

I. Tag

Dienstag, den 21. September 1999

- ab 13.00 Uhr Registrierung
- 14.00 Uhr Begrüßung und Einführung
Richard, G. (Hamburg)
Schäfer, H. (Hamburg)
Schaudig, U. (Hamburg)
- 14.20 Uhr **Bartsch, U. (Institut für Biosynthese neuraler Strukturen,
 Zentrum für molekulare Neurobiologie, Hamburg)**
 Transplantation von neuronalen Stammzellen: die Retina als
 Modellsystem
- 14.45 Uhr 1. Sitzung: Lider, Lidwinkel
- ✓ 1. Colombo, F. (Erlangen, Caracas)
Lidtumour als Rezidiv eines MALT-Lymphoms
 - ✓ 2. de Gottrau, Ph. (Genève)
Adenom der Meibom-Drüsen
 - ✓ 3. Stroman, G.A. (Tübingen)
Lidmanifestation der fokalen Muzinose
 - ✓ 4. Gebhard, K. (Kiel)
Riesenzellangioblastom des Oberlides
 5. Kroher, G. (Regensburg)
Gutartiger riesenzellhaltiger Weichteiltumor vom
Oberlid
 6. Schneider, H. (Bonn)
Fibröses Histiozytom nach Xanthelasma-Entfernung
 - ✓ 7. Dithmar, S. (Atlanta)
Mukoepidermoides Karzinom des Lides mit orbitaler
Invasion
 - ✓ 8. Assadoulina, A. (Hamburg/Ufa)
HPV20 -, HPV 23- und HPV DL332 - positives, solitäres
Syngiom der Lidkante
 - ✓ 9. Löffler, K. (Bonn)
Lipogranulom des medialen Kanthus
 - ✓ 10. Cordes, R.S. (Lübeck)
Angiolymphoide Hyperplasie des Lides mit Eosinophilie

16.05 – 16.25 Uhr Pause

16. 25 Uhr 2. Sitzung: Tränenwege, epibulbares Gewebe, Orbita
11. Thale, A. (Kiel)
Schwellkörper des Tränensacks
 12. Fries, U. (Frankfurt)
Canaliculus-Aspergillose
 13. Strempele, I. (Marburg)
Tumoröse epibulbare Lymphangiektasien
 14. Cursiefen, C. (Erlangen)
Epibulbärer Tumor als Manifestation eines intraokularen
Non-Hodgkin-Lymphoms
 15. Lieb, W. (Würzburg)
Fibröser Tumor der Orbita
 16. Schiunck, G. (Freiburg)
Lokalisiertes Neurofibrom der Orbita
 17. Coupland, S. (Berlin)
Granularzelltumor der Orbita
 18. Hoops, J.P. (München)
Bangerter Orbitalimplantat
- 17.30 Uhr 3. Sitzung: Okuläre Fehlbildungen, Systemerkrankungen,
 Syndrome, Infektionen
19. Stefani, F.H. (München)
Trisomie 13 (Patau's Syndrom)
 20. Sommacal, A. (St. Gallen)
Trisomie 13 (Patau-Syndrom)
 21. Rohrbach, J.-M. (Tübingen)
Augenveränderungen bei einem adulten Walker-
Warburg-Syndrom
 22. Gösele, S. (Heidelberg)
Morquio - Syndrom
 23. Spraul, C.W. (Ulm)
Okuläre Bakterielle

24. Schaugig, U. (Hamburg)
Incontinentia pigmenti

19.00 Uhr

Alsterfahrt ab Winterhuder Fährhaus

20.00 Uhr

Gesellschaftsabend: Restaurant Überseebrücke

II. Tag

Mittwoch, den 22. September 1999

8. 30 Uhr

- Wenzel, U.O., Helmchen, U. (Abt. für Nephrologie d. Med. Klinik und Institut für Pathologie, Hamburg)**
Neue therapeutische und morphologische Aspekte zur arteriellen Hypertonie und zum Diabetes mellitus
Schäfer, H., Institut für Pathologie, Hamburg
Nephronophthie und andere hereditäre Nephropathien mit okulärer Beteiligung

9. 15 Uhr

4. Sitzung: Bindehaut, Hornhaut, Vorderkammer, Linse
25. Mietz, H. (Köln)
Pyogenes Granulom der Bindehaut
26. Wilhelm, F. (Halle)
Malignes Melanom der Plica
27. Brandis, A. (Hannover)
Bilaterales Onkozytom der Karunkel
28. Pleyer, U. (Berlin)
Konjunktivitis lignosa. Histo- und Immunpathologie
29. Tost, F. (Creifswald)
Zur hereditären Hornhautdystrophie im Tiermodell
30. Wollensak, G. (Dresden)
Zelluläres Mosaik von Spender- und Empfängerzellen nach Keratoplastik
31. Schlotzer-Schrehardt, U. (Erlangen)
PEX-Keratopathie
32. Messmer, E.M. (München)
Hornhautveränderungen bei Atopie
33. Groh, M.J.M. (Erlangen)
Zystische Epithelinvasion

34. Auw-Hädrich, C. (Freiburg)
Ungewöhnliche Vorderkammerzyste

35. Holz, F.G. (Heidelberg)
Pigmentdispersions - Syndrom

10.45 – 11.10 Uhr Pause

Kroher, G. (Regensburg)
Carcinoma in situ der Hornhaut

11.10 Uhr

5. Sitzung: Sklera, Uvea, Retina, Nervus opticus

36. Jakobs, E. (Bonn)
Adenom des pigmentierten Ziliarepithels

37. Jousen, A. (Aachen)
Hämangioblastom der Retina

38. v. Domarus, D. (Hamburg)
Primäres alveoläres Weichteilsarkom der Aderhaut
- revisited

39. Bechrakis, N.E. (Berlin)
Retinoblastomregression nach primärer
Chemoreduktion

40. Agostini, H.J. (Freiburg)
Okuläre Hypertension als erstes Zeichen eines
Ziliarkörpermelanoms

41. Richter, M. (Berlin)
Rezidiv eines uvealen Melanoms nach Tele- und
Brachytherapie

42. Gäckle, H.C. (Ulm)
Maligne Transformation eines Aderhautnaevus nach
Brachytherapie

43. Pfenningsdorf, S. (Würzburg)
Aderhautmelanom nach transpupillärer
Thermotherapie

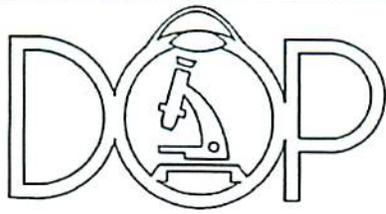
44. Meyer, P. (Basel)
Gangliogliom des Nervus opticus mit
Neurofibromatose Recklinghausen Typ 1

13.00 Uhr

Gemeinsames Mittagessen

14.00 Uhr

Tagungsende



XXVII. Jahrestagung
21. und 22. September 1999
Universitäts Krankenhaus
Eppendorf
HAMBURG
Augenklinik und Poliklinik
Institut für Pathologie
Martinistrasse 52 20246
Hamburg



REFERAT 1

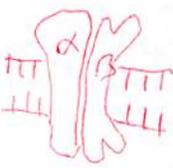
Transplantationen von neuronalen Stammzellen: die Retina als Modellsystem.

Udo Bartsch, Zentrum für Molekulare Neurobiologie, Universität Hamburg,
Martinistr. 52, D-20246 Hamburg

Zellen, die aus der subventrikulären Schicht des embryonalen oder adulten Gehirns isoliert werden, proliferieren in einem definierten Medium in Anwesenheit von "epidermal growth factor" (EGF) und bilden kleine Zellaggregate. Einige Zellen in diesen Zellaggregaten besitzen Eigenschaften von neuronalen Stammzellen: sie proliferieren und bilden neue Stammzellen, und sie sind multipotent. Der Entzug von EGF und die Zugabe von Serum induziert eine Differenzierung dieser Zellen in die verschiedenen neuronalen Zelltypen (Astrozyten, Oligodendrozyten und Nervenzellen) *in vitro*. Auch nach einer Transplantation bewahren zuvor kultivierte und expandierte neuronale Stammzellen ihre Multipotenz (Gage, 1998). *Neurosphäre = Zellaggregat*

Wir haben untersucht, ob neuronale Stammzellen, die über einen längeren Zeitraum kultiviert und expandiert wurden, nach einer Transplantation in myelinbildende Oligodendrozyten differenzieren. Dazu wurden diese Zellen in die Retina junger Mäuse injiziert. In der Retina von Mäusen gibt es keine Oligodendrozyten, und die intraretinalen Segmente der Ganglienzellaxone sind daher unmyelinisiert. Transplantationsversuche mit Oligodendrozyten-Vorläuferzellen haben jedoch gezeigt, daß die intraretinalen Axonsegmente experimentell myelinisiert werden können (Laeng et al., 1996).

Einen Monat nach Transplantation neuronaler Stammzellen findet man in der Retina des Empfängertieres zahlreiche Oligodendrozyten, die ausschließlich in der Nervenfaserschicht und der Ganglienzellschicht lokalisiert sind. Hier umgeben die Oligodendrozyten die meisten Ganglienzellaxone mit ultrastrukturell intaktem Myelin. Transplantations-Experimente mit neuronalen Stammzellen aus transgenen Mäusen, die ubiquitär den Fluoreszenzfarbstoff "enhanced green fluorescent protein" (EGFP) unter dem β -Actin Promotor exprimieren, zeigen eindeutig, daß die Oligodendrozyten und das Myelin im Empfängergewebe von den transplantierten neuronalen Stammzellen abstammen.



Die Na,K-ATPase ist eine heterodimere Ionenpumpe, die aus einer α - und einer β -Untereinheit besteht. Bei der α -Untereinheit ($\alpha 1$, $\alpha 2$ oder $\alpha 3$) handelt es sich um die katalytische Untereinheit der Na,K-ATPase, während die Funktion der β -Untereinheit ($\beta 1$, $\beta 2$ oder $\beta 3$) noch nicht genau verstanden ist. $\beta 2$ -defiziente Mäuse zeigen einen komplexen Phänotyp im zentralen Nervensystem, und die Tiere sterben während der dritten postnatalen Woche. Ein auffälliger Defekt im Nervensystem dieser Mutanten ist ein massiver apoptotischer Zelltod von Photorezeptoren. Differenzierte Photorezeptoren exprimieren die $\beta 2$ -Untereinheit. Damit beruht die Degeneration dieser Zellen vermutlich auf der Tatsache, daß sie in den $\beta 2$ -defizienten Mäusen keine funktionelle Na,K-ATPase besitzen.

In vitro Versuche haben gezeigt, daß verschiedene Kombinationen von α - und β -Untereinheiten funktionelle Na,K-ATPasen aufbauen können. Um diese Aussage *in vivo* zu überprüfen, wurde eine $\beta 2/\beta 1$ knock-in Mutante hergestellt, in der anstelle der $\beta 2$ - die $\beta 1$ -Untereinheit unter dem $\beta 2$ Promotor exprimiert wird. Im Gegensatz zu $\beta 2$ -defizienten Mäusen zeigen $\beta 2/\beta 1$ knock-in Mutanten keinen schweren Phänotyp, und erreichen ein normales Lebensalter. Der einzige Defekt, den man in $\beta 2/\beta 1$ knock-in Mutanten finden kann, ist ein leicht erhöhter, kontinuierlich verlaufender apoptotischer Zelltod der Photorezeptoren. In älteren Tieren führt diese Degeneration zu einer vollständigen Atrophie der äusseren nukleären Schicht.

Gliazellschicht + Oligodendrozyten aus
neuronalen Stammzellen
MAG-Ak färben Myelin axon

Literatur:

Ader, M., Meng, J., Schachner, M., and Bartsch, U. (1999) Formation of myelin following transplantation of EGF-responsive neural precursors into the retina of young postnatal mice. Submitted for publication.

Gage, F.H. (1998) Precursors of the central nervous system. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 8: 671-6.

Laeng, P., Molthagen, M., Gui-Xia Yu, E., and Bartsch, U. (1996) Transplantation of oligodendrocyte precursor cells into the rat retina: extensive myelination of retinal ganglion cell axons. *Glia*, 18: 200-210.

Magyar, J.P., Bartsch, U., Wang, Z.-Q., Howells, N., Aguzzi, A., Wagner, E.F., and Schachner, M. (1994) Degeneration of neural cells in the central nervous system of mice deficient in the gene for the adhesion molecule on glia, the $\beta 2$ subunit of murine Na,K-ATPase. *J. Cell Biol.*, 127: 835-845.

Molthagen, M., Schachner, M., and Bartsch, U. (1996) Apoptotic cell death of photoreceptor cells in mice deficient for the adhesion molecule on glia (AMOG, the $\beta 2$ -subunit of the Na,K-ATPase). *J. Neurocytol.*, 25: 243-255.

Weber, P., Bartsch, U., Schachner, M., and Montag, D. (1998) Na,K-ATPase subunit $\beta 1$ knock-in prevents lethality of $\beta 2$ deficiency in mice. *J. Neurosci.*, 18: 9192-9203.

Policlinique d'Ophtalmologie
Hôpital Cantonal Universitaire
Direktor: Prof. Dr. A.B. Safran
22 rue Alcide Jentzer
CH-1211 Genf 4

2

**XXVII. Jahrestagung der deutschsprachigen
Ophthalmo-Pathologen**
(Hamburg 21-22.9.1999)
Ph. de Gottrau

Patient A.R. geb. 1953
Ophthalmopath. Nr. OP 235/98
1 Schnitt, 1 Dia

Sebaceum Adenom einer Meibom-Drüse

Vorgeschichte

Seit 9 Monaten beklagte sich ein 45-jähriger Patient über ein rezidivierendes Chalazion des unteren linken Lides. Eine erste unvollständige chirurgische Entfernung hat histologisch nur entzündliche Zellen gezeigt. Einigen Monate später wurde eine breitere Exzision dieses gelbrotfarbigen Tumors gemacht. Anamnestisch entdeckt man ebenfalls, dass der Patient vor 3 Jahren wegen einem Colonkarzinom (Dukes C1) operiert wurde und an einem wenig differenzierten epidermoiden Karzinom der Mundhöhle gelitten hat.

Makroskopischer Befund

2 bräunlichen Gewebstücke mit Dimensionen von 7x6x4 und 5x2x2 mm.

Histopathologische Befunde

Die Gewebstücke zeigen kein oberflächliches Epithel ausser ganz peripher ein kleines Stück eines mehrschichtigen nicht verhornenden Plattenepithels mit Becherzellen. Im Stroma liegt ein papillär aufgebauter Tumor vor, der aus einem mehrschichtigen Epithel und teilweise aus einem gefässreichen unterliegenden Bindegewebe besteht. Die Tumorzellen, die nah um diese Gefässeachse angeordnet sind, zeigen eine klare Basophilie des Zytoplasma. Weiter zeigen diese Zellen ein grosses helles, teils klares Zytoplasma. Einige atypische Kerne und Mitosefiguren sind erkennbar. Die Ränder des Schnittes sind nicht überall tumorfrei.

Diagnose

Sebaceum Adenom der Meibom-Drüse im Rahmen eines Muir-Torre Syndroms

Diskussion

Sebaceum Adenom der Meibom-Drüse ist ein seltener Tumor des Lides, der oft klinisch als Chalazion fehldiagnostiziert wird. Wegen der bekannten Verbindung mit anderen Neoplasien im Rahmen des Muir-Torre Syndroms müssen immer zusätzliche internistische Untersuchungen durchgeführt werden. Dieses Syndrom wurde zum ersten Mal 1967 durch Muir beschrieben. Er berichtet von einem Patient mit zahlreichen Neoplasien im Bereich der Haut, des Gastrointestinaltraktes sowie des Pharynx. Dieses Syndrom trifft mehr Männer als Frauen (2:1) und scheint manchmal der phenotypische Ausdruck des sogenannten "Cancer family syndrome" zu sein. Eine bösartige Entwicklung eines sebaceum Adenom ist möglich. Histologisch können sebaceum Adenoma verschiedene Ausdrücke haben und nicht nur aus der Meibom-Drüse sondern ebenfalls aus der tarsalen oder epibulbären Bindehaut sich entwickeln.

Literatur

1. Anderson DE. An inherited form of large bowel cancer: Muir's syndrome. *Cancer* 45:1103-1107, 1980
2. Cohen PR et al. Sebaceous carcinomas of the ocular adnexa and the Muir Torre syndrome. *J Am Acad Dermatol* 27:279-280, 1992
3. Finan MC, Connolly SM. Sebaceous gland tumors and systemic disease: a clinicopathologic analysis. *Medicine* 63:232-242, 1984
4. Jakobiec FA et al. Unusual eyelid tumor with sebaceous differentiation in the Muir-Torre syndrome. *Ophthalmology* 95:1543-1548, 1988
5. Lynch et al. The cancer family syndrome: rare cutaneous phenotypic linkage of Torre's syndrome. *Arch Intern Med* 141:607-611, 1981
6. Meier-Gibbons F, Messmer E. Sebaceous gland adenoma of the palpebral conjunctiva in a patient with Muir-Torre-syndrome: a case report. *Graefe's Arch Clin exp Ophthalmol* 232:734-736, 1994
7. Muir EG et al. Multiple primary carcinimata of the colon, duodenum and larynx associated with keratoacanthoma of the face. *Br J Surg* 54:191-195, 1967
8. Torre D. Multiple sebaceous tumors. *Arch Dermatol* 98:549-551, 1968



Klinik für Ophthalmologie, Christian-Albrechts-Universität Kiel

„Riesenzellangiofibrom der Orbita“

K. Gebhardt

Anamnese und Klinik:

- 44-jährige Patientin
- seit 1996 rezidivierende, unspezifisch entzündliche Rötung und Schwellung des li Oberlides
- Juni 1998 akutes Oberlidhämatom li und
- UAK- Erstvorstellung:
Visus sc : bds. 1,2
VAA: RA: regelrecht
LA: temporales Oberlid mit livider, indolenter, kirschkernegroßer Schwellung, Tumor verschieblich
Motilität frei, keine Doppelbilder
- Fundus : bds. altersentsprechend unauffällig
- MRT: li Orbita: vom li oberen Orbitalrand semicircular nach lateral und kaudal auslaufende, glattbegrenzte Raumforderung mit kräftigem KM-Enhancement
Maße: 1,9 x 0,8 cm
präoperative Verdachtsdiagnose: „Hämangiom der Orbita“
- Juli 1998 transpalpebrale Tumorexstirpation

Makroskopischer Befund: 2,1 x 1,4 x 0,9 cm großes, stark vascularisiertes, an ein kavernoöses Hämangiom erinnerndes Exzidat

Mikroskopischer Befund: Gut abgrenzbarer Tumor mit dünner bindegewebiger Kapsel, welcher ausgedehnte Einblutungen aufweist. Tumorzellen überwiegend rundlich-ovalär bis spindelig, gelegentlich auch von polygonaler Struktur. Vielfach eingelagert bizarre Riesenzellen mit blüten- oder traubenartigen hyperchromatischen, teils vakuolisierten Kernen. Über größere Partien wirkt der Tumor zell dicht und relativ solide, stellenweise finden sich aber auch ödematös-myxoid aufgelockerte Areale. Auffallender Gefäßreichtum, teilweise mit verbreiterten oder auch hyalinisierten Wandungen. Bei einem Großteil dieser gefäßartigen Hohlräume handelt es sich jedoch immunhistochemisch nachgewiesen nicht um echte Gefäße, sondern um angioktoide Spaltbildungen. Diese werden häufig von Riesenzellen umgeben, sind optisch nahezu leer oder enthalten wenige Erythrozyten. Vereinzelt pigmentbeladene Makrophagen. Insgesamt geringe Mitoserate. Immunhistochemie: Tumor- und Riesenzellen positiv für Vimentin und CD 34, negativ für S 100, Aktin, smooth muscle actin, KIM1P, Zytokeratin
angioktoide Spalten negativ für Faktor VIII und CD31, KIS5 geringe Proliferationsaktivität

Diagnose: „Riesenzellangiofibrom“

Kommentar: Die Erstbeschreibung dieser neuen Entität ist auf Dei Tos und Mitarbeiter im Jahre 1995 zurückzuführen. Dabei handelt es sich um einen seltenen, benignen Weichteiltumor fibroblastären Ursprungs, welcher ausschließlich im Erwachsenenalter auftritt. Der Tumor entsteht bevorzugt im Bereich der Lider oder der Orbita mit Affinität zur Tränendrüse, die nicht selten involviert ist. Andere Manifestationen wie Submandibularregion, Mediastinum und Extremitäten wurden ebenfalls beobachtet. Charakteristischerweise zeigen die bisher beschriebenen Fälle eine eher längere klinische Anamnese ohne signifikantes Tumorwachstum. Spontane Einblutungen und eine daraus resultierende akute Größenzunahme scheinen aber möglich. Im Vordergrund der klinisch-ophthalmologischen Symptomatik stehen neben der Lidschwellung vor allem die Protrusio und Diplopie. Lokal destruktives Wachstum oder gar eine Metastasierung sind bislang nicht bekannt geworden. Da jedoch eine gewisse Neigung zur Rezidivbildung besteht und die Dignität durch die erst gering publizierte Fallzahl letztlich nicht sicher ist, sollte eine sorgfältige Nachbeobachtung erfolgen.

Bezüglich seiner morphologischen Merkmale ist das Riesenzellangiofibrom zwischen dem solitär fibrösen Tumor (SFT) einerseits und dem Riesenzellfibroblastom (GCF) andererseits einzuordnen. Typisch sind die überwiegend rundlich oder spindeligen Tumorzellen, die teils solide, teils aufgelockert myxoid, aber ohne erkennbares Muster gelagert sind. Im Gegensatz zum SFT finden sich vielfach bizarre Riesenzellen, die nicht selten irregulär verzweigte pseudovasculäre Spalträume umsäumen. Letztere sind jedoch verglichen mit dem GCF nicht obligat. Wie dieses ist das Riesenzellangiofibrom sehr gefäßreich, läßt sich entgegen dem GCF aber gut abgrenzen. Immunhistochemisch weisen sowohl Riesenzellangiofibrome als auch SFT und GCF überwiegend gleiche Charakteristika auf. Die in allen Fällen nachgewiesene strenge Positivität für CD34 und Vimentin läßt eine enge verwandtschaftliche Beziehung vermuten. In wie weit Riesenzellangiofibrome möglicherweise auch nur als seltene Variante des einen oder anderen Tumors zu interpretieren ist, bleibt offen.

Literatur:

- 1.) Dei Tos A.P., Seregard St., Calonje E., Chan J.K.C., Fletcher C.D.: Giant cell angiofibroma. A distinctive orbital tumor in adults. Am J Surg Pathol 1995 Nov;19(11):1286-93
- 2.) Fletcher C.D.: Recent developments in soft tissue tumors. Verh Dtsch Ges Pathol 1998;82:33-46
- 3.) Fukunaga M., Ushigome S.: Giant cell angiofibroma of the mediastinum. Histopathology 1997;30:187-9
- 4.) Ganesan R., Hammond C.J., Van der Walt G.D.: Giant cell angiofibroma of the orbit. Histopathology 1997;30:93-6
- 5.) Mikami Y., Shimizu M., Hirokawa M., Manabe T.: Extraorbital giant cell angiofibromas. Mod Pathol 1997 Nov;10(11):1082-7
- 6.) Silverman J.S., Tamsen A.: A cutaneous case of giant cell angiofibroma occurring with dermatofibrosarcoma protuberans and showing bimodal CD34+ fibroblastic and FXVIIIa+ histiocytic immunophenotype. J Cutan Pathol 1998 May;25(5):265-70

XXVI. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)
Hamburg, 21./22. September 1999
Vortrag Nr. 6

Patientin: Gertrud S., geb. 01.03.39
Histologie-Nr.: 99-82

Harriet Schneider
Univ.-Augenklinik
Sigmund-Freud-Str. 25
D-53105 Bonn

Nekrobiotisches Xanthogranulom ohne systemische Manifestation?

Anamnese und klinische Befunde:

Im Januar 1999 stellte sich uns die Patientin zur Entfernung seit zehn Jahren bestehender Xanthelasma an beiden Ober- und Unterlidern vor.

Bei der Untersuchung fiel insbesondere eine gelblich-braune plaqueartige Veränderung mit feinen dunklen Linien im Bereich des linken Nasenrückens durch ihre Prominenz auf. Palpatorisch handelte es sich um ein induriertes, verschiebliches und indolentes Knötchen. Der ophthalmologische Befund zeigte ansonsten keine Besonderheiten.

Da bei der Patientin bereits 1984 histologisch gesicherte Xanthelasma von beiden Oberlidern und aus dem nasalen Unterlidbereich entfernt worden waren, vermuteten wir das Vorliegen eines Fadengranuloms. Es erfolgte die Exzision des laut Aussage des Hausaugenarztes seit 1987 unverändert bestehenden Tumors. Intraoperativ stellte sich die Läsion als sehr derb und nur schlecht von der Umgebung abgrenzbar dar. Auf eine Hautexzision aus dem auffallend pigmentierten Areal wurde aufgrund der ungewöhnlichen Operationsverhältnisse verzichtet.

Bei der Kontrolluntersuchung im Juni 1999 war der ehemalige Exzisionsbereich völlig reizfrei, es bestand noch eine geringe Schwellung ohne palpable Resistenz. Die anfangs beschriebene Hautpigmentierung war unverändert.

Eigenanamnese:

arterielle Hypertonie, Adipositas, seit vielen Jahren bekannte Hypercholesterinämie, anamnestisch Neigung zu allergischer Hautreaktion mit Quaddelbildung

Laborchemische Parameter:

Mittelgradige Hypercholesterinämie mit Erhöhung des LDL-Cholesterinanteils

Immunglobuline: IgG, IgA, IgM im Normbereich, IgE deutlich erhöht

keine Paraproteine im Serum oder Urin

Histopathologischer Befund:

Makroskopisch: auffallend derbes gelbliches Gewebstück 10 x 10 x 6 mm mit zipfligen Rändern

Mikroskopisch: dichtes Bindegewebe mit zahlreichen Nestern von Histozyten, die zum Teil ein schaumig vakuolisiertes Zytoplasma aufweisen; fokale Lymphozyteninfiltrate vorwiegend um einige gruppierte Fettvakuolen im Randbereich des Präparats, wenige kleine mehrkernige Riesenzellen, wenige Plasmazellen, angedeutete Nekrosen mit einigen Cholesterinspalten, in der Peripherie Anschnitte ebenfalls entzündlich infiltrierter quergestreifter Muskelfasern, mehr verdrängend als infiltratives Wachstum, keine Vaskulitis, kein polarisierendes Fremdkörpermaterial bis auf intraoperativ eingebrachte Fäden.

Histologische Diagnose:

Nekrobiotisches Xanthogranulom ?

Diskussion:

Das nekrobiotische Xanthogranulom wurde von Kossard und Winkelmann 1980 als eigenständiges Krankheitsbild beschrieben [1].

Es handelt sich dabei um eine chronische und oft fortschreitende Erkrankung des mittleren und höheren Lebensalters ohne Geschlechtsbevorzugung. Kennzeichnend ist das Auftreten von Hautläsionen, charakteristischerweise verbunden mit Paraproteinämie.

Dabei findet man Papeln, Knötchen oder indurierte Plaques von gelblich-rötlicher bis bräunlicher Farbe mit einer Tendenz zur Ulzeration. Die Prädilektionstellen sind Kopf, Stamm und proximale Gliedmaßen. Insbesondere sind periorbitale Läsionen häufig und diagnoseweisend. Sie erinnern oft an Xanthelasmern, weisen aber typischerweise eine Induration auf. Augenbeschwerden wie Konjunktivitis, Keratitis, Episkleritis, Uveitis und Infiltration der Orbita sind beschrieben [2].

Die histologische Diagnostik stützt sich auf die von Finan und Winkelmann erarbeiteten lichtmikroskopischen Kriterien [3].

Kennzeichnend sind dabei Infiltrate von xanthomatös veränderten Histozyten, Riesenzellen und Lymphozyten in der Dermis oder Subcutis. Fokale Kollagennekrosen mit hyaliner Verquellung stellen das Zentrum der typischen Granulome dar oder unterteilen in Form von breiten azellulären Bändern das Gewebe. Bei den Touton-Riesenzellen und Fremdkörperriesenzellen werden eine auffallend irreguläre Form oder bizarre Anordnung der Zellkerne beschrieben. Als weitere inkonstant ausgeprägte aber charakteristische Veränderungen gelten das Auftreten von Cholesterinspalten und Lymphfollikel. Eine nennenswerte Vaskulitis fehlt.

Da bisher bei über 90% der Fälle eine Paraproteinämie, meist monoklonale Banden von IgG oder selten IgA, nachgewiesen werden konnte, ist eine laborchemische Untersuchung der Verdachtsfälle unabdingbar. Nur in Ausnahmefällen wurde ein echtes Plasmozytom oder eine lymphoproliferative Erkrankung gefunden [2].

Hypercholesterinämie, erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit, Kryoglobulinämie und Leukopenie findet man in absteigender Häufigkeit.

Die systemischen Erscheinungen können vielfältig sein. Beschrieben sind Lymphadenopathie, Hepatomegalie, Splenomegalie, Schleimhautläsionen und pulmonale sowie myocardiale Herde mit EKG-Veränderung [4].

Differentialdiagnostische Überlegungen :

In unserem Fall sind über einen Beobachtungszeitraum von über zehn Jahren keine wegweisenden systemischen Veränderungen dokumentiert. Auch der Lokalbefund läßt die für das nekrobiotische Xanthogranulom als typisch beschriebenen klinischen Merkmale wie Neigung zur Progression und Ulzeration vermissen.

Diese umschriebene subcutane Bindegewebsproliferation mit auffallenden fokalen Histozyteninfiltraten läßt differentialdiagnostisch auch an ein fibröses Histozytom denken [5].

Wir möchten diese Überlegungen und die Möglichkeit, daß es sich auch um ein reaktives Geschehen, etwa nach vorangegangener Xanthelasmenentfernung, handeln könnte, zur Diskussion stellen.

[1] Kossard S, Winkelmann RK. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. J Am Acad Dermatol 1980; 3: 257-70

[2] Mehregan DA, Winkelmann RK. Necrobiotic xanthogranuloma. Arch Dermatol 1992; 128: 94-100

[3] Finan MC, Winkelmann RK. Histopathology of necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. J Cutan Pathol 1987; 14(2): 92-9

[4] Umbert I, Winkelmann RK. Necrobiotic xanthogranuloma with cardiac involvement. Br J Dermatol 1995; 133(3): 438-43

[5] Zelger BG, Zelger B. Dermatofibroma. A clinico - pathological classification scheme. Pathologe 1998; 19(6): 412-9

Mukoepidermoides Karzinom des Lides mit orbitaler Invasion



Histologie-Nr.: 98-2156
Anlage: 1 HE-Schnitt

Dr. Stefan Dithmar
L.F. Montgomery Laboratory of Ophthalmic Pathology
Department of Ophthalmology
Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia
(Direktor: Prof. Dr. H.E. Grossniklaus)

Anamnese und klinischer Befund

Der 53jährige Patient bemerkte eine Schwellung oberhalb des linken Augenlides. Die klinische Untersuchung ergab einen 1x1 cm großen Tumor, welcher oberhalb des Tarsus direkt unterhalb des Orbitadaches tastbar war. Die über der Läsion befindliche Haut und der obere Bindehautfornix waren unauffällig. Die Läsion wurde biopsiert. Histologisch handelte es sich um ein mukoepidermoides Karzinom. Der Tumor wurde unter Verwendung der Mohs-Technik exzidiert (1), wobei sich eine ausgedehnte Tumordinfiltration sowohl nach nasal und temporal als auch in die Tiefe zeigte. Eine Biopsie des supratrochlearen Gefäßnervenbündels zeigte eine perineurale Tumordinvasion in die Orbita. Es erfolgte daraufhin die Exenteration.

Histologischer Befund

Das Biopsiepräparat des Tumors (Nr.98-2156) zeigt fibrovaskuläres Gewebe mit Tumordinfiltration. Der Tumor besteht aus Strängen und Inseln pleomorpher Zellen mit hoher Kern-Plasma-Relation. Z.T. sind die Tumorzellen in Drüsenkonfiguration angeordnet. Die Zellkerne haben prominente Nukleoli. Mitosen sind in einer Häufigkeit von 1 pro 40x Mikroskopierfeld zu erkennen. Einzelne Zellen haben PAS-positives Material in ihrem Zytoplasma. Spezialfärbungen (Mucicarmin, Alzian Blau) zeigen, daß es sich hierbei um Muzin handelt. Die Biopsie des Gefäßnervenbündels zeigt den gleichen histologischen Befund. Es besteht eine deutliche perineurale Tumorzellinfiltration.

Das Exenterationspräparat zeigt Foci von Tumorzellen in der posterioren oberen Orbita. Die chirurgischen Schnittländer sind frei von Tumorzellen.

Kommentar

Mukoepidermoide Karzinome setzen sich aus Plattenepithelzellen, Basalzellen und Muzin-produzierenden Zellen zusammen. Das von den letzteren produzierte Sekret besteht vorwiegend aus sauren Mukopolysacchariden und kann sowohl intra- als auch extrazellulär, meist als Ansammlung in epithelausgekleideten zystischen Räumen vorkommen. Die Schleimsekretion kann durch Mucicarmin, Alzian Blau oder mit der kolloidalen Eisenreaktion nachgewiesen werden.

Mukoepidermoide Karzinome treten am häufigsten in den Speicheldrüsen auf und machen dort ca. ein Viertel aller primären Karzinome aus (2), des weiteren finden sich Mukoepidermoidkarzinome im Respirationstrakt (3-6) und an anderen seltenen Lokalisationen (7-13).

Im Bereich der Augen und okulären Adnexe wurden Mukoepidermoidkarzinome an folgenden Lokalisationen beschrieben:

Bindehaut: Mukoepidermoide Karzinome der Bindehaut sind meist perilimbär lokalisiert (14-21), wurden aber auch in der inferioren Bindehautumschlagsfalte (15,22,23) und am Haut-Bindehaut-Übergang beobachtet (24). Klinisch ist es nicht möglich, diese Tumoren von Plattenepithelkarzinomen zu unterscheiden. Mukoepidermoide Karzinome verhalten sich aggressiver als Plattenepithelkarzinome, können früh das subepitheliale Gewebe infiltrieren und führen häufiger zu orbitaler und intraokularer Invasion. Alle bisher berichteten konjunktivalen Mukoepidermoidkarzinome zeigten eine intraokulare oder orbitale Tumordinvasion, eine Metastasierung ist hingegen bisher nicht berichtet worden.

Tränendrüse: Trotz der morphologischen Ähnlichkeit zwischen Speicheldrüse und Tränendrüse sind Mukoepidermoidkarzinome der Tränendrüse sehr selten. Sie gehen von den duktalem Epithelzellen aus und imponieren klinisch als langsam wachsende Tumoren, die Schmerzen verursachen können, wenn sie perineural invasiv wachsen (25-30).

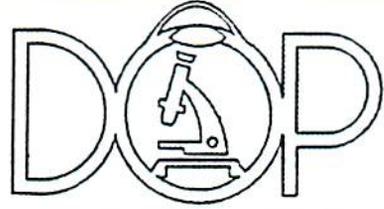
Tränensack: Mukoepidermoidkarzinome können mitunter auch ihren Ursprung von den ableitenden Tränenwegen aus nehmen (31-34).

Die Muzin-produzierende Komponente innerhalb mukoepidermoider Karzinome kann gelegentlich sehr gering und daher nur schwer zu entdecken sein. Dies ist insbesondere der Fall in wenig differenzierten Tumoren und bei Rezidiven. Von Bedeutung ist daher die Beurteilung von PAS-Schnitten und bei Verdacht die Anfertigung von Muzin-spezifischen Spezialfärbungen.

Die Lokalisation des mukoepidermoiden Karzinoms bei dem hier vorgestellten Fall ist ungewöhnlich und bisher nicht beschrieben worden. Der Ursprungsort des Karzinoms kann eine akzessorische Tränendrüse, ein Ausführungsgang der Tränendrüse oder auch die Bindehaut sein. Letzteres ist allerdings unwahrscheinlich, da der obere Bindehautfornix bei der Untersuchung unauffällig war.

Literatur:

1. Shriner DL, McCoy DK, Goldberg DJ, et al. Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:79-97
2. Gray JM, Hendrix RC, French AJ. Mucoepidermoid tumors of salivary glands. *Cancer* 1963;16:183-194
3. Thomas K. Mucoepidermoid carcinoma of the larynx. *J Laryngol Otol* 1971;85:261-267
4. Trentini GP, Palmieri B. Mucoepidermoid tumor of the trachea. *Chest* 1972;62:336-338
5. Turnbull AD, Huvos AG, Goodner JT, et al. Mucoepidermoid tumors of bronchial glands. *Cancer* 1971;28:539-544
6. Jakasa D, Roglic M. Mucoepidermoid tumour of the lung. *Acta med Jugosl* 1978;32:369-377
7. Patchefsky AS, Frauenhoffer CM, Krall RA, et al. Low-grade mucoepidermoid carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med* 1979;103:196-198
8. Heidelberger KP, Batsakis JG. Mucoepidermoid carcinoma of the tongue. *J Laryngol Otol* 1973;87:1239-1242
9. Weitzner S. Mucoepidermoid carcinoma of esophagus: Report of a case. *Arch Pathol Lab Med* 1970;90:271-273
10. John AC. Mucoepidermoid carcinoma of the ethmoid sinus. *J Laryngol Otol* 1977;91:527-533
11. Wenig BL, Sciubba JJ, Goodman RS, et al. Primary cutaneous mucoepidermoid carcinoma of the anterior neck. *Laryngoscope* 1983;93:464-467
12. Rhatigan RM, Roque JL, Bucher RL. Mucoepidermoid carcinoma of the thyroid. *Histopathology* 1984;8:847-860
13. Pizzola LE, Drut R. Mucoepidermoid carcinoma of the liver. *Am J Clin Pathol* 1971;56:758-761
14. Seitz B, Henke V. Mucoepidermoides Karzinom der epibulbären Bindehaut mit diffuser intraokularer Epithelinvasion. *Klin Monatsbl Augenheilk* 1995;207:264-265
15. Rao NA, Font RL. Mucoepidermoid carcinoma of the conjunctiva: A clinicopathologic study of five cases. *Cancer* 1976;38:1699-1709.
16. Searl SS, Krigstein HJ, Albert DM, Grove AS Jr. Invasive squamous cell carcinoma with intraocular mucoepidermoid features. Conjunctival carcinoma with intraocular invasion and diphasic morphology. *Arch Ophthalmol* 1982;100:109-111
17. Gamel JW, Eiferman RA, Guibor P. Mucoepidermoid carcinoma of the conjunctiva. *Archives of Ophthalmology* 1984;102:730-731
18. Brownstein S. Mucoepidermoid carcinoma of the conjunctiva with intraocular invasion. *Ophthalmology* 1981;88:1226-30
19. Carrau RL, Stillman E, Canaan RE. Mucoepidermoid carcinoma of the conjunctiva. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 1994;10:163-168
20. Margo CE, Groden LR. Intraepithelial neoplasia of the conjunctiva with mucoepidermoid differentiation. *Am J Ophthalmol* 1989;108:600-601
21. Ullman S, Augsburg J, Brady LW. Fractionated epibulbar I-125 plaque radiotherapy for recurrent mucoepidermoid carcinoma of the bulbar conjunctiva. *Am J Ophthalmol* 1995;119:102-3
22. Wesendahl T. Mucoepidermoidkarzinom des Lides. XXV. Jahrestagung der DOP 1997
23. Biswas J, Datta M, Subramaniam N. Mucoepidermoid carcinoma of the conjunctiva of the lower lid. *Ind J Ophthalmol* 1996;44:231-3
24. Herschhorn BJ, Jakobiec FA, Hornblass A. Mucoepidermoid carcinoma of the palpebral mucocutaneous junction. *Ophthalmology* 1983;90:1437-46
25. Malhotra GS, Paul SD, Batra DV. Mucoepidermoid carcinoma of the lacrimal gland. *Ophthalmologica* 1967;153:184-190.
26. Wagoner MD, Chuo N, Gonder JR, et al. Mucoepidermoid carcinoma of the lacrimal gland. *Ann Ophthalmol* 1982;14:383-386.
27. Pulitzer DR, Eckert ER. Mucoepidermoid carcinoma of the lacrimal gland. An oxyphilic variant. *Arch Ophthalmol* 1987; 105:1406-1409.
28. Levin LA, Popham J, To K, et al. Mucoepidermoid carcinoma of the lacrimal gland. Report of a case with oncocyctic features arising in a patient with chronic dacryocystitis. *Ophthalmology* 1991;98:1551-1555.
29. Wright JE, Rose GE, Garner A. Primary malignant neoplasms of the lacrimal gland. *Br J Ophthalmol* 1992;76:401-407.
30. Eviatar JA, Hornblass A. Mucoepidermoid carcinoma of the lacrimal gland: 25 cases and a review and update of the literature. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 1993;9:170-81
31. Ni C, Wagoner MD, Wang WJ, et al. Mucoepidermoid carcinomas of the lacrimal sac. *Arch Ophthalmol* 101:1572, 1983.
32. Khan JA, Sutula FC, Pilch BZ, Joseph MP. Mucoepidermoid carcinoma involving the lacrimal sac. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg* 4:153, 1988.
33. Bambirra EA, Miranda D, Rayes A. Mucoepidermoid tumor of the lacrimal sac. *Arch Ophthalmol* 1981;99:2149-50
34. Blake J, Mullaney J, Gillian J. Lacrimal sac mucoepidermoid carcinoma. *Br J Ophthalmol* 1986;70:681-5

 <p>XXVII Jahrestagung Hamburg 1999</p>	<p>Universitäts Krankenhaus Eppendorf</p> <p>Augenklinik und Poliklinik (Ärztl. Direktor: Prof. G. Richard) Martinistrasse 52 20246 Hamburg</p>	
--	---	---

HPV 20-, HPV 23- und HPV DL332-positives, solitäres Syringom der Lidkante

A. Assadoulina, Hamburg/Ufa

Fall: M.G., 57 Jahre
Hist. Nr.: 19078 / E - 23966/97

Klinische Vorgeschichte:

Ein 57-jähriger Patient stellte sich vor mit 10-jähriger Anamnese eines sehr langsam wachsenden, rötlichen Oberlidtumores in der Mitte des Lidrandes rechts, mit der Grösse 6x4,5mm. Die Läsion wurde klinisch als Papillom diagnostiziert. Nach der Exzision des Tumores wurde die Biopsie halbiert, um eine Hälfte histologisch und eine andere Hälfte virologisch untersuchen zu können.

Mikroskopischer Befund:

Anschnitte des Lides mit einem verhorntes Plattenepithel an der Oberfläche; Ausbildung von Haarbälgen. In der Tiefe Bindegewebe und quergestreifte Muskulatur. Im Zentrum des Präparates zwei dicht nebeneinander liegende, nach außen scharf begrenzte Knoten. Diese mit mehreren, teils zystisch ausgeweiteten, teils in verzweigten Bändern mit spaltartiger Lichtung angeordneten Schweißdrüsenformationen. In den Lichtungen helles flockiges zellfreies Material. Beschriebene drüsige Formationen mit zweischichtiger Epithelauskleidung. Dazwischen ein teils fibrosiertes, teils myxoid aufgelockertes Stroma. Wulstig aufgeworfenes Plattenepithel an der Oberfläche.

Histologische Diagnose: Syringom der Lidkante.

Nachweisverfahren für HPV in der Probe und virologischer Befund:

Die Untersuchung der Biopsie erfolgte in der Abteilung für Tumovirus-Charakterisierung des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) in Heidelberg. Zum Nachweis einer HPV-Infektion wurde DNA aus der Gewebeprobe extrahiert und für die "nested" PCR-Amplifikation HPV spezifischer Sequenzen eingesetzt. Die PCR Produkte wurden kloniert, sequenziert und einem Vergleich mit bekannten HPV DNA Sequenzen unterzogen. Mehrere verschiedene HPV-DNA-Sequenzen wurden identifiziert: HPV 20 in einem Klon, HPV 23 in 9 Klonen und DL 332 (HPV 5 - verwandt) in einem Klon.

Kommentar:

In dem Syringom des Lidrandes des hier vorgestellten Patienten wurden HPV 20-, HPV 23- und DL332 nachgewiesen.

Infektionen mit humanem Papillomavirus (HPV) kommen kutan sowie an der Mukosa vor und können für eine Entartung von Zellen mitverantwortlich sein.

Das Syringom ist ein häufiger Tumor der Schweißsdrüsen im periokulären Bereich bei jungen Frauen, wobei solitäre Syringome sehr selten vorkommen. Die Pathogenese des Syringoms ist nicht ganz geklärt (1). Eine maligne Entartung dieses primär gutartigen Tumors ist aus seltenen Fällen bekannt (2). Ein Fall eines ekkrinen syringoiden Karzinom mit HPV 5-Nachweis wurde bei einem Patient beschrieben (3).

Neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß HPV auch in der normalen Epidermis gefunden werden kann (4); daneben ist aber auch ein kausaler Zusammenhang zwischen Entartung von Zellen und HPV-Infektion (besonders bei zusätzlicher UV-Einwirkung) in epidemiologischen und in vitro Studien gezeigt worden (5,6).

Literatur:

1. Henner MS, Shapiro PE, Ritter JH, Leffel DJ, Wick MR. Solitary syringoma. Report of five cases and clinicopathologic comparison with microcystic adnexal carcinoma of the skin. *Am J Dermatopathol* 1995; 17(5):465-470.
2. Martorina M, Capoferri C, Dessanti P. Chondroid syringoma of the eyelid. *Int Ophthalmol* 1993; 17(5): 285-288
3. Beaulieu P, Blanchet-Bardon C, Breitburd F, Verola O, Favre M, Dubertret L. Epidermodysplasie verruciforme et carcinome syringoide eccrine. *Ann Dermatol Venerol* 1993, 120:833-835.
4. Astori G, Lavergne D, Benton C, Höckmayr B, Egawa K, Garbe C, de Villiers EM. Human papillomavirus are commonly found in normal skin of immunocompetent hosts. *J Invest Dermatol* 1998; 110:752-55
5. Boshart M, Gissmann L, Ikenberg H, Kleinheinz A, Scheurlen W, zur Hausen H. A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer. *EMBO J* 1984;3:1151-1157.
6. Dürst M, Dzarlieva-Petrusevska RT, Boukamp P, Fusenig NE, Gissmann L. Molecular and cytogenic analysis of immortalized human primary keratinocytes obtained after transfection with human papillomavirus type 16 DNA. *Onkogene* 1987; 1:251-256.

Dr. med. Adèle Assadoullina

Universitäts-Augenklinik Eppendorf, Martinistraße 52, 20251 Hamburg

assadoullina@uke.uni-hamburg.de

assadoullina@flashmail.com

*XXVI. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)
Hamburg, 21./22. September 1999*

Tagungsprogramm-Nr. 9
Patient: E., Eva-Christine, geb. 23.05.1965
Histologie-Nr. 98-119/120 und 98-169

PD Dr. Karin U. Löffler
Univ.-Augenklinik, Venusberg
D-53105 Bonn

Sklerosierendes Lipogranulom im medialen Kanthus

Vorgeschichte:

Die Patientin stellte sich mit einer schmerzlosen, verhärteten Rötung und Schwellung im Bereich des medialen Kanthus links und Tränenwegsverschluß auf dieser Seite bei uns vor. Eine Therapie mit Antibiotika (lokal und systemisch) blieb erfolglos. Anamnestisch war die Patientin als Kind (also vor mehr als 30 Jahren) wegen einer gleichseitigen Dacryocystitis behandelt worden. Die übrige okuläre und allgemeine Anamnese war unauffällig. Wir entschlossen uns daraufhin, insbesondere im Hinblick auf ein mögliches Lymphom, zu einer Probeexzision (98-119/120). Nach Diagnosestellung erfolgte ein ausgedehnterer Eingriff, bei dem sich zeigte, daß die Läsion sich bis in die temporale Orbita und im Bereich des medialen Kanthus bis in das Oberlid hinein erstreckte. Nach weitgehender Resektion des Tumors (98-169) ist die Patientin seitdem jedoch beschwerde- und rezidivfrei.

Histopathologischer Befund (98-119/120 und 98-169):

Makroskopisch: mehrere unterschiedlich große und unregelmäßig begrenzte Gewebsfragmente von relativ fester Konsistenz, z.T. gelblich imponierend

Mikroskopisch: Es findet sich Bindegewebe und quergestreifte Muskulatur, durchsetzt von einem lipogranulomatösen Entzündungszellinfiltrat mit zahlreichen Fettvakuolen unterschiedlicher Größe, die von Fremdkörper-Riesenzellen umgeben sind; außerdem erkennt man viele Makrophagen mit schaumigem Zytoplasma und Eosinophile. Kollagennekrosen sind nicht nachweisbar.

Biochemische Analyse:

Die Untersuchung des Gewebes mittels Massen-, Infrarot- und Kernspin-Spektroskopie zeigt das Vorliegen von Triglyceriden (vorwiegend bestehend aus Oleat und zu geringeren Anteilen auch aus Palmitat und Stearat; 2.5 mg gegenüber 0.16 mg im Kontrollgewebe).

Histologische Diagnose:

Sklerosierendes Lipogranulom des medialen Kanthus

V.a. "Oleatom" nach Tränenwegspombe

Diskussion:

Die Differentialdiagnose des Lipogranuloms im Bereich des Lides und der Orbita umfaßt eine Reihe verschiedener Erkrankungen. Erwähnt seien hier der Vollständigkeit halber u.a. die Beteiligung bei juvenilem Xanthogranulom, M. Erdheim-Chester oder nekrobiotischem Xanthogranulom, die in unserem Fall jedoch sicher nicht zur Diskussion stehen, da es sich bei unserer Patientin um eine vollständig gesunde junge Frau handelte. Am wahrscheinlichsten war eigentlich das Vorliegen eines „Paraffinoms“, das im Lidbereich typischerweise nach endonasalen chirurgischen Eingriffen an den Nasennebenhöhlen auftritt und ein identisches histologisches Bild aufweist. Entgegen unserer Erwartung zeigte die biochemische Analyse jedoch kein Paraffin, sondern Triglyceride (vorwiegend mit Oleat und Palmitat). Für das Vorliegen eines Lipoms gab es keinen Anhalt, und will man sich nicht mit der etwas unbefriedigenden Diagnose eines Pseudotumors begnügen, so bleibt letztendlich nur die 30 Jahre zurückliegende Behandlung der Dacryocystitis als Ursache. Möglicherweise war das Röntgen-Kontrastmittel Lipiodol, das früher im Rahmen solcher Erkrankungen benutzt wurde, der Auslöser. Dieses entspricht in seinem Lipidmuster weitgehend den bei uns nachgewiesenen Stoffen. Die Tatsache, daß es sich bei unserer Patientin im Gegensatz zu körperfremdem Paraffin um körperverwandte Triglyceride handelte, ist eventuell für den immensen zeitlichen Abstand zwischen Applikation und entzündlicher Reaktion verantwortlich.

Literatur:

1. Baumann HE (1976) Rezidivierendes, infiltrativ destruierendes Lipogranulom nach „Tränenwegspombe“. Klein Monatsbl Augenheilkd 168, 67-68
2. Cornblath WT, Dotan SA, Trobe JD, Headington JT (1992) Varied clinical spectrum of necrobiotic xanthogranuloma. Ophthalmology 99, 103-107
3. Crehange JR, Arouette J, Mouly R, Riviere R, Grupper Ch (1970) Vaseline palpebraux apres injections medicamenteuses dans les voies lacrymales. Bull Soc Ophthalmol Fr 70, 1202-1206
4. Eifrig DE (1968) Lipid granuloma of the orbit. Arch Ophthalmol 79, 163-165
5. Geiger K, Witschel H, Büttner C (1993) Chronische Lipogranulome (Paraffingranulome) der Lider und der Orbita nach endonasaler Nebenhöhlenoperation. Laryngo-Rhino-Otol 72, 356-360
6. Hanssens M, Poelman J (1988) Sclerosing lipogranuloma of the orbit. Bull Soc belge Ophtalmol 227, 35-46
7. Hermann B, Rozot P, Baylac F, Civit T, Reynal C, Ketema MA (1996) Lipogranulome de l'orbite. A propos d'un cas. J Fr Ophthalmol 19, 780-784
8. Lieb W (1987) Paraffingranulom des Unterlides. Klein Mbl Augenheilk 190, 125-126
9. Matsuda T, Shichiri Y, Hida S, Okada Y, Takeuchi H, Nakashima Y, Yoshida O (1988) Eosinophilic sclerosing lipogranuloma of the male genitalia not caused by exogenous lipids. J Urol 140, 1021-1024
10. Robertson DM, Winkelmann RK (1984) Ophthalmic features of necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. Am J Ophthalmol 97, 173-183
11. Stempel I (1987) Orbitale Lipogranulome. Ophthalmologica 195, 104-108
12. Struck HG, Tost F (1992) Die „Tränenwegspombe“ – Indikation und Risiken. Aktuelle Augenheilkunde 17, 153-156
13. Thiel R (1970) Therapie der Augenkrankheiten mit diagnostischen Hinweisen. Fibel für Praxis und Klinik. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
14. Witschel H, Geiger K (1994) Paraffin induced sclerosing lipogranuloma of eyelids and anterior orbit following andonasal sinus surgery. Br J Ophthalmol 78, 61-65



Der Schwellkörper der ableitenden Tränenwege des Menschen

A. Thale

Obwohl die physiologischen Mechanismen des Tränenabflusses seit mehr als einem Jahrhundert untersucht werden, hat man die pathophysiologischen Prozesse der funktionellen Tränenwegsinsuffizienz bislang noch nicht verstanden. So kann man sich beispielsweise nicht erklären, warum manche Patienten ohne ersichtliche Erkrankungen an Epiphora leiden, obwohl die ableitenden Tränenwege durchgängig und spülbar sind.

Henle hat 1866 einen Gefäßplexus beschrieben, der das Lumen des Tränensacks und des Tränennasengangs umgibt (Henle 1866). Das Gefäßsystem ist kaudal mit dem Schwellkörper der unteren Nasenmuschel verbunden (Duke-Elder 1961, Thale et al. 1998). Obwohl mehr als 2/3 des knöchernen Kanals zwischen Orbita und unterer Nasenmuschel von dem Gefäßplexus ausgefüllt werden, wird in keinem Anatomie-Lehrbuch auf seine Existenz hingewiesen.

Innerhalb des Gefäßplexus können drei Gefäßtypen unterschieden werden:

- 1) Es lassen sich sog. **Sperrarterien** identifizieren, die neben dem typischen Arterienwandaufbau eine zusätzlich zur Media lumenseitig angeordnete Längsmuskelschicht besitzen. Sie sind u. a. aus der Haut, dem Ösophagus und dem Ovar bekannt und können den Zufluss von Blut zu den nachfolgenden Gefäßgebieten regulieren.
- 2) Desweiteren kommen weitulmige, knäueförmig verzweigte Venen vor, die in der Lage sind, ein enormes Blutvolumen zu speichern. In Anlehnung an die Nomenklatur der Nasenmuscheln werden diese Gefäße als **Kapazitätsvenen** bezeichnet. Die meisten Venen haben einen Durchmesser zwischen 0,2-0,5 mm. Gewöhnlich verfügt die Intima über eine dünne subendotheliale Bindegewebsschicht, die aber auch fehlen kann. Die Media ist nur schwach ausgebildet, die kollagenfaserreiche Adventitia ist hingegen gut entwickelt. Venenklappen kommen in diesen Venen nicht vor.
- 3) Innerhalb der Kapazitätsvenen kommen häufig Gefäßabschnitte mit einer kräftig ausgebildeten Muskelschicht vor. Bei Kontraktion sind diese als **Sperr- oder Drosselvenen** bezeichneten Gefäßabschnitte in der Lage, den venösen Abstrom von Blut zu regulieren. Media und Adventitia sind in einem solchen Gefäßabschnitt gut entwickelt, es lassen sich zirkulär angeordnete Muskelfasern nachweisen.

Sperrarterien und Kapazitätsvenen stehen über ein subepithelial gelegenes Kapillargeflecht miteinander in Verbindung. Arteriovenöse Anastomosen können nachgewiesen werden.

Welche funktionelle Bedeutung kommt diesem Gefäßsystem zu, dass aufgrund seiner Gefäßmorphologie mit einem Schwellkörper verglichen werden kann?

Das Vorkommen ausgedehnter Venengeflechte im Bereich verschiedener Hohlorgane wie Speiseröhreneingang, Analkanal, Scheideneingang oder Harnröhre ist bekannt. Die

Venengefächte sind hier für den Verschluss der Hohlorgane von Bedeutung und erleichtern infolge ihrer Nachgiebigkeit ein rasches Durchtreten grösserer fester und flüssiger Bestandteile. In den ableitenden Tränenwegen ermöglichen Sperrarterien, Kapazitäts- und Drosselvenen den Verschluss des Tränenwegslumens mit konsekutiver Regulation des Tränenabflusses. Wenn der „Netto-Blutabfluss“ aus dem Schwellkörper geringer ist als der „Netto-Blutzufluss“, dehnt sich das Gewebe innerhalb des knöchernen Kanals aus, engt das Tränenwegslumen ein und vermindert den Tränenabfluss. Dieser Mechanismus spielt beim Eindringen von Fremdkörpern in das Auge eine Rolle: Nicht nur die Produktion von Tränenflüssigkeit wird gesteigert, sondern auch der Tränenabfluss wird vermindert oder aufgehoben, um den Fremdkörper herauszuspülen. Das Auftreten von Epiphora trotz frei spülbarer Tränenwege kann über folgenden Mechanismus erklärt werden: Funktionsstörungen der spezialisierten Gefässe können zu Störungen im Tränenabfluss, zu Stauungszuständen oder zum vollständigen Verschluss der ableitenden Tränenwege führen. Auslöser solcher Funktionsstörungen können beispielsweise allergische Konjunktivitis, Rhinitis allergica oder Dakryolithiasis sein.

Ferner sprechen weitere Untersuchungen dafür, dass es zu einer Resorption von Tränenflüssigkeit über das auskleidende Epithel der Tränenwege kommt. Dem Schwellkörpergewebe könnte dabei eine Funktion bei der Drainage von Tränenflüssigkeit zukommen.

In diesem Zusammenhang könnte auch der Immunabwehr eine entscheidende Bedeutung durch schnelle Rekrutierung und Anflutung von Abwehrzellen zukommen.

Als in einem knöchernen Kanal gelegenes Organ sind Temperatureaustauschvorgänge nötig, die durch das Schwellkörpergewebe in optimaler Weise reguliert werden können.

Literatur:

Duke-Elder S (1961) The anatomy of the visual system. The lacrimal apparatus. System of ophthalmology, vol. II, Kimpton, London, pp 559-581

Henle J (1866) Handbuch der Eingeweidelehre des Menschen. Thränenapparat, Bd. II, F. Vieweg Verlag, Braunschweig, S. 705-715

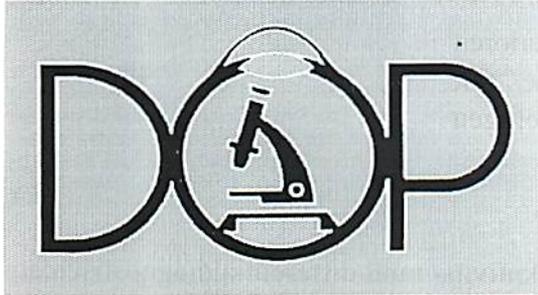
Thale A, Paulsen F, Rochels R, Tillmann B (1998) Functional anatomy of human efferent tear ducts: a new theory of tear outflow mechanism. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 236: 674-678



Zentrum der Augenheilkunde

OA Dr. Fries

12



Abteilung f. Allgemeine Augenheilkunde

Abteilung f. Kinderaugenheilkunde

Abteilung f. Netzhaut. u. Glaskörperchirurgie

Poliklinik

Station

OA Dr. Fr/ke

Tel: (069)6301-6584

15.09.99

Pat.: M. I. * 03.07.22

Histo: H 25700-98

Kanalikulus superior Aktinomykose

eine 76-jährige Patientin stellte sich in der Universitäts-Augenklinik Frankfurt am Main mit gelegentlicher Epiphora sowie druckdolenter Schwellung im Bereich des medialen rechten Oberlides vor. Auswärtige Therapieversuche mit antibiotischen Augentropfen, Salbenplombage, Tränenwegsspülungen etc. waren über einen Zeitraum von ~ 3 Monaten erfolglos geblieben.

Beide Kanalikuli ließen sich spülen, in der DSA zeigte der inferiore flotten Durchfluß, der superiore stellte sich bei Sondierung des inferioren mit weniger Kontrast dar. Die TW-Endoskopie zeigte unauff. Verhältnisse im inferioren Kanalikulus sowie im Tränensack, ein Hindernis im superioren Kanalikulus ließ sich nicht überwinden.

Es konnten gelbliche Konkremete "sulfur granules" aus dem Kanalikulus via OTP ausmassiert werden; vorliegende Histologie. Der obere Kanalikulus wurde geschlitzt und die granulomatösen Veränderungen kürettiert.

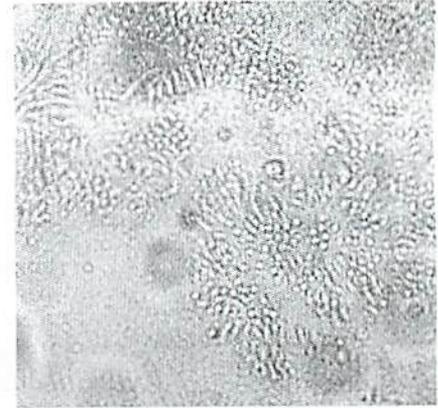
Der Kanalikulus wurde intubiert und es wurde mit Antimykotika lokal und systemisch therapiert. Die Patientin wurde beschwerdefrei.



Histologie:

1. In toto eingebettete Exprimat aus dem superioren Tränenpünktchen. Mikroskopisch Actinomycesdrusen mit randständigem granulozytenhaltigem Fibrinschorf.

2. In toto eingebettete Gewebstückchen vom superioren Tränenkanal. Mikroskopisch Granulationsgewebe mit Kapillarproliferaten und wechselnd dichten rundzelligen granulozytären entzündlichen Infiltraten.



Bei Patienten mit einseitiger chronisch-milder Konjunktivitis muß differentialdiagnostisch an eine Kanalikulitis gedacht werden. Typischerweise besteht eine druckdolente Schwellung und Rötung im Kanalikus-Bereich; es lassen sich gelbliche Konkremente ("sulfur granules") aus dem Tränenpünktchen exprimieren.

Zumeist wird die Kanalikulitis durch Actinomyces, wie auch hier, verursacht. Actinomyces israelii ist ein Saprophyt der Mundflora, welche unter anaeroben Bedingungen wächst. Differentialdiagnostisch könnte die Kanalikulitis auch durch Fusobakterium neculatum, Nocardia, Sporotrichosis, Aspergillus, Candida, Rhinosporeiden u.a. verursacht werden. Der Nachweis kann effektiv durch Histologie, langwieriger durch Kultur (bei kompliziertem Verlauf) erfolgen.

Literatur:

1. Demant E, Hurwitz JJ. Canalculitis - a review of 12 cases. Can J Ophthalmol 1980;25:73
2. Weinberg RJ, Sartoris MJ, Berger GF, Novek JF. Fusobakterium in presumed actinomyces canaliculitis . AM J Ophthalmol 1977;84:371
3. Hurwitz JJ. Canalicular Diseases. In: J.J. Hurwitz: The Lacrimal System. Lippincott, Philadelphia, NewYork 1995;23,139
4. Holbach LM, Apple DJ, Naumann GOH. Okuläre Adnexe: Lider, Tränenapparat und Orbita. In: Naumann GOH. Pathologie des Auges. In: Doerr W, Seifert G: Bd. 12. Pathologie des Auges. Springer, Berlin Heidelberg NewYork 1997; 16:1423

FACHBEREICH HUMANMEDIZIN

MED.-ZENTRUM FÜR AUGENHEILKUNDE FUNKTIONSBEREICH OPHTHALMOPATHOLOGIE

MZ f. Augenheilkunde, FB Ophthalmopathologie, 35033 Marburg



KLINIKUM

der Philipps-Universität
Marburg

Leiterin: Prof. Dr. med. Ilse Stempel

Hausanschrift: Robert-Koch-Str. 4, 35037 Marburg

Postanschrift: 35033 Marburg

Telefon: (06421) 28 2600

Durchwahl: (06421) 28 2635

Telefax: (06421) 28 ~~2635~~ 2647

Aktenzeichen:

(in der Antwort bitte angeben)

Datum:

XXVII. Jahrestagung DOP Hamburg 1999

Stempel, I.

Tumoröse epibulbäre Lymphangiectasien (Lymphangiectasia haemorrhagica conjunctivae LEBER)

Anamnese:

Die 18jährige Rußland-Deutsche ist bei uns seit ca. einem halben Jahr bekannt. Wegen sprachlicher Schwierigkeiten und unklaren Angaben war die Anamnese insgesamt schwierig zu erheben. Die Mutter berichtet, daß schon einmal ein operativer Eingriff in Rußland durchgeführt wurde im Alter von 3 Jahren des Kindes. Seit der Kindheit besteht eine Exotropie rechts. Bei der Erstvorstellung bei uns betrug die Sehschärfe rechts mit Korrektur 0,2, links 1,0. Rechts besteht eine Exotropie von -10° und $+VD 10^{\circ}$ und Amblyopie.

Die eigentümliche Schwellung im rechten Lidwinkel bestehe angeblich seit Geburt. Etwas ähnliches sei aber über der rechten Augenbraue schon einmal entfernt worden. Als die Patientin sich bei uns vorstellte war im Bereich des rechten nasalen Lidwinkels eine fleischfarbener prominenter Tumor zu erkennen, mit Ausläufern über die obere Konjunktiva bulbi und untere Konjunktiva bulbi et tarsi. Man sah, daß im Vordergrund erweiterte Lymphgefäße standen, teilweise war das Gewebe aber derber, so daß eine Probeexzision entnommen wurde. Die Probeexzision ergab histologisch massive Vermehrung von Lymphgefäßen.

Es wurde dann ein NMR durchgeführt, dieses zeigte, daß ein Lymphangiom auch im Bereich der Orbita sowie Processus frontalis und rechter Maxilla vorhanden war. Es wurde danach in Zusammenarbeit mit der HNO und Augenklinik eine orbitale Teilresektion durchgeführt. Es kam zu massiven Einblutungen in die restlichen angiomatösen Gefäße, die optisch eine enorme Verdickung des Tumorbereiches nach sich zog. Auf weitere Nachresektionen wurde verzichtet, eine Nachbestrahlung wurde eingeleitet.

Makroskopischer Befund (primäre Probeexzision):

4 x 4 mm großes rötlich-bräunliches Gewebstückchen. Einbettung in toto.

Mikroskopischer Befund:

Unter teilweise normalem, teilweise verdünntem Bindehautepithel findet man erweiterte mit Endothelzellen ausgekleidete Lymphkanäle, in die es teilweise hineingeblutet hat.

Diskussion:

Wie die der DOP-zugehörigen Ulmer Ophthalmologen Spraul, Lang und Buchwald in Ihrem Kli-Mo-Paper 1997 darstellen, erfolgte die erste Beschreibung erweiterter Lymphgefäße des Auges schon 1793 durch Schreber, später 1847 von Hirschberg. Erste histologische Studien stammen aus 1880 von Alt. Im gleichen Jahr beschrieb Leber, daß sich diese Zysten mit Blut füllen können, danach wird seitdem diese Veränderung auch als Leber'sche hämorrhagische Lymphangiectasien in der Literatur geführt. In den letzten 30 Jahren gab es nur ca. 4 Publikationen als Kasuistiken über dieses Krankheitsbild.

Histologisch ist der Befund wenig spektakulär, da dieses Krankheitsbild aber insgesamt eine Rarität darstellt und hier einen besonders beeindruckenden klinischen Verlauf nahm, sollte er hier demonstriert werden. (Pat. sieht jetzt total entstellt aus (s. Abbildung) was den Schluß zuläßt, daß man bei derartig ausgeprägtem Befund einer Lymphangiectasie keine operative Entfernung anstreben sollte).

Literaturverzeichnis:

- Lommatzsch, P.K.: Hämorrhagische Lymphangiectasie (Lymphangiectasia haemorrhagica conjunctivae Leber), Klin. Mbl. Augenheilkunde 210 (1997) 398 - 399
- Scott et al: Hemorrhagic lymphangiectasia of the conjunctiva. Arch. Ophthalmol. 109 (1991) 286-287
- Naumann, GÖH: Pathologie des Auges. Springer Verlag 1997, Bd. I S. 453-454
- Spencer W.H.: Ophthalmic Pathology Vol.I, S. 119-121, Saunders Comp. 1985
- Spraul, C.W., H.J.O.K. Buchwald, G.K.Lang: Idiopathische konjunktivale Lymphangiectasie. Klin. Mbl. Augenheilkunde. 210 (1997) 398-399.



**XXVII. Treffen der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen,
Hamburg, 22.9.1999**

Patientin L.M., * 12.7.1921

Claus Cursiefen, Erlangen

Ophthalmopathologie-Nummer 31314

1 PAS-Schnitt, 2 Diapositive

**Okulocerebrales B-Zell Non-Hodgkin Lymphom mit extraskleraler
Ausbreitung**

Anamnese: Eine 70-jährige Patientin stellte sich 1991 extern wegen beidseitiger Visusminderung bei unklarer Uveitis vor. Es fanden sich beiderseits retrocorneale Präzipitate, eine subkapsuläre posteriore Katarakt und deutliche Glaskörperstränge. Die Patientin war anamnestisch 7 Jahre zuvor bei zerebralen Lymphomen erfolgreich mit Steroiden und Schädelradiatio (30 Gy) behandelt worden und ist seither diesbezüglich beschwerdefrei (Schädel-MRT 1997 unauffällig). 1992 erfolgte extern beiderseits die extrakapsuläre Kataraktextraktion mit Hinterkammerlinsenimplantation und pp-Vitrektomie. 1997 stellte sich die Patientin erneut mit rapider Visusminderung links auf Lichtwahrnehmung vor. Es fand sich ein zelluläres Infiltrat in Vorderkammer und Glaskörperraum, Rubeosis iridis sowie eine exsudative Amotio retinae. Die Analyse des Glaskörperaspirates bei erneut extern durchgeführter pp-Vitrektomie mit Silikonölinstillation (1000 cSt) ergab einzelne nicht-atypische Lymphocyten. Nachdem im Laufe der nächsten 6 Monate der Augeninnendruck therapieresistent auf über 40 mm Hg angestiegen war und sich ein rötlich-gelber Tumor subkonjunktival zwischen 1° und 3° gebildet hatte, wurde das schmerzhaftc und blinde linke Auge extern enukleiert.

Makroskopie: Das silikonölgefüllte Auge mit liegendem Cerclageband und Hinterkammerlinse mißt 27 mm anterior-posterior. Zwischen 1° und 3° imponiert ein gelb-roter Tumor subkonjunktival hinter dem Limbus beginnend (Basis 17 mm, Höhe 7 mm). Korrespondierend dazu findet sich ein Ziliarkörpertumor mit einer maximalen

Basis von 7 mm und einer Höhe von 4 mm. Der Sehnerv zeigt eine vollständig exkavierte Papille.

Mikroskopie: Der Ziliarkörpertumor steht in direkter Kontinuität zu dem subkonjunktivalen Tumor. Beide bestehen aus Lymphocyten und mittelgroßen bis großen Blasten mit gelappten Kernen und zahlreichen Mitosen. Immunhistochemisch sind die meisten dieser Zellen positiv für CD 20, einige für CD 3; die Proliferationsfraktion der Blasten liegt bei 80 %. Desweiteren finden sich kleinere, CD 20- und 3-positive Lymphocyten in der gesamten Uvea. Der extraokuläre Teil des Tumors enthält zahlreiche optisch leere Vakuolen sowie Silikomakrophagen (CD 68 positiv). Silikonölvakuolen finden sich ebenfalls im Hornhautendothel, im Kammerwinkel, in Irisstroma, Netzhaut, Aderhaut und im retrolaminären Optikus. Es findet sich ein sekundäres Winkelblockglaukom bei Rubeosis iridis.

Diagnosen: 1. Hochmalignes Non-Hodgkin Lymphom der B-Zell Reihe des Ziliarkörpers mit extraskleraler Ausdehnung nach pp-Vitrektomie (großzelliges diffuses B-Zell Lymphom [REAL-Klassifikation]), 2. Sekundäres Winkelblockglaukom bei Rubeosis iridis bei intraokularer Entzündung, 3. Silikonölgefüllter Bulbus mit Silikonölvakuolen u.a. retrolaminär.

Kommentar: Die Patientin zeigt die Schwierigkeit der Diagnosestellung eines okulozerebralen Lymphoms trotz korrekt durchgeführter pp-Vitrektomie und histopathologischer Analyse des Glaskörper-Aspirates. Ein okuläres Non-Hodgkin Lymphom kann sich durch den Sklerotomiekanal nach pp-Vitrektomie nach extraokulär ausdehnen. In Augen mit sekundärem Winkelblockglaukom und Silikonölfüllung kann es zu einer Verlagerung des Silikonöls u.a. nach retrolaminär kommen.

Literatur:

- 1 Verbraeken HE, Hanssens M, Priem H, Lafaut BA, De Laey JJ. Ocular non-Hodgkin's lymphoma: a clinical study of nine cases. Br J Ophthalmol 1997; 81: 31-36.
- 2 Naumann GOH, Völcker HE. Primäres Retikulumzellsarkom der Retina. Klin Monatsbl Augenheilkd 1977; 171: 499-506.
- 3 Völcker HE, Naumann GOH. Primäres Retikulumzellsarkom der Retina. Klin Monatsbl Augenheilkd 1977; 171: 489-499.
- 4 Whitcup SM, Smet de MD, Rubin BI, Palestine AG, Martin DF, Burnier M, Chan CC, Nussenblatt RB. Intraocular lymphoma. Ophthalmology 1993; 100: 1399-1406.
- 5 Knorr HL, Seltsam A, Holbach L, Naumann GOH. [Intraocular silicone oil tamponade. A clinicopathologic study of 36 enucleated eyes]. Ophthalmologie 1996; 93: 130-138.



15

**XXVI. Jahrestagung der Ophthalmo-Pathologen DOP
21.09.99 und 22.09.99 in Hamburg**

Histo-Nr.: FM 27031-98
1 HE-Schnitt

Wolfgang E. Lieb
Augenklinik der
Julius-Maximilians-Universität
97080 Würzburg

Anamnese, klinischer Befund und Verlauf: Ein 13jähriger Patient bemerkte ca. 6 Monate vor der Untersuchung an unserer Klinik eine leichte Rötung am linken Auge. Den Eltern war ein langsam zunehmender Exophthalmus links aufgefallen. Bei der Untersuchung betrug der Visus rechts 1,0, links 1,0. Exophthalmometrie nach Hertel 14/108/18. Bei regelrechten Augenvorderabschnitten und freier Motilität erkannte man am Fundus links eine leicht hyperämische randunscharfe Papille mit geringer Gefäßstauung. Ein axiales und coronares Orbita-CT ergab eine ovalären 2,3 x 2,3 x 1,8 cm großen, glatt begrenzten intrakonalen Tumor, der den Sehnerven nach medial abdrängt und verlagert. Das craniale MRT ergab den rundlich ovalären Tumor von ca. 2 cm Größe zwischen Rectus superior, medialis und lateralis, den Nervus opticus nach unten verlagernd. Der Tumor umgreift den Nervus opticus teilweise. Unter der Verdachtsdiagnose eines von der Optikusscheide ausgehenden Tumors wurde eine laterale Orbitotomie durchgeführt. Intraoperativ konnte gelatinös gut abgekapselter Tumor dargestellt werden, der jedoch im Bereich der Optikusscheide adhärent war. Der Tumor wurde in toto, im Bereich der Optikusscheide partiell reseziert. Der postoperative Verlauf war komplikationslos. Im Rahmen von Verlaufsuntersuchungen ergab sich kein Hinweis auf Rezidiv.

Makroskopischer Befund: Eingesandt wird ein 2,3 x 1,8 x 2,0 cm großer, hellfarbener Tumor sowie vereinzelte, kleinere Gewebsbröckel.

Mikroskopischer Befund: Man erkennt einen spindelzelligen, mäßig zellreichen Tumor in der Nachbarschaft von fascienartigem Bindegewebe. Die Tumorzellen bestehen aus relativ gleichförmig, ovalären bis rundlichen Zellen mit etwas gestrecktem Zellkern ohne wesentlichen Hyperchromasien. Prominente Nukleolen fehlen. Zum Teil ist ein angedeutetes storiformes Muster vorhanden. Im Randbereich erkennt man kleine Nervenäste. Nekrosen sind selten. In einem relativ großen Teil kommen Mastzellen vor. Es besteht ein dichtes Retikulinfasernetz und in der van Gieson-Färbung reichlich kollagene Fasern.

Immunhistochemisch erkennt man eine ausgeprägte CD 34-Expression in einem Teil der Tumorzellen, wie auch in den Endothelzellen. Dem gegenüber nur relativ schwache Vimentin-Positivität, Negativität für EMA, S100, HMB 45, Aktin und Desmin, desweiteren sind Faktor VIII und BNH9 negativ. Die Proliferationsaktivität ist gering und liegt zwischen 5 und 10 %.

Diagnose: solitärer fibröser Tumor der Orbita

Kommentar: Der Bereich der Weichteiltumorpathologie ist in den vergangenen Jahren deutlich gewachsen. Dies beruht auf der Tatsache, dass verbesserte diagnostische Differenzierung die Klassifikationen und Abgrenzung von zuvor unbekanntem Diagnosen erlaubt. Neu charakterisierte Entitäten, die leicht mit anderen verwechselt werden können sind das Riesenzellangiofibrom, zelluläres Angiofibrom, pleomorpher angiektatischer Tumor, der extrapleurale solitäre fibröser Tumor und die Haemangioendotheliome.

Extrapleurale solitäre fibröse Tumoren (SFT) sind seltene Spindelzelltumoren, die häufig in der Nähe von serösen Oberflächen wachsen, z.B. der Pleura. Die Differenzierung beruht stark auf der charakteristischen, mikroskopischen Erscheinung. Aus der Literatur ist bekannt, dass die solitären fibrösen Tumoren stark positiv für CD 34 Immunreaktivität sind, unabhängig von der Tumorlokalisation und der histologischen Differenzierung. Die Beobachtung, dass einzelne mesenchymale Stromazellen und SFT's gemeinsame CD34 positive Immunphänotypen haben läßt auf eine histogenetische Verwandtschaft schließen. Nach der Literatur sind solitäre fibröse Tumoren der Orbita relativ selten, trotz ihres benignen Erscheinungsbildes kann es zum Lokalrezidiv kommen, selbst Metastasen sind beschrieben, so dass langfristige Verlaufskontrollen erforderlich sind.

Literaturverzeichnis:

1. Dalley RW, Fibrous histiocytoma and fibrous tissue tumours of the orbit, Radiol Clin North Am. 1999 Jan;37(1):185-94
2. Festa S, Lee HJ, Langer P, Klein KM. Solitary fibrous tumor of the orbit: CT and pathologic correlation, Neuroradiology. 1999 Jan;41(1):52-4.
3. Ing EB, Kennerdell JS, Olson PR, Ogino S, Rothfus WE. Solitary fibrous tumor of the orbit. Ophthal Plast Reconstr Surg. 1998 Jan;14(1):57-61. Review.
4. Heathcote JG. Pathology update: solitary fibrous tumour of the orbit. Can J Ophthalmol. 1997 Dec; 32(7):432-5. Review.
5. Ramdial PK, Nadvi S. An unusual cause of proptosis: orbital solitary fibrous tumor: case report. Neurosurgery. 1996 May;38(5):1040-3. Review.
6. DeBacker CM, Bodker F, Putterman AM, Beckmann E. Solitary fibrous tumor of the orbit. Am J Ophthalmol. 1996 Apr;121(4):447-9.
7. Dorfman DM, To K, Dickersin GR, Rosenberg AE, Pilch BZ. Solitary fibrous tumor of the orbit. Am J Surg Pathol. 1994 Mar;18(3):281-7.

XXVII. Jahrestagung der deutschsprachigen
Ophthalmopathologen (DOP)
Hamburg, 21. und 22. September 1999

Patient R.E., geb. 14.9.1952
Histologie-Nr. 530-98, 102-99

Dr. G. Schlunck
Univ.-Augenklinik
Killianstraße 5
79106 Freiburg

Lokalisiertes Neurofibrom der Orbita

Vorgeschichte

Der jetzt 47-jährige Patient stellte sich im August 1998 erstmals in unserer Ambulanz vor. Er berichtete, daß sein linkes Auge schon seit Jahren etwas "geschwollen sei". Seit fünf Tagen bestünde eine Verdickung im Lidwinkel, und das linke Auge sei merklich hervorgetreten.

Bereits dreizehn Jahre zuvor war aufgrund einer Protrusio bulbi links nach computertomographischem Nachweis eines Orbitatumors eine transkonjunktivale Orbitotomie durchgeführt worden. Histologisch wurde die Veränderung damals als entzündlicher Pseudotumor eingestuft. Ein Jahr später erfolgte eine Ptosis-Operation. Die Protrusio bulbi bestand weiterhin. Kernspintomographisch waren 1993 mehrere abgegrenzte, in T2-Gewichtung signalreiche, rundliche Raumforderungen sowohl nahe der Orbitawand, als auch im Orbitatrichter festgestellt worden. Aufgrund der langsamen Progredienz der Protrusio bulbi erfolgten weitere radiologische Kontrolluntersuchungen. Ein Befund von 1997 beschreibt "multiple, intraorbitale Raumforderungen", die in T2-Gewichtung ein "weitgehend flüssigkeitsäquivalentes Signal" zeigten und Kontrastmittel anreicherten. Ein intraorbitales Lymphom wurde differentialdiagnostisch erwogen. Allgemeinerkrankungen sind bei unserem Patienten auch anamnetisch nicht bekannt.

Im August 1998 wurde eine transkonjunktivale Biopsie durchgeführt (530-98). Aufgrund der weiter bestehenden Protrusio bulbi mit 8mm Seitendifferenz, erfolgte im Februar 1999 eine transpalpebrale Tumorresektion, bei der auch einige vermeintlich zystische Tumoranteile auffielen (102-99).

Befunde

Biopsie (530-98)

a) Makroskopisch: abgekapselter Tumor von 10mm Durchmesser mit weicher Konsistenz und gelblicher Schnittfläche.

b) Lichtmikroskopisch: In einer bindegewebigen Pseudokapsel findet sich ein Tumor aus wirbelförmig angeordneten Zellen mit kleinen, länglichen Zellkernen. Mitunter erinnern faserartige Tumoranteile an Neurofibrillen. Diese färben sich mit der Bodian-Versilberungsreaktion. Immunhistochemisch ist hier S100 Protein nachzuweisen. Dazwischen liegen Areale eosinophilen amorphen Materials, das sich in Alcian-Blau-Färbung gut darstellt.

Tumorresektat (102-99)

a) Makroskopisch: drei Gewebstücke von 13x12x5, 6x10x5 und 9x9x9mm Größe, glasig und glatt begrenzt, auf der Schnittfläche fest und feinfaserig.

b) Lichtmikroskopisch: Neurales Gewebe in bindegewebiger Pseudokapsel mit locker angeordnetem eosinophilem Fasermaterial und immunhistochemischem Nachweis von S100-Protein. Zwischen den Faserzügen zeigt sich amorphes myxoides Material.

Diskussion

Neurofibrome der Orbita sind selten. In einer Zusammenstellung von 645 Orbitabiopsien (Shields, 1984) wurde von fünf Neurofibromen und einer gleichen Anzahl Schwannome berichtet. Neurofibrome treten im Bereich der Orbita in verschiedenen Wuchsformen auf (Jakobiec, 1996). Im Zusammenhang mit Neurofibromatose Typ 1 (Morbus v. Recklinghausen) zeigen sie typischerweise ein *plexiformes Wachstumsmuster*. Diese Tumoren werden meist in der ersten Lebensdekade auffällig und können alle Weichteilgewebe der Orbita durchdringen. Aufgrund ihres frühen Auftretens führen sie häufig zu Substanzmängeln der knöchernen Orbita, insbesondere im Keilbeinbereich. Sie werden als fehlgeleitete Hyperplasie peripherer Nervenverzweigungen angesehen. Histopathologisch sind die Tumoren organartig strukturiert, enthalten proliferierende Schwannzellen, endoneurale Fibroblasten und Axone und werden typischerweise von Perineurium eingeschleitet. Hier hat sich die chirurgische Abtragung aufgrund häufiger Rezidive nicht bewährt.

Diffuse Neurofibrome sind seltener mit einer generalisierten Neurofibromatose vergesellschaftet. Auch sie durchdringen infiltrierend die orbitalen Weichteile, lassen eine organoide Organisation mit perineuraler Einscheidung jedoch vermissen. Zumeist solide, treten sie aber auch mit myxoiden Anteilen auf.

Lokalisierte oder isolierte Neurofibrome treten unabhängig von der Neurofibromatose auf und werden meist in der dritten bis fünften Lebensdekade bemerkt. Klinisch können neben mechanischer Motilitätseinschränkung und Proptosis auch An- und Hypästhesien oder Schmerzen auf die Tumoren hinweisen. Häufig finden sich mehrere isoliert abgegrenzte Tumoren innerhalb der Orbita (Shields, 1990; Krohel, 1985). Feingeweblich sind die Tumoren oft von einer Pseudokapsel umgeben und bestehen aus verwobenen Zügen peripherer Nervenscheiden, die Depots von Hyaluronsäure und Collagenmaterial einschliessen. Durch Bodian-Silberfärbung werden Axone deutlich, ebenso hilft der immunhistochemische Nachweis von S100-Protein bei der diagnostischen Abgrenzung gegen andere Weichteiltumoren. Die chirurgische Entfernung wird bei entsprechender Symptomatik empfohlen (Shields, 1990).

Schwierig ist die Unterscheidung von lokalisierten Neurofibromen und Schwannomen. Beide sind langsam wachsend und führen meist nur zu geringen Symptomen. Schwannome treten häufiger solitär auf, tragen eine echte perineurale Kapsel und zeigen typische Züge palisadenförmig angeordneter Zellkerne. Solide (Antoni A) und myxoide Anteile (Antoni B) wechseln sich ab, oft ist noch ein Anteil des Ursprungsnerven im Tumor aufzufinden.

Unser Patient zeigte mehrere isolierte Tumoren, die gut abgrenzbar waren und histologisch deutlich myxoide Anteile aufwiesen. Auch die lange Vorgeschichte ist typisch, ebenso wie die schwierige Diagnose. So wurde zunächst an einen orbitalen Pseudotumor, danach an ein Lymphom gedacht.

Literatur

Jakobiec FA, Bilyk JR, Font RL: Orbit: peripheral nerve sheath tumors. in: Spencer WH; Ophthalmic Pathology, Vol 4, Saunders, Philadelphia, 1996

Krohel GB, Rosenberg PN, Wright JE, Smith RS: Localized orbital neurofibromas. Am J Ophthalmol 100(3):458-64, 1985

Shields JA, Shields CL, Lieb WE, Eagle RC: Multiple orbital neurofibromas unassociated with von Recklinghausen's disease. Arch Ophthalmol 108(1):80-83, 1990

Shields JA, Bakewell B, Augsburger JJ, Flanagan JC: Classification and incidence of space-occupying lesions of the orbit. Arch Ophthalmol 102:1606-1611, 1984

Granularzelltumor der Orbita. (Histo- Nummer: 13984-98)

(FALL 17)

Dr. Sarah Coupland
Institut für Pathologie, UKBF
Hindenburgdamm 30, D-12200 Berlin
Tel: 8445-3077; Fax: 8445-4473
E-mail: dsh@pathpaul.ukbf.fu-berlin.de

Anamnese

Ein 7 Jahre altes Mädchen bemerkte im Frühjahr 1998 ein Fremdkörpergefühl der Augen, gefolgt von einer Schwellung der Lider. Der hausärztliche Besuch führte zu einer Überweisung in eine Augenklinik, wo eine Protusio bulbi festgestellt werden konnte. Sie entwickelte rasch eine tumoröse Schwellung periorbital links innerhalb von 4 bis 5 Tagen. Der klinische Initialbefund zeigte ein verhärtetes linkes Auge mit Protusio bulbi. Eine Oberlidöffnung war nicht möglich. Kornea und Konjunktiva erschienen klar und ausreichend befeuchtet. Der Visus des rechten Auges war normal, der Visus des linken Auges ebenfalls voll nach passiver Lidöffnung. Es zeigten sich keine pathologischen Lymphknotenschwellungen im gesamten Körperbereich. Der Thorax und das Abdomen waren ebenfalls unauffällig. Ein Probe-Exzistat ergab die Diagnose eines Granularzelltumors (GCT). Der Tumor war initial (23.05.1998) und beim Rezidiv (07.98) nicht total resezierbar, und sprach nicht auf Chemotherapie (Vinblastin und Methotrexat) an.

In August 1998 wurde das Kind an die Augenklinik bzw. die Kieferchirurgie des Universitätsklinikums Benjamin Franklin der FU Berlin überwiesen. Bei der ophthalmologischen Untersuchung fand sich ein gelb-roter, periorbitaler, bis 65mm durchmessender Tumor mit einer Protusio bulbi. Der Visus des rechten Auges war normal, der Visus des linken Auges 0,3 nach passiver Lidöffnung. Therapeutische Alternativen wurden ausführlich in der multidisziplinären Tumorkonferenz diskutiert. Eine totale Entfernung des Tumors wäre nur über eine Exenteratio orbitae möglich. Die einzige Therapiealternative war zu diesem Zeitpunkt eine subtotale Resektion des Tumors mit anschließender Strahlentherapie. Am 26.08.1998 wurden eine erneute subtotale Resektion über laterale Orbitotomie nach fronto-parietalem Zugang mit temporärer Resektion des Jochbeins und der fronto-temporalen Orbita und eine transpalpebrale Tumorsektion mit Ausräumung des medialen Lidwinkels durchgeführt. Proben aus dem Randbereich des Tumors wurden zur Schnellschnittuntersuchung in das Institut für Allgemeine Pathologie gesandt. Der Haupttumor wurde histologisch und immunhistologisch weiter aufgearbeitet (Siehe Histologie). Zwischen dem 12.11.98 und 09.12.98 wurde der Residualtumor mit einer Bestrahlung bis zu einer Gesamtdosis von 54 Gy in 33 Fraktionen in der linken Orbita therapiert. Der Verlauf war weitgehend unkompliziert: Nebenwirkungen der Bestrahlung waren ein geringgradiges Erythem, ein leichtes Jucken im linken Auge sowie ödematöse Augenlider. Das Ödem wurde mit Lymphdrainage und Vinoreton-Tabletten behandelt und hat sich darunter zurückgebildet. Das linke Augenlid konnte das Kind aktiv öffnen, obwohl eine vollständige Öffnung durch einen Narbenstrang medial verhindert wurde. Bei der letzten Untersuchung am 14.07.1999 betrug der Visus rechts 1,2 und links 0,2. Es bestand eine leichte konjunktivale Injektion. Die Vorderkammer war tief und reizfrei. Es bestand der V.a. eine Exophorie bis Strabismus divergens links sowie ein Tieferstand des linken Auges in Primärposition. Die Motilität war am linken Auge in alle Richtungen deutlich eingeschränkt. Subjektiv bestanden keine Doppelbilder. Skiaskopisch ermittelten wir eine geringe Hyperopie beidseits. Fundoskopisch war die Netzhaut regelrecht bis zur mittleren Peripherie. Makroskopisch bestand eine Ptosis, wobei die Pupille jedoch deutlich frei war.

HISTOLOGIE

Die konventionellen histologischen Untersuchungen zeigen einen mesenchymalen Tumor mit nur sehr wenig Stromagewebe. Die mittelgroßen Zellen weisen mäßig chromatinreiche und z.T. angedeutet vesikuläre Kerne auf, das Zytoplasma ist relativ volumenreich und durchgehend feingranuliert. Dieser Befund läßt sich besonders eindrucksvoll nach einer PAS-Reaktion sehen. Nach dieser Reaktion wird auch deutlich, daß die Tumorzellen in angedeuteten Nestern gelagert sind, die durch kapilläre Gefäße separiert sind. Es lassen sich einige Mitosenfiguren nachweisen, die Zahl ist aber insgesamt nicht hoch. Immerhin können aber doch etwa 15% der Zellkerne mit dem Antikörper (AK) gegen das Ki-67-Antigen markiert werden. Die Tumorzellen reagieren mit Vimentin-AK und sie sind schwach HMB-45 und neuronspezifische Enolase positiv. Interessanterweise zeigen einige der Tumorzellen eine Positivität für CD10, BCL-6, p21, p16 und p53. Negativ fällt die Reaktion nach Einsatz von verschiedenen Zytokeratin-AK, S-100-Protein, Aktin, Desmin, CD31 und CD34 aus.

DISKUSSION

Der Granularzelltumor (GCT) wurde 1926 von Abrikossoff in der Zunge, Lippe und Wade beobachtet. Die Erstbeschreibung dieses Tumors erfolgte jedoch bereits 1836 durch Müller. Synonyme Bezeichnung sind Myoblastenmyom, Myoblastom, Granularzellmyoblastom, Granularzellneurom, lipoides Granularzellfibroblastom und Granularzellhistiozytom. Von der WHO wurde jedoch der Begriff "Granularzelltumor" vorgeschlagen. Etwa ein Drittel aller GCT entwickeln sich in der Mundhöhle, ein weiteres Drittel im subkutanen Gewebe und der Rest ohne bevorzugte Lokalisation. Im Bereich der Augen und Anhangsgebilde ist der GCT sehr selten; die bevorzugte Lokalisation sind die Augenlider, die Orbita ist am seltensten betroffen. Insgesamt wurden etwa 50 Patienten mit einem GCT mit Beteiligung der okulären Adnexe beschrieben; ein Fall beschreibt eine Intraokuläre Manifestation eines GCT.¹⁻³⁹ Das Manifestationsalter der bisher beschriebenen Fälle liegt zwischen 3 und 77 Jahren. Unser Fall ist einer der wenigen unter 15 Jahre. Eine Geschlechtsbevorzugung konnte bisher nicht festgestellt werden; es zeigt sich jedoch eine etwas höhere Häufigkeit in der dunkelhäutigen Bevölkerung. Histologisch ist der Tumor gekennzeichnet durch rund bis oval geformte Zellen mit reichlich granulärem eosinophilem Zytoplasma, welches PAS-positiv ist. Die Tumorzellen sind durch zarte Bindegewebessepten voneinander getrennt. Wenn der Tumor in der Nähe eines Epithels ist, kann er eine pseudoepitheliomatöse Hyperplasie des darüber gelegenen Epithels induzieren, was ein Plattenepithelkarzinom der Haut vortäuschen kann.⁹ Immunhistologisch sind die Tumorzellen typischerweise positiv für S-100-Protein und zeigen unterschiedliche Ergebnisse für neuronenspezifische Enolase, Desmin sowie Neurofilamente. Es gibt allerdings eine Mitteilung über primitive Granularzelltumoren, die S-100-Protein negativ sind. Von Le Bolt und Mitarbeitern wurde über derartige Tumoren im Hautbereich berichtet.⁴⁰ Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigen, daß die granulären Zellen Autophagosomen und Myelinfiguren besitzen und teilweise von einer Basalmembran umgeben sind. Manche Zellen erhalten "angulated bodies" (Bangle bodies).⁴¹ Die Histogenese dieser Tumoren ist nicht endgültig geklärt. Neben einem myogenen, histiozytären und primitiven mesenchymalen Ursprung wird in letzter Zeit zunehmend ein neurogener Ursprung, ausgehend von den Schwann'sche Zellen, favorisiert. Die Prognose ist im allgemeinen gut. Maligne GCT sind ebenfalls beschrieben worden und sollen etwa 1-2% aller GCT darstellen. Neuerdings wurden 73 Fälle von malignen, atypischen und multizentrischen GCT untersucht und morphologische Kriterien zur Unterscheidung von benignen und malignen GCT vorgeschlagen.⁴² Die Therapie aller GCT besteht in einer kompletten Exzision. Die Erfahrungen mit einer strahlentherapeutischen Therapie dieses Tumors sind rar, jedoch gibt es Einzelfallberichte von peripheren Granularzelltumoren, die mit mittlerem Dosen im Bereich von 60 Gy kontrolliert worden sind.⁴³ Die allgemeine Rezivrate dieser Tumore beträgt ca. 1-7%.

REFERENCES

1. Allaire GS, Laflamme P, Bourguin P. Granular cell tumour of the orbit. *Can J Ophthalmol* 1995; **30**: 151-3
2. Archer KF, Hurwitz JJ, Balogh JM, Fernandes BJ. Orbital nonchromaffin paraganglioma. A case report and review of the literature. *Ophthalmology* 1989; **96**: 1659-66
3. Blodi FC. Unusual myogenic tumors around the eye. I. Granular-cell myoblastoma. *Arch. Ophthalmol.* 1956; **56**: 698-701
4. Chaves E, Oliveira AM, Arnaud AC. Retrobulbar granular cell myoblastoma. *Br J Ophthalmol* 1972; **56**: 854-6
5. Dhermy P, Reynes M, Clay C. Tumeur a cellules granuleuses de l'orbite. Etude histologique et structurale. *J. Fr. Ophthalmol* 1980; **3**: 171-79
6. Dhermy P, Morax PV, Jolivet J. La tumeur a cellules granuleuses (tumeur d'Abrikossoff) dans sa localisation palpebro-orbitaire. *Ann Ocul (Paris)* 1966; **199**: 1025-1048
7. Drummond JW, Hall DL, Steen WH, Jr., Maxey SA. Granular cell tumor (myoblastoma) of the orbit. *Arch Ophthalmol* 1979; **97**: 1492-4
8. Dunnington JH. Granular cell myoblastoma of the orbit. *Arch Ophthalmol* 1948; **40**: 14-22
9. Ferry AP. Granular cell tumor (myoblastoma) of the palpebral conjunctiva causing pseudoepitheliomatous hyperplasia of the conjunctival epithelium. *Am J Ophthalmol* 1981; **91**: 234-8
10. Font RL, Jurco SD, Zimmerman LE. Alveolar soft-part sarcoma of the orbit: a clinicopathologic analysis of seventeen cases and a review of the literature. *Hum Pathol* 1982; **13**: 569-79
11. Friedman Z, Eden E, Neumann E. Granular cell myoblastoma of the eyelid margin. *Br J Ophthalmol* 1973; **57**: 757-60
12. Goldstein BG, Font RL, Alper MG. Granular cell tumor of the orbit: a case report including electron microscopic observations. *Ann Ophthalmol* 1982; **14**: 231-2, 236-8
13. Gonzalez-Almaraz G. Granular cell tumor (myoblastoma) of the orbit. *Am J Ophthalmol* 1975; **79**: 606-612
14. Hashimoto M, Ohtsuka K, Suzuki T, Nakagawa T. Orbital granular cell tumor developing in the inferior oblique muscle. *Am J Ophthalmol* 1997; **124**: 404-6
15. Jaeger MJ, Green WR, Miller NR, Harris GJ. Granular cell tumor of the orbit and ocular adnexae. *Surv Ophthalmol* 1987; **31**: 417-23
16. Karcicoglu ZA, Hemphill GL, Wool BM. Granular cell tumor of the orbit: case report and review of the literature. *Ophthalmic Surg* 1983; **14**: 125-9
17. Kocks W, Mohr C, Richter HJ, Roosen K, Kalff R, Reinhardt V, Heesen J. (Granular cell tumor of the orbit). *Neurochirurgia Stuttg* 1988; **31**: 213-5
18. Morgan LR, Fryer MP. Granular cell myoblastoma of the eye. Case report. *Plast Reconstr Surg* 1969; **43**: 315-7
19. Morgan G. Granular cell myoblastoma of the orbit. Report of a case. *Arch Ophthalmol* 1976; **94**: 2135-42
20. Morgenstern C, Lipman H, Gruntzig J. (Granular cell tumor of the orbits. Diagnosis and therapy). *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 1986; **65**: 691-2
21. Moriarty P, Garner A, Wright JE. Case report of granular cell myoblastoma arising within the medial rectus muscle. *Br J Ophthalmol* 1983; **67**: 17-22
22. Morrison JG, Gray GF, Jr., Dao AH, Adkins RB, Jr. Granular cell tumors. *Am Surg* 1987; **53**: 156-60
23. Moseley I. Granular cell tumour of the orbit: radiological findings. *Neuroradiology* 1991; **33**: 399-402
24. Muller W, Dahmen HG. A combined neurofibroma-granular cell tumor of the middle cranial fossa. *Pathol Res Pract* 1978; **163**: 378-86
25. Muller W, Dahmen HG. Lymphocytes within glial cells ("emperipolesis") in a case of a granular cell tumor. *Acta Neuropathol (Berl)* 1978; **44**: 163-5
26. Muller W, Dahmen HG. Granular cell tumor of the optic nerve. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1978; **207**: 181-8
27. Ni Z. (Histopathological classification of 3,510 cases with eyelid tumor). *Chung Hua Yen Ko Tsa Chih* 1996; **32**: 435-7
28. Obayashi K, Yamada Y, Kozaki M. (Granular cell myoblastoma of the orbit). *Nippon Ganka Kiyo* 1969; **20**: 566-74
29. Pe'er J, Schwartzberg T, Kopolovic J. Granular cell tumor (myoblastoma) of the eyebrow. *Ophthalmologica* 1987; **194**: 1-4
30. Riis RC, Rebhun WC. Proliferative optic neuropathy in a horse caused by a granular cell tumour. *Equine Vet J Suppl* 1990; **69-72**
31. Rodriguez-Ares T, Varela-Duran J, Sanchez-Salorio M, Varela-Nunez R, Capeans-Tome C, Urdiales-Viedma M. Granular cell tumor of the eye (myoblastoma): ultrastructural and immunohistochemical studies. *Eur J Ophthalmol* 1993; **3**: 47-52
32. Rubenzik R, Tenzel RR. Granular cell myoblastoma of the lid: case report. *Ann Ophthalmol* 1976; **8**: 421-2
33. Shimoyama I, Hinokuma K, Endo M, Uemura K, Nose T, Nakamura S. (Granular cell myoblastoma in the orbit). *Neuro Med Chir (Tokyo)* 1984; **24**: 355-8
34. Singleton EM, Nettleship MB. Granular cell tumor of the orbit: a case report. *Ann Ophthalmol* 1983; **15**: 881-3
35. Smirnova EA. (Electron microscopic diagnosis of granular cell tumors). *Arkh Patol* 1976; **38**: 41-5
36. Spraul CW, Wojno TH, Grossniklaus HE. (Granular cell tumor of the eyelid). *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1997; **210**: 119-20
37. Timm G, Timmel H. (On myoblastic myoma of the eye). *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1966; **148**: 665-71
38. Ueda N, Yoshida A, Yokota T, Mochizuki T, Fukunishi R. Granular cell tumor of the orbit. *Appl Pathol* 1986; **4**: 179-85
39. von Bahr G. A case of myoblastic myoma of the lacrimal sac. *Acta Ophthalmologica* 1938; **16**: 109-115
40. LeBoit PE, Barr RJ, Burall S, Metcalf JS, Yen TS, Wick MR. Primitive polypoid granular-cell tumor and other cutaneous granular-cell neoplasms of apparent nonneural origin. *Am J Surg Pathol* 1991; **15**: 48-58
41. Enzinger FM, Weiss SW. *Soft Tissue Tumors*: 3rd Edition Edition. St Louis: Mosby-Year Book, Inc., 1995
42. Fanburg-Smith JC, Meis-Kindblom JM, Fante R, Kindblom LG. Malignant granular cell tumor of soft tissue: diagnostic criteria and clinicopathologic correlation (published erratum appears in *Am J Surg Pathol* 1999 Jan;23(1):136). *Am J Surg Pathol* 1998; **22**: 779-94
43. Rosenthal SA, Livolsi VA, Turrisi ATd. Adjuvant radiotherapy for recurrent granular cell tumor. *Cancer* 1990; **65**: 897-900

Dr. med Jan P. Hoops

Augenklinik der Universität
Mathildenstraße 8
80336 München
Tel.: 089 - 5160 3811
Fax: 089 - 5160 5160

Bangerter Orbitaimplantat

Material: 1 HE-Schnitt

Vorgeschichte:

Die damals 44-jährige Patientin erlitt 1995 an ihrem amblyopen rechten Auge eine Netzhautablösung. Es folgten auswärts insgesamt acht Netzhautoperationen. Bei Amaurose und schmerzhaftem Sekundärglaukom wurde das rechte Auge am 22.01.98 in einer auswärtigen Klinik enukleiert. Ein Bangerter Orbitaimplantat (Größe vermutlich 17 mm) wurde in die Orbita eingesetzt. Aufgrund einer Bindehautdehizens mußte im August 1998 eine Bindehautrevision vorgenommen werden.

Einen Monat später stellte sich die Patientin erstmals in unserer Klinik vor. Rechtsseitig bestand das Vollbild eines Postenukulationssyndroms. Die Bindehaut war adaptiert. Links zeigten sich regelrechte Verhältnisse mit vollem Visus (Myopie -8,25 dpt.).

Zum Zwecke der kosmetischen Verbesserung wurde am 11.1.99 das Bangerter Orbitaimplantat entfernt und ein sekundäres Dermis-Fett-Transplantat in die Orbita eingesetzt.

Pathologischer Befund (M-Nr. 12/99):

Makroskopischer Befund: hartes, fast kugelförmiges Gewebstück mit Fäden an der Oberfläche. Größe 18 x 19 x 13 mm.

Mikroskopie: In der HE-Färbung zeigen sich multiple, teils gruppiert angeordnete runde bis ovale Anschnitte eines Fremdmaterials (Nylonfasern). Dazwischen liegt lockeres Bindegewebe mit eingestreuten Rundzellen. Im Randbereich des Exzidats erscheint das Bindegewebe deutlich kompakter. Hier finden sich wenige Areale mit fokaler chronischer Entzündung. In der Umgebung der Nylonfasern besteht teilweise eine Fremdkörperriesenzellreaktion. Am Rand des Präparates sieht man stellenweise Fettgewebe bzw. quergestreifte Muskulatur. An die Nylonfasern angrenzend lassen sich saure Mukopolysaccharide anfärben. Überwiegend handelt es sich um fokale Ansammlungen neben den Fasern, vereinzelt um halbmondförmige Anlagerungen an das Fremdmaterial. In diesen Arealen gelingt im Randbereich des Exzidats der Eisennachweis in der Berliner Blau-Färbung. Im Zentrum des Implantats ist jedoch praktisch kein Eisen nachweisbar. Insgesamt erscheinen die Areale mit Eisennachweis klein im Vergleich zu den sauren Mukopolysacchariden.

Diskussion:

Ein Nylonimplantat als Bulbusersatz wurde von Bangerter 1956 erstmals angegeben (2). Es handelt sich um ein aus Nylonfäden gehäkeltes Knäuel, das in die Orbita eingesetzt wird. Bangerter sah als Vorteile dieses Implantats die "absolute Verträglichkeit ohne Ausstoßungsgefahr, die einfache Implantationstechnik und die gute Beweglichkeit". Erstaunlicherweise wurden damals keine histopathologischen Studien zu diesem Implantat publiziert. Bangerter gibt lediglich als Fußnote an, daß einige Wochen nach experimenteller subkutaner Einpflanzung eine dichte Durchwachsung des Implantats von Narbengewebe beobachtet wurde (3).

Eine Literatursuche fördert lediglich zwei Fallberichte mit histologischer Aufarbeitung eines Bangerter Implantats zu Tage (1)(4). Eine japanische Gruppe berichtet über eine Implantatentfernung unter dem Verdacht eines Retinoblastomrezidivs 3 Monate nach Enukleation bei einem einjährigen Kind (1). Histologisch zeigte sich eine völlige Durchwachsung des Implantats mit Bindegewebe wie in unserem Fall. Von einer Fremdkörperreaktion oder Mukopolysaccharidablagerungen wird nichts erwähnt. Die andere Mitteilung (4) berichtet von einem 47-jährigen Mann, bei dem 6 Jahre nach Implantation eine operative Revision wegen eines Abszesses mit partieller Implantateinschmelzung erforderlich war. Zwei Jahre zuvor war eine Chemotherapie wegen eines Non-Hodgkin-Lymphoms der Mandibula durchgeführt worden. Histologisch zeigte sich eine schwere fibrosierende chronische Entzündung mit Fremdkörperreaktion und Phagozytose von anorganischem Material ohne Hinweise für ein Lymphomrezidiv. Das Implantat war ebenfalls völlig von Bindegewebe durchwachsen. Auch in diesem Fall wird nicht von Mukopolysaccharidablagerungen berichtet, wahrscheinlich wurde aber nicht speziell danach gesucht.

Im hier vorgestellten Fall sowie in einem 1998 in unserer Klinik histologisch untersuchten Bangerter-Implantat finden sich multiple lokalisierte Ansammlungen von sauren Mukopolysacchariden, die im Rahmen der Bindegewebsproliferation von Fibroblasten gebildet wurden. Die Eisenablagerungen sind vermutlich durch rezidivierende Einblutungen entstanden. Die beschriebene Fremdkörperriesenzellreaktion ist angesichts des verwendeten Materials zu erwarten.

Zusammenfassend handelt es sich um ein von Bindegewebe durchwachsenes Bangerter Orbita-Implantat mit Fremdkörperriesenzellreaktion sowie Ablagerungen von Eisen und sauren Mukopolysacchariden. In der Literatur existieren hierzu nur wenige Fallberichte.

Literatur:

1. Amemiya T, Yoshida H, Tagawa T, Mori J. Histological and scanning electron microscopic study of tissue invasion of Bangerter nylon implant after enucleation. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1982;218:107-109.
2. Bangerter A. Einfache Stumpfbildung bei Eucleatio und Evisceratio Bulbi. Ophthalmologica 1956;132:264-270.
3. Bangerter A. Zur einfachen Stumpfbildung bei Eucleatio und Evisceratio Bulbi. Ophthalmologica 1960;140:172-179.
4. Gloor B, Schuknecht B, Valavanis A. Quiz zu einem ungewöhnlichen orbitalen Maskerade-Syndrom. Klin Monatsbl Augenheilkd 1995;207:377-380.

Fritz H. Stefani
Augenlinik der Univ.
Mathildenstr.8
D-80336 München
Tel. 089-5160 3883/2
Fax 089-5160 5160
e-mail u7t1101@mail.lrz-muenchen.de

TRISOMIE 13 (Patau's Syndrom)

1 HE oder PAS Schnitt
4 Dias

Fehlbildungen erregen immer Verwunderung. So hatten schon 1733 Jacobus Denijs und 1756 Albrecht von Haller eine Zyklopie mitgeteilt. 1960 beschrieb Klaus Patau, ein deutsch-amerikanischer Humangenetiker aus Madison/Wisconsin, ein Trisomie 13-Syndrom, das seither seinen Namen trägt. Vor ihm hatten schon andere solche Augenanomalien gesehen und u.a. als retinales Dysplasie-Syndrom bezeichnet.

1973 tagte die II. OPC mit 18 Teilnehmern in Heidelberg. Frau Hinzpeter stellte uns damals einen Hydrophthalmus bei Trisomie 13 vor, bei dem ektopisches Netzhautgewebe an der Pars plicata und "Linsenapfelwarzen" ähnlich wie bei Trisomie 21 bestanden. Zunächst war an ein Lowe-Syndrom gedacht worden. Dieser Fall wurde 1975 von Hinzpeter et al. in *Ophthalmologica* veröffentlicht. Die Pathologie des Auges bei Trisomie 13 haben Ginsberg & Bove, 1974 dargestellt. Auf Abnormalitäten am Chromosom 13 von Retinoblastomen hat Albert 1975 aufmerksam gemacht. Eine Trisomie 13 mit Retinoblastom haben Benedict et al. 1983 in *Science* beschrieben.

Die Trisomie 13, das Patau- oder Patau-Syndrom ist ein vergleichsweise seltenes Dysmorphiesyndrom mit multiplen auffallenden Anomalien wie charakteristischer Arhinencephalie, Lippen- / Kiefer- / Gaumenspalte und Polydaktylie (s. A. Schinzel). Dabei entwickelt sich am Auge meist ein Microphthalmus oder Cryptophthalmus mit Uveacolibomen, Aniridie, Katarakt, PHPV und Netzhautdysplasien. Sehr selten entsteht eine Zyklopie. Lid- / Stirnhämangiome, tiefliegende Augen, stark gebogene Wimpern, ein medialer Epikantus, ein sog. Ulcus internum corneae (v. Hippel), ektopischer Knorpel in Ziliarkörperkolobomen, ektopisches Netzhautgewebe, N. Optikus-Colobome und Optikushypoplasie können vorkommen.

Die Mikrophthalmi und Cryptophthalmi mit retinaler Dysplasie ohne Chromosomenanalyse in unserer Sammlung zeigten weder Colobome noch ektopischen Knorpel. Das morphologische Bild ist offensichtlich recht variabel. In unserem Fall eines Diplophthalmos aus der Zeit des Reaktorunfalls von Chernobyl (Stefani, 1991, Stefani & Hausmann, 1991, Hausmann et. al., 1992) bestand übrigens keine Chromosomenanomalie.

Pathologische Berichte über Augenveränderungen bei Trisomie 13 sind nicht ganz selten. Auf der E.O.P.S. wurde verschiedentlich eine Trisomie 13 gezeigt (Anderson 1964 #2, Brini 1970 #34, Henriquez 1974 # 35, Arnesen 1975 #6, Lund 1984 #33, McCartney 1993 #11, Green 1996 #53). In unserer Sammlung haben wir zwei Augen mit gesicherter Trisomie 13 und großem Uvea-Colobom (s. Stefani/Ha-

senfratz, 1987): eines bei einem 5 Monate alten Kind mit Trisomie 13-q (M 911/83, s. O.-E.Lund E.O.P.S. 1984#33 bzw. Lund, O.-E., Murken, J.D., Fortschr. Ophthalmol., 1985) vergesellschaftet mit beidseitigem Retinoblastom - ein vergleichbarer Fall wurde auf der E.O.P.S. von A.C.E. McCartney 1993 #11 vorgestellt - und eines bei einem 2 1/2 Monate alten Kind mit Patau-Syndrom (s. Stefani/Hasenfratz, 1987), das hier demonstriert wird.

KLINISCHE BEFUNDE (HaB 180783 - S-Nr. 304/83): Durch Chromosomenanalyse gesicherte Trisomie 13 mit multiplen äußeren und inneren Anomalien: Vierfingerfurche bds., Hexadactylie (Dig. V) an beiden Füßen. Kongenitale Zystennieren vom Typ Potter I. Agenesie beider Bulbi olfactorii. Nasales Iriscolobom bds., kongenitale Katarakt und Dysplasie des Chiasma opticum. Fallot'sche Tetralogie (OP: Shuntanlage zwischen Aorta und A. pulmonalis und Verschuß eines offenen Ductus arteriosus Botalli. Postoperative Nahtdehiscens. Bei Revision Exitus letalis im Herz-Kreislauf-Versagen mit Thrombose des Sinus transversus.

OPHTHALMOPATHOLOGIE (M 85/0023): Das normal große, nicht-mikrophthalmische Auge (18x17x17 mm, Hornhaut 10,1x9,8 mm) zeigt nicht die sonst so charakteristische retinale Dysplasie, keinen ektopischen Knorpel, keine Hornhautveränderungen, sondern lediglich zwei kleine Netzhaut-/Aderhautcolobome (s. Stefani/Hasenfratz, 1987 Abb.4.4), zwei große ovaläre Netzhautareale am Äquator zwischen 7 Uhr und 11 Uhr mit verdünnter Netzhaut und verdicktem Randsaum i.S. einer retikulären zystoiden Netzhautdegeneration mit geringer, randständiger Netzhautdysplasie (s. Stefani/Hasenfratz, 1987 Abb.5.22), eine normal große kataraktöse Linse, Anteile der Tunica vasculosa lentis und bis auf die Pars plicata und Linse vorverlagerte sog. Meridionalkomplexe.

DISKUSSION: In diesem Fall einer Trisomie 13 mit Kolobomen der Iris und Netzhaut bestehen eine große retikuläre Netzhautdegeneration am Äquator, Fehlentwicklungen der peripheren Netzhaut, die sich als Meridionalkomplexe über die Pars plana bis an die Pars plicata und Linse fortsetzt, und Teile der T. vasculosa lentis zeigt. Eine retikuläre zytoide Netzhautdegeneration ist meines Wissens nicht beschrieben worden.

LITERATUR: Andersen, S. R.: 13-15 trisomy. The E.O.P.S. 1964 #2 - Arnesen, K.: Bartholin-Patau's syndrome: multiple congenital malformations including both eyes, probably trisomy 13-15. The E.O.P.S. 1975 #6 - Brini, A.: A case of 13-15 trisomy. The E.O.P.S. 1970 #34 - Ginsberg, J., Bove K.E.: Ocular pathology of trisomy 13. Ann. Ophthalmol. 114-122, 1974 - Green, W.R.: Trisomy 13. Combined VS- The E.O.P.S. Meeting 1996 #53 - Hausmann, N., Stefani, F.H., Lund, O.-E.: Diplophthalmia versus cyclopia and synophthalmia. Mechanisms. Doc. Ophthalmol. 79:201-219, 1992 - Henriquez, A. S.: A case of 13-15 trisomy. The E.O.P.S. 1974 #35 - Hinzpeter, E.N.: Buphthalmus bei Trisomie 13-15. II. Ophthalmopathologische Colloquium, Heidelberg, 22.9.1973, #2 - Hinzpeter, E.N., Naumann, G., Steidinger, J.: Buphthalmus bei Trisomie-13-Syndrom. Ophthalmologica 170:381-391, 1975 - McCartney, A.C.E.: Robertsonian translocation in trisomy 13 and retinoblastoma. The E.O.P.S. 1993 #11 - Patau, K., Smith, D.W., Therman, E., Inhorn, S.L., Wagner, H.P.: Multiple congenital anomaly caused by an extra chromosome. Lancet I:790(1960) - Schinzel, A.: Trisomie 13. In: Adler, G., Burg, G., Kunze, J., Pongratz, D., Schinzel, A., Spranger, J. (Hrsg.): Leiber / Die klinischen Syndrome. Band 1: Krankheitsbilder. 8. Aufl. Urban & Schwarzenberg: München, Wien, Baltimore, 1996. S.855-856 - Stefani, F.H., Hasenfratz, G.: Macroscopic ocular pathology. An atlas including correlations with standardized echography. Springer: Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, 1987 - Stefani, F.H.: Supernumary eye in multicystic craniocervical abnormality: unilateral diplophthalmos associated with ipsilateral temporoparietal porencephaly, additional tooth, and cervical cyst. 30th/6th Joint Meeting of The E.O.P.S. and Verhoeff Society, Nürnberg, May 8th - May 11th, 1991 - Stefani, F.H., Hausmann, N.: Unilateral Diplophthalmos. Amer. J. Ophthalmol. 112:581-586, 1991



27. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen 21. und 22. September 1999 in Hamburg

Trisomie 13 (Patau-Syndrom)

Nr. 20

Anamnese / Klinik

Mutter 36 jährig, III Para. Geschwister unauffällig, keine hereditären Fehlbildungen in der Familie bekannt. Das bereits äusserlich schwere Dysmorphien aufweisende in der 37. / 7. Schwangerschaftswoche spontan per vias naturales geborene 1565g schwere und 42cm lange Mädchen starb 37 Stunden nach der Geburt an einer Asphyxie bei Herzmissbildungen und Lungenhypoplasie.

Chromosomenuntersuchung

Die Chromosomenuntersuchung erfolgte anhand einer Blutprobe.

Durchgeführt wurde sie im Institut für Medizinische Genetik der Universität Zürich und ergab eine freie autosomale Trisomie 13 (Karyotyp 47 XX +13).

Autopsiebefunde

Mit 1565g Körpergewicht deutlich untergewichtiges und mit einer Scheitel-Fersenzlänge von 42cm bei Fusslänge von 6,2cm auch zu kleines weibliches Neugeborenes, entsprechend der 34.-35. Schwangerschaftswoche.

Äussere Dysmorphiezeichen:

Zwei grosse mediane Scalpdefekte (8,5x3,5cm bzw. 1,5x1cm gross), tief gestellte dysplastische Ohren beidseits, weitklaffende Kiefer-/Gaumenspalte (Wolfsrachen), 5x4,5x4cm grosse Omphalozele mit Herniation von Zökum und terminalem Ileum, Hexadaktylie der Hände und Füße beidseits, partielle Fusion der Zehen III und IV links.

Ophthalmopathologie:

Makroskopische Befunde:

Deutlicher Hypertelorismus. Die Augenlider lassen sich kaum öffnen und geben einen spaltförmigen Blick auf die sehr klein erscheinenden Augen frei.

Es findet sich ein bilateraler Mikrophthalmus bei einem Bulbusdurchmesser von jeweils aequatorial längs 9mm und aequatorial quer 6mm sowie eine Mikrocornea bei 2,5mm Durchmesser beidseits.

Mikroskopische Befunde:

Schwere bilaterale dysplastische Veränderungen der Retina mit Nachweis von ausgedehnten Retina-Proliferationen sowie zahlreichen, aus mehreren Zellschichten aufgebauten rosettenartigen und tubuloinazinären Strukturen. Fokale Aplasie des retinalen Pigmentepithels. Hypoplasie des Nervus opticus.

Nachweis von metaplastischem Knorpelgewebe und spärlich mesenchyalem Gewebe innerhalb einer peri-retrolental gelegenen fibrovaskulären Gewebemasse (vereinbar mit persistierendem primärem Glaskörper). Angrenzende Anteile der posterioren Linsenkapsel durch die anhaftende fibrovaskuläre Gewebemasse faltenförmig deformiert. Kongenitaler Katarakt bei schweren degenerativen Veränderungen der gesamten Linse mit scholligen bis granulären neben globoiden eosinophilen Ablagerungen in Rinde und Kern. Nachweis von kernhaltigen Linsenfasern in Rinde und peripheren Kernanteilen.

Deformation des Ziliarkörpers mit fokal nach innen verzogener Lage der Ziliarkörperfortsätze sowie Proliferationen des Ziliarepithels. Typisches Iriskolobom beidseits. Mikrocornea mit fehlendem Nachweis einer Bowman-Membran. Corneastroma (altersentsprechend) zellreich.

Missbildungen der inneren Organe:

Herzmissbildungen; rechter Doppelausflussventrikel, Septum secundum-Defekt, membranöser Ventrikelseptum-Defekt. Hypoplasie der Lungenlappen beidseits (Lungengewicht 26g statt altersentsprechenden 40g). Ausgedehnte asphyktische subepikardiale und subpleurale Blutungen. Stauung von Lunge, Leber und Milz. Thymushypoplasie und Uterus subseptus, Zerebrale Missbildungen; Olfactoriusaplasie (Arhinencephalie), Porencephalie rechts, Hypoplasie des Corpus callosum, Kernikterus, zerebelläre Hypoplasie, offener 4. Ventrikel mit periventrikulären ektopischen Kleinhirnrindenerden im Kleinhirnmarklager.

Plazentabefund:

Eine mit 320g deutlich untergewichtige Plazenta, stark blutgestaut mit einer dissoziierten Zottenreifungsstörung bei Prävalenz der Unreife. Randständig ein 1cm im Durchmesser grosser Gitterinfarkt. Entzündungsfreie Eihäute und entzündungsfreie, zentral inserierende dreifässige Nabelschnur.

Kommentar:

Im vorliegenden Fall finden sich zahlreiche für eine Trisomie 13 gemäss Literatur charakteristische Veränderungen (1-11)

Die nach der Trisomie 21 (Down Syndrom) und der Trisomie 18 (Edwards Syndrom) dritthäufigste Trisomie 13 tritt mit einer Häufigkeit von ca. 1:10'000 auf (10)

In ca.70% der Fälle liegt eine freie Trisomie vor, wie auch im hier beschriebenen Fall, in ca.20% eine Translokation und in weniger als 10% ein Mosaik. (9,11)

Die postnatale Ueberlebenszeit liegt bei durchschnittlich 51-89 Tagen, wobei gemäss Literaturangaben gut die Hälfte der Kinder mit Patau-Syndrom bereits 1 Monat nach der Geburt und über 62% 12 Monate nach der Geburt gestorben sind.(9,10)

Literaturangaben

- 1 Spencer W.H.et al. eds., Ophthalmic Pathology, 4th ed. Vol.2, Philadelphia,Saunders, 1996: 636, 691-2
- 2 Cogan DG, Kuwabara T: Ocular pathology of the 13-15 trisomy syndrome. Arch Ophthalmol 1964; 72: 246-253
- 3 Lahav M, Albert DM, Wyand S: Clinical and histopathologic classification of retina dysplasia. Am J Ophthalmol 1973; 75: 648-667
- 4 Naumann GOH et al. eds., Pathologie des Auges Vol. 1/2 , Berlin, Heidelberg, Springer; 1997: 106,117,130-1,886,996,1305
- 5 Hoepner J, Yanoff M. Ocular anomalies in trisomy 13-15: An anlysis of 13 eyes with 2 new findings. Am J Ophthalmool 1972; 74: 729-737
- 6 Koole FD, Velzeboer CM, van der Harten JJ. Ocular abnormalities in Patau syndrome (chromosome 13 trisomy syndrome). Ophthalmic Paediatr Genet 1990; 11: 15-21
- 7 Patau K, et al. Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome. Lancet 1960; 1: 790-793
- 8 Heuff G, Fink M, Böhm N. Patau-Syndrom: Trisomie 13. Med Welt 1980; 31: 545-549
- 9 Böhm N. Kinderpathologie Stuttgart-New York Schattauer, 1984; 14-15
- 10 Wiedemann H-R, Kunze J et al. Clincal Syndromes 3d ed. London Times Mirror 1997; 96-97
- 11 Stocker TJ, Dehner LP. Pediatric Pathology Vol 1 Philadelphia, Lippincott 1992; 1: 46-50

**XXVII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen
Hamburg 21.-22.9.1999**

Dr. Jens Martin Rohrbach

Universitäts-Augenklinik
Schleichstr.12
72076 Tübingen

Augenveränderungen bei einem adulten Walker-Warburg-Syndrom

Vorgeschichte: Eine 70-jährige Frau verstarb 1998 in einem auswärtigen Krankenhaus. Klinisch und autoptisch war eine kardiale Dekompensation im Rahmen eines respiratorischen Infektes bei bekannter Herzhypertrophie als Todesursache anzunehmen. Weitere klinische Diagnosen waren „Diabetes mellitus“ (seit ca. 15 Jahren), „Debilität“ und „Epilepsie“. Über die visuelle Funktion lagen aufgrund der zerebralen Problematik keine genauen Erkenntnisse vor. Nach Angaben des Hausarztes war die Patientin aber in der Lage, ohne Brille die alltäglichen Erfordernisse zu verrichten. Eine konsiliarische Untersuchung aus dem Jahre 1981 ergab „beidseitige Optikusatrophie“. Diabetische Fundusveränderungen wurden seinerzeit nicht dokumentiert. Spätere Untersuchungen der Augen wurden wegen erheblicher Abwehrhaltung nicht durchgeführt. Eine Laserkoagulation der Netzhaut erfolgte nicht.

Die Neuropathologen fanden eine zerebrale Lissencephalie mit typischer Histologie sowie zerebellare Veränderungen und stellten daraufhin die Diagnose eines (adulten) Walker-Warburg-Syndroms. Die Augen waren bis auf chorioatrophische Areale in der Peripherie makroskopisch unauffällig.

Histopathologische Diagnosen:

- * Optikusatrophie mit Reduktion der Nervenfaserschicht und der Ganglienzellen, weniger der Bipolarzellen und der Photorezeptoren
- * Vakuolisierung des Iris-Pigmentepithels
- * generalisierte Basalmembranverdickung
- * PAS-positive Ziliarkörperablagerungen.

Diskussion: Das autosomal rezessiv vererbte, genetisch noch ungeklärte Walker-Warburg-Syndrom umfaßt Fehlbildungen des Gehirns und der Augen. Die Bezeichnung geht zurück auf die wegweisenden Beschreibungen der Lissencephalie mit Augenveränderungen durch Arthur Earl Walker 1942 (7) und der mentalen Retardierung mit Hydrocephalus und Augenfehlbildungen durch Mette Warburg 1971 (8). Das Walker-Warburg-Syndrom wird in der Literatur gegen andere cerebro-okulare Dysplasien mit muskulärer Dystrophie (COD-MD) abgegrenzt (1-4).

Als „harte“ diagnostische Kriterien für das Walker-Warburg-Syndrom gelten nach Dobyns et al. (3):

1. eine Lissencephalie (Typ II), 2. zerebellare Fehlbildungen,
3. retinale Fehlbildungen sowie 4. eine kongenitale Muskeldystrophie.

Oft kommen eine Vergrößerung der Hirnventrikel mit oder ohne Hydrocephalus und Veränderungen des vorderen Augensegments vom Typ einer Petersschen Anomalie hinzu (3). Mikrophthalmus, Kolobome, persistierende Pupillarmembran, kongenitale Katarakt oder Glaukom

sind bei ca. 20 bis 50% der Patienten zu beobachten (1,3). Muskuläre Veränderungen bestehen in einer Fibrose des Endo- und Perimysiums, einer verstärkten Variabilität der Muskelkaliber, Nekrosen und entzündlichen Infiltraten (2,5).

Die Vakuolisierungen des Irispigmentepithels und die Verdickung der intraokularen Basalmembranen bei unserer Patientin dürften diabetischer Natur sein. Ungewöhnlich und möglicherweise ebenfalls diabetisch bedingt sind die massiven Exsudationen im Bereich des Ziliarkörpers. Optikusatrophie und retinale Veränderungen sind hingegen nicht mit dem Diabetes mellitus in Verbindung zu bringen, da sich morphologisch keine Hinweise auf eine diabetische Retinopathie ergaben und klinisch 1981 ein Sehnervenschwund ohne sonstige Funduspathologie beobachtet wurde.

Die retinalen Veränderungen beim Walker-Warburg-Syndrom sind variabel. Die innere Retina weist oft, wie bei unserer Patientin, einen Verlust von Ganglienzellen, eine Verdünnung der Nervenfaserschicht und eventuell gliovaskuläre Proliferationen auf. Photorezeptoren sind vorhanden, können aber veränderte Außensegmente haben. Das RPE ist mitunter unregelmäßig pigmentiert und fokal hypertrophiert (3). In schwereren Fällen finden sich retinale Falten, Rosettenformationen, retrolentale Massenbildungen im Sinne eines PHPV oder auch (sonographisch schon intrauterin feststellbare) Netzhautablösungen (1-3,5-7). Augen- und Hirnveränderungen legen nahe, daß die Entwicklung etwa im 2. bis 3. Fetalmonat (partiell) „angehalten“ ist, d.h., daß eine weitere neuronale Migration unterbleibt (6,7).

Passend zur neuropathologischen Beurteilung sind die Netzhautveränderungen bei unserer Patientin mit einem Walker-Warburg-Syndrom vereinbar. Ob die diagnostisch geforderte Muskeldystrophie klinisch bestand, ist nicht bekannt. Die äußeren Augenmuskeln waren morphologisch unauffällig. Patienten mit Walker-Warburg-Syndrom werden üblicherweise zum Termin geboren und versterben zumeist in den ersten 60 Lebenswochen (3,9). Insofern ist das von unserer Patientin erreichte Alter sehr ungewöhnlich und Ausdruck einer milden Form. Walker-Warburg-Syndrome bei Erwachsenen sind vereinzelt bekannt geworden (Meyermann, persönliche Mitteilung) ohne daß hierfür entsprechende Belege in der Literatur gefunden werden konnten.

Literatur:

- 1) Bornemann A, Pfeiffer R, Beinder E, Wenkel H, Schlicker U, Meyermann R, Kirchner T. Three siblings with Walker-Warburg Syndrome. *Gen Diagn Pathol* 1995/96;141:371-375
- 2) Chitayat D, Toi A, Babul R, Levin A, Michaud J, Summers A, Rutka J, Blaser S, Becker LE. Prenatal diagnosis of retinal nonattachment in the Walker-Warburg Syndrome. *Am J Med Genetics* 1995;56:351-358
- 3) Dobyns WB, Pagon RA, Armstrong DA, Curry CJR, Greenberg F, Grix A, Holmes LB, Laxova R, Michels VV, Robinow M, Zimmerman RL. Diagnostic criteria for Walker-Warburg Syndrome. *Am J Med Genetics* 1989;32:195-210
- 4) Dobyns WB, Patton MA, Stratton RF, Mastrobattista JM, Blanton SH, Northrup H. Cobblestone lissencephaly with normal eyes and muscle. *Neuropediatrics* 1996;27:70-75
- 5) Gasser B, Lindner V, Dreyfus M, Feidt X, Leissner P, Treisser A, Stoll C. Prenatal diagnosis of Walker-Warburg-Syndrome in three sibs. *Am J Med Genetics* 1998;76:107-110
- 6) Levine RA, Gray DL, Gould N, Pergament E, Stillerman MI. Warburg Syndrome. *Ophthalmology* 1983;90:1600-1603
- 7) Walker AE. Lissencephaly. *Arch Neurol Psych (USA)* 1942;48:13-29
- 8) Warburg M. The heterogeneity of microphthalmia in the mentally retarded. *Birth Defects* 1971;7:136-154
- 9) Williams RS, Swisher CN, Jennings M, Ambler M, Caviness VS jr. Cerebro-ocular dysgenesis (Walker-Warburg syndrome): Neuropathologic and etiologic analysis. *Neurology* 1984;34:1531-1541

Wir danken Frau PD Dr.A.Bornemann und Herrn Prof.Dr.R.Meyermann, Institut für Hirnforschung der Universität Tübingen, für die wertvolle Unterstützung.



Dr. S. Gösele
Universitäts-Augenklinik
Im Neuenheimer Feld 400
69120 Heidelberg
Ärztl. Direktor: Prof. Dr. med. H.E. Völcker

Programm-Nr. 22

Histologie-Nr.: 19594
Anlage: 1 Schnitt (AMP), 1 Tabelle

XXVII. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)

21. und 22. September 1999
Universitäts Krankenhaus Eppendorf
Hamburg

Morquio-Syndrom

Anamnese und klinischer Verlauf

Eine 44-jährige Patientin stellte sich erstmals im Januar 1995 in der Augenambulanz vor. Sie klagte über rezidivierende Entzündungen der Augen sowie einen Visusverlust beidseits seit Sommer 1994. Morgens sei das Sehen schlechter als abends. Davor seien keine Augenprobleme aufgetreten und mit Brille habe sie immer gut sehen können.

Auffällig war der dysproportionierte Minderwuchs der Patientin (128 cm) sowie eine beidseitige Hüftluxation, die erstmals im Alter von 3 – 4 Jahren festgestellt worden war. Zusätzlich litt sie an einer Gonarthrose und war bereits chirurgisch behandelt worden. In der Familie litt niemand an Minderwuchs, ihre Eltern waren nicht miteinander verwandt.

Der Visus betrug rechts 0,3 und links 0,2, die Tensio 21 und 20 mmHg. Bei der Spaltlampenuntersuchung zeigte sich eine diffuse Hornhautstromatrübung, die bis an den Limbus heranreichte. Die Vorderkammer war aufgrund der diffusen Trübung nicht sicher beurteilbar. Die Papille wies einen myopen Konus auf, die Exkavation betrug beidseits 0,2.

Aufgrund der erheblichen Visuseinschränkung wurde im Dezember 1995 eine perforierende Keratoplastik zunächst auf dem linken Auge durchgeführt.

Ophthalmopathologischer Befund

Makroskopisch

Milchiges Hornhautscheibchen mit dem Durchmesser von 8 mm.

Mikroskopisch

In der HE-Färbung erkennt man Hornhautgewebe, das von mehrschichtigem nicht-verhornendem Plattenepithel bedeckt ist. Stellenweise ist das Epithel abgehoben und weist Anzeichen eines intra- und interzellulären Ödems auf. Die Bowman-Membran ist teilweise überhaupt nicht mehr erkennbar. Das Stroma weist Lakunen auf. Innerhalb dieser Lakunen sind Ansammlungen basophiler Granula zu finden. Die Descemet-Membran ist unauffällig, das Endothel erhalten.

In der AMP-Färbung lassen sich Granula saurer Mukopolysaccharide nachweisen. Diese finden sich epithelial und endothelial vor allem perinukleär, im Stroma vermehrt in den Lakunen.

Diagnose

Saure Mukopolysaccharidose.

Kommentar

Bei der Patientin wurde ein Morquio-Syndrom Typ A diagnostiziert. Hierbei handelt es sich um eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung. Am Auge ist vor allem eine diffuse Hornhauttrübung bis an den Limbus mit leichter Visusreduktion zu beobachten. Im Gegensatz dazu besteht beispielsweise bei der makulären Hornhaut-Dystrophie eine klumpige und beim Scheie-Syndrom eine peripher betonte Trübung.

Die Diagnose konnte durch den Nachweis einer verminderten Aktivität der N-acetyl-galaktosamin-6-sulfat-sulfatase in der Fibroblastenkultur aus einer Hautbiopsie gestellt werden.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigen vor allem Veränderungen des Interzellularraums: 30% der Kollagen-Fibrillen haben einen größeren Durchmesser (vermutlich entstehen sie durch Verschmelzung zweier „normaler“ Fibrillen) und ihre Verteilung ist dichter. Viele der Proteoglykan-Filamente sind doppelt so lang. Außerdem finden sich Vakuolen (einige mit Resten zerfallener stromaler Keratozyten) und alterierte stromale Keratozyten. Diese Keratozyten sind oft umgeben von granulärem Material und enthalten ebenfalls Vakuolen, die z.T. mit fibrillärer, granulärer oder lamellärer Substanz gefüllt sind. Die Endothelzellen des Trabekelwerks sind durch fibrillogranuläre und multimembranöse Einschlüsse alteriert. Auch in den Epithelzellen sind Einschlüsse nachweisbar.

Die Zellen des Trabekelwerks sind morphologisch erheblich verändert, ein Sekundärglaukom beim Morquio-Syndrom wurde dementsprechend beschrieben. Die klinisch beobachteten Lichtstreuungen lassen sich durch die vergrößerten Fibrillen-Durchmesser und deren zahlenmäßig höhere Dichte allein nicht erklären. Der Grund für die diffuse Hornhaut-Trübung wird deshalb mehr in den Vakuolen sowie in den alterierten Keratozyten vermutet.

Beim Morquio-Syndrom kommt es zu Ablagerungen von Keratansulfat und Chondroitin-6-sulfat in Bindegewebe, Skelettsystem, Zähnen und Cornea und zur erhöhten Ausscheidung dieser Substanzen im Urin. Die Ablagerungen führen nicht nur zu Hornhauttrübungen, Aortenklappenvitien und Schmelzdefekten der Zähne, sondern auch zu Mißbildungen des Skelettsystems. Die Diagnosestellung eines Morquio-Syndroms ist von Relevanz, weil die häufig vorkommende Hypoplasie des Dens axis zur gefürchteten atlanto-axialen Instabilität führen kann. Tetraplegien durch daraus folgende Subluxation von Atlas und Axis mit resultierender Todesfolge sind beschrieben. Eine prophylaktische occipitozervikale Verblockung wird deshalb in solchen Fällen empfohlen.

Literatur

- Çahane M, Treister G, Abraham FA, Melamed S. Glaucoma in siblings with Morquio syndrome. *Br J Ophthalmol* 74:382-383; 1990
- Ghosh M, McCulloch C. The Morquio Syndrome. Light and electron microscopic findings from two corneas. *Can J Ophthalmol* 9:445-452; 1974
- Iwamoto M, Nawa Y, Maumenee IH et al. Ocular histopathology and ultrastructure of Morquio syndrome (systemic mucopolysaccharidosis IV A). *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 228:342-349; 1990
- Morquio L. Sur une forme de dystrophie osseuse familiale. *Bull Soc Pediatr.* 27:145-152; 1929
- Ransford AO, Crockard HA, Stevens JM, Modaghegh S. Occipito-atlanto-axial fusion in Morquio-Brailsford syndrome. A ten-year experience. *J Bone Joint Surg Br.* 78:307-313; 1996
- Rawe IM, Leonard DW, Meek KM, Zabel RW. X-ray diffraction and transmission electron microscopy of Morquio syndrome type A cornea: a structural analysis. *Cornea* 16:369-376; 1997
- Veasy CA. Ocular findings associated with dysostosis multiplex and Morquio's disease. *Arch Ophthalmol* 25:557-563; 1941



UNIVERSITÄT ULM - KLINIKUM -



Klinikum der Universität Ulm, Augenklinik
Prittwitzstraße 43, 89075 Ulm

Universitäts-Augenklinik und Poliklinik

Prittwitzstr. 43, 89075 Ulm

Direktor: Prof. Dr. G. K. Lang

Telefon: (0731) 502-7551

Telefax: (0731) 502-7549

Sektion: Konservative Retinologie

Leiterin: Prof. Dr. Gabriele E. Lang

Telefon: (0731) 502-7552

Poliklinik - Anmeldung - Tel.: (0731) 502-7544

Internet: <http://www.uni-ulm.de/klinik/augenklinik/>

Email: Uni.Augenklinik@Medizin.uni-ulm.de

XXVII Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmo-Pathologen (DOP) in Berlin am 21- 22. September 1999.

Okuläre Bakteriose

Dr.H, geb. 03.02.1957
Histo.-Nr.: 1587

Priv-Doz. Dr. C. W. Spraul
Universitäts-Augenklinik
Prittwitzstrasse: 43
89075 ULM
Email: christoph.spraul@medizin.uni-ulm.de

Anamnese:

Bei einem 39jährigen Patienten wurde im Januar 1990 an der Universitätsklinik Ulm eine idiopathische aplastische Anämie Subtyp Non-Severe diagnostiziert. Initial wurde der Patient mit Prednisolon und Metenolon behandelt, worunter es zur Teilremission der aplastischen Anämie gekommen war. Im Mai 1993 wurde dann eine Behandlung mit Ciclosporin A initiiert, welche jedoch ohne Erfolg blieb. Da ein histokompatibler Spender nicht zur Verfügung stand, erfolgte ein Therapieversuch mit Antilymphozytenglobulin vom Pferd (ALG) in Kombination mit Prednison und Ciclosporin A (16). Auch dieses Therapieschema blieb ohne eindeutigen Erfolg, weshalb im Mai 1995 eine erneute Behandlung mit ALG und Prednisolon unter Zusatz des Wachstumsfaktors G-CSF durchgeführt wurde. Die Grunderkrankung zeigte jedoch weiterhin keine Remission so daß im August 1996 eine Therapie mit Cyclophosphamid begonnen wurde. Am 11. Tag nachdem diese Therapie begonnen wurde kam es erstmals zu septischen Temperaturen und in einer Blutkultur konnte *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen werden. Es wurde eine antibiotische Therapie nach Antibiogramm durchgeführt. Am 43. Tag nach Beginn der Therapie mit Cyclophosphamid wurde der Verdacht auf Vorliegen einer Pilzpneumonie gestellt. Es wurde zusätzlich mit Amphotericin B behandelt. Es kam jedoch über die nächsten 4 Wochen zur progredienten respiratorischen Insuffizienz

und der Patient verstarb während einer Bronchoskopie mit Bronchial-Lavage an einer therapierefraktären Asystolie. Die mikrobiologische Untersuchung der Lavage wies einen Aspergillus-Befall nach.

10 Tage vor dem Exitus letalis berichtete der Patient über Schmerzen sowie eine Visusminderung am linken Auge. Die ophthalmologische Vorgeschichte war bis zu jenem Zeitpunkt unauffällig gewesen. Die Untersuchung ergab einen Nahvisus von 1,0 am rechten Auge und 0,05 am linken Auge. Es fiel auf, daß die Pupille des linken Auges auf Mydriatika nicht weit wurde. Die vorderen Augenabschnitte des rechten Auges waren reizfrei und der Augenhintergrund unauffällig. Die Iris zeigte eine blaue Farbe. Am linken Auge fand sich eine gemischte Injektion, leichtes Hyposphagma und die Hornhaut war klar. Die Vorderkammer des linken Auges war maximal tief, wies einen Reizzustand mit kleinem Hyphäma auf, und die Irisfarbe war an diesem Auge grünlich. Zudem zeigte die Iris intrastromale Blutungen. Der Fundus des linken Auges konnte bei fehlender Pupillenreaktion auf Mydriatika nicht beurteilt werden. Es zeigte sich lediglich Rotlicht. Es wurde eine Ergänzung der systemischen antibiotischen sowie antifungalen Therapie durch eine lokale Behandlung mit Gentamicin (stündlich), Natamycin (2-stündlich), Cyclopentholat (3/die) und Scopolamin (3/die) durchgeführt.

Befunde bei der Erstvorstellung:

Bei der Erstvorstellung (10 Tage vor dem Exitus letalis) berichtete der Patient über Schmerzen sowie eine Visusminderung am linken Auge. Die ophthalmologische Vorgeschichte war bis zu jenem Zeitpunkt unauffällig gewesen. Die Untersuchung ergab einen Nahvisus von 1,0 am rechten Auge und 0,05 am linken Auge. Es fiel auf, daß die Pupille des linken Auges auf Mydriatika nicht weit wurde. Die vorderen Augenabschnitte des rechten Auges waren reizfrei und der Augenhintergrund unauffällig. Die Iris zeigte eine blaue Farbe. Am linken Auge fand sich eine gemischte Injektion, leichtes Hyposphagma und die Hornhaut war klar. Die Vorderkammer des linken Auges war maximal tief, wies einen Reizzustand mit kleinem Hyphäma auf, und die Irisfarbe war an diesem Auge grünlich. Zudem zeigte die Iris intrastromale Blutungen. Der Fundus des linken Auges konnte bei fehlender Pupillenreaktion auf Mydriatika nicht beurteilt werden. Es zeigte sich lediglich Rotlicht.

Verlauf:

Es wurde eine Ergänzung der systemischen antibiotischen sowie antifungalen Therapie durch eine lokale Behandlung mit Gentamicin (stündlich), Natamycin (2-stündlich), Cyclopentholat (3/die) und Scopolamin (3/die) durchgeführt. Trotz Therapie kam es zur Befundverschlechterung. Der Visus am linken Auge betrug am folgenden Tag defekte Lichtschein-Wahrnehmung. Ophthalmoskopisch fand sich kein Rotlicht mehr. Das Hyposphagma hatte leicht zugenommen. Es war zur leichten Lidschwellung mit Chemosis und geringer Protrusio bulbi gekommen. Trotz häufiger Gabe von pupillenerweiternden Augentropfen kam es nicht zur Dilatation der Pupille am linken Auge; die Vorderkammer war maximal vertieft. Im weiteren Verlauf kam es zur Erhöhung des intraokularen Augendruckes des linken Auges mit Entwicklung eines Hornhautepithelödems. Die Lidschwellung zeigte präfinal eine rotbläuliche Verfärbung, woraufhin bei Verstärkung der Protrusio bulbi sowie der Bindehautchemosis eine orbitale Einblutung angenommen wurde.

Beide Bulbi wurden im Rahmen der Obduktion entnommen, in Formalin fixiert und histopathologisch aufgearbeitet.

Makroskopischer Befund:

Die makroskopische Untersuchung zeigte einen unauffälligen rechten Bulbus. Der linke Bulbus maß 25mm x 24mm x 24mm. Die Hornhaut maß vertikal 11mm und horizontal 12 mm. Der Bulbus zeigte eine regelrechte Durchleuchtbarkeit. Es erfolgte eine horizontale Eröffnung des Bulbus. Es zeigte sich eine maximale Vertiefung der Vorderkammer, wobei sich rötlich tingierte Flüssigkeit in diesem Bereich fand. Es fiel eine Heterochromie der Iris auf, wobei das rechte Auge eine blaue und das linke Auge eine grüne Irisfarbe zeigte. Die Netzhaut zeigte eine ausgeprägte Nekrose.

Mikroskopischer Befund:

Die mikroskopische Untersuchung des linken Auges zeigte eine subkonjunktivale Hämorrhagie. Die Hornhaut wies ein Stromaödem auf und war ansonsten unauffällig. Im Bereich der extrem tiefen vorderen Augenkammer fand sich ein serosanguinöses Exsudat. Die Iris zeigte Einblutungen und war atrophisch. Die Linse wies eine Verflüssigung der Rinde sowie eine geringgradige posteriore Migration des Linsenepithels auf. Der Ziliarkörper zeigte ebenfalls Einblutungen und war nekrotisch. Die Netzhaut war größtenteils nekrotisch und atrophisch und wies ausgeprägte Einblutungen auf. Das retinale Pigmentepithel war ebenfalls über weite Strecken nekrotisch. Die Choroidea zeigte eine entzündliche Reaktion der ortsständigen Entzündungszellen und zudem fanden sich kleinere Insanguinationen. Die Sklera sowie der Sehnerv waren unauffällig. Es zeigte sich eine Thrombose im Bereich der Vena centralis retinae. Die Episklera wies ebenfalls Einblutungen auf. Es fiel ein granuläres, basophiles Material auf, welches die Vorderkammer auskleidete und ebenso einen dicken Mantel um Blutgefäße der Iris, des Ziliarkörpers und des Sehnerven bildete. Zusätzlich fand sich eine dicke Schicht dieses Materials zwischen Bruchscher Membran und retinalem Pigmentepithel. Mit der Giemsa-Färbung gelang es, in diesem Material multiple Bakterien nachzuweisen. Andere Färbungen auf Bakterien und Pilze (Gram-Färbung, Gomori's Methenamin-Silver-Färbung, Färbung auf säurefeste Stäbchen sowie die PTAH-Färbung) waren negativ in diesem granulären Material. Die elektronenmikroskopische Untersuchung bestätigt, daß das granuläre, basophile Material Bakterienkolonien entsprach.

Die mikroskopische Untersuchung des rechten Auges zeigte in allen Abschnitten einen regelrechten Befund. Insbesondere konnten keine Bakterien nachgewiesen werden.

Hauptdiagnosen:

Okuläre Bakteriose bei einem Patienten mit aplastischer Anämie.

Diskussion:

Der Befund bei unserem Patienten wurde als endogene, bakterielle, okuläre Besiedlung im Rahmen einer stattgehabten Sepsis interpretiert. Aufgrund der aplastischen Anämie mit völliger Knochenmarkdepletion konnte eine systemische Entzündungsreaktion gegen die Bakterien nicht erfolgen; nur wenige ortsansässige Zellen im Bereich der Choroidea zeigten eine reaktive Veränderung. Die im Rahmen einer Sepsis metastatisch ins Auge verschleppten Bakterien vermehrten sich deshalb ungestört. Dies geschah hauptsächlich in der Nähe der Blutgefäße, um die die Bakterien einen eindrucksvollen Mantel gebildet hatten. Weiterhin fand sich auch eine dicke Bakterenschicht zwischen Bruchscher Membran und Choriocapillaris. In beiden Fällen kann davon ausgegangen werden, daß die Bakterien durch die Gefäßwand der Blutgefäße Zugang zum Auge gefunden hatten und sich dort dann stark vermehren konnten. Aufgrund der ausgeprägten bakteriellen Besiedlung und der fehlenden Entzündungsreaktion bezeichneten wir das Krankheitsbild nicht als Panophthalmitis sondern als fulminante *okuläre Bakteriose*.

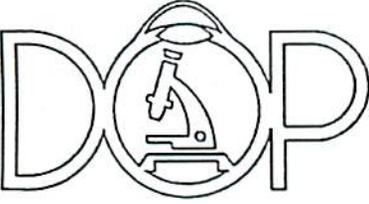
Offensichtlich vermehrten sich die Bakterien trotz systemischer und lokaler Antibiose. Dies lag möglicherweise daran, daß die Blut-Retina-Schranke keine therapeutisch ausreichende Konzentration des Antibiotikums im extravasalen okulären Gewebe zuließ. Während normalerweise eine okuläre Entzündungsreaktion einen Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke bewirkt, die zu hohen Konzentrationen von systemischen Antibiotika im gesamten intraokularen Gewebe führt, scheint im hier vorliegenden Fall einer aplastischen Anämie diese entzündliche Reaktion gefehlt zu haben. Es ist deshalb davon auszugehen, daß die Blut-Retina-Schranke zumindest in der Initialphase nicht gestört war, was der massiven Vermehrung der Bakterien trotz systemischer Antibiose Vorschub geleistet hat.

Ein eindrucksvoller klinischer Befund bei unserem Patienten war auch die deutliche Heterochromie der Iris. Die Ursache hierfür stellt vermutlich das Hyphäma dar. Normalerweise

verursacht aus Blutgefäßen ausgetretenes Blut eine granulozytäre Reaktion gefolgt von Makrophagen. Hierbei wird das Hämoglobin der Erythrozyten in Methämoglobin umgewandelt. Der weitere Abbau erfolgt über Biliverdin und Bilirubin. Das freigesetzte Eisen wird zunächst als Ferritin gespeichert. Bei hoher Ferritinkonzentration erfolgt eine Umwandlung in Hämosiderin. Im Gegensatz zu Ferritin kann Hämosiderin mit dem Eisennachweis nach Perl nachgewiesen werden. Dies gelingt meist schon ca. eine Woche nach stattgehabter Blutung. Aufgrund der fehlenden granulozytären bzw. monozytären Entzündungsreaktion konnte bei unserem Patienten das Blut in der Vorderkammer nicht suffizient abgebaut werden. Es kam zur Autooxidation des Hämoglobins zum Methämoglobin und zum spontanen Zerfall des Methämoglobins zum Biliverdin, dessen grüne Farbe die blaue Iris verfärbte und klinisch als Heterochromie imponierte. Die Bildung von Hämosiderin kam ebenfalls aufgrund der fehlenden makrophagozytären Reaktion nicht zustande und die Eisenreaktion nach Perl blieb in den histologischen Schnitten negativ.

Literatur:

1. Andersen SR, Wilke K. Histopathology in botryomycosis-like panophthalmitis due to staphylococcus aureus. A light microscopic and electron microscopic study. A case report. *Acta Ophthalmol* 1983; 61:292-299.
2. Axenfeld KT. Über die eitrige metastatische Ophthalmie, besonders ihre Ätiologie und prognostische Bedeutung. *Albrecht von Graefes Arch Klin Ophthalmol* 1894; 40:1-129.
3. Burns CL. Bilateral endophthalmitis in acute bacterial endocarditis. *Am J Ophthalmol* 1979; 88:909-913.
4. Chiu C-T, Lin D-Y, Liaw Y-F. Metastatic septic endophthalmitis in pyogenic liver abscess. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10:524-527.
5. De Wolff-Rouendaal D. Bilateral metastatic endophthalmitis caused by staphylococcus aureus: a clinicopathologic case history. *Doc Ophthalmol* 1979; 48:319-326.
6. Donzis PB, Rappazzo JA. Endogenous actinobacillus actinomycetemcomitans endophthalmitis. *Ann Ophthalmol* 1984; 16:858-860.
7. Funada H. Clinical approach to infection in patients with hematologic malignancy. *Gan To Kagaku Ryoho* 1992; 19:178-183.
8. Gammon JA, Schwab I, Joseph P. Gentamicin-resistant serratia marcescens endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1980; 98:1221-1223.
9. Garg SP, Talwar D, Verma LK. Metastatic endophthalmitis: a reappraisal. *Ann Ophthalmol* 1991; 23:74-78.
10. Geddes AM, Ball AP. Opportunistic infections in certain non-malignant diseases. *S Afr Med J* 1978; 53:121-126.
11. Greenwald MJ, Wohl LG, Sell CH. Metastatic bacterial endophthalmitis: a contemporary reappraisal. *Surv Ophthalmol* 1986; 31:81-101.
12. Grossniklaus HE, Bruner WE, Frank KE, Purnell EW. Bacillus cereus Panophthalmitis appearing as acute glaucoma in a drug addict. *Am J Ophthalmol* 1985; 100:334-335.
13. Hovgaard D, Skinhøj P, Bangsborg J, Bruun B, Hansen MM, Nissen NI. Bacteremia and candidemia in hematological malignancies: clinical findings. *Scan J Infect Dis* 1988; 20:495-501.
14. Jin JY, Kim DW, Lee JW, et al. Immune suppression therapy in aplastic anemia: influencing factors on response and survival. *Korean J Intern Med* 1995; 10:25-31.
15. Pfaffenbach B, Donhuijsen K, Pahnke J, Bug R, Adamek RJ, Wegener M, Ricken D. Systemische Pilzinfektionen bei hämatologischen Neoplasien. Eine Autopsiestudie an 1053 Patienten. *Med Klin* 1994; 89:299-304.
16. Riss JM, Righini-Chossegros M, Paulo F, Escoffier P, Saracco JB. Endophthalmie bactérienne endogène. *J Fr Ophtalmol* 1990; 13:327-331.
17. Shamma HF. Endogenous E. coli endophthalmitis. *Surv Ophthalmol* 1977; 21:429-435.

 <p>XXVII Jahrestagung Hamburg 1999</p>	<p>Universitäts Krankenhaus Eppendorf</p> <p>Augenklinik und Poliklinik (Ärztl. Direktor: Prof. G. Richard) Martinistrasse 52 20246 Hamburg</p>	
--	---	---

Incontinentia pigmenti

U. Schaudig, Hamburg

Fall: Y.S., Jahrgang 95
Hist. Nr.: 19150

Klinische Vorgeschichte:

Augenärztliche Erstuntersuchung des Kindes im Alter von 17 Monaten bei eitriger Konjunktivitis. Unkomplizierte Schwangerschaft und Geburt im Gestationsalter von 38 Wochen. Pigmentflecken am Stamm. Pädiatrischerseits sonst keine Besonderheiten. Incontinentia pigmenti bei der älteren Schwester bekannt.

Im Alter von zwei Jahren und zehn Monaten dann klinisch auffällige Visusminderung einseitig rechts ohne Schielstellung. Auffällige Weißfärbung der Pupille. Kein Funduseinblick. Differentialdiagnostische Überlegungen (Auflistung nach Unterlagen der beteiligten Augenärzte): congenitale Amotio retinae, zentrales Aderhautkolobom, Papillenomalie, Retinoblastom, Morbus Coats. Echographisch: Totale Ablatio retinae mit zentraler Trichterbildung.

Narkoseuntersuchung: Traktive Ablatio retinae in 4 Quadranten, nasal ausgeprägte fibrovaskuläre Proliferation, starre Netzhautfalten, ausgeprägte subretinale Exsudation. Zunächst Versuch des Bulbuserhaltes durch periphere retinale Kryokoagulation.

Bei funktionslosem Bulbus, zunehmender kosmetischer Entstellung, beginnender Phtisis und Schmerzen Eukleation des Auges im Alter von 3 1/2 Jahren.

Mikroskopischer Befund:

Ausgeprägte Vorder- und Hinterabschnittsveränderungen. Ausgeprägte Vaskularisationen der Iris; im vorderen Anteil der Iris bis in die Vorderkammer hinein dichtes Granulation mit Cholesterinnadeln und Fremdkörperriesenzellen. Lipidexsudate, fibrovaskuläre Proliferationen im Bereich von Ziliarkörper, Kammerwinkel, Iris, vorderem Glaskörperraum. Die Linse ist von den Proliferationen und von resorptiver Entzündung umgeben und schollig destruiert (teilweise artefiziell). Totale Ablatio retinae mit subretinalem Exsudat. Dissoziation des Pigmentepithels in der Peripherie; im Bereich des Äquators und nach posterior noch intaktes Pigmentepithel, das aber über weite Strecken wenig pigmentiert ist. In den anterioren Anteilen finden sich dichte Ansammlungen ungebundenen Pigments. Innerhalb des Netzhauttrichters ebenfalls Lipidexsudation, Cholesterinnadeln und Proliferationen. Beginnende Atrophie des Nervus opticus.

Kommentar:

Mit einer Augenbeteiligung bei Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger Syndrom) muß in 35 % der Fälle gerechnet werden. Daneben sind bei dieser generalisierten ektodermalen Dysplasie die Haare, Zähne und in ca. 30 % das zentrale Nervensystem betroffen. Die Vererbung ist gewöhnlich x-chromosomal dominant und verläuft bei männlichen Trägern letal.

Hauterscheinungen: bullöse, erythematöse Läsionen, übergehend in ein verruköses Stadium und in flache pigmentierte Läsionen. Diese Pigmentierung kann im Laufe des Lebens schwächer werden und schließlich ganz verschwinden. Alopezie und Zahndysplasien sind häufig. ZNS- Symptome: Krampfanfälle, spastische Paralyse, geistige Retardierung, gelegentlich rasch progrediente neonatale cerebrale Ischämie.

Die okulären Veränderungen sind häufig einseitig und umfassen Strabismus, Katarakt, Myopie, Nystagmus, blaue Skleren, Hornhauttrübungen, konjunktivale Pigmentierung, diffuse fleckförmige Pigmentveränderungen am Fundus, Gebiete chorioretinaler Atrophie, retinale Gefäßanomalien, nicht perfundierte retinale Areale in der Peripherie, präretinale Neovaskularisationen, frühkindliche Netzhautablösung, Optikusatrophie, retinale Dysplasie, foveale Hypoplasie, Pseudogliom und Phtisis bulbi. Eine geringe neonatale retinale Beteiligung kann innerhalb von 3 bis 4 Monaten zur totalen Ablatio retinae und Erblindung führen. Die Abnormitäten der peripheren retinalen Gefäße (dilatierete Gefäße, arteriovenöse Anastomosen, präretinale fibröse Proliferation, Gefäßproliferation, Exsudate, avaskuläre Zonen) sind denen der Retinopathia prämaturoorum ähnlich. Sie können aber auch den Erscheinungen bei familiärer exsudativer Vitreoretinopathie, Sichelzellanämie, oder dem Morbus Eales ähneln.

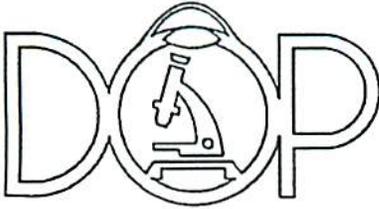
Die Pathogenese der Fundusveränderungen ist unklar. Die Ähnlichkeit mit der Retinopathia prämaturoorum legt einen congenitalen Defekt in der Gefäßentwicklung nahe. Andererseits könnten die fibrovaskulären Veränderungen auch Folge einer primären Störung des retinalen Pigmentepithels sein. Im vorliegenden Fall sind insbesondere die ausgeprägten Lipidexsudate und das über weite Strecken noch intakte Pigmentepithel auffallend. Eine pathogenetische Klärung läßt der histologische Befund nicht zu. Die Ähnlichkeit des klinischen Erscheinungsbildes mit peripheren vaskulären Veränderungen wie der Retinopathia prämaturoorum, der familiären exsudativen Vitreoretinopathie oder des Morbus Eales wird aber anhand des histologischen Bildes verständlich.

Literatur:

1. Bloch B: Eigentümliche, bisher nicht beschriebene Pigmentaffektion (Incontinentia pigmenti) Schweiz Med Wochenschr 56:404-405, 1926
2. Cannizzaro LA, Hecht F: Gene for incontinentia pigmenti maps to band Xp11 with an (X;10)(p11;q22) translocation. Clin Genet 32:66-69, 1987
3. Carney RG, Carney RG Jr: Incontinentia pigmenti. Arch Dermatol 102: 157 -162, 1970
4. Catalano RA, Lopatynsky M, Tasman WS: Treatment of proliferative retinopathy associated with incontinentia pigmenti. Am J Ophthalmol 110: 701-702, 1990
5. Lieb WA, Guerry DIII: Fundus changes in incontinentia pigmenti (Bloch – Sulzberger syndrome). Am J Ophthalmol 45: 265-271, 1958
6. Goldberg MF, Custis PH: PH: Retinal and other manifestations of incontinentia pigmenti (Bloch – Sulzberger syndrome) Ophthalmology 100: 1645-1654, 1993

Übersicht (26 Stellen;) in J.D. Gass, Stereoscopic Atlas of Macular Diseases, 4th edition, Mosby 1997, Vol 2, 544-546 (Literaturübersicht 26 Stellen: 593 – 594).

Dr. med. Ulrich Schaudig
Universitäts-Krankenhaus Eppendorf, Martinistr. 52, 20246 Hamburg

	<p align="center">XXVII. Jahrestagung 21. und 22. September 1999 Universitäts Krankenhaus Eppendorf HAMBURG Augenklinik und Poliklinik Institut für Pathologie Martinistrasse 52 20246</p>	
---	---	---

REFERAT 2

Neue therapeutische und morphologische Aspekte zur arteriellen Hypertonie und zum Diabetes mellitus

(Auszug)

Chemokine

Dr. Ulrich Otto Wenzel, Universitätskrankenhaus Eppendorf, Medizinische Klinik, Abteilung Nephrologie und Osteologie, Martinistr. 52, 20246 Hamburg

Tel: 040-42803-4786 Fax: 040-42803-5186 E-Mail: wenzel@uke.uni-hamburg.de

Schon im 19. Jahrhundert war erkannt worden, daß Entzündungen gekennzeichnet sind durch die Einwanderung von Leukozyten aus der Blutbahn in das Gewebe. Inzwischen wissen wir, daß Leukozyten auch an der Pathogenese von nichtentzündlichen Erkrankungen, wie Diabetes mellitus, akutem Nierenversagen, Hydronephrose oder Restenose nach Ballonangioplastie, beteiligt sind. Erst seit wenigen Jahren ist bekannt, daß die Einwanderung der Leukozyten durch die Familie der sogenannten Chemokine koordiniert wird. Der Ausdruck Chemokine steht für *chemotaktische Zytokine*. Nicht alle Zytokine, die chemotaktisch sind, sind auch gleich Chemokine, denn die Zugehörigkeit zur Familie der Chemokine beruht nicht auf funktionellen, sondern vielmehr auf strukturellen Eigenschaften. Was sind Chemokine? Chemokine sind kleine Eiweiße mit einem Molekulargewicht um 10 Kilodalton. Über 40 verschiedene Chemokine sind inzwischen entdeckt worden. Die Namen der Chemokine reflektieren meistens mehr historische Zufälle als ihre Funktion. Die Vielfalt der Bezeichnungen reicht vom Prosaischen (PF4 für Plättchen Faktor 4) zum Weitschweifigen (RANTES für Regulated upon activation normal T cell expressed and secreted). Obwohl die Chemokine erst vor wenigen Jahren entdeckt worden sind, sind sie inzwischen das Thema von vielen tausend wissenschaftlichen Veröffentlichungen. Es konnte gezeigt werden, daß Chemokine die Einwanderung von Leukozyten in Organen wie Leber, Lunge und Niere verursachen und koordinieren. Nur sehr wenige Arbeiten existieren über die Rolle von Chemokinen bei Augenerkrankungen.

Auch wenn die Chemokine zunächst als chemotaktische Eiweiße beschrieben wurden, zeigt sich immer mehr, daß sie auch Eigenschaften besitzen, die weit über eine reine Chemotaxis hinausreichen. Die Erkenntnis, daß Chemokine sowohl eine HIV-Infektion verhindern können als auch dazu beitragen können, das Voranschreiten der HIV-Infektion zu verlangsamen, hat das allgemeine Interesse an Chemokinen gesteigert. Wir wissen inzwischen, daß HIV zwei Moleküle auf der Zelloberfläche braucht, um eine Zelle zu infizieren: das CD4-Molekül und einen

→ CCR5

Chemokinrezeptor. Blockade des Chemokinrezeptors mit einem Chemokin oder Mutationen im Rezeptormolekül können die Infektion verhindern. Neben Entzündung und HIV haben Chemokine aber auch in so verschieden Feldern wie Embryonalentwicklung, Angiogenese, Narbenbildung, Neuronalentwicklung und Hämatopoese eine Bedeutung.

Die Messung von Chemokinen in so unterschiedlichen Flüssigkeiten wie Blut, Urin, Gelenkflüssigkeit oder bronchoalveolärer Lavage wird bereits zur Diagnostik verwendet. Der Einsatz von neutralisierenden humanisierten Antikörpern oder Chemokinrezeptor-Antagonisten ist ein vielversprechender Ansatz für so verschiedene Erkrankungen wie HIV-Infektion, Rheumatoide Arthritis, Transplantatabstoßung oder granulomatöse Erkrankungen der Lunge.

Weitere Erkenntnisse über die präzise Rolle von Chemokinen bei entzündlichen und nichtentzündlichen Erkrankungen zu gewinnen, und die rasche Umsetzung in die klinische Diagnostik und Therapie sind auch am Auge eine fruchtbare und interessante Aufgabe für die kommenden Jahre.

CCR5 had 107 fast alle infiziert entw: AIDS
CCR5 ^{32 Basenpaar} heterozygot → gewisse Prozentsatz entwickelt
∅ AIDS.

Rantes — 88. Nephritis blockiert den CCR5-Rez.

CCR5 - Mutation schützt vor Nierensteine —
vielleicht in diese Mutation bei einige
deshalb erhalten geblieben

XXVII. Tagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (D O P)
am 21/22.9.99 in Hamburg

**Referat 3: Nephronophthise und andere hereditäre Nephropathien
mit okulärer Beteiligung**

H. Schäfer

Von den sekundären okulären Veränderungen bei diversen Nierenerkrankung (z.B. durch Hypertonus, sekundären Hyperparathyreoidismus) sind hereditäre Erkrankungen mit primärer renaler und okulärer Manifestation abzugrenzen. Besonders wichtige Beispiele hierfür sind die *hereditäre Nephronophthise*, das *Alport-Syndrom*, die *Cystinose* und der *Morbus Fabry*. Bei anderen hereditären Stoffwechselerkrankungen mit starker renaler Beteiligung (z.B. *Oxalose*, *Mukopolipidose I*) sind primäre okuläre Veränderungen weniger gravierend bzw. inkonstant. Im vorliegenden Beitrag wird die Nephronophthise an Hand einer Kasuistik ausführlicher geschildert und zu den übrigen genannten Erkrankungen einige Aspekte kurz erwähnt.

1. Nephronophthise und Retinale Degeneration (Senior-Loken-Syndrom)

Patient L.B., geb. 15.3.77, verstorben am 6.6.99
Sektions-Nr. S- 139/99

Vorgeschichte:

22 Jahre alt gewordene Frau. Unauffällige Familienanamnese. Gering retardierte statomotorische Entwicklung. Mit 8 Jahren schweres Schädelhirntrauma. Danach Parese des Nervus trochlearis. Im Alter von 12 Jahren bei präoperativer Untersuchung vor Krampnepiphysiodese fortgeschrittene Niereninsuffizienz festgestellt; ein Jahr zuvor noch normales Kreatinin bei grenzwertig erhöhtem Harnstoff. Mit 15 Jahren wegen terminaler Niereninsuffizienz Peritonealdialyse. In der Folge schwerer sekundärer Hyperparathyreoidismus mit schwerer Peritonealverkalkung; Femurkopfnkrosen bds.; Genua valga. 1 Monat ante exitum Leichennierentransplantation. 2 Tage ante exitum Transplantatnephrektomie wegen Abstoßungs-bedingten Transplantatversagen. Tod bei respiratorischer Insuffizienz. Molekularbiologisch: homozygote Mutation in der Region 2q13 (typisch für Nephronophthise Typ 1)

Ophthalmologische Vorgeschichte:

Ab 7 Monate „Augenzittern“; mit 2 Jahren Pendelnystagmus. Mit 4 Jahren spontaner Horizontal-Nystagmus, Amblyopie beidseits; Visus bds. 0,5. Mit 5 Jahren im Elektroretinogramm (ERG) bds. hochgradig reduzierte Potentiale. Mit 7 Jahren ERG-Potentiale weitgehend ausgelöscht > Diagnose: tapetoretinale Degeneration; Visus re. 0,4, links 0,2. Mit 13 Jahren Papille etwas farbarm, an Makula nach nasal unten V-förmige feine Pigmentverschiebung. Mit 16 Jahren zusätzlich Pigmentverschiebungen in der Peripherie. Mit 21 Jahren Macula stumpf; unten knochenbalkenartige Pigmentierungsstörung; quadrantförmiger Gesichtsfeldausfall bds. temporal; Visus rechts 0,25, links 0,1. Klinisch diskutiert: inkomplettes Aderhaut-Kolobom.

Sektionsbefund:

Schrumpfnieren bds [s. Dia 4] mit typischer Histologie einer juvenilen Nephronophthise (vernarbende nicht-eitrige interstitielle Nephritis, Tubulusatrophie mit einzelnen tubulären Zysten, Verdünnungen und Verdickungen bzw. Aufsplitterung der peritubulären Basalmembranen; Glomerulumverödungen [s. Dia 1]). Epithelkörperchen-Hyperplasie bei tertiärem Hyperparathyreoidismus; extraossäre Verkalkungen (Herz, Peritoneum). Todesursache Schocklungen mit hyalinen Membranen.

Ophthalmopathologischer Befund:

An der Netzhaut besonders des linken Auges sektoriell eine gestörte Schichtung mit schwerer Degeneration besonders der Photorezeptorschicht. Hier stellenweise nur residuale einreihig gelagerte atrophische Zapfen, an anderer Stelle vollständiges Fehlen der Photorezeptorfortsätze (besonders gut sichtbar in immunhistochemischer Färbung auf Synaptophysin; s. Dia 2).

Stattdessen erhebliche Proliferation der Müller'schen Stützzellen und der Gliazellen in der Nervenfaserschicht (erkennbar an starker Zunahme der Positivität auf saures Gliafaserprotein [GFAP]); s. Dia 3). Phagozytose von GFAP-positiven Strukturen in Pigmentepithel.

Degeneration bis zur Ora serrata reichend. Geringes subretinales Exsudat. Geringe histiozytäre Abräumreaktion in Retina und Uvea; sonst keine relevante Entzündung. Pigmentepithel unter der degenerierten Retina mit geringer ungleichmäßiger Pigmentreduktion. In anderen Sektoren Netzhaut unauffällig.

In der Limbus-nahen Bindehaut und Hornhaut mäßige subepitheliale bandartige Verkalkungen.

Diagnose: Hereditäre juvenile Nephronophthise mit sektorieller retinaler Degeneration (Senior-Loken-Syndrom). Geringe corneale Verkalkungen bei tertiärem Hyperparathyreoidismus.

Beigefügte Präparate:

1 Schnittpräparat vom linken Bulbus (PAS-Färbung)

4 Diapositive: Fortgeschrittene Nephronophthise (PAS-Färbung; Dia 1). Photo-Rezeptor-Degeneration, dargestellt in der Färbung auf Synaptophysin (Dia 2); Gliose und Proliferation der Müller'schen Stützzellen, dargestellt in der Färbung auf GFAP (Dia 3).

Makroskopisches Bild der Schrumpfnieren bds. bei Nephronophthise

Kommentar:

Die juvenile Nephronophthise ist die häufigste hereditäre Ursache für Niereninsuffizienz im Kindesalter (Häufigkeit in Finnland 1:61.800 Lebendgeburten). Sie ist meist autosomal rezessiv, in selteneren Fällen auch autosomal dominant erblich. Bei beiden Formen liegt eine auch beim vorliegenden Patienten nachgewiesene Deletion in dem sog. NPH1-Lokus auf Chromosom 2 (2q13) vor. Bei der früher der Nephronophthise zugeteilten „medullären Zystenniere“ fehlt diese Deletion, so dass sie eine eigene Entität darstellt. Bei einigen Fällen von Nephronophthise (NPH2) liegt die Mutation allerdings ebenfalls an anderer Stelle. (9q22-q31); hierbei fehlen okuläre Veränderungen. Die genetische Situation bei der Kombination aus Nephronophthise und retinaler Degeneration (Senior-Loken-Syndrom) ist noch unklar. Bei den schweren retinalen Veränderungen (kongenitale Leber'sche Amaurose) scheint der Defekt außerhalb des NPH1-Gens zu liegen. Geringere bzw. fokale retinale Degenerationen werden – wie im vorliegenden Fall – jedoch bei entsprechend sorgfältiger klinischer Diagnostik auch bei vielen Fällen mit der NPH1-Deletion gefunden.

Die pathogenetische Verknüpfung der Deletion mit den histologischen Veränderungen ist unklar. Die primäre Anomalie in der Niere wird in der tubulären Basalmembran (TBM) gesucht, welche Verdünnung, Aufsplitterungen und Verklumpungen aufweist. Die Bindung von Anti-TBM-Antikörper an die Tubuli ist bei der Nephronophthise verringert, so dass ein TBM-Bestandteil möglicherweise defekt ist. Außerdem wurde speziell bei der Nephronophthise eine

verstärkte Expression des alpha-5-Integrin-Rezeptors nachgewiesen, was auf eine gestörte Zell-Substrat-Adhäsion hinweist und auch für die Retina relevant sein könnte. Als weitere im Deletionsbereich kodierte Proteine werden das sog. BENE-Protein (Beziehung zum T-Zell-Differenzierungsprotein MAL) und ein kürzlich entdecktes 732 Aminosäuren langes Protein mit einer src Homologie 3 – Domäne mit noch unklarer biologischer Relevanz diskutiert. Es wird vermutet, dass eine Abwesenheit dieses Proteins einen Signalweg unterbrechen könnte, der normalerweise die Expression von spezifischen TBM-Komponenten reguliert.

Schließlich ist zu erwähnen, dass das Senior-Loken-Syndrom in seltenen Fällen zusätzlich auch mit einer Katarakt und an extraokulären Veränderungen auch mit einer Leberfibrose einhergehen kann.

Die beim vorliegenden Fall nachzuweisende subepitheliale korneale bzw. konjunktivale Verkalkung ist dem starken sekundären Hyperparathyreoidismus zuzuordnen. Diese Verkalkungen können zum klinischen Bild einer Bandkeratopathie führen. Auch Linsenverkalkungen sind dabei möglich.

2. Alport-Syndrom

Kombination einer hämaturischen Nephritis mit zunehmender Schwerhörigkeit und okulären Veränderungen. Verlauf beim männlichen Geschlecht schwerer. Typisch sind verschmälerte oder verdickte glomeruläre Basalmembranen mit Aufsplitterungen und intramembranösen Granula. Immunhistochemisch Anomalien der Basalmembran-typischen Kollagen IV-Subtypen (z.B. in über 70% Fehlen der $\alpha 3(IV)$ -Kette und Unregelmäßigkeiten der $\alpha 5(IV)$ -Kette).

Erblichkeit meist X-chromosomal-dominant (80%), seltener autosomal-rezessiv oder autosomal-dominant. Mutationen in COL4A5- bzw. COL4A3/A4-Genen. Typische okuläre Veränderungen bei 1/3 der Patienten in Linse (anteriorer Lentikonus), Retina (perimakuläre gelbe Flecken); außerdem polymorphe posteriore Dystrophie der Cornea. In Linse Anomalien des $\alpha 3(IV)$ -Kollagens gefunden.

3. Morbus Fabry

Defekt der lysosomalen α -Galaktosidase. Dadurch Glykosphingolipidose mit intrazellulärer Anreicherung von elektronenmikroskopisch typischen geschichteten Myelinkörpern. Häufigkeit 1:40.000. Mutation des α -Galaktosidase-Gens in Xq22.1. In der Niere Ablagerungen besonders in Podozyten und Mesangiumzellen. In Jahrzehnten zunehmende Niereninsuffizienz. Hautveränderungen (Angiokeratom). Im Auge: Punktförmige rote Effloreszenzen der Augenlider, Hyperämie der Bindehaut, wirbelartige korneale epitheliale Trübungen (Cornea verticillata); Irisknötchen, rezidivierendes Hyphäma (Kinder), hintere subkapsuläre Katarakt. Einschlüsse in Endothel und glatter Muskulatur. Retinale Ganglienzellen normal.

4. Cystinose

In der Niere tubuläre Rückresorptionsstörung (Fanconi-Syndrom). Morphologisch sog. Schwanenhals-Atrophie des proximalen Tubulus. Extra- und intrazelluläre Cystin-Kristalle. Im Auge Zystinablagerungen mit sekundären degenerativen Veränderungen in Kornea, Sklera, Aderhaut sowie unter retinalem Pigmentepithel. Kürzlich Identifikation eines Cystinose-Gens für ein Protein der Lysosomen-Membran.

5. Oxalose

Bei den Oxalosen werden 2 primäre (Typ 1 und 2) sowie diverse erworbene sekundäre Formen unterschieden. Bei der primären Oxalose (Typ1) Enzymdefekt: peroxisomale Alanin-Glyoxalat-Aminotransferase (Gen-Lokus 2q36;q37). Bei ca. 1/3 der Fälle besteht eine Augenbeteiligung. Oxalatablagerungen betreffen mit absteigender Häufigkeit Ziliarkörper, retinales Pigmentepithel und sensorische Retina („gefleckte Retina“). Gewebsazidität und lokaler Calciumreichtum fördern die Ausfällung. Neben der lokalen Zellirritation durch die Kristalle können Gefäß-

assoziierte Oxalate vaskuläre Zirkulations- und Permeabilitätsstörungen induzieren. Funktionell wichtig am Auge können auch lokale sekundäre Bindegewebsproliferate (z.B. auf dem retinalen Pigmentepithel) und Gliosen werden. Die Hornhaut ist im Gegensatz zur Zystinose nur sehr selten beteiligt.

Literatur:

1. Ala-Mello S, Koskimies S, Rapola J, Kaariainen H: Nephronophthisis in Finland: epidemiology and comparison of genetically classified subgroups. *Eur.J.Hum.Genet.* 1999;7(2):205-211
2. Broyer M: What's new in pediatric nephrology? *Arch. Pediatr.* 1998;5(10):1132-1136
3. Caridi G, Murer L, Bellantuona R, Sorino P, Caringella DA, Gusmano R, Ghiggeri GM: Rena-retinal syndromes: association of retinal anomalies and recessive nephronophthisis in patients with homozygous deletion of the NPH1 locus. *Am.J.Kidney Dis.* 1998;32:1059-1062
4. Cohen AH, Hoyer JR: Nephronophthisis. A primary tubular basement membrane defect. *Lab Invest.* 1986; 55(5):564-572
5. Dufier JL, Orssaud D, Dhermy P, Gubler MC, Gagnadoux MF, Kleinknecht C, Broyer M: Ocular changes in some progressive hereditary nephropathies. *Ped. Nephrol.* 1987; 1(3):525-530
6. Fillastre JP, Guenel J, Riberi P, Marx P, Whitworth JA, Kunh JM: Senior-Loken syndrome (nephronophthisis and tapeto-retinal degeneration): a study of 8 cases from 5 families. *Clin. Nephrol.* 1976; 5(1):14-19
7. Heptinstalls *Pathology of the Kidney*, 5th ed. Lippicott-Raven, 1998
8. Jensen O.A.: Calcium oxalate crystals localized in the eye. *Acta Ophthalmol* 53:187-196 (1975)
9. Konrad M, Saunier S, Calado J, Gubler MC, Broyer M, Antignac C: Familial juvenile nephronophthisis. *J Molec. Med.* 1998; 76(5):310-316
10. Naumann GOH: *Pathologie des Auges*. 2. Aufl. Springer 1997
11. Rahilly MA, Fleming S: Abnormal integrin receptor expression in two cases of familial nephronophthisis. *Histopathology* 1995;26(4):345-349
12. Richard G., Promesberger H.: Augenveränderungen bei Oxalose. *Ophthalmologica* 185:32-36 (1982)
13. Saunier S, Calado J, Heilig R, Silbermann F, Benessy F, Morin G, Konrad M, Broyer M, Gubler MC, Weissenbach J, Antignac C: A novel gene that encodes a protein with a putative src homology 3 domain is a candidate for familial juvenile nephronophthisis. *Hum.Mol.Genet.* 1997; 6(13):2317-2323
14. Small K.W., Scheinman J., Klintworth G.K.: A clinicopathological study of ocular involvement in primary hyperoxaluria type I. *Brit.J.Ophthalmol.* 76:54-57 (1992)

Patient: Z., Wolfgang, geb. 1939
Histologie-Nr.8800

PD Dr. H. Mietz
Universitäts-Augenklinik Köln

Pyogenes Granulom der Bindehaut

Vorgeschichte: Ein 61-jähriger Patient stellte sich im Notdienst vor mit einer druckschmerzhaften Rötung und Schwellung des linken Unterlides. Auf Befragen gab er an, seit etwa 6 Wochen einen Knoten mit Sekretentleerung verspürt zu haben. Bei einem ansonsten unauffälligen ophthalmologischen Status zeigte sich im Bereich des medialen linken Unterlides ein etwa 10x8x5mm gering gestielter, von Schleimhaut umgebener rötlicher Tumor, ausgehend von der palpebralen Bindehaut. Die gesamte Bindehaut des Unterlides zeigte sich mittelgradig entzündlich verändert. Die Läsion wurde ambulant entfernt unter lokaler antibiotischer Nachbehandlung. Im Verlauf der nächsten 4 Wochen kam es zu einer Befundbesserung ohne Rezidiv.

Makroskopischer Befund: Es wurde ein etwa 10x8x5mm großer, von Schleimhaut umgebenes rötliches Gewebstück erhalten. Die Teilung erfolgte in der Mitte, so daß der Tumor mit den angeschnittenen Flächen nach unten eingebettet werden konnte.

Mikroskopischer Befund: Die Untersuchung des Tumors zeigt einen unvollständigen Überzug von nicht-epithelialisiertem mehrschichtigen Plattenepithel. Darunter zeigt sich ein bindegewebiges Gerüst, in das viele Kapillaren sowie überwiegend chronische Entzündungszellen eingebettet sind. Vereinzelt sind mehrkernige Riesenzellen vom Fremdkörpertyp zu sehen. Nekrosen oder Fetteinlagerungen sind nicht zu sehen. Es besteht kein Anhalt für Malignität. Bei den Spezialfärbungen stellen sich die Basalmembranen der Endothelzellen gut mit PAS dar. Das bindegewebige Gerüst mit Verbindung zum Anhaftungspunkt des Tumors stellt sich in der Verhoeff-van-Gieson Färbung deutlich dar. Zentral ist in der Berliner Blau Reaktion in einigen Bereichen eine positive Anfärbung im Cytoplasma zu finden, was auf den Abbau von Erythrozyten durch Makrophagen schließen läßt.

In der Immunhistochemie färben sich die Gefäß-Endothelien mit Faktor VIII nur schwach an, das Aktin-Gerüst der Kapillarwände ist jedoch gut sichtbar. Vereinzelt finden sich aktive Fibroblasten (KI 67) sowohl im Bereich subepithelial als auch im Stroma des Granuloms.

Diskussion: Pyogene Granulome im Bereich der Bindehaut entstehen, wenn nach einer Läsion die Narbenbildung schneller voranschreitet als der Schluß des darüberliegenden Epithels, wobei eine zusätzliche entzündliche Komponente besteht. Diese Entzündung ist gemischt akut und chronisch, wobei die chronische Komponente eine granulomatöse Reaktion darstellt.

Häufig werden pyogene Granulome nach Operationen im Bereich der Bindehaut gesehen wie z.B. nach Augenmuskeloperationen oder Operationen des Pterygiums, wobei sich bei letzterem häufiger eine Narbenreaktion im Sinne einer hypertrophen Narbe einstellt.

Im vorliegenden Fall, bei dem das pyogene Granulom auf der palpebralen Bindehautseite entstand muß spekuliert werden, daß es im Rahmen eines spontan durchgebrochenen Chalazions entstand. Dadurch ist ein Epitheldefekt entstanden, welcher aufgrund der chronischen Entzündung in seiner Heilung verzögert wurde. Auf diesem Boden kann es zu einer fibrovaskulären Proliferation gekommen sein mit deutlicher chronisch-entzündlicher Komponente.

In der Literatur finden sich nur wenige Beschreibungen dieser entzündlichen Veränderung. Dies muß jedoch nicht die klinische Frequenz adäquat repräsentieren.

Literatur

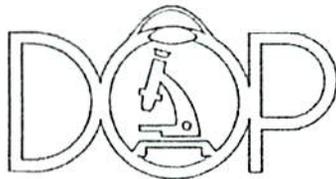
- Perry HD. CLAO 1998; 24: 57-58.
- Jordan DR. Ophthalmology 1996; 103: 1784-1787.
- Cameron JA. Ophthalmology 1995; 102: 1681-1687.
- Horton JC. Cornea 1990; 9: 359-361.
- Liszauer AD. Am J Ophthalmol 1987; 104: 641-644.

MARTIN-LUTHER-UNIVERSITÄT HALLE



Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde

Direktor: Prof. Dr. G.I.W. Duncker



*XXVII. Jahrestagung der Deutschsprachigen
Ophthalmologen (DOP)
Hamburg, 21./22. September 1999*

Patient: P.P.
geb.: 27.01.56
OP-Datum: 11.02.99
Histo Nr. 2149/49
1 Diapositiv, 1 histologisches Schnittpräparat (HE-Färbung)

Frank Wilhelm
Klinik u. Poliklinik f. Augenheilkunde
Martin-Luther-Universität
Magdeburger Straße 14
06097 HALLE

Malignes Melanom der Plica

Ophthalmologische Anamnese: Im Januar 1999 stellte sich der 43-jährige Patient bei uns erstmalig vor.

Er hatte seit einigen Wochen nach eigenen Angaben im nasalen Lidwinkel des rechten Auges ein „braunes Knötchen“ bemerkt. Ansonsten war die ophthalmologische Anamnese völlig unauffällig.

Allgemeine Anamnese: unauffällig

Ophthalmologischer Befund:

Rechtes Auge: nasaler Lidwinkel, ein ca. 10 x 6 mm großer Tumor von etwa 8 mm Prominenz, derbe Konsistenz, auf der Unterlage gut verschieblich, ausgehend von der Plica semilunaris keine Beziehungen zur Karunkel bzw. zu den Lidern.

Paraklinik: unauffällig

OP: 11.02.99: Die Entfernung des Tumors gelingt unter dem OP-Mikroskop problemlos, wobei eine biomikroskopisch nicht zum Tumor gehörende freie Gewebezone zirkulär von ca. 2 mm Breite mit entfernt wird. In der Tiefe läßt sich der Tumor nach erfolgter Injektion von Lokalanästhetika gut entfernen, es kommt auch zu keiner stärkeren Blutung. Obwohl die Plica entfernt werden muß, kann bei geringerer Mobilisierung die Bindehaut gut adaptiert werden.

Histologischer Befund: An den Schnittflächen findet sich ein relativ kompakter knotiger Bezirk, der überwiegend aus epitheloiden/polygonalen Zellen besteht. Diese Zellen weisen z.T. deutlich ausgeprägte Nukleoli aus. Mitosen sind kaum erkennbar. Soweit beurteilbar, ist der Tumor zur Tiefe hin durch Infiltrate entzündlicher Zellen und zur Oberfläche und seitlich durch typisches, becherzellenhaltiges Bindehautepithel begrenzt. Oberflächlich ist das Epithel teilweise atrophisch arrodirt. In den Seitenbereichen weist der Tumor Areale mit zystischen Hohlräumen auf, welche von spindelzellförmigen Zellgruppen umlagert sind. Einzelne und Gruppen von Melanophagen imponieren.

Immunhistochemie:

S 100 – deutliche Expression im Bereich des Tumors,

HBM 45 - im Bereich der Spindelzellen deutlich positiv, im Bereich der ballonierten/epitheloiden Zellen partiell positiv,

Cd 56 (neuronaes Zelladhaesionsmolekül, NCAM) ebenfalls deutlich positiv,

MIB - in ca. 30 % des Zellbildes positiv bei fokal wechselndem Befund,

Kommentar: Sowohl das histologische Bild als auch die immunhistochemischen Untersuchungen bestätigen den klinischen Verdacht eines malignen Melanoms der Karunkel (6). Der Patient wird derzeit in Zusammenarbeit mit den Dermatologen nachbetreut (1). Ein Tumorstaging wurde durchgeführt. Es zeigen sich keinerlei Anzeichen für ein Rezidiv bzw. Metastasierung.

Für die Entstehung maligner Melanome der Bindehaut werden vorbestehende Naevi gerade im Lidspaltenbereich als Ausgangspunkt angenommen (4). Damit stellt die Plica semilunaris eine Prädilektionsstelle dar. Anamnestisch war bei diesem Patienten kein Pigmentfleck im nasalen Lidwinkel bekannt. Melanome der Plica von dieser Größe sind relativ selten und bei der guten Sichtbarkeit dieser Tumoren gerade im jugendlichen Alter des Patienten von der Größenausdehnung her ungewöhnlich. Deshalb kann davon ausgegangen werden, daß der Tumor erst wenige Wochen bestanden hatte. Bei malignen Melanomen der Haut z. B. im Extremitätenbereich wird bei entsprechendem Dickenwachstum neuerdings die selektive Exstirpation der regional drainierenden Lymphknoten empfohlen (3). Dies ist aufgrund der regionalen Lymphabflußwege im Kopfbereich bei Prozessen in der Orbita nur bedingt übertragbar. Die Tumordicke und Lokalisation sind als Risikofaktoren für die Metastasierung zu betrachten (2,5).

Da die Entfernung des Tumors bei anamnestisch kurzem Verlauf im gesunden Gewebe erfolgte, ist bei adäquater Nachbetreuung die Prognose im Falle unseres Patienten durchaus als gut anzusehen.

Literatur:

1. Grin JM, Grant JM, Grin CM, Berke A, Kels BD: Ocular melanomas and melanocytic lesions of the eye. *J Am Acad Dermatol* 1998, 38:716-730.

2. Hitzer S, Bialasiewicz AA, Richard G: Immunhistochemische Marker für Zytoplasmaantigene bei erworbener Melanosis, malignen Melanomen und Naevi der Bindehaut. *Klin Mbl Augenheilkd* 213, 1998: 230-237

3. Konz B, Trupka A: Sentinel Lymph Node – Exstirpation beim malignen Melanom. *Dt Arztl* 1999, 96:A-1196-1197

4. Norn M: Pigmentation of plica and lacrimal caruncle. Prevalence among Caucasians, Escimos and Japanese. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1984, 62: 939-943

5. Naumann GOH *Pathologie des Auges*, Springer Berlin-Heidelberg-New York 1997

6. Steuhl KP, Rohrbach JM: Die Verteilung melanomassoziierter Antigene (*IIMB 45* und *S100*) in benignen und malignen Tumoren der Konjunktiva. *Klin. Mbl. Augenheilkd* 199 (1991) 187-191

**XXVII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)
Hamburg 21. und 22. September 1999**

Dr. Almuth Brandis
Institut für Neuropathologie
(Dir. Prof. Dr. Dr. G.F. Walter)
Med. Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
brandis.almuth@mh.hannover.de

27. Bilaterales Onkozytom der Karunkel

Patientin K., M., geb. 1924
Histologie-Nr. B780/99 und 807/99

Anamnese und klinischer Befund

Die 75-jährige Patientin stellte sich im April 1999 in der Augenklinik der Medizinischen Hochschule Hannover (Direktor: Prof. Dr. R. Winter) vor wegen eines schmerzlosen Tumors im Bereich der rechten Karunkel, den sie vor 3 ½ Jahren erstmals bemerkt hatte, und der seitdem langsam, aber stetig an Größe zugenommen hatte. Darüberhinaus berichtete die Patientin über einen Myokardinfarkt 1968, linksseitige Hemikolektomie wegen eines Adenokarzinoms im Bereich der linken Flexur 1977, Schilddrüsenoperation wegen eines kalten Knotens 1977, Lobektomie wegen eines Klarzelltumors im rechten Lungenunterlappen 1985 sowie über eine Sigma- und Zockumpolresektion 1977 wegen eines Doppelkarzinoms. Die ophthalmologische Untersuchung zeigte beidseits im Bereich der Karunkel einen kleinen prominenten gefäßführenden Tumor, rechts größer als links und makroskopisch verdächtig auf ein Hämangiom oder eine Zyste. Weiterhin fand sich beidseits eine Cataracta senilis sowie ein Visus von RA 0,6 und LA 0,8.

Die operative Entfernung der beiden Tumoren erfolgte im Abstand von fünf Tagen jeweils in Lokalanästhesie. Der postoperative Verlauf war komplikationslos. Bei der Wiedervorstellung im Juli 1999 zeigte sich ein unauffälliger Situs ohne Hinweis für ein Rezidiv.

Histologie

Makroskopisch knotige Präparate, rechts von 7x6x6mm, links von 5x4x2mm Größe. Auf den Schnittflächen bräunliches, z.T. grau-weißes Gewebe. Histologisch jeweils ein teils solider, teils tubulär, teils cystisch aufgebauter Tumor aus großen zylindrischen Zellen mit kräftig eosinophilem granuliertem Zytoplasma und mit monomorphen rundlichen Kernen ohne Atypien. Keine Mitosen. Zwischen den Tumorzellen immer wieder eingestreute Becherzellen. In den Tubulus- und Cystenlichtungen PAS-Alcian-Blau-positives Material und Zelldetritus. Die Tumoren begrenzt von einer zarten Kapsel. Kein Hinweis für ein invasives Wachstum. Immunhistologisch zeigt der Tumor eine stark positive Reaktion mit dem Panzytokeratinmarker AE1/AE3. Keine Expression von Vimentin oder S100-Protein.

Kommentar

Das Onkozytom ist insgesamt ein seltener Tumor, jedoch der häufigste unter den Tumoren der konjunktivalen Adnexstrukturen (13/24 Tumoren AFIP Registry of Ophthalmic Pathology 1984-1989). Dieser Tumor tritt überwiegend im Bereich der Karunkel auf, bevorzugt bei

älteren weiblichen Patienten (Biggs SL und Font RL, 1977). Andere Lokalisationen sind Tränendrüse und Tränensack sowie die Augenlider.

Onkozytome sind in der Regel gutartig und zeigen nur in Einzelfällen ein aggressives Wachstum bzw. eindeutige Malignität. Charakteristisch sind große Zellen mit kräftig eosinophilem granuliertem Zytoplasma, das elektronenmikroskopisch reichlich Mitochondrien enthält. Als Ursprung der Onkozytome der Karunkel gilt das Gangepithel akzessorischer Tränendrüsen. Die onkozytläre Transformation ist ein unspezifisches Phänomen, das auch in zahlreichen anderen epithelialen Strukturen zu beobachten ist, z.B. Schilddrüse, Speicheldrüse, Hypophyse, Niere. Möglicherweise spielen hierbei Alterungsvorgänge oder chronisch-entzündliche Prozesse eine wesentliche Rolle. Das Auftreten multipler Onkozytome im Bereich der okulären Adnexe wie im vorliegenden Fall wurde bisher nicht beschrieben. Jedoch ist dieses Phänomen sowohl von den Onkozytomen der Parotis als auch der Niere bekannt. Die Kombination von Onkozytom und Tumoren in anderen Organsystemen, bzw. anderen Tumorentitäten, ist ebenfalls sehr selten, und wurde ebenfalls überwiegend von den renalen Onkozytomen berichtet.

Literatur

Biggs SL, Font RL. Oncocytic lesions of the caruncle and other ocular adnexa. Arch Ophthalmol 95: 474-478, 1977

Dechet CB, Bostwick DG, Blute ML et al. Renal oncocytoma: multifocality, bilateralism, metachronous tumor development and coexistent renal cell carcinoma. J Urol 162: 40-42, 1999

Freddo TF, Leibowitz HM. Oncocytoma of the caruncle: a case report and ultrastructural study. Cornea 10: 175-182, 1991

Hirsch C, Holz FG, Tetz M et al. Klinik und Histopathologie von Karunkeltumoren. Klin Monatsbl Augenheilkd 210: 153-157, 1997

Morand B, Bettega G, Bland V et al. Oncocytoma of the eye lid. An aggressive benign tumor. Ophthalmology 105: 2220-2224, 1998

Morgan MB, Truitt CA, Romer C et al. Ocular adnexal oncocytoma: a case series and clinicopathologic review of the literature. Am J Dermatopathol 20: 487-490, 1998

Pecorella I, Garner A. Ostensible oncocytoma of accessory lacrimal glands. Histopathology 30: 264-270, 1997

San Pedro EC, Lorberboym M, Machac J et al. Imaging of multiple bilateral parotid gland oncocytomas. Clin Nucl Med 20: 515-518, 1995

Shields CL, Shields JA, Arbizio V, Augsburger JJ. Oncocytoma of the caruncle. Am J Ophthalmol 102: 315-319, 1986

Spraul CW, Lang GK. Onkozytom der Bindehaut. Klin Monatsbl Augenheilkd 209: 176-177

Tomic S, Warner TF, Brandenburg JH. Malignant oncocytoma of the lacrimal sac: Ultrastructure and immunohistochemistry. Ear Nose Throat J 74: 717-720, 1995

XXVII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen
Hamburg, 21.-22.09.1999

Dr. Uwe Pleyer

Universitäts-Augenklinik Charité
Augustenburger Platz 1,
13353 Berlin

Conjunctivitis lignosa: Histo- und Immunpathologie

Patientin W. C., * 13.01.26 (Pathologie-Nr. 4528)

Vorgeschichte:

Die 69jährige Patientin stellte sich erstmals mit rekurrerender unilateraler Conjunctivitis vor. Es wurden seit etwa einem Jahr bestehende Beschwerden mit Fremdkörpergefühl beidseits geäußert. Die Allgemeinanamnese und ophthalmologische Anamnese waren unauffällig, insbesondere war kein Trauma erinnerlich, keine Voroperationen. Altersentsprechend Sehschärfe (0,8/1,0).

Rechtes Auge: Geringe Lidschwellung, tarsale Bindehaut mit dichter gelblicher Membran, Injektion der bulbären Konjunktiva. Zarte periphere Hornhautvaskularisation. Bindehautabstrich: kein Nachweis pathogener Erreger. Linkes Auge in allen Abschnitten reizfrei und regelrecht. Diagnose: Verdacht auf unilaterale Conjunctivitis lignosa

Eine Therapie mit Dexamethason 0,1 % AT, Chromoglicinsäure 4 %, später mit Heparin-AT 5000 IO-ml und Cyclosporin A war ohne therapeutischen Erfolg. Innerhalb von 8 Monaten wurden unter Fortführen der Therapie mit Cyclosporin und Heparin die Membranen dreimal chirurgisch entfernt. Bei Exzision der derben harten Membran war stets die ausgeprägte Gefäßanbindung bemerkenswert.

Histologie der 1. Exzision: Exsudat mit mehrschichtigem Epithel. Konjunktival ist das Stroma massiv von teilweise geronnenem Fibrin durchtränkt. Deutliche Vaskularisation. Im Stroma eingestreut Lymphozyten, einige Granulozyten. Fibrozytäre Proliferation (Granulationsgewebe).

Diagnose: Conjunctivitis lignosa

Da in der Literatur dem zellulären Infiltrationsmuster eine gewisse Bedeutung beigemessen wurde, erfolgten immunhistologische Färbungen (Marker siehe Tabelle). Bei den Lymphozyten überwogen CD 8 + Zellen. Auffällig war, daß Panzytokeratin, ein Marker für Gewebe epithelialen Ursprungs, im Gefäßendothel des granulomatösen Gewebes. positiv war. Alle übrigen immunhistologischen Befunde unauffällig.

Tabelle 1:

Antigen	Spezifität
CK-MNF	Panzytokeratin
Collagen Typ IV	Basalmembran
Vimentin	Intermediärfilamente, Zellen mesenchymalen Ursprungs
CD 3	Pan T-Zellmarker
CD 4	„T-Helfer“-Zellen
CD 8	„Cytotoxische-T-Zellen“, z. T. Marker für dendritische Zellen
CD 15	Marker für Granulozyten, Makrophagen
CD 20	B-Zellen; Plasmazellen
CD 68	Makrophagen, Monozyten
CD 79	Marker für ontogenetisch „frühe“ B-Zellen

Kommentar:

Die Conjunctivitis lignosa ist eine seltene, chronisch-membranöse Bindehautentzündung mit typischer „holzartiger Induration“. Sie tritt meist beidseits bei Mädchen auf (1). Meist finden sich uni- oder bilateral, in der Mehrzahl gestielte, teils hochsessile Membranen der tarsalen Konjunktiva von Ober- und Unterlid. Selten sind die bulbäre Conjunctiva und Cornea mitbetroffen (1-3).

Histologisch dominiert die Ablagerung von eosinophilen Material, das überwiegend von Lymphozyten und Plasmazellen durchsetzt ist. Bei weiterer Differenzierung finden sich hauptsächlich Fibrin und Immunglobuline (1, 4, 5). Eine Darstellung von Amyloid gelingt nicht (1, 2). Unter der meist nicht mehr epithelisierten Membran liegt überwiegend Granulationsgewebe vor, das mit Gefäßen durchsetzt ist. Elektronenmikroskopisch wurden gefesterte Endothelien mit Gefäßeinscheidungen nachgewiesen (6, 7).

Ätiologisch wurden in der Vergangenheit eine Vielzahl unterschiedlicher Faktoren aufgeführt. Diese reichten von lokalen bakteriellen Infektionen, mechanischen Irritationen und Verätzungen (1, 3, 6). Immunhistologische Untersuchungen mit Dominanz der CD4 + Lymphozyten gaben Anlaß für immunpathologische Prozesse und wurden daraufhin mit Cyclosporin-Augentropfen behandelt (unterschiedlicher Therapieerfolg).

Inzwischen ist gesichert, daß bei Patienten mit Conjunctivitis lignosa ein schwerer Typ I-Plasminogenmangel besteht. Bereits früher waren systemische Beteiligungen anderer muköser Membranen (Cervix, Trachea) beobachtet worden, die z. T. letal endeten (8). Die Beobachtung, daß z. T. mehrere Familienmitglieder das Krankheitsbild aufwiesen, legte eine genetische Disposition nahe (1).

Bei unserer Patientin war ebenfalls ein Plasminogenmangel nachweisbar (Plasminogenaktivität 18 % - Referenz 80 - 120 %). Der Plasminogenspiegel lag mit 0,4 mg/dl (normal 6 - 25 mg/dl) ebenfalls im pathologischen Bereich. Eine weitere Analyse der pathologischen Plasminogenspiegel läßt sich auf umschriebene Mutationen des Plasminogens zurückführen. Bei unserer Patientin waren 2 Mutationen: Lys 19 → Glo und Arg 216 → His nachweisbar (9).

**XXVII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen
Hamburg, 21. - 22. September 1999**

Prof. Dr. Frank Tost¹ und Dr. H. Bahn²

¹Augenklinik der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

²Pathologisches Institut der Martin-Luther-Universität Halle

Zur hereditären Hornhautdystrophie im Tiermodell

Die ektodermale Dysplasie umfaßt verschiedene Fehlbildungen der Haut und des Skelettsystems. Primär betroffene okuläre Strukturen sind die Augenlider, die Tränendrüse, die Bindehaut und die Hornhaut. Vorgestellt werden die histopathologischen Veränderungen der Hornhaut bei der nkt – Maus. Dieser Mäusestamm gilt als ein Tiermodell für die ektodermalen Dysplasien beim Menschen. Das bereits früher vermutete Vorliegen einer spontanen Mutation als Ursache der Erkrankung wurde 1999 durch Benavides et al. anhand molekulargenetischer Analysen bewiesen. Die Autoren identifizierten auf dem zentralen Abschnitt des Chromosoms 13 der Maus eine Mutation. Der homologe Abschnitt der menschlichen Chromosomen befindet sich auf dem Chromosom 5q22 – q35. Durch FACS-Analyse wurde gleichzeitig ein Immundefekt für CD4⁺8⁻ - T-Zellen im Thymus sowie CD4⁺ T-Zellen im peripheren lymphatischen System nachgewiesen. Neben den ektodermalen Veränderungen an der Haut unter Einbeziehung der Augenlider sind vor allem Hornhautveränderungen zu beobachten, deren pathomorphologisches Bild dargestellt werden soll.

Ophthalmopathologischer Befund der Maus mit einer Mutation des Chromosom 13 (Nacktmaus mit assoziiertem T-Zelldefekt)

Mikroskopischer Befund seitens der Augen:

Schädelbasisparalleler Schnitt, Augenanlage nahezu von normaler Form und Größe. Die Hornhaut läßt im peripheren Bereich abschnittsweise normale Strukturen erkennen. Hier setzt sie sich aus 4 - 5 schichtigen Epithelzellagen zusammen. Dieses sitzt der dünnen Basalmembran auf. Eine Membrana limitans anterior ist lichtmikroskopisch nicht nachweisbar. Die Substantia propria besteht aus mehreren Keratozytenlagen. Die Membrana limitans posterior und ein einschichtiges Hornhautendothel sind vorhanden.

Im Hornhautzentrum imponiert histopathologisch eine zentrale Verdickung. Das Epithel zeigt deutlich mehr als 10 Zellagen. Folgende Zonen sind zu unterscheiden: die isoprismatische Basallage, polygonale Zellagen und eine verdickte Oberschicht mit ausgeprägter Keratinisierung. Die oberen Zellschichten sind positiv für Pan-Zytokeratin MNF 116 (DAKO ARKTM). Der ausgedehnten Para- und Hyperkeratose sind Entzündungszellen und Zelldetritus angelagert. Es bildet sich eine Pseudomembran. Im darunterliegenden Hornhautstroma sind die Keratozytenlagen erheblich aufgelockert und zum Teil destruiert. Entzündungszellen und Zeichen der Vaskularisation der Kornea sind zu beobachten.

Die tieferen Augenabschnitte sind lichtmikroskopisch unauffällig. Die Linse ist normal groß, vorn von kubischem Epithel bedeckt, das zum Äquator hin zylindrisch wird und

dann in den Kernbogen der Linsenfasern übergeht. Die Netzhautschichtung ist altersentsprechend entwickelt. Entsprechend der Netzhautentwicklung ist der Grad der Neurotisation des Fasciculus opticus.

Beurteilung:

Hornhautdystrophie und Immunopathie (Hyper- und Parakeratose des Hornhautepithels sowie Zeichen einer Immunreaktion und Gefäßproliferation im Stroma corneae) in Folge einer Mutation

Diskussion:

Als Ursache der ektodermalen Veränderungen bei der nkt – Maus ist nunmehr eine Mutation des Chromosom 13 der Maus identifiziert worden. Die Molekulargenetik weist außerdem auf einen manifesten Immundefekt mit Herabsetzung der Lymphozyten-Subpopulationen CD⁴ – T-Zellen im peripheren lymphatischen System und CD⁴⁺8⁻ – T-Zellen im Thymus hin. Immunhistochemische Färbungen wurden bislang aber noch nicht vorgenommen. Mit den Substraten zum Nachweis von Oberflächenantigenen bspw. für CD3 und CD79a gelang es uns bisher nicht den T-Zelldefekt zu differenzieren. Es muß zunächst offen bleiben, ob die Untersuchungen durch ein endogenes Immunglobulin („Maus-Primärantikörper-am-Mausgewebe“-Problem) bzw. Fixationsmethoden etc. beeinträchtigt werden. Mit Erfolg konnten jedoch Maus-Primärantikörper (Zytokeratin- und Fibronectin) durch Bindung eines biotinmarkierten Ziege Antimausimmunglobulins (Fab) eingesetzt werden.

Verbesserte Detektionssysteme und molekulargenetische Untersuchungen werden zukünftig eine genauere Klassifikation der verschiedenen, zum Komplex der ektodermalen Dysplasie gehörenden Krankheitsbildern gestatten (Frank et al. 1999 in Nature)

Literatur:

1. Benavides, F. et al.: Nackt (nkt), a new hair loss mutation of the mouse with associated CD4 deficiency. *Immunogenetics* 49 (1999) 413 - 419
2. Frank, J. et al.: Exposing the human nude phenotype. *Nature* 398 (1999) 473-474
3. Kraus, S.: Die Lidentwicklung der hl-Maus. Dissertation A, Univ. Halle 1994
4. Köpf-Maier, P. et al.: Nude mice are not hairless. *Acta Anat. (Basel)* 138 (1990) 178-190
5. Moyes, A.L. et al.: Ectodermal Dysplasia. In: *Eye and Skin Disease*. M. Mannis, M. Macsai, A. Huntley (edit.). Lipincott-Raven, Philadelphia 1996, Chapter 1, 3-10

Adresse der Autoren:

Prof. Dr. Frank Tost¹ und Dr. H. Bahn²

¹Augenklinik der Ernst-Moritz-Arndt-Universität

²Pathologisches Institut der Martin-Luther-Universität Halle

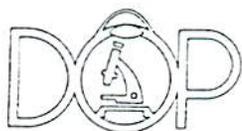
Rubenowstraße 2

D - 17487 Greifswald

Tel. 03834 – 865923

eMail: FTost@mail.uni-greifswald.de

UNIVERSITÄTSAUGENKLINIK DRESDEN



Zelluläres Mosaik von Spender- und Empfängerzellen nach Keratoplastik

(von Gregor Wollensak)

Ophthalmologische Anamnese: 80 Jahre alte Dame, bei der eine ICCE mit Vorderkammerlinsenimplantation am rechten Auge 10/83 durchgeführt wurde. Sie entwickelte eine pseudophake, bullöse Keratopathie. 2/85 wurde daher die Vorderkammerlinse am rechten Auge entfernt und eine erste Keratoplastik durchgeführt. Postoperativ hatte sie eine relativ flache Vorderkammer und erhöhte Druckwerte, so daß eine Zyklokryotherapie notwendig wurde. Schließlich mußte 8/89 eine zweite Keratoplastik wegen Endothelzelldekomensation und Schmerzen durchgeführt werden. Dabei wurde die erste transplantierte Hornhautscheibe entnommen und histologisch untersucht.

Untersuchungsmethodik: Die entnommene Hornhautscheibe der 1. Keratoplastik wurde mittels *Fluoreszenz in situ Hybridisierung* (FISH) der Geschlechtschromosomen untersucht. Das *unterschiedliche Geschlecht* der Zellen diente hierbei als *Marker*, um Spender- und Empfängerzellen zu unterscheiden. Das Geschlecht des Spenders (=männlich) wurde dem Spenderdatenblatt der Medical Eye Bank of Maryland entnommen.

Histologische Befunde: Die histologische Untersuchung zeigte mäßiges Epithelödem, einen dünnen subepithelialen, fibrocellulären Pannus und vereinzelte Brüche der Bowman'schen Membran. Die Descemet'sche Membran war intakt, die Endothelzellzahl deutlich erniedrigt. Bei der Untersuchung mittels *in situ Hybridisierung* der Geschlechtschromosomen zeigte sich, daß 100% aller Epithel- und Endothelzellen und ebenso ca. 74% der Keratozyten das *Geschlecht des Empfängers* (=weiblich) hatten.

Diskussion: Die Untersuchung der entnommenen Hornhautscheibe ca. 4,5 Jahre nach erfolgter Transplantation ergab, daß es zu einem weitgehenden Ersatz der Spenderzellen im Transplantat durch einwandernde Empfängerzellen gekommen war. Nur bei den Keratozyten fanden sich noch ca. 26% Spenderkeratozyten, also ein sogenanntes *zelluläres Mosaik*. Man könnte nun argumentieren, daß es zu diesem weitgehenden Zellersatz nur daher kam, weil es dem Transplantat wegen der Vorderkammerlinse schlecht ging, dies aber bei gesunden Transplantaten nicht der Fall ist. Im Rahmen einer größer angelegten Studie ließ sich aber zeigen, daß sich diese Zellsubstitution bereits 1 Jahr postoperativ finden läßt und dies auch bei Präparaten, welche nicht dekompensiert waren, sondern z. B. nur wegen wieder auftretender bröcklicher Hornhautdystrophie entfernt worden waren. Es scheint sich hierbei um ein allgemeines Phänomen zu handeln, wobei der *Zellersatz durch Empfängerzellen* individuell zeitlich etwas variabel zu sein scheint. Das Phänomen des allmählichen Zelluntergangs der Spenderzellen und der Repopulation durch Empfängerzellen paßt gut zu den häufig *beobachteten Rezidiven von Hornhautdystrophien*, zur *massiven Reduktion der Endothelzellzahl* in den ersten zwei Jahren nach Keratoplastik und zur überwiegend nur in den ersten zwei postoperativen Jahren auftretenden *Transplantatabstoßungsreaktion*. Die Hornhauttransplantation könnte daher *cum grano salis* mit einer *Bluttransfusion im Gegensatz zu einer Knochenmarkstransplantation* verglichen werden.

Literatur:

Basu PK, Sarkar P, Carre F (1964) Use of the karyotype as biologic cell marker. Am J Ophthalmol 58, 569-572.

Boruchoff SA, Weiner MJ, Albert DM (1990) Recurrence of posterior polymorphous corneal dystrophy after penetrating keratoplasty. Am J Ophthalmol 109, 323-328.

Chiou AS-Y, Florakis GJ, Copeland RL, Williams VA, McCormick SA, Chiesa R (1998) Recurrent Meesmann's corneal epithelial dystrophy after penetrating keratoplasty. Cornea 17, 566-570.

Lyons CJ, McCartney AC, Kirkness CM, Ficker LA, Steele ADM, Rice NSC (1994) Granular corneal dystrophy. Visual results and pattern of recurrence after lamellar or penetrating keratoplasty. Ophthalmology 101, 1812-1817.

Wollensak G, Green WR (1999) Analysis of sex-mismatched human corneal transplants by in situ hybridisation of the X- and Y- chromosomes. Exp Eye Res 68, 341-346.



Direktor: Prof. Dr. G.O.H. Naumann

**XXVII JAHRESTAGUNG DER DEUTSCHSPRACHIGEN OPHTHALMOPATHOLOGEN
(DOP)
Hamburg, 21.09.1999**

Patientin H.L., geb. 7.4.1915
Ophth. Path. Nr. 22338; 1 PAS-Schnitt, 1 Diapositiv

Ursula Schlötzer-Schrehardt
Erlangen

Patientin V.E., geb. 3.1.1912
Ophth. Path. Nr. 22411; 1 Semidünnschnitt, 2 Diapositive

PSEUDOEXFOLIATIONS (PEX) - KERATOPATHIE

Klinik

Patientin H.L.: 83 Jahre; klinisch asymmetrisches PEX-Syndrom (LA) ohne Glaukom; Hornhaut-Endothel-Epithel-Dekompensation mit fortgeschrittenem diffusem Hornhautödem (LA); Kernkatarakt; Visus: RA 0,1, LA HBW; Augeninnendruck: RA 14, LA 10 mm Hg; Spaltlampenmikroskopie: unregelmäßig verdickte Descemet-Membran ohne typische Guttae, diffuse retrokorneale Pigmentablagerung; Spekularmikroskopie: nicht evaluierbar.

Patientin V.E.: 80 Jahre; klinisch beidseitiges PEX-Syndrom ohne Glaukom; Hornhaut-Endothel-Epithel-Dekompensation mit diffusem Hornhautödem und retrokornealen PEX-Ablagerungen (RA); Kernkatarakt; Visus: RA 0,05, LA 0,3-0,4; Augeninnendruck: RA/LA 17 mm Hg; Spaltlampenmikroskopie: unregelmäßig verdickte Descemet-Membran ohne typische Guttae; diffuse retrokorneale Pigmentablagerung; Spekularmikroskopie: ausgeprägter Pleomorphismus des Hornhautendothels, ca. 1000 Zellen/mm².

Bei beiden Patientinnen wurde eine kombinierte perforierende Keratoplastik mit e.c. Cataract-Extraktion und HKL-Implantation durchgeführt.

Lichtmikroskopie

Die Hornhautexzisate (Durchmesser 7,5 mm) zeigten eine überwiegend diffuse und unregelmäßige Verdickung der Descemet-Membran auf etwa 25 bis 30 µm, aber kaum typische Guttae. Das Endothel war auf 12 bzw. 19 Zellen bei 400-facher Vergrößerung reduziert und zeigte eine ausgeprägte (H.L.) bis mäßige (V.E.) fibroblastische Transformation sowie zahlreiche intrazelluläre Melaningranula.

Eines der beiden Exzisate (V.E.) zeigte multifokale retrokorneale PEX-Ablagerungen, entweder in lockerer Assoziation mit Endotheldefekten oder inkorporiert in die Descemet-Membran.

Elektronenmikroskopie

Ultrastrukturelle Indizien (Bildung extrazellulärer Reaktionsräume, Aggregation von Mikrofibrillen zu typischen PEX-Fibrillen, Vermischung von neuproduziertem PEX-Material und Basalmembran-Material, prominente sekretorische Organelle, etc.) sprechen für eine lokale Produktion des PEX-Materials durch einzelne Hornhautendothelzellen.

Diagnose

Korneale Endotheliopathie bei Pseudoexfoliations-Syndrom (PEX-Keratopathie); korneale Endotheldekompensation

Kommentar

Bislang konnten wir insgesamt 25 Hornhautexzisate von Patienten mit klinisch diagnostizierter PEX-Keratopathie auch histopathologisch dokumentieren und differentialdiagnostisch von der klassischen Fuchs-Endotheldystrophie abgrenzen. Klinische Kriterien einer PEX-Keratopathie sind eine diffuse Hornhauttrübung, ein pleomorphes und zahlenmäßig reduziertes Endothel sowie gelegentlich retrokorneale pathognomonische PEX-Ablagerungen. Histopathologische Kriterien umfassen eine diffuse, unregelmäßige Verdickung der Descemet-Membran, gelegentlich mit fokalen adhären oder inkorporierten PEX-Akkumulationen, die offensichtlich lokal von Endothelzellen produziert werden. Das Fehlen typischer Guttæ sowie eine ausgeprägtere fibroblastische Transformation und Melanin-Phagozytose der Endothelzellen unterscheiden die PEX-Keratopathie von der Fuchs-Dystrophie, auch wenn kein retrokorneales PEX-Material nachweisbar ist.

Die klinischen und histopathologischen Befunde begründen unser Konzept einer besonderen kornealen Endotheliopathie bei Patienten mit PEX-Syndrom, welche ein Hornhautödem verursachen kann und eine weitere Komplikation in Augen mit PEX-Syndrom darstellt.

Literatur

Naumann GOH, Schlötzer-Schrehardt U, Kühle M. Pseudoexfoliation syndrome for the comprehensive ophthalmologist. Intraocular and systemic manifestations. *Ophthalmology* 1998; 105: 951-968

Naumann GOH. The Bowman Lecture. Part II. Corneal transplantation in anterior segment diseases. *Eye* 1995; 9: 398-421

Seitz B, Müller EE, Langenbacher A et al. Endotheliale Keratopathie bei Pseudoexfoliations-syndrom: quantitative und qualitative Morphometrie mittels automatisierter Videobildanalyse. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1995; 207: 167-175

Schlötzer-Schrehardt U, Dörfler S, Naumann GOH. Corneal endothelial involvement in pseudoexfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 666-674

Knorr HLJ, Jünemann A, Händel A, Naumann GOH. Morphometrische und qualitative Veränderungen des Hornhautendothels bei Pseudoexfoliationssyndrom. *Fortschr Ophthalmol* 1991; 88: 786-789

Elisabeth M. Messmer

Augenklinik der Universität
Mathildenstr. 8
80336 München
Tel.: 089/5160-3811
FAX: 089/5160-5160
e-mail: 108052.3610@compuserve.com

Hornhautveränderungen bei Atopie

Anamnese

Ein 76-jähriger Patient litt seit Jahren an Neurodermitis, Asthma bronchiale und an einer ausgeprägten beidseitigen Blepharo-Keratokonjunktivitis. Im April 95 stellte er sich erstmalig mit einem Hornhautulcus mit Hypopyon am RA in unserer Klinik vor. Nach Abheilung kam es im weiteren Verlauf zu rezidivierenden Erosionen bzw. Ulcera der Hornhaut. Im März 1996 erfolgte bei persistierendem Epitheldefekt und zunehmender Hornhaut-Narbenbildung sowie Cataracta protracta die perforierende Keratoplastik kombiniert mit Kataraktextraktion und IOL-Implantation. Im Januar 1999 wurde bei ähnlicher Problematik am LA auch dort die perforierende Keratoplastik durchgeführt. Bereits seit 1997 waren im rechten Hornhauttransplantat erneut rezidivierende Epitheldefekte und Hornhautulcera aufgetreten, die letztendlich im Mai 1999 zur Re-Keratoplastik am RA führten.

Histologie: M 149/96; M 30/99; M 343/99
Fixierung: Formalin; Einbettung: Paraffin
Färbungen: HE, PAS

Mikroskopischer Befund:

1. M 149/96 (1. Keratoplastik RA)

Hornhautrepanat. Epithel abgeflacht. Subepithelial oberhalb der Bowman'schen Membran granuläre PAS-positive Substanz. Bowman'sche Membran parazentral defekt. Stroma und Descemet'sche Membran unauffällig. Endothel abgeflacht.

2. M 30/99 (1. Keratoplastik LA)

Hornhautrepanat. Epithelödem. Zentral gelegene Verbreiterung des Epithels mit Defekt der Bowman'schen Membran im Bereich eines Stromadefekts. Mittelperipher zeigt sich ein Band PAS-positiver granulärer Substanz subepithelial. Diese granuläre Substanz befindet sich auch im Bereich der Epithelverbreiterung. Im oberflächlichen Stroma zentral wenig entzündliches Infiltrat mit auffällig vielen eosinophilen Granulozyten. Descemet'sche Membran intakt. Endothelzellen abgeflacht, etwas rarefiziert.

3. M 343/99 (Re-Keratoplastik RA)

Homhautrepanat. Abgeflachtes, teils bullös abgehobenes Epithel. Zwischen Epithel und epithelialer Basalmembran findet sich ein Band von granulärem, eosinophilem Material. Mittelpipher zeigt sich ein teilweise epithelialisierter, tiefer Stromadefekt mit Einlagerung von Pilzsporen. Wenig zelluläre Entzündungsreaktion. Bowman'sche Membran mit einzelnen fokalen Unterbrechungen. An beiden Seiten des Trepanats durchgreifende Homhautstromanarbe nach vorangegangener perforierender Keratoplastik. Descemet'sche Membran unauffällig. Rarefiziertes Endothel.

Diskussion

Ophthalmologische Veränderungen im Rahmen einer Neurodermitis disseminata betreffen Strukturen, die sich vom Ektoderm und Neuroektoderm ableiten. Löwenstein (1924), Vogt (1930), Pillat (1937; „Eczema comeae“) und später Hogan (1952) haben auf die Eigenart der Keratokonjunktivitis bei Atopie hingewiesen. 1974 beschrieb Landolt (EOPS 1974) sowie später D' Epinay und Wobmann einen unserem Kasus ähnlichen Fall. Landolt diskutierte, ob es sich bei der eosinophilen Substanz um Ablagerungen oder um eine eosinophile Nekrose handelt. Trocme et al. identifizierten 1993 extrazelluläres „eosinophil granule major basic protein“ im Homhautulcus-Grund bei Keratokonjunktivitis vernalis. Dieses Protein führt zu Störungen der Migration und Proteinsynthese des Epithels. Desweiteren wurden bei Keratokonjunktivitis vernalis weitere toxische Produkte der eosinophilen Granulozyten wie „eosinophil cationic protein“ und „eosinophil-derived neurotoxin“ beschrieben. Wahrscheinlich führen toxische Produkte der eosinophilen Granulozyten auch bei der atopischen Keratokonjunktivitis zu rezidivierenden und therapierefraktären comealen Wundheilungsstörungen auch im Homhauttransplantat. Wie M 343/99 zeigt, muß jedoch auch bei Homhaut-Ulzera atopischer Genese eine erregerbedingte Ursache ausgeschlossen werden.

Literatur

- Löwenstein A: Katarakt bei Neurodermitis. *Klin Mbl Augenheilk* 1924; 72: 653-57.
- Vogt A: Lehrbuch und Atlas der Spaltlampe-mikroskopie des lebenden Auges, 1930, Bd 1, S. 170
- Pillat A: Zur Mitbeteiligung der Homhaut beim Ekzem. *Wien Klin Wschr* 1937; 20: 768-770.
- Hogan MJ: Atopic keratoconjunctivitis. *Trans Amer Ophthal Soc* 1952; 50: 265-281.
- D' Epinae SL, Wobmann P: Augenveränderungen bei Neurodermitis disseminata. *Schweiz Med Wschr* 1974; 104: 497-503.
- Landolt E: Case Number 9699, *European Ophthalmic Pathology Society*, 1974.
- Trocme SD, Kephart GM, Bourne WM et al: Eosinophil granule major basic protein deposition in corneal ulcers associated with vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1993; 115: 640-643.



**XXVII. Tagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (D.O.P.)
Hamburg, 21. und 22. September 1999**

Unsere Ophthalmopath.Nr.: 32627
1 PAS-Schnitt
1 Diapositiv

Dr. M. Groh
Univ. Augenklinik
Erlangen

ZYSTISCHE EPITHELINVASION

Klinik:

Bei einer 40-jährigen Frau wurde erstmals vor 7 Jahren eine Epithelimplantationszyste in der linken Vorderkammer beobachtet, die seit 6 Monaten an Größe zunahm. Im zweiten Lebensjahr hatte sie eine perforierende Verletzung durch eine Glasflasche erlitten. Diese Verletzung sei damals operativ versorgt worden. Es fanden sich folgende Befunde: Sehschärfe cc +1,0 -2,5/50° = 0,3, Augeninnendruck 19 mm Hg. In der Vorderkammer von 9 bis 11 Uhr reichend eine Epithelimplantationszyste mit Spiegelbildung in der Zyste, bei 11 Uhr ein traumabedingter Irisdefekt. Die Linse war klar. Funduskopisch sonst regelrechter Befund. Rechtes Auge regelrecht. Laser-Tyndallometrie im Normbereich, Hornhautendothelzellzahl rechts 2750, links 1600 Zellen/mm², Pachymetrie rechts 543, links 588µm. Aufgrund der Lage und Ausdehnung, sowie der dokumentierten Größenzunahme haben wir der Patientin zur Blockexcision (8,0 mm) geraten.

Makroskopie:

Blockexcisat ½ Hornhauthälfte, ½ Sklera, Iris mit anhängender kollabierter Zyste, Durchmesser ca. 7 mm.

Mikroskopie:

Auf den vorliegenden histopathologischen Schnitten findet sich ein aus peripherer Sklera, Hornhaut, Iris und Ziliarkörper bestehendes Blockexcisat. Das Hornhautepithel ist unregelmäßig verdickt und verdünnt, es zeigt sich an der Oberfläche PAS-positives Material im Sinne von Glykogen. Die Bowmansche Lamelle ist intakt, jedoch im peripheren Bereich des Zystenansatzes Unterbrechung der Bowmanschen Lamelle, dort durchgreifende vaskularisierte stromale Hornhautnarbe, die übrige periphere Hornhaut erscheint regelrecht. Die Descemetische Membran ist intakt, zeigt jedoch eine Kontinuitätsunterbrechung im Bereich der durchgreifenden Hornhautnarbe. Retrokorneal an die rückwärtige Hornhaut, im Kammerwinkel und mit Irisgewebe verbunden, findet sich ein zystischer Hohlraum, der von mehrschichtigem, nicht verhornendem Plattenepithel mit Becherzellen ausgekleidet wird. Im Zystenlumen PAS-positives Material. Die Zyste wird umkleidet von Hornhautendothelzellen, die teilweise auf der Zystenoberfläche eine Basalmembran bilden.

Histologische Diagnosen:

1. Blockexcisat bestehend aus peripherer Sklera, Ziliarkörper, Iris und Hornhaut
2. Epithelimplantationszyste aus mehrschichtigem, nicht verhornendem Plattenepithel mit Becherzellen
3. Durchgreifende vaskularisierte Hornhautnarbe
4. Endothelialisierung der Zystenoberfläche mit Bildung einer endothelialen Basalmembran auf der Zystenoberfläche

Kommentar:

Epitheleinwachsung in die Vorderkammer nach Operation oder okulärem Trauma ist selten (ca. 0.12% nach Cataract-Operation⁴). Bei cystischer oder lokalisierter diffuser Epithelinvasion ist eine kurative chirurgische Behandlung durch Blockexcision möglich^{3 12 13 14 15}, bei diffuser Epithelinvasion hingegen ist ein kurativer therapeutischer Ansatz nicht vorhanden. Die diffuse Epithelialisierung der Vorderkammer und des Kammerwinkels führen zu einem sekundären Offenwinkelglaukom und in Konsequenz zum Verlust des Auges. Verschiedene operative Methoden zur Behandlung der Epithelinvasion sind beschrieben worden: Zystenaspiration, Diathermie, Kryokoagulation, YAG-Diszision der Zystenwand oder Excision der Zyste selbst. Nach unserer Erfahrung resultiert die Eröffnung der Zyste in einer diffusen Epithelinvasion und kann so zum Verlust des Auges führen^{1 3 6 7}. Eine Excision der Zyste selbst ist nach unserer Erfahrung nicht möglich, da in allen histologischen Präparaten, die an unserer Klinik nach Blockexcision einer Epithelimplantationszyste angefertigt wurden (bis heute 60 Patienten) die Zyste von der Hornhautrückfläche, den Kammerwinkelstrukturen, dem vorderen Anteil des Ciliarkörpers und der Irisoberfläche ummauert war. Das Intervall zwischen Operation oder Trauma und dem klinischen Erscheinen der Zyste kann zwischen einer Woche und 38 Jahren variieren^{1 4 6 7 8 9}. Bei der zystischen Epithelinvasion scheint das Wachstum der Zyste durch einen Verband cornealer Endothelzellen auf der Zystenoberfläche limitiert zu werden („Zagorski-Effekt“)⁵. Blockexcision und tektonische Corneoskleralplastik ist das Verfahren der Wahl bei cystischer Epithelinvasion, wenn die Zyste 5 Stunden der Limbuscircumferenz nicht überschreitet. Eine operative Eröffnung der Zyste (z.B. YAG-Laser) halten wir für kontraindiziert, da die Gefahr der Umwandlung der zystischen in eine diffuse Epithelinvasion gegeben ist.

Literatur:

1. Kühle M, Green WR. Epithelial downgrowth: a study of 207 histopathologically proven cases. *German J Ophthalmol* 1996; 5: 211-223
2. Maumenee AE, Shannon CR. Epithelial invasion of the anterior chamber. *Am J Ophthalmol* 1956; 41: 929-942
3. Rummelt V, Naumann GOH. Blockexcision mit tektonischer Corneoskleralplastik wegen zystischer und/oder diffuser Epithelinvasion des vorderen Augenabschnitts. *Klin Mbl Augenheilkd* 1997; 211: 312-323
4. Weiner MJ, Trentacosta J, Pon DM, Albert DM. Epithelial downgrowth: a 30-year clinicopathological review. *Br J Ophthalmol* 1989; 73: 6-11
5. Zagorski Z, Shrestha HG, Lang GK, Naumann GOH. Sekundärglaukome durch intraokulare Epithelinvasion. *Klin Mbl Augenheilkd* 1988; 193: 16-20
6. Bennett T, D'Amico RA. Epithelial inclusion cyst of iris after keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 1974; 77: 87-89
7. Boruchoff SA, Kenyon KR, Foulks GN, Green WR. Epithelial cyst of the iris following penetrating keratoplasty. *Br J Ophthalmol* 1980; 64: 440-445
8. Claoue C, Lewkowicz-Moss S, Easty D. Epithel cyst in the anterior chamber after penetrating keratoplasty: a rare complication. *Br J Ophthalmol* 1988; 72: 36-40
9. Leibowitz HM, Elliott JH, Boruchoff SA. Epithelization of the anterior chamber following penetrating keratoplasty. *Arch Ophthalmol* 1967; 78: 613-617
10. Mazow ML, Stephens RW. An unusual complication after keratoplasty. *Surv Ophthalmol* 1966; 11: 205-208
11. Sugar A, Meyer RF, Hood I. Epithelial downgrowth following penetrating keratoplasty in the aphake. *Arch Ophthalmol* 1977; 95: 464-467
12. 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
13. Naumann GOH, Völcker HE. Blockexcision intraokularer Prozesse. II. Epitheleinwachsung in das vordere Augensegment. *Klin Mbl Augenheilkd* 1975; 166: 448-457
14. Naumann GOH. Blockexcision intraokularer Prozesse. I. Tumoren der vorderen Uvea. *Klin Mbl Augenheilkd* 1975; 166: 436-448
15. Sautter H, Naumann GOH. Full thickness scleral resection in iridocyclectomy and choroidectomy for anterior uveal tumors. *Ophthalmic Surg* 1973; 4: 25-30

27. Jahrestagung der Deutschsprachige Ophthalmopathologen, Hamburg, September 1999

Dr. Claudia Auw-Hädrich
 Universitäts-Augenklinik
 Killianstr. 5, 79106 Freiburg
 Tel. 0761-2704001, Fax: 0761-2704063
 email: auw@aug.ukl.freiburg.de

Patient: K.A., geb. 14.10.1956
 Histologienr.: 575-97

Ungewöhnliche Vorderkammerzyste

Vorgeschichte

Im August 1997 traten bei dem 41-jährigen Patienten während seines Urlaubs plötzlich Fremdkörpergefühl, Epiphora und starke Blendungsempfindlichkeit des rechten Auges auf. Wir fanden überraschenderweise eine große Vorderkammerzyste im nasal unteren Quadranten, welche die Pupille verzogen hatte. Die Vorderkammer selbst war reizfrei, der Augeninnendruck betrug 16 mmHg, die Sehschärfe war 0,5 mit Korrektur. Ein Trauma war dem Patienten, selbst nach mehrmaligem Befragen - nicht erinnerlich. Im September 1994 war der Patient von seinem Augenarzt wegen einer beidseitigen Iritis behandelt worden, die unter der Gabe steroidhaltiger Augentropfen weitgehend verschwunden war. Eine Vorderkammerzyste war zu diesem Zeitpunkt nicht zu sehen. Wegen einer systemischen Sarkoidose nahm der Patient seit Januar 1997 täglich 65 mg Cortison ein.

Anfang Oktober 1997 wurde die Zyste mittels Sektoriridozyklektomie entfernt. Eine tektonische Keratoplastik und eine vordere Vitrektomie wurden im selben Eingriff erforderlich. Histologisch stellten wir eine becherzellhaltige epitheliale Vorderkammerzyste fest. Im Dezember 1997 betrug die Sehschärfe mit +1,25=-4,75zylA148° 0,5-0,6p, im Februar 1998 mit +1=-2,0zylA30° nur noch 0,1. Die Sehschärfenminderung wurde auf einen zunehmenden irregulären Astigmatismus zurückgeführt, ein zystoides Makulaödem -wenn auch nicht zu sehen- wurde zusätzlich in Erwägung gezogen. Erst 7 Monate später sahen wir unseren Patienten wieder. Es lag eine dichte Katarakt vor, die Sehschärfe war auf das Erkennen von Handbewegungen herabgesetzt. Trotz einer problemlosen Phakoemulsifikation und Hinterkammerlinsenimplantation im November 1998 betrug die Sehschärfe postoperativ ohne Korrektur nur 1/50 bei recht trübem Glaskörper. Nach Reduktion des irregulären Astigmatismus durch Aufsetzen einer harten Kontaktlinse fanden wir ein ausgeprägtes Netzhautödem am hinteren Pol, bestätigt durch Fluoreszenzangiographie. Die Gabe von 80 mg Fluocortolon (Ultralan®) und 2 x 250mg Acetazolamid (Diamox®) führten zu einem geringfügigen Visusanstieg auf 0,1.

Histologischer Befund: 575-97

Makroskopischer Befund:

Blockresektat der Hornhaut, Sklera und Irisbasis von 6 mm Durchmesser mit darin befindlicher intakter Zyste.

Mikroskopischer Befund:

Die Zyste besteht aus nicht verhornendem Plattenepithel und wenigen Becherzellen. Sie ist mit der Irisvorderfläche verwachsen, kleidet den Kammerwinkel aus und bedeckt Teile der Hornhautrückfläche. Das Hornhautendothel ist etwas ausgezogen, geht auf die Zystenoberfläche über, die Descemetmembran ist intakt, in das Stroma sind Kapillaren eingewachsen. Die benachbarte Iris zeigt vermehrt Gefäße.

Diskussion

Die meisten Vorderkammerzysten sind die Folge perforierender Verletzungen. Selten hingegen sind

primäre Vorderkammerzysten. Sie sind meist kongenital, sehr wenige treten im Erwachsenenalter auf^{1 2}
3. Bei unserem Patienten handelt es sich am ehesten um eine primäre epitheliale Vorderkammerzyste. Ungewöhnlich war das Auftreten akuter Beschwerden, ohne daß ein Vorderkammerreizzustand oder ein erhöhter Augendruck vorlagen.

Zur Pathogenese der primären Vorderkammerzyste wurden bisher eine ektodermale^{3 4 5 6}, eine neuroektodermale⁷ und eine mesodermale⁸ Herkunft diskutiert. Das Vorhandensein von Becherzellen^{9 6}
10 spricht am ehesten für eine ektodermale Herkunft. Einige Autoren fanden zwar keine Becherzellen in ihren Präparaten^{3 7}, da diese aber in den bisher beschriebenen kongenitalen Iriszysten ohnehin nur vereinzelt beschrieben wurden, sind sie nicht ohne weiteres zu finden^{11 12}. Auch wir fanden ganz vereinzelt Becherzellen. Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigen typische Charakteristika von Oberflächenepithel: Desmosomen, Tonofilamente, apikale Mikrovilli^{5 3}. Es wird angenommen, daß während der Ausstülpung des Linsenbläschens in der 4. Schwangerschaftswoche Anteile des Oberflächenektoderms in der Vorderkammer verbleiben und eine Zyste bilden können¹³. Primäre Zysten die erst im späteren Lebensalter klinisch manifest werden, stammen wahrscheinlich aus solchen "ruhenden" Anteilen, die sich erst nach Jahren zu einer Zyste entwickeln⁶.

Verschiedene Behandlungsmöglichkeiten werden in der Literatur angegeben: Aspiration, partielle Exzision, Bestrahlung, Elektrolyse, Photokoagulation, chemische Kauterisierung, Diathermie^{1 14 15}. Die sicherste Methoden, um ein Rezidiv zu vermeiden, soll die Sektoriridektomie bzw. Iridozyklektomie sein^{3 5 6 16 9}. Die Zystenentfernung unseres Patienten verlief komplikationslos. Da die Sehschärfe nach der Kataraktoperation kaum anstieg, vermuten wir, daß ein klinisch signifikantes Makulaödem bereits im Februar 1998, 3 Monate nach der Iridozyklektomie auftrat. Leider sahen wir den Patienten erst 7 Monate später mit der dichten Katarakt. Nach Minderung des irregulären Astigmatismus durch Aufsetzen einer harten Kontaktlinse konnte 1 Jahr später das bereits vage vermutete Netzhautödem als Hauptursache der Sehschärfenminderung festgestellt werden. Differentialdiagnostisch musste angesichts der Glaskörpertrübung, auch an eine Vitritis bzw. Uveitis im Rahmen der systemischen Sarkoidose gedacht werden.

Literatur

1. Wilson W. Iris cyst treated by electrolysis. *Br J Ophthalmol* 1964;48:45-49.
2. Laval J. Spontaneous cyst of the iris. *Am J Ophthalmol* 1974;30:55-57.
3. Coburn A, Messmer E, Boniuk M, Font R. Spontaneous Intrastromal Iris Cyst. *Ophthalmology* 1985;92:1691-1695.
4. Capo H, Palmer E, Nicholson D. Congenital cysts of the iris stroma. *Am J Ophthalmol* 1993;116:228-232.
5. Rummelt V, Naumann G. Block excision of congenital and infantile nonpigmented epithelial iris cysts. Report on eight infants. *Ger J Ophthalmol* 1992;1:361-366.
6. Paridaens A, Deuble K, McCartney A. Spontaneous congenital non-pigmented epithelial cysts of the iris stroma. *Br J Ophthalmol* 1992;76:39-42.
7. Rush J, Weinstein G, Meriwether W. Spontaneous Nonpigmented Iris Cyst. *Arch Ophthalmol* 1982;100:304-305.
8. Witschel H, Berndt K, Mackensen G. Angeborene Stromazyste der Iris. *Klin Mbl Augenheilk* 1979;174:572-576.
9. Naumann G, Rummelt V. Congenital nonpigmented epithelial iris cyst removed by block-excision. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990;228:392-397.
10. Lois N, Shields C, Shields J, Mercado G, De Potter P. Primary Iris Stromal Cysts. A report of 17 Cases. *Ophthalmology* 1998;105:1317-1322.
11. Hvidberg-Hansen J, Larsen F. Congenital iris cyst. A case studied by light and electron microscopy. *Acta Ophthalmologica* 1972;50:501-513.
12. Jensen O. Congenital unpigmented iris cyst. Presented at the Eight Annual Meeting of the European Ophthalmic Pathology Society, Karlsruhe. 1969.
13. Koch K. Kongenitale Iriszyste. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1921;67:407-410.
14. Shields JS. Primary cysts of the iris. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981;79:772.
15. Cleasby G. Photocoagulation of iris-ciliary body epithelial cysts. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1971;75:638-641.
16. Rummelt V, Rummelt C, Naumann G. Congenital Nonpigmented Epithelial Iris Cyst after Amniocentesis. *Ophthalmology* 1993;100:776-781.

35

XXVII. JAHRESTAGUNG DER
DEUTSCHSPRACHIGEN OPHTHALMOPATHOLOGEN (DOP)

21./22. September 1999 in Hamburg



F.G. Holz
Universitäts-Augenklinik
Im Neuenheimer Feld 400
69120 Heidelberg
Direktor: Prof. Dr.med. H.E. Völcker

Patient: E.A.
Histo.-Nr.: 22393
Anlagen: 1 histologisches Präparat (HE), 3 Diapositive

Pigmentdispersions-Syndrom

Zur Untersuchung kamen zwei Spenderbulbi eines 49jährigen Patienten, der an den Folgen eines metastasierenden Bronchialkarzinoms verstorben war. Es bestand weder eine Glaukomanamnese noch war der Patient myop. Die Familienanamnese bzgl. okulärer Erkrankungen war leer. Die Bulbi zeigten bei der Spaltenlampenuntersuchung ausgeprägte Zeichen der Pigmentdispersion einschließlich vertikal angeordneter pigmentierter Hornhaurückflächenbeschläge (Krukenberg-Spindel), Pigmentbeschläge entlang der Egger-Linie auf der Linsenrückfläche, radiär orientierte Irispigmentepitheldefekte in der mittleren Peripherie bei der Transillumination sowie einen pigmentierten Kammerwinkel.

Ophthalmopathologischer Befund

1. Makroskopischer Befund

Die Irisrückfläche zeigt in der äußeren Peripherie etwa zwischen äußerem und mittlerem Drittel eine nahezu zirkuläre Depigmentierung sowie an einigen Stellen zentral hiervon zusätzlich radiär orientierte Pigmentepithelverluste, die mit dem Transilluminationsbefund korrespondieren. In vertikaler Orientierung ist eine typische Krukenberg-Spindel zu erkennen. Der Kammerwinkel ist stark pigmentiert. An den Zonulafasern finden sich z.T. verklumpte Pigmentbeschläge, ebenso auf der Linsenrückfläche. Die Ziliarkörperzotten sind irregulär depigmentiert.

2. Mikroskopischer Befund

Die abnormalen Irisareale zeigen variable dysplastische Veränderungen von kompletter Atrophie des Irispigmentepithels und assoziiertem Dilatatormuskel bis hin zu Hyperplasie und Dysplasie der anterioren Schicht pigmentepithelialer Zellen. Darüber hinaus an diesen Stellen radiäre Eindellungen im Irisstroma. Dort auch pigmentbeladene Makrophagen. Das Trabekelwerk weist reichlich Pigmentgranula intra- und extrazellulär auf. Außerdem Pigmentgranula auf der vorderen Glaskörpergrenzmembran, Linsenrück- und Vorderfläche. Der Hinterabschnitt erscheint regelrecht ohne glaukomatöse Veränderungen.

3. Elektronenmikroskopischer Befund (TEM)

Im Sagittalschnitt durch das Trabekelwerk erkennt man eine vorwiegend intrazelluläre Akkumulation von rundlichen Melaningranula im uvealen, korneoskleralen und subendothelialen Maschenwerk. Die Hornhautendothelzellen weisen phagozytierte intrazelluläre Melaningranula auf.

Diagnose: Pigmentdispersions-Syndrom

Kommentar

Als Pathomechanismus der Pigmentdispersion nahm erstmals Campbell eine Reibung zwischen Zonulafasern und Rückfläche einer konkav nach hinten gewölbten peripheren Iris an (*mechanische Theorie*). Dadurch kommt es zum fokalen Abtrieb von Irispigmentepithel und der Freisetzung von Melanin-Granula, die vom Kammerwasser in die vordere Augenkammer transportiert werden und sich dort ablagern können (Campbell 1979). So bestätigen histologische Befunde Defekte des Irispigmentepithels mit radiären Eindellungen im Irisstroma korrespondierend zu Bündeln von Zonulafasern (Campbell und Jeffrey 1979, Kampik et al. 1981). Die radiären Defekte korrespondieren mit den Transilluminationsbefunden der peripheren Iris. Besonders in der mittleren Peripherie erscheint die Tiefe der vorderen Augenkammer besonders ausgeprägt (Davidson et al. 1983). Daher wurde postuliert, daß die Rückwölbung der Iris durch einen *inversen Pupillarblock-Mechanismus* hervorgerufen wird, wodurch der Irislinsenkontakt ähnlich einem Klappventil wirkt und so den retrograden Fluß von Kammerwasser in die hintere Augenkammer verhindert. Die relative Erhöhung des Drucks in der vorderen Augenkammer führt hierdurch zu einer Rückverlagerung der peripheren Iris (Karickhoff 1992). Diese Hypothese wurde weiter durch die Beobachtung gestützt, daß die Akkommodation von einer Vorwärtsbewegung der Linsenoberfläche begleitet wird, wodurch der Druck in der vorderen Augenkammer erhöht wird, was in einer weiteren Rückwölbung der Iris und einer

weiteren Vertiefung der vorderen Augenkammer resultieren würde (Pavlin et al. 1994). Auch wurde angenommen, daß Blinzeln zu dem inversen Pupillarblock beitragen kann. Die Campbellsche Hypothese wurde weiterhin gestützt durch die Beobachtung, daß eine Abflachung der Augenvorderkammer mit einer Vorwölbung der Iris durch eine Laser-Iridotomie oder die Gabe von Miotika ausgelöst werden kann. Im Einklang standen weiterhin Befunde der hochauflösenden Ultraschallbiomikroskopie, welche die Iriskonkavität, den Kontakt zwischen Iris und Linse sowie den Kontakt zwischen Iris und vorderen Anteilen des Ziliarprozesses bestätigten (Potash et al. 1994).

Andere Autoren gehen von einem *primären Defekt des Irispigmentepithels* aus und begründen dies u.a. mit histologischen Befunden, die dysplastische Veränderungen (mit Transformation zu glatten Muskelzellen) zeigen. Auf genetische Ursachen weisen Befunde bei Familien mit autosomal-dominantem Erbgang hin, wobei Linkage-Analysen ursächliche Genmutationen bei verschiedenen Familien auf unterschiedliche Chromosomenabschnitte lokalisierten, was für eine genetische Heterogenität des Pigmentdispersionsyndrom spricht.

Bezüglich der Lokalisation der Melaningranula zeigen sich diese im Trabekelwerk sowohl extra- als auch nach Phagozytose intrazellulär im trabekulären Endothel. Der Großteil der restlichen Granula findet sich in Makrophagen (Alvarado und Murphy 1992) oder werden nach Passage durch das Trabekelwerk über den Schlemmschen Kanal abtransportiert. Inferior findet sich mehr abgelagertes Pigment als superior. Es liegt außerdem vorwiegend zwischen dem uveo-skleralen und korneo-skleralen Maschenwerk mit relativ wenig Melaningranula im juxtakanalikulären Gewebe (Murphy et al. 1992).

Die Assoziation zwischen Pigmentdispersion im vorderen Augensegment und Glaukom wurde erstmals durch Sugar und Barbour 1949 beschrieben. Die Pigmentdispersion tritt typischerweise bei jungen (20-45 Jahre), myopen Männern auf, allerdings können auch Frauen und höhere Altersgruppen betroffen sein (Sugar 1966, Epstein 1979). Die Inzidenz in der kaukasischen Bevölkerung liegt basierend auf epidemiologischen Untersuchungen bei etwa 2,45% (Ritch et al. 1993). Selten findet sich auch ein familiäres Auftreten bei autosomal-dominantem Erbgang (Olander et al. 1982, McDermott et al. 1987). Typischerweise sind beide Augen betroffen mit klinisch erkennbaren radiären Transilluminationsdefekten in der mittleren Peripherie der Iris (nach Brini et al.: „Chapelet des lacunes“) sowie Pigmentaumlagerungen auf der Hornhaurückfläche (Krukenberg-Spindel), dem anterioren Irisstroma der Linse und dem Trabekelwerk. Die Inzidenz eines Glaukoms liegt dabei bei ca. 50 % (Migliazzo et al. 1986, Richter et al. 1986, Farrar et al. 1989). Ein Teil der betroffenen Patienten entwickelt nie ein Glaukom, während andere Glaukomveränderungen erst zwanzig Jahre nach Detektion der Pigmentdispersion aufweisen (Sugar 1966, Epstein 1990). Auch wurde bei einigen Betroffenen eine Abnahme der Pigmentierung im Kammerwinkel im Laufe der Jahre beschrieben (Lichter 1970).

Zwischen der Menge des abgelagerten Pigments und dem intraokularen Druck besteht keine direkte Korrelation. Diese Beobachtung steht in Übereinstimmung mit den Berechnungen von Murphy und Mitarbeiter in einem hydrodynamischen Modell, die keinen nennenswerten Einfluß des Pigments im juxtakanalikulären Gewebe auf den Ausflußwiderstand berechneten (Murphy et al. 1992). Alvarado und Murphy nahmen vielmehr an, daß der erhöhte Abflußwiderstand und die Erhöhung des Augeninnendrucks primär durch die erhebliche Reduktion der Fläche des trabekulären 'cul de sac' bedingt ist (Alvarado und Murphy 1992). Bei Patienten mit asymmetrischem Pigmentglaukom findet sich in dem Auge mit fortgeschrittenerem Glaukom auch eine stärkere Pigmentdispersion (Richter et al. 1986).

Welchen Effekt die von den Trabekelendothelzellen phagozytierten Melaningranula auf deren Funktion besitzen und damit deren pathophysiologische Bedeutung bei der Glaukomentstehung ist unklar. Während eine Hypothese davon ausgeht, daß die Ursache allein in der Pigmentdispersion liegt, gehen andere von zusätzlichen Faktoren einschließlich einer Entwicklungsanomalie des Kammerwinkels aus. Ultrastrukturelle Merkmale weisen auf degenerative Veränderungen der Endothelzellen in Gegenwart der Melaningranula hin (Richardson et al. 1979).

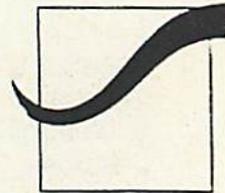
Literatur

- Alvarado J, Murphy CG: Outflow obstruction in pigmentary and primary open angle glaucoma. Arch Ophthalmol 1992;110:1769-1778.
- avlin CI, McWhae JA, McGowan HD, Foster FS: Ultrasound biomicroscopy of anterior segment tumors. Ophthalmology 1992; 99:1220-1228.
- Brini A, Porte A, Roth A: Atrophie des couches épithéliales de l'iris. Etude d'un cas de glaucome pigmentaire au microscope électronique. Doc Ophthalmol 26:403-423, 1969
- Brini A, Porte A, Roth A: Atrophie des couches épithéliales de l'iris. Etude d'un cas de glaucome pigmentaire au microscope optique et au microscope électronique. Doc Ophthalmol 1969; 25:403-423.
- Campbell DG, Jeffrey CP: Pigmentary glaucoma in the human eye. Scanning Electron Microsc 1979;3:329-334.
- Campbell DG: Pigmentary dispersion and glaucoma. A new theory. Arch Ophthalmol 1979;97:1667-1672.
- Davidson JA, Brubaker RF, Ilstrup DM: Dimensions of the anterior chamber in pigment dispersion syndrome. Arch Ophthalmol 1983;101:81-83.
- Epstein DL: Pigment dispersion and pigmentary glaucoma. In: Chandler PA, Grant WM (eds): Glaucoma. Philadelphia: Lea & Febiger:1979:122.
- Farrar SM, Shields MB, Miller KN, Stoup CM: Risk factors for the development and severity of glaucoma in the pigment dispersion syndrome. Am J Ophthalmol 1989;108:223-229.
- Fine BS, Yanoff M, Scheie HG: Pigmentary "glaucoma." A histologic study. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1974;78:314-325.
- Kampik A, Green WR, Quigley HA, Pierce LH: Scanning and transmission electron microscopic studies of two cases of pigment dispersion syndrome. Am J Ophthalmol 1981;91:573-587.
- Karickhoff JR: Pigmentary dispersion syndrome and pigmentary glaucoma: A new mechanism concept, a new treatment, and a new technique. Ophthalmic Surg 1992;23:269-277.
- Kupfer C, Kuwabara T, Kaiser-Kupfer M: The histopathology of pigmentary dispersion syndrome with glaucoma. Am J Ophthalmol 1975;80:857-862.
- Küchle M, Mardin CY, Nguyen NX, Martus P, Naumann GOH: Quantification of aqueous melanin granules in primary pigment dispersion syndrome. Am J Ophthalmol 1998;126:425-431.
- Lichter PR, Shaffer RN: Diagnostic and prognostic signs in pigmentary glaucoma. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1970;74:984.
- McDermott JA, Ritch R, Berger A, Wang RF: Familial occurrence of pigmentary dispersion syndrome (abstract). Invest Ophthalmol Vis Sci Suppl 1987;28:136.
- Migliazzo CV, Shaffer RN, Nykin R, Magee S: Long-term analysis of pigmentary dispersion syndrome and pigmentary glaucoma. Ophthalmology 1986;93:1528-1536.
- Murphy CG, Johnson M, Alvarado J: Juxtacanalicular tissue in pigmentary and primary open angle glaucoma: The hydrodynamic role of pigment and other constituents. Arch Ophthalmol 1992;110:1779-1785.
- Olander KW, Mandelkorn RM, Hoffman ME, Zimmerman TJ: The pigment dispersion syndrome and open angle glaucoma. Ann Ophthalmol 1982;14:809-810.
- Pavlin CI, Harasiewicz K, Foster FS: Posterior iris bowing in pigmentary dispersion syndrome caused by accommodation. Am J Ophthalmol 1994;118:114-116.
- Pavlin CI, Sherar MD, Foster FS: Subsurface ultrasound microscopic imaging of the intact eye. Ophthalmology 1990;97:244-250.
- Potash SD, Tello C, Liebmann J, Ritch R: Ultrasound biomicroscopy in pigment dispersion syndrome. Ophthalmology 1994; 101:332-339.
- Richardson TM, Hutchinson BT, Grant WM: The outflow tract in pigmentary glaucoma. A light and electron microscopic study. Arch Ophthalmol 1977;95:1015-1025.
- Richter CU, Richardson TM, Grant WM: Pigmentary dispersion syndrome and pigmentary glaucoma: A prospective study of the natural history. Arch Ophthalmol 1986;104:211-215.
- Ritch R, Steinberger D, Liebmann JM: Prevalence of pigment dispersion syndrome in a population undergoing glaucoma screening. Am J Ophthalmol 1993;115:707-710.
- Scheie HG, Fleischhauer HW: Idiopathic atrophy of the epithelial layers of the iris and ciliary body. Arch Ophthalmol 1958;59:216-228.
- Sugar HS, Barbour FA: Pigmentary glaucoma: A rare clinical entity. Am J Ophthalmol 1949;32:90-92.
- Sugar HS: Pigmentary glaucoma. A 25-year review. Am J Ophthalmol 1966;62:499-507.



Klinikum der Universität Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11 93042 Regensburg
Tel. 0941/944-9205 Fax 0941/944-9242

UNIVERSITÄT
REGENSBURG



KLINIKUM

KLINIK UND POLIKLINIK
FÜR AUGENHEILKUNDE
Direktor: Prof. Dr. Veit-Peter Gabel

XXVII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen
vom 21.-22. September 1999 in Hamburg

Carcinoma in situ der Hornhaut

G. Kroher, Ch.P. Lohmann, Regensburg

Allg. Anamnese

68jähriger Patient, art. Hypertonie seit über 15 Jahren, medikamentös eingestellt.
Z.n. Apoplex 1983

Ophthalmolog. Anamnese

Fernbrille und Nahbrille seit 1980 bei Hyperopie, Astigmatismus, Presbyopie.
Z.n. Cataractoperation mit Hinterkammerlinsenimplantation links 1993, rechts 1995.
Seit 1995 Bindehautveränderung links, subjektiv keine Beschwerden, keine
Größenzunahme.

**Befund der ophthalmolog. Untersuchung bei Erstvorstellung in unserer Klinik im
Januar 1998:**

Visus rechts: cc 0.4, links cc 1.0

Vorderer Augenabschnitt linkes Auge: weißlicher, flacher, vaskularisierter Bindehauttumor
im Bereich der Lidspalte, den Limbus corneae knapp überschreitend. Rechtes Auge
unauffällig.

Klinische Diagnose: V. a. unpigmentierten Bindehautnävus

Therapie: Exzision des Bindehauttumors

Histologischer Befund und Diagnose (HE-Färbung): Neben regelrecht aufgebauten
Bindehautepithel Übergang in ein verdicktes Plattenepithel mit vollständig aufgehobener
Zellschichtung und zahlreichen bis zur Oberfläche reichenden Mitosen. Oberflächlich
parakeratotische Verhornung. In der Unterlage lymphoplasmazelluläres
Entzündungszellinfiltrat.

Diagnose: Carcinoma in situ des Plattenepithels ohne Anhalt für infiltratives Wachstum.
Eine vollständige Entfernung kann histologisch nicht gesichert werden.
Engmaschige Nachkontrollen sind anzuraten.

Befund der ophthalmolog. Untersuchung bei Wiedervorstellung im Mai 1999:

Visus rechts 1.0, links 1.0

Vorderer Augenabschnitt linkes Auge: vaskularisierte Bindehautnarbe, nasal umschriebene
weißliche, nicht prominente Hornhauttrübung mit oberflächlicher Vaskularisation von limbal,
rel. klare Zone zwischen Limbus und weißlicher Hornhauttrübung.

Klinische Diagnose: V.a. Plattenepithelcarcinom der Hornhaut

Therapie: chirurg. Exzision in toto

Histologischer Befund und Diagnose: neben regelrechtem Plattenepithel findet sich Übergang in dysplastisch verändertes Plattenepithel mit atypischen Zellen mit bizarren Zellkernen und mit vollständiger Aufhebung der Zellschichtung. Infiltratives Wachstum ist nicht nachzuweisen.
Diagnose: Carcinoma in situ des Plattenepithels der Hornhaut.

Kommentar:

Das Plattenepithelcarcinom der Konjunktiva und der Hornhaut wurde erstmals 1860 von Graefe unter dem Begriff Epithelioma beschrieben.

Konjunktivale und corneale epitheliale Dysplasien gelten als Präkanzerosen und können über ein Carcinoma in situ in ein invasives Plattenepithelcarcinom übergehen. Epitheliale, squamöse Dysplasien, Carcinoma in situ und invasives Plattenepithelcarcinom der Konjunktiva bzw. Hornhaut lassen sich heute unter den Überbegriff „squamöse Neoplasien der Augenoberfläche (ocular surface squamous neoplasia)“ zusammenfassen. Verglichen mit den squamösen Neoplasien der Haut sind sie eher selten, die Inzidenz beträgt z.B in Australien 1.9/100000.

Ätiologisch bedeutsam ist vor allem die UV-B-Exposition. Weiterhin scheint das humane Papillomavirus vom Typ 16 mit dem Auftreten von plattenepithelialen Neoplasien assoziiert zu sein. Klinisch ist eine invasive Veränderung oft nicht von einem Carcinom in situ oder einer Dysplasie zu unterscheiden, sie präsentieren sie sich oft als milchig weißliche bis gräuliche, teilweise auch rötliche, oft noch durchsichtige, leicht erhabene Tumoren, nicht selten mit einem zuführendem Gefäß und sind am limbalen Übergangszone im Lidspaltenbereich lokalisiert. Lokalisationen im Bereich der Konjunktiva oder Hornhaut alleine sind sehr selten. Diffuse Veränderungen können auch wie eine chronische Konjunktivitis imponieren.

Therapeutisch ist die vollständige chirurg. Exzision anzustreben mit einem ausreichendem Sicherheitsabstand. Die Rezidivrate ist allerdings mit bis zu 50% relativ hoch.

Auch in unserem Fall hat die unvollständige Resektion im Bereich der Hornhaut zu einem auf die Hornhaut begrenztem Rezidiv geführt. Durch eine lamelläre Keratoplastik konnte die Veränderung entfernt werden und histolog. die Resektion im Gesunden gesichert werden.

Alternativ wird die Anwendung eines 193nm Argon-Fluorid - Excimer-Lasers zur Entfernung von cornealen Rezidiven beschrieben, Nachteil ist jedoch die fehlende histolog. Untersuchungsmöglichkeit. Weitere Therapiemöglichkeiten stellen, insbesondere bei fortgeschrittenen Befunden, die prä- oder postoperative Berstrahlung mit β -strahlenden Augenapplikatoren, die Exzision mit Diathermie oder die Kombination mit Kryotherapie dar, die Komplikationen sind jedoch oft nicht unerheblich. Selten werden auch immuntherapeutische oder chemotherapeutische Methoden angewendet. Insgesamt gibt es wohl keine einheitliche Behandlungsmethode. Falls möglich, sollte unbedingt eine vollständige Tumorentfernung angestrebt werden.

Da in unserem Fall das Hornhautrezidiv vollständig entfernt werden konnte, haben wir zunächst keine zusätzliche therapeutischen Maßnahmen geplant, jedoch sollen unbedingt engmaschige klinische Kontrollen erfolgen.

Literatur:

Duke-Elder S, Leigh AG: Diseases of the Outer Eye, Vol 7. Part 2 in Duke-Elder S (ed): Systems of Ophthalmology St Louis, CV Mosby 1985, pp 1154-59, 1165-75

Lee GA, Hirst LW: Incidence of ocular surface epithelial dysplasia in metropolitan Brisbane. A 10-year survey. Arch Ophthalmol 110:360-64, 1994

McDonnell JM, McDonnell PJ, Sun YY: Human papillomavirus DNA in tissues and ocular surface swabs of patients with conjunctival epithelial neoplasia. J Invest Ophthalmol Vis Sci 33: 181-189, 1992

Erie JC, Campbell FJ, Liesegang J: Conjunctival and corneal intraepithelial and invasive neoplasia. Ophthalmology 93:176-83, 1986

Dausch D, Landesz M, Schröder E: Photodisruptive keratectomy in recurrent corneal intraepithelial dysplasia. Arch Ophthalmol 112:22-23, 1994

Lee GA, Hirst LW: Ocular surface squamous neoplasia: Surv Ophthalmol 39:429-450, 1995

Häberle H, Pham DT, Scholman HJ, Wollensak J: Ruthenium106 applicator for brachytherapy of carcinoma in situ of the cornea and conjunctiva: Ophthalmol 92:866-869, 1995

DOP XXVII. Jahrestagung
Hamburg, 21./22. September 1999

Dr. E. Jakobs
Univ.-Augenklinik, Venusberg
D-53115 Bonn

Tagungsprogramm Nr. 36
Histologie- Nr. 99-054
Patientin: K. Brigitte, geb. 1955

"Adenom" des pigmentierten Ziliarepithels

Vorgeschichte

Die 44jährige Patientin wurde uns erstmalig wegen einer seit ca. neun Monaten zunehmenden Visusverschlechterung am rechten Auge vorgestellt. Bei der klinischen Untersuchung zeigte sich eine Reduktion des Sehvermögens des rechten Auges auf 0,3. Spaltlampenmikroskopisch fand sich eine deutliche fortgeschrittene Katarakt. Sowohl ophthalmoskopisch als auch spaltlampenmikroskopisch erkannte man im temporal oberen Quadranten eine mäßig prominente, stark pigmentierte Raumforderung im Ziliarkörperbereich. Im Ultraschall stellte sich eine ovale, solide Raumforderung dar mit einer Prominenz von 5mm und einer Basis von 6mm. Andere pathologische Befunde fanden sich am rechten Auge nicht. Das linke Auge war in allen Abschnitten bei vollem Visus unauffällig. Allgemeinerkrankungen waren nicht bekannt. Da bei einem solchen Befund differentialdiagnostisch immer ein maligner Tumor in Frage kommen kann, entschlossen wir uns zur Iridocycloktomie und simultaner extrakapsulärer Kataraktextraktion mit Implantation einer Hinterkammerlinse. Der postoperative Visus war zuletzt 0,5; seit 8 Monaten fand sich kein Hinweis auf ein Rezidiv.

Histopathologischer Befund

- *Makroskopisch*: Blockexzidat von 5x6x2 mm mit Iris, Kammerwinkelstrukturen, Linsenfragmenten und einem 6.5x5x4mm messenden schwarz-braun pigmentierten Tumor.

- *Mikroskopisch*: Der Großteil des Präparates wird von einem stark pigmentierten, nodulären Tumor eingenommen, der den Ziliarkörper ersetzt. Sowohl das angrenzende Irisgewebe als auch das zu erkennende Trabekelwerk sind vom Tumor nicht infiltriert. An einer Stelle haftet dem Tumor ein Fragment von vorderer Linsenkapsel sowie degenerativ veränderter Rinde an. Im gebleichten Präparat werden die cytoplasmatischen Details des Tumors erkennbar. Der Tumor besteht aus großen, polyhydralen Zellen, die in Läppchen und Strängen angeordnet und von zellarmem kollagenem Bindegewebe umgeben sind. Die Kerne sind oval und z.T. exzentrisch gelegen. Das Zytoplasma ist stellenweise vakuolisiert und reagiert schwach positiv für Alcian Blau. Insgesamt zeigt sich ein relativ homogenes Zellbild. Mitosen sind nicht zu sehen. Immunhistochemisch zeigen die Tumorzellen eine unterschiedlich stark ausgeprägte Reaktion mit anti-Vimentin und anti-S100, die Reaktion mit anti-Cyto-keratin 18 und anti-GFAP ist dagegen negativ. Elektronenmikroskopisch werden die Tumorzellstränge

aus mäßig interdigitierenden Zellen gebildet, die von einer Basallamina umgeben sind und junctionale Komplexe oder Desmosomen aufweisen. Die meisten Zellen sind prall gefüllt mit in Form und Elektrodichte variablen Pigmentgranula, deren Durchmesser zwischen 1,7 und 5 µm variiert. Nur vereinzelt sind Ziliarepithel-typische Melanosomen zu erkennen. Das Zytoplasma der Tumorzellen ist reich an Organellen (Mitochondrien, Golgiapparat, glattes und rauhes ER), allerdings sind die in der Lichtmikroskopie typischen intrazytoplasmatischen Vakuolen in den EM-Bildern nicht mehr zu verifizieren. Das Bindegewebe enthält vorwiegend Fibrozyten und Lymphozyten, die Blutgefäße sind fenestriert.

Diskussion

Das Adenom des pigmentierten Ziliarepithels ist nach der Einteilung von Zimmermann (1) ein erworbener gutartiger Tumor. Die Übergänge zum Adenokarzinom sind histologisch z.T. fließend (invasives Wachstum, Mitosen, Pleomorphismus), für die klinische Prognose hat dies jedoch keine Bedeutung, da auch die maligne Variante kaum metastasiert (2). O.g. Tumor kann jedoch auch schon kongenital auftreten wie Doro et al (3) mit seinem Fallbeispiel über ein kleines Mädchen beschrieb, bei dem im Alter von 1.5 Jahren ein primärer hyperplastischer persistierender Glaskörper und ein Adenom des pigmentierten Ziliarepithels diagnostiziert wurde. Histologisch sind für das Adenom des pigmentierten Ziliarepithels intrazytoplasmatische Vakuolen, die sich positiv für saure Mukopolysaccharide anfärben, als typisch beschrieben worden (4). Lichtmikroskopisch konnten wir diese Strukturen ebenfalls nachweisen, allerdings fehlten diese Vakuolen elektronenmikroskopisch. Dies wirft die Frage auf, ob es sich bei dem vakuolisierten Zytoplasma tatsächlich um ein charakteristisches Merkmal oder aber nur um färbebedingte Artefakte handelt. Die immunhistochemischen Ergebnisse sind übereinstimmend mit einem Tumor neuroektodermalen Ursprungs (2). Klinisch zeigt das Ziliarepitheladenom leider kein spezifisches Merkmal, sondern ist als dunkelpigmentierte Läsion u.a. dem malignen Melanom ähnlich. Shields et al. (2) fanden in ihrer Serienuntersuchung von 8 Patienten ein für das CPE-Adenom relativ typisches sonographisches Bild: ein kuppelförmiger Tumor mit abrupten Rändern im B-Bild und eine hohe Reflektivität im A-Bild. Ausreichende Sicherheit bekommt man aber weder durch die Ultraschalluntersuchung noch durch andere bildgebende Verfahren (Fluoreszeinangiographie, Diaphanoskopie), und nicht einmal eine so hochentwickelte Methode wie die Kernspintomographie kann uns differentialdiagnostische Hilfe liefern (5). Klarheit über die Dignität des Tumors bringt letztlich nur die histologische Untersuchung. Shields et al. (2) empfehlen deshalb bei einem symptomlosen Ziliarkörpertumor eine Feinnadelbiopsie und bei symptomatischen Tumoren eine lokale Exzision.

Literatur-

1. Zimmermann LE: Verhoeff's 'Terato-Neuroma'. A critical reappraisal in light of new observations and current concepts of embryonic tumors. The 4th F.H.Verhoeff Lecture. Am J Ophthalmol 72: 1039-1057, 1971.
2. Shields JA, Shields CL, Gunduz K, Eagle RC: Adenoma of the Ciliary Body Pigment Epithelium. Arch Ophthalmol 117: 592-597, 1999.
3. Doro S, Werblin TP, Haas B, Iwamoto T, Jakobiec FA: Fetal Adenoma of the Pigmented Ciliary Epithelium Associated with Persistent Hyperplastic Primary Vitreous. Ophthalmology 93: 1343-1350, 1986.
4. Naumann G, Völcker HE, Lerche W: Adenom des pigmentierten Ziliarepithels. Albrecht von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol 198 (3): 245-258, 1976.
5. Greenberg PB, Haik BG, Martin PC: A pigmented adenoma of the ciliary epithelium examined by magnetic resonance imaging. Am J Ophthalmol 120(5): 679-681, 1995.

Augenklinik
Direktor: Prof. Dr. med. Bernd Kirchhof

52057 Aachen
Pauwelsstraße 30
FAX: 0241-8888 408
Tel.: 0241-8088 191

Allg. Augenheilkunde: PD Dr. M. Wenzel
Netzhaut-Glaskörperchirurgie: Prof. Dr. B. Kirchhof
Orthoptik und Neuroophthalmologie: Dr. K. Hartmann

27. März 1999 /Jou

XXVII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmo-Pathologen (DOP)

Hamburg (21. und 22. September 1999)

Hämangioblastom der Retina

Antonia M. Jousen

R. S. *4.8.1937

Anamnese:

Eine 58 jährige Patientin klagt über eine seit 1 1/2 Jahren zunehmende Visusminderung am linken Auge. Visus beim häuslichen Augenarzt 1991 bds ccs 1,0. Funduskopisch 1993 bds Drusen und harte Exsudate am hinteren Pol. 6/94 Visusminderung links auf ccs 0,3. Die Papille ist links randunscharf. Im Oktober 1994 Raumforderung nasal und unterhalb der Papille von 3dpt. Prominenz. Überweisung an Universitätsaugenklinik Köln.

Befunde bei Erstvorstellung (11/94)

Links zirkulär randunscharfe Papille ohne Randblutungen. Von 5-9h deutliche peripapilläre Prominenz. Seröse Amotio bis zur Macula reichend. Am hinteren Pol multiple Drusen, weiche Exsudate im Bereich des oberen Gefäßbogens.
Rechts Papille scharf und vital, CD 0,4
Vorderer Augenabschnitt beidseits reizfrei und altersentsprechend regelrecht. Fernvisus mit Korrektur rechts 1,0, links 0,3.

Sonographie (11/94):

Papillennaher Tumor von 2,7mm Prominenz, Basis 6x6 mm, exsudative kollaterale und tumorferne Begleitamotio, im A-Bild mittelreflektiv

Klinische Verdachtsdiagnose:

Amelanotisches Melanom, DD: sporadisches Astrocytom

Verlauf:

Nach intensiver Besprechung an der Universität Berlin sowie Beratung in der eigenen Familie entschloß sich die Patientin zu einer primären Enukleation des Auges, da auch bei einer Bestrahlung in unmittelbarer Papillennähe ein verwertbares Sehvermögen nicht zu erzielen wäre. Die Enukleation erfolgte am 30.1.1995

Mikroskopischer Befund:

Der Bulbus wird horizontal eröffnet, das vordere Augensegment wird entfernt. Es erfolgt die lichtmikroskopische Aufarbeitung (Färbung nach HE und PAS).

Mikroskopisch sieht man in unmittelbarer Nachbarschaft zum Sehnervenkopf, der thrombosierte Venen aufweist, ein gefäßreicher Tumor, der aus den äußeren Netzhautschichten hervorgeht. Neben den multiplen Gefäßsinus fallen auch größere zystische Hohlräume auf. Zwischen den Gefäßen stromale Zellen mit großem lockerem schaumigen Zytoplasma und kleinen runden, zum Teil länglichen Kernen. Zur Aderhaut hin ist die Tumoroberfläche glatt begrenzt.

Die tumornahe Netzhaut zeigt große intraretinale zystische Hohlräume. Im Maculabereich besteht eine seröse Amotio. Im Bereich der Papille finden sich mikrozystische Veränderungen.

Immunhistochemie:

CD 34 (Marker für Hämatopoetische	negativ
CD 31 (Endothelmarker)	negativ
EMA	negativ
NSE	negativ
F VIII	negativ
GFAP	positiv
VEGF	unspezifisch positiv

Diagnose:

peripapilläres Hämangioblastom

Diskussion:

Hämangioblastome sind kapillarreiche Tumore unklarer Herkunft mit unterschiedlich lipidreichen interstitiellen Zellen und Stromazellen.

Sie können im Zusammenhang eines von Hippel-Lindau Syndroms oder als solitäre sporadische Läsionen auftreten. Hämangioblastome kommen hauptsächlich im mittleren Erwachsenenalter vor. Eine Polycytämie kann bei großen Läsionen durch eine tumoreigene Erythropoetinproduktion erfolgen. (siehe auch Resche et al. 1985, Krieg 1998).

Cerebrale Hämangioblastome treten gehäuft im Zusammenhang mit einer Angiomatosis retinae auf (Hoff et al. 1968). Bei 262 infratentoriellen Hämangioblastomen fanden Resche et al. (1985) in 28 Fällen retinale Läsionen (10,6%). Diese können uni- (in ca. 70 % der Fälle) oder bilateral (30%) auftreten. Hämangioblastome der Retina (von Hippel's disease) finden sich typischerweise in der Peripherie, sind jedoch auch parapapillär beschrieben (Ehlers et al. 1982, Resche et al. 1985). Bislang wurde über einen Fall eines Hämangioblastoms des Nervus Opticus in Assoziation mit anderen cerebralen Läsionen im Rahmen eines von Hippel Lindau Syndroms beschrieben (In et al. 1982).

Mikroskopisch findet sich eine variable Zelldichte. Bei cerebralen Tumoren wird eine zelluläre Form, bei der die stromalen Zellen lobuläre Formationen bilden, von einer retikulären Form, bei der die Gefäßelemente dominant sind.

Die Stromalen Zellen sind große, polygonale Zellen, die einen unterschiedlichen Lipidgehalt, der nach der histologischen Aufarbeitung als klare zytoplasmatische Vakuolen erscheint, aufweisen. Die Kern-Plasma Relation ist häufig zugunsten des Kerns verschoben, wobei jedoch Mitosen selten sind und keine prognostische Signifikanz zeigen.

Das Gefäßbild besteht aus großen Zu- und Abflußgefäßen und zahlreichen kleinen Kapillaren. Die Kapillaren bestehen aus Perizyten und Endothelzellen. Größere Gefäße sind von zahlreichen Lagen von Perizyten umgeben, die durch Basalmembranmaterial voneinander getrennt werden (vgl. auch Ehlers et al. 1982).

In der konventionellen Histologie des vorliegenden Präparates sieht man ebenfalls eine Auflockerung der äußeren retikulären Schicht, sowie Zellen, die an Stromal cells im cerebellären Hemangioblastom erinnern. Offenbar entsteht der Tumor zwischen der inneren und äußeren Körnerzellschicht.

Immunhistochemisch zeigen sich die Stromazellen trotz der Vaskularität der Hämangioblastome negativ für Faktor VIII Antigen (von Willebrand factor). Die Stromalen Zellen enthalten gewöhnlich kein GFAP (glial fibrillary acidic protein). In unserem Präparat ist jedoch die GFAP Reaktion stark positiv. Eine Erklärungsmöglichkeit hierfür wäre eine gliale Differenzierung der Stromazellen oder eine phagozytotische Aufnahme von GFAP. Obwohl das zytologische Erscheinungsbild keinen Hinweis auf eine neuronale Differenzierung gibt, kann die Immunreaktion auf verschiedene neuronale Marker (z.B. NSE) positiv sein, was zu der Annahme Anlaß gab, daß die Stromalen Zellen neuroendokrine Fähigkeiten besitzen. In unserem Präparat ist die NSE Immunhistochemie negativ. Die Stromazellen sind ebenfalls negativ für epitheliale Marker wie Cytokeratin oder EMA (epithelial membrane antigen).

Die Genese der retinalen Hämangioblastome ist bislang nicht vollständig geklärt. Ausgehend von der Beobachtung, daß die retinalen Hämangioblastome zwischen innerer und äußerer Körnerschicht entstehen, könnte eine Genese aus den Müllerzellen angenommen werden. Müllerzellen exprimieren und sezernieren VEGF. Auch bei cerebellären Hämangioblastomen wird eine Entstehung aus glialen Zellen angenommen, den Bergmannzellen, die zwischen den Purkinje Zellen liegen.

Genetisch läßt sich für die meisten retinalen Hämangioblastome eine Assoziation mit dem Von Hippel-Lindau Gen nachweisen (Chr. 3p). Hämangioblastome zeigen eine erhöhte Expression von VEGF als eine Folge einer mutationsbedingten Inaktivierung des von Hippel Lindau tumor suppressor genes (VHL) (Wizigman et al. 1996, Krieg et al. 1998). Krieg et al. konnten zeigen, daß Hämangioblastome im Gegensatz zu Glioblastomen eine erhöhte EPO (Erythropoetin) mRNA Expression aufweisen, wobei jedoch beide Tumoren VEGF mRNA exprimieren. Die Sekretion von EPO und VEGF erfolgt beim Hämangioblastom durch die Stromalen Zellen, was für eine pathogenetische Rolle dieser Zellen in der Tumorinduktion spricht. Hierbei ist die VEGF Sekretion mit der Expression des Transkriptionsfaktors HRF/HIF-2alpha assoziiert (Flamme et al. 1998). Die VEGF Rezeptoren KDR (Kinase Insert Domain containing Receptor) und flt-1 (thyrosine kinase receptor) werden vorwiegend von Gefäßendothelzellen exprimiert und wurden in verschiedenen vaskulären Tumoren, wie beispielsweise beim Kaposi Sarkom nachgewiesen (Brown et al. 1996). Eine Expression bei Hämangioblastomen ist anzunehmen, wurde jedoch bislang nicht nachgewiesen.

Ein Protein (Vbpl: Von Hippel Lindau binding Protein 1), das an das VHL Protein bindet, konnte ubiquitär in der Retina nachgewiesen werden (Hemberger et al. 1999).

In unseren Färbungen mit einem polyklonalen VHL Antikörper zeigte sich eine starke Hintergrundreaktion. Mit einem monoklonalen VHL Antikörper sind hauptsächlich die Ganglienzellen markiert. Die VEGF Immunreaktivität ist diffus verteilt und als differentialdiagnostisches Kriterium nicht zu verwenden.

Differentialdiagnostische Überlegungen müssen das pilozytische Astrozytom, das jedoch eher im Jugendalter auftritt, miteinschließen. Die Astrozyten sind GFAP positiv. Retinale Tumoren weisen oft eine polyzyklische Oberfläche auf (maulbeerartig). Ein gehäuftes Auftreten findet sich im Rahmen einer Tuberösen Sklerose (Bourneville-Pringle-Syndrom) mit Adenoma sebaceum und intracerebralen Verkalkungen.

Das Angiogliom ist eine Variante des Hämangioblastomes mit einem sehr Astrozytenreichen Stroma.

Das Gangliogliom ist ein ebenfalls im früheren Jugendalter auftretendes gliales Hamartom, das aus reifen Ganglionzellen und neoplastischen Gliazellen besteht (Faschinger et al. 1988).

Ein metastatisches Nierenzellkarzinom kann durch die bei diesen positive EMA Antigenreaktion unterschieden werden.

Differentialdiagnostische Immunhistochemische Kriterien

	Hämangiopericytom	Hämangioblastom	Paragangliom
Vimentin		pos. (Stromazellen)	
CD 34	positiv	neg. (Stromazellen)	
CD 31	positiv	neg. (Stromazellen)	
Desmin	positiv (ggf.)		
Actin (glatte Musk.)	positiv (ggf.)		
Extrazelluläre Matrix			
Laminin	positiv		
Collagen IV	positiv		
GFAP		neg. (Stromazellen)	positiv (<i>sustentacular cells</i>)
VEGF	erhöht	erhöht	
EMA (epithelial membrane antigen)	negativ	negativ	
Cytokeratin	negativ	negativ	
CEA	negativ		
Faktor VIII	negativ	negativ	
NSE		positiv	positiv (<i>sustentacular cells</i>)
S-100 Protein			positiv (<i>sustentacular cells</i>)

Anlagen:

3 Diapositive

Danksagung:

Herr Prof. Dr. K. H. Plate, Neurozentrum der Universität Freiburg, jetzt Neuropathologisches Institut der Universität Erlangen Nürnberg, führte den VEGF und VHL Antigen Nachweis
 Frau Dr. M. Ghalibafian, Institut für Neuropathologie der RWTH Aachen führte die Immunhistochemischen Färbungen (CD34, CD31, EMA, F VIII, NSE und GFAP) durch.

Literatur:

- Brown LF, Tognazzi K, Dvorak HF, Harrist TJ. Strong expression of kinase insert domain-containing receptor, a vascular permeability factor / vascular endothelial growth factor receptor in AIDS-associated Kaposi's sarcoma and cutaneous angiosarcoma. *Am J Pathol* 1996; 148: 1065-1074
- Ehlers N, Jensen OA. Juxtapapillary retinal hemangioblastoma (angiomatosis retinae) in an infant: light microscopical and ultrastructural examination. *Ultrastruct Pathol* 1982; 3: 325-333
- Faschinger C, Kleinert R. Erstbeschreibung eines retinalen Ganglioglioms. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1988; 193: 412-415
- Flamme I, Krieg M, Plate KH. Up-regulation of vascular endothelial growth factor in stromal cells of hemangioblastomas is correlated with up-regulation of the transcription factor HRF/HIF-2alpha. *Am J Pathol* 1998; 153: 25-29
- Hemberger M, Himmelbauer H, Neumann HPH, Plate KH, Schwarzkopf G, Fundele R. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 229-236
- Hoff JT, Ray BS. Cerebral Hemangioblastoma occurring in a patient with von Hippel-Lindau Disease. Case report. *J Neurosurg* 1968; 28: 365-368
- In S, Miyagi J, Kohjo N, Kuramoto S, Uehara M. Intra-orbital optic nerve hemangioblastoma with Hippel-Lindau disease. Case Report. *J Neurosurg* 1982; 56: 426-429
- Imes RK, Monteiro ML, Hoyt WF. Incipient hemangioblastoma of the optic disc. *Am J Ophthalmol* 1984; 98: 116
- Krieg M, Marti HH, Plate KH. Coexpression of erythropoetin and vascular endothelial growth factor in nervous system tumors associated with von Hippel-Lindau tumor suppressor gene loss of function. *Blood* 1998; 92: 3388-3393
- Ressche F, Chabannes J, Combelles G, Djindjian M, Fischer G, Hassoun J, Hurth M, de Kresaint-Gilly A, Ravon R. Les Hemangioblastomes infratentorielles. *Table Ronde. Neurochirurgie* 1985; 31: 91-149
- Wizigmann-Voos S, Plate KH. Pathology, genetics and cell biology of hemangioblastomas. *Histol Histopathol* 1996; 11: 1049-1061

Prof. Dr. D. von Domarus

Chefarzt
der Augenklinik des AK Barmbek
Rübenkamp 148 · 22307 Hamburg
Telefon 040/6385-3381
Telefax 040/63852158

Hamburg, den

Hamburg, den 15.09.99
☎ 040-63 85-3381
Fax: 040-63 85-2158

Vortrag 38

DOP XXVII. Jahrestagung, 21./22. September 1999, Hamburg

Primäres Alveolares Weichteilsarkom der Aderhaut
revisited Casus der IV DOP, Hamburg 1976

Anamnese:

37-jähriger Patient bemerkt 6 Wochen zuvor Schatten vor dem rechten Auge. Klinische Diagnose: Malignes Melanom der Aderhaut (Klinik und Fluoreszenzangiographie, Süddeutsche Universitäts-Augenklinik). Ein $\frac{3}{4}$ Jahr nach der Enukleation Metastasen im linken Humerus sowie Lungenmetastasen. Therapie mit Zytostatika und Strahlentherapie. Etwa 1 $\frac{1}{2}$ Jahre nach Auftreten des Aderhauttumors verstarb der Patient an den Folgen einer allgemeinen Metastasierung. Der Sektionsbefund ergab Metastasen in Lunge, Milz, Leber, Herz, Knochen, Pankreas, Nieren und Schilddrüse. Histologisch zeigten diese Metastasen den Aufbau eines undifferenzierten Tumors mit feinen vakuolären eosinophilem Zytoplasma und z. T. distingten alveolären Strukturen. Ein Primärtumor konnte nicht gefunden werden.

Histo-/pathologischer Befund: Nr. 5110, Histo-/pathologisches Labor
Universitätsaugenklinik Hamburg (1975)

Makroskopie: 5 mm prominenter Aderhauttumor von 15x12 mm Ausdehnung, weitgehend unpigmentiert, keine Sklerainfiltration.

Histologische Färbungen: HE, PAS (mit und ohne Diastase), FE, Masson, Alzian Blau, Retikulumfärbung (Gomori), AMP (mit und ohne Hyaluronidase).

Immun-/histo-chemische Färbungen (Prof. Schäfer, UKE, Pathologie, 1999): Desmin, Actin, Vimentin, S 100, NSE, Synaptophysin, Chromogranin A, KL-A. Alle immunhistochemischen Färbungen erweisen sich als negativ.

Histo-pathologischer Befund: Von bindegewebiger Kapsel z. T. umgebener Tumor der Aderhaut mit alveolarem Aufbau, bestehend aus relativ großen polymorphen Tumorzellen mit sehr breitem Zytoplasmasaum und schmalen Bindegewebssepten. Intrazellulär PAS positive, nicht diastaseempfindliche Granula, stellenweise Melaningranula. Kein Einbruch in die Retina oder Sklera. Übriger Bulbus weitgehend unauffällig.

Histologische Diagnose: Alveolares Weichteilsarkom der Aderhaut (WHO-Klassifikation).

Diskussion:

Die Definition des alveolaren Weichteilsarkoms erfolgte durch Christopherson (1952). Die Ätiologie dieses Tumors ist bis heute ungeklärt. Innerhalb des Bulbus ist ein derartiger Tumor bisher weder als Primärtumor noch als Metastase beschrieben worden. Andererseits sind wenige derartige Tumoren in der Orbita beschrieben worden.

Die jetzt durch Prof. Schäfer durchgeführte Immunhistochemie bestätigt die bereits 1975 durch uns gestellte Diagnose des alveolaren Weichteilsarkoms der Aderhaut. Die Tatsache, daß ein Jahr nach der Enukleation ähnliche Tumoren im Humerus, anderen Knochen und in der Lunge auftraten unterstreicht nur die hohe Malignität dieses Tumors.

Literatur:

Christopherson, W. Cancer 5, 1952

F. M. Enzinger, S. W. Weiss: Soft Tissue Tumors, Mosby, St. Louis, 1995

Gonzalvez-Almarez: Am. J. Ophthalmol. Vol. 79, Nr. 4, 1975

Henderson: Orbital Tumors, Saunders, Philadelphia, 1973

D. v. Domarus und H. Mitschke: Ophthalmologica, Basel 177: 229 - 235 (1978)



**XXVII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmo-Pathologen
Hamburg, 21. und 22. September 1999**

Beitragender : Nikolaos E. Bechrakis
Augenklinik, Universitätsklinikum Benjamin Franklin
Freie Universität Berlin

Retinoblastomregression nach primärer Chemoreduktion

Klinik

Bei dem Patienten handelt es sich um einen 20 Monate alten Jungen der wegen einer bilateralen Leukokorie von seinem Kinderarzt überwiesen wurde. Es bestand keine positive Familienanamnese bezüglich eines Retinoblastoms. Bei der Narkoseuntersuchung fand sich ein bilaterales Retinoblastom, welches am rechten Auge zu einer Infiltration der gesamten Netzhautzirkumferenz durch einen im wesentlichen endophytischen Tumor mit massiver Glaskörperaussaat und einer subtotalen Netzhautablösung geführt hatte. (Klassifikation nach Reese-Ellsworth: Vb). Die maximale Tumorprominenz am rechten Auge betrug 9,3 mm. Im linken Auge fand sich ein endophytischer paramakulärer Tumor mit einer Prominenz von 7,9 mm bei sonst anliegender Netzhaut. Nach 3 Chemotherapie-Blöcken (siehe Tabelle) entwickelte sich eine retrohyaloide Blutung im rechten Auge. Echographisch fand sich eine Abnahme der Tumorprominenz am rechten Auge auf 6,1 mm und am linken auf 4,1 mm. Das rechte Auge wurde wegen der aussichtslosen Visusprognose enukleiert.

Schema der Chemotherapie:

1. Block (Tag 1)	Vincristin 0.05 mg / kg	Cyclophosphamid 40 mg / kg	Carboplatin 10 mg / kg
2. Block (Tag 22)	Vincristin 0.05 mg / kg	Cyclophosphamid 40 mg / kg	Etoposid 15 mg / kg
3. Block (Tag 43)	Vincristin 0.05 mg / kg	Etoposid 15 mg / kg	Carboplatin 10 mg / kg

Histopathologische Untersuchung

Makroskopisch:

Es handelt sich um ein rechtes Auge, daß 21 x 21,5 x 22 mm groß ist. Die Hornhaut mißt 11,5 x 10,5 mm im Durchmesser, und der Nervus opticus ist 9 mm lang. Das Auge wird horizontal eröffnet nach Abtrennung des distalen Optikusstumpfes. Die Vorderkammer ist tief, und die Linse ist klar. Es findet sich eine Verdickung der gesamten Netzhautzirkumferenz durch eine gemischte endo-exophytische Tumordinfiltration mit aufgelagerten Blutungen zwischen den ineinander übergehenden Tumorprominenzen. Dies entspricht dem klinischen Regressions-Typ 2 (fish-flesh). Die prominenteste Stelle findet sich nasal, wo die Tumorphöhe ca. 5 mm beträgt. In diesem Areal besteht ebenfalls eine Glaskörperinfiltration.

Mikroskopisch:

Die Hornhaut, Vorderkammer, Iris und Linse sind altersentsprechend unauffällig. Im hinteren Augenabschnitt findet sich die makroskopisch beschriebene diffuse Tumorzellinfiltration der gesamten Netzhautzirkumferenz, die zum größten Teil aus noch vital erscheinenden Retinoblastomzellen besteht. In der nasalen äquatorialen Region findet sich der Hauptanteil des Tumors mit der höchsten Prominenz. Der Tumor ist gut differenziert, es finden sich multiple Flexner-Wintersteiner-Rosetten, sowie mehrere Pseudorosetten welche Tumorgefäße

umgeben. Der Tumor ist in diesem Bereich sowohl endo- als auch exophytisch. Im Bereich der Tumorspitze zeigt sich eine noch vitale Glaskörperaussaat mit einigen beigemischten Erythrozyten. In der anterioren Hälfte des nasalen Tumorknotens findet sich eine stark verminderte Anzahl von Mitosen und die Zellgrenzen erscheinen aufgelockert. Über der gesamten Netzhautzirkumferenz sind abgesiedelte Retinoblastomzellnester über der Netzhaut zu erkennen. Weiterhin besteht eine diffuse exophytische Wachstumstendenz des Tumors über der gesamten Zirkumferenz. Im Bereich der Papille findet sich eine perivaskuläre Infiltration um die Arteria und Vena centralis retinae, es läßt sich jedoch keine intravasale Infiltration nachweisen. Die Infiltration innerhalb des Nervus opticus beschränkt sich auf den prälaminaeren Bereich. Schnitte durch den distalen Nervus opticus beinhalten keine Tumorzellinfiltration. Eine Aderhautinfiltration läßt sich ebenfalls nicht nachweisen, es bestehen lediglich einzelne degenerierte Tumorzellnester unter dem retinalen Pigmentepithel ohne Durchbruch durch die Bruch'sche Membran.

Immunhistochemie:

Die Färbungen mit den Proliferationsmarkern PC10 (PCNA) und MIB1 (Ki-67) zeigen, daß sich innerhalb der stärker vaskularisierten Areale des Tumors ca. 90% der Zellen in einer Proliferationsphase befinden. Etwa die Hälfte des gesamten Tumolvolumens läßt sich durch die Proliferationsmarker nicht anfärben. In diesem Areal finden sich auch keine Mitosen.

Diagnose

Partielle Regression eines endo-/exophytischen Retinoblastoms, nach primärer Chemotherapie.

Kommentar

In den letzten Jahren hat sich die primäre Therapie beim bilateralen Retinoblastom durch die Entwicklung neuer chemotherapeutischer Regime gewandelt. Insbesondere nachdem publiziert wurde, daß die perkutane Bestrahlung der Orbita zu einer 6-fachen Erhöhung des Risikos der Entwicklung sekundärer Weichteilmalignomen im Bestrahlungsfeld führt [1], wird in den meisten Zentren nunmehr bei fortgeschrittener Erkrankung primär eine Chemotherapie durchgeführt [2-6]. Primäres Ziel ist nicht die komplette Tumorerstörung, sondern die Tumorreduktion, so daß die residualen Tumore einer lokalen Therapie mittels Laserkoagulation, Thermotherapie oder Brachytherapie ohne wesentliche Nebenwirkungen auf die Visusprognose zugänglich werden [7]. Dieser Fall dokumentiert die Fähigkeit der primären Chemotherapie eine deutliche Tumorreduktion zu initiieren, zeigt jedoch gleichzeitig, daß die Regression nur partiell ist und weiterer Behandlung bedarf. Es ist noch abzuwarten, ob die primäre Chemotherapie ihrerseits zur Entwicklung sekundärer Systemerkrankungen führen wird, es wird jedoch erwartet, daß die Nebenwirkungen geringer ausfallen werden als jene nach perkutaner Radiatio.

Literatur

1. Eng, C., et al., *Mortality from second tumors among long-term survivors of retinoblastoma*. J Natl Cancer Inst, 1993. 85(14): p. 1121-8.
2. Gallie, B.L., et al., *Chemotherapy with focal therapy can cure intraocular retinoblastoma without radiotherapy*. Arch Ophthalmol, 1996. 114(11): p. 1321-8.
3. Greenwald, M.J. and L.C. Strauss, *Treatment of intraocular retinoblastoma with carboplatin and etoposide chemotherapy*. Ophthalmology, 1996. 103(12): p. 1989-97.
4. Kingston, J.E., et al., *Results of combined chemotherapy and radiotherapy for advanced intraocular retinoblastoma*. Arch Ophthalmol, 1996. 114(11): p. 1339-43.
5. Murphree, A.L., et al., *Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma*. Arch Ophthalmol, 1996. 114(11): p. 1348-56.
6. Shields, C.L., et al., *Chemoreduction in the initial management of intraocular retinoblastoma*. Arch Ophthalmol, 1996. 114(11): p. 1330-8.
7. Bechrakis, N.E., et al., *Clinicopathologic features of retinoblastoma after primary chemoreduction*. Arch Ophthalmol, 1998. 116(7): p. 887-893

XXVII. Jahrestagung der deutschsprachigen
Ophthalmopathologen (DOP)
Hamburg, 21. und 22. September 1999

Patient D.A., geb. 07.02.1919
Histologie-Nr. 396-98, 501-98

Dr. H. Agostini
Univ.-Augenklinik
Killianstraße 5
79106 Freiburg

Okuläre Hypertension als erstes Zeichen eines Ziliarkörpermelanoms

Vorgeschichte

Der 79 Jahre alte Mann stellte sich mit einseitig erhöhtem Augendruck von 47 mm Hg vor. Vor elf Jahren war eine Herpes simplex Virus induzierte Trabekulitis mit Sekundärglaukom abgelaufen. Abgesehen von einer gut eingestellten arteriellen Hypertonie war der Patient gesund.

Bei der Erstuntersuchung fielen am betroffenen Auge zentrale, subepitheliale Hornhautnarben auf. Die Iris war etwas dunkler pigmentiert. Auf der Linsenvorderfläche fand sich eine vermehrte Ablagerung von Pigment. Der Kammerwinkel war gonioskopisch unauffällig. Die gesunde Papille sprach ebenso wie das normale Goldmann-Gesichtsfeld gegen eine seit langem bestehende Druckerhöhung.

Wegen der Vorgeschichte und der Hornhautnarben wurde zunächst an ein Rezidiv der Herpestrabekulitis gedacht. Eine entsprechende Therapie mit Steroiden lokal, Aciclovir, systemisch und lokal sowie Acetazolamid Tabletten brachte keine wesentliche Drucksenkung. Die Sehschärfe war vier Wochen nach der Erstuntersuchung von 0.5 auf 0.2 abgefallen. Die Heterochromie war zu diesem Zeitpunkt deutlicher sichtbar. Es erfolgte die stationäre Aufnahme zur drucksenkenden Zyklofotokoagulation.

Im Rahmen der stationären Untersuchung fiel bei einer erneuten Gonioskopie auf, dass sich im Kammerwinkel des betroffenen Auges inzwischen vermehrt Pigment abgelagert hatte. Das Ultraschallbiomikroskop zeigte eine diffuse Verdickung der Iris. Es wurde eine Iridektomie vorgenommen. Histologisch konnte ein malignes Melanom der Iris nachgewiesen werden. Das Auge wurde zehn Wochen nach der Erstuntersuchung in unserer Klinik enukleiert. Ein Jahr nach der Enukleation wurden bei dem Patienten multiple Lebermetastasen gefunden.

Befunde

Irisbiopsie (396-98) - nicht demonstriert

In dem 1x1 mm großen Gewebstück wurden lichtmikroskopisch polymorphe Zellen gefunden, welche das Iristroma infiltrierten. Einige der polymorphen, meist nicht pigmentierten Zellen wiesen einen deutlichen Nukleolus auf. Die Mitoserate war nicht erhöht. Der Befund war vereinbar mit einem malignen Melanom der Iris.

Bulbus (501-98)

a.) *Makroskopisch*: Der linke Bulbus ist 23 mm lang. Beim Durchleuchten findet sich eine diskrete Abschattung bei 3.00 Uhr, die sich vom Limbus bis über den Ziliarkörper in Richtung des Muskelansatzes zieht. Diese stellt sich nach horizontaler Eröffnung als dunkel pigmentierter Tumor heraus, der vom Ziliarkörper ausgehend über die pars plana bis an die periphere Netzhaut heranreicht. Der Ziliarkörper erscheint auf beiden Schnittflächen verdickt. Der Glaskörper weist eine asteroide Hyalose auf.

b.) *Lichtmikroskopisch*: Der Ziliarkörpertumor ist zellreich. Die Zellen sind abschnittsweise spindelförmig angeordnet, an anderer Stelle haben sie ein epitheloides Aussehen. Mitosen sind nur vereinzelt nachweisbar. Der Zellkern entspricht überwiegend dem Spindel B-Typ eines malignen Melanoms. Vom Ziliarkörper infiltriert der Tumor bis unter die pars plana bzw. die Irisbasis. Diese ist etwa auf das zweifache ihrer Dicke aufgetrieben. Zusätzlich sind Tumorzellen auf der Irisvorderfläche, zirkulär im Kammerwinkel, im Trabekelwerk sowie auf der Hornhautrückfläche nachweisbar.

Die Hornhaut ist insgesamt dünn. Die Bowmansche Membran ist abschnittsweise unterbrochen. Hier ist das Stroma verdichtet, was den klinisch beschriebenen Narben entspricht. Deren Ätiologie ist histologisch nicht zu klären. Die Dichte des Hornhautendothel ist verringert, die basalen Zellschichten des Hornhautepithel sind ödematös verändert. Die artifiziell abgehobene Netzhaut ist regelrecht aufgebaut. Der N. opticus ist unauffällig.

Diskussion

Patienten mit einem primär okulären Melanom machen etwa 5% aller Melanom-Patienten aus (1). Die uvealen Melanome gehen am häufigsten von den hinteren Anteilen der Choroidea aus; in knapp 10% Prozent handelt es sich um primäre Iris melanome. Tritt ein Tumor im Bereich des Ziliarkörpers auf, wird dieser oft sehr viel später erkannt. Solange er auf den Ziliarkörper beschränkt ist, wird er diaphanoskopisch nicht erfasst. Außerdem kann er lange hinter der Iris verborgen bleiben und wird erst dann bemerkt, wenn er die Linse verdrängt oder zu einer Linsentrübung führt. Erreicht ein Ziliarkörpermelanom die periphere Netzhaut kann eine Netzhautablösung zur Verwechslung mit einem Melanom der hinteren Uvea führen. Neben der soliden Wachstumsform gibt es seltenere, zystische Varianten, die auch mit dem Ultraschallbiomikroskop nur schwer von benignen Ziliarkörperzysten zu unterscheiden sind (2).

In diesem Fall war die okuläre Hypertension der erste Hinweis auf das Vorliegen eines diffus infiltrierenden Ziliarkörpermelanoms. Die Diagnose wurde dadurch verzögert, dass dieses Auge bereits früher erhöhte Augendruckwerte bei herpetischer Trabekulitis aufgewiesen hatte. Bei der ersten gonioskopischen Untersuchung war der Kammerwinkel unauffällig. Da der Augendruck zu diesem Zeitpunkt bereits deutlich erhöht war, ist es wahrscheinlich, dass das Trabekelwerk bereits über sklerale Leitstrukturen infiltriert worden war, bevor das Melanom großflächig auf die Iris vorwuchs und sich das „Ringmelanom“ ausbildete. Fälle mit ähnlichem klinischem Verlauf wurden berichtet (3,4). Es ist nicht bekannt, ob die frühe Infiltration des Trabekelwerkes das Risiko für die hämatogene Metastasierung über die Kammerwasservenen erhöht.

Literatur

- (1) Chang AE; Karnell LH; Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1998 Oct 15;83(8):1664-78
- (2) Lois N; Shields CL; Shields JA; Eagle RC Jr; De Potter P. Cavitory melanoma of the ciliary body. A study of eight cases. *Ophthalmology* 1998 Jun;105(6):1091-8
- (3) Bhorade AM; Edward DP; Goldstein DA. Ciliary body melanocytoma with anterior segment pigment dispersion and elevated intraocular pressure. *J Glaucoma* 1999 Apr; 8(2):129-33
- (4) Lee V; Cree IA; Hungerford JL. Ring melanoma - a rare cause of refractory glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1999 Feb; 83(2):194-8



**XXVII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmo-Pathologen
Hamburg, 21. und 22. September 1999**

Beitragende: Miriam N. Richter
Augenklinik, Universitätsklinikum Benjamin Franklin
Freie Universität Berlin

Rezidiv eines uvealen Melanoms nach Tele- und Brachytherapie

Klinik und Verlauf:

Der 30-jährige Patient stellte sich erstmals im August 1996 mit einem Aderhauttumor am linken Auge vor. Bei der Erstuntersuchung fand sich ein 2,3 mm prominentes zirkumpapilläres Melanom mit einer Ausdehnung von 18,6 x 11,2 mm von nasal unten, zirkulär die Papille umgreifend bis knapp in die Makula reichend, sowie eine tumorferne Begleitablato in der unteren Netzhautperipherie. Der Visus betrug beidseits 1,0. Wegen des ausdrücklichen Patientenwunsches zu einer augenerhaltenden Therapie wurde trotz der fraglichen Prognose eine Protonen-Teletherapie durchgeführt (Oktober 1996 in Nizza in 4 Sitzungen). Die Gesamtdosis wurde wegen des kompletten Einbezugs der Papille im Strahlenfeld von den üblichen 66 Gy auf 50 Gy reduziert. Zwei Monate nach der Radiatio zeigte sich eine beginnende Tumorregression von ursprünglich 2,3 mm auf 1,2 mm im Aug. 1997 mit einem Visus von 1,0.

Im Dez. 1997 umfaßte die Strahlennarbe das gesamte Tumorareal, es fanden sich disseminierte Cotton-wool-Herde, sowie ein zystoides Makulaödem (Visus weiterhin 1,0).

Der Verdacht auf ein Rezidiv stellte sich erstmals im Februar 1998: Nasal oberhalb des Strahlengebietes zeigte sich ein neu aufgetretenes pigmentiertes Areal mit einer Prominenz von 1,5 - 2,0 mm, so daß wir uns erneut zur Radiatio diesmal mittels Ruthenium-Applikator entschieden (März 1998). Ab Mai 1998 bildete sich eine deutliche Strahlennarbe im Bereich des Rezidivareals, der Visus fiel bei fortschreitender Optikuseuropathie und Makulaödem auf 0,4 ab.

Im Februar 1999 fanden sich ophthalmoskopisch erneut zwei verdächtige Rezidivareale: einmal temporal oberhalb der Fovea (Prominenz 2,5 mm), sowie bei 12 Uhr mittelperipher oberhalb des Ruthenium-Strahlenareals (Prominenz 1,8 mm). Der Patient willigte schließlich zur Enukleation des linken Auges ein (März 1999).

Das Tumorscreening war bislang unauffällig, ohne Metastasen.

Histopathologische Untersuchung:

Makroskopisch:

Es handelt sich um ein linkes Auge, das 24 x 24 x 24 mm groß ist. Der Nervus opticus ist 16 mm lang, die Hornhaut mißt 12,5 x 12 mm im Durchmesser. Bei der äußeren Inspektion ergibt sich kein Anhalt auf extraokulares Wachstum. Der Bulbus wird diagonal, von temporal oben nach nasal unten, eröffnet. Am hinteren Pol findet sich in der Makula sowie von 12 bis 1 Uhr ein prominentes bräunliches Tumorareal. Ein vernarbtes Laserkoagulationsareal ohne durchgreifendes Foramen zeigt sich bei 11 Uhr.

Mikroskopisch:

Der vordere Augenabschnitt ist altersentsprechend und unauffällig. Weder im Bereich der Iris noch des Ziliarkörpers sind Tumorzellen zu finden.

Im hinteren Augenabschnitt zeigen sich im Bereich der Strahlennarbe im nasal unteren Quadranten einige Spindelzellen mit prominenten Nucleoli. Es besteht eine mäßig gradige lymphozytäre Infiltration. Die darüberliegende Netzhaut ist artifiziell abgelöst, aber in ihrer Architektur gut erhalten. In der zirkumpapillären Netzhaut finden sich mehrere Cotton-wool-Herde im Bereich der Nervenfaserschicht. Unmittelbar peripapillär bestehen chorioretinale Adhäsionen als Strahlenfolge.

Temporal der Papille im Bereich der Makula findet sich eine Proliferation von mittelgradig pigmentierten Spindelzellen, die lymphozytär infiltriert sind. In diesem Bereich läßt sich entlang

eines Ziliarnervs eine durchgreifende Sklerainfiltration mit extraokularem Wachstum erkennen. Das Tumorrezidiv hat eine hohe Proliferationsrate (ca. 4 Mitosen in 10 untersuchten HPF).

In der nasal oberen Peripherie findet sich eine chorioretinale Adhäsionsnarbe entsprechend einer älteren Laserkoagulation. Die Choroidea ist in diesem Bereich von der Pars plicata zirkulär bis auf 2 Stunden von der gegenüberliegenden temporalen Fläche durch das Aderhautmelanom infiltriert. Insbesondere im nasal oberen bestrahlten Bereich können Tumorregressionszeichen entdeckt werden. Ebenfalls getrennt angefertigte Schnitte durch die obere Bulbusperipherie bei 12 Uhr im Bereich des zweiten Tumorrezidives zeigen eine durchgreifende Aderhautinfiltration durch das Melanom mit Infiltration der innersten Skleralamellen. Die Histologie ist identisch dem im Bereich der Makula liegenden Tumor.

Immunhistochemie: Die Färbungen mit dem Proliferationsmarkern PCNA und MIB1 (Ki-67) zeigen, daß sich in den Rezidivarealen ca. 5% der Zellen in der Proliferationsphase befinden. Im Protonenstrahlenareal befinden sich keine proliferierenden Zellen, jedoch reichlich Makrophagen (PGM 1). Der Tumor war in allen Abschnitten positiv für HMB 45.

Diagnose:

Zweifaches Rezidiv eines spindelzellförmigen Aderhautmelanoms mit vitalem Resttumor nach zweimaliger Bestrahlung und extraokulärem Wachstum im Rezidivbereich.

Kommentar:

Die Vorteile der Protonenbestrahlung liegen in der genauen Lokalisation der Protonen auf den zu bestrahlenden Tumor und einer möglichst geringen Schädigung des umgebenden Gewebes auf Grund des steilen Dosisabfalles (Bragg peak) (Gragoudas 1997). Besonders geeignet sind Tumore des hinteren Pols mit naher Beziehung zur Makula und zur Papille.

Insgesamt betrachtet werden lediglich 6,4% aller Augen nach Protonenbestrahlung enukleiert. Rezidive oder Verdacht auf Tumorwachstum stellen dabei mit 25% die zweithäufigste Ursache nach dem Neovaskularisationsglaukom (in 47% Ursache für die Enukleation) dar (Egan), sind aber insgesamt sehr selten. Gragoudas et al (1992) fanden in der Auswertung von 1077 Patienten mit Aderhautmelanomen, die von 1975–1987 im Harvard-Cyclotron behandelt wurden, eine Rezidivrate bzw. weiteres Tumorwachstum nach Protonenbestrahlung von 1,9%. In 50% dieser Fälle trat das Rezidiv im Grenzbereich des Strahlenareals auf. In insgesamt acht Fällen zeigte sich erneutes Tumorwachstum erst zwei Jahre post Radiatio, wobei alle Tumore primär die vorgeschriebene Dosis von 70 Gy erhalten hatten. Der hier vorgestellte Patient erhielt eine leicht niedrigere Dosis (50 Gy), die aufgrund des Einbezugs der Papille im Strahlenfeld zu verantworten ist (Suit 1992).

Als Ursache für Tumorrezidive sowie anhaltendes Tumorwachstum nach Protonenbestrahlung im Randbereich wird der geringe Sicherheitsrand von 1,5 mm innerhalb des gesunden Gewebes mit verantwortlich gemacht. Ein demzufolge nötiges größeres Bestrahlungsareal in Nähe der Makula und Papille würde allerdings auch mehr Strahlenkomplikationen und eine stärkere Visusminderung nach sich ziehen.

In Fällen von erneutem oder anhaltendem Tumorwachstum nach Protonen-Therapie ist zunächst eine konservative augen- und visuserhaltende Therapie möglich.

In unserem Fall handelte es sich primär um einen flachen, gut abgrenzbaren Tumor, der über 18 Monate nach erfolgter Teletherapie kontrolliert zu sein schien. Bei der histologischen Aufarbeitung zeigte sich jedoch, daß er sich im Zeitraum von ca. 3 Jahren trotz der offensichtlichen Regressionszeichen im Bestrahlungsareal in ein diffuses Melanom umgewandelt hatte.

Als mögliche Ursache für das weitere Tumorwachstum nach der Protonenbestrahlung könnten der geringe Sicherheitsabstand und die verminderte Gesamtdosis angenommen werden.

Literatur:

- Egan K.M.: The risk of enucleation after proton beam irradiation of uveal melanomas. *Ophthalmology*. 96 (1989) 1377-1383
- Gragoudas E.S.: Intraocular recurrence of uveal melanomas after proton beam irradiation. *Ophthalmology*. 99 (1992) 760-766
- Gragoudas E.S.: Long-term results after proton irradiation of uveal melanomas. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 235 (1997) 265-267
- Suit H.: Proton beams in radiation therapy. *J. Nat. Cancer Inst.* 84 (1992) 155-163



Universitätsklinikum Ulm, Augenklinik
Prittwitzstraße 43, 89075 Ulm

**Universitäts-Augenklinik
und Poliklinik**

Prittwitzstr. 43, 89075 Ulm

Direktor: Prof. Dr. Gerhard K. Lang

Telefon: (0731) 50-27551

Telefax: (0731) 50-27549

Sektion: Konservative Retinologie

Leiterin: Prof. Dr. Gabriele E. Lang

Telefon: (0731) 50-27554

**XXVII Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmo-
Pathologen (DOP) in Hamburg September 1999**

**Maligne Transformation eines Aderhautnävus 5 Jahre nach Bestrahlung
eines in der Nähe lokalisierten Aderhautmelanoms**

E.P. geb. 12.2.27

Histo. Nr.: 2409

Dr. H.C. Gäckle

Universitäts-Augenklinik

Prittwitzstraße 43

89075 Ulm

email: harald.gaeckle@medzin.uni-ulm.de

Anamnese:

1998 wurde das rechte Auge eines 72-jährigen Patienten aufgrund eines malignen Melanoms enukleiert.

Anamnestisch wurde bei dem Patienten an diesem Auge bereits 1991 eine Rutheniumbestrahlung aufgrund eines Aderhautmelanoms durchgeführt. Der Tumor war peripher in der Nähe des Äquators zwischen 7 und 8 Uhr lokalisiert. Nach der Bestrahlung betrug der Visus 0,63.

Der Tumor hatte initial eine Prominenz von 2,3 mm. Nach der Brachytherapie zeigte sich eine kontinuierliche Abnahme der Tumorprominenz, nach 7 Monaten war im Ultraschall keine Tumorprominenz mehr nachweisbar. Es bildete sich eine flächige chorioretinale Narbe im Bereich von 6-8 Uhr. Der Patient wurde kontinuierlich in 3-monatigen Abständen nachuntersucht, in der Fluoreszenzangiographie vom 28.3.93 zeigte sich kein Anhalt für ein Tumorrezidiv.

1996 zeigte sich erstmalig im Bereich eines vorbestehenden zentralen Aderhautnävus ein prominenter, wenig pigmentierter Aderhautprozeß. Fluoreszenzangiographisch konnte keine Eigenvaskularisation des Prozesses festgestellt werden.

Im weiteren Verlauf kam es zu einer Zunahme an Prominenz und zu einer zunehmenden serösen Abhebung der neurosensorischen Retina über diesem Areal.

1997 wurde erneut eine Fluoreszenzangiographie durchgeführt, es wurde der Verdacht auf einen Aderhautnävus in maligner Transformation geäußert. Der Visus betrug immer noch 0,63.

Der Patient lehnte eine erneute Bestrahlung ab, es wurde zur Enukleation geraten, der Patient wollte jedoch weiterhin abwarten.

Im Verlauf sank der Visus bei zunehmender Tumorgroße und beginnender tumorferner Amotio kontinuierlich ab, so daß der Patient 1998 zur Enukleation einwilligte.

Makroskopischer Befund:

Es zeigt sich eine flächige chorioretinale Narbe in der Nähe des Äquators sowie ein pigmentierter subretinaler Prozeß im Makulabereich. Die Tumorprominenz beträgt 3mm, der Tumor erstreckt sich bis zur Papille. Es zeigt sich sowohl eine kollaterale sowie eine tumorferne Amotio retinae.

Lichtmikroskopischer Befund:

Die mikroskopische Untersuchung des Auges zeigt eine regelrechte Hornhaut. Der Kammerwinkel und die Iris sind regelrecht. Die Linse zeigt eine posteriore Migration von Linsenepithelzellen. Im Bereich der hinteren Augenabschnitte findet sich parapapillär ein choroidaler Prozeß. Dieser spindelförmiger Prozeß besteht aus Tumorzellen die in ihren Zellkernen deutlich sichtbare Nukleolen aufweisen. Das Kern-Zytoplasma-Verhältnis ist zugunsten des Kernes verschoben. Einige Tumorzellen weisen Melaninpigmentgranula in ihrem Zytoplasma auf. Der Tumor erstreckt sich bis zur Papille, er respektiert die Bruch'sche Membran und zeigt keine Infiltration der darunterliegenden Sklera. Im Bereich des Tumors finden sich 5 Mitosen pro 40 high power fields. Fokal finden sich Zellen in nesterartiger Konfiguration mit einem kleinen pentagonalen Zellkern. Die Netzhaut über dem Tumor zeigt geringgradige atrophische Veränderungen. Die periphere Netzhaut ist teilweise durch ein seröses Exsudat abgehoben. Es zeigt sich weiterhin ein Areal mit kompletter Atrophie der Netzhaut. In diesem Bereich ist die darunterliegende Aderhaut fibrotisch und vermehrt pigmentiert. Die übrige Aderhaut sowie der Sehnerv und die Sklera erscheinen regelrecht.

Diagnose:

- Malignes Melanom, epitheloidzelliger Typ (hervorgegangen aus einem Nävus)
- Z.n. Rutheniumbestrahlung eines malignen Melanoms mit Ausbildung einer chorioretinale Narbe

Diskussion:

Im Gegensatz zu Bindehaut- oder kutanen Nävi sind maligne Transformationen von Aderhautnävi eher selten (1 : 15000/Jahr).

Im vorliegenden Fall stellt sich die Frage, ob die zuvor erfolgte Rutheniumbestrahlung einen Einfluß auf die Transformation des Nävus hatte.

In der Literatur (Medline-Datenbank) sind 5 Fälle von nicht in der Nachbarschaft befindlichen Rezidivmelanomen nach Brachytherapie beschrieben. In keinem dieser Fälle ging der Zweitumor aus einem Nävus hervor.

Eine Metastasierung des Primärtumors ist ebenfalls in Erwägung zu ziehen. Eine Metastasierung wäre über die Aderhaut oder den Glaskörper denkbar. In einer Arbeit von Dennis et al. konnten histologisch noch 7 Jahre nach Bestrahlung eines Aderhautmelanoms maligne Tumorzellen im Glaskörper festgestellt werden.

Literatur:

Bacin F; Kantelip B; Rozan R; Pezet G; Defrancais S.

A case of intraocular recurrence at a distant site of malignant melanoma of the choroid treated by cobalt 60 disk
J-Fr-Ophthalmol. 1992; 15 (11): 614-7

Dennis M; Robertson MD; Campbell RJ.

Intravitreal invasion of malignant cells from choroidal Melanom after Brachytherapy
Arch Ophthalmol. 1997; (115): 793-5

Duker JS; Augsburger JJ; Shields JA.

Noncontiguous local recurrence of posterior uveal melanoma after cobalt 60 episcleral plaque therapy
Arch Ophthalmol. 1989 (107): 1019-22

Augenklinik der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. Dr. hc. F. Grehn



**XXVII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmo-Pathologen (DOP)
21. und 22. September in Hamburg**

Aderhautmelanom nach transpupillärer Thermotherapie

Patient: H. H., geb.: 6.8.1927

1 HE-Schnitt

Stefan Pfennigsdorf
Augenklinik der Universität
Josef-Schneider-Str. 11
D-97080 Würzburg
Email: augk027@mail.uni-wuerzburg.de

Fallbeschreibung + Verlauf:

Bei der 71-jährigen Patientin wurden - wegen eines paramakulären Aderhautmelanoms mit der Basis 7,5 x 7,0 mm und 2,4 mm Prominenz (sonographisch) - 7 Sitzungen einer transpupillären Thermotherapie mit dem Diodenlaser (810 nm) durchgeführt. 6 Wochen nach Therapiebeginn zeigte sich noch kein Rückgang der Prominenz. Weitere 4 Wochen später konnte ein Wachstum des Tumors (Basis: 9,4 x 8,0mm, Prominenz: 4,2mm (sonographisch)), sowie sonographisch der Verdacht auf eine Infiltration der Sklera festgestellt werden. Das Auge wurde auf Wunsch der Patientin enukleiert.

Makroskopischer Befund:

Ein extraokulares Tumorwachstum konnte nicht gefunden werden. Der Bulbus wurde horizontal eröffnet. Über dem, im Bereich des hinteren Poles gelegenen Tumors, war eine seröse Ablatio retinae zu sehen.

Mikroskopischer Befund:

Der Tumor bestand aus 2 verschiedenen morphologischen Erscheinungsbildern. Zum einen fanden sich Anteile eines Melanomes der Aderhaut, zum anderen Anteile einer Tumornekrose. Bei den Tumorzellen handelte es sich um ein gemischtzelliges Melanom der Aderhaut mit hohem Anteil von Epitheloidzellen. Das Melanom war mäßiggradig pigmentiert mit hoher Mitoserate von 5 Mitosen in 40 Ausschnitten bei 400facher Vergrößerung. Verschiedene Muster des untergehenden Tumors lassen sich sehen. Die nekrotischen Tumoranteile waren vor allem in den

Immunhistochemisch erkennt man eine ausgeprägte CD 34-Expression in einem Teil der Tumorzellen, wie auch in den Endothelzellen. Dem gegenüber nur relativ schwache Vimentin-Positivität, Negativität für EMA, S100, HMB 45, Aktin und Desmin, desweiteren sind Faktor VIII und BNH9 negativ. Die Proliferationsaktivität ist gering und liegt zwischen 5 und 10 %.

Diagnose: solitärer fibröser Tumor der Orbita

Kommentar: Der Bereich der Weichteiltumorpathologie ist in den vergangenen Jahren deutlich gewachsen. Dies beruht auf der Tatsache, dass verbesserte diagnostische Differenzierung die Klassifikationen und Abgrenzung von zuvor unbekanntem Diagnosen erlaubt. Neu charakterisierte Entitäten, die leicht mit anderen verwechselt werden können sind das Riesenzellangiofibrom, zelluläres Angiofibrom, pleomorpher angiektatischer Tumor, der extrapleurale solitäre fibröser Tumor und die Haemangioendotheliome.

Extrapleurale solitäre fibröse Tumoren (SFT) sind seltene Spindelzelltumoren, die häufig in der Nähe von serösen Oberflächen wachsen, z.B. der Pleura. Die Differenzierung beruht stark auf der charakteristischen, mikroskopischen Erscheinung. Aus der Literatur ist bekannt, dass die solitären fibrösen Tumoren stark positiv für CD 34 Immunreaktivität sind, unabhängig von der Tumorlokalisation und der histologischen Differenzierung. Die Beobachtung, dass einzelne mesenchymale Stromazellen und SFT's gemeinsame CD34 positive Immunphänotypen haben läßt auf eine histogenetische Verwandtschaft schließen. Nach der Literatur sind solitäre fibröse Tumoren der Orbita relativ selten, trotz ihres benignen Erscheinungsbildes kann es zum Lokalrezidiv kommen, selbst Metastasen sind beschrieben, so dass langfristige Verlaufskontrollen erforderlich sind.

Literaturverzeichnis:

1. Dalley RW, Fibrous histiocytoma and fibrous tissue tumours of the orbit, Radiol Clin North Am. 1999 Jan;37(1):185-94
2. Festa S, Lee HJ, Langer P, Klein KM. Solitary fibrous tumor of the orbit: CT and pathologic correlation, Neuroradiology. 1999 Jan;41(1):52-4.
3. Ing EB, Kennerdell JS, Olson PR, Ogino S, Rothfus WE. Solitary fibrous tumor of the orbit. Ophthal Plast Reconstr Surg. 1998 Jan;14(1):57-61. Review.
4. Heathcote JG. Pathology update: solitary fibrous tumour of the orbit. Can J Ophthalmol. 1997 Dec; 32(7):432-5. Review.
5. Ramdial PK, Nadvi S. An unusual cause of proptosis: orbital solitary fibrous tumor: case report. Neurosurgery. 1996 May;38(5):1040-3. Review.
6. DeBacker CM, Bodker F, Putterman AM, Beckmann E. Solitary fibrous tumor of the orbit. Am J Ophthalmol. 1996 Apr;121(4):447-9.
7. Dorfman DM, To K, Dickersin GR, Rosenberg AE, Pilch BZ. Solitary fibrous tumor of the orbit. Am J Surg Pathol. 1994 Mar;18(3):281-7.

XXVII. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (D.O.P.) in Hamburg: 21. und 22.9.1998

Patient: D.R., 23.8.29

Histologie-Nr.: 98.429

Dr. P. Meyer, Universitäts-Augenklinik Basel, Mittlere Str. 91, Postfach
4012 Basel

Gangliogliom des Nervus opticus bei Neurofibromatose Recklinghausen Typ I

Klinik und Autopsie:

Wir berichten über einen 69-jährigen Patienten, der an einem Myokardinfarkt verstarb. Als Grundleiden war neben einer Koronarsklerose ein Morbus Recklinghausen bekannt. Der Patient hatte zeitlebens nicht über Sehstörungen geklagt. Unseres Wissens hatte er nie einen Augenarzt aufgesucht.

Bei der Autopsie wurden multiple Neurofibrome sowie Nävuszellnävi der Haut, multiple Neurofibrome des Nervus vagus und des linken Nervus femoralis sowie multiple subseröse Schwannome des proximalen Jejunums gefunden. An den Augen fielen multiple Lisch-Knötchen beider Irides auf.

Zusätzlich fand sich eine deutliche Auftreibung des rechten Sehnerven im intrakraniellen Anteil, während der linke Sehnerv keine sichtbare Verdickung aufwies.

Makroskopische Beschreibung:

Rechts 3-4 mm dicker, intrakranieller Sehnerv mit seinen Hüllen. Zentraler Anteil des Nerven spindelförmig bis auf 8 mm (inkl. Hülle) aufgetrieben. Links 4-4.5 mm dicker, makroskopisch unauffälliger Nervus opticus.

Mikroskopische Beschreibung:

Histologisch fanden sich Tumoranteile in beiden Sehnerven. Der Tumor setzte sich aus zwei unterschiedlichen Zellkomponenten zusammen: einerseits hochdifferenzierten Gliazellen und andererseits ausgereiften Ganglienzellen. Der zellreiche astrozytäre Anteil bestand aus stark GFAP-immunoreaktiven Zellen mit haarfeinen, piloiden Fortsätzen. Die ovalären bis spindelförmigen Kerne zeigten keine Atypien. Mitosen fanden sich nicht. Auch Rosenthal-Fasern lagen nicht vor. Die ausgereiften Ganglienzellen lagen am Rande der vorbestehenden Axonbündel der Nervi optici. Sie liessen sich für Synaptophysin- und Neurofilament-Antigene mit entsprechenden Antikörpern gut markieren (Dia 1,2). Die meisten tumoralen Ganglienzellen zeigten kurze spiralförmige Neurofilament-Antigen-positive Axone und wiesen grosse, runde bis rundovale Kerne mit lockerem Chromatingerüst und prominentem Nukleolus auf. Das

Cytoplasma enthielt grob strukturierte Nissl-Schollen. Einzelne tumorale Ganglienzellen erschienen dysplastisch. Es kamen jedoch keine doppelkernigen Zellen vor. Die tumoralen Ganglienzellen wiesen eine besonders starke Synaptophysin-Reaktivität entlang ihrer Oberfläche auf. Mitosen wurden auch in der neuronalen Zellpopulation nicht beobachtet.

Diskussion

Unser Fall illustriert die seltene Variante eines Ganglioglioms beider Sehnerven, der zufällig bei der Autopsie eines 71-jährigen Patienten mit Morbus Recklinghausen Typ I entdeckt wurde.

Gliome stellen neben den Meningeomen die wichtigsten primären Tumoren (rund 66%) des Sehnervens und Chiasmas dar [1]. Gliome des Sehnervens, sind selten. Ihre Häufigkeit beträgt von allen primären intrakraniellen Tumoren 0.6 bis 5.1%, von allen Gliomen 1.7 bis 7.0% und 1.5 bis 3.5% von allen Orbitatumoren [1]. Je nach Studie leiden bis zu 79% der Gliompatienten an einer Neurofibromatose Typ I [2].

Gangliogliome sind seltene Hirntumoren (Inzidenz: 0.4-1.7% aller ZNS-Tumoren) [3]. Am häufigsten kommen sie im temporalen Hirnlappen (90%) [4], im Hirnstamm, Cerebellum, Rückenmark, Hypothalamus und am Boden des 3. und 4. Ventrikels vor [4]. In nur 10 Fällen wurden sie im Nervus opticus und/oder im Chiasma beschrieben [5]. Bei unserem Patienten zeigte sich der Tumor sowohl im intrakraniellen Anteil des rechten Sehnerven als auch im orbitalen Anteil des linken Sehnerven. Das Chiasma sowie benachbarte Hirnanteile waren tumorfrei.

In zwei der in der Literatur beschriebenen Fälle bestand zusätzlich eine Neurofibromatose. Bei 80% der Patienten wurde der Tumor vor dem 30. Lebensjahr diagnostiziert. Ihre klinischen Erscheinungsformen und ihre Verläufe lassen sich nicht von den üblichen Gliomen der vorderen Sehbahn unterscheiden. Je nach Ausdehnung des Tumors im Bereich des Sehnerven/Chiasma wurden Exophthalmus, Visusabnahme, Optikusatrophie, Papillenödem und Gesichtsfelddefekte beschrieben. Wie bei low-grade Gliomen üblich, wachsen die Tumoren in der Regel langsam und ihre Verläufe sind bis auf einen Fall [5] relativ gutartig. Wegen fehlender Augenbeschwerden blieb unser Fall bis zum 71. Lebensjahr klinisch unentdeckt. Erst nach dem Tode wurde zufällig autopsisch eine tumoröse Auftreibung des Sehnerven gefunden und als Gangliogliom diagnostiziert.

Histologisch sind die Gangliogliome aus zwei unterschiedlichen Zellkomponenten zusammengesetzt, einerseits aus Ganglienzellen, andererseits aus Gliazellen. Der gliale Anteil des Tumors besteht aus Astrozyten, welche gewöhnlich vom fibrillären und selten vom pilozytären Typ sind. Zur Diagnosesicherung und differentialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber dem Optikusgliom (Astrozytom oft vom pilozytischen Typ) ist eine immunhistochemische Zusatzuntersuchung nötig. Es werden Antikörper gegen neuronspezifische Enolase, Synaptophysin und/oder gegen Neurofilament empfohlen. Ein Gangliogliom mit pilozytärer, glialer Komponente wurde von Bergin et al. im Nervus opticus [6] und von Chilton et al. im Chiasma beschrieben [3]. Bei unserem Fall konnte ebenfalls ein pilozytärer Astrozytenanteil gefunden werden.

Ein Zusammenhang zwischen Optikusgangliogliom und Neurofibromatose (NF) ist umstritten. 1987 berichteten Bergin et al. über einen Patienten mit einem Gangliogliom des Nervus opticus, welcher klinisch „axillary frecklings“ aufwies [6]. Dies erfüllte jedoch nicht die diagnostischen Kriterien für NF1 (National Institutes of Health). Ein zweiter Fall mit Gangliogliom des Sehnerven bei bewiesener Neurofibromatose wurde von Sadun et al. 1996 beschrieben [5]. Dieser zeigte lokal ein protrahiertes Wachstum mit atypischem histologischem Erscheinungsbild. Der vorliegende Fallbericht eines Patienten mit bestätigter NF 1 lässt den Zusammenhang des Ganglioglioms mit einer NF 1 wahrscheinlicher werden. Wir schlagen deshalb vor, dass Gangliogliome des Nervus opticus künftig in die diagnostischen Kriterien für NF 1 miteinbezogen werden. Eine sorgfältige Mitbeurteilung der Nervi optici und des Chiasmata sollte routinemässig, sowohl klinisch (bildgebende Verfahren) als auch autoptisch bei Patienten mit NF 1 durchgeführt werden.

Literatur:

1. Dutton JJ (1994) **Gliomas of the anterior visual pathway.** Surv. Ophthalmol. 38:427-452
2. Thompson CR, Lessell S (1997) International Ophthalmology Clinics. Recent Advances in Ocular Oncology. Anterior Visual Pathway gliomas. Vol. 37, number 4. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, Pennsylvania, pp 261-276
3. Chilton J, Caughron MR, Kepes JJ (1990) **Ganglioglioma of the optic chiasm: case report and review of the literature.** Neurosurg. 26, 1042-1045
4. Henry JM, Heffner RR, Earle KM (1978) **Gangliogliomas of CNS: a clinicopathological study of 50 cases.** J. Neuropath. Exp. Neurol. 37, 626-632
5. Sadun F., Hinton D.R. Sadun A.A.: Rapid growth of an optic nerve ganglioglioma in a patient with neurofibromatosis 1. Ophthalmol. 103, 794-799, 1996.
6. Bergin DJ, Johnson TE, Spencer WH, Mc Cord CD (1988) **Ganglioglioma of the optic nerve.** Am. J. Ophthalmol. 105, 146-149 1977.