

XXXXIII. Jahrestagung der DOP, Ulm, 16./17.09.2015

Elisabeth M. Messmer

Augenklinik der Universität

Mathildenstr. 8

80336 München

Tel.: 089/4400-53811

FAX: 089/4400-55160

e-mail: emessmer@med.uni-muenchen.de

Teddybär-Granulom

Fallbeschreibung

Ein 4-jähriges Mädchen wurde von ihrer Mutter aufgrund eines roten rechten Auges mit Fremdkörpergefühl seit 2 Wochen vorgestellt. Beim niedergelassenen Augenarzt war ein Abstrich der Bindehaut durchgeführt worden. Eine antibiotische Lokalthherapie war nicht erfolgreich.

Bei Untersuchung in unserer Klinik fanden sich intakte Fixation und Folgebewegungen, eine dezente Hyperopie von +0,5 dpt, sowie ein gerötetes rechtes Auge mit mukopurulentem Sekret. Im nasalen Fornix zeigte sich ein gräuliches Fremdkörpermaterial mit umgebender Entzündungsreaktion. Eine Entfernung unter lokaler Tropfanästhesie war nicht möglich. Daher wurde sowohl der Fremdkörper als auch das umgebende entzündliche Gewebe in Intubationsnarkose chirurgisch entfernt und zur histologischen Untersuchung eingeschickt.

Histologie

Makroskopischer Befund

Präparat 1: 10 x 9 x 5 mm messendes Präparat bestehend aus gräulichem, knäuelartigem vernetztem Fremdkörpermaterial mit umgebendem Bindegewebe

Präparat 2: 8 x 4 x 3 mm messendes verdicktes Bindehautgewebe

Lichtmikroskopie (H&E)

- Präparat 1: Buntes Fremdkörpermaterial (oval bzw. eckig) umgeben von einer teils akuten Entzündungsreaktion (Myeloperoxidase +++), teils von einer granulomatösen Reaktion (CD68+, CD3+) mit Fremdkörperriesenzellen. Fasermaterial im Polarisationsfilter doppeltbrechend mit kleinen schwarzen granulären Einlagerungen. Im Randbereich epitheliale Zellverbände bestehend aus mehrschichtigem nichtverhornendem Plattenepithel.
- Präparat 2: Teils bedeckt von mehrschichtigem nichtverhornendem Plattenepithel mit Becherzellbesatz. Im Stroma Granulationsgewebe mit multiplen Gefäßanschnitten, chronischer Entzündungsreaktion (CD3++, CD68++, CD20+++, CD138+, Myeloperoxidase-) und auffällig vielen eosinophilen Granulozyten.

Diagnosen

1. Konjunktivales Granulom verursacht durch synthetische Fasern („Teddybär-Granulom“)

2. Pyogenes Granulom mit auffälliger Eosinophilie

Diskussion

Sogenannte Teddybär-Granulome der Bindehaut sind wahrscheinlich nicht selten, werden aber selten beim Erstbesuch diagnostiziert und sind selten in der Literatur beschrieben. Erstmals wurden sie von Weinberg et al. 1984 erwähnt (1). Sie stellen eine granulomatöse Fremdkörperreaktion auf synthetische bzw. nicht-synthetische Fasern dar, die versehentlich in den Konjunktivalsack gelangt sind. Typisch sind Kinder zwischen dem 2. und 17. Lebensjahr betroffen. Die Läsion ist meist einseitig und sitzt im inferioren konjunktivalen Fornix (1-5). „Schmuse“-Decken, Spielzeug oder mit Gewalt über den Kopf gestreifte Pullover sind Ursprung der Fasern.

Histologisch umgibt eine teils akute, teils granulomatöse Entzündungsreaktion doppelbrechendes Fasermaterial. Die Fasern können entsprechend ihrer Herkunft alle Farben haben. Die kleinen, diffus verteilten schwarzen Granulae in den synthetischen Fasern entsprechen Anataspigment, Titan, Barium oder Zink, die zur Mattierung von Polyamidfasern eingesetzt werden (1,4). Elektronenmikroskopisch zeigen die Fasern eine glatte Oberfläche mit longitudinalen Einsenkungen (1,4). Sehr selten kommt es zu kornealen Komplikationen (5).

Differenzialdiagnostisch bedeutsam sind Bindehautgranulome durch Insekten und Pflanzenhaare (Ophthalmia nodosa), Chalazien, pyogene Granulome, Conjunctivitis lignosa, Keratoconjunctivitis vernalis mit Riesenpapillen, Sarkoidose, ein atypisches Dermoid oder Dermolipom und Neoplasmen wie vaskuläre Tumore oder Rhabdomyosarkome (4).

In unserem Fall zeigte sich ein eindeutiges Bindehaut-Fremdkörpergranulom auf synthetische Fasern. Die deutliche akute Entzündung und die wenig ausgeprägte granulomatöse Reaktion nur um einzelne Fasern passt zu der relativen kurzen Anamnese. Mit dem Fremdkörpergranulom assoziiert zeigte sich in unserem Fall ein pyogenes Granulom mit ausgeprägter Eosinophilie, wie so in der Literatur zuvor noch nicht beschrieben. Wie von anderen Autoren berichtet, wurde auch in unserem Fall der Grund für den konjunktivalen Reizzustand zunächst übersehen. Die Diagnose „Teddybär-Granulom“ ist klinisch-tätigen Ophthalmologen oft unbekannt, und ist letztendlich nur mit Hilfe der histopathologischen Untersuchung zu stellen.

Literatur

1. Weinberg JC et al. Conjunctival synthetic fiber granuloma. *Ophthalmology* 1984; 91:867-72
2. Ferry AP. Synthetic fiber granuloma. Teddy bear granuloma of the conjunctiva. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1339-41
3. Lueder GT et al. Pathological Case of the month. *Arch Pediatr. Adolesc Med* 1996;150:327-8
4. Schmack I et al. Conjunctival granulomas caused by synthetic fibers: report of two cases and review of the literature *J AAPOS* 2005; 9:567-71
5. Farooq MK et al., Synthetic fiber from a teddy bear causing keratitis and conjunctival granuloma: case report. *BMC Ophthalmol.* 2011 11:17

Jennifer Braunstein
Univ.-Augenklinik
D-53127 Bonn

Tagungsprogramm Nr.
Patient: w, 76 Jahre
Histologie-Nr. 15-21

Sonderbare Bindehautzyste

Vorgeschichte

Die 76-jährige Patientin wurde uns im Dezember 2014 zur Mitbeurteilung einer Bindehautzyste überwiesen. Die Patientin berichtete, der Ehemann habe etwa einen Monat zuvor am rechten Auge nasenwärts die Zyste bemerkt, sie selbst habe keine Beschwerden verspürt. Innerhalb dieser Zeit sei die Veränderung nicht weiter gewachsen. Die Untersuchung bei uns ergab ein Visus von RA ccs 0,6 und LA ccs 0,7. Im Rahmen der Anamnese gab die Patientin ein 2005 diagnostiziertes Glaukom, eine beidseitige Kataraktoperation 2010, und am rechten Auge Lasereingriffe und intravitreale Injektionen wegen eines „Augeninfarktes“ an. Die Allgemeinanamnese ergab eine Schilddrüsendysfunktion und eine koronare Herzkrankheit.

Spaltlampenmikroskopisch stellte sich die Läsion im Bereich der medialen Lidspalte als kleine, gut verschiebliche Zyste mit glatt-glänzender, transparenter Oberfläche und mit einer Einblutung dar. Wir entschieden uns gemeinsam mit der Patientin zur operativen Entfernung und histologischen Untersuchung.

Histopathologischer Befund

Makroskopisch:

15-21: 2,5 x 2,5 mm Bindehautzyste mit rötlichem Inhalt.

Mikroskopisch:

15-21: Histologisch zeigt sich ein von Becherzell-haltigem Bindehautepithel bedecktes Gewebstück. In der subepithelialen Schicht findet sich ein lockeres Stroma mit zahlreichen Lymphozyten und Plasmazellen. Die „Zyste“ weist verdichtetes kollagenes Bindegewebe im Sinne einer „Pseudokapsel“ auf und ist mit einer spärlichen einreihigen Zellschicht ausgekleidet. Im Lumen der „Zyste“ zeigt sich amorphes Material mit vereinzelt Zellkernen von Entzündungszellen. Im umliegenden Stroma finden sich verteilt kleine Lumina mit teils ähnlicher Wandung. In einem Randbereich der Zyste zeigen sich Gefäß-artige Strukturen mit inflammatorischen Zellen und Erythrozyten.

Zur immunhistochemischen Differenzierung werden Färbungen für CD34, vWF (jeweils positiv in Blutgefäßen), CD-68 (positiv in Makrophagen) und D2-40 (positiv in Lymphgefäßen) durchgeführt.

Immunhistochemie:

Die Endothelauskleidung der „Zyste“ ist positiv für vWF und D2-40, jedoch nicht für CD34 und CD-68. VWF lässt sich zudem in der Wandung der umgebenden kleinen Blutgefäße nachweisen. D2-40 ist zusätzlich positiv in umgebenden Lymphgefäßen und in der basalen Schicht des Bindehautepithels. CD34 findet sich in der subendothelialen Schicht und den umgebenden

Blutgefäßen wieder, CD 68 hingegen diffus im subendothelialen kollagenen Stroma.

Diagnose:

(atypische) Lymphangiektasie der Bindehaut

Weiterer Verlauf:

In den folgenden postoperativen Verlaufskontrollen in unserer Klinik zeigte sich eine gute Wundheilung. Die Patientin stellt sich zu weiteren regelmäßigen Verlaufskontrollen beim niedergelassenen Augenarzt vor.

Diskussion

Die klinische Diagnose einer Bindehautzyste geht fast immer auch mit der histologischen Diagnose einer Bindehaut-Epithelimplantationszyste einher. Diese wird typischerweise von einem mehr oder weniger abgeflachten Epithel mit Becherzellen ausgekleidet. In unserem Fall zeigte sich jedoch erstaunlicherweise über einer dünnen Bindegewebsschicht eine einreihige dünne Lage D2-40 positiver Zellen, sodass wir von einer zystischen Erweiterung eines Lymphgefäßes ausgehen. Lymphangiektasien sind zwar in der Bindehaut beschrieben¹ und auch im klinischen Alltag hin und wieder zu sehen, dann allerdings in länglicher, „wurmartiger“ Form. Das hier präsentierte Bild erscheint uns jedenfalls ungewöhnlich. Ein möglicher klinischer Hinweis stellt vielleicht der beobachtete Blutspiegel dar, obwohl man natürlich auch bei einer „echten“ Zyste eine Einblutung vorfinden kann.

Interessant ist die immunhistochemische Reaktion der das Lumen auskleidenden Zellen mit Lymphgefäßmarker D2-40² und dem Blutgefäßmarker vWF. Es ist allerdings in der Literatur beschrieben, dass Lymphendothelien auch vWF exprimieren können^{3,4}. In unserem Fall wurde CD34 nicht im Endothel, sondern nur im umgebenden Stroma und Blutgefäßen exprimiert.

Ein weiterer interessanter Aspekt ergibt sich aus der Frage nach der eigentlichen Pathogenese der Lymphangiektasie bei unserer Patientin. Am ehesten vermutet man vielleicht einen Zusammenhang zu vorausgegangenen mechanischen (chirurgischen) Manipulationen, allerdings würde man dann eigentlich ein durchaus häufigeres Vorkommen eines solchen Befundes erwarten. Insgesamt sollte man – auch wenn dies meist keine signifikant anderen therapeutischen Konsequenzen zur Folge hat – berücksichtigen, dass sich hinter einem zystischen Bindehauttumor auch einmal etwas anderes als eine typische Epithelimplantationszyste verbergen kann.

Literatur:

- 1 Awdry P. Lymphangiectasia haemorrhagica conjunctivae. Brit J Ophthal. 1969. 53, 274
- 2 Kahn HJ, Bailey D, Marks A. Monoclonal antibody D2-40, a new marker of lymphatic endothelium, reacts with Kaposi's sarcoma and a subset of angiosarcomas. Mod Pathol 2002;15(4):434 –440.
- 3 Pusztaszeri MP, Seelentag W, Bosman FT. Immunohistochemical Expression of Endothelial Markers CD31, CD34, von Willebrand Factor, and Fli-1 in Normal Human Tissues. J Histochem Cytochem. 2006; 54(4): 385–395. doi: 10.1369/jhc.4A6514.2005.
- 4 Ruiters DJ, Schlingemann RO, Rietveld FJ, de Waal RM. Monoclonal antibody-defined human endothelial antigens as vascular markers. J Invest Dermatol. 1989 Aug;93(2 Suppl):25S-32S.

43. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen in Ulm

16. und 17. Oktober 2015

Neoplasie der Bindehaut bei systemischer Tumorerkrankung

S. Paul¹, Prof. Dr. S. Vogelgesang², Prof. Dr. F. Tost¹

Universitätsaugenklinik Greifswald¹, Pathologisches Institut der Universitätsmedizin Greifswald²

Vorgeschichte:

Es erfolgte die Vorstellung einer 66-jährigen Patientin mit einer seit einigen Wochen bestehenden Schwellung am rechten Unterlid zur Mitbeurteilung.

Bekannte Vorerkrankungen waren ein CUP-Syndrom (Cancer of unknown primary) bei histologisch gesichertem neuroendokrinen Karzinom, zwei Hirninfarkte, eine Autoimmunhepatitis, sowie der Zustand nach einem Hydrocephalus bei Aqueductstenose und eine chronische Niereninsuffizienz. Ophthalmologische Erkrankungen seien bislang nicht bekannt geworden.

Befund der klinischen Erstuntersuchung in unserer Ambulanz:

Lokalbefund am rechten Auge:

Bei sonst unauffälligem okulären Befund zeigte sich am unteren Tarsus ein breitbasig aufsitzender, exophytisch wachsender Tumor. Daneben imponierten Teleangiektasien und flohstichartige Einblutungen. Die Veränderung war verschieblich und zeigte keine Anzeichen für eine Ulzeration.

Die klinische Beurteilung umfasste eine breite Differentialdiagnose, wobei vorrangig an das Vorliegen eines Plattenepithelkarzinoms bzw. die Metastase eines anderweitig lokalisierten Primärtumors gedacht wurde.

In Anbetracht der bisherigen Anamnese und des Wachstumsverlaufes empfahlen wir die operative exzisionale Biopsie mit histopathologischer Aufarbeitung des Resektates. Die Resektion konnte komplikationslos erfolgen.

Histopathologischer Untersuchungsbefund des Bindehauttumors 01/15

Makroskopie: Das Präparat war etwa 0,8 x 0,5 x 0,3 cm groß, knotig, derb-rundlich und von Schleimhaut bedeckt.

Histologie: Subepithelial offenbarten sich Infiltrate einer in Nestern gewachsenen Neubildung mit atypischen Zellen. Die Tumorzellen weisen rundovale Kerne mit granulärem Chromatin und mäßig breitem eosinophilen Zytoplasma auf. Mitosen sind nachweisbar.

Immunhistochemie: Die Tumorzellen reagieren kräftig positiv mit den Antikörpern gegen Chromogranin A und Serotonin. Der Proliferationsindex liegt bei circa 8% der Tumorzellen.

Abschließende Beurteilung und Diagnose: Nach histopathologischer und immunhistochemischer Untersuchung konnte die Diagnose einer Metastase eines neuroendokrinen Tumors gestellt werden. Im Vergleich zu den bereits voruntersuchten Resektaten anderer Körperregionen zeigte sich eine Zunahme des Proliferationsindex, sodass der Tumor jetzt dem Malignitätsgrad II morphologisch zuzuordnen ist.

Vorbekannte Histologien:

Hepatische Raumforderung 12/11: Histopathologisch und immunhistochemisch zeigte sich ein Tumordinfiltrat mit kräftiger Expression von Chromogranin A und Serotonin. Somatostatin, Insulin, Glukagon oder Gastrin wurden nicht exprimiert. Der Proliferationsindex liegt bei 1%. Insgesamt präsentiert sich das Bild einer Metastase eines neuroendokrinen Tumors, wobei aufgrund des Serotoninnachweises die Lokalisation des Primarius im Dünndarm oder Appendix wahrscheinlich ist.

Suspekter subkutaner Mamma-Tumor 12/14: In der histopathologischen Begutachtung präsentierten sich solide trabekuläre und zum Teil adenoide Zellverbände, die leicht polymorphe, hyperchromatische und bläschenförmige Zellkerne einschließen. Immunhistologisch erfolgte der Nachweis von neuronenspezifischer Enolase (NSE) und Synaptophysin. Hormonrezeptoren und der thyreoidale Transkriptionsfaktor 1 (TTF-1) erbrachten kein positives Ergebnis. Der Proliferationsindex wurde jetzt mit 10 % angegeben. Der Befund spricht am ehesten für eine Metastase, wobei der Sitz des Primärtumors nicht sicher bestimmt werden kann. Am wahrscheinlichsten erscheint die Lokalisation am Ausgang des Verdauungstrakts.

Zusammenfassende Betrachtung:

Die suspekthe Neubildung der Bindehaut konnte differentialdiagnostisch im Rahmen eines bekannten CUP-Syndroms einer Metastase zugeordnet werden. Um die Dignität einordnen zu können sollte die Exzision oder eine Biopsie angestrebt werden. Insgesamt handelt es sich um eine seltene Situation. In der Fachliteratur wurden bisher nur wenige Kasuistiken vorgestellt.

Die interdisziplinäre Zusammenarbeit spielt ist dann von besonderer Bedeutung. Nach histopathologischer und immunhistologischer Betrachtung konnte die Diagnose der Metastase eines neuroendokrinen Tumors unbekannter Tumorlokalisation gestellt und der Malignitätsgrad, bei vorbekannten Metastasen, neu eingeschätzt werden. Unter histologischen Aspekten muss ein neuroendokriner Tumor der Haut bzw. des Augenlids als Merkelzellkarzinom differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden. Weitere Metastasen in der Leber, der Brust, dem Skelettsystem und den Lymphknoten waren bei der vorgestellten Patientin vorbekannt. Auch mittels bildgebender Diagnostik (PET-CT) und Endoskopie konnte bislang kein Primärtumor identifiziert werden. Aufgrund dieses Befundes liegt somit ein CUP-Syndrom im eigentlichen Sinne vor. Bei einem initialen CUP-Syndrom hingegen gelingt die Identifikation und Lokalisation des Primärtumors.

Oftmals können durch immunhistochemische Untersuchungen (Keratine, Gruppenmarker, organspezifische Marker,...) Hinweise für die Primärtumorlokalisation gegeben werden. Trotz der vielfältigen modernen diagnostischen Möglichkeiten scheitert in etwa 10 % der Fälle die Lokalisierung des Primärtumors. Erst durch eine Obduktion besteht dann letztmalig Möglichkeit den Primärtumor doch noch zu finden. In 50-75 % der noch offenen Fälle lässt sich der Primarius dann lokalisieren.

Zur Klärung der Aetiopathogenese wird der Einsatz von Genexpressionsanalysen diskutiert. Durch den Vergleich des Expressionsmusters der Metastase mit den Charakteristika bereits bekannter Primärtumoren anderer Tumorpatienten wäre die Identifikation denkbar. Diese Methode wird jedoch noch nicht in der Routinediagnostik angewendet. Als Ursache für die fehlende Identifikation von Primärtumoren wurden verschiedene Hypothesen aufgestellt. Man vermutet, dass Metastasen mittels löslicher Faktoren das Wachstum des Primärtumors blockieren. Des Weiteren wäre eine Metastasierung vor voller Ausprägung der Malignität des Primärtumors vorstellbar oder auch dessen Rückbildung. Bei atypischer Histologie wäre die Imitation des Primarius als Metastase oder eine Transformation denkbar. Häufig sind die Primärtumoren kleiner als die Metastasen, sodass eine initiale CUP-Situation besteht. Das Vorliegen eines neuroendokrinen Tumors kann mittels der Immunreaktivität auf entsprechende Marker bewiesen werden (NSE, Synaptophysin, Chromogranin, CD56, CD99). Diese Neoplasien treten vor allem im gastroenteropankreatischen System, dem Thymus oder im bronchopulmonalen System auf. Sie sind gekennzeichnet von einer frühzeitigen lymphogenen Metastasierung. Im späteren Stadium erfolgt die hämatogene Streuung, wobei hauptsächlich die Metastasierung in die Leber zur klinischen Symptomatik führt (vasoaktiver Serotoninanstieg führt zum Flush-Komplex).

Literatur:

CUP-Syndrom; H. Löffler, K. Neben, A. Krämer in *Der Radiologe* (2014)

CUP Syndrome in Neuroendocrine Neoplasia: Analysis of Risk Factors and Impact of Surgical Intervention; N. Begum, U. Wellner, C. Thorns in *World Journal of Surgery* (2015)

CUP-Syndrom; G. Hübner in *Der Onkologe* (2013)

Initiale CUP-Situation und CUP-Syndrom; R. Moll in *Der Pathologe* (2009)

Pathohistologische und molekulargenetische Diagnostik beim CUP-Syndrom; L.-C. Horn in *Der Pathologe* (2009)

Merkelzell Karzinom des Augenlides; P. Novak, A. Kuchar, F. J. Steinkogler, N. Neuhold in *Spektrum der Augenheilkunde* (1995)

Differenzialdiagnose und Therapieoptionen bei Tumoren der Konjunktiva; L.M. Holbach, P. Pogorelov, F.E. Kruse in *Der Ophthalmologe* (2007)

Neuroendokrine Neoplasien des Gastrointestinaltrakts; C. Fottner, Prof. Dr. M.M. Weber in *Der Internist* (2012)

Neuroendokrine Tumoren; R. Arnold in *best practice onkologie* (2008)

Neuroendokrine Neoplasien des gastroenteropankreatischen Systems; S. Maasberg, T. Denecke, A. Pascher, Dr. U.-F. Pape in *Der Gastroenterologe* (2012)

Hyperplasia to Neoplasia Sequence of Duodenal and Pancreatic Neuroendocrine Diseases and Pseudohyperplasia of the PP-cells in the Pancreas; G. Klöppel, M. Anlauf, A. Perren, B. Sipos in *Endocrine Pathology* (2014)

Neuroendokrine Neoplasien des distalen Jejunums und Ileums; M. Anlauf, B. Sipos, I. Boeck, S.E. Baldus, *Der Pathologe* (2014)

Adresse:

Sebastian Paul

pauls@uni-greifswald.de

Poliklinik und Klinik für Augenheilkunde

Universitätsmedizin Greifswald

Ferdinand-Sauerbruch-Straße 1

17489 Greifswald

Bilder:



Bild 1: Lokal begrenzte prominente Unterlidschwellung



Bild 2: Derber Tumor mit Teleangiektasien und Blutungen

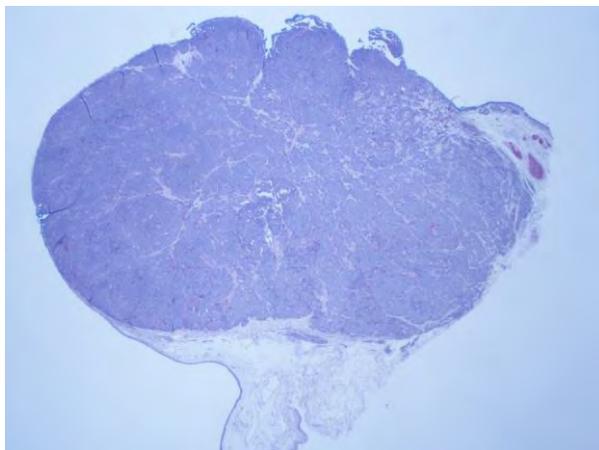


Bild 3: Histologische Übersichtsaufnahme (HE)

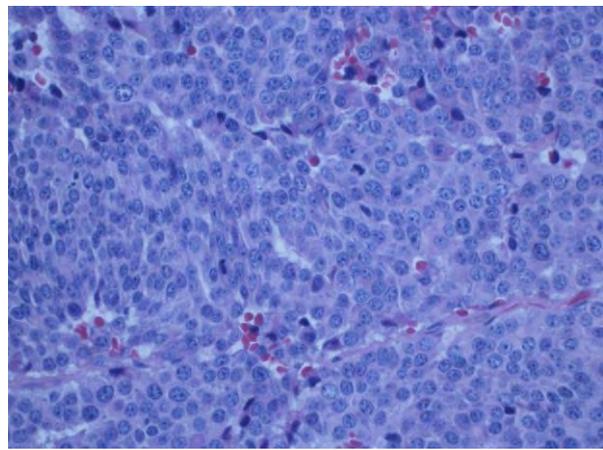


Bild 4: Rundovale Kerne mit granulärem Chromatin und mäßig breitem eosinophilen Zytoplasma (HE)

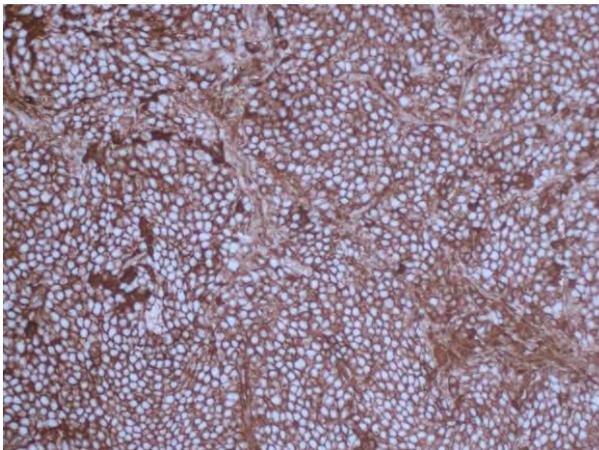


Bild 5: Chromogranin A-Färbung mit deutlich positiver Anfärbung

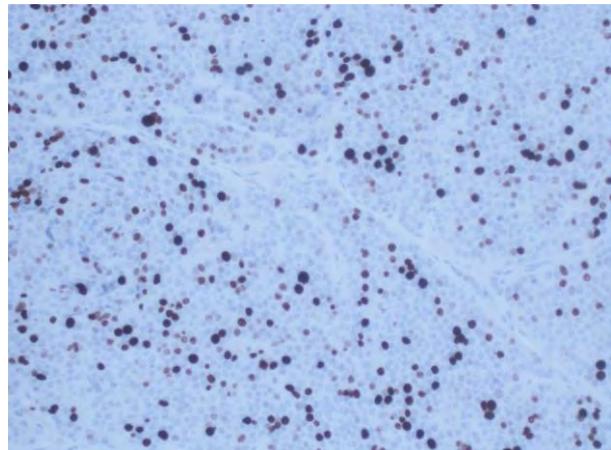


Bild 6: Proliferationsindex von 8 %

**43. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)
Ulm, 16.-17. Oktober 2015**

Eva J. Schmitz
Univ.-Augenklinik
D-53127 Bonn

Tagungsprogramm Nr.
Patient: m, 52 Jahre
Histologie-Nr. 15-496



Subkonjunktivale Pigmentierung mit Größenprogredienz

Vorgeschichte

Der 52-jährige Patient wurde uns im Juni 2014 zur Mitbeurteilung eines Bindehautnävus und Bitte um Foto-Dokumentation überwiesen. Der Patient berichtete über einen seit dem Alter von 11 Jahren bestehenden dunklen Fleck im Bereich nasal des Limbus am rechten Auge. Dieser sei in den letzten 3-4 Jahren langsam größenprogredient. Weitere Beschwerden bestünden nicht. Im Rahmen der Untersuchung zeigte sich ein Visus von R/L 1,0. Ophthalmologische Vorerkrankungen bestanden nicht, als Allgemeinerkrankung wurde lediglich eine gastroösophageale Refluxerkrankung angegeben. Makroskopisch zeigte sich eine braune Hyperpigmentierung im Bereich des Limbus bei 5h am rechten Auge. Spaltlampenmikroskopisch stellte sich die Läsion überraschenderweise als subkonjunktival lokalisierte, bräunliche, scharf begrenzte, inhomoge Hyperpigmentierung dar. Die darüberliegende Bindehaut war frei verschieblich und unpigmentiert. In der Gonioskopie war keine Kammerwinkelbeteiligung nachweisbar und die Sonographie ergab weder eine Ziliarkörperbeteiligung noch einen Hinweis auf eine weiter posterior gelegene Aderhautprominenz (10 MHz und 40MHz Sonographie). Bei Vorliegen einer episkleralen melanozytären Läsion unklarer Dignität entschieden wir uns für eine operative Entfernung zur histologischen Diagnosesicherung. Intraoperativ bestätigte sich, dass die Läsion nicht in Verbindung zum Bindehautepithel stand und in Form einer Skleralamelle abgetragen werden konnte.

Histopathologischer Befund

Makroskopisch:

14-496: 3 x 2 x 1 mm großes Gewebstück mit vornehmlich bräunlichen Anteilen und hellem Sklerarand.

Mikroskopisch:

14-496: Histologisch zeigt sich ein aus dichten Skleralamellen bestehendes Gewebstück, welches ein Infiltrat basophiler Zellen mit stellenweise pseudonukleären Einschlüssen aufweist. Zudem ist intra- sowie extrazellulär gelegenes Pigment darstellbar. Es zeigt sich ein insgesamt ruhiges Zellbild ohne Mitosen. Die Läsion scheint in der Tiefe im Gesunden entfernt, nach temporal reicht der Prozess stellenweise bis an die Schnittränder heran.

Immunhistochemie:

Ki-67: negativ, allenfalls ganz vereinzelte Zellen nachweisbar

Melan-A: stark positiv, ausgeprägte Reaktivität im pigmentierten Tumorareal sowie auch ausgeprägte Immunpositivität der Zellen im Bereich der in der HE-Färbung unpigmentiert erscheinenden Tumorareale

HMB-45: etwas schwächer positiv mit Verteilung ähnlich wie Melan-A

CD-86: einzelne positive Zellen im pigmentierten Tumorareal

Diagnose: Skleraler Nävus

Interdisziplinäre Beurteilung:

Das Präparat wurde ergänzend mit Prof. Bierhoff (Dermatopathologie) diskutiert. Dieser favorisiert ebenfalls die Diagnose eines skleralen Nävus ohne Hinweise auf einen malignen Prozess.

Weiterer Verlauf:

Der Patient stellt sich zu weiteren regelmäßigen Verlaufskontrollen in unserer Klinik vor. Es zeigten sich bislang lediglich einzelne winzige Pigmentpünktchen im betroffenen Areal ohne Hinweis auf ein Rezidiv.

Diskussion:

Sklerale Nävi sind äußerst selten und nur in Einzelfällen beschrieben. Aufgrund dessen stellt ihre Diagnose sowie die Abgrenzung zu anderen Differenzialdiagnosen eine besondere Herausforderung dar.

Melanozytäre Pigmentierungen der Sklera können in Form einer okulo(dermalen) Melanozytose vorkommen, welche durch eine Zunahme der Anzahl, Größe und Pigmentierung von Melanozyten in der Sklera gekennzeichnet ist. Sie tritt häufig im asiatischen und afrikanischen Umfeld auf und ist im kaukasischen Personenkreis sehr selten ¹. Eine Ausprägungsform stellt der Nävus von Ota dar, eine seltene kongenitale Erkrankung, charakterisiert durch melanozytäre Hamartome der Haut- und Schleimhaut entlang des Verlaufes des Nervus Trigemini ^{1,2}. Klinisch imponiert eine okuläre Melanozytose meist in Form einer multifokalen, grauen Pigmentierung der Episklera ^{3,4}. Der Entstehungsmechanismus solcher skleraler Pigmentierungen ist nach wie vor weitgehend ungeklärt, es wird jedoch ein Defekt der Melanozytenmigration aus der Neuralleiste in die dermoepitheliale Junktionszone diskutiert. Auch eine hormonelle Beeinflussung der Melanozytenmigration über das Hypothalamus-Hypophysen System wird diskutiert ¹. Im Rahmen unseres Falles erscheint ebenfalls eine akzidentielle Versprengung von Melanozyten in die Sklera als wahrscheinlich.

Aus ophthalmologischer Sicht müssen neben einem tief gelegenen Bindehautprozess mit Ausdehnung in die Tiefe bei Vorliegen einer subkonjunktivalen Pigmentierung differenzialdiagnostisch weitere melanozytäre und nicht-melanozytäre Läsionen berücksichtigt werden. So ist der Ausschluss eines Aderhautmelanoms von zentraler Bedeutung, da eine maligne Transformation einer okulären Melanozytose eine sehr seltene, aber schwerwiegende Komplikation darstellt ⁵. Aufgrund der Befundlokalisation im Bereich des Limbus war daher insbesondere der Ausschluss einer Ziliarkörperbeteiligung- und Kammerwinkelbeteiligung wichtig, da dies die Prädilektionsstelle für eine extrasklerale Ausbreitung eines Ziliarkörper- bzw. anterior lokalisierten Aderhautmelanoms darstellt.

Alternativ kommen differenzialdiagnostisch einige nicht-melanozytäre Ursachen einer subkonjunktivalen Pigmentierung in Betracht. Eine Differentialdiagnose stellen Sklearplaques dar. Diese kommen typischerweise bei älteren Patienten vor und sind durch ovaläre dunkelgraue Areale in der Nähe der Insertion der horizontalen Augenmuskeln charakterisiert ³. Auch systemische Allgemeinerkrankungen wie das Vorliegen einer Hämochromatose oder Alkaptonurie können durch Akkumulation von Abbauprodukten zu umschriebenen braunschwarzen Sklerapigmentierungen führen. Auch im Rahmen systemischer Medikamenteneinnahme kann es in seltenen Fällen, beispielsweise bei Minocyclin zu Hyperpigmentierungen der Sklera kommen ³. Metallische Fremdkörper mit Rosthofbildung sind ebenfalls differenzialdiagnostisch nicht außer Acht zu lassen.

Histologisch imponieren benigne melanozytäre Läsionen wie auch in diesem Fall der sklerale Nävus meist durch ein homogenes Zellbild, bestehend aus basophilen Zellen. Zudem ist meist intra- sowie extrazellulär gelegenes Pigment darstellbar. Die typische Anordnung der Nävuszellen in Nester, wie sie bei konjunktivalen Nävi zu beobachten ist ⁶, zeigte sich in diesem Fall nicht. Dies sehen wir der insgesamt straffen Kollagenfaserschichtung der Sklera geschuldet, die eine Melanozytenverteilung in einem eher neuriform-streifigen Verteilungsmuster begünstigt. Die Diagnose einer melanozytären Läsion sollte durch immunhistochemische Marker wie Melan-A und HMB-45 gesichert werden ⁷. Zur Abgrenzung gegenüber nicht-melanozytären Ursachen der Pigmentierung ist eine Färbung auf CD-68, einem Makrophagenmarker, sinnvoll. Im Rahmen z.B. fremdkörperbedingter Pigmentablagerungen wäre mit einem vermehrten Nachweis von Makrophagen zu rechnen, welche auf chemotaktischem Wege vermehrt in das betroffene Areal gelockt werden um mittels Phagozytose zum Abbau das abgelagerte Pigments beizutragen.

Literatur:

1. Alshami M, Bawazir MA, Atwan AA. Nevus of Ota: morphological patterns and distribution in 47 Yemeni cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(11):1360-1363. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.04291.x.
2. FITZPATRICK TB, KITAMURA H, KUKITA A, ZELLER R. Ocular and dermal melanocytosis. *AMA Arch Ophthalmol*. 1956;56(6):830-832. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13371988>. Accessed July 30, 2015.
3. Kanski J. *Klinische Ophthalmologie Lehrbuch Und Atlas*. Elsevier; 2008.
4. Teekhasaenee C, Ritch R, Rutnin U, Leelawongs N. Ocular findings in oculodermal melanocytosis. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1990;108(8):1114-1120. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2383200>. Accessed July 27, 2015.
5. Shields CL, Kaliki S, Livesey M, et al. Association of ocular and oculodermal melanocytosis with the rate of uveal melanoma metastasis: analysis of 7872 consecutive eyes. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(8):993-1003. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.129.
6. Shields CL, Shields JA. Tumors of the conjunctiva and cornea. *Surv Ophthalmol*. 49(1):3-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14711437>. Accessed July 30, 2015.
7. Damato B, Coupland SE. Management of conjunctival melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009;9(9):1227-1239. doi:10.1586/era.09.85.

43. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)

Ulm, 16.10.2015-17.10.2015

Tjebo Heeren
Augenarztpraxis Dr. Kröncke/ Zwick
D-27570 Bremerhaven

Dieser Knubbel am Auge

Klinik

Ein 59-jähriger Patient stellte sich zur Routine-Kontrolle in unserer Sprechstunde vor. Seit mehreren Monaten sei ihm ein Knubbel am Auge aufgefallen. Bei der biomikroskopischen Untersuchung konnte ein Tumor im Bereich der Karunkel des rechten Auges festgestellt werden. Der gut begrenzte Tumor wies einen lobulären Aspekt mit gelblich-schaumiger talgartiger Füllung auf. Im medialen Anteil zeigte sich eine kleine Eindellung mit zentralem Gefäßnetz. Der Tumor war nur mäßig gut verschieblich gegen das darunterliegende Gewebe. Das Partnerauge wies, ebenfalls an der Karunkel, einen deutlich kleineren Tumor auf, der morphologisch dem Tumor am rechten Auge aber ansonsten auffällig ähnlich war. Klinisch stellten wir die Verdachtsdiagnose einer Talgdrüsenhyperplasie. Weil eine Malignität aber nicht sicher auszuschließen war, entschlossen wir uns nach ausführlicher Aufklärung des Patienten zu einer Entfernung des Tumors. Im Anschluss wurde eine histologische Untersuchung durchgeführt, die unsere klinische Verdachtsdiagnose bestätigte. Nebenbefundlich fanden sich am Unterlid und am Oberlid Schweißdrüsenzysten (Moll-Zysten). Da diese den Patienten nicht störten, wurden diese nicht entfernt.

Histopathologischer Befund

Makroskopisch

Teils knotiges, weißlich-gelbliches Gewebstück von 0,7x0,3x0,3cm.

Mikroskopisch:

Es zeigt sich eine lobuläre Hyperplasie von Talgdrüsenzellen. In der Nachbarschaft einige Entzündungsinfiltrate. Atypische Zellformationen fehlen.

Diagnose: Talgdrüsenadenom (Adenoma sebaceum) der Karunkel.

Diskussion

Die (Tränen-)Karunkel oder Caruncula lacrimalis (lat. Caro= Fleisch, -culus= Diminutiv => „das kleine Fleisch“, das „Fleisch-chen“) zählt zu den okulären Adnexen und grenzt die bulbäre Bindehaut des Auges zusammen mit der Plica semilunaris zum medialen Kanthus hin ab. Der evolutionäre Sinn der Karunkel ist ein wenig obskur, funktionell trägt sie aufgrund ihrer Talgdrüsen, Becherzellen sowie akzessorischen Tränendrüsen zur Bildung des Tränenfilms bei. Häufig sind kleine Härchen auf der Karunkel zu finden.

Physiologisch sind nur zwei Karunkeln: Die Caruncula lacrimalis und die Caruncula sublingualis. Ungesund sind die Caruncula urethralis und natürlich die Anal-Karunkeln, die eine andere Bezeichnung für Marisken sind.

Tumoren der Tränenkarunkel sind nicht selten, wobei Papillome und Nävi am häufigsten anzutreffen sind (1-3). Andere Tumoren wiederum sind seltener (Talgdrüsenadenom> Onkozytom> Malignom). Allerdings sind epidemiologische Studien mit Vorsicht zu genießen, da nicht jeder Mensch seinen Karunkeltumor merkt und auch nicht jeder niedergelassene Augenarzt (falls konsultiert) den „simpel“ zu entfernenden Tumor von einem Referenz-Zentrum begutachten und ggf. entfernen lässt, wo dieser dann (meist retrospektiv) statistisch erfasst werden könnte.

Das besondere an dem hier vorgestellten Fall ist das Talgdrüsenadenom als solches. Es ist in der Regel harmlos, kann aber in seltenen Fällen Ausdruck des sog. Muir-Torre-Syndroms sein (nach Muir und Torre (4,5)), welches gekennzeichnet ist durch das Vorliegen multipler (kutaner) Talgdrüsen-Adenome mit mindestens einem viszeralem Malignom (6). Es wird autosomal-dominant vererbt. Ihm liegt eine Fehlfunktion der DNA-Mismatch-Repair-Proteine (MMR-Proteine) MSH2 und MLH1 und hieraus resultierender Mikrosatelliteninstabilität zugrunde. Die Abklärung ist äußerst relevant für den Patienten, da die Diagnose regelmäßige und weitreichende Tumorsuchen und eine genetische Beratung nach sich zieht.

Dank

Besonderer Dank geht an Prof. Dr. med. Michael Heine und die Mitarbeiter-Innen des „Pathologischen Instituts Bremerhaven“ für die Anfertigung und Bereitstellung der Präparate. Ohne sie hätte dieser Fall nicht präsentiert werden können.

Literatur

1. Santos A, Gómez-Leal A. Lesions of the lacrimal caruncle. Clinicopathologic features. Ophthalmology 1994, May;101(5):943-9.
2. Shields CL, Shields JA, White D, Augsburger JJ. Types and frequency of lesions of the caruncle. Am J Ophthalmol 1986, Dec 15;102(6):771-8.
3. Shields CL, Shields JA. Tumors of the conjunctiva and cornea. Surv Ophthalmol 2004;49(1):3-24.
4. Muir EG, Bell AJ, Barlow KA. Multiple primary carcinomata of the colon, duodenum, and larynx associated with kerato-acanthomata of the face. Br J Surg 1967, Mar;54(3):191-5.
5. Torre D. Multiple sebaceous tumors. Arch Dermatol 1968, Nov;98(5):549-51.
6. <http://omim.org/entry/158320>

43. Jahrestagung Deutschsprachiger Ophthalmopathologen (DOP), Ulm, 16.10.2015 bis 17.10.2015

Dr. S. J. Lang
Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg
Killianstr. 5, 79106 Freiburg
Tel. 0761-27040010
E-Mail: stefan.lang@uniklinik-freiburg.de

Patient MK, geb. 07.02.31
Histologie-Nr.: 141749

Ungewöhnliches Fremdkörpergranulom

Vorgeschichte:

Ein 84-jähriger Patient stellte sich 2014 mit einem beidseitigen Ektropium und störender Epiphora beidseits in unserer Klinik vor. Nebenbefundlich fiel ein Tumor im Bereich des linken Oberlides auf. Dieser habe schon mehrere Jahre bestanden. Ein Trauma oder sonstiges auslösendes Ereignis sei nicht erinnerlich gewesen. An Allgemeinerkrankungen bestand eine arterielle Hypertonie und eine Hypercholesterinämie. Es wurde vereinbart bei der Ektropiumoperation links den Tumor im Bereich des Oberlides zu entfernen und histologisch zu untersuchen.

Histologischer Befund:

Es zeigte sich ein reißkorngroßes weißliches Exzidat mit einem regelrechten, verhornenden Hautepithel und Hautanhangsgebilden. Subepithelial fand sich in der HE und PAS Färbung eine granulomatöse Entzündung mit einer vakuoligen Struktur. In den Hohlräumen war amorphes Material umgeben von Epitheloidzellen. Letztere färbten sich in der CD68 Färbung positiv. Das Material in den Hohlräumen war in der Cytokeratinfärbung (AE1/AE3) positiv. In tieferen Schnitten kam eine Epidermiszyste zum Vorschein.

Diagnose:

Fremdkörpergranulom mit Keratin aus einer rupturierten / „leckenden“ Epidermiszyste.

Diskussion:

Bei Kontakt mit der Dermis löst Keratin eine granulomatöse Entzündung aus, die zu einem Fremdkörpergranulom führen kann. Die Herkunft des Keratins kann in einem rupturierten Haarfollikel oder einer rupturierten Epidermiszyste liegen¹. Andere Ursachen können Acne vulgaris oder Trichophyton rubrum sein¹. In der Literatur sind rupturierte Epithelzysten in mehreren Körperregionen beschrieben, vor allem im Kopfbereich oder an den Extremitäten^{2,3}. Histologisch zeigt sich hierbei meist eine Epidermiszyste mit stellenweise rupturierter Wand und umgebender Fremdkörperreaktion ohne die, wie in unserem Fall sichtbare, vakuolige Struktur mit zentralem Keratinmaterial. In der Literatur findet sich ein aktuellerer Fall mit einer

ähnlichen histologischen Konfiguration. Hierbei wurde eine rupturierte Epidermiszyste im Spinalkanal mit resultierender Paraplegie gezeigt⁴. In unserem Fall bleibt die Diagnose ohne weiterreichende Folgen für den Patienten. Das Auftreten einer Fremdkörperreaktion bei Epidermiszysten im Lidbereich ist selten, im Gegensatz zu Dermoidzysten. Klinisch muss dies, wie in unserem Fall, nicht immer offensichtlich auffällig sein.

1. Fehldiagnosen bei Hornzysten: Vortäuschung eines Stachelzellcarcinoms oder einer tiefen Mykose
Wolfgang Raab, Gerd Klaus Steigleder
Archiv für klinische und experimentelle Dermatologie
November 1961, Volume 212
2. Sprouting epidermoid cysts.
Ohtsuka H.
Br J Plast Surg. 2000 Sep;53(6):534-8.
3. Pseudotumoral appearance of a ruptured epidermal cyst in the foot.
Harish S, Jan E, Ghert M, Alowami S, Finlay K.
Skeletal Radiol. 2006 Nov;35(11):867-71. Epub 2006 Jun 8.
4. Spinal epidermoid cyst with sudden onset of paraplegia.
Munshi A1, Talapatra K, Ramadwar M, Jalali R.
J Cancer Res Ther. 2009 Oct-Dec;5(4):290-2

Jahrestagung der DOP, Ulm 16.-17.10.2015

Teresa Mäueler
Augenklinik der Universität München
Mathildenstr. 8, 80336 München
Tel.: 089/4400-53811
FAX: 089/4400-55160
teresa.maeueler@med.uni-muenchen.de

Patient: O., G.; 11.04.1961
Histologienummer: M 273/2015

„Talgdrüsentumor- Adenom oder Karzinom?“

Kasuistik

Ein 54-jähriger Patient stellte sich im Oktober 2013 erstmalig in unserer plastischen Sprechstunde vor. Er berichtete von einer ex domo durchgeführten Exzision eines subtarsalen Oberlidtumors am rechten Auge vor ca. 1 Monat mit einem unklaren histologischen Ergebnis. Die auswärtige Pathologie stufte den Tumor am ehesten als Talgdrüsenadenom ein, zog aber differenzialdiagnostisch ein hochdifferenziertes Talgdrüsenkarzinom in Betracht.

Der Visus bei der Erstuntersuchung betrug beidseits bestkorrigiert 1,0. Der intraokulare Druck wurde palpatorisch als normwertig beurteilt.

Spaltlampenbiomikroskopisch imponierte am rechten Auge subtarsal eine temporal gelegene Bindehautnarbe bei sonst beidseits reizfreiem Befund des vorderen Augenabschnittes.

Funduskopisch fiel beidseits eine verstärkt exkavierte, randscharfe Papille bei bekanntem Glaucoma chronicum simplex auf.

Aufgrund der unklaren Dignität rieten wir zunächst zu engmaschigen Kontrollen in unserer Sprechstunde. Schlussendlich wurde dann im April 2015 bei deutlicher Größenprogredienz eine erneute Exzision des Oberlidtumors rechts durchgeführt.

Histologie

Makroskopischer Befund

Präparat 1: 15x9x6 mm

Präparat 2: 12x4x4 mm

beide Exzidate makroskopisch bestehend aus multiplen, kleinen „Fettpolstern“

Lichtmikroskopie (HE, Immunhistochemie: CK5/6 KL1, Ki67, ProteinS-100, Podoplanin)

- HE-Schnitt: irregulär konfigurierte Talgdrüsenlobuli mit suprabasal teils unreifen Sebozyten mit vergrößerten Zellkernen. Die basalständigen Zellen sind teils gering größenvariabel mit variablen Zellkernen sowie stellenweise zur Peripherie hin mit Ausbildung von Zellknospen in das umgebende Weichgewebe und auch in angrenzende Nervenstrukturen (budding). Es finden sich zudem auch vereinzelt Mitosefiguren.

- Immunhistochemie: kräftige Expression der Sebozyten und angrenzenden Matrixzellen von CK 5/6 bei nur schwacher Koexpression von Panzytokeratin (KL1). Die Ki 67-assoziierte Proliferationsrate ist fokal unterschiedlich ausgeprägt und beträgt 20-30%. Zwischen den Tumorzellen zeigt sich eine zarte S-100-exprimierende Nervenproliferation. In der Podoplaninfärbung kein Nachweis von tumorinfiltrierten Lymphgefäßen.

Histopathologischer Befund: V.a. Gut differenziertes Talgdrüsenkarzinom (G1),

DD: Talgdrüsenadenom

Diskussion

Das Talgdrüsenadenom ist eine benigne Neoplasie, die sich meist als gelbliches, kleines, solitär gelegenes Knötchen manifestiert. Die Größe bleibt überwiegend <1cm und Erscheinungsorte sind Gesicht und Rumpf. Die Besonderheit ist eine gewisse Assoziation zum Muir-Torre-Syndrom (hereditäres Colorectal-CA) und eine weiterführende Abklärung sollte daher stets erfolgen [1,2]

Histologisch ist das Talgdrüsenadenom charakterisiert durch multiple, irreguläre Lobuli. Diese zeigen hauptsächlich ausgereifte Sebozyten und teils basal gelegene Vorstadien, welche den peripheren Randsaum der Lobuli bilden und dadurch ein biphasisches Bild hervorrufen.

Gegenüberzustellen ist das Talgdrüsenkarzinom als maligne Neoplasie von den Meibom'schen- oder Zeis-Drüsen ausgehend. Die Inzidenz variiert von 1-5,5% unter den malignen Neoplasien des Augenlides [3,4]. Klinisch ist das Ober Lid häufiger betroffen [5,6] und der Tumor präsentiert sich als gelblicher, gut umschriebener Knoten mit tarsaler Invasion und Wimpernverlust bei Lidkantenbeteiligung. Histologisch unterscheidet man das niedrig, mittel und hochdifferenzierte Talgdrüsenkarzinom. Aufgrund der hohen Metastasierungsgefahr wird bei dieser Neoplasie eine umgehende chirurgische Therapie mittels großflächiger Exzision und ggf. anschließender Koagulation angeraten.

Nicht nur in dem hier beschrieben, sondern auch in anderen veröffentlichten Fällen ist die klare histologische Einordnung bezüglich der Dignität eine Herausforderung [7]. Speziell in dem hier gezeigten Fall ist die Differenzierung zwischen einem hochdifferenziertem Karzinom und einem Adenom, auch nach Beurteilung durch verschiedene Pathologie Institute, nicht sicher möglich.

Literatur

- [1] Nakanishi K. et al. Recurrent melanotic neuroectodermal tumor in the orbit successfully treated with resection followed by pediculated periosteal flaps. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Sep;51(3):430- 432.
- [2] Kapadia SB. et al. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy. Clinicopathological, immunohistochemical, and flow cytometric study. *Am J Surg Pathol*. 1993 Jun;17(6):566-573.
- [3] Makhdoomi R. et al. Orbital paraganglioma. a case report and review of the literature. *Clin Neuropathol*. 2010 Mar-Apr;29(2):100-4.
- [4] Joyama S et al. Chromosome rearrangement at 17q25 and xp11.2 in alveolar soft-part sarcoma: A case report and review of the literature. *Cancer*. 1999 Oct 1;86(7):1246-1250.
- [5] von Holstein SL. Et al. Lacrimal gland lesions in Denmark between 1974 and 2007. *Acta Ophthalmol*. 2013 Jun;91(4):349-354
- [6] de la Cuadra-Blanco C, Peces-Peña MD, Mérida-Velasco JR. Morphogenesis of the human lacrimal gland. *J Anat*. 2003 Nov;203(5):531-536.
- [7] Rashid A, Jakobiec FA. Avoiding the major complication of ophthalmic pathology: misdiagnosis. A review of three common diagnostic challenges. *Semin Ophthalmol*. 2014 Sep-Nov;29(5-6):468-474



XLIII. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP) in Ulm 2015

Elisabeth Graeff
Universitätsaugenklinik Basel
Mittlere Str. 91
4031 Basel
elisabeth.graeff@usb.ch

Fallnummer: 014.897
Verteiltes Material: 1 Histologischer Schnitt (HE)



Noch so ein „Bölleli“!

Klinik:

Eine 65 jährige, im Haus bekannte, Patientin wurde zur Mitbeurteilung und Diskussion des weiteren Procedere bei progredienter Läsion der Karunkel in die Tumorsprechstunde überwiesen.

Der Befund sei seit ca. 12 Monaten bekannt und habe seit 3 Monaten an Grösse zugenommen. Allgemeinanamnestisch waren keine schweren Erkrankungen bekannt. In der ophthalmologischen Untersuchung zeigte sich ein bestkorrigierter Visus an beiden Augen von 1.0 sowie normwertige IODs. Spaltlampenmikroskopisch zeigte sich eine 6.5 x 4.7 grosse, prallelastische, nicht druckdolente, inhomogene, gelbliche prominente Tumormasse in der linken Karunkelregion. Die weiteren ophthalmologischen Befunde, inklusive Fundus waren regelrecht. In der UBM stellte sich der inhomogen mit hyper- sowie hypoechogenen Anteilen bestehende Befund gut abgrenzbar im Sinne einer Abkapslung ohne Tiefenwachstum dar. Perioperativ zeigte sich neben der klinisch sichtbaren grossen Zyste eine weitere kleine darunterliegende Läsion. Beide konnten in toto und komplikationslos in Lokalanästhesie exzidierte werden.

Das entnommene Material wurde in 4% Paraformaldehyd fixiert und ins hauseigene Labor zur histologischen Untersuchung eingesandt.

Histopathologischer Befund:

Makroskopische Beschreibung:

Zwei grau –braun prallelastische Knötchen mit einer Abmessung von 6x5x3 mm, sowie einem Durchmesser von 2 mm.

Mikroskopische Beschreibung:

015.482:

Histologisch liegt ein Stück von der Karunkelregion vor. Die Oberfläche wird von einem unterschiedlich dicken, mehrschichtigen, nicht-verhornenden Schleimhautepithel bedeckt. Darin finden sich einzelne Becherzellen. Zudem sind einzelne Haarbälge mit ihren Talgdrüsenläppchen sichtbar. Im Zentrum des Präparats findet sich ein mehrfach gelappter zystisch strukturierter Tumor mit intraluminal PAS-positivem Material und glandulären Formationen mit Zystenbildung. Sie bestehen aus hochprismatischen Tumorzellen (Onkozyten) mit granulärem, eosinophilem Zytoplasma. Die Kerne erscheinen klein- bis mittelgross, zeigen jedoch keine Polymorphien und keine Mitosen. Vereinzelt finden sich Inkorporationen von Becherzellen. Der Tumor wurde auf den vorliegenden Schnitten im Gesunden exzidiert.

Diagnose:

Linke Karunkelregion:
Onkozytom

Kommentar:

Die lacrimale Karunkel ist eine weiche, pink-farbene 5x3 mm grosse Region im medialen Kantus zwischen Ober- und Unterlid gelegen. Die einzigartige Zusammensetzung aus dermalen, konjunktivalen und lacrimalen Gewebe ist verantwortlich für die grosse Varietät benigner sowie maligner Läsionen in diesem Bereich. Laut Literatur stellt der Nävus den häufigsten Tumor mit 24,5 – 47,2% je Quelle, dar, gefolgt von Papillomen und chronischen Entzündungsreaktionen. Das Onkozytom wird mit 0- 5,1% Häufigkeit, als seltener Tumor angegeben.[1] Onkozytome, auch oxyphiles Adenom, papilläres Zystadenom, adenolymphomatöser oder auch Warthin Tumor genannt sind bezüglich ihrer Ätiologie noch nicht ganz geklärt, man geht von einer am ehesten altersbedingten Degeneration von Epithelzellen der Drüsenausführungsgänge aus.[2,3] In Schilddrüsen gelegene Onkozytome konnten jedoch Mutationen, in mitochondrialen sowie nicht mitochondrialen Genen, welche die oxidative Phosphorylierung beeinflussen, nachgewiesen werden. [4] Ihr Erscheinungsbild variiert zwischen rötlich orange bis hin zu gelblich bläulichen Erscheinungsbildern, mit solidem oder zystischen Aspekt. [1,2] In der UBM werden diese Läsionen typischerweise als ein Mix aus solidem sowie zystischen Anteil, ohne Sklerainvasion beschrieben, genau wie in unserem Fall.[3] Onkozytome wurden primär von Hamperl als klassische epitheliale Tumoren, häufig in Parotis, Schilddrüse, Nebenschilddrüse, Hypophyse, Nieren, Nebennieren, Hoden und Ovar lokalisiert, beschrieben. 1941 erfolgte die erste Publikation von

einem in der Karunkel gelegenen Onkozytom durch Radnot. [4] Onkozytome sind Läsionen im fortgeschrittenen Alter (44-82 Jahre – je nach Quellenangabe), bevorzugt bei Frauen (2- 2,4:1) [4,1].

Histologisch wird die Diagnose aufgrund vorhandener zylindrischer grosser Zellen mit granulärem, eosinophilem Zytoplasma (Onkozyten) gestellt. [5] Es werden 3 bzw. 4 verschiedene architektonische Subtypen unterschieden [1]; laut Georg et al. [6] zwischen solid organisiert, solid unorganisiert, zystisch mit Mikropapillen, unserem Fall entsprechend und konfluierend glandulär. Zusätzlich zum histologischen Befund kann ein EM Bild die Diagnose mit dem Nachweis von cytoplasmatischen Mitochondrien bestärken. [1]

Die Therapie dieser Tumoren besteht in der vollständigen Exzision. Eine maligne Transformation oder auch ein Lokalrezidiv sind, wenn auch sehr selten, beschrieben worden. [2] In diesen Fällen sind adjuvante Therapien, wie neck dissection, Radiotherapie und Chemotherapie bis hin zur Exenteratio orbitae zu diskutieren. [4]

[1] Kapil J, Proia A, Puri P. Lesions of the Lacrimal Caruncle With an Emphasis on Oncocytoma. Am J Dermatopathol 2011;33:227-235.

[2] Rohrbach J, Lieb W, Tumoren der Augen und seiner Adnexen Schattauer 1998 77-78.

[3] Warga M, Szurman P, Rohrbach J, Karunkeltumor unklarer Dignität Klein Monatsbl Augenheilkd 2005;222:733-735.

[4] Say E, Shields C, Bianciotto C, et al. Oncocytic Lesion (Oncocytoma) of the ocular Adnexa: Report of 15 Cases and Review of Literature. Ophthal Plast Reconstr Surg 2012;28:14-21.

[5] Bajorat S, Koinzner S, von Schönfels M, et al. Oxyphilis Adenom vom zystischen Typ an der Caruncula lacrimalis, Poster DOG 2012

[6] George E, Swanson P, Newman B, et al. Oculocutaneous oncozytic tumors: clinicopathologic and immunohistochemical study of 2 cases and literature review. Am J Dermatopathol 2007;29:279-285.

43. Jahrestagung der DOP
Ulm, am 09./ 10. Oktober 2015

Christina Miller

Augenklinik der Ludwig-Maximilians Universität
Mathildenstraße 8
80336 München
Tel.: 089/ 4400-53811
Fax.: 089/ 5160-53002
Email: christina.miller@med.uni-muenchen.de

Kriegsverletzung

FALLBEISPIEL

Ein 78-jähriger Patient wurde uns mit einem ausgeprägten Unterlidektropium mit narbiger Komponente am rechten Auge überwiesen. Bei der ophthalmologischen Untersuchung zeigte sich ein korrigierter Visus von 0,6; die vorderen Augenabschnitte waren regelrecht mit einer präprovekten Linsentrübung. Klinisch auffallend war eine tastbare verschiebbare Verhärtung im Bereich der rechten Wange mit einer begleitenden Kontraktion der darüberliegenden Haut, die zu einer Verziehung der Unterlidanatomie führte und ein konsekutives Unterlidektropium induzierte.

HISTOLOGIE

Makroskopischer Befund:

Rundliches Gewebstück mit unregelmäßiger Oberfläche, ca. 10 mm im Durchmesser, im Querschnitt härteres Gewebematerial erkennbar, makroskopisch Fremdkörpermaterial entsprechend

Lichtmikroskopischer Befund:

Weichteilgewebe ohne epitheliale Bedeckung mit Hohlräumen. In den Hohlräumen befindet sich bröckeliges dunkles Fremdkörpermaterial. Im Weichteilgewebe zeigen sich bräunliche Ablagerungen. In der Berlinerblau-Reaktion nach Perls färbt sich sowohl das Fremdkörpermaterial als auch die Ablagerungen positiv an, sodass das Vorhandensein von Eisen bestätigt werden kann.

Diagnose: Granatsplittereinlagerungen mit geringgradiger chronischer Entzündungsreaktion und massiver Hämosiderineinlagerung

DISKUSSION

Der Schweregrad einer Verletzung durch einen Fremdkörper in der Augenheilkunde ist abhängig von der Größe des Fremdkörpers, von der Anzahl der Fremdkörper, von der Lokalisation, von der Materialzusammensetzung und von der Dauer des verbliebenen Fremdkörpers. Abhängig vom Fremdkörpermaterial kann unterschieden werden:

- I. Anorganischer Fremdkörper
- II. Organischer Fremdkörper

I. Anorganisches Fremdkörpermaterial

Anorganisches Fremdkörpermaterial besteht generell aus Metall, Glas, Plastik oder Stein.

I.1. inertes Material

Gold, Silber, Platin, Aluminium und Glas sind nahezu **inerte** Materialien und können eine geringe oder auch gar keine Begleitreaktion im Sinne einer Begleitentzündung hervorrufen.

I.2. nicht inertes Material

Blei, Zink, Eisen und Kupferverbindungen sind **nicht inerte** Materialien und können eine chronische nicht-granulomatöse Entzündungsreaktion hervorrufen. Eisen kann oxidieren und sich im Gewebe ablagern. Es lagert sich vor allem in den epithelialen Zellen ab. Ist der Bulbus davon betroffen wird es als Siderosis bulbi bezeichnet. Große Blutungen können ebenfalls zu Eisenablagerungen führen; dies wird jedoch als Hämosiderosis, gegebenenfalls als Hämosiderosis bulbi bezeichnet. Das klinische und histopathologische Bild kann zwischen beiden Entitäten jedoch nicht unterschieden werden. Kupfer hat eine Affinität zu Basalmembranen und kann zu einer Chalcosis führen. Verletzungen mit Bleikugeln hatten vor allem 1800 -1900 zu systemischen Intoxikation geführt. Dies hat sich in den letzten Jahrzehnten geändert, da die aktuell verwendete Munition überwiegend aus Stahllegierungen und anderen Metallen zusammengesetzt ist. (Stahlhüllen mit Kern aus Zink oder Kupferlegierung)

II. organisches Fremdkörpermaterial

Organisches Fremdkörpermaterial wie Holz führt zu granulomatösen Entzündungsreaktionen.

Dieser Patient erlitt als Kind während des 2. Weltkrieges eine Granatsplitterverletzung. Dieser Granatsplitter hatte sich immer ruhig verhalten. Der Patient war lediglich durch die langbestehende Verhärtung gestört.

Ca. 1% der männlichen Überlebenden aus dem 2. Weltkrieg zeigen metallische Fremdkörper durch Granat- oder Schussverletzungen. Nur in extrem seltenen Fällen führen Projektil oder Granatsplitterverletzungen aus dem 2. Weltkrieg zu Beschwerden, die eine Entfernung notwendig machen.

Sie können eine **chronische lokale Irritation des umliegenden Gewebes** hervorrufen. Diese Entzündung kann entweder steril oder durch einen pathogenen Keim verursacht verlaufen. Es wird vermutet, dass die Keime erst sekundär hämatogen sich im Bereich des metallischen Fremdkörpers ansiedeln und dort eine Infektion verursachen (Abszeß, Osteomyelitis). Ein malignes Geschehen muss in manchen Fällen ausgeschlossen werden, da diese granulomatöse Entzündungsreaktion eine pseudotumoröse Läsion verursachen kann. Es ist auch möglich, dass sich durch eine lokale Reaktion auf den Fremdkörper **benigne als auch maligne Tumor** entwickeln. Der exakte Mechanismus dieser Tumorgenese ist jedoch bislang unklar. Metallische Fremdkörper können auch **im Körper wandern**. Kräfte dieser Fragmentdislokation sind Schwerkraft, Atembewegungen, Flüssigkeitsbewegungen wie z.B.: Blutstrom.

In der Regel verursachen Granatsplitterverletzungen aus dem 2. Weltkrieg keine Beschwerden, sodass sie belassen werden können.

DIFFERENZIALDIAGNOSEN

Benigne und maligne Tumore, Entzündungen, Blutungen

LITERATURANGABEN

1. A delayed complication after injury in World War II, Surc A et al, New England Journal of Medicine, 05/2006
2. Late sequelae of retained foreign bodies after world war II missile injuries, Surov A et al, Injury, Int. J. Care Injured, 2012
3. Retained Intraorbital Metallic Foreign Bodies, Ho VH et al, Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery, 2004
4. Cluster bomb ocular injuries, Mansour AM, Middle East African J of Ophthalmol, AM et al, 2012
5. Ophthalmic injuries in British Armed Forces in Iraq and Afghanistan, Blanch RJ et al, Eye, 2011
6. Projectile metallic foreign bodies in the orbit, Finkelstein M et al, Ophthalmology, 1997

Oberlidtumor mit Hut

Vorgeschichte

Eine 52-jährige Patientin wurde uns erstmals im Januar 2013 mit einer Hautveränderung am linken Oberlid in die Notfallsprechstunde überwiesen. Anamnestisch sei der Tumor am linken Auge ca. 6 Monate zuvor erstmalig aufgefallen. Sehbeschwerden oder Schmerzen wurden verneint. Die überweisende Augenärztin habe im Dezember den Tumor mit einer Kanüle eröffnet. Seitdem sei die Spitze des Tumors mit einem dunklen Blutschorf belegt. In der sonstigen ophthalmologischen Anamnese fand sich neben einer leichten Myopie mit Astigmatismus am rechten Auge eine Amblyopie aufgrund eines leichten unbehandelten, frühkindlichen Innenschielens. Allgemein-anamnestisch war lediglich eine gut eingestellte arterielle Hypertonie bekannt.

Es zeigte sich mittig am linken Oberlid knapp oberhalb der vollständig erhaltenen Wimpernreihe ein schmerzloser, 1,0 cm großer, nodulärer Tumor mit einer rot-schwarzen Blutkruste an der Spitze. Die sonstige Lidstruktur und -stellung erschien - auch subtarsal - erhalten. Der verminderte Visus am rechten Auge (RA: ccm 0,32; LA: ccm 1,0) war bei sonst regelrechtem altersentsprechenden Augenbefund beidseits am ehesten auf die Amblyopie zurückzuführen. Wir stellten bei hämorrhagischem, progredientem Oberlidtumor unklarer Dignität die Indikation zur Exzision.

Histopathologischer Befund

Makroskopie

Hautgewebstück (10x10x10mm) mit bräunlichem Tumor, der eine dunkle Blutkruste und eine weißlich-bräunliche zystische Schnittfläche aufwies.

Mikroskopie

Das Gewebstück war bedeckt von verhornendem Plattenepithel. Subepithelial fand sich ein partiell abgegrenzter, oberflächlich ulzerierter Tumor, der ein adenoid papillomatöses Wachstumsmuster mit Ausbreitung bis auf den Tarsus aufwies. Die Tumorzellen bildeten ein angedeutet kribriiformes Muster? aus amphophilen Zellen mit breitem, vesikulärem Zytoplasma und parazentral gelegenen, stark hyperchromatischen Zellkernen. Es fanden sich Nukleoli sowie zahlreiche Mitosen (2-3/Gesichtsfeld, 40x). Zwischen den Tumorzellen zeigten sich breite PAS-positive Muzinseen und Erythrozytenextravasate. In der Alzian-Blau-Färbung erkannte man reichlich Schleimsekretion und intrazytoplasmatische Schleimvakuolen. Die Versilberung nach Gordon-Sweets zeigte keine retikulären Bindegewebsfasern im Bereich der Tumorzellen.

Immunhistochemie

Die immunhistochemischen Färbungen ergaben eine intensive Anfärbung der Tumorzellen mit dem Antikörper gegen CK7. Zudem fanden sich eine starke Expression von Östrogen- und Progesteron-Rezeptoren sowie eine schwache Expression von Androgen-Rezeptoren. Der MIB1-Proliferationsindex betrug ca. 40%. Einzelne Tumorzellen zeigten eine nukleäre Expression von P63. Negativ verliefen die Reaktionen gegen CK5/6, GFAP und S100.

Diagnose: Muzinöses Schweißdrüsenkarzinom

Diskussion

Das primäre muzinöse Karzinom oder auch kolloidales Adenokarzinom der Haut ist eine niedrig-maligne Neoplasie, die von der Schweißdrüse oder deren Keimstrukturen abstammt.¹ Es kommt mit einer Häufigkeit von 1 zu 150.000 Hautläsionen vor. Männer und hellhäutige Menschen sind häufiger betroffen.^{1,2} Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr.^{1,2} Als Prädispositionsstellen gelten der

behaarte Kopf und die periorbitale Region. In ca. 40% aller Fälle manifestiert sich das muzinöse Schweißdrüsenkarzinom am Augenlid.²

Klinisch zeigt das muzinöse Schweißdrüsenkarzinom unterschiedliche Manifestationen.¹⁻³ Der Tumor präsentiert sich meist isoliert, papillär oder nodulär mit einer Größe von 5 bis 120 mm. Die Farbe variiert von rötlich über violett bis gräulich je nach Vorliegen von Teleangiektasien. Die Oberfläche kann glatt, induriert, ulzeriert oder verkrustet in Erscheinung treten. In der Regel ist der Tumor asymptomatisch.¹⁻³

Histopathologisch ist das muzinöse Schweißdrüsenkarzinom durch kleine septierte Nester aus neoplastischen Zellen, wenigen Gefäßen und zystischen Anteilen (Muzinproduktion) charakterisiert.¹ Die Tumorzellen neigen zu einem runden bis kubischen Nukleus mit einem prominenten Nukleolus und zahlreichen Mitosen. Periphere dunkle (mit hoher Muzindichte) und zentrale helle neoplastische Zellen können unterschieden werden.¹ Das Muzin zeigt sich positiv in der PAS-Reaktion und für kolloidales Eisen, zudem resistent gegen Hyaluronidase und Diastase. Passend zu sulfatfreiem Mukoprotein ist die Alcian-Blau-Färbung positiv bei pH 2.5, jedoch negativ bei pH 0.4 oder in der Anwesenheit von Sialidase.^{1,4}

Immunhistochemisch zeigt das muzinöse Schweißdrüsenkarzinom meist eine positive Reaktion mit den Zytokeratinen 7, 8 und 20, Vimentin, Epithelial Membrane Antigen (EMA), Carcinoembryonic Antigen (CEA), Succinyl-Dehydrogenase, β -Glukoronidase, Gross Cystic Disease Fluid Protein-15 (GCDPF-15), Alpha-Laktalbumin, sowie gelegentlich Östrogen- und Progesteron-Rezeptor, S-100 Protein.^{1,3,4}

Differentialdiagnostisch kommen u.a. Retentionszyste, Chalazion, Pilomatrixom, Hämangiom, Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom oder Metastase bei Primarius an anderer Stelle in Frage.^{1,3} Letztere machen 2% aller Neoplasien am Augenlid aus und sollten mittels Staging ausgeschlossen werden. Insbesondere Hautmetastasen von Adenokarzinomen der Mamma müssen differenzialdiagnostisch berücksichtigt werden, da diese häufig eine ähnliche immunhistochemische und morphologische Differenzierung wie das muzinöse Adenokarzinom aufweisen.⁵

Die Standardtherapie ist die komplette Exzision der Läsion im Gesunden. Dabei werden in der Regel mindestens 5 mm Sicherheitsabstand oder die intraoperative Evaluation der Schnittränder empfohlen.¹⁻⁵ Eine Resektion von Lymphknoten ist nur bei klinischem Verdacht auf Beteiligung notwendig.^{1,5} Die Anwendung von adjuvanter Radiotherapie ist umstritten, jedoch möglich, wenn trotz Ausreizung der chirurgischen Möglichkeiten Residuen verbleiben.²

Bei unvollständigem Sicherheitsabstand oder fehlender histologischer Kontrolle der Schnittränder kann es in 20-40% der Fälle zu einem Lokalrezidiv kommen.¹⁻⁴ Seltener als andere Schweißdrüsenkarzinome metastasiert das primäre muzinöse Schweißdrüsenkarzinom der Haut lymphogen (10%).¹⁻³ Eine Fernmetastasierung ist in der Regel nicht zu erwarten (2%).¹⁻³ Bisher sind lediglich zwei assoziierte Todesfälle berichtet worden.¹⁻³ Somit ist die Prognose der Patienten nach vollständiger Entfernung des Tumors sehr gut.

Weiterer Verlauf

Aufgrund der Malignität des Befundes wurde eine keilförmige Nachexzision durchgeführt. Die mikroskopische Begutachtung zeigte jedoch keinen verbliebenen Tumor mehr. Das Staging mittels Computertomographie ergab unauffällige Lymphknoten ohne Hinweis auf Malignität oder Metastasen. Aufgrund der Expression von Östrogen- und Progesteron-Rezeptoren wurde darüber hinaus eine gynäkologische Abklärung angeraten. Dabei konnte kein potentieller Primarius gefunden werden. Bei Wiedervorstellung nach 2 Monaten zeigte sich ein regelrechter postoperativer Befund ohne Anhalt für ein Lokalrezidiv. Weitere regelmäßige augenärztliche Kontrollen wurden angeraten, von der Patientin aber nicht wahrgenommen.

Literatur

1. Martinez S, Young S. Primary Mucinous Carcinoma of the Skin: A Review. *Internet J Oncol.* 2004;2(2):1-9. Available at: <http://ispub.com/IJO/2/2/8121#>.
2. Segal A, Segal N, Gal A, Tumuluri K. Mucinous sweat gland adenocarcinoma of the eyelid - current knowledge of a rare tumor. *Orbit.* 2010;29(6):334-340. doi:10.3109/01676830.2010.516469.
3. Hogue A, Warrow D, Milite J, et al. Mucin-producing sweat gland carcinoma of the eyelid: Diagnostic and prognostic considerations. *Am J Ophthalmol.* 2013;155(3):585-592. doi:10.1016/j.ajo.2012.09.030.
4. Papalas JA, Proia AD. Primary mucinous carcinoma of the eyelid: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 4 cases and an update on recurrence rates. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960).* 2010;128(9):1160-5. doi:10.1001/archophthalmol.2010.177.
5. Lee GA, Cominos D, Sullivan TJ. Clinicopathological report: mucinous carcinoma of the eyelid. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1999;27(1):71-3. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10080342>. Accessed July 17, 2015.



43. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP) 16. und 17. Oktober 2015 in Ulm

Nr. 11

Oberlid-Schwellung

Anamnese

60 jährige Patientin mit chronischen Lidschwellungen. rechts mehr als links seit ca. 7 Jahren.

Klinik

Kein Hinweis auf endokrine Orbitopathie (häufige Ursache von Lidschwellungen) .
Orbitasonographie , Schilddrüsenlaborwerte und Rheumalaborwerte unauffällig.
Chronische Lidschwellung unklarer Aetiologie, differenzialdiagnostisch Melkersson-Rosenthal Syndrom ?
Durchführung einer Lidhautbiopsie.

Makroskopische Beschreibung

3.4 x 1.3 x 0.4cm grosses Hautexzizat (Oberlid rechts).

Mikroskopische Befunde

Fokal betonte, dispers verteilte flächige Ablagerungen von Alzianblau-positivem Material in der Dermis.
Kein Nachweis eines Lymphödems oder von Lymphangiektasien (wie charakteristisch für Melkersson-Rosenthal Syndrom).
Randständig im Präparat, nahe dem dermo-subkutanen Übergang, Nachweis eines umschriebenen Fremdkörpergranuloms um doppellichtbrechende Fadenfragmente in Fibrosezone.

Ergänzte Anamnese nach Histologie

Eine Rückfrage bei der Patientin wegen dem Nachweis von Fadengranulomen und Ablagerungen ergibt neue wichtige, vorher verschwiegene, anamnestische Angaben. Status nach mehreren Hyaluronsäureinstillationen am lateralen Orbitalrand wegen „Krähenfüssen“ seit 10 Jahren und Status nach zweimaliger Oberlidptosis-Operation vor 40 und 20 Jahren.

Diagnose

Hyaluronsäure Ablagerungen nach Instillation von Restylane® Hyaluronsäure Gel

Kommentar

Da Mucopolysaccharide AB-positiv färben ist eine naheliegende histologische Differenzialdiagnose eine fokale Muzinosis der Dermis. Diese Ablagerungen würden aber durch Behandlung mit Hyaluronidase nicht histologisch entfärbt.

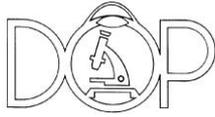
Hyaluronsäure zeigt ebenfalls ein AB-positives Färbeverhalten und ist rein histomorphologisch nicht von Mucopolysacchariden zu unterscheiden.

Aufgrund der nachträglichen anamnestischen Angaben ist es wahrscheinlicher, dass es sich bei den AB-positiven Ablagerungen um Hyaluronsäure-Reste handelt, als um Mucopolysaccharide.

Behandlung der AB-PAS gefärbten Histo-Schnitte mit Hyaluronidase (Hyalase®) analog der therapeutischen Injektion von Hyaluronidase in die Oberlider, lässt die vorher blaugefärbten Ablagerungen verschwinden und liefert damit einen histochemischen Beweis, dass es sich um Hyaluronsäureablagerungen handelt.

Literaturangaben

Mulisch M., Welsch U; Romeis Mikroskopische Technik, Spektrum Akademischer Verlag 2010, 18.ed, 230-231



C. Wehlen
Klinik für Ophthalmologie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Kiel



Unklarer Oberlidtumor seit 8 Wochen

Klinischer Verlauf:

Eine 28 jährige Patientin stellte sich im Januar 2015 mit einem seit 8 Wochen bestehenden Tumor am rechten Oberlid vor. Es zeigte sich im Bereich des medialen Oberlides am Übergang zur Orbitakante eine circa 1,5x1,5cm große druckindolente, nicht verschiebliche Geschwulst. Der übrige Vorderabschnittsbefund stellte sich blande dar. Die ophthalmologische Anamnese war bis zu diesem Zeitpunkt leer. Neben einer Neurodermitis und einer Laktoseintoleranz berichtete die Patientin über eine Darmtumorentfernung im Jahre 2012, dessen Dignität nicht sicher angegeben werden konnte. Wir stellten die Verdachtsdiagnose einer Dermoidzyste, deren Exzision 2 Wochen später in Intubationsnarkose geplant wurde.

Makroskopischer Befund:

Intraoperativ zeigte sich nach vorsichtigem Freipräparieren in die Tiefe keine zystoide Veränderung wie vermutet, sondern eine derb veränderte, teilweise sehnenartige Struktur, in der Mitte verdickt und nach temporal und nasal in einem entzündlichen Gewebeverband endend. Eine Dermoidzyste, wie initial vermutet, schien nun unwahrscheinlich. Im weiteren Verlauf der Operation, konnte der Tumor abgesetzt und zwei Proben zur histologischen Aufarbeitung entnommen werden.

Histologischer Befund:

Die beiden Weichgewebspräparate bestanden HE-morphologisch aus Gewebeverbänden ohne Epithelüberzug, welche monomorphe Spindelzellen mit mäßig prominenten Nukleoli enthielten, routinehistologisch ohne wesentliche Proliferationsaktivität. Das Gewebe stellte sich kräftig vaskularisiert, teils eingeblutet, infiltriert von mäßig dicht angeordneten, chronischen Entzündungszellen dar. Die Spindelzellen waren negativ für S-100, Pan-CK, CD31 und HHV8. Die Mitoserate in der Ki-67-Färbung war als gering zu bewerten und lag bei circa 5%. Aufgrund des histologisch nicht ganz eindeutig zuzuordnenden Befundes, war eine umfangreiche Immunhistologie im Verlauf zur sicheren Diagnosesicherung notwendig. Mittels der FISH-Technik ließ sich ein Bruch im USP6-Gen in den Tumorzellen darstellen, passend zu einer MYH9-USP6-Genfusion, die durch entsprechende Translokation hervorgerufen wurde.

Diagnose:

Noduläre Faszitis

Hintergrund:

Die noduläre Faszitis ist eine idiopathische, benigne, reaktive und pseudoneoplastische Erkrankung mit Myofibroblastenreaktion, häufig Antwort auf wiederholte Traumata, chronische Irritation oder Entzündungsreaktionen, welche sich typischerweise im Erwachsenenalter als subkutaner Tumor der oberen oder unteren Extremität, selten auch in der Orbitalregion manifestiert. Einige wenige Fallberichte bei Kindern unter 10 Jahren sind bekannt. Aufgrund des plötzlichen Auftretens und schnellen Wachstums wird initial häufig ein maligner Hintergrund vermutet. Histopathologisch kann es aufgrund der spindeligen

Zellkonfiguration und teils erhöhten Mitoserate zu Verwechslungen mit einem Sarkom kommen.

Prädilektionsstellen in der Orbitalregion sind anteriore periorbitale Strukturen, wie die Lidregion und der periorbitale Weichteilmantel. Es gibt wenige Fallberichte über eine corneale Manifestation der nodulären Fasziiitis, sowie Überschreitungen des Bulbusäquators. In seltenen Fällen kann es zu einer Protrusion des Bulbus kommen.

Therapie der Wahl bei okulärer nodulärer Fasziiitis ist die chirurgische Exzision. Die orbitalen und periorbitalen Knötchen können aufgrund der klaren Begrenzung meist in toto entfernt werden. Erste Therapieversuche mit intraläsionalen Kortikosteroidapplikationen bei nodulärer Fasziiitis im Armbereich haben Regressionen gezeigt. Diese setzen jedoch eine Feinnadel-Punktion voraus, welche bei unklarer Dignität des Tumors bisher umstritten ist.

Literatur:

1. Shields JA, Shields CL, Christian C et al. Orbital nodular fasciitis simulating a dermoid cyst in an 8-month-old child. Case report and review of the literature. *Ophtal Plast Reconstr Surg* 2011; 17 (2): 144-148
2. Stone DU, Chodosh J. Nodular fasciitis associated with floppy eyelids. *Cornea* 2005; 24 (3): 361-362
3. Löffler KU, Holz FG. Recurrent corneal tumor in a child. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2007; 224: 733-735
4. Hutter RVP, Steward FW, Foote FW. Fasciitis: a report of 70 cases with follow-up proving benignity of the lesion. *Cancer* 1962; 15: 992-1003.

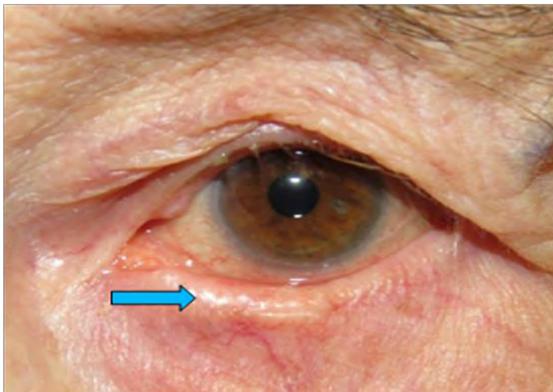
**43. Jahrestagung der
Deutschsprachigen Ophthalmopathologen**
16./17. Oktober 2015, Ulm

A. Topalidis
Universitäts-Augenklinik Ulm
Direktor: Prof. Dr. G. K. Lang

Fall Nr: 13

Anamnese:

Ein 81 Jahre alter Patient stellte sich mit nicht schmerzhaftem, seit 9 Monaten bestehendem Unterlid-Tumor am linken Auge vor. Der Patient gab keine Größenzunahme an.



Klinische Befunde:

Bei der klinischen Untersuchung ließ sich nasal am linken Unterlid ein nicht verschieblicher und nicht druckschmerzhafter Tumor tasten. Die bestkorrigierte Sehschärfe betrug am rechten Auge 0,8 und am linken Auge 1,0, es zeigte sich ein beidseitiges dezentes Ektropium sowie eine beidseitige Bindehautinjektion. Die weiteren Untersuchungsbefunde der hinteren Augenabschnitte waren beidseits unauffällig.

Makroskopisch:

Nicht verschieblicher Lidtumor am linken Unterlid nasal, Madarosis.
Passend zu einem sklerodermiformen Basaliom.

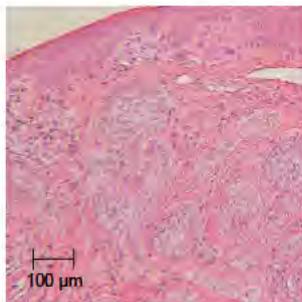
Klinischer Verlauf:

Wir führten eine exzisionelle Biopsie in Lokalanästhesie durch.

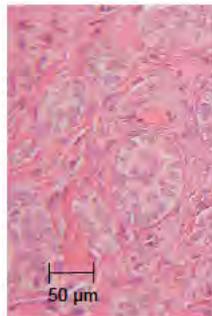
Mikroskopischer Befund:

Mikroskopisch sieht man ein mehrschichtiges, verhornendes Plattenepithel, mehrkernige Riesenzellen sowie Zellkomplexe von epithelialen basaloïden Zellen mit fokaler Verhornungstendenz. Das Stroma ist geringgradig sklerosiert. Man sieht keine atypische Mitosen oder Nekrosen.

HE



HE



Diagnose: Trichoepitheliom

Diskussion:

Trichoepitheliome sind sehr seltene Hauttumore. Diese sind benigne, langsam wachsende intradermale Hauttumore die sich aus den Zellen der Haarfollikel bilden. Es gibt zwei Formen des Trichoepithelioms, die solitäre Form und die erbliche Form. Solitäre Trichoepitheliome treten meist bei Jugendlichen und jüngeren Erwachsenen auf. Diese lokalisieren sich in der Kopfhaut, Oberlippe, Stirn, Nasolabialfalten, Nase, Hals und am Lid. Die Größe beträgt ca. 2-5 mm, selten können sie auch bis 1 cm groß werden. Solitäre Trichoepitheliome zeigen ein langsames Wachstum und treten als isolierte Tumore auf.

Erbliche Trichoepitheliome manifestieren sich früher als die solitäre Form und treten oft als multiple Tumore auf. Differentialdiagnostisch kommen klinisch ein Basalzellkarzinom, eine tuberöse Sklerose, ein Trichofollikulom, ein basaloïdes follikuläres Hamartom oder ein mikrozystisches Adnexkarzinom in Betracht.

Histologisch sieht man symmetrische basaloïde epitheliale Zellkomplexe die sich in der oberen Dermis befinden. Haarpapillen, abortive Haarfollikel oder keratinhaltige Zysten können nachgewiesen werden. Mitosefiguren oder Nekrosen sind nicht zu sehen. Immunhistologisch kann man eine kräftige Expression von CD34 sehen, eine BCL-2-Expression ist nur in der Basalzellschicht vorhanden und oft keine diffuse Exprimierung von EP4.

Therapeutisch ist die exzisionelle Biopsie die Therapie der Wahl. Eine CO² Laserbehandlung sowie eine Dermaabrasion sind weitere Therapiemöglichkeiten.

Literatur:

- Heegaard S., Grossniklaus H. : „Eye Pathology“, Schattauer 2015, p. 511-512
- Yanoff M., Fine B. S.: „Ocular pathology“, 7th edition, Mosby (2002), p. 186
- ncbi.nlm.nih.gov (Pubmed)
- Wikipedia.com
- Emedicine.medscape.com

43. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen DOP

Ulm, 16./17. Oktober 2015



Berthold Seitz
Klinik für Augenheilkunde
Universitätsklinikum des Saarlandes UKS
66424 Homburg/Saar

Patient: G. Oliver, geb. 08.08.1964
Histologie-Nr. H6891-09
OP-Datum: 16.04.2015

Blockexzision bei zystischer Epithelinvasion nach Alkoholinjektion

Vorgeschichte

Der heute 51-jährige Patient hat anamnestisch im 5. Lebensjahr mit den Schmink-Utensilien der Mutter gespielt und sich eine perforierende Verletzung am RA zugezogen.

Seit 2010: Zyste wächst objektiv (Augenarzt) ...

Seit 2013: Zunehmende subjektive Visusabnahme (Patient) ...

25.02.2014: Erstvorstellung **extern**: Visus RA: mit Brille -14,0 - 1,25/75° = 0,4

15.04.2014: Visus RA ccs 0,1 - Tensio RA 44 mmHg

16.04.2014: 1. Punktion der Zyste, Abziehen des Inhalts, Ethanol für 1 min

03.06.2014: Visus ccs 0,05 - Tensio 17 mm Hg ohne Medikation

10.07.2014: Visus ccs 1/35 (LT in 1m) - Tensio 31 mm Hg ohne Medikation

11.07.2014: 2. Punktion der Zyste, Abziehen des Inhalts, Ethanol für 1 min

12.08.2014: Visus ccs 0,05 - Tensio 19 mmHg unter Vistagan

05.09.2014: 3. Punktion der Zyste, Abziehen des Inhalts, Ethanol für 1 min

30.10.2014: Kataraktextraktion + Zystenexzision extern geplant

28.01.2015: Erneutes Zysten-, „Rezidiv“

25.02.2015: **Erstvorstellung in Homburg/Saar**

Achsenlänge: RA 28,6 mm LA 27,3 mm

Visus: RA -14,0 - 1,25/75° = 1/50 LT LA: -10,0 - 2,0/175° = 1,0

UBM (Zyste): RA tangential 9,2 mm, breit 7,1 mm, ant.-post. 3,7 mm

25.02.2015: Periphere UBM-gestützte retinale Exokryokoagulation (inkl Ziliarkörper)

16.04.2015: Blockexzision und periphere tektonische Korneoskleralplastik (11,0/12,0 mm) nach Naumann mit Flieringa-Ring + simultane Phako+HKL mit Kapselspannring

16.09.15: Visus 1/35 LT in 1m, Tensio 29 mmHg

Plan: Nach 1,5 Jahren: Fadenentfernung und frühestens 6 Wochen später: zentrale Excimerlaser-Re-PKP (8,0/8,1 mm) + Irisrekonstruktion

Motto: Geduld! ... besser als ein Glasauge

Histopathologischer Befund (Frau Dr. Andrea Hasenus, Pathologisches Institut UKS)
(Färbungen: HE, PAS, IHC: CK19)

Makroskopisch: gräuliche Zyste 6x3x5mm, der Hornhautrückfläche anliegend mit Kontakt zu Kammerwinkel und Iris

Mikroskopisch: Das Hornhautepithel ist unregelmäßig verdickt/verdünnt und fokal ödematös. Im Randbereich ist das Hornhautepithel von Bindehautepithel verdrängt. Subepithelial imponiert vaskularisiertes Bindegewebe, zum Hornhautzentrum zwischen Epithel und Bowman-Lamelle ein nicht vaskularisiertes Bindegewebe. Das periphere Hornhautstroma ist mit zahlreichen großen Spalten durchzogen und im Vergleich zum zentralen Stroma deutlich verdickt. Die Sklera weist auf den vorliegenden Schnitten keine Vernarbung auf. Die Descemet-Membran ist zentral intakt und zeigt mittelperipher und peripher Duplikaturen. In der Peripherie / bei Zystenkontakt ist die Descemet-Membran verdickt. Eine zarte Basalmembran zieht über die Zystenaußenseite, welche zur Vorderkammer ausgerichtet ist. Eine einlagige Schicht von Hornhautendothel überzieht die Zyste sowie die zentrale zystenfreie Hornhautrückfläche.

Die intrakamerale Epithelzyste besteht zur Hornhaut hin aus 2 Epithellagen und zur Iris hin aus 5-6 Lagen eines nicht verhornenden mehrschichtigen Plattenepithels ohne Becherzellen. Vereinzelt findet sich im Zystenlumen wandständiges, zelluläres Debris. Der Kammerwinkel ist von Zystenepithel komplett überzogen, das Trabekelmaschenwerk verlegt. Die Iris weist im Bereich der linsennahen Anteile atrophe Areale auf – das Pigmentblatt fehlt hier. Iridales Pigmentepithel zieht über den Pupillarsaum nach anterior auf das Irisstroma. Lymphozyten und Plasmazellen sind im peripheren Irisstroma, im Ziliarkörper und den inneren Skleranteilen erkennbar. Der Ziliarkörper ist frei von Sklerosen und Atrophien. Vereinzelt erscheint die Basalmembran des pigmentierten Ziliarkörpers verdickt.

Imunohistochemisch: Die stark CK19 positive Epithelzyste überzieht Hornhaut, Iris, Ziliarkörper und Kammerwinkel und ist nicht eröffnet.

Elektronenmikroskopischer Befund (Frau Prof. Dr. Ursula Schlötzer-Schrehardt, Universitäts-Augenklinik Erlangen)

Die epitheliale Zyste umkleidet Hornhaut-Rückfläche, Kammerwinkel und Iris-Vorderfläche. Die Zystenwand besteht aus zwei- bis mehrschichtigem (3-6 Lagen) Epithel mit typischen ultrastrukturellen Merkmalen von Hornhautepithelzellen (Desmosomen, Tonofilamente, apikale Mikrovilli); die Basalzellen bilden Hemidesmosomen und Basalmembran-Segmente zur Verankerung aus. Die Zellen erscheinen intakt und zeigen keine Anzeichen von Degeneration, Nekrose, Apoptose oder Becherzellen.

Im Bereich der Hornhautrückfläche bildet das Zystenepithel eine kuboidale Basalschicht und 2-6 Lagen abgeflachter superfizieller Zellschichten aus; es liegt der Descemet-Membran und einer dünnen subepithelialen kollagenen fibrotischen Zwischenschicht auf, die degenerative melaninhaltige Zellen (degenerierte Endothelzellen?) enthält. Im Bereich der Ablösung von der Hornhaut-Rückfläche geht die Dicke der Epithelwand auf zwei kuboidale Zellschichten zurück, es verdickt sich der kollagene fibrotische subepitheliale Anteil der Zystenwand, und das Hornhautendothel überwächst die Epithelwandung auf der Kammerwasserseite; eine ausgedehnte Endothelialisierung der okulären Strukturen lässt sich jedoch nicht beobachten. Im Bereich der Iris-Vorderfläche bleibt die zweischichtige, kuboidale Epithelwandung erhalten, im Bereich des Kammerwinkels nimmt es allmählich die Konfiguration der Hornhaut-Rückfläche an, d.h. eine kuboidale Basalschicht und zwei Lagen abgeflachter Oberflächenzellen mit einer schmalen fibrotischen Zwischenzone zu den Trabekelbalken.

Histologische Diagnosen

- 1) Zystische Epithelinvasion ohne Becherzellen (Exzision in toto)
- 2) Winkelblock durch Verlegung des Kammerwinkels aufgrund epithelialer Auskleidung
- 3) Peripherer vaskularisierter Hornhautpannus und Hornhautendotheldekompensation
- 4) Retrokorneale Membran
- 5) Vagabundierendes Hornhautendothel (Zystenüberzug durch Hornhautendothel: „Zagorski-Phänomen“)

Diskussion

Epitheleinwachsungen in die Vorderkammer sind relativ selten. Sie werden in der Hauptsache nach okulärem Trauma und komplizierten Operationen (Katarakt-OP oder Keratoplastik) gesehen. Sie stellen eine Visus- und potentiell Bulbus-bedrohende Komplikation dar. Früher wurde bei epithelialen Iriszysten eine Sektor-Iridektomie durchgeführt. Dies führte allerdings in der Regel zu einer inkompletten chirurgischen Exzision einer zystischen Epithelinvasion, da hierbei Epithelreste auf der Vorderfläche der Pars plicata des Ziliarkörpers, an der Rückfläche der Kornea und im Kammerwinkel zurückgelassen werden, die Ausgangspunkt für Rezidive darstellen. Mit diesem antiquierten chirurgischen Ansatz wird evtl. eine zystische in eine diffuse Epithelinvasion umgewandelt. Auch durch zusätzliche Behandlungsmethoden (Diathermie, Argonlaser-Photokoagulation oder transkorneale/limbale Kryokoagulation) können Epithelzellresiduen nicht komplett zerstört werden.

Behrouzi und Khodadoust postulieren, dass der Effekt der Alkoholinjektion in die Zyste auf einer Destruktion des Zystenepithels beruht. „Die Zystenwände kleben wahrscheinlich zusammen und verhindern so eine Reformation der Zyste.“ Unsere Befunde nach dreimaliger Alkoholinjektion belegen das Gegenteil. Nur die Becherzellen wurden offenbar zerstört, die Epithelzellen sehen histologisch und elektronenmikroskopisch völlig unbeschadet aus.

Der potentiell größte Fehler wäre bei unserem Patienten die YAG-Laser-Eröffnung der Zyste oder die chirurgische Teilexzision der Zyste gewesen, weil dadurch eine zystische in eine diffuse Epithelinvasion überführt wird. Aufgrund des persistierenden Winkelblocks mit einem therapieresistenten Glaukom wäre dieser Patient einem Glasaugē näher als vor einem solchen „Wildwest-Eingriff“ ...

Unklar bleibt, warum die Zyste nach etwa 40 Jahren begonnen hat zu wachsen, obwohl das Trauma anamnestisch im Alter von 5 Jahren stattgefunden hat.

Das **Fazit** dieser Kasuistik könnte sein, dass selbst die dreimalige Alkoholinjektion in eine Epithelimplantationszyste der Vorderkammer zwar die Becherzellen zerstört, nicht aber das Oberflächenepithel. Damit bleibt bei Epithelimplantationszysten die Blockexzision mit tektonischer Korneoskleralplastik die Methode der Wahl, wenn die Zyste 5 Stunden der Limbuszirkumferenz nicht überschreitet, weil ansonsten die Gefahr der Hypotonia bulbi droht.

Literatur

1. Behrouzi Z & Khodadoust A: Epithelial iris cyst treatment with intracystic ethanol irrigation. *Ophthalmology* 2003; 110:1601-1605
2. Behrouzi Z & Ramezani A: Precipitate inside the epithelial iris cyst: a report of two cases. *Graefe' Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245:176-178
3. Groh M, Nguyen NX, Kuchle M, Naumann GOH: Umwandlung der zystischen in eine diffuse Epithelinvasion durch Laser-Zysteneröffnung. Bericht über 4 Patienten. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2002; 219:219:37-39
4. Haller JA, Stark WJ, Azab A, Thomsen RW, Gottsch JD: Surgical management of anterior chamber epithelial cysts. *Am J Ophthalmol* 2003; 135:309-313
5. Hong ES, Burden JH, Alward WLM: Intralesional ethanol for unresectable epithelial inclusion cyst. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131:262-263
6. Jonas JB, Groh MJ, Rummelt V, Naumann GOH: Rhegmatogenous retinal detachment after block excision of epithelial implantation cysts and tumors of the anterior uvea. *Ophthalmology* 1999; 106:1942-1946
7. Naumann GOH & Völcker HE: Blockexzision intraokularer Prozesse. II. Epitheleinwachsung in das vordere Augensegment. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1975; 166:448-457
8. Naumann GOH & Rummelt V: Block excision of cystic and diffuse epithelial ingrowth of the anterior chamber. Report on 32 consecutive patients. *Arch Ophthalmol* 1992; 110:223-227
9. Rummelt V, Rummelt C, Naumann GOH: Congenital nonpigmented epithelial iris cyst after amniocentesis. Clinicopathological report on two children. *Ophthalmology* 1993; 100:776-781
10. Rummelt V, Naumann GOH: Blockexzision mit tektonischer Korneoskleralplastik wegen zystischer und /oder diffuser Epithelinvasion des vorderen Augenabschnitts. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1997; 211:312-323
11. Sautter H, Naumann GOH: Full thickness scleral resection in iridocyclectomy and choroidectomy for anterior uveal tumors. *Ophthalmic Surg* 1973; 4:25-30
12. Scholz RT, Kelley JS: Argon laser photocoagulation treatment of iris cysts following penetrating keratoplasty. *Arch Ophthalmol* 1982; 100:926-927
13. Shields CL, Arepalli S, Lally EB, Lally SE, Shields JA: Iris stromal cyst management with absolute alcohol-induced sclerosis in 16 patients. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132:703-708
14. Sihota R, Tiwari HK, Azad RV, et al: Photocoagulation of large iris cyst. *Ann Ophthalmol* 1988; 20:470-472
15. Tsai JC, Arrindell EL, O'Day DM: Needle aspiration and endodiathermy treatment of epithelial inclusion cyst of the iris. *Am J Ophthalmol* 2011; 131:263-265
16. Zagorski Z, Shrestha GH, Lang GK, Naumann GOH: Sekundärglaukome durch intraokulare Epithelinvasion. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1988; 193:16-20

Fulminanter Verlauf einer kontaktlinsenassoziierten Keratitis

Klinischer Verlauf

Eine 27 jährige Patientin wurde mit Endophthalmitis nach Kontaktlinsen assoziierter Keratitis in unserer Klinik vorgestellt. Die Kontamination erfolgte wahrscheinlich im PferdSTALL. Wiederholte Untersuchungen auf Bakterien, Akanthamöben und Viren (Herpes, Varizella, Eppstein-Barr, Cytomegalie) waren negativ. Mikrobiologisch konnte ein *Paecilomyces lilacinus* nachgewiesen werden. Im Antimykogramm wurden mittlere Hemmkonzentrationen unter $1\mu\text{g/ml}$ für Caspofungin, Voriconazol, Posaconazol, Terbinafin und mit $32\mu\text{g/ml}$ für Amphotericin B und Itraconazol festgestellt. Folgende Medikamente wurden im Verlauf lokal eingesetzt: Amphotericin B, Voriconazol, Miconazol, Natamycin, Floxal, Tobramaxin, Polyspectran, Dexamethason, PHMB, Brolene. Systemisch wurden eingesetzt: V-Fend, Caspofungin, Posaconazol, Valaciclovir, Zienam und Claforan. Operativ wurden 3x eine perforierende Keratoplastik á chaud, 12x eine Vorderkammer Spülung mit V-Fend, davon 5x zusätzlich mit Amphotericin B, 1x eine Vorderkammer Spülung mit Amphotericin B, 1x eine subkonjunktivale Gabe von Dexagenta, 2x eine Hornhautfadennachlegung und eine Linsenabsaugung durchgeführt. Während der Behandlung zeigten sich wiederholt nahezu reizfreie Intervalle die im Verlauf von einigen Tagen bis Wochen jedoch in erneuten massiven Entzündungsreaktionen endeten. Trotz maximaler medikamentöser und operativer Therapie entwickelte sich eine beginnende Panophthalmie, so dass aufgrund der Gefahr einer hämatogenen Streuung eine Enukleation durchgeführt wurde.

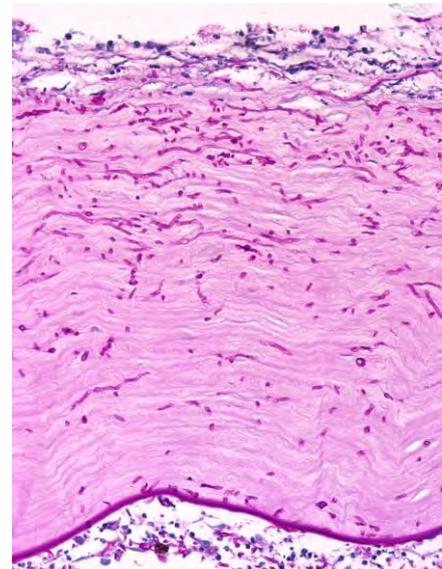


Histologische Befunde

Die explantierte Hornhaut 3 Tage nach stationärer Übernahme zeigt in der PAS-Färbung eine ausgedünnte Hornhaut ohne Epithelüberzug und nahezu keine Bowman-Lamelle. Das Stroma zeigt eine massive Pilzinfiltration mit Sporen und Hyphen. Die Descemet-Membran ist gut erhalten und zeigt ein aufliegendes akutes Entzündungsinfiltrat.

Auch in den Präparaten 2 Monate nach perforierender Keratoplastik und weitere 3 Monate später nach wiederholter Keratoplastik zeigen sich die Pilzinfiltrationen.

Das Bulbusenukleat 3 Wochen nach zuletzt durchgeführter Keratoplastik zeigt Pilzinfiltration in vorderer und hinterer Augenkammer.



Diagnose

Kontaktlinsenassoziierte Keratitis mit *Paecilomyces lilacinus*

Hintergrund

Paecilomyces lilacinus ist ein ubiquitär vorkommender saprophobischer filamentöser Pilz, der hauptsächlich im Boden, absterbenden Pflanzenteilen, Nematoden und Haaren vorkommt. Infektionen des Menschen betreffen meist immungeschwächte Patienten, sind aber auch bei Immunkompetenten beschrieben worden. Am häufigsten manifestiert er sich in einer Keratitis (51%), gefolgt von kutanen und subcutane Infektionen (35%) sowie verschiedenen anderen Orten [4]. Okuläre Infektionen manifestieren sich meist als Keratitis oder Endophthalmitis. Prädisponierende Faktoren stellen chronische Keratopathie oder Operationen (31%), Traumata (26%) sowie weiche Kontaktlinsen (24%) dar. Zur Diagnosefindung sind mikrobiologische (Pilzkultur) und histologische Untersuchungen erforderlich. In routinehistologischen Färbungen (HE, PAS, Grocott-Versilberung) kann sich eine Ausdünnung der Cornea, Ulzeration, Nekrose, die Infiltration mit neutrophilen Granulozyten und akute Entzündung in der Vorderkammer zeigen. Die Pilze stellen sich als verzweigte, septierte Hyphen sowie vereinzelt anzufindende kleinen Konidien dar [5]. *Paecilomyces lilacinus* Infektionen können langfristig zu Visusminderung (25%) bis hin zur Enukleation (38%) führen [4]. Therapeutisch gibt es bisher keine standardisierte Therapie. Die lokale medikamentöse Behandlung mit Amphotericin B und Natamycin führt selten (31%) zum Therapieerfolg, sodass bei fortschreitender Infektion häufig eine perforierende Keratoplastik (69%) durchgeführt werden muss [5]. Eine weitere Therapieoption ist die systemische Behandlung mit Azolen, wie z.B. Voriconazol, Posaconazol etc. [1, 2, 3]. Hierbei müssen jedoch die systemischen Nebenwirkungen wie Leber- und Hautreaktionen bedacht werden.

Paecilomyces lilacinus ist ein selten humanpathogener Keim, der aufgrund seiner Resistenzen und schweren Verläufe eine besondere Bedrohung darstellen kann. Aus diesem Grund sollten bei Persistenz der Entzündung eine Kombination verschiedener antimykotischer Wirkstoffe nach Antimykogramm eingesetzt werden. Die Therapie sollte bei ausgeprägten Entzündungsreaktionen auch nach deutlicher Befundbesserung ein halbes Jahr fortgesetzt werden, um die Gefahr von Rezidiven zu minimieren.

Literatur

1. Arnoldner Ma, Kheirkhah A, Jakobiec Fa et al. (2014) Successful treatment of *Paecilomyces lilacinus* keratitis with oral posaconazole. *Cornea* 33:747-749
2. Maier Ak, Reichenbach A, Rieck P (2011) [*Paecilomyces lilacinus* keratitis]. *Ophthalmologie* 108:966-968
3. Monden Y, Sugita M, Yamakawa R et al. (2012) Clinical experience treating *Paecilomyces lilacinus* keratitis in four patients. *Clin Ophthalmol* 6:949-953
4. Pastor Fj, Guarro J (2006) Clinical manifestations, treatment and outcome of *Paecilomyces lilacinus* infections. *Clin Microbiol Infect* 12:948-960
5. Yuan X, Wilhelmus Kr, Matoba Ay et al. (2009) Pathogenesis and outcome of *Paecilomyces* keratitis. *Am J Ophthalmol* 147:691-696 e693



43. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen 16./17. Oktober 2015, Ulm

M. Loidl
Universitäts-Augenklinik Ulm
Direktor: Prof. Dr. G. K. Lang

Fall Nr: 16

DMEK und Haabsche Leisten

Historisches:

Die Haabsche Leiste wurde vom Schweizer Augenarzt und Direktor der Züricher Augenklinik, Otto Haab (1850 -1931), erstmals beschrieben und benannt.

Descemet-Risse und kompensatorische Leisten:

Neben den Haabschen Leisten beim Buphthalmus treten kompensatorische Leisten auch bei Descemettrissen nach Geburtstraumata bei Zangengeburt sowie beim Keratokonus auf. Auch im Rahmen von Keratitis parenchymatosa sowie bei operativen Descemetläsionen entstehen kompensatorische Descemet-Leisten der Hornhaut.

Haabsche Leisten:

Die Haabsche Leiste wird als eine irregulär verlaufende Descemet-Leiste nach Rupturen der Descemet-Membran bei vergrößerten Hornhautradien im Rahmen des Buphthalmus definiert. Ihre Verlaufsrichtung ist typischerweise horizontal oder konzentrisch limbusparallel. Sie tritt vorwiegend in der unteren Kornea-Hälfte auf und ist mit einem Hornhautödem assoziiert.

Buphthalmus „großes Auge“:

Der Buphthalmus bei primär kongenitalem Glaukom tritt bei etwa 1:12000- 18000 Geburten auf. Beim noch sehr elastischen Auge der ersten Lebensmonate entsteht durch den pathologischen Augeninnendruck eine Dilatation der Bulbuswand und der peripheren Hornhaut. Ab einem Hornhautdurchmesser von 12,5 mm wird das Auftreten von Haabschen Leisten beschrieben. Kleine Defekte in der Descemet-Membran werden zunächst durch Endothelzellen überbrückt, die überschießend Basalmembranen bilden und teilweise warzenförmig aufgebaut sind (sekundäre Cornea guttata). Entstehen größere Risse in der Descemet-Membran wandern Keratozyten oder transformierte Endothelzellen ein. Es kommt zu einer überschießenden Basalmembranproduktion. Die rupturierte Descemet-Membran rollt sich dabei charakteristischerweise nach innen auf.

Fallpräsentation:

An unserer Klinik stellte sich ein 61-jähriger Patient mit kongenitalem Glaukom vor. Bereits im ersten Lebensjahr wurde bei dem Patienten eine Iridenkleisis durchgeführt. Im Alter von 59 Jahren folgte ein Zyklphotokoagulation sowie drei Jahre später eine Katarakt-Operation. Bei einem Visus von s.c. 0,16 G.b.n. stellte sich der Patient mit der Frage nach einer visusverbessernden Maßnahme in unserer Augenklinik vor.

Klinisch zeigte sich eine Endothel-Epithel-Dekompensation mit ausgeprägten Haabschen Leisten und zentraler stromaler Hornhauttrübung. Aufgrund der Iridenkleisis lag eine Korektie vor. Die Sehachse lag oberhalb der zentralen Hornhauttrübung. Wir führten eine Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) durch, um eine Aufklärung der oberen Hornhautfläche im Bereich vor der dezentrierten Pupille zu erreichen. Im Visante-OCT der Vorderkammer (Abb.1) zeigt sich das Bild zweier Descemet-Leisten mit Hornhautödem, passend zum klinischen Befund (Abb.2).

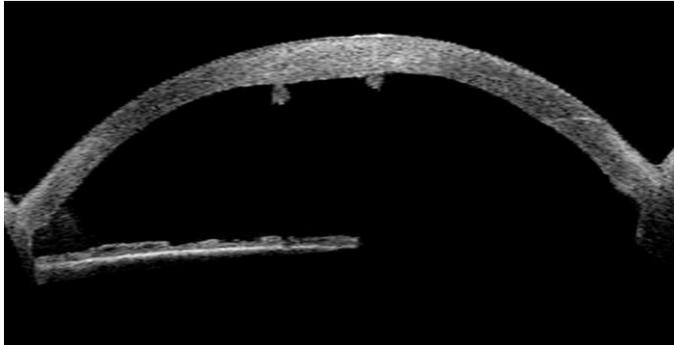


Abb. 1

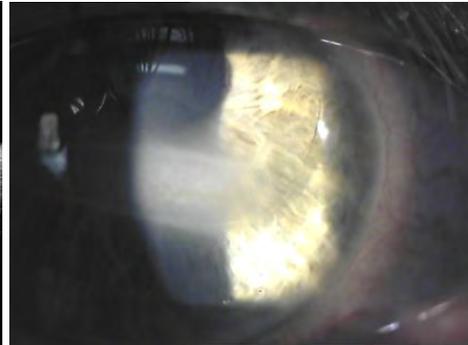


Abb. 2

Histologischer Befund:

Die gewonnene Descemetorhexis wurde mit einer PAS-Färbung histologisch aufbereitet. Die histologischen Schnitte wurden bei 200-facher Vergrößerung untersucht. Es zeigt sich eine posteriore Auftreibung der alten Descemet-Membran mit typischer Wirbelbildung sowie nur sehr vereinzelt Endothelzellen (Abb. 2.) Die überschießende Basalmembran stellt sich durch warzenförmige Strukturen dar. Die rupturierte Descemet-Membran rollt sich wirbelartig nach innen auf. Zwischen den Auftreibungen finden sich retrokorneale Membranen (Abb.4).

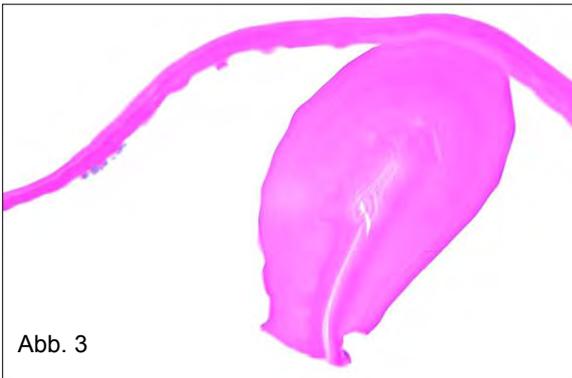


Abb. 3

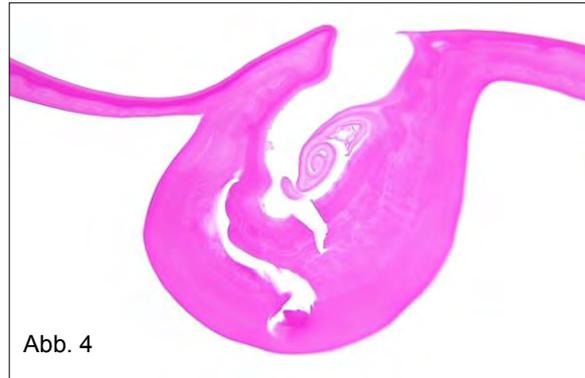


Abb. 4

Fazit:

Bei unserem Patienten konnte durch die durchgeführte DMEK eine Visusverbesserung auf s.c. 0,25 G.b.n. erzielt werden. Die Haabschen Leisten ließen sich im Rahmen der zirkulären Descemetorhexis einfach entfernen und stellen keine Kontraindikation für eine DMEK dar. Histologisch lassen sich Haabsche Leisten durch die PAS-Färbung sehr gut nachweisen und darstellen. Insgesamt sind in der Literatur nur sehr wenige Fälle von Patienten mit Haabschen Leisten bei kongenitalem Glaukom beschrieben.

Literatur:

- Yanoff M., Fine B. S.: „Ocular pathology“, 7th edition, Mosby (2002), p. 562-563
- G.O.H. Naumann, Pathologie des Auges II (Spezielle pathologische Anatomie), 2. Aufl. 2012, Springer. S 778-781
- Klinische Ophthalmologie Lehrbuch und Atlas, Jack J Kanski, 2008 | 6. Auflage Urban & Fischer in Elsevier
- Quilendrino R, Yeh RY, Dapena I et al. Large diameter descemet membrane endothelial keratoplasty in buphthalmic eyes. Cornea 2013; 32: e74-78
- J.Kampmeier, J.U. Werner, P. Wagner, G.K. Lang, DMEK bei Haab-Linien bei kongenitalem Glaukom, KliMo-2015 accepted.

Intravitreal T Cell Lymphoma

DOP Ulm, Germany

October 16-17, 2015

Hans E. Grossniklaus MD
Emory Eye Center
1365 Clifton Road
Atlanta, GA USA 30322

Materials:
1 glass slide
1 protocol

Case Report

A 68-year-old woman was evaluated for a two year history of leg, arm and abdominal lesions. The lesions were initially treated as contact dermatitis and did not respond to treatment so a biopsy was performed. The biopsy showed a dense lymphocytic infiltrate in the dermis extending into the epidermis with associated Pautrier microabscess formation. Immunohistochemical stains were positive for CD3 in the lymphocytes and CD4:CD8 in approximately a 4:1 ratio. She was then treated with topical clobetasol and targretin, although the disease progressed. She was referred to radiation-oncology for radiation to both leg lesions. She had a rapid onset of bilateral floaters in December, 2014, and was treated with topical Durezol OU. Examination at that time showed that her vision as count fingers at 2 feet OD and 20/70 OS. She had bilateral anterior chamber cells including keratic precipitates and dense vitreous cells. She underwent a vitrectomy OD which showed which showed numerous large CD3+ lymphocytes with irregular nuclei, chromatin margination and prominent nucleoli. The CD4:CD8 ratio had reversed from the cutaneous biopsy to 1:4. Approximately one month later she underwent a vitrectomy OS which showed a dense lymphocytic infiltrate predominately of CD3+ large lymphocytes with irregular nuclei. Again, the CD4+^{vs}CD8+ ratio was 1:4.

Discussion

Mycosis fungoides (MF) is the most prevalent subtype of cutaneous T cell lymphoma, characterized by a monoclonal proliferation of CD4⁺/DC45R0⁺ helper t cells. MF presents with erythematous plaques, patches or tumors and may progress to involve lymph nodes and visceral organs in Sézary syndrome.¹ The annual incidence of MF is 6.4 cases per million per million population.² Numerous etiologic factors for cutaneous T-cell lymphomas have been investigated, including industrial/environmental exposures to metals, organic solvents, pesticides, herbicides, and contact allergens, although there has been no definitive causal link demonstrated.³ The histocompatibility antigens HLA-B8, HLA-Aw31, and HLA-Aw32 have been thought play a role in the development of the disease.⁴

The most common ophthalmic manifestation of MF is cicatricial eyelid ectropion.⁵ In addition to the eyelid skin, the ocular surface may be directly infiltrated by tumor cells, resulting in nodular lesions of the conjunctiva.⁶⁻⁸ Vitreous involvement with MF, although rare, has been previously reported.⁹⁻¹⁶ Intraocular disease is usually managed by radiotherapy or intravitreal injections of methotrexate.¹⁶

The case presented here is unusual and similar to a previously reported case in that there was an immunophenotypic shift from CD4⁺ cutaneous MF to CD8⁺ lymphocytes in the vitreous.¹⁴ Aberrant immunophenotypes are found in more advanced cases of the disease.¹⁷ An immunophenotypic shift from CD4⁺ to CD8⁺ T cells portends a relatively poor prognosis.¹⁴

References

1. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. ISCL/EORTC. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society of Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007;110:1713-1722
2. Criscione VD, Weinstock MA. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States., 1973-2002. *Arch Dermatol* 2007;143:854-859.
3. Whittemore AS, Holly EA, Lee IM, et al. Mycosis fungoides in relation to environmental exposures and immune response: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1560-1567
4. Knobler RM, Edelson RL. Cutaneous T cell lymphoma. *Med Clin North Am* 1986;70:109-138.
5. Cook Jr. BE, Bartley GB, Pittelkow MR. Ophthalmic abnormalities in patients with cutaneous T cell lymphoma. *Ophthalmology* 1999;106:1339-1344.
6. O'Day J, Rotstein H, Weiner JM. Conjunctival involvement with mycosis fungoides in a patient receiving PUVA therapy. *Ophthalmology* 1985;92:101-113.
7. Rubegni P, Flori ML, Mittica V, et al. A case of conjunctival involvement with mycosis fungoides successfully treated by surgery. *Eye* 1997;11:565-566.
8. Fradkin AH, Ruiz RS, Sloan JA. Mycosis fungoides involving the caruncle. *Am J Ophthalmol* 1969;68:719-722.
9. Forster HC. Mycosis fungoides with intraocular involvement. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1960;64:308-313.
10. Leitch RJ, Rennie IG, Parsons MA. Ocular involvement in mycosis fungoides. *Arch Ophthalmol* 1981;99:2672-277.
11. Keltner JL, Fritsch E, Cykiert RC, Albert DM. Mycosis fungoides: intraocular and central nervous system involvement. *Arch Ophthalmol* 1977;95Z:635-650.
12. Erny BC, Egbert PR, Peat IM, et al. Intraocular involvement with subretinal pigment epithelium infiltrates by mycosis fungoides. *Br J Ophthalmol* 1991;75:698-701.
13. Williams GC, Holz E, Lee AG, Font RL. T-cell lymphoproliferative disorder of vitreous associate with mycosis fungoides. *Arch Ophthalmol* 2000;118:278-280.
14. Lois N, Hiscott PS, Nash J, Wong D. Immunophenotypic shift in a case of mycosis fungoides with vitreous invasion. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1692-1694.
15. Reddy R, Kim SJ. Intraocular T-cell lymphoma due to mycosis fungoides and response to intravitreal methotrexate. *Ocul Immunol Inflamm* 2011;19:234-236.
16. Jusufbegovic D, Char DH. Clinical variability of ocular involvement in mycosis fungoides. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:341-343.
17. Van der Putte SCJ, Toonstra J, van Wichen DF, van Unnik JAM, et al. Aberrant immunophenotypes in mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1988;124:373-380.

**XXXIII. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen Ulm,
16./17. Oktober 2015**

PD Dr. Philipp Eberwein
17.08.1933

Patient: MB, geb.

Klinik für Augenheilkunde der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Histologienummer 131279

Killianstraße 5, 79106 Freiburg

Tel.: 0761/270-41010, Fax: 0761/270-41270

Email: philipp.eberwein@uniklinik-freiburg.de

Kristalline Keratopathie?

Vorgeschichte

Eine 78-jährige Patientin stellte sich initial aufgrund eines Zufallsbefundes kristalliner cornealer Einlagerungen, die das gesamte Hornhautstroma betrafen, vor. Es wurde der V.a. auf Immunkomplexablagerungen gestellt und eine Serum-Elektrophorese empfohlen. Diese ergab eine mäßiggradig ausgeprägte IgG Paraproteinämie vom Kappa-Typ (Gamma-Immunglobuline 20,5; Referenz 10-19). Die weitere internistische Abklärung ergab eine monoklonale Gammopathie bei Plasmozytom. An beiden Hornhäuten fanden sich kristalline Einlagerungen variabler Größe im gesamten Stroma, welche das Licht in den Spektralfarben reflektierten. Es fanden sich weder epitheliale noch endotheliale Veränderungen. Bei einem initialem Visus von 0,8 beidseits, zeigte sich im weiteren Verlauf eine über Jahre langsam progrediente, beidseitige Visusminderung auf zuletzt rechts 0,5 und links 0,6. Der Augeninnendruck war beidseits normoton. Daraufhin führten wir am rechten Auge eine perforierende Keratoplastik durch.

Histologischer Befund

Makroskopischer Befund

Hornhautpräparat mit einem Durchmesser von 8 mm ohne makroskopisch sichtbare Trübungen.

Mikroskopischer Befund

Das Hornhautpräparat wies ein basales Epithelödem auf. Zudem fanden sich dezente kristalline Einschlüsse in den basalen Epithelzellen. Die Bowmanschicht war intakt und durchgehend. Das Stroma erschien kompakt und es fand sich ein dichtes Endothel mit normaler Descemetmembran. Es konnte kein Amyloid in der Kongorotfärbung nachgewiesen werden. Immunfärbungen auf Kappa Leichtketten zeigten intraepitheliale und intrastromale Ablagerungen entlang der Kollagenfasern, während die Färbung auf Lambda-Leichtketten negativ war. Auch die Färbung auf

IgG zeigte intraepitheliale und intrastromale Ablagerungen, zusätzlich auch noch feine endotheliale Ablagerungen. Bei den Färbungen auf Komplement waren C1q (epitheliale und endotheliale Ablagerungen) und C4d (endotheliale Ablagerungen) positiv, während C5B9 negativ ausfiel.

Diagnose

Corneale Immunglobulinablagerungen bei Plasmozytom

Diskussion

Immunpräzipitate in der Cornea wurden erstmals von Burki et al 1958 beschrieben¹. Es handelt sich dabei meist um defekte Proteine von Leichtketten-Immunglobulinen, die intrastromal abgelagert werden². Als mögliche pathogenetische Mechanismen wurden ein aktiver Transport der Immunglobuline vom limbalen Gefäßnetz aus in das Hornhautstroma, Diffusion aus dem Kammerwasser oder dem Tränenfilm und die Synthese in den cornealen Keratozyten postuliert³⁻⁶. In Einzelfällen sind auch epitheliale Vortex- oder Wachstropfenartige Ablagerungen beschrieben^{7,8}. Ablagerungen treten jedoch nicht nur corneal auf sondern können in allen okulären Geweben auftreten. Es wurde conjunctivale, uveale, retinale sowie Ablagerungen im Nervus opticus und der Tränendrüse beschrieben^{7,9}. Die Inzidenz cornealer Ablagerungen bei einem multiplen Myelom wurde bei 1% beschrieben¹⁰. Als Risikofaktor für das Auftreten cornealer Ablagerungen gelten (1) ein langer Krankheitsverlauf und (2) Gammopathien mit IgG K-Leichtketten (ca. 70% der monoklonalen Gammopathien beinhalten IgG). Es wurden unterschiedlich starke Visusbeeinträchtigungen beschrieben. Als therapeutische Option bei Visusabfall kann eine Keratoplastik durchgeführt werden. Allerdings treten häufig Rezidive im Transplantat auf¹¹. So beschrieben Beebe et al. bereits nach 6 Monaten ein Rezidiv⁷. Andererseits wurde in Einzelfällen auch ein Rückgang der cornealen Ablagerungen unter Chemotherapie beobachtet¹², so dass der beste Zeitpunkt für eine chirurgische Intervention abgewogen werden sollte.

Literatur

1. Burki, E. [Corneal changes in a case of multiple myeloma (plasmocytoma)]. *Ophthalmol. J. Int. Ophthalmol. Int. J. Ophthalmol. Z. Für Augenheilkd.* **135**, 565–572 (1958).
2. Green, E. D. *et al.* A structurally aberrant immunoglobulin paraprotein in a patient with multiple myeloma and corneal crystal deposits. *Am. J. Med.* **88**, 304–311 (1990).
3. Henderson, D. W. *et al.* Paraproteinemic crystalloidal keratopathy: an ultrastructural study of two cases, including immunoelectron microscopy. *Ultrastruct. Pathol.* **17**, 643–668 (1993).
4. Schelonka, L. P., Ogawa, G. S., O'Brien, T. P. & Green, W. R. Acute unilateral corneal immunoprotein deposition in IgM monoclonal gammopathy. *Arch. Ophthalmol. Chic. Ill 1960* **118**, 125–126 (2000).

5. Kato, T., Nakayasu, K., Omata, Y., Watanabe, Y. & Kanai, A. Corneal deposits as an alerting sign of monoclonal gammopathy: a case report. *Cornea* **18**, 734–738 (1999).
6. Yassa, N. H., Font, R. L., Fine, B. S. & Koffler, B. H. Corneal immunoglobulin deposition in the posterior stroma. A case report including immunohistochemical and ultrastructural observations. *Arch. Ophthalmol. Chic. Ill 1960* **105**, 99–103 (1987).
7. Beebe, W. E., Webster, R. G. & Spencer, W. B. Atypical corneal manifestations of multiple myeloma. A clinical, histopathologic, and immunohistochemical report. *Cornea* **8**, 274–280 (1989).
8. Auran, J. D., Donn, A. & Hyman, G. A. Multiple myeloma presenting as vortex crystalline keratopathy and complicated by endocapsular hematoma. *Cornea* **11**, 584–585 (1992).
9. Maisel, J. M., Miller, F., Sibony, P. A. & Maisel, L. M. Multiple myeloma presenting with ocular inflammation. *Ann. Ophthalmol.* **19**, 170–174 (1987).
10. Bourne, W. M., Kyle, R. A., Brubaker, R. F. & Greipp, P. R. Incidence of corneal crystals in the monoclonal gammopathies. *Am. J. Ophthalmol.* **107**, 192–193 (1989).
11. Milman, T. *et al.* Paraproteinemic Keratopathy: The Expanding Diversity of Clinical and Pathologic Manifestations. *Ophthalmology* **122**, 1748–1756 (2015).
12. Sharma, P., Madi, H. A., Bonshek, R. & Morgan, S. J. Cloudy corneas as an initial presentation of multiple myeloma. *Clin. Ophthalmol. Auckl. NZ* **8**, 813–817 (2014).

43. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen, Oktober 2015 Ulm

Johanna Hohmann
 Universitätsaugenklinik Tübingen
 Schleichstraße 12
 72076 Tübingen

Pat. J.A. *26.01.1984
 Fallnummer 37692
 1 Schnitt, PAS Färbung

Die Pseudoakanthamöbenkeratitis**Klinik**

Eine 31 jährige Patientin stellte sich mit einer seit 5 Wochen persistierenden Erosio am linken Auge bei uns vor. Anamnestisch seien die Beschwerden spontan und ohne ein erinnerliches Trauma aufgetreten, Kontaktlinsentragen wird verneint. Bezüglich der Sozialanamnese ist die Patientin als Krankenpflegerin tätig.

Bei der Erstvorstellung war der Visus links auf 0,1 reduziert. Es zeigte sich eine ausgeprägte konjunktivale Injektion sowie eine Keratitis mit einem schmutzigen Epithel, intraokular war der Befund reizfrei. Bei dem dringenden V.a. eine Akanthamöben-Keratitis wurde eine Abrasio zur histopathologischen Beurteilung mit PCR sowie eine Amnionmembran-Aufnäherung zur Befundberuhigung durchgeführt.

Bei fehlenden Hinweisen für eine Akanthamoeben-Keratitis, sowohl histopathologisch als auch in der PCR, wurde eine intensive Therapie mit antibiotischen Augentropfen fortgesetzt.

Bei der geplanten Kontrolluntersuchung 3 Wochen später zeigte sich eine deutliche Befundverschlechterung, sodass eine erneute stationäre Aufnahme erfolgte. Anfangs wurde von einem aggressiven metaherpetischen Ulkus ausgegangen und eine systemische Therapie mit Aciclovir 800 mg 5x tgl. begonnen. Bei einer weiteren Befundverschlechterung mit einem beginnenden Hypopyon wurde eine Vorderkammerpunktion mit –spülung durchgeführt und zusätzlich eine Therapie mit Clindaymycin 300mg 4x tgl. angeordnet. Bei weiterhin fehlender Besserung wurde trotz der fehlenden Diagnosesicherung die Therapie der Akanthamoebenkeratitis mit Brolene und Lavasept halbstündlich im Wechsel eingeleitet, die antivirale und antibiotische Therapie abgesetzt und die Patientin entlassen.

Die Kontrolle weitere 3 Wochen später zeigte trotz der Therapie mit Brolene und Lavasept erneut eine Befundverschlechterung mit einer bis zum Limbus schmutzig eingetrübten Hornhaut bei einem ausgeprägten Ödem sowie ein beginnendes Hypopyon. Wir empfahlen eine Sklerokeratoplastik zum Bulbuserhalt durchzuführen. In der histopathologischen Beurteilung kamen keine Akanthamöben zur Darstellung.

Es wurde auf Grund der Anamnese, der Befundkonstellation (Alter, Geschlecht, Lateralität und Berufsgruppe) die Verdachtsdiagnose einer artifiziellen Verletzung gestellt. Die Patienten verneinte die Selbstverletzung und wurde seitdem nicht wieder bei uns vorstellig.

Makroskopisch: getrübe Hornhaut, Durchmesser ca. 11 mm

Mikroskopisch:

- Hornhautscheibchen bis an den Limbus heranreichend, fehlendes Epithel
- Bowman'sche Schicht mit fokalen Destruktionen
- Stroma mit oberflächlicher Destruktion
- Azidophilie der superfizialen und tiefen Schichten
- Verminderung der Keratozyten
- Keine intrastromalen Gefäßanschnitte
- Descemetmembran altersentsprechend; Endothelzellzahl erheblich reduziert
- abgekugelten Endothelzellen
- Keine Darstellung von Akanthamöben in der PAS- oder Calcofluor-white Färbung

Zusätzlich wurde eine Probe der Bindehaut genommen, die in der histologischen Beurteilung einen für eine Verätzung typischen Befund zeigte:

- Epithelverlust

- Aufgelockertes Stroma mit reichlich Entzündungszellen
- Intravasale Erythrozyten erscheinen deutlich koaguliert

Diskussion

In der Literatur wird häufig das Münchhausen Syndrom als Synonym für die artifizielle Störung/Verletzung genannt. Genau betrachtet ist das Münchhausen Syndrom aber eine Unterform der artifiziellen Störung.[1, 2]

Das Münchhausen Syndrom wurde erstmals 1951 von dem Londoner Internisten R. Asher im Lancet beschrieben. Seinen Namen verdankt das Syndrom dem Baron Karl Friedrich Hironymus Freiherr von Münchhausen (1720–1798) der jede Menge (Lügen)-Geschichten über seine Zeit als Soldat, Jäger und Sportler zu erzählen wusste. Mit der Zeit wurde sein Name mehr und mehr mit seinen übertriebenen Lügengeschichten assoziiert und durch Asher mit artifiziell erzeugten Erkrankungen in Verbindung gebracht. [3] Typisch für die Erkrankung ist eine Triade bestehend aus:

- Pathologisches Lügen (pseudologia fantastica)
- Simulierte Krankengeschichte
- Häufiger Arztwechsel [2]

Bei der artifiziellen Störung (“factitious disease”) fehlen die ausgeprägten Lügengeschichten und der ständige Arztwechsel. Diese Patienten kommen oft aus dem medizinischen Bereich, sind sozial angepasst und folgen den Anweisungen des Krankenhauspersonals.[1, 2, 4] Auf Grund des Verlaufs und der Anamnese ist daher von einer artifiziellen Störung auszugehen.

Die okuläre artifizielle Störung ist eine gelegentlich in der Literatur beschriebene Erkrankung. Veränderungen reichen von Schielen, über Endophthalmitis bis hin zu Bulbusrupturen resultierend in bilateraler Blindheit. [5-8] Auf Grund der histopathologischen Veränderungen und dem Krankheitsverlauf in unserem Fall gehen wir von einer artifiziellen Störung aus, bei der es durch einen wiederholten Kontakt mit einer säurehaltigen Substanz zu den beschriebenen Veränderungen kam.

Bei Säureverätzungen am Auge kommt es zur Koagulationsnekrosen, die sich anfangs auf die superfizialen Schichten beschränken. Die Eindringtiefe der ätzenden Substanz ist zum einen durch die Koagulation der Proteine im Epithel limitiert (das Koagel dient sozusagen als Barriere) zum anderen wirkt das Stroma als Puffersystem.[9, 10]

In dem vorliegenden Befund zeigen sich die typischen Veränderungen einer Säure-Verätzung mit einem Verlust des Epithels, einer teilweisen Destruktion der Bowman-Membran, einer Reduktion der Keratozyten im Stroma und der Endothelzellen. In keiner Anfärbung und keinem Schnitt konnten Hinweise für eine Akanthamöbenkeratitis gefunden werden. Theoretisch ist es natürlich möglich, dass die Akanthamöben durch die Therapie beseitigt wurden und der zur Verätzung passende histologische Befund eine Therapiefolge ist, dies ist unseres Erachtens aber unwahrscheinlich.

Es bleibt zu diskutieren, ob die Entscheidung für eine Keratoplastik zu voreilig getroffen wurde. Unseres Erachtens wäre es aber bei dem ausgeprägten Endothelzellverlust im Verlauf vermutlich zu einer Hornhautdekomensation gekommen.

1. Eckhardt, A., *Artifizielle Störungen*. Deutsches Ärzteblatt, 1996. **93**(24): p. 1622-25.
2. Turner, J. and S. Reid, *Munchausen's syndrome*. Lancet, 2002. **359**(9303): p. 346-9.
3. Asher, R., *Munchausen's syndrome*. Lancet, 1951. **1**(6650): p. 339-41.
4. Rohrbach, J., Steul, KP, Knor, M, Kirchhof, B, *Ophthalmologische Traumatologie*. 2002: p. 251-3.
5. Rosenberg, P.N., et al., *Ocular Munchausen's syndrome*. Ophthalmology, 1986. **93**(8): p. 1120-3.
6. Numata-Watanabe, K., et al., *Decreased visual acuity and Diplopia in a patient with munchausen syndrome*. Ophthalmologica, 1998. **212**(5): p. 337-8.
7. Salvo, M., et al., *Ocular Munchausen syndrome resulting in bilateral blindness*. Eur J Ophthalmol, 2006. **16**(4): p. 654-6.
8. Meyer, C.H., S. Mennel, and I. Stempel, *[Unclear sterile corneal ulcer in a psychologically disturbed patient]*. Ophthalmologie, 2007. **104**(10): p. 892-5.
9. Schultz, G., P. Henkind, and E.M. Gross, *Acid burns of the eye*. Am J Ophthalmol, 1968. **66**(4): p. 654-7.
10. Naumann, G., *Pathologie des Auges*. 1980: p. 220.

XXXXIII. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen Ulm, 16./17. Oktober 2015

Dr. Jan Lübke

Patient: B.H., geb. 9.3.1954

Klinik für Augenheilkunde der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Histologienummer 141631

Killianstraße 5, 79106 Freiburg

Tel.: 0761/270-40010, Fax: 0761/270-41270

Email: jan.luebke@uniklinik-freiburg.de

Dramatische Hornhauteinschmelzung nach Kontaktlinsenanwendung

Vorgeschichte

Eine 60-jährige Patientin wurde uns mit der Frage nach Re-Keratoplastik aus einer externen Augenklinik zugewiesen. Die Patientin hatte nach dem Tragen von weichen Kontaktlinsen zunächst eine Keratitis, aus welcher sich über ein Hornhautulkus eine Endophthalmitis entwickelte. Im Verlauf wurden bereits zwei Keratoplastiken à chaud durchgeführt, um den Infektfokus zu beseitigen. Im Rahmen der Untersuchungen wurde mikrobiologisch ein Pilz der Fusariengattung (*Fusarium keratoplasticum*) festgestellt, welcher in hohem Maße Resistenzen gegen zahlreiche Antimykotika zeigte. Trotz der Keratoplastiken und zusätzlichen mehrfachen Spülungen der Vorderkammer des Auges mit Voriconazol, Posaconazol und Amphotericin B ließ sich die Infektion nicht beherrschen. Nach Vorstellung in unserer Klinik wurde gemeinsam entschieden, dass eine weitere Keratoplastik nur geringe Aussichten auf Erfolg hätte und neben der Gefahr für das Auge auch eine vitale Gefährdung durch die resistenten Keime bestünde. Daraufhin beschlossen wir eine Eukleation des Auges.

Histologischer Befund

Histologienummer 141631

Makroskopischer Befund

Bulbuspräparat mit den Maßen 27 x 24 x 23 mm mit milchig trüber Hornhaut und Einzelknüpfnähten im Randbereich, die vor allem medial oben gelockert sind. Perforation der Hornhaut zum lateralen Anteil hin.

Mikroskopischer Befund

Hornhauttransplantat mit intakter Schichtung, zum Rand hin auf einer Seite mit der Wirtshornhaut verwachsen (dort auch Fadenanschnitte), auf anderer Seite frei mit dadurch gegebener Perforation in die Vorderkammer. Sklera beidseits wenig entzündlich infiltriert mit adhärentem Irisgewebe, welches von neutrophilen Granulozyten durchsetzt ist und zahlreiche Nekroseareale aufweist. Der einseitige Kammerwinkel ist verlegt, in der restlichen Vorderkammer findet sich Fibrinmaterial mit Entzündungszellen und Resten der Linse mit Linsenkapselanteilen. Im Glaskörperaum sind nur einzelne neutrophile Granulozyten und Lymphozyten sichtbar. Lichtmikroskopisch fanden sich in GMS-gefärbten Serienschnitten überraschenderweise keinerlei Hinweise auf Pilze.

Diagnose

Ursprünglich Fusarien-assoziiertes perforiertes Hornhautulkus mit beginnender Endophthalmitis

Diskussion

Pilzkeratitiden sind selten. In einer britischen Studie wird ihre jährliche Inzidenz mit etwa 0,32 Fällen pro Millionen Bewohner angegeben [9]. In manchen Regionen in Indien und China werden über 60% der mikrobiell gesicherten schweren Keratitiden Pilzen zugeschrieben [7, 11]. Fusarien machten in der Studie aus China einen Anteil von 73% der Fälle aus, auffällig war hierbei jedoch die Häufung zur Erntesaison im Sommer und Herbst und ein größtenteils in der Reis- und Teeernte beschäftigtes Patientenkollektiv [7, 11]. In einer Patientenkohorte von 24 Pilzkeratitiden in Philadelphia (USA) ließ sich bei 25% ein Erreger der Fusariengattung nachweisen [8]. Als Risikofaktoren für das Erleiden einer solchen Infektion werden Verletzungen der Augen (insbesondere im Zusammenhang mit landwirtschaftlicher Arbeit) und das Tragen von weichen Kontaktlinsen angesehen [1, 4]. Therapeutisch kommen verschiedene antifungale Wirkstoffe in Frage, verstärkte Anwendung finden Natamycin (5%) und Voriconazol (1% bzw. 2%) in lokaler Form, wobei Voriconazol auch systemisch verabreicht und durch Posaconazol als Reserveantimykotikum ersetzt werden kann [2, 3, 10]. Als chirurgische Interventionsmöglichkeit besteht einerseits die Option der Dampfkauterisierung [5]. Andererseits besteht als weitere chirurgische Option die Durchführung einer Keratoplastik à chaud, um die in der Hornhaut befindlichen Keime komplett entfernen zu können. Dies geht jedoch in der Akutsituation mit einer erhöhten Rate an Abstoßungsreaktionen und Transplantatversagen einher [6]. Dieses Risiko ist gegenüber der Gefahr des kompletten Augenverlustes jedoch in der Regel in Kauf zu nehmen.

In unserem Fall wurden zusätzlich zu dieser Therapie Amphotericin B Augentropfen verabreicht und bis zum Keimnachweis auch antimikrobiell mit Ofloxacin und Moxifloxacin behandelt. Da zahlreiche Resistenzen der Fusarien bestanden, nahmen wir eine nicht beherrschbare Infektion als Ursache des klinischen Bildes an.

Daher erscheint es in Anbetracht des klinischen Verlaufs kaum plausibel, dass die Keime histologisch nicht nachgewiesen werden konnten. Eine Verunreinigung der zum Zeitpunkt der beiden Keratoplastiken entnommenen Proben kann im Nachhinein nicht mit hundertprozentiger Gewissheit ausgeschlossen werden, erscheint aufgrund des eindeutigen mikrobiellen Nachweises in zwei verschiedenen Zentren und zu zwei Zeitpunkten jedoch sehr unwahrscheinlich. So ist nur eine starke Reaktion des Immunsystems im Auge denkbar, ausgelöst durch die Fusarien, welche für die Entzündungsreaktion mit nachfolgender Gewebeeinschmelzung sorgte, nachdem die Keime möglicherweise durch die Keratoplastiken beseitigt werden konnten.

Literatur

1. Ahearn DG, Zhang S, Doyle Stulting R et al (2008) *Fusarium* keratitis and contact lens wear: facts and speculations. *Med Mycol* 46:397–410.
2. Behrens-Baumann W, Klinge B (1990) [Natamycin (pimaricin) in the treatment of experimental keratomycosis]. *Fortschritte Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges* 87:237–240.
3. Behrens-Baumann W, Seibold M, Hofmüller W et al (2012) Benefit of Polyhexamethylene Biguanide in *Fusarium* Keratitis. *Ophthalmic Res* 48:171–176.
4. Iyer SAMD, Tuli SSMD, Wagoner RCBS (2006) Fungal Keratitis: Emerging Trends and Treatment Outcomes. *Eye Contact Lens Sci Clin Pract* 32:267–271.
5. Maier DP, Birnbaum F, Reinhard T (2007) Dampfkauterisation der Hornhaut bei mikrobieller Keratitis. *Ophthalmol* 105:79–80.
6. Maier P, Böhringer D, Reinhard T (2006) Clear graft survival and immune reactions following emergency keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 245:351–359
7. Nath R, Saikia L, Borthakur A et al (2011) Mycotic corneal ulcers in upper Assam. *Indian J Ophthalmol* 59:367.
8. Tanure MA, Cohen EJ, Sudesh S et al (2000) Spectrum of fungal keratitis at Wills Eye Hospital, Philadelphia, Pennsylvania. *Cornea* 19:307–312.
9. Tuft SJ, Tullo AB (2008) Fungal keratitis in the United Kingdom 2003–2005. *Eye* 23:1308–1313.
10. Vorwerk CK, Streit F, Binder L et al (2008) Aqueous humor concentration of voriconazole after topical administration in rabbits. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 246:1179–1183.
11. Xie L, Zhong W, Shi W, Sun S (2006) Spectrum of Fungal Keratitis in North China. *Ophthalmology* 113:1943–1948.

43. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen, Ulm, 16/17-10-2015

Robert M. Verdijk

Institut für Pathologie, Speziallabor für Ophthalmopathologie

Erasmus MC Universität

Rotterdam, die Niederlande

r.verdijk@erasmusmc.nl

Fraser Syndrom: Kryptophthalmus bei einem 22 Wochen alten Fetus

Krankengeschichte:

Die Propositus ist ein Fetus, Geburt nach Schwangerschaftabbruch zum Zeitpunkt 22 Wochen und fünf Tage. Die Mutter hätte ihre erste Schwangerschaft.

Terminechografie (20w) ergab Anhydramnion, schmale Thorax, Riesenharnblase, Hydroureter und Zystenier rechts. Obduktion ergab einen normal proportionierten männlicher Fetus mit rechtsseitiger Kryptophthalmus, kompletten fehlen der Augenlider und Mikrophthalmos. Eine glatte Haut schloß die Orbita ab und ging in die Haut der Umgebung ohne Abgrenzung über. Das rechter Auge sah normal aus. Die Ohren waren mißgebildet. Es gab eine linksseitige Parietale Meningozele mit Polygyrie und Polymicrogyrie. Es gab Syndaktylie von Finger und Zehe und Pterygia von den Ärmern, Beinen und Hals. Es gab eine Cloacale Mißbildung mit Anusatresie, Urethra-agenesie, Riesenharnblase, Hydroureter und Zystische Nierdysplasie rechts und Nieragenesie links.

Makroskopischer befund: Mikrophthalmos, die Hornhaut ist zusammengewachsen mit die überliegenden Haut und ist rupturiert bei Abnahme.

Mikroskopischer befund: Rechts is kein Konjunktiva an zu erkennen. Die Hornhaut ist laediert bei Abnahme, ohne Bowman-Membran mit grobes Kollagen im Korneastroma, die Sclera und Dermis ähnlich. Es gibt ein Unterbrechung der Descemet-Membran und des Korneaendothels. Der Kammerwinkel ist nicht gebildet bei Aniridie. Die Linze ist anterior gelegen mit Wedl-Blasenzellen in kontakt mit der Kornea. Normales Ciliarkörper. Die Netzhaut ist normal gebildet. Der Nervus Optikus ist normal. Das linker Auge hat eine Choristom der Hornhaut der teilweise mit Konjunktivaler Epithel bekleidet ist und teilweise den Bowman-Membran fehlt.

Diagnosen: rechtsseitige Kryptophthalmus und Mikrophthalmos, zusammengewachsen Haut und Kornea, Peters Anomalie, Aniridie und Katarakt. Linksseitige Choristom der Kornea.

Anmerkungen: Kryptophthalmus ist definiert als totales Ablepharon mit komplettem Fehlen der Lidspalten. Die Augapfel ist gewöhnlich auch mißgebildet und mikrophthalmisch[1]. Obwohl Kryptophthalmus isoliert vorkommen kann geht es oft einher mit merhfaltige mißbildungen: Fraser Syndrom (Kryptophthalmos-Syndactylie

syndrom, OMIM 219000)[2]. Diagnostische Kriterien für das Fraser Syndrom sind aufgestellt in 1986[3] und sind modifiziert in 2002[4] und 2007[5] (Tabelle). Mutationen der *FRAS1*, *FREM2* und *GRIP1* Genen sind verantwortlich für 50% von den Fraser Syndrom Fällen[6]. Diese Mutationen zerstören Epitheliale–Mesenchymale Interaktionen. Die Propositus zeigte drei Primäre und drei Sekundäre Diagnostische Kriterien für das Fraser Syndrom. Genetische Untersuchungen ergaben eine *FRAS1* Mutation in diesem Fall.

Modifizierte Diagnostische Kriterien für das Fraser Syndrom (2007)	
Primäre Kriterien	Sekundäre Kriterien
<i>Kryptophthalmus</i>	<i>Anorektale Mißbildungen</i>
<i>Syndaktylie</i>	<i>Ohr Mißbildungen</i>
<i>Mißbildungen der Harnwegen</i>	<i>Schädeldefekte</i>
Ambigüe Genitalien	Nabel Mißbildungen
Laryngo-Tracheale Mißbildungen	Nasale Mißbildungen
erblich belastet	
Der Diagnose benötigt 3 Primäre, oder 2 Primäre + 2 Sekundäre, oder 1 Primäre + 3 Sekundäre Kriterien	

- 1 Apple DJ, Naumann GOH: Mißbildungen und Anomalien des ganzen Auges; in Naumann GOH, Apple DJ (eds): Pathologie des Auges. Heidelberg, Springer-Verlag, 1980, pp 59.
- 2 Barisic I, Odak L, Loane M, Garne E, Wellesley D, Calzolari E, Dolk H, Addor MC, Arriola L, Bergman J, Bianca S, Boyd PA, Draper ES, Gatt M, Haeusler M, Khoshnood B, Latos-Bielenska A, McDonnell B, Pierini A, Rankin J, Rissmann A, Queisser-Luft A, Verellen-Dumoulin C, Stone D, Tenconi R: Fraser syndrome: Epidemiological study in a European population. *Am J Med Genet A* 2013;161A:1012-1018.
- 3 Thomas IT, Frias JL, Felix V, Sanchez de Leon L, Hernandez RA, Jones MC: Isolated and syndromic cryptophthalmos. *Am J Med Genet* 1986;25:85-98.
- 4 Slavotinek AM, Tiftt CJ: Fraser syndrome and cryptophthalmos: Review of the diagnostic criteria and evidence for phenotypic modules in complex malformation syndromes. *J Med Genet* 2002;39:623-633.
- 5 van Haelst MM, Scambler PJ, Hennekam RC: Fraser syndrome: A clinical study of 59 cases and evaluation of diagnostic criteria. *Am J Med Genet A* 2007;143A:3194-3203.
- 6 Vogel MJ, van Zon P, Brueton L, Gijzen M, van Tuil MC, Cox P, Schanze D, Kariminejad A, Ghaderi-Sohi S, Blair E, Zenker M, Scambler PJ, Ploos van Amstel HK, van Haelst MM: Mutations in *GRIP1* cause Fraser syndrome. *J Med Genet* 2012;49:303-306.



43. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP) Ulm, 16. - 17.10.2015

Pat. A.G, *28.04.1948

Thomas Ziegler
Erlangen

Einseitige Sehinderung bei Raumforderung in der Aderhaut und epibulbär bei 67-jährigem Patienten

Klinik:

Ein 67-jähriger Patient stellte sich wegen einer seit ca. 6 Monaten bestehenden und im Verlauf zunehmenden Sehinderung des linken Auges in unserer Klinik vor. Der bestkorrigierte Visus links lag bei 0.3, rechts bei 1.0. Ophthalmologisch fiel am vorderen Augenabschnitt ein epibulbär, superior lokalisierter, nicht verschieblicher, lachsarbener Prozess zwischen 11.00 und 1.00 mit Ausdehnung in die vordere Orbita auf. Funduskopisch zeigten sich multiple gelblich-weißliche, solitaire Aderhautprozesse am hinteren Augenpol sowie peripapillär. Im Glaskörper waren keine Zellen bzw. Infiltrationen sichtbar. Eine OCT Untersuchung der Makula zeigte eine Reduktion der fovealen Depression, eine diskrete Abhebung der sensorischen Netzhaut sowie eine deutliche Verdickung der Aderhaut. In der durchgeführten Echographie ließen sich multifokale, diffuse, mittelreflektive Verdickungen der Aderhaut, insbesondere am hinteren Pol, jedoch auch temporal superior und inferior darstellen, passend zu den funduskopisch sichtbaren Veränderungen. Die Fluoreszenzangiographie ergab keine wesentlichen Auffälligkeiten in der retinalen bzw. chorioidalen Zirkulation. Zur weiterführenden Diagnostik wurde eine MRT der Orbita sowie des Schädels veranlasst. Hier zeigte sich linksseitig eine zirkuläre Kontrastaffinität am hinteren Augenpol, partiell mit fokalen Verdickungen. Die intracraniellen Strukturen erwiesen sich als unauffällig. Bei Verdacht auf ein Lymphom führten wir zur Diagnosesicherung eine vordere transkonjunktivale Orbitotomie, inzisionale Biopsie und chirurgische Tumolvolumenreduktion (90% bzw. 9 mm x 5 mm x 3 mm) durch. In der mikroskopisch-pathologischen Begutachtung bestätigte sich der Befund eines indolenten extranodalen Marginalzonen-Lymphoms (MALT). In der sich anschließenden CT-Hals/ Thorax/ Abdomen im Rahmen der Staginguntersuchung ergaben sich bis auf ein abschnittsweise wandbetontes Sigma keine Hinweise auf eine systemische Komponente. Die folgende Gastroskopie und Koloskopie blieben ohne auffälligen Befund. In der durchgeführten Knochenmarksstanzbiopsie fand sich kein Anhalt für eine Manifestation des Marginalzonen-Lymphoms im Knochenmark. Aufgrund der Anamnese und der erhobenen Befunde stellten wir die Diagnose eines primären choroidalen Marginalzonen-Lymphoms mit Beteiligung der Konjunktiva. Zur Therapieempfehlung erfolgte eine Fallvorstellung im Tumorboard Lymphome. Im Anschluss wurde eine fraktionierte stereotaktische Radiatio der linken Orbita inklusive des Bulbus (Einzeldosis 2.0 Gy, Gesamtdosis inklusive Boost 40 Gy) durchgeführt. Im Verlauf entwickelte sich eine Cataract mit einer konsekutiven Visusreduktion auf 0.1 sowie ein Narbenentropium des Unterlids mit Trichiasis, sodass wir eine Cataractoperation und eine Narbenentropiumoperation komplikationslos durchführten. Postoperativ lag der Visus links bei 0.63 und verbesserte sich im weiteren Verlauf auf 0.8. Auch die initial aufgefallene epibulbäre und orbitale Raumforderung sowie die funduskopisch markanten Aderhautverdickungen zeigten eine deutliche Regression. In der magnetomographischen Verlaufskontrolle konnten die präinterventionellen Veränderungen nicht mehr nachgewiesen werden, sodass zunächst keine Notwendigkeit einer weiterführenden Therapie gesehen wurde. Dem Patienten wurden ophthalmologische und strahlentherapeutische Nachsorgekontrollen im Abstand von 3 Monaten empfohlen.

Makroskopie:

Gewebstück von 10.0 x 6.0 x 2.0 mm. Halbierung und Einbettung auf die Schnittfläche.

Mikroskopie:

Biopsat mit monomorpher lymphoider Proliferation mit Positivität für CD20 und CD79a bei Negativität für CD3, CD5, CD10, CD21, CD23 und Cyclin D1 bei einer Proliferationsrate von fokal bis ca. 15%, entsprechend einem indolenten extranodalen Marginalzonen-Lymphoms (MALT). In der Klonalitätsanalyse zeigt sich der dringende Verdacht auf Vorliegen eines monoklonalen Rearrangement der B-Zellreihe bei starkem polyklonalen Hintergrund.

Kommentar:

Uveale Lymphome können sich in der Choroidea, der Iris oder dem Ziliarkörper manifestieren. Treten sie lokal auf, und es besteht zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keine systemische Beteiligung, werden sie als primäre uveale Lymphome bezeichnet. Andernfalls werden sie als sekundäre uveale Lymphome klassifiziert. Das primäre choroidale Lymphom ist ein äußerst seltenes Lymphom, wobei in der Literatur keine genaue Angaben zur Inzidenz beschrieben sind. Im Durchschnitt liegt das mittlere Alter der Patienten bei Diagnosestellung zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen. Das primäre choroidale Lymphom zeigt in der Regel eine einseitige Manifestation, ein beidseitiger Befall kann jedoch ebenfalls auftreten. In etwa der Hälfte der Fälle lässt sich eine extraokuläre Beteiligung der Orbita oder der Konjunktiva nachweisen (Doycheva et al., 2015). Eine ZNS-Beteiligung besteht im Gegensatz zum primär vitreoretinalen Lymphom nur selten (Chan et al., 2011). Das primäre choroidale Lymphom ist in der Regel ein niedrig malignes Non-Hodgkin-Lymphom – wobei das niedrig maligne extranodale Marginalzonen-Lymphom den häufigsten Subtyp darstellt (Coupland, 2013, Coupland und Damato, 2008). Erste klinische Symptome sind typischerweise eine schmerzlose Sehverschlechterung und Verschwommensehen. Je nach Lokalisation oder Beteiligung der okulären Adnexe können weitere Befunde, wie eine Rötung der Konjunktiva, Bulbusmotilitätseinschränkungen, Anstieg des intraokularen Drucks oder ein Exophthalmus auffallen. Aufgrund vielfältiger Differentialdiagnosen ist die Diagnosestellung häufig schwierig und verzögert. Bei der Abgrenzung der Diagnose helfen neben der klinischen Untersuchung Sonographie, OCT, Angiographie sowie eine Bildgebung mittels MRT. Die Diagnosesicherung erfolgt durch Gewebebiopsie und histopathologische Untersuchung (Aronow et al., 2014)(Loriaut et al., 2013). Nach der Diagnosestellung ist baldmöglichst eine Staginguntersuchung erforderlich. Die lokale perkutane Strahlentherapie ist die klassische Therapie der niedrigmalignen primären uvealen Lymphome. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit einer Immun- und Chemotherapie. Insgesamt ist die Prognose des Aderhautlymphoms gut. Remissionsraten von 80% bzw. sogar 100% für primär uveale Lymphome sind in der Literatur beschrieben (Aronow et al., 2014, Loriaut et al., 2013).

- [1] Aronow ME, Portell CA, Sweetenham JW, Singh AD (2014) Uveal lymphoma: clinical features, diagnostic studies, treatment selection, and outcomes. *Ophthalmology*. 121(1):334-341.
- [2] Chan CC, Rubenstein JL, Coupland SE, Davis JL, Harbour JW, Johnston PB, Cassoux N, Touitou V, Smith JR, Batchelor TT, Pulido JS (2011) Primary vitreoretinal lymphoma: a report from an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group symposium. *Oncologist*. 16(11):1589-1599.
- [3] Coupland SE (2013) Molecular pathology of lymphoma. *Eye (Lond)*. 27(2):180-189.
- [4] Coupland SE, Damato B (2008) Understanding intraocular lymphomas. *Clin Experiment Ophthalmol*. 36(6):564-578.
- [5] Doycheva D, Zierhut M, Susskind D, Bartz-Schmidt KU, Deuter C (2015) [Diagnostics and treatment of choroidal lymphoma]. *Ophthalmologie*. 112(3):217-222.
- [6] Loriaut P, Charlotte F, Bodaghi B, Decaudin D, Leblond V, Fardeau C, Desjardins L, Lehoang P, Cassoux N (2013) Choroidal and adnexal extranodal marginal zone B-cell lymphoma: presentation, imaging findings, and therapeutic management in a series of nine cases. *Eye (Lond)*. 27(7):828-835.

43. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)

Ulm, 16. Und 17. Oktober 2015

PD Dr. med. Daniela Süsskind
Department für Augenheilkunde
72076 Tübingen
e-mail: daniela.suesskind@med.uni-tuebingen.de

Tagungsprogramm-Nr. 22
Patient: B., D., geb. 21.08.1952
Histologie-Nr. 38040

Aderhautlymphom oder nicht?

Vorgeschichte:

Im Mai 2014 wurde eine 61jährige Patientin mit dem V.a. ein primär choroidales Lymphom am linken oculus ultimus aus Heilbronn in unsere Klinik verlegt. Vorausgegangen war eine subjektive Sehverschlechterung am linken Auge, die von der Patientin bereits im April bemerkt wurde. Die Patientin beschrieb Flecken im Gesichtsfeld, der Visus betrug 0,8. Aufgrund einer ausgedehnten subretinalen Flüssigkeitsansammlung wurde trotz fehlendem Nachweis einer choroidalen Neovaskularisation eine intravitreale Avastinbehandlung eingeleitet. Bei der nächsten ambulanten notfallmäßigen Vorstellung der Patientin in Heilbronn war der Visus bereits auf 0,2 abgefallen. Neben Pigmentzellen im Glaskörper fand sich eine zentrale seröse Amotio retinae. Sonographisch waren auch solide Anteile subretinal nachweisbar. In der Fluoreszenzangiographie fiel eine pathologische Füllung der Aderhautgefäße auf, weshalb der Verdacht auf ein primär choroidales Lymphom gestellt wurde und nach Erfolgen einer Computertomographie von Thorax, Abdomen und Becken die Patientin nach Tübingen zur weiteren Abklärung verlegt wurde. Die Bildgebung war ohne pathologischen Befund. Bei der ersten Untersuchung in unserer Klinik war der bestkorrigierte Visus am linken Auge 0,2, der Augeninnendruck lag im Normbereich. Im Bereich des vorderen Augenabschnitts zeigte sich ein reizfreier Befund bei Pseudophakie. Der Funduseinblick war deutlich reduziert bei Glaskörpertrübungen. Funduskopisch wurden Aderhautinfiltrate vermutet. Das rechte Auge war phthitisch nach multiplen intraokularen Eingriffen und expulsiver Blutung. Beidseits war ein Offenwinkelglaukom bekannt. Am 12.05.2014 erfolgte zunächst eine diagnostische Vitrektomie zum Ausschluss eines vitreoretinalen Lymphoms. Die mikroskopische Untersuchung des Glaskörperpunktates zeigte morphologisch unauffällige lymphatische Zellen und ortständige Zellen ohne morphologischen oder immunphänotypischen Hinweis für ein Lymphom. Die molekularpathologische Analyse erbrachte ein oligoklonales Immunglobulinrearrangementmuster und es zeigte sich ein MYD88-Wildtyp ohne Nachweis der L265P Mutation. Auch die Virus PCR auf VSV, HSV und CMV war negativ. Die übrige Abklärung bezüglich Uveitis einschließlich Infektionsserologie ergab keinen wegweisenden Befund. Unter dem V.a. einen entzündlichen Prozess wurde über 3 Tage 250mg Solu-Decortin i.v. gegeben. Da es darunter zu keiner Besserung kam, sondern die Patientin eher eine weitere Sehverschlechterung angab, entschied man sich zur „diagnostischen“ Enukektion des blinden phthitischen rechten Auges, um histologisch die Differentialdiagnose Lymphom bzw. entzündlicher Prozess zu klären.

Makroskopischer Befund:

Festes verformtes Auge. Hornhaut trübe. Bulbusdurchmesser antero-posterior 22mm, horizontal 23mm, vertikal 21mm. Hornhautdurchmesser 9x8mm. Diaphanoskopie: komplette Verschattung des Bulbus. Nach schräger Eröffnung sind keine Einzelheiten auszumachen. Es findet sich eine Kunstlinse. V.a. komplette Einblutung und Ablatio totalis.

Mikroskopischer Befund:

Es zeigt sich das Bild einer Phthisis bulbi mit Schrumpfung des Augapfels, Atrophie und Disorganisation sämtlicher intraokularer Strukturen. Im Bereich der Aderhaut finden sich ausgedehnte entzündliche Infiltrate, die zytologisch überwiegend aus kleinen Lymphozyten,

Epitheloidzellen und mehrkernigen Riesenzellen aufgebaut sind. Atypische Zellelemente liegen nicht vor. Im Bereich der Sklera finden sich Vernarbungen und auch z.t. chronisch entzündliche Infiltrate sowie Pigmentablagerungen. Immunhistochemisch ist die Mehrheit der Lymphozyten positiv mit dem T-Zell-Marker CD3, ein kleinerer Anteil zeigt eine Expression des B-Zell-Markers CD20. Es liegt keine Ausbildung von Follikelstrukturen vor. Die Proliferationsaktivität des lymphatischen Gewebes ist gering.

Diagnose: Phthisis bulbi mit diffuser granulomatöser Panuveitis bei sympathischer Ophthalmie. Kein Hinweis für ein intraokuläres Lymphom.

Diskussion:

Die sympathische Ophthalmie (SO) ist eine seltene beidseitige diffuse, nicht nekrotisierende T-Zell-vermittelte granulomatöse Panuveitis. Die histopathologische Beschreibung der SO erfolgte erstmals 1905 durch Ernst Fuchs.¹ Die Inzidenz wird in Deutschland mit 0,1% bei traumatischen Augenverletzungen und 0,015% nach intraokularen Eingriffen angegeben.² Das Risiko eine SO zu entwickeln, wurde für Retinaeingriffe auf 1:1152 berechnet.³ Das Zeitintervall zwischen auslösendem Trauma und Beginn der SO scheint bei verschiedenen Verläufen sehr unterschiedlich zu sein. Die SO kann zwischen einer Woche und auch noch 66 Jahre nach dem Trauma auftreten.⁴ Bei etwa 70% der Patienten scheint sich aber die SO innerhalb von 3 Monaten und bei ca. 90% innerhalb des ersten Jahres auszubilden.² Die SO beginnt häufig schleichend. Die Patienten beklagen sich über Photophobie, Schmerzen und Visusminderung im sympathisierenden und auch auslösenden Auge. Der klinische Verlauf ist durch rezidivierende Entzündungen charakterisiert. Es finden sich im vorderen Augenabschnitt granulomatöse Veränderungen mit speckigen Endothelpräzipitaten und Vorderkammerreizzustand, ziliare Injektion, hintere Synechien und sekundäre Linsentrübungen. Im hinteren Augenabschnitt können Glaskörpertrübungen, choroidale Infiltrate und retinale Gefäßeinscheidung mit Papillenödem auftreten. Charakteristisch sind Dalen-Fuchs-Knötchen, gelbweiße, meist mittelperipher gelegene Infiltrate im Niveau des retinalen Pigmentepithels. Extraokulare Manifestationen sind selten: Alopezie, Vitiligo, Innenohrstörungen und meningealer Reizzustand. In der Fluoreszenzangiographie kann man in der akuten Phase multiple hyperfluoreszente Leckagen im Bereich des RPE sehen. Pathogenetisch geht man bei der Entstehung einer SO von einer Autoimmunreaktion gegen uveale oder retinale Antigene aus. So konnte durch retinales-S-Antigen bzw. Interphotorezeptoren-Retinoid-bindendes Protein (IRBP) eine Autoimmunuveitis ausgelöst werden, die Charakteristika der SO aufwies. Es scheint auch eine genetische Prädisposition für bestimmte HLA-Typen zu geben. Histologisch charakteristische Befunde der SO sind: 1) eine diffuse granulomatöse uveale Entzündung, die vorwiegend aus Epitheloidzellen und Lymphozyten besteht. Eosinophile können reichlich vorkommen. Plasmazellen sind eher weniger vorhanden. Neutrophile sind selten. 2) Ein Aussparen der Choriokapillaris. 3) Epitheloidzellen, die uveales Pigment phagozytiert haben. 4) Dalen-Fuchs-Knötchen.⁵ Die Diagnose der SO ist eine klinisch-pathologische und beruht auf der typischen Anamnese eines okulären Traumas bzw. chirurgischer Eingriffe mit beidseitiger granulomatöser Uveitis. Differenzialdiagnostisch abzugrenzen sind das VKH-Syndrom, die okuläre Sarkoidose und die seltene phakoanaphylaktische Endophthalmitis. Die Therapie der SO ist medikamentös. Mittel der Wahl sind systemische Kortikosteroide. Bei nicht ausreichender Wirkung oder auch erheblichen Nebenwirkungen werden zusätzlich Immunsuppressiva eingesetzt. Bei der genannten Patientin war die Anamnese bereits verdächtig auf eine SO und zusammen mit der Histologie des enukleierten blinden Auges konnte die Diagnose gesichert und die Therapie festgelegt werden. Bei der letzten Kontrolle im April 2015 war unter Myfortic 360mg 2-0-2 und Decortin H 5mg/d keine aktive Entzündung an beiden Augen sichtbar.

Literatur:

1. Albert D, Diaz-Rohena R. A historical review of sympathetic ophthalmia and its epidemiology. *Surv Ophthalmol* 1989;34:1-14
2. Pleyer U, Dutescu M. Sympathische Ophthalmie. *Ophthalmologie* 2009;106:167-176
3. Kilmartin DJ, Dick D, Forrester J. Commentary: sympathetic ophthalmia risk following vitrectomy: Should we counsel patients? *Br J Ophthalmol* 2000;84:448-449
4. Zaharia MA, Lamarche J, Laurin M. Sympathetic uveitis 66 years after injury. *Can J Ophthalmol* 1984;19:240-243
5. Yanoff M, Sassani JW. *Ocular pathology*, 6th edition. Granulomatous Inflammation. Chapter 4, p 73-103

Blindes Auge mit intraokularem Tumor

Dr. Gertrud Haas
Universitätsaugenklinik Innsbruck

Anamnese:

Im April 2014 stellte sich in unserer Tumorsprechstunde eine 63-jährige Frau vor. Sie zog sich im Jugendalter bei Arbeiten am Feld eine unklare Verletzung am rechten Auge zu. Es kam zu einer zunehmenden Sehverschlechterung und seit vielen Jahren war das Auge blind. Seit zirka 15 Jahren waren eine Schielstellung und ein „rotes Auge“ aufgefallen, weshalb die Patientin im März 2014 einen Augenarzt aufsuchte. Im auswärts durchgeführten Orbita MRI wurde der V.a. einen Aderhauttumor gestellt. Allgemeinmedizinisch ist bei der Patientin eine mild verlaufende Rheumaerkrankung bekannt und weiters wurde vor einem Jahr eine Operation an der Bauchspeicheldrüse aufgrund von Zysten durchgeführt.

Klinischer Befund:

Bei der ersten klinischen Untersuchung wurden folgende Befunde erhoben: Die Sehschärfe betrug auf dem rechten Auge nulla lux auf dem linken Auge c.c. 1,0. Der Augeninnendruck war rechts applanationstonometrisch mit 4 mmHg hypoton und links mit 15 mmHg im Normbereich.

Das rechte Auge zeigte eine ausgeprägte Stauung der episkleralen und skleralen Gefäße. Die Hornhaut war peripher betont trüb und zeigte vaskularisierte vordere Synechien mit der Iris, die partiell zu einer Iridoschisis führten. Die Vorderkammer war mitteltief und relativ reizarm. Die Pupille war durch eine Pupillarmembran lichtstarr und klein. Der hintere Augenabschnitt könnte biomikroskopisch nicht beurteilt werden.

Das linke Auge war bis auf eine Cataracta senilis incipiens unauffällig.

Weiterführende Diagnostik:

Eine VAA-OCT-Untersuchung zeigte die vorderen Synechien im Kammerwinkel. In der angeschlossenen Ultraschalluntersuchung wurde temporal ein großer intraokularer Tumor mit einer Basis von 16,5 mm und einer maximalen Prominenz von 9 mm ausgemessen, der auch im Orbita-MRI zu sehen war. Der Tumor stellte sich relativ inhomogen mit Hohlräumen und schalldichten Arealen dar.

Weiteres Procedere/Verlauf:

Aufgrund des unklaren Befundes bei V.a. einen malignen Tumor wurde das blinde Auge enukleiert.

Makroskopischer Befund des Bulbus:

Der Bulbus misst 20 mm in der Breite und ist 20 mm in der Höhe. Die Bulbuslänge beträgt 21,5 mm. Der Bulbus wird horizontal eröffnet. Es zeigt sich temporal eine große teils harte gelbe Tumormasse mit Hohlräumen und braunen Anteilen. Weiters finden sich ausgeprägte weißliche Veränderungen, die bis an die Iris reichen.

Histologischer Befund / Immunhistochemie:

Es werden H.E.-Schnitte angefertigt. Der vordere Augenabschnitt zeigt zentral eine normal aufgebaute Hornhaut. Im Bereich des Kammerwinkels posterior der Descemetmembran findet sich eine fibrotische Platte mit Duplikatur der Descemetmembran, die die Hornhaut und Irisstrukturen synechiert. Die Epithelzellen der Hornhaut sind teils vakuolisiert, die Bowmanlamelle ist durchgehend sichtbar und das Hornhautstroma ödematös. Das einschichtige Endothel ist teils vakuolisiert sichtbar. In der Pupillarebene ist eine Membran,

die zahlreiche Pigmentzellen enthält, ausgespannt. Die Iris ist stark aufgequollen bzw. partiell gespalten. Weiter posterior temporal gelegen zeigt sich ein Tumor im Netzhautniveau mit einem feinkalibrigen dichten Gefäßnetz. Die umgebenden polygonalen Zellen sind teils mehrkammrig vakuolisiert, der Zellkern ist mittelgroß oval und zeigt immer wieder einen kleinen Nukleolus bzw. eine granuläre Chromatinstruktur. Im Tumor finden sich auch größere Gefäße bzw. Knochenbälkchen und fibrovakuoläres Narbengewebe mit eingestreuten Melanomakrophagen bzw. retinalen Pigmentepithelzellen. Die Mitoserate ist nicht erhöht. Es zeigen sich keine typischen Retinastrukturen mehr. In der Choroidea finden sich größere Blutseen und die Sklera ist stark gewellt.

Es werden ergänzend immunhistochemische Färbungen zu genaueren Beurteilung des intraokularen Tumors durchgeführt:

GFAP -, Synaptophysin -, CD 56 -, Vimentin +, CD 31+, NSE +, S 100 partiell +, Ki-67 <1%;

Diskussion:

Zufällig entdeckte intraokulare Tumoren in blinden Augen stellen an den Ophthalmologen eine genaue Anforderung. Wichtig ist die Aufklärung des Patienten, dass eine Diagnosesicherung durch eine histologische Untersuchung unerlässlich ist und weiters muss auf eventuelle Konsequenzen, wie zum Beispiel Abklärung auf ein malignes Geschehen, hingewiesen werden.

Das retinale Hämangioblastom kann isoliert oder im Rahmen eines von-Hippel-Lindau-Syndroms auftreten. Klinisch können zwei unterschiedliche Formen, peripher und juxtapapillär gelegene Hämangioblastome, gefunden werden, wobei die Visusprognose für die juxtapapilläre Form schlecht ist. Im fortgeschrittenen klinischen Verlauf zeigen sich Circinata Figuren, seröse Netzhautablösungen und proliferative Veränderung bis zur ausgedehnten Traktionsablatio. Histologisch zeigt ein kapilläres Hämangiom kapilläre Kanäle, die von polygonalen, schaumigen Zellen umgeben werden. Typisch im fortgeschrittenen Stadium ist das Einwachsen von fibrovaskulärem Gewebe in den Glaskörperraum, das zur Traktionsablatio führt. Differentialdiagnostisch sind die prominenten „feeder vessels“ wegweisend.

Die Therapie von kleinen Hämangioblastomen ist mittels Photokoagulation oder Kryokoagulation meist unkompliziert. Größere Tumore, die mittels Photokoagulation behandelt werden, zeigen häufig eine starke Exsudation, deshalb kommen alternativ auch eine Photodynamische Therapie oder Radiotherapie in Betracht.

Das retinale Hämangioblastom ist eines der häufigsten Tumoren beim von-Hippel-Lindau-Syndrom, das autosomal dominant vererbt wird und auf eine Mutation im VHL-Gen auf Chromosom 3 (3p25-26) zurückzuführen ist. Bei mehr als 60 % der Patienten mit von-Hippel-Lindau-Erkrankung zeigen sich retinale Hämangioblastome und bei ungefähr der Hälfte betroffener Patienten bilateral. Hier kommt dem Ophthalmologen eine Schlüsselrolle in der Abklärung eines möglichen von-Hippel-Lindau-Syndroms zu.

Schlussfolgerung:

1. Blinde Augen immer mitbeurteilen (Ultraschall) und Patienten darüber aufklären
2. Zur Diagnosesicherung ist eine histologische Untersuchung unerlässlich
3. Bei retinalen Hämangioblastomen immer an von-Hippel-Lindau-Syndrom denken und weitere Abklärung einleiten
4. Differentialdiagnosen: Astrozytäres Hamartom, Amelanotisches Aderhautmelanom, Metastasen eines Nierenzellkarzinomen

Literatur:

Pathology characteristics of ocular von Hippel-Lindau disease with neovascularization of the iris and cornea: a case report. Chen et al. Journal of Medical Case Reports (2015) 9:66

Therapeutic outcomes of retinal hemangioblastomas. Kim et al. Retina 2014 Dec;34(12):2479-86.

Photodynamic therapy for retinal capillary hemangioblastoma. Stattin et al. Can J Ophthalmol. 2014 Feb;49(1).

Martina C. Herwig
Univ.-Augenklinik Bonn
D-53127 Bonn

Tagungsprogramm Nr. 24
Histologie-Nr. F29-10

Prä- und intraretinale Blutungen bei 22 Wochen altem Fetus

Vorgeschichte

Eine 21-jährige, übergewichtige Frau (Gravida: 2, Para: 1) mit Faktor V-Leiden Mutation und einer tiefen Beinvenenthrombose in der 19. Schwangerschaftswoche stellte sich mit einem schweren HELLP-Syndrom (einer Variante einer schweren Eklampsie) in der Gynäkologischen Abteilung der Universitätsklinik Bonn vor. Aus mütterlicher Indikation wurde die Schwangerschaft beendet.

Die Obduktion des 22 Wochen alten, 481g schweren männlichen Feten ergaben eine Potterfacies bei Oligohydramnion sowie einzelne Stigmata (Hypertelorismus, Sandalenfurche). Die inneren Organe waren altersentsprechend entwickelt. Die neuropathologische Untersuchung zeigte altersentsprechend unreifes fetales Hirngewebe mit einer terminalen Blutstauung (leptomeningeal, intraparenchymatös) und vereinzelte intraparenchymatöse Mikroblutungen ohne ältere Blutungen, floride Entzündungen oder Nekrosen. Die Plazenta zeigte eine Zottenreifungsstörung mit Chorangiome und intervillöser Fibrinablagerung sowie Synzytialknoten, vereinbar mit HELLP-Syndrom. Die fetalen Augen wurden uns zur Untersuchung übersandt.

Histopathologischer Befund

Makroskopie

Rechtes und linkes Auge wiesen einen anterior-posterioren Durchmesser von 12 mm auf. Nach horizontaler Eröffnung der Bulbi zeigten sich panretinale Blutungen bei ansonsten regelrecht wirkenden okulären Strukturen.

Mikroskopie

Der vordere Augenabschnitt beider Augen war altersentsprechend entwickelt. Die Linse wies typische postmortale Artefakte auf. Am posterioren Pol und in der Peripherie waren zahlreiche intra- und präretinale Blutungen nachweisbar. Am linken Auge zeigte sich eine dezente Glaskörperblutung im anterioren Glaskörper. Die Aderhaut und der Sehnerv waren unauffällig. Es zeigten sich keine Anzeichen für ein Trauma. In der Berliner Blau-Färbung konnten keine älteren Blutungen nachgewiesen werden.

Diagnose: Intra- und präretinale Blutungen in einem Fetus bei maternalem HELLP Syndrom

Diskussion

Das HELLP-Syndrom ist ein Akronym für „hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count“. Es wurde 1982 von Dr. Louis Weinstein beschrieben und ist eine potenziell (für Mutter *und* Kind) lebensbedrohliche Komplikation der Präeklampsie. Das klinische Bild kann recht unspezifisch sein, weshalb das HELLP-Syndrom zu Beginn für eine Gastritis, Grippe, Hepatitis oder andere Erkrankungen gehalten werden kann. Das HELLP-Syndrom tritt in < 1% aller Schwangerschaften auf, bevorzugt in der 27. - 37. Schwangerschaftswoche. Die mütterliche Sterblichkeit liegt in

Westeuropa bei $\leq 1\%$ (weltweit: 1-25 %), die Sterblichkeit des Kindes bei 5-16,2 % (weltweit: 7-34 %).

Über ophthalmologische Befunde bei Müttern mit HELLP-Syndrom gibt es zahlreiche Veröffentlichungen. 20% der Mütter berichten über Sehstörungen. In der Literatur wurden in diesem Zusammenhang uni- und bilaterale seröse Netzhautablösungen, chorioidale Infarkte, eine „Purtscher-like“-Retinopathie und in einem Fallbericht eine Glaskörperblutung mit präretinalen Blutungen beschrieben. Hingegen finden sich keine Fallberichte über Augenbefunde bei verstorbenen Kindern oder Neugeborenen.

In 15-38% der Feten und Neugeborenen von Müttern mit HELLP-Syndrom soll laut Literatur eine Thrombozytopenie auftreten, die mit einem höheren Risiko für intraventrikuläre Blutungen und neurologische Komplikationen vergesellschaftet ist. Da wir bislang in keinem unserer untersuchten fetalen Augen intra- und präretinale Blutungen beobachtet haben, gehen wir davon aus, dass die Blutungen bei diesem Fall auf das HELLP-Syndrom mit möglicherweise fetaler Thrombozytopenie und Blutdruckentgleisung der Mutter sowie auf die mütterlichen Vorerkrankungen zurückzuführen sind.

Da viele der unter HELLP-Syndrom geborenen Kinder frühgeburtlich sind, sollten im Verlauf augenärztliche Kontrollen erfolgt sein. Ein Grund dafür, dass bislang keine retinalen Blutungen bei Frühgeborenen von Müttern mit HELLP-Syndrom beschrieben wurden, könnte darin liegen, dass sich die Blutungen bis zur Untersuchung (ca. 6 Wochen nach der Geburt) bereits zurückgebildet haben.

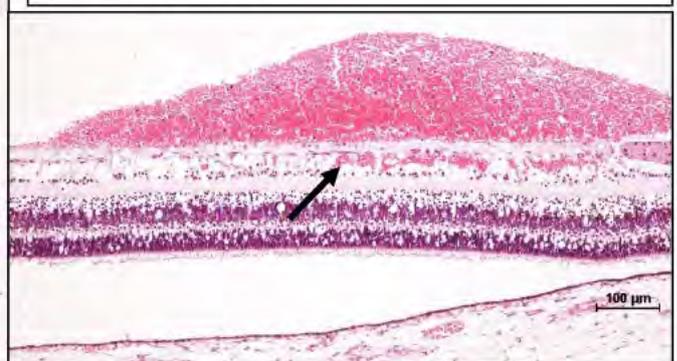
Bei Säuglingen und Kleinkindern können panretinale Blutung Hinweis auf ein Shaken-Baby-Syndrom sein. Insbesondere bei Neugeborenen sollten aber auch Gerinnungsstörungen (wie sie beim HELLP-Syndrom bei Mutter und ungeborenem Kind auftreten) in die Differenzialdiagnose panretinaler Blutungen miteinbezogen werden.

Literatur

1. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. BMC Pregnancy Childbirth 2009; 8
2. Rath W. Das HELLP-Syndrom – eine interdisziplinäre Herausforderung. Deutsches Ärzteblatt 1998; 47:
3. Pradeep AV, Rao S, Ramesh Kumar R. Partial HELLP syndrome with unilateral exudative retinal detachment treated conservatively. Saudi J Ophthalmol 2014; 4: 329-331
4. Schonfeld CL. Bilateral Exudative Retinal Detachment in HELLP Syndrome. Case Rep Ophthalmol 2012; 1: 35-37
5. Tranos PG, Wickremasinghe SS, Hundal KS et al. Bilateral serous retinal detachment as a complication of HELLP syndrome. Eye (Lond) 2002; 4: 491-492
6. Leff SR, Yarian DL, Masciulli L et al. Vitreous haemorrhage as a complication of HELLP syndrome. Br J Ophthalmol 1990; 8: 498



Links: Intra- und präretinale Blutungen am rechten Auge.
Rechts: Bei höherer Vergrößerung sind auch die Erythrozyten in den inneren Netzhautschichten (Pfeil) zu erkennen.



Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP) in Ulm

16./ 17.10.2015

Kaltrina Zahiti-Rashiti

Universitäts-Augenklinik

Mittlere Strasse 91

4056 Basel

Kaltrina.Zahiti-Rashiti@usb.ch

Fallnummer: 02015.593-594

Unklarer einseitiger Exophthalmus

Klinik:

Zuweisung eines 85-jährigen Patienten wegen seit zwei Wochen bestehender progredienter Lidschwellung, seit sechs Monaten bestehender Ptose und progredienten Visusabnahme des linken Auges. Aktuell lief gelbliches Sekret aus dem betroffenen Auge.

Anamnestisch ist bei dem Patienten zuvor keine maligne Erkrankung bekannt gewesen. Die aktuelle ophthalmologische Untersuchung ergab einen Visus am linken Auge von 0.7, am rechten Auge war der Visus 1.0. Der Intraokulardruck lag bei Erstvorstellung 11 mmHg am rechten und 15 mmHg am linken Auge im Normbereich. Die vorderen Bulbusabschnitte zeigten am rechten Auge einen reizfreien Zustand nach Katarakt-Operation. Linksseitig lag ein Exophthalmus und eine Oberlidschwellung vor. Die vorderen Bulbusabschnitte waren am linken Auge bis auf eine mässige Bindehautchemose unauffällig. Am betroffenen Auge lag eine Motilitätseinschränkung bei Hebung mit Angabe von Doppelbildern bei Blick nach oben vor. Die Ultraschalluntersuchung erhärtete den Verdacht auf eine ausgedehnte Raumforderung im oberen Orbitabereich und eine Probebiopsie über einen transkonjunktivalen Zugang wurde geplant. Aufgrund der anspruchsvollen Biopsiestelle wurde vor Punktion ein Staging gewünscht. Das PET-CT zeigte eine hypermetabole Raumforderung mit einem Querdurchmesser von 2,6 x 3,6 cm im superioren Orbitabereich und eine Lymphadenopathie am Lungenhilus beidseits und mediastinal (DD: postinfektiös bei Status nach Pneumonie, Sarkoidose oder Lymphom) am Lungenhilus beidseits. Die anschliessend durchgeführte transkonjunktivale Probebiopsie der oberen Orbita

zeigte eine Ausbreitung eines infiltrierenden, weichen, grauweißen Tumors, welcher von posterior zwischen M. orbicularis superior und dem M. levator nach vorne gewachsen ist. Intraoperativ wurde ein Schnellschnitt angefertigt und zwei Gewebstücke zur histologischen Aufarbeitung weitergeleitet. Im interdisziplinären Tumorboard wurde eine lokale Strahlentherapie mit 2x2 Gy empfohlen. Nach Bestrahlung ging neben der Tumormasse auch der Exophthalmus am betroffenen Auge zurück.

Pathologie:

Orbita links (O2015.593-594)

Hellbraune membranartig aufgebaute Gewebefragmente (7x5x3 mm und 4x4x2 mm) mit diffuser, zum Teil knotiger Infiltration des orbitalen Weichteilgewebes durch ein plasmacytoid differenziertes Infiltrat kleiner Lymphozyten.

Immunhistochemische Zusatzuntersuchung:

Es handelte sich um CD20 und CD 79 positive B-Zellen mit einer klonalen Kappa-Leichtketten-Restriktion in der sekretorischen Komponente. CD5, CD 10, BCL6 und CD23, Cyclin D1 zeigten eine negative Färbereaktion der Lymphomzellen. Die Proliferationsrate (MIB-1) betrug zirka 10 Prozent.

Diagnose:

Orbita links (Biopsie): Infiltrate eines Marginalzonen-Lymphoms (MALT-Lymphom)

Diskussion:

Non-Hogkin-Lymphome (NHL) können entweder als primäres intraokuläres Lymphom oder sekundär als okuläre Manifestation eines generalisierten Lymphoms auftreten (1,2). Extranodale Marginalzonenlymphome sind der häufigste okuläre und adnexale Subtyp (3). Diese maligne Neoplasie entsteht aus einer klonalen B- oder T-Lymphozyten-Proliferation und kann sowohl in der Uvea als auch in den Augenadnexen wie Orbita, Tränendrüse und Bindehaut (ca. 50%) vorkommen (4,5). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 70 Jahren (1,2,6). Wie in unserem Fall sind Proptosis, Ptose und Oberlidödem (1) Leitsymptome für eine intraokuläre Raumforderung. Eine Infiltration in die extraokulären Muskeln kommt in etwa 5 % der Fälle vor und ist somit laut *Lee et al.* die seltenste Lokalisation (4). Im Vergleich dazu lag bei unserem Patienten der Tumor zwischen M. orbicularis superior und M. levator. Eine Abklärung mittels transkonjunktivaler Biopsie kann diagnostisch wegweisend sein und

prognostische Informationen liefern. Mittels Strahlentherapie kann eine gute lokale Tumorkontrolle laut Literatur mit einer medianen Dosis von 30-40 Gy erreicht werden und die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate liegt bei diesen Bestrahlungsdosen zwischen 87- 96 % (2,7). Aussergewöhnlich an unserem Fall ist der interdisziplinäre Entscheid für eine very low-Bestrahlungsdosis von insgesamt 4 Gy (2x2). Laut *Akhtari et al.* gibt es bei primären kutanen B-Zell-Lymphomen keine Unterschiede zwischen Low- und High-Dosis Therapie (≤ 12 Gy oder ≥ 12 Gy) hinsichtlich des Gesamtüberlebens oder des progressionsfreien Überlebens (8). Acht Patienten aus dem Kollektiv, das mit ≤ 12 Gy bestrahlt wurden, zeigten bei einem Follow-Up von 14 Monaten keine Unterschiede zum ≥ 12 Gy-Kollektiv (8). Die Ergebnisse von *Hoskin et al.* (2014) sind ebenfalls vielsprechend: Follikuläre und Marginalzonenlymphome wurden ebenfalls mit 4 Gy bestrahlt und mit einem Kollektiv, das mit 24 Gy bestrahlt wurde, verglichen (9). Die 4-Gy-Gruppe zeigte in 81 % der Fällen (vs. 91% 24 Gy-Gruppe) ein komplettes oder partielles Ansprechen der Radiotherapie. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine Bestrahlung mit 4 Gy keinen negativen Effekt auf das Gesamtüberleben hat und es auch keinen Unterschied zwischen den Subgruppen (Follikuläres Lymphom vs. Marginalzonenlymphom) diesbezüglich gibt (9). Eine kurativ ausgerichtete Radiotherapie mit 4 Gy bei primärem intraokulärem Marginalzonenlymphom ist nach unserem Wissen bislang nicht durchgeführt worden und wäre bei fortlaufendem stabilem Befund ein sinnvoller Entscheid, um langfristig strahlenassoziierte lokale Komplikationen zu minimieren. Allgemeine ungünstige prognostische Faktoren in Hinblick auf das Gesamtüberleben sind unter anderem das männliche Geschlecht und das Vorliegen einer B-Symptomatik (6).

(1) Bairey et al. Orbital and Adnexal Involvement in Systemic Non-Hodgkin`s Lymphoma. Cancer. May 1994 ; 73 :9

(2) Ishii et al. Clinical features of extanodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. Hematol Oncol. 2012 ; 30 :186-189

(3) Coupland et al. Ocular adnexal lymphomas : five case presentations and a review of the literature. Surv Ophthalmol. 2002 ; 47 :470-490

(4) Lee et al. Extranodal marginal zone B-cell lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue-type of the orbit and ocular adnexa. Ann Hematol 2005 ; 84 :13-18

(5) Russell W et al. Ocular adnexal MALTomas : case series of patients treated with primary radiation. Clin Adv Hematol Oncol. 2013 Apr ; 11 (4) : 209-14

(6) Sjö et al. Ophthalmic Lymphoma : Epidemiology and Pathogenesis. Acta Ophtalmol. 2009 Feb ;87 Thesis 1 :1-20. doi : 10.1111/j. 1755-3768.2008.01478.x.

(7) Goda et al. Long-Term Outcome in Localized Extranodal Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphomas Treated with Radiotherapy. Cancer. 2010 ; 116 : 3815-3824

(8) Akhtari et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma (non leg-type) has excellent outcomes even after very low dose radiation as single-modality therapy. Leuk Lymphoma. 2015 May 12 :1-5

(9) Hoskin et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT) : a randomised phase 3 non-inferiority trial



43. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen

16./17. Oktober 2015, Ulm

**Die Mikrofokus-Computertomographie zur Anwendung in der ex-vivo
Diagnostik am Auge**

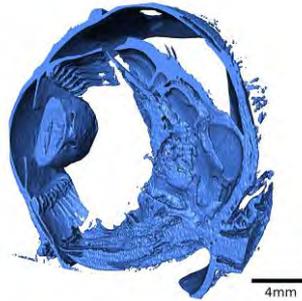
C. Enders

**Universitäts-Augenklinik Ulm
Direktor: Prof. Dr. G. K. Lang**

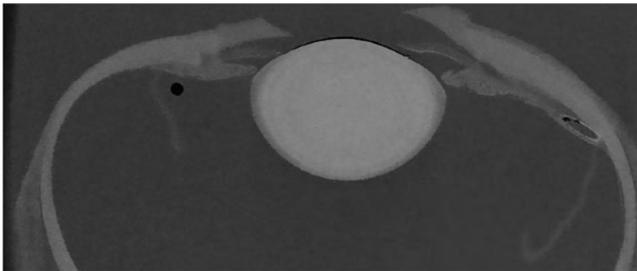
- **Computertomographie:**
 - Röntgentechnologie
 - Mikrofokus-Computertomographie
= Micro-CT = high-resolution CT \approx Nano-CT
- **Micro-CT:**
 - nicht-destruktive 3D-Charakterisierung mit Röntgentechnologie zur Untersuchung innerer Strukturen von Objekten durch die Abbildung unterschiedlicher Dichtewerte
 - Auflösungsvermögen bis zu $< 1 \mu\text{m}$ (Nano-CT)
- **Ausgewählte Literatur:**
 - 1982: Elliott JC, Dover SD. X-ray microtomography. Journal of microscopy 1982; 126: 211-213
 - 2011: Hann CR, Bentley MD, Vercnocke A et al. Imaging the aqueous humor outflow pathway in human eyes by three-dimensional micro-computed tomography (3D micro-CT). Experimental eye research 2011; 92:104-111
 - 2012: Smith CA, Newson TA, Leonard KC et al. A framework for modeling ocular drug transport and flow through the eye using micro-CT. Physics in medicine and biology 2012; 57: 6295-6307
 - 2013: Zhang L, Qian X, Zhang K et al. Three-dimensional reconstruction of blood vessels in the rabbit eye by X-ray phase contrast imaging. Biomedical engineering online 2013; 12: 30
 - 2014: Hann CR, Vercnocke AJ, Bentley MD et al. Anatomic changes in Schlemm's canal and collector channels in normal and primary open-angle glaucoma eyes using low and high perfusion pressures. Investigative ophthalmology & visual science 2014; 55: 5834-5841

■ 3 Präparate

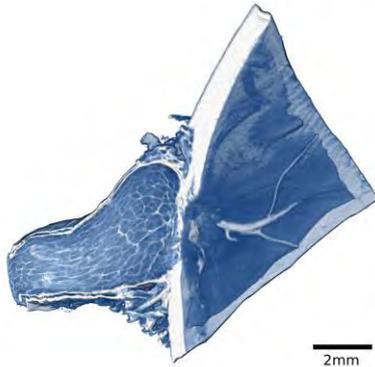
- menschliches Auge, Paraffinblock, Z.n. malignem Melanom, nicht destruktiv



- Schweinauge, Paraffinblock, CyPass-Stent, nicht destruktiv

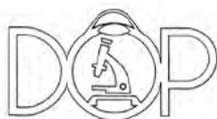


- Schweinauge, Formalin, Nervus Opticus, Iod Färbung



■ Fazit:

- sehr gute Korrelation der Micro-CT mit der Histologie
- zusätzlich weiterführende Informationen in 3D - virtuelle Histologie
- exzellente Darstellung von intraokularen Implantaten (z.B. Stents)
- genaue Vermessung intraokularer Strukturen
- **Anwendungsgebiete:**
 - präklinische Forschung
 - chirurgisches Training
 - Lehre und Ausbildung



S. Koinzer¹, I. Oschlies²
¹Klinik für Augenheilkunde und
²Institut für Pathologie, Sektion Hämatopathologie
 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
 Campus Kiel



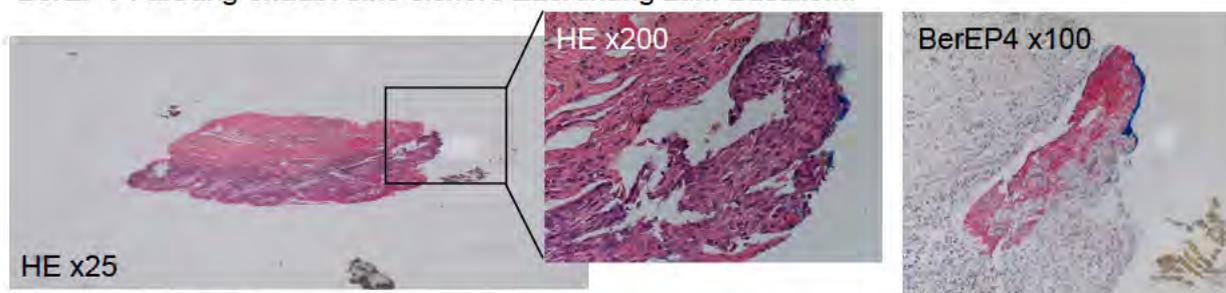
Freund oder Feind? Vom klinischen Nutzen der BerEP4 Immunfärbung

Hintergrund

BerEP4 wurde 1990 in Berlin von Ute Latza im Rahmen ihrer Doktorarbeit als Oberflächenantigen nicht-plattenepithelialer Epithelzellen beschrieben [1] und im darauf folgenden Jahrzehnt als Immunmarker kutaner Tumoren etabliert [2-4]. Im Archiv der Kieler Augenklinik wurde BerEP4 seit 2009 in 11 Fällen verwendet, also in ca. 0,5% der histologischen Fälle. Viermal wurde der Marker als differentialdiagnostische Hilfe verwendet, und in 7 Fällen wurden Randbefunde von Basaliompräparaten hinsichtlich einer Tumordinfiltration untersucht. Dieser Beitrag gibt Beispiele für den Einsatz des BerEP4.

Fallbeispiel 1

Eingesandt wird ein fadenmarkiertes Lidkantenexzidat eines 79jährigen Mannes vom rechten Unterlid mit Basaliomverdacht. Das Präparat wird in 16 Ebenen aufgestuft und zeigt histologisch ein typisches Basaliom, teils in Nestern und teils in Strängen wachsend. Im nasalen Schnitttrand liegt der abgebildete Befund vor. In Kontinuität zum Oberflächenepithel findet sich ein Areal kleinerer, etwas polytypischer hyperchromatischer Zellen epithelialer Herkunft, für die sich klinisch nicht sicher entscheiden lässt, ob sie intraoperativ gequetschtes Oberflächenepithel darstellen oder dem Basaliom zuzuordnen sind. Die BerEP4-Färbung erlaubt eine sichere Zuordnung zum Basaliom.

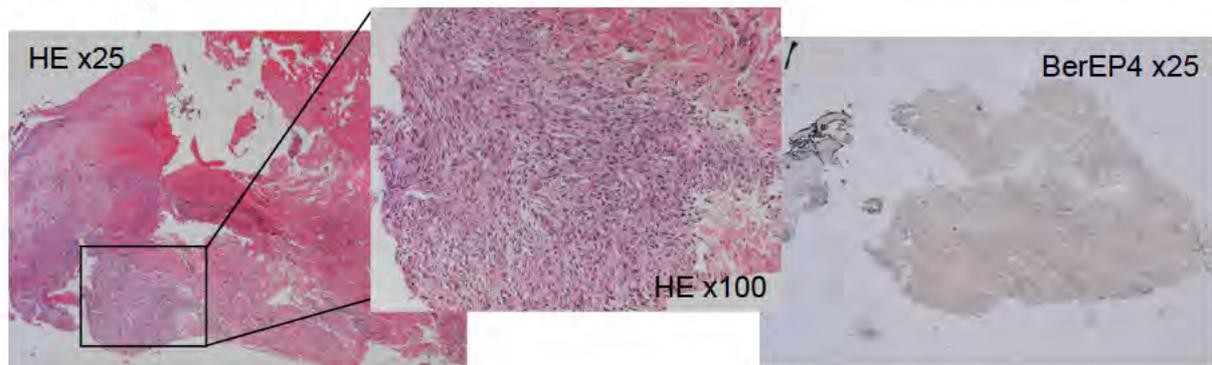


Dieser Fall ist online virtuell zu mikroskopieren (URL <<http://www.uni-kiel.de/path/vm/koinzer-2015-09/HE>> bzw. <.../BerEp4>). Für die virtuelle Mikroskopie muß das Browserplugin „Silverlight“ installiert werden (Schieben: re. Maustaste halten und Maus bewegen. Zoom in: Doppelklick. Zoom out: Shift + Doppelklick). Da in diesen Fallvorstellungen ausschließlich kutane Tumore dargestellt werden, welche in unserem Labor grundsätzlich zur Diagnostik vollständig aufgestuft werden, können zur Thematik keine Schnitte verteilt werden. Ohnehin stellt sich die Frage nach Randinfiltration an die BerEP4 Färbung nur in einzelnen Schnittebenen, welche nicht in großer Zahl reproduzierbar wären.

Fallbeispiel 2

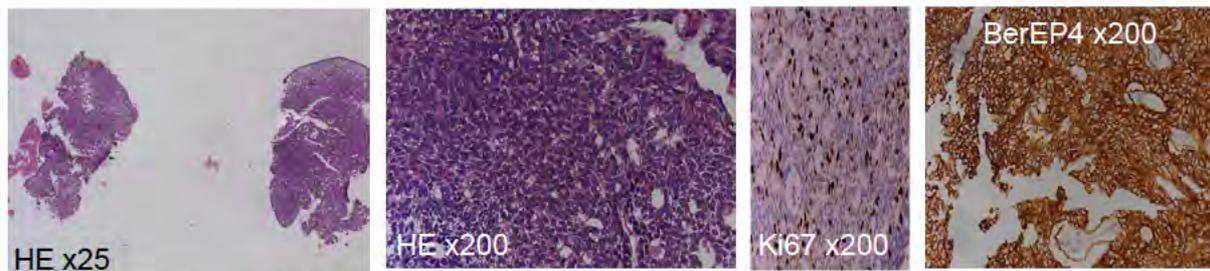
Eingesandt werden 4 Nachresektate einer 88jährigen Patientin von der temporalen Orbitakante rechts bei Z. n. non in-sano Resektion eines großen nodulären Basalioms. 3 der Präparate sind auf allen Stufen HE-histologisch eindeutig tumorfrei, das 4. Präparat (8 x 6 x 3 mm, 20 Stufen) ist im Weichgewebe des inferioren Schnitttrandes durch suspekter

Spindelzellen infiltriert. Die BerEP4-Färbung zeigt, dass hier keine Basaliominfiltration, sondern Myofibroblastenproliferate vorliegen.



Fallbeispiel 3

Vom linken Unterlid einer 64jährigen Patientin wurden 3 kleine Exzidate eines Unterlidtumors entnommen, welcher seit 2-3 Jahren bestand und klinisch zur Verdachtsdiagnose einer Verruca geführt hatte. Im histologischen Präparat finden sich nur noch Brösel eines basophilen Tumors mit kleinen Hohlräumen, jedoch ohne den üblichen Gewebskontext. Die Aufarbeitung unter der Differentialdiagnose Basaliom ergab einen hohen Proliferationsindex von ca. 10% in der Ki67-Färbung und Negativität für EMA. Mittels Zytologie und BerEP4 Färbung ließ sich die Diagnose Basaliom sichern.



Diskussion

BerEP4 reagiert typischerweise in Basaliomen (und Trichoepitheliomen) positiv, aber negativ in Plattenepithelcarcinomen. Auch Merkelzellcarcinome exprimieren BerEP4. Mittels BerEP4 und dem epithelialen Membran-Antigen (EMA), das typischerweise in Plattenepithelcarcinomen, aber weder in Basaliomen (noch in klassischen Trichoepitheliomen) exprimiert wird, lassen sich Basaliomzellen nachweisen und vom Plattenepithelcarcinom unterscheiden, etwa in metatypischen Basaliomen. Die Marker CD34 und BCL2 dagegen sind in diesem Zusammenhang recht unspezifisch. Eine Übersicht zur BerEP4-Expression kutaner Tumore geben Dasgeb et al [5].

BerEP4 färbt das 40 Kd große Transmembran-Glycoprotein EpCAM (CD 326), das auf der Oberfläche und im Zytoplasma humaner nicht-plattenepithelialer Epithelzellen und auf vielen Carcinomen exprimiert wird. BerEP4 ist einer von mehreren bekannten Antikörpern gegen EpCAM. Das Epitop hat diagnostische und therapeutische Bedeutung und wird mit mäßigem Erfolg auch als Target zur Therapie von Mamma-Carcinomen (Adecatumumab) und Colon-Carcinomen (Edrecolomab) verwendet.

Literatur

1. Latza U, Niedobitek G, Schwarting R, Nekarda H, Stein H (1990). Ber-EP4: new monoclonal antibody which distinguishes epithelia from mesothelia. *J Clin Pathol* 43:213-219
2. Tellechea O, Reis JP, Domingues JC, Poyares Baptista A (1993). Monoclonal Antibody Ber EP4 Distinguishes Basal-Cell Carcinoma from Squamous-Cell Carcinoma of the Skin. *Am J Dermatopathol* 15:452-455
3. Swanson PE, Fitzpatrick MM, Ritter JH, Glusac EJ, Wick MR (1998). Immunohistologic Differential Diagnosis of Basal Cell Carcinoma, Squamous Cell Carcinoma, and Trichoepithelioma in Small Cutaneous Biopsy Specimens. *J Cutan Pathol* 25:153-159.
4. Beer TW, Shepherd P, Theaker JM (2000). Ber EP4 and epithelial membrane antigen aid distinction of basal cell, squamous cell and basosquamous carcinomas of the skin. *Histopathology* 37:218-223
5. Dasgeb B, Mohammadi TM, Mehregan DR (2013). Use of Ber-EP4 and Epithelial Specific Antigen to Differentiate Clinical Simulators of Basal Cell Carcinoma. *Biomarkers in Cancer* 5:7-11.

43. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen am 16./17.10.2015 in Ulm

Dr. Ebba J. Nissen, Charité Augenklinik Benjamin Franklin Berlin

Hindenburgdamm 30, 12203 Berlin; ebba-jenny.nissen@charite.de

Präp.-Nr. 44-15

Auge und Niere – ein weiterer Zusammenhang?

Fallbeschreibung

Ophthalmologisch fiel bei einem Patienten (geb. 1961) mit fortgeschritten metastasiertem Nierenzellkarzinom (NCC) 2013 neben einer cerebellären Metastase eine im rechten Auge zunächst asymptomatische periphere Aderhautmetastase mit inferiorer Begleitablatio, sonografisch: Prominenz 3,9mm, Basis 8,7x8,4mm, niedrigreflektivem Binnenecho, auf bei Visus 1,0sc., Tensio 10mmHg, reizfreiem Vorderabschnitt sowie regelrechter Papille und Makula. Nach Resektion der cerebellären Metastase wurde eine Bestrahlung Ganzhirn plus RA (30Gy Gesamtdosis) vorgenommen. Ab 05/2013 wurden verschiedene Chemotherapien in je mehreren Zyklen (zunächst Sunitinib, dann Axitinib, dann Everolimus, dann Cabozantinib) durchgeführt in Abhängigkeit des systemischen Metastasierungsprogress (pulmonal, mediastinal, ossär, intramuskulär, adrenal, kutan). Darunter konnte ab 06/2013 eine Reduktion der uvealen Tumorprominenz gemessen werden (2,1mm) bei gleichzeitig starker (bestrahlungsbedingter) Visusminderung (0,08). 08/2013 und 01/2014 wurden Makulaödeme erfolgreich mit je einer Triamcinolon-IVOM versorgt. 02/2015 entwickelte sich das Bild einer Uveitis anterior mit Endothelbeschlägen, Fibrinablagerungen in der Vorderkammer und hinteren Synechien mit uvealer Verdickung ohne Vergrößerung der posterioren choroidalen Metastase (Prominenz zuletzt 1,1mm). Bei zunehmender inflammatorischer Situation ohne Ansprechen auf lokale Steroidtherapie mit Visusverlust (Lux) und mittlerweile fehlendem Funduseinblick wurde 06/2015 die Enukleation des rechten Auges vorgenommen. Am linken Auge stellte sich weiterhin ein Visus von 1,0 bei regelrechtem Vorder- und Hinterabschnitt ohne Hinweis auf eine Tumordinfiltration dar.

Histopathologie

Makroskopie: Enukleationspräparat rechtes Auge, Maße: Bulbus oculi: 24,8x24,8x22,8mm, Hornhaut: 12,0x11,5mm, N. opticus-Länge 5,1mm, Vorderkammer steht, phak, Pupille eng, nach horizontaler Eröffnung zeigen sich ein gleichmäßiges Fundusrot ohne makroskopisch prominenten Tumor sowie eine Netzhautablösung.

Mikroskopie: Bulbus oculi mit Infiltraten in Iris, Ziliarkörper, Chorioidea und Sklera eines teils ballenförmig, teils trabekulär, teils einzellig wachsenden Tumors. PAS-positive Tumorzellen mit klarem Zytoplasma und pleomorphen Zellkernen mit kleinen Nukleolen. Immunhistochemisch Positivität für Zytokeratine, Vimentin und CD10. Vorderkammerinfiltration durch Tumorzellen mit Kammerwinkelbeteiligung. Kein extraokuläres Tumorwachstum. Subretinal fokal Exsudation. Cornea, Konjunktiva und N. opticus frei von Tumorzellinfiltration und mit regelrechtem Aufbau.

Beurteilung: Okuläre Metastase des klarzelligem Nierenzellkarzinoms mit Infiltration von Iris, Ziliarkörper, Chorioidea und Sklera ohne extraokuläres Wachstum mit Begleitablätio.

Diskussion

NCC sind mit einer Inzidenz von 40.000 pro Jahr beschrieben¹. Ein fortgeschritten metastasiertes NCC mit Beteiligung uvealen Gewebes ist sehr selten². Bezüglich der Lokalisation ist neben dem Befall der Chorioidea eine Irisbeteiligung noch seltener (7,8% der Patienten mit uvealer Metastasierung zeigten Irismetastasen, meist Mamma- oder Lungenkarzinom)³. Dass bei Vorliegen eines uveal metastasierten NCC ein jüngerst beschriebenes Tumordispositionssyndrom dahinter stecken könnte, ist eine klinisch nicht auszuschließende Rarität. In unserem Fall fiel auf, dass dem Patienten 2012 mehrere Basalzellkarzinome entfernt worden waren. Damit könnte prinzipiell ein BAP1-Syndrom vorhanden sein. Im Rahmen der molekularen Analyse zunächst von Aderhautmelanomen und Mesotheliomen wurde dieses BAP1-Syndrom definiert⁴, ein Syndrom erhöhter Neigung zu malignen Tumoren bei germinaler Mutation des BRCA-assoziierten Protein 1 (BAP1). Bislang zählen NCC, Mesotheliome, das kutane Melanom und auch das uveale Melanom (UM) zu den assoziierten Malignomen⁵, zuletzt wurde auch das Basalzellkarzinom hinzugefügt⁶. Auge und Niere können damit nicht nur über Fehlbildungs- (bspw. das Renale Colobom Syndrom⁷) oder inflammatorische Syndrome (bspw. tubulointerstitial nephritis and uveitis [TINU-] syndrome⁸), sondern auch über dieses besondere Neoplasie-Syndrom verbunden sein.

Hat ein Patient ein BAP1-Syndrom, so ermöglicht dies individuell erweiterte Vorsorgeuntersuchungen zur frühzeitigen Detektion der assoziierten Tumoren. Außerdem kann den blutsverwandten Angehörigen das Angebot einer genetischen Untersuchung gemacht werden mit derselben Konsequenz. Bei Vorliegen eines UM oder eines NCC ist eine ophthalmologische, internistische und auch dermatologische Abklärung zur Evaluierung eines BAP1-Syndroms zu überlegen, da primär eine germinale Mutation des BAP1-Gens in den allermeisten Fällen nicht bekannt ist. Besonders ist auch zu bedenken, dass ein amelanotischer Aderhauttumor in diesem Kontext neben einer Metastase ein amelanotisches Aderhautmelanom präsentieren kann.

Literatur

1. Joseph R, Kapur P, Serie D, et al. Loss of BAP1 Protein Expression is an independent marker of poor prognosis in patients with low risk clear cell renal cell carcinoma. *Cancer* 2014;120(7):1059-1067.
2. Haimovici R, Gragoudas ES, Gregor Z, Pesavento RD, Mieler WF, Duker JS. Choroidal metastases from renal cell carcinoma. *Ophthalmology* 1997;104(7):1152-1158.
3. Shields J, Shields C, Kiratli H, de Potter P. Metastatic tumors to the iris in 40 patients. *Am. J. Ophthalmol.* 1995;119(4):422-430.
4. Carbone M, Yang H, Pass HI, Krausz T, Testa JR, Gaudino G. BAP1 and cancer. *Nat. Rev. Cancer* 2013;13(3):153-9.
5. Pilarski R, Cebulla CM, Massengill JB, et al. Expanding the clinical phenotype of hereditary BAP1 cancer predisposition syndrome, reporting three new cases. *Genes. Chromosomes Cancer* 2014;53(2):177-82.
6. Wadt KAW, Aoude LG, Johansson P, et al. A recurrent germline BAP1 mutation and extension of the BAP1 tumor predisposition spectrum to include basal cell carcinoma. *Clin Genet.* 2015;88:267-272.
7. Schimmenti LA. Renal coloboma syndrome. *Eur. J. Hum. Genet.* 2011;19:1207-1212.
8. Mackensen F, Billing H. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Curr Opin Ophthalmol.* 2009;20:525-531.

Augenklinik mit Poliklinik

Direktor: Prof. Dr. F.E. Kruse
UNIVERSITÄTSKLINIKUM ERLANGEN
Schwabachanlage 6 (Kopfkl. Klinikum)
D-91054 Erlangen



43. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP) Ulm, 16. – 17.10.2015

Pat. H.F., geb. 5.10.1959
Unsere Ophth.Path. Nr. 49637

Dr. Ralph Meiller
Erlangen

Zur Differentialdiagnose der multifokalen Choroiditis bei 56-jähriger Patientin (Beitrag Nr.31)

Anamnese und Klinik:

Eine 55-jährige Patientin stellte sich mit Visusminderung (cc -0,25-2,75/3°=0,5) auf dem bisher gesunden RA vor. Zehn Monate zuvor wurde das LA (nulla lux) extern bei bestehender Glaskörper-Hämorrhagie mit einer pars-plana Vitrektomie versorgt. Vier Monate nach diesem Eingriff entwickelte sich eine Amotio retinae totalis, welche durch eine Re-ppVy mit Silikonöl behandelt wurde.

Klinisch zeigte sich am RA das Bild einer Choroiditis mit multiplen subretinalen gelblichen Infiltraten, mäßiger Papillitis, Glaskörper-Infiltration und dezentem Vorderkammerreiz. Im SD-OCT stellten sich hyperreflektive Läsionen auf der Ebene des retinalen Pigmentepithels mit fokaler Unterbrechung der Photorezeptor-Innen- und Außensegmentverknüpfung (IS/OS-junction) dar; die Aderhaut war verdickt. In der Frühphase der FLA fanden sich multiple fleckförmige Blockaden der Hintergrundfluoreszenz (mittel-)peripher neben punktförmigen Hyperfluoreszenzen (Fensterdefekte). In der Spätphase zeigte sich eine mäßige Leckage der Papille sowie der retinalen Venolen. Das Silikonöl gefüllte LA wies Befunde einer leichten granulomatösen Iridozyklitis mit hinteren Synechien bei Hinterkammerlinse auf. Bei schemenhaftem Einblick zeigten ausgedehnte chorioretinale Narbenareale. BB, Diff. BB, CRP, BKS, Borrelien-, Lues-, Neuroviren- (HSV, CMV, VZV, EBV) Serologie, ACE, ANA, ANCA waren unauffällig. Im MRT fand sich eine regelrechte Darstellung des Neurokraniums. Aufgrund der o.g. Befunde und der Vorgeschichte wurde die Diagnose einer sympathischen Ophthalmie (SO) gestellt und komplikationslos eine Enukleation des blinden LA mit Orbitaimplantat durchgeführt. Unter der zeitgleich eingeleiteten systemischen Immunsuppression mittels Prednisolon und Methotrexat kam es zu einem Rückgang der Entzündung am RA mit leichtem Visusanstieg und Rückgang bzw. Vernarbung der choroidalen Infiltrate.

Makroskopischer Befund:

Leicht deformierter Bulbus der Maße 24x21x21mm. Gute Durchleuchtbarkeit. Eröffnung im Bereich der p.o.-Ebene von 3-9h. Silikonöl fließt ab. HKL mit Soemmerring-Nachstar. Netzhaut teilweise abgehoben mit Schrumpfung und großen Defekten temporal. Am hinteren Pol ausgedehnte subretinale Schwarte mit einer Prominenz von max. 2mm.

Mikroskopischer Befund:

Leichte, überwiegend lymphozytäre Infiltration von Iris und Ziliarkörper sowie Soemmerring-Nachstar bei ansonsten im wesentlichen unauffälligem Vorderabschnitt. Es imponiert eine nicht-nekrotisierende Choroiditis mit deutlicher Verdickung der Aderhaut und multifokalen, epitheloidzelligen Granulomen, die überwiegend von Lymphozyten umgeben sind. Stellenweise sog. Dalen-Fuchs-Knoten zwischen Bruch-Membran und dem nur noch rudimentär vorhandenem retinalen Pigmentepithel mit Phagozytose von Melaningranula. Die uveale Entzündung umgibt fokal auch die Melanozyten in den Emissarien. Fokal ausgeprägte fibröse Metaplasie des RPE. Deutliche Atrophie der inneren und äußeren NH-Schichten mit intra- und epiretinaler Gliose. Kein Hinweis für Malignität. In den Sonderfärbungen kein Hinweis für Bakterien, Pilze oder säurefeste Stäbchen.

Diagnosen:

- **Nicht-nekrotisierende granulomatöse Chorioiditis i.S. einer sympathischen Ophthalmie**
- **Fibröse Metaplasie des RPE**
- **Atrophie der inneren und äußeren NH-Schichten mit intra- und epiretinaler Gliose**

Kommentar:

Die sympathische Ophthalmie ist eine seltene, beidseitige granulomatöse Panuveitis, die am Partnerauge nach okulärem penetrierendem Trauma oder chirurgischer Intervention auftritt. Das verletzte / auslösende Auge wird als sympathisch bezeichnet, das Partnerauge als sympathisierend. Die Erkrankung tritt in 90% innerhalb eines Jahres (11 Tage bis 66 Jahre) nach dem auslösenden Ereignis auf. Ätiologie und Pathogenese ist nicht völlig geklärt. Zahlreiche Hinweise lassen vermuten, dass das erstverletzte Auge zu einer (T-Zell-vermittelten) Autoimmunreaktion gegen choroidale Melanozytenantigene und zur Sensibilisierung des Partnerauges führt. Die Beschwerden sind unspezifisch und können Visusminderung (v.a. in der Nähe), „rotes Auge“, Blendempfindlichkeit, Augenschmerzen und seltener extraokuläre Symptome (Kopfschmerz, Alopezie, Meningismus, Hörprobleme,...) umfassen. Das klinische Bild kann erheblich variieren: Im vorderen Augenabschnitt sind granulomatöse Veränderungen mit speckigen Endothelpräzipitaten und Vorderkammerreizzustand charakteristisch. Ziliare Injektion, hintere Synechien und sekundäre Linsentrübungen sind oft anzutreffen. Mäßig bis stark ausgeprägte Glaskörpertrübung, choroidale Infiltration, retinale Gefäßeinscheidung mit Papillenödem und seröse Amotio retinae sind weitere häufige Zeichen. Als typische Leitbefunde werden Dalen-Fuchs-Knötchen, gelbweiße, meist mittelperipher gelegene Infiltrate im Niveau des retinalen Pigmentepithels angesehen. Sie sind allerdings nur in ca. ein Drittel der Fälle anzutreffen. Die Diagnose wird durch den klinischen Befund (inkl. FLA, OCT) mit typischer Anamnese, Panuveitis bei primärer Chorioiditis mit zahlreichen sekundären klinischen Manifestationen gestellt. Die Histologie bestätigt das Vorliegen einer sympathischen Ophthalmie, aber schließt bei negativem Befund (z.B. nach vorangegangener längerer immunsuppressiver Therapie) das Vorliegen der Erkrankung nicht mit absoluter Sicherheit aus. Differenzialdiagnostisch müssen u.a. das VKH-Syndrom, Sarkoidose, Tuberkulose und Syphilis (Labor!) in Betracht gezogen werden. Die Behandlung ist entsprechend der vermuteten Ätiologie antiinflammatorisch und immunsuppressiv ausgerichtet und schließt systemische Kortikosteroide und weitere immunmodulatorisch wirksame Substanzen (MTX, CSA, Azathioprin, Cyclophosphamid, Biologika,...) ein. Das SD-OCT kann hierbei die Beurteilung des Verlaufs der Entzündungsaktivität unterstützen und hilft somit die Immunsuppressiva adäquat zu dosieren. Die Enukleation des auslösenden Auges ist umstritten und wird nur in der sehr frühen Phase der Sensibilisierung als bedingt therapeutisch wirksam betrachtet. Die Prognose der Erkrankung wird durch bessere therapeutische Optionen heute deutlich günstiger eingeschätzt. Es sind allerdings regelmäßige (lebenslange) Kontrollen erforderlich, da durchaus Rezidive auftreten können. Eine sympathische Ophthalmie kommt glücklicherweise sehr selten vor. In Deutschland liegen Zahlen von 0,1% bei über 3000 traumatischen Augenverletzungen und 0,015% bei über 20000 intraokularen Eingriffen vor. Da der Anteil postchirurgischer sympathischer Ophthalmie insbesondere nach vitreoretinalen Eingriffen ansteigt, muss diesem potenziell bilateralen Erblindungsrisiko verstärkte Aufmerksamkeit gewidmet werden.

Literatur:

- Aziz et al. Sympathetic ophthalmia: Clinicopathologic Correlation in a Consecutive Case Series. *Retina* 2015; 35:1696-1703
- Damico et al. Sympathetic ophthalmia. *Semin Ophthalmol* 2005; 20:191-197
- Fleischman et al. Multimodality Diagnostic Imaging in a Case of Sympathetic Ophthalmia. *Ocul Immunol Inflamm* 2012; 20:300-2
- Fuchs E. Über sympathisierende Entzündung (nebst Bemerkungen über seröse traumatische Iritis). *Graefes Arch* 1905; 61:365-456
- Pleyer et al. Sympathische Ophthalmie. *Ophthalmologie* 2009; 106:167-175
- Reynard et al. Effect of corticosteroid treatment and enucleation on the visual prognosis of sympathetic ophthalmia. *A JO* 1983; 290-4

Augenklinik mit Poliklinik

Direktor: Prof. Dr. F.E. Kruse
UNIVERSITÄTSKLINIKUM ERLANGEN
Schwabachanlage 6 (Kopfkrinikum)
D-91054 Erlangen



43. JAHRESTAGUNG DER DEUTSCHSPRACHIGEN OPHTHALMOPATHOLOGEN (DOP) ULM, 16.-17. OKTOBER 2015

Patient: M.N., 54 J.
Ophthalmopathologie-Nr. 49887

Dr. med. Julia Weller

Periorbitale Parästhesien bei infiltrativem Prozess des Unterlids und des unteren Canaliculus mit Beteiligung der Konjunktiva und der anophthalmischen Orbita bei einem 54-jährigen Patienten

Anamnese

Ein 54-jähriger Patient stellte sich aufgrund von störenden linksseitigen Parästhesien (Brennen) im Lidwinkel und einem seit drei Monaten bestehenden nodulären Prozess des Unterlides vor. Er berichtete, dass der Bulbus 1970 aufgrund einer perforierenden Verletzung durch einen Pfeil enukleiert worden sei. Die übrige Anamnese bezüglich Operationen oder Vorerkrankungen war unauffällig. Systemische entzündliche oder maligne Erkrankungen lagen anamnestisch nicht vor.



Klinische Befunde

Der Visus am rechten Oculus ultimus betrug 1,0. Spaltlampenmikroskopisch zeigte sich am linken Unterlid eine narbige Einziehung der Unterlidkante mit Verlust der Unterlidkonfiguration und Madarosis, sowie eine weißliche Verdickung mit Narbenbildung im Bereich der Conjunctiva palpebrae, Conjunctiva fornicis und der konjunktivalen Auskleidung der anophthalmischen Orbita. Palpatorisch war der verhärtete Prozess nicht sicher abgrenzbar vom Canaliculus inferior und der weiteren Umgebung.

Die Dünnschicht-Orbita-CT zeigte eine noduläre, intrakonale Formation am linken distalen Nervus opticus von 1,2 x 1,0 cm. Zudem zeigt sich eine diffuse, ca. 1 cm messende weichteildichte Formation des rechten Oberlides am medialen Augenwinkel und umschriebene Raumforderung des Unterlids am medialen Augenwinkel.

Es erfolgte die Exzision des nasalen Unterlides (15 mm). Aufgrund des Ergebnisses der inzisionalen Biopsie wurde eine lidaussparende Exenteratio orbitae durchgeführt. Die Staging-Untersuchungen (Schädel-MRT, Thorax-CT, Abdomen-CT) ergaben keinen Hinweis auf eine Metastasierung.

Makroskopischer Befund

Inzisionales Biopsat: zwei Gefrierschnittreste, 15 x 5 x 4 mm und 15 x 7 x 5 mm

Extenteratio-Präparat: drei Gewebstücke: 1. Nasaler Lidwinkel, 45 x 20 x 30 mm. 2. Gewebstück aus Oberlid und Unterlid, Konjunktiva und Orbitainhalt. 3. Lateraler Lidwinkel, 45 x 20 x 15 mm.

Mikroskopischer Befund

Lichtmikroskopisch (PAS-, HE-Färbung)

Das Präparat ist teils von einer regelrechten Epidermis, teils von becherzellhaltigem Bindehautepithel bedeckt ist. Im Übergangsbereich zwischen Schleimhaut und Epidermis sieht man deutliche Schichtungsanomalien des Epithels, die zum Teil das gesamte Epithel umfassen. Angrenzend zeigt sich ein in die Tiefe infiltrierendes Wachstum mit großleibigem, squamös differenziertem Epithel mit variabler Verhornung. Im umliegenden Gewebe ist eine lymphoplasmazelluläre inflammatorische Reaktion sichtbar. In der Tiefe besteht die Haupttumormasse aus strangförmigen und nestförmig angeordneten Formationen, die zum Teil diffus in die Skelettmuskulatur infiltrieren und eine prominente Perineuralscheideninfiltration zeigen.

Immunhistochemie: Die Tumorzellen sind CK5-positiv und CK7-negativ. Die Tumorzellproliferation ist stark erhöht (MiB1).

Diagnose

Invasives, aggressiv wachsendes, wenig differenziertes Plattenepithelkarzinom der Conjunctiva palpebrae und Conjunctiva fornix mit Invasion des unteren Canaliculus und der anophthalmischen Orbita mit deutlicher Perineuralscheideninfiltration

(pT4aN0M0G3)

Diskussion

Differentialdiagnosen einer nodulären Raumforderung in der anophthalmischen Orbita sind entzündliche Prozesse (z.B. Abszess), benigne (z.B. Papillom, Neurom des Opticusstumpfs) und maligne Neoplasien der Bindehaut (z.B. Melanome, Plattenepithelkarzinome) sowie sekundäre, von den Lidern ausgehende Prozesse (z.B. Basaliom) [1]. Maligne epitheliale Bindehauttumore (Plattenepithel-Ca, Talgdrüsen-Ca, CIN) stellen mit einem Anteil von ca. 11 % nach den melanozytären Prozessen eine wichtige Differentialdiagnose der Bindehauttumore dar [1]. Plattenepithelkarzinome in der anophthalmischen Orbita sind in mehreren Fallberichten beschrieben worden [2]. Es gibt allerdings keine epidemiologischen Studien, die eine erhöhte Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen nach Enukleation zeigen. Ein Zusammenhang mit dem mechanischen Reiz bei einer über Jahrzehnte getragenen Prothese ist jedoch denkbar.

Die Therapie lokal fortgeschrittener maligner Tumoren der anophthalmischen Orbita besteht in der Exenteratio orbitae. Bei dem hier gezeigten Patienten wurde der Lidanteil des Plattenepithelkarzinoms über den initialen Eingriff entfernt, bei der folgenden Exenteratio konnten die übrigen Lidanteile erhalten bleiben.

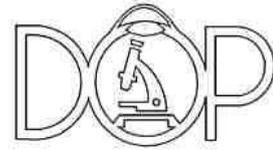
Durch die Exenteratio orbitae bei Lidmalignomen, die die Orbita infiltrieren, kann eine komplette Tumorkontrolle in 38% erreicht werden, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 55-65% [3]. Bei Vorliegen einer Perineuralscheideninvasion ist die Prognose jedoch deutlich reduziert, auf ca. 33% bei periorbitalen kutanen Plattenepithelkarzinomen [4].

Eine Perineuralscheideninvasion tritt bei periokulären Plattenepithelkarzinomen in bis zu 24% auf [3,5]. Symptome (Schmerzen oder Parästhesien) werden dabei von bis zu 95% der Patienten angegeben [4]. Da die Perineuralscheideninvasion mit einer schlechteren Prognose einhergeht, wurde dieses Kriterium vom American Joint Committee on Cancer (AJCC) in die Klassifikation des Plattenepithelkarzinoms der Haut und der Lider aufgenommen [6,7]. Die Bedeutung der Perineuralscheideninvasion bei Plattenepithelkarzinomen der Konjunktiva wurde bislang noch nicht in großen Studien evaluiert und hat noch keinen Eingang in die TNM-Klassifikation der konjunktivalen Plattenepithelkarzinome gefunden.

Referenzen

- [1] Holbach L, Pogorelov P, Kruse FE. Differentialdiagnose und Therapieoptionen bei Tumoren der Konjunktiva. *Der Ophthalmologe*. 2007.
- [2] Hayashi A, Komoto M, Matsumura T, Horiguchi M, Tanaka R, Arakawa A, Mizuno H. Conjunctival Squamous Cell Carcinoma due to Long-term Placement of Ocular Prosthesis. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2015 Apr 7;3(3):e325.
- [3] Tyers AG. Orbital exenteration for invasive skin tumours. *Eye (Lond)*. 2006 Oct;20(10):1165-70.
- [4] McNab AA, Francis IC, Benger R, Crompton JL. Perineural spread of cutaneous squamous cell carcinoma via the orbit. *Clinical features and outcome in 21 cases*. *Ophthalmology*. 1997 Sep;104(9):1457-62.
- [5] Soysal HG, Markoç F. Invasive squamous cell carcinoma of the eyelids and periorbital region. *Br J Ophthalmol*. 2007 Mar;91(3):325-9.
- [6] Farasat S, Yu SS, Neel VA, Nehal KS, et al. A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous squamous cell carcinoma: creation and rationale for inclusion of tumor (T) characteristics. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Jun;64(6):1051-9.
- [7] Sun MT, Andrew NH, O'Donnell B, McNab A, Huilgol SC, Selva D. Periocular Squamous Cell Carcinoma: TNM Staging and Recurrence. *Ophthalmology*. 2015 Jul;122(7):1512-6.

**43. JAHRESTAGUNG DER DEUTSCHSPRACHIGEN OPHTHALMOPATHOLOGEN
16. UND 17. OKTOBER 2015, ULM**



Dr.med. Yasmin Ruiz
Augenklinik
Universitätsspital Basel
4056 Basel
Yasmin.Ruiz@usb.ch
Fallnummer: B15.24102

Unklare chronische Schwellung/Rötung des Tränensackes

Klinik:

Zuweisung eines 59 - jährigen Patienten aufgrund einer seit ca. sechs Monaten bestehenden indolenten, harten, kirschgrossen Masse am medialen Lidwinkel sowie einer seit drei Jahren bestehenden Epiphora links. Anamnestisch ist keine maligne Erkrankung bekannt, der Patient ist bis auf einen chronischen Schwindel gesund. Er berichtete im Bereich der Schwellung in der Kindheit ein Trauma erlitten zu haben, das zu einer Nasenseptumdeviation führte.

Die ophthalmologischen Untersuchungen zeigten beidseits bei einem Visus von 1.0, normwertigem Intraokulardruck, reizfreie, altersentsprechende Befunde sämtlicher Bulbusabschnitte. Ein indolenter, prallelastischer Tumor befand sich leicht oberhalb des medialen Lidwinkels links. Der superiore und inferiore Canaliculus waren verschlossen.

Im Bereich des rechten Tränensackes zeigte sich sonographisch ein scharf abgrenzbarer solider Tumor ohne zystischen Aspekt. Im MRI - Gesichtsschädel ohne KM bestätigte sich diese bis an die Kutis reichende Läsion (14 x 19 x 18 mm). Kein Hinweis auf eine Arrosion des angrenzenden Knochens und keine sichere Ausdehnung in den Ductus nasolacrimalis. Die Radiologen beurteilten die Läsion als nicht infiltrierend und anatomisch in toto exzidierbar. Sie äusserten differentialdiagnostisch den Verdacht auf eine Dakryozystocele, Granulom oder eine Dermoidzyste.

Die Probebiopsie über eine Eröffnung der Haut superior des medialen Lidbändchens, mit guter Darstellbarkeit der Tumoroberfläche, ergab ein Carcinoma in situ.

Eine externe und endonasale Tumorentfernung wurde gemeinsam mit den Kollegen der HNO durchgeführt. Der superiore Anteil des Tumors in der medialen Orbita konnte gut freipräpariert werden. Das Lidbändchen und die beiden Canaliculi lagen jedoch im Tumorgewebe und wurden mitpräpariert. Nach caudal, im Bereich des ehemaligen Tränensackes, infiltrierte der Tumor nach inferior und lateral gegen die Maxillaregion. Die Schnellschnittuntersuchung ergab ein infiltrierendes Carzinom. Daraufhin makroskopische vollständige Resektion des Tumors ohne Sicherheitsabstand von extern mit anschliessend endonasaler Eröffnen des Saccus lacrimalis und weiterem Ausräumen von Gewebe im Bereich des Tränensackes. Da der Patient über eine Maxillektomie und Exenteratio orbitae nicht aufgeklärt war, auch hier Beschränkung auf eine makroskopische Entfernung des Tumors ohne Sicherheitsabstand.

Eine postoperative CT - Hals und Sonographie der Halslymphknoten zeigte keinen Hinweis auf einen Tumorbefall. Das interdisziplinäre Tumorboard im Haus gab die Empfehlung zur Exenteratio orbitae links mit adjuvanter Strahlentherapie und gegebenenfalls Cisplatin. Der Patient holte sich an zwei weiteren Instituten eine Zweiteinung ein, die ebenfalls eine radikale operative Sanierung favorisierten und eine Strahlentherapie als Alternative angaben. Schlussendlich hat sich der Patient gegen ein operatives Vorgehen entschieden

43. JAHRESTAGUNG DER DEUTSCHSPRACHIGEN OPHTHALMOPATHOLOGEN

16. UND 17. OKTOBER 2015, ULM

Pathologie

Probebiopsie li Tränensackregion (O15.582)

Die Biopsie zeigt Weichteilgewebe aufgebaut aus dichtem kollagenem Bindegewebe, durchsetzt mit Anteilen von stark neoplastisch veränderten Schleimhautepithelien. Diese weisen eine Störung sämtlicher Schichtung auf, mit atypischen Epithelzellen, pleomorphen Zellkernen, einigen atypischen Mitosen und mehrkernigen Tumorzellen. Die epitheliale Basalmembran erscheint auf den vorliegenden Schnitten regelrecht. Subepithelial wird das kollagene Weichteilgewebe diffus von Entzündungszellen, vorwiegend Lymphozyten infiltriert, stellenweise ist es stark vernarbt.

Diagnose (Probebiopsie):

Anteile eines Carcinoma in situ mit chronisch entzündlich verändertem Narbengewebe, eine Infiltration des epithelialen Tumors ist auf den vorliegenden Schnitten nicht belegbar.

Exzision des Tränensacktumors links (B15.24102)

Aufgrund der fragmentierten Einsendung der Tumoranteile lässt sich ein affirmativer Durchmesser nicht bestimmen.

Der Tumor ist aufgebaut aus unterschiedlich grossen ins Gewebe infiltrierende Zapfen und Inseln atypischer squamös differenzierten Keratocyten. Die Schichtung der Keratinozyten ist nicht mehr nachweisbar, ihre Zellkerne sind vergrössert mit akzentuiertem Nukleolus. Dazwischen finden sich stark atypische Tumorzellen mit grossen hyperchromatischen Kernen, einige atypische Mitosen und Tumorapoptosen.

In der Immunhistochemie zeigten die Tumorzellen nur eine fokale Positivität für EMA bei Negativität für BerEPA4.

Diagnose (Exzision):

Nach allen Seiten diffus randbildende Infiltrate eines wenig differenzierten, gering verhornenden und teils basaloid differenzierten Plattenepithelcarzinoms.

Diskussion:

Neoplasien des Tränensackes sind sehr selten. Mehrheitlich (73%) handelt es sich um epitheliale Tumore (1), mesenchymale Tumore sind dagegen weniger häufig (14%), Lymphome (8%) und maligne Melanome (4%) sehr selten (2,3). Das mittlere Erkrankungsalter maligner Tumore des Tränensackes liegt bei etwa 50 Jahren (5,6), keine Geschlechtsdisposition bekannt, wobei in einzelnen Studien Männer häufiger betroffen waren (11). Ungefähr 55% der Tumore des Tränensackes sind maligne und potenziell infiltrierend (3), deshalb ist eine schnelle Diagnosestellung und adäquate Behandlung essentiell.

Im Anfangsstadium zeigen die Patienten fast immer das Bild einer „gewöhnlichen“ Tränenwegsstenose mit Epiphora über Jahre hinweg wie bei unserem Patienten und chronischer Dakryozystitis (4). Erst im fortgeschrittenen Stadium, wegen des in der Regel langsamen Wachstums des Tumors, entwickelt sich eine tastbare Resistenz und Rötung des Tränensackes. Als malignitätsverdächtige Symptome bei chronischer, therapierefraktärer Dakryozystitis gelten Resistenzentwicklung insbesondere superior des medialen Lidbändchens, Teleangiektasien über der Tränensackschwellung und blutig-tingierte Epiphora oder unklare Epistaxis (11). Carcinome ausgehend vom Tränensack verursachen im Gegensatz zu benignen Tumoren oftmals eine vollständige Obstruktion der ableitenden Tränenwege (1,5). Differenzialdiagnostisch kommen neben entzündlichen Veränderungen wie chronischer Dakryozystitis, Dakryolithen, Wegener-Granulomatose, Tuberkulose, Fremdkörperreaktion auf Paraffinöl, andere Tumore wie Basaliome und Nasennebenhöhlencarcinome mit Einbruch in die Fossa lacrimalis und Mukozele vor (1,5). Bei länger dauerndem Bestehen einer indolenten Schwellung und Obstruktion der ableitenden Tränenwege trotz antientzündlicher Therapie wie in unserem Fall, muss eine Neoplasie der ableitenden Tränenwege in Betracht gezogen werden und eine entsprechende Bildgebung mit Probebiopsie erfolgen.

Die Probebiopsie ergab in unserem Fall ein Carcinoma in situ. Das Ausmass des infiltrativen Wachstums konnte erst intraoperativ und im Hauptpräparat erkannt werden.

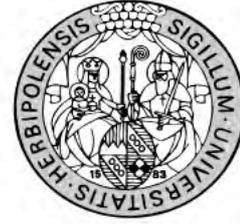
Lymphknotenmetastasen bilden sich spät im Krankheitsverlauf und Fernmetastasen sind selten (5).

43. JAHRESTAGUNG DER DEUTSCHSPRACHIGEN OPHTHALMOPATHOLOGEN 16. UND 17. OKTOBER 2015, ULM

Die 5 – Jahres - Lokalrezidivrate nach chirurgischer Exzision liegt bei dieser seltenen Erkrankung je nach Fallbeschreibung zwischen 15-50% (11,4). Die Angaben zur Letalität variieren zwischen 7 und 38% (11). Eine Biopsie kann wie auch in unserem Fall diagnostisch wegweisend sein. Zudem kann die histologische Gradierung eines Carzinoms des Tränensackes prognostische Informationen liefern (7). Bei einem entdifferenzierten Tumor mit schlechter Prognose wie in unserem Fall ist die Therapie der Wahl eine radikale chirurgische Exzision im Gesunden mit adjuvanter Strahlen- oder Chemotherapie (8). Bei unserem Patienten konnte der Tumor im inferioren Bereich nicht im Gesunden reseziert werden. Eine Exenteratio orbitae mit Maxillektomie wäre somit dringend zu empfehlen. Der Patient lehnte dieses chirurgische Vorgehen und eine adjuvante Chemotherapie ab. Er stimmte einer alleinigen Radiotherapie zu. Eine erste Behandlung erfolgte der additiven Radiotherapie über 6,5 Wochen mittels 33x2.0 Gy, mit dem Ziel einer lokalen Tumorkontrolle (10). Die regionalen Lymphknoten sind in unserem Fall aktuell nicht betroffen (8).

Literatur

- 1) Flanagan JC, Stokes DP. Lacrimal sac tumours. *Ophthalmology* 1978; 85: 1282–1287.
- 2) Pe'er JJ, Stefanyszyn M, Hidayat AA. Nonepithelial tumours of the lacrimal sac. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 650–658.
- 3) Stefanyszyn MA, Hidayat AA, Pe'er JJ, et al. Lacrimal sac tumors. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1994;3:169–84.
- 4) Ryan SJ, Font RL. Primary epithelial neoplasms of the lacrimal sac. *Am J Ophthalmol* 1973.
- 5) Schenck NL, Ogura HJ, Pratt LL. Cancer of the lacrimal sac. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1973; 82: 153–161
- 6) Ni C, D'Amico DJ, Fan CQ, et al. Tumors of the lacrimal sac: a clinicopathological analysis of 82 cases. *Int Ophthalmol Clin* 1982;1:121–40.
- 7) Merkonidis C, Brewis C, Yung M, et al. Is routine biopsy of the lacrimal sac wall indicated at dacryocystorhinostomy? A prospective study and literature review. *Br J Ophthalmol* 2005;12:1589–91.
- 8) Sullivan TJ, Valenzuela AA, Selva D, et al. Combined external-endonasal approach for complete excision of the lacrimal drainage apparatus. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2006;3:169–72.
- 9) Sagerman RH, Fariss AK, Chung CT, et al. Radiotherapy for naso-lacrimal tract epithelial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;1:177–81.
- 10) Rohrbach JM, Lieb WE. 1998. Tumoren des Auges und seiner Adnexe. Stuttgart: Schattauer,219-222



**Augenlinik der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Direktor Prof. Dr. J. Hillenkamp**

43. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen in Ulm

Patient C.K., 18.09.1953

Dr. T. Meyer-ter-Vehn
Augenlinik der Julius-Maximilians-
Universität Würzburg
97080 Würzburg

Ungewöhnlicher Ziliarkörperbefund

Anamnese, klinischer Befund und Verlauf

Ein 61 jähriger Patient wurde mit rezidivierender Entzündung am rechten Auge in unserer Ambulanz vorstellig. Es zeigten sich ältere Endothelbeschläge ohne einen signifikanten Vorderkammerreiz. Die Vorderkammer zeigte sich temporal deutlich flacher, die Funduskopie ergab Glaskörpertrübungen sowie peripher temporal unten eine pigmentiert erscheinende Prominenz ähnlich einer Aderhautamotio. In der Ultraschallbiomikroskopie zeigte sich zwischen 6 – 10 Uhr eine hyporeflektive flächige Läsion des Ziliarkörper und der Aderhaut bis über den Äquator nah posterior reichend. Die Diaphanoskopie ergab keine wesentliche Abschattung – die Läsion zeigte sich weitgehend transluzent. Eine breite Uveitis Abklärung blieb ohne richtungweisenden Befund. Eine probatorische orale Steroid Therapie führte zu keiner wesentlichen Veränderung. Da die Schwellung der peripheren Aderhaut / Ziliarkörpers fortbestand, ein Ziliarkörpermelanom zwar unwahrscheinlich erschien aber auch nicht sicher ausgeschlossen werden konnte, wurde bei ebenfalls bestehender Linsentrübung im Verlauf eine Cataract Operation mit Biopsie des Ziliarkörpers durchgeführt.

Histopathologischer Befund

Makroskopisch zeigte sich eine 0,2 cm messende beigefarbene Gewebeprobe sowie eine 0,2 cm messende bräunliche Gewebeprobe.

Histologisch erkennt man zum einen fibrosiertes Weichteilgewebe mit zahlreichen Nervenanschnitten sowie ein prominentes lymphoides Infiltrat. Das zweite Präparat zeigt reguläres zweireihiges Ziliarkörperepithel ohne Atypien. Im subepithelialen Bereich findet sich ebenfalls ein lymphoides Infiltrat hier auch mit vermehrt Plasmazellen.

Immunhistochemie

Starke Dominanz von CD20 + B Zellen gegenüber CD5 + T Zellen, keine signifikante Cyclin D1 Kernfärbung. Der Proliferationsindex (Ki 67) liegt bei < 5%. Mitgeführte Färbung für MelanA sowie S100 zeigen keine Positivität.

Diagnose: indolentes Non Hodgkin Lymphom der B-Zell-Reiher, speziell Marginalzonen Lymphom

Diskussion

Läsionen des Ziliarkörpers (ZK) stellen den Augenarzt oft vor eine diagnostische Herausforderung. Sie entziehen sich meist der direkten Betrachtung, so dass zum einen indirekte Zeichen wie Veränderungen der umgebenden Strukturen wie eine Abflachung der Vorderkammer, Veränderungen im Bereich der angrenzenden Sklera und Bindehaut, zum anderen die Ultraschalluntersuchung – insbesondere die Ultraschallbiomikroskopie – sowie die Diaphanoskopie wichtige Bausteine zur Etablierung einer Diagnose sind.

Neben den im Vergleich häufigen, gutartigen zystischen Veränderungen des Ziliarkörpers stellt das Ziliarkörper Melanom sicherlich eine wichtige Differentialdiagnose dar. Des Weiteren kommen verschiedene seltene Neoplasien des pigmentierten und nicht pigmentierten Epithels des Ziliarkörpers vor, u.a. im Kindesalter das Medulloepitheliom sowie bei Erwachsenen das Adenom des nicht pigmentierten ZK –Epithels.

Die meisten intraokularen Lymphome sind Non Hodgkin Lymphome der B-Zell Reihe – sie können in zwei Gruppen eingeteilt werden, die vitreoretinalen Lymphome sowie die uvealen Lymphome. Erstere sind häufig Diffuse Groß B-Zell Lymphome (DLBCL), eng assoziiert mit den Primären ZNS Lymphomen (PCNSL) – sofern sie sich zunächst okulär manifestieren, spricht man von einem Primären intraokularen Lymphom (PIOL) ^{1,2}.

Primäre uveale Lymphome hingegen sind oft solitär und histologisch meist Marginal Zell Lymphome (EMZL). Sie präsentieren sich meist als unilaterale multifokale gelbliche, teilweise auch diffuse Aderhautschwellung und können u.a. mit White Dot Syndromen wie der Bird Shot Chorioretinopathie verwechselt werden. Weitere Differentialdiagnosen sind das Aderhauthämangiom, welches in der Ultraschalluntersuchung im Vergleich zum uvealen Lymphom mit niedrigem Binnenecho eher ein hohes Binnenecho aufweist, das amelanotische uveale Melanom sowie uveale Metastasen.

Neben den choroidalen Lymphomen gibt es auch Lymphome der Iris, welche klinisch oft als Iritis oder auch Irisneoplasie eingeordnet werden. Lymphome, welche sich primär als Raumforderung des Ziliarkörpers präsentieren sind bisher nun in Einzelfällen beschrieben ^{2,3}.

Abzugrenzen von den primären uvealen Lymphomen sind sekundäre uvealen Lymphom Manifestation im Rahmen einer systemischen Lymphom meist bei viszeralen oder abdominellen Lymphomen mit oft deutlich aggressiveren Lymphom Typ und Verlauf. Histologisch handelt es sich hierbei oft um Diffuse Groß B Zell Lymphome (DLBCL) ⁴.

Entscheidend für die Diagnosesicherung ist eine Biopsie – da es sich bei den Lymphomzellen meist um fragile Zellen handelt, ist eine möglichst schnelle Aufarbeitung der Probe wichtig.

Therapeutisch kommt v.a. eine niedrig dosierte externe Bestrahlung mit gutem Erfolg zum Einsatz. Auch besteht bei B-Zell Lymphomen die Möglichkeit einer Immuntherapie mit dem gegen CD-20 gerichteten Antikörper Rituximab. Die Prognose ist bei rein uvealen Lymphomen ohne systemische Manifestation meist gut ^{4,5}.

Literatur

1. Grimm, S. A., Pulido, J. S., Jahnke, K., Schiff, D., Hall, A. J., Shenkier, T. N., Siegal, T., Doolittle, N. D., Batchelor, T., Herrlinger, U., Neuwelt, E. A., Laperriere, N., Chamberlain, M. C., Blay, J. Y., Ferreri, A. J. M., Omuro, A. M. P., Thiel, E. & Abrey, L. E. Primary intraocular lymphoma: an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Report. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* **18**, 1851–1855 (2007).
2. Coupland, S. E. & Damato, B. Understanding intraocular lymphomas. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* **36**, 564–578 (2008).
3. Konstantinidis, L., Angi, M., Coupland, S. E. & Damato, B. Primary B-cell lymphoma of the ciliary body with 360° ('ring'-like) growth pattern. *Eye Lond. Engl.* **28**, 355–356 (2014).
4. Mashayekhi, A., Shukla, S. Y., Shields, J. A. & Shields, C. L. Choroidal lymphoma: clinical features and association with systemic lymphoma. *Ophthalmology* **121**, 342–351 (2014).
5. Doycheva, D., Zierhut, M., Süßkind, D., Bartz-Schmidt, K. U. & Deuter, C. Diagnostik und Therapie der choroidalen Lymphome. *Der Ophthalmologe*. **112**, 217–222 (2015).