

3.13 PÄDOPATHOLOGIE

Gabriele Amann, Manfred Ratschek

EINLEITUNG

Die Standards in Kinderpathologie umfassen die für das Kindesalter spezifischen soliden Tumoren, die Besonderheiten der Obduktion bei Fehlbildungen und bei perinatalen Todesfällen sowie die Diagnostik von Innervationsstörungen des Darms.

Erkrankungen, die in gleicher Form auch im Erwachsenenalter vorkommen, werden unter den jeweiligen Organ-Kapiteln erörtert.

TEIL I

SPEZIFISCHE SOLIDE TUMOREN

EINLEITUNG: Im Folgenden soll lediglich auf die, in anderen Fachgebieten nicht abgehandelten, weitgehend Kindheits-spezifischen neoplastischen Hauptgruppen **Periphere Neuroblastische Tumoren** (Neuroblastom) sowie **Nieren- und „hepatozelluläre“ Tumoren des Kindesalters** eingegangen werden, für die, wegen ihrer absoluten Seltenheit, multinationale therapeutische Protokolle erstellt wurden, die Richtlinien zur Bearbeitung und Diagnosestellung (inklusive Referenzbefundung) beinhalten.

Die ausführlichen Studienprotokolle aller, in Therapiestudien erfassten, Tumoren des Kindesalters mit den, die Pathologie betreffenden Abschnitten, können entweder bei den lokalen kinderonkologischen Zentren oder auch im St. Anna Kinderspital angefordert werden.

PERIPHERE NEUROBLASTISCHE TUMOREN („NEUROBLASTOM“)

Da für die Stratifizierung der therapeutischen Protokolle dieser Tumorgruppe **genetische/biologische Befunde mitentscheiden**, ist hier das Einhalten der Richtlinien zur Bearbeitung des Tumormaterials von essentieller Bedeutung.

Therapeutische Hauptgruppen definieren sich wie folgt:

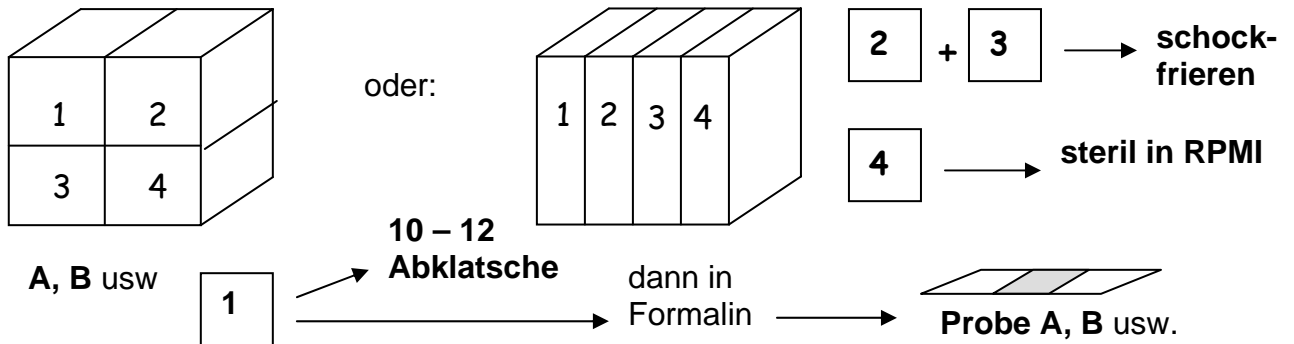
- „INFANT PROTOCOL“: Kinder < 1 Jahr
- Lokalisierte Tumoren („LNESG2“): Stadium 1 und 2, nicht *MYCN* amplifiziert
- UNRESECTABLE tumors“: Stadium 3, nicht *MYCN* amplifiziert
- „HIGH RISK tumors“: Stadium 4 **oder** *MYCN* amplifiziert

A. HANDHABUNG VON TUMORMATERIAL

- 1) Tumormaterial muss nativ und steril beim Pathologen einlangen
Verteilung bzw. Bearbeitung ist Aufgabe des Pathologen!
- 2) Versand der BIOLOGISCHEN PROBEN an:
Prof. Dr. Peter Ambros, Forschungsinstitut LAB-DIA (ehem. CCRI)
St. Anna Kinderspital, Kinderspitalgass 6, 1090 Wien

I: TUMORRESEKTION

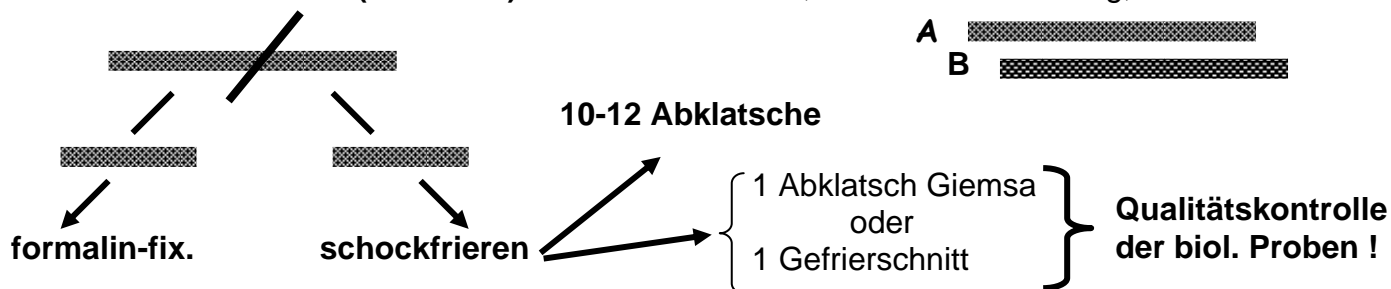
Tumor entlang des größten Durchmessers aufschneiden
Material (ca 1cm³) von mindestens zwei, wenn möglich makroskopisch unterschiedlichen, Arealen entnehmen, entsprechend kennzeichnen (A, B, usw) und wie folgt verteilen:



WICHTIG: Der **Prozentsatz vitaler neuroblastischer/gangliozytärer Kerne** der biologischen Proben A,B, usw. **muss** im pathologischen Befund **festgehalten sein**, (bezw. dem Biologen mitgeteilt werden), um die Qualität dieser Proben abzusichern. (**≥ 60% erforderlich** für verwertbare southern blot- und PCR-Analyse!!)

II. TUMORBIOPSIE

- **OFFENE BIOPSIE:** Zumindest 2 Proben zu ca 1cm³ erforderlich
Verfahren wie bei Tumorresektion
- **NADELBIOPSIE (TRU CUT):** Zumindest 2 Stück, mindestens 1cm lang, 18G



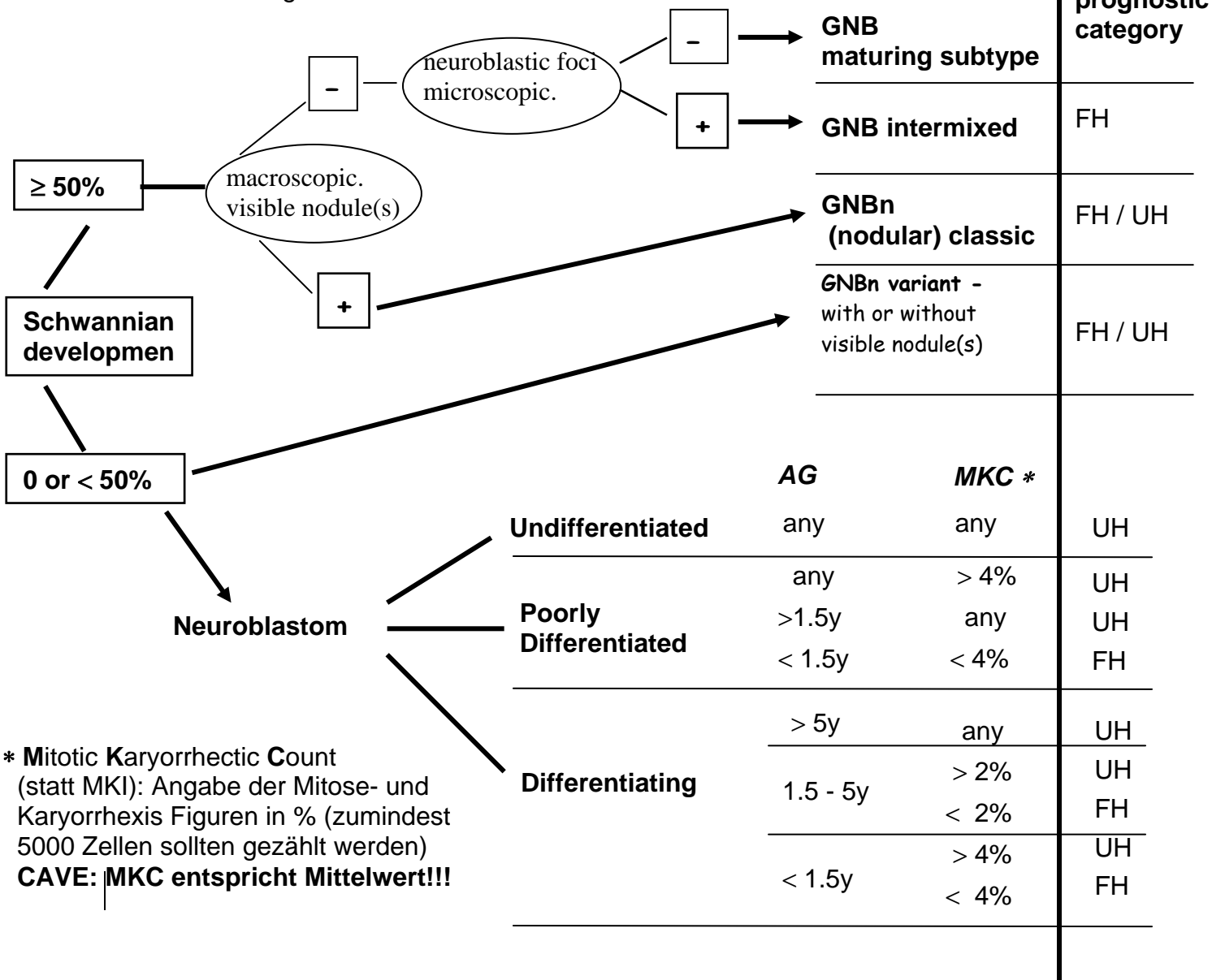
B. BEFUNDUNG und KLASSIFIKATION

- Die Befundung hat nach der **revidierten INPC** (International Neuroblastoma Pathology Committee) Klassifikation zu erfolgen. (siehe Schema REVISED INPC) Diese kombiniert die INPC 1999 (Shimada System) mit der Publikation von Umehara et al 2000 (Revision des Nodulären Ganglioneuroblastoms) .-
- Da die, protokollarisch therapierten Fälle einer Referenzbefundung bedürfen, sollten Duplikatsschnitte des jeweilig gesamten untersuchten Materials beim nationalen Koordinator aufliegen. Diese Fälle werden in regelmäßigen Abständen vom Europäischen/SIOP Pathology Review Board begutachtet.
- Die LNESG1 Studie ergab: im Falle eines Rezidivs dieser lokalisierten, nicht *MYCN* amplifizierten Tumoren trägt die prognostische Zuordnung nach der rev.INPC, eine relevante prognost. Aussagekraft. Dementsprechend ist für die konsekutive LNESG2 Studie die Pathologische Diagnose im Falle eines Rezidivs Therapie-entscheidend und erfordert eine **sofortige Referenzbefundung der LNESG2-Fälle durch den Nationalen Koordinator**, um eine Verzögerung der Therapie zum tatsächlichen Rezidivzeitpunkt zu verhindern.

REVISED INPC (n. Cancer 2003)

GN: Ganglioneuroma
GNB: Ganglioneuroblastoma

FH: favorable histology
UH: unfavorable histology



* **Mitotic Karyorrhectic Count** (statt MKI): Angabe der Mitose- und Karyorrhexis Figuren in % (zumindest 5000 Zellen sollten gezählt werden)
CAVE: MKC entspricht Mittelwert!!!

NIERENTUMOREN DES KINDESALTERS - NEPHROBLASTOMSTUDIE SIOP 2001 / GPOH –

In diese Therapiestudie werden **alle Nierentumoren bei Kindern und Adoleszenten bis zum 18. Lebensjahr** sowie entsprechende Tumoren bei Erwachsenen aufgenommen.

Die Vorschriften dieser Studie beinhalten eine präoperative Chemotherapie bei kindlichen Nierentumoren zwischen dem 1. und 4. Lebensjahr.

Einbezogene Entitäten sind: **Nephroblastom, mesoblastisches Nephrom, Klarzellensarkom der Niere** und **Rhabdoidtumor der Niere**, die nach der revidierten SIOP (Stockholm) Working Classification 2001 in **drei Riskogruppen** unterteilt werden.

A. KLASSIFIKATION

(revidierte S.I.O.P. Working Classification of Renal Tumours of Childhood and Adolescence 2001)

I. „LOW RISK“- Gruppe (niedrige Malignität):

- Mesoblastisches Nephrom
- Zystisches, partiell differenziertes Nephroblastom
- Komplett nekrotisches Nephroblastom nach Chemotherapie

II. „INTERMEDIATE RISK“- Gruppe (Standardrisikotyp):

- Nephroblastom ohne präop. Chemotherapie (epithelialer, stromareicher, blastemreicher Typ und Mischtyp)
- Nephroblastom - regressiver Typ nach Chemotherapie
- Nephroblastom mit fokaler Anaplasie !

III. „HIGH RISK“- Gruppe (hohe Malignität):

- Nephroblastom mit diffuser Anaplasie
- Nephroblastom – blastemreicher Typ nach Chemotherapie !
- Klarzellensarkom der Niere
- Rhabdoidtumor der Niere

DEFINITIONEN:

1) Nephroblastom nach Chemotherapie:

Regressiver Typ: mehr als 65% des Tumors nekrotisch / regressiv verändert
(mikroskopisch und makroskopisch dokumentiert)

„Typen“ n. Chemotherapie:

- weniger als 65% des Tumors nekrotisch / regressiv
- vitaler Tumor mehr als 65% epithelial, stromal, usw.

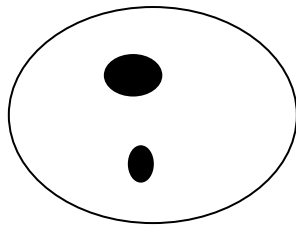
2) ANAPLASIE beim Nephroblastom: folgende drei Kriterien müssen gemeinsam vorliegen:

1. Vergrößerte, atypische, tri- oder multipolare Mitosen
2. Massive Kernvergrößerung (mindestens dreimal größer als umgebende Kerne)
3. Starke Hyperchromasie der Zellkerne

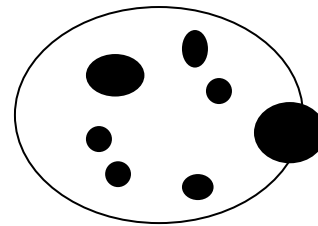
FOKALE ANAPLASIE: Ein, maximal zwei Herde mit Anaplasie (im gesamten Tumor); keine Anaplasie in extrarenalen Anteilen

DIFFUSE ANAPLASIE: Zumindest eines der folgenden Kriterien erfüllt:

1. Anaplastische Veränderungen an verschiedenen Stellen des Tumors (mehr als zwei Herde) oder außerhalb der Kapsel
2. Anaplastische Zellen in intra- oder extrarenalen Gefäßen
3. Eigentliche Kriterien der Anaplasie nur fokal realisiert (ein bis zwei Herde), aber das umgebende Gewebe weist starke mitotische Aktivität, Kernvergrößerungen und Polymorphie auf (sog. „nuclear unrest“)
4. Nur ein Anaplasieherd nachweisbar, dieser vom umgebenden Tumorgewebe jedoch nicht scharf abgrenzbar
5. Anaplasie ist in einer Biopsie oder in einer inkompletten Tumorentfernung Nachweisbar



Fokale Anaplasie



Diffuse Anaplasie

3) Die wichtigsten ÄNDERUNGEN gegenüber der vorangegangenen Studie betreffen:

a) Nephroblastom mit Anaplasie: Zuordnung des Nephroblastoms mit **fokaler Anaplasie in die intermediäre Risikogruppe**

... erfordert eine detaillierte, rekonstruierbare Aufarbeitung des OP-Präparates mit adäquater, topografischer Bezeichnung des asservierten Blockmaterials, um die, nunmehr **Therapie-entscheidende, Unterscheidung zwischen fokaler und diffuser Anaplasie** auch retrospektiv zu ermöglichen!!

b) Nephroblastom – blastemreicher Typ nach präoperativer Chemotherapie:

der Gruppe mit **hoher Malignität** zugeordnet.

Definition: - weniger als 65% Nekrosen bzw. regressive Veränderungen
 - das vitale Tumorgewebe besteht zumindest aus 65% Blastem

B. HANDHABUNG des NEPHREKTOMIEPRÄPARATES

Die wichtigsten Punkte

- Dokumentation des unversehrten Präparats bzw. von Defektarealen, Rupturen usw.
- Entsprechende Farbmarkierung der Ränder bzw. der Areale mit fraglicher radikaler Resektion – CAVE: NICHT DEKAPSULIEREN!!
- Asservieren der resektionsrandbildenden vaskulären Strukturen sowie des Ureters und der Lymphknoten vor dem Eröffnen des Präparats durch sagittalen Schnitt
- Fotodokumentation, Ausmessen der größten Tumorausdehnung, Abschätzen der Tumorregression mit adäquater makroskopischer und mikroskopischer Dokumentation (auch evtl. Sinus-Hiluseinbruch sollte fotodokumentiert sein).
- Asservierung von frischem Tumorgewebe (falls vital) und normalem Nierengewebe (schockfrieren und bei –80% lagern)
- **Bei Gewebsentnahme zur mikroskopischen Untersuchung besonders zu beachten:**
 - a) rekonstruierbare topografische Bezeichnung des Blockmaterials
 - b) Anteil des nekrotischen/regressiven Gewebes muß nachvollziehbar sein
 - c) Dokumentation von Nierensinus, pelvinem Fettgewebe, Tumor-Nierenkapsel-Pseudokapsel mit Übergang zum perirenal Fettgewebe, Übergang Tumor-angrenzendes Nierengewebe
 - d) Tumorknoten außerhalb des Haupttumors müssen dokumentiert, topografisch markiert und getrennt asserviert werden
 - e) 1-2 Blöcke tumorfreien Nierengewebes asservieren

GENERELL: Durch **entsprechende Dokumentation** (Foto, Skizze, Makro..) und **topografische Bezeichnungen** müssen sowohl die **genaue Zuordnung der entnommenen Proben** (essentiell für Definition „fokale“ vs. „diffuse Anaplasie!) als auch **Vitalitätsbestimmung und Stadium rekonstruierbar sein!!**

C. STADIENEINTEILUNG nach SIOP

Stadium I: Tu vollständig reseziert

- a) Tu auf Niere begrenzt, wölbt u.U Nierenkontur vor, ist aber von fibröser Pseudokapsel umgeben. Kapsel kann infiltriert, jedoch nicht penetriert sein (extrakapsuläres Gewebe tumorfrei!).
- b) Tu wölbt sich ins Nierenbecken vor (kann auch bedeckendes Urothel zerstört haben). Nierenbecken- und Ureterwand dürfen jedoch nicht von außen infiltriert sein!!
- c) Gefäße des Nierensinus sind tumorfrei. Intrarenale /intratumorale Gefäß-Infiltrationen können vorhanden sein.

Anmerkung: Wurden diagnost. Feinnadelaspiration oder tru-cut Nadelbiopsien (im Prozedere der Studie nicht vorgesehen!) durchgeführt, sollte dies (inkl. Größe der verwendeten Nadel und Bereich der Biopsie) mitgeteilt werden. Es bedeutet jedoch nicht, dass automatisch ein höheres Stadium vorliegt!

Vollständig resezierte regressiv veränderte Tumorreste werden generell unabhängig von Lokalisation (perihilär, perirenal, vaskulär, Nierensinus) nicht als Tumorinfiltrate gewertet und entsprechen bei tumorfreiem Resektionsrand noch einem Stadium II!

Stadium II: Tu vollständig reseziert

- a) Tu (vital) wächst außerhalb der Niere oder penetriert dch.[D1] Kapsel /Pseudokapsel ins angrenzende Gewebe, RR sind jedoch tumorfrei.
- b) Tu (vital) infiltriert Nierensinus und/oder Blut- bzw. Lymphgefäße außerhalb des Nierenparenchyms, RR sind jedoch tumorfrei.
- c) Tu infiltriert benachbarte Organe oder V.cava, RR sind jedoch tumorfrei.

Stadium III:

- a) **Inkomplette Tumorresektion**
- b) **Lymphknotenmetastasen** (in allen abdomino-pelvinen Lokalisationen)
- c) Prä- oder intraoperative **Tumorrupturn** (unabhängig von anderen Kriterien)
- d) Tu wächst infiltrierend **bis an Peritonealoberfläche**
- e) **Tumorthromben/ausläufer an RR von Gefäßen bzw. Ureter** nachweisbar (inkludiert in Teilstücken resezierte Tumoranteile in Absetzungsbereichen, die topografisch nicht sicher zugeordnet werden können)
- f) **offene Biopsie** vor Therapiebeginn

Anmerkung: Regressiv verändertes Tumorgewebe (Schaumzellen, Fibrosierung...) in Lymphknoten und an RR wird als Nachweis einer Tumorinfiltration angesehen (im Gegensatz zu Stadium I und III!)

Stadium IV: Hämatogene Metastasen oder Lymphknotenmetastasen außerhalb der abdomino-pelvinen Region

Stadium V: Bilaterale Tumoren zum Zeitpunkt der Diagnose

D. PROBENENTNAHME und MATERIALVERSAND

für biologische Studien

Empfohlenes Vorgehen: siehe Tumorresektat Neuroblastom (NB) - wenn möglich zusätzlich Normalgewebe)

Versand (Österreich) zur zentralen Weiterleitung an: **Prof.Dr P.Ambros (siehe NB)**

MALIGNE LEBERTUMOREN DES KINDESALTERS (HB99 Protokoll, GPOH 1999)

A. HISTOLOGISCHE KLASSIFIKATION

(n. Weinberg und Finegold)

I. HEPATOBLASTOM (anzuführende Subspezifikationen):

- 1) Subtyp: **EPITHELIAL**
GEMISCHT (mit mesenchymalen Komponenten)
- 2) Differenzierung (der epithelialen Komponente):
FETAL
EMBRYONAL
KLEINZELLIG UNDIFFERENZIERT
- 3) weitere Charakteristika:
MAKROTRABEKULÄR
SONSTIGE (z.B.: teratoid)

II. HEPATOZELLULÄRES KARZINOM: - adult differenziert - undifferenziert - fibrolamellär - sonstige

B. STADIENEINTEILUNG

Stadium I: Tumor komplett reseziert

Stadium II: Mikroskopischer Resttumor

A: ... in der Leber

B: ... extrahepatisch

Stadium III A: Tumor komplett reseziert,

Lymphknotenbefall und/oder Tumorrupturn

B: Makroskopischer Tumorrest und/oder Lymphknotenbefall
und/oder Tumorrupturn

Stadium IV: Fernmetastasen

C. THERAPIE – RELEVANTE DIAGNOSTIK

Für die therapeutische Stratifikation der malignen Lebertumoren des Kindesalters ist die Unterscheidung von Hepatoblastom und Hepatozellulärem Karzinom primär entscheidend. Zur weiteren Unterteilung wird die korrekte Stadieneinteilung herangezogen.

Beim **HEPATOBLASTOM** werden zwei **RISIKOGRUPPEN** unterschieden:

STANDARDRISIKO: Stadium I und II

Stadium III rein intrahepatisch, unifokaler Tumor

HOCHRISIKO: Stadium III mit ausgedehntem, multifokalen hepat. Tumor

und/oder Invasion großer Gefäße

und/oder Lymphknotenbefall

Stadium IV

D. MATERIALVERARBEITUNG UND –VERSAND

Für biologische Studien

Grundsätzlich fällt der Versand von Material laut Studienprotokoll in den Aufgabenbereich der Onkologen und Chirurgen. Von Seiten der Pathologie sollten repräsentative, nicht nekrotische Tumorstücke und, wenn möglich, 1 bis drei Stücke tumorfreies Leberparenchym aus dem Resektat (in Flüssigstickstoff schockgefroren und bei –80°C gelagert) zur Verfügung gestellt werden.

Optimal wäre eine Kontaktaufnahme mit der Studienleitung (noch vor der geplanten Operation):

Prof. Dr. D. von Schweinitz, Kinderchirurgie, UKBB, Standort Bruderholz,

Postfach, CH-Basel e-mail: dietrich.vonSchweinitz@unibas.ch

REFERENZBEFUNDUNG

maligner Tumoren des Kindes- und Jugendalters

Wegen ihrer Seltenheit im Vergleich zu Malignomen des Erwachsenenalters unterliegen die, in Therapiestudien erfassten, Malignome des Kindes- und Jugendalters einer Referenzbefundung, die in den meisten Fällen dafür eine nationale und eine zentrale Stelle vorsieht.

- **ZENTRALE STELLE** für GPOH/SIOP assoziierte Studien ist das Kindertumorregister in Kiel (Dr. I. Leuschner)

AUSNAHME: NEUROBLASTOM ! (Da Deutschland im Gegensatz zu Österreich nicht an der genannten Studie teilnimmt) Das „European Neuroblastoma Pathology Review Board“ setzt sich aus 7 Europäischen Pathologen zusammen, die mit der Referenzbefundung beauftragt sind. Schnittmaterial aller Neuroblastome der beteiligten Länder soll jeweils bei nationalen Koordinatoren vorliegen und wird von diesen zum zentralen Review weitergeleitet.

NOMINIERTER NATIONALE STELLE für Neuroblastische Tumoren, Nierentumoren und Weichteiltumoren: Dr. G. Amann, Klin. Institut für Pathologie der Medizinischen Universität Wien, AKH
Währinger Gürtel 18-20, A-1090 Wien

LITERATUR

BASIS:

📖 Die jeweiligen Kapitel aus: Diagnostic Histopathology of Tumors Vol1 and Vol2. Fletcher CDM (Editor), 2nd edition Churchill Livingstone 2000

Ergänzend:

📖 Shimada H, Ambros IM, Dehner LP et al: The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). Cancer 1999; 15:364-72

📖 Shimada H, Ambros IM, Dehner LP et al: Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee. Cancer 1999; 15:349-63

📖 Umehara S, Nakagawa A, Matthay KK et al: Histopathology defines prognostic subsets of ganglioneuroblastoma, nodular. Cancer 2000; 89:1150-61

📖 Peuchmaur M, d'Amore ES, Joshi VV, et al.: Revision of the International Neuroblastoma Pathology Classification: confirmation of favorable and unfavorable prognostic subsets in ganglioneuroblastoma, nodular. Cancer. 2003;98(10):2274-81

📖 Ambros PF, Ambros IM; SIOP Europe Neuroblastoma Pathology, Biology, and Bone Marrow Group: Pathology and biology guidelines for resectable and unresectable neuroblastic tumors and bone marrow examination guidelines. Med Pediatr Oncol 2001;37(6):492-504

📖 Beckwith JB: National Wilms Tumor Study: An update for pathologists. Pediatr Devel Pathol 1998;1:79-84

📖 Vujanic GM, Harms D, Sandstedt B et al.: New definitions of focal and diffuse anaplasia in Wilms' tumor: the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) experience. Med Pediatr Oncol 1999; 32:317-323

📖 Zuppan CW: Handling and evaluation of pediatric renal tumors. Am J Clin Pathol 1998; 109 (Suppl 1):531-537

📖 Greenberg M, Filler RM: Hepatic tumors. In Pizzo PA, Poplack DG (Eds) Principles and practice of pediatric oncology, 2nd edition Lippincott, Philadelphia 1993:697- 711

📖 Von Schweinitz D, Hecker H, Schmidt-von Arndt G et al.: Prognostic factors and staging systems in childhood hepatoblastoma. Int J Cancer 1997; 74:593-599

📖 Von Schweinitz D, Fuchs J, Bode U: HB99-Konzept des neuen Protokolls zur Behandlung von Hepatoblastomen. Monatszeitschrift Kinderheilkunde 1998; 146:123

📖 Von Schweinitz D: Management of liver tumors in childhood. Sein Pediatr Surg 2006; 15(1):17-24

TEIL II

DIE KLINISCHE OBDUKTION IM PERINATALEN/PÄDIATRISCHEN TODESFALL

Von der klinischen Obduktion Erwachsener abweichende Schwerpunkte in den Fragestellungen betreffen dabei v.a. die perinatale Obduktion, auf die hier auch im Besonderen eingegangen wird.

ALLGEMEIN

FOTODOKUMENTATION: v.a. für retrospektive Aufarbeitung bei nachträglichen Fragestellungen **besonders wichtig**.

OBDUKTIONSTECHNIK: Abweichungen von der Obduktion Erwachsener betreffen die Ausrichtung auf evtl. vorhandene „Fehlbildungen“, im Besonderen:

- SCHÄDEL: Eröffnung mittels „Korbhenkelschnitt“ parallel zur Falx und primäre Begutachtung von Falx sowie Tentorium. Im Fall einer anzunehmenden Abnormalität im Bereich der hinteren Schädelgrube wird die Eröffnung derselben von dorsal unter Einbeziehung des zervikalen Markraums empfohlen.
- HERZ: Generell soll die Eröffnung dem Blutstrom folgen und das Ventrikelseptum intakt lassen.

HISTOLOGISCHE AUFARBEITUNG: Um v.a. beim peri- und neonatalen Todesfall eine möglichst lückenlose Aufklärung zu ermöglichen, bzw. „für alle evtl. auftretenden Fragestellungen gerüstet zu sein“, sollten zur mikroskopischen Beurteilung Proben vorliegen aus:

ZNS (falls kein neuropathologisches Institut assoziiert): Großhirnrinde, Marklager, Kleinhirn, Hirnstamm

Tonsillen u. Zungengrund (B-lymphozytäres System! und Muskel)

Schilddrüse (CMV Einschlusskörper) im Querschnitt mit Ösophagus und Trachea

Thymus (T-lymphozytäres System, Stressreaktionen);

Lungen

Herz – möglichst mit AV-Knoten Region (maternaler SLE);

Leber

Magen; Duodenum und Pankreas (neutr. Granulozyten bei Amnioninfektsyndrom);

Nieren

Nebennieren

Inneres Genitale

Knorpelknochengrenze der Rippen (Wachstumsbeurteilung, Knochenmark)

DIE PERINATALE OBDUKTION

I. PLAZENTA: Das Plazentagewicht zur Ermittlung des PQ (Plazentaquotienten) muß nach Entfernen von NS und Eihäuten ermittelt werden!

Die makroskop. Beurteilung der Ausdehnung (in% geschätzt) von Auffälligkeiten wie Blutungen, Infarkten usw. erfolgt an lamellierenden Schnitten.

EIHÄUTE: Entzündung, amniotische Bänder...

NS: Insertion, Länge, Warthon'sche Sulze, abgeblaßte Engstellen (Hinweis auf evtl. postpartal gelöste Knoten oder Umschlingung)

Histologische Proben: - zumindest von drei Stellen der Plazenta

- NS: drei Stellen

- Eihäute: „Eihautrolle“, quergeschnitten

II. Beurteilung der Entwicklung im Hinblick auf Gestationsalter (z.B.: Wachstumsretardation Typ I oder II..)

Cave: Mehrlingsgraviditäten (klinische Information u.U. nötig)

III. Todeszeitpunktbestimmung (Mazeration ?... Grade?)

IV. „FEHLBILDUNGEN“: die wichtigsten Pfeiler dabei sind:

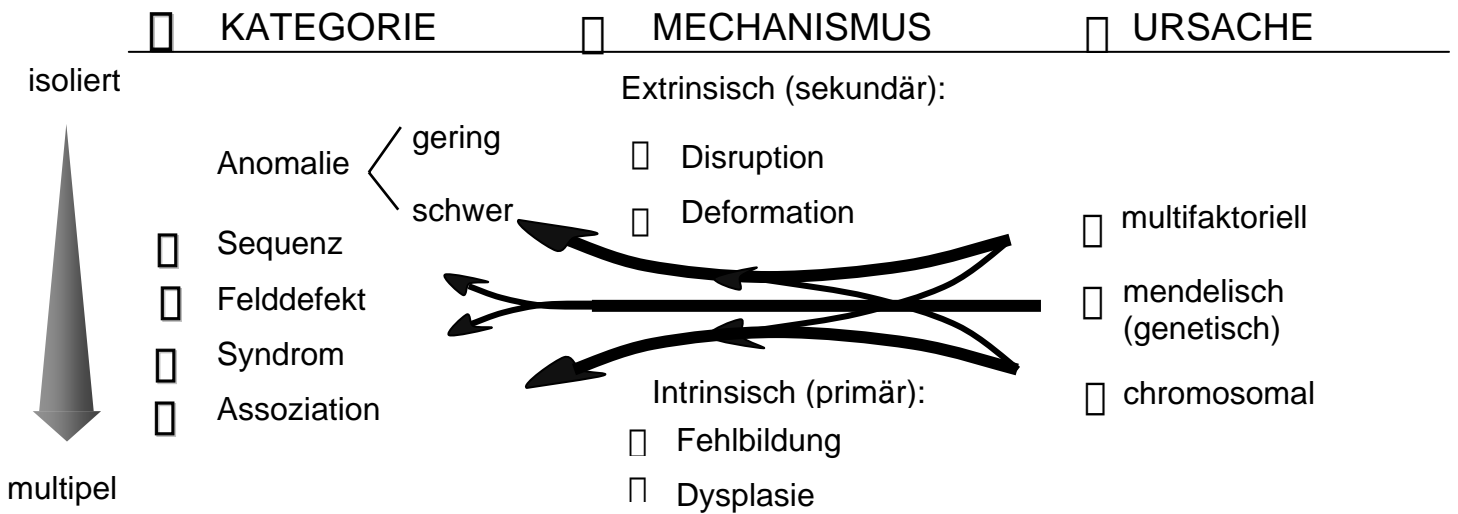
- exakte MAKROSKOPISCHE BEURTEILUNG + FOTODOKUMENTATION
- RADIOLOGIE
- Rücksprache mit Zuweisern (erhobene genetische Befunde, intrauteriner US/MRI Befund)

Die, für die pathologische Beurteilung wichtigsten, kategorischen, mechanistischen und ursächlichen Begriffe sind in den Schemata „Geburtsfehler“ und „Beurteilung von Anomalien“ zusammengefasst.

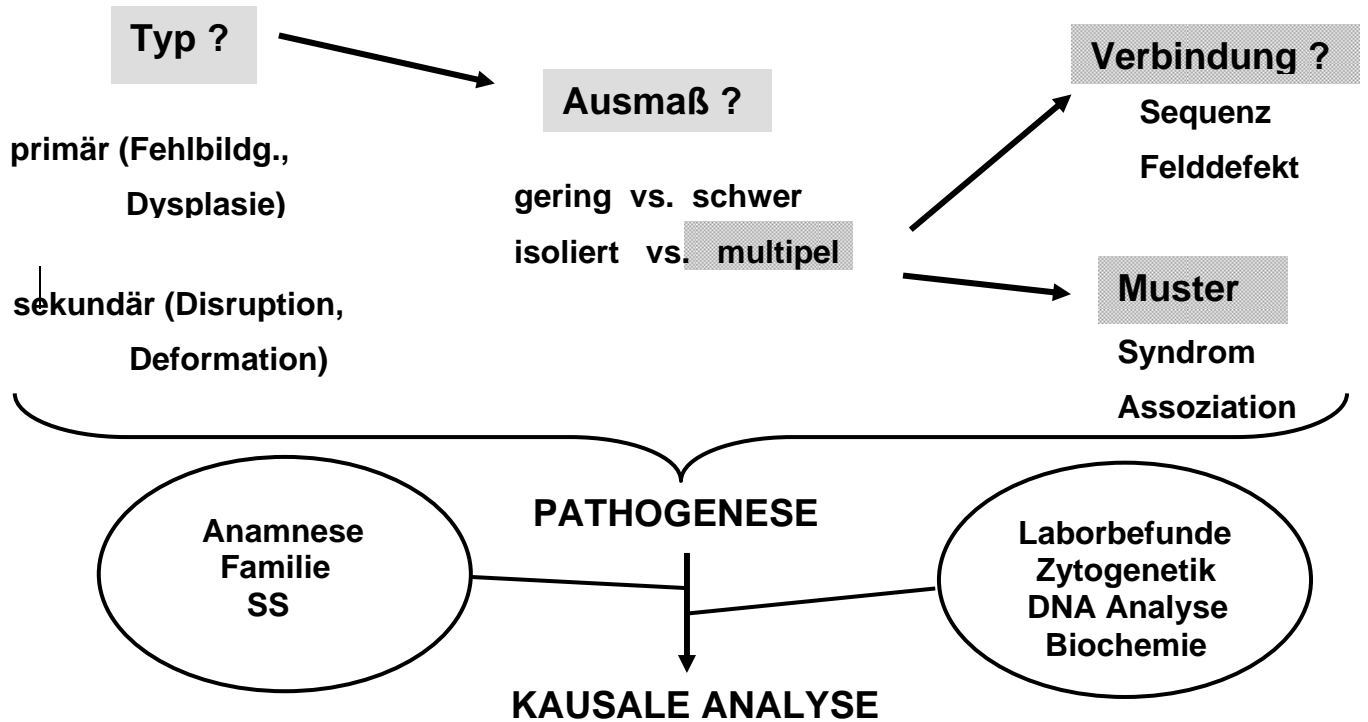
Generell besonders wichtig sind:

- Unterscheidung PRIMÄRER vs SEKUNDÄRER Mechanismen (wie z.B.: Disruption in Folge amniotischer Bänder)
- Unterscheidung von „major“ und „minor anomalies“ (letztere oft hinweisend auf genetische/chromosomale Aberration)
- Eine definitive Zuordnung genetisch definierter komplexer Geburtsfehler sollte nur bei Vorliegen des dafür spezifischen genetischen Befundes erfolgen. Zweifel bezüglich der eindeutigen Zuordnung diagnostischer Merkmale bzw. fehlende genetische Beweise sollten auch im pathologischen Befund vermerkt sein.

GEBURTSFEHLER



BEURTEILUNG von ANOMALIEN



VI. SPEZIELLE FRAGESTELLUNGEN:

INTRAUTERINE INFEKTION:

- 1) Plazenta: evtl. mehr Proben entnehmen
- 2) Fetus/Kind: - im Fall eines AIFS v.a. wenn die Plazenta zur Beurteilung nicht vorliegt, können neutrophile Granulozyten oft nicht nur in den Lungen sondern (besonders bei SSW < 19_[D2]) auch im Magen

bzw.

- Duodenallumen histologisch nachgewiesen werden!
- auch bei stark fortgeschrittener Autolyse/Mazeration sind v.a. CMV-Eislußkörper in den Organen (Niere, Schilddrüse!) noch histologisch nachweisbar!

MEHRLINGSGRAVIDITÄT: Klinische Informationen sind v.a. bei Obduktion eines singulären Mehrlings essentiell: u.a. auch Kenntnis über IVF, chorio-amnialer Typ (sofern Plazenta nicht vorliegt bzw. nicht sicher diesbezüglich beurteilt werden kann) evtl Zeichen eines Feto-fetalen Transfusions-Syndroms (FFTS).

Wünschenswert wäre bei vorliegender Plazenta eine adäquate Kennzeichnung der Nabelschnüre an Feten/Kindern und Plazenta, um eine korrekte Zuordnung zu ermöglichen.

STOFFWECHSELERKRANKUNGEN: Generell empfiehlt sich bei jeglichem diesbezüglichen Verdacht (auch ohne weitere Spezifikation):

- die **Asservation** (schockgefroren und in Glutaraldehyd für ELMI) von Proben aus: Gehirn (Rinde u. weiße Substanz), Leber, Nebennieren, Herz, Nieren, Milz, Muskel und Haut
- Ansatz einer **Fibroblastenkultur** (Adduktorenloge oder Achillessehne): u.U. bis 48 Stunden nach Todeseintritt noch möglich
- bei Verdacht auf Glykogenosen evtl zusätzliche Alkoholfixation

DIE NEONATALE/PÄDIATRISCHE OBDUKTION

erfordert ein besonders detailliertes Eingehen auf die klinischen Fragestellungen, die häufig auch mit erfolgten Korrekturoperationen von Geburtsfehlern, respektive kongenitalen kardiovaskulären Fehlbildungen zusammenhängen.

Es wird daher empfohlen, die **Obduktion in Anwesenheit der behandelnden klinischen Kollegen** durchzuführen, bzw. zumindest vor der Obduktion telefonischen Kontakt mit der Klinik aufzunehmen.

Die **histologische Aufarbeitung** von Gewebeproben sollte sich grundsätzlich an den jeweiligen Fragestellungen orientieren, wenn möglich jedoch (im Fall von Frühgeburtsproblematik unbedingt!) die zu Beginn aufgelisteten Organe beinhalten, da sich zusätzliche Fragestellungen (z.B: primäre oder sekundärer Immundefekt) oft erst im Zuge der weiteren Bearbeitung ergeben können!

Bezüglich Stoffwechselerkrankungen siehe oben.-

SIDS


Der plötzliche Säuglingstod (sudden infant death syndrome = SIDS oder SUD = sudden unexpected death) wird je nach lokalen Gepflogenheiten entweder von Pathologen im Rahmen einer sanitätsbehördlichen Obduktion oder von Gerichtsmedizinern untersucht. Jedenfalls sollte bei einem plötzlichen Säuglingstod eine Obduktion seitens der zuständigen Behörde angefordert werden. Auf Grund der Prävention (Monitoring, Schlaflabor, Aufklärung der Eltern bei Risikokindern) ist die Zahl der SIDS-Fälle in den letzten Jahren deutlich gesunken.


Die Diagnose eines SIDS stellt letztlich eine Ausschlussdiagnose anderer Erkrankungen, wie Infektionen, Stoffwechselstörungen, Fehlbildungen, etc. dar. Dies erfordert somit eine akribische äußere und innere Inspektion des Säuglings, die histologische Untersuchung sämtlicher Organe oder Organteile (z. B. Proben aller Lungenlappen, Myocard beider Ventrikel, diverse Gehirnabschnitte) und die Asservierung von Körperflüssigkeiten (Blut, Harn, Magen- und Darminhalt) bis zum Abschluss der Untersuchungen. Gegebenenfalls sind auch mikrobiologische und toxikologische Untersuchungen erforderlich.


Das klassische SIDS entspricht makroskopisch einem durch die Apnoe ausgelösten „Erstickungstod“ mit Cyanose und den typischen subpleuralen und sub-endocardialen Blutungen.

Auf die weiterführende Spezialliteratur im Anhang wird verwiesen.


EMPFOHLENE BÜCHER:


 Potter's Pathology of the Fetus and Infant (Vol1 and Vol2). Enid Gilbert-Barness (Editor), Mosby – Year Book Inc 1997

 Enid Gilbert-Barness and Diane E. DeBich-Spicer: Handbook of Pediatric Autopsy Pathology, Humana Press 2005

 Jonathan S Wigglesworth: Perinatal Pathology. Volume 15 in the Series Major Problems in Pathology, 2nd edition W.B. Saunders Company 1996

 AFIP: Histopathology Atlas for the Sudden Infant Death Syndrome 1993

 Roger W. Byard and Henry F. Krous: SIDS: Problems, Progress and Possibilities, Arnold, London 2001

 Ronald Kurz, Thomas Kenner und Christian Poets: Der plötzliche Säuglingstod. Ein Ratgeber für Ärzte und Betroffene. Springer Wien-New York 2000

TEIL III

Innervationsstörungen des Darmes: Mb. Hirschsprung

Die Aganglionose des Darmes (Mb. Hirschsprung) stellt zumeist eine diagnostische Herausforderung für Kliniker und Pathologen dar. Das Leitsymptom ist eine chronische Obstipation und Ausbildung eines Megacolon.

Ursache ist ein Wanderungsstopp der Neuroblasten des intramuralen Parasympathikus. Dadurch fehlen in diesem Segment die intramuralen Ganglienzellen. Dies induziert eine Überfunktion des extramuralen Parasympathikus vom Plexus sacralis mit einer durch Spasmus bedingten funktionellen Obstruktion. Praestentotisch entwickelt sich eine Dilatation des Dickdarmes (Megacolon).

Bei klinischem Verdacht auf eine Innervationsstörung wird zur Durchführung enzymhistochemischer Untersuchungen am Gefrierschnitt unfixiertes Gewebematerial (Rektumsaugbiopsien, transmurale Biopsate oder Darmresektate) benötigt.

Die biopsische Abklärung erfordert Stufenbiopsien (meist bei 2, 3, 5 und 8 cm Höhe über der Anokutanlinie) mit ausreichenden Anteilen der Submukosa. Intraoperativ werden zumeist Myotomien der Muscularis propria samt Plexus myentericus zur Abgrenzung des aganglionären Segments, bzw. zum Nachweis von Ganglienzellen durchgeführt und zur Schnellschnittuntersuchung übersandt.

Die Untersuchung der Rektumsaugbiopsien erfordert eine Stufenserie, um Ganglienzellen in der Submukosa nachweisen oder ausschließen zu können.

Intraoperative Schnellschnittdiagnose: Die Untersuchungen von Myotomien erfordern eine Stufenserie, sofern in den ersten Schnittebenen keine eindeutigen Ganglienzellen nachweisbar sind. Eine exakte Orientierung der Myotomie sollte angestrebt werden, um bei Tangential- oder Flachschnitten den Bereich des Plexus myentericus nicht zu verfehlen.

Die diagnostischen Kriterien für einen Mb. Hirschsprung sind eine Vermehrung, bzw. Hyperaktivität cholinergischer Nervenfasern in der lamina propria, nachgewiesen in der Acetylcholinesterase-Reaktion (ACHE), eine Hypertrophie von Nerven im Bereich der Muscularis mucosae und der Submukosa sowie das Fehlen von Ganglienzellen. Nachdem die Ganglienzellen in der Submukosa meist klein und daher schlecht erkennbar sind, ist eine spezielle Reaktion mit Lactatdehydrogenase (LDH) oder Succinatdehydrogenase (SDH) erforderlich. Mit der NADPH-Diaphorase-Reaktion (Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat-Diaphorase) können auch unreife Ganglienzellen markiert werden. Die Reaktion

mit einem Antikörper gegen S-100-Protein ist differentialdiagnostisch nicht hilfreich, da hier sowohl cholinerge als auch adrenerge Nervenfasern reagieren. Sollte ausnahmsweise nur formalinfixiertes Material zur Verfügung stehen, können Ganglienzellen am besten mit einem Antikörper gegen Cathepsin D nachgewiesen werden.

Zu beachten ist, dass bei Mb. Hirschsprung eine Vermehrung cholinergischer Nervenfasern in der lamina propria trotz bestehender (und weiter nach proximal reichender) Aganglionose nur bis zum Colon descendens (maximal bis zur Höhe der Flexura coli sinistra) vorhanden ist. Außerdem wird auf die eventuell noch bestehende Unreife von Ganglienzellen bei Frühgeburten oder „reifen“ Neugeborenen hingewiesen.

Hypoganglionose

Eine Hypoganglionose kann isoliert oder oralwärts eines aganglionären Segmentes vorkommen und ist biopsisch schwer zu diagnostizieren.


Zuelzer-Wilson-Syndrom


Hierbei handelt es sich um eine Aganglionose des gesamten Dickdarmes, diese kann zusätzlich aber auch den ganzen Dünndarm mitbetreffen und in seltenen Fällen bis zum Magen reichen.


Neuronale intestinale Dysplasie (NID), Synonym: intestinale neuronale Dysplasie (IND)

Die Existenz einer NID ist derzeit auf Grund unzureichender diagnostischer Kriterien in Diskussion, bzw. umstritten. (Siehe nachfolgend angeführte Literatur).

LITERATUR

 Remmele Band 2: S. 539 – 546 (1996)

 W. Coerdts, H. Müntefering, E. Rastorguev und V. Gerein: Kongenitale Innervationsstörungen des Kolon. Ein diagnostischer Leitfaden Pathologie 2004.25: 292-298

 William A. Meier-Ruge und Elisabeth Bruder: Pathology of Chronic Constipation in Pediatric and Adult Coloproctology, Karger 2005