



Fall 0:

Solides Karzinom des Lides: Talgdrüsenkarzinom?

H. Schäfer

(Institut für Pathologie des UKE)

Patient: H-W.H., geb. 22.08.1943; Histologie-Nr. E-16735/08

Anamnese

Aufnahme eines 64 Jahre alten Mannes mit einem in den letzten 9 Monaten gewachsenen Lid-Tumor. Dieser sei zunächst für ein Chalazion gehalten worden. Der Patient zeigt einen arteriellen Hypertonus und einen deutlich reduzierten Allgemeinzustand bei Z.n. zweimaligem Apoplex.

Klinischer Befund:

Am rechten Augenlid ein großer intratarsaler Tumor. Dieser erscheint makroskopisch scharf begrenzt, kugelig, mit ulzerierter, zerklüfteter bzw. grob granulierter Oberfläche.

Ophthalmologische Untersuchung: Im übrigen an beiden Augen eine Cataracta corticonuclearis protracta; sonst kein pathologischer Befund.

Klinischer Verlauf: Kurz nach der Aufnahme Operation. Dabei wegen des eingeschränkten Allgemeinzustands des Patienten zunächst nur eine relativ knappe Exzision des Tumors. Eine nach Bekanntwerden des histologischen Befundes kurz darauf geplante größere Nachexzision mit plastischer Deckung musste wegen des schlechten Allgemeinzustandes des Patienten bei erneutem Apoplex zunächst aufgeschoben werden. Bei der dann nach einigen Wochen erfolgten ausgiebigen Nachexzision wurde kein Tumor mehr nachgewiesen. In den wenigen Wochen seither ebenfalls kein Tumorrezidiv.

Histopathologischer Befund:

Makroskopisch: Aus dem Tumorbereich wurden 3 je bis max. 1,3 cm durchmessende Gewebstücke eingesandt. Der kugelig geformte Tumor wirkte in den Partikeln, in denen der Rand enthalten war, gut begrenzt. Ein zentraler Hornkrater war nicht erkennbar.

Mikroskopisch: Der Tumor ist aus meist großen, soliden epithelialen Formationen aufgebaut. Die lobulär angeordneten Tumorzellkomplexe zeigen teilweise ausgedehnte Komedo-artige zentrale Nekrosen, an wenigen Stellen mit scholligen Verkalkungen. Keine Palisadenstellung der in den Zellformationen peripher liegenden Zellkerne. Das Zytoplasma ist hell und locker mit mäßiger PAS-Positivität vom Glykogentyp. Die Kerne sind blasig mit hochgradigen Atypien und stark vermehrten, teils hochgradig atypischen bizarren Mitosefiguren. Trotz der makroskopisch klaren Grenze wächst der Tumor mikroskopisch randlich infiltrativ und infiltriert u.a. die Tränendrüse. Im Tumorstroma und in der Randzone ist teilweise ein sehr dichtes schaumzellhaltiges resorptives Entzündungsinfiltrat nachweisbar, das auf lipophage Vorgänge (z.B. von Talg) hinweist.

Immunhistochemische Befunde: Reaktionsausfall in den Tumorzellen

- EMA: stark +
- BerEP4: gering bis mäßig stark +
- Zytokeratin 7: mäßig stark +
- Höhermolekulare Zytokeratin (Ma903): negativ
- Zytokeratin 5/6: negativ
- Androgen-Rezeptor: schwach +
- Östrogen-Rezeptor: schwach +
- Progesteron-Rezeptor: schwach +
- Bcl-2: negativ
- Ki67 (MIB1): hohe proliferative Aktivität mit nukleärer Markierung von ca. 70% der Tumorzellen
- p53: der Proliferationsrate entsprechende, nicht für eine Mutation suspekta Markierung
- MLH1, MSH2, MSH6: jeweils normale Expression

Histopathologische Diagnose: niedrig differenziertes Talgdrüsenkarzinom (lobulärer Typ mit Komedo-Bildung)

Diskussion:

Differentialdiagnose: In Standardfärbungen im vorliegenden Fall nur Verdachtsdiagnose eines Talgdrüsenkarzinomes möglich, da eindeutige Differenzierungszeichen (z.B. Talg-Vakuolen) fehlen.

Argumente für die Diagnose: Lockeres Zytoplasma, große, teils eingebuchtete Kerne, stark atypische Mitosen, keine Palisadenstellung der Zellkerne, keine Verhornung. Besonders abzugrenzen unter den ähnlichen im Lid vorkommenden malignen Tumoren: Basaliom und Plattenepithelcarcinom. Für Talgdrüsen-Tumoren typische positive Fettfärbung am Paraffin-eingebetteten Material nicht mehr möglich. An immunhistochemischen Parametern für die Unterscheidung wurden kürzlich an einem größeren Kollektiv von okulären Tumoren folgende Parameter geprüft [4] (Angabe der prozentualen Häufigkeit der Positivität im Kollektiv):

	EMA	BerEP4	CAM5.2	CK7	Androgen-Rz
Talgdrüsen-Ca	80	80	100	100	20
Plattenepithel-Ca	100	0	83,3	67	16,7
Basaliom	0	100	100	77	77,8

Kombination der Ergebnisse von EMA und BerEp4 ermöglicht eine klare Unterscheidung. Bei Positivität von beidem liegt ein Talgdrüsen-Carcinom vor. Weitere immunhistochemische Parameter (div. Zytokeratine [5], Hormon-Rezeptoren, Milchfett-Globulin etc.) diagnostisch weniger wichtig.

Häufigkeit und Vorkommen des Talgdrüsen-Carcinoms: ca. 1 bis 3% der malignen Lid-Tumoren. Meist ältere Patienten (besonders 6.-7. Jahrzehnt); häufiger bei Frauen; besonders häufig in China.

Lokalisation: Vorwiegend im Augenlid. Ausgangsorte im Lid: Meibom-Drüsen des Tarsus, Zeis-Drüsen des Lidrandes, Carunkel, Lidhaut. In 6 bis 10% der Fälle Multizentrität am Lid.

Bei Histologie zu beurteilende Eigenschaften des Talgdrüsen-carcinoms:

Grading (1 bis 3): bei G3 (vorl. Fall) keine Talgdrüsenzell-Differenzierung sichtbar

Histologische Subtypen: Basaloid; Squamoid; spindelzellig (sarkomatoid)

Histologische Wuchsformen: lobulär; Komedo-Typ; papillär; gemischt

Aktivität der randlichen Infiltration: minimal bis extrem

Ausbreitung: Paget-artig disseminierte oder kontinuierliche (Bowen-artige) Infiltration des Oberflächenepithels möglich.

Verlaufsdaten: Kollektiv von 95 Patienten [1]: örtliches Rezidiv in 33%; Invasion der Orbita in 19%; periaurikuläre u/o zervikale Lymphknoten-Metastasen in 23%; Letalität in 23%.

Parameter für schlechte Prognose [1] (in Klammern Angabe des Zutreffens im vorliegenden Fall):

Lokalisation im Oberlid (+); Größe mehr als 9 mm (+); Ausgang von Meibom'scher Drüse (+); Symptombdauer > 6 Monate (+); infiltratives Wachstums-Muster (+/-); mäßige bzw. minimale Talgdrüsen-Differenzierung (+); hohe proliferative Aktivität (+); Multizentrität; intraepitheliale Infiltration (pagetoid, bowenoid) (-); Infiltration von Lymphgefäßen, Blutgefäßen bzw. Orbita (-). Wegen hoher Rezidiv-Rate Randschnitt-Diagnose (Schnellschnitt) und postoperative Radiatio zu erwägen.

Molekularbiologische Aspekte: In Talgdrüsen-Carcinomen der Augen-Adnexe in 50%

Überexpression des Tumorsuppressors p16. Keine Expression von bcl-2; p53 durch Mutation inaktiviert (in 10%). Mögliche Expression von Östrogen- und Progesteron-Rezeptoren.

Überexpression von c-erbB-2/HER2/neu-Protein ungünstig.

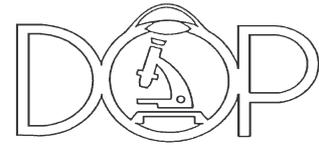
Bei Talgdrüsen-Carcinom im Rahmen eines *Muir-Torre-Syndroms* (u.a. mit NPCC) Expressions-Defekte der Expression von DNA-Mismatch-Repair-Gen-Produkte MSH2 (34%), MLH1 (18%) und besonders MSH6 (41%) immunhistochemisch nachweisbar [6].

Literatur zum Thema:

1. Font RL, Croxatto JO, Rao NA: Sebaceous gland carcinoma. In: AFIP atlas of tumor pathology, Forth Series, Fascicle 5: Tumors of the eye and ocular adnexa, S182, 191. Amer Reg Path, 2006
2. Patterson JW, Wick MR: Sebaceous carcinoma. In: AFIP atlas of tumor pathology, Forth Series, Fascicle 4: Nonmelanocytic tumors of the skin, S126-131. Amer Reg Path, 2006
3. Rütten A, Wick MR, Sangüeza OP, Wallace C: Tumors with sebaceous differentiation. In: WHO classification of tumours : Pathology and genetics of skin tumours. S160-163, IARC Press, 2006
4. Sramek B, Lisle A, Loy T: Immunohistochemistry in ocular carcinomas. J Cutan Pathol (2008) 35: 641-646
5. Schirren CG, Stefani F, Sander CA, Kind P: Ocular sebaceous carcinoma and basal cell carcinoma show different profile of cytokeratin intermediated filaments [Abstract]. J Cutan Pathol (1997) 24:123
6. Chhibber V, Dresser K, Mahalingam M: MSH-6: extending the reliability of immunohistochemistry as a screening tool in Muir-Torre syndrome. Mod Pathol (2008) 21:159-64

Prof.Dr.med. Hansjörg Schäfer, Inst. f. Pathologie Universitäts-Klinikum Eppendorf, Martinistr. 52, 20246 Hamburg, Tel.: 040 42803 2858, Fax: 040 42803 6409. Email: schaefer@uke.uni-hamburg.de

Fall Nr. 1
Autor Boris Breuer



Histologisches Schnittpräparat in HE-Färbung

Seltener Lidtumor im Kindesalter

Eine Fallpräsentation aus dem Klinikum Chemnitz

Anamnese und Befund

Im November 2007 stellte sich ein einjähriger Junge mit einer derben, gut verschieblichen Raumforderung am rechten Unterlid vor. Diese sei vor wenigen Wochen erstmalig aufgefallen und hätte seit dem zugenommen. Das Kind schien beschwerdefrei. Zunächst wurde eine antientzündliche Therapie mit Dexa-Genta-AS 3x tgl. angeordnet. Bei der Wiedervorstellung im Dezember 2007 zeigte die Raumforderung eine rötlich, livide Färbung und hatte an Größe zugenommen. Daher wurde der Verdacht auf eine Neubildung gelenkt und der Tumor (9 x 6 mm) ohne Hautresektion enukleiert. Im weiteren Verlauf kam es zu einer guten Wundheilung so, dass fünf Monate nach Operation die Narbe fast nicht mehr sichtbar war und sich keine Resistenz tasten ließ.

Histologische Beurteilung

Makroskopisch: 5 x 5 x 5 mm großes Präparat mit einer zum Teil bröckeligen hellbraunen Schnittfläche.

Mikroskopisch: In der Hämatoxylin-Eosin-Färbung finden sich basophile Zellkomplexe, welche abrupt in eosinophile kernlose Schattenzellen übergehen. Letztere stellen den Hauptanteil dar. Außerdem finden sich Histiocyten und Riesenzellen, Plattenepithelkomplexe ohne Atypien sowie fokale Verkalkungen.

Diagnose

Es handelt sich um ein Pilomatrixom, welches bei der Erstbeschreibung auch als Epithelioma calcificans Maherbe bezeichnet wurde¹.

Differentialdiagnosen

Benigne

- Chalazion^{17,18}
- Talgdrüsenzyste²
- Dermoidzyste^{2,8,17,18}
- Epidermoidzyste¹⁸
- verkalkte Hämatome^{2,8,18}
- Riesenzelltumor²
- Fibroxanthome²
- Pyogenes Granulom¹⁷
- Fremdkörperreaktion²
- Lipome^{8,18}
- Infundibuläre Zysten¹⁹
- Trichoepitheliom¹⁹
- Lymphknotenschwellung^{2,8}
- Parotistumoren⁸
- Schweißdrüsenzyste¹⁷
- kutanes Osteom²

maligne

- Basaliom^{18,20}
- Neuroendokrine Karzinome²⁰
- Pilomatrix-Karzinom²⁰

Von den meisten Differentialdiagnosen lässt sich das Pilomatrixom histologisch leicht abgrenzen. Insbesondere da die charakteristischen Schattenzellen außer bei Pilomatrixomen nur beim Pilomatrixkarzinom und bei anderen follikulären Neoplasien, wie z. B. dem dem Trichoepitheliom, zu finden sind¹⁹. Histologisch ist das Pilomatrixkarzinom dem Pilomatrixom am nächsten. Das Pilomatrixkarzinom ist ein sehr seltener niedrigmaligner Tumor. Ca. 90 Fälle wurden in der englischsprachigen Literatur bisher beschrieben. Es tritt meistens im Erwachsenenalter auf. Metastasen sind extrem selten⁸.

Unterscheidung Pilomatrixom – Pilomatrixkarzinom

<u>Pilomatrixom</u>	<u>Pilomatrix-Karzinom</u>
<ul style="list-style-type: none">▪ Eher Kinder▪ Ausdehnung eher < 4 cm▪ Eher langsames Wachstum (mehrere Monate)▪ Verhältnis basaloide Zellen / Schattenzellen je nach Reife▪ Meist asymptomatisch▪ Häufig mit Pseudokapsel▪ Keine Metastasen	<ul style="list-style-type: none">▪ Eher in höherem Alter▪ Ausdehnung häufig > 4 cm▪ infiltratives Wachstum▪ überwiegend basaloide Zellen mit pleomorphen Zellkernen▪ Zelltypen, atypische Mitosen▪ konfluierende Tumornekrose▪ sehr selten Metastasen

Das Verhältnis von basaloiden Zellen zu Schattenzellen ist beim Pilomatrixom vom Reifungszustand abhängig. Je länger ein Pilomatrixom besteht, desto mehr basaloide Zellen gehen in einem Keratinisierungsprozess in kernlose Schattenzellen über. In der Hämatoxylin-Eosin-Färbung finden sich daher Ansammlungen eosinophiler Schattenzellen, welche von basophilen basaloiden Zellen umgeben sind.

Pathogenese

Eine Störung im β -Catenin-Abbau führt im Mausmodell zur Entstehung von Pilomatrixomen^{11,12}. Verschiedene Mutationen im N-Terminus des β -Catenin wurden identifiziert und können durch eine Verhinderung der Phosphorylierung zu dessen Akkumulation führen¹². β -Catenin bildet mit Lymphoid-Enhancer Factor-1/T-Cell Factor einen Transkriptions-Komplex^{11,13,14} und spielt wahrscheinlich eine Schlüsselrolle in der Entstehung des Pilomatrixoms. Das Pilomatrixom ähnelt der Haarmatrix, unterscheidet sich aber von dieser durch die Art seines Keratins und durch die Gen-Expression des β -Catenins^{15,16}.

Kommentar

Das Pilomatrixom ist eine gutartige dermale Neubildung, welche bis ins subkutane Fettgewebe reichen kann. Im Kindesalter ist es nach der Epidermoidzyste der zweithäufigste exzidierte oberflächliche Tumor, Lymphadenopathien ausgeschlossen^{2,3}. Insgesamt repräsentiert er nur 0,045⁴ - 0,12 %⁵ aller Hauttumoren und ist daher, abgesehen von der Pädiatrie und der Dermatologie, relativ unbekannt. Präoperativ wird nur in 0 – 30 %² die richtige Diagnose gestellt. Daher erscheint es wichtig auf diese Tumorentität aufmerksam zu machen. Neben den oben beschriebenen histologischen Eigenschaften treten in bis zu 20 % der Fälle metaplastische Ossifikationen auf⁶. Verkalkungen finden sich in 80 % der Fälle und können radiologisch auffallen. Charakteristisches Zeichen sind die Schattenzellen. Häufig ist der Tumor von einer Pseudokapsel aus komprimiertem Bindegewebe umgeben. In 60 % der Fälle manifestiert sich die Erkrankung vor dem 20. Lebensjahr⁷. Ein zweiter Erkrankungsgipfel liegt im 60. - 70. Lebensjahr⁵. Der meist solitäre Tumor ist im Gesicht oder Nacken in 51,8 %, an den oberen Extremitäten in 37,7 % und am Stamm in 10 % der Fälle lokalisiert⁵. Die Augenlider sind in 7³ - 11 %⁸ der Fälle betroffen. Bei Auftreten von multiplen Tumoren sollte nach autosomal dominanten Erkrankungen wie der Myotonen Dystrophie Steinert⁹ oder dem Gardner Syndrom⁷ gesucht werden. Nach chirurgischer Exzision beträgt das Rezidivrisiko 2 - 3 %¹⁰.

Literatur

- 1. Malherbe A, Chenantais J. Note sur l'epitheliome calcific des glandes sebacie. *Prog Med.* 1880;8:826-828
- 2. Lan MY, Lan MC, Ho CY, Li WY, Lin CZ. Pilomatrixoma of the Head and Neck – A retrospective Review of 179 Cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129:1327-1330.
- 3. Knight PJ, Reiner CB. Superficial Lumps in Children: What, When, and Why? *Pediatrics.* 1983;72(2):147-153
- 4. Chin K. Calcified epithelioma of the skin. *Am J Pathol.* 1993;9:497-524.
- 5. Moehlenbeck WF. Pilomatrixoma (calcifying epithelioma): a statistical study. *Arch Dermatol.* 1973;108:532-534
- 6. Kaddu s, Sojer HP, Cerroni L, Salmhofer W, Hödl S. Clinical and histopathological spectrum of pilomatrixomas in adults. *Int. Dermatol.* 1994;33:705-708.
- 7. Marrogie AJ, Wick MR, Dehner LP. Pilomatrical neoplasms in children and young adults. *Am J Dermatopathol.* 1992;14:87-94
- 8. Duflo S, Nicollas R, Roman S, Magalon G, Triglia JM. Pilomatrixoma of the head and neck in children: a study of 38 cases and a review of the literature. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124:1239-1242
- 9. Geh JL, Moss AL. Multiple pilomatrixomata and myotonic dystrophy: a familial association. *Br. J Plast Surg.* 1999;52:143-145
- 10. Cohen AD, Lin SJ, Hughes CA, An YH, Maddalozzo J. Head and neck pilomatrixoma in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;127:1481-1483
- 11. He TC, Sparks AB, Rago C, Hermeking H, Zawel L, da Costa LT, Morin PJ, Vogelstein B, Kinzler KW. Identification of c-MYC as a target of the APC pathway. *Science*, 1998;281:1509-1512
- 12. Gat U, DasGupta R, Degenstein L, Fuchs E. De novo hair follicle morphogenesis and hair tumors in mice expressing a truncated beta-catenin in skin. *Cell*, 1998;95(5):605-614
- 13. Willert K, Nusse R. Beta-catenin: a key mediator of Wnt signaling. *Curr Opin Genet Dev.* 1998;8:95-102
- 14. Behrens J, von Kries JP, Kuhl M et al. Functional interaction of beta-catenin with the transcription factor LEF-1. *Nature*, 1996;382:638-642
- 15. Moreno-Bueno G, Gamallo C, Perez-Gallego L et al. Beta-catenin expression in pilomatrixomas. Relationship with beta-catenin gene mutations and comparison with beta-catenin expression in normal hair follicles. *Br J Dermatol*, 2001;145:576-581
- 16. Cribier B, Peltre B, Langbein L, et al. Expression of type I hair keratins in follicular tumours. *Br J Dermatol*, 2001;144:977-982
- 17. Kumar S. Rapidly growing pilomatrixoma on eyebrow. *Indian J Ophthalmol.*, 2008;56(1):83-84
- 18. Izquierdo-Rodriguez C, Mencia-Gutiérrez E, Gutiérrez-Díaz E, Suarez-Gauthier A. An unusual presentation of a pilomatrixoma in the eyelid. *Arch Soc Esp Oftalmol*, 2006;81:483-486
- 19. Kishimoto S, Nagata M, Takenaka H, Yasuno H. Detection of apoptosis by in situ labelling in pilomatrixoma. *Am J Dermatopathol*, 1996;18:339-343.
- 20 Fletcher CDM. Diagnostic Histopathology of Tumors. 3. Edition, London Churchill Livingstone Elsevier 2007, 1450

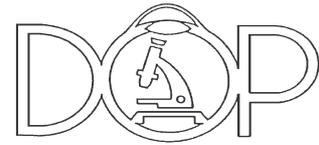
Kontakt:

Städtische Kliniken Bielefeld
Augenklinik
Dr. med. Boris Breuer
An der Rosenhöhe 27
33647 Bielefeld
email: boris.breuer@sk-bielefeld.de

Danksagung:

Ich bedanke mich bei Frau Prof. Engelmann, Chefärztin der Augenklinik des Städtischen Klinikum Chemnitz für die Möglichkeit diesen Fall zu präsentieren. Außerdem bedanke ich mich bei Herrn PD Habeck, Chefarzt des Institutes für Pathologie des Klinikum Chemnitz für die Herstellung der histologischen Schnitte und der Befundung.

Fall Nr. 1
Autor Boris Breuer



Histologisches Schnittpräparat in HE-Färbung

Seltener Lidtumor im Kindesalter

Eine Fallpräsentation aus dem Klinikum Chemnitz

Anamnese und Befund

Im November 2007 stellte sich ein einjähriger Junge mit einer derben, gut verschieblichen Raumforderung am rechten Unterlid vor. Diese sei vor wenigen Wochen erstmalig aufgefallen und hätte seit dem zugenommen. Das Kind schien beschwerdefrei. Zunächst wurde eine antientzündliche Therapie mit Dexa-Genta-AS 3x tgl. angeordnet. Bei der Wiedervorstellung im Dezember 2007 zeigte die Raumforderung eine rötlich, livide Färbung und hatte an Größe zugenommen. Daher wurde der Verdacht auf eine Neubildung gelenkt und der Tumor (9 x 6 mm) ohne Hautresektion enukleiert. Im weiteren Verlauf kam es zu einer guten Wundheilung so, dass fünf Monate nach Operation die Narbe fast nicht mehr sichtbar war und sich keine Resistenz tasten ließ.

Histologische Beurteilung

Makroskopisch: 5 x 5 x 5 mm großes Präparat mit einer zum Teil bröckeligen hellbraunen Schnittfläche.

Mikroskopisch: In der Hämatoxylin-Eosin-Färbung finden sich basophile Zellkomplexe, welche abrupt in eosinophile kernlose Schattenzellen übergehen. Letztere stellen den Hauptanteil dar. Außerdem finden sich Histiocyten und Riesenzellen, Plattenepithelkomplexe ohne Atypien sowie fokale Verkalkungen.

Diagnose

Es handelt sich um ein Pilomatrixom, welches bei der Erstbeschreibung auch als Epithelioma calcificans Maherbe bezeichnet wurde¹.

Differentialdiagnosen

Benigne

- Chalazion^{17,18}
- Talgdrüsenzyste²
- Dermoidzyste^{2,8,17,18}
- Epidermoidzyste¹⁸
- verkalkte Hämatome^{2,8,18}
- Riesenzelltumor²
- Fibroxanthome²
- Pyogenes Granulom¹⁷
- Fremdkörperreaktion²
- Lipome^{8,18}
- Infundibuläre Zysten¹⁹
- Trichoepitheliom¹⁹
- Lymphknotenschwellung^{2,8}
- Parotistumoren⁸
- Schweißdrüsenzyste¹⁷
- kutanes Osteom²

maligne

- Basaliom^{18,20}
- Neuroendokrine Karzinome²⁰
- Pilomatrix-Karzinom²⁰

Von den meisten Differentialdiagnosen lässt sich das Pilomatrixom histologisch leicht abgrenzen. Insbesondere da die charakteristischen Schattenzellen außer bei Pilomatrixomen nur beim Pilomatrixkarzinom und bei anderen follikulären Neoplasien, wie z. B. dem dem Trichoepitheliom, zu finden sind¹⁹. Histologisch ist das Pilomatrixkarzinom dem Pilomatrixom am nächsten. Das Pilomatrixkarzinom ist ein sehr seltener niedrigmaligner Tumor. Ca. 90 Fälle wurden in der englischsprachigen Literatur bisher beschrieben. Es tritt meistens im Erwachsenenalter auf. Metastasen sind extrem selten⁸.

Unterscheidung Pilomatrixom – Pilomatrixkarzinom

<u>Pilomatrixom</u>	<u>Pilomatrix-Karzinom</u>
<ul style="list-style-type: none">▪ Eher Kinder▪ Ausdehnung eher < 4 cm▪ Eher langsames Wachstum (mehrere Monate)▪ Verhältnis basaloide Zellen / Schattenzellen je nach Reife▪ Meist asymptomatisch▪ Häufig mit Pseudokapsel▪ Keine Metastasen	<ul style="list-style-type: none">▪ Eher in höherem Alter▪ Ausdehnung häufig > 4 cm▪ infiltratives Wachstum▪ überwiegend basaloide Zellen mit pleomorphen Zellkernen▪ Zelltypen, atypische Mitosen▪ konfluierende Tumornekrose▪ sehr selten Metastasen

Das Verhältnis von basaloiden Zellen zu Schattenzellen ist beim Pilomatrixom vom Reifungszustand abhängig. Je länger ein Pilomatrixom besteht, desto mehr basaloide Zellen gehen in einem Keratinisierungsprozess in kernlose Schattenzellen über. In der Hämatoxylin-Eosin-Färbung finden sich daher Ansammlungen eosinophiler Schattenzellen, welche von basophilen basaloiden Zellen umgeben sind.

Pathogenese

Eine Störung im β -Catenin-Abbau führt im Mausmodell zur Entstehung von Pilomatrixomen^{11,12}. Verschiedene Mutationen im N-Terminus des β -Catenin wurden identifiziert und können durch eine Verhinderung der Phosphorylierung zu dessen Akkumulation führen¹². β -Catenin bildet mit Lymphoid-Enhancer Factor-1/T-Cell Factor einen Transkriptions-Komplex^{11,13,14} und spielt wahrscheinlich eine Schlüsselrolle in der Entstehung des Pilomatrixoms. Das Pilomatrixom ähnelt der Haarmatrix, unterscheidet sich aber von dieser durch die Art seines Keratins und durch die Gen-Expression des β -Catenins^{15,16}.

Kommentar

Das Pilomatrixom ist eine gutartige dermale Neubildung, welche bis ins subkutane Fettgewebe reichen kann. Im Kindesalter ist es nach der Epidermoidzyste der zweithäufigste exzidierte oberflächliche Tumor, Lymphadenopathien ausgeschlossen^{2,3}. Insgesamt repräsentiert er nur 0,045⁴ - 0,12 %⁵ aller Hauttumoren und ist daher, abgesehen von der Pädiatrie und der Dermatologie, relativ unbekannt. Präoperativ wird nur in 0 – 30 %² die richtige Diagnose gestellt. Daher erscheint es wichtig auf diese Tumorentität aufmerksam zu machen. Neben den oben beschriebenen histologischen Eigenschaften treten in bis zu 20 % der Fälle metaplastische Ossifikationen auf⁶. Verkalkungen finden sich in 80 % der Fälle und können radiologisch auffallen. Charakteristisches Zeichen sind die Schattenzellen. Häufig ist der Tumor von einer Pseudokapsel aus komprimiertem Bindegewebe umgeben. In 60 % der Fälle manifestiert sich die Erkrankung vor dem 20. Lebensjahr⁷. Ein zweiter Erkrankungsgipfel liegt im 60. - 70. Lebensjahr⁵. Der meist solitäre Tumor ist im Gesicht oder Nacken in 51,8 %, an den oberen Extremitäten in 37,7 % und am Stamm in 10 % der Fälle lokalisiert⁵. Die Augenlider sind in 7³ - 11 %⁸ der Fälle betroffen. Bei Auftreten von multiplen Tumoren sollte nach autosomal dominanten Erkrankungen wie der Myotonen Dystrophie Steinert⁹ oder dem Gardner Syndrom⁷ gesucht werden. Nach chirurgischer Exzision beträgt das Rezidivrisiko 2 - 3 %¹⁰.

Literatur

- 1. Malherbe A, Chenantais J. Note sur l'epitheliome calcific des glandes sebacie. *Prog Med.* 1880;8:826-828
- 2. Lan MY, Lan MC, Ho CY, Li WY, Lin CZ. Pilomatrixoma of the Head and Neck – A retrospective Review of 179 Cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129:1327-1330.
- 3. Knight PJ, Reiner CB. Superficial Lumps in Children: What, When, and Why? *Pediatrics.* 1983;72(2):147-153
- 4. Chin K. Calcified epithelioma of the skin. *Am J Pathol.* 1993;9:497-524.
- 5. Moehlenbeck WF. Pilomatrixoma (calcifying epithelioma): a statistical study. *Arch Dermatol.* 1973;108:532-534
- 6. Kaddu s, Sojer HP, Cerroni L, Salmhofer W, Hödl S. Clinical and histopathological spectrum of pilomatrixomas in adults. *Int. Dermatol.* 1994;33:705-708.
- 7. Marrogie AJ, Wick MR, Dehner LP. Pilomatrical neoplasms in children and young adults. *Am J Dermatopathol.* 1992;14:87-94
- 8. Duflo S, Nicollas R, Roman S, Magalon G, Triglia JM. Pilomatrixoma of the head and neck in children: a study of 38 cases and a review of the literature. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124:1239-1242
- 9. Geh JL, Moss AL. Multiple pilomatrixomata and myotonic dystrophy: a familial association. *Br. J Plast Surg.* 1999;52:143-145
- 10. Cohen AD, Lin SJ, Hughes CA, An YH, Maddalozzo J. Head and neck pilomatrixoma in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;127:1481-1483
- 11. He TC, Sparks AB, Rago C, Hermeking H, Zawel L, da Costa LT, Morin PJ, Vogelstein B, Kinzler KW. Identification of c-MYC as a target of the APC pathway. *Science*, 1998;281:1509-1512
- 12. Gat U, DasGupta R, Degenstein L, Fuchs E. De novo hair follicle morphogenesis and hair tumors in mice expressing a truncated beta-catenin in skin. *Cell*, 1998;95(5):605-614
- 13. Willert K, Nusse R. Beta-catenin: a key mediator of Wnt signaling. *Curr Opin Genet Dev.* 1998;8:95-102
- 14. Behrens J, von Kries JP, Kuhl M et al. Functional interaction of beta-catenin with the transcription factor LEF-1. *Nature*, 1996;382:638-642
- 15. Moreno-Bueno G, Gamallo C, Perez-Gallego L et al. Beta-catenin expression in pilomatrixomas. Relationship with beta-catenin gene mutations and comparison with beta-catenin expression in normal hair follicles. *Br J Dermatol*, 2001;145:576-581
- 16. Cribier B, Peltre B, Langbein L, et al. Expression of type I hair keratins in follicular tumours. *Br J Dermatol*, 2001;144:977-982
- 17. Kumar S. Rapidly growing pilomatrixoma on eyebrow. *Indian J Ophthalmol.*, 2008;56(1):83-84
- 18. Izquierdo-Rodriguez C, Mencia-Gutiérrez E, Gutiérrez-Díaz E, Suarez-Gauthier A. An unusual presentation of a pilomatrixoma in the eyelid. *Arch Soc Esp Oftalmol*, 2006;81:483-486
- 19. Kishimoto S, Nagata M, Takenaka H, Yasuno H. Detection of apoptosis by in situ labelling in pilomatrixoma. *Am J Dermatopathol*, 1996;18:339-343.
- 20 Fletcher CDM. Diagnostic Histopathology of Tumors. 3. Edition, London Churchill Livingstone Elsevier 2007, 1450

Kontakt:

Städtische Kliniken Bielefeld
Augenklinik
Dr. med. Boris Breuer
An der Rosenhöhe 27
33647 Bielefeld
email: boris.breuer@sk-bielefeld.de

Danksagung:

Ich bedanke mich bei Frau Prof. Engelmann, Chefärztin der Augenklinik des Städtischen Klinikum Chemnitz für die Möglichkeit diesen Fall zu präsentieren. Außerdem bedanke ich mich bei Herrn PD Habeck, Chefarzt des Institutes für Pathologie des Klinikum Chemnitz für die Herstellung der histologischen Schnitte und der Befundung.



XXXVI. Jahrestagung Deutschsprachiger Ophthalmopathologen Schwerin 2008



Fall Nr. 3

Heimlicher Mitbewohner am Augenlid: Demodex folliculorum

S. Eckert

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

Demodex folliculorum und brevis sind Spezies der Haarbalgmilbe und intradermale Parasiten die in Follikeln und Talgdrüsen von Menschen und Tieren leben. Sie kommen ubiquitär vor und die Verbreitung erfolgt durch direkten Kontakt und durch mit Eiern kontaminierten Staub. Demodex folliculorum findet sich in den Haarbälgen, während Demodex brevis in den Meibomdrüsen zu finden ist. Die Prävalenzrate von Demodex nimmt durch eine Schwächung des Immunsystems und mit steigendem Lebensalter immer mehr zu (1). So finden sich Haarbalgmilben bei 25% der unter 20jährigen, 30% der unter 50jährigen und in 50% der unter 90jährigen.

Der Lebenszyklus der Milbe beträgt 14,5 Tage, wobei 1 Larven- und 1 Nymphenstadium durchlaufen wird. Die Larven haben 6 Beine, Nymphen und adulte Parasiten 8 Beine. Sie sind 300µm lang, transparent und ernähren sich von Hautschuppen. Der Körper ist aufgebaut aus einem Prosoma entsprechend Kopf und Thorax mit den Beinpaaren, sowie dem Opisthosoma aus Bauch und Schwanz. Die Milben sind v.a. nachts aktiv, legen ihre Eier auf den Wimpern ab und verschwinden tagsüber wieder in den Haarfollikeln. Dort sitzen sie mit dem Kopf in Richtung Haarwurzel (8).

Kontrovers wird die Rolle von Demodex bei Blepharitis beurteilt: einige Autoren halten die Milbe für direkt pathogen, andere für unschädlich für die Haut. Es konnte gezeigt werden, dass Demodex bei Blepharitispatienten häufiger auftritt als bei Gesunden (5,6).

Möglicherweise spielt die Anzahl bzw. Dichte der Milben dabei eine Rolle, ob ein Patient symptomatisch wird oder nicht.

Pathologische Veränderungen verursacht durch Demodex folliculorum sind eine Konsequenz aus:

1. einer Blockade von Follikeln und Ausführungsgängen durch die Milben, aber auch durch Keratin
2. ihrer Vektorrolle für Bakterien
3. einer Entzündungsreaktion des Wirts gegen Chitin
4. einer Immunreaktion (humoral und zellvermittelt) des Wirts auf die Milbe und deren Abfallprodukte (1)

Auch auf dermatologischem Fachgebiet wird die Rolle der Haarbalgmilbe in der Pathogenese der Rosazea kontrovers diskutiert. Es ist unklar, ob Demodex ursächlich an der Entstehung der Rosazea beteiligt ist oder nur einen guten Nährboden für die Vermehrung darstellt (4).

Fest steht, dass eine Vielfalt cornealer Pathologien kombiniert mit konjunktivaler Entzündung, ähnlich den rosazeabedingten Veränderungen bei Demodex-Patienten gefunden werden können (3).

Klinisch sind ca. 1mm lange Manschetten aus Keratin und Lipid um die Wimpernbasis pathognomonisch (7,8).

Die Lider sind gerötet, es finden sich Juckreiz, Brennen, verklebte Lider und Verschuppung, teilweise visköses, gelbliches Exsudat, sowie reaktive Konjunktivitis (6).

Der klinische Nachweis von Demodex erfolgt durch Wimpernepilation und mikroskopische Untersuchung.

Die Behandlung einer Demodicosis dauert generell Monate. Es wurde lange Zeit 2%ige Quecksilbersalbe verwendet, die zwar eine Besserung brachte aber auch erhebliche allergische und toxische Nebenwirkungen. Ein gutes Ansprechen konnte auch auf die orale Therapie mit Ivermectin gezeigt werden. Die besten Ergebnisse werden allerdings mit 2%igem Metronidazolgel erzielt (1).

Wichtig ist die ergänzende Lidrandhygiene, da sonst immer Milben verbleiben (8). Lidrandhygiene allein bessert zwar im allgemeinen die Beschwerden, eradiziert aber Demodex nicht (9).

Lidrandhygiene mit Teebaumöl ist zur effektiven Eradikation ebenfalls geeignet und verbessert subjektiv und objektiv die Beschwerden der Patienten. Dabei wandern die Milben nach außen und können durch anschließende Lidrandhygiene entfernt werden (2).

Literatur:

1. Czepita D, Kuzna-Grygiel W, Czepita M, Grobelny A. Demodex folliculorum and Demodex brevis as a cause of chronic marginal blepharitis. Ann Acad Med Stetin 2007; 53(1):63-7
2. Gao YY, Di Pasquale MA, Elizondo A, Tseng SC. Clinical treatment of ocular demodocosis by lid scrub with tea tree oil. Cornea 2007; 26(2):136-43
3. Kheirkhah A, Casas V, Li W, Raju VK, Tseng SC. Corneal manifestations of ocular demodex infestation. Am J Ophthalmol 2007; 143(5):743-749
4. Moravvej H, Dehghan-Mangabadi M, Abbasian MR, Meshkat-Razavi G. Association of rosacea with demodicosis. Arch Iran Med ~~2007;2007~~. 10(2):199-203
5. Türk M, Öztürk I, Sener AG, Küçükbay S, Asfar I, Maden A. Comparison of incidence of Demodex folliculorum on the eyelash follicule in normal people and blepharitis patients. Turkiye Parazitol Derg ~~2007;41(4):296-7200741(4):296-7~~
6. Demmler M, Mino de Kaspar H, Möhring C, Klauß V. Blepharitis. Demodex folliculorum, assoziiertes Erregerspektrum und spezifische Therapie. Ophthalmologe 1997; 94:191-196
7. English FP, Nutting WB. Demodicosis of ophthalmic concern. Am J Ophthalmol 1981; 91(3):362-72
8. Jünemann A. Demodex folliculorum in chronic blepharitis. Online Journal of Ophthalmology
9. Gao YY, Di Pascuale MA, Li W, Liu DT, Baradaran-Rafii A, Elizondo A, Kawakita T, Raju VK, Tseng SC. High prevalence of Demodex in eyelashes with cylindrical dandruff. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005; 46(9):3089-94

MARTIN-LUTHER-UNIVERSITÄT HALLE



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



XXXVI. Jahrestagung der
Deutschsprachigen
Ophthalmopathologen

16.09. und 17.09.2008 in Schwerin



Patientin: A.G.
geb. 02.08.1941
OP-Datum: 10.08.2004, 12.08.2004
Histo-Nr.: E 14505 04
Histologisches Schnittpräparat (HE-Färbung)
Immunhistochemie für CD1a

Jens Heichel, Jutta Herde
Universitätsklinik u. Poliklinik für
Augenheilkunde Halle
Martin-Luther-Universität
Ernst-Grube-Straße 40
06120 HALLE

Ein Lidtumor als Wegweiser zur Systemerkrankung

Anamnese:

Im Juli 2004 wurde uns eine 63-jährige Patientin mit einer seit 4 Wochen bestehenden, rezid. größtenprogreredienten ulzerativen Tumorerkrankung am rechten Oberlid vorgestellt. Bereits im Oktober 2003 erfolgte extern eine Probeexzision. Diagnose: chronische Blepharitis mit Ausbildung eines umschriebenen Pseudolymphoms. Die Therapie bestand in Floxal®-Augensalbe und systemischer oraler Antibiotikatherapie mit Ofloxacin®.

1999 wurde ein Mamma-Karzinom rechts diagnostiziert. Es erfolgte die Alatio mammae dexter. In den Nachuntersuchungen ergab sich kein Anhalt für Metastasen.

Ophthalmologischer Befund:

Am rechten Oberlid fand sich lidkantennahe eine 1,3 x 1,2 cm großer, ulzerierter Tm mit hämorrhagischer Kruste. Perifokal bestand eine Rötung und Schwellung.

Klinische Verdachtsdiagnose:

VD.: Granuloma pyogenicum, DD: Basaliom, Karzinom, Melanom, Lymphom, Keratoakanthom, Metastase

Operationen:

10.08.2004: Tumorexzision am rechten Oberlid im Sinne einer exzisionalen Biopsie

12.08.2004: Defektdeckung durch ein freies Hauttransplantat aus dem linken Oberarm

Histologische Beurteilung:

Makroskopisch: 2,5 x 1,5 x 0,8 cm großes, spindelförmiges Hautpräparat mit einem zentral gelegenen, braun-gelben Herdbefund. Mikroskopisch sind herdförmige Plattenepithelhyperplasien bei regelrechten Adnexstrukturen zu erkennen. Subepithelial stellen sich unspezifische chronische Entzündungsprozesse mit Lymphozyten, Plasmazellen, Fibroblasten und kleinen Kapillarsprossen dar. Unter der großen zentralen Ulzerationszone mit einem breiten Fibrin-Granulozyten-Schorf ist ein unscharf begrenztes, blastäres Zellinfiltrat gelegen. Die Zellkerne sind insgesamt eher groß (größen- und formvariabel) und haben einen prominenten Nukleolus. Apoptose- und Mitoseformationen lassen sich nachweisen. Die teilweise sehr großen Zellen sind von eosinophilen Granulozyten umringt. Um die Blutgefäße finden sich muffenartig angeordnete Tumorzellen. Die Läsionen erreichen nicht die

seitlichen und basalen Resektionsflächen. Immunhistochemisch lassen sich zahlreiche Zellen aufgrund der Expression von CD1a markieren. Etwa 20% der Zellen können bei vorhandenem Proliferationsmarker MIB 1 gefärbt werden. Die Zellen weisen kein Panzytokeratin und S 100-Antigen auf. Der lymphozytäre Randsaum kann durch den CD 79a-Antikörper dargestellt werden.

Diagnose: Langerhanszell-Histiozytose (Histioytosis X), Entfernung im Gesunden

Weiterer Verlauf:

Die Patientin wurde konsiliarisch in der Dermatologie, Inneren Medizin und Radiologie vorgestellt. Es trat weder ein Lokalrezidiv noch eine weitere Organmanifestation auf. Eine Kontroll- MRT wird einmal pro Jahr durchgeführt. Die Patientin ist beschwerdefrei.

Kommentar:

Die Langerhanszell- Histiozytose (LCH) ist eine Erkrankung des Monozyten-Makrophagen-Systems. Sie wird zu den Histiozytose-Syndromen mit benignem und variablem Verlauf gezählt.⁷ Es können alle Altersgruppen betroffen werden. Die Inzidenz bei Kindern unter 15 Jahren beträgt 0,4/100000.^{3, 10} Es wird zwischen einer lokalisierten ("single system disease" oder SS-LCH) und einer disseminierten Manifestation ("multisystem disease" oder MS-LCH) unterschieden.¹¹

Erstsymptome stellen schmerzhafte Schwellungen im Bereich von Knochen und Haut dar, welche eine Größenprogredienz zeigen.² Die Diagnose wird mit der Histologie und Immunhistochemie gestellt (Nachweis von Protein S-100 und CD1a). In der Elektronenmikroskopie können charakteristische Birbeck-Granula nachgewiesen werden.^{1, 14-17} CT, MRT und Knochen-Szintigraphie sind additiv durch die Erfassung möglicher ossärer Transparenzerhöhungen Diagnose fördernd.

Die derzeitige Therapieempfehlung besteht bei der SS-LCH in der R₀-Resektion bzw. der Biospie, die einen Heilungsreiz setzen. Eine lokale Kortikoidinstillation in Knochenherde sowie eine topische Anwendung im Bereich der Haut stellen weitere Optionen dar.^{5,6} Bei einer MS-LCH wird eine Chemotherapie (Prednisolon und Vinblastin) empfohlen.^{4,8,9}

Die 5-Jahresüberlebensrate liegt insgesamt bei 80%. Krankheitsreaktivierungen werden bei ca. 45% der Patienten beobachtet. Der Befall von Risiko-Organen (Leber, Milz, Lunge, Knochen (bes. Gesichtsschädel) und das hämatopoetische System) sowie ein Nicht-Ansprechen auf eine Chemotherapie in den ersten 6-12 Wochen stellen die wichtigsten Prognosefaktoren dar.^{9, 11-13}

Literatur:

1. Azouz EM, Saigal G, Rodriguez MM, Podda A. Langerhans' cell histiocytosis: pathology, imaging and treatment of skeletal involvement. *Pediatr Radiol* 2005; 35: 103-115
2. Binning MJ, Brockmeyer DL. Novel multidisciplinary approach for treatment of langerhans cell histiocytosis of the skull base. *Skull Base* 2008; 18 (1): 53-8.
3. Carstensen H, Ornvold K. The epidemiology of LCH in children in Denmark, 1975-1989. *Med Pediatr Oncol* 1993; 2: 387-388.
4. Ceci A, Terlizzi MD, Colella R et al. Langerhans Cell Histiocytosis in Childhood: Results from the Italian Cooperative AIEOP-CNR-H.X'83 Study. *Med Pediatr Oncol* 1993; 2: 259-264.
5. Cohen M, Zornoza J, Cangir A et al. Direct Injection of Methylprednisolone Sodium Succinate in the Treatment of Solitary Eosinophilic Granuloma of Bone. *Radiology* 1980; 136: 289-293.
6. Egeler RM, Thompson R, Jr., Voute PA et al. Intralesional infiltration of corticosteroids in localized Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr Orthop* 1992; 12: 811-814.
7. Favara BE, Feller AC, Pauli M et al. Contemporary Classification of Histiocytic Disorders. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29: 157-166.
8. Gardner H, Heitger A, Grois N et al. Treatment strategy for Disseminated Langerhans cell Histiocytosis. DAL HX-83 Study Group. *Med Pediatr Oncol* 1994a; 23: 72-80.
9. Gardner H, Grois N, Arico M, et al. A randomised trial of treatment for multisystem Langerhans' cell Histiocytosis. *J Pediatr* 2001; 138: 728-734.
10. Kaatsch P, Kaletsch U, Michaelis J. Jahresbericht 1994 des Deutschen Kinderkrebsregisters, Universität Mainz. 1995.
11. Ladisch S, Gardner H, Arico M et al. LCH-I: A Randomized Trial of Etoposide versus Vinblastine. In: Disseminated Langerhans Cell Histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1994; 23: 107-110.
12. Lahey E. Histiocytosis X: an analysis of prognostic factors. *J Pediatr* 1975; 87: 184-189.
13. Minkov M, Grois N, Heitger A, Pötschger U, Westermeier T, Gardner H. Response to Initial Treatment of Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis: An Important Prognostic Indicator. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39: 581-585.
14. Nezelof C, Basset F, Rousseau MF. Histiocytosis X; Histogenetic arguments for a Langerhans cell origin. *Biomedicine* 1973; 18: 365-371.
15. Stromberg JS, Wang AM, Huang TE, Vicini FA, Nowak PA. Langerhans cell histiocytosis involving the sphenoid sinus and superior orbital fissure. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16 (Suppl): 964-967.
16. Winn H. Benign tumors of the skull including fibrous dysplasia. In: Winn H, Dacey R, eds. *Youmans Neurological Surgery*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2004; 3719-3720
17. Writing Group of the Histiocyte Society. Histiocytosis Syndromes in Children. *Lancet* 1987; 1: 208-209.

Danksagung:

Für die histologische Mitbeurteilung bedanken wir uns herzlich bei Herrn Prof. Dr. S. Hauptmann, Herrn Prof. Dr. H.-J. Holzhausen und Herrn Dr. M. Hainz (Institut für Pathologie, Halle).



**Augenlinik der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Direktor Prof. Dr. F. Grehn**

XXXVI. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen in Schwerin

Patient N.G. 20.05.1931
1 HE-Schnitt, Histologie Nr. 22907

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

Vortrag 18: Pigmentierter Lidtumor

Anamnese, klinischer Befund und Verlauf

Bei einer 76-jährigen Patientin war seit mehreren Jahren eine bräunliche Verfärbung des lateralen Unterlides und Lidwinkels links aufgefallen. Die augenärztliche Untersuchung zeigte eine ausgedehnte, nicht erhabene, unregelmäßig pigmentierte Läsion des temporalen Unterlides und Lidwinkels; die angrenzende Konjunktiva wies ebenfalls pigmentierte Areale sowie eine Injektion auf. Die vorderen Augenabschnitte zeigten beidseits eine reizfreie Pseudophakie, funduskopisch fanden sich keine Auffälligkeiten. Die Lymphknoten präaurikulär, zervikal und im Bereich der Parotis waren nicht vergrößert; eine internistische Untersuchung ergab keinen Hinweis auf eine disseminierte Erkrankung.

Unter der Verdachtsdiagnose einer Lentigo maligna wurde eine vollständige Exzision sowie nach histologischer Diagnostik eine plastische Deckung mittels Hauttransplantat durchgeführt. In der bisher dreimonatigen Nachbeobachtungszeit ist kein Rezidiv aufgetreten.

Histopathologischer Befund

Hautpräparat mit subkutanem Gewebe und quergestreifter Muskulatur. Das Epithel weist eine generelle Atrophie auf, die Reteleisten wirken abgeflacht. In den basalen Schichten des Epithels finden sich vermehrt große Zellen mit klarem Zytoplasma, gelegentlich auch mit Pigmentgranula, und Zellkernatypien (Pleomorphie und Hyperchromasie). Die Zellen sind solitär und in Nestern angeordnet. Subepithelial zeigt sich ein lockeres, chronisch entzündliches Infiltrat mit pigmentierten Zellen. Das Bindegewebe zeigt eine basophile Degeneration der elastischen Fasern im Sinne einer solaren Elastose.

Immunhistochemie

Nachweis von Melan A, HMB 45, S100 sowie MITF1 in den epithelialen atypischen Zellen, nicht jedoch subepithelial

Diagnose: Lentigo maligna des Lides

Diskussion

Das kutane Melanom kann in 4 Subgruppen eingeteilt werden: das noduläre Melanom, das superfiziell spreitende Melanom, das akrale lentiginöse Melanom und die Lentigo maligna (LM). Die LM tritt hierbei v.a. in der Sonne exponierten Arealen wie Gesicht und Hals auf und stellt hier mit 10 – 26% die häufigste Manifestationsform des kutanen Melanoms dar [1]. Die LM ist eine Erkrankung des höheren Alters (Altersmedian 65 Jahre) und tritt selten vor dem 40 Lebensjahr auf. Die Inzidenz lag in einer australischen Studie bei 1,3 auf 100.000 Einwohner [2]. Als Hauptrisikofaktor gelten eine hohe kumulative UV-Exposition sowie hiermit assoziiert aktinische Hautveränderungen [1].

Die LM imponiert als flache, nicht indurierte, unregelmäßig pigmentierte und begrenzte Läsion. Die Farbe kann variieren (braun, pink, schwarz). Selten tritt es als amelanotische Variante auf.

Klinisch ist eine LM von einer Lentigo solaris, einer pigmentierten aktinischen Keratose sowie einer seborrhoischen Keratose abzugrenzen. Diese Hautläsionen sind in der Regel kleiner, besser abgegrenzt, homogener und nicht so intensiv pigmentiert – eine aktinische Keratose ist darüber hinaus erhaben.

Histologisch findet sich anfangs eine dezente Hyperpigmentierung in den basalen Schichten der Epidermis, sowie eine Zunahme und Auftreten von atypischen Melanozyten – die Atypie zeichnet sich hierbei durch vergrößerte, hyperchromatische und pleomorphe Zellkerne aus. Die Melanozyten weisen eine spindelförmige Konfiguration auf – sie finden sich solitär als auch in kleineren Nestern in der Junktionszone. Atypische Melanozyten finden sich histologisch meist weit über die makroskopischen Läsionsgrenzen hinausreichend – in einer Studie betrug der durchschnittliche klinische Läsionsdurchmesser 1,7cm, während die *in sano* Resektion eine Defektgröße von 4,5 cm aufwies [3]. Weiterhin finden sich bei einer LM oft eine solare Elastose, eine Atrophie der Epidermis sowie eine Abflachung der Reteleisten. Zu achten ist auch auf ein entzündliches Infiltrat in der Dermis, welches häufig bei malignen melanozytären Prozessen zu beobachten ist, wohingegen benigne Nävus-Erkrankungen dieses nur sehr selten aufweisen – eine Ausnahme bildet hier der Nävus Spitz. Das entzündliche Infiltrat überragt häufig die Grenzen des offensichtlich alterierten Epithels – hier ist eine genaue Untersuchung angezeigt, denn oft finden sich dann hier vermehrt Melanozyten in der Epidermis, teilweise mit Atypien. Wichtig und oft schwierig ist die Unterscheidung zwischen einer residuellen LM und einer UV-Exposition bedingten junktionalen, melanozytären Hyperplasie.

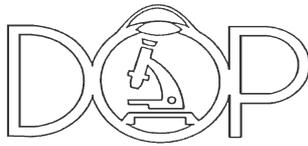
Die histologische Differentialdiagnose umfasst viele benigne melanozytäre Prozesse, UV-exponierte Haut sowie einer pigmentierten aktinischen Keratose – hier hilft eine immunhistologische Untersuchung für HMB-45 – mehr als 60 HMB-45 positive Zellen/mm² sind indikativ für eine malignen melanozytären Prozess [4]. Weitere immunhistologische Marker sind MelanA, S100 sowie MITF1.

Die LM ist im Vergleich zu den anderen Melanomtypen die am langsamsten fortschreitende Variante - ein Übergang einer LM in eine invasive Lentigo maligna Melanom (LMM) benötigt oft viele Jahre. Klinische Risikofaktoren für eine Transformation sind die Läsionsgröße, zunehmende dermale Vaskularisation und Knötchenbildung.

Die Therapie der Wahl ist die chirurgische Exzision mit Mindestabständen von 5 mm bei einem Melanoma *in situ* und 10 mm bei einem infiltrativen Melanom [5], wodurch bei einer LM in ca. 90% eine dauerhafte Sanierung erzielt werden kann. Verschiedene Verfahren wie „Mohs micrographic Surgery“ oder die „Staged Square Excision“ versuchen mittels intraoperativer Schnellschnittverfahren sowie raffinierter Evaluation der Schnittränder die Resektionsgröße gering zu halten sowie eine hohe Quote vollständiger Exzisionen zu erzielen [6]. Destruktive Verfahren wie Kryotherapie, Lasertherapie und Radiatio erlauben keine histologische Absicherung. Dies stellt bei der LM mit häufig großen, makroskopisch nicht sichtbaren Tumorrändern sowie dem möglichen Übersehen eines LMM wesentliche Nachteile gegenüber der chirurgischen Exzision dar. Auch werden tiefe, periadnexal gelegene atypische Melanozyten häufig nicht ausreichend mitbehandelt, so dass diese Verfahren als adjuvante Methoden zu sehen sind. Seit kürzerer Zeit wird auch ein immunmodulatorischer Ansatz mit Imiquimod Creme 5% verfolgt – erste Berichte sind ermutigend, wengleich eine umfassende Evaluation dieser Methode noch aussteht [6].

Literatur

1. Cohen, L.M., *Lentigo maligna and lentigo maligna melanoma*. J Am Acad Dermatol, 1995. **33**(6): p. 923-36; quiz 937-40.
2. Holman, C.D., C.D. Mulroney, and B.K. Armstrong, *Epidemiology of pre-invasive and invasive malignant melanoma in Western Australia*. Int J Cancer, 1980. **25**(3): p. 317-23.
3. Cohen, L.M., et al., *Successful treatment of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma with Mohs' micrographic surgery aided by rush permanent sections*. Cancer, 1994. **73**(12): p. 2964-70.
4. Lane, H., et al., *A quantitative immunohistochemical evaluation of lentigo maligna and pigmented solar keratosis*. Am J Clin Pathol, 1993. **100**(6): p. 681-5.
5. *NIH Consensus conference. Diagnosis and treatment of early melanoma*. JAMA, 1992. **268**(10): p. 1314-9.
6. McKenna, J.K., et al., *Lentigo maligna/lentigo maligna melanoma: current state of diagnosis and treatment*. Dermatol Surg, 2006. **32**(4): p. 493-504.



**XXXVI. Jahrestagung der Deutschsprachigen
Ophthalmopathologen (DOP)
Schwerin, 16./17. September 2008**

Patientin: D. L.
geb. 29.06.1929
OP-Datum: 12.06.2008, 17.06.2008, 24.06.2008 und 19.08.2008
Histo-Nr.: E 11819/ 8, E 12248/8
1 histologisches Schnittpräparat (HE-Färbung)

Mato Nawka
HELIOS Kliniken Schwerin
Augenklinik
Wismarsche Str. 393-397
19049 SCHWERIN

Unklarer Oberlidtumor

Anamnese:

Eine 79jährige Patientin stellte sich 06/08 wegen eines Oberlidtumors am linken Auge vor. Der Tumor war seit 2007 aufgefallen, schmerzlos, verhärtet und abgekapselt. Es seien keine Verletzungen oder Entzündungen in diesem Bereich erinnerlich und die Behandlung mit antientzündlichen Salben hätte nicht zu einer Verkleinerung des Tumors geführt. Die ophthalmologische Anamnese war sonst leer.

Ophthalmologischer Befund:

Es fanden sich links ein Visus von cc 0,9 und rechts von cc 0,8 bei Vorliegen einer Dermatochalasis, einer incipienten Katarakt und reizfreiem Vorderabschnittsbefund beidseits. Die Fundoskopie in Mydriasis erbrachte einen ebenfalls unauffälligen Befund für die hinteren Augenabschnitte.

Klinische Verdachtsdiagnose:

Unklarer Oberlidtumor

1. Operation:

Am 12.06.2008 wurde eine Tumorexzision, tarsuserhaltend, am Oberlid links durchgeführt.

Histologische Beurteilung:

Makroskopisch: Ein von nasal nach temporal 1,8 cm und von der Lidkante nach kranial 0,6 cm bis 0,9 cm messendes Hautstück mit Wimpern und einer Fadenmarkierung kranial. Der Hautstreifen enthielt zwei knotige Vorwölbungen.

Mikroskopisch: Histologisch erkannte man unter einer intakten Epidermis mehrknotig arrangierte entdifferenzierte polymorphe Tumorzellkomplexe. Zumeist kohäsives Wachstum. Stark verschobene Kernplasmarelation. Vergrößertes Kernchromatin. Nur kleine Nukleolen. Massenhaft Mitosen und Apoptosen. Reichlich entwickeltes lymphozytäres Stroma. Herdförmig deuteten sich Gefäßeinbrüche an. Der Tumor reichte bis an sämtliche Resektionsränder heran.

Immunhistochemische Zusatzfärbung: Die Tumorzellen zeigten eine kräftige, überwiegend punktförmige Expression von CK 20 und PanCK sowie eine Koexpression von Synaptophysin, TTF-1 (thyroid transcription factor-1). CK7 und LCA waren in den Tumorzellen negativ. Mit D2-40 (Antikörper gegen Podoplanin-Lymphgefäßmarker) kein eindeutiger Nachweis von Lymphgefäßeinbrüchen.

Histologische Diagnose: Merkelzellkarzinom

2. Operation:

Am 17.06.2008 wurde eine Tumornachresektion am Oberlid links durchgeführt.

Histologische Beurteilung:

Makroskopisch: Ein 2,6 x 0,8 cm großer und 0,4 cm breiter Hautstreifen. Seitlich Wimpern, darüber zwei Fäden.

Mikroskopisch: Histologisch erkannte man in den zentralen Abschnitten des Präparates an der Grenze der Talgdrüsen zur Muskulatur ein kleines umschriebenes Infiltrat des Merkelzellkarzinoms mit entsprechend blastären Tumorzellen. Dieser Ausläufer lag mitten im Präparat. Angrenzend Anteile der Wundhöhle mit fibrinöser und hämorrhagischer Exsudation. Im Bereich der Schnittländer war kein Tumor nachweisbar.

Histologische Diagnose: Kleinherdiger Ausläufer des vordiagnostizierten Merkelzellkarzinoms

Weiterführende Diagnostik:

Das MRT der Halsweichteile zeigte keinen Beweis für tumorinfiltrierte pathologisch vergrößerte Lymphknoten und kein Hinweis für lokoregionär verbliebenes Tumorgewebe.

Das CT des Thorax zeigte ebenfalls keinen Nachweis eines Primärtumors oder metastaseverdächtiger Lymphknotenvergrößerungen im Untersuchungsgebiet.

Weiterer Verlauf:

Am 24.06.2008 erfolgte die Oberlidrekonstruktion nach Hughes links. Am Entlassungstag war die Plastik mit dem Hauttransplantat gut vaskularisiert und adaptiert. Aufgrund der Tumorlokalisation am Oberlid war lediglich ein tumorfreier Schnittrand von 1 mm möglich. Nach Rücksprache mit den Kollegen der Dermatologie und den Strahlentherapeuten wird eine Nachbestrahlung des Gebietes erfolgen. Am 19.08.2008 wurde eine Lidspalteneröffnung durchgeführt. Am 02.09.2008 sahen wir ein dem Bulbus glatt anliegendes Oberlid, das Transplantat war gut adaptiert und reizlos eingeeilt.

Kommentar:

Das Merkelzellkarzinom (Synonym kutanes neuroendokrines Karzinom) ist ein hochmaligner primärer Hauttumor, der von epidermalemem Gewebe ausgeht (1). Der Altersgipfel liegt im sechsten und siebenten Lebensjahrzehnt, wobei eine geschlechtsspezifische Prädisposition nicht zu bestehen scheint (1,4). Es tritt vorwiegend im Bereich sonnenexponierter Hautareale auf (4). Eine Beteiligung der Augenlider, des Augapfels (Choroidea, Corpus ciliaris) und der Periorbitalregion (8) ist in bis zu 10% der Fälle beschrieben (5,6,7,15). Das Oberlid ist am häufigsten betroffen (1). Als Risikofaktoren gelten neben einer hohen UV-Exposition die systemische medikamentöse Immunsuppression und das Vorliegen von malignen Lymphomen (2,8). Klinisch imponiert der Tumor als rötlich-livider, derber Knoten von halbkugeliger bis kugeliger Gestalt. Anfänglich kann er von intakter Epidermis bedeckt sein. Sekundäre Teleangiektasien, Erosionen, Ulzerationen, Hämorrhagien, Verkrustungen und bakterielle Superinfektionen sind möglich. Das Merkelzellkarzinom weist eine hohe Wachstumsgeschwindigkeit auf und neigt zu infiltrativem Wachstum mit früher Ausbildung von Filiae. Die Diagnosestellung ist klinisch oft schwierig, so dass zur endgültigen Identifizierung des Tumors oft eine umfangreiche Histologie nötig ist (17, 18). Histologisch fallen hell-kernige, rundliche Tumorzellen mit schmalem Zytoplasmasaum und perinukleären argyrophilen Granula auf. Mit abnehmendem Differenzierungsgrad unterscheidet man drei histologische Typen: trabekulär, intermediär und kleinzellig (10). Zur genauen immunhistochemischen Diagnostik dienen Antikörper gegen niedermolekulare Cytokeratine der Nummern 8, 18 (in Merkelzellen und sekretorischen Zellen von ekkrinen Schweißdrüsen (12)) und 20 (in der Haut ausschließlich in Merkelzellen (13)), Antikörper gegen die neuronenspezifische Enolase, das „leucocyte common antigen“, Vimentin mit Neurofilament, Synaptophysin und Chromogranin A (11, 12, 13). Die Therapie besteht im Stadium I (Primärtumor) und Stadium II (locoregionale Metastasen der Lymphknoten der Lymphabstromgebiete) in der operativen Resektion des Tumors, kombiniert mit einer Bestrahlung (11, 15, 16). Eine zusätzliche Chemotherapie (versch. Schemata) ist im Stadium III (Fernmetastasen) möglich. Die Prognose wird mit einer 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 25 und 77 % angegeben. Postoperativ kommt es häufig zu Lokalrezidiven und der Tumor weist eine ausgeprägte Tendenz zur lymphogenen und hämatogenen Metastasierung (3, 14) auf.

Literatur:

- (1) Kivelä T, Tarkkanen A. The Merkel cell and associated neoplasms in the eyelids and periocular region. *Surv Ophthalmol* 1990, Vol 35, pp:171-187
- (2) Miller RW, Rabkin CS. Merkel cell carcinoma and melanoma: etiological similarities and differences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999, Vol 8, p:153
- (3) Goepfert H, Remmier D, Silva E, Weehler B. Merkel cell carcinoma (endocrine carcinoma of the skin) of the head and neck. *Arch Otolaryngol* 1984, Vol 110, pp:707-712
- (4) Hitchcock CL, Bland KI, Laney RG, et al. Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin. Its natural history, diagnosis, and treatment. *Ann Surg* 1988, Vol 207, pp:201-207
- (5) Small KW, Rosenwasser GO, Alexander E, Rossitch G, Dutton JJ. Presumed choroideal metastasis of Merkel cell carcinoma. *Ann Ophthalmol* 1990, Vol 22, pp:187-190
- (6) Purgason PA, Hornblass A, Harrison W. Metastatic Merkel cell carcinoma to the eye. *Ophthalmology* 1991, Vol 98, pp:1432-1434
- (7) Rubsamen PE, Tanenbaum M, Grove AS, Gould E. Merkel cell carcinoma of the eyelid and periocular tissues. *Am J Ophthalmol* 1992, Vol 113, pp:674-680
- (8) Penn I, First MR. Merkel's cell carcinoma in organ recipients: report of 41 cases. *Transplantation* 1999 Vol 68, p:1717
- (9) Breathnach AS. Branched cells in the epidermis: an overview. *J Invest Dermatol* 1980, Vol 75, No.6, p:1
- (10) Gould VE; Dardi LE, Memoli VA, Johannessen JV. Neuroendocrine carcinomas of the skin: light microscopic, ultrastructural, and immunohistochemical analysis. *Ultrastruct Pathol* 1980, Vol 1, pp:499-509
- (11) Helmbold P, Schröter S, Holzhausen H-J, Hartschuh W, Marsch WCh. Das Merkelzellkarzinom: eine diagnostische und therapeutische Herausforderung. *Der Chirurg* 2001, Vol 72, pp 396-401
- (12) Moll R, Moll I, Franke WW. Identification of Merkel cells in the human skin by specific cytokeratin antibodies: changes of the cell density and distribution in fetal and adult plantar epidermis. *Differentiation* 1984, Vol 28, p:136
- (13) Moll I, Kuhn C, Moll R. Cytokeratin 20 is a general marker of cutaneous Merkel cells while certain neuronal proteins are absent. *J Invest Dermatol* 1995, Vol 104, p: 910
- (14) Suntharalingam M, Rudoltz MS, Mendenhall WM, Parsons JT, et al. Radiotherapy for Merkel cell carcinoma of the skin of the head and neck. *Head Neck* 1995, Vol 17, p:96.
- (15) Veness MJ, Palme CE, Morgan GJ. Merkel cell carcinoma: a review of management. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery* Vol 16, No. 2, p:170
- (16) Boyer JD, Zitelli JA, Brodland DG, D'Angelo G. Local control of primary Merkel cell carcinoma: review of 45 cases treated with Mohs micrographic surgery with and without adjuvant radiation. *Journal of the American Academy of Dermatology* Vol 47, No. 6, pp. 885-92
- (17) Nicoletti AG, Matayoshi S, Santo RM, Ferreira VR. Eyelid merkel cell carcinoma: report of three cases. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery* Vol 20, No. 2, pp: 117-21
- (18) Rubsamen PE; Tanenbaum M; Grove AS; Gould E Titel: Merkel cell carcinoma of the eyelid and periocular tissues. *American journal of ophthalmology*, Vol 113, No. 6, pp: 674-80

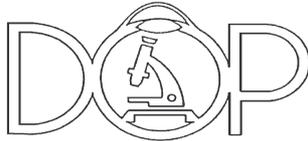
Danksagung:

Für die Herstellung der Schnitte und histologische Mitbeurteilung der Präparate bedanke ich mich bei Herrn CA Dr. Hinze und Herrn Dr. Wöhlke (Institut für Pathologie, HELIOS Kliniken Schwerin).



Fallpräsentation Nr. 7

HELIOS Kliniken Schwerin
Augenklinik
Direktor: Prof. Dr. F. Wilhelm



**XXXVI. Jahrestagung der Deutschsprachigen
Ophthalmopathologen (DOP)
Schwerin, 16./17. September 2008**

Patientin: W.S.
geb. 15.11.1984
OP-Datum: 8.10.2007
Histo-Nr.: 19232/07
1 histologisches Schnittpräparat (HE-Färbung)

Alexandra Stein
HELIOS Kliniken Schwerin
Augenklinik
Wismarsche Str. 393-397
19049 Schwerin

Multiple periokuläre Lidtumore

Anamnese:

Eine 23jährige Patientin stellte sich 9/2007 wegen eines Ober- und Unterlidtumors rechts vor. Anamnestisch wurden zuvor schon Angiomyxome der Vulva und des Gesäßes sowie ein Nebennierentumor entfernt.

Ophthalmologischer Befund:

Es fanden sich beidseits ein Visus von sc 1,25 und am rechten Auge, bei ansonsten altersentsprechend reizfreien Vorder- und Hinterabschnitten, am Ober- und Unterlid fibromartige Tumore.

Klinische Verdachtsdiagnose:

Oberlid- und Unterlidtumore

Operation:

Am 8.10.2007 wurde durch die Augenklinik der HELIOS Kliniken Schwerin ein Ober- und Unterlidtumorshaving in Infiltrationsanästhesie durchgeführt.

Histologische Beurteilung:

Makroskopisch: 1. (Unterlid) Im Durchmesser 0,5 cm messende Zyste.
2. (Oberlid) Im größten Ausmaß 0,6 cm messende Zyste

Mikroskopisch: 1. und 2. Histologisch erkennt man eine polypoide Struktur. An der Oberfläche ein teilweise ausgedünnter keratinisierter Plattenepithelverband. Auffällig ist ein stark myxoid aufgelockertes Stroma. Im Stroma spindelige und sternförmige Mesenchymzellen. Daneben einzelne Lymphozyten und Plasmazellen. Zum Teil deutlich erweiterte dünnwandige Blutgefäße. An der Basis einzelne Talgdrüsen und Skelettmuskelfasern.

Histologische Diagnose: Oberflächliche Angiomyxome im Bereich des Unter- und Oberlides im Rahmen eines Carney-Komplexes

Weiterer Verlauf:

Die Patientin stellt sich weiterhin regelmäßig bei den internistischen Kollegen wegen des bekannten und genetisch bestätigten Carney-Komplexes zu Verlaufskontrollen vor. In diesem Rahmen ist jetzt zusätzlich eine Sarkoidose Stadium II mit Milzbeteiligung festgestellt worden. Zu neuerlichen okulären Tumoren ist es nicht gekommen.

Kommentar:

Der Carney-Komplex (CC) ist ein seltenes Krankheitsbild, welches erstmalig von Carney et al. 1985 (1, 7) an 40 Patienten beschrieben wurde. Es zeichnet sich durch kardiale Myxome, fleckförmige Hautpigmentierungen und endokrine Hyperfunktion aus. Später wurde durch weitere Fälle (6, 7) eine Neubewertung durchgeführt und der Carney-Komplex als ein Multiples-Neoplasie-Syndrom mit kardialen, endokrinen, kutanen und neuralen Tumoren sowie pigmentierten Läsionen der Haut und Schleimhäute beschrieben. Genetisch kann meistens eine Mutation des Chromosoms 2 (CC Typ2) oder des protein-kinase-A-regulatory-type-subunit-1-Gens auf dem langen Arm des Chromosoms 17 (CC Typ1) nachgewiesen werden. Der Erbgang ist autosomal-dominant mit hoher Penetranz und variabler Expression (3, 5). Es sind ca. 65 Familien mit 400 Individuen weltweit bekannt, die am CC leiden (6, 7). Am häufigsten findet man Veränderungen an Haut (75%), Herz (ca. 50%) und Nebennieren (ca. 25%) mit entsprechenden Symptomen wie z.B. Herzrhythmusstörungen, Thrombembolien, Cushing-Syndrom und Akromegalie (6, 7). Prädilektionsstellen von Angiomyxomen der Haut im Rahmen eines CC sind Augenlider, äußerer Ohrkanal, Mamillen und äußeres weibliches Genital mit hoher Rezidivrate nach Entfernung (3, 7).

Literatur:

- (1) Carney JA, Gordon H, Carpenter PC et al. (1985) The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine (Baltimore)* 64: 270–283
- (2) Carney JA, Headington JT, Su WP (1986) Cutaneous myxomas. A major component of the complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Arch Dermatol* 122: 790–798
- (3) Calonje E, Guerin D, McCormick D, Fletcher CDM (1999) Superficial angiomyxoma: clinicopathologic analysis of a series of distinctive but poorly recognized cutaneous tumors with tendency for recurrence. *Am J Surg Pathol* 23: 910–917
- (4) Stratakis CA, Jenkins RB, Pras E et al. (1996) Cytogenetic and microsatellite alterations in tumors from patients with the syndrome of myxomas, spotty skin pigmentations, and endocrine overactivity (Carney complex). *J Clin Endocrinol Metab* 81: 3607–3614
- (5) Stratakis CA, Papageorgiou T, Premkumar A et al. (2000) Ovarian lesions in Carney complex: clinical genetics and possible predisposition to malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 4359–4366
- (6) Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA (2001) Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *J Clin Endocr Metab* 86: 4041–4046
- (7) Rothacker D, Kerber C (2008) Carney-Komplex. *Pathologie* 29: 294–300

Danksagung:

Für die Herstellung der Schnitte und histologische Mitbeurteilung der Präparate bedanke ich mich bei Herrn CA Dr. Hinze und Herrn Dr. Janitz (Institut für Pathologie, HELIOS Kliniken Schwerin).

Modulierte CD9-Expression in Basaliomen und Plattenepithelkarzinomen des Augenlids

Einleitung:

Basaliome und Plattenepithelkarzinome sind häufig auftretende kutane Neoplasien des älteren Menschen. Während Basaliome eher ortsständig und verdrängend wachsen, besteht bei Plattenepithelkarzinomen ein deutlich höheres Risiko zur Metastasierung.

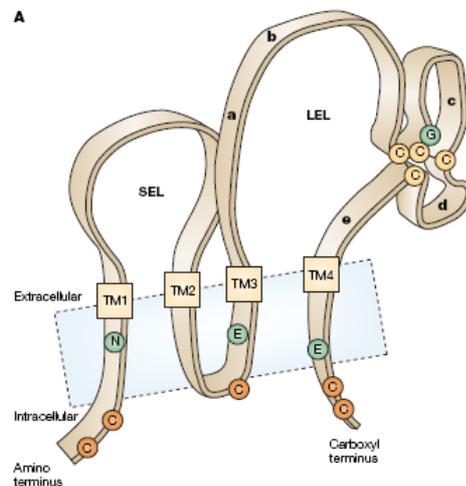
Tetraspanine, eine Membranmolekülgruppe, und ihre assoziierten Proteine modulieren interzelluläre Immunantworten und sind damit auch an Metastasierungsprozessen beteiligt. Auffällig ist, dass die Expression sich meist invers zum Metastasierungspotential verhält. Dies sollte in dieser Arbeit für das Tetraspanin CD9 an Basaliomen und Plattenepithelkarzinomen untersucht werden.

Tetraspanine:

Zellmembranmoleküle
ubiquitär exprimiert
vier Transmembrandomänen
kleine und große extrazelluläre Schleife

> 30 verschiedene Proteine bisher bekannt
u.a. CD9, CD63, CD81, CD82, CD151

Aufgaben in der Zell-Proliferation, -Adhäsion,
-Migration, -Differenzierung und -Entwicklung



aus: Levy S and Shoham T, Nat Rev Immunol. (2005) 5:136-48

Methoden:

80 Tumorproben wurden nach histologischen Kriterien in folgenden Haupt- und Untergruppen eingeteilt: Basaliom (superfiziell, nodulär, sklerosierend) und Plattenepithelkarzinom (Carcinoma in situ, invasiv, tiefinvasiv (>4mm)).

Dem immunhistochemischen Nachweis der CD9-Expression lag die Avidin-Biotin-Komplex-Methode zugrunde. Der Einstufung der CD9-Expression in der mikroskopischen Betrachtung erfolgte mittels einer semiquantitativen Skala.

Ergebnisse:

Bei den Plattenepithelkarzinomen (invasiv und tiefinvasiv) zeigte sich sowohl in der Tumorperipherie als auch im Tumorzentrum eine deutlich stärkere Anfärbung mit CD9-Antikörpern als bei Basaliomen. Die Carcinoma in situ weisen deutlich reduzierte Färbemuster im Vergleich zu den invasiven Formen der Plattenepithelkarzinome auf, jedoch ähnliche Eigenschaften wie die Basaliome.

Dies wird anhand der gezeigten Bilder verdeutlicht.

Diskussion:

Tetraspanine sind an der Metastasierung von Tumoren beteiligt. Verminderte Expression bedeutet meist erhöhtes Metastasierungspotential. Die vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Expression des Tetraspanins CD9 bei der Migration und Invasion von Zellen des Plattenepithelkarzinoms aber hochreguliert wird. Bei den nicht-malignen Basaliomen wird diese starke Expression nicht beobachtet. Dies weist darauf hin, dass die CD9-Expression ein Faktor bei der Progression maligner kutaner Prozesse sein könnte, sich damit aber im Vergleich zu anderen Tumoren gegensinnig verhält.

Literatur (Auswahl):

Hemler ME. Specific tetraspanin functions. *J.Cell Biol.* 2001; **155**: 1103-7.

Hemler ME. Tetraspanin proteins mediate cellular penetration, invasion, and fusion events and define a novel type of membrane microdomain. *Annu.Rev.Cell Dev.Biol.* 2003; **19**: 397-422.

Selvin GJ. Basal cell and squamous cell carcinomas. *Optom.Clin.* 1993; **3**: 17-28.

Miyake M, Nakano K, Itoi SI et al. Motility-related protein-1 (MRP-1/CD9) reduction as a factor of poor prognosis in breast cancer. *Cancer Res.* 1996; **56**: 1244-9.

Lazo PA. Functional implications of tetraspanin proteins in cancer biology. *Cancer Sci.* 2007; **98**: 1666-77.

Sauer G, Kurzeder C, Grundmann R et al. Expression of tetraspanin adaptor proteins below defined threshold values is associated with in vitro invasiveness of mammary carcinoma cells. *Oncol.Rep.* 2003; **10**: 405-10.

Mori M, Mimori K, Shiraishi T et al. Motility related protein 1 (MRP1/CD9) expression in colon cancer. *Clin.Cancer Res.* 1998; **4**: 1507-10.



09

XXXVI. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP), Schwerin, 16.-17.09.2008

Dr. Jens Martin Rohrbach

Department für Augenheilkunde
 Universitäts-Klinikum Tübingen
 Schleichstr. 6-12
 72076 Tübingen
Martin.Rohrbach@med.uni-tuebingen.de

„Loses Auge“

Vorgeschichte: Zur Untersuchung gelangte ein in Formalin fixiertes Auge in einem von der Polizei versiegelten Behälter. Der (ehemalige) Besitzer des Auges war in der Augenklinik des Katharinenhospitals Stuttgart behandelt worden. Zur Anamnese wurde von dort mitgeteilt: Der 45-jährige Patient hatte nächtens stark alkoholisiert am Tisch einer Kneipe gesessen. Als seine zwei Begleiter vom Dartspielen zurückkehrten, lag er am Boden, sein rechtes Auge befand sich isoliert neben ihm. Soweit sich der Patient erinnert, sei er – den Kopf mit der flachen Hand abstützend - am Tisch eingeschlafen. Mehr wisse er nicht. Die polizeilichen Ermittlungen ergaben keine Hinweise auf Fremdverschulden.

Klinikbefunde: Blutalkoholspiegel 2,5‰. CT und MRT: keine Verletzung der knöchernen Orbita. Lider mit Hämatom, aber ohne sonstige Verletzung. Quer verlaufender Bindehautriss. Rissverletzungen der Haut im Bereich des rechten Naseneingangs, am Nasenrücken und oberhalb der temporalen Augenbraue. Prellmarke des Schädels oberhalb des rechten Ohres. Durch die Augenklinik erfolgten eine Reinigung der Wundhöhle sowie die Implantation einer Orbitaplatte, welche nicht muskulär fixiert, aber gut mit Tenongewebe und Bindehaut gedeckt werden konnte. Eine Perimetrie des linken Auges erfolgte nicht. Der Langzeitbefund ist unbekannt.

Histopathologische Befunde (makroskopisch und mikroskopisch):

1. Menschliches Auge mit normalen Dimensionen, keine Skleraeröffnung
2. Länge des N. opticus ca. 43 mm, davon die retrobulbären 27 mm mit Pia, Arachnoidea und Dura überzogen, die restlichen 16 mm nur mit Pia und Arachnoidea überzogen. Keine Blutung in die Optikuscheiden hinein. Sehnerv im Dissektionsbereich „ausgefranst“. Umschriebene Blutung im Bereich der Zentralgefäße (wahrsch. Gefäßruptur).
3. Muskelstümpfe: M. rectus sup. 10 mm, M. rectus lat. 7 mm, M. rectus inf. und M. rectus med. 5 mm.
4. Intraokularbefund altersentsprechend, unauffällig. Keine intraokularen Blutungen, keine nachweisbaren Kontusionsfolgen.

Ophthalmopathologische Diagnose: Akzidentelle (Selbst-) Enukektion (Avulsio bulbi) mit typischen Dissektionsebenen.

Diskussion: Der Patient stürzte offenbar so unglücklich, dass er sich das Auge selbst enukleierte. Die Enukektion erfolgte sehr wahrscheinlich unabsichtlich durch „Verhakung“ eines Fingers zwischen Bulbus und Orbita (= direkte Herausreißung des Bulbus, in aller Regel ohne Orbitafraktur). Mitunter reißen sich Menschen ihre Augen in religiösen Wahnvorstellungen (oft unter Berufung auf Matthäus

5,29) komplett mit ihren Fingern heraus (3, Zusammenfassung bei 5). Axenfeld hat bereits vor fast 110 Jahren experimentell nachgewiesen, dass ein Auge solcherweise innerhalb von nicht einmal einer Minute aus der Orbita entfernt werden kann (1).

Der vollständige, akzidentelle Verlust eines Auges („loses“ bzw. „verlorenes“ Auge) ist sehr selten. Er wurde vereinzelt im Rahmen eines Verkehrsunfalls – hier am ehesten durch eine massive Orbitakompression (= indirekte Austreibung des Bulbus, in der Regel mit erheblicher Frakturierung der Augenhöhle) bedingt - mitgeteilt (11). Häufiger als das komplett „lose Auge“ ist eine Dissektion von Nervus opticus und Augenmuskeln, wobei das Auge noch von Gewebs- bzw. Muskelresten in oder vor der Orbita gehalten wird (6,8), sowie eine unmittelbar retrobulbär liegende Dissektion des Sehnerven ohne Muskelabriss (Avulsio nervi optici) (2). Charakteristisch für die weit überwiegend einseitige Avulsio bulbi (Definition: kompletter oder inkompletter traumatischer Ausriss des Auges mit Durchtrennung des Sehnerven und eines oder mehrerer Augenmuskeln) sind längere Muskelstümpfe (Abriss der Muskeln meist an der Muskel-Sehnen-Grenze). Typisch ist auch, dass Sehnerv und seine Scheiden an unterschiedlichen Stellen reißen (7). Der Sehnerv weist bei der Avulsio bulbi 2 typische Dissektionsorte auf, nämlich – seltener - retrobulbär, und – wie hier und häufiger - im Bereich des Canalis opticus bzw. prächiasmal (3-6,8,9). Insofern kommt es im Rahmen einer Avulsio bulbi nicht ganz selten auch zu kontralateralen Gesichtsfeldausfällen und subarachnoidalen Hirnblutungen (4,5,8,11). Üblicherweise ist die Avulsio bulbi mit erheblichen intraokularen Veränderungen (vor allem Blutungen, Orariss und Netzhautablösung) assoziiert (6-10). Die unauffällige intraokulare Morphologie im vorliegenden Fall spricht dafür, dass die Selbst-Enukleation „kurz und schmerzlos“, ja geradezu „meisterhaft“ erfolgte. Für eine ausführlichere Darstellung der Avulsio bulbi wird auf 9 verwiesen.

Literatur:

- 1) Axenfeld TH. Ueber Luxation, Zerstörung und Herausreissung des Augapfels als Selbstverstümmelung bei Geisteskranken. Z Augenheilkd 1899; 1: 128-151
- 2) Chaudry IA, Shamsi FA, Al-Sharif A, Elzaridi E, Al-Rashed W. Optic nerve avulsion from door-handle trauma in children. Br J Ophthalmol 2006; 90: 844-846
- 3) Gorin M. Self-inflicted bilateral enucleation. Arch Ophthalmol 1964; 72: 225-226
- 4) Khan JA, Buescher L, Ide CH, Pettigrove B. Medical management of self-enucleation. Arch Ophthalmol 1985; 103: 386-389
- 5) Krauss HR, Yee RD, Foos RY. Autoenucleation. Surv Ophthalmol 1984; 29: 179-187
- 6) Lang GK, Bialasiewicz AA, Röhr WD. Beidseitige traumatische Avulsio bulbi. Klin Monatsbl Augenheilkd 1991; 198: 112-116
- 7) Morris WR, Osborn FD, Fleming JC. Traumatic evulsion of the globe. Ophthalmic Plast Reconstr Surgery 2002; 18: 261-267
- 8) Pillai S, Mahmood MA, Limaye SR. Complete evulsion of the globe and optic nerve. Br J Ophthalmol 1987; 71: 69-72
- 9) Rohrbach JM. Avulsio bulbi. In Rohrbach JM, Steuhl K-P, Knorr M, Kirshhof B. Ophthalmologische Traumatologie. Stuttgart: Schattauer 2002: 253-257
- 10) Stefani FH. Kontusion und Luxation des Bulbus mit Optikusabriss bei frontalem Schädeltrauma. Klin Monatsbl Augenheilkd 1976; 163: 204-209
- 11) Tillmann W. Luxatio und Avulsio bulbi durch Verkehrsunfälle. Klin Monatsbl Augenheilkd 1976; 169: 358-362



(10) Unklarer Orbitatumor

Zur Vorgeschichte: Patient FC *21.10.1976, im September 2007 Doppelbilder und linksseitigen Exophthalmus aufgetreten. Unter der Verdachtsdiagnose „Myositis“ wurde außer Haus eine i.V. Steroidbehandlung begonnen. Hierauf erfolgte eine rasche Besserung der Symptome, jedoch keine vollständige Rückbildung. Im April 2008 erfolgte die Vorstellung an unserem Hause wegen persistierender Lidschwellung und linksseitiger Proptosis (3 mm).

Aufnahmebefund: Visus R: 1,0 ; L:0,8 Tensio R/L: 15 mmHg. VAA R: unauffällig; L: Proptosis 3mm, deutliches Lidödem. Fundus R/L: unauffällig

MRT Orbita: Diffuse Infiltration des retrobulbären Fettgewebes, Schwellung der Tränendrüse, Verdickung der geraden Augenmuskeln.

CT Thorax: Rarifizierte Lungengerüststruktur mit multiplen wabigen Hohlraumbildungen, ohne Darstellung von Lungennoduli, mediastinal vermehrte Lymphknoten bis 11 mm Durchmesser.

Orbitabiopsie: (HE, EVG, Immunhistochemie) Gewebe von der Orbita, Anteile knotig strukturierten, reifen Fettgewebes mit Fettgewebnekrosen, lymphozytär dominierten entzündlichen Infiltrat. Das Infiltrat zeigt eine gemischte reaktive Lymphozytenpopulation (CD3, CD20) mit Ausbildung von Lymphfollikeln. Zusätzlich Makrophagen, Histiocyten, Plasmazellen, vereinzelte eosinophile Granulozyten.

Behandlung: Megadosis Kortison i.V. (1g/die für 3 Tage) rasche Besserung des Befundes. Erneute Verschlechterung Juni 2008, erneute stat. Aufnahme. Weitere Anamnese Schwächegefühl unproduktiver Husten Belastungsdyspnoe kein Fieber oder Nachtschweiß kein Raynaud-Phänomen, keine Arthralgien, Nikotinabusus.

Bronchoskopie: Biopsate: leichte fokale, unspezifisch entzündliche Infiltrate Lavage: erhöhte OKT 6-positive Zellen, Mittelgradige Eosinophilie

Labor: (unter Steroiden) außer Rheumafaktoren (37+) und grenzwertig ANA unauffällig. (Autoantikörper, ENA-Antikörper, ANCA, HLA B 27)

Diagnose: Aufgrund des thorakalen CT in Zusammenhang mit dem Alter und der Nikotinanamnese v.a. Adulte Form der Langerhans-Zell-Histiozytose, dazu passt die in der BAL nachgewiesene Erhöhung der OKT 6 Zellen auf 2% und die Eosinophilie. In der Literatur wird eine Erhöhung der OKT 6 Zellen >5% als beweisend für eine LHC angegeben. Werte von 2-5% in Verbindung mit dem typischen CT-Befund sind aber ebenfalls beweisend. Zudem wurde die Lavage unter Steroiden durchgeführt.

Langerhans-Zell-Histiozytose (LHC) Histiozytosis X bis 1983 (Eosinophiles

Granulom, Hand-Schüller-Christian-Syndrom, Letterer Siwe Syndrom)

Die LHC stellt die häufigste Histiozytose dar. In der Orbita jedoch für nur 1% der Läsionen verantwortlich (24% aller Patienten mit LHC haben einen orbitalen Befall). Die Einteilung erfolgt nach uni- oder multifokalen Organbefall. Ätiologisch stellt sich die Frage nach einer reaktiven Entzündung versus einer neoplasmatichen Läsion.

Weitere Behandlung: Nikotinkarenz, 100 mg Kortison pro Tag, sehr langsame Reduktion über Monate.

Die Prognose sei bei reinem orbitalem Befall gut, bei Multisystemerkrankung variabel. Falls Steroide allein nicht zur Remission führen, wäre die Gabe von Zytostatika zu erwägen.

In Kenntnis der Diagnose des Lavagebefundes erfolgte eine erneute Befundung der Orbitabiopsie. Innerhalb des entzündlichen Infiltrates kein Nachweis von S100-Protein-positiven oder CD1a-positiven Langerhanszellhistiozyten. Reichlich CD8-positiv Lympozyten; reichlich Makrophagen und Fettgewebsnekrosen, zahlreiche CD34-positiv Zellen.

Diagnose: Chronische, teils lymphozytäre teils xanthomatöse Entzündung. Kein Nachweis einer Langerhans-Zell-Histiozytose.

Diskussion: Langerhans-Zell-Histiozytosen sind eher Krankheitsbilder der Jugend. Mögliche Differentialdiagnosen sind: Erdheim-Chester disease (ECD), adult-onset-associated xanthogranuloma, und necrobiotic xanthogranuloma mit Paraproteinämie. Hierzu passen würde auch die xanthogranulomtösen Veränderungen der Haut und das Fehlen der S 100 positiven Zellen. Wegweisend im vorliegenden Fall sind die thorakalen Befunde. Zu diskutieren wäre, ob die Biopsie aus dem Randgebiet der eigentlichen Läsion kommt oder gar zwei unterschiedliche Krankheitsbilder vorliegen.

Literatur: Eyelid, Conjunctival, and Orbital Tumors and Intraocular Tumors: An Atlas and Textbook. Jerry A. Shields and Carol L. Shields
Albert & Jakobiec's Principles and Practice of Ophthalmology, 3rd Edition 2008 Elsevier



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

XXXVI. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen in Schwerin

Patient EK, 17.09.1961
1 HE-Schnitt, Histologie Nr. E/07/14142.0

Dr. M. Schargus
Augenklinik der Julius-
Maximilians-Universität Würzburg
Josef Schneider Str. 11
97080 Würzburg
Marc.Schargus@gmx.de

Vortrag 11 – Schmerzhafter Exophthalmus

Anamnese, klinischer Befund und Verlauf

Eine 45 jährige Patientin wurde mit seit 4 Monaten bestehendem unklaren Exophthalmus des rechten Auges mit Druck- und Kopfschmerzen zur weiteren Abklärung in unsere Klinik überwiesen. Anamnestisch gab die Patientin keine weiteren Grunderkrankungen an. Extern wurde bereits eine Magnetresonanztomographie (MRT) der Orbita durchgeführt, die einen intrakonalen Tumor von ca. 2 cm Durchmesser zeigte. Der Prozess zeigte ein muskelisointenses Signal T1 nativ bei deutlicher Signalsteigerung in der T2 Gewichtung. Nach Kontrastmittelgabe kam es initial zu einem fleckigen intratumoralen Enhancement, in der Spätphase zu einer homogenen KM-Aufnahme. Echographisch zeigte sich eine hyporeflektive, scharf begrenzte intrakonale Raumforderung direkt hinter dem Bulbus mit einer Größe von 17 x 16 x 18 mm. Das A-Bild wies eine unregelmäßige mittlere Reflektivität auf mit einem Abfall der Reflektivität nach posterior, passend zu einem mittleren Winkel Kappa. Die Farbduplexuntersuchung zeigte eine mäßiggradige Vaskularisation des Tumors. Bei einem Visus von 1,0 ohne Gesichtsfelddefekte wurde zunächst der Prozess beobachtet. Bei persistierend stark beeinträchtigender Druck- und Kopfschmerzsymptomatik wurde 8 Monate später eine chirurgische Exzision durchgeführt. Nach lateraler Orbitotomie konnte der Tumor stumpf aus dem intrakonalen Gewebe herausgeschält werden, wobei es zu keinen stärkeren Blutungen kam. Der postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos.

Histopathologischer Befund

Circa 1,6 x 1,0 x 0,7 cm große, glatt und faserartig begrenzte, pralle, dunkelbläuliche Gewebeprobe. Das Gewebe zeigt makroskopisch auf den Schnittflächen eine dunkelrot-schwärzliche schwammartige Oberflächenstruktur. Mikroskopisch zeigen sich große Gefäßkanäle, die mit Erythrozyten angefüllt sind. Die Gefäßräume sind durch flaches, einschichtiges Endothel ausgekleidet. Im umgebenden Stroma finden sich überwiegend Fibroblasten und Mucineinlagerungen. Entzündungszellen und Lymphozyten fehlen.

Diagnose

Kavernöses Hämangiom der Orbita

Kommentar

Bei etwa 5-7% aller Orbitatumoren handelt es sich um kavernöse Hämangiome. Das kavernöse Hämangiom, ein Hamartom ohne malignes Potential, ist damit der häufigste Orbitatumor des Erwachsenen. Die Ätiologie ist unbekannt, einige Autoren vermuten eine vaskuläre Malformation als Ursache. Am häufigsten ist die Altersgruppe der 4.-5. Lebensdekade betroffen, Frauen sind etwas häufiger betroffen. Im Gegensatz zum kapillären Hämangiom bildet es sich nicht spontan zurück, sondern wächst langsam progredient.

Aufgrund der häufig intrakonalen Lage können Aderhautfalten, Exophthalmus, Motilitätsstörungen und orbitale Schmerzen auftreten. Selten tritt als Komplikation eine Optikuskompression auf, da die Orbitaspitze meist ausgespart bleibt. Falls keine Teilthrombosierung vorliegt, zeigt sich im Ultraschall-A-Bild charakteristischerweise ein scharf begrenzter, hochreflektiver Tumor mit mittlerem Winkel Kappa (Winkel zwischen einer parallel zur Basislinie verlaufenden Gerade und einer angenommenen Linie, die durch die Spitzen der Tumorzacken läuft). Im B-Bild lässt sich der scharf begrenzte Tumor als rundliche, hyporeflektive Struktur ebenfalls gut vom orbitalen Fettgewebe und anderen Strukturen abgrenzen.

Im CT zeigt sich das kavernöse Hämangiom als scharf begrenzte, rundliche Läsion mit homogener Kontrastmittelaufnahme.

In der MRT erscheint der Tumor im T1 gewichteten Bild homogen hypointens, in der T2 gewichteten Phase homogen hyperintens zum umgebenden Fettgewebe.

Differentialdiagnostisch kommen andere scharf begrenzte Orbitatumoren in Betracht, wie z.B. Schwannome, Hämangioperizytome, fibröse Histiozytome und Neurofibrome. Histologisch gibt es meist keine diagnostischen Schwierigkeiten beim kavernösen Hämangiom, lediglich das Lymphangiom kann gelegentlich differentialdiagnostische Probleme bereiten.

Solange sich keine Kompressionszeichen des N. Optikus zeigen, kann zugewartet werden, andernfalls ist die chirurgische Entfernung die Therapie der Wahl. Als Zugang hat sich die laterale Orbitotomie bewährt, da der Tumor am häufigsten im lateralen Anteil des Konus liegt. In Einzelfällen wurde über erfolgreiche mediale Orbitadekompressionen ohne komplette Hämangiomresektion berichtet, bei denen aufgrund der schwierigen Lage eine komplette Exstirpation nicht möglich war. Meist lässt sich der Tumor gut durch eine sorgfältige Präparation aus dem umgebenden Gewebe herauslösen. Falls die Gefahr besteht, dass der N. Optikus verletzt werden könnte, ist auch eine Teilresektion statthaft, da Rezidive in diesen Fällen nicht beschrieben worden sind. Eine intraoperative Schnellschnittdiagnostik ist jedoch ratsam, da Verwechslungen mit anderen Tumoren auftreten können.

Literatur

Rohrbach JM, Lieb WE (1998): Tumoren der Auges und seiner Adnexe, Stuttgart, New York, Schattauer Verlag, 175-178

Gloor B, Kalmann A (1992): Neoplastische Raumverdrängung in der Orbita. I. Übersicht: Hämangiom, Lymphangiom und embryonales Rhabdomyosarkom. Kl. Monatsbl. Augenheilkd 201: 291-301

Garner A (1988): Cavernous haemangioma of the orbit: A consideration of its origin and development, Orbit, 7:149-56

Leatherbarrow B, Noble JL, Lloyd IC (1989): Cavernous haemangioma of the orbit, Eye; 3:90-9



XXXVI. Jahrestagung Deutschsprachiger Ophthalmopathologen Schwerin 2008



Fall Nr. 12

Seltener Tränendrüsentumor

S. Butros

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

Klinik:

Ein 87-jähriger Patient stellte sich in unserer Klinik mit einem seit mehreren Jahren bekannten verschieblichen Tumor im Bereich des linken temporalen Oberlides vor. Der Tumor war nicht druckschmerzhaft und habe an Größe innerhalb der letzten Monate zugenommen. Bereits im Jahr 2002 wurde der Patient erstmals in unserer Klinik untersucht. Damals wurde eine Exzision des Tumors empfohlen, die der Patient jedoch ablehnte.

Die Beurteilung der Tumorausdehnung erfolgte mit der MRT. Hier zeigte sich ein inhomogener, scharf begrenzter Tumor im Bereich der Tränendrüse, welcher den Bulbus nach medial unten verdrängte. Die Raumforderung infiltrierte nicht das umliegende Gewebe oder den Bulbus, und zeigte eine starke Kontrastmittelanreicherung. Die Tumorausdehnung betrug 2,3 x 1,5 x 2,7 mm. Es bestand der Verdacht auf einen gutartigen, von der Tränendrüse ausgehenden Tumor. Es erfolgte eine chirurgische Tumorexzision in toto über einen transpalpebralen Zugang unterhalb der lateralen Orbitakante.

4 Monate nach Tumorexzision ist bei dem Patienten bisher kein Rezidiv aufgetreten.

Histologie:

Makroskopischer Befund:

Glatt begrenzter, nicht infiltrativer, weißlicher Tumor.

Mikroskopischer Befund:

Der exzidierte Tumor wurde mit Hematoxylin-Eosin und PAS gefärbt. Die histologische Untersuchung zeigte Anteile von Tränendrüsenngewebe, angrenzend an einen von einer fibrösen Pseudokapsel begrenzten Tumor. Der Tumor war aus einer stromalen, sowie einer epithelialen Komponente aufgebaut. Stellenweise waren die duktaalen Strukturen von einer inneren kuboiden Epithelzellschicht und einer äußeren Schicht, dem Myoepithel begrenzt. Das Myoepithel geht unmerklich in das Stroma über und gewinnt hierdurch Anschluss an die stromale Komponente. Die stromale Komponente zeigte spindelförmige sowie polyedrische Zellen. In manchen Bereichen des epithelialen Anteils, zeigten die duktaalen Komponenten eine Differenzierung in squamöse Formationen und bildeten Inseln von Zellen mit vesikulären, runden bis ovalen prominenten Nukleoli und klarem eosinophilem Zytoplasma. Des Weiteren zeigten sich gelegentlich Mitosen.

Diagnose:

Maligner Misch tumor der Tränendrüse entstanden aus einem pleomorphen Adenom.

Kommentar:

Das pleomorphe Adenom ist der häufigste epitheliale Tränendrüsentumor (50% der epithelialen Tränendrüsentumore (1-4)). Er tritt bevorzugt im 40.-50. Lebensjahr auf und ist ein derber, langsam wachsender, scharf begrenzter, gutartiger Misch tumor. Männer (60 %) sind häufiger betroffen als Frauen (40%) (1,3,5). Sehr selten entsteht das pleomorphe Adenom im palpebralen Anteil der Tränendrüse. In den meisten Fällen ist jedoch der orbitale Anteil der Tränendrüse involviert (3,4,6,10). Die Patienten stellen sich meist mit einer Ptosis und einem langsam wachsenden, schmerzlosen Tumor vor, welcher den Bulbus nach medial unten verlagert.

Der Tumor sollte frühzeitig komplett mit der Pseudokapsel exzidiert werden, da sehr häufig Rezidive v.a. nach inkompletter Tumorexzision oder nach einer Biopsie entstehen, mit der

Gefahr der malignen Transformation (1,4,5). Erfolgt eine maligne Transformation des Tumors spricht man von einem malignen Misch tumor der Tränen drüse, welcher sehr selten nach Jahren auch spontan aus einem pleomorphen Adenom entstehen kann (5). In wenigen Fällen wurde von einem pleomorphen Adenom berichtet, welches posttraumatisch entstanden ist (7,8,9).

Die Rezidivhäufigkeit des pleomorphen Adenoms liegt innerhalb von 15 Jahren bei ca. 30% (11). Es wird angenommen, dass ca. 10% der benignen Tumore nach initialer Therapie innerhalb von 20 Jahren, und ca. 20% innerhalb von 30 Jahren maligne entarten (10,11).

Die bisher beschriebenen malignen Misch tumore der Tränen drüse zeigten eine ausgeprägte strukturelle Variabilität im Aufbau, sowohl untereinander, als auch - wie in unserem Fall - innerhalb des Tumors. Dies kann zu erheblichen Problemen bei der klinischen und histopathologischen Diagnose führen. Charakteristisch für den benignen Misch tumor und fast immer zu sehen sind tubuläre Strukturen und ein myxoides Stroma. Die duk talen Strukturen werden durch ein zweischichtiges Epithel begrenzt. Die innere Schicht kann Mukus sezernieren oder einer squamösen Metaplasie unterliegen. Die äußere Schicht scheint einer myxoiden, fibrösen oder knorpelartigen Metaplasie in Bindegewebszellen zu unterliegen. Hierdurch entsteht das variable Zellbild des stromalen Anteils. Durch immunhistochemische Färbungen des Tumors konnte gezeigt werden, dass die epitheliale, bzw. squamöse Komponente sich aus dem duk talen Epithel herausbildet, und manche Zellen des Stromas und des Myoepithels der Tränen drüse sich zu Bindegewebszellen des benignen und malignen Misch tumors entwickeln (13).

Definitionsgemäß besteht der maligne Misch tumor zusätzlich zu dem charakteristischen histologischen Zellbild des pleomorphen Adenoms aus Arealen, die karzinomatös sind. Normalerweise besteht die maligne Komponente aus einem Adenokarzinom, oder selten einem Plattenepithelkarzinom. Es wurde jedoch auch von malignen Misch tumoren der Tränen drüse berichtet, welche sowohl eine sarkomatöse, aber auch eine Talgdrüsen-ähnliche Differenzierung annehmen (12).

Unser maligner Misch tumor der Tränen drüse enthält Areale einer squamösen Differenzierung innerhalb der Ausführungsgänge. Dies wird von einigen als Plattenepithelkarzinom, entstanden aus einem benignen Misch tumor, eingestuft.

Literatur:

- (1) Auran J, Jakobiec FA, Krebs W. Benign mixed tumor of the palpebral lobe of the lacrimal gland. Clinical diagnosis and appropriate surgical management. *Ophthalmology*, 1988; 1995: 90-99
- (2) Luxenberg MN. Pleomorphic adenoma of the lacrimal gland. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 560-561
- (3) Parks SL, Tyrone Glover A. Benign mixed tumors arising in the palpebral lobe of the lacrimal gland. *Ophthalmology* 1990; 97: 526-530
- (4) Vangveeravong S, Katz SE, Rootman J, White V. Tumors arising in the palpebral lobe of the lacrimal gland. *Ophthalmology* 1996; 103: 606-612
- (5) Shields JA, Shields L. Malignant transformation of presumed pleomorphic adenoma of lacrimal gland after 60 years. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 1403-1405
- (6) Yamada T, Kato T, Hayasaka S, Hayasaka Y. Benign pleomorphic adenoma arising from the palpebral lobe of the lacrimal gland associated with elevated intraocular pressure. *Ophthalmologica* 1999; 213: 269-272
- (7) Hsu H-C. Posttraumatic benign pleomorphic adenoma of the lacrimal gland. *Ophthalmologica* 2001; 215: 235-237
- (8) Abassi-Bakir D et al. Posttraumatic adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1998; 98: 339-342
- (9) Wharton JA, O'Donnell BA. Unusual presentation of pleomorphic adenoma and adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland. *Aust NZ J Ophthalmol* 1999; 145-148
- (10) Rose GE, Wright JE: Pleomorphic adenoma of the lacrimal gland. *Br J Ophthalmol* 1992; 76: 395-400
- (11) Font RL, Gamel JW. Epithelial tumors of the lacrimal gland. An analysis of 265 cases; in Jakobiec FA (ed): *Ocular and adnexal tumors*. Birmingham, Aesculapius, 1978, pp 787-805
- (12) Witschel H, Zimmermann E. Malignant mixed tumor of the lacrimal gland. *Graefe's Archive* 1981; 216: 327-337
- (13) Grossniklaus HE et al. Immunohistologic properties of benign and malignant mixed tumor of the lacrimal gland. *Am J Ophthalmol* 1990; 110: 540-549

MYOEPITHELIALES KARZINOM DER TRÄNENDRÜSE

Ernst R. Büchi, Rue du Lac 39, CH – 1800 Vevey, tél. +41 21 925 2121, fax -25

Mit herzlichem Dank an Frau Dr. Sylvie Uffer, Hôpital Ophtalmique Jules Gonin, Lausanne

ANAMNESE

Patient: Herr H.C., geb. 1952.

PRK bds 1999 wegen Hypermetropie und Astigmatismus bds in Thonon (F).

August 2000: unregelmässige Diplopie. Orthoptik völlig normal !? CT: kleine, gut begrenzte, extra-
konische Masse im Bereich der Tränendrüse rechts. Keine Knochenerosion.

Man verzichtet auf eine Biopsie oder diagnostische Exzision des Tumors. Er sei „auf keinen Fall“
verantwortlich für die Diplopie. Vorschlag: CT und IRM in 6 Monaten.

Keine Kontrolle bis Juni 2007!

Juni 2007: Exophthalmus OD, konjunktivale Hyperhämie, Ptosis RUL. Visus ca. 0.8 cc.

IRM Juli 2007: Vergrösserung der bekannten Masse, aber ohne lokale Infiltration. Aspekt heterogen.

Okt. 2007: Laterale Orbitotomie mit Osteotomie, Exzision des Tumors der Tränendrüse rechts (zu ca.
90 %). 10% des Tumors unter dem Orbitadach verbleiben in situ.

Pathologie: Pleomorphes Adenom mit Transformation in ein myoepitheliales Karzinom.

IRM Ende Oktober 2007: Rest oder Rezidiv eines Tumors der rechten Tränendrüse, mit Infiltration des
Orbitadaches. Sekundäre Exophthalmie OD. Keine Metastasen. Keine Infiltration der
Meningen/Hirnhäute. CT Thorax und Abdomen: tumorfrei.

Anfang November 2007: Neurochirurgie : Keine klaren neurologischen Symptome. Status wenig
verändert. Dennoch Mitte November 2007 fronto-orbitale Kraniotomie mit praktisch totaler Exzision
des Resttumors. Post-operative Entwicklung normal. Keine Beschwerden ausser einigen Schmerzen.

Januar bis März 2008 : externe Radiotherapie, Totaldosis 60 Gy.

Behandlung im Allgemeinen sehr gut toleriert.

Status April 2008: AV cc 0.67/1.0. Hintere subkapsuläre Katarakt bds, R > L. FO normal. Hertel 12/11
mm. Keine Beschränkung der Augenmotilität.

Der Patient kehrt zurück zur behandelnden Ophthalmologin. IRM vorgesehen im Sommer 2008.

PATHOLOGIE

Makroskopie:

Ein weiss-gelbliches Knötchen, sowie ein weiss-graues Knötchen im Zusammenhang mit einer
Unterbrechung der Kapsel.

Mikroskopie:

Das weiss-gelbliche Knötchen entspricht einem pleomorphen Adenom. Zahlreiche Tubuli mit einer
doppelschichtigen Wand enthalten ein eosinophiles Material. Andere Bereiche zeigen
mesenchymatöse Zellen umgeben von hyalinem Material. Die Kapsel ist an mehreren Orten infiltriert.
Man findet ein wenig Tränendrüse ausserhalb der Kapsel.

Das graue Knötchen besteht aus mehreren, zum Teil zusammenhängenden Lobuli. Sie enthalten teils
polygonale Zellen, teils Bündel von spindelförmigen Zellen, mit hellem oder eosinophilem Zytoplasma.
Die Kerne sind vesikulär, von unterschiedlicher Grösse. An einigen Stellen findet man eine
epidermoide Metaplasie (Keratinglobuli). Der Tumor infiltriert massiv die Kapsel und das benachbarte

Gewebe. Die Zellen sind diffus positiv für Panzytokeratin, und fokal positiv für Actin, S-100, und GFAP. Das Ki67 zeigt zahlreiche Mitosen.

Diagnose: Myoepitheliales Karzinom ex-pleomorphem Adenom der Tränendrüse rechts.
Malignes Potential unbekannt.

KOMMENTAR

Die epithelialen Tumoren der Tränendrüse sind zu etwa 50% pleomorphe Adenome, der Rest eine Reihe von verschiedenen Karzinomen (1,2). Das Myoepitheliom der Tränendrüse ist sehr selten (1,3-7). Es wird definiert als ein gutartiger Tumor dessen neoplastische Zellen eine myoepitheliale Differenzierung und zu weniger als 10% eine duktale Komponente vorweisen (8).

Die epithelialen Tumoren der Speichel- und Tränendrüsen können als Ausdruck eines Spektrums interpretiert werden. Einerseits bestimmt der Ursprung zwischen den Acini und dem terminalen Duktus die Histologie, andererseits auch der Beitrag der myoepithelialen Zellen und ihrer biosynthetischen Produkte (z.B. monomorphes vs. pleomorphes Adenom) (1,4). Das Myoepitheliom kann als meist monomorphe Proliferation des lobulären Endes des Spektrums verstanden werden (4).

Ein Karzinom assoziiert mit einem pleomorphen Adenom findet man in den Speicheldrüsen in etwa 6% der Fälle (9). Das myoepitheliale Karzinom ist extrem selten; in der Tränendrüse wurden wohl bisher nur 3 Fälle beschrieben (2,10,11).

Für Myoepitheliome wurden verschiedene Klassifikationen von morphologischen und zellulären Subtypen vorgeschlagen (2,4,8), z.B. spindle cell, plasmacytoid, epithelial, clear cell, und mixed (8). Normale myoepitheliale Zellen sind immunhistologisch positiv für Actin, Myosin, Vimentin, S-100 protein, GFAP, und Keratin (2). In Tumoren ist die Expression variabel.

Okudela et al. (7) und Bolzoni et al. (6) präsentieren eine Synopsis der bislang bekannten Fälle.

Der klinische Verlauf dieser seltenen myoepithelialen Tumoren ist im allgemeinen langsam. Die Symptomatik ist meist orbitabezogen, vor allem Exophthalmus und Diplopie (1-7,10, dieser Fall). Die Behandlung ist hauptsächlich chirurgisch. Meist wird auf eine zusätzliche Bestrahlung verzichtet. Die Prognose ist unklar. In 2 der beschriebenen Fälle (2, 10) bestand nach 2-3 Jahren kein Rezidiv. Lebenslängliche Kontrollen werden jedoch empfohlen.

REFERENZEN

1. Heathcote JG, et al. A spindle-cell myoepithelioma of the lacrimal gland. Arch Ophthalmol 1990; 108: 1135-1139.
2. Ostrowski ML, et al. Clear cell epithelial-myoepithelial carcinoma arising in pleomorphic adenoma of the lacrimal gland. Ophthalmology 1994; 101: 925-930.
3. Pasquale S, et al. Epithelioid myoepithelioma of lacrimal gland. Virchows Arch 2005; 446: 97.
4. Grossniklaus HE, et al. Myoepithelioma of the lacrimal gland. Arch Ophthalmol 1997; 115: 1588-1590.
5. Font RL, Garner A. Myoepithelioma of the lacrimal gland : report of a case with spindle cell morphology. Br J Ophthalmol 1992; 76: 634-636.
6. Bolzoni A, et al. Benign myoepithelioma of the lacrimal gland: report of a case. Eur Arch Otorhinolaryngol 2005; 262: 186-188.
7. Okudela K, et al. Myoepithelioma of the lacrimal gland: report of a case with potentially malignant transformation. Pathology International 2000; 50: 238-243.
8. Dardick I, et al. Myoepithelioma - new concepts of histology and classification: a light and electron microscopic study. Ultrastruct Pathol 1989; 13: 187-224.
9. Carcinoma ex mixed tumor. In: Ellis GL, Auclair PL. Tumors of the salivary glands. Atlas of tumor pathology, third series, fascicle 17. Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C., 1996; 228-238.
10. Chan WM, et al. Primary epithelial-myoepithelial carcinoma of the lacrimal gland. Arch Ophthalmol 2004; 122: 1714-1717.
11. Herrera GA. Light microscopic, ultrastructural and immunohistochemical spectrum of malignant lacrimal and salivary gland tumor, including malignant mixed tumor. Pathobiology 1990; 58: 312-322.



**XXXVI. Jahrestagung der
Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP),
Schwerin, 16. und 17. September 2008**

Patient H.M., * 11.10.1949
Unsere Ophthalmopathologie-Nr. 43676
1 PAS-Schnitt

Dr. C. Huchzermeyer
Univ.-Augenklinik
Erlangen

**Zur Differentialdiagnose des sekundären Winkelblockglaukoms
bei Rubeosis iridis mit optisch trüben Medien**

Klinik:

Ein 59-jähriger Patient stellte sich mit schmerzfreier Rötung des linken Auges seit drei Tagen und „verschwommenem Sehen“ seit einigen Wochen vor (bei einem Visus von LSdP ein grober Euphemismus). Der Augeninnendruck lag bei 31 mm Hg.

Der Patient stand unter Dauertherapie mit Marcumar wegen Arrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern. Außerdem bestand ein Cor pulmonale aufgrund einer pulmonalen Hypertonie bei COPD.

Klinisch fanden sich am betroffenen linken Auge eine deutliche Hornhaut-Endothel-Epitheldekompensation, eine ausgeprägte Rubeosis iridis mit Verlegung des Kammerwinkels, zirkuläre hintere Synechien und eine dichte Cataracta brunescens. Ein Funduseinblick war deshalb nicht möglich.

In der Echographie zeigte sich der Bulbus von einer niedrig- bis mittelreflektiven, solide wirkenden Masse mit eher regulärer Binnenstruktur vollständig ausgefüllt. Eine Vaskularisierung („Schwirren“) war im A-Bild nicht nachweisbar. Vor der Papille fand sich ein, im Vergleich zur Umgebung, hyporeflektiver Bereich.

Da der echographische Befund zu einem malignen Melanom passte, erfolgt die Enukleation des blinden Auges. Postoperativ (vor Fixation) zeigt sich, dass der Bulbus nicht mit einem soliden Tumor, sondern vielmehr mit einer dunklen Flüssigkeit gefüllt ist, die von einem körnigen Material durchsetzt ist.

Makroskopie:

Der vorliegende Bulbus misst anterior-posterior 21 mm, vertikal 23 mm, horizontal 23 mm. Der Optikus liegt auf einer Länge von 5 mm schräg angeschnitten vor. Die Durchleuchtbarkeit ist vollständig aufgehoben. Es findet sich kein Hinweis auf eine extrasklerale Tumorausbreitung.

Nach vertikaler Eröffnung zeigt sich, dass der Bulbus vollständig von einem dunklen bräunlichen Material mit wirbelartigen Aufhellungen ausgefüllt ist. Die Netzhaut ist vollständig abgehoben und liegt der Linsenrückfläche an.

Mikroskopie:

Die Vorderkammer ist tief und enthält ein PAS-positives, zellarmes Exsudat. Die Iris weist eine deutliche Rubeosis iridis auf, mit Verlegung und angedeuteter Endothelialisierung des Kammerwinkels. Außerdem ist sie breitbasig mit der Linse synechiert und bildet eine Okklusionsmembran über der Pupille. Im Bereich der Iriswurzel finden sich Makrophagen mit reichlich Pigment beladen, was als Hinweis auf Nekrosen bei deutlicher okulärer Hypertension gedeutet werden kann.

Die Linse zeigt sich insgesamt deutlich verdickt und weist eine fibröse Pseudometaplasie auf. Zwischen Pars plana und Linse ist ein fibrovaskuläres Gewebe im Sinne einer zyklitischen Membran gelegen.

Die Retina ist vollständig abgelöst, weist deutliche Degenerationszeichen auf und liegt in weiten Teilen der Linsenrückfläche unmittelbar an. Sie geht zentral trichterförmig von der Papille aus.

Subretinal findet sich ein ausgedehntes PAS-positives Exsudat, welches von Ansammlungen nekrotischer Zellen mit zahlreichen Erythrozyten durchsetzt ist. Das Pigmentepithel liegt weitestgehend an, die Choroidea ist in den vorliegenden Schnitten regelrecht.

Histologische Diagnosen:

- 1) Ausgedehnte Blutung zwischen sensorischer Retina und RPE,
- 2) sekundäres Winkelblockglaukom bei Rubeosis iridis,
- 3) zirkuläre hintere Synechien und Okklusionsmembran der Pupille,
- 4) Cataract mit fibröser Pseudometaplasie,
- 5) zyklitische Membran,
- 6) Verdacht auf choroidale Neovaskularisation.

Kommentar:

Nach der ausführlichen histologischen Untersuchung konnte die echographische Diagnose eines malignen Melanoms der Aderhaut, welches den Bulbus vollständig ausfüllt, nicht aufrechterhalten werden.

Stattdessen zeigte sich eine dichte, den Bulbus vollständig ausfüllende Blutung zwischen Retina und retinalem Pigmentepithel mit vollständiger Amotio.

Intraokuläre Blutungen können eine Reihe von Ursachen haben. Massive intraokuläre Blutungen treten häufig im Kontext von akzidentellem oder iatrogenem Trauma auf. Aber auch ein spontanes Auftreten ist möglich, und vor allem bei altersbedingter Makuladegeneration und bei Myopia magna beschrieben, insbesondere im Kontext von (häufig iatrogenen) Gerinnungsstörungen^{1,2,3}. Diese Blutungen sind häufig suprachoroidal.

Ein Trauma wäre im vorliegenden Fall als Blutungsursache denkbar, wird aber vom Patienten auch auf mehrfache Nachfrage verneint. Alternativ wäre an eine choroidale Neovaskularisation zu denken.

Literatur:

[1] Knox FA, Johnston PB; Spontaneous suprachoroidal haemorrhage in a patient with age-related macular degeneration on anticoagulation therapy; Eye 2002;16(5):669-70.

[2] Barsam A, Heatley CJ, Herbert L; Spontaneous suprachoroidal hemorrhage secondary to thrombolysis for the treatment of myocardial infarction; Clin Experiment Ophthalmol 2006;34(2):177-9.

[3] Maguluri S, Bueno CL, Fuller IB, Eagle RC Jr, Spell DW; Delayed suprachoroidal hemorrhage and factor VIII deficiency.



XXXVI. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen Schwerin, 16./17. September 2008

Martina C. Herwig
martina.herwig@ukb.uni-bonn.de

Programm-Nr. 14
Histologie-Nr. 08-123

Unklarer Bindehauttumor nach Schieloperation

Vorgeschichte

Ein 36-jähriger männlicher Patient stellte sich im März dieses Jahres mit der Überweisungsdiagnose "Wulstige Bindehautnarbe rechts nasal nach Schieloperation in der Kindheit, aktuell Größenzunahme" bei uns vor.

Der Patient berichtete, dass vor ca. 25-30 Jahren am rechten Auge eine Schieloperation durchgeführt worden sei. Die daraus resultierende Narbe am rechten Auge habe sich in der letzten Zeit vergrößert.

Bei der Vorstellung betrug der Visus beidseits ohne Korrektur 0,6. Im medialen Lidwinkel zeigte sich unter Einbeziehung der Karunkel eine wulstige, vaskularisierte tumoröse Veränderung mit zystischem Aspekt. Der Tumor bezog die obere Lidkante sowie das obere Tränenpünktchen mit ein unter Verlust von Wimpern. Eine orbitale Beteiligung konnte makroskopisch nicht ausgeschlossen werden, so dass auf Grund des klinisch recht ungewöhnlichen Bildes eine Kernspintomographie über den Hausarzt veranlasst und eine Probeexzision durchgeführt wurde.

Die weitere Behandlung ließ der Patient in der Universitätsklinik Tübingen durchführen, wo der Tumor Anfang April entfernt wurde.

Histopathologischer Befund (Bonn)

Makroskopisch: 7x4x6 mm große Gewebsprobe

Mikroskopisch: Das Präparat ist teils von nicht-verhornendem Plattenepithel, teils von Bindehautepithel überzogen. Der dicht unter dem Plattenepithel gelegene basaloide Tumor wächst in soliden Nestern aus monomorphen Zellen mit rund-ovalären Kernen ohne gesteigerte Mitoserate oder atypische Mitosen. Eine Palisadenstellung der äußeren Tumorzellreihen oder Retraktionsspalten können nicht eindeutig nachgewiesen werden. In der Tiefe zeigen sich regressive Verkalkungen. Diese Tumorzellareale gehen im Bereich des Übergangs "Plattenepithel - becherzellhaltiges Bindehautepithel" in ein vakuoliges Wachstumsmuster über. In den unterschiedlich großen Lumina ist PAS-positives Sekret nachweisbar. In der Tiefe weist dieser Anteil des Tumors mehr und mehr zellarme Matrix auf, welche vereinzelt kleine Tumorzellareale enthält, die schließlich wieder zu größeren Arealen konglomerieren. Diese Tumorzellen entsprechen morphologisch den eingangs beschriebenen monomorphen Zellen.

Die Heterogenität des Tumors zeigt sich in einem kleinen Areal mit sich verzweigenden und von Plattenepithel ausgehenden Tumorarmen, welche von einer lockeren und zellreichen Matrix umgeben sind. Innerhalb des Tumors imponieren kleine schleimartige PAS-positive Einschlüsse und Ausführungsgang-ähnliche Strukturen. In der Tiefe dieses Areals dominiert das zellreiche myxoide Stroma gegenüber vereinzelt Tumoringeln, welches unter Bildung einer Demarkationslinie in die zellarme Matrix des oben beschriebenen basaloiden Tumors übergeht.

Immunhistochemie:

Eine deutliche immunhistochemische Reaktion zeigte sich mit Ber-Ep4, Panzytokeratin, Zytokeratin 5/6, p63 und SMA, negativ hingegen war die Reaktion mit EMA, Zytokeratin 7, Zytokeratin 14, AFP, CEA, S100, Vimentin und GFAP. Die Proliferationsrate lag bei 5 - 10 % (MIB1).

Diagnose: Atypisches Basalzellkarzinom (?)

Differenzialdiagnosen

Adenoidzystisches Karzinom, Mukoepidermoid-Karzinom, Kollisions-Tumor

Diskussion

Der phänotypisch heterogene Tumor (gewonnen i.R. einer Probeexzision) führte bereits bei der Begutachtung durch die Bonner Ophthalmopathologen und Allgemeinpathologen zu einer Diskussion über die Entität des Tumors. Differenzialdiagnostisch wurde zuerst an ein adenoidzystisches Karzinom oder ein Mukoepidermoid-Karzinom gedacht, basierend auf dem teils basaloiden (mit z.T. vakuoliger Differenzierung) und teils drüsigen Phänotyp. An der Malignität des Tumors bestand zu keinem Zeitpunkt ein Zweifel.

In Tübingen wurde ein atypisches Basalzellkarzinom diagnostiziert, was abschließend durch die immunhistochemische Aufarbeitung bestätigt wurde. Eine nähere Betrachtung der aus Tübingen freundlicherweise zugesandten Schnittpräparate zeigte deutliche Unterschiede zu den uns vorliegenden Präparaten:

Die Schnittpräparate der Tübinger Augenklinik und Pathologie offenbarten einen aus basaloiden Zellnestern bestehenden Tumor mit kleinen Verkalkungen. Es zeigten sich adenoide und vakuolige Anteile unterschiedlichen Ausmaßes, welche phänotypisch eher untypisch für ein Basalzellkarzinom waren. Insgesamt erschien das Bild des Tumors - verglichen mit unseren Befunden - aber deutlich homogener.

Deshalb sollte man hier differentialdiagnostisch auch einen Kollisionstumor in Erwägung ziehen.

Über die Langzeitprognose des nun in toto entfernten Tumors kann man sich derzeit nur spekulativ äußern. Engmaschige Kontrollen erscheinen ratsam.

Literatur

- Beer TW, Shepherd P, Theaker JM (2000). Ber EP4 and epithelial membrane antigen aid distinction of basal cell, squamous cell and basosquamous carcinomas of the skin. *Histopathology* 37:218-223.
- Breuninger H, Sebastian G, Kortmann R.-D, Schwipper V, Werner J, Garbe C (2005). Deutsche Leitlinie: Basalzellkarzinom. Quelle: http://www.medizin.uni-tuebingen.de/uktmedia/Einrichtungen/Zentren/Tumorzentrum/PDF_Archiv-p-765/Therapieempfehlungen/TLL_Basalzell.pdf
- Levy J, Cagnano E, Benharroch D, Monos T, Lifshitz T (2006). Collision sebaceous and basal cell carcinomas of the eyelid. *Ann Diagn Pathol* 10:157-159.

Dr. Laura Bredow
Universitäts-Augenklinik
Killianstr. 5, 79106 Freiburg
Tel. 0761-2704001, Fax: 0761-2704057
email: laura.bredow@uniklinik-freiburg.de

Patient: EV geb. 19.02.1920
Histologienr.: 030171Ib
060971B3

HPV-negatives Bindehautpapillom mit Übergang in HPV-positives Bindehautkarzinom

Vorgeschichte

Eine 83-jährige Patientin stellte sich mit einer rötlichen, papillomatösen Bindehautveränderung in unserer Klinik vor. Über welchen Zeitraum diese Veränderung im nasal inferioren Quadranten der bulbären Bindehaut des linken Auges entstand, ist nicht bekannt. Die betroffene Bindehaut wurde chirurgisch entfernt und die Resektionsränder kryokoaguliert (siehe Histologischer Befund I). Ein Jahr später kam es zu einem ausgedehnten Rezidiv, welches begann, auf die Hornhaut überzuwachsen. Auch dieses Rezidiv wurde chirurgisch entfernt, es folgte vier Monate später noch eine Nachresektion. Alle drei Präparate zeigten histologisch ein vergleichbares Bild.

Histologischer Befund I

Histologienummer 030171Ib:

Makroskopischer Befund: halbkreisförmiges Bindehautpräparat der Größe 12 x 7 x 4 mm.

Mikroskopischer Befund: Es findet sich Bindehautepithel, welches eine starke Hyperplasie, jedoch nur geringe Dysplasie zeigt. Die Basalmembran ist intakt, das Stroma unauffällig: Bindehautpapillom. Eine HPV-Analyse mittels PCR mit dem Primermix PGM11, GP5+ und GP6+ fiel negativ aus, trotz Positivität für beta-Aktin DNA.

Weiterer Krankheitsverlauf

Kontrolltermine wurden von der Patientin nicht wahrgenommen. Die nächste Vorstellung in unserer Klinik erfolgte zwei Jahre später, da es bei der Patientin zu einem erneuten Tumorwachstum gekommen war, ebenfalls im nasal-inferioren Bereich der Konjunktiva des linken Auges (siehe Histologischer Befund II). Trotz ausgedehnter Resektion mit Entfernung des infiltrierten M. rectus medialis war keine Tumorentfernung im Gesunden möglich. Die Schnittränder wurden mit Kryokoagulation behandelt. Es erfolgte eine Vorstellung in der Strahlenklinik zur Nachbestrahlung der Tumorreste, welche jedoch von der Patientin abgelehnt wurde. Sechs Monate später wurde eine Exenteratio orbitae nötig, da das erneute Tumorwachstum in die Orbita eingebrochen war und zu Deformierung und Zerstörung des medialen Unterlides geführt hatte.

Histologischer Befund II

Histologienummer 060971B3:

Makroskopischer Befund: 2 Gewebsstücke der Größe 14 x 14 x 14 mm

Mikroskopischer Befund: Es ist ein invasiv wachsender epithelialer Tumor zu sehen, welcher eine Aufhebung der normalen Epithelschichtung zeigt und in Strängen in das Stroma eingebrochen ist. Die Basalmembran ist nicht intakt. Das Epithel zeigt eine Hyper- und Parakeratose, es finden sich zahlreiche Einzelzellverhornungen. Die Tumorzellen sind dysplastisch und irregulär, es finden sich Mitosen in allen Schichten: Plattenepithelkarzinom.

Die HPV-Analyse mittels PCR ist positiv für HPV 16.

Diskussion

Die Entwicklung eines Bindehautkarzinoms aus einem Bindehautpapillom ist sehr selten^(1,2,3,4). In unserem Fall könnte die Infektion mit Humanem Papilloma Virus (HPV) eine Rolle bei der malignen Entartung gespielt haben. Bei der Familie der Humanen Papilloma Viren handelt es sich um Doppelstrang-DNA Viren, von denen mehr als 80 Subtypen mit unterschiedlicher Pathogenität identifiziert wurden. Einer Infektion mit Hochrisikotypen des HPV wird in der Tumorentstehung bei anderen epithelialen Tumoren, vor allem dem Zervixkarzinom, eine entscheidende Rolle zugeschrieben⁽⁵⁾. Auch wenn in der Bindehaut Studienergebnisse diesbezüglich schwanken^(6,7), wird dennoch deutlich, dass CIN und Platten-epithelkarzinome der Konjunktiva häufiger mit den HPV-Hochrisikotypen 16 und 18 assoziiert sind (wenn auch in deutlich geringerem Ausmass als bei Zervixkarzinomen)⁽⁵⁾, Bindehautpapillome jedoch eher mit einer Infektion mit low-risk HPV-Typen 6/11. Normale Bindehaut ist meist HPV-negativ.⁽⁸⁾ Da in den ersten drei Papillompräparaten kein HPV nachgewiesen werden konnte, das Karzinompräparat jedoch positiv für HPV 16 war, postulieren wir eine Infektion mit HPV 16 mit folgender maligner Transformation eines Bindehautpapilloms zu einem Plattenepithelkarzinom.

Literatur

1. Shields CL, Shields JA (2004) Tumors of the conjunctiva and cornea. *Surv Ophthalmol* 49:3-24
2. Tunc M, Char DH, Crawford B, Miller T (1999) Intraepithelial and invasive squamous cell carcinoma of the conjunctiva: analysis of 60 cases. *Br J Ophthalmol* 83:98-103
3. De Schweinitz, GE (1920) Epibulbar carcinoma developing nine years after the removal of a papilloma of the corneoscleral margin. *Trans Am Ophthalmol Soc* 18:194-199
4. Dithmar S, Schuett F, Voelcker HE (2002) Papillaerer Plica-/Karunkel-Tumor. *Ophthalmologie* 99:118-119
5. Moubayed P, Mwakyoma H, Schneider DT (2004) High frequency of human papillomavirus 6/11, 16, 18 infections in precancerous lesions and squamous cell carcinoma of the conjunctiva in subtropical Tanzania. *Am J Clin Pathol* 122:938-943
6. Eng HL, Lin TM, Chen SY, Wu SM, Chen WJ (2002) Failure to detect human papillomavirus DNA in malignant epithelial neoplasms of conjunctiva by polymerase chain reaction. *Am J Clin Pathol* 117:429-436
7. Auw-Haedrich C, Martin G, Spelsberg H, Sundmacher R, Freudenberg N, Maier P, Reinhard T (2007) Expression of p16 in conjunctival intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma: is there a correlation to HPV infection? *Ophthalmologie* 2007, meeting abstract
8. Sjö NC, von Buchwald C, Cassonnet P, Norrild B, Prause JU, Vinding T, Heegaard S (2007) Human papillomavirus in normal conjunctival tissue and in conjunctival papilloma. Types and frequencies in a large series. *Br J Ophthalmol* 91:1014-1015



XXXVI. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen, Schwerin, 16./17. September 2008

Anne C. Hunold
anne.hunold@ukb.uni-bonn.de

Programm-Nr. 16
Histologie-Nr. 08-120

Pigmentierter tarsaler Bindehauttumor

Vorgeschichte

Ein 63-jähriger Patient stellte sich mit einem pigmentierten und leicht prominenten Tumor auf der Innenseite des linken Unterlids vor. Anamnestisch bestand der Tumor seit ca. 6 Monaten und hatte in den vergangenen Monaten an Größe zugenommen. Schmerzen wurden verneint. Der Tumor zeigte spaltlampenmikroskopisch eine glatte Oberfläche und erschien in der Tiefe braun pigmentiert.

Der Visus war rechts 0,6 und links 0,7. Es bestand beidseits eine reizfreie Pseudophakie mit Yag-Kapsulotomie. Ansonsten fanden sich keine ophthalmologischen Besonderheiten, und auch allgemein-anamnestisch lagen keine Erkrankungen vor.

Da der Tumor ein progredientes Wachstum zeigte und die Diagnose unklar war, wurde dem Patienten zur Keilexzision geraten.

Histopathologischer Befund

Makroskopisch: 8,5x8x5 mm großes Lidkantenpräparat mit knotiger Verdickung und unklarer subtarsaler Pigmentierung unterhalb der Wimpernreihe. Die Schnittfläche zeigt eine große dunkle „Zyste“ im Bereich des Tarsus und eine kleine gelbliche Zyste subkutan.

Mikroskopisch: Das Gewebstück zeigt Lidkante, die einen großen zystischen Hohlraum enthält. Dieser ist von einem zweireihigen Epithel ausgekleidet, welches an einigen Stellen Proliferationen zeigt, und von Myoepithel und einer entzündlich durchsetzten Pseudokapsel umgeben. Angrenzend an die große Zyste zeigt sich eine kleine Zellproliferation aus nestartig angeordneten Tumorzellen. Nahe der Lidkante ist die Zystenwand durch Entzündungszellen ersetzt, und in der Pseudokapsel finden sich kleinere Einblutungen, zahlreiche (größtenteils Eisen-positive) Makrophagen, Riesenzellen und auch Cholesterinspalten.

Immunhistochemisch: Die Färbung mit CD68 markiert zahlreiche Zellen v.a. im Bereich der Entzündungsreaktion assoziiert mit der Zystenruptur und um die Cholesterinspalten, aber auch innerhalb der Tumorzellproliferationen. Mit CK-Pan lassen sich sowohl das Plattenepithel der Epidermis als auch das Bindehautepithel, insbesondere aber auch die epitheliale Auskleidung der Zyste und die angrenzenden Tumorzell-Nester darstellen; mit CK18 hingegen färben sich interessanterweise ausschließlich (Schweiß-)Drüsenepithelien, die Tumorzellen und weniger ausgeprägt das Bindehautepithel. Mit Melan A kommen lediglich die basalen Melanozyten des verhornenden Plattenepithels zur Darstellung. - Die proliferative Aktivität, dargestellt mittels Ki-67, ist in den Tumoranteilen deutlich geringer als in der Epidermis.

Diskussion

Apokrine Hydrozysteme sind zystische Läsionen bzw. Tumoren der Schweißdrüsen. Sie zeigen in der Regel einen klaren wässrigen Inhalt und sind durchleuchtbar.

Apokrine Hydrozysteme kommen meist solitär und vorwiegend im Bereich des Gesichtes und der Nackenregion vor. Männer und Frauen sind gleichermaßen betroffen. Multiple Hydrozysteme können beim Gorlin-Goltz-Syndrom, aber auch beim Schopf-Schulz-Passarge-Syndrom vorkommen, welches zusätzlich mit einer Hyperkeratose der Hand- und Fußinnenflächen sowie einer Hypotrichosis vergesellschaftet ist.

Differentialdiagnostisch kommen primär ekkrine Hydrozysteme in Betracht, aber auch epidermale Retentionszysten, Hämangiome, Lymphangiome, atypische Basaliome oder gar maligne Melanome müssen ggf. differentialdiagnostisch berücksichtigt werden. Die Unterscheidung zwischen ekkrinen und apokrinen Hydrozystemen kann unter Umständen schwierig sein. Während ekkrine Hydrozysteme typischerweise eine einreihige epitheliale Auskleidung besitzen, findet sich bei apokrinen Zysten ein ein- bis zweireihiges kubisches Epithel mit apokriner Sekretion in das Zystenlumen.

In der Literatur werden die Begriffe „Apokrines Hydrozystem“ und „Apokrines Zystadenom“ zum Teil synonym verwendet. Sugiyama et al. unterscheiden apokrine Läsionen mit papillären Projektionen in das Lumen und bezeichnen diese als Zystadenom, während Läsionen ohne papilläre Projektionen unter der Bezeichnung des apokrinen Hydrozystems klassifiziert werden sollten. Weiterhin unterscheiden die Autoren bei der vorgenannten Gruppe proliferativ und pseudo-proliferativ und konnten bei der proliferativen Unterform eine signifikant höhere Rate an nukleären Atypien und mitotischer Aktivität nachweisen (33.3% vs. 100%).

Aufgrund der makroskopisch sichtbaren Pigmentierung war in unserem Fall ein melanozytärer Prozess zunächst nicht auszuschließen. Die Pigmentierung kam allerdings durch eine Einblutung in das Zystenlumen zustande, was in der Literatur vorbeschrieben ist und beispielsweise durch mechanische Manipulation entstehen kann.

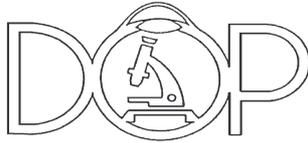
Literatur

1. Milman T, Iacob C, McCormick SA.:Hybrid cysts of the eyelid with follicular and apocrine differentiation: an under-recognized entity? *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2008 Mar-Apr;24(2):122-5.
2. Sarabi K, Khachemoune A. Hidrocystomas--a brief review. *MedGenMed.* 2006 Sep 6;8(3):57.
3. Sugiyama, A et al: Apocrine cystadenoma and apocrine hidrocystoma: examination of 21 cases with emphasis on nomenclature according to proliferative features. *J Cutan Pathol.* 2007 Dec;34(12):912-7.



Fallpräsentation Nr. 17

HELIOS Kliniken Schwerin
Augenklinik
Direktor: Prof. Dr. F. Wilhelm



**XXXV. Jahrestagung der Deutschsprachigen
Ophthalmopathologen (DOP)
Schwerin, 16./17. September 2008**

Patientin: K.T.
geb. 28.10.1937
OP-Datum: 01.11.2007
Histo-Nr.: E 20900/ 7

Klaus Mayer
HELIOS Kliniken Schwerin
Augenklinik
Wismarsche Str. 393-397
19049 SCHWERIN

Ausgeprägte beidseitige subtarsale Bindehauttumore

Anamnese:

Eine 70 jähriger Patient stellte sich beim Augenarzt wegen seit 1 ½ Jahren bestehenden vermehrten Tränenflusses vor. Dieser hat eine beidseitige ausgeprägte subtarsale Bindehautschwellung festgestellt und den Patienten zu uns in die Klinik überwiesen. In der Vorgeschichte findet sich eine Operation bei einem Stimmband Karzinom

Ophthalmologischer Befund:

Es fand sich beidseits ein Visus von sc 1,0. Bis auf die beidseitigen ausgeprägten subtarsalen Bindehautschwellungen waren die Vorderabschnitte unauffällig.

Klinische Verdachtsdiagnose:

Beidseitige subtarsale Bindehauttumoren evtl. als Metastasen bei Z.n. Stimmband Karzinom

Weiterführende Diagnostik:

MRT: Medial des Musculus rectus medialis links zeigen sich zwei kleine ovalär konfigurierte dichtegeminderte muskelisointense Strukturen von 6 mm Größe, die gering Kontrastmittel aufnehmen. Eine weitere, ähnlich konfigurierte Läsion findet sich unmittelbar am knöchernen Orbitadach angrenzend ebenfalls linksseitig von 4 mm. Keine Infiltration angrenzender Strukturen.

Operation:

Am 01.11.2007 wurde eine Bindehauttumorprobeexzision in Gelanästhesie rechts durchgeführt.

Histologische Beurteilung:

Makroskopisch: Ein reiskornförmiges 9 x 2 x 2 mm großes glasiges grau-rötliches Gewebstück.

Mikroskopisch: An der Oberfläche des Präparates erkennt man Konjunktivalepithel. Dieses wirkt etwas abgeflacht und wird von einzelnen Entzündungszellen durchsetzt, wobei auch neutrophile Granulozyten zur Darstellung kommen. Im subkonjunktivalen Stroma findet sich ein dichtes, mehr diffus ausgebreitetes lymphozytäres bzw. lymphoides Infiltrat. Die lymphoiden Zellen besitzen rundliche, leicht pleomorph wirkende chromatindichte Kerne. Schmales Zytoplasma. Dazwischen etwas vermehrt kapilläre Gefäße. Follikuläre lymphatische Proliferate kommen nicht eindeutig zur

Darstellung. Die lymphoiden Infiltrate reichen sowohl seitlich als auch tiefenwärts in breiter Front an die Exzisionsränder heran.

Spezialfärbungen: Immunhistochemisch zeigen die lymphoiden Zellinfiltrate in diffuser Ausbreitung die Expression der B-Zellmarker CD20 und CD79a. Außerdem erkennt man in der Mehrzahl der lymphoiden Zellen eine schwache bis mäßige Koexpression für CD5 und fokal eine schwache nukleäre Expression für Zyklin D1. Dazwischen liegend vereinzelt wenige reaktive CD3 positive T-Lymphozyten. Die lymphoiden Zellen sind kräftig positiv für bcl-2, erweisen sich aber negativ für CD23 und CD10. Mit dem Proliferationsmarker Ki67 kommen in gleichmäßiger Verteilung etwa 25 % proliferationsaktive lymphoide Zellen zur Darstellung. Im zusätzlich angefertigten Giemsa-Präparat erkennt man eine unregelmäßige Kernform der lymphoiden Zellen mit gekerbten und kantigen Zellkernen.

Diagnose:

Infiltrate eines malignen Non-Hodgkin-Lymphom der B-Zellreihe im subkonjunktivalen Stroma. Der Immunphänotyp spricht für das Vorliegen eines Mantelzelllymphoms.

Weiterer Verlauf:

Computertomographisch ergaben sich mehrere vergrößerte Lymphknoten entlang der zervikalen Gefäßscheide und im dorsalen Zervikalraum sowie re. submandibulär. Außerdem fanden sich multiple Lymphknoten prätracheal, um den Aortenbogen und im aortopulmonalen Fenster. Auch paraaortal vergrößerte Lymphknoten mit einer Größe von 2 x 1,5 cm.

In der Gastroskopie ergab sich eine Infiltration durch das Mantelzell-Lymphom in den Proben aus dem Duodenum. Eine Knochenmarksinfiltration durch das Non-Hodgkin-Lymphom konnte in der Beckenkammhistologie nachgewiesen werden. In Zusammenschau der Befunde ergibt sich ein malignes Non-Hodgkin-Lymphom der B-Zell-Reihe (Mantelzell-Lymphom) im Stad. IV nach Ann Arbor-Klassifikation. Eine Chemotherapie mit 6 Zyklen nach dem R-CHOP-Schema wurde bis Ende März 2008 gegeben. Danach fand sich eine komplette Remission.

Kommentar:

Das Mantelzelllymphom (engl. mantle cell lymphoma, MCL) ist ein malignes Lymphom und zählt zu den B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen.

Das MCL ist eine seltene Erkrankung, die überwiegend im mittleren bis höheren Lebensalter auftritt. Typischerweise geht die Erkrankung mit Lymphknotenschwellungen einher. Oft ist auch das Knochenmark von der Erkrankung betroffen. Auch der Verdauungstrakt (Gastrointestinaltrakt) ist häufig von der Erkrankung betroffen (z. B. Infiltration der Magen- oder Darmwand).

Das Mantelzelllymphom hat seinen Namen vom charakteristischen Aussehen (der Zytomorphologie) der Lymphom-Zellen, die ähnlich aussehen wie die (gesunden) Zellen, die normalerweise in der Mantelzone der Lymphknoten zu finden sind. Die ältere Bezeichnung zentrozytisches Lymphom ist praktisch deckungsgleich mit dem MCL.

Das Mantelzelllymphom weist die schlechteste Prognose aller NHL auf. Aussicht auf komplette Heilung besteht in der Regel nicht, nur in seltenen ganz frühen Stadien. Bei der Behandlung kommen kombinierte Chemotherapie und evtl. auch Strahlentherapie bei lokalisierten Problemen. Die Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation kommen nur in einer Minderheit der Fälle als Behandlungsoption in Frage.

Literatur:

Smith MR. Mantle cell lymphoma: advances in biology and therapy. *Curr Opin Hematol.* 2008 Jul;15(4):415-21
Rey-Porca C, Pérez-Encinas M, González F. Orbital lymphomas. Presentation of nine cases *Arch Soc Esp Ophthalmol.* 2008 Feb;83(2):95-103
Jakobiec FA. Ocular adnexal lymphoid tumors: progress in need of clarification. *Am J Ophthalmol.* 2008 Jun;145(6):941-50.

Danksagung:

Für die Herstellung der Schnitte und histologische Mitbeurteilung der Präparate bedanke ich mich bei Herrn CA Dr. Hinze und Herrn Dr. Wöhlke (Institut für Pathologie, HELIOS Kliniken Schwerin).



XXXVI. Jahrestagung Deutschsprachiger Ophthalmopathologen Schwerin 2008



Fall Nr. 18

Malignes Melanom der Bindehaut

C. Watzel

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

Vorgeschichte:

Eine 52-jährige Patientin wurde zu uns überwiesen aufgrund einer Progredienz einer Bindehautmelanosis. Die Patientin berichtet die Bindehautmelanosis sei seit 3-4 Jahren bekannt. Seit ca. 4 Wochen habe sie eine deutliche Visusminderung bemerkt.

Ophthalmoskopischer Befund

Am rechten Auge zeigte sich ein ca. 6 x 1,5 mm großer pigmentierter Bindehautprozess, der breitflächig auf die Hornhaut übergreift. Die Bindehaut war verschieblich, die Fornix war nicht betroffen. Der Kammerwinkel war offen. Intraokular zeigte sich kein Anhalt für eine Raumforderung.

Operation

Am 21.12.08 erfolgte die Tumorexzision mit Kryokoagulation des Exzisionsgebietes in Intubationsnarkose.

Histopathologischer Befund

Zur Darstellung kommt ein isomorpher kleinzelliger Tumor mit eingestreuten pigmentierten, deutlich pleomorphen Zellen. Einzelne Mitosen können nachgewiesen werden. Der knotige Tumor geht über in pigmentierte Bindehaut. Diese ist ebenfalls aus atypischen Zellen aufgebaut. Die Zusatzfärbungen ergeben, dass die Tumorzellen S100, Melan A und in einer kleinen Subpopulation HMB45 exprimieren. Das proliferationsassoziierte Ki67-Antigen wird von ca. 15% der Tumorzellen exprimiert. Die Immunhistologie zeigt dass die Tumorzellen fokal die tiefe Resektionsfläche erreichen.

Diagnose

Malignes Melanom der Bindehaut

Staging und weiterer Verlauf

Es wurden keine Metastasen nachgewiesen. Die Patientin ist bisher rezidivfrei.

Diskussion

Das maligne Melanom der Bindehaut ist eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von 0,03 – 0,08 pro 100000 Einwohner pro Jahr (2). Es macht insgesamt ca. 2% aller malignen okulären Tumoren aus (1). Das Bindehautmelanom entsteht entweder aus einer präexistierenden primär erworbenen Melanose (PAM) oder aus einem Naevus oder auch ohne jegliche Vorläufer „de novo“. Die Metastasierung erfolgt lymphogen über die ipsilateralen Lymphwege, selten erfolgt die Metastasierung entlang der ableitenden Tränenwege (2,3). Das Auftreten von Metastasen wird in der Literatur mit ca. 15% nach 5 Jahren und ca. 25% nach 10 Jahren postoperativ angegeben (8). Prädilektionsstelle der konjunktivalen Melanome ist der Limbus corneae. Teilweise wachsen die Melanome auf die Hornhaut, dort bietet die Bowman-Membran der Melanominvasion ins Stroma einen Widerstand (3). Behandlungsziel ist die Tumorbeseitigung bei Funktionserhalt des Auges und Vermeidung von Metastasen (2). Aufgrund der hohen Rezidivrate bei alleiniger Exzision sollte eine ergänzende Kryobehandlung der umgebenden Konjunktiva erfolgen oder postoperative Bestrahlung oder lokaler Chemotherapie (z.B. Mitomycin C) (5,6,7). Ca. 25 % der Patienten zeigen nach 5 Jahren ein Rezidiv, nach 10 Jahren ca. 50% (8,9).

Bei jeder pigmentierten Bindehautläsion muss ein Melanom ausgeschlossen werden. Prognostisch wichtig ist die frühe Diagnosestellung, Vermeidung von Behandlungsverzögerungen und die radikale Tumorexzision mit adjuvanter Kryotherapie oder lokaler Chemotherapie. Eine intensiverte Nachbehandlung und –beobachtung sollte ebenso erfolgen wie ein Ausschluß von Metastasen (1,2,3,5).

Literatur

1. Foja C, Satteler B, Kluge R, Orda C. Therapie des malignen Melanoms der Bindehaut; Klin Monatsbl Augenheilkd 2006; 223
2. Lommatzsch PK, Werschnik C. Das maligne Melanom der Bindehaut; Klin Monatsbl Augenheilkd 2002; 219
3. Lommatzsch PK. Ophthalmologische Onkologie; Enke 1999
4. Anastassiou G, Heiligenhaus A, Bechrakis N, Bader E, Bornfeld N, Steuhl KP. Prognostic value of clinical and histopathological parameters in conjunctival melanomas: a retrospectiv study; Br J Ophthalmol 2002,86;163-167
5. Jakobiec FA, Rini FJ, Fraunfelder FT, Brownstein S. Cryotherapy for conjunctival primary acquired melanosis and malignant melanoma. Experience with 62 cases. Ophthalmology 1988, 95:1058-1070
6. Lommatzsch PK. Beta irradiation of conjunctival melanomas. Teans ophthal Soc UK 1977, 97:378-380
7. Frucht-Pery J, Peer J. Use of mitomycin in treatment of conjunctival primary aquired melanosis with atypia. Arch Ophthalmol 1996, 114:1261-1264
8. Shields CL. Conjunctival melanoma: risk factors for recurrence, exenteration, metastasis, and death in 150 consecutive Patients. Trans Am Ophthalmol Soc. 2000, 98:471-492
9. Werschnik C, Lommatzsch PK. Long-term follow-up of patients with conjunctival melanoma. Am J Clin Oncol 2002, 25(3):248-255

**XXXVI. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen
Schwerin, 16. - 17. September 2009**

Suspekter Bindehautbefund (Pseudolymphom der Konjunktiva)

Frank Tost¹ und Jan Evert²

Augenklinik¹ und Pathologisches Institut² am Universitätsklinikum der Ernst-
Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Vorgeschichte:

Es stellt sich eine 56-jährige Patn. wegen eines nodulären, hautfarbenen, nicht druckschmerzhaften Tumors im medialen Lidwinkel vor. Die Geschwulst war seit ca. ¼ Jahr bekannt. Unter antibiotischer Behandlung zeigte sich keine Rückbildungstendenz. Allgemeine Angaben zur Anamnese boten keinen Hinweis auf das Vorliegen einer Systemerkrankung.

Befund der klinischen Erstuntersuchung in unserer Ambulanz:

Lokalbefund am linken Auge:

In unmittelbarer Nachbarschaft zum proximalen Abschnitt der ableitenden Tränenpünktchen/Tränenwege imponiert ein nodulär-infiltrativ und exophytisch wachsender Tumor. Dieser war mehr als kirschkerngroß, von derber, prall-elastischer Konsistenz. Die klinische Diagnose umfasste eine breite Differentialdiagnose, wobei vorrangig aufgrund des Kolorits das Vorliegen eines Xanthogranuloms oder eines lymphoiden Tumors der Bindehaut erwogen wurde. Das Spektrum der klinischen Differentialdiagnose umfasste u.a. das Vorliegen einer reaktive lymphoiden Hyperplasie, Bindehautlymphom, Xanthogranulom, atypisches Chalazion. Bei Einschätzung des Lokalbefundes aufgrund der anamnestischen Angaben des bisherigen Verlaufes als soliden Tumor-Prozess empfahlen wir der Patientin die diagnostische Inzision bzw. nach Möglichkeit eine exzisionale Probebiopsie. Beim Versuch der exzisionalen Abtragung unter dem Operationsmikroskop unter Schonung des proximalen Abschnittes der ableitenden Tränenwege zeigte sich eine kompakte Binnenstruktur des Tumors. Das homogene, sulzige Gewebe mit grauem Kolorit wurde

inkomplett abgetragen. Unter dem Verdacht eines lymphoiden Tumors wurde die Durchführung der histopathologischen Untersuchung veranlasst.

Histopathologischer Untersuchungsbefund

Histopathomorphologische Befundung:

Unter dem nicht verhornenden, mehrschichtigen Plattenepithel, welches verschiedentlich sekretorische Zellen (Becherzellen) aufweist, lassen sich unter der Basalmembran dichte, rundzellige Infiltrate unter einer dünnen Stromaschicht erkennen. Diese setzen sich aus uniformen Lymphozyten und zentral gelegenen blastären Zellen zusammen. Es finden sich zahlreiche Mitosen und Apoptosen. Einzelne Blutgefäße sind erkennbar. Vereinzelt treten eosinophile Granulozyten auf.

Immunhistochemische Untersuchungen:

Die lymphozytenähnlichen Strukturen sind für CD20 und CD5 positiv. Die Follikel/Keimzentren waren Bcl 2 negativ, was auf einen reaktiven Prozess hindeutet. Um die Follikel fanden sich locker angeordnete CD 3 positive Lymphozyten sowie eine CD 20 positive Mantelzone. Außerdem waren CD 68 positive Kerntrümmer und Makrophagen in den Follikelzentren zu beobachten.

Molekularpathologische Untersuchungen:

Kontroll PCR zur Überprüfung von Qualität und Amplifizierbarkeit der DNA aus Paraffingewebe: Bei guter DNA Qualität sind Fragmente von 100, 200, 300, 400 und 600 bp sichtbar

Klonalitätsnachweis/ausschluss für B-Zell-Lymphome: Fragmente der FR1 PCR liegen im Größenbereich von 310-360 bp. Für die framework-Regionen FR 1-3 ist kein monoklonales Produkt nachweisbar. Damit keine Hinweise auf einen B-zell-Klon.

Abschließende Beurteilung und Diagnose: reaktive lymphoide Hyperplasie der Bindehaut/Pseudolymphom

Epikritische Betrachtung: Lymphoide Prozesse sind häufiger im Bereich der Umschlagsfalten oder auf der Conjunctiva bulbi lokalisiert. Die Klärung der

Differentialdiagnose erfordert die operative diagnostische Exzision und histopathologische Beurteilung der Tumordignität.

Das Vorliegen einer systemischen Grunderkrankung muss – wie auch im vorliegenden kasuistischen Beitrag - durch eine internistische Durchuntersuchung ausgeschlossen werden. Bei inkompletter chirurgischer Entfernung des lymphoiden Prozesses aus der Konjunktiva, was überwiegend die Regel ist, wird bei fehlender Systemerkrankung zusätzlich die lokale Nachbehandlung bsw. mittels Strahlentherapie empfohlen.

Literatur:

1. Coupland SE, Hummel M, Stein H (2002) Ocular adnexal lymphomas: five case presentations and a review of the literature. *Surv Ophthalmol* 47: 470-490
2. Lynch JM, Barrett TL (2004) Collagenolytic granulomas: part II – the 'red' granulomas. *J Cutan Pathol* 31: 409-418
3. McKelvie PA, McNab A, Francis IC et al. (2001) Ocular adnexal lymphoproliferative disease: a series of 73 cases. *Clin Exp Ophthalmol* 29: 387-393
4. Shields CL, Shields JA (2004) Tumors of the Conjunctiva and Cornea. *Survey of Ophthalmology* 49: 3-24

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Frank Tost
Augenklinik im Universitätsklinikum AöR der Ernst-Moritz-Arndt-Universität
Ferdinand-Sauerbruch-Str.
D - 17475 Greifswald

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

Zu den Abbildungen

Abb. 1

Nodulärer Tumor im Bereich der Lidkante medial mit rötlich-oranger Kolorit.

Abb. 2

Nicht verhornendes, mehrschichtiges Plattenepithel unter dessen Basalmembran dichte, runde Infiltrate zu erkennen sind. Diese setzen sich aus uniformen Lymphozyten und zentral gelegenen blastären Zellen zusammen

Abb. 3

Die Follikel/Keimzentren waren Bcl 2 negativ, was auf einen reaktiven Prozess hindeutet.

Die Follikel/Keimzentren waren Bcl 2 negativ, was auf einen reaktiven Prozess hindeutet.



Abb. 1

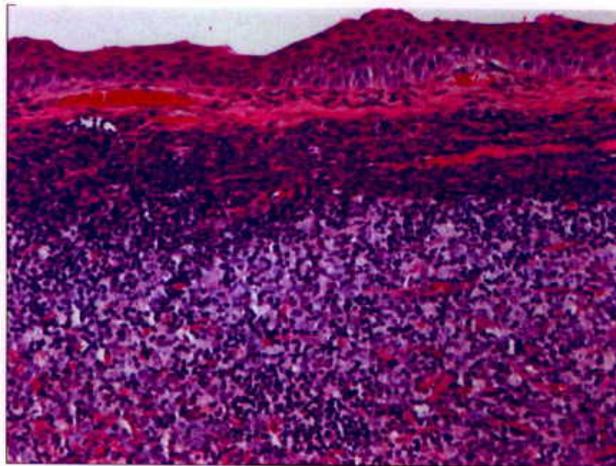


Abb. 2

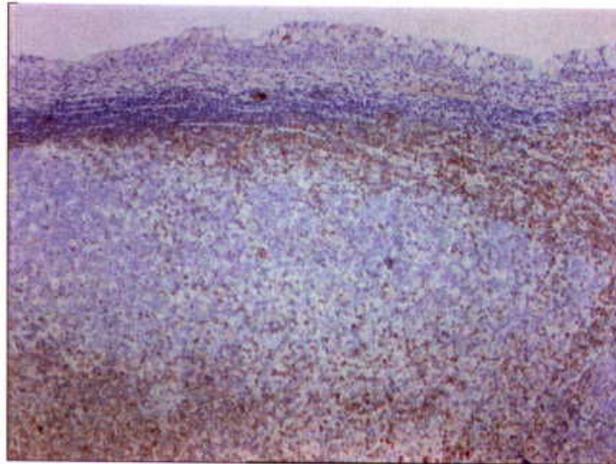
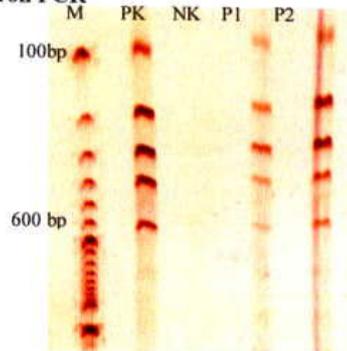


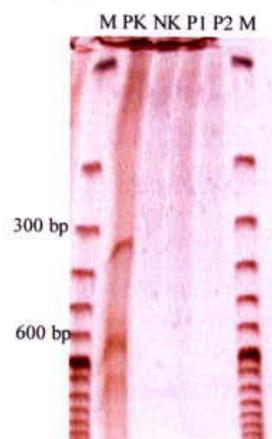
Abb. 3

Kontroll PCR



M = 100 bp Marker, PK = Positivkontrolle, NK = Negativkontrolle,
 P1 = Patientenprobe 13182/07 1., P2 = Patientenprobe 13182/07 2.
 Bei guter DNA Qualität sind Fragmente von 100, 200, 300, 400 und 600 bp sichtbar.

B-Zell-Lymphom PCR Frame 1





XXXVI. Jahrestagung der DOP
Schwerin, September 2008

Miriam Doblhofer, Augenklinik, Charité - Campus Benjamin Franklin, Berlin
miriam.doblhofer@charite.de

Donutzellen in der Vordervorderkammer

Klinik

Patient: schwer behinderter 17 jähriger Junge (ehemaliges Frühgeborenes, Z.n. Meningoencephalitis mit Tetraplegie und Tracheostoma, Visuserhebung nicht möglich).

Befund Erstvorstellung November 2006:

Rechtes Auge: Lagophthalmus, inkompletter Lidschluss, HH Trübung, Keratitis punktata, Katarakt, NH anliegend.

Linkes Auge: Lagophthalmus, inkompletter Lidschluss, Hornhauteinschmelzung bis zum Limbus mit Irislinsentamponade, Nh sonographisch anliegend, kein Anhalt für intraokulare Infektion.

Therapie linkes Auge: November 2006 Aufnähen einer corneoskleralen Scheibe, sowie temporäre Lidkantenahrt mit anschliessender antibiotischer und benetzender lokaler Therapie.

März 2007 Wiedervorstellung, bei Phthisis und Einschmelzung des vorderen Augenabschnittes Enukleation des linken Auges

Pathologie

Makroskopisch: Es findet sich ein linkes Auge, 25x23x21mm, Hornhaut 8x12mm, Nervus opticus 1,5

Mikroskopisch: Im vorderen Augenabschnitt findet sich anterior die aufgenähte (an einigen Stellen ist das Naht-Material limbal zu erkennen) Spendercornea, ein Epithel fehlt hier völlig. Das Stroma ist gequollen ohne Nachweis von vitalen Zellen. Im Randbereich dieser Hornhaut finden sich massive lymphoplasmazelluläre Infiltrate mit einigen granulozytären Komponenten. Die Spenderdescemet ist an einigen Stellen rupturiert und aufgelöst. Die Spenderkornea begrenzt nach anterior eine zweite Vorderkammer, die von einem dichten granulozytären Infiltrat mit zahlreichen Makrophagen und nekrotischen Arealen ausgefüllt ist. Es finden sich zahlreiche, auffallend kreisrunde, donutähnliche Zellen in dieser „VorderVorderkammer“. Diese

sind MNF-116 positiv und entsprechen separierten, frei flottierenden einzelnen Hornhautepithelzellen. Daran anschließend folgt nach posterior die Wirtskornea, sie weist deutliche Reste von teils gut erkennbarem mehrschichtigem Hornhautepithel auf, und ist von einem dichten zellulären Infiltrat gekennzeichnet. Die Descemet dieser Wirtskornea ist an mehreren Stellen rupturiert und z. T. kontrahiert. Nach posterior schließt sich eine retrokorneale Membran und eine von lymphoplasmazellulärem Infiltrat ausgekleidete Vorderkammer an. Die Iris ist nekrotisch, ebenso Teile des Ziliarkörperepithels. Der Ziliarkörper ist auf einer Seite von einer dicken zyklitischen Membran überwachsen, die teilweise dichte und teilweise spärliche Infiltrate aufweist. Auf der anderen Seite zeigt sich die zyklitische Membran weniger ausgeprägt. Eine Augenlinse lässt sich nicht identifizieren, es findet sich jedoch ein Kapselsackrest, der statt Linsenresten Lymphozyten und Plasmazellen enthält. Der Glaskörper ist verdichtet, aber nicht wesentlich infiltriert. Es zeigt sich eine hintere Glaskörperabhebung. An einer Stelle haftet dem Glaskörper posterior ein Bürzel einer gliotischen Gewebsvermehrung an. Es zeigt sich eine sehr geringe periphere exsudative Ablatio. Im posterioren Bulbusabschnitt ist die Netzhaut nur artefiziell abgelöst. Es zeigt sich eine intraretinale Perivaskulitis an einigen Stellen. Im Bereich des Nervus opticus zeigt sich ebenfalls eine deutliche Perivaskulitis mit einem relativ prominenten ödematösen, bis in den Glaskörper hinein ragender Optikusanschnitt. Keine relevante Entzündung.

Diagnose

granulomatöses und lymphozytäres Infiltrat in der Vorderkammer und der Wirtshornhaut und losgelösten Epithelzellen in der Vorder-Vorderkammer bei intaktem Epithel der Wirtshornhaut, aufgelöste Linse, flache exsudative Ablatio

Kommentar

An diesem Fall lassen sich – neben der erheblichen Entzündungspathologie – Hornhautepithelzellen in einer ungewöhnlichen Umgebung studieren. Nach Aufnähung einer corneeskleralen Scheibe ist eine „Vorder-vorderkammer“ zwischen Corneoskleraler Scheibe und der Wirtskornea entstanden mit einem fast komplett intakten Epithel der Wirtskornea, welches trotz Entzündung in der Vorder-Vorderkammer und massivster zellulärer Infiltration noch mehrschichtig ist. Aus diesem Verband haben sich Zellen gelöst, die als runde frei flottierende „Donut“-Zellen in der Vorder-vorderkammer imponieren, und immunhistochemisch MNF 116 positiv, somit als Epithelzellen zu identifizieren. Die Zellen haben nach ihrer Lösung aus dem Epithelverband einen Polaritätsverlust erlitten.

S. Heinzelmann
Universitäts-Augenklinik
Killianstr. 5, 79106 Freiburg
Tel. 0761-2704001, Fax: 0761-2704131
email: sonja.heinzelmann@uniklinik-freiburg.de

Patient: HS geb. 15.05.1943
Histologienr.: 070757

Beidseitige, graue Epitheltrübung der Hornhaut bei Visus 1,0

Vorgeschichte

Die 64-jährige Patientin klagt bei Erstvorstellung im August 2007 über langsam fortschreitende Sehverschlechterung rechts mehr als links seit 9 Monaten. Die Applikation von topischen Steroiden hat keinerlei Besserung gebracht. Bis auf die durch eine Brille korrigierte leichte Kurzsichtigkeit hat sie noch nie Probleme mit den Augen gehabt. In der Familie sind keine Augenerkrankungen bekannt. An Vorerkrankungen bestehen eine Schilddrüsenfunktionsstörung sowie eine chronische Gastritis. Spaltlampenmikroskopisch zeigt sich eine feine, flächige, scharf begrenzte, matte Trübung im Epithelniveau. Sie erstreckt sich von temporal bis in die optische Achse. Ihre Außengrenzen sind flammenförmig. Im regredienten Licht sind dicht zusammengeballte Epithelzysten im trüben Areal erkennbar. Das Epithel ist geschlossen, die übrigen Befunde sind altersentsprechend unauffällig. Die Sehschärfe beträgt beidseits 1,0 mit Myopiekorrektur, die Zahlen werden allerdings nur zögerlich gelesen. Zur Sicherung der Diagnose und zum Ausschluss eines Malignoms wird eine einseitige Abrasio durchgeführt. Im Beobachtungszeitraum von 10 Monaten ist die Patientin auf der behandelten Seite rezidivfrei.

Histologischer Befund

Histologienummer 070757:

Makroskopischer Befund: 5x3x0,5mm messendes, membranöses Gewebestück.

Mikroskopischer Befund: Das mehrschichtige, nichtverhornende Plattenepithel der Hornhaut zeigt unauffällige Schichtung und Reifungscharakteristik. Besonders die basalen Zellen fallen durch vermehrtes Zytoplasma auf, welches teilweise aus PAS-negativen, transparenten und eng zusammengeballten Vakuolen besteht. Die intrazytoplasmatischen Vakuolen sind außerdem AMP-negativ und elektronenmikroskopisch als optisch leere Vakuolen darstellbar. Die Basalmembran ist verdickt. Es besteht kein Anhalt für Malignität.

Diskussion

Im vorliegenden Fall handelt es sich beidseits um die 1992 erstmalig beschriebene Lisch-Dystrophie (1). Einzelne ähnliche Fälle wurden bereits publiziert (2, 3, 8). Fehlendes Ansprechen auf Steroide und keine Epithelaufbrüche in der Vorgeschichte stellen bereits Hinweise dar und schwächen den Verdacht auf map-dot-fingerprint-artige Veränderungen ab (3). Die Bron and Brown-Zysten (5) sowie die bekannten

Basalmembranveränderungen dieser Dystrophie sind ausschließlich im regredienten Licht zu erkennen (8). Die dichte Gruppierung der epithelialen Zysten sowie die fehlende Anfärbbarkeit mit Alcianblau und PAS sind die entscheidenden Unterscheidungsmerkmale von der Meesmann-Dystrophie. Diese beiden ähnlichen Hornhauterkrankungen lassen sich eindeutig genetisch unterscheiden (4). Das verantwortliche Gen konnte bei der Lisch-Dystrophie allerdings bisher nicht gefunden werden (6), es ist wahrscheinlich auf dem X-Chromosom in der Region p22.3 lokalisiert (4). Die Erkrankung tritt familiär gehäuft auf (1). Bei der Patientin sind die einseitig betonten Beschwerden durch das asymmetrische Verteilungsmuster der Trübungen erklärt, welches auch zu den in (7) beschriebenen Trübungsmustern passt. Therapeutisch stehen 2 nichtkurative Alternativen zur Verfügung: die Abrasio (mechanisch oder mittels phototherapeutischer Keratektomie) oder eine formstabile Kontaktlinse. Erstere hat den Vorteil einer zusätzlichen Diagnosesicherung und brachte in unserem Fall Beschwerdefreiheit im Nachbeobachtungszeitraum von 10 Monaten. Es ist allerdings bisher nur ein passagerer Rückgang der Trübungen beobachtet worden (6).

Literatur

1. Lisch W, Steuhl KP, Lisch C, et al. A new band-shaped and whorled microcystic dystrophy of the corneal epithelium. *Am J Ophthalmol.* 1992; 114:35–44.
2. Robin SB, Epstein RJ, Kornmehl EW. Band-shaped, whorled microcystic corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 1994;117:543–544.
3. Charles NC, Young JA, Kumar A, et al. Band-shaped and whorled microcystic dystrophy of the corneal epithelium. *Ophthalmology.* 2000; 107:1761–1764.
4. Lisch W, Buttner A, Oeffner F, et al. Lisch corneal dystrophy is genetically distinct from Meesmann corneal dystrophy and maps to Xp22.3. *Am J Ophthalmol.* 2000;130:461–468.
5. Bron AJ, Brown NA. Some superficial corneal disorders. *Trans Ophthalmol Soc U K.* 1971;91:13–29.
6. Lisch W, Seitz B. New classification of corneal dystrophies and clinical landmarks. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2008; 225(7):616-622.
7. Butros S, Lang GK, Alvarez de Toledo J, Teimann U, Rohrbach JM, Lisch W. The different opacity patterns of Lisch corneal dystrophy. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2006; 223(10): 837-840.
8. Alvarez-Fischer M, de Toledo JA, Barraquer RI. Lisch corneal dystrophy. *Cornea.* 2005; 24(4):494-495.
9. Klintworth GK. The molecular genetics of the corneal dystrophies-- Current status. *Front Biosci.* 2003; d687-713.

Elisabeth M. Messmer

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

Keratoconus nach Hornhaut-Crosslinking Fall 21

Fallbeschreibungen

Fall 1

- 59-jährige Patientin
- Z.n. Apoplex 2006, seither Aphasie
- Anamnese: RA - Anophthalmus nach Retinoblastom
- LA - fortgeschrittener Keratoconus, Z.n. Hornhaut-Crosslinking in Innsbruck 09/07
- Erstmalige Vorstellung in Augenklinik der LMU München am 03.12.07
- Visus LA 1/50 sc, Gläser bessern nicht
- LA: fortgeschrittener Keratoconus mit zentraler Narbenbildung
- LA: Perforierende Keratoplastik und Histologie 6 Monate nach HH-Crosslinking (03/2008)

Fall 2

- 20-jähriger Patient
- Keratoconus bds. seit 2000 bekannt
- LA: perforierende Keratoplastik 02/2001
- RA: Hornhaut-Crosslinking 10/06 in Dresden
- RA: Astigmatismusreduktion von 71.4 dpt. auf 62.4 dpt., Hornhautnarben
- Visus RA sc. 0.05 (CL-Unverträglichkeit), LA mit CL 1.0
- RA: Perforierende Keratoplastik und Histologie 9 Monate nach HH-Crosslinking (07/2008)

Histologie

Makroskopisch:

2 Hornhauttrepanate, ca. 7.5 mm

Mikroskopisch (Färbungen: HE-, PAS)

Fall 1

- Hornhauttrepanat mit zentral abgeflachtem Epithel
- Intakte epitheliale Basalmembran
- Bowman'sche Lamelle mit mehreren kleinen Rupturen peripher, zentral nicht sicher abgrenzbar
- Hornhautstroma zentral stark verschmälert, aufgelockert; Keratozytenverlust zentral
- Descemet'sche Membran intakt mit regelrechtem Endothelzellbesatz

Fall 2

- Hornhauttrepanat mit Epithelödem und teils bullös abgehobenem Epithel
- Bowman'sche Lamelle über weite Strecken defekt
- Hornhautstroma irregulär strukturiert, stark ödematös aufgelockert; wenige Keratozyten mit teils pyknotischen Zellkernen
- Descemet'sche Membran intakt mit regelrechtem Endothelzellbesatz

➤ Diagnose: Keratoconus nach Hornhaut-Crosslinking

Diskussion

Die Pathogenese des Keratoconus ist nach wie vor ungeklärt. Mögliche pathogenetische Faktoren umfassen genetische Störungen im Kollagen und seiner Quervernetzung, Sekretion von Matrix-Metalloproteinasen und anderer lytischer Enzyme, Augenreiben und Allergie. Als therapeutische Ansätze standen bisher lediglich Kontaktlinsen, intrastromale Ringe und - im Spätstadium - die perforierende bzw. vordere lamelläre Keratoplastik zur Verfügung. Seiler, Wollensack und Mitarbeiter beschrieben seit 2003 ein Verfahren zur Stabilisierung der Hornhaut durch Quervernetzung der Kollagenfibrillen mittels Riboflavin/UVA (Hornhaut-Crosslinking). Eine Zunahme der mechanischen Rigidität der Hornhaut (1) sowie eine Zunahme der Kollagenfaserdurchmesser (2) wurden beschrieben. Klinisch fand sich eine Stabilisierung der Befunde bis hin zur Befundbesserung mit Abnahme des Astigmatismus und Zunahme des Visus (3,4).

In Zellkulturen und im Tiermodell zeigte sich, dass die Riboflavin/UVA-Behandlung einen toxischen Effekt auf Keratozyten hat (5,6,7). Im Tierversuch kam es nach 4 bis 6 Wochen zur Repopulation der Hornhaut mit Keratozyten.

In unseren humanen Hornhäuten mit Keratoconus zeigte sich auch 6 Monate nach Hornhaut-Crosslinking ein subtotaler Verlust von Keratozyten. Auch 9 Monate nach der Behandlung erschienen die Keratozyten avital mit pyknotischen Kernen. Die Erholung der Keratozyten in der humanen Keratoconus-Hornhaut scheint wesentlich länger zu benötigen als im Hornhautgesunden Kaninchenmodell. Möglicherweise erklärt dieser Keratozytenschwund die zarten Hornhautnarben („Haze“), die häufig beim Menschen nach Hornhaut-Crosslinking beobachtet werden.

Literatur

1. Wollensak G et al. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced cross-linking. *J Cataract Refract Surg* 2003; 29:1780-1785
2. Wollensak G et al. Collagen fiber diameter in the rabbit cornea after collagen crosslinkin by riboflavin/UVA. *Cornea* 2004; 23:503-507
3. Wollensak G et al. Riboflavin/Ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of Keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003; 135:620-627
4. Wollensak G et al. Behandlung von Keratoconus durch Kollagenquervernetzung. *Ophthalmologe* 2003; 100: 44-49
5. Wollensak G et al. Keratocyte cytotoxicity of riboflavin/UVA-treatment in vitro. *Eye* 2004; 18:718-722
6. Wollensak G et al. Keratocyte apoptosis after corneal collagen cross-linking using rivoflavin/UVA treatment. *Cornea* 2004; 23:43-49
7. Wollensak G et al. Wound healing in the rabbit cornea after corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA. *Cornea* 2007; 26:600-605

XXXVI. Jahrestagung der DOP

Schwerin, 16.-17. September 2008

Christina Miller

Augenklinik der Universität
Mathildenstraße 8
80336 München
Tel.: 089/ 5160-3811
Fax.: 089/ 5160-5160
Email: christina.miller@med.uni-muenchen.de

Kongenitales Hornhautgranulom

Fall 22

FALLBESCHREIBUNG

- weiblicher Säugling
- Mutter stammt aus der Dom. Republik, Vater aus Deutschland,
- Normaler Schwangerschaftsverlauf, keine Chorionzottenbiopsie, keine Amniozentese bekannt
- termingerechte Geburt
- unauffällige Familienanamnese (3 Halbgeschwister)
- LA: zentraler, cornealer, prominent gestielter, lachsarbener, vaskularisierter Tumor
- Visus nicht erhebbar
- Tensio palpatorisch normoton
- Ultraschallbefund: im A-Bild ein Tumor unmittelbar der Linsenvorderfläche aufzusitzend darstellbar, hyperreflektive Struktur; im B-Bild der Glaskörperraum frei darstellbar; der N.opticus frei, die posteriore Bulbuswand unauffällig
- in der 5. Lebenswoche wurde eine perforierende Keratoplastik mit gleichzeitiger Cataractextraktion durchgeführt; intraoperativ zeigten sich ein pancornealer vaskularisierter Tumor mit Adhäsion an der Linsenvorderfläche mit vorderer subcapsulärer Cataract

HISTOLOGIE

Makroskopisch:

- aufgrund der lamellären Präparation der Hornhaut 2 Exzidate: 6 x 3 x 1 mm großes und 7 x 8 x 1 großes Exzidat (1,2)
- 5mm im Durchmesser messende Linse (3)

Mikroskopisch:

1. vordere Hornhautlamelle:

peripherer Anteil der HH mit intaktem Epithel, regelrechter epithelialer Basalmembran, unauffälliger Bowmanscher Lamelle und regelrechter Struktur des Hornhautstromas; Descemetische Membran und Endothelzellen finden sich nicht;

zentraler Anteil der Hornhaut bedeckt mit mehrschichtig verhornendem Plattenepithel, teils stark verbreitert, teils verschmälert; intakte epitheliale Basalmembran, keine Bowmansche Lamelle; subepithelial zeigt sich ein teils stark vaskularisiertes irregulär geschichtetes Bindegewebe mit Infiltration von CD 3 / CD68 positiven Entzündungszellen

2. hintere Hornhautlamelle:

peripherer Anteil der posterioren Lamelle mit regelrechtem Hornhautstroma, Descemetischer Membran und regelrechtem Endothelzellbesatz; zentraler Anteil mit irregulär geschichtetem Bindegewebe mit teils intakter Descemetischer Membran und Endothelzellen, am Endothel anhaftend Irisstroma mit Pigment

3. Linse:

Wedelsche Blasen zellen subcapsulär; vakuolige Degeneration des Linsenstromas; anteriore subcapsuläre Fibrose

IMMUNHISTOLOGIE

Positiv: CD3+ und CD68+ Entzündungszellen, Melan A+ und HMB-45+ dendritische Zellen im basalen Epithel des Tumors, Ki67-Aktivität in Epithel und Entzündungszellen, FVIII+ Gefäße, CK+ Epithelien

Negativ: S-100

Diagnose: V. a. intrauterine Infektion mit Hornhautperforation und sekundärer Granulation

DISKUSSION

Die Pathogenese von kongenitalen „Hornhautläsionen“ ist variabel. Bislang sind frühe intrauterine Entzündungen als häufige Ursache angenommen worden. Andere Theorien beschäftigen sich mit abnormen Differenzierungen des Mesoderms, einer imperfekten Trennung der Linsenanlage von der Hornhaut oder einem ischämisch bedingten Pupillarblock im intrauterinen Leben, der zu einer Anlagerung der Linse an die Hornhaurückfläche führt.

Aufgrund des irregulär angeordneten, stark vaskularisierten Bindegewebes mit einer Entzündungsreaktion mit CD 3 positiven T-Lymphozyten und CD68 positiven Makrophagen gehen wir von einer intrauterinen Infektion mit Hornhautperforation und sekundärer Granulation aus. Die teils intakte Descemetmembran mit regelrechtem Endothelzellbesatz zeigt, dass es wahrscheinlich nur in einem zentralen Perforationsbereich zum Durchbruch der Entzündung in die Vorderkammer mit zentraler Affektion der Augenlinse gekommen ist.

DIFFERENZIALDIAGNOSEN

- pyogenes corneales Granulom
- Ulcus internum von Hippel
- corneales Keloid
- corneale Einschlusszyste
- corneales hypertrophes Narbengewebe
- zentrale Hornhautdermoide

LITERATUR

- Pathologie des Auges, Band 12, G.O.H. Naumann, Springer Verlag
- Pyogenic granuloma of the cornea: report of a case and review of the literature, Mietz H, Arnold G, Kirchof B, Krieglstein GK, Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1996 Feb; 234(2) : 131-6
- Diagnosis and management of corneal keloid, Bhana Chawla MBBS MS, Ashutosh Agarwal MBBS, Seema Kashyap MD, Radhika Tandon MD, Clin Exp Ophthalmol. 2007; 35: 855-857



XXXVI. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen,
Schwerin, 16./17. September 2008

Peter Charbel Issa
Peter.Issa@ukb.uni-bonn.de

Programm-Nr. 24
Histologie-Nr. 07 - 173

Re-Re-Keratoplastik

Vorgeschichte

Ein 52-jähriger männlicher Patient mit ausgeprägter Neurodermitis wurde uns 1995 wegen eines herpetischen Hornhautulkus am rechten Auge vorgestellt. Es folgten weitere Rezidive, und auch am linken Auge kam es im Verlauf zur Ausbildung herpetischer Narben. 2002 musste am rechten Auge aufgrund eines perforierten Hornhaut-Ulkus eine Keratoplastik (KPL) à chaud durchgeführt werden. Aufgrund einer therapierefraktären chronisch nekrotisierenden Keratitis wurde 2006 eine Re-KPL notwendig. Noch im selben Jahr musste bei perforiertem Hornhautulkus und Infektion mit Sproßpilzen auch eine KPL am linken Auge durchgeführt werden. Auch hier entwickelte sich in der Folge eine therapierefraktäre chronisch nekrotisierende Keratitis, sodass im Februar 2007 eine Re-KPL und im Juni 2007 eine Re-Re-KPL notwendig wurde. Bei ähnlichem klinischem Bild wurde auch am rechten Auge im April 2008 eine Re-Re-KPL durchgeführt. Die derzeitigen Transplantate zeigen eine erneute komplette Eintrübung.

Allgemeinmedizinisch: Ausgeprägte Neurodermitis, erhöhte ANA-Titer. Arterielle Hypertonie, generalisierte Arteriosklerose mit Verschluss der A. vertebralis bds., der A. basilaris und der linken A. carotis communis. Z.n. 2-maligem Apoplex. COPD. Systemische Immunsuppression mit Mycophenolat-Mophetil, Tacrolimus und Steroiden.

Histopathologischer Befund (Re-Re-KPL des linken Auges)

Makroskopisch: eingetrübtes Hornhautscheibchen.

Mikroskopisch: Hornhautscheibchen. Epithel weitgehend nicht vorhanden. Die Bomanschicht ist nicht abgrenzbar. Im vorderen Stroma, vor allem auf einer Seite, finden sich wenige Entzündungszellen, im gesamten Stroma jedoch keine Keratozyten. Auf einer Seite erkennt man pannusartige Veränderungen im vorderen Stroma mit einzelnen Anschnitten von Gefäßen. Die Descemet'sche Membran ist vorhanden. Das Endothel ist massiv rarefiziert. Auf einer Seite findet sich eine feine retrokorneale Membran mit vereinzelt Entzündungszellen.

Diagnose: nekrotisierende, azelluläre Keratopathie nach KPL

Diskussion

Die nekrotisierende stromale Keratitis ist eine Manifestationsform der aktiven Herpes-Infektion. Eine bilaterale Herperkeratitis tritt v.a. bei Patienten mit immunologischen Grunderkrankungen wie Atopie oder Autoimmunerkrankungen auf. Eine beidseitige Erkrankung ist häufiger mit Komplikationen verbunden als einseitige Erkrankungen. Auch ein protrahierter Krankheitsverlauf und eine höhere Komplikationsrate sind bei dieser Patientengruppe häufiger beschrieben.

Unser Patient erhielt aufgrund der dermatologischen Problematik sowie aufgrund des Verdachtes auf Transplantatabstoßung eine intensive Immunsuppression. Diese könnte sowohl für eine (Re-) Aktivierung der Herpesinfektion als auch für die ausbleibende Entzündungsreaktion ursächlich sein. Basierend auf Tierversuchen wurde des weiteren die Apoptose von Keratozyten als Ursache von Transplantatversagen bei Hochrisiko-KPLs vorgeschlagen.

Es bleibt zu diskutieren, ob möglicherweise eine systemische anti-virale Langzeittherapie und/oder geringere Immunsuppression einen schützenden Einfluss auf die chronisch nekrotisierende Keratopathie haben könnte.

Literatur

- Souza PM, Holland EJ, Huang AJ. (2003) Bilateral herpetic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology*. 110:493-496.
- Beauregard C, Huq SO, Barabino S, Zhang Q, Kazlauskas A, Dana MR (2006) Keratocyte Apoptosis and Failure of Corneal Allografts. *Transplantation* . 81: 1577-1582.

XXXVI. Jahrestagung der DOP, Schwerin, 16./17. September 2008

Ulrike B. Reime

Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität
Mathildenstraße 8
80336 München
Tel.: 089/5160-3811
Fax: 089/5160-5160
Email: Ulrike.Reime@med.uni-muenchen.de

Irismetastase

Fall 25

Fallbeschreibung:

- 64-jähriger Patient mit bekanntem Hypertonus, diffuser KHK, COPD bei langjährigem Nikotinabusus
- Bei Erstvorstellung September 2007 anamnestisch seit 3 Wochen Rötung, Brennen, Juckreiz des rechten Auges
- Überweisung in die Universitätsaugenklinik München, Überweisungsdiagnosen: RA Vorderkammer-Neoplasie mit begleitender Iritis und IOD-Dekompensation
- Befund: RA Visus 0,7, Tensio 21mm Hg (Therapie mit Scopolamin AT 2x/d, Azopt AT 2x/d, Travatan AT 1x/d, Inflanefran AT 5x/d)
Bindehaut injiziert+, Hornhaut mit speckigen Endothelbeschlügen, Vorderkammer mitteltief, Zellen+, Tyndall ++, von 10h bis 11h30 reichender prominenter, nicht pigmentierter, vaskularisierter Iristumor, Pupille verzogen mit hinterer Synechie, Cataracta incipiens, Fundus: Papillenexkavation CDR 0,4-0,5, sonst unauffällig, kein Hinweis auf chorioidale Beteiligung
- UBM: Destruktiv wachsende Iris-Ziliarkörper-Läsion, Maße TxLxH: 5,3 x 7,2 x 3,8 mm mit Verlegung des Kammerwinkels, Endothelkontakt, Durchbruch des hinteren Pigmentblattes mit Infiltration des Ziliarkörpers in der Tiefe.
- Bei Verdacht auf Filia Einleitung Primärsuche: stationäre Abklärung initial ohne Hinweis auf Primärtumor inklusive Röntgen Thorax/BWS/LWS, Abdomen Sono, Gastro-Koloskopie
- Inzisionale PE: Wenig zelluläres Material ohne erkennbaren Gewebsverband, ohne erkennbare zelluläre Atypien, möglicherweise Entzündungszellen entsprechend.
- Daraufhin Durchführung CT Thorax: Pathologische LK mediastinal sowie dringend malignitätsverdächtige RF apikaler Oberlappen links, Emphysem
- Enukleation des rechten Auges mit primärem Dermis-Fett-Transplantat (April 2008)
- CT Schädel: V.a. Metastase im Bereich der rechten Hemisphäre parietal
- Übernahme Medizinische Klinik Ziemsenstraße, V.a. Bronchialzellkarzinom
- Nach Bronchoskopie/PE histologische Sicherung der Diagnose eines kleinzelligen Lungenkarzinoms vom Typ eines neuroendokrinen Karzinoms, Stadium IV, Einleitung einer Chemotherapie mit Cisplatin/Etoposid.
- 11 Monate nach Erstdiagnose der Iriisläsion befindet sich der Patient in schlechtem Allgemeinzustand nach dem 1. Zyklus der Chemotherapie bei insgesamt reduzierter Prognose quoad vitam.

Histologie

Makroskopisch:

- Enukleat eines rechten Auges, Maße (LxBxH) 24 x 24 x 23 mm
- Hornhautödem, Vorderkammer mit weißlichem Iristumor von 11 bis 1 Uhr, Maße: 8 x 3,5 mm, Ziliarkörperband abgrenzbar, Katarakt, Bulbus regulär durchleuchtbar, ansonsten unauffälliger makroskopischer Befund

Mikroskopisch: (Färbungen: HE-, PAS, Immunhistologie)

- Im Bereich der Iris knotige, scharf begrenzte Infiltrate eines malignen Tumors mit solid-trabekulärem Wachstumsmuster. Dichte Infiltration des dazwischen liegenden Stromas durch Plasmazellen.
- Mittelgroße, relativ polymorphe Tumorzellen mit schmalem Zytoplasmasaum und teils ovalen, teils gebuchteten Kernen in mosaikartiger Anordnung. Zahlreiche Mitosen erkennbar, in den Randbereichen auch Nekrosen. Kleinherdige Flankierung der Tumorformationen durch Makrophagen
- Undifferenziertes Karzinom mit NSE Expression, Verwandtschaft zu undifferenziertem Karzinom des neuroendokrinen Typs

Immunhistochemie

Negativ: CK 5/6, Synaptophysin, Chromogranin A, CD 56, TTF1

Positiv: KL 1 (schwach), LU5, EMA (schwach), NSE, Protein S100 teils in den Makrophagen, Ki67, CD3 sowie CD 68 im dazwischen liegenden Stroma

➤ **Diagnose: Irismetastase bei kleinzelligem Lungenkarzinom**

Diskussion:

Metastasen gelten als die häufigsten intraokulären Tumoren. Im Bereich der Iris sind metastatische Läsionen hingegen mit einem Anteil von unter 10% der uvealen Metastasen vergleichsweise selten. Als Lokalisation des Primärtumors uvealer Metastasen sind in erster Linie Brust (47%) und Lunge (21%) beschrieben, gefolgt von gastrointestinalen Tumoren (4%), Tumoren der Nieren, Haut, Prostata (jeweils 2%) und anderen (4%). In vielen Fällen bleibt der Primärtumor trotz intensiver Diagnostik unbekannt (cancer of unknown primary – CUP, 17%), eine Biopsie mittels Feinnadelaspiration kann hier Hinweise auf den Primärtumor geben.

Häufige Symptome sind Verschwommensehen, Schmerzen, Rötung und Photophobie. Im Verlauf kann ein Sekundärglaukom (38%), Hyphäma (15%) oder Pseudohypopyon (10%) beobachtet werden. Differentialdiagnostisch ist an ein malignes Melanom oder eine granulomatöse Iritis zu denken. Die Therapie zielt in erster Linie auf lokale Tumorkontrolle und Funktionserhalt, neben der systemischen Therapie des Primärtumors gilt eine lokale Radiotherapie mittels Ruthenium 106-Applikation oder Elektronenbestrahlung als erfolgversprechend, in einzelnen Fällen ist eine Enukleation erforderlich. Die mittlere Überlebenszeit liegt bei 13 Monaten nach Diagnose einer Irismetastase.

In vorliegendem Fall befindet sich der Patient 11 Monate nach Erstdiagnose der Irisläsion in schlechtem Allgemeinzustand nach dem 1. Zyklus der Chemotherapie bei insgesamt reduzierter Prognose quoad vitam.

Unser herzlicher Dank gilt Herrn Professor Dr. med. T. Kirchner, pathologisches Institut der Universität München, für die wegweisende Diagnose sowie immunhistochemische Analyse.

Literatur:

- 1) C.L. Shields, J.A. Shields et al., Survey of 520 eyes with uveal metastases, *Ophthalmology* 104 (1997), pp. 1265-1276
- 2) J.A. Shields, C.L. Shields, H. Kiratli and P. De Potter, Metastasis tumors to the iris in 40 patients, *Am J Ophthalmol* 119 (1995), pp. 422-430
- 3) P. De Potter, D. Disneur, L. Levecq, B. Snyers, Manifestations oculaires des cancers, *J Fr. Ophthalmol.*, 2002; 25, 2, 194-202
- 4) M. Martin, D. Zierhut et al., Solitäre Irismetastase bei Mammakarzinom, *Ophthalmologe* 2006. 103:48-51
- 5) Roenhorst, A.W. et al., Iris metastasis in small-Cell Lung Carcinoma, *Journal of Thoracic Oncology*, December 2007, Vol.2(12), pp. 1128-1129
- 6) C.L. Shields, J.A. Shields et al., Treatment of non resectable malignant iris tumours with custom designed plaque radiotherapy, *Br J Ophthalmol* 1995;79:306-312
- 7) H. G. Soysal, Metastatic tumors of the uvea in 38 eyes, *Can J Ophthalmol*2007; 42:832-5
- 8) C.L. Shields, Manquez et al., Fine Needle Aspiration Biopsy of Iris Tumors in 100 Consecutive Cases, *Ophthalmology* 2006; 113:2080-2086
- 9) Minatel E, Trovo MG, et al., The efficacy of radiotherapy in the treatment of intraocular metastases, *Br J Radiol.* 1993 Aug;66 (788): 699-702
- 10) G.L. Kanthan, J. Jayamohan, et al., Management of metastatic carcinoma of the uveal tract: an evidence-based analysis, *Clin Experiment Ophthalmol* 2007, 35, pp. 553-565



XXXVI. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP) Schwerin 16.-17.9.2008

PD G Wollensak
Universitätsaugenklinik Halle

Klare Intraokularlinse-eine Selbstverständlichkeit?

Ophthalmologische Anamnese:

Ein 75-jähriger Patient wurde zu uns aus Sachsen wegen Sehverschlechterung am rechten Auge aufgrund einer zunehmenden Kunstlinsentrübung bei Zustand nach Phakoemulsifikation und IOL-Implantation (Hydroview 22,5 dpt, Bausch & Lomb) 1998 und YAG-Kapsulotomie 2001 überwiesen. Der Patient ist Kirchenmusiker und war mit dem wegen einer optischer Lücke nasal unten noch relativ guten Visus von cc 0,7 trotzdem nicht zufrieden. Er klagte über zunehmende Sehverschlechterung seit 2003. Daraufhin wurde im Oktober 2007 eine Oberflächenpolierung der Linse versucht, welche jedoch nur zu einer leichten Verbesserung führte. Im Februar 2008 wurde daher eine Linsenaustausch vorgenommen. Dabei wurden die Linsenbügel am Ansatz durchgeschnitten und die Kunstlinse mit der Steinbeißerschere in der Mitte durchtrennt. Nach der gelungenen Explantation wurde eine +22dpt AcrySof-Hkl implantiert. Der postoperative Visus betrug cc 0,8. Am linken Auge befand sich eine ungetrübte KS-3-Silikonlinse (+24 dpt) bei Zustand nach Phako und IOL-Implantation in 2005. Bei dem Patienten lagen ansonsten keine besonderen Allgemeinerkrankungen vor.

Makroskopischer Befund:

Die explantierte faltbare Hydroview-Linse zeigte an der Vorder- und Rückfläche eine oberflächliche, hauchige Trübung. An der Vorderfläche befand sich eine kleine optische Lücke.

Mikroskopischer Befund:

Nach Färbung der Gesamtlinse mit v. Kossa wurde diese in Paraffin eingebettet und geschnitten. An der Linsenoberfläche befanden sich zahlreiche v. Kossa-positive, granuläre An- und Einlagerungen ähnlich wie histologisch bei einer bandförmigen Keratopathie in der Bowman-Membran.

Diskussion:

Die Implantation einer Intraokularlinse ist heute Standard in der Kataraktchirurgie. Ca. 6 Millionen Intraokularlinsen werden weltweit jedes Jahr implantiert. Weißliche und bräunliche Eintrübungen von Intraokularlinsen mit z. T. bis zu 50% trübungsbedingter Visusreduktion wurden erstmals in den frühen 90ern bei Silikonlinsen berichtet (1,2). Die weißlichen Trübungen waren zumeist oberflächlich, die bräunlichen zentral und tiefer. Interessanterweise wurden weißliche Eintrübungen bei asteroider Hyalose auch nur auf der Hinterfläche von Silikonlinsen beobachtet. Bei Acryl-Linsen sind sogenannte „snowflake“-Trübungen durch Stickstoffbläschen und „glistenings“ durch Flüssigkeits-gefüllte Vakuolen bekannt (3).

Die in unserem Fall vorliegende faltbare Hydroview-Linse (22,5 dpt, Bausch & Lomb) gehört zu den hydrophilen Acryllinsen, bei welchen man oberflächliche (Hydroview und Memory Lens) und tiefere Ablagerungen (SC60B-OUV und Aqua-Sense) beschrieben hat (3). In einer Untersuchungsserie von 12 wegen Eintrübung explantierten Hydroview-Linsen wurden wie in unserem Fall oberflächliche kristalline Kalziumphosphateinlagerungen gefunden (4). Die genaue Ursache der Ablagerungen ist bisher unbekannt. Ein Einstrom von Kalzium und Phosphat aus dem Kammerwasser ist besonders bei den hydrophilen IOL's zu vermuten. Das Risiko einer Eintrübung soll bei Diabetikern und postoperativem Vorderkammerreizzustand erhöht sein. Solche Trübungen sind bei der Hydroview Linse in den Jahren von 1995-2000 in 0,1% der Fälle vorgekommen. Nach Entfernung von Silikonmaterial aus dem Linsenbehälterverschluß durch die Firma soll kein Fall einer eingetrübten Hydroview-Linse mehr aufgetreten sein.

In der neueren Literatur wird zwischen primärer und sekundärer Linsenkalzifikation unterschieden, wobei bei der primären die Ursache in der Linse selbst und bei der sekundären in einer gleichzeitig vorliegenden Begleiterkrankung vorliegt (5). Bei der primären Kalzifikation kann nach Optimierungen im Bereich der Linsenherstellung und –aufbewahrung das Problem gelöst werden. Das zeitliche Intervall zwischen Implantation und Trübung der IOL ist allerdings variabel und liegt zwischen weniger als 2 Monaten und mehreren Jahren, so dass eine erfolgreiche Modifikation in der Linsenherstellung unter Umständen erst nach Jahren zuverlässig verifiziert werden kann.

Literatur:

1.Jensen MK, Crandall AS, Mamalis N, Olson RJ (1994) Crystallization on intraocular lens surfaces associated with the use of Healon GV. Arch Ophthalmol 112: 1037-1042.

2.Milauskas AT (1991) Silicone intraocular lens implant discoloration in humans. Arch Ophthalmol 109: 913-914.

3.Werner L (2007) Causes of intraocular lens opacification or discoloration. J Cataract Refract Surg 33: 713-726.

4.Groh MJM, Schlötzer-Schrehardt U, Rummelt C, von Below H, Kühle M (2001) Postoperative Kunstlinsen-Eintrübungen bei 12 Hydrogel-Intraokularlinsen (Hydroview). Klin Mbl Augenheilkd 218: 645-648.

5.Neuhann IM, Kleinmann G, Apple DJ (2008) A new classification of calcification of intraocular lenses. Ophthalmology 115: 73-79.

XXXVI. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)

Schwerin, 16. und 17. September 2008

Intraokuläre Lymphangiogenese beim malignen Melanom des Ziliarkörpers

- eine Kasuistik

Ludwig M. Heindl, Univ.- Augenklinik Erlangen

Klinik:

Ein 50-jähriger Patient stellte sich im Oktober 1997 mit seit 3 Wochen progredienter Visusminderung am rechten Auge vor. Der Visus betrug am rechten Auge sc 0,4, der applanatorisch gemessene intraokulare Druck 16 mmHg. Spaltlampenmikroskopisch imponierte eine pigmentierte Raumforderung des Ziliarkörpers mit Verdacht auf extrasklerale Ausbreitung am Limbus. In der Laser-Tyndallometrie ergab sich eine erhöhte Tyndall-Intensität von 12,4 photon counts/ms bei einer Zellzahl von 4,7 pro mm³. Echographisch ließ sich eine Prominenz von 10,6 mm bei einer Tumorbasis von 16,0×14,6 mm² bestimmen. Das anschließende Staging ergab keinen Hinweis auf Vorliegen von Zweitumoren, Fern- oder Lymphknotenmetastasen. Man entschloss sich zur Enukleation des rechten Auges. 18 Monate postoperativ fanden sich zervikale und thorakale Lymphknotenmetastasen sowie Metastasen in der Leber. Der Patient verstarb zwei Jahre nach Befunderhebung. Eine Obduktion wurde von der Familie abgelehnt.

Makroskopie:

Rechter Bulbus von den Abmessungen anterior-posterior 25 mm, vertikal 24 mm, horizontal 25 mm. Hornhaut vertikal/horizontal 11x12 mm, Optikus 4mm. Diaphanoskopisch imponierte eine umschriebene Verschattung von 7h bis 11h vom Limbus ausgehend. Extraskleral fand sich eine bläuliche, bohnenförmige, 8 mm lange, limbusparallele Vorwölbung von 2 mm Prominenz. Nach vertikaler Eröffnung zeigte sich ein bräunlich schwärzlicher Tumor mit weißlichem Zentrum. Die Tumorbasis maß 14 mm vom Limbus bis zum Äquator ziehend, die Tumorprominenz betrug 9 mm. Es bestand eine kollaterale wie auch eine tumorferne Amotio retinae.

Mikroskopie:

Im Bereich des Ziliarkörpers sowie der angrenzenden Aderhaut bis zum Äquator zeigte sich ein prominenter zellreicher Tumor, der die Iriswurzel und das Trabekelmaschenwerk infiltriert sowie Iris und Ziliarkörper vom Skleralsporn abgetrennt hat. Der Tumor bestand teils aus spindelförmigen, überwiegend jedoch aus hexagonal locker angeordneten Zellen mit ausgeprägter Kernpolymorphie und prominenten Nukleoli. Es fanden sich mehr als 100 Lymphozyten pro 10 Gesichtsfelder bei 400-facher Vergrößerung. Mitosen zeigten sich nicht. Der makroskopisch extraskleral gelegene bläuliche Tumor setzte sich ebenfalls aus den beschriebenen Zelltypen zusammen. Er war oberflächlich von Bindehaut und angrenzendem gefäßführendem Bindegewebe überzogen.

Immunhistochemische Färbung mit LYVE-1 und Podoplanin:

Zur Identifizierung von tumoralen und peritumoralen Lymphgefäßen wurden Antikörper gegen den „lymphatic vascular endothelial specific hyaluronic acid receptor“ LYVE-1 und gegen das „lymphatic vascular endothelial specific glycoprotein“ Podoplanin als spezifische Marker des Lymphgefäßendothels angewendet. Dabei waren LYVE-1⁺ und Podoplanin⁺ Lymphgefäße sowohl im extraokulären Tumoranteil nahe der Conjunctiva nachweisbar, als auch intraokulär an der Tumorperipherie im direkten Anschluss an die Sklera.

Diagnosen:

1. Vorwiegend epitheloidzelliges malignes Melanom des Ziliarkörpers und der peripheren Aderhaut mit Infiltration des Kammerwinkels und der Iriswurzel sowie extraskleraler Ausbreitung am Limbus
2. LYVE-1+ und Podoplanin+ Lymphgefäße im extra- wie auch im intraokulären Tumoranteil
3. Kollaterale und tumorferne Amotio retinae

Kommentar:

Mit Ausnahme der extraokulären Conjunctiva^{1,2} ist das menschliche Auge physiologisch frei von Lymphgefäßen („Immunprivileg des Auges“).³ Allerdings können Blut- und Lymphgefäße aufgrund verschiedener Hornhauterkrankungen in die Cornea einsprossen.^{4,5}

Die Lymphangiogenese ist darüber hinaus im Bereich der allgemeinen Onkologie von großer Bedeutung, da das Aussprossen von Lymphgefäßen als erster Schritt in der lymphogenen Metastasierung verschiedener Tumoren zu sehen ist.⁶ Sie ist als ein entscheidender Risikofaktor für die Tumormetastasierung, u.a. des Hautmelanoms etabliert.⁶⁻⁹

Für das maligne Melanom der Uvea konnten Clarijs et al. die Koexpression sowohl vom lymphangiogenen Wachstumsfaktor VEGF C und seinem spezifischen Rezeptor VEGF Rezeptor 3 bei etwa der Hälfte der Patienten mit uvealem Melanom identifizieren, aber, wie auch in den normalen Kontrollaugen, keine intraokularen Lymphgefäße erkennen.¹⁰ Die Autoren kamen zu der Schlussfolgerung, dass VEGF C bei Fehlen von erreichbaren Lymphgefäßen (d.h. innerhalb des geschlossenen Auges) keine Lymphangiogenese induzieren kann.¹⁰ Hingegen können maligne uveale Melanome mit extraokulärer Ausbreitung, zumindest in der Theorie, Anschluss an die Lymphgefäße der Bindehaut gewinnen.

Da über die Möglichkeit einer lymphatischen Metastasierung bei uvealem Melanom mit extraokulärer Ausbreitung berichtet wurde,¹¹⁻¹³ war es Ziel unserer Studie, an einem Patienten mit Ziliarkörpermelanom und extraskleraler Tumorausbreitung sowie nachgewiesener Lymphknotenmetastasierung zu untersuchen, ob das physiologisch alymphatische Auge sekundär von Lymphgefäßen befallen werden kann. Dabei imponierten in der immunhistochemischen Färbung mit den Lymphgefäßendothelmarkern LYVE-1 und Podoplanin positive Lymphgefäße intraokulär an der Tumorperipherie im direkten Anschluss an die Sklera.

Insgesamt scheinen maligne Melanome des Ziliarkörpers mit extraskleraler Ausbreitung extraokuläre Lymphgefäße ins physiologisch lymphgefäßfreie Auge anziehen zu können. Dieser erste Anhalt für eine sekundäre Lymphangiogenese in ein physiologisch alymphatisches Organ könnte das erhöhte Risiko einer lymphogenen Metastasierung beim Ziliarkörpermelanom mit extraokulärer Ausbreitung erklären und damit eine antilymphangiogene Therapie als einen neuen therapeutischen Ansatz denkbar machen.

Literatur:

1. Kruse FE, Volcker HE, Naumann GOH. Konjunktiva. In: Naumann GOH: Pathologie des Auges. Berlin: Springer, 1997.
2. Cursiefen C, Kruse FE, Naumann GOH. Cornea and limbus. In: Naumann GOH, Holbach L, Kruse FE (eds): Applied pathology for ophthalmic microsurgeons. Berlin: Springer, 2008.
3. Streilein JW, Yamada J, Dana MR, Ksander BR. Anterior chamber-associated immune deviation, ocular immune privilege, and orthotopic allografts. *Transplant Proc.* 1999;31:1472-5.
4. Cursiefen C, Schlotzer-Schrehardt U, Kuchle M, Sorokin L, Breiteneder-Geleff S, Alitalo K, Jackson D. Lymphatic vessels in vascularized human corneas: immunohistochemical investigation using LYVE-1 and podoplanin. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43:2127-35.
5. Cursiefen C, Chen L, Dana MR, Streilein JW. Corneal lymphangiogenesis: evidence, mechanisms, and implications for corneal transplant immunology. *Cornea.* 2003;22:273-81.
6. Stacker SA, Achen MG, Jussila L, Baldwin ME, Alitalo K. Lymphangiogenesis and cancer metastasis. *Nat Rev Cancer.* 2002;2:573-83.
7. Padera TP, Kadambi A, di Tomaso E, Carreira CM, Brown EB, Boucher Y, Choi NC, Mathisen D, Wain J, Mark EJ, Munn LL, Jain RK. Lymphatic metastasis in the absence of functional intratumor lymphatics. *Science.* 2002;296:1883-6.
8. Dadras SS, Paul T, Bertoncini J, Brown LF, Muzikansky A, Jackson DG, Ellwanger U, Garbe C, Mihm MC, Detmar M. Tumor lymphangiogenesis: a novel prognostic indicator for cutaneous melanoma metastasis and survival. *Am J Pathol.* 2003;162:1951-60.
9. Streit M, Detmar M. Angiogenesis, lymphangiogenesis, and melanoma metastasis. *Oncogene.* 2003;22:3172-9.
10. Clarijs R, Schalwijk L, Ruitter DJ, de Waal RM. Lack of lymphangiogenesis despite coexpression of VEGF-C and its receptor Flt-4 in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42:1422-8.
11. Dithmar S, Diaz CE, Grossniklaus HE. Intraocular melanoma spread to regional lymph nodes: report of two cases. *Retina.* 2000;20:76-9.
12. Ardjomand N, Komericki P, Langmann G, Mattes D, Moray M, Scarpatetti M, El-Shabrawi Y. Lymph node metastases arising from uveal melanoma. *Wien Klin Wochenschr.* 2005; 117:433-5.
13. Tojo D, Wenig BL, Resnick KI. Incidence of cervical metastasis from uveal melanoma: implications for treatment. *Head Neck.* 1995; 17:137-9.

Support:

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Sektion Ophthalmopathologie



XXXVI. Jahrestagung der DOP
Schwerin, 16.-17. September 2008
Gregor Willerding, Augenklinik, Charité Campus Benjamin Franklin, Berlin
gregor.willerding@charite.de

Ungewöhnlicher Ziliarkörpertumor

Klinik/Anamnese:

Ein 63 Jahre alter Patient stellte sich mit einer zweiwöchigen rechtsseitigen Sehverschlechterung vor. Der Visus betrug HBW rechts, 1.0 links. Die Untersuchung zeigte einen wenig pigmentierten, temporalen Tumor mit ausgedehnter Begleitablatio. Die Sonografie zeigte einen zum Teil cystischen 14x22x22 mm messenden Tumor. MRT: Raumforderung, z.T. zystisch; hyperintens zum GK in T1, etwas hyperintens zum GK in T2. Bei der klinischen Diagnose eines kavitären Aderhautziliarkörpermelanoms wurde eine transsklerale Tumorsektion nach 4x15 CGE Protonentherapie durchgeführt. Nach zwei Wochen wurde bei Glaskörperblutung und Ablatio retinae eine Phakoemulsifikation und Kunstlinsenimplantation sowie Vitrektomie und Silikon-Endotamponade durchgeführt, 11 Monate später eine Silikonentfernung und Mundschleimhauttransplantation bei Wunddehiszenz. Aktuell (26 Monate nach Diagnose) Hornhautdekomensation, kein Hinweis auf ein Tumorrezidiv.

Histopathologie:

Es zeigt sich ein der Sklera angrenzender Tumor mit geringer Infiltration derselben. Neuroblastische und neuroepitheliale Zellen dominieren. Neuroepitheliale Anteile bilden einlagige Schichten von kuboidalen bis elongierten, polarisierten Zellen, die eine Basalmembran bilden. Die epithelialen Bänder fusionieren z. T. Neben plumpen, stark pigmentierten phagozytären Zellen finden sich auch stark pigmentierte epitheliale Abschnitte. An diese angrenzend finden sich Ansammlungen eines feinfibrillären, alcianblaupositiven, vitreoiden Materials. Andere Areale zeigen retinoblastomähnliche, kleine Blasten mit undifferenzierten und rosettenbildenden Elementen. Radiogene Veränderungen (Blutungen, Nekrosen, Lipidexsudationen) fehlen. Neuroepitheliale Zellen zeigen Immunoreaktivität gegen S 100, Vimentin und -schwächer- gegen Desmin und Synaptophysin und auch MNF 116. Neuroblastische Zellen zeigen Immunoreaktivität gegen Synaptophysin, Vimentin und z.T. GFAP. Teratoide Elemente fehlen.

Diagnose:

Adultes, malignes nicht-teratoides Medulloepitheliom.

Kommentar:

Maligne intraokulare Medulloepitheliome sind selten Tumoren, die meist im kindlichen Ziliarkörper auftreten. Etwa 12 adulte Fälle sind bisher beschrieben worden. Erfolgreiche bulbuserhaltende Therapien gehören zu den Ausnahmen.

Literatur:

Shields, J.A., et al., Congenital neoplasms of the nonpigmented ciliary epithelium (medulloepithelioma). *Ophthalmology*, 1996. 103(12): p. 1998-2006.

Floyd, B.B., D.S. Minckler, and L. Valentin, Intraocular medulloepithelioma in a 79-year-old man. *Ophthalmology*, 1982. 89(9): p. 1088-94.

XXXVI. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP) in Schwerin:
17./18.09.2008

Nicole Arnold-Wörner
Universitäts-Augenklinik Basel
Mittlere Strasse 91
4056 Basel
arnoldn@uhbs.ch

Fallnummer: O2008.375-376
Verteiltes Material: 2 Schnitte (HE/Trichrom-Masson)

Fortgeschrittenes Aderhautmelanom

Klinik:

Ein 47-jähriger Patient, seit Jahren in Thailand lebend, stellte sich wegen des Verdachts eines malignen Tumors am rechten Auge in der Augenklinik Basel vor.

Der Patient bemerkte seit einem Jahr einen zunehmenden Visusabfall an diesem Auge und suchte wegen rapider Verschlechterung erstmals vor drei Monaten diverse Augenärzte in Thailand auf, die die Verdachtsdiagnose eines malignen Aderhautmelanoms stellten.

Der Visus am rechten Auge betrug Handbewegungen in einem Meter, es bestand eine abgeschwächte Pupillenreaktion, der intraokuläre Druck lag im Normbereich. In der Spaltlampenuntersuchung zeigten sich ausser einer limbalen Bindehautmelanose bei 5h und 7h keine Auffälligkeiten der vorderen Augenabschnitte. Funduskopisch präsentierte sich eine ausgedehnte solide Tumormasse entlang des oberen temporalen Gefässbogens, die bis zur Papille reichte. Zudem bestanden eine hochblasige, seröse Begleitamotio des gesamten inferioren Pols sowie ein pigmentgeladener Glaskörper. Die Ultraschall-Biomikroskopie ergab eine Tumordicke von 6,8 mm sowie eine maximale Ausdehnung von 14,3 mm ohne Hinweise für einen Skleradurchbruch.

Die durchgeführten Staging-Untersuchungen (CT Thorax/Oberbauch, PET/CT Ganzkörper/Hirn, MRI Abdomen/Retroperitoneum) ergaben keinen Hinweis auf Metastasen. Aufgrund des fortgeschrittenen Befundes und des irreversiblen Visusverlustes erfolgte die Enukleation des rechten Auges.

Makroskopischer Befund:

Der Bulbus misst 24,5 mm horizontal, 25,0 mm vertikal und 26,0 mm sagittal. Bei 3 h, 5h und 7h findet sich perilimbal eine Bindehautmelanose.

Diaphanoskopisch zeigt sich zwischen Nervus opticus und Ansatzstelle des M. orbicularis superior eine 17 mm grosse Verschattung. Darüber befindet sich eine auffällig verdickte Vortexvene, die flach abgetragen und separat aufgearbeitet wird.

Nach Kalottierung des Bulbus oben findet sich ein über Makula und Papille ziehender Tumor mit einer Basis von 15 mm und einer Prominenz von 5 mm. Die Netzhaut ist vollständig, grossblasig von der Unterlage abgehoben.

Mikroskopischer Befund:

Hornhaut, Iris, Kammerwinkel, Ziliarkörper und Nervus opticus erscheinen regelrecht. Am hinteren Pol wird die Aderhaut durch einen gemischtzelligen Tumor aufgetrieben und

zerstört. Es finden sich vorwiegend Spindelzellen, aber auch Areale mit epitheloiden Zellen. Das Zytoplasma der dicht gepackten Tumorzellen enthält unterschiedlich viel Melaningranula. Die mittelgrossen, ovalären Kerne sind stark pleomorph und enthalten prominente Nukleolen. Gehäuft finden sich Kernatypien, mehrkernige Zellen und atypische Mitosen. Der Tumor wird von wenigen Gefässkapillaren durchzogen. Gegen das Bulbusinnere hat er das retinale Pigmentblatt infiltriert. Die darüberliegende Netzhaut ist exsudativ abgehoben. Gegen aussen infiltriert der Tumor die inneren Skleralamellen. An mehreren Stellen ist er in die kleinen Ziliargefässe eingebrochen. Die separat aufgearbeitete Vortexvene enthält in ihrem Lumen pigmentierte Tumorzellen, mit atypischen, hyperchromatischen Kernen.

Molekularpathologisch konnte eine Monosomie 3 nicht nachgewiesen werden.

Histologische Diagnose:

Peripapilläres gemischtzelliges Aderhautmelanom mit Infiltration von Ziliargefässen sowie einer Vortex-Vene im Bereich der Tumorbasis

Diskussion:

Das Aderhautmelanom ist der häufigste maligne intraokuläre Tumor des Erwachsenen. In Deutschland und der Schweiz beträgt die Inzidenz 4-5 Neuerkrankungen pro 1 Mio. Einwohner, wobei sich bei Männern eine höhere Inzidenz als bei Frauen findetⁱ. Die Zahl der Neuerkrankungen nimmt mit dem Alter zu. Singh et al. (2003) stellten für die USA eine vergleichbare allgemeine Inzidenz von 4,3 Neuerkrankungen pro 1 Mio. Einwohner fest mit einem alterskorrigierten Häufigkeitsgipfel von 24,5 bzw. 17,8 Neuerkrankungen pro 1 Mio. männlicher bzw. weiblicher Einwohner zwischen 70-74 Jahrenⁱⁱ. Das Durchschnittsalter der Erkrankten beträgt ca. 60 Jahreⁱⁱⁱ. Unser Patient gehört somit zu den jüngeren Patienten mit einem Aderhautmelanom.

Histologisch werden gemäss der modifizierten Klassifikation von Callender drei Arten von Aderhautmelanomen unterschieden: spindelzellige, epitheloidzellige und gemischtzellige Aderhautmelanome, wobei gemischtzellige Melanome insbesondere bei grösseren Tumoren gehäuft auftreten^{3,iv}. Aderhautmelanome sind relativ langsam wachsende Tumore, so dass es in der Regel mehrere Jahre dauert, bis aus einem kleinen ein grosser Tumor entsteht. Es bestehen allerdings Unterschiede hinsichtlich der verschiedenen histologischen Tumorarten. So konnten Augsburger et al. (1984) zeigen, dass die mittlere Tumorverdopplungszeit von gemischtzelligen Tumoren (128,2 Tage) weniger als die Hälfte der Zeit von spindelzelligen Aderhautmelanomen (291,6 Tage) beträgt^v. Dies ist von prognostischer Bedeutung, da schneller wachsende Tumore ein höheres Metastasierungsrisiko aufzuweisen scheinen^{vi}. Insgesamt besitzen grössere Tumore sowie nicht-spindelzellige Tumore eine schlechtere Prognose⁷.

Daneben ist die Lokalisation des Tumors von Bedeutung. Aderhautmelanome, deren anteriorer Rand bis an die Iris oder den Ziliarkörper heranreichen, haben eine deutlich schlechtere Prognose^{vii}. Juxtapapilläre Tumore haben tendenziell eine schlechtere Prognose^{viii}, eine signifikante Reduktion der Lebenserwartung findet sich dagegen bei einer postlaminären Infiltration des Sehnervs^{ix}.

Eine Infiltration der Vortexvenen wurde bei ca. 9% der Aderhautmelanome beschrieben³. Coupland et al. (2008) schätzten die Prävalenz einer extraskleralen Ausbreitung über Vortexvenen auf 4%^x. Patienten mit einem extraskleralen Wachstum haben eine drastisch reduzierte Prognose: so finden sich 5-Jahres-Überlebensraten von 50% im Vergleich zu etwa 80% bei Patienten ohne extraokuläre Ausdehnung^{xi}.

Die genannten klinischen und histopathologischen Parameter haben alle eine wichtige prognostische Bedeutung, doch lässt sich hieraus das individuelle Metastasierungsrisiko eines einzelnen Patienten nicht sicher vorhersagen. Deshalb sind in den letzten 15 Jahren unter

anderem zytogenetische Tumoreigenschaften intensiv erforscht worden. Hierbei konnte gezeigt werden, dass Aderhautmelanome mit Monosomie 3 eine stärkere Korrelation bezüglich einer geringeren Überlebensrate besitzen als klinische und histologische Parameter^{xii}. Verschiedene Studien konnten eine Monosomie 3 in 50% bis 73% der untersuchten metastasierenden Aderhautmelanome feststellen^{xiii} mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von lediglich 30%¹².

Bei unserem Patienten konnte eine Monosomie 3 nicht nachgewiesen werden, allerdings stellen die Tumorgrosse, der histologische Subtyp und die Infiltration in die Vortexvene prognostisch ungünstige Faktoren dar. Daher erfolgen engmaschige ophthalmologische und onkologische Nachkontrollen.

ⁱ Virgili G, Gatta G et al. Incidence of uveal melanoma in europe. *Ophthalmology* 2007; 114 (12): 2309-2315.

ⁱⁱ Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973-1997. *Ophthalmology* 2003; 110:956-961.

ⁱⁱⁱ Collaborative ocular melanoma study group. Histopathologic characteristics of uveal melanomas in eyes enucleated from the collaborative ocular melanoma study COMS report No. 6. *Am J Ophthalmol* 1998; 125:745-766.

^{iv} McLean IW, Foster WD et al. Modifications of Callender's classification of uveal melanoma at the Armed Forces Institute of Pathology. *Am J Ophthalmol* 1983; 96(4): 502-509.

^v Augsburger JJ, Gonder JR et al. Growth rates and doubling of posterior uveal melanomas. *Ophthalmology* 1984; 91(12): 1709-1715.

^{vi} Char DH, Kroll S et al. Uveal melanoma. Growth rate and prognosis. *Arch Ophthalmol* 1997; 115(8): 1014-1018.

^{vii} Isager P, Ehlers N et al. Prognostic factors for survival after enucleation for choroidal and ciliary body melanomas. *Acta Ophthalmol Scand* 2004; 82:517-525.

^{viii} Weinhaus RS, Seddon JM et al. Prognostic factor study of survival after enucleation for juxtapapillary melanomas. *Arch Ophthalmol* 1985; 103(11): 1673-1677.

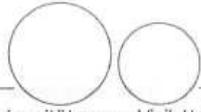
^{ix} Lindegaard J, Isager P et al. Optic nerv invasion of uveal melanoma: clinical characteristics and metastatic pattern. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47(8):3268-3275.

^x Coupland SE, Campbell I et al. Routes of extraocular extension of uveal melanoma. Risk factors and influence on survival probability. *Ophthalmology* 2008; Article in Press.

^{xi} Schmittl A, Bechrakis NE et al. Independent prognostic factors for distant metastases and survival in patients with primary uveal melanoma. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2389-2395.

^{xii} Prescher G, Bornfeld N et al. Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. *Lancet* 1996; 347:1222-1225.

^{xiii} Sandinha MT, Farquharson MA et al. Monosomy 3 predicts death but not time until death in choroidal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(10):3497-3501.



Universitätsaugenklinik Heidelberg

Bianca Dobner

Immunhistochemie bei Aderhautmelanomen

Das Aderhautmelanom ist der häufigste primäre intraokuläre Tumor des Erwachsenen. Jährlich werden ca. 5-7 Neuerkrankungen/1 Mio Einwohner diagnostiziert. Das Aderhautmelanom metastasiert ausschließlich hämatogen und tritt meist in der 6. Lebensdekade auf. Aderhautmelanome können histologisch nach der Callender 1931-Klassifikation unterteilt werden in:

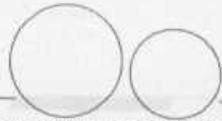
1. Spindelzell-Melanome (A und B Zellen)
2. Epitheloidzell-Melanome:
3. Gemischtzellige Melanome
4. Nekrotische Melanome

Chemokine

Sind eine Familie kleiner chemotaktischer Zytokine bestehend aus 70-125 Aminosäuren. Die Einteilung der Chemokine in Gruppen (C, CC, CXC, CX3C) ergibt sich aus der Primärstruktur, sowie der Anzahl der Cysteine innerhalb des Proteins.

Man unterscheidet zwischen inflammatorischen und homöostatische Chemokinen. Die inflammatorischen Chemokine spielen eine wichtige Rolle bei Entzündungen, Infektionen, Autoimmunerkrankungen und Allergieantworten. Homöostatische Chemokine sind dagegen in lymphatischen Geweben anzutreffen und für die B- und T-Zellentwicklung von Bedeutung.

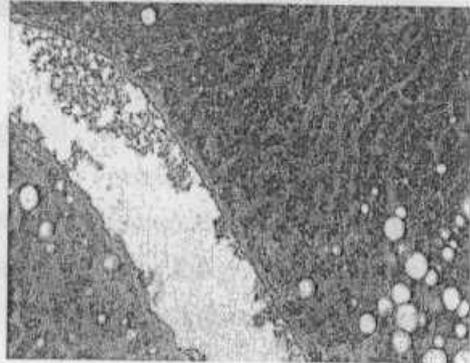
Tumorentwicklung, Tumorwachstum und Metastasierung sind die häufigsten Ursachen für Erkrankung und Tod. Sie sind multifaktorielle Prozesse. Einige Chemokin Vertreter unterstützen die Metastasierung, andere inhibieren fundamentalen Ereignisse der Tumorbildung und Metastasierung.



Universitätsaugenklinik Heidelberg

Methoden:

- Paraffinschnitte von 70 Tumoren mit APAAP - Methode untersucht
- Als Positiv und Negativkontrolle dienten Paraffinschnitte der Leber und der Aderhautmelanome
- Paraffinschnitte ausgewertet und fotografiert



Positivkontrolle Nachweis Leber

Intraokuläre Raumforderung beim immunsupprimierten Patienten

G. Haas
Universitätsaugenklinik Innsbruck

Anamnese:

Im Februar 2008 wurde in unserer Ambulanz ein 51-jähriger nierentransplantiertes Patient mit einem seit 3 Wochen bestehendem Hyposphagma, Unterlidhämatom und subjektiver Sehverschlechterung seit letzter Nacht am linken Auge vorgestellt. Der Patient war bisher ophthalmologisch unauffällig. Aufgrund eines erhöhten vaskulären Nierentransplantatabstossungsrisikos bei Z.n. zweimaliger Nierentransplantation erhielt der Patient eine intensivierete Immunsuppressionstherapie.

Klinischer Befund:

Bei der klinischen Untersuchung wurden folgende Befunde erhoben: Die Sehschärfe betrug auf dem rechten Auge sc 0,8 auf dem linken Auge sc 1/35 (Gbn). Der Augeninnendruck lag mit 5 mmHg beidseits unter dem Normbereich. Das linke Unterlid war leicht geschwollen und hämatomverfärbt, die Konjunktiva links präsentierte sich mit einem Hyposphagma im Bereich der unteren Bulbushälfte. Links mehr als rechts zeigten sich Vorderkammerzellen (+/++) und Hornhautendothelpräzipitate. Der Glaskörper war nur mit einigen Zellen (+) infiltriert. Am Fundus war die Papille beidseits unauffällig. Rechts zeigte sich im Bereich des oberen temporalen Gefäßbogens ein ausgeprägtes Netzhautödem mit Cotton-wool Herden, intraretinalen fleckigen Blutungen und eingescheideten Gefäßen. Links waren dieselben Veränderungen mit viel stärkerer Ausprägung auf den Makulabereich konzentriert. Es bestand nun der dringende Verdacht auf eine Chorioretinitis beidseits aufgrund einer opportunistischen Infektion. Innerhalb von 5 Tagen verschlechterte sich die Sehschärfe am rechten Auge auf 1/50 (Gbn). Weiters kam es beidseits zu einer massiven schlierigen Glaskörperinfiltration, weshalb funduskopisch keine Netzhautdetails mehr erkennbar waren.

Weiterführende Diagnostik:

Die serologische Untersuchung auf HSV, VZV, EBV, HHP-6, Coxsackie-B-Virus, Lues, Bartonella henselae, CMV und Toxoplasmose blieb negativ, sodass eine mykotische Infektion vermutet wurde. Eine angeschlossene Parsplana-Vitrektomie am rechten Auge mit Probenentnahme und sofortiger Nativpräparatuntersuchung bestätigte die hämatogene Endophthalmitis durch einen Sprosspilz. Die Speziesdiagnose eines *Aspergillus fumigatus* erfolgte mittels Kultur.

Weiteres Procedere/Verlauf:

Intravitreal wurden noch 7,5 µg/ml Amphotericin B injiziert. Postoperativ war der beste Visus am rechten Auge 0,05. Am linken Auge war nur mehr Fingerzählen zu erheben. Am rechten Fundus zeigten sich nun auch parafoveolär gelegene wolkige chorioretinische Herde. Der Allgemeinzustand des Patienten verschlechterte sich zunehmend durch die pulmonale und später cerebrale bzw. disseminierte Aspergillose trotz intensiver systemischer antimykotischer Therapie. Es kam auch wieder zu einer Verschlechterung der Endophthalmitis beidseits mit hinteren Synechien und Glaskörperinfiltration. Der Fundus war nicht mehr einsehbar. Der Patient verstarb ein Monat nach Diagnosestellung. Post mortem wurden beide Bulbi enukleiert.

Makroskopischer Befund:

Nr. 30

24 x 23 x 22 mm messender rechter Bulbus: Nach horizontaler Eröffnung zeigt sich eine weißlich gelbe und runde Struktur mit zentral käsigem Zerfall (ca. 0,7 mm Durchmesser) temporal der Papille. In den Glaskörperraum spannt sich eine weißliche, membranöse Struktur, die vom der beschriebenen rundlichen Struktur ihren Ausgang nimmt.

23 x 22 x 21 mm messender linker Bulbus: Hier zeigt sich nach horizontaler Eröffnung ein kleinerer weißer abgekapselter Tumor (ca. 0,4 mm Durchmesser) temporal der Papille.

Histologischer Befund:

Die histologischen Schnitte des rechten Bulbus zeigen in der PAS-Färbung eine unauffällige Hornhaut und ein regelrechtes Trabekelwerk. Auffallend ist die zyklitische (retrolentale) Membran ohne sicheren Pilzhyphennachweis am operierten Auge. Die Sklera ist unauffällig, die Choroidea leicht, die Retina relativ stark geschwollen. Neben dem normalen Nervus opticus, bzw. der Papille sieht man Bereiche einer serösen Ablatio und den intraokulären Tumor, der hauptsächlich aus nekrotischem Material und einem Geflecht aus Aspergillushyphen besteht und die Bruch'sche Membran an verschiedenen Stellen durchbricht. Der Glaskörper ist hyphenfrei. Die histologischen Schnitte des linken Bulbus zeigen im Unterschied zum rechten Bulbus keine retrolentale Membran, aber auch eine ödematös veränderte Retina. Der hier kleinere intraokuläre Tumor am hinteren Pol präsentiert sich als massive Aderhautschwellung. An der Bruch'schen Membran, findet man Aspergillus hyphen gemischt mit Entzündungszellen und nekrotischem Material.

Diskussion:

Aspergillus fumigatus ist ein opportunistischer Keim, der Haut und Schleimhaut des Immunkompetenten besiedelt, ohne Krankheitsbeschwerden hervorzurufen. Bei herabgesetzter Immunabwehr, wie in unserem Fall bei medikamentöser Immunsuppression und prophylaktischem Antimykotikum, tritt eine Aspergillose mit unterschiedlichem Krankheitsspektrum auf.

Die Prognose bei der sehr seltenen Aspergillusendophthalmitis ist sehr schlecht. Bei unserem Patienten wurde die Diagnose in einem relativ späten Stadium gestellt, da schwere internistische Probleme (kardiopulmonal, nephrologisch) im Vordergrund standen und zuerst eine virale Infektion vermutet wurde.

Aspergillus fumigatus konnte aus der Vitrektomieprobe in der Kultur identifiziert werden und anschließend konnten gezielt Antimykotika verabreicht werden.

Bei unserem Fall wurde fast zeitgleich ein pulmonales Aspergillom diagnostiziert. Trotz Lobektomie und verstärkter antimykotischer Therapie kam es zu einer disseminierten Aspergillose mit letalem Ausgang ein Monat nach Erstvorstellung.

Schlussfolgerung:

1. Es muss bei einer Chorioretinitis auch an die seltene Pilzinfektion gedacht werden.
2. Zur Diagnosesicherung ist eine Vitrektomie mit Glaskörperbiopsie erforderlich.
3. Bei okulärer Aspergillose ist die Prognose quod vitam sehr schlecht.

Literatur:

1. Ness T et al.: Endogenous endophthalmitis: microorganisms, disposition and prognosis. *Acta Ophthalmol Scand.* 2007, 85(8):852-6.
2. Kramer M et al.: Intravitreal voriconazole for treatment of endogenous *Aspergillus* endophthalmitis. *Ophthalmology.* 2006, 113(7):1184-6.
3. Bodoia RD et al.: *Aspergillus* necrotizing retinitis: a clinicopathologic study and review. *Retina.* 1989, 9:226-231

XXXVI. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)

Schwerin, 16./17. September 2008

Dr. Daniela Süsskind
Department für Augenheilkunde
72076 Tübingen

Tagungsprogramm-Nr. 31
Patient: N., W., geb. 14.05.1926
Histologie-Nr. 33986

Amphe Körperchen in einer epiretinalen Membran

Vorgeschichte:

Im Mai 2007 wurde ein 80jähriger Patient mit der Frage der Silikonölenentfernung nach vorausgegangenem vitreoretinalem Eingriff bei traktiver Ablatio retinae im Rahmen einer proliferativen diabetischen Retinopathie am linken Auge im März erneut ambulant vorgestellt. Der Befund am linken Auge war stabil. Zwischenzeitlich war die Sehschärfe jedoch am rechten Auge von 0,32 auf 1/40 abgefallen. Es bestand eine Glaskörperblutung. Allgemeinmedizinisch waren ein Diabetes mellitus und eine arterielle Hypertonie bekannt. Sonographisch fanden sich zentrale Traktionen mit umschriebener Netzhautablösung, die auch am rechten Auge eine Pars-plana-Vitrektomie mit Lösung der Traktionen, Endolaserkoagulation und Silikonöleinfüllung erforderlich machten, welche am 21.05.2007 erfolgte. Im Rahmen des Eingriffs wurde eine epipapilläre Membran entfernt und zur histologischen Untersuchung in das ophthalmopathologische Labor eingesandt.

Makroskopischer Befund:

Zur Darstellung gelangte ein weiches, weißliches, membranartiges Gewebeteilchen mit den Ausmassen 5x4x0,3mm.

Mikroskopischer Befund:

Das eingesandte Gewebeteilchen bestand aus Bindegewebe mit Gefäßen. Es sprangen multiple, rundliche, amorphe Einschlüsse ins Auge, die in der H&E-Färbung blaugrünlich erschienen (Abb. 1,2). Diese Einschlüsse lagen extrazellulär und waren zum Teil von Fremdkörperriesenzellen und anderen Entzündungszellen umgeben. Eine eindeutige Assoziation zu Gefäßen ließ sich nicht ausmachen. In der PAS-Färbung waren die amorphen Körperchen deutlich positiv. In der van-Kossa-Färbung zeigte sich keine Anfärbung. Es fanden sich zahlreiche CD68-exprimierende Zellen in der Membran.

Diagnose: **Asteroide Hyalose in einer epiretinalen Membran**

Diskussion:

Die asteroide Hyalose wurde erstmals von Benson im Jahr 1894 beschrieben und von der Synchisis scintillans differenziert. [1] Zum damaligen Zeitpunkt wurde noch der Begriff „asteroide Hyalitis“ gebraucht. Da diese Veränderung jedoch nicht mit einer Entzündung verbunden war, schlugen Luxenberg und Sime die jetzt allgemein gebräuchliche Bezeichnung asteroide Hyalose vor. [2] Die asteroide Hyalose zeichnet sich klinisch durch multiple, kleine rundliche oder auch scheibenförmige Trübungen aus, die im Glaskörperraum verteilt sind. In der Spaltlampenbiomikroskopie imponieren sie als glitzernde weißliche oder auch polychromatische Glaskörpertrübungen, die an die Glaskörperfibrillen gebunden sind. Sie bewegen sich mit dem undulierenden

Glaskörper, setzen sich jedoch nicht im unteren Glaskörperbereich ab, sondern kehren bei ruhigem Auge wieder in die Ausgangsposition zurück. Bei sehr dichter asteroider Hyalose, die sich vor allem im zentralen Glaskörperbereich befindet, kann die Fundusuntersuchung erschwert oder sogar unmöglich werden. Dabei ist auffällig, dass die asteroide Hyalose meist asymptomatisch ist und sich nur in seltenen Fällen beim Betroffenen durch eine Sehinderung, Blendung oder Floater bemerkbar macht. Sie ist bei 75% der Patienten unilateral und normalerweise eine Veränderung, die beim älteren Menschen jenseits des 60. Lebensjahres auftritt. [4] Die Häufigkeit des Auftretens der asteroiden Hyalose in der allgemeinen Bevölkerung beträgt 0,5-0,9%. [8] Die histologischen Eigenschaften der asteroiden Körperchen wurden 1921 von Verhoeff beschrieben. [7] Sie imponieren als sphärische Körperchen von einer Größe zwischen 0,01 und 0,1 mm im Durchmesser. In der H&E-Färbung sind sie schwach basophil und lassen sich mit Färbungen für saure Mukopolysaccharide (Alcianblau und kolloidales Eisen) und durch Fettfärbungen (Sudanschwarz oder Ölrot) anfärben. Unter polarisiertem Licht sind doppelbrechende Bereiche innerhalb von nicht-doppelbrechenden Arealen auszumachen. Gelegentlich finden sich Fremdkörperriesenzellen in Nachbarschaft der asteroiden Körperchen. [5] Noch heute sind Zusammensetzung, Ursprung und Art der Bildung der asteroiden Körperchen nicht vollständig geklärt. Miller und Kollegen zeigten 1983, dass die asteroiden Körperchen unter dem Transmissions-Elektronen-Mikroskop eine lamelläre Anordnung mit einer Periodizität von 4,6nm aufweisen, welche charakteristisch für eine flüssig-kristalline Phase von Lipiden in Wasser ist. Die Autoren schlossen, dass die Körperchen Flüssigkristalle von Phospholipiden im Glaskörper sind. [3] Die Frage der Assoziation der asteroiden Hyalose mit systemischen Erkrankungen war lange Zeit Gegenstand heftiger Diskussionen. Die letzten Arbeiten gehen von einem gehäuften Auftreten einer asteroiden Hyalose bei Patienten mit Diabetes mellitus, arterieller Hypertension, Hyperlipidämie und atherosklerotischen Gefäßveränderungen aus, so dass empfohlen wird, Patienten mit einem solchen Glaskörperbefund auf oben genannte Systemerkrankungen hin zu untersuchen. Auch bei unserem Patienten war die asteroide Hyalose am rechten Auge mit einem Diabetes mellitus und einer arteriellen Hypertonie assoziiert. Die asteroiden Körperchen, welche nur sehr selten zur histologischen Aufarbeitung gelangen und normalerweise als degenerative Veränderungen im Glaskörperbereich aufgefasst werden, waren ungewöhnlicherweise in der chirurgisch gewonnenen, epipapillären Membran nachzuweisen. Es kann als weiterer Beweis für die Auffassung, dass epiretinale Membranen eine Gemeinschaftsproduktion von Netzhaut und Glaskörper sind, dienen. [6] Ein vergleichbarer Befund ist uns bisher nicht bekannt.

Literatur:

1. Benson AH. Diseases of the vitreous. A case of monocular asteroid hyalitis. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1894;14:101-104
2. Luxenburg M, Sime D. Relationship of asteroid hyalosis to diabetes mellitus and plasma lipid levels. *Am J Ophthalmol* 1969;67:406-413
3. Miller H, Miller B, Rabinowitz H et al. Asteroid bodies-an ultrastructural study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983;24:133-136
4. Rodman HI, Johnson FB, Zimmerman LE. New histopathological and histochemical observations concerning asteroid hyalitis. *Arch Ophthalmol* 1961;66:552-563
5. Spencer WH. Vitreous. In: Spencer WH (ed). *Ophthalmic Pathology. An Atlas and Textbook*. Philadelphia, London, Toronto, Mexico City, Rio de Janeiro, Sydney, Tokyo, Hong Kong: WB Saunders Company, 1986; Volume 2:548-588
6. Süsskind D, Gelisken F, Rohrbach JM. Asteroide Hyalose in einer epiretinalen Membran. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. (im Druck)
7. Verhoeff FH. Microscopic findings in a case of asteroid hyalitis. *Am J Ophthalmol* 1921;4:155-160
8. Yazar Z, Hanioglu S, Karakoç G, Gürsel E. Asteroid hyalosis. *Eur J Ophthalmol* 2001;11:57-61

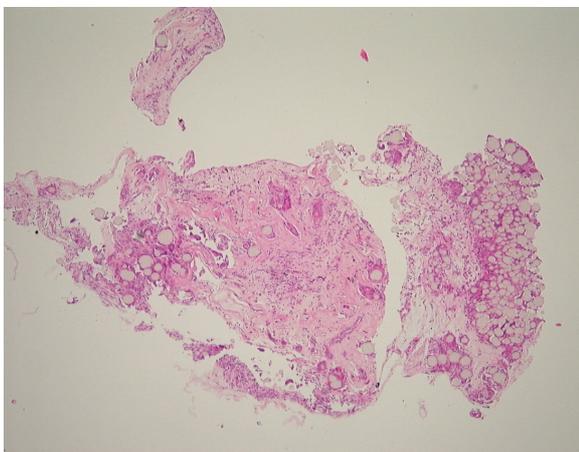


Abb. 1: Übersichtsaufnahme der exzidierten epipapillären Membran

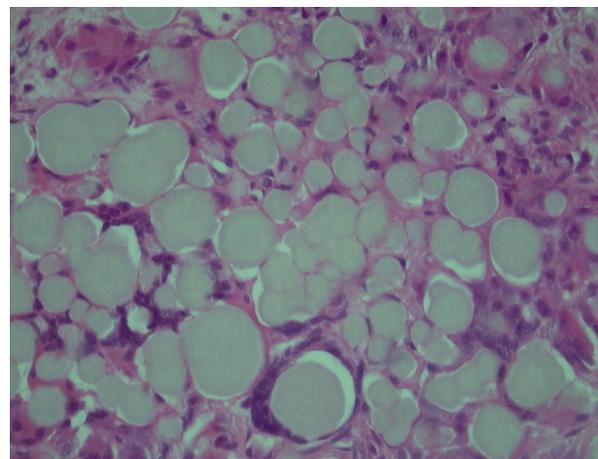


Abb. 2: In der Vergrößerung auffällige graubläuliche, amorphe, rundliche Körperchen innerhalb eines fibrovaskulären Rindergewebes.

(Fall 32)

Der Blick ins Molekül: Röntgenspektroskopie eines steinharten intraokularen Partikels

Stefan Koinzer, Univ-Augenklinik Kiel, Hegewischstr. 2, 24105 Kiel, Direktor: Prof. Dr. J. Roider unter Mitarbeit von P. Scharpenack (Augenklinik), H. Katzke (Geowissenschaften), I. Leuschner (Pathologie)

Präparat:

Die ausgeteilten Schnitte zeigen HE-Färbungen des Bulbus und separat auf dem gleichen Objektträger das steinharte Partikelchen, entkalkt und HE-gefärbt.

Anamnese:

Vorgestellt wird eine enukleierte Phthisis dolorosa 36 Jahre nach perforierendem Bulbustrauuma durch einen Verkehrsunfall (63jähriger Mann, OS nulla lux, Tensio 5 mmHg). (Abb. 1). Im Rahmen des Unfallereignisses (1969) war es links nasal inferior zu einer gedeckten Skleraruptur mit Irisprolaps gekommen. Der Visus war durch eine Glaskörperblutung auf fraglich Lichtschein reduziert, die Linse nicht auffindbar luxiert, Tensio 5 mm Hg. In der Primärversorgung wurden Schnittwunden im Gesichtsbereich versorgt, ansonsten erfolgte eine konservative Behandlung des linken Auges und einer bestehenden Orbitafraktur; eine intraokulare Entzündung wurde nicht berichtet. Das Partnerauge war gesund und hatte einen vollen Visus.

Befunde:

- Makroskopie (Abb. 2 a/b)

Der Bulbus misst 18x21x20 mm und zeigt Vorwölbungen bei 5, 7 und 11 Uhr kurz hinter dem Äquator. Der Hornhautdurchmesser beträgt 9/11 mm. Temporal unten vor dem Ciliarkörper liegt ein kirschkernegroßer weißer Stein DD kalzifiziertes Gewebe, 8x6x5 mm; bei fraglicher Aphakie. Dieses Gebilde wird durch eine vom hinteren Pol zum Ciliarkörper ziehende Membran abgekapselt. Choroidal besteht eine ca. 2 mm starke spangenförmige Verkalkung, die Netzhaut ist makroskopisch nicht zu erkennen.

- Geologische Analyse

Aufgrund der unklaren Herkunft des weißen steinharten Partikels wird dieses zur geologischen Analyse eingeschickt. Ein Röntgenpulverdiffraktogramm (CuK α -Strahlung) zeigt mikrokristallinen Apatit, Kristallgröße im nm-Bereich, [Ca₅(PO₄)₃(OH,F)], jedoch keinen Kalk oder andere Minerale. Diese Probe ist schlecht kristallin, so daß diese Untersuchung dann eingeschränkte Aussagekraft hat. Daher wurde zusätzlich eine EDX-Analyse (Energiedispersive Röntgenspektroskopie) durchgeführt. Diese zeigte die Elemente Ca und P im Verhältnis 2,17-2,57, was dem theoretischen Wert für Apatit (2,157) nahe kommt (Abb. 3). Auch die Bilder der Rasterelektronenmikroskopie zeigen eine zerklüftete Oberflächenstruktur und sprechen für eine knochenartige Substanz (Abb. 4 a/b). Die dunklen Auflagerungen der Oberfläche sind vermutlich organische, schwefelhaltige Verbindungen.

- Linsenhistologie:

Das Linsenfragment besteht aus einer azellulären mineralisierten Grundsubstanz. In dieser Grundsubstanz haben sich Kanälchen ausgebildet, um die herum eine kollagenreiche Osteoidmatrix abgelagert ist, in der Osteozyten liegen. Innerhalb dieser Kanälchen, die den Havers'schen Kanälchen des Knochens entsprechen, finden sich stellenweise bereits Lipozyten und Vorstufen von blutbildenden Zellen.

• Bulbushistologie:

Der Bulbus zeigt eine intakte Sklera. Der Optikusstumpf weist keine Nervenfasern auf, sondern besteht aus gliösem Gewebe. Die Netzhaut ist vollständig abgehoben und kaum noch als solche zu erkennen; es findet sich stellenweise noch angedeutet eine Schichtung mit äußerer und innerer Körnerschicht, ansonsten überwiegend eine fibrös umgebaute Membran. Diese zieht vom hinteren Pol zum Ciliarkörper an eine Stelle mit prominenter Knochenbildung, diese Stelle ist das ehemalige Bett des Linsenpartikels, der hier durch die Membran eingeschleitet war. Im Bereich der Aderhaut liegt zirkulär von der Papille bis zum Ciliarkörper reichend eine knochenartige Spange in unterschiedlicher Dicke. Diese weist Kollagenlamellen mit eingelagerten Osteozyten und stellenweise fettbildendes Knochenmark auf. Diskussion:

Ektopische Knochenbildung bei chronischer Gewebeschädigung tritt am Körper in vielen Geweben auf und ist auch am Auge möglich. Sie tritt als primäres Aderhautosteom bevorzugt peripapillär auf, erworben etwa im langjährigen Verlauf nach Traumata, bei chronischen Entzündungszuständen oder bei Tumoren. Einer chronischen Netzhautablösung wird von manchen eine entscheidende Bedeutung zuerkannt, andere sehen in den typischen Lokalisationen peripapillär bzw. ziliarkörpernah einen Hinweis auf eine wichtige Bedeutung der Nähe zu Blutgefäßen. Pathogenetisch könnte eine Metaplasie von RPE-Zellen zu Fibroblasten und weiter zu Osteoblasten eine Rolle spielen, alternativ auch die hämatogene Invasion durch Osteoblasten. Verknöcherung der Linse ist eine sehr seltene Erscheinung und wurde vorwiegend zum Anfang des 20. JH berichtet; aus neuerer Zeit liegen 2 Berichte vor. Eine dänische Arbeit beschreibt eine Cataracta ossea eines 5jährigen beschreibt, die 3 Jahre nach Masern-Infektion mit Endophthalmitis auftrat (1). In einer brasilianischen Arbeit werden 2 Fälle beschrieben (26 und 53 J. alt, [2]). Als Voraussetzung für eine Cataracta ossea werden eine Linsenkapselverletzung und Nähe zum Blutgefäßsystem diskutiert. Beides ist im vorliegenden Fall, in dem die Linse ziliarkörpernah lag, gegeben. Es ist interessant, dass die Aderhautverknöcherung im Sinne einer desmalen Ossifikation ohne vorherige Knorpelbildung auftritt und in der Regel keine Havers- oder Volkmann-Kanäle aufweist. Im Gegensatz dazu tritt an der vorliegenden Linse die Ossifikation sekundär nach Mineralisation der Linsensubstanz unter Ausbildung typischer Havers-Kanälchen auf.

Abb.1 Abb.2a

Abb.2b Abb.4a Abb.4b

Abb.3

Abbildungslegende:

Abb. 1: Vorderabschnittsbefund vor E nukleation

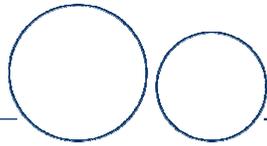
Abb. 2 a/b: Makroskopie des enukleierten Bulbus (a) und des herausgenommenen Partikels (b)

Abb. 3: EDX-Analyse der Hartschubstanz mit Peaks für Phosphor und Calcium (1:2,17)

Abb. 4 a/b: Rasterelektronenmikroskopie des Partikels in unterschiedlicher Vergrößerung

Literatur:

- (1) Fledelius H (1975). Cataracta ossea and other intraocular ossifications. Acta Ophthalmologica 53: 790-97
- (2) Leite M, Nitta K (1971). Ossification of the crystalline lens. Rev Bras Oftalmol 30(1): 79-81
- (3) Rohrbach JM, Liesenhoff E, Steuhl KP (1990). Prinzipien der intraokularen Ossifikation am Beispiel der sekundären Aderhautverknöcherung. Klin Mbl Augenheilk 197: 397-403



Universitätsaugenklinik Heidelberg

Postoperative delayed-onset Endophthalmitis

Ingo Schmack

Kasuistiken

Zwischen Oktober 2007 und März 2008 wurden 6 Patienten (2 Frauen, 4 Männer; Alter: 71 bis 84 Jahre) aufgrund eines chronischen (Dauer: 2 bis 9 Monate) einseitigen intraokularen Entzündungszustandes des rechten (n=3) bzw. linken Auges (n=3) in unserer Klinik vorgestellt. Die Überweisungsdiagnosen lauteten auf therapierefraktäre Konjunktivitis, Iritis und Uveitis intermedia. Anamnestisch gaben die Patienten an auf dem jeweils betroffenen Auge 5 bis 9 Monaten zuvor am Grauen Star operiert worden zu sein. Alle Operationen (Phacoemulsifikation) waren innerhalb von drei Tagen von einem einzelnen Augenarzt ambulant durchgeführt worden. Nach zunächst unauffälligem postoperativem Verlauf kam es innerhalb von 2 Monaten zu einer Visusverschlechterung mit Schleiersehen und Photophobie. Ferner berichteten die Patienten über intermittierende Augenschmerzen, Rötung und Epiphora. Topische und systemische Behandlungen mit Kortikosteroiden und Antibiotika hatten jedoch zu keiner signifikanten Beschwerdebesserung geführt.

Klinischer Befund und Verlauf

Bei Erstvorstellung wiesen alle Patienten einen geringen bis mäßigen Vorderkammerreizzustand mit vermehrten konjunktivalen und episkleralen Injektionen, kornealen Präzipitaten (feinzellig bis sternförmig), Vorderkammerzellen (+1 bis +3) und Tyndall (1+ bis 2+) auf. Bei einem Patienten fand sich zudem ein Hypopyon. Der Glaskörper zeigte jeweils fädige Kondensationen und einzelne Snowballs (Ze 2+ bis 3+, Haze 1+ bis 3+). Netzhaut, Aderhaut und die Papille waren unauffällig und regelrecht. Die Visusangaben variierten zwischen Lichtscheinwahrnehmung und Tafelvisus. Der Augendruck lag jeweils im Normbereich.

Bei Verdacht auf eine infektiöse Genese wurde bei allen Patienten eine diagnostische pars-plana Vitrektomie mit Vorderkammerpunktion (n=5), Lensektomie (n=4) und pars-plana Kapsulotomie (n=2) durchgeführt. Vorderkammer- und Glaskörperaspirate sowie explantierte PC-IOLs und Linsenkapseln wurden zur diagnostischen Abklärung in das Hygiene-Institut bzw. histologische Labor der Augenklinik gesandt.

Histopathologischer Befund

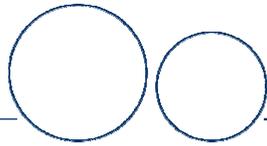
Zur Einsendung gelangte eine Linsenkapsel. Diese wies neben Linsenepithelien rundlich bis ovale, zum Teil zu Zellhaufen angeordnete, einzellige Mikroorganismen auf. In Zusatzfärbungen zeigte sich eine positive Reaktion gegenüber Giemsa, Gram und GMS.

Molekularbiologische Befunde

Mittels PCR konnte sowohl in den Glaskörperproben (100%) als auch in den Vorderkammer-Aspiraten (40%) der Hefepilz Candida paraspilosis nachgewiesen werden. Eine Anzüchtung gelang zudem auch anhand der eingesandten PC-IOLs.

Diagnose

Postoperative delayed-onset Endophthalmitis durch Candida paraspilosis



Postoperativer Verlauf

Unter oraler Therapie mit Fluconazol (Diflucan[®], 100 mg 2x tgl.) kam es im Anschluss bei allen Patienten zu einer vollständigen Rückbildung des Entzündungszustandes und einer Visusverbesserung. Bei einem Patienten wurde postoperativ zusätzlich eine intravitreale Amphotericin B Applikation durchgeführt.

Kommentar

Infektiöse Endophthalmitiden können potentiell im Zusammenhang mit jedem intraokularen Eingriff auftreten. Die Inzidenzen können dabei Abhängigkeit von der jeweiligen Operation sehr unterschiedlich sein. Bei Kataraktoperationen liegt die Häufigkeit einer infektiösen Endophthalmitis zwischen 0,07% und 0,15%.^{1,2} Die verursachenden Mikroorganismen zählen überwiegend zur normalen Flora der Lid- und Bindehaut sowie des Tränenwegsystems.

Gegenüber bakteriell bedingten postoperativen Endophthalmitiden spielen Pilze eine eher untergeordnete Rolle.³ Meist handelt es sich um epidemische Ereignisse als Folge kontaminierte Operationsinstrumente, Spüllösungen oder Augentropfen.⁴⁻⁹ Die bisher größte berichtete Fallserie einer *Candida parapsilosis* Endophthalmitis nach Katarakt-Operationen stammt von Stern und Mitarbeitern aus dem Jahr 1985.⁹ Klinisch weisen die betroffenen Patienten in der Regel einen chronisch schleichenden Krankheitsverlauf auf. Nach zunächst unauffälligem postoperativem Verlauf kommt es innerhalb von wenigen Wochen bis Monaten zu einem vermehrten intraokularen Reizzustand mit Sehstörungen; Schmerzen sind meist nur gering oder fehlen gänzlich. Weitere Symptome können einen geringen bis mäßigen Vorderkammerreiz mit Hornhau rückflächenbeschlägen, Tyndall und Hypopyon sowie eine Vitritis umfassen.⁹ Topische Gaben von Kortikosteroiden und Antibiotika führen nur zu einer geringfügigen und meist kurzzeitige Besserung. Zur diagnostischen Abklärung eignen sich in Abhängigkeit vom Ausmaß und der Lokalisation des intraokularen Entzündungszustandes eine Vorderkammerpunktion und/oder eine pars-plana Vitrektomie. Letztere ermöglicht neben einer suffizienten Probengewinnung und Reduktion der Keimlast auch die intravitreale Applikation von Medikamenten. Als Therapeutika kommen heutzutage aufgrund zunehmender Resistenzentwicklungen und eines geringeren Nebenwirkungsprofils alternativ zu den ‚klassischen‘ Antimykotika Amphotericin B und Fluconazol vermehrt Zweitgeneration Triazole (z.B. Voriconazol) und Echinocandine zur Anwendung.¹⁰

Literatur

1. Kattan HM, Flynn HW Jr, Pflugfelder SC et al. Nosocomial endophthalmitis survey: current incidence of infection after intraocular surgery. *Ophthalmology* 1991; 98:227-238.
2. Powe NR, Schein OD, Gieser SC et al. Synthesis of the literature on visual acuity and complications after cataract extraction with intraocular lens implantation. *Arch Ophthalmol* 1994; 112:239-259.
3. Romer P. Eine intraoculare Schimmelpilz-infection. *Klin Monatsbl Augenheilk* 1902;40:331-333.
4. Kresloff MS, Castellarin AA, Zarbin MA. Endophthalmitis. *Surv Ophthalmol* 1998; 43:193-224.
5. Wykoff CC, Flynn HW, Miller D et al. Exogenous fungal endophthalmitis: Microbiology and clinical outcomes. *Ophthalmology* 2008;115:1501-1507.
6. Rosen R, Friedman AH. Successful treatment of postoperative *Candida parakrusei* endophthalmitis. *Am J Ophthalmol* 1973; 76:574-577.
7. Theodore FH. Etiology and diagnosis of fungal postoperative endophthalmitis. *Ophthalmology* 1978; 85:327-340.
8. Pettit TH, Olson RJ, Foos RY, Martin WJ. Fungal Endophthalmitis following intraocular lens implantation. *Arch Ophthalmol* 1980; 98:1025-1039
9. Stern W, Tamura E, Jacobs RA et al. Epidemic postsurgical *Candida parapsilosis* endophthalmitis. *Ophthalmology* 1985; 92:1701-1709.
10. Khan FA, Slain D, Khakoo R. *Candida* endophthalmitis: focus on current and future antifungal treatment options. *Pharmacotherapy* 2007; 27:1711-1721.



XXXVI. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen
(DOP)

Schwerin, 16. und 17. September 2008

Pathologie-J-Nr.: 86/108

Fall Nr. 34

PD Dr. Arne Viestenz

Univ.-Augenklinik Magdeburg

Prof. Dr. Christian Mawrin

Institut für Neuropathologie

Universitäten Magdeburg, Jena

Sympathische Ophthalmie

Klinik und Anamnese

Ein 39-jähriger Patient ohne okuläre Vorerkrankungen wurde bei Arbeiten mit der Bohrmaschine am linken Auge durch einen Fremdkörper getroffen. Der Visus war rechts 1,0 und links Handbewegung. Während der primären Wundversorgung des linken Auges zeigte sich eine penetrierende Bulbusverletzung (Hornhaut-, Sklera-, Iris- und Linsenverletzung) durch einen metallischen Fremdkörper (Bohrerspitze). Der aus Sklera und Hornhaut herausragende Fremdkörper (IOFK) wurde mit der Fasspinzette entfernt, wobei das intraokulare Gewebe zurückgehalten wurde. Der IOFK war 7 mm dick und 27 mm lang. Die Wundränder im Hornhaut- und Sklerabereich (bis 4 mm hinter den Limbus) wurden adaptiert. Am ersten postoperativen Tag nahm das LA Lichtschein wahr, der Bulbus war weich. Die Akkommodationsbreite des RA betrug 5,5 D. Am 12. postoperativen Tag zeigte sich echographisch eine Ablatio retinae links mit ausgeprägter Glaskörper- und subretinaler Hämorrhagie. Die explorative pars-plan-Vitrektomie mit Endolaser, Kryoretinopexie, subretinaler Lavage und C3F8-Instillation sanierte die trichterförmig abgehobene Netzhaut, welche im Äquatorbereich bei 9 Uhr einen großen Defekt aufwies. Es bestanden ein Aderhautdefekt (Aufschlagstelle des IOFK), eine Aphakie und eine partielle traumatische Aniridie. Die Ziliarkörperzotten waren intakt.

Während der folgenden Kontrollen bis zu 8 Wochen nach der primären Wundversorgung lag die Netzhaut an, der Visus betrug am LA cc +14,0 Fingerzählen aufgrund der zentralen Hornhautnarbe, der Laserretinometervisus 0,32 und der IOD 15 mmHg. Zwei Monate später stellte sich Patient mit einer PVR-Ablatio retinae totalis vor. Bei ausgeprägter Netzhautschrumpfung wurde a. W. d. P. von einer weiteren netzhautchirurgischen Intervention abgesehen.

9 Monate später klagte der Patient über Schmerzen am blinden linken Auge (VEP erloschen) und über Schleiersehen rechts. Die Akkommodationsbreite war reduziert (2,0 D). Bei dringendem Verdacht auf eine sympathische Ophthalmie erfolgte die Hochdosissteroidtherapie und adjuvant die MTX-Therapie, worunter sich der Visus besserte. Klinisch zeigten sich am rechten Fundus weißlich-gelbliche Aderhautinfiltrate. Aufgrund der Schmerzen am

geschrumpften Auge wurde der linke Bulbus enukleiert und eine 20mm-Guthoff-Plome implantiert.

Makroskopie und Lichtmikroskopie

Der Bulbus maß 18 mm im Durchmesser, der Opticusstumpf 4,0 mm. Horizontale Eröffnung. Hornhaut mit vaskularisierten Stromnarben und Fadenmaterial, retrokorneale Membran, Descemet mit Endothelzellverlust, Synechierung des Kammerwinkels (Winkelblock), lymphoplasmazelluläre Infiltration der Irisreste, Ziliarkörperabhebung, verdickte Aderhaut, epitheloidzellige Infiltrate in der Aderhaut und zwischen Bruch-Membran und retinalem Pigmentepithel (Dalen-Fuchs-Knötchen), totale Windenblütenablatio retinae mit epi- intra- und subretinaler Fibrose.

Diagnose

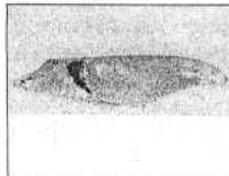
Atrophia bulbi mit Schrumpfung, sympathische Ophthalmie

Kommentar

Die am RA beobachteten subretinalen Infiltrate entsprechen Dalen-Fuchs Knötchen, welche am enukleierten LA als subpigmentepitelliale epitheloidzellige Infiltrate imponieren. Die sympathische Ophthalmie wurde in den meisten Fällen nach Trauma oder iatrogenen Manipulation beschrieben. Das Risiko einer sympathischen Ophthalmie nach offener Bulbusverletzung beträgt 0,1% bis 0,19%, nach ppV ca. 0,001%. Mit einer effizienten immunsuppressiven Therapie kann die Symptomatik dieser lebenslang schwelenden Erkrankung abgeschwächt werden, so dass die Enukleation als verstümmelnder Eingriff vermieden werden kann. Eine bestimmte HLA-assoziierte Prädisposition wurde beschrieben (HLA-A11, HLA-B-40, u.a.). Die sympathische Ophthalmie wurde innerhalb von 5 Tagen nach einem Bulbustraua aber auch mehr als ein ½ Jahrhundert danach beschrieben. Generell beträgt das Risiko, an einer sympathischen Ophthalmie zu erkranken, innerhalb der ersten 2 Monate nach Trauma ca. 65%, innerhalb des ersten Jahres ca. 90%.

Diese Kasuistik zeigt zusätzlich, dass die Wahl des Zeitpunktes eines netzhautchirurgischen Eingriffes nach schwerem offenem Bulbustraua der weiteren Optimierung bedarf. So kommt es nach 1 Woche öfter zu einer hinteren Glaskörpergrenzmembranabhebung, andererseits ist der Trigger für eine PVR-Reaktion bereits gesetzt. Neuere Traumakonzepte empfehlen hier die glaskörperchirurgische Intervention innerhalb der ersten 4 Tage nach Trauma u.a. mit der Instillation von Silikonöl.

Abbildungen



explantierter IOFK



LA: 16 Wo. nach primärer WV



LA: Echo: Ablatio retinae



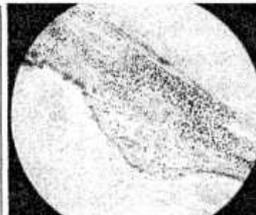
LA: OP-Skizze nach ppV



RA: Dalen-Fuchs Knötchen



LA: PAS-Färbung, PVR-Ablatio retinae



LA: PAS-Färbung, Epitheloidzellen

XXXVI. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP) in Schwerin: 16.-17.09.2008

Peter MEYER
Universitäts-Augenklinik Basel
Mittlere Strasse 91
4056 Basel
peter.meyer@unibas.ch

Fallnummer: O07.167-169
Verteiltes Material: 2 Schnitte (HE/PAS)

Beitrag zur vergleichenden Ophthalmo-Morphologie: Das Bachforellenaug

Betrachtungen von Morphologie und Pathologie tierischer Augen tragen wesentlich zum Verständnis des menschlichen Pendantes bei. Im vorletzten Jahrhundert entwickelte sich die vergleichende Augenheilkunde zur aufblühenden Disziplin der Ophthalmologie und fand ihren Niederschlag in zahlreichen Handbuchartikeln und Büchern über Augenkrankheiten bei Haustieren. Die Tieraugenheilkunde gilt heute bei den Tierärzten als eigenständige Disziplin.

Es wird das Auge einer Bachforelle vorgestellt, welches im Rahmen einer Semesterarbeit über fünf Forellenaugen sowohl makroskopisch, als auch mikroskopisch in unserem Labor aufgearbeitet wurde.

Makroskopischer Befund:

Das untersuchte Forellenaug misst 13 mm horizontal, 12 mm vertikal und 9.5 mm sagittal bei einem Hornhautdurchmesser von 9 mm horizontal und 8 mm vertikal. Es weist eine Abflachung der sagitalen Achse auf.

Nach Eröffnen des Auges oben liegt auf der Innenseite einer weissgrauen Sklera eine dicke pigmentierte Aderhaut. Sie weist nasal bei 6 Uhr eine fadenförmige, fein pigmentierte Einfaltung, den „falzförmigen Prozess“ auf (Schema: FP). Dieser führt über die gesamte Netzhaut hinweg bis zur Papille.

Zwischen Aderhaut und Sklera liegt eine dünne, silbrig glänzende Schicht, die Argentea (Schema). Im Weiteren erkennt man in der dicken Aderhaut eine längliche, ovale Struktur, die Aderhautdrüse (Schema: CG).

Im vorderen Bulbusabschnitt findet sich eine grosse, kugelförmige Linse. Sie ist in einen weissen, gallertigen Glaskörper eingebettet. An ihrer Untenseite sieht man ein schmales, fein strukturiertes und pigmentiertes Band (Schema: Campanula von Haller), welches mit dem peripheren Ende des falzförmigen Prozess in Verbindung steht.

Das Forellenaug zeigt makroskopisch keinen krankhaften Befund.

Mikroskopischer Befund:

Die Sklera der Forelle wird durch Knorpel stabilisiert. Äquatorial ist die Sklera ellipsoid geformt und etwa doppelt so dick wie posterior.

Die periphere Hornhaut ist deutlich dicker als die zentrale. Verglichen mit dem menschlichen Aug ist das Epithel dicker und weist im Durchschnitt zwei Schichten mehr auf. Subepithelial findet man eine markante Bowman Membran. Auf der Rückseite der peripher stark verdickten Stromaschicht lässt sich nur eine sehr

dünne Descemet Membran erkennen. Die Dichte und Grösse der Endothelzellen ist mit der menschlichen Hornhaut vergleichbar.

Ein ringförmiges Band füllt den Kammerwinkel aus und verbindet die Iris mit der Hornhaut.

Wie bei anderen Fischen ist die Linse kugelförmig, umgeben von einer doppelt so dicken Kapsel wie beim Menschen. Entlang der gesamten Oberfläche verläuft subkapsulär das Linsenepithel. Zonulafasern wie beim Menschenaugen fehlen. Stattdessen befindet sich am oberen Pol der Linse ein Aufhängeband (Schema: SL). Am unteren Pol, geht vom Ende des falciformen Process eine bandförmige, pigmentierte Struktur aus und führt zur Linse (Schema: CH). Diese enthält kollagenes Bindegewebe, pigmentiertes Ziliarepithel, Gliagewebe und einige Kapillaren. Muskelgewebe kann darin sowohl mikroskopisch, als auch immunhistochemisch nicht gefunden werden.

Im ziliaren Bereich findet sich eine abgeflachte Ziliarzone ohne Falten und Ziliarkörper.

Die Iris weist ein stark pigmentiertes Stroma auf. Das nicht-pigmentierte Pigmentblatt ist bei der Forelle anders als beim Menschen auf der Rückseite des Pigmentblattes angeordnet. Darin sind die Muskelfasern des Dilatators und des Sphincter pupillae eingeschlossen.

Über die Irisoberfläche zieht die Argentea, ein silbernes Häutchen.

Die Aderhaut weist bei der Forelle spezielle Strukturen auf wie Aderhautdrüse, falciformer Process und Argentea.

Die Aderhautdrüse liegt in der äusseren Aderhautschicht (Schema: CG). Mikroskopisch besteht sie aus einer Ansammlung kleiner Gefässe, welche kernhaltige Erythrozyten enthalten. Eigentliche Drüsenstrukturen, die auf den Namen deuten, können nicht gefunden werden. Die Argentea umgibt die Aussenseite der Aderhautschicht wie ein silbernen Mantel, welcher sich nach vorne über die Oberfläche der Iris fortsetzt (Schema).

Der falciforme Prozess stellt mikroskopisch eine Furche der Netzhaut dar, bei welcher vaskularisiertes Aderhautgewebe ins Innere des Bulbus hineinwächst (Schema: FP). Das Pigmentepithel und die Netzhautschichten werden an dieser Stelle unterbrochen.

Die Retina der Forelle zeigt denselben differenzierten Schichtbau wie beim Menschen. Jedoch besteht die Fotorezeptorenschicht nur aus Stäbchen. Zapfen kommen bei der Forelle nicht vor.

Kommentar:

Das Forellenaugen ist durch seine morphologischen Besonderheiten optimal an das Leben in Fliessgewässern angepasst:

Anordnung der Augen

Durch eine seitliche Anordnung der Augen am vorderen Rumpf kann die Forelle ihre Beute frühzeitig erkennen und auf sie zu schwimmen.

Verstärkte Aussenhüllen

Besonders erwähnenswert erscheint uns die durch Knorpelgewebe verstärkte Sklera, die peripher stark verdickte Hornhaut und die ausgeprägte Bowman'sche Membran (Schema: CE, SC). Letztere wird sonst im Tierreich - mit Ausnahme bei den Primaten - nicht beobachtet. Diese Strukturen erlauben wahrscheinlich dem Auge, dem höheren Aussendruck durch das Wasser besser standzuhalten.

Brechende Medien

Im Gegensatz zum menschlichen Auge übernimmt die kugelförmige Linse beim Forellenaug den Hauptteil der Lichtbrechung (hoher Brechungsindex bis zu 1.69). Die Hornhaut hingegen ist beim Forellenaug deutlich flacher und zentral dünner, so dass ihre Brechfunktion geringer als beim Menschaug ist. Die kugelförmige Linse beim Fisch kann ihre Form nicht verändert. Sie ist umgeben von einem dichten Glaskörper und ist sowohl am oberen als auch am unteren Pol durch zwei Bänder befestigt (Schema: SL, CH). Für die Akkommodation müsste die Linse in der sagitalen Achse hin und her verschoben werden. Laut Literatur sollen Muskelfasern im unteren Band (Campanula von Haller; Schema: CH) die Linse gegen die Netzhaut nach hinten ziehen und somit die Refraktion ändern. Bei unseren Forellenaugen wurden sowohl morphologisch als auch immun-histochemisch keine Muskelfasern gefunden. Über den Akkommodations-mechanismus beim Forellenaug kann daher nur spekuliert werden.

Iris

Das Irisstroma der Bachforelle ist stärker pigmentiert als das Stroma des Menschen. An der Irisoberfläche befindet sich der Ausläufer der Argentea. Es wird angenommen, dass das durch das Wasser gestreute, einfallende Licht von der Argentea reflektiert wird und somit der Fisch weniger geblendet wird (1) (Schema). Die Argentea besteht aus guaninbeladenen Zellen und Chromatophoren. Diese verursachen ihr silbernes Glänzen. Sie hat laut Literatur keinen visuellen Wert (1).

Aderhaut

Beim Fisch erfolgt die Blutversorgung der Netzhaut ausschliesslich über die Aderhaut (1).

Die Funktion der so genannten Aderhautdrüse der Forelle ist umstritten (1,2) (Schema: CG). Die Aderhautdrüse ist histologisch aus einem Gefässkonvolut aufgebaut, Drüsenanteile konnten keine gefunden werden. Wahrscheinlich übernimmt die Aderhautdrüse einen wesentlichen Teil der Blutversorgung.

Es ist denkbar, dass die Drüse beim Durchfliessen von warmem Blut auch eine Erwärmung des Auges bewirken kann. Dies dürfte eine wichtige Rolle bei tiefen Temperaturen des Wassers spielen, welches die vorderen Bulbusabschnitte direkt ohne Lidschutz umspült.

Der falciforme Prozess ist wahrscheinlich teilweise für die Blutversorgung der Netzhaut und der Linse zuständig (Schema: FP). Über das Aufhängeband leitet er nährstoffreiches Blut von der Aderhaut zur Linse.

In der embryonalen Entwicklung des Fisches soll die Bildung des falciformen Prozesses mit dem Verschluss des Augenbeckers zusammenhängen. Dieser wird wahrscheinlich unvollständig verschlossen, so dass eine Leiste übrig geblieben ist (3).

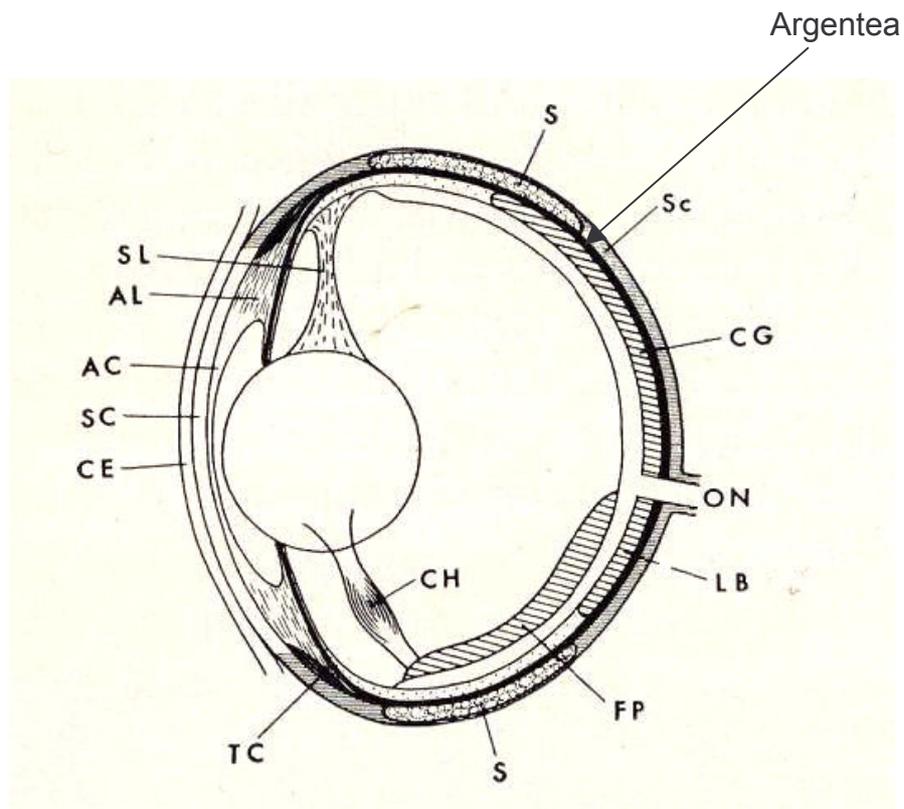
Retina

Unter den Fischen ist die Netzhaut der Bachforelle am höchsten entwickelt und mit derjenigen der Menschen vergleichbar. Sie besitzt laut Literatur eine höhere Anzahl an Ganglienzellen und ist somit etwas dicker als beim Menschen (1). Ihre einzelnen Schichten verlaufen sehr regelmässig.

Bei Frischwasserfischen, wie der Bachforelle, fehlen die Zapfen, welche für das Farbsehen zuständig sind. Dafür hat die Bachforelle ein ausgeprägtes Kontrastsehen und kann die rote Farbe am besten von der Umgebung abgrenzen.

Die Netzhaut der Bachforelle ist zentral und peripher gleich dick. Wahrscheinlich sieht die Bachforelle innerhalb des gesamten Gesichtsfeldes gleich scharf. So kann sie gleichzeitig die Beute vor ihr und die Feinde im Nacken sehen.

Schema



CE	=	Corneal epithelium
SC	=	Stroma cornea
SL	=	Suspensory ligament
CH	=	Campanula of Haller
S	=	Scleral cartilage
CG	=	Choroidal gland
FP	=	Falciform process
ON	=	Optic nerve

Literatur

1. Duke-Elder Stewart. The eye in evolution, Henry Kimpton Verlag, London, 1958; 291-310.
2. Cuvier. Leçons d'anat. Comparée. Paris, 1805.
3. Franz. Arch- vergl. Ophthal., 1910;1,427.

S. Heinzelmann
Universitäts-Augenklinik
Killianstr. 5, 79106 Freiburg
Tel. 0761-2704001, Fax: 0761-2704131
email: sonja.heinzelmann@uniklinik-freiburg.de

Patient: HS geb. 15.05.1943
Histologienr.: 070757

Beidseitige, graue Epitheltrübung der Hornhaut bei Visus 1,0

Vorgeschichte

Die 64-jährige Patientin klagt bei Erstvorstellung im August 2007 über langsam fortschreitende Sehverschlechterung rechts mehr als links seit 9 Monaten. Die Applikation von topischen Steroiden hat keinerlei Besserung gebracht. Bis auf die durch eine Brille korrigierte leichte Kurzsichtigkeit hat sie noch nie Probleme mit den Augen gehabt. In der Familie sind keine Augenerkrankungen bekannt. An Vorerkrankungen bestehen eine Schilddrüsenfunktionsstörung sowie eine chronische Gastritis. Spaltlampenmikroskopisch zeigt sich eine feine, flächige, scharf begrenzte, matte Trübung im Epithelniveau. Sie erstreckt sich von temporal bis in die optische Achse. Ihre Außengrenzen sind flammenförmig. Im regredienten Licht sind dicht zusammengeballte Epithelzysten im trüben Areal erkennbar. Das Epithel ist geschlossen, die übrigen Befunde sind altersentsprechend unauffällig. Die Sehschärfe beträgt beidseits 1,0 mit Myopiekorrektur, die Zahlen werden allerdings nur zögerlich gelesen. Zur Sicherung der Diagnose und zum Ausschluss eines Malignoms wird eine einseitige Abrasio durchgeführt. Im Beobachtungszeitraum von 10 Monaten ist die Patientin auf der behandelten Seite rezidivfrei.

Histologischer Befund

Histologienummer 070757:

Makroskopischer Befund: 5x3x0,5mm messendes, membranöses Gewebestück.

Mikroskopischer Befund: Das mehrschichtige, nichtverhornende Plattenepithel der Hornhaut zeigt unauffällige Schichtung und Reifungscharakteristik. Besonders die basalen Zellen fallen durch vermehrtes Zytoplasma auf, welches teilweise aus PAS-negativen, transparenten und eng zusammengeballten Vakuolen besteht. Die intrazytoplasmatischen Vakuolen sind außerdem AMP-negativ und elektronenmikroskopisch als optisch leere Vakuolen darstellbar. Die Basalmembran ist verdickt. Es besteht kein Anhalt für Malignität.

Diskussion

Im vorliegenden Fall handelt es sich beidseits um die 1992 erstmalig beschriebene Lisch-Dystrophie (1). Einzelne ähnliche Fälle wurden bereits publiziert (2, 3, 8). Fehlendes Ansprechen auf Steroide und keine Epithelaufbrüche in der Vorgeschichte stellen bereits Hinweise dar und schwächen den Verdacht auf map-dot-fingerprint-artige Veränderungen ab (3). Die Bron and Brown-Zysten (5) sowie die bekannten

Basalmembranveränderungen dieser Dystrophie sind ausschließlich im regredienten Licht zu erkennen (8). Die dichte Gruppierung der epithelialen Zysten sowie die fehlende Anfärbbarkeit mit Alcianblau und PAS sind die entscheidenden Unterscheidungsmerkmale von der Meesmann-Dystrophie. Diese beiden ähnlichen Hornhauterkrankungen lassen sich eindeutig genetisch unterscheiden (4). Das verantwortliche Gen konnte bei der Lisch-Dystrophie allerdings bisher nicht gefunden werden (6), es ist wahrscheinlich auf dem X-Chromosom in der Region p22.3 lokalisiert (4). Die Erkrankung tritt familiär gehäuft auf (1). Bei der Patientin sind die einseitig betonten Beschwerden durch das asymmetrische Verteilungsmuster der Trübungen erklärt, welches auch zu den in (7) beschriebenen Trübungsmustern passt. Therapeutisch stehen 2 nichtkurative Alternativen zur Verfügung: die Abrasio (mechanisch oder mittels phototherapeutischer Keratektomie) oder eine formstabile Kontaktlinse. Erstere hat den Vorteil einer zusätzlichen Diagnosesicherung und brachte in unserem Fall Beschwerdefreiheit im Nachbeobachtungszeitraum von 10 Monaten. Es ist allerdings bisher nur ein passagerer Rückgang der Trübungen beobachtet worden (6).

Literatur

1. Lisch W, Steuhl KP, Lisch C, et al. A new band-shaped and whorled microcystic dystrophy of the corneal epithelium. *Am J Ophthalmol.* 1992; 114:35–44.
2. Robin SB, Epstein RJ, Kornmehl EW. Band-shaped, whorled microcystic corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 1994;117:543–544.
3. Charles NC, Young JA, Kumar A, et al. Band-shaped and whorled microcystic dystrophy of the corneal epithelium. *Ophthalmology.* 2000; 107:1761–1764.
4. Lisch W, Buttner A, Oeffner F, et al. Lisch corneal dystrophy is genetically distinct from Meesmann corneal dystrophy and maps to Xp22.3. *Am J Ophthalmol.* 2000;130:461–468.
5. Bron AJ, Brown NA. Some superficial corneal disorders. *Trans Ophthalmol Soc U K.* 1971;91:13–29.
6. Lisch W, Seitz B. New classification of corneal dystrophies and clinical landmarks. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2008; 225(7):616-622.
7. Butros S, Lang GK, Alvarez de Toledo J, Teimann U, Rohrbach JM, Lisch W. The different opacity patterns of Lisch corneal dystrophy. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2006; 223(10): 837-840.
8. Alvarez-Fischer M, de Toledo JA, Barraquer RI. Lisch corneal dystrophy. *Cornea.* 2005; 24(4):494-495.
9. Klintworth GK. The molecular genetics of the corneal dystrophies-- Current status. *Front Biosci.* 2003; d687-713.

BDUMP als Erstsymptom bei einem Rezidiv eines seltenen gynäkologischen Tumors
A. Brüggemann, M. Müller

Die bilaterale diffuse uveale melanozytäre Proliferation (BDUMP) ist eine sehr seltene Paraneoplasie bei extraokulären Tumoren. Erstmals 1966 von Machemer beschrieben wurde es 1982 von Barr et al. als eigenständiges Syndrom klassifiziert. Gass und Kollegen definierten 1990 fünf charakteristische klinische Zeichen: 1. multiple rötliche, rundlich-ovale Läsionen auf der Ebene des retinalen Pigmentepithels; 2. korrespondierende, frühe Hyperfluoreszenzen in der angiografischen Darstellung des hinteren Pols; 3. pigmentierte oder unpigmentierte, uveale, leicht erhabene Tumoren mit einer diffusen Verdickung des uvealen Gewebes; 4. einhergehend mit einer exsudativen Amotio und 5. schnell progredienter Kataraktentwicklung. Darüberhinaus finden sich häufig eine Abflachung der Vorderkammer mit Entwicklung eines Sekundärglaukoms und einer unspezifischen entzündlichen Reaktion im Sinne einer milden Uveitis mit Vorderkammerzellen, Endothelpräzipitaten sowie Glaskörperzellen und -trübungen und einer Dilatation episkleraler Gefäße. [1,2]

Anders als bei der Carzinom-assoziierten-Retinopathie sind keine Autoantikörper bekannt und die Ätiologie unklar. Bisher konnten keine immunhistochemischen Veränderungen wie bei anderen neuroendokrinen Tumoren und assoziierten Paraneoplasien nachgewiesen werden. Diskutiert werden neben der Einwirkung toxischer Substanzen des Primärtumors mit nachfolgender humoraler Immunreaktion, eine *de-novo* Proliferation präexistenter kongenitaler Melanozyten auf hormonale Reize des Primärtumors. Erwogen wird zudem eine hypoxische Stoffwechselsituation, die die assoziierten okulären Veränderungen erklären könnte. Schließlich könnte auch das zufällige Auftreten eines bilateralen diffusen uvealen Melanoms kombiniert mit einem systemische Carcinom denkbar sein. [3,4]

In etwa 50% der Fälle zeigt sich die BDUMP vor Manifestation der primären Neoplasie. Dabei handelt es sich sowohl um hoch- als auch niedrigdifferenzierte maligne Tumoren, bei Frauen in der Mehrzahl der Fälle um gynäkologische Tumoren wie Ovarial- und Uteruscarcinome. Bei Männern finden sich am häufigsten ein Bronchialcarcinome. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei circa 63 Jahren. Die meisten Patienten versterben innerhalb von 1-2 Jahren nach Diagnosestellung einer BDUMP.

Die BDUMP ist schwierig zu diagnostizieren und beinhaltet zahlreiche benigne und maligne Differentialdiagnosen: metastatische Veränderungen, primäres okuläres Melanom, Lymphom, Leukämische Infiltrate, Sarkoidose, Uveitis, Skleritis, akute posteriore multifokale plakoide Pigmentepitheliopathie (AMPPE) und andere. [4,5]

Eine 55-jährige Patientin stellte sich notfallmäßig mit einer seit zwei Monaten zunehmenden bilateralen Visusverschlechterung bis auf Lichtscheinwahrnehmung vor. Anamnestisch betrug der bestkorrigierte Visus vor einem Jahr rechts 0,8 und links 1,0. Die Patientin war beidseits pseudophak und ist aufgrund einer proliferativen diabetischen Retinopathie mit rubeotischen Sekundärglaukom mit panretinaler Laserkoagulation, Zyklphotokoagulation und Netzhautkryokoagulation vorbehandelt worden. Im Juni 1999 erfolgte aufgrund eines Bartholinidrüsen-Carcinoms eine Teilvulvektomie links mit Defektdeckung sowie inguinaler Lymphonodektomie bei Lymphknotenmetastasen links. Im Dezember 1999 folgte eine Entfernung inguinaler Lymphknotenmetastasen rechts. Aufgrund einer resultierenden Lymphozele wurde im Februar 2000 eine strahlentherapeutische Behandlung mit einer Gesamtdosis von 14 Gy durchgeführt.

Der Untersuchungsbefund zeigt eine Tensioerhöhung: rechts 35 mmHg, links 31 mmHg. Spaltlampenmikroskopisch zeigten sich beidseits neben einer fortgeschrittenen Rubeosis iridis teilweise fleischfarbene Irisveränderungen, die das Irisstroma peripher fast ringförmig einnahmen. Daneben zeigten sich mehrere kleine umschriebene pigmentierte Irisknötchen, die wie eine Melanosis iridis imponieren. Funduskopisch zeigte sich links eine prominente seröse inferiore Ablatio retinae. Aufgrund des schlechten Einblickes konnte rechts kein klinischer Fundusbefund erhoben werden. Sonografisch zeigte sich beidseits eine zirkuläre geringe Aderhauteffusion mit zusätzlich peripherer

Amotio retinae. Typische Konfigurationen für traktive Komponenten fanden sich nicht. Im Vorderabschnittsultraschall fiel beidseits eine tiefe Hinterkammer auf. Bei Pseudophakie wirkte der Kammerwinkel zirkulär verschlossen. Die Ziliarkörper wiesen eine inhomogene Struktur mit zystenartigen Veränderungen, echoarmen Regionen teilweise bis zur peripheren Aderhaut reichend auf.

In der weiteren radiologischen und gynäkologischen Abklärung wurden eine komplette Thrombosierung der Vena poplitea sowie eine unklare Raumforderung entlang der externen Iliakalgefäße und veränderte retroperitoneale und links parailiakale Lymphknotenarealen diagnostiziert. Hinweise auf eine Metastasierung insbesondere in Lunge, Leber und intrakraniell fanden sich nicht.

Aufgrund der unklaren malignomverdächtigen Iris- und Ziliarkörper-Veränderungen erfolgte die Vorstellung in der Augenklinik der Charité in Berlin. Ursprünglich wurde hier die Durchführung einer Stanzbiopsie der melanozytären Proliferationen zur weiteren histologischen Abklärung geplant. Von dieser wurde aufgrund der klinischen Aspekte einer BDUMP jedoch Abstand genommen. Als Versuch zum Visuserhalt erfolgte eine Pars-Plana-Vitrektomie mit einer Retinektomie und Endolaserkoagulation, sowie einer Silikonöltamponade. Zusätzlich erfolgte die Injektion von Avastin in die Vorderkammer.

Die Patientin stellte sich heimatnah erneut in der gynäkologischen Abteilung vor. Hier bestätigte sich der Verdacht auf eine erneute Lymphknotenmetastasierung des Bartholinidrüsen-Carcinomes und es erfolgte bei inoperablem Befund eine adjuvante chemotherapeutische Behandlung. Trotz einer systemischen und lokalen antiglaukomatösen Behandlung und nachfolgender Zyklphotokoagulation lagen die Tensiwerte weiterhin zwischen 35 – 45 mmHg bds. Es zeigte sich eine unveränderte Fundussituation rechts mit partieller Ablatio retinae und einer Re-Ablatio retinae links.

Die Patientin verstarb 12 Monate nach Erstvorstellung an einem Multiorganversagen im Rahmen ihrer Grunderkrankung.

Die bisher in der Literatur dargestellten Einzelfälle beschreiben keine typischen histopathologischen Veränderungen, die auf eine BDUMP hinweisen. In den wenigen gewonnenen Biopsien zeigt sich eine unspezifische diffuse Verdickung der Choroidea und des Ziliarkörpers mit kleinzelligen Melanozyten und geringem Zytoplasmasaum. Das retinale Pigmentepithel und die Photorezeptoren weisen umschriebene Atrophien auf. Die Choriokapillaris ist unverändert. [4]

Aufgrund der Seltenheit des Syndroms wäre eine eindeutige histopathologische Auswertung wünschenswert, liegen in unserem Fall jedoch nicht vor. In Zusammenschau der klinischen ophthalmologischen Zeichen und dem Vorliegen eines gynäkologischen Tumors lässt sich in diesem Fall trotz fehlender Histologie die Diagnose einer BDUMP mit großer Wahrscheinlichkeit stellen.

1. Gass JDM, Gieser RG, Wilkinson CP, Beahm DE, Pautler SE: Bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation in patients with occult carcinoma. Arch Ophthalmol 1990; 108:527-33
2. Ling CP, Pavesio C. Paraneoplastic syndromes associated with visual loss. Curr Opin Ophthalmol. 2003 Dec;14(6):426-32.
3. O'Neal KD, Butnor KJ, Perkinson KR, Proia AD. Bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation associated with pancreatic carcinoma: a case report and literature review of this paraneoplastic syndrome. Surv Ophthalmol. 2003 Nov-Dec;48(6):613-25.
4. Donovan JT, Prefontaine M, Gragoudas ES. Blindness as a consequence of a paraneoplastic syndrome in a woman with clear cell carcinoma of the ovary. Gynecol Oncol. 1999 Jun;73(3):424-9.
5. Ritland JS, Eide N, Tausjø J. Bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation and uterine cancer. A case report. Acta Ophthalmol Scand. 2000 Jun;78(3):366-8.



XXXVI. Jahrestagung der DOP
Schwerin, September 2008
Vasileios Petousis, Augenklinik, Charité - Campus Benjamin Franklin, Berlin
vasileios.petousis@charite.de

Orbitatmetastase bei Aderhautmelanom

Klinik: Bei einem 45-jährigen Patienten wurde im Juni 2000 am linken Auge ein Aderhautmelanom in der Makula diagnostiziert. Der Visus war innerhalb von einem Jahr von 1,0 auf 1/35 abgefallen. Andere –insbesondere maligne Erkrankungen– waren nicht bekannt. Die Prominenz des Tumors betrug 3,0 mm und die Basis 9,7 x 8,5 mm. Eine Protonenbestrahlung des Tumors wurde komplikationslos durchgeführt. Im August 2001 wurde am Fundus des selben Auges eine tumorverdächtige Pigmentierung mittels Ruthenium-Brachytherapie behandelt. Im März 2003 erfolgte bei Traktionsablatio eine Phako + IOL sowie eine pars Plana Vitrektomie mit Silikonölfüllung, im Dezember 2004 dann die Entfernung des Silikonöls. Im September 2003 wurden 2 Lebermetastasen und im September 2004 eine intraperitoneale Metastase des Aderhautmelanoms festgestellt, die im Zeitraum 2003-2006 durch Vakzinierung und Chemotherapie erfolgreich behandelt wurden. Seitdem zeigte sich keine signifikante Größenprogredienz der Metastasen im Oberbauch. Im Januar 2008 wurde am rechten Auge bei 3 Monaten zunehmender Sehverschlechterung von 1,0 auf 0,6 und einem Exophthalmus (Hertel= OD 25; OS 13 bei 112 mm) zwei intrakonale Raumforderungen in der bisher unauffälligen rechten Orbita festgestellt und durch Resektion und perkutane Bestrahlung behandelt. Histologisch zeigte sich eine Melanommetastase. Der Visus betrug im Juni 2008 rechts 1,0 und links Hbw.

Histopathologischer Befund der Metastase: Es finden sich Anschnitte eines gemischtzelligen Tumors mit epitheloidzelligen und spindelzelligen Elementen. Die Tumorzellen sind leicht bis kräftig pigmentiert. In Teilen sind die Tumorfragmente von einer fibrösen Pseudokapsel sowie Blutung umgeben. Es finden sich auch Ansammlungen von Melanomakrophagen. Die Mitoserate beträgt 1 pro 5 HPF. Die Tumorzellen sind Melan-A und HMB45 positiv.

Diagnose: Orbitale Metastase eines kontralateralen Aderhautmelanoms, 8 Jahre nach der Behandlung des primären Tumors

Kommentar: Es finden sich in der Literatur nur wenige dokumentierte Fälle der Metastasierung eines Aderhautmelanoms in die kontralaterale Orbita.¹⁻⁴ Alle diese Fälle haben folgende Punkte gemeinsam: Im Großteil der Fälle handelte es sich um ältere Patienten, sehr oft lag eine gleichzeitige bekannte generalisierte Metastasierung mit Leber-, Lungen- oder Haut-Beteiligung vor, und die Latenz zwischen Primärtumor und Auftreten der Metastase war sehr lang. . Diese recht lange Latenz zwischen dem Primärtumor und dem Auftreten von Metastasen wird mit dem plötzlichen Zusammenbruch des Immunsystems erklärt. Mögliche Mechanismen die das Versagen der immungesteuerten Kontrollmechanismen erklären könnten sind die Entwicklung einer tumorspezifische T-Lymphozyten-Toleranz und die Unterregulation von Antigenen auf der Oberfläche der Tumorzellen.^{5, 6}

In unserem Fall, handelte es sich um einen sonst gesunden und mit 45 Jahren bei der Erstdiagnose recht jungen Patienten. Die Latenz zwischen der Primärdiagnose am linken Auge und der Metastasierung in der rechten Orbita lag bei 8 Jahre. Die Metastase in der Orbita zeigte sich 5 Jahre nach der Diagnose der Lebermetastasen und 2 Jahre nach deren Remission nach Chemotherapie.. Eine erfolgreiche Behandlung aller Metastasen war möglich. Der aktuelle Status des Patienten im Juni 2008 war ohne Anhalt für eine erneute Tumoraktivität.

Literatur:

1. Coupland SE, Sidiki S, Clark BJ, et al. Metastatic choroidal melanoma to the contralateral orbit 40 years after enucleation. Arch Ophthalmol 1996;114(6):751-6.
2. Orcutt JC, Char DH. Melanoma metastatic to the orbit. Ophthalmology 1988;95(8):1033-7.
3. Shields JA, Perez N, Shields CL, et al. Orbital melanoma metastatic from contralateral choroid: management by complete surgical resection. Ophthalmic Surg Lasers 2002;33(5):416-20.
4. Shields JA, Shields CL, Shakin EP, Kobetz LE. Metastasis of choroidal melanoma to the contralateral choroid, orbit, and eyelid. Br J Ophthalmol 1988;72(6):456-60.
5. Connolly G, Wladis E, Masselam K, Weinberg DA. Contralateral orbital melanoma 28 years following enucleation for choroidal melanoma. Orbit 2007;26(4):291-4.
6. Maeurer MJ, Gollin SM, Martin D, et al. Tumor escape from immune recognition: lethal recurrent melanoma in a patient associated with downregulation of the peptide transporter protein TAP-1 and loss of expression of the immunodominant MART-1/Melan-A antigen. J Clin Invest 1996;98(7):1633-41.

XXXVI. Jahrestagung der DOP

Schwerin, 16.-17. September 2008

Christina Miller

Augenklinik der Universität
Mathildenstraße 8
80336 München
Tel.: 089/ 5160-3811
Fax.: 089/ 5160-5160
Email: christina.miller@med.uni-muenchen.de

Kongenitales Hornhautgranulom

Fall 22

FALLBESCHREIBUNG

- weiblicher Säugling
- Mutter stammt aus der Dom. Republik, Vater aus Deutschland,
- Normaler Schwangerschaftsverlauf, keine Chorionzottenbiopsie, keine Amniozentese bekannt
- termingerechte Geburt
- unauffällige Familienanamnese (3 Halbgeschwister)
- LA: zentraler, cornealer, prominent gestielter, lachsarbener, vaskularisierter Tumor
- Visus nicht erhebbar
- Tensio palpatorisch normoton
- Ultraschallbefund: im A-Bild ein Tumor unmittelbar der Linsenvorderfläche aufzusitzend darstellbar, hyperreflektive Struktur; im B-Bild der Glaskörperraum frei darstellbar; der N.opticus frei, die posteriore Bulbuswand unauffällig
- in der 5. Lebenswoche wurde eine perforierende Keratoplastik mit gleichzeitiger Cataractextraktion durchgeführt; intraoperativ zeigten sich ein pancornealer vaskularisierter Tumor mit Adhäsion an der Linsenvorderfläche mit vorderer subcapsulärer Cataract

HISTOLOGIE

Makroskopisch:

- aufgrund der lamellären Präparation der Hornhaut 2 Exzidate: 6 x 3 x 1 mm großes und 7 x 8 x 1 großes Exzidat (1,2)
- 5mm im Durchmesser messende Linse (3)

Mikroskopisch:

1. vordere Hornhautlamelle:

peripherer Anteil der HH mit mit intaktem Epithel, regelrechter epithelialer Basalmembran, unauffälliger Bowmanscher Lamelle und regelrechter Struktur des Hornhautstromas; Descemetische Membran und Endothelzellen finden sich nicht;

zentraler Anteil der Hornhaut bedeckt mit mehrschichtig verhornendem Plattenepithel, teils stark verbreitert, teils verschmälert; intakte epitheliale Basalmembran, keine Bowmansche Lamelle; subepithelial zeigt sich ein teils stark vaskularisiertes irregulär geschichtetes Bindegewebe mit Infiltration von CD 3 / CD68 positiven Entzündungszellen

2. hintere Hornhautlamelle:

peripherer Anteil der posterioren Lamelle mit regelrechtem Hornhautstroma, Descemetischer Membran und regelrechtem Endothelzellbesatz; zentraler Anteil mit irregulär geschichtetem Bindegewebe mit teils intakter Descemetischer Membran und Endothelzellen, am Endothel anhaftend Irisstroma mit Pigment

3. Linse:

Wedelsche Blasen Zellen subcapsulär; vakuolige Degeneration des Linsenstromas; anteriore subcapsuläre Fibrose

IMMUNHISTOLOGIE

Positiv: CD3+ und CD68+ Entzündungszellen, Melan A+ und HMB-45+ dendritische Zellen im basalen Epithel des Tumors, Ki67-Aktivität in Epithel und Entzündungszellen, FVIII+ Gefäße, CK+ Epithelien

Negativ: S-100

Diagnose: V. a. intrauterine Infektion mit Hornhautperforation und sekundärer Granulation

DISKUSSION

Die Pathogenese von kongenitalen „Hornhautläsionen“ ist variabel. Bislang sind frühe intrauterine Entzündungen als häufige Ursache angenommen worden. Andere Theorien beschäftigen sich mit abnormen Differenzierungen des Mesoderms, einer imperfekten Trennung der Linsenanlage von der Hornhaut oder einem ischämisch bedingten Pupillarblock im intrauterinen Leben, der zu einer Anlagerung der Linse an die Hornhaurückfläche führt.

Aufgrund des irregulär angeordneten, stark vaskularisierten Bindegewebes mit einer Entzündungsreaktion mit CD 3 positiven T-Lymphozyten und CD68 positiven Makrophagen gehen wir von einer intrauterinen Infektion mit Hornhautperforation und sekundärer Granulation aus. Die teils intakte Descemetmembran mit regelrechtem Endothelzellbesatz zeigt, dass es wahrscheinlich nur in einem zentralen Perforationsbereich zum Durchbruch der Entzündung in die Vorderkammer mit zentraler Affektion der Augenlinse gekommen ist.

DIFFERENZIALDIAGNOSEN

- pyogenes corneales Granulom
- Ulcus internum von Hippel
- corneales Keloid
- corneale Einschlußzyste
- corneales hypertrophes Narbengewebe
- zentrale Hornhautdermoide

LITERATUR

- Pathologie des Auges, Band 12, G.O.H. Naumann, Springer Verlag
- Pyogenic granuloma of the cornea: report of a case and review of the literature, Mietz H, Arnold G, Kirchof B, Krieglstein GK, Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1996 Feb; 234(2) : 131-6
- Diagnosis and management of corneal keloid, Bhana Chawla MBBS MS, Ashutosh Agarwal MBBS, Seema Kashyap MD, Radhika Tandon MD, Clin Exp Ophthalmol. 2007; 35: 855-857



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

XXXVI. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen in Schwerin

Patient JAL, 6.08.1967
1 HE-Schnitt, Nr. 59702

Dr. R. Guthoff
Augenklinik der Julius-
Maximilians-Universität Würzburg
Josef Schneider Str. 11
97080 Würzburg
r.guthoff@uni-wuerzburg.de

Vortrag 11 – Langsam zunehmende Protrusio bulbi mit Visusminderung

Anamnese, klinischer Befund und Verlauf

Eine 35-jährige Patientin aus Ghana wurde mit Exophthalmus und Sehverschlechterung am rechten Auge, langsam zunehmend seit 6 bzw. 4 Monaten, zu uns überwiesen. Die übrige ophthalmologische und Allgemeinanamnese war unauffällig. Der Visus war 0,6 und der Augeninnendruck 24 mmHg. Das rechte Auge wies daneben eine Exophthalmus von 4 mm (Hertel) im Vgl. zum linken Auge auf und ein relatives afferentes Defizit. Am Fundus zeigten sich eine Bulbusimpression mit Netzhaut-Aderhautfalten.

Eine zuvor auswärtige MRT ergab einen 2,6x1,8x1,5 mm großen, gut begrenzten, überwiegend zystischen Tumor, intraorbital zwischen M. rectus lateralis und superior gelegen. Im T1-gewichteten Bild zeigte sich ein randständiges Kontrastmittelenhancement mit zentraler Hypointensität. Echografisch verdrängte der zystische Tumor die Muskeln, den Optikus und führte zu Bulbusimpression und wies ein mittelreflektive Binnenstrukturen und hyporeflektive Areale iS. von Zysten auf. Eine Vaskularisation zeigte sich im Randbereich im Farbduplex. Das Differenzialblutbild ergab keine Eosinophilie.

Es erfolgte eine laterale Orbitotomie mit Tumorextirpation mit komplikationslosem intra- und postoperativem Verlauf.

Histopathologischer Befund

2,6 x 1,7 x 1,1 cm großer braun-weisslicher, solider, gut begrenzter Tumor. Histologisch zeigen sich eine Pseudokapsel, die stellenweise durch Tumorzellen infiltriert erscheint. Der Tumor zeigt zum Teil zweireihig aufgebaute tubuli-artige Formationen, in deren Lumen sich seromuköses Material befindet. Überwiegend findet sich ein zellreiches Stroma mit myoepithelialen Zellen. Im Randbereich befinden sich Anteile von Tränendrüsenewebe, teils durch Entzündungszellen infiltriert.

Diagnose

Pleomorphes Adenom der Tränendrüse

Kommentar

Der Name „Misch tumor“ des Erstbeschreibers Theodor Billroth 1859 ist auf die Vermutung zurückzuführen, dass es sich um Tumorgewebe mesenchymalen und epithelialen Ursprungs handelt. Die heutige Bezeichnung „pleomorphes Adenom“ ist zutreffender, da sich der Tumor ultrastrukturell und immunhistochemisch aus pleomorphen, im Wesentlichen epithelialen Komponenten zusammensetzt. Pleomorphe Adenome machen 12 bis 25% aller Tränendrüsentumoren und mehr als 50% der epithelialen Tumoren der Tränendrüse aus. Das mittlere Lebensalter beträgt bei Diagnosestellung 39 Jahre. Die laterale Orbitotomie nach Krönlein mit kompletter Exzision ist die Therapie der Wahl. Kontrovers wird diskutiert, ob eine Biopsie oder eine inkomplette Exzision das Risiko eines Rezidivs mit maligner Transformation erhöhen. Maligne epitheliale Tumoren, Metastasen, Lymphome oder entzündliche Prozesse kommen differenzialdiagnostisch in Frage. Histologisch ist das pleomorphe Adenom gegenüber dem zweithäufigsten epithelialen Tumor der Tränendrüse, dem hochmalignen adenoid-zystischen Karzinom, aber auch gegenüber malignen Transformationen, dem Adenokarzinom, dem Plattenepithel- und dem undifferenziertem Karzinom abzugrenzen.

Immunhistochemisch ist der Nachweis des sauren Gliafaser-Proteins (GFAP) spezifisch für epitheliale Zellen des Stromas pleomorphe Adenome. Das in Gliazellen nachzuweisende Protein findet sich nicht im Gewebe normaler Tränendrüse. Antikörper gegen Aktin zeigen duktales Epithel der normalen Tränendrüse an, aber auch epitheliale Strukturen des pleomorphen Adenoms. Antikörper gegen das S100-Protein lassen von Acini umgebende, myoepitheliale Zellen innerhalb der normalen Tränendrüse wie auch spindelige Stromazellen pleomorpher Adenome anzeigen.

Literatur

Grossniklaus HE, Abbuhl MF, McLean IW. Immunohistologic properties of benign and malignant mixed tumor of the lacrimal gland. *Am J Ophthalmol.* 1990;110(5):540-9.

Lai T, Prabhakaran VC, Malhotra R, Selva D. Pleomorphic adenoma of the lacrimal gland: is there a role for biopsy? *Eye.* 2008;e-pub,1-5

Paulino AF, Huvos AG. Epithelial tumors of the lacrimal glands: a clinicopathologic study. *Ann Diagn Pathol.* 1999;3(4):199-204.

Rose GE, Wright JE. Pleomorphic adenoma of the lacrimal gland. *Br J Ophthalmol.* 1992;76(7):395-400.

Shields JA, Shields CL, Epstein JA, Scartozzi R, Eagle RC Jr. Review: primary epithelial malignancies of the lacrimal gland: the 2003 Ramon L. Font lecture. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2004;20(1):10-21.

41. Ungewöhnlich deformierter Bulbus oculi? Zyste nach Enukleation mit Dermis-Fett-implantat

U. Schaudig, Hamburg

Fallbericht:

Ein 28jähriger Patient stellte sich zur Beratung bei schlechtem Prothesensitz und zunehmendem orbitalen Volumen 8 Monate nach sekundär implantiertem Dermis-Fettimplantat vor. Vor zwei Jahren war wegen vollständiger Kanalikulusstenose eine Tränenwegssanierung mittels Métaireau'schem Röhrchen durchgeführt worden

Bei der Untersuchung zeigte sich eine leichte weiche Gewebsschwellung im Unterlid. Die einwandige Prothese saß gut, der Lidschluß war komplett. Das Métaireau'sche Röhrchen saß korrekt, war allerdings am Eingang mit eingetrocknetem Sekret verlegt und von einer chronischen Bindehautentzündung umgeben.

Eine leichte folliculäre Entzündung insbesondere der tarsalen Bindehaut ließ differentialdiagnostisch eine chronische Konjunktivitis vermuten. Die mikrobiologische Untersuchung erbrachte den Nachweis von Chlamydien, sodaß eine einwöchige Therapie mit Doxycyclin 100 mg und lokaler Applikation mit Ofloxacin AT durchgeführt wurde.

Die Behandlung war erfolgreich hinsichtlich des Rückgangs der Konjunktivitis, die Schwellung blieb unbeeinflusst. Bei genauer Untersuchung zeigte sich unter der konjunktivalen Oberfläche eine leicht bläulich schimmernde, prall elastische Veränderung des Orbitainhaltes. Im inferioren Anteil der Orbita war das Gewebe leicht verschieblich und weniger prall.

Differentialdiagnose:

Chronische Konjunktivitis bei Z.n. Enukleation und sekundärem Dermis-Fett-implantat.
 Orbitale Raumforderung

Radiologischer Befund: „Deformität des linken Bulbus“.

Therapie:

Orbitarevision mit Entfernung der orbitalen Zyste, Implantation eines Mersilene-Netz ummantelten Acryl-implantates, Wechsel des Métaireau'schen gegen ein Jones-Röhrchen.

Histopathologischer Befund: Epithelumkleidete Zyste apokrinen Typs. Fibröses Mantelgewebe mit nur spärlichen lymphoidzelligen Reaktionen.

Distantes Fett- und Bindegewebe mit Vernarbungen und Fadengranulomen, darin aber auch kleinherdige Reste adnexaler Drüsen serösen Typs mit duktalem Ektasien.

Der Befund spricht für das Vorliegen einer dysgenetischen Zyste (ausgehend von adnexalen Drüsen/Tränendrüse?). Eine postinflammatorische Genese (sog. Retentionszyste) ist angesichts der klinischen Angaben allerdings auch zu diskutieren. Kein echter Tumor.

Diskussion:

Die Verwendung von Dermis-Fett-Transplantaten zur Volumensubstitution nach Enukleation, entweder primär oder sekundär, ist eine etablierte und erfolgreiche chirurgische Verfahren mit geringer Komplikationsrate; beschrieben sind Epithelisierungsstörungen, Wundinfektionen, Vernarbungen des Fornix, und Atrophie des Implantates (abhängig vom Ausgangsvolumen, Zustand der Orbita und chirurgischem Trauma) weshalb es etwas überdosiert werden muß.

Orbitale Zysten:

Einfache primäre epitheliale Zysten der Orbita – nicht Dermoidzysten – kann man nach dem auskleidenden Epithel klassifizieren: epidermal, respiratorisch, Drüsenepithel oder konjunktivales Epithel.

Konjunktivale Epithelzysten sind von nicht keratinisiertem mehrschichtigem Plattenepithel ohne Anhangsgebilde ausgekleidet. Das Epithel enthält charakteristischerweise Muzin produzierende Becherzellen, die mit denen der Konjunktiva identisch sind. Solche Zysten entstehen als Resultat einer fehlgesteuerten Teilung des Mesoderms während der Ausbildung des oberen Bindehautfornix.

Primäre orbitale Zysten sind selten. In seiner Serie von 1264 Orbitatumoren berichtet Shields von 1% einfacher primärer epithelialer Zysten (17% der cystischen Orbitatumoren).

Sekundäre orbitale Zysten können sich in einer anophthalmischen Orbita nach einer Enukleation aus jedweder Indikation entwickeln. Als Ursprung wird das konjunktivale Epithel vermutet (Shields). Eine solche Zyste kann auch erst viele Jahre nach der Enukleation klinisch relevant werden.

Im vorliegenden Fall kam es 6 Monate nach Implantation zur Ausbildung einer intraorbitalen Zyste. Es kann wohl sicher davon ausgegangen werden, daß es sich um eine Postenukleations-Zyste und nicht um eine primäre orbitale Zyste anderen Ursprungs handelt.

Als Ursache kommen hauptsächlich zwei Gewebe in Frage: Konjunktiva oder mit der transplantierten Dermis eingebrachte seröse Drüsen. Der histologische Befund zeigt eine Zyste, deren Ursprung nicht eindeutig zu bestimmen ist. Ein konjunktivaler Ursprung ist möglich, obwohl sich keinerlei Becherzellen in der Zystenwand finden und auch der Zysteninhalt nicht mukös, sondern serös war. Im Explantat finden sich Anteile seröser Drüsen, sodaß auch eine implantierte Schweißdrüse die Ursache sein könnte.

Schlußfolgerung: Implantationszysten der Orbita können durch in die Tiefe verlagerte epitheliale Zellen entstehen und erhebliche Größe erreichen. Bei orbitalen Eingriffen wie der hier geschilderten sekundären Volumensubstitution durch ein Dermis-Fett implantat muß darauf geachtet werden, keine konjunktivalen und epithelialen Gewebsanteile nach intraorbital zu verlagern. Sekundäre intraorbitale Zystenbildungen sind selten, können aber nicht definitiv vermieden werden.

Literatur zum Thema:

1. Bosniak SL. Dermis-fat orbital implantation and complex socket deformities. *Adv Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 1992;9:131-41. Review.
2. Hintschich CR, Beyer-Machule CK. Dermis Fett Transplantat als autologes Orbitaimplantat [Dermal fat transplant as autologous orbital implant] *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1996 Mar;208(3):135-41.
3. Hintschich CR, Beyer-Machule CK. Dermis Fett Transplantat als primäres und sekundäres Orbitaimplantat: Ergebnisse und Komplikationen [Dermal fatty tissue transplant as primary and secondary orbital implant. Complications and results] *Ophthalmologe.* 1996 Oct;93(5):617-22
4. Bosniak SL. Complications of dermis-fat orbital implantation. *Adv Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 1990;8:170-81. Review.
5. Smith B, Bosniak S, Nesi F, Lisman R. Dermis-fat orbital implantation: 118 cases. *Ophthalmic Surg.* 1983 Nov;14(11):941-3.
6. Hintschich C. Dermis Fett implantat: Möglichkeiten und Grenzen [Dermis-fat graft. Possibilities and limitations] *Ophthalmologe.* 2003 Jul;100(7):518-24.
7. Rose GE, Collin R. Dermofat grafts to the extraconal orbital space. *Br J Ophthalmol.* 1992 Jul;76(7):408-11.
8. Boynton JR, Searl SS, Ferry AP, et al. Primary nonkeratinized epithelial ("conjunctival") orbital cysts. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1238-1242.
9. Rose GE, O'Donnell BA. Congenital orbital cysts associated with the common sheath of superior rectus and levator palpebrae superioris muscles *Ophthalmology* 1995;102:135-138.
10. Shields JA, Shields CL, Scartozzi R. Survey of 1264 patients with orbital tumors and simulating lesions: The 2002 Montgomery Lecture, part 1. *Ophthalmology* 2004;111:997-1008.
11. Shields JA, Shields CL, Eyelid, Conjunctival and Orbital Tumors: An Atlas and Text. p 484ff. Wolters Kluwer, Lippincott William & Wilkins 2007.

PD Dr. med. Ulrich Schaudig, Asklepios Klinik Barmbek, Rübenkamp 220, D-22291
Hamburg Tel.: 040 181882 2830; Fax: 040 181882 2839; eMail: u.schaudig@asklepios.com