

DEUTSCHSPRACHIGE

OPHTHALMOPATHOLOGIE

im Lehrgebäude Raum 1.0301 (Mikroskopiersaal)

Elisabeth M. Messmer

Augenklinik der Universität  
Mathildenstr. 8  
80336 München  
Tel.: 089/5160-3811  
FAX: 089/5160-5160  
e-mail: emessmer@ak-i.med.uni-muenchen.de

## Mikrophthalmus mit Zyste

### Anamnese

Am 15.04.99 stellte sich ein 17-jähriger Patient aus Lodz/Polen erstmalig in der Universitätsaugenklinik München wegen eines „Orbitatumors“ des linken Auges vor.

Das rechte Auge war unauffällig mit einem Visus von 1.2.

Bei der klinischen Untersuchung zeigte sich in der linken Orbita ein amaurotisches mikrophthalmisches Auge mit großer Orbitazyste. Eine NMR-Untersuchung bestätigte den Verdacht auf einen nach kaudo-medial verlagerten Bulbus mit einer großen bulbären Raumforderung latero-cranial (3.8x5.0x5.0 cm). Aufgrund der bulbären RF fand sich ein nach unten verlagertes Kieferhöhlendach sowie eine Verlagerung der knöchernen medialen Orbitawand mit begleitender Verlagerung des Gyrus olfactorius und mässiger Kompression der zugehörigen Hirnanteile ohne Hirnödem. Der linksseitige Orbitatrichter stellte sich im NMR regelrecht dar.

Am 08.10.99 erfolgte die Enukleation des Auges und Exstirpation der Orbitazyste mit nachfolgendem Dermis-Fett-Implantat. Intraoperativ entleerte sich bei Punktion der Zyste xanthochrome, fadenziehende Flüssigkeit. Das enukleierte mikrophthalmische Auge mit assoziierter Zyste wurde histologisch aufgearbeitet.

**Histologie:** M 684/99  
**Fixierung:** Formalin; **Einbettung:** Paraffin  
**Färbungen:** HE, PAS, Kelemén-Imprägnation

### Makroskopischer Befund:

Bulbus (15x17x19 mm) mit angrenzender Zyste (34x39x26 mm), Hornhautdurchmesser 7x7 mm

### Mikroskopischer Befund:

#### Bulbus

Hornhautepithel intakt mit regelrechter Bowman'scher Membran. Im oberflächlichen Stroma zahlreiche Gefäßanschnitte. Intakte Descemet'sche Membran, die in der Peripherie vereinzelt Hassal-Henlesche Warzen aufweist. Wenig abgeflachte Endothelzellen. Eine differenzierte Kammerwinkelstruktur ist nicht auszumachen. Der Ziliarkörper ist mit Erythrozyten durchsetzt und abgehoben. Im Bereich der Hinterkammer Anteile der Augenlinse mit umgebendem Kapselmateriale. Multiple Drusen im Bereich des Pigmentepithels. Im posterioren Anteil des Bulbus findet sich gliotisch veränderte Netzhaut, die nur in wenigen Bereichen eine Schichtung erkennen lässt. Im Glaskörper Ansammlung von Erythrozyten, die Glaskörperfibrillen aufliegen. In der Aderhaut große erythrozytengefüllte Gefäßlumina. Die Sklera erscheint unauffällig. Im Bereich des N. opticus Übergang in die makroskopisch abgrenzbare Zyste.

#### Zyste

Zyste umgeben von wenig vaskularisiertem Bindegewebe (ähnlich Sklera), das Verkalkungen und Verknöcherungen aufweist. Im bulbusnahen Anteil der Zyste findet sich uveales Gewebe sowie gliotisch veränderte Netzhaut mit auffällig dickwandigen Gefäßen.

## Diskussion

Ein Mikrophthalmus mit Zyste bildet sich aufgrund eines fehlenden Verschlusses der Augenbecherspalte in der 6. Gestationswoche. Es kommt zur Herniation und Proliferation von neuroretinalem Gewebe durch den Skleradefekt in die Orbita. Typischerweise ist der Bulbus durch die Zyste nach oben disloziert. In nur 6% der Fälle wird, wie bei unserem Patienten, der Bulbus durch eine sehr große Zyste oder ein atypisches superiores Kolobom nach unten verdrängt (5). Ein Mikrophthalmus mit Zyste kommt meist sporadisch vor, wurde jedoch auch familiär gehäuft beschrieben (4). Assoziierte Fehlbildungen wie Meningoencephalocele, Hydrocephalus, Herzfehler, Urogenitaldefekte, Gesichts- und Skelettanomalien sind selten (1,5).

Histologisch findet sich häufig ein relativ gut entwickeltes mikrophthalmisches Auge mit angrenzender Zyste. Die Zyste ist typischerweise zweischichtig. Auf der Innenseite befindet sich neuroretinales Gewebe manchmal mit Photorezeptordifferenzierung oder Rosettenformation, häufig mit Proliferation und Gliose. Die Netzhautschichten sind invers gelagert. Die äußere Schicht besteht aus vaskularisiertem, teils mit Knorpel durchsetztem Bindegewebe.

Differenzialdiagnostisch müssen andere neurogene Zysten wie kongenitales zystisches Auge und Mikrophthalmus mit zystischem Teratom ausgeschlossen werden.

Therapeutische Möglichkeiten bei Mikrophthalmus mit Zyste bestehen bei funktionsfähigem Auge in Aspiration oder Exzision der Zyste, bei amaurotischem Auge in Entfernung von Auge und Zyste (5).

## Literatur

1. Natanson L. Über Mikrophthalmus und Anophthalmus mit Zysten. Graefe Archiv 1908; 67: 185-271.
2. Peters A. Bulbuszysten bei Mikrophthalmus. In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. II. Band, 2. Teil: Auge. Hrsg. Henke F, Lubarsch O. Berlin, Springer Verlag, 1931. S. 399-403.
3. Tost M. Über eine seltene Form der Hyperplasie des inneren Augenbecherblattes als Orbitalzyste und Senkfalte beim hereditären Mikrophthalmus der Hausmaus. Acta Ophthalmol 1966; 44: 568-576.
4. Makley TA, Battles M. Microphthalmos with cyst. Surv Ophthalmol 1969; 13: 200-206.
5. Waring III GO, Roth AM, Rodrigues MM. Clinicopathologic correlation of microphthalmos with cyst. Am J Ophthalmol 1976; 82: 714-721.
6. Lieb W, Rochels R, Gronemeyer U. Microphthalmos with colobomatous orbital cyst: clinical, histological, immunohistological, and electronmicroscopic findings. Br J Ophthalmol 1990; 74:59-62.

XXVIII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen  
Berlin, 19.-20.09.2000

Dr. Jens Martin Rohrbach

Universitäts-Augenklinik  
Schleichstr. 12  
D-72076 Tübingen

## Seltenes, komplexes okuläres Fehlbildungssyndrom

**Vorgeschichte:** Ein männlicher Säugling verstarb im Alter von 4 Monaten. Bei der Obduktion wurden die Augen entnommen und an das ophthalmopathologische Labor gesandt. Die Schwangerschaft war, soweit bekannt, unauffällig gewesen. Im Alter von 7 Tagen erfolgte die Anlage eines aorto-pulmonalen Shunts wegen einer funktionellen Pulmonalatresie. Intraoperativ mußte der Säugling reanimiert werden. Postoperativ kam es zum passageren Multiorganversagen. Das Kind war praktisch zeitlebens beatmungspflichtig. Der Tod erfolgte schließlich aufgrund der kardialen Problematik und einer pulmonalen Insuffizienz.

### Pädiatrische und pathologische Diagnosen:

#### Herz:

- \* Fallotsche Tetralogie mit extremer Trikuspidalstenose, persistierendem Foramen ovale, 2 Ventrikelseptumdefekten, persistierendem Ductus arteriosus und rechtsseitiger A.lusoria

#### ZNS:

- \* schwere Mikrocephalie mit erweiterten Liquorräumen
- \* Arhinencephalie
- \* schwere psychomotorische Retardierung, muskuläre Hypotonie

#### Skelett:

- \* verkürztes Os metacarpale I
- \* Verdacht auf HWS-Blockwirbel
- \* Retrogenie

#### Gesicht:

- \* mediale Lippen-Kiefer-Gaumenspalte
- \* rechtsseitige Lippen-Kiefer-Spalte

#### Stoffwechsel:

- \* exokrine Pankreasinsuffizienz (morphologisch kein pathologischer Befund)
- \* Hypophysendysfunktion (erniedrigtes STH) bei V.a. Mittelliniensyndrom

#### Sonstiges:

- \* tiefer Ohransatz
- \* Pterygium colli
- \* Maldescensus testis
- \* Mikropenis
- \* Gallengangshypoplasie mit schwerer Cholestase, beginnende Leberzirrhose
- \* Meckelsches Divertikel

### Ophthalmopathologische Diagnosen:

#### Rechtes Auge (Ausmaße ca. 18x17x16 mm):

- \* ausgedehntes Aderhautkolobom mit Netzhauthypoplasie und -aplasie
- \* intrasklerale Netzhautanlage (Kolobomzyste)
- \* Hypoplasie der Bowman Schicht
- \* Verdünnung der Iriswurzel

#### Linkes Auge (Ausmaße 12x13x13 mm):

- \* Mikrophthalmus

- \* Hypoplasie der Bowman Schicht
- \* Fehldifferenzierung des Kammerwinkels
- \* Verplumpung der Iris mit „inversum Ektropium uveae“
- \* Fehldifferenzierung des Ziliarmuskels
- \* ausgeprägte Verziehung der Ziliarzotten nach posterior
- \* ausgeprägte Dislokation der Linse nach posterior
- \* persistierende Tunica vasculosa lentis
- \* Duplikatur des retinalen Pigmentepithels
- \* Amotio retinae totalis, retinale Fehldifferenzierung, Linsen-Ziliarkörper-Kontakt der Netzhaut
- \* „transskleraler Netzhautprolaps“ im Sinne einer Kolobomzyste, dabei kein Anhalt für größeres Aderhautkolobom
- \* fibrinöse Exsudationen

**Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung:** Numerisch und strukturell normaler, männlicher Chromosomensatz.

#### **Diskussion:**

Die intra- und transskleralen Netzhautanteile sind im Sinne einer Kolobomzyste zu deuten. Möglichweise lagen noch ausgedehntere orbitale Netzhautanteile vor, die durch die Eukleation nicht erfaßt wurden (M. Tost, persönliche Mitteilung). Ungewöhnlich sind unseres Erachtens die posteriore Verlagerung der Linse, die Streckung der Ziliarkörperzotten und die Duplikatur des RPE am linken Auge, die aber, wie die sonstigen Veränderungen auch, unspezifisch sind.

Der von den Kinderklinikern geäußerte Verdacht auf ein DiGeorge-Syndrom konnte ophthalmologischerseits nicht erhärtet werden, da dieses Syndrom bis auf einen Hypertelorismus typischerweise keine Augenmanifestation zeigt (1). Unter Berücksichtigung sowohl der allgemeinen wie auch der okulären Veränderungen wurde von uns ein genetischer Defekt an den Chromosomen 13 oder 18 vermutet und zunächst die Diagnose eines Chromosom 13q - Syndroms favorisiert (1-3,6). Die daraufhin veranlaßte, genaue Untersuchung von Chromosom 13 ergab jedoch einen unauffälligen Befund. Die Fehlbildungen passen insgesamt auch sehr gut zur (meist sporadisch auftretenden) CHARGE-Assoziation (Coloboma, Hearth anomaly, choanal Atresia, Retardation, Genital and Ear anomalies) (1,4,5). Eine von Pädiatern, Pathologen, Genetikern und Ophthalmologen gemeinsam getragene, definitive syndromatologische Zuordnung des vorliegenden komplexen Dysmorphiesyndroms konnte bisher aber leider noch nicht erzielt werden.

#### **Literatur:**

- 1) Adler G, Burg G, Kunze J, Pongratz D, Schinzel A, Spranger J (Hrsg.). Leiber: Die klinischen Syndrome. Band I. Urban&Schwarzenberg München, 1996.
- 2) Badtke G, Tost M. Mißbildungen des menschlichen Auges. In: Velhagen K (Hrsg.). Der Augenarzt, Band XI. VEB Georg Thieme, Leipzig, 1986.
- 3) Grace E, Drennan J, Colver D, Gordon RR. The 13q- deletion syndrome. J Med Genetics 1971;8:351-357
- 4) Harvey AS, Leaper PM, Bankier A. CHARGE association: Clinical manifestations and developmental outcome. Am J Med Genetics 1991;39:48-55
- 5) Hittner HM, Hirsch NJ, Kreh GM, Rudolph AJ. Colobomatous microphthalmia, heart disease, hearing loss, and mental retardation – a syndrome. J Ped Ophthalmol Strabismus 1981;16:122-128.
- 6) Lang GE, Apple DJ, Naumann GOH. Mißbildungen und Anomalien des ganzen Auges. In: Naumann GOH (Hrsg.). Pathologie des Auges, Band I. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1997. p 99-141.

*Die Schnitte wurden freundlicherweise von Herrn Prof.Dr.em. M.Tost, Universitäts-Augenklinik Halle/Saale, konsiliarisch begutachtet.*

**Beidseitiger ausgeprägter congenitaler Mikrophthalmus**

**A. Liekfeld**

**Anamnese und klinischer Verlauf:**

Nach unauffälliger Schwangerschaft und Geburt zeigten sich bei dem beschriebenen männlichen Neugeborenen multiple Fehlbildungen mit Nierenhypoplasie, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, partiellem Balkenmangel, persistierendem Foramen ovale, valvulärer Pulmonalstenose, Hypospadias glandis, einseitiger Hydrocele testis, rezidivierenden Bradykardieanfällen und vermutetem beidseitigen Anophthalmus. Ein durchgeführtes Orbita-MRT erbrachte jedoch den Nachweis einer beidseits dysplastischen Bulbusanlage, einer partiellen Augenmuskelanlage, einem vorhandenen Chiasma opticum bei ausgeprägter Atrophie des Nervus opticus beidseits. Die darstellbaren infrabulbären Zysten zeigten eine deutliche Tiefenausdehnung ohne sichere Abgrenzbarkeit.

**MRT: Beurteilung:** Nachweis eines Mikrophthalmus beidseits., wobei die linke Augenanlage nur rudimentär vorhanden ist (inkompletter Anophthalmus). Linsenverkalkung beidseits. Beidseits Nachweis von infrabulbären, zystischen Raumforderungen, welche in erster Linie mit serösen Orbitazysten vereinbar sind. Differentialdiagnostisch ist an Kolobom-Zysten bzw. retinale Orbitazysten zu denken, wobei MR-tomographisch keine Verbindung zwischen Bulbusanlage und Zyste nachgewiesen werden kann. Liquorhaltige Zysten sind aufgrund der MR-tomographischen Befunde als unwahrscheinlich anzusehen.

Weitere ophthalmologische Befunde: **LED-VECP** ohne ableitbare Potentiale. Beidseits postsaccale Tränenwegstenose.

Bei einer interdisziplinären Operation wurden augenärztlicherseits die funktionslosen Bulbi enukleiert und Hydroxylapatitplomben implantiert, um später eine Augenprothesenanpassung vorzunehmen. Gleichzeitig wurden die infrabulbären orbitalen Zysten entfernt.

Eine **molekulargenetische Untersuchung** ergab in der Chromosomenanalyse eine partielle Deletion des Chromosoms 4, sowie eine partielle Trisomie des Chromosoms 8. Eine Hybridisierung mit einer Locus-spezifischen Sonde für die kritische Wolf-Hirschhorn-Region auf dem kurzen Arm von Chromosom 4 ergab, dass diese Region bei dem Patienten deletiert ist. Der Chromosomenbefund lautet in der international gebräuchlichen Nomenklatur: 46,XY,-4,+der(4)t(4;8)(4qter□4p16.1::8p23.1□8pter).

Die Chromosomenanalysen bei den Eltern ergaben normale Chromosomensätze. Eine molekular-zytogenetische Untersuchung erfolgte jedoch bisher nicht.

**Makroskopie:**

**Ophthalmopathologisches Labor: Rechtes Auge:** Insgesamt deformierter Bulbus mit den folgenden Abmessungen: Bulbus anterior-posterior: 16mm; Bulbus vertikal: 11mm; Bulbus horizontal: 15mm; Hornhaut-Durchmesser: vertikal: 5,5mm; Hornhaut-Durchmesser horizontal: 6mm.

**Linkes Auge:** Deformiertes Gewebstück, das nur schwer die Formen und Strukturen eines Bulbus erkennen lässt. Maße: 16mm x 10mm x 7mm. Es zeigt sich ein leicht aufgehelltes Areal, das an eine Sklerocornea erinnert, mit einem Durchmesser von ca. 4mm.

**Paidopathologisches Labor: Rechts:** 4,8x1,7x0,5cm bindegewebsreiches Gewebstück mit kollabiertem Hohlraum; **Links:** 1,8x0,8x0,6cm zystisch kollabiertes Gewebstück mit anhängendem Fett-Bindegewebe.

**Mikroskopie:**

**Ophthalmopathologisches Labor: Rechtes Auge: Hornhaut:** verdicktes Epithel, keine klare Bowman-Membran zu erkennen, vermehrte Vaskularisation des vorderen Stromas, reguläre Hornhautlamellen, sehr dünne Descemet-Membran, vorhandenes Endothel. **Linse:** Cataracta polaris anterior, Verschiebung des Becker'schen Kernbogens zum posterioren Linsenanteil. **Vorderkammer:** mit Erythrozyten gefüllt. **Iris/ Kammerwinkel/ Aderhaut:** starke Hyperämie und Gefäßreichtum des Irisstromas, epiiridiale Gefäße wie bei einer Irisneovaskularisation. Pseudomyxomatöse Hyperplasie des peripheren Ziliarkörpers und der Aderhaut. Relativ undifferenzierter Kammerwinkel. **Netzhaut:** zum Teil mit zystischen und pseudozystischen Strukturen, zarte epi-retinale Gliose, innere Körnerschicht rarefiziert.

**Linkes Auge:** Die **Linse** füllt fast den gesamten Bulbus aus. Große Drusen im Bereich der **Aderhaut**. **Netzhaut** mit epi-/periretinale Gliose, zum Teil zystische und pseudozystische Strukturen.

**Beurteilung:** Beidseitig congenitaler Mikrophthalmus L>R. Epiiridiale Vaskularisationen, am ehesten im Sinne einer Rubeosis iridis, mit sekundärem Winkelblockglaukom, epi-/periretinale Gliose mit zum Teil pseudozystischen Strukturen, congenitale Katarakt.

**Paidopathologisches Labor:** Rechts: Das Exzizat enthält Binde- und Fettgewebe mit Gefäßen und peripheren Nerven. Anschnitt eines kleinen Ganglions. In vielen Blickfeldern gliöses Gewebe, welches unregelmäßig mit einem kollagenfaserigen Bindegewebe vermischt ist. Gefäßreichtum der Glia sowie auch des umgebenden Bindegewebes. Herdförmig Siderophagengruppen. Keine Ganglienzellen in dem zentralnervösen Gewebe. An der Innenwand der Zyste findet sich ebenfalls ein schmaler Saum von Gliazellen mit unterschiedlich dicht beieinander stehenden Kernen. Links: Gleichartige Veränderung, jedoch mit deutlich besser erhaltener Innenwandstruktur der Zyste. Den Gliazellen aufgesetzt Zellen mit feinen Flimmerhärchen nach Art von Ependym. Peripher folgt dem Gliagewebssaum kollagenfaseriges Bindegewebe, außerdem inselförmig Fettgewebe. Kleinherdig frische Einblutungen an der Zystenwand.

**Immunhistologie:** Stark positive Reaktion des gliösen Gewebes mit GFAP und S-100. Negative Reaktion mit Neurofilament.

**Beurteilung:** Es handelt sich um zystische Läsionen, deren Aufbau am ehesten vereinbar ist mit gliopendymalen Zysten.

### Diskussion:

Ein Mikrophthalmus kann vielfältige Ursachen haben. Die meisten Formen sind vererbt. Der congenitale Mikrophthalmus tritt doppelseitig meist im Rahmen generalisierter Mißbildungen auf. Zusätzlich kann man einen Mikrophthalmus in charakteristische Gruppen unterteilen, wobei sich eine Gruppe durch das zusätzliche Auftreten von Orbitazysten auszeichnet. Hierbei sind primäre Mißbildungen und sekundäre degenerative Prozesse zu unterscheiden. In dem vorliegenden Fall ist am ehesten an eine Encephalocele im Orbitabereich zu denken. Der MRT-Befund korreliert damit jedoch nicht.

Bei dem beschriebenen Patienten liegt eine partielle Deletion des Chromosoms 4p im Sinne eines Wolf-Hirschhorn-Syndroms vor. Als Symptome des Wolf-Hirschhorn-Syndroms sind neben der mentalen und psychomotorischen Entwicklungsretardierung u.a. eine Hypoplasie der Orbita, Hämangiome im Gesichtsbereich und Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten, wie sie auch bei diesem Patienten gefunden wurden, beschrieben. Die bei dem Patienten beschriebenen Veränderungen auf Chromosom 8 sind gehäuft assoziiert mit Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten, Corpus-Callosum-Agenesie, Herzfehlern, Skelettfehlbildungen und mentaler Retardierung. Die ophthalmologischen Veränderungen, die bisher für eine der beiden Chromosomen-Defekte (oder ähnliche Defekt-Lokalisationen) beschrieben wurden, sind in der folgenden Tabelle aus der Literaturrecherche aufgeführt.

Ophthalmopathie	Ophthalmologische Manifestationen	Autor (Jahr)
Wolf-Hirschhorn-S. (partielle Delet. Chr.4)	Hypertelorismus, antimongoloide Lidachse, Blepharoptosis, Exotropie, Riegers-Syndrom, Mikrocornea, Sklerocornea, Pupillen-Ektopie	Wilcox et al. (1978)
Wolf-Hirschhorn-S. (partielle Delet. Chr.4)	Hypertelorismus, Kolobome	Laziuk et al. (1979)
Wolf-Hirschhorn-S. (partielle Delet. Chr.4)	Peters-Syndrom, bilateraler Mikrophthalmus, Katarakt	Mayer et al. (1989)
Wolf-Hirschhorn-S. (partielle Delet. Chr.4) (plus Trisomie 10q)	Rieger-Syndrom, Tränenwegsstenose, gering ausgeprägter bilateraler Mikrophthalmus	Kozma et al. (1990)
Wolf-Hirschhorn-S. (partielle Delet. Chr.4) (plus partielle Trisomie 10p)	Hypertelorismus, Exotropie, Megalocornea, Iriskolobome, unilaterales Optikus-Kolobom	Seiberth et al. (1994)
Trisomie 8 Mosaik-Syndrom	Hornhauttrübungen	Stark et al. (1987)
Trisomie 8	Aderhautmelanom	Singh et al. (1994/96)
Trisomie 8 Mosaik-Syndrom	Duane-Syndrom, myoper Astigmat., Pendelnystagnus, Makulahypoplas.	Anwar et al. (1998)
Trisomie 8p	Rieger-Syndrom	Kolin et al. (1998)
Maus: Cat4a, Mutation auf Chromosom 8	<u>Heterozygot:</u> keratolentikuläre Adhäsion, Stroma-/Endothelläsionen der Hornhaut, vorderer Polstar; <u>Homozygot:</u> Mikrophthalmus, Hornhaut-Malformation, Vorderkammer und Glaskörperraum nicht vorhanden	Grimes et al. (1998)

Eine Kombination der beiden Chromosomen-Defekte – wie bei diesem Patienten – ist bisher nicht beschrieben. Ebenso läßt sich in der Literatur keine Assoziation von Enzephalocele, Mikrophthalmus und den beschriebenen Chromosomen-Defekten finden. Wir gehen davon aus, dass es sich hier um einen Fehlbildungskomplex handelt, der sich in erster Linie dem Wolf-Hirschhorn-Syndrom zurechnen läßt, möglicherweise hat die Kombination mit der partiellen Trisomie 8p zu dieser extremen Ausprägung geführt.

### Literatur:

- Anwar S, Bradshaw K, Vivian AJ (1998) Ophthalmic manifestation of trisomy 8 mosaic syndrome. *Ophthalmic Genet* 19:81-86
- Grimes PA, Koeberlein B, Favor J, Neuhauser-Klaus A, Stambolian D (1998) Abnormal eye development associated with Cat4a, a dominant mouse cataract mutation on chromosome 8. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39:1863-1869
- Kolin T, Yang M, Murphree AL (1998) *J AAPOS* 2:61-62
- Kozma C, Hunt M, Meck J, Traboulsi E, Scribanu N (1990) Familial Wolf-Hirschhorn syndrome associated with Rieger anomaly of the eye. *Ophthalmic Paediatr Genet* 11:23-30
- Laziuk GI, Ostrovskaia TI, Lur'e IV, Kirillova IA, Kravtsova GI (1979) [Pathologic anatomy of the Wolf-Hirschhorn syndrome (partial monosomy 4p-)]. *Arkh Patol* 41:40-45
- Mayer UM, Bialasiewicz AA (1989) Ocular findings in a 4p-deletion syndrome (Wolf-Hirschhorn). *Ophthalmic Paediatr Genet* 10:69-72
- Seiberth V, Kachel W, Knorz MC, Liesenhoff H (1994) Ophthalmic findings in partial monosomy 4p (Wolf syndrome) in combination with partial trisomy 10p [letter]. *Am J Ophthalmol* 117:411-413
- Singh AD, Boghosian-Sell L, Wary KK, Shields CL, De-Potter P, Donoso LA, Shields JA, Cannizzaro LA (1994) Cytogenetic findings in primary uveal melanoma. *Cancer Genet Cytogenet* 72:109-115
- Singh AD, Wang MX, Donoso LA, Shields CL, De-Potter P, Shields JA (1996) Genetic aspects of uveal melanoma: a brief review. *Semin Oncol* 23:768-772
- Stark DJ, Gilmore DW, Vance JC, Pearn JH (1987) A corneal abnormality associated with trisomy 8 mosaic syndrome. *Br J Ophthalmol* 71(1):29-31
- Wilcox LM, Bercovitch L (1978) Ophthalmic features of chromosome deletion 4p- (Wolf-Hirschhorn syndrome). *Am J Ophthalmol* 86:834-839

## KONGENITALES ANTERIORES STAPHYLOM

Bölöni, R. (Essen)

### Vorgeschichte:

Am ersten postnatalen Tag wurde der kleine Patient D. in unserer Augenklinik mit einer deutliche Protrusio bulbi links sowie einem schwärzlich verfärbten vorderen Augenabschnitt vorgestellt. Die Lider waren regelrecht, der Lidschluß vollständig bei gedehntem Oberlid. Die Tensio war palpatorisch normoton. Ein Funduseinblick war aufgrund eines anterioren Linsen-Hornhautkonglomerats nicht möglich. Einen Anhalt für eine Entzündung gab es nicht. Das rechte Auge war regelrecht.

Am darauf folgenden Tag wurde eine Magnetresonanztomographie durchgeführt, wobei sich der Verdacht auf ein anteriores Staphylom erhärtete.

Die Schwangerschaft der Mutter war kompliziert durch eine Entfernung von Condilomata accuminata in der 16. SSW. In der 41. SSW erfolgte eine Zangenentbindung. Die Geburtsmaße lagen im oberen Normbereich.

### Verlauf:

Wegen des Verdachts auf eine ektodermale Hemmungsmissbildung des linken Auges mit Sekundärglaukom erfolgte die Enukleation einige Tage postnatal.

Im weiteren Verlauf wurde eine visuelle Retardierung des rechten Auges ausgeschlossen. Ebenso gab es keinen Anhalt für mögliche neurologische Defizite.

Nach den Humangenetischen Untersuchungen handelt es sich bei den Fehlbildungen um eine schwere Vorderabschnittsdysgenese aus dem Formenkreis der Peters'schen Anomalie.

### Histologie:

Zur Einsendung gelangte ein Bulbus von 22 x 20 x 29 mm Durchmesser und einem Hornhautdurchmesser von 18 x 18 mm. Der Opticus war extrem dünn.

Die Hornhaut zeigte ein riesiges Staphylom mit weißlicher Verdickung an der Spitze. Hier war das Epithel wellig aufgeworfen, der angrenzende Bereich peripher sehr bläulich. Eine Vorderkammer konnte nicht erkannt werden; Irisstrukturen waren nur andeutungsweise vorhanden.

Nach Aufschneiden des Bulbus zeigte sich eine kleine Linse. Iris und Ciliarkörper waren fest mit der Hornhaurückfläche verbacken. Die Netzhaut lag an.

Es erfolgten eine Hämatoxylin Eosin Färbung und eine PAS Färbung.

Histologisch war eine eigentliche Vorderkammer nicht erkennbar. Die Linse war deutlich verkleinert. An Stelle des eigentlichen Ciliarkörperapparates zeigten sich Anteile eines Pigmentblattes, das jedoch nicht über die Irisvorderfläche hinüberzog.

Der Bereich, der der Cornea zuzuordnen wäre war bedeckt von einem keratinisierten, bindehautähnlichen Epithel mit Epithelzapfen bis tief in den stromalen Bereich. Hier zeigte sich eine deutliche Vaskularisierung. Der prälente Bereich war zellarm und durchsetzt von Fibrozyten. Die Netzhaut lag im hinteren Augensegment allseits an, jedoch waren die Innenschichten atrophisch, ebenso der Sehnerv.



## Diskussion:

Bei dem hier vorgestellten Fall handelt es sich um ein Kongenitales anteriores Staphylom, das zum Formenkreis des Anterior Chamber Cleavage Syndromes gezählt wird.

Eine erste histopathologische Beschreibung erfolgte 1875 durch Krüchow.

Die Ursache dieser Erkrankung ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Diskutiert werden intrauterine Entzündungen (Lues), ebenso wie Fehlentwicklungen (autosomal rezessiver oder irregulär dominanter Erbgang). Zu den entwicklungsmechanischen Vorgängen gibt es verschiedene Erklärungsansätze. Zum einen eine primäre Fehlentwicklung des Mesoderms im Sinne einer mangelhaften zentralen Migration und Differenzierung, zum anderen eine sekundäre Verschiebung des Iris-Linsen-Diaphragmas nach vorne und zuletzt eine Störung im Abschluß des Linsenbläschens vom Oberflächenektoderm. Die Xerophthalmie wird ebenfalls als mögliche Ursache in Erwägung gezogen, insbesondere in Ländern der dritten Welt. Die visuelle Prognose ist meist sehr schlecht. Das typische makroskopische Bild ist eine Protrusio bulbi, sowie Verwachsungen zwischen Hornhaurückfläche, hypoplastischer Iris und getrübter Linse. Die sekundäre Kammerwinkelverlegung verursacht eine intraokulare Tensioerhöhung und somit eine tiefe Exkavation der Papille. Die Protrusio bulbi resultiert in einer Keratitis, Epithelmetaplasie und Keratinisierung. Als weitere Komplikation ist die Gefahr der Spontanperforation zu nennen.

Histologisch werden insbesondere folgende Merkmale aufgeführt:

- Cornea mit irregulärem verdickten, mehrschichtigem verhornendem Epithel
- vaskularisiertes Stroma
- stromale und die Blutgefäße umgebende milde lymphocytäre Infiltration
- fibroblastenartige, längliche Zellen
- dünne und atrophische bzw. fehlende Bowmansche Membran
- mögliches Fehlen der Descemetmembran
- Verschmelzung der Iris mit der Cornea, bzw. der posterioren Staphylomanteile mit der Linse
- Abflachung der Linse
- Hypoplasie des Ziliarkörpers
- Vermehrung des Gliagewebanteils, Verminderung des Ganglionzellanteils
- tief excavierte Papille, Verlagerung der lamina cribrosa nach hinten in das Sehnervengewebe
- Ersetzen der Axone im Opticus durch Gliagewebe und fibrovaskuläres Gewebe

## Literatur:

1. A. Bernuy, F. Contreras, A.E. Maumenee, F.E. O'Donnell Jr (1981) Bilateral, congenital, dermis-like choristomas overlying corneal staphylomas. Arch Ophthalmol. 99(11):1995-7
2. S.R. Leff, J.A. Shields, J.J. Augsburger, A.D. Sakowski Jr, C.J. Blair (1986) Congenital corneal staphyloma: clinical, radiological, and pathological correlation. Br J Ophthalmol. 70(6):427-30
3. A.A. Go-Sennema, S. Franken (1976) Staphyloma corneae in East Africa. Ophthalmologica 173(3-4):303-7
4. K. Heimann (1968) Zur Histologie und Genese des kongenitalen Hornhautstaphyloms. Klin. Mbl. Augenheilk. 152(1):30-7
5. A. Nover, P. Knieper (1983) Kongenitales Hornhautstaphylom. Klin. Mbl. Augenheilk. 182(1):71-3
6. D.J. Schanzlin, J.B. Robin, G. Erickson, R. Lingua, D. Minckler, M. Pickford (1983) Histopathologic and ultrastructural analysis of congenital corneal staphyloma. Am J Ophthalmol. 95(4):506-14
7. K.U. Loeffler (1992) Unilateral congenital corneal staphyloma with retinal neovascularization. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 230(4):318-23
8. J.G. Orsoni, F. Siliato (1981) Hornhautstaphylom. Klin. Mbl. Augenheilk. 178(5):373-4

DOP 2000 Berlin

Fritz H. Stefani  
Augenlinik der Universität München  
Mathildenstr. 8  
80336 München

Tel. 089 5160 3883  
Fax: 089 5160 5160  
E-mail: u7t1101@mail.lrz-muenchen.de  
(Attachments bitte im RTF-Format)

## "CHRONISCHES CHALAZION"

Formalin, Paraffin, HE

### ANAMNESE:

Gesunde 61-j. Patientin (ReH300736). Seit 1996 Therapieresistenter geröteter Tumor an der temporale Unterlidkante rechts. PE: Kein Tumor.

IX/1997 Verdickte Unterlidkante (8mm) mit umgebender Rötung und Sekret, kein Zilienverlust. Klinische Dg: Chronisches Chalazion mit Sekret, klinisch kein Malignomverdacht.

XII/97 Th: "Shaving" einer kleinen Prominenz an der temporale Unterlidkante mit Expression von "Sekretstau".

HISTOLOGIE M97.0907: Winziges oberflächliches Hautexzidat mit papillomatöser Oberfläche, Hyperkeratose, Akanthose und chronischer Entzündung. Dg: Reaktive Veränderung bei chronischer Blepharitis. DD: seborrhische Keratose? Verruca? Karzinom?

VERLAUF: II/2000 an gleicher Stelle Tumorrezidiv mit Zilienverlust, das als exzisionale Biopsie (Blockexzision) entfernt wurde.

HISTOLOGIE M00.0237: Talgdrüsen-Karzinom von Zeiss'schen Drüsen mit pagetoidem Wachstum im Bindehautepithel und chronische Konjunktivitis.

Nachexzision.

HISTOLOGIE M00.0267: V. a. Pagetoides Wachstum, chronische Konjunktivitis.

Dann Rekonstruktion in ITN durch Hughes-Plastik.

### ZUSAMMENFASSUNG & ANMERKUNGEN:

Das Talgdrüsen-Karzinom ist selten - am Lid ist es noch vor dem Plattenepithelkarzinom das häufigste Karzinom. Es betrifft vor allem das Oberlid älterer Frauen, kommt aber auch im Unterlid und in der Karunkel vor, ist relativ strahlenresistent und metastasiert lymphogen in die regionalen Lymphknoten, wo es histologisch als Plattenepithelkarzinom imponieren kann.

**DOP XXVIII. Jahrestagung**  
**Berlin, 19./20. September 2000**

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

Tagungsprogramm Nr. 6  
Histologie- Nr. 99-551

**"Comu cutaneum"**

Vorgeschichte

Der 58jährige Patient wurde uns erstmalig wegen eines seit ca. 6 Monaten bestehenden und an Größe zunehmenden Oberlidtumors rechts vorgestellt. Anamnestisch habe es sich nach Aussage des Patienten um einen kleinen, hellen, papillomatösen Tumor gehandelt, der langsam an Größe zunahm und nach mehrfachen Blutungen eine oberflächliche Verschorfung zeigte. Klinisch zeigte sich im medialen Lidkantenbereich ein dunkler, hornartiger, hyperkeratotischer Tumor i.S. eines comu cutaneum mit einer nodulären Vorwölbung auf der Lidinnenseite. Ansonsten war die ophthalmologische Untersuchung bei vollem Visus beidseits unauffällig. Allgemeinerkrankungen waren nicht bekannt. Zum Ausschluß eines Malignoms entschlossen wir uns zur Keilexzision des Tumors. Der Tumor war nur fraglich im Gesunden reseziert, so daß eine Nachresektion durchgeführt wurde, die jedoch tumorfrei war. Seit mittlerweile 9 Monaten zeigt sich kein Hinweis auf ein Rezidiv.

Histopathologischer Befund

- **Makroskopisch:** Lidkantenpräparat (16x9x7mm) mit einem 12x7x5mm großen pigmentierten pyramidenförmigen Tumor .
- **Mikroskopisch:** Man erkennt ein Lidkantenpräparat mit einem ulzerierten Tumor, der von einem Horn-/Fibrinschorf bedeckt ist. Der Tumor besteht aus soliden, plumpen Epithelzapfen, die invertiert in das Stroma wachsen und zum Teil bis in den M. orbicularis reichen. Die Mitoserate ist in allen Tumorabschnitten hoch. Zwei Arten von Tumorzellen sind zu erkennen: einerseits solche mit feinwabigem vesikulärem, optisch leerem PAS-negativem Zytoplasma (Fettvakuolen), ähnlich den benachbarten Talgdrüsenepithelverbänden; die zweite Art von Tumorzellen zeigt eher eine plattenepitheliale Differenzierung mit eosinophilem Zytoplasma, großem Nukleus und prominentem Nukleolus. Die Tumorzellen reagieren nicht mit Antikörpern gegen Keratin 20, Chromogranin A, S-100 Protein, neuronspezifische Enolase und Neurofilament-Proteine, so daß ein differentialdiagnostisch zunächst in Erwägung gezogenes Merkelzellkarzinom ausgeschlossen werden kann.

Diagnose: niedrig differenziertes Talgdrüsenkarzinom

## Diskussion

Das Talgdrüsenkarzinom ist ein seltener maligner Tumor, der von den Meibomdrüsen oder Zeissdrüsen ausgeht und vor allem im Lidkantenbereich (OL>UL) vorkommt (1). Betroffen sind vorwiegend Patienten im 5. und 6. Lebensjahrzehnt, eine Geschlechtsprädisposition ist nicht beschrieben. Klinisch imponiert der Tumor oftmals gelblich verfärbt aufgrund seines hohen Fettgehaltes. Folgende morphologische Varianten sind beschrieben (2): papillomatös, ulzerierend, chalazionähnlich, als diffuse Lidverdickung (auch oben und unten), als therapieresistente Blepharoconjunktivitis (mit/ohne Keratitis) und als orbitale Raumforderung. In einer Publikation von Boniuk et al. (3) imponierte das Talgdrüsenkarzinom -wie in unserem Fall- als *coma cutaneum*. Das Tumorstadium kann infiltrativ, multizentrisch oder pagetoid sein. Histologisch unterscheidet man zwischen gut, mäßig und schlecht differenzierten Tumorzellen. Die Metastasierung erfolgt vorwiegend lymphogen in die präaurikulären und submandibulären Lymphknoten, eine Metastasierung in die benachbarte Orbita sowie Fernmetastasen in Leber, Lunge und Gehirn sind ebenfalls beschrieben (2). Die 5-Jahresüberlebensrate bei erfolgter Metastasierung wird mit ca. 30% angegeben (3). Die Prognose ist abhängig von der Lokalisation, der Tumorstadiumgröße, dem Grad der Zelldifferenzierung, dem Ausmaß des infiltrativen Wachstums und einem multizentrischem Auftreten (2).

Talgdrüsenkarzinome treten gehäuft im Rahmen sogenannter familiärer Malignom-Syndrome wie dem Muir-Torre-Syndrom (4) oder dem Li-Fraumeni-Syndrom (5) auf. Tatsächlich zeigte der Stammbaum unseres Patienten ein gehäuftes familiäres Vorkommen von Malignomen (gastrointestinale Karzinome, urogenitale Karzinome, Hautkarzinome, Parotiskarzinom und Mammakarzinom). Die genetische Abklärung (Nachweis von mutierten Genen, Nachweis einer sog. Mikrosatelliteninstabilität von Tumorgewebe) konnte ein Li-Fraumeni-Syndrom ausschließen. Die Untersuchungen zum Nachweis eines Muir-Torre-Syndroms sind noch nicht abgeschlossen, jedoch sprechen die bisherigen Ergebnisse ebenfalls dagegen. Es ist nicht auszuschließen, daß es sich im vorliegenden Fall um eine noch unbekannte Genmutation handelt, die sich möglicherweise im Rahmen eines bislang nicht beschriebenen hereditären Malignom-Syndroms manifestiert.

## Literatur

1. G. O. H. Naumann et al.: Springer Verlag, Berlin 1997, S.1433 ff
2. N.A. Rao et al: Sebaceous Carcinomas of the ocular adnexa. Hum Pathol 13: 113-122, 1982
3. M.Boniuk et al: Sebaceous carcinoma of the Eyelid, eyebrow, caruncle and orbit. Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 72: 619-641, 1968
4. C.Esche et al: Muir-Torre-syndrome: clinical features and molecular genetic analysis. Br J Dermatol 136(6): 913-917, 1997
5. T. Frebourg: Li-Fraumeni-syndrome. Bull Cancer 84(7): 735-740, 1997

**AUGENKLINIK MIT POLIKLINIK**  
 der Friedrich-Alexander-Universität  
 Erlangen-Nürnberg  
 Direktor: Prof. G.O.H. Naumann



**Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der**  
**MARTIN-LUTHER- UNIVERSITÄT**  
**HALLE-WITTENBERG**  
 Direktor: Prof. G.I.W. Duncker



**XXVIII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen in Berlin (Charité)**  
 am 19./20. September 2000

**Angiosarkom unter Einbeziehung der Augenlider**

Patient: A.G., geb. 24.08.1930  
 Erlanger-Ophthalmopathologie-Nr.: 33022

Dr. Th. Hammer  
 Universitäts-Augenklinik  
 Magdeburger Str. 8  
 06097 Halle/S.  
 E-Mail:  
 thomas.hammer@medizin.uni-halle.de

**Anamnese, klinischer Befund und Verlauf**

Ein 69-jähriger Mann mit seit 8 Monaten bekannten rötlich-bläulichen nodulären Veränderungen im Bereich der rechten Wange sowie am rechten Ober- und Unterlid stellte sich in unserer Ambulanz vor. Die Läsion war nicht druckschmerzhaft. Die ophthalmologische Untersuchung zeigte neben einer Cataracta senilis protracta einen altersentsprechenden Normalbefund am vorderen und hinteren Augenabschnitt. Die regionären Lymphknoten waren nicht in den Prozess involviert. Präoperative Staginguntersuchungen (Schädel-MRT, Röntgen-Thorax, Abdomen-Sonographie) zeigten keine Hinweise auf Metastasen. Bei dem sich sonst gesund fühlenden Patienten waren keine weiteren Systemerkrankungen bekannt. Der Tumor wurde chirurgisch exzidiert und histologisch sowie immunhistochemisch untersucht. Außerdem erfolgte eine Bestrahlung mit insgesamt 65 Gy (Schutz der Augenlinse mit einer Goldkontaktlinse). In den 6 Monate postoperativ durchgeführten Staginguntersuchungen (Schädel-MRT, CT-Hals, Thorax und Lungen, Knochenszintigraphie) waren keine regionären oder Fernmetastasen nachweisbar. Auch der klinische Lokalbefund zeigte kein Tumorrezidiv.

**Makroskopischer Befund**

2 gräuliche an der natürlichen Oberfläche knotig veränderte Gewebstücke teilweise mit Cilien besetzt. Abmessungen: 30x10x10mm und 17x12x10mm.

**Mikroskopischer Befund**

Gewebstück, welches als natürliche Oberfläche ein mehrschichtig verhorntes Plattenepithel trägt. Unmittelbar subepidermal sind Areale mit unregelmäßig begrenzten Blutgefäßen und papillären Projektionen in das Lumen erkennbar. Diese papillären Projektionen werden durch plumpe Endothelzellen mit z.T. pleomorphen Zellkernen gebildet. Auf den vorliegenden Anschnitten fanden sich vereinzelt Mitosen (2 auf 40 high power fields) und fokale lymphoplasmazelluläre Infiltrate.

**Immunhistochemische Befunde**

Die Tumorzellen zeigten eine positive Reaktion für Vimentin (clone 3B4), für CD34 und für Faktor-VIII-related-antigen. Der Proliferationsindex wurde mittels Ki-67 bestimmt und betrug 5-7% in stark und weniger stark gefäßbildenden Arealen.

**Diagnose**

Hochdifferenziertes Angiosarkom der Haut (Wange und Oberlid)

## Diskussion

Das Angiosarkom ist ein seltener maligner Tumor des Gefäßendothels. Er tritt hauptsächlich in der Haut und in oberflächlichen Weichteilgeweben bei Patienten jenseits des 55. Lebensjahres auf. Seltener sind auch tiefer gelegene Gewebe, Knochen und Visceralorgane betroffen.<sup>1,2</sup>

Das Angiosarkom der Haut unter Einbeziehung der Augenlider ist ein seltenes Malignom. Bisher ist ein Angiosarkom in dieser Lokalisation erst sechsmal beschrieben worden.<sup>4,7</sup> Holden et al. berichtete, dass die Mehrheit der Angiosarkome des Kopfes den oberen Gesichtsbereich und die Kopfhaut betreffen. Der mittlere Bereich des Gesichtes unter Einbeziehung der Augenlider ist seltener involviert.<sup>3</sup>

Klinisch imponieren Angiosarkome der Haut häufig als makulo-papuläre bis noduläre Läsionen mit variabler Farbe von rot bis bläulich aufgrund ihrer vaskulären Genese. Sie können als Areale mit ödematöser Schwellung oder Ekchymose, als Ulzeration aber auch als normale Haut erscheinen.<sup>3,7</sup>

Histopathologisch zeigen Angiosarkome zahlreiche miteinander in Verbindung stehende Gefäßlumina, welche durch plumpe Endothelzellen mit Zellatypien und hyperchromatischen Kernen begrenzt werden. Diese Endothelzellen formen dann papilläre Projektionen, wie in dem geschilderten Kasus demonstriert wurde.

Klinische Differentialdiagnosen schließen das Plattenepithelkarzinom und Basaliom ebenso wie die pseudokarzinomatöse Hyperplasie, das Kaposi-Sarkom oder benigne vaskuläre Tumore ein. Das Kaposi-Sarkom weist mehr schlitzförmige Gefäßlumina als das Angiosarkom auf, welches aus z.T. bizarr geformten Hohlräumen aufgebaut ist. Außerdem sind diese beim Kaposi-Sarkom von spindelzellartigen Mesenchymzellen und Kollagen umhüllt. Die Kimura-Krankheit, welche ebenfalls endotheliale Zellproliferationen zeigt, ist durch starke entzündliche Infiltrate charakterisiert. Schlecht differenzierte Angiosarkome zeigen anaplastische Zellen und keine Gefäßlumina und sind damit schwer von Karzinomen, Fibrosarkomen und amelanotischen Melanomen zu unterscheiden.<sup>8</sup>

Das immunhistochemische Reaktionsmuster von Angiosarkomen zeigt eine positive Reaktion für Faktor-VIII-related-antigen (FVIIIIRA), für Vimentin sowie für CD34 und keine Reaktion für S100 und HMB45. Dieses Reaktionsmuster und weitere immunhistochemische Marker sind in der Differentialdiagnose hilfreich. Schlecht differenzierte Tumore, welche negativ für S100 und HMB45 sind, lassen den Schluss zu, dass es sich dabei nicht um Melanome handelt. Eine positive Reaktion auf endotheliale Marker wie FVIIIIRA und CD34 schließen die Diagnose eines Fibrosarkoms oder Karzinoms aus.<sup>2</sup>

Die Behandlungsstrategien des Angiosarkoms zeigen, dass die chirurgische Exzision einen wichtigen Stellenwert besitzt, denn eine alleinige Chemotherapie oder Bestrahlung führt oft nicht zu befriedigenden Ergebnissen.<sup>9</sup> In Fällen mit nur inkompletter Resektion des Tumors oder des Verdachts darauf sollte eine Bestrahlung angeschlossen werden.<sup>10</sup> Lediglich in Fällen mit multizentrischer Lokalisation im Gesicht wird aufgrund der nicht komplett entfernbaren Angiosarkome eine großflächige Bestrahlung empfohlen.<sup>3</sup>

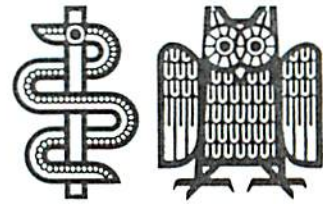
Patienten mit einem Angiosarkom haben eine schlechte Prognose. Die Hälfte überlebt nicht länger als ein Jahr und die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt nur 12-33%.<sup>3,10</sup> Lydiatt et al. konnten zeigen, dass die Tumorgroße ein wichtiger prognostischer Faktor ist.<sup>10</sup> In der untersuchten Gruppe von Patienten mit Angiosarkomen im Kopf und Nackenbereich, welche größer als 10 cm waren, überlebte keiner die ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung. Dagegen betrug die 5-Jahres-Überlebensrate in der Gruppe der Patienten mit einer Tumorgroße kleiner als 10 cm 33%.<sup>10</sup>

Die Metastasierungswege der Angiosarkome des Gesichtsbereiches sind sehr unterschiedlich. So wurden Metastasen sowohl in der Lunge und in der Leber als auch im Knochen und in der Parotis beschrieben.<sup>3,7</sup>

Das Angiosarkom der Haut ist ein maligner Tumor, welcher nur selten den periokulären Bereich betrifft. Manchmal ist die klinische und histopathologische Differentialdiagnose schwierig. Da es keinen spezifischen Antikörper zur Detektion von Angiosarkomen gibt, hilft bei der Diagnosestellung oft nur der Ausschluss anderer Tumore mittels immunhistochemischer Techniken.

## Literatur

- 1 Font RL. Orbit. In: Spencer WH, ed. *Ophthalmic Pathology, An Atlas and Textbook*. Philadelphia: Saunders, 1996:2603-2616
- 2 Hasegawa T, Fujii Y, Seki K, Yang P, Hirose T, Matsuzaki K, Sano T. Epitheloid angiosarcoma of bone. *Hum Pathol*. 1997;28:985-989
- 3 Holden CA, Spittle MF, Jones EW. Angiosarcoma of the face and scalp: prognosis and treatment. *Cancer*. 1987;59:1046-1057
- 4 Panizzon R, Schneider BV, Schnyder UW. Rosacea-like angiosarcoma of the face. *Dermatologica*. 1990;181:252-254
- 5 Bray LC, Sullivan TJ, Whitehead K. Angiosarcoma of the eyelid. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1995; 23: 69-72
- 6 Lapidus CS, Sutula FC, Stadecker MJ, Vine JE, Grande DJ. Angiosarcoma of the eyelid: yellow plaques causing ptosis. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 34:308-310
- 7 Gzndzz K, Shields JA, Shields CL, Eagle jr. RC, Nathan F. Cutaneous angiosarcoma with eyelid involvement. *Am J Ophthalmol*. 1998;125:870-871
- 8 Ohsawa M, Naka N, Tomita Y, Kawamori D, Kanno H, Aozasa K. Use of immunohistochemical procedures in diagnosing angiosarcoma. Evaluation of 98 cases. *Cancer*. 1995;75:2867-2874
- 9 Liu AC, Kapp DS, Egbert B, Waters L, Rosen JM. Angiosarcoma of the face and scalp. *Ann Plast Surg*. 1990;24:68-74
- 10 Lydiatt WM, Shaha AR, Shah JP. Angiosarcoma of the head and neck. *Am J Surg*. 1994;168:451-454



Pathologisches Institut der Universität des Saarlandes  
Abt. f. Allgemeine u. Spezielle Pathologie, D-6650 Homburg/Saar

Homburg, den  
Telefon 06841 - 16 3850/51

Telefax

Unser Zeichen:

8

## XXVIII. Tagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (D.O.P.) Berlin, 19./20. September 2000

Unsere Eingangsnr. H 147/92  
1 HE Schnitt  
1 Photo

I. Müller-Molaian  
Institut für Pathologie  
Universitätsklinik Homburg/Saar

### Conjunctivitis lignosa - klinische und histologische Befunde bei einem 11-jährigen Mädchen

#### Klinik:

Das heute 11 jährige Mädchen, wurde 1990 mit einer Conjunctivitis lignosa in der Universitäts-Augenklinik Homburg/Saar (Direktor: Prof. Dr. K.W. Ruprecht) vorstellig. Spaltlampenmikroskopisch zeigten sich an beiden Augen massive gelbliche Membranen, die die Conjunctiva tarsi des Ober- und Unterlides überdeckten; deutliche Lidschwellung. Die Pupillen waren rund, spielend, die Vorderkammer reizfrei. Die Membranen waren fest anhaftend, beim Entfernen kam es zu Schleimhautblutungen.

Lokale Therapien mit Antibiotika, Cortison, Cyclosporinen und Alpha-Chymotrase brachten nur eine kurzfristige Besserung, so daß bis 1998 zahlreiche Membranektomien durchgeführt wurden mußten. Eine Befundbesserung und eine seit 1998 bestehende Rezidivfreiheit wurde unter Heparin POS AT erreicht.

Im 4. Lebensjahr entwickelte sich postoperativ eine langanhaltende Heiserkeit verursacht von Pseudomembranen im Larynx, einer Laryngitis lignosa.

Desweiteren bestanden bei der Pat. seit dem 17. Lebensmonat schwere myoklonale-astatische Anfälle und eine statomotorische Entwicklungsstörung.

Aufgrund einer im 3. Lebensjahr aufgetretenen Kreatinkinaseerhöhung wurde eine Muskelbiopsie durchgeführt. Die Veränderungen sprachen eher für einen primär vaskulitischen Prozeß, Hinweise für eine Stoffwechselerkrankung ergaben sich nicht.

1995 durchgeführte funktionelle und immunologische Gerinnungstests ergaben bei der Pat. einen homozygoten Typ-I Plasminogenmangel (Plasminogen 6,5%). Eltern und der Bruder der Pat. wiesen keinen Plasminogenmangel auf (Plasminogenwerte 94%, 95% und 99%).

Eine Plasminogen-Dauersubstitution mit Lys-Plasminogen brachte keinen therapeutischen Erfolg.

#### Histologie:

Weichgewebe mit herdförmig dichten granulozytären Infiltraten und Fibrinauflagerungen. Fokal im Randbereich conjunctivales Epithel erkennbar.

Die entzündliche Pseudomembran aus homogenem, eosinophilem und z.T. haylinem Material bestehend, mit z.T scholligen IgM Ablagerungen, die in der PAS -und Kongorotfärbung negativ waren. Daneben B- und T-Lymphozyten sowie IgG positive Plasmazellen. Elastische Fasern waren in der EvG Färbung nicht nachweisbar.

Die Excidate aus dem Larynx zeigten gleichartige Veränderungen.

#### **Kommentar:**

Die Conjunctivitis lignosa ist eine akute oder chronisch rezidivierende Conjunctivitis, die meist im frühen Kindesalter beginnt und häufiger Mädchen betrifft. Sie geht mit Pseudomembranen, die eine holzartige Konsistenz zeigen in Oro- und Nasopharynx, Trachea oder im Genitaltrakt einher (1,2). Histologisch bestehen die Pseudomembranen aus entzündlichen Infiltraten mit Plasmazellen, Lymphozyten, Makrophagen und Granulozyten sowie amorphem azellulärem eosinophilem Material, das saure Mucopolysaccharide, Fibrin und IgG Ablagerungen enthält. Daneben kommt es oft zu einer aktivierten Fibroblastenproliferation.

Auch Kombinationen mit einem Hydrocephalus und einer Tracheobronchitis sind beschrieben worden (1,4). Anfangs wurden Traumen, Infektionen oder Autoimmunreaktionen als auslösende Faktoren der Conjunctivitis lignosa diskutiert (7, 8).

Ursache ist jedoch ein homozygoter Typ-I oder heterozygoter Plasminogenmangel, der erstmals von Mingers et al. 1994 an einem kleinen Patientenkollektiv beschrieben wurde.

Weiterführende PCR-Untersuchungen und DNA-Sequenzierungen zeigte Punktmutationen im Plasminogen-Gen auf Exon 7 oder 14 (3).

Bei hämostaseologischen Untersuchungen fand sich in wenigen Fällen auch eine Kombination mit einem hereditären Faktor XII Defekt (1).

Therapeutische Substitution mit Lys-Plasminogen brachte bei einigen Patienten eine Besserung der Symptome, bei anderen war das Ergebnis unbefriedigend (1, 4).

Lokal sind z.T befriedigende Ergebnisse mit Cyclosporinen und Cortison sowie mit Heparin POS beschreiben worden (2,5,6).

#### **Literatur:**

1. Mingers A.M, Philapitsch A, Zeitler P, Schuster V: Human homozygous type I plasminogen deficiency and ligneous conjunctivitis; APMIS 107: 62-72 (1999 )
2. Schott D, Dempfle C-E, Beck P: Therapy with a purified plasminogen Concentrate in an infant with ligneous conjunctivitis and homozygous plasminogen deficiency, The New England J. of Medicine 339: 1679-86 (1998)
3. Schuster V, Mingers A-M, Seidenspinner S, Nüssgens Z: Homozygous mutations in the plasminogen gene of two unrelated girls with ligneous conjunctivitis; Blood, 99: 958-966 (1997)
4. Mingers A-M, Heimbürger N, Zeitler P: Homozygous type I plasminogen deficiency; Seminars in Thrombosis and Hemostasis 23: 259-269 (1997)
5. Holland E, Chan C-C, Kuwabara T: Immunhistologic finding and results of treatment with cyclosporine in ligneous conjunctivitis. Am. J. Ophthal. 107: 160-66 (1989)
6. De Cock R, Ficker L, Dart J: Topical Heparin in the ligneous conjunctivitis; Ophthalmology 102: 1654-59 (1995)
7. Weinstock SM: Bulbar ligneous conjunctivitis after pterygium removal in an elderly man Am. J. Ophthal. 79: 913-15 (1975)
8. Khorsandian D, Ruprecht KW, Krieg P, Bonkhoff H: Conjunctivitis lignosa mit primärer Vaskulitis und Myopathie bei einem Kleinkind: Augenärztliche Fortbildung Sonderdruck 4 (1993), 169-174



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

9

## XXVIII. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmo-Pathologen

(Berlin 19-20.9.2000)

Ph. de Gottrau, C. Girardet

Patientin S.R. geb. 1963  
Ophthalmopath. Nr. B93.17392 und B96.10836, OP 131/96  
1 Schnitt, 1 Dia

### Lymphom der Bindehaut

#### Vorgeschichte

In 1993 beklagte sich eine junge Patientin seit einigen Monaten über beidseitigen rosa-roten Infiltraten im Bereich des unteren Fornix. Ihre Augenärztin vermutet eine unterliegende lymphomatöse Krankheit und schickt sie zur Augenklinik, um eine Bindehautbiopsie durchführen zu lassen. Die Diagnose lautet histologisch ein lymphoides polyklonales Infiltrat von Typ Pseudolymphom. Keine therapeutischen Massnahmen wurden betroffen. 3 Jahre später, 1996, werden diese Bindehautläsionen leicht grösser und mehr sichtbar. Klinisch bleibt fast alles gleich und der ophthalmologische Status ist sonst unauffällig. Eine neue chirurgische Entfernung wurde getroffen. Die Schnitte wurden mit Immunohistochemie und Molekularbiologie bearbeitet.

#### Makroskopischer Befund

Hell-bräunliche Gewebstücke mit Dimensionen von 6x2,5x1,5 mm bis 4x2x1mm.

#### Histopathologische Befunde

Unter einem mehrschichtigen nicht verhornten Plattenepithel mit Becherzellen befinden sich zahlreiche Zellen, die sehr homogen aussehen und keine Architektur zeigen. Dieses lymphoide Infiltrat besteht aus kleinen reifen runden lymphoiden Zellen mit manchmal plasmocytoider Veränderung und Kerninklusionen (Dutcher bodies). Dank immunohistochemischen Untersuchungen wurden klonale B Zellen mit zytoplasmischem IgM kappa Ausdruck entdeckt. PCR mit high resolution electrophorese könnte diese Monoklonalität nachweisen.

## Diagnose

Low Grade B Cell Bindehautlymphom (Immunozytom)

## Nachgeschichte

Nach der Diagnose zeigen zusätzliche allgemeine Untersuchungen keine Ausbreitung der Krankheit. Man bestrahlt die Bindehaut der Patientin und die Läsionen verschwinden. 4 Jahren später ist die Patientin Rezidiv- und Beschwerdefrei. Die ersten Schnitte von 1993 wurden nochmals immunohistochemisch und mit Moläkulargenetik untersucht und die gleiche Diagnose konnte nachgewiesen werden!

## Diskussion

Einzig im Bereich des Auges sind lymphoide Infiltrate nicht selten (Bindehaut, Lid, Tränendrüsen, Orbita). Viele verschiedene Diagnosen sind möglich, sie gehen von gutartigen lymphoiden reaktiven Infiltraten bis zu Lymphomen. Aber oft ist es schwer nur am Hand des klinischen Bildes und der Routinehistologie zu unterscheiden, welches der Infiltrate gut- oder bösartig ist. Dank der Immunohistochemie und der Moläkulargenetik (PCR) ist dies einfacher geworden und die Histopathogenese dieser Krankheiten kann ebenfalls besser verstanden werden. Rückblickend können sogar neue Lymphomdiagnosen für bis anhin als Pseudolymphom betrachtete Läsionen gestellt werden.

## Literatur

1. Ellis JH et al. Lymphoid tumors of the ocular adnexa. Clinical correlation with the working formulation classification and immunoperoxidase staining of paraffin sections. *Ophthalmology* 92:1311-1318, 1985
2. Ferry et al. Ocular adnexal lymphoma: a study of 157 cases with a high frequency of marginal zone B-cell lymphoma. *Mod Pathol* 8:109A, 1995 (Abstract 634)
3. Jack AS et al. The detection and clinical significance of monoclonality in lymphoproliferative disorders. *Curr Diagn Pathol* 62:181-194, 1995
4. Knowles DM et al. Extranodal noncutaneous lymphoid hyperplasias represent a continuous spectrum of B-cell neoplasia: demonstration by molecular genetic analysis. *Blood* 73:1635-1645, 1989
5. Knowles DM et al. The immunologic characterization of 40 extranodal lymphoid infiltrates. Usefulness in distinguishing between benign pseudolymphoma and malignant lymphoma. *Cancer* 49:2321-2335, 1982
6. Neri A et al. Immunoglobulin and T cell receptor B chain gene rearrangement analysis of ocular adnexal lymphoid neoplasms: clinical and biologic implications. *Blood* 70:1519-1529, 1987
7. Ohshima K et al. Clonality of benign lymphoid hyperplasia in orbit and conjunctiva. *Pathol Res Pract* 190:436-443, 1994
8. White VA et al. Histopathologic findings and frequency of clonality detected by the polymerase chain reaction in ocular adnexal lymphoproliferative lesions. *Mod Pathol* 99:1052-1059, 1996

XXVIII. JAHRESTAGUNG DER DEUTSCHSPRACHIGEN  
OPHTHALMOPATHOLOGEN  
Berlin (Charité), 19./20. September 2000

**Compound-Naevus der Bindehaut - Minimal deviation melanoma**

Cornelia Werschnik

Patient: M. W., geb.: 02.10.81

**Anamnese:**

Ein 10-jähriger Patient stellte sich bei Zustand nach Exzision eines Bindehautnaevus am rechten Auge 1984 wegen eines erneuten Pigmentflecks an der Bindehaut 1991 vor. Subjektiv bestand Beschwerdefreiheit. Familienanamnestisch ergaben sich keine Auffälligkeiten.

**Ophthalmologischer Befund:**

Am rechten Auge fand sich ein 10x10x1mm prominenter pigmentierter Bindehauttumor im temporalen Augenwinkelbereich, der auf der Unterlage gut verschieblich war. Ebenso bestand am Unterlid ein kleiner Pigmentfleck bei multiplen Nävuszellnävi im Gesichtsbereich des Patienten.

**Klinische Verdachtsdiagnose:**

Rezidiv eines Bindehautnävus DD Bindehautmelanom

**Operation:**

Am 04.09.1991 erfolgte die Abtragung des Bindehauttumors mit nachfolgender Kryobehandlung.

**Histologische Beurteilung nach 1. Exzision von 1984:**

Flaches durch Quetschartefakte recht stark überlagertes Konjunktivalexzizat, das sowohl in der epithelialen Junctionszone, als auch im Korium nestförmige melanozytäre Zellelemente aufweist. In dieser ersten Einsendung sind bereits einzelne, rundlich gelagerte, koriale Zellnester erkennbar, die eine stärkere Pigmentierung aufweisen, während der überwiegende Anteil der Läsion nur einen geringen Pigmentgehalt zeigt. Malignitätskriterien ergeben sich aus diesem Präparat nicht.

**Diagnose: Compound-Naevus**

**Histologischer Befund nach 2. Exzision von 1991:**

12x10x3mm großes flaches Gewebstück mit zum Teil stark pigmentüberlagerten Compound-Naevus mit intraepithelialen und subepithelialen Nestern und zystischen Inklusionen von Konjunktivalepithel mit einer Ausdehnung von 9mm und einer Tiefe von 0,5mm. Seitliches Konjunktivalgewebe hat eine Ausdehnung 2mm bzw. 1,5mm. Am Rande des Nävus finden sich einzelne Lymphozyteninfiltrate. Die Nävuszellnester sind subepithelial unterschiedlich konfiguriert, und nicht von einheitlicher Größe. Die Grenze am Unterrand des Nävus ist im Wesentlichen scharf mit Ausnahme einer tangential angeschnittenen tiefer reichenden zystischen Inklusion. Die Zellkerne der Nävuszellnester sind etwas polymorph, jedoch sind die Nukleolen klein. Im Vergleich zu der Voreinsendung von 1984 ist der Befund diesmal viel stärker ausgebildet.

**Diagnose: Aktiv proliferierender Compound-Naevus DD Minimal deviation melanoma**

**Zweitbericht:** Weitere Schnitte wurden angefertigt. Einlagerung kleinzelliger unregelmäßig konfigurierter Tumorzellnester und eine deutlich unscharfe Begrenzung sowohl am Unterrand wie auch nach seitlich, wo seitlich einzelne isolierte Tumorzellherde entfernt von dem eigentlichen Tumorzellknoten liegen und ein derartiger Herd unmittelbar an der einen Abtragungsstelle nachweisbar ist. Die Einzelzellen lassen eine deutliche Polymorphie erkennen. Die Nukleolen sind überwiegend klein.

**Diagnose:** Übergang in ein malignes Melanom, überwiegend aus Epitheloidzellen bestehend

**Histologische Nachbeurteilung der Präparate von 1991:** Melanozytäre Läsion, die zunächst in der epithelialen Junctionszone nestförmig gelagerte, recht zytoplasmaarme melanozytäre Zellen zeigt, die keine zelluläre oder nukleäre Polymorphie aufweisen. Im subepithelialen Stroma sind superfiziell angedeutet nestförmig, überwiegend jedoch diffus gelagerte, sehr kleine melanozytäre Zellen mit kaum abgrenzbarem Zytoplasma und mäßig chromatindichten Kernen nachweisbar. Zusätzlich finden sich randlich im Präparat etwas grobbleibigere melanozytäre Zellen, die feindisperses braunes Pigment im Zytoplasma tragen. Diese Zellen sind mit etwas stärker spindelförmiger Form auch relativ chromatindicht und es besteht eine leichte Polymorphie der Kerne. Mitosefiguren und infiltratives Wachstumsmuster stellt sich nicht dar.

**Diagnose:** Compound-Naevus mit angedeutet ballonierten nevoiden Zellformen

### **Diskussion:**

Die eindeutige Abgrenzung gutartiger von bösartigen melanozytären Läsionen ist nicht immer einfach. Was verbirgt sich unter der Entität eines Minimal deviation melanoma (MDM)? In der Literatur der Hauttumoren wird ein MDM als eine in vertikaler Wachstumsphase befindliche Läsion mit geringeren zellulären Atypien als gewöhnliche Melanome bezeichnet (1,2). Es werden intradermal gelegene melanozytäre Zellnester, die nur eine sehr geringe, wenn überhaupt nachweisbare, intraepitheliale Komponente zeigen, beschrieben (3). In unserem Fall liegt dieses Wachstumsmuster unseres Erachtens nicht vor. Andere Autoren charakterisieren ein MDM als zu atypisch, um ein gewöhnlicher Nävus zu sein, aber als noch nicht den Grad an zellulären Atypien und Pleomorphismus zeigend, wie ein klassisches Melanom (4). Bei einem MDM besteht eine geringere Wahrscheinlichkeit für aggressives Verhalten trotz Tumorenpenetration (5). Auch lokale Rezidive und Metastasierung bei einem MDM, das sich aus einem congenitalen Nävus entwickelte, wurden beschrieben (6). Bei unserem Patient trat im weiteren Verlauf 1998 eine neue Pigmentation der Bindehaut an der unteren Umschlagsfalte des selben Auges auf. Es erfolgte eine lokale Exzision der Läsion, die sich histologisch als entzündlich irritierte erworbene benigne konjunktivale Melanose erwies. Arbeiten über ein MDM der Konjunktiva waren in der Literatur nicht zu finden. Wird dieser Begriff bei morphologisch hinsichtlich ihrer Dignität schwer einzuordnenden derartigen Läsionen benutzt? Für den Kliniker ist diese Diagnose in Bezug auf das weitere therapeutische Procedere meist nicht sehr hilfreich. Handelt es sich um ein Melanom oder nicht?

### **Danksagung:**

Für die klinische und histologische Mitbeurteilung des Falles bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. habil. P. K. Lommatzsch (Augenärztliche Gemeinschaftspraxis, Leipzig) und Herrn Dr. med. U. Gütz (Pathologisches Institut der Universität Leipzig).

### **Literatur:**

1. Reed R J: The histopathological variance of malignant melanoma: the interrelationship of histological subtype, neoplastic progression, and biological behaviour. *Pathology* 1985, 17(2): 301-312.
2. Rabinowitz A D and Silvers D N: Pathology of melanoma. *Dermatol. Clin.* 1985, 3(2): 285-295.
3. Muhlbauer J E, Margolis R J, Mihm M C Jr and Reed R J: Minimal deviation melanoma: a histologic variant of cutaneous malignant melanoma in its vertical growth phase. *J. Invest. Dermat.* 1983 80 Suppl.: 63s-65s.
4. Phillips M E et al. : The spectrum of minimal deviation melanoma: a clinicopathologic study of 21 cases. *Human Pathology, Philadelphia PA* 1986, 17: 796-806.
5. Barr L H, Goldman L I, Solomon J A, Sanusi D I and Reed R J: Minimal deviation melanoma. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1984, 159(6):446-448.
6. Warner T F, Seo I S and Bennett J E: Minimal deviation melanoma with epidermotropic metastases arising in a congenital nevus. *Am. J. Surg. Pathol.* 1980, 4(2): 175-183.

**XXVIII. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen**

Berlin, 19. und 20.9.2000



Dr. med. Susanne Pitz  
 Univ.-Augenklinik  
 Langenbeckstr.1  
 55131 Mainz  
 Direktor: Prof. Dr. N. Pfeiffer  
 Pitz@augen.klinik.uni-mainz.de

### Welche Bedeutung hat der Nachweis von p53 für die Pathogenese des Pterygiums?

**Einleitung:** Die Pathogenese des Pterygiums ist – trotz intensiver Forschungen in den vergangenen Jahren – nach wie vor unklar. Histologisch imponieren neben den typischen Veränderungen im Stroma (Degeneration regulärer<sup>1</sup>/Bildung immaturer elastischer Fasern<sup>2</sup>) die des Epithels (Verschmälerung, Hyperplasie, Akanthose, Dysplasie<sup>3</sup>, Vermehrung oder Verlust von Becherzellen<sup>4</sup>). Eindeutig ist in jüngster Zeit die Korrelation des Auftretens mit der UV-Belastung nachgewiesen worden<sup>5</sup>. Insofern verwundert es nicht, daß Veränderungen, die typischerweise durch UV-Schäden auf zellulärer Ebene beobachtet werden können, auch in Pterygien beschrieben worden sind. Zu diesen Veränderungen zählt der Nachweis von p53<sup>6</sup>. P53 ist ein sogenanntes Tumor-Suppressor-Gen. Es steuert mit aktivierender oder hemmender Wirkung eine Reihe von intrazellulären Proteinen, die entweder reparative Vorgänge oder den Übergang in die Apoptose, den programmierten Zelltod, initiieren. Eine abnorme Expression von p53 wird in einer Vielzahl von Tumoren<sup>7</sup> oder auch aktinischen Läsionen gefunden<sup>8</sup>.

**Fragestellung:** Dushku und Reid<sup>9</sup> berichteten über eine p53-positive Zellpopulation in Pterygien, die aufgrund ihrer Expression von Intermediärfilamentproteinen am ehesten als „altered limbal cells“ beschrieben werden können. Wir versuchten anhand eigenen Archivmaterials diesen p53-positiven Zelltyp genauer zu charakterisieren.

**Ergebnisse:** 69/76 der untersuchten Pterygien wiesen p53-positive Zellen auf. Es handelte sich dabei um basal lokalisierte Zellen; in einem Fünftel der Fälle waren pro Schnitt weniger als 20 positive Zellen nachweisbar.

**Vimentin:** in 66/69 Fällen fanden sich im Epithel eingestreut Vimentin-positive Zellen. Dabei war nicht immer zweifelsfrei zu entscheiden, ob es sich hierbei um Melanozyten, Langerhans'sche Zellen oder um eingewanderte Lymphozyten handelt; im größten Teil der Fälle konnten die Zellen aber aufgrund ihrer Morphologie eindeutig als epitheliale Zellen erkannt werden.

**Cytokeratine:** grundsätzlich zeigten die Pterygien eine Cytokeratin-Expression, die der der normalen Bindehaut entspricht: nachgewiesen wurden als quantitativ dominierende Polypeptide CK13 und CK19; außerdem die Zylinderepithel-typischen CK 7, CK8 und CK18. In geringeren Mengen fanden sich CK5, CK14 sowie auch die Keratinisierungsmarker CK1 bzw. CK10/11. Vereinzelt wurde CK6 nachgewiesen.

In Doppelmarkierungen für Vimentin/p53, CK14/p53, CK8/p53 sowie CK19/p53 fand sich nur in Einzelfällen eine Co-Lokalisation beider Antigene in derselben Zelle.

**Zusammenfassung.** die p53-positiven Zellen stellen keinen einheitlichen Zelltyp dar; vielmehr handelt es sich offensichtlich um eine kleine, eher heterogene Subpopulation von Basalzellen. Andernfalls wäre zu erwarten, daß alle p53-positiven Zellen konstant für ein Cytokeratin-Polypeptid (z. B. einen typischen Basalzellmarker wie CK14) oder z. B. für Vimentin ebenfalls positiv gewesen wären. Für die Frage, ob p53 bei der Pathogenese des Pterygiums eine Rolle spielt, ergeben sich hieraus folgende Schlußfolgerungen:

- der Nachweis von p53 stützt die These, daß Pterygien durch eine UV-Schädigung hervorgerufen werden. Die derart geschädigten Epithelzellen repräsentieren keinen einheitlichen Zelltyp – scheinen also eher zufällig geschädigt worden zu sein.
- Dies spricht gegen die Annahme, daß Pterygien durch das ungebremste Wachstum einer „alterierten“ Basalzelle der Limbusregion entstehen.

#### **Literatur**

1. Austin P, Jakobiec JA, Iwamoto T: Elastodysplasia and elastodystrophy as the pathologic bases of ocular pterygia and pinguecula. *Ophthalmology* 90:96-109, 1983
2. Li ZY, Wallace RN, Streeten BW, Kuntz BL, Dark AJ: Elastic fiber components and protease inhibitor in pinguecula. *Invest Ophthalmol Vis sci* 32:1573-1585, 1991
3. Spencer WH: Conjunctiva. In: Spencer WH (ed): *Ophthalmic pathology*, vol 1, p101-105. Philadelphia, WB Saunders, 1996
4. English FP, Yates WB, Kirkwood R, Slu S: The conjunctival goblet cells in pterygium formation. *Aust J Ophthalmol* 8:53-54, 1980
5. Taylor HR, West SK, Rosenthal FS, Muñoz B, Newland HS, Emmett EA: Corneal changes associated with chronic UV irradiation. *Arch Ophthalmol* 107:1481-4, 1989
6. Tan DTH, Lim ASM, Goh HS, Smith DR: Abnormal expression of the p53 suppressor gene in the conjunctiva of patients with pterygium. *Am J Ophthalmol* 123:404-405, 1997
7. Greenblatt MS, Bennett WP, Holstein M, Harris CC: Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clues to etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res* 54:4855-4878, 1994
8. Sim CS, Slater SD, McKee PH: Mutant p53 protein is expressed in Bowens disease. *Am J Dermatopathol* 14:195-199, 1992
9. Dushku N, Reid TW: P53 expression in altered limbal basal cells of pingueculae, pterygia, and limbal tumors. *Curr Eye Res* 16:1179-1192, 1997

XXVIII. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen  
(DOP)

Berlin 19./20. September 2000

Beate Swensson

Klinik für Ophthalmologie  
Christian-Albrechts-Universität Kiel  
Hegewischstr. 2  
24105 Kiel

Epitheldystrophie der Hornhaut Meesmann-Wilke

*Vorgeschichte:* Ein 63-jähriger Patient wird mit erheblicher persistierender Visusminderung rechts, monokularen Doppelbildern und ausgeprägter Blendempfindlichkeit zugewiesen. Der Patient ist als Merkmalsträger der Epitheldystrophie Typ Meesmann-Wilke bekannt.

*Untersuchungsbefund:* Der Visus beträgt csc rechts 1/20 und links 0,1. Es zeigt sich rechtsseitig ausgeprägter als linksseitig eine konjunktivale Injektion. Rechtsseitig weist die Hornhaut ausgedehnte Epithelaufbrüche auf. Parazentral sind zahlreiche intraepitheliale Bläschen nachweisbar. Linksseitig weist die Hornhaut eine Aussaat von intraepithelialen Bläschen und einzelne punktförmige Epitheldefekte auf. Bowmansche Membran, Substantia propria und Endothel erscheinen im Spaltlampenbild nicht krankhaft verändert. Desweiteren besteht bds. eine altersentsprechende Katarakt und eine peripapilläre Aderhautatrophie. Der übrige Untersuchungsbefund ist unauffällig. Aufgrund des persistierenden erheblichen Beschwerdebildes wird die Indikation zur Durchführung einer perforierenden Keratoplastik am rechten Auge gestellt.

*Makroskopie:* Zur Untersuchung gelangt ein 8,0 mm großes Hornhautscheibchen ohne Vaskularisationen.

*Lichtmikroskopie:* Das Hornhautepithel ist verbreitert und weist eine unregelmäßige Epithelschichtung auf. Oberflächennah zeigen sich einzelne intraepitheliale Mikrozysten / Vesikel mit schollenartigen Ablagerungen eines PAS-positiven Materials. Zahlreiche Epithelzellen weisen Vakuolen und intrazytoplasmatische Verdichtungsfiguren auf. Die Bowmansche Membran ist stellenweise verbreitert. Hornhautstroma und Endothel erscheinen morphologisch unauffällig.

*Elektronenmikroskopie:* In allen Zellschichten des Hornhautepithels sind ultrastrukturelle Veränderungen nachweisbar. Die Epithelzellen weisen eine abnorme Variabilität in ihrer Größe, Form und Elektronendichte auf. Es fallen Aufhellungen und Vakuolen des Zytoplasmas auf. Daneben gelangen ovaläre elektronendichte intrazytoplasmatische Einschlussfiguren zur Darstellung. Sie besitzen eine fibrilläre und granuläre Feinstruktur und stehen in Beziehung zu den Keratinfilamentbündeln des Zytoskeletts. Die fibrogranulären Ablagerungen entsprechen verklumpten Keratinmassen. Sie sind in zunehmendem Maße in den äußeren Epithelschichten nachweisbar und scheinen an der Ausbildung schalenartiger Verdichtungsfiguren beteiligt zu sein. Die betroffenen Epithelzellen weisen darüber hinaus kondensierte Kernfiguren und perinukleäre Vakuolen entsprechend dyskeratotischen Zellelementen auf. Oberflächennah ist regelmäßig eine Lösung dyskeratotischer Zellen aus dem Epithelverband zu beobachten. Der

resultierende Epitheldefekt entspricht einer Mikrozyste bzw. einer intraepithelialen Vesikel. Fokal nachweisbare subepitheliale Ablagerungen entsprechen in ihrer Feinstruktur Keratinverklumpungen.

*Molekulargenetische Analyse:* Missensmutation G428C / R135T im Keratingen K12

*Diagnose:* Epitheliale Hornhautdystrophie Typ Meesmann-Wilke

*Diskussion:* Die Epitheldystrophie Meesmann-Wilke ist eine seltene autosomal dominant erbliche Erkrankung des Hornhautepithels, die im frühen Kindesalter nachweisbar ist und beide Augen betrifft. Klinisches Kennzeichen der Erkrankung sind bläschenförmige Trübungen des Hornhautepithels und punktförmige Epitheldefekte. Der Erkrankung liegen Mutationen in den kodierenden Genen der korneaspezifischen Keratine K3 und K12 zugrunde.

Im dargestellten Fall wurde der Patient als Träger der Missensmutation (R135T) des Keratingen K12 identifiziert. Aufgrund feinstruktureller Merkmale und der engen Assoziation zum Keratinfilamentnetzwerk der Epithelzelle lassen sich die als fibrogranuläre Ablagerungen beschriebenen intrazytoplasmatischen Verdichtungsfiguren als verklumpte Keratinmassen interpretieren. Den hier dargestellten feinstrukturellen Befunden zufolge resultieren die krankheitstypischen Mikrozysten aus der Bildung dyskeratotischer Zellen und der Lösung dieser Zellen aus dem Epithelverband nahe der Hornhautoberfläche.

Neue Erkenntnisse zur Funktion der Keratinfilamente und zur Wirkung pathogener Keratingenmutationen erlauben eine Interpretation der im ophthalmopathologischen Schrifttum bekannten krankheitstypischen licht- und elektronenmikroskopischen Befunde. Auch die morphologischen Befunde des von uns untersuchten Hornhautscheibchens sind ein Beleg für die pathogenetische Relevanz der identifizierten Keratingenmutation

#### **Literatur:**

Abigt J. Die erbliche Epitheldystrophie der Hornhaut (Typ Meesmann-Wilke) in Schleswig-Holstein und Hamburg. Inaug Diss, Kiel 1966

Behnke H, Thiel HJ. Über die hereditäre Epitheldystrophie der Hornhaut (Typ Meesmann-Wilke) in Schleswig-Holstein. Klin Monatsbl Augenheilkd 1965; 147: 662-667

Fine BS, Yanoff M, Pitts E, Slaughter FD. Meesmann's epithelial dystrophy of the cornea. Am J Ophthalmol 1977; 83: 633-642

Irvine AD, Corden LD, Swensson O, Swensson B, Moore JE, Frazer DG, et al. Mutations in cornea specific keratins K3 or K12 cause Meesmann's corneal dystrophy. Nat. Genet 1997; 16: 184-187

Kuwabara T, Ciccarelli EC. Meesmann's corneal dystrophy. Arch Ophthalmol 1964; 74: 676-682

Meesmann A, Wilke F. Klinische und anatomische Untersuchungen über eine bisher unbekannt, dominant vererbte Epitheldystrophie der Hornhaut. Klin Monatsbl Augenheilkd 1939; 103: 361-391





**XXVIII. Treffen der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen, Berlin,  
 Charité, 19.9.2000**

Patient E.T., \*8.5.1962

Claus Cursiefen, Erlangen

Ophthalmopathologie-Nummer 32676

1 AMP-Schnitt, 2 Diapositive

**Makuläre Hornhautdystrophie vom  
 Immunphänotyp I A**

**Einleitung:** Die makuläre Hornhautdystrophie (MHD) ist Teil einer autosomal rezessiv vererbten Systemerkrankung, die am Auge durch "Ablagerung" von minder-/nichtsulfatiertem Keratansulfat (KS) im Hornhautstroma, in Keratozyten, in der Descemet Membran und in kornealen Endothelzellen charakterisiert ist.<sup>1-3</sup> Diese für die Hornhauttrübung bei der MHD verantwortlichen "Ablagerungen" von minder-/nichtsulfatiertem KS finden sich in normalen Hornhäuten nicht oder nur in sehr geringen Mengen. Daneben führt die Mindersulfatierung der KS-Seitenketten zu veränderten interfibrillären Abständen und dadurch ebenfalls zu einem Verlust der kornealen Transparenz. Die makuläre Hornhautdystrophie macht in Deutschland etwa ein Drittel der stromalen Dystrophien aus und findet sich bei 1-4% aller ophthalmopathologisch untersuchten Hornhautexzisate nach perforierender Keratoplastik.<sup>4, 5</sup> Immunchemisch läßt sich die MHD je nach Vorkommen und Verteilung von sulfatiertem KS (mAK 5-D-4) in der Hornhaut und dem Serumspiegel von sulfatiertem KS in mindestens drei Immunphänotypen unterteilen: Typ I, I A und II (siehe **Tabelle**).<sup>6, 7</sup> Der Immunphänotyp I A wurde erst kürzlich von Klintworth beschrieben und ist bisher nur aus Saudi-Arabien bekannt.<sup>6</sup> Eine große Serie von Patienten mit MHD aus Island konnte keinen Immunphänotyp I A feststellen.<sup>8</sup>

Immunphänotyp	I	I A	II
<b>Klinik</b>			
-Erstmanifestation	-Kindheit/Jugend	-Kindheit/Jugend	-Kindheit/Jugend
-Mittleres Alter bei KPL**	-30. bis 40. Lj.	-30. bis 40. Lj.	-30. bis 40. Lj.
-Hornhautdicke	-Vermindert	-Vermindert	-Vermindert
-Spaltlampenbefund	-Fleckförmige/diffuse Hornhauttrübungen	-Fleckförmige/diffuse Hornhauttrübungen	-Fleckförmige/diffuse Hornhauttrübungen
<b>Keratansulfatserumspiegel</b>	Erniedrigt	Erniedrigt	Normal
<b>Anfärbbarkeit mit AMP, Alcian Blau oder ECA***</b>	Positiv: S, K, D, HHEC*	Positiv: S, K, D, HHEC*	Positiv: S, K, D, HHEC*
<b>Anfärbbarkeit auf sul- fatiertes KS (mAk 5-D-4)</b>	Keine	Positiv: einzelne Keratozyten, (z.T. D, HHEC*)	Positiv: Stroma, K, D, HHEC*
<b>Pathomechanismus</b>	Verminderte Sulfa- tierung von KS-Ketten	Verminderte Sulfa- tierung von KS-Ketten	? ?
<b>Genort</b>	16q22	16q22 (?)	16q22 (?)

\*S=Stroma, K=Keratozyten, D=Descemet, HHEC=Hornhautendothelzellen; \*\*Keratoplastik, \*\*\*Erythrina cristagalli agglutinin

**Anamnese:** Der inzwischen 38jährige Patient stellte sich erstmals 1999 mit einer beidseitigen Visusminderung auf 0,1 bei MHD vor. Die Sehschärfe sei anamnestisch etwa seit dem 20. Lebensjahr abgefallen, eine Familienanamnese war ebenso nicht erinnerlich wie Vorfahren aus dem nahen/mittleren Osten. Es fand sich eine diffuse und fleckförmige Trübung der gesamten Hornhaut bis in die Tiefe. Im Juni 1999 wurde rechts eine perforierende Excimerlaser Keratoplastik durchgeführt (7,6/7,5 mm). Der korrigierte Visus bei der letzten Routinekontrolle lag bei 0,8 (vor Erstfadentfernung). **Mikroskopie:** Das getrübte Hornhautscheibchen rechts mißt 7 mm. Es findet sich ein unregelmäßig verdicktes und verdünntes Hornhautepithel. Basalmembran und Bowman Lamelle sind zentral über weite Strecken defekt. Die lamelläre Schichtung des Stromas ist vor allem im oberen Stromadrittel aufgehoben. Es findet sich dort und bis tiefstromal zwischen den Lamellen ein basophiles, schwach PAS-positives Material, das sich in der für saure Mukopolysaccharide (AMP) spezifischen Färbung blau anfärbt. Diese Ablagerungen finden sich ebenfalls im Hornhautendothel und der Bowman Lamelle. Die Färbungen in Masson und mit Kongorot zeigen keine Anfärbung, das Material ist nicht doppelbrechend. Das Stroma ist peripher trapezförmig angeschnitten (Excimerlaser-Trepanation). Die Descemet Membran ist verdickt (bis 10 µm) und zeigt sowohl zentral als auch peripher sekundäre Guttae. Die Hornhautendothelzellzahl liegt bei 14/400x Vergrößerung. **Immunchemie:** Die indirekte Immunhistochemie (Streptavidin-Biotin) mit einem mAk gegen sulfatiertes KS (5-D-4: erkennt disulfatierte Domänen der KS-Seitenketten) zeigt positive Reaktionen in einzelnen stromalen Keratozyten nicht dagegen im Stroma. Der mAk 3D12/H7, der ein Epitop aus der Bindungsregion von Seitenkette und Core-Protein erkennt, zeigt keine Reaktion (Typ I A 1). Die Lumican-Immunhistochemie ist im gesamten Stroma positiv. Der Serumspiegel des KS bei dem Patient war nicht meßbar niedrig ( $C_{KS} \leq 42$  nmol/l im Antigen-Inhibitions Assay mit 5-D-4). Somit handelt es sich um den Immunphänotyp I A der MHD mit nicht meßbar niedrigem Serumspiegel von sulfatiertem KS und nur vereinzelt nachweisbarem sulfatiertem KS in Keratozyten, nicht dagegen im gesamten Stroma. Die Immungoldmarkierung bei einer MHD vom Typ I A lokalisiert sulfatiertes KS vor allem am rauhen endoplasmatischen Retikulum und in mukoiden intrazellulären Ablagerungen, nicht dagegen extrazellulär.

**Diagnose: Makuläre Hornhautdystrophie vom Immunphänotyp I A**

**Kommentar:** Der Immunphänotyp I A der MHD findet sich auch *außerhalb* Saudi-Arabiens in Deutschland. Damit lassen sich alle drei Immunphänotypen der MHD in Hornhäuten von Patienten aus Deutschland nachweisen. Dies weist auf ein breiteres Spektrum der Immunhistochemie der MHD hin. Ob all diesen Immunphänotypen eine ähnliche Pathogenese zugrunde liegt, bleibt zu untersuchen.

**Literatur:**

1. McKusick (1997): Entry number: 217800: 8/24/1998 :. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM™. Center for Medical Genetics, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD), 1997. World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
2. Thiel H.-J. Hornhaut-Dystrophien. In: Holbach LM, Hinzpeter EN, Naumann GOH. Kornea und Sklera. In: Naumann GOH. Pathologie des Auges. Berlin: Springer Verlag, 1997, 2. Auflage
3. Kühle M, Cursiefen C, Fischer D.-C., Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GOH. Recurrent macular corneal dystrophy type II 49 years after penetrating keratoplasty. Arch Ophthalmol 1999; 117: 528-531
4. Cursiefen C, Kühle M, Naumann GOH. Changing indications for penetrating keratoplasty: Histopathology of 1250 corneal buttons. Cornea 1998; 17: 468-470
5. Lang GK, Naumann GOH. The frequency of corneal dystrophies requiring keratoplasty in Europe and the USA. Cornea 1987; 6: 209-211
6. Klintworth GK, Oshima E, Al-Rajhi A, Al-Saif A, Thonar EJ-MS, Karcioğlu ZA. Macular corneal dystrophy in Saudi Arabia: a study of 56 cases and recognition of a new immunophenotype. Am J Ophthalmol 1997; 124: 9-18
7. Edward DP, Thonar EJ, Srinivasan M, Yue BJ, Tso MO. Macular dystrophy of the cornea. A systemic disorder of keratan sulfate metabolism. Ophthalmology 1990; 97: 1194-1200
8. Jonasson F, Oshima E, Thonar EJ-MA, Smith CF, Johannsson JH, Klintworth GK. Macular corneal dystrophy in Iceland. A clinical, genealogic, and immunohistochemical study of 28 patients. Ophthalmology 1996; 103: 1111-1117

Gefördert durch das BMFT (IZKF Erlangen, Teilprojekt B 13)

XXVIII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen  
Berlin 19. und 20. September 2000

---

Corneales Myxom

(Gregor Wollensak, Dresden)

Patient, M. B., 48 J. alt

**Ophthalmologische Anamnese:** 48 jähriger Patient, welcher im Alter von 12 Jahren (11/63) am linken Auge eine perforierende Skleraverletzung mit Glassplittern erlitt. Dabei wurde auch ein Glassplitter aus der Hornhaut entfernt. 1964 Cerclage bei Ablatio retinae, 7/66 Cerclageentfernung, Amaurose bei Amotio non sanata, 1/94 Linsenentfernung der in die Vorderkammer subluxierten, verkalkten Linse mittels kornealem Zweistufenschnitt ohne IOL-Implantation. Bullöse Keratopathie, Deszemetfalten, beginnende Hornhautvaskularisierung. Danach zunehmende bullöse Keratopathie. Seit 1996 beginnendes weißliches „Keloid“ ausgehend von der oberen Peripherie, keine Schmerzen. Zuletzt perforierende Keratoplastik erwogen. Am 16.4.99 erfolgte Abtragung der Hornhautveränderung am linken Auge. Postoperativ war die darunter liegende Hornhaut relativ klar, zum Teil vaskularisiert. Bis jetzt ist kein Rezidiv aufgetreten.

**Makroskopischer Befund:** Ein weißlich-derbes, nicht transparentes 6 x 3 x 1mm großes Gewebstück.

**Mikroskopischer Befund (EP#112685):** Mikroskopisch zeigt sich ein unregelmäßiges zwei bis sechsschichtiges Hornhautepithel mit z. T. basalem Ödem und ohne darunterliegende Bowman-Membran. Im eigentlichen „Tumorgewebe“ findet man verstreute spindelförmige Zellen, welche zwischen ungeordneten Kollagenfasern in myxoider Grundsubstanz eingebettet sind. In der Alcianblau-Färbung ohne Hyaluronidase-

Vorbehandlung färbt sich die Grundsubstanz blau an. Desweiteren finden sich wenige verstreut liegende Lymphozyten und neutrophile Granulozyten. Fokal bestehen kleinere Kalkablagerungen. Vor allem im Randbereich des Tumors befinden sich einige kleinere Blutgefäße. Elektronenmikroskopisch zeigen sich spindel- und sternförmige Zellen mit viel rauhem endoplasmatischem Reticulum und ohne Basalmembran (Fibrozyten) in einem Maschenwerk von 66 nm dicken Kollagenfibrillen, welche in einer fibrillo-granulären Matrix liegen.

**Diskussion:** Myxome sind seltene Tumoren des Bindegewebes, welche im Prinzip überall im Körper vorkommen, besonders häufig jedoch im linken Vorhof des Herzens. Myxome im Augenbereich sind sehr selten. Sie wurden in geringer Fallzahl in den Augenlidern, der Hornhaut, der Orbita und in der Bindehaut beschrieben. Der Tumor gleicht morphologisch primitivem Mesenchymalgewebe oder auch der „Whartonschen Sulze“ der Nabelschnur.

Es ist umstritten, ob es sich um eigenständige mesenchymale Tumoren oder um eine sekundäre myxoide Degeneration handelt. Als Ursache wäre in unserem Fall die alte Glassplitterverletzung, bullöse Keratopathie oder auch der corneale Zweistufenschnitt zu diskutieren.

#### **Literatur:**

Lo GG, Biswas J, Rao NA, Font RL (1990) Corneal myxoma. *Cornea* 9, 174-178.

Mitvalsky J (1894) Sur les myxomes de la cornée. *Arch d'Ophtalmol* 14, 480-487.

Stempel I, von Domarus D (1979) Myxome der Bindehaut. *Klin Mbl Augenheilk* 175, 544-547.

## XXVIII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen Berlin, 19. und 20. 9. 2000

Dr. M. Frising<sup>1</sup>, Dr. S. Pitz<sup>2</sup>, Prof. Dr. W. Lisch<sup>3</sup>, Prof. Dr. J. Kriegsmann<sup>4</sup>, Prof. Dr. R. Sundmacher<sup>5</sup>



<sup>1,2</sup>Augenklinik (Direktor: Prof. Dr. med. N. Pfeiffer)  
und <sup>4</sup>Pathologisches Institut  
der Johannes Gutenberg- Universität Mainz

<sup>3</sup>Ltd. Arzt der Augenabteilung  
des Stadtkrankenhauses Hanau

<sup>5</sup>Direktor der Augenklinik  
der Heinrich Heine- Universität  
Düsseldorf

### Isolierte, einseitige Hyaline Degeneration der Hornhaut ?

Patientin: L. K., geb. 22.03.1964

Anlagen: 2 klinische und 2 histologische Dias

**Anamnese und Klinik bei der Erstvorstellung (04/98) :** Die damals 34-jährige Patientin stellte sich wegen einer zunehmenden Hornhauttrübung und Fremdkörpergefühl am linken Auge in unserer Klinik vor. Die ophthalmologische und allgemeine Vorgeschichte waren unauffällig. Der Visus betrug beidseits 1,0 (s.c.). Das linke Auge zeigte in der unteren Hornhautperipherie eine leicht erhabene, ca. 1,5 bis 2,0 mm breite, gegen das Zentrum relativ scharf horizontal abgegrenzte, gelb gefärbte, subepitheliale Trübung, durch ein freies Intervall vom Limbus abgesetzt. Die übrigen vorderen Augenabschnitte und der Fundus waren regelrecht. Das rechte Auge war unauffällig. Aufgrund des persistierenden Fremdkörpergefühls ohne wesentliche Besserung durch eine adäquate Benetzungstherapie und zum Zweck der diagnostischen Klärung empfahlen wir der Patientin die Durchführung einer Hornhautabrasio.

#### **Histopathologischer Befund (06/98) :**

- Makroskopisch: spärliches Hornhautgewebe (Abrasiopräparat)
- Lichtmikroskopie:  
*HE-Färbung:* Die oberflächlichen Stromalamellen bestehen aus hyalinisierten, gequollenen, unscharf begrenzten Kollagenfibrillen. Die fibrilläre Struktur des Stromas ist zum grössten Teil nicht mehr zu erkennen und wird ersetzt durch eine schwach anfärbbare, fast homogene Masse, im Sinne einer diffusen Hyalinose. Die Bowman'sche Schicht ist nicht abzugrenzen. Die Zelldichte des Stromas ist unterschiedlich. Entzündliche Veränderungen oder Vaskularisationen sind abwesend. Das Hornhautstroma ist bedeckt durch ein mehrschichtiges, flaches, nicht verhornendes Plattenepithel mit fokalen degenerativen Veränderungen.  
*Kongorot-Färbung:* Es gibt keinen Nachweis von kongophiler Substanz.
- Elektronenmikroskopie: Im Bereich der beschriebenen Hyalinose sind zahlreiche fibrilläre Strukturen zu erkennen, die teils ungeordnet, teils in Bündeln geordnet vorliegen und als Kollagenareale und somit als Fibrose interpretiert werden.
- Histologische Diagnose: Hyalinose des Hornhautstromas

#### **Verdachtsdiagnose (06/98) : LA: *Hyaline Degeneration der Hornhaut***

**Verlauf :** Zwei Jahre nach Durchführung der Abrasio (im Juli 2000) stellte sich die Patientin mit einer rezidivierenden, vom Ausgangsbefund völlig verschiedenen Hornhauttrübung im ehemaligen Abrasio-Bereich des linken Auges vor : Es bestanden mehrere, paralimbale, subepitheliale, weißliche, leicht erhabene Veränderungen, zum Teil ohne freies Intervall zum Limbus, mit begleitender Hornhautrandvaskularisation sowie angrenzenden wolkigen und punktförmigen Stromatrübungen. Am ehemals unauffälligen rechten Auge waren im parazentralen Hornhautbereich sehr dezente, oberflächliche, punktförmige, bräunliche Veränderungen zu erkennen. Dieser klinische Befund sprach nunmehr für die **Diagnose einer nodulären Salzmann-Degeneration (07/00).**

## Diskussion :

Die junge Patientin stellte sich erstmals vor zwei Jahren mit einem aussergewöhnlichen, streng einseitigen Hornhautbefund in unserer Klinik vor. Das Abrasiopräparat zeigte hyaline Veränderungen des Hornhautstromas, die als eher unspezifisch gelten (3,5,18). Sie werden üblicherweise beobachtet bei Hornhautnarben (2) insbesondere posttraumatischer Natur (13,5), gitterförmiger Hornhautdystrophie (5), sphäroidaler Degeneration (6) oder auch "climatic droplet dystrophy" (4,6) und schliesslich bei der nodulären Salzmann-Degeneration (12). In der Regel sind diese hyalinen Veränderungen Ausdruck eines degenerativen Prozesses bei hohem Alter (6), vorbestehender okulärer Erkrankung (1,2,7,10,18) oder bestimmten klimatischen Verhältnissen (6). In seltenen Fällen handelt es sich um eine Dystrophie mit entsprechender Familienanamnese, beidseitigem und zentralem Hornhautbefund (8,11,15). Ungewöhnlich war also in dem vorliegenden Fall das einseitige und offensichtlich isolierte Auftreten der Keratopathie. Aufgrund des klinischen Aspektes wurde dieser Ausgangsbefund als sog. "Hyaline Degeneration der Hornhaut" eingestuft, die von Smolin und Thoft als eigenständiges, sehr seltenes Krankheitsbild beschrieben ist (17).

Der klinische Aspekt der rezidivierenden Hornhauttrübung am linken Auge zwei Jahre nach Durchführung der Abrasio spricht nun relativ eindeutig für das Vorliegen einer Salzmann'schen Hornhautdegeneration. Die Diagnose der Salzmann'schen Hornhautdegeneration basiert grundsätzlich auf dem klinischen Befund (2,16,19). In dem vorliegenden Fall besteht das wichtigste Merkmal von subepithelialen, erhabenen Hornhautveränderungen oder Knötchen (14). Weitere charakteristische klinische Merkmale sind bei dieser Patientin die Abwesenheit von akuten entzündlichen Veränderungen (1,14), die weissliche Farbe der Knoten, ihre häufig angrenzende Lokalisation an oberflächlich -trübes und -vaskularisiertes Hornhautgewebe (1,10,14,18), vorwiegend parazentral bis peripher (1,12).

Grundsätzlich werden für die Ausbildung der Salzmann'schen Degeneration korneale Vorerkrankungen postuliert. Die beschriebenen Fälle sind nämlich fast ohne Ausnahme mit der Vorgeschichte einer Keratokonjunktivitis (1,2,7,10,13,18), in seltenen Fällen eines chirurgischen Hornhauttraumas (20) oder einer Hornhautdystrophie (19,20) assoziiert. Nur in einzelnen Fällen besteht kein Anhalt für eine frühere Keratopathie (9,14,12,20). Deshalb liegt der Gedanke nahe, dass die Salzmann'sche Degeneration in dem vorliegenden Fall allein die Folge des chirurgischen Traumas der Abrasio ist und dass somit der Erstbefund (vor Durchführung der Abrasio) eine unabhängige, eigenständige Keratopathie darstellte. Wir denken hingegen, dass der Ausgangsbefund, klinisch im Sinne einer "Hyalinen Degeneration", als Vorstufe der Salzmann'schen Degeneration zu betrachten ist, da zu diesem Zeitpunkt bereits die wesentlichen histologischen und elektronenmikroskopischen Merkmale einer Salzmann'schen Degeneration vorlagen (1,2,7,12,13,14,16,18).

## Literatur:

1. Bisclier V.: Dystrophie cornéenne nodulaire de Salzmann. *Ophthalmologica* (1946) 111: 111-119
2. Brown EVL, Katz D.: Salzmann's nodular corneal dystrophy. *Arch Ophthalmol* (1935) 13: 598-613
3. Brownstein et al.: The elastotic nature of hyaline corneal deposits. *Am J Ophthalmol*. (1973) 75 (5): 799-809
4. Freedman A.: Climatic droplet keratopathy. *Arch Ophthalmol* (1973) 89: 193-204
5. Garner A.: Keratinoid corneal degeneration. *Brit Journ Ophthal* (1970) 54: 769-780
6. Gray R. H. et al. : climatic droplet keratopathy. *Surv Of Ophthalmol* (1992) 36 (4): 241-53
7. Hanselmayer H.: Knötchenförmige Hornhautdystrophie nach Salzmann. *Klin Monatsbl Augenheilkd* (1968) 153 (6): 833-837
8. Hida T. et al.: Primary band-shaped spheroidal degeneration of the cornea: three cases from two consanguineous families. *Br J Ophthalmol* (1986) 70: 347-353
9. Hirst L. W. et al.: Familial corneal scarring: A new dystrophy? *Ophthalmol* (1984) 91 (2): 174-178
10. Katz: Salzmann's nodular corneal dystrophy. Report of a case. *Arch Ophthalmol* (1930) 4: 16-21
11. Meisler D. M. et al.: Familial band-shaped nodular keratopathy. *Ophthalmology* (1985) 92 (2): 217-222
12. Muir E.: Salzmann's nodular corneal dystrophy (report of a case). *Amer Journ Ophth.* (1940) 23: 138-144
13. Pau H., Schmitz-Gräff A.: Salzmannsche Hornhautdystrophie (knötchenförmige Hornhautdegeneration). *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* (1982) 218: 161-167
14. Salzmann: Über eine Abart der knötchenförmigen Hornhautdystrophie. *Ztschr Augenheilkd* (1925) 57: 92-99
15. Santo R. et al.: Spheroidal keratopathy associated with subepithelial corneal amyloidosis. *Ophthalmology* (1993) 100: 1455-1461
16. Severin M., Kirchhof B.: Recurrent Salzmann's corneal degeneration. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* (1990) 228: 101-104
17. Smolin and Thoft: *The Cornea* (third edition, 1994)
18. Vannas A. et al.: Salzmann's nodular degeneration of the cornea. *Am J of Ophthalmol.* (1975) 79 (2): 211-219
19. Werner L. P. et al.: Salzmann's corneal degeneration associated with epithelial basement membrane dystrophy. *Cornea* (2000) 19 (1): 121-123
20. Wood T. O.: Salzmann's nodular degeneration. *Cornea* (1990) 9 (1): 17-22

## *XXVII. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)*

*Berlin, 19./20. September 2000*

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

Tagungsprogramm-Nr. 16  
Patient: W., Walter, geb. 26.07.1926  
Histologie-Nr. 99-376 und 00-139

### Hornhaut-“Narbe“

#### *Vorgeschichte:*

Der Patient wurde uns wegen einer zunehmenden Hornhautnarbe am rechten Auge bei rezidivierender Herpes-Keratitis vorgestellt. Klinisch zeigte sich eine gelblich-bräunliche parazentrale Stromaverdichtung mit nur geringer Vaskularisation. Das übrige Hornhautepithel erschien leicht bräunlich pigmentiert, und die perilibale Bindehaut wies eine dezente Melanosis (Teint-assoziierte Melanosis) auf. Der übrige ophthalmologische Befund war weitgehend unauffällig. Eine genauere Untersuchung zeigte lediglich auch am linken Auge eine sehr zarte umschriebene Melanosis der limbalen Bindehaut. Bei erheblich reduziertem Sehvermögen am rechten Auge (1/35) wurde dann im August 1999 eine durchgreifende Keratoplastik (99-376) durchgeführt.

Aufgrund des histologischen Befundes der entfernten Hornhaut erfolgte ein halbes Jahr nach der Keratoplastik noch eine ergänzende Bindehaut-Biopsie (00-139) am rechten Auge.

#### *Histopathologischer Befund (99-376):*

Makroskopisch: diffus getrübbtes Hornhautscheibchen mit leicht exzentrisch gelegener gelblicher Stromaverdickung

Mikroskopisch: Das gesamte Hornhautepithel ist durch einen fibrotischen Pannus von der Bowman'schen Schicht getrennt und zeigt eine primär erworbene Melanose mit mehr oder weniger ausgeprägten Atypien. Über der geringgradig vaskularisierten Stroma-Narbe findet sich eine beginnende Infiltration des Pannus bei noch intakter Bowman, aber teilweise fehlender Basalmembran. – Mit Hilfe der Masson-Fontana-Färbung läßt sich in den Epithelzellen Melanin identifizieren; der Eisen-Nachweis mittels Berliner-Blau-Reaktion ist lediglich in einzelnen Zellen im Bereich des narbig veränderten Stromas positiv.

Immunhistochemie: Eine Anfärbung mit anti-HMB-45 zeigt eine diskrete Anfärbung individueller Zellen im Bereich des basalen Epithelverbands.

Elektronenmikroskopie: Die Ultrastruktur der Epithelzellen ist leider weitgehend zerstört und ergibt keine neuen Aspekte.

### *Histopathologischer Befund (00-139):*

**Makroskopisch:** winziges zart pigmentiertes Gewebstück

**Mikroskopisch:** Das Bindehautepithel zeigt ebenfalls eine primär erworbene Melanose. Atypien lassen sich in dem exzidierten Gewebe nicht nachweisen.

**Immunhistochemie:** Die Reaktion mit anti-HMB-45 ist negativ.

### *Histologische Diagnose:*

**Primär erworbene Melanose der Hornhaut mit Atypien und beginnender Invasion**

### *Diskussion:*

Eine primäre corneale Melanosis ist im Gegensatz zur conjunctivalen Melanosis äußerst selten. Noch seltener ist das maligne Melanom der Hornhaut; es sind bislang nur vereinzelte Fälle beschrieben. Meist wiesen diese Patienten eine prädisponierende systemische Erkrankung wie Xeroderma pigmentosum oder eine auslösende bzw. begünstigende okuläre Erkrankung mit cornealer Neovaskularisation auf. Auch bei unserem Patienten ist in der chronischen Entzündung mit Gefäßneubildung und Verlust der epithelialen Basalmembran sowie dem Fehlen der Bowman an adäquater Stelle möglicherweise der Auslöser für das beginnende invasive Wachstum der Melanosis zu suchen. – Ebenfalls ungewöhnlich ist das Auftreten einer PAM bei der klinisch bei unserem Patienten vorliegenden Teint-assoziierten Melanosis.

### *Literatur*

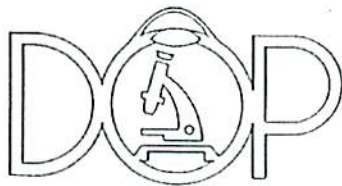
1. Blanquinque. Un cas de melano-sarcome de la cornee. *Recueil Ophthalmologie* 1892; 14:214-221
2. Clune JP. Primary malignant melanoma of the cornea. *Am J Ophthalmol* 1963; 55: 147
3. Davies WS, Bailey WH. Malignant melanoma of the cornea. *Arch Ophthalmol* 1954; 52: 923-924
4. Duke-Elder XX. Pigmented tumours. In: *System of Ophthalmology Vol VIII, 2, 1965; 1225-1232*
5. François J, Gildeman H, Rabaey M. Mélanose cancéreuse de la cornée. *Bull Soc Belge d'Opht* 1955; 110: 298-306 // *Annales d'Occulistique* 1956; 189: 496-504
6. Gloor P, Alexandrakis G. Clinical characterization of primary acquired melanosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36: 1721-1729
7. Jacobiec FA. Corneal tumors. In: Kaufman HE, Barron BA, McDonald MB, Waltman SR, eds. *The Cornea*. New York: Churchill Livingstone; 1988; 589-592
8. Jacobiec FA, Folberg R, Iwamoto T. Clinicopathologic characteristics of premalignant and malignant melanocytic lesions of the conjunctiva. *Ophthalmology* 1989; 96: 147-166
9. Lamers WPMA. Malignant melanoma of the cornea. *Ophthalmologica* 1963; 146: 353-354
10. McLean IW. Differential diagnoses of the conjunctival melanoses. *Ann Diagn Pathol* 1998; 2: 264-270
11. Niedobitek F. Der melnotische Tumor der Kornea. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1964; 144: 540-554
12. Paridaens ADA, McCartney ACE, Hungerford JL. Premalignant melanosis of the conjunctiva and the cornea in xeroderma pigmentosum. *Br J Ophthalmol* 1992; 76: 120-122
13. Redslöb E. Etudes sur le pigment de l'épithélium conjonctival et corneén. *Annales d'Occulistique* 1922; 159: 523-537
14. Romaniuk W, Wylegala E, Koziol H, Tamawska D, Krysik K, Szczurek Z. Keratectomy for a malignant melanoma of the cornea. *Kli Oczna* 1999; 101: 371-374
15. Rumschewitsch K. Zur Casuistik der cornealen Neubildungen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1893; 31: 50-58
16. Schlieter F, Kleinfeld O. Über das maligne Melanom der Hornhaut und seine Therapie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1975; 167: 404-41
17. Spraul CW, Grossniklaus HE. Tumors of the cornea and conjunctiva. *Curr Opin Ophthalmol* 1996; 7:28-34
18. Stallard HB. Primary malignant melanoma of the cornea. *Br J Ophthalmol* 1962; 46: 40-44



# MARTIN-LUTHER-UNIVERSITÄT HALLE



Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde  
Direktor: Prof. Dr. G.I.W. Duncker



*XXVIII. Jahrestagung der Deutschsprachigen  
Ophthalmologen (DOP)  
Berlin, 19./20. September 2000*

Patient: S.I.  
geb.: 11.03.23  
OP-Datum: 15.12.98  
Histo Nr. 17958/98  
1 Diapositiv.  
1 histologisches Schnittpräparat (HE-Färbung)

Frank Wilhelm  
Klinik u. Poliklinik f. Augenheilkunde  
Martin-Luther-Universität  
Magdeburger Straße 14  
06097 HALLE  
e-mail: frank.wilhelm@medizin.uni-halle.de

## Hornhautbefund beim Chandler-Syndrom

**Anamnese und klinischer Befund:** Eine 74jährige Patientin mit fortschreitender Visusminderung bei bullöser Keratopathie und Sekundärglaukom am linken Auge wurde in unserer Ambulanz vorgestellt. Der Visus betrug beidseits 1/36. Der Augeninnendruck war rechts 22, links 14 mmHg. Der Vorderabschnittsbefund zeigte rechts eine beginnende Cornea guttata, zirkulär periphere vordere Synechien mit membranösen Strukturen im Bereich der Schwalbschen Linie mit Synechierung der Iris und Pupillenverziehung. Am linken Auge wurden eine fortgeschrittene Epithel-Endothel-Dystrophie mit zum Teil geplatzen Bullae sowie periphere vordere Synechien in der unteren Hälfte festgestellt. Beide Augen wiesen eine deutliche Rarefizierung des Irisstromas auf. Am Augenhintergrund zeigte sich beidseits eine Glaukompapille (links > rechts). Es wurde die Diagnose eines Chandler Syndroms gestellt.

Am 15.12.1998 wurde am linken Auge eine perforierende Keratoplastik mit Hinterkammerlinsenimplantation durchgeführt. Der Visus links konnte auf 0,1 verbessert werden. Der Augeninnendruck konnte medikamentös eingestellt werden.

**Histologisches Bild:** Die Hornhauthistologie zeigte eine Abflachung des Epithels und spaltförmige Hohlräume zwischen Bowmanscher Membran und Epithel. Das Stroma wies ein ausgeprägtes Ödem auf. Die Descemetsche Membran war gleichmäßig auszumachen und wies keine typischen Verdickungen im Sinne einer Cornea guttata auf. Endothelzellen waren

nur vereinzelt auszumachen, was mit dem Befund der endothelialen Dekompensation korrelierte.

**Kommentar:** Die histologischen Befunde bestätigen die klinisch diagnostizierte endotheliale Hornhautdekomensation. Veränderungen der Descemetischen Membran, wie sie typisch für die Cornea guttata sind, konnten nicht gefunden werden. Die biomikroskopisch sichtbaren Veränderungen im Bereich der Schwalbschen Linie sind im Trepanat nicht enthalten.

Jeder Patient mit Hornhautdystrophie, Glaukom und Irisveränderungen muß einer genaueren Diagnostik einschließlich Gonioskopie beider Augen unterzogen werden. Die irido-corneo-endothelialen (ICE) Syndrome sind durch Irisatrophie, Hornhautödem bei normalem oder erhöhtem intraokularem Druck sowie Endotheldystrophie gekennzeichnet. Als Ursache des ICE-Syndroms wird ein primärer Endotheldefekt diskutiert (2,4).

Die Erkrankung tritt in der Regel unilateral auf. Frauen im jüngeren und mittleren Alter sind häufiger betroffen. Es sind drei mögliche Varianten beschrieben worden: die Essentielle Irisatrophie, das Chandler Syndrom und das Cogan-Reese (Iris-Nävus) Syndrom.

*Essentielle Irisatrophie:* Diese Variante der ICE-Syndrome ist durch langsam progressive Irisatrophie mit Lochbildung, Ektropium uveae, Verziehung der Pupille und periphere vordere Synechien zwischen Iris und Hornhaut gekennzeichnet. Ein Sekundärglaukom entwickelt sich mit Zunahme der Synechierung und Verschluss des Kammerwinkels. Ein Hornhautödem tritt erst später auf.

*Chandler Syndrom:* Dieses ist die am häufigsten auftretende klinische Variante. Hier dominieren die cornealen Veränderungen, während die Iris meist nur gering beteiligt ist (3). Bereits früh im Krankheitsverlauf tritt ein ausgeprägtes Hornhautödem bei normalem oder erhöhtem Augeninnendruck auf. Weitere typische Befunde sind Cornea guttata, periphere vordere Synechien und Verziehung der Pupille. Die Irisveränderungen treten spät auf und sind nicht so ausgeprägt wie bei der essentiellen Irisatrophie.

*Cogan-Reese (Iris-Nävus) Syndrom:* Bei dieser Form stehen Irisknoten, die Aggregate von Melanozyten umgeben von ektopischen Endothelzellen darstellen, im Vordergrund.

Die Diagnose eines ICE-Syndroms wird sowohl im Hinblick auf die drei möglichen Formen als auch Abweichungen in der beschriebenen Symptomatik oft inkorrekt gestellt. Die Therapie besteht in der medikamentösen oder chirurgischen Senkung des intraokularen Druckes. Bei fortgeschrittenem Hornhautödem ist eine Keratoplastik notwendig (3,5,6). Die Ergebnisse dieses Falles zeigen in Übereinstimmung mit anderen Literaturergebnissen (1), daß die perforierende Keratoplastik eine effektive Therapiemethode zur Visussteigerung bei Patienten mit Corneaveränderungen im Rahmen eines ICE-Syndroms ist. Dabei bleibt eine regelmäßige Augeninnendruckkontrolle und -einstellung unumgänglich.

Aufgrund der vielen klinischen Varianten ist eine möglichst exakte Diagnosestellung im Hinblick auf die Prognose für das Partnerauge von Bedeutung (5). Differentialdiagnostisch ist bei bilateralem Befund auch an eine Rieger-Anomalie zu denken. Außerdem muß bei der Differentialdiagnose auch an die Fuchs'sche Hornhautdystrophie und die hintere polymorphe Hornhautdystrophie (Schlichting) gedacht werden.

- Literatur:** (1) Buxton JN, Lash RS. Results of penetrating keratoplasty in the iridocorneal endothelial syndrome. *Am J Ophthalmol* 1984 Sep 15; 98 (3): 297-301  
(2) Hirst LW, Quigley HA, Stark WJ, Shields NB. Specular microscopy of irido-corneal endothelial syndrome. *Aust J Ophthalmol* 1980 May; 8 (2): 139-46  
(3) Kaufmann HE, Barron BA, McDonald MB. *The Cornea*. Butterworth-Heinemann 1998  
(4) Levy SG, Kirkness CM, Moss J, Ficker L, McCartney ACE. The histopathology of the iridocorneal endothelial syndrome. *Cornea* 1996; 15: 46-54  
(5) Lichter PR. The spectrum of Chandler's syndrome: an often overlooked cause of unilateral glaucoma. *Ophthalmology* 1978 Mar; 85 (3): 245-51  
(6) Wilson MC, Shields MB. A comparison of the clinical variations of the iridocorneal endothelial syndrome. *Arch Ophthalmol* 1989 Oct; 107 (10): 1465-8

## XXVIII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)

Berlin 19./20. September 2000

---

Dr. med. Jan P. Hoops

Augenklinik der Universität  
Mathildenstraße 8  
80336 München  
Tel.: 089 - 5160 3811  
Fax: 089 - 5160 5160  
jhoops@ak-i.med.uni-muenchen.de

### Hornhaut 11 Jahre nach radiärer Keratotomie

Material: 1 HE-Schnitt

#### Vorgeschichte:

Bei dem 42 Jahre alten allgemein gesunden Patienten wurde 11 Jahre zuvor in Moskau beidseits eine radiäre Keratotomie durchgeführt. Die Ausgangsmyopie betrug ca. -7 und -9 dpt. bei Schielamblyopie am linken Auge. Nach dem Eingriff war das Sehen für sechs Monate gut, dann folgte eine progrediente Verschlechterung.

Die Untersuchung Anfang 1999 zeigte am rechten Auge eine zentrale Hornhautverdünnung mit feinen pigmentierten Endothelbeschlügen und einen irregulären Hornhautastigmatismus (-1,25/-1,75 88° = 0,1) mit zentraler Abflachung in der Hornhauttopographie. Nebenbefundlich bestand eine Pigmentepitheldegeneration der Makula. Da weder mit Brille noch mit CL eine Verbesserung erreicht wurde, erfolgte am rechten Auge eine perforierende Keratoplastik.

#### Pathologischer Befund (M-Nr. 206/99):

Makroskopischer Befund: Hornhauttrepanat 7,2 mm mit 12 radiären Narben

Mikroskopie: In der HE- bzw. PAS-Färbung zeigt sich eine stellenweise etwas unregelmäßige Epithelzellschichtung. Teilweise bestehen Unregelmäßigkeiten der epithelialen Basalmembran, vor allem in der Nähe der Inzisionen. Die Bowmansche Membran ist im Bereich der radiären Stromanarben (ca. 70-80% der Stromadicke betreffend) unterbrochen, teils mit Stufenbildung. Epithelzapfen in der Ebene der Bowmanschen Membran oder im Stroma finden sich nicht. Keine Stromavaskularisation und keine entzündliche Stromainfiltration. Die Descemetsche Membran ist leicht verbreitert, das Endothel etwas rarefiziert mit intrazytoplasmatischen Melanin-einlagerungen.

## Diskussion:

Histopathologische Berichte nach radiärer Keratotomie (RK) am Menschen sind selten. Meist handelt es sich um Patienten, bei denen wegen Komplikationen eine Keratoplastik notwendig wurde. Die wohl erste Arbeit von Stainer et al. beschreibt die Veränderungen 5,5 Monate nach RK bei einem 43-jährigen Mann nach perforierender Keratoplastik bei Keratoconus<sup>1</sup>. Es fand sich neben einem diffusen Epithelödem ein zapfenförmiges Vorwachsen des Epithels in die Inzisionen, eine verdickte epitheliale Basalmembran, unreife Hemidesmosomen, fokale stufenförmige Apposition der Bowmanschen Membran, Zellansammlungen an den stromalen Inzisionsrändern sowie Descemetfalten. Diese Veränderungen wurden zusammen mit intrastromalen Epithelzysten als Zeichen einer gestörten und verzögerten Wundheilung gedeutet und später von anderen bestätigt<sup>2,3</sup>. Binder konnte zeigen, dass eine verzögerte Wundheilung auch 47 Monate nach RK noch nachweisbar ist, während in einem anderen Fall 66 Monate nach RK die Wundheilung abgeschlossen war<sup>4</sup>. Dies steht in Einklang mit unserem Fall, bei dem sich 11 Jahre nach RK ebenfalls keine Zeichen einer verzögerten Wundheilung zeigten. Bemerkenswert sind jedoch die Verdickung der Descemetischen Membran und die Endothelveränderungen bei dem erst 42 Jahre alten Patienten. Eine reduzierte Endothelzellzahl ist nach RK beschrieben worden<sup>3</sup>. Die Melaninphagozytose der Endothelzellen kann verschiedene Ursachen haben<sup>5,6</sup>. Ein irregulärer Hornhautastigmatismus nach isolierter RK tritt in fast allen Fällen an den Inzisionsnarben auf, ist jedoch meistens nicht optisch relevant<sup>7</sup>. Mit steigender Anzahl von Inzisionen oder Re-Operationen steigt das Risiko für einen visuswirksamen irregulären Astigmatismus<sup>7</sup>.

## Literatur:

1. Stainer GA, Shaw EL, Binder PS, Zavala EY, Akers P. Histopathology of a case of radial keratotomy. *Arch.Ophthalmol.* 1982;100:1473-7.
2. Deg JK, Zavala EY, Binder PS. Delayed corneal wound healing following radial keratotomy. *Ophthalmology* 1985;92:734-40.
3. Jester JV, Villasenor RA, Schanzlin DJ, Cavanagh HD. Variations in corneal wound healing after radial keratotomy: possible insights into mechanisms of clinical complications and refractive effects. *Cornea* 1992;11:191-9.
4. Binder PS, Nayak SK, Deg JK, Zavala EY, Sugar J. An ultrastructural and histochemical study of long-term wound healing after radial keratotomy. *Am.J.Ophthalmol.* 1987;103:432-40.
5. Kampik A, Patrinely JR, Green WR. Morphologic and clinical features of retrocorneal melanin pigmentation and pigmented pupillary membranes: review of 225 cases. *Surv.Ophthalmol.* 1982;27:161-80.
6. Naumann GO, Schlotzer-Schrehardt U. Keratopathy in pseudoexfoliation syndrome as a cause of corneal endothelial decompensation: a clinicopathologic study. *Ophthalmology* 2000;107:1111-24.
7. Rashid ER, Waring GO, III. Complications of radial and transverse keratotomy. *Surv.Ophthalmol.* 1989;34:73-106.



XXVIII. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthlmo-Pathologen  
Berlin 19. und 20. September 2000

Miriam N. Richter      Augenklinik, Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Berlin  
Institute of Ophthalmology, Department of Pathology, London

---

## Komplikationen nach LASIK

### Klinik und Verlauf

Eine 40 jährige Patientin stellte sich erstmalig im Juni 1999 mit seit einem Tag bestehenden Schmerzen und Visusminderung auf dem linken Auge im Moorfields Eye Hospital vor. Anamnestisch war 1995 eine beidseitige Laser In Situ Keratomileusis (LASIK) in Südafrika zur Myopiekorrektur (-3,0) durchgeführt worden. Der Eingriff am rechten Auge war komplikationslos verlaufen, links war jedoch im Nov. 1997 eine Keratoplastik bei später postoperativer Komplikation (Korneaektasie) nach der LASIK notwendig gewesen. Im Nov. 1998 wurde auf dem Transplantat des linken Auges erneut eine LASIK zu Korrektur von noch bestehenden Refraktionsfehlern nach der KPL durchgeführt. Bei der Erstvorstellung im Juni 1999 war der Visus rechts 6/5, links Fingerzählen. Spaltlampenmikroskopisch zeigte sich links eine klare Wirtscornea, das Transplantat jedoch mit Epithelödem und einer Khodadoust'schen Abstoßungslinie sowie Hornhauttrübung, und peripherer oberflächlicher Gefäßeinsprossung. Trotz sofortiger Therapie mit Kortikosteroiden kam es zur Immunreaktion des Transplanatates mit Hornhautdekomensation, so daß im Januar 2000 erneut eine Keratoplastik links durchgeführt wurde. Der Visus links betrug bei der letzten Untersuchung (März 2000) 6/24.

### Histopathologische Untersuchung

#### Makroskopisch

Hornhaut mit 7mm Durchmesser, Z.n. Keratoplastik

#### Mikroskopisch

Die Hornhaut ist normal dick. Die Bowman'sche Schicht ist bis auf kleine Brüche in der Peripherie intakt. An diesen Stellen ist Epithel in einen stromalen Spalt ca. 100 µm unterhalb der Bowman'schen Schicht eingewandert (epithelial ingrowth). Am Rand dieses Spaltes findet sich eine Epithelzyste, sowie peripher Reste von Nahtmaterial. Innerhalb des stromalen Spaltes (LASIK-Interface) ist keine Fibrosierung oder Narbenbildung sichtbar, sondern nur eine lockere Anheftung degenerierter Zellen. Im zentralen Stromaareal sind vereinzelt Epithelzellen, Fibroblasten, sowie einige apoptotische Zellen zu finden. Im Epithel oberhalb dieses Interface-Bereiches sind mehr apoptotische Zellen sichtbar als im übrigen Epithel. Die Descemet'sche Membran ist regelrecht mit verminderter Endothelzellzahl (10 per mm), wobei einige Zellen Pigmentgranula enthalten.

### Diagnose

Endotheliale Abstoßungsreaktion mit konsekutiver Hornhautdekomensation nach Keratoplastik wegen Korneaektasie nach LASIK.

## Kommentar

Der durch den Mikrokeratomschnitt bedingte Defekt im Randbereich des Flaps, ist normalerweise innerhalb weniger Tage geschlossen. Insgesamt dauert der Wundheilungsprozess nach LASIK weniger als 4 Monate. Während der Wundheilung laufen verschiedene Interaktionsprozesse zwischen Epithel und Stroma ab: Das verletzte Epithel schüttet Zytokine aus (Interleukin I, Fas-Ligand), die den programmierten Zelltod von Keratozyten induzieren (Helena 1998). Aktivierte Fibroblasten schütten ebenfalls Wachstumsfaktoren aus (Hepatocyte- und Keratocyte growth factor) und produzieren Glykoproteine, die den Wundheilungsprozess stimulieren (Wright 2000): Fibronectin, von aktivierten Keratozyten produziert, deckt den Defekt und bildet eine Art Teppich für das migrierende Epithel sowie Kollagene und führt zum Verschluss des Randdefektes. Tenascin ebenfalls von Fibroblasten gebildet, verhindert eine verlängerte Fibronectinadhäsion und beschleunigt den Epithelverschluss (Wachtlin 1999).

Auf Grund der normalerweise kurzen Interaktionen zwischen Epithel und Stroma während des Eingriffes kommt es idealerweise nur zu geringer Fibrosierung/ Narbenbildung im Interface (Wright 2000). Der Vorteil von dieser Methode verglichen mit anderen Methoden liegt in der Begrenzung des Wundheilungsprozesses auf die Peripherie des Hornhaut, was in einer schnellen und lokalisierten Wundheilung, raschen Visuserholung und demzufolge hoher Patientenzufriedenheit resultiert (Castillo 1998, Wachtlin 1999).

Nach LASIK gibt es insgesamt weniger Komplikationen als nach anderen refraktiv chirurgischen Eingriffen. Die erste LASIK bei dieser Patientin führte als Folge einer zu starken Ablation des Stromas zu einer Kerneaktasie, einer eher seltenen Komplikation nach LASIK, und erforderte die erste Keratoplastik. Nach der zweiten LASIK (auf dem Hornhauttransplantat) kam es, wenn auch nur in geringem Maße, zur Einwanderung von Epithel in das Interface. Eine Epithelinvasion nach LASIK ist mit einer Inzidenz von 1% bis 14,7% und bei hyperopen Augen sogar bis zu 34,1% angegeben (Wilson 1998, Goeker 1998). Abhängig vom Ausmaß kann dies zur Sehverschlechterung, irregulärem Astigmatismus, Irritationen und sogar bis zur Hornhauteinschmelzung führen (Wright 2000). Zwei Mechanismen der Epithelinvasion in das Interface werden in der Literatur unterschieden und diskutiert: 1. Eine mechanische Implantation von Zellen während des Eingriffes entweder durch die Mikrokeratomklinge, oder durch einen Rückfluß von Zellen nach der Photoablation. 2. Eine verlängerte und exzessive Interaktion zwischen Stroma und Epithel, bedingt durch Flapdefekte und inkomplette Flapadhesion (Helena 1997, Walker 2000, Wright 2000). In etwa 1,7% aller behandelten Augen führt die Epithelinvasion zu Beschwerden, die einen weiteren chirurgische Eingriff erfordern (Wilson 1998).

## Literatur

- Castillo A. et al: Peripheral melt of flap after Laser in situ keratomileusis. J Refr Surg 1998 (14) 61-63
- Goeker S. et al: Laser in situ Keratomileusis to correct hyperopia from +4.25 to +8.00 Diopters. J Refr Surg 1998 (14) 26-30
- Helena MC et al: Epithelial ingrowth within the lamellar interface after Laser in situ keratomileusis. Cornea 1997. (16,3) 300-305
- Helena MC et al: Keratocyte apoptosis after corneal surgery. Invest Opht Vis Sci 1998 (39,2) 276-283
- Wachtlin et al: Immunhistology of Corneal wound healing after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. J Refr Sur 1999 (15) 451-458
- Walker M.B. et al: Incidence and Prevention of epithelial growth within the interface after Laser In Situ Keratomileusis. Cornea 2000 19 (2) 170-173
- Wilson et al: LASIK: Management of common complications. Cornea. 1998 (17,5) 459-467
- Wright JD et al: Epithelial ingrowth in a corneal graft treated by laser in situ keratomileusis: Light and electron microscopy. J Cat Refr Sur 2000 26 (1) 49-54

**Histologische Veränderungen 4 Monate nach Thermokeratoplastik bei Keratokonus***Walter Sekundo und Jörg Schmidt*

Medizinisches Zentrum für Augenheilkunde der Philipps-Universität Marburg

Klinischer Hintergrund und Falldarstellung

Die Standardtherapie eines dekompensierten Keratokonus besteht in der Durchführung einer perforierenden Keratoplastik. Eine weitere Alternative stellt die sogenannte tiefe lamelläre Keratoplastik dar. In seltenen Fällen, wenn es um eine Stabilisierung des Befundes geht und eine visuelle Rehabilitation aufgrund pathologischer Veränderungen am hinteren Augenabschnitt nicht zu erwarten ist, kann die Durchführung einer Thermokeratoplastik (TKPL) hilfreich sein.

In dem vorliegenden Fall handelt es sich um eine 22-jährige arabische Patientin mit beidseitigem Keratokonus (KK), Nystagmus und bekannter Retinitis pigmentosa. Der Visus betrug Fingerzählen rechts und Handbewegung links. Während am rechten Auge keine Beschwerden bestanden, kam es an der Konusspitze links zu rezidivierenden Erosionen. Bei einer sehr dünnen apikalen Hornhaut wollten wir von einer phototherapeutischen Keratektomie Abstand nehmen. Da eine perforierende Keratoplastik keine Visusverbesserung hätte herbeiführen können, entschieden wir uns zunächst zu einer TKPL. Diese wurde in Tropfanästhesie mit einem modifizierten Kauter nach Passow, ohne direkte Berührung der Hornhautoberfläche, durchgeführt. Der Schrumpfungsgrad der Kornea wurde unter dem OP-Mikroskop kontrolliert. Nach Reepithelialisierung wurde die Patientin beschwerdefrei entlassen. Die völlige Beschwerdefreiheit hielt 4 Monate an. Im 5. Monat wurde eine elektive KPL durchgeführt. Das Präparat liegt Ihnen vor.

Histologie

Im Gegensatz zu üblichen KK-Präparaten ist die zentrale Hornhautdicke nicht wesentlich vermindert. Auffallend ist eine Hyperplasie des apikalen Epithels, das z.t. achtschichtig ist. Die Bowman-Lamelle ist in zentralen Anteilen mehrfach unterbrochen. In der PAS-Färbung verzeichnet man eine stellenweise Verdickung der Epithelbasalmembran. Subepithelial zeigen sich interlamelläre Zwischenräume, die am ehesten ein Artefakt sind. Eine vermehrte Keratozytendichte ist im vorderen Stromadritzel zu erkennen. Entzündungszellinfiltration ist nicht zu beobachten. Die Descemet'-Membran ist kontinuierlich, lediglich an einer Stelle erkennt man einen früheren Defekt, der mit einer sekundären Descemet' überbrückt ist. Diese Stelle entspricht am ehesten dem ehemaligen Bereich der rupturierten Descemet' bei KK (Hydros corneae).

Kommentar

Thermokeratoplastik wurde in die Augenheilkunde bereits am Anfang des 20. Jahrhunderts eingeführt. Eine weitere Modifikation erhielt sie in den 70-er Jahren durch Gasset. Holtmann schlug die Verwendung des Passow-Kauters vor. Die anfängliche Begeisterung schlug aufgrund unzureichender mittelfristiger Ergebnisse in Skepsis um, und die Methode schien verlassen zu sein. Unser Bericht zeigt jedoch, daß bei einem dekompensierten Keratokonus die altbekannte TKPL als eine vorübergehende unterstützende Maßnahme zur Stabilisierung der Hornhaut erfolgreich angewendet werden kann. Vorteilhaft erscheint auch die Tatsache, daß die Thermoapplikation in Tropfanästhesie auch bei Patienten im schlechten Allgemeinzustand jederzeit möglich ist. Auch im Hinblick auf eine spätere perforierende Keratoplastik bringt die TKPL bestimmte Vorteile. Durch die Kollagenschrumpfung kommt es zu einer Verdickung und Abflachung der Wirtshornhaut. Dadurch ist die spätere Trepanation nicht nur einfacher, sondern auch runder. Dies wiederum trägt zur Reduktion des postoperativen Astigmatismus bei. Histologisch besticht die Reizfreiheit des Hornhautstromas. Eine Erhöhung der Keratozytendichte kann sowohl auf die Kollagenschrumpfung als auch auf eine vermehrte reparative Intensität zurückgeführt werden. Ein bleibender Schaden oder eine deutliche Vernarbung sind histologisch nicht zu erkennen. Somit erscheint es gerechtfertigt, die TKPL in bestimmten Ausnahmefällen anzuwenden.

Literatur

Holtmann HW. Operative Refraktionsänderung beim Keratokonus mit einem modifizierten Passow Kauter. Klin Monatsbl Augenheilk 1976; 168:728-731.

Gasset AR, Kaufman HE. Thermokeratoplasty in the treatment of keratoconus. Am J Ophthalmol 1975; 79:226-229.

Sekundo W, Stevens JD. Surgical treatment of keratoconus at the turn of 20<sup>th</sup> century. J Refr Surg 2000; im Druck.

Nur unilateraler Anteil d. HH wird mit Thermo-KP vor PKP vorbehandelt um runde statt ovale Trepanation zu ermöglichen.



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](mailto:Uni.Augenklinik@Medizin.uni-ulm.de)

**XXVIII Jahrestagung der Deutschsprachigen  
Ophthalmo-Pathologen (DOP) in Berlin am 19.-20.  
September 2000**

**Rezidiv einer Salzmannschen Hornhautdegeneration  
nach lamellärer Keratoplastik**

L. K., geb. 26.05.1913  
Histo.-Nr.: 3145

Dr. W. E. Weingärtner  
Universitäts-Augenklinik  
Prittwitzstrasse: 43  
89075 ULM  
Email: [recki\\_doc@yahoo.com](mailto:recki_doc@yahoo.com)

**Anamnese:** Eine 86 jährige Patientin stellte sich im September 1999 an der Augenklinik vor. Es bestand ein zunehmender Visusabfall am rechten Auge bei z.N. lamellärer Keratoplastik 1983 und z.N. Kataraktextraktion mit Hinterkammerlinsenimplantation 1988. Am linken Auge bestand ein z.N. Re-Keratoplastik (1997) bei z.N. Triple-OP (1995). An beiden Augen bestand die Diagnose einer Salmann'schen Hornhautdegeneration.

**Befunde bei der Erstvorstellung:** Der Visus am rechten Auge betrug 1/35 Lesetafelvisus und am linken Auge 0,4 (mit Korrektur). Der Augeninnendruck lag am rechten Auge bei 12 mmHg und am linken Auge bei 10 mmHg. Die Untersuchung der vorderen Augenabschnitte zeigte am rechten Auge eine unruhige Hornhaut-Oberfläche und Narben. Es fand sich ein Arcus senilis. Im lamellären Transplantat zeigte sich klinisch ein Rezidiv einer Salzmann-Hornhaut-Degeneration. Die Vorderkammer war reizfrei, die Pupille in Mydriasis. Die Hinterkammerlinse war in loco. Am linken Auge zeigte sich ein Arcus senilis, ein klares



Hornhauttransplantat mit pigmentierten Rückflächenbeschlägen und Guttae. Die Hinterkammerlinse war in loco. Bei der Untersuchung in Mydriasis zeigte sich an beiden Augen neben einer altersentsprechend randscharfen Papille eine Drusenmakula. Die Netzhaut war beidseits zirkulär anliegend.

**Verlauf:** Am rechten Auge wurde eine perforierende Keratoplastik in Peribulbäranästhesie durchgeführt.

**Makroskopischer Befund:** Stark getrübbtes Hornhautscheibchen mit einem Durchmesser von 8 mm.

**Mikroskopischer Befund:** In der Hämatoxylin-Eosin- und PAS-Färbung stellte sich das begrenzende nicht verhornende Plattenepithel unterbrochen bzw. teilweise vom darunterliegenden Gewebe abgehoben dar. Zwischen dem Epithel und der Bowmannschen Lamelle war eine Sekretion von basalmembranartigem Material nachweisbar. Stellenweise ist die Bowmannsche Lamelle unterbrochen. Im vorderen Stroma besteht eine Verdichtung der Kollagenlamellen. Die Descemetsche Membran ist stellenweise artifiziell abgehoben und fokal finden sich Verdichtungen und noduläre posteriore Ausstülpungen. Es finden sich 2-3 Endothelzellen pro High-Power-Field.

**Hauptdiagnosen:** Rezidiv einer Salzmannschen nodulären Hornhautdegeneration nach lamellärer Keratoplastik

**Diskussion:** Die Diagnose der Salzmannschen nodulären Hornhautdystrophie wird aufgrund klinischer Veränderungen gestellt. Anamnestisch bestehen meist entzündliche Hornhautveränderungen. Die meisten Patienten sind weiblich. 80 Prozent der Fälle treten unilateral auf. Klinisch fallen blau-weiße Knoten im Bereich der Hornhautoberfläche auf (Houber 1970). Zur Ursachenfindung für das Auftreten der Salzmannschen nodulären Hornhautdegeneration stellt sich die Frage, ob die Erkrankung vom Epithel und vom Stroma zusammen oder von einem Gewebe zuerst ausgeht. Die durchgeführten histopathologischen Untersuchungen von Vannas et al. an 11 Augen mit Salzmannscher nodulärer Hornhautdegeneration haben auch in den Epithelbereichen ohne darunterliegende noduläre Veränderungen degenerative Reaktionen gefunden und nehmen daher als unwahrscheinlich an, daß stromale Veränderungen die Ursache der Epithelunregelmäßigkeiten und Epithelausdünnungen sind. Jedoch ist es bekannt, dass epitheliale Zellen in der Lage sind, basalmembranartiges Material zu produzieren, insbesondere dann, wenn das Epithel seinen normalen Kontakt mit der Bowmannschen Lamelle verliert, wie zum Beispiel bei der bullösen Keratopathie (Kenyon 1969). Die nodulären Strukturen bestehen hauptsächlich aus Kollagenfasern, die von stromalen Fibroblasten gebildet werden. Interessanterweise treten die Knötchen nur in den oberflächlichen Hornhautschichten auf, so dass der Eindruck entsteht, dass die degenerierten epithelialen Hornhautepithelzellen die Knötchenbildung stimulieren. Jedoch tritt diese Knötchenbildung nicht bei epithelialer oder gittriger Hornhautdystrophie auf, stattdessen kommt es bei diesen Erkrankungen zu einer flächigen Auflagerung auf der Bowmannschen Membran (Hogan 1967). Behandlungsoptionen sind eine Entfernung der fokalen nodulären Veränderungen durch eine oberflächliche Keratektomie, z.B. mit einem Exzimer-Laser (Steinert und Puliafito 1990). Eine lamelläre oder eine perforierende Keratoplastik sind Therapieoptionen bei schwereren Fällen. Differentialdiagnostisch müssen beim Auftreten von Trübungen im Transplantat (nach lamellärer oder perforierender Keratoplastik) neben einem Rezidiv der Grunderkrankung auch immunologische Reaktionen in Betracht gezogen werden. Rezidive der Grunderkrankung sind in der Literatur vereinzelt

beschrieben worden (Houber 1970, Severin und Kirchhoff 1990). Das klinische Bild eines Rezidivs muss nicht unbedingt eine erhabene knötchenförmige Struktur aufweisen. Es können auch flächenförmige Trübungen auftreten, die nicht erhaben sind. Es ist bisher nicht geklärt ob initiale Veränderungen der Erkrankung flächenförmig beginnen und erst später nodulär werden. Flächenförmige Trübungen im Transplantat schliessen daher ein Rezidiv nicht per se aus. Bei den immunologischen Reaktionen sollte insbesondere auch an eine epitheliale Immunreaktion, bei der meistens eine scharf begrenzte Demarkationslinie gefunden wird, im Sinne einer Transplantatabstossungsreaktion gedacht werden. Normalerweise treten epitheliale Abstossungsreaktionen innerhalb der ersten Monate nach einer Keratoplastik auf, jedoch sind auch Immunreaktionen noch nach längerer Zeit möglich (Severin 1986).

#### **Literatur:**

1. Hogan, MJ, Alvarado, J. Ultrastructure of lattice dystrophy of the cornea. A case report. *Am J Ophthalmol* 1967; 65:656
2. Houber, JP. Recidive bilaterale d'une degenerescence nodulaire de Salzmann apres greffe perforante de la cornee. *Ophthalmology* 1970; 161: 90-97
3. Kenyon, KR. The synthesis of basement membrane by the corneal epithelium in bullous keratopathy. *Invest Ophthalmol* 1969; 8: 156
4. Salzmann, M. Über eine Abart der knötchenförmigen Hornhautdystrophie. *Z Augenheilkd* 1925; 57: 92 – 99
5. Severin, M. Immunreaktion nach Keratoplastik. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1986; 188: 200-208
6. Severin, M, Kirchhof, B. Recurrent Salzmann's corneal degeneration. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990; 228: 101-104
7. Steinert, RF, Puliafito, CA. Excimer laser phototherapeutic keratectomy for a corneal nodule. *Refract Corneal Surg* 1990; 6: 352
5. Vannas, A, Hogan, MJ, Wood, I. Salzmann's nodular degeneration of the cornea. *Am J Ophthalmol* 1975; 79:211-219
6. Wood, TO. Salzmann's nodular degeneration. *Cornea* 1990; 9: 17

**XXVIII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen  
Berlin, 19. - 20. September 2000**

## **Cataracta pyramidalis**

Prof. Dr. Frank Tost  
Augenklinik der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

### **Zur Vorgeschichte:**

Neugeborenes mit schwerem Fehlbildungskomplex (Herz-, Nieren- und Skelettfehlbildung, Mikrocephalie, Hexadaktylie, Synostosen), verstorben am 11. Tag nach der Geburt.

### **Ophthalmopathologische Untersuchungsbefunde**

**Linkes Auge:** Verdickte Hornhaut. Der Membrana limitans anterior (Bowman) sitzt ein nichtverhornendes, mehrschichtiges Epithel auf. Das Stroma corneae lässt Zeichen der Hornhautquellung erkennen. Zahlreiche Vakuolen sind nachweisbar. Die Struktur des Stroma corneae ist geordnet. Auch die Membrana limitans posterior (Descemet) und das Hornhautendothel sind unauffällig. Vorderkammer knapp mitteltief, Iris und Ziliarkörper altersentsprechend entwickelt. Die Linse ist schätzungsweise normal groß. Im Bereich des Linsenkernes findet sich eine strukturlose eosinophile Masse. Unter der Linsenkapsel zeigen sich besonders im Äquatorbereich Wedl – Blaszellen. Abschnittsweise sind normale Linsenfasern zwischen den Blaszellen und der Linsenkapsel sichtbar. In Richtung Vorderkammer spalten sich die anteriore Linsenkapsel und das proliferierende Linsenepithel kegelförmig auf. Die kegelförmige Prominenz ragt über die Pupillarebene in die Vorderkammer. In unmittelbarer Nachbarschaft kommen persistierende Reste der Epipupillarmembran zur Darstellung. Die hinteren Augenabschnitte sind altersentsprechend entwickelt, bei vermehrter Netzhautfältelung (artifizuell) und Autolysezeichen. Der Nervus opticus bietet keinen Anhalt für eine Entwicklungsanomalie.

**Rechtes Auge:** Mit Ausnahme der Linse imponieren praktisch die identischen morphologischen Befunde wie am linken Auge. Es zeigen sich Wedl – Blaszellen und zerfallene Linsenfasern. Der Linsenkern ist differenzierbar.

### **Beurteilung:**

- **Pyramidalstar und persistierende Reste der Pupillarmembran links**
- **Cataracta zonularis rechts**

## Diskussion

Der Pyramidalstar ist abzugrenzen von anderen Formen der kapsulären Katarakt und von den reinen Wölbungsanomalien der Linse (Lentiglobus bzw. Lentikonus). Letztere werden ätiopathogenetisch auf eine zu schwache Linsenkapsel zurückgeführt.

Als besondere Variante des Kapselstars ist für die *Cataracta pyramidalis* eine kegelförmige Prominenz am vorderen Linsenpol charakteristisch. Die Ausdehnung der kegelförmigen Vorwölbung in die Vorderkammer und die Trübungszone sind dabei abhängig vom Umfang der zellulären Proliferation. Die Linsenveränderung entsteht vermutlich im Zusammenhang mit Rückbildungsstörungen der Pupillarmembran (Nakano 1959, Roux 1964) bzw. als Abschnürungsstörung während der Trennung von Linsenbläschen und Oberflächenektoderm (Badtke u. M. Tost 1986).

Alle Kapselstare (*Cataracta polaris anterior*, *Cataracta subcapsularis*, *Cataracta pyramidalis*) zeigen ähnliche histopathologische Veränderungen. Lichtmikroskopisch zu beobachten sind Proliferationen des subkapsulären Epithels am vorderen oder hinteren Linsenpol. Diese Proliferationsvorgänge können verbunden sein mit einer bindegewebigen Umdifferenzierung der Epithelzellen (Ogata u. Matsui 1973). Daneben treten Wedl'sche Blaszellen und zerfallene Linsenfasern auf. Eine Kombination des Pyramidalstars mit systemischen Erkrankungen wurde beschrieben (Wheeler 1999). Häufig sind Rückbildungsstörungen der Pupillarmembran bei Entwicklungsanomalien der vorderen Linsenkapsel oder eine fehlerhafte Umdifferenzierung des primären Glaskörpers beim posterioren Kapselstar zu beobachten.

## Literatur:

1. Badtke, G. u. M. Tost: *Der Augenarzt*. Band XI. Georg Thieme, Leipzig 1986
2. Nakano, A.: Report on 7 cases with anterior lenticonus in Hiro-Nigata area of Kure City. *J. Clin. Ophthal. (Jap.)* 13, 328 (1959)
3. Roux, Ch.: Separation incomplète du cristallin et considération sur la pathogénie du lenticone antérieur. *Bull. Soc. Opht. France* 64, 22 (1964)
4. Wheeler, D. T., Mullaney P.B., Awad A., Zwaan J.: Pyramidal Anterior Polar Cataracts. *Ophthalmology* 106, 2362 (1999)

## **Korrespondenzadresse:**

**Prof. Dr. Frank Tost**  
**Augenklinik der Ernst-Moritz-Armdt-Universität**  
**Rubenowstraße 2**  
**D - 17487 Greifswald**

**Tel. 03834 – 865923**  
**Fax 03834 - 865950**  
**eMail: Tost@mail.uni-greifswald.de**



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](mailto:Uni.Augenklinik@Medizin.uni-ulm.de)

**XXVIII Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmo-  
Pathologen (DOP) in Berlin am 19.-20. September 2000**

**Iridales Pseudomelanom**

S. N., geb. 21.11.1955  
Histo.-Nr.: 3064

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

**Anamnese:**

Ein 43jähriger Patient stellte sich im Juni 1999 in der Universitäts-Augenklinik in Ulm vor. Dem Patienten war an seinem linken Auge seit ½ Jahr eine deutliche Reduktion der Sehkraft am linken Auge aufgefallen. Zudem hatte er in den letzten Monaten vermehrt Schmerzen im Bereich des linken Auges verspürt.

**Befunde bei der Erstvorstellung:**

Der Visus am rechten Auge betrug 1,0 am linken Auge nulla lux. Der intraokulare Druck lag am rechten Auge bei 16 mmHg und am linken Auge bei 40 mmHg. Die Untersuchung der vorderen Augenabschnitte ergab am rechten Auge einen regelrechten Befund, am linken Auge zeigte sich ein feinblasiges Epithelödem der Hornhaut. Die Iris zeigte fleckförmige Hyperpigmentierungen und eine deutliche Hyperämie. Die Linse ist klar. Funduskopisch fand sich eine glaukomatös excavierte Papille (cd-Ratio = 1,0). Die Makula sowie die Netzhautperipherie waren regelrecht. Die Gonioskopie am linken Auge zeigte eine komplette Verlegung und Pigmentierung des Kammerwinkels. Diaphanoskopisch ließ sich nahezu zirkulär eine Verschattung entlang des Ziliarkörpers feststellen. Ultraschallechographisch und ultraschallbiomikroskopisch zeigte sich eine deutliche Verlegung des Kammerwinkels.

**Verlauf:**

Das amaurotische schmerzhafte Auge wurde bei Verdacht auf einen malignen Prozeß (Ringmelanom) enukleiert.

**Makroskopischer Befund:**

Die makroskopische Untersuchung zeigte einen linken Bulbus, welcher 25mm x 24mm x 24mm maß. Die Hornhaut maß vertikal 11mm und horizontal 12 mm. Die Iris zeigte mehrere fleckförmige bräunliche Pigmentierungen. Der Bulbus wurde horizontal eröffnet und es zeigte sich im Bereich des Kammerwinkels eine dunkelbraune Pigmentierung. Eine solide Raumvorderung war nicht erkennbar. Die hinteren Augenabschnitte zeigten bis auf eine randständig excavierte Papille einen unauffälligen Befund.

**Mikroskopischer Befund:**

Die mikroskopische Untersuchung des linken Auges zeigt eine Hornhaut mit einem artifiziell abgelösten Epithel. Die Descemetische Membran ist unauffällig mit einem Endothelzellbesatz von 10 Endothelzellen pro high power field. Im Bereich des Kammerwinkels mit Ausdehnung auf die Irisvorderfläche zeigt sich eine Proliferation von Melanozyten mit blassen, spindelförmigen Zellkernen. Es findet sich ein Ektropium uveae. Diese Melanozyten verlegen das trabekuläre Maschenwerk und finden sich auch im Bereich des Schlemmschen Kanals, der Iriswurzel und des Ziliarkörpers. Der Ziliarkörper zeigt geringgradig dilatierte Gefäße. Die Linse ist normal. Die Netzhaut zeigt typische periphere retikuläre Degenerationen und eine Atrophie der Nervenfasern und Ganglienzellschicht. Die Choroidea sowie Sklera sind normal. Der Sehnerv zeigt einen Verlust der Axone, eine Verdickung der fibrovaskulären Septen sowie eine Gliose.

**Hauptdiagnosen:**

**Benigner melanozytäre Prozeß hervorgegangen aus einem Irisnävus mit Invasion des Ziliarkörpers, Trabekelwerk und des Schlemmschen Kanals.**

**Diskussion:**

Die Differentialdiagnose von pigmentierten Iristumoren ist vielfach sehr schwierig. In einer klinischen Studie zeigte Shields et al [16] daß von 200 Patienten, welche mit der Verdachtsdiagnose eines Iridmelanoms zur zweiten Meinung überwiesen worden waren, nur bei 24 % diese Verdachtsdiagnose untermauert werden konnte. Die häufigsten Fehldiagnosen (Pseudomelanome) waren Iriszysten (38 %), Irisnevi (31 %), essentielle Irisatrophie (5,7 %), Irisfremdkörper (4,5 %) und iridale Metastasen (2,5 %). Ferry [8] zeigte in einer histologischen Arbeit, daß 35 % aller Augen, die wegen eines klinisch diagnostizierten Iridmelanoms enukleiert worden waren keinen Tumor enthielten. Die Situation wird dadurch weiter kompliziert, daß Iridmelanome vom Spindel A Typ zunehmend als Nevi reklassifiziert werden [10]. Auch gibt es Hinweise darauf, daß auch zytologisch benigne pigmentierte Iristumore ein Wachstum sowie eine Ausbreitung in den Kammerwinkel sowie das Trabekelwerk zeigen können und so zu einem Glaukom führen können [10, 14, 17]. Die klinische Einordnung von pigmentierten Irisprozessen kann deshalb im Einzelfall sehr problematisch sein.

Bei unserem Patienten lag eine diffuse Infiltration des Kammerwinkels mit pigmentierten Zellen vor, was zu einer sekundären Drucksteigerung mit Entwicklung eines absoluten Glaukomes geführt hatte. Zudem zeigte sich diaphanoskopisch entlang des Ziliarkörpers nahezu zirkulär eine Verschattung. In dieser Situation wurde der Verdacht auf ein diffuses Iris/Ziliarkörper Ringmelanom gestellt. Die Situation wurde mit dem Patienten besprochen und auch die Möglichkeit einer Feinnadelpunktionsbiopsie diskutiert. Aufgrund der schmerzhaften Erblindung des Auges entschied sich der Patient jedoch für die Enukleation.

**Literatur:**

1. Arentsen JJ, Green WR. Melanoma of the iris: report of 72 cases treated surgically. *Ophthalmic Surg* 1975; 6:23-37
2. Batioglu F, Gunalp I. Malignant melanomas of the iris. *Jap J Ophthalmol* 1998; 42:281-285
3. Bechrakis NE, Lee WR. Dedifferentiation potential of iris melanomas. *Fortschr Ophthalmol* 1991; 88:651-656
4. Brown D, Boniuk M, Font RL. Diffuse malignant melanoma of iris with metastases. *Surv Ophthalmol* 1990; 34:357-364
5. Char DH, Crawford JB, Gonzales J, Miller T. Iris melanoma with increased intraocular pressure. Differentiation of focal solitary tumors from diffuse or multiple tumors. *Arch Ophthalmol* 1989; 107:548-551
6. Char DH, Crawford JB, Kroll S. Iris melanomas. Diagnostic problems. *Ophthalmology* 1996; 103:251-255
7. Charteris DG. Progression of an iris melanoma over 41 years. *Br J Ophthalmol* 1990; 74:566-567
8. Ferry AP. Lesions mistaken for malignant melanoma of the iris. *Arch Ophthalmol* 1965; 74:9-18
9. Greven CM, Stanton C, Yeatts RP, Shields CL. Diffuse iris melanoma in a young patient. *Arch Ophthalmol* 1997; 115:682-683
10. Jakobiak FA, Silbert G. Are most iris „melanomas“ really nevi ? A clinicopathologic study of 189 lesions. *Arch Ophthalmol* 1981; 99:2117-2132
11. Kersten RC, Tse DT, Anderson R. Iris melanoma. Nevus or malignancy ? *Surv Ophthalmol* 1985; 29:423-433
12. Kremer I, Svetliza E. Is iris melanoma really a nevus ? *Harefuah* 1989; 116:252-254
13. McGalliard JN, Johnston PB. A study of iris melanoma in northern Ireland. *Br J Ophthalmol* 1989; 73:591-595
14. Nik NA, Hidayat A, Zimmerman LE, Fine BS. Diffuse iris nevus manifested by unilateral open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1981; 99:125-127
15. Shields CL, Shields JA, Shields MB, Augsburger JJ. Prevalence and mechanisms of secondary intraocular pressure elevation in eyes with intraocular tumors. *Ophthalmology* 1987; 94:839-846
16. Shields JA, Sanborn GE, Augsburger JJ. The differential diagnosis of malignant melanoma of the iris: A clinical study of 200 patients. *Ophthalmology* 1983; 90:716-720
17. Shields MB, Klintworth GK. Anterior uveal melanomas and intraocular pressure. *Ophthalmology* 1980; 87:503-517
18. van Klink F, de Keizer RJ, Jager MJ, Kabebeke-Kemme HM. Iris nevi and melanomas: a clinical follow-up study. *Doc Ophthalmol* 1992; 82:49-55



XXVIII. JAHRESTAGUNG DER DEUTSCHSPRACHIGEN OPHTHALMOPATHOLOGEN  
(DOP)

Berlin, 19.-20.09.2000

24

Patient Athanasios K., geb. 26.09.1967  
Ophth.Path. Nr. 30854  
1 PAS-Schnitt, 4 Diapositive

Ursula Schlötzer-Schrehardt  
Erlangen

**„Granularzell-Myoblastom“ des Ziliarkörpers**

**Anamnese und Klinik**

Ein 30-jähriger griechischer Patient stellte sich im Dezember 1997 mit einem Ziliarkörpertumor des rechten Auges, der im Rahmen einer ophthalmologischen Routineuntersuchung entdeckt wurde, vor. Die klinische Untersuchung zeigte einen soliden bräunlichen Tumor (8x9x9 mm) zwischen ½ 7 und 9 Uhr mit geringer Reflektivität im Ultraschallbild. Die Linse zeigte eine assoziierte Cataracta complicata. Die Kammerwasser-Flare-Werte waren erhöht. Ansonsten lagen keine weiteren okulären oder systemischen Erkrankungen vor. Der Visus betrug 1,0 beidseits, der Augeninnendruck beidseits 16 mm Hg. Die Papillenbefunde waren unauffällig.

Die klinische Diagnose war V.a. malignes Melanom des Ziliarkörpers mit Iris- und Kammerwinkelbeteiligung. Nach Kryokoagulation der benachbarten Retina im Dezember 1997 wurde im Januar 1998 eine Blockexzision des Tumors mit tektonischer Korneoskleralplastik (11,0x11,3 mm) durchgeführt (1).

**Histopathologie**

**Makroskopie:** Blockexzisiat vom Durchmesser 9,0x10,5 mm mit einem rundlichen, bräunlichen, soliden, 9x8 mm großen Tumor des Ziliarkörpers mit einer Prominenz von 5 mm.

**Lichtmikroskopie:** Zusammensetzung des gut vaskularisierten Tumors aus großen, dicht gepackten, polyhedralen Zellen mit umfangreichem granulären, eosinophilen, aber PAS-negativen Zytoplasma. Rund-ovale Kerne mit prominenten Nukleoli; keine Mitosen. Zellen umgeben von prominenter Basalmembran. Kaum extrazelluläre Matrix nachweisbar.

**Immunhistochemie:** Tumorzellen stark positiv für Desmin,  $\alpha$ 1-glattmuskuläres Aktin, und mitochondriales Antigen; schwach positiv für NSE, Vimentin und Cytokeratin; negativ für S-100 Protein, HMB 45 und GFAP.

**Elektronenmikroskopie:** Das Zytoplasma der Zellen ist ausgefüllt mit dicht gepackten, vergrößerten Mitochondrien, die zahlreiche Strukturanomalien, wie abnormale Cristae und Einschlüsse (elektronendichte Granula, lamelläre Körperchen, etc.) aufweisen. Neben gering ausgeprägtem rauhen endoplasmatischem Retikulum und Glykogenpartikeln finden sich vor allem Myofilamentbündel mit elektronendichten Verankerungsplaques in der Zellperipherie. Gelegentlich finden sich zwischen den Mitochondrien Lipideinschlüsse sowie auffallende Granula mit partikulärem Inhalt, vermutlich Glykogenosomen. Nur vereinzelt sind Lysosomen nachweisbar. Die rundlichen heterochromatinarmen Kerne zeigen prominente Nukleoli. Eingestreute kleinere Zellen enthalten auch auffallende Golgi-Zisternen und Cluster (neuro)sekretorischer Granula. Die Tumorzellen sind von prominenten Basalmembranen umgeben, spezifische Zellkontakte fehlen; im wenig ausgeprägten Interzellularraum sind Kollagenfasern nachweisbar.

**Diagnose**

**„Granularzell-Myoblastom“ des Ziliarkörpers mit onkozytärer Zelltransformation**



## **Kommentar**

Aufgrund lichtmikroskopischer Kriterien lässt sich der Tumor in die Gruppe der Granularzell-Tumoren einordnen.

Ein granuläres eosinophiles Zytoplasma kann prinzipiell durch die Vermehrung unterschiedlichster Zellorganelle hervorgerufen werden und die Differentialdiagnose dieser Tumoren beinhaltet daher Granularzell-Myoblastome und -Ameloblastome (Lysosomen), Onkozytome (Mitochondrien), Apudome und Paragangliome (neuroendokrine Granula), alveoläre Weichteilsarkome (Mikrokristalle, zytoplasmatische Filamente) sowie Granularzell-Varianten verschiedener Tumoren, z.B. Karzinome. Zur Diagnosesicherung sind immunhistochemische und vor allem auch elektronenmikroskopische Nachweismethoden unerlässlich.

Granularzell-Tumoren sind als seltene Tumoren der Orbita und okulären Adnexa bekannt (2,3), und es existiert es nur eine einzige lichtmikroskopische Beschreibung eines intraokulären Granularzell-Myoblastoms der Iris und des Ziliarkörpers (4).

Charakteristisch für Granularzell-Tumore bzw. Granularzell-Myoblastome sind ein PAS-positives Zytoplasma, eine Immunpositivität für S-100 Protein und NSE, sowie vermehrt lysosomale Strukturen (Autophagosomen, Myelinkörper, Bangle bodies) im elektronenmikroskopischen Bild. Obwohl die Natur und Histogenese dieser Tumoren nach wie vor kontrovers diskutiert wird, scheint sich ein neurogener Ursprung von Schwann-Zellen zu bestätigen. Daher stellt der Terminus „Granularzell-Myoblastom“ ein Misnomer dar und sollte durch den Begriff „Granularzell-Schwannom“ abgelöst werden (5).

Im vorliegenden Casus spricht das PAS-negative Färbeverhalten, der fehlende Immunnachweis von S-100 Protein, und das Fehlen lysosomaler Strukturen im Elektronenmikroskop gegen das Vorliegen eines Granularzell-Tumors bzw. eines Granularzell-Myoblastoms im herkömmlichen Sinne.

Der vorliegende Tumor ist, aufgrund der prominenten Expression myogener Marker sowie des elektronenmikroskopischen Nachweises von Myofilamenten und Glykogenpartikeln eindeutig myogenen Ursprungs mit glattmuskulärer Zelldifferenzierung. Die lichtmikroskopische Granularität des Zytoplasmas ist auf eine Hyperplasie der Mitochondrien zurückzuführen und lässt an einen onkozytären Prozess denken.

Obwohl Onkozyten i.a. aus Epithelzellen oder neuroendokrinen Zellen hervorgehen, kann eine onkozytäre Transformation auch mesenchymale Zellen erfassen. Vergleichbare ultrastrukturelle Veränderungen der Mitochondrien wurden auch in Muskelzellen bei mitochondrialen Encephalomyopathien und onkozytären Kardiomyopathien dokumentiert. Auch ein Casus kongenitaler Epulis wurde als S-100-negativer Granularzell-Tumor mit glattmuskulärer Zelldifferenzierung beschrieben (6). Obwohl die Pathogenese der onkozytären Transformation nach wie vor ungeklärt ist, wird eine kompensatorische Mitochondrienproliferation aufgrund funktioneller enzymatischer Defekte angenommen.

**Schlußfolgerung:** Unsere immunhistochemischen und ultrastrukturellen Befunde sprechen dafür, daß es sich bei diesem reich vaskularisierten Granularzell-Tumor um ein „Granularzell-Myoblastom“ im eigentlichen Sinne, wie ursprünglich von Abrikossoff (7) postuliert, handelt. Der Tumor zeigt eine glattmuskuläre Zelldifferenzierung mit onkozytärer Transformation. Eine Tumorgenese aus perivaskulären mesenchymalen Zellen wäre denkbar.

## **Literatur**

1. Naumann GOH, Rummelt V. Block excision of tumors of the anterior uvea. *Ophthalmology* 1996; 103: 2017-2028
2. Jaeger MJ, Green WR, Miller NR, Harris GJ. Granular cell tumor of the orbit and ocular adnexae. *Surv Ophthalmol.* 1987; 31: 417-423
3. Spraul CW, Wojno TH, Grossniklaus HE. Granularzelltumor des Augenlids. *Klein Monatsbl Augenheilkd.* 1997; 210: 119-120
4. Cunha SL, Lobo FG. Granular cell myoblastoma of the anterior uvea. *Br J Ophthalmol.* 1966; 50: 99-101
5. Fisher ER, Wechsler H. Granular cell myoblastoma-a misnomer: electron microscopic and histochemical evidence concerning its Schwann cell derivation and nature (granular cell schwannoma). *Cancer* 1962; 15: 936-953
6. Zarbo RJ, Lloyd RV, Beals TF, McClatchey KD. Congenital gingival granular cell tumor with smooth muscle cytodifferentiation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1983; 56: 512-520
7. Abrikossoff A. Über Myome, ausgehend von der quergestreiften willkürlichen Muskulatur. *Virchows Arch Path Anat Physiol.* 1926; 260: 215-233



**XXVIII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmo-Pathologen  
Berlin, 19. und 20. September 2000**

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

**Transsklerale Resektion eines Ziliarkörper-Leiomyoms**

**Klinik**

Bei dem Patienten handelt es sich um einen 14 Jahre alten Jungen der wegen eines asymptomatischen Tumors des rechten Auges von seinem Augenarzt ins UKBF überwiesen wurde. Wegen auffallend dilatierten episkleralen Gefäßen, hatte einen Monat zuvor ein Optiker den Eltern eine ophthalmologische Untersuchung des Kindes angeraten. Außer einer geringen Myopie von -1,0 dpt. beidseitig war die ophthalmologische Eigen- und Familienanamnese unauffällig. Der korrigierte Visus betrug im April 1999 bds. 1,0 und der i.o. Druck war 18 mmHg. Es bestanden weiterhin keine subjektiven Beschwerden außer der bereits erwähnten Rötung am rechten Auge. Spaltlampenmikroskopisch fand sich eine deutliche Stauung der episkleralen Gefäße am rechten Auge nasal oben. In Mydriasis wurde ein hellbrauner bis an den Linsenäquator reichender Tumor sichtbar. Gonioskopisch bestand zwar eine vermehrte Pigmentierung nasal oben aber keine eindeutige Kammerwinkel-infiltration. Ophthalmoskopisch fand sich ein relativ transluzider, seitlich glatt abgegrenzter, rel. amelanotischer Ziliarkörper-Aderhaut-Tumor mit Begleitablato in der unteren Netzhautperipherie. Echographisch war der Tumor homogen und niedrig reflektiv, die Prominenz betrug 9,3 mm, die Basis 18,0 x 16,0 mm. Bei der MRT fand sich in den T2 gewichteten Aufnahmen ein deutlich hypointenses Signal und T1-gewichtet ein nativ hyperintenses Signalverhalten mit relativem Anstieg nach i.v. Gabe von Gadolinium. In der Diaphanoskopie fand sich eine leichte Verschattung die etwas weiter als der nasal obere Quadrant reichte und das Ziliarkörperband einbezog. Trotz der ausgesprochenen Seltenheit eines uvealen Melanoms beim Kind wurde diese Diagnose gestellt und eine bulbuserhaltende transsklerale Tumorsektion mit adjuvanter Brachytherapie empfohlen. Die Operation erfolgte Anfang Mai 1999 komplikationslos, wobei der Tumor intraoperativ auffällig amelanotisch, homogen und mit der angrenzenden Sklera nur sehr locker verbunden war. Ein Jahr postoperativ betrug der Visus 0,6, die Netzhaut war zirkulär anliegend und es bestanden lediglich hintere Synechien der nasalen oberen Iris zur Linse.

**Histopathologische Untersuchung**

**Makroskopisch:** Amelanotischer von der Skleralamelle abgetrennter gut vaskularisierter 9 x 18 x 16 mm großer Tumor mit glatter Oberfläche.

**Mikroskopisch:** Der Tumor besteht aus mittelgradig dicht gepackten in manchen Stellen palisadenform-ähnlich angeordneten Zellen welche ovale bis spindelförmige Kerne mit einer lockeren Chromatinstruktur ohne prominente Nukleoli beinhalten. Der Tumor ist nahezu gänzlich von einer Kapsel umgeben, welche dünnwandige Gefäße führt. Die Tumorzellen sind gänzlich amelanotisch und es findet sich eine außerordentlich prominent-fibrilläre Struktur des Interzellulärraumes, welche mit der Retikulin-Färbung sichtbar wird. Es lassen sich nur vereinzelt Mitosen nachweisen.

**Immunhistochemie:** Es findet sich eine positive Reaktion der Tumorzellen mit dem MoAk gegen Desmin. Im Interzellulärraum läßt sich Basalmembranmaterial nachweisen, welches positiv mit dem MoAk gegen Kollagen IV reagiert. Färbungen mit MoAk gegen HMB 45, Aktin und Vimentin bleiben negativ, es besteht nur eine geringe Proliferationsfraktion von unter 1% mit dem MoAk MIB-1.

**Elektronenmikroskopie:** (nach Umbetten von Gewebe aus dem Paraffinblock): Die länglichen Tumorzellen sind von einer kontinuierlichen Basalmembran umgeben. Es finden sich Desmosomen-ähnliche Verdichtungen der Plasmamembran mit Verbindungen zu Nachbarzellen, zu denen gelegentlich intrazytoplasmatisch gelegene Myofibrillen inserieren. Diese ordnen sich in Längsrichtung des Zytoplasmas und sind gelegentlich in Nähe des Kerns und des Plasmalems gebündelt. Vereinzelt finden sich Pinozytosevesikel.

### Diagnose

Ziliarkörper-Leiomyom

### Kommentar

Intraokulare Leiomyome können in jedem Bereich der Uvea auftreten, sind jedoch insgesamt außerordentlich selten. Es sind bisher insgesamt 25 Leiomyome des Ziliarkörpers in der Literatur beschrieben worden[1,3]. Ein Großteil dieser Fälle ist nach der Eukleation des betroffenen Auges wegen des Verdachts eines uvealen Melanoms diagnostiziert worden. Rein klinisch ist es schwierig die Diagnose eines Leiomyoms zu stellen, da sowohl das ophthalmoskopische Bild, als auch die Diaphanoskopie, Echographie und Kernspintomographie keine sichere Abgrenzung zum amelanotischen Melanom erlauben. Aber auch die reine Lichtmikroskopie kann durchaus zu Fehlinterpretationen führen[4]. Nach Yanoff und Fine ist es nicht möglich ein Leiomyom von einem amelanotischen Melanom ohne Immunhistochemie oder Elektronenmikroskopie zu diagnostizieren. Die Differentialdiagnose beinhaltet außer dem Melanom auch das Schwannom und das Ziliarkörperadenom mit glattmuskulärer Differenzierung[8,9,10]. Immunhistochemisch kann die Diagnose wegen der positiven Reaktion mit Desmin und Aktin, sowie der negativen Reaktion mit HMB 45[2]. Der elektronenmikroskopische Nachweis von intrazytoplasmatischen Filamenten, Desmosomen-ähnliche Verdichtungen und Pinozytosevesikel können dann die Diagnose eines Leiomyoms erhärten[7,11]. Pathogenetisch ist es nur spekulativ ob dieser gutartige Tumor aus glatter Ziliarkörpermuskulatur oder aber glatter Gefäßwandmuskulatur stammt[5,6,12]. Therapie der Wahl ist wenn möglich und auch wenn die Diagnose nicht a priori bekannt ist, die transsklerale Resektion.

### Literatur

1. Biswas, J, Kumar, SK, Gopal, L, Bhende, MP (2000) Leiomyoma of the ciliary body extending to the anterior chamber: clinicopathologic and ultrasound biomicroscopic correlation [clinical conference]. *Surv Ophthalmol* 44: 336-42
2. Burk, RO, Volcker, HE, Daus, W, Born, IA (1989) [Mesectodermal leiomyoma of the ciliary body--clinical aspects, surgery and immunohistochemistry]. *Fortschr Ophthalmol* 86: 631-5
3. Ceballos, EM, Aaberg, TM, Jr., Halpern, RL, Grossniklaus, HE (1999) Choroidal leiomyoma: report of a case. *Retina* 19: 349-51
4. Foss, AJ, Pecorella, I, Alexander, RA, Hungerford, JL, Garner, A (1994) Are most intraocular "leiomyomas" really melanocytic lesions? *Ophthalmology* 101: 919-24
5. Heegaard, S, Jensen, PK, Scherfig, E, Prause, JU (1999) Leiomyoma of the ciliary body. Report of 2 cases. *Acta Ophthalmol Scand* 77: 709-12
6. Jakobiec, FA, Font, RL, Tso, MO, Zimmerman, LE (1977) Mesectodermal leiomyoma of the ciliary body: a tumor of presumed neural crest origin. *Cancer* 39: 2102-13
7. Meyer, SL, Fine, BS, Font, RL, Zimmerman, LE (1968) Leiomyoma of the ciliary body. Electron microscopic verification. *Am J Ophthalmol* 66: 1061-8
8. Shields, JA, Eagle, RC, Jr., Shields, CL (1999) Adenoma of nonpigmented ciliary epithelium with smooth muscle differentiation. *Arch Ophthalmol* 117: 117-9
9. Shields, JA, Shields, CL, Eagle, RC, Jr. (1989) Mesectodermal leiomyoma of the ciliary body managed by partial lamellar iridocyclochoroidectomy. *Ophthalmology* 96: 1369-76
10. Shields, JA, Shields, CL, Eagle, RC, Jr., De Potter, P (1994) Observations on seven cases of intraocular leiomyoma. The 1993 Byron Demorest Lecture. *Arch Ophthalmol* 112: 521-8
11. Vogel, M, Spitznas, M, Waubke, TN (1978) Leiomyoma of the ciliary body. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 209: 89-98
12. White, V, Stevenson, K, Garner, A, Hungerford, J (1989) Mesectodermal leiomyoma of the ciliary body: case report. *Br J Ophthalmol* 73: 12-8

**AUGENKLINIK MIT POLIKLINIK**

UNIVERSITÄT ERLANGEN-NÜRNBERG

Direktor: PROF. DR. G. O. H. NAUMANN

Schwabachanlage 6 (Kopfkl. Klinikum)

D-91054 ERLANGEN



**XXXVIII. Jahrestreffen der Deutschsprachigen Ophthalmo-Pathologen (DOP),  
Berlin, 19. - 20. September 2000**

Patient E.E., geb. 20.09.1944  
 Unsere Ophthalmopath.-Nr.: 32944  
 1 Schnitt (HE depigm.)

M. Küchle, Erlangen

*Blockexzision eines Melanozytomes des Ziliarkörpers*

Anamnese: Erstvorstellung im Juni 1999 an unserer Klinik. Seit 6 Monaten allmähliche Sehverschlechterung am linken Auge. Beim Augenarzt im Juni 1999 Feststellung eines pigmentierten Ziliarkörpertumor links.

Befunde im Juni 1999: Fernvisus LA s.c. 0,3, Gläser bessern nicht. Tensio LA 16 mm Hg. Biomikroskopisch oben von 11 bis 1 Uhr retroiridaler prominenter, deutlich pigmentierter Ziliarkörpertumor mit umschriebener Verlegung des Kammerwinkels, keine erkennbare Disseminierung von Tumorzellen auf der Irisvorderfläche, der Linsenvorderfläche oder im Kammerwinkel. Deutliche Kernkatarakt, guter Funduseinblick, Papille vital ohne glaukomatöse Veränderungen, Netzhaut anliegend ohne prozessferne seröse Amotio. Echographisch (UBM) solide, 1,9 x 4,2 x 4,5 mm große Raumforderung des Ziliarkörpers mit Kammerwinkelbeteiligung. Laser-Tyndallometrie: LA 5,9 Photon Counts/ms (intakte Blutkammerwasserschranke).

Chirurgisches Procedere: Am 14.7.1999 Kryoabriegelung der peripheren Netzhaut oben. Am 2.9.1999 Blockexzision 8,0 mm von Cornea, Sklera, Iris, Ziliarkörper mit vorderer Vitrektomie und tektonischem Corneoskleraltransplantat 8,5 mm, simultan Phakoemulsifikation über einen temporalen corneoskleralen Tunneschnitt, Implantation eines Kapselspannrings mit Irisblende sowie Implantation einer Acryl-Faltlinse. Postoperativ regelrechter Verlauf, korrigierter Visus im Januar 2000 0,6.

Makroskopischer Ophthalmo-Pathologischer Befund:

Blockexzisiat der Abmessungen 6 x 8 mm, bestehend aus 1/3 Hornhaut und 2/3 Sklera mit schwarzem kugeligem Tumor von 3 mm Prominenz und 4 mm Durchmesser.

Mikroskopischer Ophthalmo-Pathologischer Befund:

Blockexzisiat mit Kautereffekten der peripheren Sklera. Die Iris liegt der Hornhaurückfläche im Sinne einer breiten vorderen Synechie an. Der gesamte Ziliarkörper ist von einem stark pigmentierten Tumor durchsetzt. Vorn liegt der Tumor dem Irispigmentepithel fest auf, weiter hinten reicht er bis an die periphere Descemet Membran und das nichtpigmentierte Ziliarepithel und infiltriert das Trabekelwerk.

Der Tumor besteht aus großen Zellen mit uniformen kleinen hypochromatischen runden bis ovalen Zellkernen mit vereinzelt kleinen Nucleoli. Die Tumorzellen weisen einen breiten Zytoplasmasaum mit zahlreichen Melaningranula auf, so daß zytologische Einzelheiten der Zellen erst nach Depigmentierung erkennbar sind. Es finden sich keine Mitosen oder Zellatypien. Die Tumorzellen sind deutlich S 100-positiv. Der Tumor ist durchsetzt von zahlreichen zystischen Hohlräumen, welche teilweise von Gefäßendothel ausgekleidet sind und Erythrozyten enthalten und teilweise eine schwach PAS-positive Substanz enthalten. In der Spezialfärbung kein Nachweis von sauren Mukopolysacchariden in den zystischen Hohlräumen. Die Tumorzellen zeigen keine Invasion von Sklera oder Durchbruch durch das Ziliarepithel. Der Tumor ist nach hinten vollständig exzidiert.

#### Histopathologische Hauptdiagnosen:

- 1.) Melanozytom des Ziliarkörpers
- 2.) Vordere Synechie mit Verlegung des Kammerwinkels im Tumorbereich

#### Kommentar:

Melanozytome des Ziliarkörpers sind relativ seltene Tumoren und müssen differentialdiagnostisch vor allem von malignen Melanomen abgegrenzt werden (1). Bisher wurden in der Literatur insgesamt 40 Casus beschrieben (2,3). Melanozytome können klinisch vor allem für den Nicht-Ophthalmopathologen verwirrende Bilder zeigen wie transskleralen Durchbruch mit extraskleraler Ausbreitung (4,5), Melanindispersion und sekundäres "melanozytomalytisches" Offenwinkelglaukom (6). Eine Übertherapie durch Eukleation sollte bei Melanozytomen des Ziliarkörpers unbedingt vermieden werden. Bei der Abgrenzung zu malignen Melanomen ist die nichtinvasive Tyndallometrie sehr hilfreich, da eine intakte Blut-Kammerwasser-Schranke einen malignen Ziliarkörpertumor weitgehend ausschließt (7). Bei unserer Patientin sprachen neben der Integrität der Blut-Kammerwasser-Schranke auch die sehr dunkle Pigmentierung des Prozesses und die fehlende tumorferne Amotio retinae bereits präoperativ für die Diagnose eines Melanozytoms. Für die Durchführung einer kurativen Blockexzision sprechen unter anderen folgende Faktoren: Histologische Diagnosesicherung, mögliches Tumorstadium auch bei benignen Melanozytomen mit Entwicklung von Komplikationen wie Linsenkompression, sekundärem Winkelblockglaukom bzw. Tumornekrose mit sekundärem Offenwinkelglaukom, Möglichkeit der intraskleralen und episkleralen Tumorausbreitung bei malignen Melanomen und bei Melanozytomen.

#### Literatur:

- (1) Rummelt V, Naumann GOH: Uvea. In: Naumann GOH und Mitarb.: Pathologie des Auges, 2. Auflage, Kapitel 8, Springer-Verlag Heidelberg, 1997.
- (2) Frangieh GT, el Baba F, Traboulsi EI, Green WR; Melanocytoma of the ciliary body: Presentation of four cases and review of nineteen reports. *Surv Ophthalmol* 1985; 29:328-334.
- (3) LoRusso FJ, Boniuk M, Font RL: Melanocytoma (magnocellular nevus) of the ciliary body: Report on 10 cases and review of the literature. *Ophthalmology* 2000; 107:795-800.
- (4) Rummelt V, Naumann GOH, Folberg R, Weingeist TA: Surgical management of melanocytoma of the ciliary body with extrascleral extension. *Am J Ophthalmol* 1994; 117:169-176.
- (5) Stokes DW, O'Day DM, Glick AD: Melanocytoma of the ciliary body with scleral extension. *Ophthalmic Surg* 1993; 24:200-202.
- (6) Bhorade AM, Edward DP, Goldstein DA: Ciliary body melanocytoma with anterior segment pigment dispersion and elevated intraocular pressure. *J Glaucoma* 1999; 8:129-133.
- (7) Kuchle M, Nguyen NX, Naumann GOH: Quantitative assessment of the blood-aqueous barrier in human eyes with malignant or benign uveal tumors. *Am J Ophthalmol* 1994; 117:521-528.

## XXVIII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)

19. und 20. September 2000 in Berlin



## Posttraumatische fokale granulomatöse Entzündung der Aderhaut



Priv. Doz. Dr. Stefan Dithmar

L.F. Montgomery Laboratory of  
Ophthalmic Pathology  
Department of Ophthalmology  
Emory University School of Medicine  
Atlanta, Georgia

Univ. Augenklinik Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 400  
D-69120 Heidelberg

Path No. OP98-1260, Anlage: 1 HE-Schnitt

Zwischen 1997 und 1999 wurden am L.F. Montgomery Ophthalmic Pathology Laboratory (Emory University, Atlanta) 90 enukleierte posttraumatische Augen histologisch untersucht. Bei 4 dieser Augen zeigte sich eine klinisch nicht erwartete choroidale granulomatöse Entzündung, welche fokal und nur gering ausgeprägt war.

Bei den 4 Patienten erfolgte die Bulbusperforation durch Schußverletzungen, einen Autounfall bzw. durch Verletzung mit einem Spielzeug. Alle Patienten waren ansonsten gesund und hatten insbesondere keine systemischen granulomatösen Erkrankungen. Keiner der Patienten erhielt immunsuppressive Medikamente. Die perforierenden Verletzungen waren zunächst primär chirurgisch versorgt worden. Aufgrund der Schwere der Verletzung, Schmerzen des Patienten und dem Risiko einer sympathischen Ophthalmie konnten diese Augen nicht erhalten werden, und es erfolgte die E nukleation innerhalb von 4 Wochen nach der Verletzung. Die jeweiligen Partneraugen waren unauffällig und zeigten keine Anzeichen für eine sympathische Ophthalmie. Von den enukleierten Augen wurden Serienschritte angefertigt, und die Art und Ausdehnung der choroidalen Entzündungsreaktion wurde histologisch untersucht.

Der Ihnen vorliegende histologische Schnitt stammt vom einem 11-jährigen Jungen, der eine schwere perforierende korneale Verletzung des linken Auges durch ein Spielzeug erlitt (Pat. Nr. 2 in Tabelle 1). Im Rahmen der primären Versorgung wurde die Hornhaut genäht, ein intraokularer operativer Eingriff erfolgte nicht. Das Auge hatte keine Lichtscheinwahrnehmung mehr und wurde 3 Wochen nach der Verletzung enukleiert.

### Histologischer Befund

In den vier enukleierten Augen fanden sich fokale choroidale granulomatöse Entzündungen über eine Ausdehnung von bis zu 6,4 mm. Die maximale Dicke des Infiltrates betrug 1,2 mm (Tabelle 1). Dalen-Fuchs-Knötchen fanden sich in keinem der Augen. Eine Linsenruptur war bei einem Patienten nachweisbar, Fremdkörpermaterial war histologisch in einem der choroidalen Infiltrate (Patient 2) erkennbar. Bei allen Patienten lag eine Aderhauruptur vor.

Histologisch findet sich in Ihrem Schnitt (Pat. Nr. 2) eine HH-Perforation mit Anschnitten durch Fadenmaterial. Es ist kein Linsen- und Irisgewebe nachweisbar, und auch Teile des Ziliarkörpers fehlen. Der Bulbus ist blutgefüllt. Die Netzhaut ist komplett abgehoben. Die Aderhaut ist hyperämisch und weist eine umschriebene Ruptur mit assoziiertem fibrovaskulären Gewebe auf. Am hinteren Pol findet sich auf einer Länge von 6,4 mm eine umschriebene granulomatöse choroidale Entzündungsreaktion mit multiplen Granulomen. Innerhalb einer Riesenzelle konnte doppelbrechendes Fremdkörpermaterial nachgewiesen werden.

Tab. 1 Klinische und histopathologische Merkmale von 4 Patienten mit unilateraler posttraumatischer fokaler choroidaler granulomatöser Entzündung

Patient Nr.	Alter Geschlecht	Linse	Entzündung um Linsenmaterial	Mikro- organismen	Fremdkörper- material	Aderhaut- ruptur	Größe des gran. Infiltrates
1	4, m	rupturiert	-	-	-	+	2,2 × 0,8 mm
2	11, m	fehlt	-	-	+	+	6,4 × 0,9 mm
3	36, w	fehlt	-	-	-	+	4 × 1,2 mm
4	21, m	intakt, luxiert	-	-	-	+	4 × 0,8 mm

## Kommentar

Posttraumatische choroidale granulomatöse Entzündungen sind klinisch und histopathologisch ein seltener Befund. Die Differentialdiagnose dieser Entzündungsform umfaßt die sympathische Ophthalmie, eine Phakoanaphylaxie, eine Infektion oder eine Fremdkörperreaktion.

Die *sympathische Ophthalmie* (SO) ist definiert als eine bilaterale granulomatöse Entzündungsreaktion der Uvea, welche nach einer perforierenden Verletzung oder aber nach einem intraokularen chirurgischen Eingriff auftreten kann. Die SO ist eine seltene Erkrankung, in den USA treten jährlich weniger als 10 Fälle auf. Histologisch findet sich typischerweise eine diffuse granulomatöse choroidale Entzündung mit Dalen-Fuchs-Knötchen, welche vor allem aus Lymphozyten und Epitheloidzellen bestehen. Daneben wurden auch atypische histopathologische Formen, wie nicht-granulomatöse Entzündungen und das Fehlen von Dalen-Fuchs-Knötchen, beschrieben<sup>2</sup>. Der klinische und histopathologische Befund der hier vorgestellten Patienten paßt nicht zu einer SO. Die jeweiligen Partneraugen zeigten keinerlei Entzündungszeichen. Die granulomatöse choroidale Entzündung war nicht diffus, sondern umschrieben, Dalen-Fuchs-Knötchen waren nicht nachweisbar. Ein sehr frühes Stadium einer SO kann jedoch nicht völlig ausgeschlossen werden.

Die *phakoanaphylaktische Endophthalmitis* ist eine Autoimmunreaktion gegen Linsenprotein, tritt meist als Traumafolge auf, wurde aber auch nach extrakapsulärer Kataraktextraktion beobachtet. Typischerweise kommt es 1 bis 14 Tage nach Ruptur der Linsenkapsel und Exposition von Linseneiweiß zur Entzündungsreaktion. Das klinische Bild ist oft durch eine schwere Endophthalmitis geprägt, histologisch findet sich eine granulomatöse Entzündung, die Aderhaut ist nur selten betroffen<sup>3</sup>. Bei einem der vier Patienten (Patient Nr.1) konnte histologisch freies Linsenmaterial entdeckt werden, eine assoziierte Entzündung lag jedoch nicht vor. Bei keinem der Patienten bestanden klinische Zeichen einer Endophthalmitis.

*Infektionskrankheiten* wie z.B. Tuberkulose oder mykotische Infektionen können granulomatöse Entzündungen verursachen. Bei keinem der hier vorgestellten Augen bestand klinisch der Verdacht auf eine Infektion, und histologisch konnten keine Mikroorganismen nachgewiesen werden.

Bei allen hier vorgestellten Patienten war es zu einer perforierenden Verletzung gekommen, bei der möglicherweise *Fremdkörpermaterial* in das Auge gelangt sein konnte. Histologisch konnten nur bei Patient 2 Fremdkörperpartikel nachgewiesen werden. Dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, daß Fremdkörpermaterial bei der Entstehung der granulomatösen Infiltrate auch bei den anderen Patienten eine Rolle gespielt hat und sich dann aufgelöst hat bzw. phagozytiert wurde.

Bei allen Patienten lag eine *Ruptur der Bruchschen Membran* vor. Hierdurch freigesetztes Elastin kann die choroidale Entzündung getriggert haben, analog zu einem aktinischen Granulom<sup>4</sup>. Die größte histopathologische Studie über Rupturen der Choroidea konnte jedoch bei keinem der insgesamt 47 Patienten eine granulomatöse Entzündung an der Rupturstelle beschreiben<sup>1</sup>. Bei 16 dieser Augen betrug das Zeitintervall zwischen Trauma und histologischer Untersuchung bis zu 4 Wochen und war somit unserem Zeitintervall vergleichbar.

Neben den hier beschriebenen Patienten sind bislang 6 enukleierte posttraumatische Augen mit fokaler choroidaler granulomatöser Entzündung bekannt geworden, die ebenfalls aus dem L.F.Montgomery Ophthalmic Pathology Laboratory (Emory University, Atlanta, Georgia) stammen<sup>5</sup>. Da zunächst der Verdacht bestand, daß die posttraumatische fokale choroidale granulomatöse Entzündung häufiger gesehen wird, als es die Literatur vermuten läßt, befragten wir Ophthalmopathologen in den USA und Deutschland mit dem Ergebnis, daß es sich offenbar um einen sehr seltenen histopathologischen Befund handelt. Die fokale posttraumatische choroidale granulomatöse Entzündung kann nach einem perforierendem okularem Trauma auftreten. Die Ätiologie dieser Entzündung bleibt letztlich unklar. Resorbiertes Fremdkörpermaterial oder Aderhaurupturen können die Entzündung möglicherweise triggern.

## Literatur

1. Aguilar JP, Green WR. Choroidal rupture: a histopathologic study of 47 cases. *Retina* 1984;4:269-75
2. Croxatto JO, Rao NA, Mc Lean IW, et al. Atypical histopathologic features in sympathetic ophthalmia; a study of a hundred cases. *Int Ophthalmol* 1981;4:129-35
3. Perlman EM, Albert DM. Clinically unsuspected phacoanaphylaxis after ocular trauma. *Arch Ophthalmol* 1977;95:244-6
4. Proia AD, Browning DJ, Klintworth GK. Actinic granuloma of the conjunctiva. *Am J Ophthalmol* 1983;96:116-8
5. Wilson MW, Grossniklaus HE, Heathcote JG. Focal posttraumatic choroidal granulomatous inflammation. *Am J Ophthalmol* 1996;121:397-404

**DOP 2000**

Patient: D., Kaspar; geb. 24.08.1925;

Histologic-Nr. 99-354

**Tagungsprogramm-Nummer: 28**

**Dr. Antje Vogel**

**Universitäts-Augenklinik**

**D- 53105 Bonn**

### Aderhaut-Metastase

#### *Vorgeschichte:*

Der 73-jährige Patient stellte sich wegen eines vor 10 d plötzlich aufgetretenen "Schimmers" vor dem linken Auge mit Visusminderung (bei Erstuntersuchung auf 1/20) in unserer Abteilung vor. Die Untersuchung des vorderen Augenabschnittes ergab einen unauffälligen Befund. Funduskopisch zeigte sich im Bereich des temporal unteren Gefäßbogens ein großer bis an die Makula reichender prominenter Tumor mit begleitender exsudativer Amotio. In der 10 Mhz-Sonographie stellte sich eine solide Raumforderung (Ausmaße: Prominenz zur Sklerarückfläche 4.92 mm, Ausdehnung 9.91 x 10.79 mm) mit angrenzender wenig beweglicher hyperreflektiver Membran (vereinbar mit Amotio) dar. Fluoreszein-angiographisch erkannte man im Tumoreal in der arteriovenösen Phase kleinfleckige Hyperfluoreszenzen auf der Aderhautebene, die im zeitlichen Verlauf an Intensität und Größe zunahmen. In der Spätphase kam es zu einer weiter zunehmenden Leckage mit Eindringen des Fluoresceins in den Subretinalraum bei exsudativer Amotio.

Die präoperative Röntgen-Thorax-L-Untersuchung zeigte rechts-apikal und im rechten Mittelfeld unscharf begrenzte umschriebene etwa 0.8 cm große Verdichtungen, die am ehesten im Sinne von postspezifischen Granulomen (anamnestisch Z. n. Lungen-Tuberkulose vor 40 a) gedeutet wurden, aber differentialdiagnostisch auch pulmonalen Metastasen entsprechen konnten (Verlaufskontrolle empfohlen). Auf Drängen des Patienten, der eine Vorstellung in einer weiteren Augenklinik zur Mitbeurteilung ablehnte, wurde 7 d nach Erstvorstellung unter der Verdachtsdiagnose malignes Melanom der Aderhaut eine linksseitige Enukleation durchgeführt.

#### *Histopathologischer Befund (99-354):*

Makroskopisch: linker etwas deformierter Bulbus (23.5 x 26.5 x 22.5 mm) mit 10 mm N. opticus, Hornhautdurchmesser 12.5 mm, Transillumination ohne eindeutigen Tumor, aber mit angedeuteter Verschattung im unteren Bereich; nach vertikaler Eröffnung zeigt sich bei unauffälligen vorderen Augenabschnitten unterhalb der Makula ein schwach pigmentierter flacher Aderhauttumor (8.5 x 7 x 3 mm).

Mikroskopisch: Die vorderen Augenabschnitte sind unauffällig. Am hinteren Pol imponiert ein von der Aderhaut ausgehender Tumor mit lobulärem Aufbau. Die polymorphen Zellen des Tumors weisen neben mehreren dunklen Nukleoli häufig Mitosen auf. Sie scheinen am ehesten epithelialen Ursprungs und sind nicht pigmentiert. In der angrenzenden Aderhaut findet sich ein mäßiges chronisches Entzündungszellinfiltrat. Im Bereich des Tumors besteht eine seröse Amotio retinae ohne Infiltration der Netzhaut durch den Tumor. Auch die Sklera und die episkleralen Venen sind tumorfrei.

*Immunhistochemische Untersuchung:* Das Tumorgewebe reagiert kräftig mit einem Pankeratin-Antikörper, die Färbereaktionen mit Antikörpern gegen S 100-Protein und melanosomale Strukturen (HMB 45) fallen negativ aus.

#### *Histologische Diagnose:*

Aderhaut-Metastase, am ehesten ausgehend von einem Plattenepithelkarzinom.



### *Postoperativer Verlauf und Diskussion:*

Im Rahmen der über den Hausarzt durchgeführten postoperativen Primärtumor-Suche zeigten sich in der Computertomographie des Thorax (etwa 7 Wochen nach ENUKLEATION) eine intrapulmonale Verdichtung (2.8 cm Durchmesser) im rechten Mittelfeld, ausgedehnte Lymphknotenpakete beidseits hilär, carinal und im oberen Mediastinum prätracheal sowie nebenbefundlich alte spezifische Infektreste im rechten Oberfeld. Somit ergab sich ein hochgradiger V. a. ein peripheres Bronchialkarzinom. Eine Bronchoskopie (ohne Materialasservation) erbrachte inspektorisch einen im wesentlichen unauffälligen Befund. Weitere Maßnahmen zur Diagnosesicherung sind unseres Wissens nicht erfolgt. Nach Angaben des behandelnden Hausarztes verstarb der Patient 8 Monate nach Erstdiagnose des Bronchialkarzinoms an den Folgen des lokalen Tumorprogresses.

Aderhautmetastasen finden sich bei 12% der an einem Karzinom verstorbenen Patienten. Der Primärtumor ist dabei am häufigsten ein Mamma- (bis 50%) oder Bronchialkarzinom (bis 30%). In etwa einem Drittel der Fälle mit Aderhautmetastasen ist die Metastase die Erstmanifestation des Malignoms. In diesem Fall ist der Primärtumor meist ein Bronchialkarzinom (35%). Dabei ist häufig nur eine Metastase vorhanden.

Mitunter gestaltet sich die Differentialdiagnose Aderhautmetastase / -melanom schwierig. Ein bilaterales oder multiples Auftreten spricht für Metastasen. Ophthalmoskopisch imponieren Filiae meist als homogen-gelbliche fleckförmige Prozesse, während primäre Melanome der Aderhaut prominent, dunkel pigmentiert und irregulär vaskularisiert erscheinen. Typisch sind bei letzteren Lipofuszinablagerungen an der Oberfläche.

Vor allem die Abgrenzung eines Aderhautmelanoms gegenüber Metastasen eines kutanen Melanoms oder eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms kann Probleme bereiten.

Die Sonographie kann Entscheidungshilfe geben, da die Karzinometastase eher als hochreflektive Bulbuswandverdickung imponiert, während das Aderhautmelanom nach einer hohen initialen Zacke eine niedrig- bis mittelreflektive interne Echostruktur aufweist. Auch eine choroidale Exkavation und orbitale Verschattung sind charakteristisch für ein malignes Melanom.

In der Fluoreszeinangiographie stellt sich ein Aderhautmelanom in der arteriellen Phase oft hyperfluoreszent dar. Demgegenüber ist die Metastase durch eine Hypofluoreszenz in der arteriellen Phase und zunehmende Hyperfluoreszenz in der venösen und spätvenösen Phase gekennzeichnet. Oft weicht jedoch der Befund vom typischen Muster ab.

Entscheidend beim Vorliegen eines zweifelhaften Aderhauttumors ist somit der Ausschluß eines Primärtumors vor ENUKLEATION des Auges.

### *Literatur*

- [1] Ferry A., R.M. Font: Carcinoma metastatic to the eye and orbit. Arch. Ophthalmol. 92 (1974): 276-86
- [2] Freedman M.I., J.C. Folk: Metastatic tumors to the eye and orbit. Arch. Ophthalmol. 105 (1987): 1215-19
- [3] Guthoff R., D. Pauleikhoff, V. Hingst: Intraokulare Raumforderungen. Bildgebende Diagnostik in der Augenheilkunde, Enke Verlag, Stuttgart (1999)
- [4] Nelson C.C., B.S. Hertzberg, G.K. Klintworth: A histopathological study of 716 unselected eyes in patients with cancer at the time of death. Am. J. Ophthalmol. 95 (1983): 788-93
- [5] Shields C.L., J.A. Shields, N.E. Gross et al.: Survey of 520 eyes with uveal metastases. Ophthalmology 104 (1997): 1265-76
- [6] Stephens R.F., J.A. Shields: Diagnosis and management of cancer metastatic to the uvea: a study of 70 cases. Ophthalmology 86 (1979): 1336-49

Patient: I., K, geb. 1958  
Histologie-Nr. 8842

PD Dr. H. Mietz  
Universitäts-Augenklinik Köln

### Melanozytom der Aderhaut

**Vorgeschichte:** Eine 40-jährige Patientin gebürtig aus dem mediterranen Raum stellte sich mit einem einseitigen, pigmentierten Aderhauttumor am rechten Auge vor, welcher zufällig beim Augenarzt bemerkt worden war. Der Visus betrug beidseits 1,0. Der Tumor besaß im Ultraschall eine Größe von 7,6x8mm bei 3,8mm Prominenz. Der Tumor war direkt dem nasalen Rand des Sehnervenkopfes benachbart. Im Ultraschall A-Bild zeigte der Tumor eine initial hohe Reflexivität bei einer niedrigen Reflexivität innerhalb. Die Kernspintomographie zeigte keine Infiltration des Sehnervens oder andere Tumoren im Bereich der Augenhöhle oder zerebral. Bei der Fluoreszenzangiographie zeigte sich eine frühe Fluoreszenz in der nasalen Hälfte des Tumors mit einer folgenden milden Anfärbung in späteren Aufnahmen. Der Tumor war umgeben von einem Kranz von RPE - Depigmentierung, die eine Kometen - Schweif ähnliche Fortsetzung hatte. Aufgrund der Prominenz und Lokalisation wurden chirurgische und palliative Behandlungsverfahren nicht empfohlen. Das Auge wurde entfernt mit einem langen Anteil des Sehnervens, und eine Plombe wurde in die Augenhöhle implantiert.

**Makroskopischer Befund:** Ein stark pigmentierter Tumor zeigte sich nasal des Sehnervenkopfes mit einer Basis von 7x10mm und 3mm Höhe. Eine Netzhautablösung bestand nicht. Die übrigen okulären Strukturen waren regelrecht.

**Mikroskopischer Befund:** Die Untersuchung von gebleichten Schnitten zeigte, daß der Tumor überwiegend aus stark pigmentierten, plumpen unförmigen Nävus-Zellen bestand. Die Zellkerne waren relativ klein und rund bis oval ohne prominente Nucleoli. Keine Mitosen wurden gesehen. Bei der immunhistochemischen Untersuchung waren die Tumor-Zellen positiv für HMB-45, aber negativ für S-100. Fokal zeigte sich eine Reaktion für CD68, was eine aktive Phagozytose andeutet. Der Proliferationsmarker Ki67 war negativ. Ansonsten zeigte sich eine positive Reaktion für Vimentin. In Kontrollschnitten von Melanomen der Aderhaut waren alle Fälle positiv für HMB45 und S-100, sowie Vimentin, Ki67 und PGM1.

**Diskussion:** Auch bei Ausschöpfung aller diagnostischer Möglichkeiten wiesen nach der COMS-Studie etwa 1-2% der Augen, die wegen des Verdachtes auf ein Aderhautmelanom enukleiert wurden, keinen solchen Tumor auf. Einem Spezialisten für Fluoreszenzangiografie war präoperativ die Kometen-Schweif ähnliche Depigmentierung des RPE aufgefallen. Ob diese Beobachtung beim Melanozytom der Aderhaut zufällig oder häufig zu machen ist, kann aufgrund dieses einzelnen Falles nicht gesagt werden. Zusätzlich ist die Negativität für den immunhistochemischen Marker S-100 auffallend. Die positive Reaktion für HMB-45 und S-100 bei pigmentierten okulären Tumoren ist variabel.

#### Literatur

- Steuhl KP, et al. Ophthalmology 1993; 100: 208-215.
- Cochran AJ, et al. Pathology 1985; 17: 340-345.
- Cochran AJ et al. Invest Ophthalmol Vis Sci 1983; 24: 1153-1155.
- Kann-Mitchell, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci 1990; 31: 1492-1496.
- Ibanez J, et al. Histopathology 1997; 30: 576-581.

**PERAKUTE REGRESSION EINES GROSSEN ADERHAUTMELANOMS NACH  
BESTRAHLUNG MIT EINEM KOMBINIERTEN RUTHENIUM-/JOD-APPLIKATOR**  
Anastassiou, G. (Augenklinik, Uniklinikum Essen)

**Klinischer Verlauf**

Männlicher Patient, 70 Jahre alt, der seit 10 Tagen eine plötzliche Sehinderung am RA bemerkte. Bei der Untersuchung fiel ein voll eingebluteter Glaskörper auf. Sonographisch und mittels MRT konnte ein großer Tumor (Basis: 11 x 13 mm, Prominenz: 10.6 mm) ohne Anhalt für extraokuläres Wachstum dargestellt werden. Aufgrund der Eigenschaften bei der bildgebenden Diagnostik bestand der dringende V.a. ein Aderhautmelanom. Bei dem Ausmaß des Tumors und den schon aufgetretenen Komplikationen wurde dem Patienten die Entfernung des Auges empfohlen. Der Patient lehnte dies jedoch kategorisch ab und war mit dem Versuch einer Brachytherapie einverstanden. Für die Durchführung der Brachytherapie mußte vorerst die Glaskörperblutung beseitigt werden. Im Rahmen der Vitrektomie wurde auch eine Probe aus dem Tumor entnommen. Nach der histologischen Bestätigung der primären Verdachtsdiagnose eines Aderhautmelanoms wurde die Brachytherapie mit einem „Kombi“-Applikator durchgeführt (Sklerakontaktdosis: 1300 Gy, Apexdosis: 80 Gy). Im Verlauf kam es zu einer erneuten Einblutung des Auges sowie zur Entwicklung eines therapierefraktären Sekundärglaukoms, so daß die Enukleation des Auges, 6 Wochen nach Beendigung der Brachytherapie, vorgenommen wurde.

**Histologie der Tumorbiopsie**

Das Material wurde in Formalinlösung (4%) eingegeben. Kurz danach erfolgte das Zentrifugieren nach jeweiliger aufsteigender Alkoholreihe, Aceton- und Xylolbehandlung. Die abfiltrierten Tumoranteile wurden in einem Paraffinblock eingebettet und serielle Schnitte wurden angefertigt.

Die Zellen weisen eine deutlich verschobene Kern-Zytoplasma-Relation. Die Zellkerne enthalten prominente Nukleoli und haben eine rundliche bis ovale Konfiguration. Es findet sich extrazelluläres Pigment.

**Diagnose:** Aderhautmelanomzellen vom Spindellzelltyp.

**Histologie des enukleierten Auges:**

Makroskopisch: Intakter Bulbus (25 x 25 mm) mit Optikusstumpf (3 mm). Die Hornhaut ist eingetrübt, die VK ist nicht beurteilbar. Es besteht kein Anhalt für extraokuläres Wachstum. Diaphanoskopisch finden sich keine abgrenzbare Verschattungen. Vertikale Bulbuseröffnung. Der Glaskörperraum ist komplett eingeblutet. Die Netzhaut ist total abgehoben und teilweise von Blut unterspült. Der Tumor ist größtenteils zerfallen und nicht sicher abgrenzbar.

Mikroskopisch: Die Vorderkammer ist vom Blut gefüllt, die Iris zeigt Zeichen einer Rubeosis. Im Glaskörperraum befinden sich Reste der Blutung, der Tumor besteht fast ausschließlich aus einem zellfreien Zytoskelett. Es sind deutliche Einblutungen sichtbar. Es finden sich lediglich vereinzelte Ansammlungen von Zellkernen. Eine zytologische Zuordnung erscheint nicht möglich. Typische Zeichen einer Regression nach Brachytherapie (z.B. Ballonzellen, Verdickung der Gefäßwände) sind vorhanden. Es besteht kein Anhalt für extrasklerales Wachstum des Tumors.

**Diagnose:** vollständig zerstörtes Aderhautmelanom

### Diskussion:

Das Regressionsverhalten dieses Tumors stellt eine absolute Rarität dar. In der Regel zeigen bestrahlte Aderhautmelanome erst viele Monate bis Jahre nach der Behandlung Regressionszeichen solchen Ausmaßes.<sup>1-5</sup> Die Besonderheiten dieses Falles, die vielleicht zu diesem perakuten Verlauf geführt haben, könnten unserer Meinung nach folgende sein:

1. Das Vorhandensein von ausgedehnten Nekroseareale vor der Bestrahlung in einem schnellwachsenden Tumor,
2. Die Abklemmung der Blutversorgung durch den Druck der Bauchbindennaht auf die nicht abgerundeten Kanten des Kombi-Applikators.

### Zitierte Literaturangaben:

- 1 Gragoudas ES, Egan KM, Saornil MA *et al.* The time course of irradiation changes in proton beam-treated uveal melanomas. *Ophthalmology* 1993; **100**: 1555-9; discussion 60.
- 2 Messmer E, Bornfeld N, Foerster M *et al.* Histopathologic findings in eyes treated with a ruthenium plaque for uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1992; **230**: 391-6.
- 3 Saornil MA, Fisher MR, Campbell RJ *et al.* Histopathologic study of eyes after iodine I 125 episcleral plaque irradiation for uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1997; **115**: 1395-400.
- 4 Schilling H, Bornfeld N, Friedrichs W *et al.* Histopathologic findings in large uveal melanomas after brachytherapy with iodine 125 ophthalmic plaques. *Ger J Ophthalmol* 1994; **3**: 232-8.
- 5 Schilling H, Sehu KW, Lee WR. A histologic study (including DNA quantification and Ki-67 labeling index) in uveal melanomas after brachytherapy with ruthenium plaques. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; **38**: 2081-92.

### Legenden:

Bild-1: Bei der Vitrektomie gewonnenes Biopsat mit typischen Melanomzellen vom Spindellzelltyp B und extrazelluläres Pigment. (HE-Färbung, x40 Objektiv)

Bild-2: Ausschnitt aus dem Tumor 6 Wochen nach der Bestrahlung. Es findet sich ein fast zellfreies Zytoskelett. Eine zytologische Zuordnung ist nicht möglich. (HE-Färbung, x20 Objektiv)

XXVIII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)  
Berlin, 19.-20. September 2000

Patient: S.G., geb. 2.12.1998  
Histologie-Nr. 612-99

Dr. Renate Sellmer Nr. 31  
Univ.-Augenklinik  
Killianstr. 5  
79106 Freiburg

**Morbus Coats**

***Vorgeschichte***

Den Eltern des fast einjährigen Jungen war seit der Geburt insbesondere bei Müdigkeit ein Schielen des linken Auges aufgefallen. Im September 1999 wurde von ihnen erstmals eine Leukokorie entdeckt. Die drei Geschwister und eine Zwillingsschwester waren gesund. Bei der Untersuchung fiel beim Abdecken des rechten Auges eine deutliche Abwehrreaktion auf, was auf eine sehr schlechte Sehschärfe schließen ließ. Außerdem zeigte sich ein linksseitiges Auswärtsschiel von 10°-15°.

Bei der Narkoseuntersuchung wies der Fundus eine trichterförmige Netzhautabhebung mit subretinalem, gelblichem Exsudat auf. In der Peripherie waren stark erweiterte, geschlängelte Gefäße zu sehen. Ein Tumor war nicht erkennbar, weder mit dem Augenspiegel noch mit Ultraschall. Ebenso fanden sich keine Verkalkungen als Hinweis auf ein Retinoblastom.

Nach Rücksprache mit den Eltern entschlossen wir uns unter der Verdachtsdiagnose eines Morbus Coats das funktionsunfähige Auge zu enukleieren und eine Plombe einzusetzen (16mm Walser-Plombe).

***Befund***

- a) ***Makroskopisch:*** Der Bulbus mißt 19x17x19mm, die Hornhaut 11,5x9,5mm. Der Nervus opticus ist 5mm lang. Bei der Durchleuchtung fällt eine diffuse Verschattung auf. Nach horizontaler Eröffnung zeigt sich bei unauffälligen Vorderabschnitten eine komplette Amotio mit verdickter, gelblicher Retina. Im subretinalen Raum und paravaskulär findet sich Exsudat. Ein Tumor läßt sich nicht nachweisen.
- b) ***Lichtmikroskopisch:*** Die Hornhaut weist ein basales Epithelödem und ein verdichtetes vorderes Stroma auf. Das Endothel ist leicht rarefiziert und enthält Vakuolen. Auf dem Endothel und der Irisoberfläche findet sich ein Exsudat. Außerdem zeigt sich eine Rubeosis der Iris und des Kammerwinkels, ohne Ausbildung von vorderen Synechien. Es besteht eine totale, trichterförmige, exsudative Amotio, wobei die verdickte und größtenteils desorganisierte Netzhaut in Falten gelegt ist. Die vordere Retina grenzt direkt an die hintere Linsenkapsel. Der entstandene subretinale Raum ist mit PAS-positivem Exsudat ausgefüllt, jedoch ohne eingelagerte Cholesterinkristalle. Auch intraretinal läßt sich Exsudat nachweisen, insbesondere in den äußeren Netzhautschichten, teils die Photorezeptoren auseinanderdrängend. Immer wieder sind pathologische großlumige Gefäße angeschnitten, stellenweise auch Gefäßknäuel, die zum einen mit Plasma und zum anderen mit Erythrozyten gefüllt sind. Die Gefäßwand ist verdickt, in der Umgebung finden sich Schaumzellen. Zahlreiche Fettvakuolen liegen intra- und subretinal. Direkt unterhalb der Photorezeptoren sind auch fettbeladene Makrophagen, sogenannte Schaumzellen, zu sehen, die wahrscheinlich aus retinalen Pigmentepithelzellen hervorgegangen sind.

***Histologische Diagnose:***

**Morbus Coats (Retinopathia exsudativa externa)**

***Diskussion***

1908 beschrieb George Coats erstmals eine Erkrankung mit teleangiektatischen und aneurysmatischen Gefäßen, die zu massiver intra- und subretinaler Exsudation führt. Es sind sowohl Arterien, als auch Venen und das Kapillarnetz betroffen<sup>(7)</sup>. Durch den Verlust von Endothelzellen, der stärker ausgeprägt ist als der Verlust von Perizyten, kommt es zu einem Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke und zum Austritt von Plasma aus den Gefäßen<sup>(1)</sup>. Man unterscheidet eine adoleszente von einer adulten Form, wobei erstere schneller und aggressiver fortschreitet als die adulte Form<sup>(8)</sup>. Typischerweise tritt die Erkrankung einseitig auf und bevorzugt das männliche Geschlecht. In seltenen Fällen wurden ein Morbus Coats in Kombination mit einer Retinopathia pigmentosa oder anderen Syndromen, z.B. Turner-Syndrom, fasziocapsulohumerale Muskeldystrophie, etc. beschrieben<sup>(5,9)</sup>. In der Regel handelt es sich jedoch

um eine isolierte Erkrankung. Die erkrankten Kinder fallen in ca. 80% durch einen Strabismus oder eine Leukokorie auf<sup>(1)</sup>. Die wichtigste Differentialdiagnose stellt das exophytisch wachsende Retinoblastom dar, da hierbei ebenfalls eine exsudative Amotio und Gefäßektasien auftreten können<sup>(2,7)</sup>. Zur Unterscheidung hilft unter anderem eine echographische Untersuchung zum Nachweis von Verkalkungen beim Retinoblastom. Allerdings sind auch beim M. Coats Verkalkung und Knochenbildung in fibrösen Knoten insbesondere am hinteren Pol beschrieben worden entstanden durch Metaplasie des retinalen Pigmentepithels<sup>(2,7)</sup>. Mittlerweile werden auch CT oder NMR zur Klärung herangezogen<sup>(4)</sup>.

In unserem Fall spricht alles für eine congenitale Gefäßanomalie, da schon seit Geburt eine Schielneigung auffiel. Die Gefäßveränderungen liegen bei der adoleszenten Form häufig peripher, so daß die Leukokorie zumeist erst in einem fortgeschrittenerem Stadium entdeckt wird (hier: mit ca. 3/4 Jahr). Trotz des dringenden Verdachts auf einen M. Coats entschlossen wir uns, das funktionsunfähige Auge zu enukleieren, da doch immer ein geringes Restrisiko für das Vorliegen eines Retinoblastoms verbleibt. In den meisten Fällen schreitet die Erkrankung bei länger bestehender totaler exsudativer Amotio zum Neovaskularisationsglaukom oder zur Phthisis bulbi fort. Einzelfälle ohne Tendenz zur Progression sind beschrieben. Allerdings gibt es laut Kirath und Eldem kein universell anerkanntes Therapiekonzept<sup>(6)</sup>. Umschriebene Gefäßveränderungen lassen sich mit Photokoagulation oder Kryokoagulation behandeln, wobei die Photokoagulation v.a. bei zentralen Veränderungen eingesetzt wird. Die Kryokoagulation eignet sich mehr für periphere Veränderungen und bei vorhandenem subretinalem Exsudat<sup>(6)</sup>. Diese Techniken sind aber in Fällen wie dem unseren wenig effektiv. Es gibt Versuche auch fortgeschrittene Stadien zu therapieren. Yoshizumi et al. berichten über die Behandlung von 6 Patienten mit totaler exsudativer Amotio unter Einsatz der „großen Netzhautchirurgie“<sup>(10)</sup>. Sie führten eine skleraeindellende Operation ohne/in Kombination mit einer Vitrektomie plus externer bzw. zusätzlich interner Drainage über eine Retinotomie durch. Zudem wurde ggf. ein Membranpeeling durchgeführt, die Gefäßveränderungen mit Diathermie behandelt und Gas/Luft oder Öl eingefüllt. Wenn nötig, wurde eine Lentektomie vorgenommen, um Platz bei retroretinaler Lage der Retina zu gewinnen. In zwei Fällen, wo das subretinale Exsudat nur über einen externen Zugang abgelassen wurde, konnte die Netzhaut nicht angelegt werden. Bei einer Nachbeobachtungszeit von drei Monaten bis zu fünf Jahren lag die Sehschärfe zwischen Lichtscheinwahrnehmung und 0,05.

Eine Enukleation erspart den Kindern sicher viele Untersuchungen und Behandlungen/Operationen bei ohnehin unsicherer Prognose bezüglich anatomischer und funktioneller Besserung. Zudem ist sie der einzige Weg, ein Retinoblastom mit letzter Sicherheit auszuschließen. Zur Gewährleistung eines möglichst normalen Orbitawachstums setzten wir eine Plombe ein, die ungefähr der Größe für Erwachsene entspricht.

#### Literatur

- 1) Chang M., McLean I.W., Merritt J.C.: Coats' Disease: A study of 62 histopathologically confirmed cases. *J Ped Ophthalmol & Strab* 1984, 21(5): 163-168
- 2) Destro M., Gragoudas E.S.: Coats' Disease and Retinal Telangiectasis, in: Albert D.M., Jakobiec F.A.: Principles and Practice of Ophthalmology. W.B. Saunders Company 1994, Vol 2: 801-808
- 3) Green W.R.: Retina, in: Spencer W.H.: Ophthalmic Pathology. W.B. Saunders Company 1996, Vol 2: 700-710
- 4) Haik B.G.: Advanced Coats' disease. *Tr Am Ophth Soc* 1991, 89: 371-476
- 5) Haller J.A.: Coats' disease, in: Ryan S.J.: Retina. The Mosby Company 1989, Vol 2: 491-495
- 6) Kirath H., Eldem B.: Management of moderate to advanced Coats' disease. *Ophthalmologica* 1998, 212(1): 19-22
- 7) Messmer E.P., Ruggli G.M., Apple D.J., Naumann G.O.H.: Spezielle Pathologie der Retina, in: Naumann G.O.H.: Pathologie des Auges. Springer Verlag 1997, Vol 2: 1032, 1123-1129
- 8) Schmidt-Erfurth U., Lucke U.: Vitreoretinal surgery in advanced Coats' disease. *German J Ophthalmol* 1995, 4: 32-36
- 9) Witschel H.: Retinopathia pigmentosa und „Morbus Coats“. *Klin Mbl Augenheilk* 1974, 164: 405-411
- 10) Yoshizumi M.O., Kreiger A.E., Lewis H., Foxman B., Hakakha B.A.: Vitrectomy techniques in late-stage Coats'-like exsudative retinal detachment. *Documenta Ophthalmologica* 1995, 90(4): 387-394

## Juveniles pilozytisches Astrozytom

(H. Schilling, Essen)

**Vorgeschichte:** Zugewiesen wurde ein 6 Monate alter Junge mit der Verdachtsdiagnose auf ein unilaterales Retinoblastom. Das Kind war 5 Wochen vor dem errechneten Termin geboren worden, wies aber keinerlei Probleme in der frühkindlichen Entwicklung auf. Im Alter von etwa 2 Monaten wird bei einer pädiatrischen Untersuchung erstmals ein Strabismus convergens am LA vermutet, der sich in einer Kontrolluntersuchung nach einer Woche aber nicht mehr darstellt. Folgebewegungen oder Fixationsaufnahme werden zu diesem Zeitpunkt nicht gesehen. Der Befund wird zunächst als unauffällig eingestuft, bis sich nach weiteren 3 Monaten eindeutig ein manifestes Schielen des LA einstellt und eine augenärztliche Untersuchung veranlaßt wird, bei der in der Ophthalmoskopie ein weißlicher Tumor am hinteren Pol festgestellt wird.

**Aufnahmebefund:** LA: Strab. convergens und Leukokorie. Sonst unauffällig. Unauffällige Allgemein- u. Familienanamnese. **Untersuchung in Maskennarkose:** Am linken Auge wird ein solitärer weißlicher Tumor der Retina gesehen, der den Opticus verdeckt. Die Morphologie erscheint homogen mit einer zapfenförmigen Vorwölbung in den Glaskörperraum an der Tumorspitze. Echographisch wird die Prominenz mit 8,4 mm bei mittelhoher, homogener Reflektivität ohne Anhalt für Verkalkungen gemessen. Die weiteren Befunde sind bds. regelrecht. NMR: Ca. 8 mm große Raumforderung an der Bulbushinterwand LA mit homogenem Enhancement nach Kontrastmittelgabe. Keine Opticusinvasion. Unter dem dringenden Verdacht eines schnell wachsenden unilateralen Retinoblastoms wird die Indikation zur Enukleation gestellt.

### **Pathologische Untersuchung:**

**Makroskopische Befunde:** Bulbuslänge in PO-Ebene: 17 mm. Klare Hornhaut mit erkennbar aufgestellter Vorderkammer. Der Bulbus ist unmittelbar postoperativ im Bereich der unteren Quadranten zur Materialentnahme für genetische Untersuchungen fenestriert worden. Der Bulbus wird in schrägen Ebenen zur Schaffung eines zentralen Bulbusringes dekallotiert: Am hinteren Pol zeigt sich ein den Opticus überlagernder, weißlicher Tumor mit einer Restprominenz (nach der postoperativen Materialentnahme) von 8 mm. Die angrenzende Netzhaut ist leicht angehoben, ansonsten regelrechte Befunde aus makroskopischer Sicht.

**Histologisch** zeigt sich ein kugeliges Tumor, der mit der Basis auf Opticus und peripapillärer Netzhaut in den Glaskörperraum vorwächst. Er besteht aus spindeligen, astrozytären Zellen, die längliche, eher normochrome Nuclei aufweisen. Die Zelldichte ist im Zentrum des Tumors im Vergleich zur Peripherie größer. Es findet sich PAS-positives, faserartiges, interzelluläres Material, das in den peripheren, zellärmeren Anteilen des Tumors geringer erscheint. Morphologisch nimmt der Tumor seinen Ausgang von der neuronalen, retinalen Schicht zu nehmen und wächst infiltrierend in den Opticus vor - dort über die Lamina cribrosa hinaus. Die chirurgische Schnittfläche des Opticus ist tumorfrei.

Immunhistochemisch zeigt sich Positivität auf GFAP. Diese betrifft vor allem die Faserstrukturen. Im zentralen Anteil des Tumors ist die Anfärbung erkennbar schwächer und eher intrazellulär. Es zeigen sich

damit in der Gesamtübersicht der GFAP-Färbung des Tumors zwei Areale unterschiedlicher Tumordifferenzierung. Diese deckt sich mit den Befunden im H&E-Schnitt. Weitere Positivität besteht für Vimentin, S100 und Zytokeratin. Der Proliferationsmarker Ki-67 weist eine durchschnittliche proliferative Aktivität von ungefähr 10-15 % auf. Auch hier zeigt sich ein morphologischer Unterschied zwischen dem zeldichteren, zentralen und dem zellärmeren peripheren Anteilen des Tumors.

**Diagnose:** Gliom (juveniles, pilozytisches Astrozytom).

### **Diskussion:**

Die histomorphologische Diagnose eines retinalen Astrozytoms wurde durch die positive Färbung auf GFAP bestätigt. In der Mehrzahl der Fälle werden solitäre Astrozytome im Rahmen einer Neurofibromatose oder noch häufiger einer Tuberösen Sklerose gesehen. In etwa einem Viertel der Fälle stehen sie jedoch nicht mit einem generalisierten Syndrom in Verbindung. Zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Manuskriptes lagen noch keine richtungsweisenden Befunde von humangenetischer und pädiatrischer Seite vor, die eines der beiden Syndrome sicher hätte bestätigen noch ausschließen können. Der vorliegende Fall weist einige Besonderheiten auf:

- 1) Im weitaus größten Anteil vergleichbarer Fälle zeigt die Histomorphologie einen eindeutigen Ursprung des Tumors im Opticus bzw. Papillenbereich mit *sekundärer* Infiltration in die Netzhaut. In diesem Fall lassen sich jedoch zwei Areale deutlich unterscheiden, wobei sich im retinalen Zentrum des Tumors ein wenig differenzierter Anteil zeigt, der von einem peripheren Anteil mit gut erkennbaren Gliafilamenten zirkulär umgeben ist. Diese Befundkonstellation weist auf einen primär retinalen Ursprung des Tumors hin.
- 2) Die Zeitpunkte des Auftretens erster okulärer Symptome (3. Lebensmonat) und der Diagnosestellung (6. Lebensmonat) sind in diesem Falle außerordentlich früh. Das Durchschnittsalter bei Diagnose liegt in der Regel wesentlich höher, nämlich in der 2. und frühen 3. Lebensdekade, nur sehr selten vor dem 1. Lebensjahr. Nach eigener Literaturrecherche dürfte dieser Fall der früheste bisher beschriebene seiner Art sein.
- 3) Ausmaß und Höhe des Tumors - insbesondere bei Berücksichtigung des Alters des Patienten - sind außerordentlich groß. Selbst nach Abtragung der Tumorspitze zur Gewinnung des Materials für die genetischen Untersuchungen betrug die Restprominenz noch 8 mm. Nur von einem einzigen ähnlich großen Tumor wurde in einem vergleichbaren Fall von Ulbright et al. berichtet.

Die Anamnese, der ophthalmoskopische Befund und die weiteren klinischen Daten ergaben das Befundbild eines schnell wachsenden, hochprominenten frühkindlichen Tumors der Retina, der hochverdächtig für ein Retinoblastom war. Die Differentialdiagnose eines astrozytären Tumors ist in Anbetracht des Alters des Kindes und der Ausdehnung des Befundes als eine Rarität einzustufen.

### **Literatur (Auswahl):**

- Drewe RH, Hiscott P, Lee WR. Solitary astrocytic hamartoma simulating retinoblastoma. *Ophthalmologica* 1985; 190:156-167  
 Rao NA, Spencer WH. Chapter: Optic nerve. In: *Ophthalmic Pathology*, 4<sup>th</sup> edition, 1996; ed. WH Spencer, WB Saunders, Philadelphia, S. 581-582  
 Ulbright TM, Fulling KH, Helveston EM. Astrocytic tumors of the retina. *Arch Pathol Lab Med* 1984; 108:160-163





## *Bilaterale Optikusatrophie bei einem Patienten mit Morbus Wegener*

*A. Thale*

Tagungsprogrammnummer: 33  
Patient: Norbert S., 30 Jahre

### *Vorgeschichte und Anamnese:*

Der Patient wurde im Juli 1992 notfallmäßig mit subakut aufgetretenen Sehstörungen in der I. Medizinischen Universitätsklinik Kiel stationär aufgenommen. Seit April des Jahres bestanden diffuse Kopfschmerzen und innerhalb von drei Wochen vor der Aufnahme war es zu einer Visusminderung auf dem rechten Auge auf Handbewegungen und auf dem linken Auge auf 0,16 gekommen. Auffällig war beim Aufnahmebefund eine mäßige BSG-Erhöhung auf 20/43 mm n. W. und eine Liquor-Pleozytose von 49/3 Zellen bei einem Liquorgesamteiweiß von 828 mg/dl und normalem Liquordruck. Unter der Verdachtsdiagnose einer neurologischen Erkrankung erfolgte die Verlegung des Patienten in die Neurologische Universitätsklinik Kiel. Nach insgesamt fünf Nasenschleimhautbiopsien konnte die Diagnose einer floriden, ulcerösen und granulomatösen Perivaskulitis im Sinne eines M. Wegener gestellt werden. Der serologische c-ANCA – Wert war stets negativ. Im Juni 1995 und im Januar 1996 kam es zu zervikalen bzw. thorakalen, transversen Myelitiden mit Blasenfunktionsstörung, tetraspastischem Syndrom mit Paraplegie der Beine und deutlich erhöhtem Liquordruck bis 38cm Wassersäule. Im Juli 1996 traten zwei transitorisch ischämische Attacken mit brachiofacialer Hemisymptomatik rechts und Aphasie auf. Im März 1997 wurde der Patient wegen zunehmender Somnolenz intensivpflichtig und verstarb im komatösen Zustand an den Folgen eines cerebralen Insultes. Seit Beginn der cerebralen Manifestation erfolgte eine konsequente immunsuppressive Therapie durch die Rheumaklinik Bad Bramstedt.

### *Ophthalmologische Befunde:*

**Visus:** Bei Erstdiagnose im Juli 1992 betrug der Visus am RA HBW und LA 0,16. Nach Therapieeinleitung konnte der Visus rechts zunächst stabilisiert und links auf 0,32 verbessert werden. Im Januar 1993 Amaurose rechts, am LA bleibt der Visus stabil bei 0,32. Juli 1996 akute starke Visusminderung links auf Lichtschein, später auch Amaurosis links.

**Weitere Befunde:** Bei Erstdiagnose konzentrische Gesichtfeldeinschränkung auf ca. 30°, später bei Visusminderung links Augen in Abduktionsstellung, sakkadierte Augenbewegungen, Blickrichtungsnystagmus. Die vorderen Augenabschnitte waren stets reizfrei und altersentsprechend. Am Fundus zeigten sich zu keinem Zeitpunkt Stauungspapillen, die Blässe der Papillen korrelierte mit der zunehmenden Visusminderung.

### ***Mikroskopischer Befund:***

**Lichtmikroskopie:** Der histologische Befund zeigt eine geschrumpfte Lamina cribrosa mit zusammengedrängten Gefäß- und Axondurchtrittsstellen, deren Durchmesser als Folge der Axondegeneration deutlich verkleinert sind. Die umgebenden Bindegewebssepten sind schmal konfiguriert und weisen keine Vermehrung von Extrazellulärmatrix auf. Bei höherer Vergrößerung erkennt man im Bereich der Axondurchtrittsstellen amorphes Material als Zeichen einer beginnenden Strukturumwandlung von Nervenzellen und extrazellulärer Matrix. Die Gliazellen sind zum Teil hyperplastisch, zeigen deutliche Unterschiede in Größe und Form und weisen ein ungeordnetes Verteilungsmuster auf. Innerhalb der Septen lassen sich im Gegensatz zu normalen Augen keine elastischen Fasern mehr nachweisen.

**Immunhistochemie:** In den Septen der Lamina cribrosa lassen sich als Hauptbestandteile der Extrazellulärmatrix Kollagen Typ I und III nachweisen. Eine Vermehrung dieser Kollagentypen ist nicht zu beobachten. Im Gegensatz zu Normalbefunden ist im vorliegenden Fall nur eine diskrete Immunreaktion auf Laminin als Bestandteil der Basalmembran zu verzeichnen. Der immunhistochemische Nachweis von GFAP (glial fibrillar acid protein) zeigt eine deutlich positive Reaktion mit unregelmäßigem Verteilungsmuster über die gesamte Lamina cribrosa als Zeichen der Nervenzellschädigung. Die Anwendung von Proliferationsmarkern beweist bei negativen Ergebnissen die mitotische Inaktivität des Gewebes.

### ***Kommentar:***

Die Wegenersche Granulomatose (WG) wird dem Formenkreis der systemischen Vaskulitiden zugerechnet. Die in Ihrer Ätiologie immer noch ungeklärte Krankheit ist durch das klinisch-pathologische Krankheitsbild einer granulomatösen Vaskulitis der kleinen und mittleren Arterien charakterisiert. In unserer Falldarstellung kam es aufgrund der cerebralen Beteiligung zu einer beidseitigen hinteren ischämischen Optikusneuropathie mit konsekutiver Optikusatrophie. Eine hohe Spezifität der cANCA Autoantikörper für die WG ist allgemein anerkannt. Der Nachweis von cANCA Autoantikörpern ist bei Auftreten von klinischen Symptomen einer Vaskulitis schon fast beweisend für die WG. Im vorliegenden Fall war trotz histologischer Diagnosesicherung der cANCA Wert stets negativ.

Vergleicht man den mikroskopischen Befund einer Optikusatrophie ischämischer Genese wie im vorliegenden Fall mit dem mikroskopischen Befund einer glaukomatösen Optikusatrophie, so wird deutlich, daß es beim Glaukom zu einer massiven Vermehrung von Extrazellulärmatrixbestandteilen und erhöhter Proliferationsrate der Gliazellen im Bereich der Lamina cribrosa kommt. Die pathogenetischen Faktoren dieser Bindegewebsvermehrung sind bislang nicht bekannt. Verschiedene Autoren bezeichnen diese Reaktion als „Reparationsvorgang“ für degenerierte Neurone. Warum dieser „Reparationsvorgang“ nicht bei einer Optikusatrophie ischämischer Genese auftritt, bleibt unklar.

### ***Literatur beim Verfasser***

XXVIII. Jahrestagung der deutschsprachigen  
Ophthalmopathologen (DOP 2000)  
Berlin (Charité) am 19./20. September

Patient P.U., geb. am 29.02.1964  
Histologie-Nr. 435/99

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

## Panophthalmitis nach Knochenmarkstransplantation

### Vorgeschichte

Bei dem 32 jährigen Patienten wurde drei Jahre vor der Eukleation ein akute lymphatische Leukämie festgestellt. Die anschließende Chemo- und Bestrahlungstherapie konnte nicht verhindern, dass die Zahl myeloischer Blasten im peripheren Blutbild weiter anstieg. In folge der Immunschwäche erlitt der Patient eine Staphylokokken-Sepsis und eine Candida-Enteritis, weswegen familiär-allogene Stammzellen transplantiert wurden. Nach 18 Tagen entwickelte sich eine schwere Graft versus Host Disease (GvHD) der Haut, obwohl prophylaktisch Cyclosporin A und Methotrexat gegeben worden waren. Die Bindehaut war nicht an der GvHD beteiligt. Zusätzlich verschlechterte sich das Sehen rechts wegen einer Endophthalmitis. Das Auge wurde vitrektomiert und mit Silikonöl gefüllt. Im Glaskörperaspirat ließen sich keine Keime nachweisen. Die Entzündung ließ sich auch mit systemisch gegebenen Antibiotika nicht kontrollieren. Das rechte Auge wurde enukleiert, um bei der allgemeinen auch therapiebedingten Immunschwäche einen möglichen Streuherd zu entfernen. Zwei Monate nach der Eukleation rechts traten multiple Abszesse des Gehirns, der Beine, Lunge und Leber auf, in denen Nokardien (*n. farcinica*) gefunden wurden. Auch am Hintergrund des linken Auges waren zwei große Entzündungsherde nachweisbar, die mit einer Nokardieninfektion vereinbar waren. Bei fehlendem Keimnachweis stellt sich die Frage, ob die Nokardieninfektion bereits zu der Panophthalmitis rechts geführt hatte.

### Befunde

#### Bulbus (435-99)

a.) *Makroskopisch*: Der rechte Bulbus ist 26 mm lang und nicht durchleuchtbar. Die Hornhaut ist trübe. Nach horizontaler Eröffnung zeigt sich eine ausgedehnte Blutung, die etwa die Hälfte des Glaskörperaumes einnimmt. Die Netzhaut ist weitgehend abgehoben. Die Linse fehlt.

b.) *Lichtmikroskopisch*: Hornhaut, Iris, hintere Teile des Glaskörpers, Netzhaut, Aderhaut und Anteile der Sklera werden von neutrophilen Granulozyten durchsetzt. Auch im Sehnerven sind Entzündungszellen zu sehen. In der Vorderkammer hat sich ein Hypopyon gebildet. Im Glaskörperaum zeigt sich eine ausgeprägte Fibrinreaktion. Vereinzelt sind auch Hohlräume in den entzündeten Geweben zu sehen, die Silikonöleinlagerungen entsprechen. Die makroskopisch sichtbare Blutung ist wahrscheinlich von der Aderhaut ausgegangen und füllt Teile des Glaskörperaumes aus. In der PAS-Färbung sind keine Keime nachweisbar. In der Gram-Färbung nach Brown-Brenn kann man längliche Bakterien entdecken.

## Diskussion

Leukämiepatienten, die sich einer Knochenmarkstransplantation (KMT) unterziehen, sind wegen ihrer Immunschwäche extrem anfällig gegenüber Infektionen. In unserem Fall litt der Patient an einer Staphylokokken-Sepsis, einer Candida-Enteritis und nach der Transplantation an einer generalisierten Nocardiose. Komplikationen im Augenbereich nach KMT treten bei knapp 13% der Patienten auf, wobei die GvHD der Bindehaut noch nicht berücksichtigt ist. Am häufigsten sind Ischämie der Netzhaut mit cotton-wool spots und Blutungen oder eine toxische Sehnervenschädigung (1). Pilze (Aspergillus, Candida), Viren (CMV, HSV) oder Toxoplasmen schädigen die hinteren Augenabschnitte in knapp 2% der Knochenmarks-transplantierten. Eine invasive Nocardien-Infektion verschiedener innerer Organe und der Haut ist eine sehr seltene Komplikation bei KMT-Patienten und tritt oft erst Monate nach dem Eingriff auf (2). Wie auch in diesem Fall ist der Befall mit Nocardien häufig mit einer GvHD der Haut assoziiert (3,4). Über eine Nocardien-Endophthalmitis wurde bisher in einem Fall nach Nierentransplantation berichtet (5).

Da Nocardien nur unter bestimmten Kulturbedingungen gezüchtet werden können, wird der Keim oft nicht erfaßt. Histologisch sind im vorliegenden Fall zwar Bakterien nachweisbar, dies ist jedoch nicht beweisend für eine Nocardieninfektion. Alternativ kann die Spezies molekularbiologisch bestimmt werden, indem aus dem Paraffinmaterial Gesamt-DNA extrahiert und Teile des 16S-Gens für ribosomale RNA mit einer Polymerase Kettenreaktion vervielfältigt und sequenziert werden.

## Literatur

1. Coskuncan, N. M. et al. (1994) The eye in bone marrow transplantation. VI. Retinal complications. Archives of Ophthalmology. 112, 372-9.
2. van Burik, J. A. et al. (1997) Nocardiosis after bone marrow transplantation: a retrospective study. Clinical Infectious Diseases. 24, 1154-60.
3. Choucino, C. et al. (1996) Nocardial infections in bone marrow transplant recipients. Clinical Infectious Diseases. 23, 1012-9.
4. Bhawe, A. A. et al. Disseminated nocardiosis in a bone marrow transplant recipient with chronic GVHD. Bone Marrow Transplantation. 23, 519-21.
5. Panijayanond, P. et al. (1972) Intraocular nocardiosis in a renal transplant patient. Archives of Surgery. 104, 845-7.

XXVIII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen  
Berlin, 19.-20.09.2000

Doris Neumann

Universitäts-Augenklinik  
Schleichstraße 12  
D-72076 Tübingen

**Da steckt der Wurm drin**

*Vorgeschichte:* Anfang November 1999 stellte sich ein 26-jähriger Mann aufgrund einer schmerzlosen, leicht geröteten Schwellung am rechten Unterlid vor. Nach Angaben des Patienten bestand die Schwellung seit etwa drei Wochen und war ca. eine Woche nach einer Erkältung aufgetreten. Die unter der Verdachtsdiagnose einer Dakryocystitis bereits für zwei Wochen durchgeführte systemische Antibiotikatherapie hatte zu keiner wesentlichen Befundbesserung geführt. Der Patient war beschwerdefrei, die Anamnese unauffällig (keine Allgemeinerkrankungen, keine Auslandsaufenthalte).

*Klinischer Befund und Verlauf:* Bei der klinischen Untersuchung zeigte sich eine entzündliche Schwellung im Bereich des medialen Unterlides, unter der ein ca. 0,7 x 1,2 cm großer, relativ derber Tumor palpabel war. Der übrige ophthalmologische Befund war unauffällig. Eine Beteiligung des Tränenweges war bei positivem Spontanversuch und frei spülbarem Tränenweg unwahrscheinlich. Aufgrund des entzündlichen Aspektes wurde die systemische Antibiose bis zum Rückgang der entzündlichen Schwellung noch kurze Zeit fortgesetzt. Da der Patient beschwerdefrei war und der Tumor eine langsame Rückbildungstendenz zeigte, wurde zunächst der Spontanverlauf abgewartet. Erst nachdem Ende Januar eine erneute Entzündungsreaktion zu einer plötzlichen, druckschmerzhaften Zunahme der Unterlidschwellung geführt hatte, erfolgte die Extirpation des Tumors.

*Makroskopischer Befund:* Unter den Verdachtsdiagnose Bindehautzyste, bzw. Dermoidzyste wurde ein erbsförmiges, gelbliches Teilchen der Ausmaße 10 x 8 x 6 mm eingeschickt.

*Mikroskopischer Befund:* In der histologischen Untersuchung sieht man eine Pseudozyste, in der sich ein zusammengerollter Wurm befindet. Die Zystenwand weist eine massive granulomatöse Entzündungsreaktion auf, wobei sich neben Lymphozyten und polymorphnuklearen Leukozyten auch reichlich Epitheloidzellen und vereinzelt Fremdkörperriesenzellen finden. Vor allem im Inneren der Zyste dominieren eosinophile Leukozyten. Die Morphologie des Wurmes weist folgende Merkmale auf: Der Hautmuskelschlauch besteht aus einer dicken Cuticula, mit im Querschnitt erkennbarer typischer Längsriffelung, und aus den kräftigen längsorientierten lateralen Muskelsträngen.

Die flüssigkeitsgefüllte Leibeshöhle enthält einen schwach ausgebildeten Darm und den paarigen Uterus, in dem keine Mikrofilarien erkennbar sind.

*Diagnose:* Adulte weibliche *Dirufilaria (repens)*

*Diskussion:* Die *Dirofilariasis* ist eine beim Menschen selten diagnostizierte Erkrankung, die infolge einer Infektion mit Nematoden aus der Familie der Filarien auftritt. Sie gehört zu den weltweit vor allem in wärmeren Klimabereichen verbreiteten Zoonosen. Man unterscheidet zwei Erkrankungsformen: Die pulmonale *Dirofilariasis*, die von *D. immitis*, dem „Herzwurm“ des Hundes verursacht wird, und die Bindegewebs-*Dirofilariasis*. Letztere wird in den USA von der vor allem beim Waschbären vorkommenden *D. tenuis*, in Europa von der vor allem beim Hund vorkommenden *D. repens* verursacht. Selten kommen Infektionen mit *D. ursi* oder *D. striata* vor, deren Hauptwirt Bär und Fuchs sind. Die Infektion erfolgt durch *Dirofilarialarven*, die von Mücken der Gattung *Anopheles*, *Aedes* oder *Culex* übertragen werden (1).

Die häufigste durch *D. repens* und *D. tenuis* (2) verursachte Läsion im Bereich des Auges ist ein subkutaner Knoten im Lid oder periorbitalen Gewebe. Verhältnismäßig selten ist das Auftreten von subkonjunktivalen Nematoden, die, da sie sichtbar sind, kaum zu diagnostischen Schwierigkeiten führen (3). Die subkutane *Dirofilarieninfektion* wird meist von einem einzelnen Wurm verursacht und erst im histologischen Schnitt an ihrem typischen morphologischen Erscheinungsbild erkannt (4,5). Da es sich beim Menschen um einen Fehlwirt handelt, sterben die meisten Filarien ab bevor sie geschlechtsreif werden. Mikrofilarien wurden beim Menschen nur ausnahmsweise beobachtet, so dass die Therapie der Wahl in der chirurgischen Entfernung besteht und keine Chemotherapie erforderlich ist (6).

#### Literatur:

- 1) Mehlhorn H, Piekarski G (Hrsg.). Grundriß der Parasitenkunde. Gustav Fischer, 1998.
- 2) Font R L, Neafie R C, Perry H D. Subcutaneous dirofilariasis of the eyelid and ocular adnexa - report of six cases. *Arch Ophthalmol* 1980; 98: 1079-1082
- 3) Arvanitis P G, Vakalis N C, Damanakis A G, Theodossiadis G P. Ophthalmic *Dirofilariasis*. *Am J Ophthalmol* 1997; 123: 689-691
- 4) Blodi F C, Saporoff G R. Ein *Dirofilaria*granulom des Lides und der Augenhöhle. *Klin Mbl Augenheilk* 1977; 171:222-224
- 5) Neafie R C, Conner D H, Meyers W M. *Dirofilariasis*. In: Binford C H, Conner D H (Hrsg.). *Pathology of tropical and extraordinary diseases*. Castle House Publications Ltd. 1979. p391-396.
- 6) Krauss H, Weber A, Enders B, Schiefer H G, Slenczka W, Zahner H. Zoonosen - Von Tier zu Mensch übertragbare Infektionskrankheiten. Deutscher Ärzte-Verlag Köln, p 305-307, 1997.

Das Präparat wurde freundlicherweise von Herrn Prof. Dr. Knobloch, Institut für Tropenmedizin der Universität Tübingen, konsiliarisch begutachtet.

 <p>XXVIII Jahrestagung Berlin 2000</p>	<p>Universitäts - Krankenhaus Eppendorf Augenklinik und Poliklinik (Ärztl. Direktor: Prof. G. Richard) Martinistrasse 52 20246 Hamburg</p>	
---	--	--

## **Dirofilaria repens**

**U. Schaudig, Hamburg**

Patient: R.O., geb.:18.12.1972    Histologie-Nr. 19783

Schnitte:            Excisionspräparat vom rechten Unterlid; HE

### **Fallbericht:**

Die 26jährige Patientin stellt sich mit einer wenig schmerzhaften, aber druckdolenten Schwellung am Unterrand des rechten Unterlides vor.

**Anamnese:** Allgemeinamnese völlig unauffällig, keine bekannten Allgemeinerkrankungen. Insbesondere keine gastrointestinalen Beschwerden. 3-wöchige Reise nach Fuerteventura sechs Wochen vor der Vorstellung.

### **Klinischer Befund:**

Unauffälliger ophthalmologischer Untersuchungsbefund. Keine Visusminderung. Keine Doppelbilder. Freie Bulbusbeweglichkeit. 1 cm große tastbare Raumforderung am Unterrand des rechten Unterlides im Bereich der Bindehautumschlagsfalte. Äußerlich kaum wahrnehmbar.

**Klinische Diagnose:** Raumforderung am rechten Unterlid / Orbitakante unklarer Ursache

**Operation:** Excision in Lokalanästhesie: Mäßig gut vom leicht entzündlich indurierten Bindegewebe abgegrenzter Tumor von 1 cm Größe. Einsendung des Präparates (mit der Verdachtsdiagnose Dermoidzyste).

### **Histopathologischer Befund:**

Es findet sich eine von neutrophilen Granulozyten ausgefüllte Zyste, in der Anschnitte eines Wurmes vorliegen. Der Wurm hat einen Durchmesser von 300-400µm. Der Nematode weist eine Kutikula mit Streifung, eine sehr gut ausgeprägte Muskulatur, eine dünne Hypodermis mit gut entwickelten Lateralleisten auf. Zudem läßt sich ein weiblicher Genitalapparat mit Ovar und zwei Uterusästen, gefüllt mit Oozyten nachweisen. Mikrofilarien sind nicht erkennbar.

### **Histopathologische Diagnose:**

*Diofilaria* species.

### **Diskussion:**

Der hier gefundene Wurm gehört zur Gattung *Diofilaria*. Es sind über 20 verschiedene Arten dieser Gattung bekannt. Fälschlicherweise wird ein Nematode aufgrund seiner Lokalisation am Auge bereits in Berichten aus dem 19. Jahrhundert als *Diofilaria conjunctivae* bezeichnet, eine so bezeichnete Spezies gibt es aber nicht. Gemeinhin wird ein derartiges Exemplar als *Diofilaria repens* bezeichnet, wobei die eindeutige Zuordnung aus dem histologischen Bild aber offen bleibt. Die geographische Herkunft spricht für *Diofilaria repens*. Sicher ist, daß es sich nicht um *Diofilaria immitis*, den im englischen Sprachraum sogenannten „Heartworm“ des Hundes handelt, der eine pulmonale *Diofilariosis* verursacht. Die Morphologie und die Lokalisation sprechen zweifelsfrei gegen diese

Diagnose. Gleichwohl fand sich bei unserer Patientin ein positiver Serum-antikörpertiter gegen *Dirofilaria immitis* (12 Antikörpereinheiten), was niedrig ist und für die kurze Infektionsdauer spricht. Das *Dirofilaria immitis*-antigen ist in den USA käuflich erwerbbar und wird, da es bei allen menschlichen Filarien zu Kreuzreaktionen kommt, in vielen Labors als Suchreaktion für alle Filarieninfektionen eingesetzt. Bei Infektionen mit der Gattung *Dirofilaria* sollte es immer zu einer positiven Reaktion kommen. Die meisten Europäer zeigen keine Antikörperreaktion. Darüberhinaus bietet die Serologie sonst keine eindeutige Nachweismöglichkeit. Im akuten Stadium kann es zu einer unspezifischen Erhöhung von IgE kommen, bei Abszeßbildung zur Neutrophilie im Differentialblutbild.

*Dirofilaria repens* infiltriert das subcutane Gewebe von domestizierten wie von ausgewilderten Hunden und Katzen. Berichte über Infektionen stammen aus Europa, Russland, dem mittleren Osten, Sri Lanka und Okinawa mit einer Häufung in Russland und Italien. Klinisch wird die Infektion leicht fehldiagnostiziert, da der Wurm an vielen Stellen resident sein kann, z. B. an der unteren Extremität, den Hoden und, wie im vorliegenden Fall, den okulären Adnexen. Die Bezeichnung *Dirofilaria conjunctivae* mag daran liegen, daß Patienten mit einer derartigen Lokalisation häufiger und früher den Arzt aufsuchen. Sie war auch für Fälle aus den USA gebräuchlich, wo der Erreger *Dirofilaria tenuis* ist, ein natürliche Parasit des Waschbären (*Pryon lotor*). Daneben sind Fälle von menschlichen Infektionen mit *D. ursi* (ein Parasit des Bären in USA, Kanada, Japan, Asien), *D. striata* (Parasit amerikanischer Wildkatzen) und *D. lutrae* (Parasit des amerikanischen Otters (*Lutra canadensis*)) bekannt.

Der Mensch ist ein seltener Wirt für *D. repens*, nur in wenigen Fällen konnten auch Mikrofilarien in befruchteten Weibchen nachgewiesen werden. Die Übertragung erfolgt durch verschiedene Mosquitoarten, im Mittelmeerraum durch *Aedes* oder *Simulium*. Der Wurm kann über lange Zeiträume bis zu 10 Jahren im Endwirt verbleiben.

Die Behandlung besteht in der Regel in der chirurgischen Entfernung des Wurmes mit seiner entzündlich veränderten Umgebung. Eine medikamentöse Therapie ist aufgrund der fast nie beobachteten Mikrofilariose nicht notwendig. Bei Hunden kann eine Ivermectin - behandlung die Infektion wahrscheinlich verhindern.

Durch die weiterhin zunehmende Reistätigkeit der Nord- und Mitteleuropäer in subtropische Länder ist damit zu rechnen daß Einzelfälle von *Dirofilaria*-infektionen auch hierzulande häufiger werden.

#### Literatur zum Thema:

1. Arvanitis PG, Vakalis NC, Damanakis AG, Theodossiadis GP. Ophthalmic dirofilariasis. *Am J Ophthalmol* 1997 May;123(5):689-91
2. Beaver PC, Jung RC, Cupp EW. The filariae. In : Beaver, Jung, Cupp (eds.) *Clinical Parasitology*, Lea & Febiger, Philadelphia 1984, p390-393.
3. Guiltierrez Y. Diagnostic Features of Zoonotic Filariae in Tissue Sections. *Hum Pathol* 15:514-525, 1984
4. Neafie RC, Conner DH, Meyers WM. Dirofilariosis. In Binford, Connor (eds.): *Pathology of tropical and extraordinary diseases* Vol.2, p 391-396 Armed Forces Institute of Pathology Washington, D.C. 1976
5. Pampiglione S, Rivasi F, Canestri-Trotti G. Pitfalls and difficulties in histological diagnosis of human dirofilariasis due to *Dirofilaria (Noctiella) repens*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999 34(1): 57-64
6. Rouhette H, Marty P, Zur C, Bain O, Fenollar S, Gastaud P. Ocular filariasis: not strictly tropical. *Ophthalmologica* 1999;213(3):206-8

Dr. med. Ulrich Schaudig Universitäts-Krankenhaus Eppendorf, Martinistr. 52, D-20246 Hamburg  
Tel.: 040-4717 2350 Fax: 040-4717 49 06 eMail: schaudig@uke.uni-hamburg.de



## XXVIII. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (D.O.P.) in Berlin: 19. und 20.9.2000

Patient: E. N., 1.1.89

-----  
Histologie-Nr.: 2000.247

Dr. P. Meyer, Universitäts-Augenklinik Basel, Postfach, 4012 Basel

### Rhinosporidiosis der Bindehaut bei 11-jährigem Kind

#### Klinik:

Wir berichten über ein 11-jähriges Mädchen aus einer ländlichen Gegend in Kamerun (Acha Tugi). Wegen V.a. ein Bindehautcarcinom des linken Auges wurde im Januar dieses Jahres die Geschwulst entfernt und zur histologischen Untersuchung ans Institut für Pathologie nach Basel eingeschendet. Weitere klinische Angaben lagen nicht vor.

#### Makroskopische Beschreibung:

Das bereits eingeschnittene hellbraune Gewebstück misst 16x10x3 mm.

#### Mikroskopische Beschreibung:

Histologisch liegt ein Stück Bindehaut vor, welches an der Oberfläche von einem verdickten, mehrschichtigen teils metaplastisch verhornendem Plattenepithel bedeckt wird. Darin finden sich einzelne Becherzellen. Das subepitheliale Bindegewebe zeigt eine dichte, chronische, granulomatöse Entzündungsreaktion. Im Entzündungsgewebe und an einzelnen Stellen im Epithel finden sich verschieden grosse, runde ca. 10 bis 200µm grosse Zysten. Einzelne sind eingebuchtet, zum Teil halbmondförmig. Die Zysten werden von einer distinkten Wand von ca. 5µm Grösse umgeben. Stellenweise ist die Wandstruktur doppeltbrechend.

Im vorliegenden Präparat können sämtliche Entwicklungsformen von den Sporen über die kleinen trophischen Zysten bis zu den grossen, reifen Sporangien beobachtet werden. Die trophischen Zysten enthalten einen zentral liegenden Binnenkörper (Karyosom). Die Zysten werden grösser, durch Kernteilung werden Sporen gebildet. Zuerst werden die Sporen in der Peripherie der Sporangien gebildet, dann wachsen sie zum Zentrum. Reife Sporen sind etwas grösser als Erythrozyten, enthalten basophile Karyosomen und 8-10 globuläre, eosinophile Körperchen. Sie werden von den Sporangien über einen Porus oder über eine Bruchstelle ins umgebende Gewebe abgegeben. Die ausgetretenen Sporen rufen eine akute Entzündungsreaktion der Umgebung mit wenig eosinophilen Granulozyten hervor.

Der Mikroorganismus lässt sich zusätzlich zu HE gut mit PAS, Grocott, Giemsa, Toluidine blue und Gridley-Pilzfärbung darstellen.

können ebenfalls in der Nase vorkommen. Sie weisen jedoch histologisch unterschiedliche Merkmale gegenüber Rhinosporidiosis auf.

#### *Therapie*

Wirksame, medikamentöse Therapiemöglichkeiten stehen uns bis heute noch nicht zur Verfügung. Eine Heilung kann allein durch die chirurgische Entfernung des befallenen Gewebes erwartet werden. Eine spontane Heilung kann gelegentlich vorkommen. Der Heilungsverlauf kann durch Wiederbefall kompliziert werden.

#### **Literatur:**

1. Karunaratne WAE: Rhinosporidiosis in man. The Athlone Press of the University of London, London, 1964.
2. Binford CH, Dooley JR: Rhinosporidiosis. Pathology of tropical and extraordinary diseases, an atlas. Chapman H Binford and Daniel H Connor (eds), vol 2, p597-599, Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C., 1976.
3. Vanbreuseghem R: Rhinosporidiose: Klinischer Aspekt, Epidemiologie und ultrastrukturelle Studien von *Rhinosporidium seeberi*. *Dermatol Monatsschr* 162(6):512-26, 1976.
4. Ahluwalia KB, Bahadur S: Rhinosporidiosis associated with squamous cell carcinoma in the tongue. *J Laryngol Otol* 104(8):648-50, 1990.
5. Batsakis JG, el-Naggar AK: Rhinoscleroma and rhinosporidiosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 101(10):879-82, 1992.
6. Ratnakar C, Madhavan M, Sankaran V, Veliath AJ, Majumder NK, Rao VA: Rhinosporidiosis in Pondicherry. *J Trop Med Hyg* 95(4):280-3, 1992.
7. Pe'er J, Gnessin H, Levinger S, Averbukh E, Levy Y, Polacheck I: Conjunctival oculosporidiosis in East Africa caused by *Rhinosporidium seeberi*. *Arch Pathol Lab Med* 120(9):854-8, 1996.
8. Reidy JJ, Sudesh S, Klafter AB, Olivia C: Infection of the conjunctiva by *Rhinosporidium seeberi*. *Surv Ophthalmol* 41(5):409-13, 1997.
9. Thappa DM, Venkatesan S, Sirka CS, Jainkasar TJ, Gopalkrishnan, Ratnakar C: Disseminated cutaneous rhinosporidiosis. *J Dermatol* 25(8):527-32, 1998.

## 28. Jahrestagung der Deutschsprachige Ophthalmopathologen, Berlin, September 2000

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

Patient: H.N., geb. 25.7.1947  
 Histologienr.: 586-99 und 673-99

### Pilzendophthalmitis bei akuter myeloischer Leukämie

#### Vorgeschichte

Im September 1997 wurde bei dem damals 50-jährigen Patienten eine akute myeloische Leukämie festgestellt. Im Januar 1998 erfolgte eine allogene Knochenmarktransplantation. Zwei Monate später trat eine kutane Graft versus Host Disease (GvHD) auf, gefolgt von einer GvHD der Leber nach weiteren 4 Monaten.

Im September 1999 bemerkte unser Patient eine Visusminderung des linken Auges und Druck an der linken Schläfe. Die Sehschärfe war auf die Wahrnehmung von Handbewegung mit defekter Lichtscheinprojektion herabgesetzt. In der Vorderkammer sah man ein Irisinfiltrat und ein Hypopyon. Bei Betrachtung des Auges im axialen Strahlengang fehlte das Fundusrot. Wir stellten die Diagnose einer endogenen Endophthalmitis. Noch am selben Tag erfolgte eine Vitrektomie mit intraokularer Antibiotikagabe, ausserdem wurde die Linse entfernt. Postoperativ betrug die beste Sehschärfe 1/15. Im Vitrektomiematerial konnte *Aspergillus fumigatus* nachgewiesen werden.

12 Tage nach dem operativen Eingriff klagte der Patient erneut über Schmerzen am linken Auge. Die Sehschärfe war wieder auf die Wahrnehmung von Handbewegung abgesunken. Auf der Iris und unmittelbar hinter der Pupille waren bei deutlichem Reizzustand der Vorderkammer und des Glaskörperaumes Infiltrate zu sehen. Es erfolgte eine zweite Vitrektomie mit Endo- und Exokryokoagulation, intraokularer Amphotericingabe und Ölfüllung. Nach diesem Eingriff stieg die Sehschärfe auf 1/35 an, das Infiltrat hinter der Pupille war jedoch weiterhin vorhanden. Da in den darauffolgenden Tagen keine Besserung eintrat, entschieden wir uns 8 Tage später zur Enukeation des linken Auges.

#### Histologischer Befund:

586-99: („Vorderkammerinfiltrat“). Makroskopisch handelt es sich um ein winziges weissliches Gewebestückchen, mikroskopisch sind vorwiegend neutrophile Granulozyten, Fibrin und Pilzhyphen erkennbar, die sich in der Grocott-Methamin-Silber-Färbung schwarz darstellen.

673-99: 22 x 21 x 20 mm messender linker Bulbus. Nach horizontaler Eröffnung zeigt sich eine weissliche Struktur (ca. 3 mm Durchmesser) bei 7 Uhr hinter der Pupille. Die Linse und fast der gesamte Glaskörper fehlen, im Glaskörperaum befindet sich Silikonöl. Die Netzhaut ist artifiziell abgehoben. Mikroskopisch bilden PAS-positive Pilzhyphen, durchsetzt von neutrophilen Granulozyten das Infiltrat hinter der Iris. Im Bereich des Kammerwinkels sind einzelne neutrophile Granulozyten zu sehen, im hinteren Glaskörperaum und den übrigen hinteren Augenabschnitten liegt keine Entzündung vor.

## Diskussion

Aspergillus ist ein opportunistischer Keim, der üblicherweise Haut und Schleimhaut des Gesunden besiedelt, ohne Krankheitserscheinungen hervorzurufen. Erst bei herabgesetzter Immunabwehr, wie bei unserem Patienten, tritt eine Aspergillose auf, mit einem ganzen Spektrum krankhafter Erscheinungen.

Die Aspergillusendophthalmitis ist sehr selten, die Prognose ist insgesamt schlecht. Einen guten Ausgang haben nur die Fälle, bei denen die Diagnose im frühen Stadium gestellt und eine Behandlung rechtzeitig eingeleitet wurden<sup>1</sup>. Die Visusminderung ist von unserem Patienten bereits 2 Wochen vor der Diagnosestellung bemerkt worden. Es wurde allerdings bei Vorliegen schwerer internistischer Probleme nicht ausreichend darauf eingegangen. Der Ausgang der Erkrankung bei unserem Patienten zeigt, dass die Angabe einer Sehverschlechterung eines immunsupprimierten Patienten besonders ernst genommen und noch am selben Tag abgeklärt werden muss.

Die Enukleation des Auges erfolgte im relativ reizarmen Zustand. Es war ‚lediglich‘ das Infiltrat hinter der Iris zu sehen, das sich trotz massiver systemischer und lokaler Behandlung mit Amphotericin nicht zurückbildete. In der Annahme, dass dieser kleine Herd eine Streuquelle für Pilze in die Blutbahn mit potentiell letalen Folgen darstellen könnte, hielten wir das o.g. Vorgehen deswegen für notwendig.

Differentialdiagnostisch ist der Befall des Auges mit *Pseudallescheria boydii* (früher: *Petriellidium boydii*) in Betracht zu ziehen, einem ebenfalls opportunistischen Pilz<sup>2</sup>. Die von *P. boydii* und *Aspergillus*-Spezies hervorgerufenen Krankheitserscheinungen sind sehr ähnlich. Auch histologisch können *Aspergillus*-Spezies nicht von *P. boydii* unterschieden werden. Letzterer wird daher der ‚grosse Imitator‘ genannt<sup>3</sup>. Da in unserem Fall jedoch *Aspergillus fumigatus* aus dem Vitrektomiematerial angezüchtet werden konnte, ist eine *Pseudallescheriose* eher unwahrscheinlich. In Kultur unterscheiden sich diese beiden Pilze: auf Saboroud-Agar sind *A. fumigatus*-Kolonien grünlich, *P. boydii*-Kolonien dagegen samtweiss bis dunkelgrau.

## Literatur

<sup>1</sup> Bodoia RD, Kinyoun JL, Qingli L et al.: *Aspergillus necrotizing retinitis: a clinicopathologic study and review. Retina* 9:226-231, 1989

<sup>2</sup> Pettit TH, Edwards Jr. JE, Purdy EP, Bullock JD: Endogenous fungal endophthalmitis. In: *Ocular Infection and Immunity* (Ed: Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR), Mosby 1996, p. 1274-1276

<sup>3</sup> Rippon JW: Petriellidiosis: the great imitator. *Clin Microbiol Newsletter* 3:57-58, 1981

**XXVIII. Tagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (D O P ) am 19/20. 9. 2000  
in Berlin****Fall 39: Amyloidose der Tränendrüse****H. Schäfer**

Patientin G.B., 74 Jahre alt; Nr. A-19005 bzw. E-21199/97

**Allgemeine Vorgeschichte:**

37 J v. Op Hysterektomie. Zust.n. Alkoholabusus. Chronische Bronchitis. Gelenkschmerzen in HWS. 2 J.n.Op. Retropatellar-Arthrose. Ebenfalls 2 J. n.Op. Dakronstreifen-Erweiterungsplastik wegen Carotisstenose links.

Rheumafaktoren erhöht (137 U/ml, normal <30). Minimal erhöhte GOT und GPT. Serumchemisch sonst normal. Kein Anhalt für Leichtkettenerkrankung.

**Ophthalmologisch:**

Im Op-Jahr Katarakt-Extraktion und Hinterkammerlinse links.

Seit 3 – 4 Monaten v. Op. nur sehr langsam wachsender „Tumor“ im rechten Oberlid.

**Befund:** Palpatorisch und im CT ca. 2 x 1 cm großer harter bzw. wachsender, nicht verschieblicher „Tumor“ im temporalen Anteil des rechten Oberlides unterhalb der Orbitakante.

Außerdem geringe Katarakt rechts. Querovale schüsselförmige Excavation der Papille bds.

Nasal oberhalb der rechten Macula beginnende zarte epiretinale Gliose.

**Op:** vollständige Entfernung des „Tumors“. **Klinische Verdachtsdiagnose:** Pleomorphes Adenom der Tränendrüse. In den 3 Jahren seither unauffälliger Verlauf.

**Makroskopischer Befund:**

19 x 16 x 4 mm durchmessendes Excidat mit einer derben, randlich unscharf begrenzten lobulierten bzw. knotigen wachsenden Induration. Farbe gelblich mit kleinherdigen Einblutungen.

**Histologischer Befund:**

Interstitium der Tränendrüse und des umgebenden Stromas mit ausgedehnten homogenen, schwach eosinophilen, interzellulären, netzartigen bzw. knotigen Abscheidungen. Drüsenazini auseinandergedrängt, unterschiedlich fortgeschritten atrophisch und herdförmig vollständig destruiert. Ausgedehnte stenosierende zirkuläre Abscheidungen auch in den Gefäßwänden. Um die Abscheidungen eine histiozytäre Abräumreaktion mit mehrkernigen Riesenzellen vom Fremdkörpertyp. Im Interstitium der Tränendrüse und angrenzend an die Abscheidungen ein fokales dichtet entzündliches Rundzellularinfiltrat mit hohem Plasmazell-Anteil. Keine Granulome, keine Atypien.

**Spezialfärbungen und Immunhistochemie:**

**Abscheidungen** in der PAS- und Goldner-Färbung nur schwach angefärbt, dagegen kräftig positiv in der alkalisch-alkoholischen Kongorot-Färbung (*n.Puchtler et al, 1962*) bei polarisationsoptisch apfelgrüner Anisotropie. Besonders deutlicher Nachweis der Kongorot-positiven Abscheidungen bei fluoreszenzoptischer Betrachtung (*Linke, 2000*).

**Immunhistochemisch** Abscheidungen negativ auf Amyloid A,  $\beta$ 2-Mikroglobulin und Präalbumin (= Transthyretin), dagegen kräftig positiv auf Lambdaketten bei nur fokaler schwacher peripherer Positivität auf Kappaketten. – Im interstitiellen Entzündungsinfiltrat hoher Plasmazellanteil bestätigt durch monoklonalen Antikörper Vs38c bei ausgeprägter Dominanz von Lambdaketten. Nur spärliche fokale Ansammlungen von B-Zellen (CD20+) und T-Zellen (CD3+). Im Infiltrat insgesamt nur sehr geringe proliferative Aktivität (MIB-1+).

## Diagnose:

### **Lokale unilaterale tumorartige Amyloidose der Tränendrüse (Leichtketten-Lambda-Typ) bei benigner (überwiegend monoklonaler) plasmazellulärer Proliferation**

Beigefügte Präparate: 1 Schnittpräparate (HE-Färbung)

- Dia a: CT-Bild der Raumforderung der rechten Tränendrüse  
Dia b: Kongorotfärbung im normalen Durchlicht  
Dia c: Kongorotfärbung bei polarisiertem Licht mit grüner Anisotropie  
Dia d: Kräftige immunhistochemische Positivität der Abscheidungen und der meisten Plasmazellen auf Lamdaketten

## Kommentar:

Die einseitige Raumforderung der Tränendrüse wurde klinisch zunächst für den häufigsten Tumor der Tränendrüse (pleomorphes Adenom) gehalten, erwies sich jedoch hier histologisch eindeutig als tumorartige lokale Amyloidose. Wir konnten am vorliegenden Fall nachvollziehen, dass die Empfindlichkeit des Amyloidnachweises mit Kongorot durch fluoresszenzoptische in Ergänzung zu polarisationsoptischen Betrachtung erheblich gesteigert werden kann. Okuläre Amyloidosen (Witschel et al, 1997) betreffen in ca. 15% die Conjunctiva (Laoussi et al, 1998). Amyloidosen der Tränendrüsen sind seltener. Sie können im Rahmen generalisierter Amyloidosen auftreten, lokal und doppelseitig, oder – wie im vorliegenden Fall - einseitig sein. Wichtigste Amyloidarten bei der Amyloidose sind AA (=Amyloid A < Akute-Phase-Protein), AL (= Leichtketten-Amyloid), AFp (=Transthyretin < Präalbumin), AH (<  $\beta$ 2-Mikroglobulin nach Hämodialyse), Gelsolin (= Aktin-Modulator), dermales AD (< Präkeratin), zentral-nervales  $\beta$ -Amyloid und Prion-Amyloid, AE (= Hormonpeptide) sowie das vorwiegend kardiale senile Amyloid aus atrio-natriuretischem Peptid oder AF.

Die vorliegende isolierte Amyloidose der Tränendrüse konnten wir immunhistochemisch eindeutig dem Leichtkettentyp zuzuordnen (Befunde auch durch Prof. Saeger, Marienkrankenhaus Hamburg) bestätigt werden. Die deutliche Dominanz der Lamdaketten in den Plasmazellen und im Amyloid im Vergleich zu den Kappketten legt eine Monoklonalität nahe. Andererseits sprechen das Fehlen zellulärer Atypien und allgemeiner Zeichen einer neoplastischen monoklonalen Gammopathie, die sehr geringe proliferative Aktivität und das vorhandene Begleitinfiltrat aus B- und T-Zellen für eine monoklonale plasmazelluläre Proliferation im Rahmen eines lokalen reaktiven benignen entzündlichen Prozesses. Solche monoklonalen, aber (noch?) benignen lymphoplasmazellulären Proliferate wurden nicht nur in der Tränendrüse (z.B. beim Sjögren-Syndrom) sondern auch in anderen Lokalisationen (z.B. im oberen Respirationstrakt, Magen etc.) beschrieben.

## Literatur:

1. *Auw-Hädrich C, Witschel H:* Rezidivierende bilaterale papillomatöse Bindehauttumoren. *Ophthalmologie* 1997;94:832-3
2. *Conlon MR, Chapman WB, Burt WL, Larocque BJ, Hearn SA:* Primary localized amyloidosis of the lacrimal glands. *Ophthalmology* 1991;98(10):1556-9
3. *Fett DR, Puttermann AM:* Primary localized amyloidosis presenting as an eyelid margin tumor. *Arch Ophthalmol* 1986;104(4):584-5
4. *Ketsueki R:* Multifocal nodular AL amyloidosis in primary Sjögren's syndrome. *Rinsho Ketsueki* 1998;39(12):1157-62
5. *Linke:* Highly sensitive diagnosis of amyloid and various amyloid syndromes using Congo red fluorescence. *Virchows Arch* 2000;436:439-48
6. *Murdoch IE, Sullivan TJ, Moseley I, Hawkins PN, Pepys MB, Tan SY, Gerner A, Wright JE:* Primary localized amyloidosis of the orbit. *Br J Ophthalmol* 80(12):1083-6
7. *Puchtler H, Sweat F, Levine M:* On the binding of congo red by amyloid. *J Histochem Cytochem* 1962;10:355-64
8. *Strege RJ, Saeger W, Linke RP:* Diagnosis and immunohistochemical classification of systemic amyloidosis. *Virchows Arch* 1998;433:19-27
9. *Witschel H, Mobius W:* Okuläre Veränderungen bei generalisierter Amyloidose. *Klin. Monatsbl Augenheilk* 1974;165(4):610-6

Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg  
Universitäts Augenklinik  
Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg  
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr.med. H.E.Völcker



Dr. S. Gösele

## Leiomyom der Orbita

Anlage:

1. Dia – klin. Bild
2. Dia – MRT-Bild
3. Dia – HE-Färbung

### Anamnese und klinischer Verlauf

Eine 66-jährige Patientin stellte sich in der Augenambulanz wegen einer seit drei Monaten bestehenden Schwellung am rechten Oberlid vor. Ein primär-chronisches Offenwinkel-Glaukom war seit zwei Jahren in Behandlung. Der Visus betrug beidseits 1,0, die Tensio 15 und 18 mmHg. Bei der Spaltlampenuntersuchung zeigte sich eine diffuse Oberlidschwellung. Ein Ektropionieren war nicht mehr möglich. Die Papille wies eine Exkavation von beidseits 0,8 auf und war scharf begrenzt.

Wegen des Verdachts auf eine orbitale Raumforderung oder eine übergreifende Sinusitis wurde ein CT durchgeführt. Radiologisch stellte sich in der rechten Orbita kranio-lateral des Bulbus eine weichteildichte Raumforderung dar. Diese war von den M. recti lat. und sup. nicht sicher abgrenzbar.

Im MRT fand sich eine kontrastmittelpositive Raumforderung der rechten Orbita, die vom M. rectus superior und lateralis, der Sklera und der Tränendrüse nicht eindeutig abgrenzbar war. Der N. opticus wurde durch die Raumforderung nicht komprimiert, die V. ophthalmica war ummauert. Das Kontrastmittel-Enhancement erstreckte sich bis in das extraorbitale Weichteilgewebe. Auch in der linken Orbita war retrobulbär im Bereich des M. rectus superior eine kleinere Läsion zu finden, die die V. ophthalmica etwas nach lateral drängte. Dieser Prozess verhielt sich bezüglich seines Signalverhaltens wie die rechtsseitige Raumforderung.

Es wurde eine Biopsie der rechtsseitigen orbitalen Raumforderung durchgeführt. Im Pathologischen Institut der Universität Heidelberg wurde die Diagnose eines Leiomyoms gestellt.

Aufgrund der diffusen Ausbreitung wurde von einer operativen Therapie abgesehen. Es wurde eine hormonablativ Therapie mit einem GnRH-Analogon (Zoladex) eingeleitet. Innerhalb der nächsten Monate kam es zu einer subjektiven Besserung, die Ptosis bildete sich allerdings nicht komplett zurück. Ein Kontroll-MRT nach einem Jahr zeigte eine deutliche Tumor-Regression rechts von 3,0 cm auf unter 0,5 cm im größten abgebildeten Durchmesser. Die Läsion in der linken Orbita bildete sich komplett zurück.

### Ophthalmopathologischer Befund

#### Makroskopisch

Biopsat von 0,8 x 0,5 x 0,2 cm Größe.

#### Mikroskopisch

In der HE-Färbung sieht man innerhalb von etwas lipomatös durchsetztem quergestreiftem Muskelgewebe spindelig ausgezogene, bündelartig angeordnete und teils fächerförmig ausstrahlende Zellproliferate. Sie enthalten ovalär-längliche, in sich monomorphe Zellkerne mit teils abgerundeten Enden. Der zart ausgezogene Zytoplasmasaum ist blass-eosinophil, in der PAS-Färbung scharf ausgezogen. Mitosen sind in den spindeligen Zellproliferaten nicht zu finden. Dazwischen finden sich eingestreute Mastzellen. In der Umgebung der spindeligen Zellproliferate ist organoid und läppchenartig aufgebautes, weitgehend regelrecht gestaltetes Tränendrüsen-gewebe. Oberflächlich sind spärliche Anteile eines regelrecht differenzierten, gering becherzellhaltigen Konjunktivalepithels zu finden.

Immunhistochemisch lässt sich eine Expressierung von Desmin und Muskelaktin in den spindeligen Zellproliferaten nachweisen. S100-Protein und Neurofilament lassen sich nicht anfärben. Die Ki 67-Proliferationsrate liegt bei unter 1%.

### Diagnose

Leiomyom der Orbita

### Kommentar

Leiomyome sind gutartige Tumoren der glatten Muskelzellen, die sich oft bei Personen zwischen 30 und 50 Jahren entwickeln. Bisher sind nur wenige orbitale Leiomyome der Orbita beschrieben. Sie entspringen wahrscheinlich der Muskularis der postkapillären Venolen und Venen. Häufig sind diese Läsionen sehr gefäßreich und innerhalb der Orbita posterior gelegen. Sie können auch von kleinen Ansammlungen glatter Muskelzellen im orbitalen Fettgewebe, von glatten Muskelzellen der Fissura orbitalis inferior oder vom Müller'schen Muskel abstammen. Klinisch können diese Tumoren einen Exophthalmus und Motilitätseinschränkungen verursachen. Im CT können sie gelegentlich nicht von anderen gut eingekapselten Tumoren wie kavernösem Hämangiom, fibrösem Histiocytom, Hämangioperizytom und gutartigen peripheren Nervenscheidentumoren unterschieden werden. Im MRT verhält sich das Leiomyom im T1-gewichteten Bild isointens, im T2-gewichteten Bild hyperintens.

Mikroskopisch handelt es sich bei den Leiomyomen um solide Tumoren mit auffälliger Gefäßzeichnung. Normalerweise ist eine gut entwickelte fibröse Kapsel erkennbar. Eine erhebliche Kollagenisierung und einzelne Verknöcherungsherde sind möglich. Die Tumorzellen sind normalerweise in Bündeln angeordnet und es kann eine palisadenartige Anordnung der abgerundeten, zigarrenähnlichen Zellkerne geben. In der Trichrom-Färbung stellt sich das Zytoplasma tiefrot dar und enthält longitudinale, nicht gestreifte Filamente. Die Retikulin-Färbung zeigt scharf abgehobenes Retikulin, das jede Tumorzelle umgibt und mit der Basalmembran der Zellen zusammenhängt. Diese Tumoren können leicht mit peripheren Nervenscheidentumoren und fibrösen Histiocytozen verwechselt werden.

Die vorgestellte Patientin präsentierte sich mit einer sehr ungewöhnlichen Form eines Leiomyoms. Die fehlende Abgrenzbarkeit ist untypisch, des Weiteren war eine zweite Raumforderung in der linken Orbita, die sich ebenfalls unter der Hormontherapie zurückbildete. Bei histopathologisch eindeutigem Bild eines Leiomyoms kann der Tumor als orbitale Leiomyomatose bezeichnet werden, um ein multifokales Geschehen und eine diffuse Ausbreitung zu beschreiben. Eine Leiomyomatose ist beispielsweise für das Peritoneum beschrieben und bezeichnet dort das multifokale Auftreten von Leiomyomen, die klinisch mit disseminierten Karzinomabsiedlungen verwechselt werden können.

### Literatur

1. Badoza D, Weil D, Zarate J: Orbital leiomyoma: a case report. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1999;15:460-462.
2. Betharia SM, Arora R, Kishore K, Patil ND: Leiomyoma of the orbit. *Indian J Ophthalmol* 1991;39:35-37.
3. Carrier DA, Mawad ME, Kirkpatrick JB: MR appearance of an orbital leiomyoma. *Am J Neuroradiol* 1993;14:473-474.
4. Heegaard S, Prause JU: Leiomyoma of the caruncle. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;76:731-733.
5. Jakobiec FA, Howard G, Rosen M, Wolff M: Leiomyoma and leiomyosarcoma of the orbit. *Am J Ophthalmol* 1975;80:1028-1042.
6. Jakobiec FA, Jones JS, Tannenbaum M: Leiomyoma. An unusual tumor of the orbit. *Br J Ophthalmol* 1973;57:825-831.
7. Jolly SS, Brownstein S, Jordan DR: Leiomyoma of the anterior orbit and eyelid. *Can J Ophthalmol* 1995;30:366-370.
8. Kaltreider SA, Destro M, Lemke BN: Leiomyosarcoma of the orbit: A case report and review of the literature. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1987;3:35-41.
9. Meekins BB, Dutton JJ, Proia AD: Primary orbital leiomyosarcoma: A case report and review of the literature. *Arch Ophthalmol* 1988;106:82-86.
10. Minkovitz JB, Dickersin GR, Dallow RL, Albert D: Leiomyosarcoma metastatic to the orbit (case report). *Arch Ophthalmol* 1990;108:1525-1526.
11. Neetens A, Smet H: Orbital leiomyoma. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 1984;210:73-77.
12. Sanborn GE, Valenzuela RE, Green WR: Leiomyoma of the orbit. *Am J Ophthalmol* 1979;87:371-375.
13. Tsuchiya S, Kimura C, Nakamura T: A case report of orbital tumor, probably leiomyosarcoma. *Folia Ophthalmol Jpn* 1977;19:1042-1046.
14. Valente PT: Leiomyomatosis peritonealis disseminata. A report of two cases and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1984;108:669-672.
15. Wiechens B, Werner JA, Luttges J, Rudert H, Rochels R: Primary orbital leiomyoma and leiomyosarcoma. *Ophthalmologica* 1999;213:159-164.



	Echo	MRT / CT	HE	Masson-Trichrom	Retikulin	Aktin	Desmin	Vimentin	S 100	TEM
Badoza 1999	Kapsel, niedrige Reflekt.	T1 hypointens T2 fokal hyperintens	Kapsel Spindelzellen Kollagen Kernvergrößerung			Pos.	Pos.		Neg.	
Carrier 1993		T1 isointens T2 hyperintens								
Heegard 1998			Spindelzellen Zell-Bündel Zytoplasma eosinophil zigarrenförmige Kerne	Zytoplasmatische rote ungestreifte Filamente	Pos., um jede Zelle	Pos.	Neg.	Pos.	(Pos.)	
Jakobiec 1973/ 1975			Kapsel Spindelzellen Zell-Bündel zigarrenförmige Kerne Palisadenordnung perinukleäre Halos	Zytoplasmatische rote ungestreifte Filamente	Pos.					Monomorphe Zellen zytoplasmatische Filamente mit fusiformen Verdichtungen Pinozytose „grapple plaques“ (=subplasmalemmale Verdichtung) „marginal densities“
Jolly 1995		Weichteilvermehrung. Keine Knochendestruktion T1 iso-/hypointens T2 hyperintens	KEINE Kapsel Spindelzellen Zell-Bündel zigarrenförmige Kerne prominente Nukleoli perinukleäre Halos	Zytoplasmatische rote ungestreifte Filamente	Pos., um jede Zelle	Pos.	Pos.	Pos.		Zytoplasmatische Filamente mit fusiformen Verdichtungen Pinozytose „grapple plaques“
Sanborn 1979		Keine Knochendestruktion	Teilweise Kapsel zigarrenförmige Kerne prominente Nukleoli	Schwach pos.	Pos., um jede Zelle					Zigarrenförmige Kerne zytoplasm. Filamente Pinozytose zytoplasmatische / plasmalemmale Verdichtungen

Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg  
Universitäts Augenklinik  
Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg  
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr.med. H.E.Völcker



## Kavernöses Hämangiom der Orbita

Histologie-Nr.: 21495

Anlage: 1 histologisches Präparat (HE), 1 Diapositiv

Dr. Friederike v. Weyhe

### Anamnese und klinischer Befund

Ein 50 jähriger Patient stellte sich aufgrund einer rechtsseitigen traumatischen Erosio corneae vor. Dabei fiel am betroffenen Auge ein Exophthalmus auf, der nach Angaben des Patienten seit ca. ½ Jahr progredient war. Die Hertel-Exophthalmometrie ergab rechts 23 und links 18 mm (Basis 111mm). Die Motilität war frei, der Visus betrug R cc=0,6, L cc=0,25 bei Schielamblyopie.

Das rechte Auge zeigte neben einer Erosio corneae und einer konjunktivalen Gefäßkongestion rechts eine Stauungspapille, links war die Papille unauffällig. Eine aufgrund eines konjunktivalen Reizzustandes in unserer Klinik durchgeführte Untersuchung 8 Monate zuvor hatte noch einen Normalbefund bezüglich Exophthalmus und Papille erbracht. Im CCT mit Kontrastmittel zeigte sich ein runder, gut begrenzter Tumor zwischen M. rectus inf. und N. opticus. Die Binnenstruktur erschien homogen. Differentialdiagnostisch kam neben einem Lymphom auch eine Metastase in Frage.

Biopsie: Histologisch ergab sich ein kavernöses Hämangiom.

Wegen bis an die Foveola heranreichender Netzhautfalten und Stauungspapillen wurde der Tumor daraufhin operativ durch einen transkonjunktivalen Zugang entfernt und histologisch untersucht (s.u.). Postoperativ bildeten sich die Stauungspapille und die Netzhautfältelungen zurück.

### Makroskopisch:

Bräunlich-hämtingiertes Weichteilgewebe in zwei Anteilen. Präparat I 9x8x4 mm, Präparat II 20x15x12 mm messend.

### Mikroskopisch:

Es findet sich eine Ansammlung von dickwandigen, mittel- bis großkalibrigen Gefäßen mit flacher Endothelauskleidung und Erythrozyten im Lumen. Diese liegen in hoher Dichte vor und sind zum Teil nur durch schmale Septen voneinander getrennt. Betont zur einen Seite erkennt man in der Peripherie fibrovaskulär adipöses Gewebe. Keine atypischen Zellproliferationen.

### Diagnose:

Kavernöses Hämangiom

### Kommentar:

Das kav. Hämangiom der Orbita ist ein klassisches Beispiel für einen scharf begrenzten, langsam wachsenden und im allgemeinen gut tolerierten Tumor. Spontanregressionen treten in der Regel nicht auf (10, 3). Orbitale kav. Hämangiome wachsen typischerweise langsam, eine Studie von McNab und Mitarbeitern von 1989 hatte an einem Kollektiv von 85 Patienten einen Beobachtungszeitraum eines progredienten Exophthalmus von durchschnittlich 3,9 Jahren aufgezeigt. Bei unserem Patienten betrug dieser Zeitraum nur 6-8 Monate.

Das Durchschnittsalter bei Erstmanifestation ist ca. 42 Jahre. Frauen sind mit einem Anteil von 59 bis 70% deutlich häufiger betroffen. Vaskuläre Tumoren und Malformationen haben an den orbitalen Tumoren insgesamt einen Anteil von 10-15 % (6, 1). In seltenen Fällen ist ein multifokales Auftreten von kav. Hämangiomen in der Orbita möglich, auch bilaterale orbitale kav. Hämangiome (2, 11). In letzterem Fall sollte ein Maffucci-Kast-Syndrom (multiple kav. Hämangiome in der Subkutis und Enchondrome mit sarkomatöser Entartungstendenz) ausgeschlossen werden (7).

Bei der Darstellung von scharf begrenzten Läsionen im CT oder MRT und guter Toleranz von Seiten des Patienten kommen differentialdiagnostisch kav. Hämangiom, Schwannom, Neurofibrom, fibröses Histiocytom, Hämangiopericytom, Meningeome, Leiomyome und sogar Metastasen in Betracht. Kriterien, die für ein kav. Hämangiom sprechen, sind die meist intrakonale Lage und die scharfe

Begrenzung. Im MRT ist oft eine Läppchenbildung durch trabekuläre Separation erkennbar sowie in der Angiographie eine reduzierte Blutzirkulation mit verspäteter Kontrastmittelfüllung, bedingt durch nur spärliche Anbindung an das orbitale Gefäßsystem. Spontane Blutungen treten nicht auf (8). Es sollte dann zur weiteren Diagnostik eine Biopsie durchgeführt werden.

In Fällen von scharf begrenzten, stabilen und gut tolerierten Läsionen wie einem kav. Hämangiom kann unter regelmäßigen Kontrollen von einer Operation abgesehen werden. Operations-Indikationen sind Diplopie oder Kompression des N. opticus (3). Es gibt auch Empfehlungen für eine frühe operative Intervention bei fehlender Symptomatik, um eine definitive histopathologische Diagnose zu erhalten und potentiellen Schaden durch weiteres Wachstum zu verhindern (4).

Im Falle des hier vorgestellten Patienten zeigte sich histologisch ein typisches kav. Hämangiom, bestehend aus großen (dilatierten), Blut-gefüllten Gefäßanschnitten, die von einem flachen, einreihigen Endothel ausgekleidet sind. Anschließend daran lassen sich häufig 1-5 Lagen flacher, glatter Muskelzellen darstellen. Die Gefäße haben einen Durchmesser von ca. 500µm bis 1mm (8).

Der Tumor kann eine lobuläre Anordnung, aber auch ein diffuses Verteilungsmuster zeigen. Das zwischen den Gefäßen liegende Stroma weist häufig Areale mit Fibrose, chronisch-entzündlichem Zellinfiltrat oder myxoiden Foci auf (5). Der Tumor wird typischerweise von einer fibrovaskulären Kapsel umgeben.

Aufgrund der sehr langsamen Zirkulation in den Läsionen ist eine intravasale Thrombenbildung möglich. Kalzifizierungen oder Phlebolithen sind selten nachzuweisen, können aber, wenn vorhanden, fast als pathognomonisch für kav. Hämangiome angesehen werden (8).

Rezidive nach Lokalexzisionen sind selten. Maligne Transformationen sind nicht beobachtet worden. Differentialdiagnostisch sind folgende vaskuläre orbitale Tumoren abzugrenzen: Das kapilläre Hämangiom besteht im Gegensatz zum kav. Hämangiom aus englumigen Kapillaren ohne glatte Muskelzellen, die von einem feinen Retikulinfasernetz umgeben sind.

Venöse Angiome haben dahingegen prominentere Muskelschichten als kav. Hämangiome, können auch, wie die Lymphangiome, im Interstitium liegende Muskelbündel enthalten und sind insgesamt weniger gut abgekapselt.

Lymphangiome zeigen mit Endothel ausgekleidete Gefäßanschnitte stark schwankenden Kalibers und seröser Füllung des Lumens, variierend Erythrozyten enthaltend, weisen als Besonderheit Lymph-follikel im Interstitium auf und wachsen in der Regel diffus infiltrierend (9).

### Literaturangaben:

- 1) Flanagan JC: Vascular problems of the orbit. *Ophthalmology* 1979;86:896-913.
- 2) Fries PD, Char DH: Bilateral orbital cavernous hemangiomas. *Br J Ophthalmol* 1988;72:871-873.
- 3) Harris GJ, Jakobiec FA: Cavernous hemangioma of the orbit: A clinicopathologic analysis of 66 cases. In: Jakobiec FA (ed): *Ocular and Adnexal Tumors*. Birmingham, Ala: Aesculapius Publishers;1978:741-781.
- 4) Henderson JW, Farrow GM, Garrity JA: Clinical course of an incompletely removed cavernous hemangioma of the orbit. *Ophthalmology* 1990;97:625-628.
- 5) Iwamoto T, Jakobiec FA: Ultrastructural comparison of capillary and cavernous hemangioma of the orbit. *Arch Ophthalmol* 1979;97:1144-1153.
- 6) Jakobiec FA, Jones IS: Vascular tumors, malformations and degenerations. In: Jones IS, Jakobiec FA (eds): *Diseases of the Orbit*. Hagerstown, Md: Harper & Row;1979:269-308.
- 7) Johnson TE, Nasr AM, Nalbandian RM, Cappelen-Smith J: Enchondromatosis and hemangioma (Marfucci's syndrome) with orbital involvement. *Am J Ophthalmol* 1990;110:153-159.
- 8) McNab AA, Wright JE: Cavernous hemangioma of the orbit. *Aust N Z J Ophthalmol* 1989;17:337-345.
- 9) Rootman J, Hay E, Graeb D and Miller R: A spectrum of hemodynamically isolated vascular hamartomas. *Ophthalmol* 1986, 93: 1558-1570.
- 10) Ruchman MC, Flanagan J: Cavernous hemangiomas of the orbit. *Ophthalmology* 1983;90:1328-1336.
- 11) Sullivan TJ, Aylward GW, Wright JE, et al: Bilateral multiple cavernous hemangiomas of the orbit. *Br J Ophthalmol* 1992;76:627-629.

**XXVIII. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen  
Berlin, 19./20.9.2000**

Dr. Gesa-Astrid Hahn

Universitäts-Augenklinik  
Schleichstr.12  
D-72076 Tübingen

**Klinik:**

Eine 1942 geborene Patientin stellte sich im Juli 1999 mit seit 7 Monaten bestehender Protrusio bulbi vor. Seit 3 Monaten waren zusätzlich Schmerzen und ein unspezifisches Druckgefühl aufgetreten. Außer einem Z.n. Strumektomie mit nachfolgender Hormonsubstitution bestanden keine Vorerkrankungen.

Es bestand ein Exophthalmus rechts von 3 mm. spaltlampenmikroskopisch fand sich eine geringe konjunktivale Gefäßstauung. In Primärposition bestand Nahexophorie, minimale Einschränkung der Ab- und Adduktion sowie eine Hebungseinschränkung rechts. Der übrige ophthalmologische Befund war unauffällig. Kernspintomographisch fand sich eine ovaläre, glatt konturierte Raumforderung (1,5 x 2,0 x 2,4 cm) in der rechten lateralen Orbita mit Verdrängung des m. rectus lat. nach medial und kaudal. Es bestand eine gleichmäßige Kontrastmittelaufnahme. Eine knöchernen- oder eine Weichteilinfiltation lag nicht vor.

Es erfolgte eine Tumorexzision. Intraoperativ fand sich im Bereich des vorderen Tumorpols der bläulich schimmernde Aspekt eines kavernen Hämangioms, jedoch bestand bei fehlender Tumorkapsel eine diffuse Verwachsung mit der Umgebung.

**Mikroskopisch:**

Das Präparat zeigte ein relativ zeldichtes Tumorgewebe mit plump-spindeligen Zellen, fokal waren etwas stärker spindelige Zellelemente in angedeuteten faszikulären Strukturen sowie kleine Areale mit einem storiformen Wachstumsmuster vorhanden. Neben sehr zellreichen Arealen kamen auch nur mäßig zeldichte Bezirke mit einem verstärkt kollagenösen Material im Extrazellularraum zur Ansicht. Der Tumor war partienweise relativ gefäßreich und zeigte ein hämangioperizytomartiges Muster, in anderen Arealen waren weniger Gefäße vorhanden. Die Tumorzellen waren CD-34- und bcl-2-positiv, maximal 5 % der Zellkerne reagierten mit Antikörpern gegen das proliferationsassoziierte Ki-67-Antigen. Es waren keine Merkmale ausgebildet, die auf einen aggressiven klinischen Verlauf hinwiesen.

**Diagnose: Solitär fibröser Tumor der Orbita**

**Zusammenfassung:**

Solitär fibröse Tumoren (SFT) sind seltene Spindelzelltumore, die erstmals 1931 durch *Klemperer und Rubin* in der Pleura beschrieben wurden. Extrapleurale Manifestationen sind in Perikard, Peritoneum, Lunge, Leber, oberem Respirationstrakt und Mediastinum beschrieben. Neuere Befundberichte weisen auf das Auftreten in Speicheldrüse, Schilddrüse und Orbita hin (3, 4, 11, 13, 15, 16, 18, 19). Computer- und magnetresonanztomographisch ergeben sich keine spezifischen Charakteristika zur Diskriminierung von anderen gutartigen Orbitatumoren, wobei die angiographisch nachweisbare starke Vaskularisierung des Tumors zur Diagnose eines Angioms fehlleiten kann (8).

Histopathologisch weisen die solitär fibrösen Tumore (SFT) ein morphologisches Spektrum auf, welches sich mit dem anderer Spindelzelltumoren überschneidet. In die histologische Differentialdiagnose sind das Hämangioperizytom, Tumoren der Nervenscheide, das fibröse Histiozytom und Meningeome mit einzubeziehen.

Zu den klassischen Charakteristika gehört der Wechsel hyper- und hypozellulärer Regionen, durchsetzt mit dicken Kollagensträngen. Es finden sich zusätzlich Areale mit auffälligen hirschgeweihartigen Gefäßformationen, wie sie beim Hämangioperizytom zu finden sind. Dieses Nebeneinander hat auch den Begriff „patternless pattern“ geprägt. Es besteht regelmäßig ausgeprägte CD-34-Positivität (24). Immunhistochemische Nachweise für Vimentin, gelegentlich auch Desmin oder Aktin fallen beim SFT positiv aus. Diagnostische Charakteristika für eine neuronale oder vaskuläre Differenzierung finden sich in der Regel nicht. Elektronenmikroskopische Untersuchungen weisen auf eine fibroblastische Differenzierung hin (5, 6, 7, 25, 26).

Vom Hämangioperizytom unterscheidet sich der solitär fibröse Tumor durch den höheren Kollagenanteil und die Variabilität der Wachstumsmuster (storiform, sklerosierend). Das Unterscheidungsmerkmal von gutartigen Tumoren der Nervenscheide ist das Fehlen von S100-Protein. Im Vergleich zum SFT besteht beim fibrösen Histiozytom ein überwiegend storiformes Wachstumsmuster bei geringerer Vaskularität; charakteristischerweise finden sich histiozytäre Riesenzellen. Meningeome sind durch eher syncytiale Zellverbände bzw. spindelförmige Zellanordnungen bei bestehender Immunreaktivität auf EMA (epithelial membrane antigene) und Keratin gekennzeichnet. Für gewöhnlich finden sich Psammom-Körper (5, 21,24).

Verschiedene Theorien existieren zur Histogenese des solitär fibrösen Tumors. Basierend auf ultrastrukturellen und Untersuchungen mittels Zellkultur nahm man ursprünglich einen mesothelialen Ursprung an (12, 20). Der zunehmende Nachweis extrapleuraler Manifestationen des Tumors sowie eine negative Immunreaktivität auf epitheliale Marker macht eine mesotheliale Herkunft unwahrscheinlich (6). Nachweis von Aktin-positiven Arealen und ultrastrukturelle Merkmale weisen nach *Ramdiel et al. (1996)* auf eine myofibroblastische bzw. fibroblastische Herkunft hin. Weiterhin geben die Vimentin- und deutliche CD-34-Reaktivität Hinweise auf einen mesenchymalen Ursprung. Das CD-34-Antigen wird von Vorläuferzellen des hämatopoietischen Systems und im Gefäßendothel exprimiert. Zu den CD-34 positiven Tumoren gehören neben akuter Leukämie und Gefäßtumoren auch primitive mesenchymale und mesenchymale Spindelzelltumoren (17, 22, 23, 24). In Neurofibromen, Schwannomen und Hämangioperizytomen waren nach Untersuchungen von *Westra et al. (1994)* gegenüber der generalisierten CD-34-Positivität beim SFT lediglich fokale CD-34-positive Areale nachweisbar. Die Autoren beurteilen somit CD-34 als für das Vorliegen eines SFT verlässlichen und sensitiven Marker, welcher auf Grund der ungenügenden Spezifität in einer Palette immunhistochemischer Ausschlussdiagnostik einzusetzen sei.

Immunhistochemische Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen weisen den SFT als eine von Fibroblasten oder primitiven mesenchymalen Zellen ausgehende Neubildung mit Merkmalen multidirektionaler Differenzierung aus. So konnte fokale Expression von S100 Protein, Neuron spezifischer Enolase, Zytokeratin oder Progesteron Rezeptoren gezeigt werden (1, 10). *Fukunaga et al. (1997)* weisen mit ihren Untersuchungen in solitär fibrösen Tumoren die Expression von EMA, Leu7 und saurem Gliafaserprotein nach.

In der Regel handelt es sich beim SFT um einen benignen Befund, kurativ durch Exzision behandelt. Es finden sich jedoch Berichte über Rezidive (5) bei primär in der Pleura lokalisierten Fällen mit Metastasierung und Einbruch in umliegende Gewebe (2, 7). Um eine Aussage über das klinische Verhalten des Tumors in der Kopf- und Halsregion zu treffen, sind jedoch weitere Verlaufsbeobachtungen erforderlich.

#### Literatur:

1. Carneiro SS, Scheithauer BW, Nascimento AG, Horose T, Davis DH. Solitary fibrous tumor of the meninges: a lesion distinct from fibrous meningioma. A clinicopathologic and immunohistochemical study. *Am J Clin Pathol* 1996;106:217-24.
2. Dalton WT, Zolliker AS, McCaughey WTE, Jaques J, Kannerstein M. Localized primary tumors of the pleura: an analysis of 40 cases. *Cancer* 1979;44:1465-75
3. de Saint Aubain Somerhausen N; Rubin BP; Fletcher CD. Myxoid solitary fibrous tumor: a study of seven cases with emphasis on differential diagnosis. *Mod Pathol* 1999;12(5):463-71
4. DeBacker CM; Bodker F; Putterman AM; Beckmann E. Solitary fibrous tumor of the orbit. *Am J Ophthalmol* 1996;121(4):447-9
5. Dorfman DM; To K; Dickersin GR; Rosenberg AE; Pilch BZ. Solitary fibrous tumor of the orbit. *Am J Surg Pathol* 1994;18(3):281-7
6. El Naggar AK, Ro JY, Ayala AG, Ward R, Ordonez NG. Localized fibrous tumor of the serosal cavities. *Am J Clin Pathol* 1989;92:561-5
7. England DM, Hochholzer L, McCarthy MJ. Localized benign and malignant fibrous tumors of the Pleura. *Am J Surg Pathol* 1989;13:640-58
8. Festa S; Lee HJ; Langer P; Klein KM. Solitary fibrous tumor of the orbit: CT and pathologic correlation. *Neuroradiology* 1999;41(1):52-4
9. Fukunaga M; Naganuma H; Nikaido T; Harada T; Ushigome S. Extrapleural solitary fibrous tumor: a report of seven cases. *Mod Pathol* 1997;10(5):443-50
10. Hanau CA, Miettinen M. Solitary fibrous tumor. Histological and immunohistochemical spectrum of benign and malignant variants presenting at different sites. *Hum Pathol* 1995;26:440-9.
11. Ing EB; Kennerdell JS; Olson PR; Ogino S; Rothfus WE. Solitary fibrous tumor of the orbit. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 1998;14(1):57-61
12. Kawai T, Mikata A, Torikata C, Yakumuru K, Kageyama K, Shimamoto Y. Solitary pleural mesothelioma: a light and electronmikroskopical study. *Am J Surg Pathol* 1979;2:365-76
13. Kim HY; Lee SY; Kang SJ; Kim HJ. Solitary fibrous tumor of the orbit: a poorly-recognized orbital lesion. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77(6):704-8
14. Klemperer P, Rabin CB. Primary neoplasms of the Pleura. A report of 5 cases. *Arch Pathol* 1931;11:385-412
15. Lucas DR, Campbell RJ, Fletcher CDM, Carrity JA, Nascimento AG, McCartney ACE. Solitary fibrous tumor of the orbit. *Int J Surg Pathol* 1995;2:193-8
16. McElvanney AM; Noble JL; O'Donovan DG; Bonshek RE; Banerjee SS. Solitary fibrous tumour: an atypical presentation within the orbit. *Eye* 1996;10 ( Pt 3):396-9
17. Nickoloff BJ. The human progenitor cell antigen is localized on endothelial cells, dermal dendritic cells and perifollicular cells in formalin fixed normal skin and on proliferating endothelial cells and stromal spindle-shaped cells in Kaposi's Sarkoma. *Arch Dermatol* 1991;127:523-9
18. Ramdiel PK; Nadvi S. An unusual cause of proptosis: orbital solitary fibrous tumor: case report. *Neurosurgery* 1996;38(5):1040-3
19. Ruska KM; Westra WH. Solitary fibrous tumor (SFT) of the orbit. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;122(10):1130, 1132
20. Sano ME, Weiss E, Gault ES. Pleural mesothelioma: Further evidence of its histogenesis. *J Thorac Surg* 1960;19:783-8
21. Sciort R; Goffin J; Fossion E; Wilms G; Dom R. Solitary fibrous tumour of the orbit. *Histopathology* 1996; 28(2):188-91
22. Traweck ST, Kandalafi PL, Metha P, Battifora H. The human hematopoietic progenitor cell antigen (CD-34) in vascular neoplasia. *Am J Clin Pathol* 1991;96:25-31
23. Weiss SW, Nickoloff BJ. CD-34 is expressed by a distinctive cell population in peripheral nerve, nerve sheath tumors and related lesions. *Am J Surg Pathol* 1993;17:1039-45
24. Westra WH; Gerald WL; Rosai J. Solitary fibrous tumor. Consistent CD34 immunoreactivity and occurrence in the orbit. *Am J Surg Pathol* 1994;18(10):992-8
25. Witkin GB, Rosai J. Solitary fibrous tumor of the upper respiratory tract. *Am J Surg Pathol* 1991;15:842-8
26. Zuckerberg LR, Rosenberg AE, Randolph G, Pilch BZ, Goodman ML. Solitary fibrous tumor of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Am J Surg Pathol* 1991;15:126-30

EM hilfreich in der Dg.

## XXVIII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP):

Klinik für Augenheilkunde, Med. Universität Lübeck, Direktor: Prof. Dr. H. Laqua

### „Rezidivierende Orbita-Granulome“

R.S. Gordes

---

#### **Klinische und ophthalmologische Anamnese:**

- 74-jährige Patientin,
- anamnestisch seit 1993 myeloproliferatives Syndrom. Zunächst Megakaryozytose, später Polyzythämia vera
- Asthma bronchiale seit 20 Jahren
- arterieller Hypertonus, seit 1999 Arrhythmia absoluta
- 1993 und 1994 OP's zur Nasennebenhöhlensanierung

#### **Klinischer Befund und Verlauf:**

- Erstvorstellung UKL 12/98: Visus RA cc 1,0 LA cc 1,0 bds, im Verlauf bis 5/2000 bds. auf 0,1 abgesunken
- zu diesem Zeitpunkt seit vier Monaten tastbare Vorwölbungen R/L obere Orbitae
- reizfreie vordere Augenabschnitte und unauffällige Fundi
- periorbitale Rötung, Lidödeme
- konzentrische absolute Gesichtsfeldeinschränkung, im Verlauf zunächst rückläufig, ab ca. 3/99 irreversibel
- zunehmende komplexe Motilitätsstörungen, Hypertelorismus
- zunehmender Leistungsknick, diffuse Schmerzen
- 25.11.98 transethmoidale Optikuskompression bei unklaren Raumforderungen der medialen Orbitae bei chronisch polypöser Pansinusitis (Histologie 1)
- 11.12.98 Orbitatumorentfernung über Kilian-Zugang (Histologie 2)
- 22.3.99 erneute Optikusdekompression und Tumorentfernung über Kilianzugang (Histologie 3), im Biopsiematerial jetzt Nachweis säurefester Stäbchen vom Typ Mykobakterium gordonae (alle PCR's negativ)
- 21.9.99 erneute Orbitadekompression bei erneutem Tumorwachstum (4. Histologie)
- Blutbilder: Leukozyten: zwischen 30.000 und 40.000, Thrombozyten: zwischen 1.600.000 und 1.800.000, Eosinophile im Diff.BB. 1%, Hyperurikämie, Gamma-Globulinvermehrung
- Mehrfach negative P-ANCA; einmalig 1:2, C-ANCA negativ, ANCA-Profil Proteinase 3 negativ, ANA negativ, SD-Parameter o.B.

#### **nichtchirurgische Therapieversuche:**

- seit 1994 zunächst intermittierende später Dauertherapie mit Litalir
- diverse, meist schlecht tolerierte Steroidtherapieversuche
- 1-2/99 Radiatio orbitae
- ab 4/99 über mehrere Wochen antituberkulostatische Therapie u.a. mit Klazid, Biklin, Mucobutol, Rifampicin
- ab 11/99 Versuch mit Interferon alpha (leichter positiver Effekt auf Blutbild, nicht auf orbitalen Prozeß)

## **Mikroskopischer Befund:**

**1. Histologie:** Stark fibrosierendes Stroma mit wirbelartigem Kollagen, umgebende Entzündungsreaktion mit Lymphozyten, mäßig vielen z.T. eosinophilen Granulozyten und Histiocyten. Keine Epitheloidzellen bzw. Riesenzellgranulome. Immunhistochemisch keine monoklonalen Zellen, viele T-Zellen nachweisbar.

*Beurteilung:* Chronisch, granulierende und hochgradig fibrosierende Sinusitis, kein Hinweis auf spezifische Entzündung, kein Malignitätsverdacht

**2. Histologie:** Fettbindegewebe, welches in weiten Teilen durch Granulationsgewebe ersetzt ist. Prolifizierte Kapillaren und Fibroblasten. Kollagenfaservermehrung. Keine Granulome erkennbar. Immunhistochemisch jetzt zahlreiche CD 20-positive Zellen, Kappa- und Lambda-AK ohne Leichtkettennachweis. Lysozym-positive Histiocyten. Nachweis myeloischer Vorstufen passend zu älterer Beckenkammbiopsie mit der Diagnose der myeloproliferativen Erkrankung.

*Beurteilung:* Inflammatorischer Pseudotumor

**3. Histologie:** (ausgeteilter Schnitt) Granulomatöse Veränderungen mit Nachweis von Epitheloidzellen, ganz vereinzelte Riesenzellen. Keine Langerhans-Zellen. Keine typischen vaskulitischen Veränderungen, sondern Begleitreaktion der Gefäße. Warthin-Starry-, Grocott- und Gram-Färbung negativ, aber Ziehl-Neelsen Färbung positiv im Bereich kleinerer Einschmelzungen.

*Beurteilung:* Tuberkulose, deren Bild nicht ganz typisch ist.

**4. Histologie:** Identische Zellelemente wie in den Vorbefunden, allerdings kein Nachweis säurefester Stäbchen mehr.

*Beurteilung:* Ausgedehnte, teils granulierende, teilsgranulomatöse, umschrieben kleinherdig nekrotisierende und fibrosierende Entzündung.

**Kommentar:** Differentialdiagnostisch denken wir an eine unabhängig vom myeloproliferativen Syndrom bestehende ANCA-negative Wegener'sche Granulomatose. Bei diesen kommt offenbar eine Beteiligung der Leptomeningen vor und die Therapieresistenz ist hoch. Diese Diagnose läßt sich histologisch aber nicht sichern. Es finden sich keine vaskulitischen Veränderungen, sondern fokal nur begleitende vaskuläre Entzündungsreaktionen. Die zunehmende Verschlechterung des Allgemeinzustandes der Patientin mit massiven diffusen Schmerzen und rasch progredienter körperlicher Schwäche könnte aber auch Ausdruck der myeloproliferativen Erkrankung sein. Gegen das Vorliegen einer Wegener'schen Granulomatose spricht zudem das Fehlen einer Nierenbeteiligung.

Einmalig wurden säurefeste Stäbchen nachgewiesen. Da diese erst im Rahmen der Biopsie der fünften Nasenhöhlenoperation gefunden wurden und alle entsprechenden PCR-Reaktionen negativ waren, erscheint eine sekundäre Kontamination im Rahmen der Voroperationen wahrscheinlich, zumal die eingeleitete antituberkulostatische Therapie keinen Effekt auf den Krankheitsverlauf zeigte. Die Aggressivität des Tumorstadiums, die auf Grund von akuten Visusabfällen mehrfach notfallmäßige Optikusdekompressionen erforderlich machten, ist für einen reinen Pseudotumor orbitae ungewöhnlich.

Bei bestehender allergischer Diathese der Patientin, positiver Asthma-Anamnese und Gewebseosinophilie in den diversen Biopsien haben wir differentialdiagnostisch auch ein Churg-Strauss-Syndrom in Erwägung gezogen. Jedoch fehlt die hierfür typische Eosinophilie im Blut. Letztlich müssen alle angesprochenen Diagnosen in Erwägung gezogen werden. Histologisch konnten wir keine definitive Diagnose stellen.

## **Literatur:**

Spencer W.H.: Orbit S. 2851ff in „Ophthalmic Pathology“ Volume 3, 4th Edition 1996, W.B. Saunders Company



Universitätsklinikum Ulm, Augenklinik

An:  
Prof. Dr. med. U. Pleyer  
Prof. Dr. med. M. Tetz

**Universitätsklinikum Charite  
Augenklinik  
Augustenburger Platz. 1  
D-13353 Berlin**

## **Universitäts-Augenklinik und Poliklinik**

Prittwitzstr. 43, D-89075 Ulm

**Direktor: Prof. Dr. G.K. Lang**

Telefon (0731) 50-27551

Telefax (0731) 50-27549

**Sektion: Konservative Retinologie**

**Leiterin: Prof. Dr. Gabriele Lang**

**Telefon: (0731) 50-2754**

**Poliklinik-Anmeldung-Tel.: (0731) 50-27544**

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

**Email: [Uni.Augenklinik@medizin.uni-ulm.de](mailto:Uni.Augenklinik@medizin.uni-ulm.de)**

## **XXVIII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophtho-Pathologen (DOP) in Berlin am 19-20 September 2000.**

### **Orbitales Adenokarzinom**

IN, geb. 12.10.60

Dr. M. J. Jakobczyk-Zmija

IV Sitzung: Nr. 44

Universitäts-Augenklinik  
Prittwitzstrasse 43  
D-89075 Ulm

### **Anamnese:**

Ein, seit mehreren Jahren in unserer Klinik bekannter 39-jähriger Patient litt unter langsamer Visusminderung, Motilitätsstörungen und Protrusio bulbi rechts. Die in regelmäßigen Abständen durchgeführte bildgebende Diagnostik des Schädels und der Orbita (CT und MRT) ergab wiederholt lediglich Hinweisse auf einen diffusen entzündlichen Prozeß in der rechten Augenhöhle ohne Anhalt für Malignität. Auch die zweimal durchgeführten Probeexzisionen aus der hinteren Orbita fanden beidesmal außer ektopem Gewebe wie Knorpelgewebe und Drüsenkomplexen kein Tumorgewebe. Histologisch wurden die Exzisate als entzündlich überlagerte gutartige hamartomatöse Gewebswucherung der hinteren Orbita interpretiert. Die mehrmals angesprochene E nukleation des rechten Auges wurde anfänglich vom Patienten abgelehnt. Im Juli 1999 stimmte der Patient der E nukleation des rechten Auges zu.

### **Makroskopischer Befund:**

Makroskopisch zeigte sich ein Bulbus des rechten Auges assoziiert mit zahlreichen, gelblichen, soliden Tumormassen. Die Abmessungen des Bulbus waren 25 x 26 x 25 mm. Die Hornhaut hatte einen Durchmesser von 12 x 11,5 mm und zeigte eine bandförmig betonte Trübung. Die Pupille war rund, die Regenbogenhaut regelrecht. Der Bulbus war nicht infiltriert, seine Transillumination war regelrecht. Das Auge wurde horizontal eröffnet, wobei zuerst die obere Kalotte entfernt wurde. Die interne Untersuchung des Auges war regelrecht.



## Mikroskopischer Befund:

Die histologische Untersuchung des rechten Bulbus zeigte einen altersentsprechenden Befund. In der Untersuchung des retrobulbären, orbitalen Gewebes zeigte sich Fettgewebe, Muskulatur und teilweise sklerosierendes Bindegewebe. Weiterhin waren Infiltrate eines drüsenbildenden Tumors nachweisbar. Dieser Tumor breitete sich stark invasiv aus. Charakteristisch waren kleintubuläre Verbände und auch eine trabekuläre Tumorzellanordnung. Die Zellen wirkten monomorph, eine nennenswerte mitotische Aktivität war nicht zu verzeichnen. Als Zeichen der drüsigen Differenzierung war eine deutliche Diastase-resistente PAS-Positivität zu verzeichnen, was als Hinweis auf Schleimbildung zu werten ist. Immunhistochemisch war in den Tumorverbänden eine kräftige Expression epithelialer Marker wie Cytokeratin, EMA und EP4 vorhanden. Dagegen fand sich im Tumorgewebe keine Expression von Vimentin und S-100-Protein.

## Diagnose:

Hochdifferenziertes, tubulär, trabekulär und solide gebautes, teilweise schleimbildendes Adenokarzinom der rechten Orbita. Vom histologischen Bild, geringer Proliferationsfraktion und langer Entstehungsdauer ist der Tumor am besten mit einem polymorphen, niedriggradigen Adenokarzinom vereinbar.

## Weiterer Verlauf:

Aufgrund der oben gestellten Diagnose wurde eine Exenteratio orbitae rechts mit transfazieller Nasennebenhöhlenrevision anschließend durchgeführt. Hierbei zeigte sich, daß der Tumor noch im Bereich der Orbitaspitze im Canalis nervi optici und in der Fissura orbitalis superior vorhanden war. Im Februar 2000 erfolgte eine Nachresektion im Bereich der Orbitaspitze und zusätzlich die Resektion der wimpertragenden Anteile des Obers- und Unterlides. Sämtliche drei Nachresektate zeigten Verbände eines niedrig malignen Adenokarzinoms. Es ist somit von einer lokalen Tumordissemination auszugehen. Der Patient hat derzeit keine klinischen Probleme, bei Auftreten von Beschwerden soll eine lokale Strahlentherapie erfolgen. Eine epithetische Versorgung wurde rechts durchgeführt.

## Diskussion:

Adenokarzinome in der Orbita sind sehr ungewöhnlich, da hier normalerweise kein epitheliales Substrat zur Entstehung drüsiger Tumoren vorliegt. Deshalb geht man davon aus, daß epitheliale Tumoren in diesem Bereich entweder Metastasen darstellen, daß ein Tumor aus der Umgebung auf das Orbitafettgewebe übergreift oder aber, daß ektopes Drüsengewebe in der Orbita als Ausgangssubstrat vorliegt. Bedenkt man die Vorbefunde aus der früheren Probebiopsien aus der hinteren Orbita, wo u. a. Knorpelgewebe und gequetschte Drüsenkomplexe gefunden werden konnten, so scheint es durchaus denkbar, daß das Adenokarzinom seinen Ursprung von ektopem Drüsengewebe in der hinteren rechten Orbita genommen hat. Das würde die Hypothese einer Ektopie oder teratomartigen Malformation bestätigen.

## Literatur:

1. Hutchinson DS Smith TR; Ocular and orbital metastatic carcinoma; *Annals of Ophthalmology*, 11(6):869-73, 1979 Jun.
2. Margo CE Naugle TC Jr Karciglu ZA; Ectopic lacrimal gland tissue of the orbit and sclerosing dacryoadenitis; *Ophthalmic Surgery*, 16(3):178-81, 1985 Mar.
3. Naumann GOH; *Pathologie des Auges* 1997, Springer.
4. Ni C; Histopathologic classification of 1422 orbital tumors; *Chinese Journal of Ophthalmology*, 27(2):71-3, 1991 Mar.
5. Rathbun JE Beard C Quickert MH; Evaluation of 48 cases of orbital exenteration; *American Journal of Ophthalmology*, 72(1):191-9, 1971 Jul 30.
6. Rootman J Quenville N Owen D; Recent advances in pathology as applied to orbital biopsy. *Practical considerations.*; *Ophthalmology*, 91(6):708-18, 1984 Jun.
7. Scat Y Liotet S Carre F; Epidemiological study of 1705 malignant tumors of eyes and adnexa; *Journal Francais d Ophthalmologie*, 17(2):83-8, 1996
8. Spraul CW, Grossniklaus HE ; Analysis of 24444 Surgical Specimens Accessioned over 55 Years in an Ophthalmic Pathology Laboratory; *International Ophthalmology*, 21:283-304 (1997-98)
9. Spencer; *Ophthalmic Pathology* , 1998
10. Verin P Michelet FX Riemens V Yaccoubi M; Surgical Treatment of apparently primary tumors of the inferior part of the orbit; *Bulletin des Societes d Ophthalmologie de France*, 70(12):1222-7, 1970 Dec.



**XXVIII. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen  
in Berlin**

**Cholesteringranulom der Orbita**

Patient GM, geb. 06.11.1938  
Histologienummer: 68/00

Anne Mantel  
Augenklinik der  
Julius-Maximilians-Universität  
97080 Würzburg

**Anamnese:**

Ein 62 Jahre alter Patient wurde ursprünglich zur Operation eines supraorbitalen Meningeoms stationär in der Neurochirurgie aufgenommen und dabei erstmalig konsiliarisch ophthalmologisch vorgestellt. Fragestellung war die präoperative Beurteilung des seit ca. 4 Monaten bestehenden Tieferstands des rechten Auges sowie eines seit 2 Monaten bestehenden Druckgefühls an diesem Auge. Allgemeinerkrankungen sowie ein stattgefundenes Trauma wurden verneint.

**Klinischer Befund und Verlauf:**

**Visus:** RA: cc 1.2, LA: cc 1.2

**Tensio:** RA: 15 mmHg, LA: 15 mmHg

**Exophthalmometrie nach Hertel:** 17-107-14

Am rechten Auge bestand eine deutliche Protrusio. Direkte und indirekte Lichtreaktion waren beidseits unauffällig ebenso vordere sowie hintere Augenabschnitte. Die Motilität des linken Auges war in allen Blickrichtungen frei. Am rechten Auge bestand eine diskrete Motilitätseinschränkung nach oben innen, oben außen sowie nach außen, ohne Angabe von Doppelbildern.

**Goldmann-Gesichtsfeld:** RA/LA: regelrecht

**A- und B-Bild-Echogramme sowie Dopplersonographie der Orbita:** In der oberen Orbita rechts erkennt man eine retrobulbär liegende niedrig- bis mittelreflektive irreguläre Raumforderung, die die superioren Augenmuskeln zum Bulbus hin verdrängt und nicht sicher nach allen Seiten hin abgrenzbar ist. In der Dopplersonographie ist wenig bis keine Durchblutung nachweisbar.

**NMR, CCT sowie coronares CT der Orbita:** Supraorbitale Raumforderung rechts mit diskreter Knochenarrosion des Orbitadaches. Differentialdiagnose: Meningeom, Dermoid.

Am 17.2.2000 wurde eine obere Orbitotomie und Tumorentfernung durchgeführt. Intraoperativ stellt sich subperiostal ein bräunlicher, prall gefüllter Tumor dar, aus dem sich reichlich gelblich bröseliges Material entleert. Der zystische Tumor wird von den übrigen Strukturen der Orbita abpräpariert und in toto entfernt.

**Makroskopischer Befund:** 23,5 x 11,5 x 4,0 mm großes zystisches eröffnetes Gewebestück.

**Mikroskopischer Befund:** Im Zentrum des Präparats seröses Exsudat mit vielen nadelförmigen Spalträumen, welche den durch den Fixationsprozess ausgelösten Cholesterinkristallen entsprechen. Im äußeren Teil chronisch entzündlich infiltriertes kollagenes Bindegewebe mit Lymphozyten, Plasmazellen, Histiocyten sowie einigen mehrkernigen Fremdkörperriesenzellen. Weiterhin erkennt man hämorrhagische Infarzierungen.

**Diagnose:** Cholesteringranulom der Orbita

**Kommentar:** Cholesteringranulome der Orbita sind eine Gruppe seltener gutartiger Tumore. Sie kommen an vielen unterschiedlichen Stellen vor, beispielsweise im Peritoneum, der Brust sowie an vielen anderen Orten, aber meist in Assoziation mit knöchernen Strukturen des Kopf-Halsbereiches. Prädispositionsstelle der Cholesteringranulome der Orbita ist die temporal obere Orbita. Es sind bevorzugt Männer betroffen, das Durchschnittsalter liegt bei 43 Jahren. Als Erstsymptom werden zumeist ein Exophthalmus beschrieben, seltener Visusminderung oder Schmerzen. Diagnostisch sieht man röntgenologisch die typischen unregelmäßigen Knochenarrosionen. Echographisch ist eine geringe Innenreflektivität nachweisbar sowie eine leicht unregelmäßige Zackenanordnung im A-Bild, die den multiplen Cholesterinspalten entspricht. In der Kernspintomographie stellt sich das Cholesteringranulom wegen des hohen Fettanteils in der T-1-gewichteten Darstellung hyperintens dar. Immernoch bleibt die Pathogenese der Cholesteringranulome der Orbita unklar. Diskutiert werden als Ursache Traumata mit intraorbitaler Blutung, vorbestehende vaskuläre Hamartome (v.a. bei Kindern und Jugendlichen), Komplikationen bei Blutgerinnungsstörungen sowie Anomalien der Diploe der knöchernen Orbita mit konsekutiver (idiopathischer) Blutung. Eine andere Erklärung wäre eine chronische Entzündungsreaktion mit Austritt cholesterinreichen Serums aus den Blutgefäßen oder aber eine hypoxische Gewebeschädigung. Das Cholesterin stammt am ehesten aus den Zellwänden von Leukozyten, Erythrozyten, aus Blutplasma oder aus dem Hämoglobinabbau. Eine mehr oder weniger ausgeprägte Entzündungsreaktion in Form von Lymphozyten und Histiocyten sowie Makrophagen und Fremdkörperriesenzellen findet sich regelmäßig im umgebenden Gewebe, hervorgerufen durch die Cholesterinkristalle. Histologisch ist das Cholesteringranulom weiterhin gekennzeichnet durch ausgeprägte Hämosiderineinlagerungen, sowie durch typische "wetzsteinartige" Hohlräume, die dem bei der Präparation ausgelösten Cholesterin entsprechen. Therapie der Wahl ist die chirurgische Exzision. Rezidive sind selten beschrieben, selbst bei unvollständiger Entfernung, was wahrscheinlich mit dem Fehlen epithelialer Anteile zusammenhängt.

#### **Literaturverzeichnis:**

Eugenidis N, Gessaga E, Chrzanowski R. Bone scan and angiographie for orbitofrontal cholesterol granuloma. *Neuroradiology* 1980; 19: 93-94.

Daus W, Voges J, Schwachheimer K, Gademann G, Gallasch G. Cholesteringranulom der Orbita. *Klin Mbl Augenheilk* 1988; 193: 195-199.

Francois J, Ectors L, Verriest G. Le cholestéatome de l'orbite. *Ophthalmologica* 1957; 133: 175-187.

Karim MM, Inoue M, Hayashi Y, Nishizaki M, Hanoika K, Imai Y, Ito H, Yamamoto M. Orbital cholesterol granuloma with destruction of the lateral orbital roof. *Jpn J Ophthalmol* 2000; 44: 179-82.

Löffler KU, Kommerell G. Cholesterol granuloma of the orbit - pathogenesis and surgical management. *Int Ophthalmol* 1997; 21: 93-98

McNab AA, Wright JE. Orbitofrontal Cholesterol Granuloma. *Ophthalmology* 1990; 97: 28-32.

Nicholls JVV. Cholesterol-containing granuloma of the orbital wall. *Am J Ophthalmol* 1956; 41: 234-247.

Parke DW, Font RL, Boniuk M, Mc Cray JA III. "Cholesteatoma" of the orbit. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 612-616



**XXVIII. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen  
in Berlin**

Patient GD, geb. 10.05.1994  
Histologienummer 539/97

R. Guthoff  
Augenlinik der  
Julius-Maximilians-  
Universität Würzburg

**Anamnese, klinischer Verlauf und Befund:**

Bei einem sonst gesunden männlichen Säugling gesunder Eltern bestand klinisch bei Geburt (36. SSW, 2220g) rechts ein Anophthalmus. 1994 erfolgte die Erstvorstellung in der Universitätsaugenklinik Würzburg im Alter von einem Monat, die rechts regelrechte Lidmorphologie und ein unauffälliges linkes Auge zeigte. Der sonographische Befund ergab rechts eine zystische intraorbitale Struktur mit unauffälligen Orbitawänden. Es wurde die Diagnose einer intraorbitalen Zyste gestellt. Eine Therapie wurde nicht veranlaßt.

Im Verlauf kam es rechts zu allmählicher Vergrößerung der Zyste bei weiterhin kompletter Ptosis. Es folgte eine Schalenprothesenanpassung, von einer Ptosisoperation wurde vorerst abgesehen.

Die 1997 bei weiterer deutlicher Größenzunahme der zystischen Struktur durchgeführte Bildgebung (CT, MRT) ergab rechts eine hyperintense, staphylomartig ausgesackte Zyste mit Verkalkungen in ihrer Wand. Knöcherne Orbita und Canalis opticus waren unauffällig ohne sichere Darstellung des N. opticus. Ein Hinweis auf tumoröse Prozesse, insbesondere eines Teratoms bestand danach und laborchemisch (Beta-HCG, Alpha-Fetoprotein) nicht. Bei zunehmendem Größenwachstum erfolgte im Oktober 1997 die Entfernung der Zyste rechts und Einsetzen einer Silikonplombe.

**Makroskopischer Befund:**

20 x 16 x 10 mm großes, weiches Gewebstück von hellrötlicher Farbe mit ansetzendem derben Strang, das keine Flüssigkeit mehr enthält.

**Mikroskopischer Befund:**

Zur Darstellung kommen unregelmäßig angeordnete Schichten verschiedener Gewebe. Man erkennt eine kapselartige Struktur aus kollagenfaserreichem vaskularisierten Bindegewebe. Am Rand dieser Kapsel zeigen sich in mehreren Bereichen Anteile quergestreifter Muskulatur, einzelne periphere Nervenfasern und mehrschichtiges Plattenepithel.

Im zentralen Teil findet sich neurales NF-positives Gewebe mit reaktiven Verkalkungen. In den lumenwärtigen Bereichen stellt sich eine unterschiedlich breite GFAP-positive gliale Schicht mit Mikroglia dar. Hornhaut, Iris, glatte Muskeln des Ziliarkörpers Linse oder Choroidea konnten nicht nachgewiesen werden.

### Histopathologische Diagnose:

Kongenitales Zystenaug

### Kommentar:

Das kongenitale Zystenaug ist durch einen Hohlraum charakterisiert, der von innen durch Neuroglia ausgekleidet ist. Normale okuläre Strukturen fehlen. Die Bezeichnung für diese seltene okuläre Fehlbildung, die durch das Ausbleiben der Invagination des primären Augenbläschens verursacht wird, geht auf Ida Mann 1939 zurück.

Die Ätiologie ist unklar. Es gibt keine Geschlechtsprädisposition. Ein hereditäres Muster konnte nicht nachgewiesen werden. Umweltfaktoren werden diskutiert.

Das kontralaterale Aug ist meist normal entwickelt, es kann jedoch auch ein Mikrophthalmus mit Zysten bestehen. Auch bilaterale Fälle sind beschrieben. Zystenaugen können mit verschiedenen systemischen Mißbildungen vergesellschaftet sein.

Bei Geburt kann sich das Zystenaug wie in diesem Fall als Anophthalmus präsentieren. Im Verlauf kommt es bei Größenzunahme relativ häufig zu einer Vorwölbung des Oberlides. Abgegrenzt werden muß es vom 1. Anophthalmus, 2. dem Mikrophthalmus mit zystischem Teratom und 3. dem Mikrophthalmus mit Zysten, bei letzterem eher eine Unterlidvorwölbung besteht.

Histopathologisch besteht die Zystenwand aus fibrösem Bindegewebe, evtl. mit daran ansetzenden äußeren Augenmuskeln. Das Zystenlumen kann zugunsten von proliferiertem neuroglialen Gewebe vermindert sein. Durch Ausbleiben der Invagination des primären Augenbläschens (2-7mm-Stadium in der embryonalen Entwicklung) bilden sich meist keine Bulbusstrukturen aus. In einigen Fällen können Rosetten einer primitiven Neuroretina, retinales Pigmentepithel und uveales Gewebe gefunden werden. Häufig gelingt kein Nachweis des N. opticus. Teilweise wurden N. opticus-artige Strukturen mit neuroglialem Gewebe beschrieben. Weiterhin wurde oberflächenektodermales Gewebe (inkomplette Linse und Hornhaut) nachgewiesen. Hier kann eine partielle Invagination des Augenbeckers und damit auf ein späteres Stadium der Störung mit Übergang in einen Mikrophthalmus mit Zysten angenommen werden.

Klinisch gilt, das kongenitale Zystenaug, das eine tumoröse Raumforderung vortäuschen kann, vom Mikrophthalmus, der im Verlauf keine wesentliche Größenzunahme zeigt, zu unterscheiden.

### Literatur:

- 1 Hayashi N, Repka MX, Ueno H, Iliff NT, Green WR: Congenital cystic eye: report of two cases and review of the literature. *Surv Ophthalmol* 1999; 44,2:173-179
- 2 Pasquale LR, Romayananda N, Kubacki J: Congenital cystic eye with multiple ocular and intracranial anomalies. *Arch Ophthalmol* 1991;109:985-987
- 3 Schreiner AJ, Frayer WC, Rorke LB, Heher K: Ectopic brain tissue in the orbit. *Eye* 1999;13:251-254
- 4 Baghdassarian SA, Khalid FT, Matta CS: Congenital cystic eye. *Am J Ophthalmol* 1973;76:269-275
- 5 Kuchle HJ, Normann J, Lübbering I: Congenital cystic eye. *Klin Monatsbl Augenheilk* 1986;3:239-241