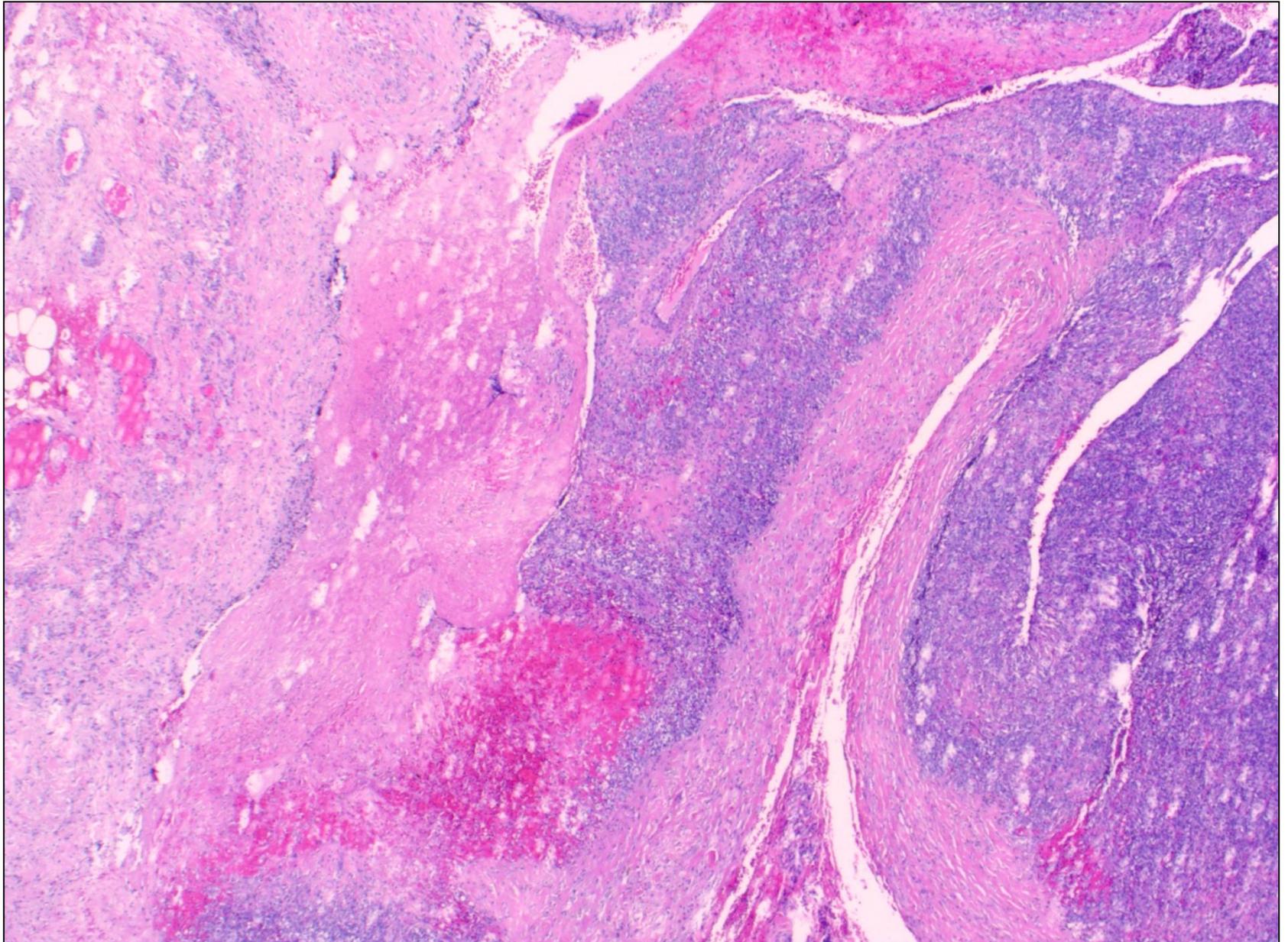
# Fall 5

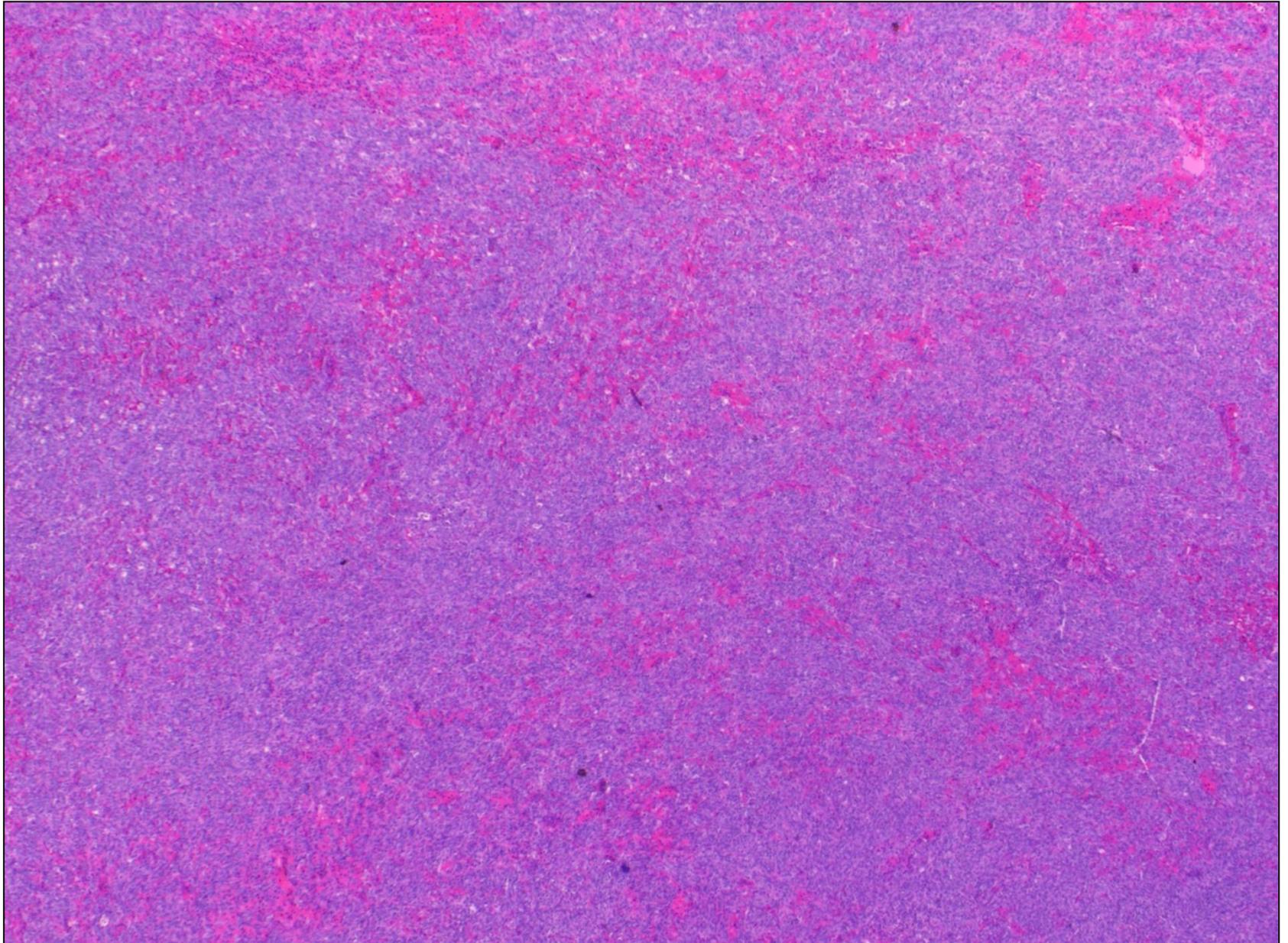
Felix Bremmer, Institut für Pathologie, Universitätsmedizin Göttingen

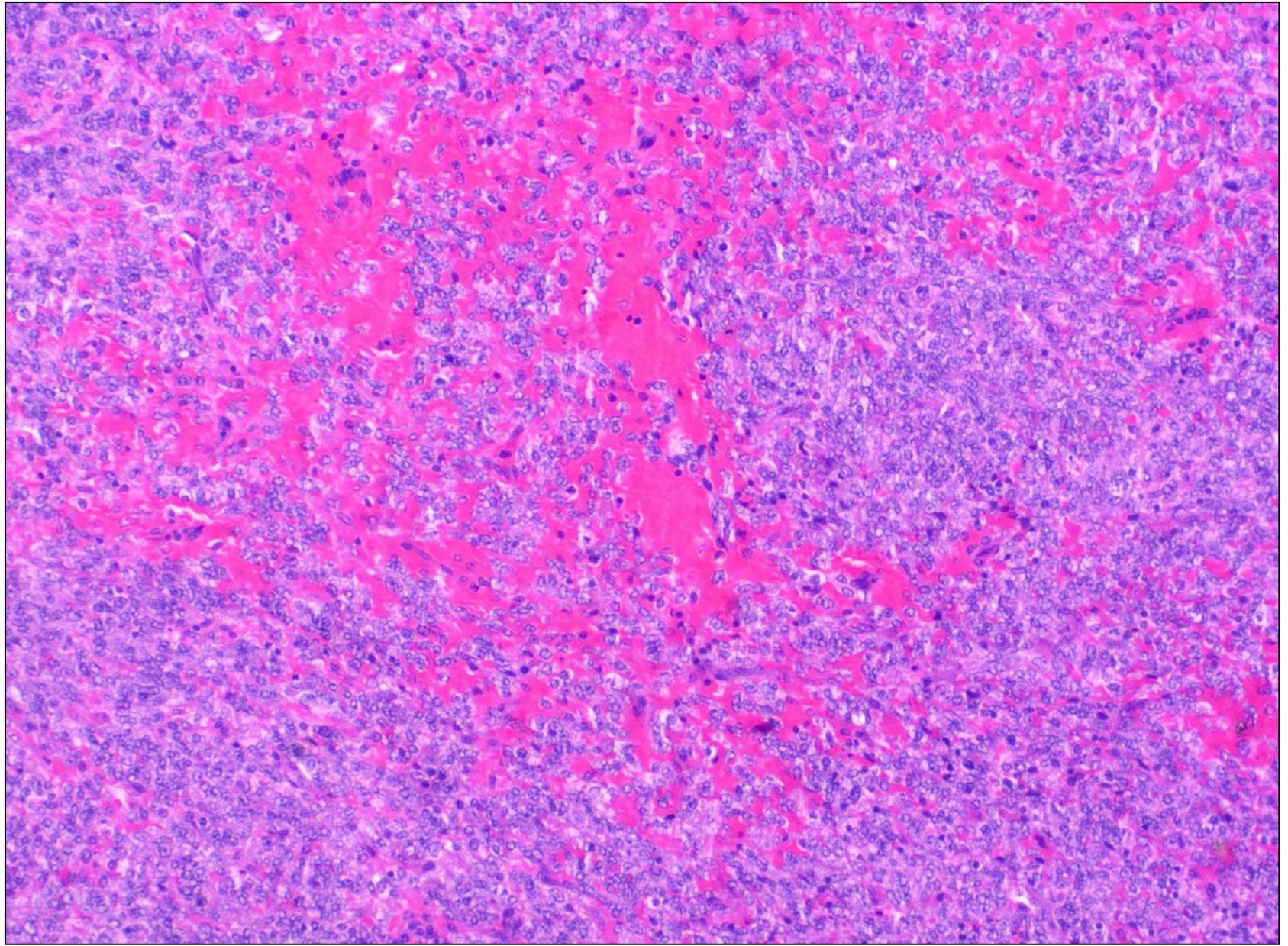
- 70-jähriger Mann
- Vorstellung bei seinem Urologen aufgrund einer progredienten Raumforderung im Bereich des rechten Samenstranges
- Sonographisch war ein etwa 8cm großer Tumor zu erkennen
- Die Tumormarker waren nicht erhöht

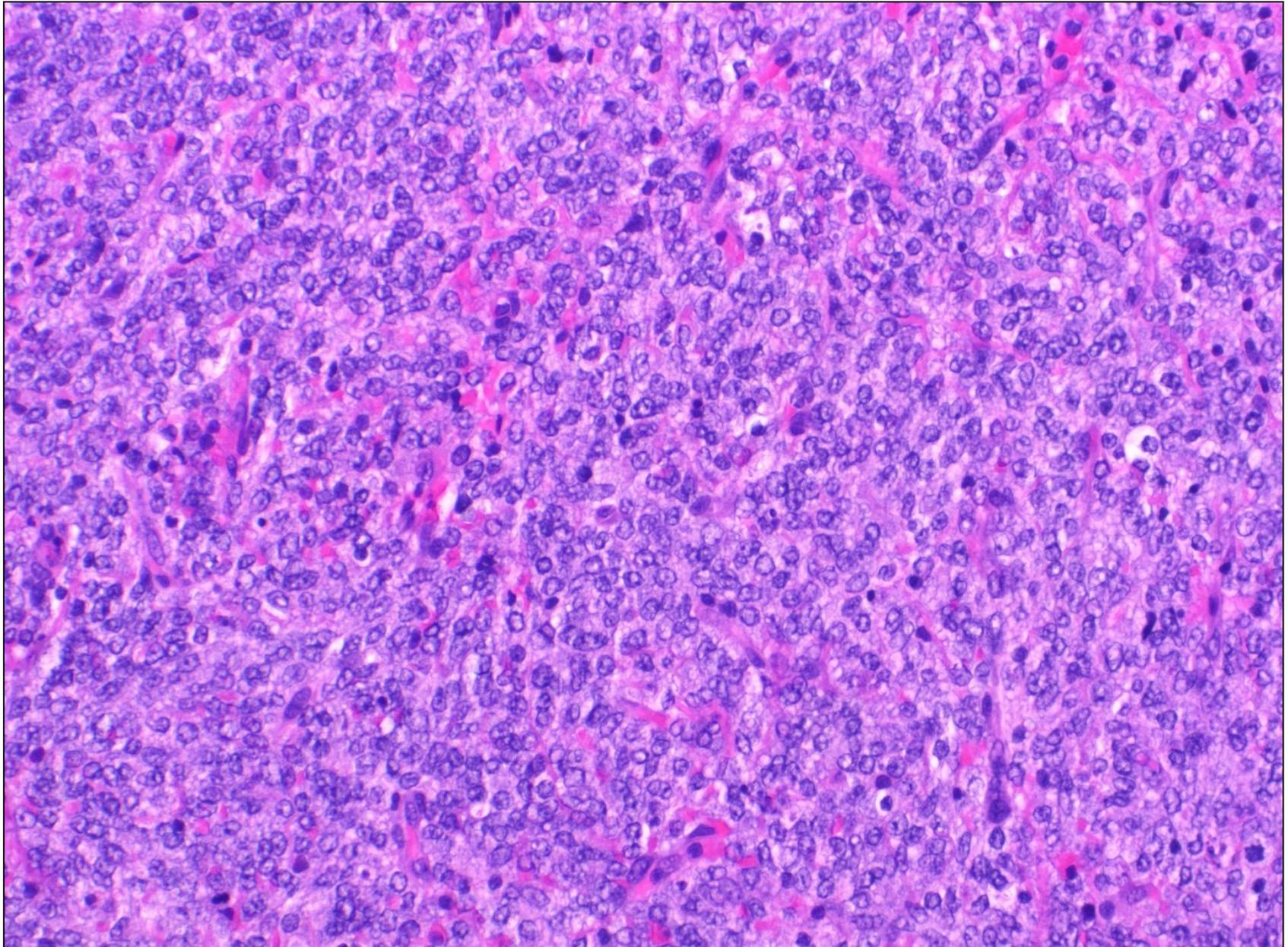


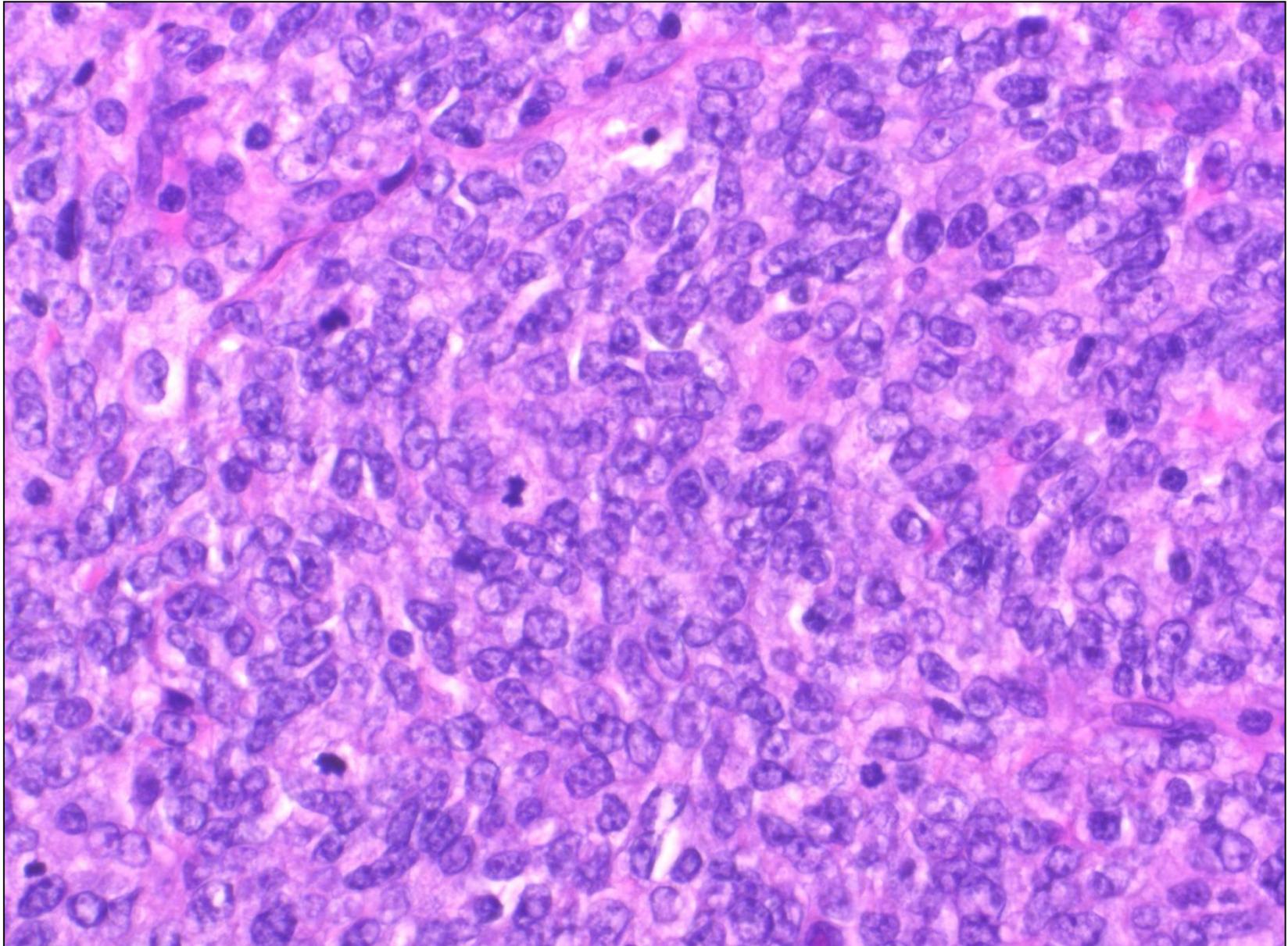


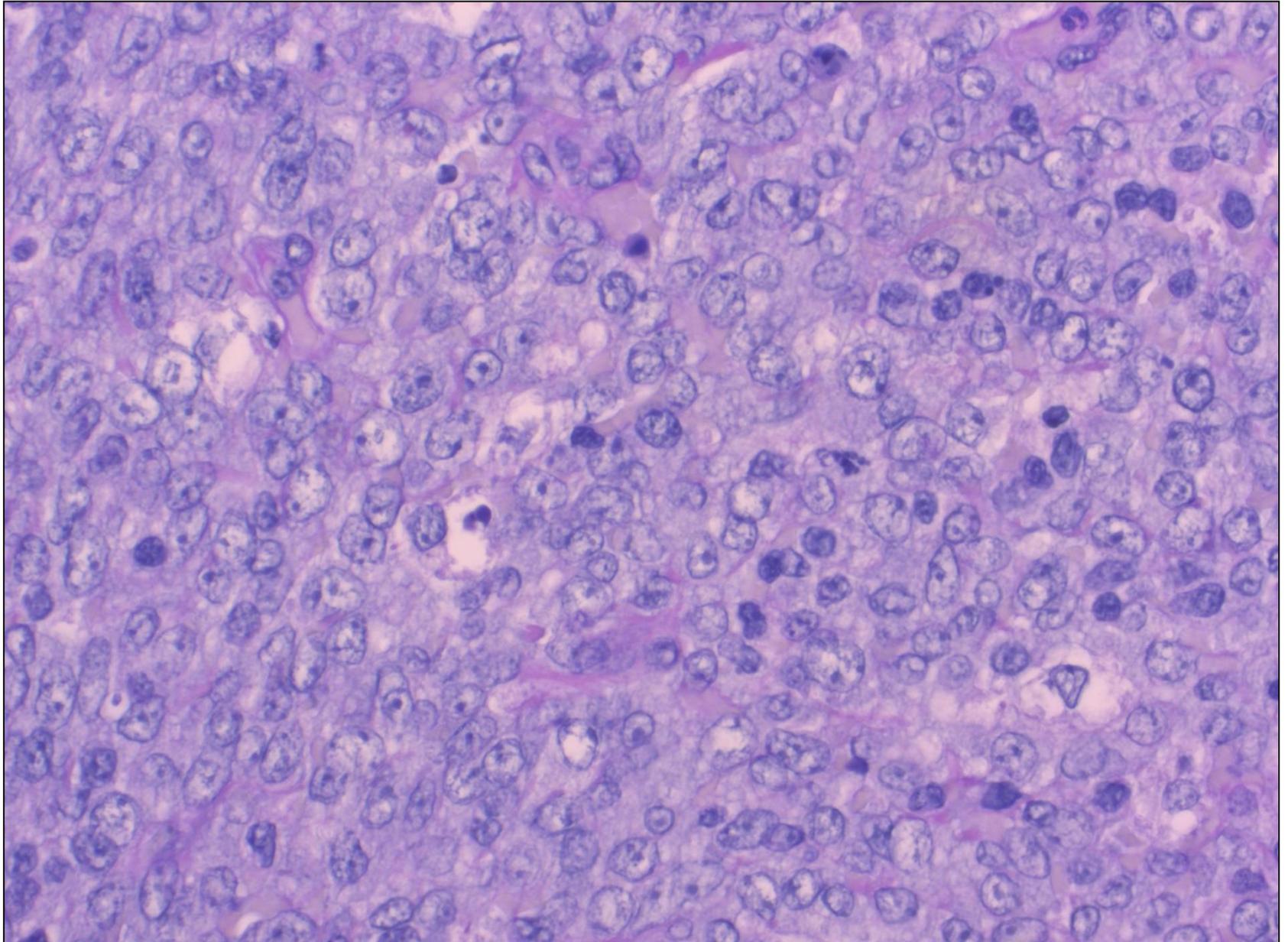








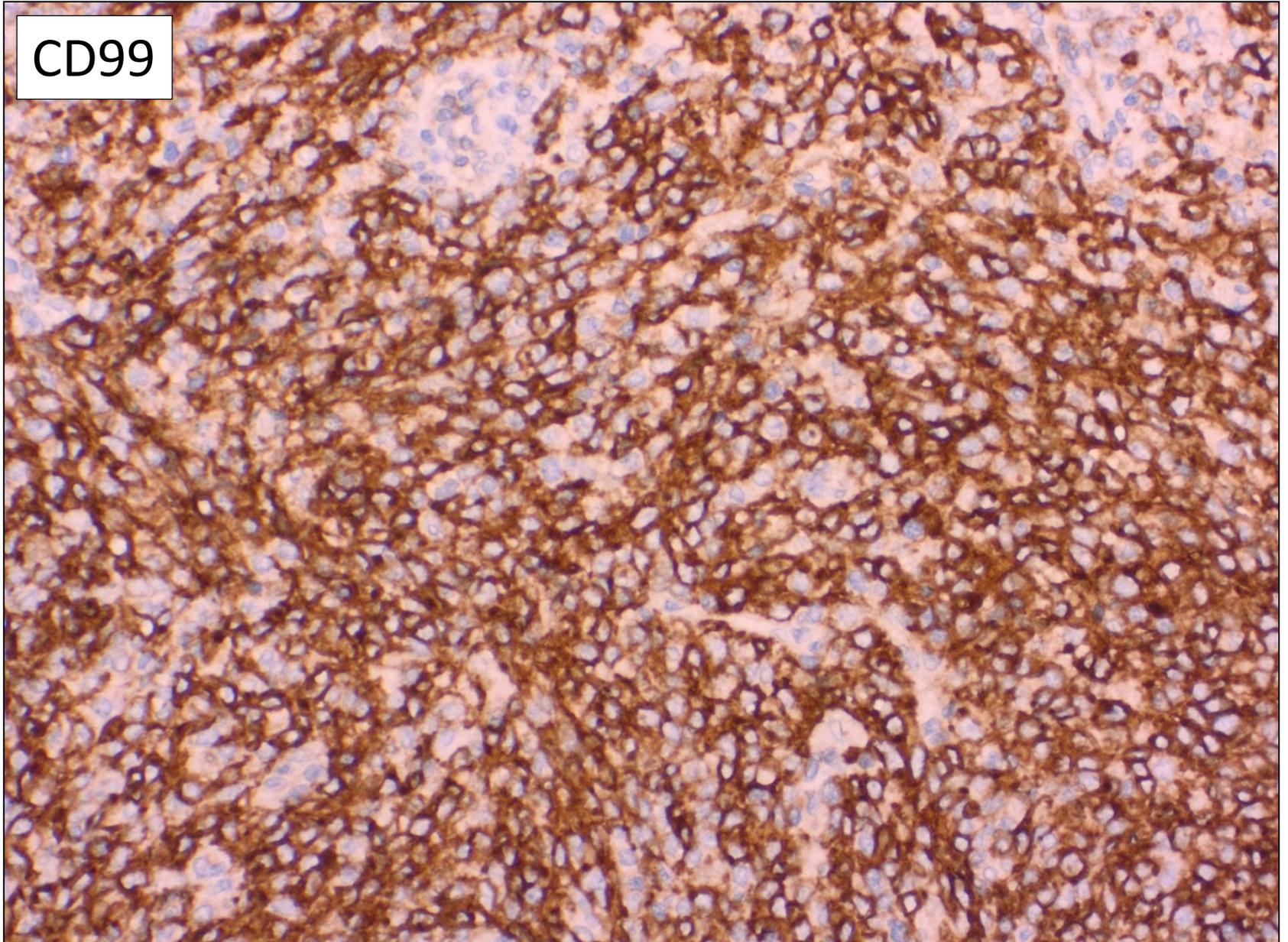




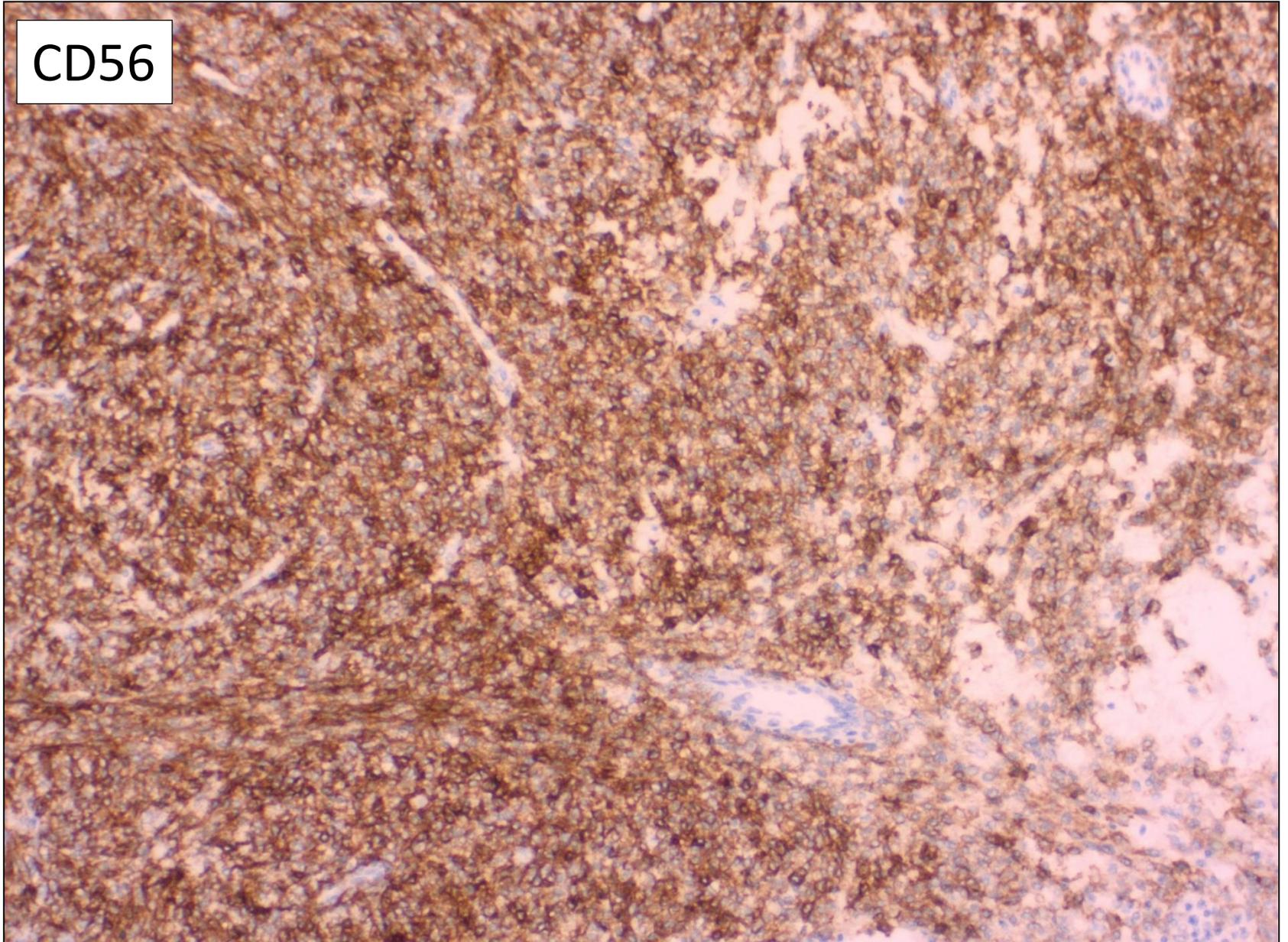
## Vordiagnose:

- Klein blau rundzelliger Tumor. Wohl Lymphom oder hämatopoetisch.

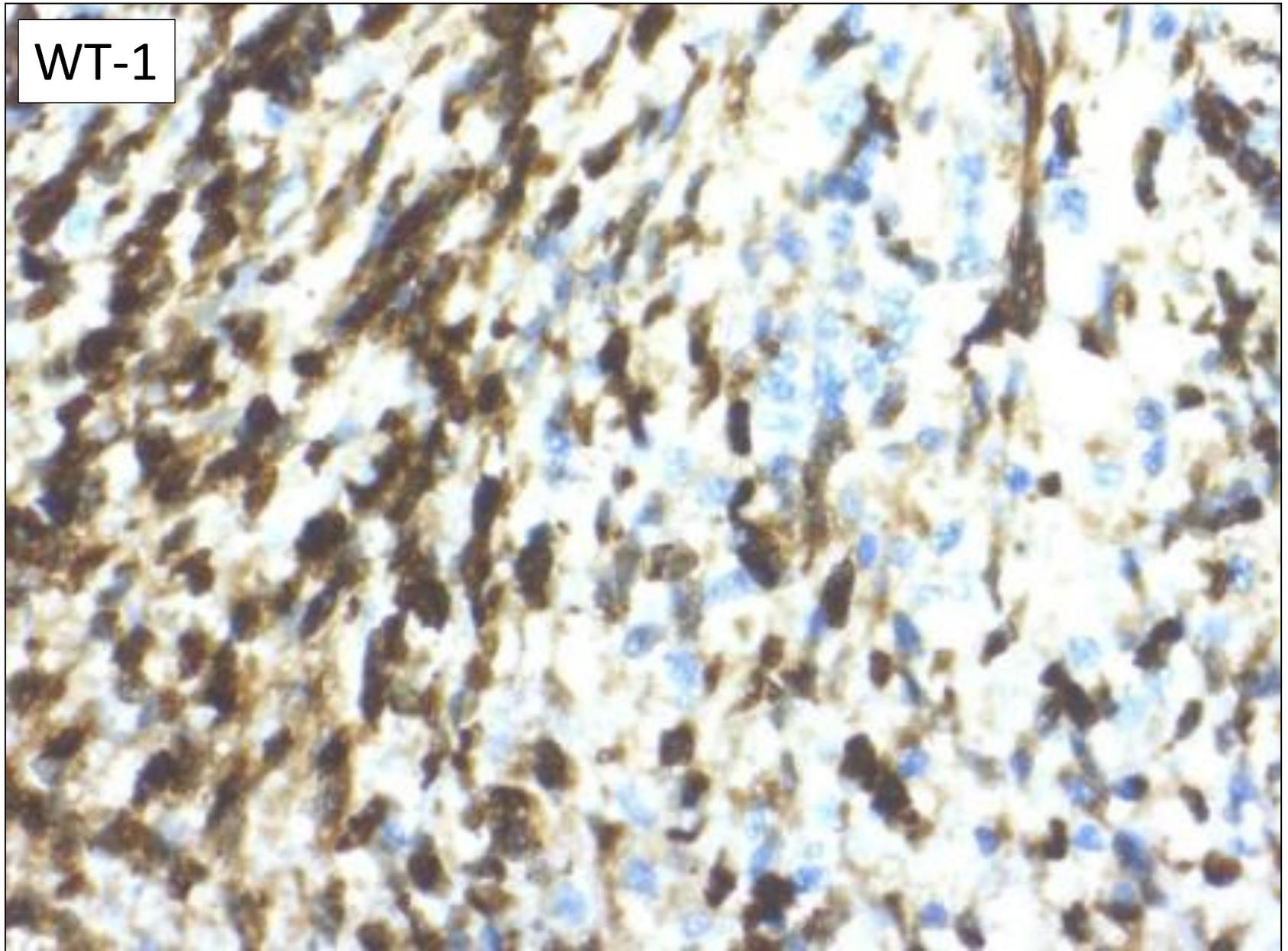
CD99



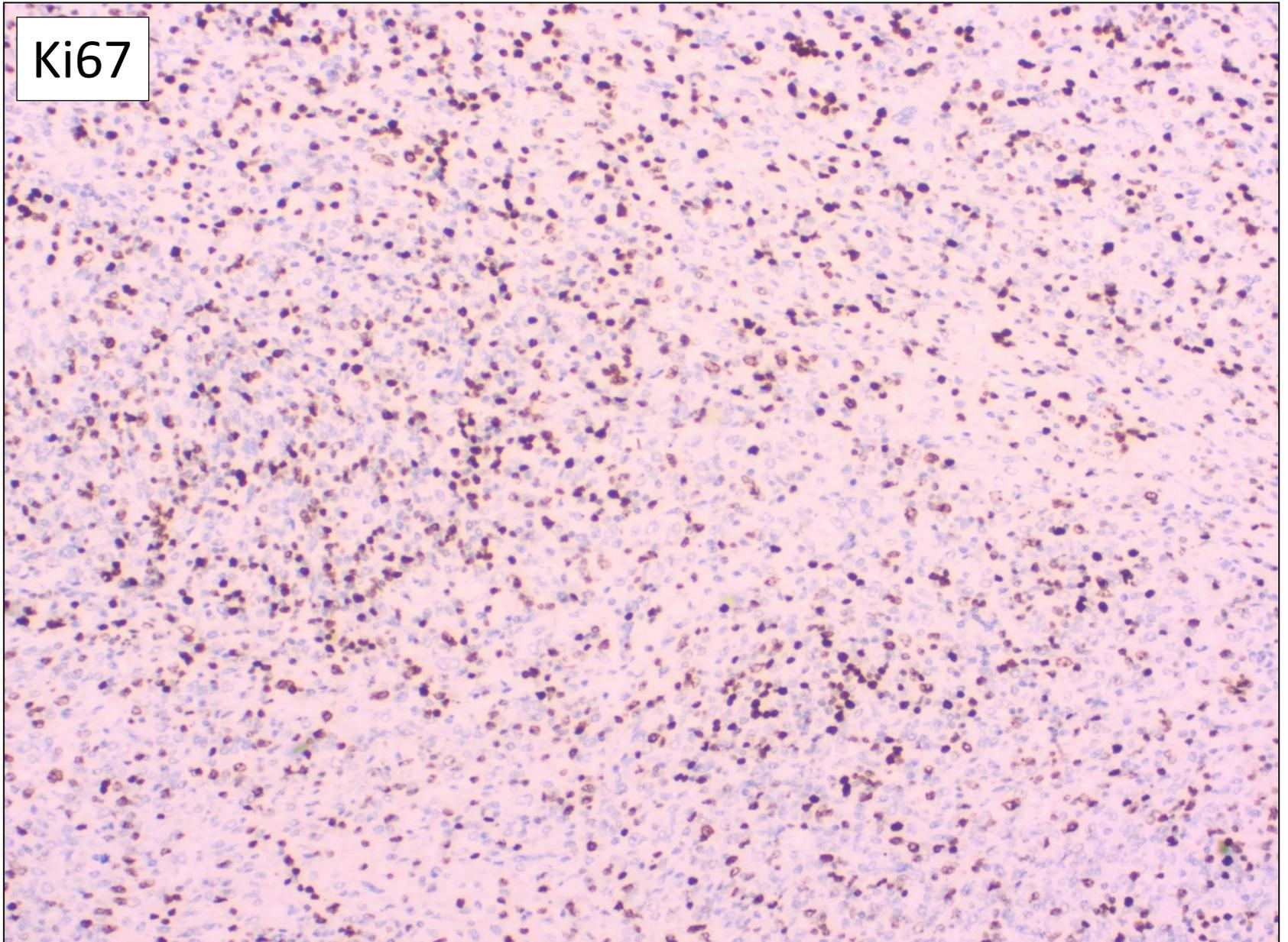
CD56



WT-1



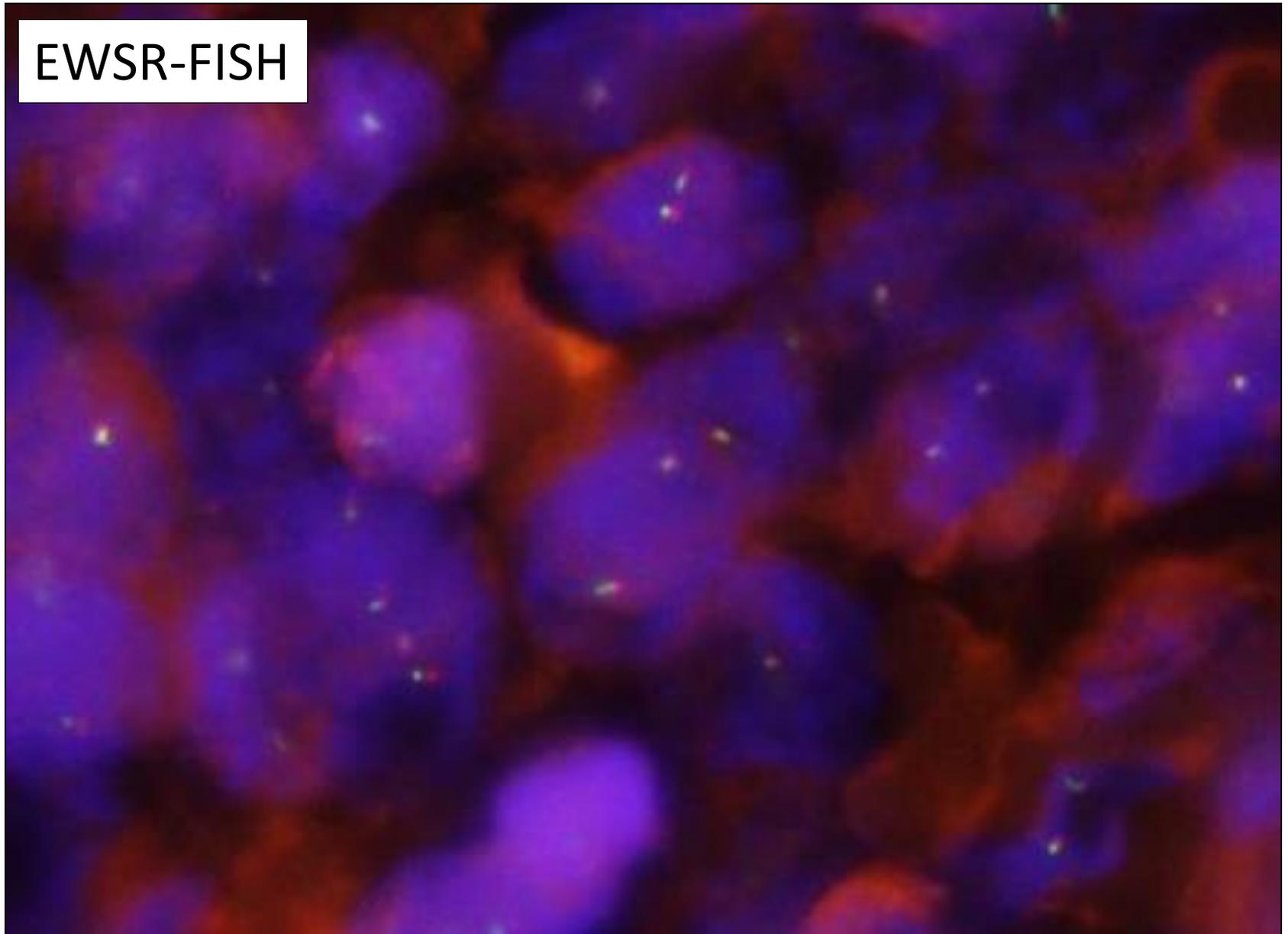
Ki67



## Immunhistochemie:

- Positiv: CD99, CD56, WT-1 (nukl.), Vimentin
- Negativ: Keratin, CK20, SALL-4, Aktin, Desmin, Myogenin, Caldesmon, Chromo, Synaptophysin, CD30, EMA, CD34, CD57, MPO, Perforin, Granzym B, CD20, CD3, CD4, CD8, CD68, INI1 (kein Verlust), TLE1, S-100.

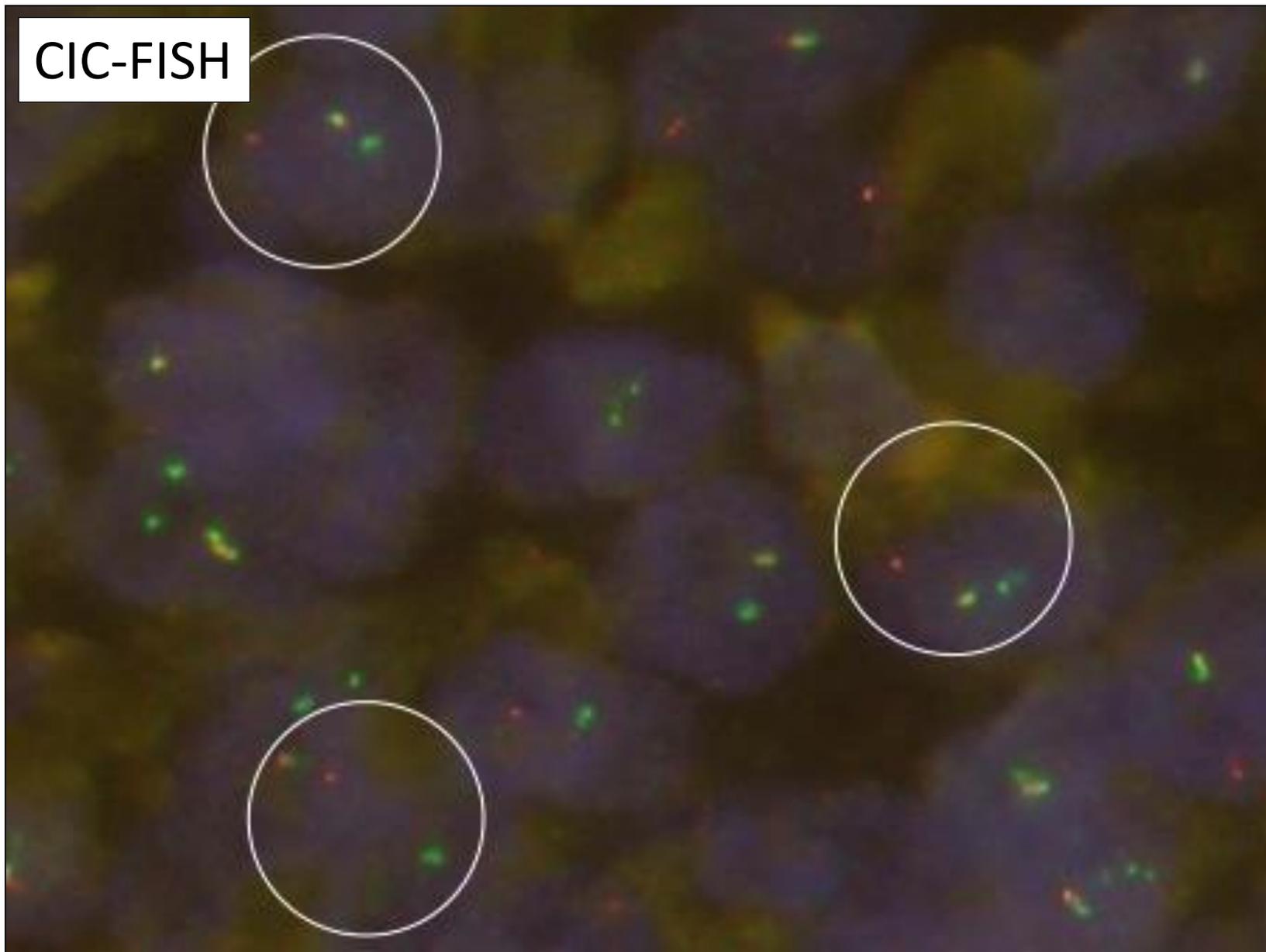
# EWSR-FISH



## Weitere molekularpathologische Untersuchungen:

- SS18-FISH (Synovialsarkom → negativ!
- BCOR-FISH (undifferenziertes klein-blau-rundzelliges Sarkom → negativ!)
- EWSR-FISH (Ewing Tumorfamilie → negativ!)

CIC-FISH



## Diagnose:

- CIC Fusion-positives Sarkom des Samenstranges
  - Gehört in die Gruppe der Ewing Tumorfamilie
  - EWSR1 negativ
  - Sehr schlechte Prognose
  - Bisher 115 Fälle beschrieben
  - Erster beschriebener Fall eines CIC Fusion-positiven Sarkoms im Bereich des Samenstranges

## Fazit für die Praxis:

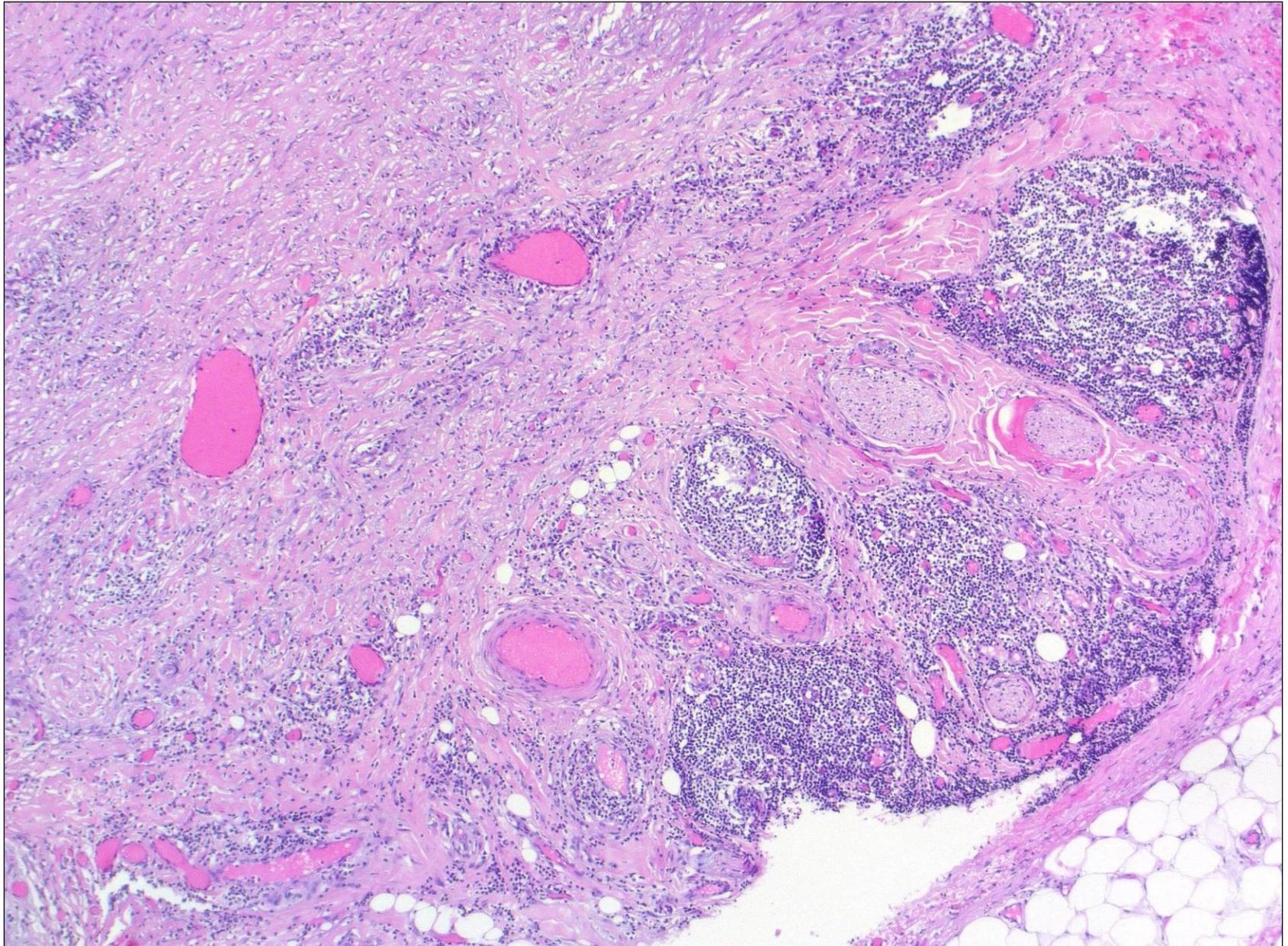
- Klein blau rundzellige Tumoren → CD99
- Differentialdiagnose:
  - Ewing Sarkom
  - T-lymphoblastisches Lymphom
  - Wenig differenziertes Synovialsarkom
  - Kleinzelliges Osteosarkom
  - Desmoplastisch rundzelliger Tumor
  - Merkelzellkarzinom
- Bei EWSR-1 Negativität an die Möglichkeit der CIC-Fusion oder BCOR- Fusion denken

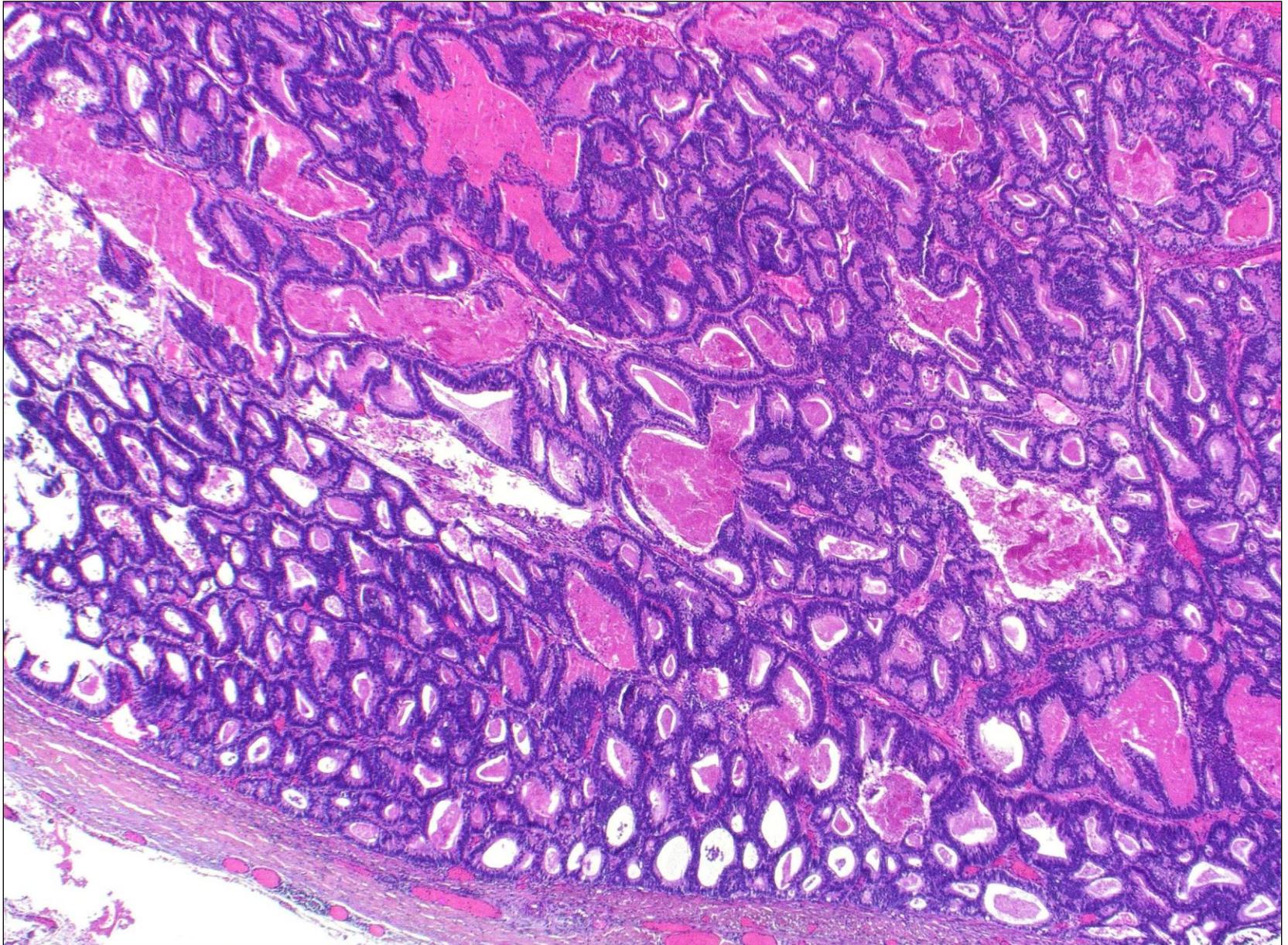
Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!

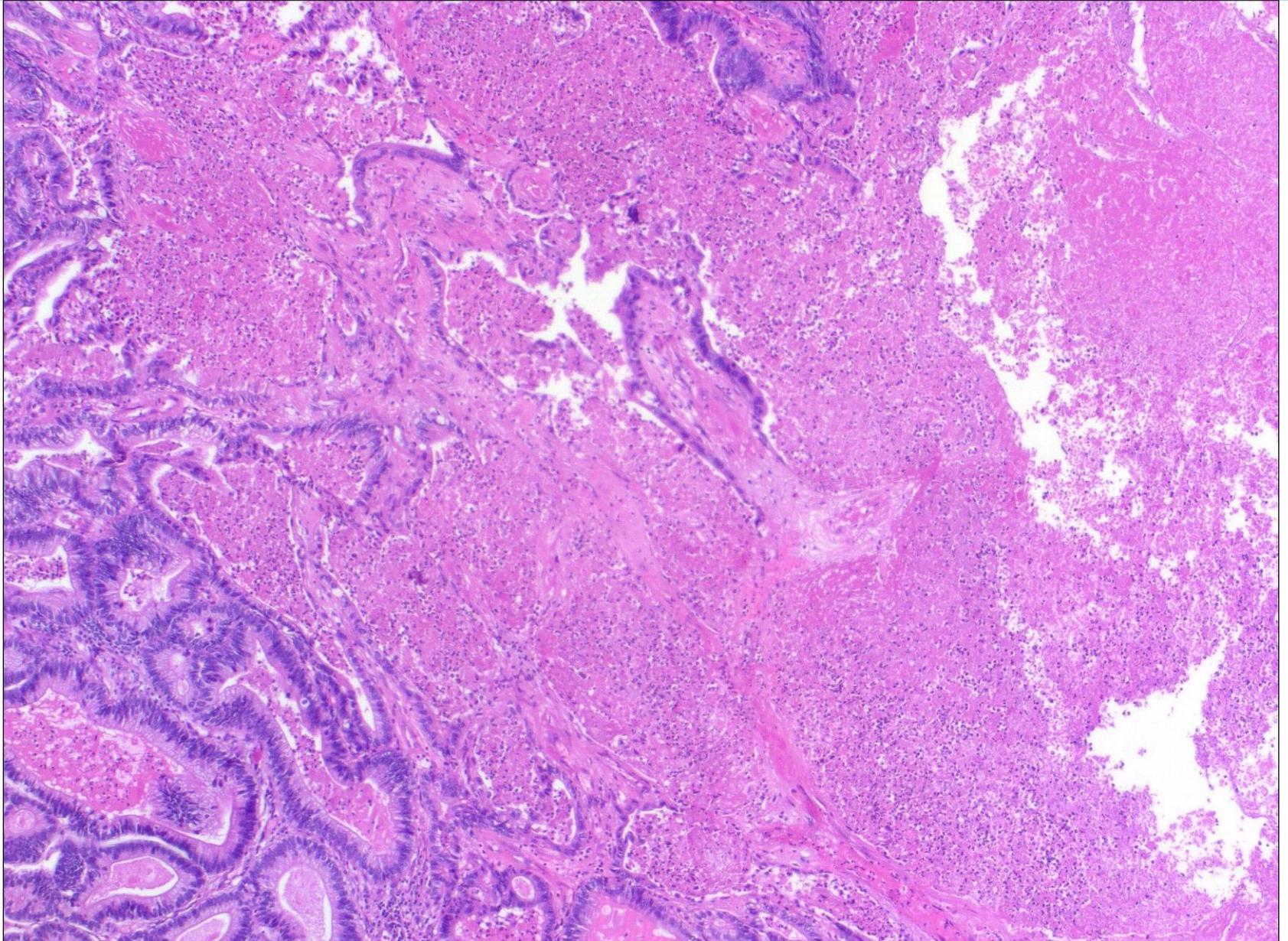
# Fall 6

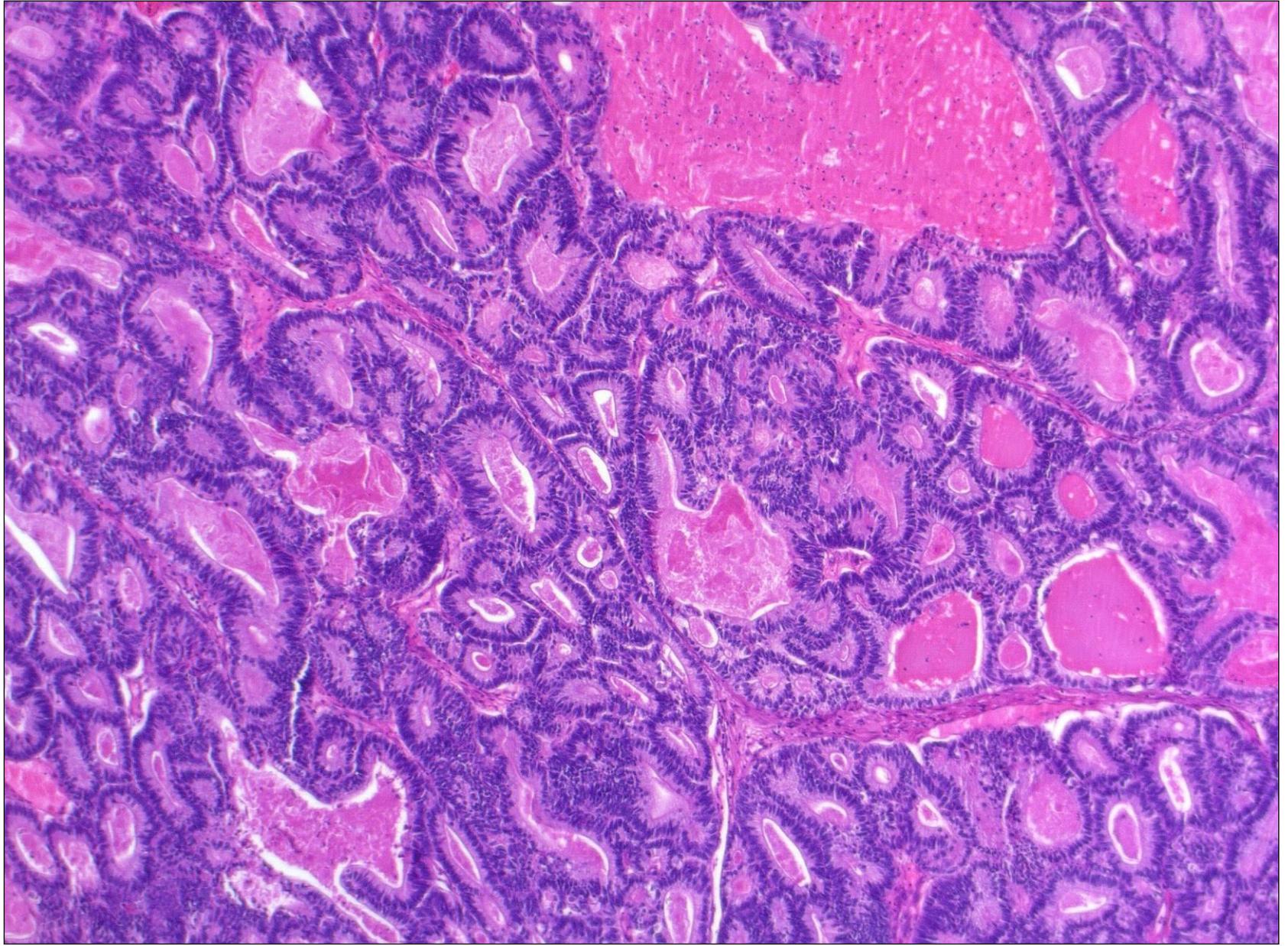
Felix Bremmer, Institut für Pathologie, Universitätsmedizin Göttingen

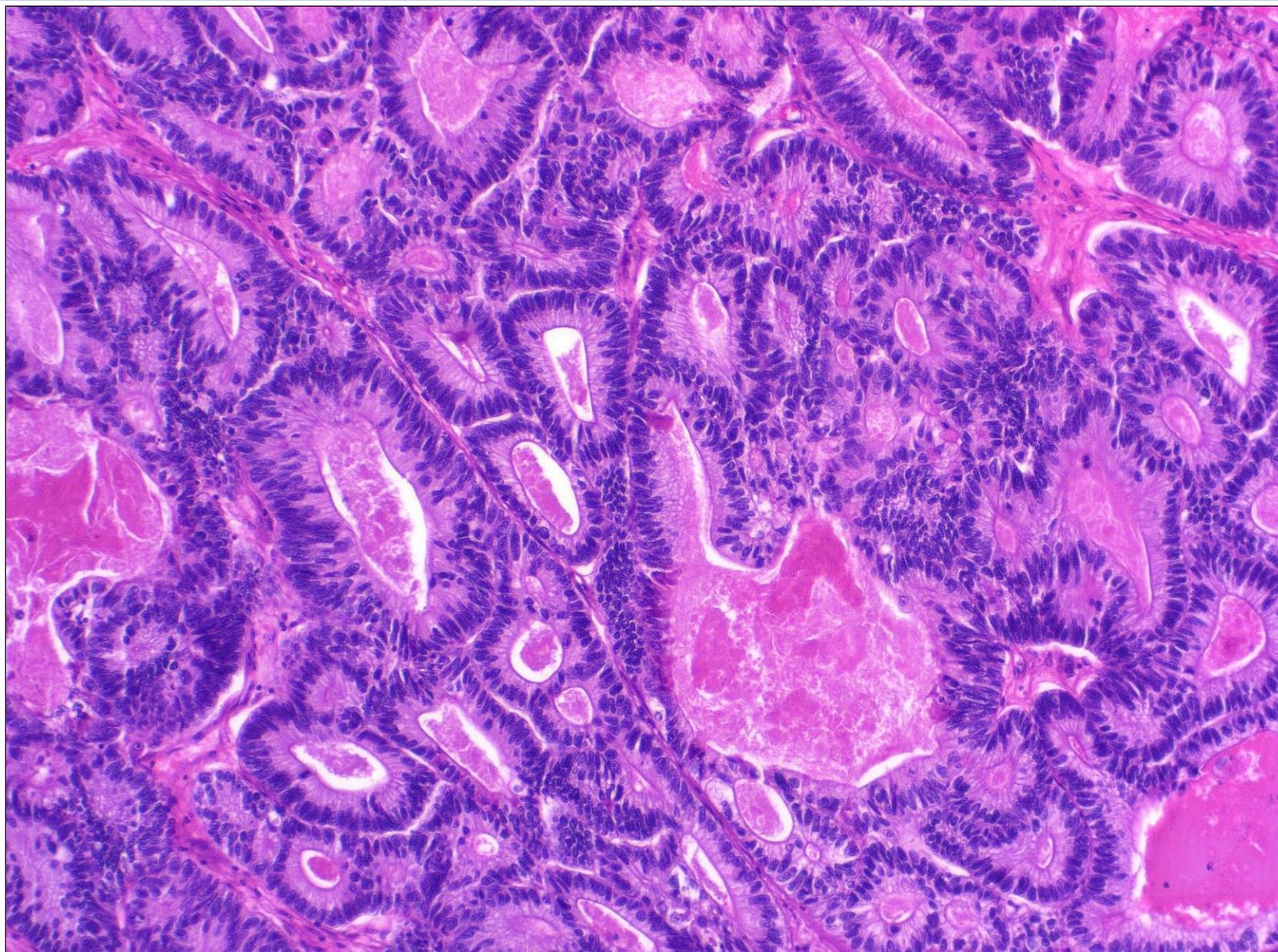
- Ein 56-jähriger Mann
- Wohl Zustand nach Hodenkarzinom (angeblich Seminom) vor etlichen Jahren.
- Im Rahmen einer Nachsorgeuntersuchung zeigte sich in der Computertomographie eine etwa 4cm große paravertebrale Raumforderung.
- Serologisch war das Alpha-Fetoprotein leicht erhöht.
- Frage der Klinik: Metastase eines Dickdarmkarzinoms?

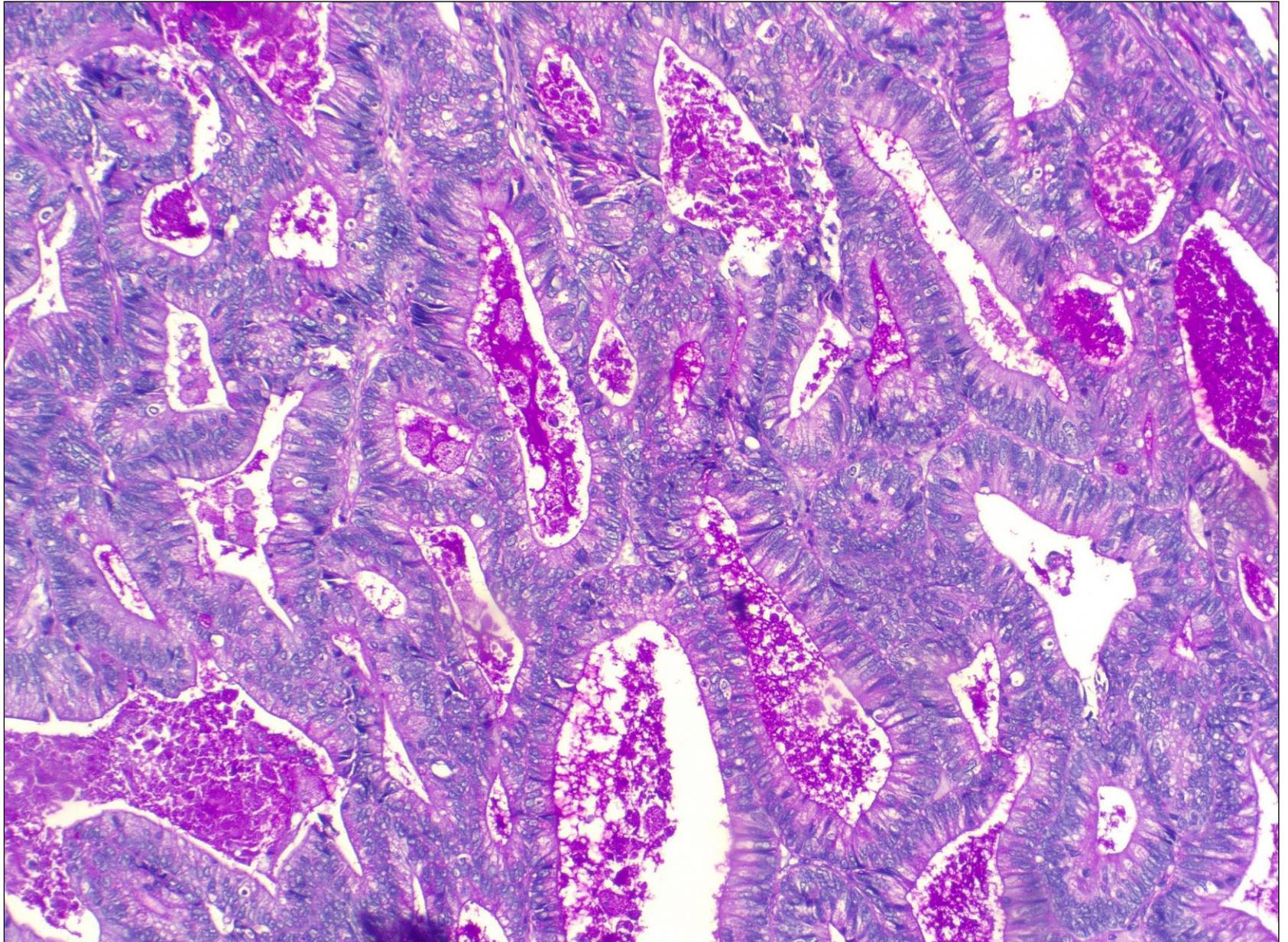


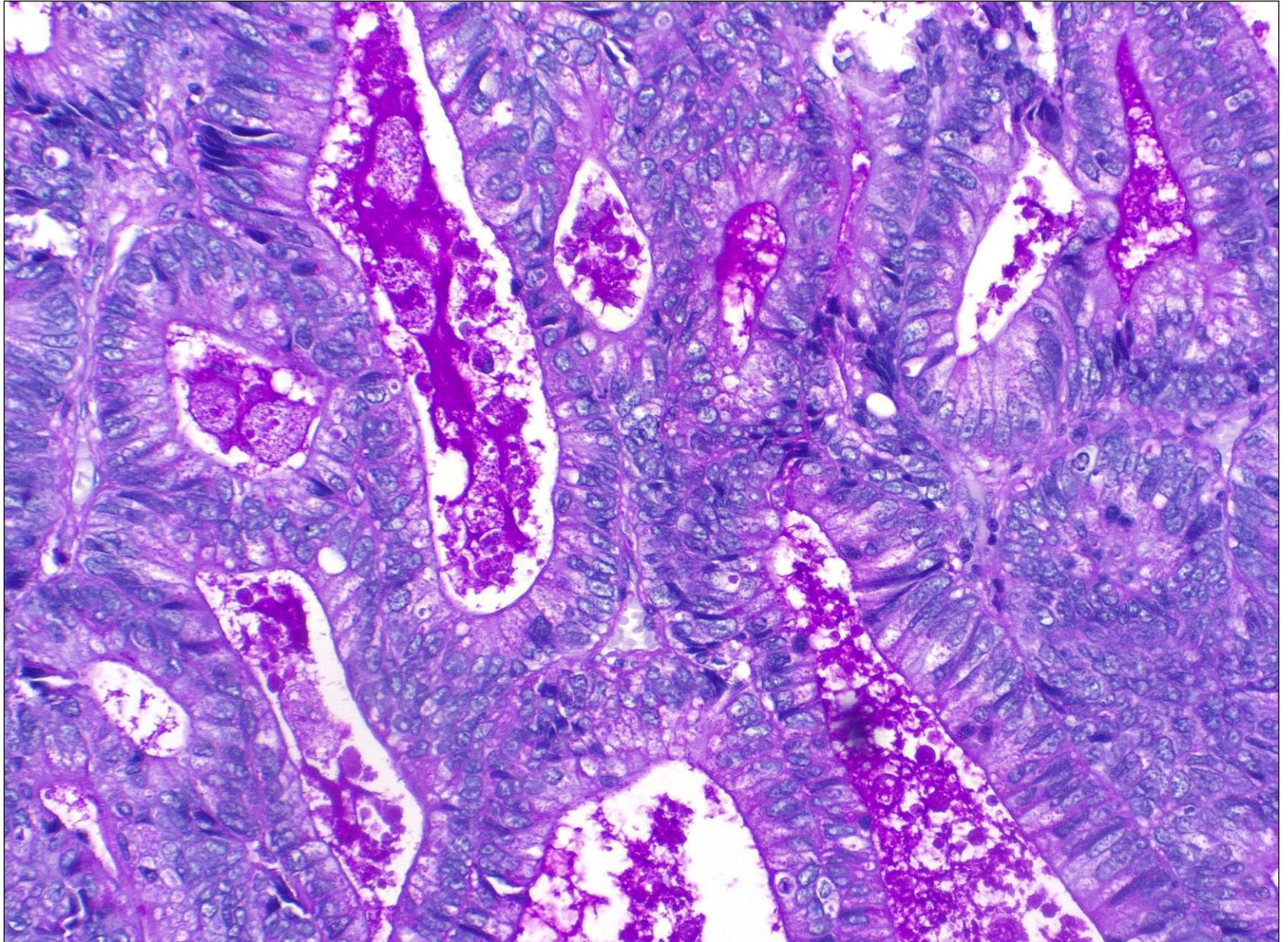


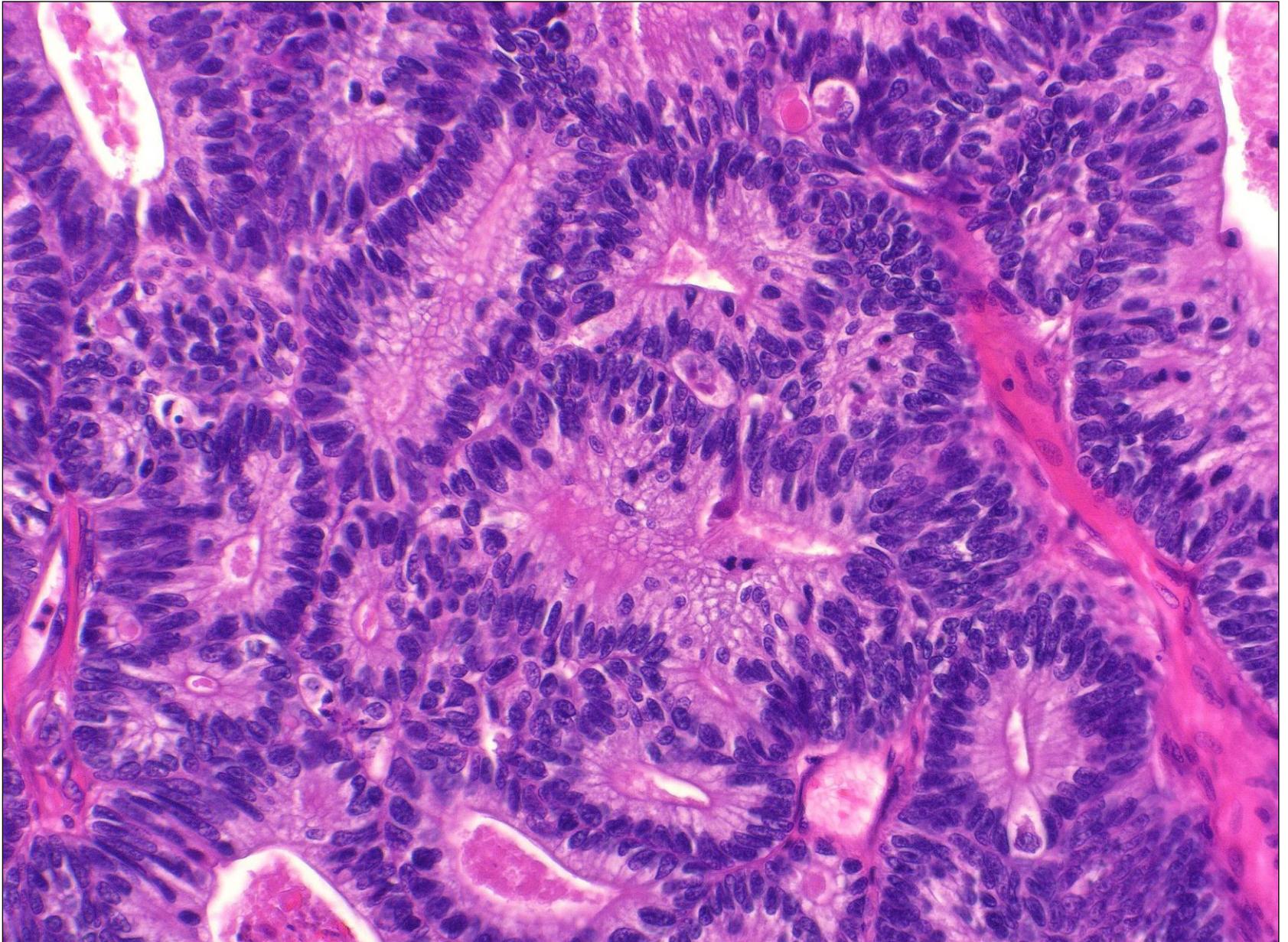


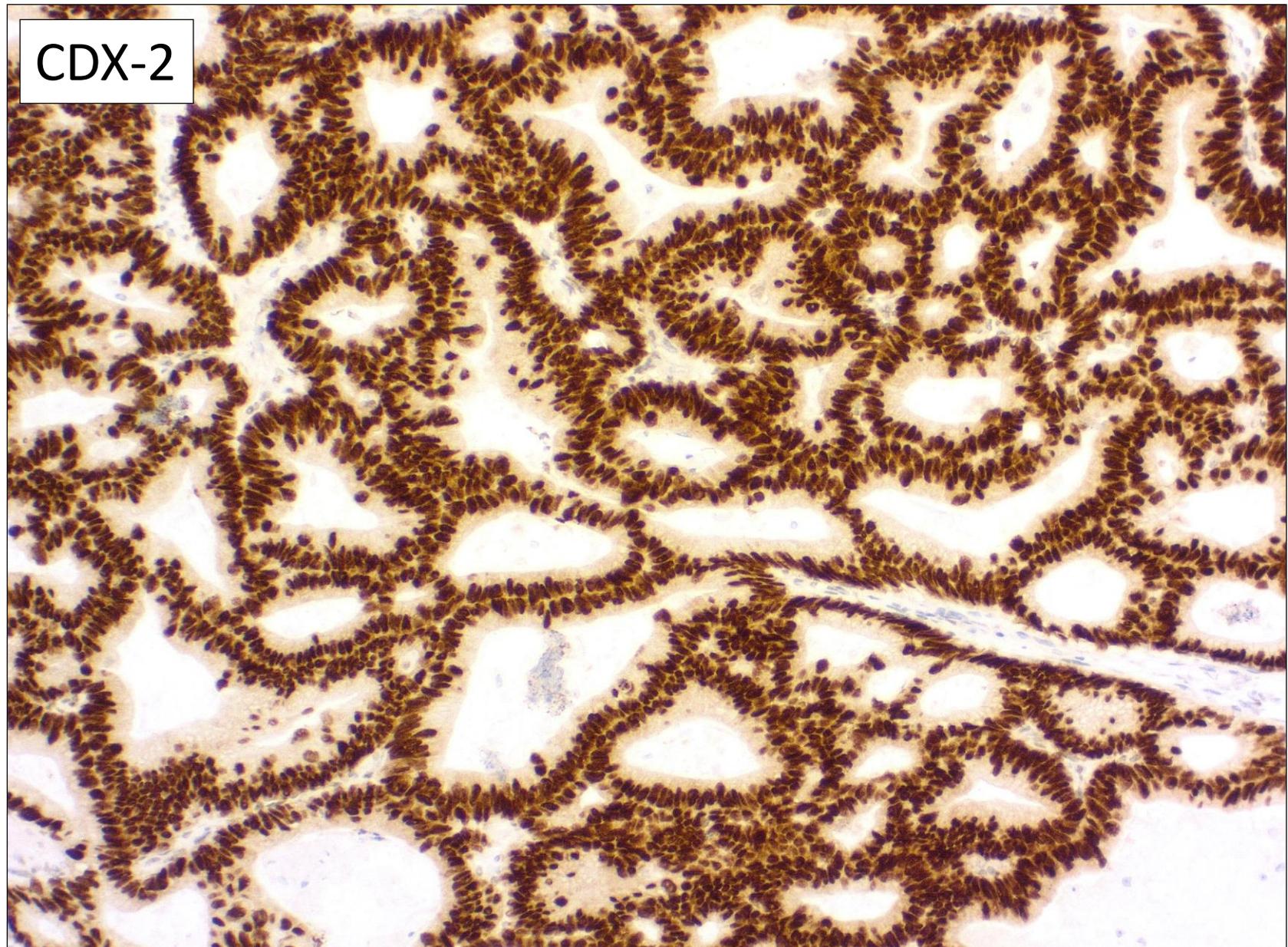




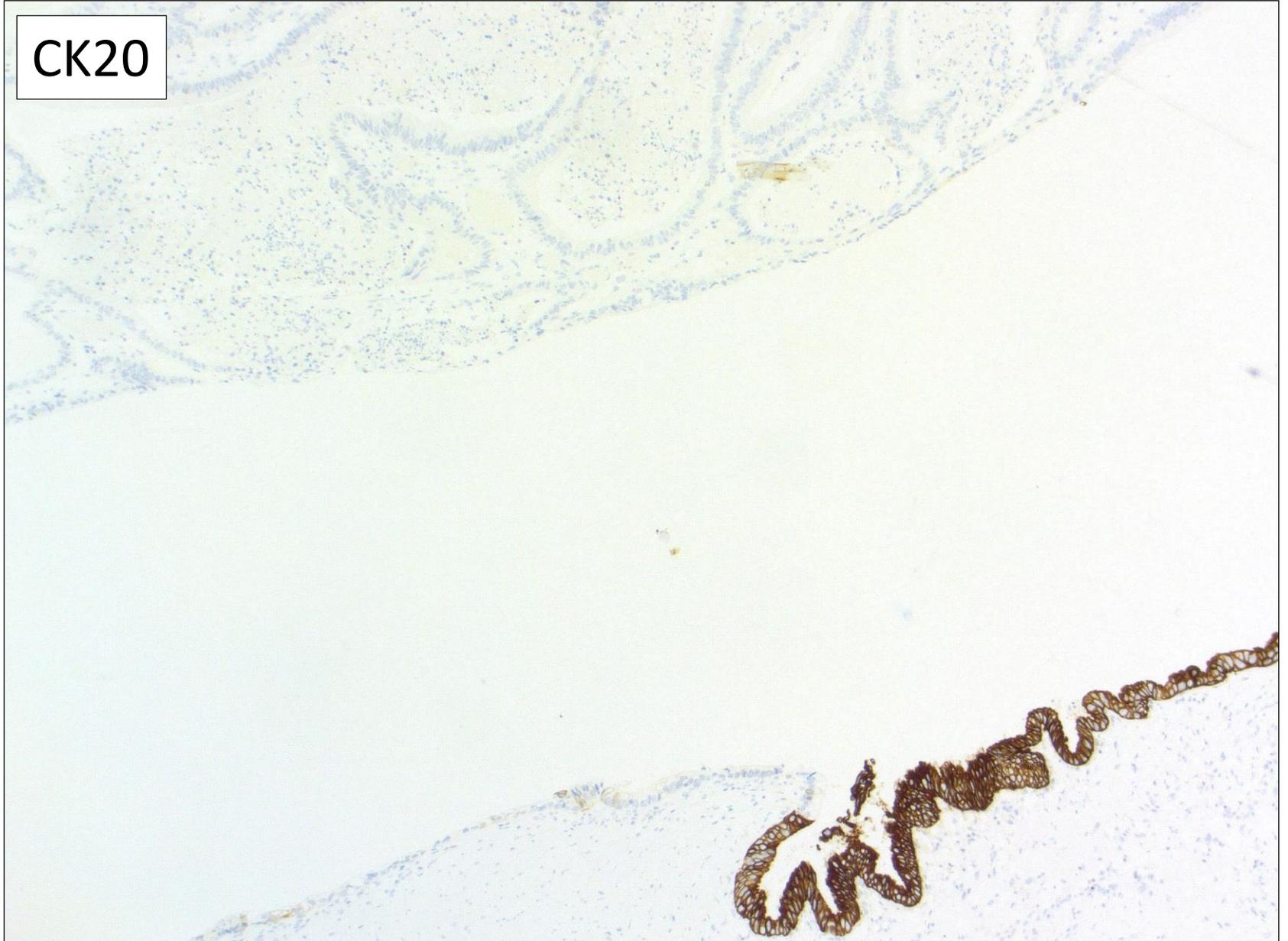


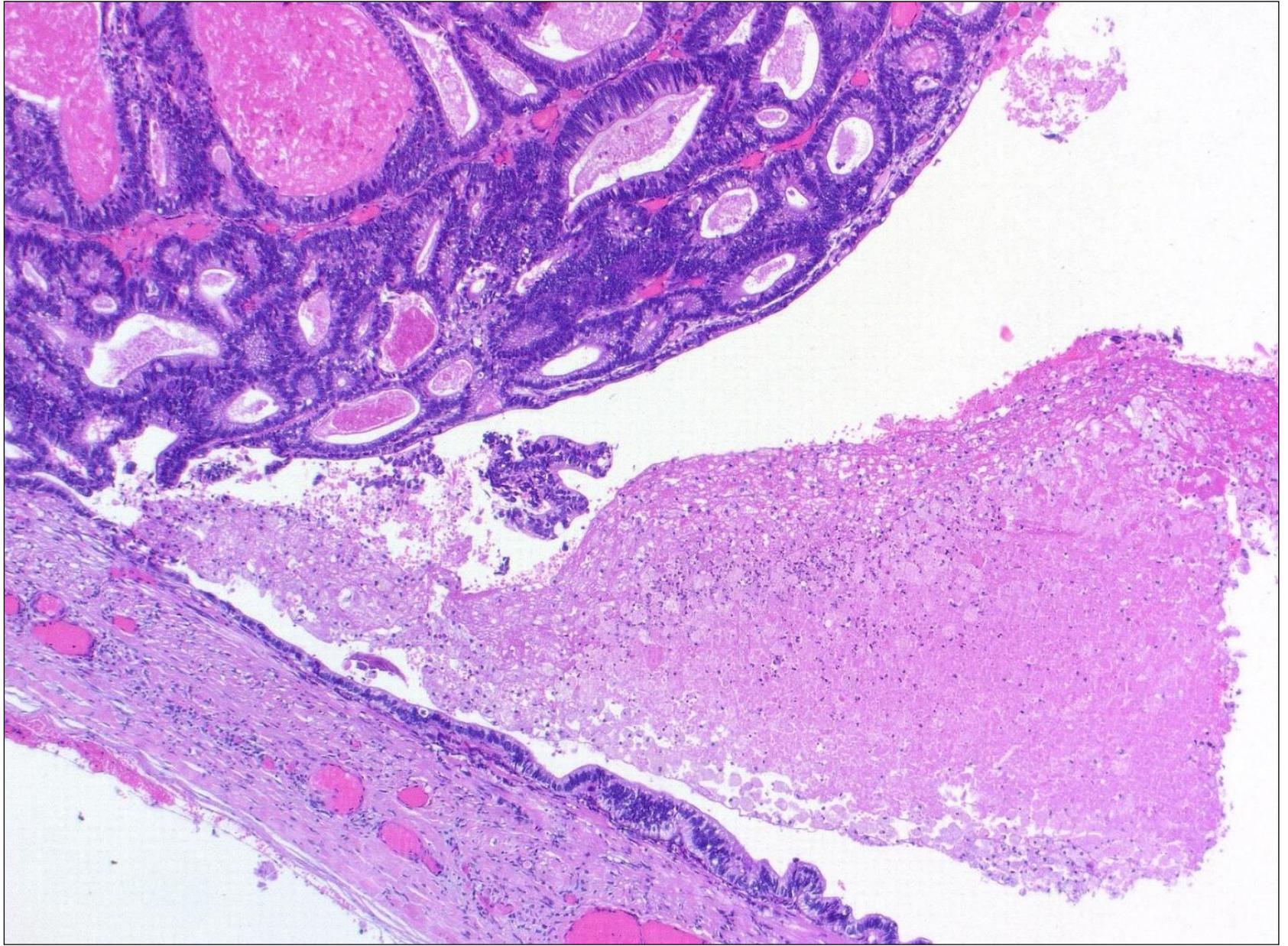




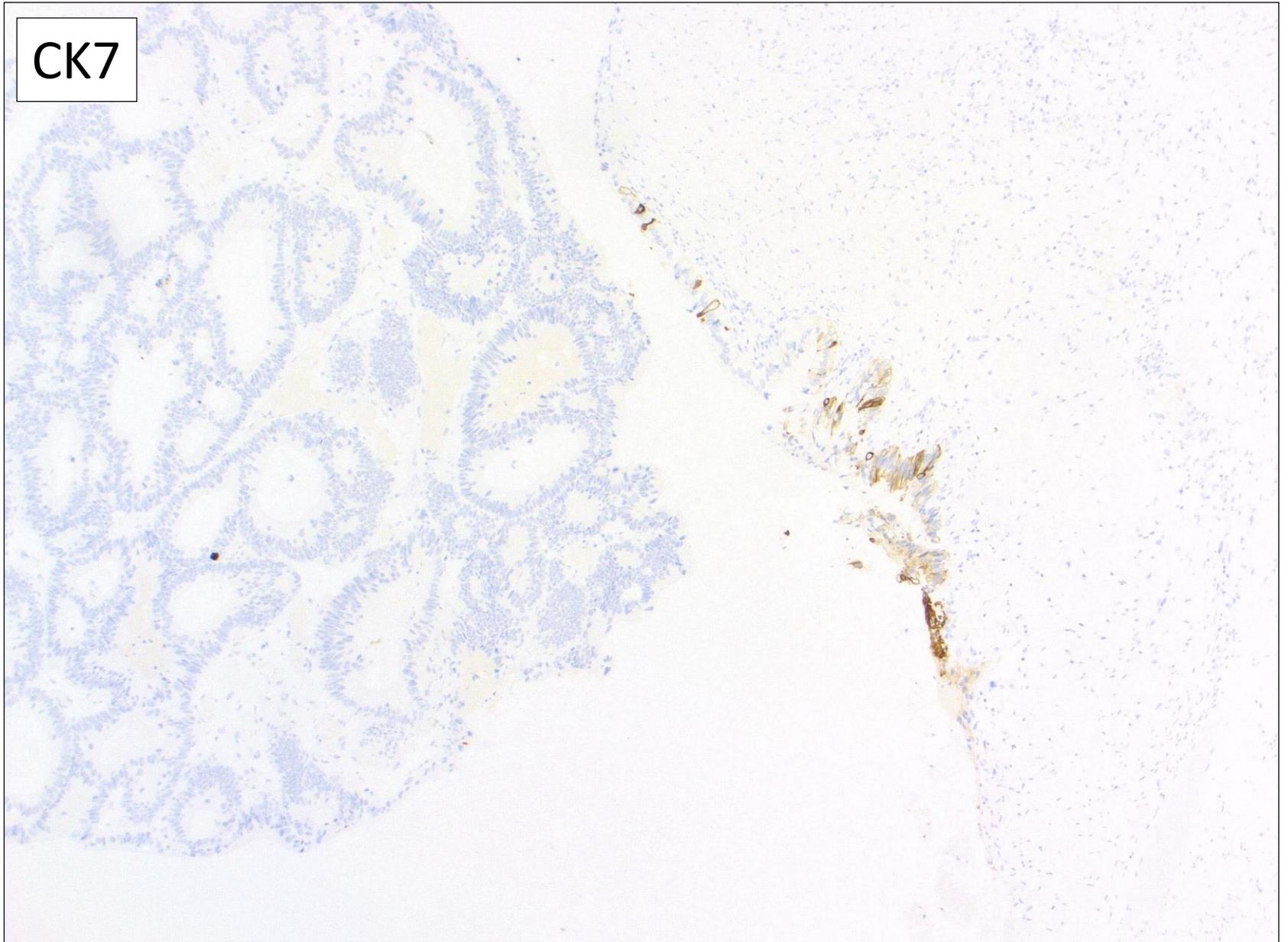


CK20





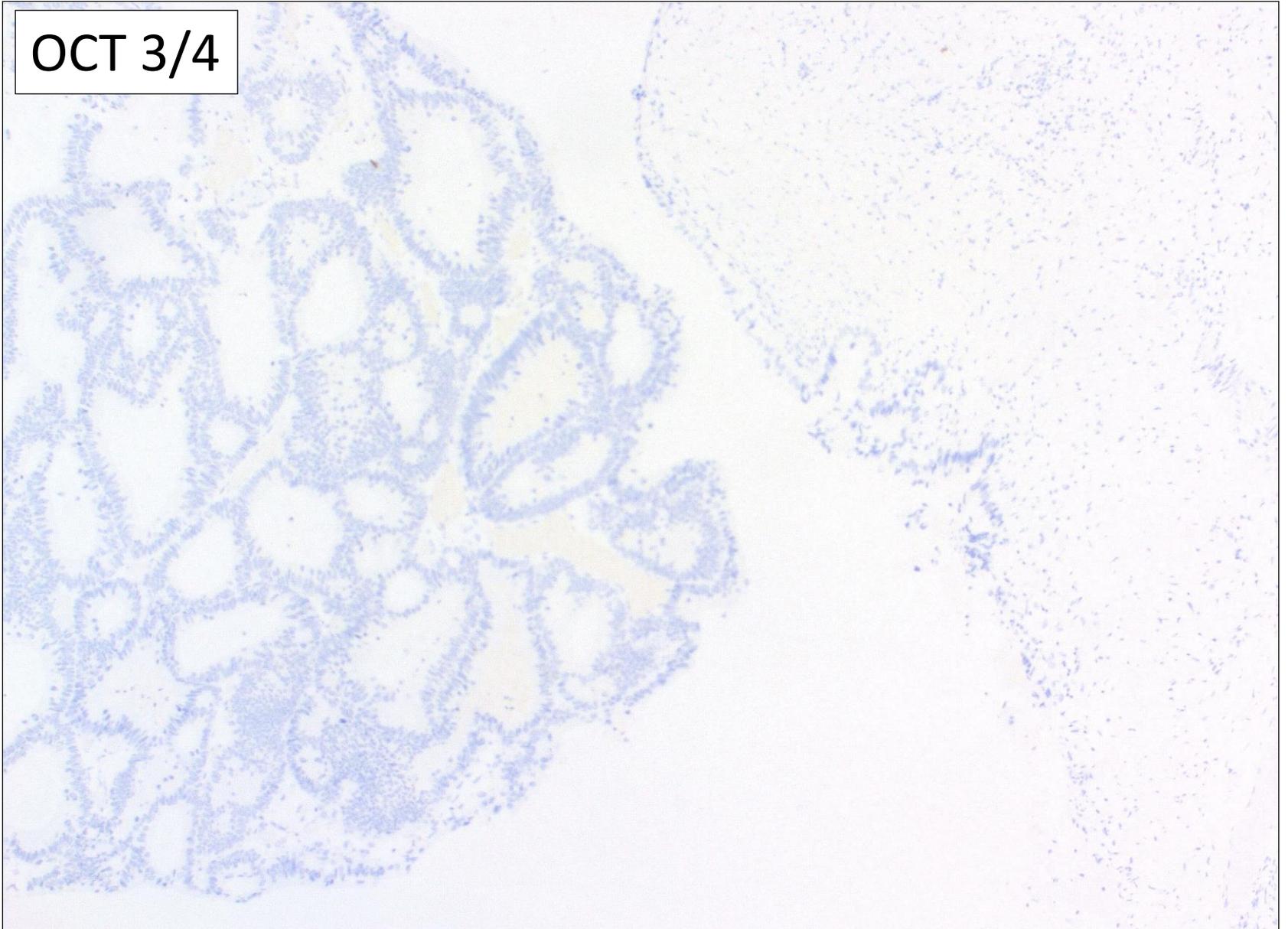
CK7



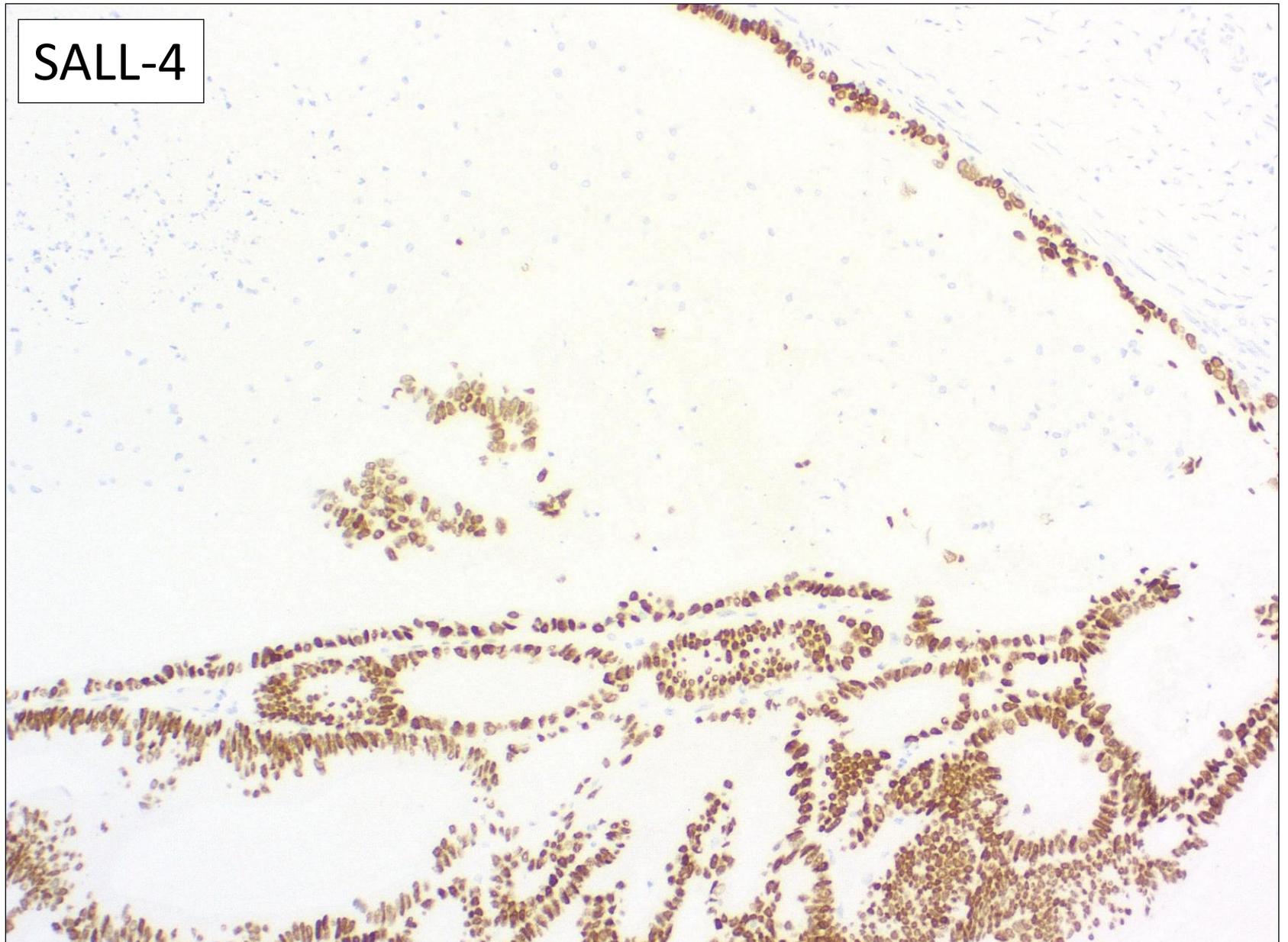
## Diagnose:

- Adenokarzinom mit CDX-2 Positivität. Der Befund passend zu einer Metastase eines Adenokarzinoms der Dickdarmschleimhaut
- Es erfolgte eine Gastroskopie und Koloskopie sowie CT-Untersuchungen → diese zeigten keinen Tumor.

OCT 3/4



SALL-4



## Zusammenfassung Immunhistochemie:

### Positiv:

CDX-2

SALL-4

### Negativ:

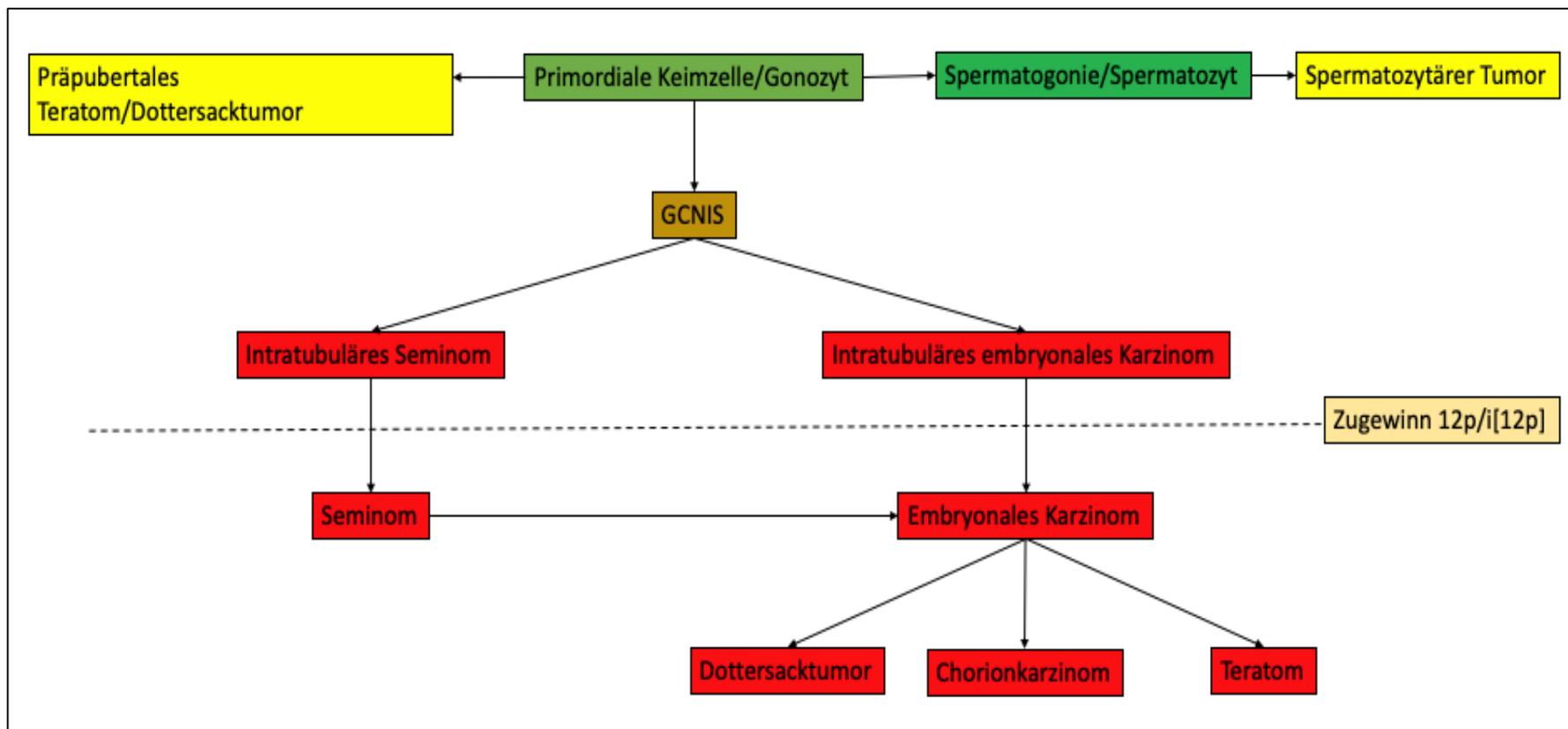
CK7

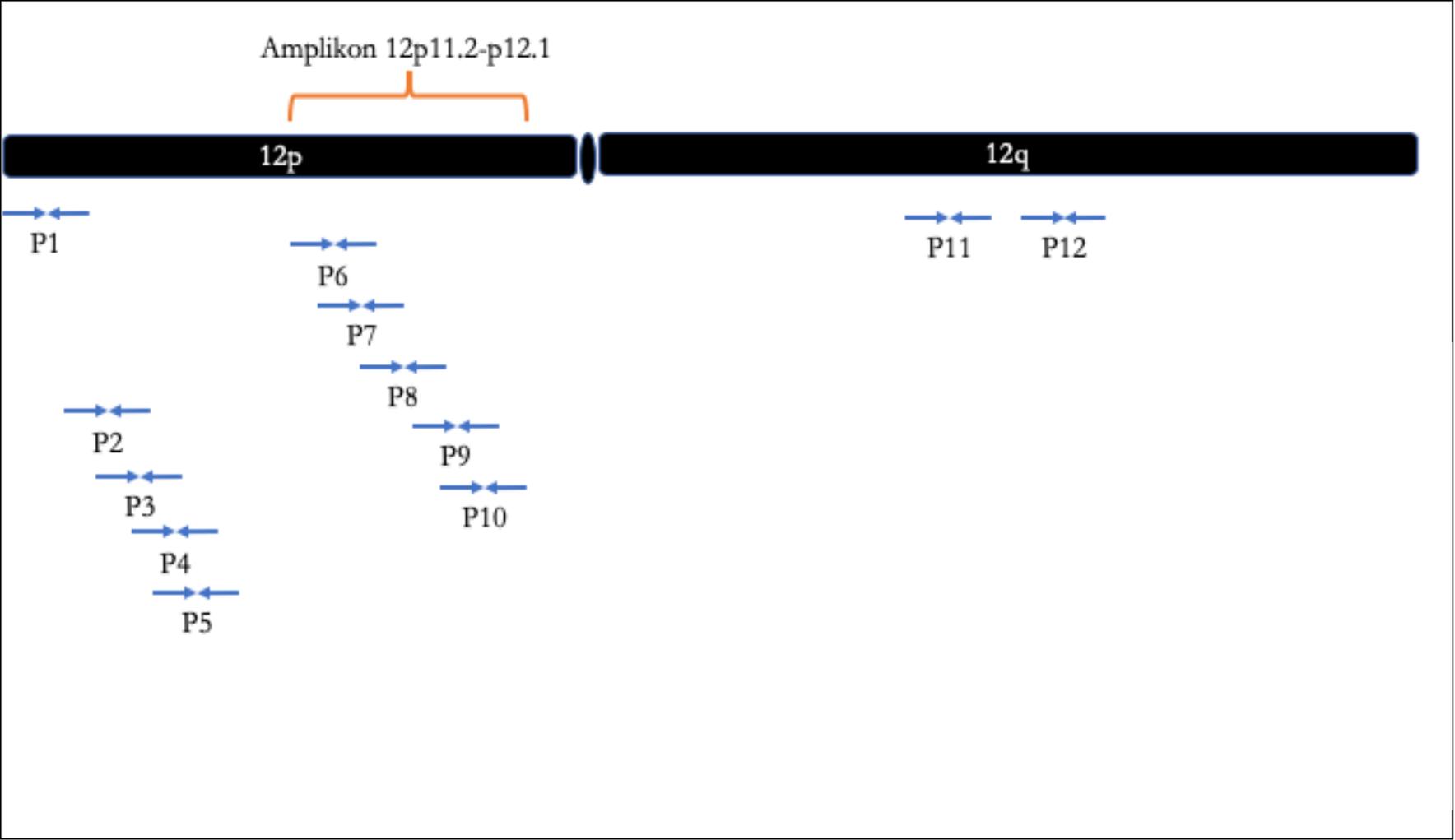
CK20

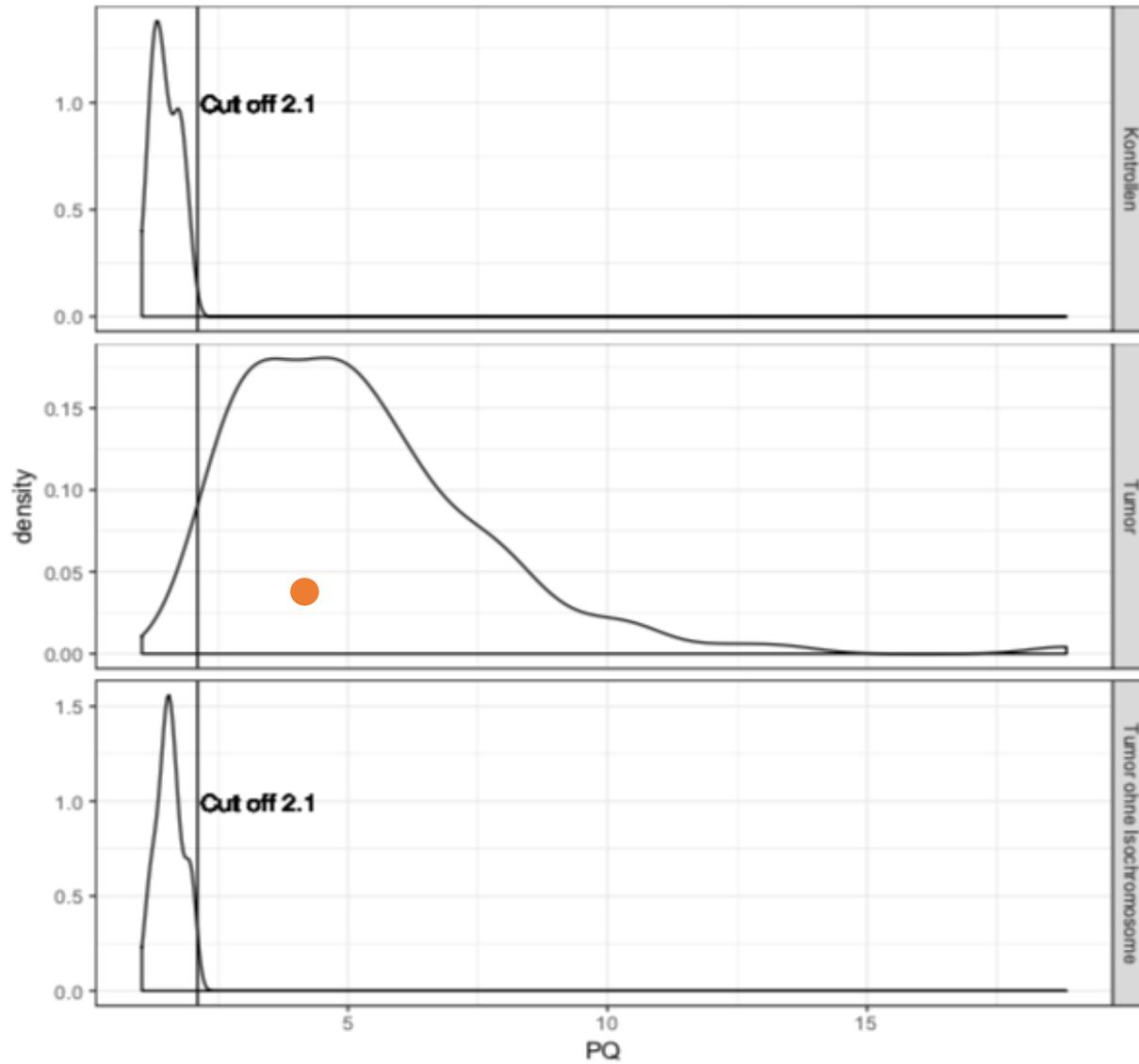
OCT3/4

Ein großer Teil maligner Keimzelltumoren sind durch das Auftreten eines Isochromosoms 12p (i12p) charakterisiert

Dieses entsteht beim Übergang einer GCNIS in einen invasiven Keimzelltumor







## Diagnose:

**Somatische Malignität** eines malignen Keimzelltumors des Hodens. Hier unter dem Bild eines **intestinalen Adenokarzinoms**.

## NGS Panel

- NRAS und KRAS negativ
- Nebenbefundlich Nachweis einer CTNNB1 Mutation (c.98C>A; pS33y)

## Fazit für die Praxis:

- Eine somatische Malignität ist insgesamt selten
- Bei 40-facher Vergrößerung sollte der Tumor 5mm messen
- Histologische Typen:
  - Sarkome (Rhabdomyosarkom, Leiomyosarkom, Angiosarkom)
  - Karzinome (NOS, plattenepithelial)
  - PNETs und Nephroblastome
- Immunhistochemie:
  - Verlust von OCT  $\frac{3}{4}$ , PLAP oder AFP aber SALL-4 Expression möglich!

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!



# RAS-Status bei trifokalem Kolonkarzinom mit Lebermetastase

86. Kasuistisches Forum Niedersachsen 27.04.2019

von Wasielewski / Frömmrich / Schneider



# 1 Klinik

---

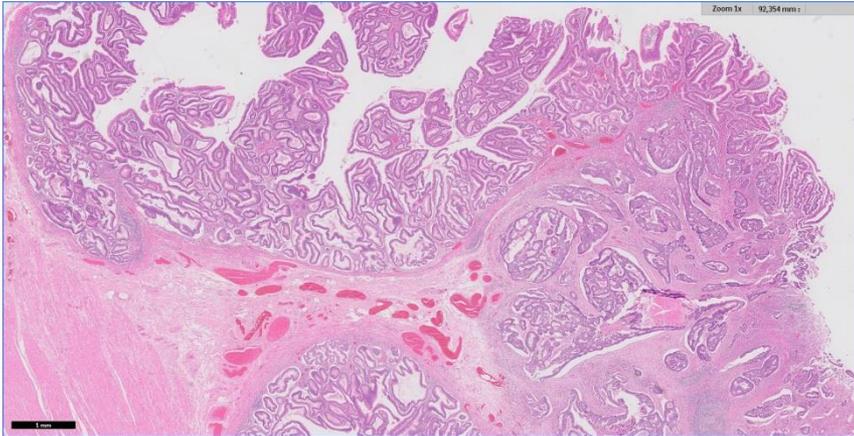
- Frau, 57 Jahre, Verdacht auf Appendizitis
- Erweiterte Hemicolektomie rechts + Rektosigmoidektomie und Leberstanze
- Trifokales CRC
  - I. Ascendens
  - II. Transversum
  - III. Rektum

---

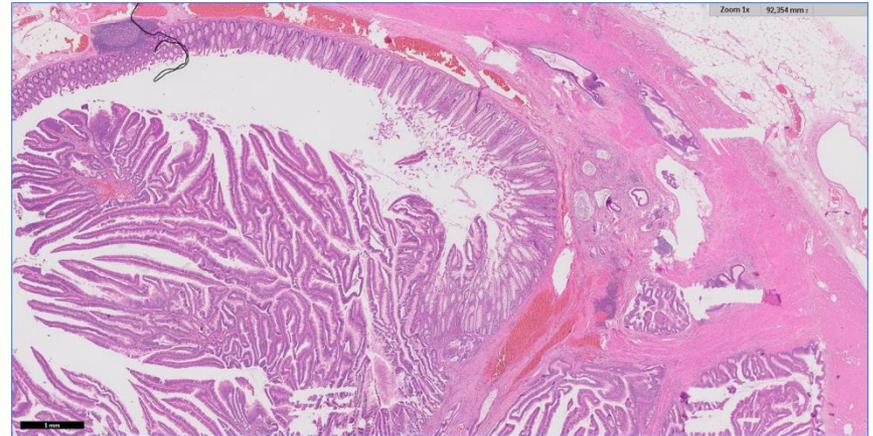
  - IV. Lebermetastase
- 5 Adenome (2 high grade, 3 low grade) Hemikolektomie rechts
- 2 Adenome (low grade) Rektosigmoidektomie

## 2 Histologie:

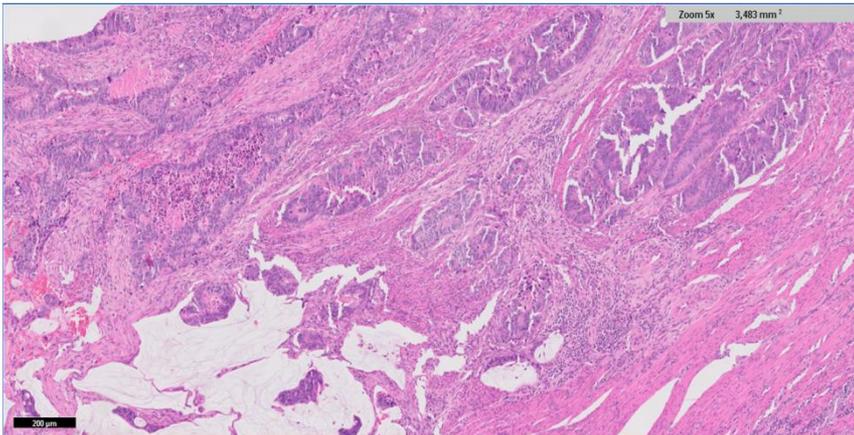
I. Ca ascendens, 84mm, pT1



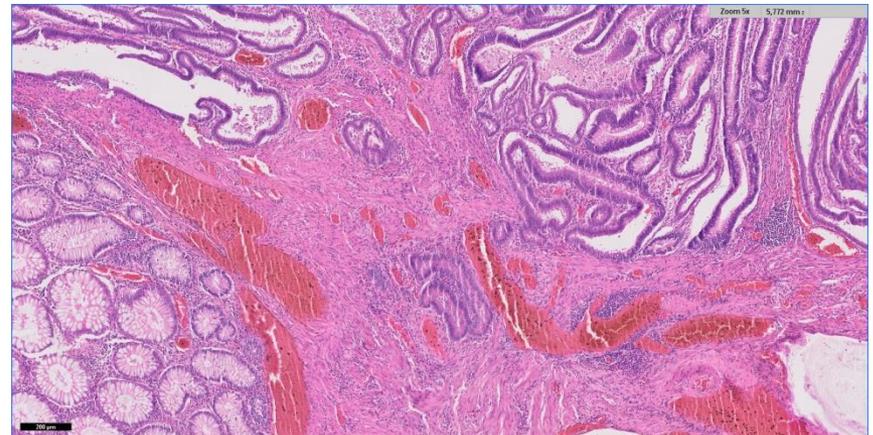
II. Ca transversum, 62mm, pT3



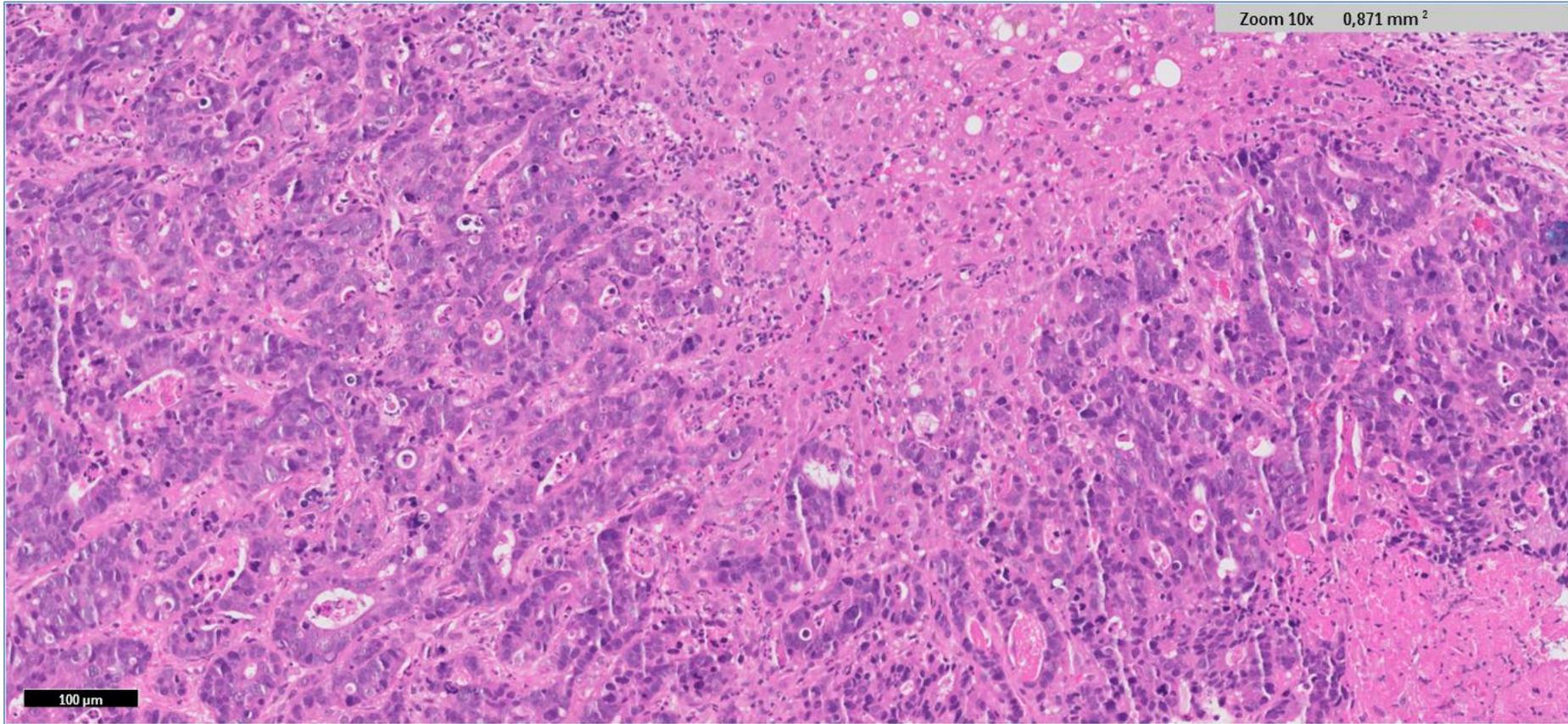
III. Ca Rektum, 55mm, pT3



V. Adenome Colon, max. 25 mm



## 2 Histologie: IV. Leber

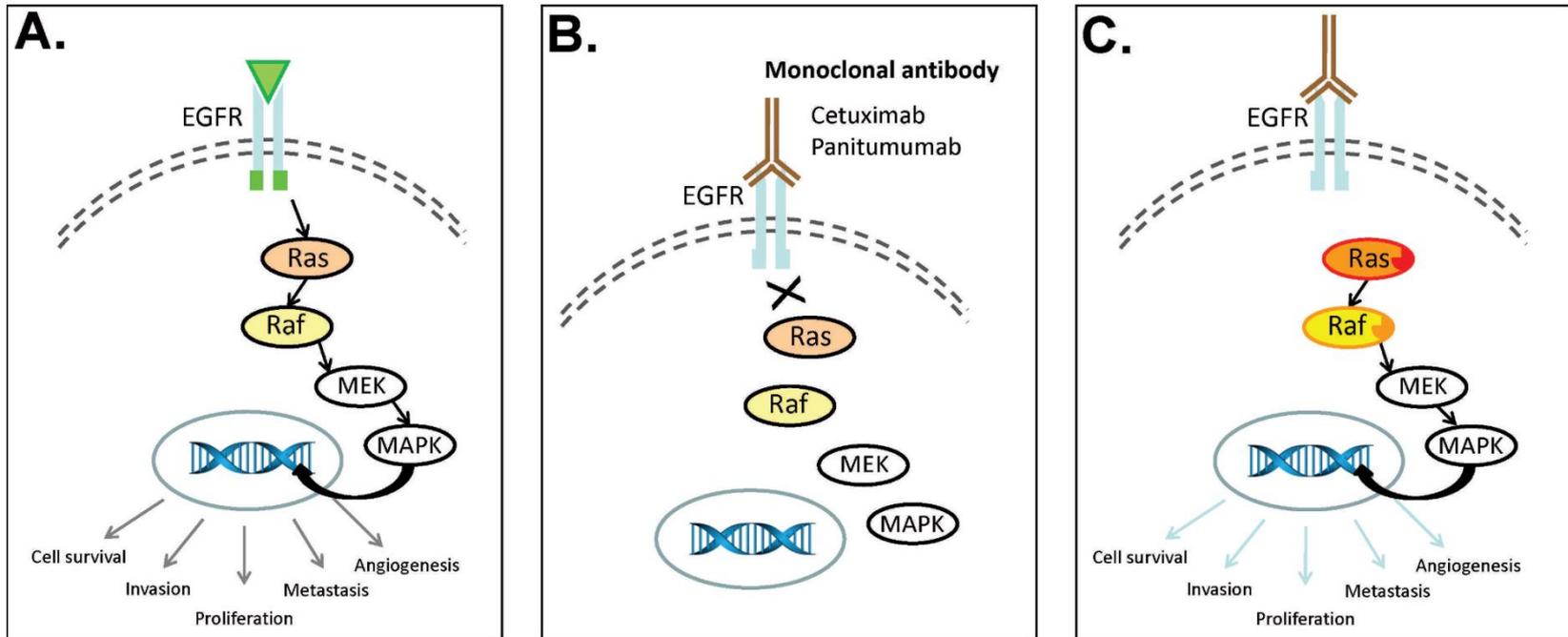


### 3 Molekularpathologie

---

- Leitliniengerecht erfolgte eine molekularpathologische Untersuchung der Mikrosatellitenstabilität und KRAS, NRAS und BRAF
- Therapierelevant sind in erster Linie KRAS und NRAS Mutationen
- 35-43% aller CRC sind KRAS-mutiert

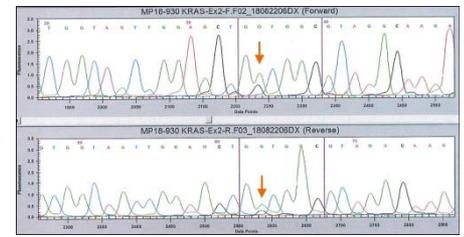
# Folgen der RAS-Mutation im mCRC für die Antikörper-Therapie



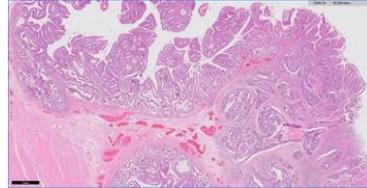
Molecular Diagnostics of Colorectal Cancer—Bedeir & Krasinskas; Arch Pathol Lab Med—Vol 135, May 2011

- A: normaler Signalweg nach Bindung eines Liganden (grünes Dreieck)
- B: Unterbindung des Signalwegs durch monoklonalen Antikörper
- C: Autonome Weiterleitung des Signals bei mutiertem RAS

# 3 Molekularpathologische RAS-Analyse

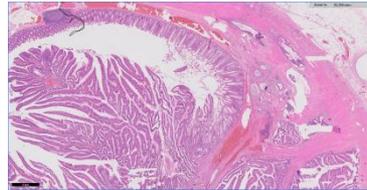


I. Tumor Colon ascendens



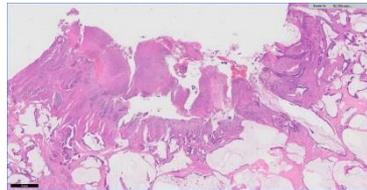
KRAS Exon 2:  
c.35G>C; p.G12A

II. Tumor Colon transversum



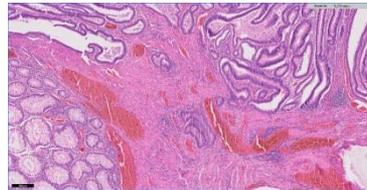
KRAS Exon 2:  
c.35G>T; p.G12V

III. Rektum



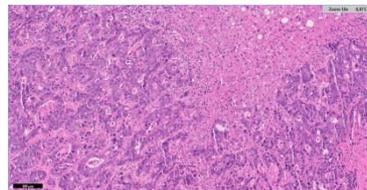
KRAS Exon 2:  
c.38G>A; p.G13D

IV. Adenom high grade



KRAS Exon 2:  
c.35G>C; p.G12A  
KRAS Exon 2:  
c.35G>T; p.G12V

V. Lebermetastase



KRAS:  
wt; NRAS: wt

## 4 Zusammenfassung

---

- Drei synchrone CRC mit divergenten KRAS Mutationen
- Zwei Adenome, high grade Dysplasie mit KRAS Mutationen
- Diskordanz Primarii vs. Metastase
- Alle Tumore: CDX2/SATB2/CK20 pos., Mikrosatellitenstabil (MSS), BRAF-WT

## 5 Fragen

---

- Ursache für drei (Primär?)-Tumore
  - Attenuierte familiäre adenomatöse Polyposis oder MUTYH-assoziierte Polyposis
  - Zufällig verschiedene KRAS-Mutationen der Primarii
- Diskordanz Primärtumoren und Metastase
  - Weiterer Tumor mit KRAS Wildtyp?
  - Parallele Progression
  - Intratumorale Heterogenität
- Therapie
  - Therapie angepasst an Primarius oder Metastase?

# Parallele Progression vs lineare Progression

---

- Parallel progression of primary tumours and metastases, Klein 2009

Primärläsion (klinisch nicht detektierbar)



Zellen ohne vollständig malignen Phänotyp disseminieren



Zellen durchlaufen somatische Progression peripher, metastastisches Wachstum (hierbei Selektion von Tumorzellklonen mit besonders guter Anpassung an die neue Lokalisation)



Diskordanz zwischen Primärtumor und Metastase

- Lineare Progression (Leslie Fould)

Tumorzellen durchlaufen multiple, sukzessive Mutationsgeschehen



Selektion für autonome Proliferation



Finale klonale Expansion korreliert mit Tumorgroße



Späte Disseminierung und „Metastasenschauer“ (Konkordanz)

## 6 Intratumorale Heterogenität

---

- KRAS mutation status is highly homogeneous between areas of the primary tumor and the corresponding metastasis of colorectal adenocarcinomas: one less problem in patient care, Petaccia de Macedo et al 2017
  - 101 von 102 Patienten mit Homogenität im Primärtumor
  - 1 von 102 Patienten mit zwei verschiedenen KRAS-Mutationen im Primärtumor

## 6 Intratumorale Heterogenität

---

- KRAS mutation analysis: a comparison between primary tumours and matched liver metastases in 305 colorectal cancer Patients, Knijn et al 2011
  - 3,6% Diskordanz Primarius/Metastase (11 Patienten)
  - Hierbei 5 von 11 Patienten mit KRAS-mutiertem Primarius und Wildtyp der Lebermetastase, also 2% mit klinisch relevanter Diskordanz
  - Untersuchung weiterer Tumorareale
  - 2 von 11 zeigten Heterogenität im Tumor
  - 1 mit Wildtyp und Mutation im Primärtumor

## 6 Intratumorale Heterogenität

---

- Optimal detection of clinically relevant mutations in colorectal carcinoma: sample pooling overcomes intra-tumoral heterogeneity, Nelson et al 2018
  - Untersuchung von 6 verschiedenen Genen (KRAS, NRAS, HRAS, EGFR, PIK3CA, BRAF)
  - Untersuchung von drei Arealen pro Tumor
  - Intratumorale Heterogenität bezüglich KRAS-Mutation in 2% aller untersuchten Fälle
  - Bezogen auf alle untersuchten Gene intratumorale Heterogenität von 11%

## 8 Follow-up

---

- Patientin erhält seit dem 09.07.2018 bis heute eine FOLFOX/Bevacizumab Therapie, welche bis heute andauert
- Auf eine Anti-EGFR-Therapie wurde bei KRAS-Mutation der Primärtumore bislang verzichtet

- Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!