

34) **Morbus Castleman.**

Al-Samir K. (Hamburg-Barmbek)

35) **Plötzliches Auftreten eines zystischen Tumors im medialen Lidwinkel nach mehrfacher vitreoretinaler Chirurgie.**

Brinkmann Ch. (Bonn)

36) **Lidtumor.**

Schargus M. (Würzburg)

37) **Rezidivierendes Oberlid-Neurinom.**

Schaal K. (Heidelberg)

38) **Rezidivierender Lidkantentumor.**

Stempel I. (Marburg)

ca. 13.30 h **Imbiss**

ca. 14.00 h **Ende der Tagung**

Erfreulicherweise haben folgende "Altmeister der Ophthalmopathologie" ihre Teilnahme zugesagt:

- Prof. Dr. G.K. Lang, Ulm
- Prof. Dr. G.O.H. Naumann, Erlangen
- Prof. Dr. H.-E. Völcker, Heidelberg
- Prof. Dr. H. Witschel, Freiburg

Die Tagung wird freundlicherweise unterstützt von

- Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)
- Augenklinik und Universitäts-Klinikum Tübingen
- ALCON Pharma GmbH, Freiburg i. Br.
- Pharm-Allergan GmbH, Ettlingen
- Pfizer Pharma GmbH, Berlin
- Fritz Ruck, Ophthalmologische Systeme GmbH, Eschweiler



Universitätsklinikum Tübingen
Department für Augenheilkunde
Schleichstr. 12-16
72076 Tübingen

Vermittlung/Auskunft: Tel.: 07071/29-83721
Fax: 07071/29-3730

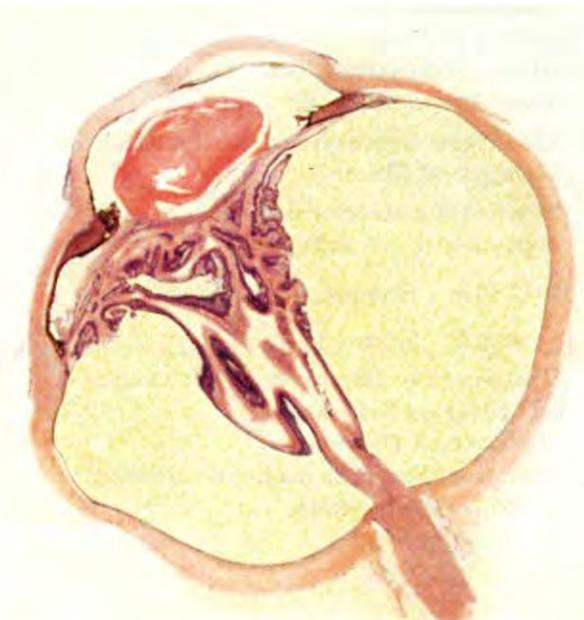
Leitung des Departments:
Ärztl. Direktoren
Prof. Dr. K.U. Bartz-Schmidt, Universitäts-Augenklinik
Prof. Dr. E. Zrenner, Forschungsinstitut für Augenheilkunde



XXXVII.
Jahrestagung der Deutschsprachigen
Ophthalmopathologen

Tübingen, 18./19. September 2009

Anatomisches Institut, Mikroskopiersaal,
Elfriede-Aulhorn-Straße 8, Klinikum Schnarrenberg,
72076 Tübingen



Programm

Freitag, 18.09.2009

ab 9.00 h **Anmeldung, Aufspielen der Vorträge, Verteilung der Präparate**

9.30 h **Begrüßung,
100 Jahre Augenklinik Tübingen**
J.M. Rohrbach (Tübingen)
Organisatorisches
D. Süsskind (Tübingen)

9.50–10.15 h
Klassifikation der Tumore der Hautanhangsgebilde
(Frau Dr. G. Metzler, Leiterin des Dermatopathologischen Labors, Universitäts-Hautklinik Tübingen)

10.15–11.50 h **Sitzung 1 (Orbita/Tränenwege/Iris)**

- 1) **Teratom der Orbita.**
Messmer E.M. (München/LMU)
- 2) **Teratom der Orbita.**
Wollensak G. (Halle/Saale)
- 3) **Unklarer Orbitatumor beim Kleinkind.**
Meyer P. (Basel)
- 4) **Beidseitiger Orbitatumor.**
Guthoff R. (Würzburg)
- 5) **Verschiebliche Schwellung am oberen Orbitarand nach Insektenstich.**
Laßeck J. (Freiburg)
- 6) **Seltener Tränenwegstumor.**
Arnold-Wörner N. (Basel)
- 7) **Kleine Zyste unterhalb des Tränenpünktchens.**
Kosanetzky N. (Bonn)
- 8) **Primäre stromale Iriszysten.**
Ruppenstein M. (Heidelberg):

11.50–12.35 h **Gruppenphoto, Mittags-Imbiss**

12.35–14.20 h **Sitzung 2 (Lider)**

- 9) **Erworbene Oberlidschwellung seit 3 Jahren bei 30-jähriger Patientin.**
Chankiewitz E. (Erlangen)
- 10) **Subkutaner Tumor im medialen Lidwinkel bei 67-jähriger Patientin.**
Bühler A. (Freiburg)

- 11) **Entzündlicher Unterlidtumor.**
Meyer-ter-Vehn T. (Würzburg)
- 12) **Therapieresistentes Chalazion?**
Becker L. (Ulm)
- 13) **Talgdrüsenkarzinom bei Muir-Torre-Syndrom.**
Bertelmann E. (Berlin)
- 14) **Verdacht auf Basaliom im Lidbereich.**
Stein A. (Schwerin)
- 15) **Beidseitige noduläre Lidrandverdickungen bei einem 9-jährigen Jungen.**
Huchzermeyer C. (Erlangen)
- 16) **Ungewöhnlicher gelblicher, derber Tumor im Oberlid.**
Stadler, S. (Freiburg)

14.20–14.45 h **Kaffeepause**

14.45–15.45 h **Sitzung 3 (Bindehaut)**

- 17) **Entzündlicher Bindehaut-Tumor.**
Grenot U.B. (München/LMU)
- 18) **Unklare Bindehautschwellung.**
Große B. (Ulm)
- 19) **Exzision „ektopen Fettgewebes“ im Bereich der Konjunktiva.**
Herwig M. (Bonn):
- 20) **Rotes Auge mit intraokularer Masse.**
Biester S. (Augenklinik/Diakonissenkrankenhaus Karlsruhe-Rüppurr)
- 21) **Bonamour-Zeichen.**
Heindl L.M. (Erlangen)

15.45–16.10 h
Auflösung der Fragen zur Laborevaluation und Zertifikatvergabe
J.M. Rohrbach, D. Süsskind, K. Löffler

16.10–16.35 h **„Berufspolitische Stunde“**
K. Löffler

17.45–19.15 h **Stadtführung**
(Treffpunkt: Verkehrsverein an der Neckarbrücke; Ende am Casino)

ab 19.15 h **Abendessen im Casino am Neckar**
(„festliche Kleidung“ nicht erforderlich)

ab 21.00 h **Ausklang im Biergarten des Casinos**
(bei schönem Wetter)

Sonnabend, 19.09.2009

9.00–9.25 h

Biologie und Pathologie der Metastasierung
Prof. Dr. F. Fend (Direktor des Pathologischen Institutes, Universitäts-Klinikum Tübingen)

9.25–11.00 h **Sitzung 4 (Hornhaut/Bulbus)**

- 22) **Beidseitige aufgelockerte trübe Erhebungen der Hornhäute bei Geschwisterpaar.**
Gundlach E. (Freiburg)
- 23) **Arthrographis kalrae-induzierte mykotische Keratitis.**
Thomas B. (Heidelberg)
- 24) **Komplikation nach LASIK.**
Eckert St. (Ulm)
- 25) **Hornhautbeteiligung bei Alagille-Syndrom.**
Miller C. (München/LMU)
- 26) **PE eines malignen Aderhautmelanoms 1 Jahr nach Protonenbestrahlung.**
Koinzer St. (Kiel)
- 27) **Maximal diffuses Aderhautmelanom nach Endoresektion trotz vorheriger Bestrahlung.**
Süsskind D. (Tübingen)
- 28) **Verdacht auf Aderhautmelanom.**
Werschnik C. (Schwerin)
- 29) **Überraschung nach Bulbusruptur.**
Spitzer M. (Tübingen)

11.00–11.25 h **Kaffeepause**

11.25–11.40 h
Der Ophthalmopathologe im klinischen Alltag.
Prof. Dr. G.K. Lang
(Direktor der Universitäts-Augenklinik Ulm)

11.40–13.25 h **Sitzung 5 (Bulbus/Lider/Varia)**

- 30) **Makulärer exsudativer Tumor.**
Lakotka N. (Berlin)
- 31) **Exsudative AMD.**
Willerding G. (Berlin)
- 32) **Disciforme Makuladegeneration.**
Aisenbrey S. (Tübingen)
- 33) **Subretinaler Aderhaut/RPE-Patch bei AMD.**
Hermann M. (Köln)

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

Teratom der Orbita

Fall 1

Fallbeschreibung

Ein 8-wöchiges Mädchen wurde im Dezember 2008 in der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität mit Protrusio des linken Auges vorgestellt. Bereits in utero war eine „orbitale Zyste“ diagnostiziert worden. Das Baby war am 24. Oktober 2008 in der 35. SSW durch Kaiserschnitt geboren worden. Nach der Geburt war eine Duodenostomie bei Duodenalstenose notwendig (10/06) sowie eine Operation zur Korrektur einer Aortenisthmusstenose (11/08).

Die klinische Untersuchung zeigte eine ausgeprägte Protrusio bulbi mit Restmotilität und einem positiven Bell Phänomen, Lidödem, einem afferenten Pupillenreflex und einer Opticusatrophie. Das rechte Auge war unauffällig. Bei Wiedervorstellung des Babies 3 Wochen später hatte sich ein grotesker Exophthalmus mit Lagophthalmus am linken Auge entwickelt. MRI und orbitaler Ultraschall zeigten eine große, teils zystische orbitale Läsion ohne Knochendefekt. Der N. opticus konnte nicht abgegrenzt werden. Eine intrakranielle Ausdehnung des Tumors wurde ausgeschlossen. Am 07. Januar 2009 wurde ein „Tumorebulking“ durchgeführt.

Histologie

Makroskopischer Befund

- 4 Tumoranteile, zusammen 3.5 x 3.2 x 2 cm. Knotiges, braun-weißes Exzidat mit glänzender Schnittfläche und multiplen Flüssigkeits-gefüllten Zysten bis 1 cm Größe.

Lichtmikroskopie (H&E, PAS, Elastica v. Gieson)

- Exzidat mit teils lockerem, teils kompaktem Binde- und Fettgewebe sowie zystischen Hohlräumen unterschiedlicher Größe, bedeckt mit unterschiedlichen Epithelien.
- Derivate aller drei Keimblätter, Ektoderm, Mesoderm und Endoderm: differenzierte Haut mit Hautanhangsgebilden, respiratorisches Epithel, intestinale Schleimhaut, Leber- und Pankreasgewebe, neurogliales Gewebe, Knorpelinseln und muköse Drüsen.
- Entzündungsinfiltrat mit CD 3+ T-Lymphozyten und CD20+ B-Lymphozyten, hauptsächlich in Lymphfollikeln, multiple CD68+ Makrophagen im gesamten Tumor
- Keine atypischen Zellverbände

➤ Diagnose: Matures Teratom der Orbita

Diskussion

Kongenitale mature Teratome sind eine seltene, typischerweise aber benigne Ursache für einen unilateralen Exophthalmus bei Neugeborenen. Teratome sind für ca. 1% der orbitalen Tumore im Kindesalter verantwortlich¹. Sehr oft werden sie bereits pränatal diagnostiziert². Teratome entstehen aus primitiven fehlgeleiteten oder ektopischen Keimzellen. Sie treten bevorzugt in den Ovarien und Testes auf, können sich jedoch auch im Bereich von Mittellinienstrukturen wie dem Auge oder der Orbita entwickeln. Nur 5% aller benignen und malignen Keimzelltumore entstehen in der Kopf- und Nackenregion³.

Teratome der Orbita können eingeteilt werden in

- (1) primäre orbitale Teratome – auf die Orbita begrenzt
- (2) kombinierte orbitale Teratome mit Ausbreitung in die Periorbitalregion und intrakraniell
- (3) intrakranielle Teratome mit sekundärer Ausbreitung in die Orbita⁴.

Orbitale Teratome werden typischerweise zu den zystischen Tumoren der Orbita gerechnet, da sie zystische Strukturen mit intestinalem Gewebe, Lungenanteilen oder epidermale Einschlusszysten enthalten. Zusätzlich finden sich häufig Hautanhangsgebilde, Hirngewebe, Knorpel und Knochen, und selten Zähne⁵.

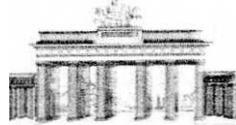
Teratome sind immer kongenitale Tumore, und die meisten dieser Tumore sind benigne⁴. Es wurden jedoch auch Teratome mit sarkomatösen Anteilen⁶ und ein Neuroblastom in einem kongenitalen orbitalen Teratom⁷ beschrieben.

Bei primären orbitalen Teratomen findet sich meist ein normaler Augapfel. Die Tumore können postpartal enorm an Größe zunehmen durch die Produktion von Sekret v.a. in den intestinalen Anteilen des Tumors⁵.

Trotz eines oft grotesken, alarmierenden Exophthalmus, kann in bestimmten Fällen der Bulbus, manchmal sogar die Funktion des Auges erhalten werden⁸. Rezidive eines primär orbitalen Teratoms sind untypisch nach frühzeitiger Exzision⁴.

Literatur

1. Spinelli HM, Criscuolo GR, Tripps M et al. Massive orbital teratoma in the newborn. *Ann Plast Surg* 1993; 31:453-8.
2. Moon YJ, Hwang HS, Kim YR et al. Prenatally detected congenital orbital teratoma. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:106-110
3. Lack EE. Extragonadal germ cell tumors of the head and neck region: review of 16 cases. *Hum Pathol* 1985;16:56-64
4. Kivelä T, Tarkkanen A. Orbital germ cell tumors revisited: a clinicopathological approach to classification. *Surv Ophthalmol* 1994; 38: 541-54
5. Spencer WH: *Ophthalmic pathology. Orbit: Congenital tumors and malformations*, pp. 2482-2496
6. Mahesh L, Krishnakumar S, Subramanian N et al. Malignant teratoma of the orbit: a clinicopathological study of a case. *Orbit* 2003; 22: 305-309
7. Wilson DJ, Dailey RA, Wobing JL et al. Neuroblastoma within a congenital orbital teratoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:213-215
8. Chang DF, Dallow RL, Walton DS. Congenital orbital teratoma: report of a case with visual preservation. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1980; 17:88-95



37. Jahrestagung der DOP in Tübingen

Congenitales cystisches Auge

Gregor Wollensak, Jannis Efstratiou

Anamnese: Ein drei Monate alter albanischer Säugling wurde im Allgemeinhospital von Thessaloniki wegen Tumorverdachts in der linken Orbita vorgestellt. Der Junge war durch einen Kaiserschnitt in der 38. Schwangerschaftswoche mit einem Geburtsgewicht von 2.800 g entbunden worden und erschien allgemein gesund. Seine Blutwerte waren im Normbereich. Die Schwangerschaft war unkompliziert gewesen, die Eltern und ein Bruder waren gesund.

Eine Ultraschalluntersuchung war während der Schwangerschaft nicht durchgeführt worden. Bei der physischen Untersuchung zeigte sich eine große tumorverdächtige weiche Masse in der linken Orbita mit Überdehnung des Oberlids und Hautanhangsgebilden am Kinn und temporal der Cyste. Das rechte Auge war ophthalmologisch unauffällig. In der Schädel-Röntgenaufnahme wurde links eine Weichteilmasse mit Verdrängung der oberen und seitlichen knöchernen Orbitawände gefunden. Der Ultraschall zeigte eine überwiegend cystische Masse mit einem Maximaldurchmesser von 6 cm. Innerhalb der Cyste sah man Septen und eine solide Komponente von 2,5 cm Durchmesser. Im MRT zeigte sich wiederum nur die cystische Veränderung und kein Auge. Die extraocularen Muskeln stellten sich ebenso wie der extrakonale Anteil des Sehnerven dar. Nach Gadoliniuminjektion kam es zur Kontrastmittelanreicherung in den Wänden und Septen der Cyste sowie in der kleinen soliden Masse. Im Gehirn fiel eine vollständige Agenesie des Corpus callosum, eine Asymmetrie des Ventrikelsystems und Polymikrogyrie auf. Einen Monat nach Erstvorstellung wurde die cystische Masse exzidiert und ein orbitales Implantat eingesetzt.

Makroskopischer Befund: Das 30x25x8 mm große Präparat entspricht Anteilen der im Ultraschall entdeckten soliden Komponente und kleinen Anteilen der insgesamt groß-cystischen Läsion.

Mikroskopischer Befund:

Im soliden Anteil des Präparates zeigen sich zentral Anteile einer rudimentären Linse, desweiteren unreifes retinales, pigmentepitheliales und gliales, überwiegend wenig differenziertes Gewebe. In manchen Arealen findet sich gefäßreiche, choroldeaähnliche Strukturen. Im mehr cystischen Anteil finden sich luminal neurogliales und außen fibröses, skleraähnliches Gewebe sowie Anteile von vermutlich Tränendrüsen-gewebe. Die Cystenwand ist von keinem Epithel ausgekleidet. Keinerlei Hinweis auf Malignität.

Diskussion: Das congenitale cystische Auge, auch Anophthalmus mit Cystenbildung genannt, ist eine sehr seltene, benigne Malformation des Auges. Sie wurde erstmals von Ida Mann 1939 beschrieben (1). Bisher sind weniger als 40 Fälle aus der Literatur bekannt (2). Das congenitale cystische Auge soll

während des 2 mm bis 7 mm Stadiums der fetalen Entwicklung durch den Ausfall der Invagination des primären optischen Bläschens entstehen, so daß die neuroektodermalen Elemente nicht richtig ausreifen und sich differenzieren. Bei späteren Störungen des Verschlusses der fetalen Fissur im 7-14 mm fetalen Stadium entstehen das relativ häufigere Kolobom oder Mikrophthalmus mit kolobomatöser Cyste (3). Die Entität ist nicht vererblich, eine Geschlechterprädisposition besteht nicht. Zwei Fälle mit bilateraler Beteiligung sind beschrieben (2). Eine Chromosomenanomalie liegt nur selten vor (4).

Kinder mit dieser Anomalie sind oftmals allgemein gesund. Es wurden aber auch Gaumenspalte, periokuläre Hautanhängsel, Fallotsche Tetralogie etc. als assoziiert gefunden. Im Gehirn wurden bei neueren Untersuchungen aufgrund von MRT und CT-Untersuchungen auch Agenesie des Corpus callosum, Encephalocele, Mikrocephalus etc. beschrieben (5). Die Augenmuskeln des cystischen Auges sind oftmals angelegt. Die Cyste kommuniziert zumeist nicht mit dem Gehirn (2). Im MRT ist sie hypodens in der T1 und hyperdens in der T2 Wichtung, ähnlich wie das Hirnwasser. Das kontralaterale Auge ist in den meisten Fällen normal.

Die Differenzialdiagnose umfaßt in erster Linie Microphthalmus mit Cyste, Encephalocele, Meningocele, heterotopes Hirngewebe, das Teratom, conjunctivale Cysten und Lymphangiome (6). Das völlige Fehlen eines Auges beim cystischen Auge macht die Diagnose klinisch relativ einfach. Typisch ist beim cystischen Auge das Fehlen eines Epithels entlang des Lumens der Cyste. Histologisch ist insbesondere das orbitale Teratom differenzialdiagnostisch auszuschließen.

Klinisch ist die chirurgische Entfernung des cystischen Auges und der Hautanhangsgebilde aus kosmetischen Gründen indiziert. Wenn möglich, wird eine Plombe implantiert und eine Augenprothese angepaßt. Manchmal wird statt der frühen Exzision die Cyste wiederholt punktiert (2). Aufgrund der intrakraniellen Anomalien kann es zur Behinderung der mentalen Entwicklung kommen.

Literatur:

1. Mann I. A case of congenital cystic eye. Trans Ophthalmol Soc Aust 1939; 1: 120-124.

2. Hayashi N, Repka MX, Ueno H, Iliff NT, Green WR. Congenital cystic eye: report of two cases and review of the literature. Surv Ophthalmol 1999; 44: 173-179.

3. Guthoff R, Klein R, Lieb WE. Congenital cystic eye. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2004; 42: 268-271.

4. Kühle H, Norman J, Lubbering I. Congenital cystic eye. Klin Mbl Augenheilk 1986; 18: 239-241.

5. Gupta P, Selth A, Guglani B, Jain TP. Congenital cystic eye: features on MRI. Br J Radiol 2007; 80: e137-e140.

6. Shields JA, Bakewell B, Augsburger JJ, Donoso LA, Bernardino V. Space-occupying orbital masses in children. A review of 250 consecutive biopsies. Ophthalmology 1986; 93: 379-384.

XXXVII. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP) in Tübingen: 18.-19.09.2007

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

Fallnummer: 009.430
Verteiltes Material: I CD

Unklarer Orbitatumor bei einem Kleinkind

Klinik:

Ein I-jähriges Kind wurde uns am 9.5.2009 wegen unklarer Raumforderung der rechten Orbita zugewiesen. Anamnestisch ist den Eltern seit der Geburt eine kleine knötchenartige, tastbare Veränderung am inneren Lidwinkel oben aufgefallen. Die darüber liegende Lidhaut sei wechselnd leicht rötlich. Der damalige Kinderarzt habe es als Hämangiom angesehen. Das Knötchen sei im Laufe der Monate etwas kleiner geworden, jedoch nicht zurückgegangen, so dass sie das Kind erneut dem Kinderarzt vorgestellt haben.

Ansonsten war das Kind gesund, die Familienanamnese bland.

Bei der augenärztlichen Untersuchung zeigte sich im Bereich der rechten Trochlearegion ein harter Tumorknoten mit darüber liegender leicht geröteter Lidhaut. Die Motilität war soweit beurteilbar unauffällig, die Pupillen beidseits rund, isochor, es bestand kein relatives Affferenzdefizit. Die vorderen Bulbusabschnitte mit den brechenden Medien sowie der Augenhintergrund waren beidseits unauffällig.

Im MRT des Gesichtsschädels zeigte sich extrakonal im nasal oberen Bereich der rechten Orbita bis zum M. rectus medialis ausbreitend eine ovaläre Raumforderung. Nach dorsal erreichte sie die mittlere Orbita nach ventral den Orbitarand. Diese Raumforderung war T1- und T2-gewichtet im Vergleich zum Muskel iso- bis leichtgradig hyperintens, ziemlich homogen, ohne nekrotische Herde und von einer kapselartigen Struktur umgeben. Sie war von grösseren Gefässen durchzogen. Ventral der Geschwulst zeigte sich eine kugelige Ausstülpung. Nach Kontrastmittelgabe kam es zu einer minimalen Anreicherung der Raumforderung, wobei der ventral gelegene Knoten sich stärker anreichern liess. Es bestanden keine Anhaltspunkte für eine Infiltration weder in die Muskulatur noch in den Knochen des darüber liegenden Orbitadaches.

Radiologisch bestand der Verdacht auf einen leukämischen Tumor (Chlorom, Lymphom), neuralen Tumor wie Schwanom, eher unwahrscheinlich ein Rhabdomyosarkom.

Diagnostisch erfolgte eine Biopsie des vorderen Anteils der Raumforderung mittels anteriorer Orbitotomie über eine Inzision der Oberlidfurche. Dabei kam es zu einer venösen Blutung der Vena angularis, welche mitten im Tumorgewebe verlief. Es konnten schlussendlich zwei kleine Tumorgewebsstücke entnommen werden.

Pathologie:

Makroskopische Beschreibung:

Ein hellbraunes, membranartiges Bröckel, knapp 2 mm im Durchmesser und ein 1x1x1 mm grosses Gewebefragment.

Mikroskopische Beschreibung:

Histologisch liegen zwei kleine Gewebstücke aus der Orbitaregion vor, welche gleich aufgebaut sind. Sie bestehen aus dichtem, teils vaskularisiertem, teils fibrösem kollagenem Bindegewebe, welches in unterschiedlichem Ausmass von kleinen, ovalären bis spindeligen Zellen durchsetzt wird. Ihre Kerne sind chromatinreich.

Immunhistochemisch lassen sie sich stark mit GFAP und S-100 markieren. Stellenweise sind die Zellen auch positiv auf Neurofilament und Synaptophysin. Der Proliferationsmarker MIB-1 ist mit <1% sehr gering. Die Gefässe können gut mit dem Endothelmarker CD31 nachgewiesen werden. Mit dem negativen CD99-Marker konnte immunhistochemisch mit grösster Wahrscheinlichkeit ein Ewing-Sarkom oder ein primitiver neuroektodermaler Tumor ausgeschlossen werden.

Diagnose:

Glioneurales Gewebe, durchsetzte von dichtem, teils fibrösem, teils vaskularisiertem kollagenem Bindegewebe passend zu orbitaler glioneuraler Heterotopie

Kommentar:

Bei heterotopen glioneuralem Gewebe oder Choristom des Gehirns liegt matures Hirngewebe vor, welches definitionsgemäss mit dem Gehirn oder den Meningen in keiner Verbindung steht. Diese Läsionen sind kongenital und dürfen nicht mit den Encephalo- oder Meningoencephalocelen verwechselt werden, welche eine Verbindung zum Gehirn aufweisen.

Häufigkeit

Diese ungewöhnlichen ektopische Hirngewebe sind selten. Sie kommen insbesondere in der nasalen Mittellinien-Region (als nasale Gliome bezeichnet) vor, seltener im Naso- und Oropharynx, weicher Gaumen, Zunge, Skalp, Nacken. Ganz selten treten diese Läsionen in der Orbitaregion auf (1,2). Nur sieben definitive und zwei wahrscheinliche Fälle wurden in der Literatur beschrieben (3-8). An der EOPS wurde 2009 ein Fall vorgestellt (Toth 2009). Cull und Baylis berichteten über ein Kind mit progressivem Exophthalmus, dass durch heterotopes Kleinhirngewebe in der Orbita hervorgerufen wurde (8). Ektopisches Hirngewebe wurde auch in zwei Fällen in limbalen Dermoiden ohne weitere Anomalien (9) oder als Gewebsmasse, welche die Hornhaut involvierte mit Mikrophthalmus (10) und subluxierter Linse oder mit Aphakie (11) beschrieben.

Ursache

Der Pathomechanismus dieser heterotopen Hirngewebes ist noch nicht bekannt. Als gängige Hypothese wird eine Herniation von normalem embryonalen Neuroepithel mit folgender Abschnürung und paralleler separater Entwicklung des Gewebes angesehen (12). Eine andere Theorie beschreibt eine Transformation von dysplastischem neuralem Restgewebe mit aberrantem Differenzierungspotential oder eine teratomatöse Malformation mit Proliferation einer einzigen Zelllinie.

Histologisch können bei diesen heterotopen Hirngewebsläsionen verschiedene Komponenten gefunden werden: Astrozyten, Neurone, Nervenfasern, Oligodendrozyten und kollagenes Bindegewebe. Selten enthalten sie ependymale, meningeale oder retinale Gewebsteile. Im vorliegenden Fall fanden sich hauptsächlich GFAP positive Astrozyten und Synaptophysin positive Neurone. Retinale Elemente lagen nicht vor.

Läsionen der nasalen Mittellinien-Region sind oft nur aus Astrozyten aufgebaut

Das biologische Verhalten dieser Heterotopien ist gutartig (13).

Therapeutisch wird eine vollständige Exzision im Gesunden empfohlen. Die Rezidivrate ist mit 4-10% sehr gering. Bei unserem Fall wurde entschieden, den Tumor erst bei nachgewiesenem Grössenwachstum oder beginnender funktioneller Läsion des Auges in toto zu exzidieren. Die heutige Verlaufskontrolle nach drei Monaten blieb sowohl klinisch als auch bildgeberisch (MRT-Orbita) stabil.

Literatur:

1. Whitaker SR, Sprinkle PM, Chou SM. Nasal glioma. Arch Otolaryngol 1981 ;107:550-554.
2. Buccoliero AM, Caldarella A, Noccioli B et al. Brain heterotopia in pharyngeal region. A morphological and immunohistological study. Path Res Pract. 2002;198:59-63.
3. Eider JE, Chow CW, D Holmes A. Heterotopic brain tissue in the orbit: case report. Br J Ophthalmol. 1989;73:928-931.
4. Grover AK, Chaudhuri Z, Popli I. Clinical anophthalmia with orbital heterotopic brain tissue. Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 2007;38: 148-150.
5. Li YC, Lu DH. Heterotopic brain tissue in the orbit. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 2005;34: 190-191.
6. Scheiner AI, Frayer WC, Rorke LB, Heher K. Ectopic brain tissue in the orbit. Eye. 1999;13:251-254.
7. Wilkins RB, Hofmann RI, Byrd WA, Font RL. Heterotopic brain tissue in the orbit. Arch Ophthalmol. 1987;105:390-392.
8. Call NB, Baylis HI. Cerebellar heterotopia in the orbit. Arch Ophthalmol. 1980;98:717-719.
9. Enamy H, Ahmadian H. Limbal dermoid with ectopic brain tissue. Arch Ophthalmol. 1977;95:2201-2202.
10. Marsham W, Lyons CI, Young DW, White VA. Simple choristoma of the anterior segment containing brain tissue. Arch Ophthalmol. 1997;115:1198-1200.
11. Ullah MA, Venkatraman B, Mujeeb I. Anterior segment epibulbar choristoma containing brain tissue and with aphakia. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2007;44:47-48.
12. Vaquero J, Cabezudo IM, Leunda G, Carrillo R, Bravo G. Intraorbital and intracranial glial hamartoma: case report. J Neurosurg. 1980;53:117-120.
13. Ghose S, Balasubramaniam ST, Mahindrakar A, Sharma V, Sen S, Sarkar C, Chhabra MS. Orbital ectopic glial tissue in relation to medial rectus: a rare entity. Clin Experiment Ophthalmol. 2005;33:67-69.

XXXVII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP), Tübingen 18.11.09.2009

Bilateraler Orbitatumor

Fall Nr. 4
I HE-Schnitt, E108128930.0

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

Klinischer Befund:

Eine 81 jährige Patientin stellte sich mit einem seit 4 Monaten zunehmenden und v.a. im Linksblick schmerzhaften Hervortretens des linken Auges vor. Sonst war die Patientin gesund, sie sei 2007 mehrfach an einem Tumor der äußeren Nase operiert worden.

Die Untersuchung zeigte eine Protrusio links von 3 mm und eine Ptosis von 5 mm. Weiterhin zeigte sich im rechten Lidwinkel eine prall-elastische Resistenz mit nasaler Bindehautinjektion und medialem Ektropium. Der Visus war beidseits 0,9, der sonstige Spaltlampenbefund, Funduskopie und Goldmann-Gesichtsfeld waren unauffällig. Die Motilität war rechts frei, am linken Auge ab 30° in alle Blickrichtungen eingeschränkt.

In der Kernspintomographie zeigten sich bilateral weichteildichte Raumforderungen mit inhomogener Kontrastmittelaufnahme, rechts den medialen Lidwinkel ausfüllend und Oberlid und Unterlid infiltrierend mit einer maximalen Tiefe von 1,9cm. Links stellte sich eine vom M. rect superior und medialis nicht sicher abgrenzbare über dem N. opticus liegende bis in die Orbitaspitze reichende Raumforderung dar. Eine Infiltration der knöchernen Begrenzung zum Siebbein rechts war nicht ausgeschlossen.

Computertomographisch fanden sich keine Osteolysen.

Es wurde beidseits über anteriore Orbitotomien mit subziliarem Zugang Probebiopsien der Tumoren entnommen.

Histopathologie:

Die Biopsien vom linken Auge zeigen ein vernarbtes Weichteilgewebe mit zahlreichen, z.T. disseminiert liegen und z.T. in einem pseudoangiomatösen Muster wachsendem Muster wachsenden atypischen Zellen. Die Zellen sind spindelig oder polygonal mit einem unterschiedlich breiten eosinophilen Zytoplasmasaum. Die Kern-Plasma-Relation ist verschoben, es finden sich ausgeprägte Kernpleomorphien und unregelmäßig verteiltes plumpes Chromatin.

Die Biopsien vom rechten Auge zeigen ebenfalls innerhalb des vernarbten Weichteilgewebes Zellen mit verschobener Kern-Plasma-Relation und pleomorphen Zellkernen.

Immunhistochemie:

Die Tumorzellen sind stark positiv für Pancytokeratinmarker AE1/AE3, CK5/6 und CAM5.2 sowie 02-40.

Negativ sind die Färbungen für CK7, CK20, TTF1, C056, WTI, Faktor VIII, Actin, Desmin, C05, C020, C030, C031, C034, C068 und SI00. In der Färbung für EMA erkennt man eine schwache Positivität der Tumorzellen, die auch eine schwache, nicht spezifische Färbung für Vimentin aufweisen.

Der Vergleich mit dem Präparat des Tumors des Nasenrückens zeigt eine übereinstimmende Morphologie.

Diagnose:

Bilaterales orbitales Rezidiv eines sklerodermiformen Basalioms des Nasenrückens

Verlauf:

Da der Tumor nicht sinnvoll operabel war, wurde eine intensitätsmodulierte perkutane Radiatio mit 66 Gy in 30 Fraktionen durchgeführt. Eine wesentliche Verkleinerung des Tumors blieb bisher aus.

Diskussion:

Basaliome stellen mit 90% die häufigsten malignen Tumore der periokulären Region dar und zeichnen sich durch ihr invasives und destruktives Wachstum aus. Der Tumor tritt meistens am Unterlid auf, gefolgt vom medialen Kanthus, Oberlid und lateralen Kanthus auf. Eine orbitale Infiltration ist mit einer Inzidenz von <5 % selten.

Eine orbitale Ausbreitung eines primär auf der Nase lokalisierten Basalioms wurde bisher nur zweimal beschrieben. [1] Hier verursachte ein mehrfach rezidivierendes nasales BCC eine beidseitige Erblindung durch Optikuskompression sowie eine intrakranielle Ausbreitung mit Lähmungen der unteren Extremität. In einem weiteren Fall konnte die Erblindung einseitig vermieden werden. [2]

Mehrere Faktoren können zu einem vermehrt aggressiven Wachstums eines Basalioms führen:

Richmond and Davie postulierten, daß eine inkomplette Resektion des Primärtumors zu einem aggressiven Wachstum führen kann. [3] Das Narbengewebe kann zum einen die klinische Diagnose eines Rezidivs erschweren, zum anderen kann die Fibrose maligne Zellen so einbauen, daß ein Tiefenwachstum begünstigt wird. Es ist auch möglich, daß histologisch aggressive Subtypen häufiger inkomplett reseziert werden.

Eine große retrospektive Studie von Leibovitch et al. zeigte, daß bei Beteiligung des medialen Kanthus eine orbitale Infiltration häufiger ist. [4]

Die verschiedenen Subtypen des Basalioms haben einen unterschiedlichen Aggressivitätsgrad. Noduläre und superfizielle Basaliome scheinen gutatiger als sklerodermiforme, infiltrierende und basisquamöse Basaliome. [5] Auch Tumorgröße, Krankheitsdauer und perineurale Ausbreitung könne einen Einfluß haben. [6] Unklar ist, ob intrinsische Faktoren zu einem so aggressiven Verhalten führen, oder ob jedes Basaliom bei inadäquatem frühen Management ein solches Wachstum annehmen kann.

Literatur:

- 1 Kleydman Y, Manolidis S, Ratner D: Basal eell carcinoma with intracranial invasion. J Am Acad Dermatol 2009;60: 1045-1 049.
- 2 Behmand RA, Guyuron B: Resection of bilateral orbital and cranial base basal cell carcinoma with preservation of vision. Ann Plast Surg 1996;36:637-640.
- 3 Richmond JD, Davie RM: The significance of incomplete excision in patients with basal cell carcinoma. Sr J Plast Surg 1987;40:63-67.
- 4 Leibovitch I, McNab A, Sullivan T, Davis G, Selva D: Orbital invasion by periocular basal eell carcinoma. Ophthalmology 2005; 112:7 17-723.
- 5 WalJing HW, Fosko SW, Geramincjad PA, Whitaker oC, Arpey Cl: Aggressive basal cell carcinoma: Presentation, pathogenesis, and management. Cancer Metastasis Rev 2004;23:389-402.
- 6 I-Howard GR, Nerad JA, Carter KD, Whitaker OC: Clinical characteristics associated with orbital invasion of cutaneous basal cell and squamous cell tumors of the eyelid. Am J Ophthalmol 1992; 11 3: 123-133.

37. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen, Tübingen, September 2009

Dr. Julia Biennann (zuvor Lasseck)
Universitäts-Augenklinik
Killianstr. 5, 79106 Freiburg
Tel. 0761-270400 I, Fax: 0761-2704057
email: julia.lasseck@uniklinik-freiburg.de

Patient: PS, geb. 29.09.1950
Histologienr.: 081169, 081416

Verschiebliche Schwellung am oberen Orbitalrand nach Insektenstich.

Vorgeschichte

Ein 58-jähriger Patient stellte sich im Oktober 2008 bei uns vor und berichtete über eine Schwellung am linken oberen Orbitalrand, welche seit vier Monaten bestehe. Der Patient sah einen Zusammenhang zwischen der Schwellung und einem zurückliegenden Insektenstich an dieser Stelle. Im Bereich der linken temporalen Braue bestand eine leicht überwärmte, gerötete Schwellung. Diese war derb, leicht druckdolent und wenig verschieblich. Des Weiteren bestand eine dezente Oberlidptosis. Die Spaltlampenuntersuchung zeigte einen altersentsprechenden Normalbefund des linken Auges, es bestanden keine Sehminde- rung, Doppelbilder oder Motilitätseinschränkungen. Differentialdiagnostische Überlegungen schlossen eine entzündlich-granulomatöse Veränderung sowie einen Tumor mit ein. Wir verordneten systemische Steroide und vereinbarten einen Kontrolltermin. Nach einer Woche zeigte sich ein minimales Ansprechen auf Cortison, eine Probenbiopsie wurde geplant. Nach histologischer Sicherung eines malignen Tumors wurde eine En-bloc-Resektion durchgeführt. Außer einem arteriellen Hypertonus und einem Apoplex vor einem Jahr waren bei unserem Patienten keine weiteren Erkrankungen bekannt.

Histologischer Befund

Histologielllll/ll/er 081416:

Makroskopischer Befund: Hautpräparat mit tiefem subdermalem Tumor, 9 x 5 x 1,5 cm großes Präparat.

Mikroskopischer Befund: Gewebstückchen mit mehrschichtig verhornendem Oberflächenepithel und Hautanhangsgebilden wie Haarschäften und Talgdrüsen. Subepithelial in der Tiefe zeigt sich ein infiltrativ wachsender Tumor. Der Tumor hat keine Verbindung zum Epithel. Die Tumorzellen infiltrieren das subkutane Gewebe sowie quergestreifte Muskulatur und sind randbildend. Die Tumorzellen zeigen eine starke Polymorphie mit teils länglichen, teils ovalen nukleolihaltigen Kernen. Es sind zahlreiche Mitosen zu erkennen. Vereinzelt scheinen sich schmale schlitzartige Lumina zu bilden. Eingestreut sind kleine Lymphozyten als Zeichen einer chronischen Entzündung.

Immunhistochemisch sind die Tumorzellen positiv für Vimentin, Aktin, CD31 und D2-40, sowie schwach positiv für CD117 (c-Kit). Annähernd 50% der Zellen sind Ki-67 positiv. Negativ sind HMB45, S100, Panzytokeratin (AE1/3, MNF 116), CD34, CD56, CD20, CD45RO, NSE und Caldesmon.

Diskussion

Der histologische Befund führte zu der Diagnose eines mäßiggradig differenzierten primären Angiosarkoms. Zum Zeitpunkt der Diagnose bestanden keine Fernmetastasen, der Lymphknotenstatus war unauffällig. Da die En-bloc-Resektion nicht im Gesunden gelang, erfolgten die Nachresektion und die anschließende Deckung mit einem Radialis-Lappen in der Klinik für plastische Chirurgie. Eine empfohlene adjuvante Bestrahlung wurde von unserem Patienten abgelehnt. Im Rahmen der Follow-up Untersuchungen zeigten sich bisher (acht Monate nach Tumorentfernung) kein Rezidiv und keine Metastasen.

Unter den Weichteilsarkomen ist das Angiosarkom mit 1% sehr selten. Der Tumor nimmt seinen Ausgang von den Endothelzellen der Blutgefäße. Unter den vaskulären Tumoren der Orbita und okulären Adnexe ist das Hämangiom (kapillär und kavernös) mit 84,7% beispielsweise häufig, das Angiosarkom mit 3,5% selten. Histologisch können die Tumorzellen mit Antikörpern gegen endotheliale Adhäsionsmoleküle (z.B. Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule-1 (PECAM-1, CD31), gegen mesenchymale Merkmale (D2-40, CD31), gegen Oberflächenmerkmale hämatopoetischer Stammzellen (CD 117) oder gegen vom Endothel produzierte Faktoren (von Willebrand Faktor) identifiziert werden. Angiosarkome im Gesichtsbereich zeichnen sich durch ein aggressives und infiltratives Wachstum aus, meist sind sie schwer abgrenzbar, multifokal und sehr rezidivfreudig. Demzufolge haben Patienten mit einem Angiosarkom eine schlechte Prognose, eine Metastasierung ist ebenfalls häufig. Wenn möglich ist die radikale En-bloc-Resektion die Methode der Wahl.^{5,6} Diese wird häufig kombiniert mit einer adjuvanten Strahlentherapie oder Chemotherapie. Das mediane Alter bei Erstdiagnose liegt bei Erwachsenen um das 40. Lebensjahr, zu den häufigsten klinischen Befunden zählen Oberlidptosis, Lidschwellung oder eine Ophthalmoplegie. Dieser Fall weist auf das große differentialdiagnostische Spektrum hin, welches bei Tumoren im Bereich der okulären Adnexe bedacht werden muss. Die Probebiopsie dient der Diagnosestellung und gewährleistet im Verlauf die individuelle Therapieplanung für jeden Tumor. Dies ist, wie in unserem Fall, prognostisch relevant. Das Nachbeobachtungsintervall sollte zunächst 3 Monate betragen, im Verlauf kann dann auf 6-monatliche Kontrollen übergegangen werden.

Literatur

1. Gunalp I, Gunduz K. Vascular tumors of the orbit. *Doc Ophthalmol.* 1995;89:337-345.
2. Chu AY, Litzky LA, Pasha TL, Acs G, Zhang PJ. Utility of D2-40, a novel mesothelial marker, in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Mod Pathol.* 2005; 18: 105-110
3. Kaiserling E. [Immunohistochemical identification of lymph vessels with D2-40 in diagnostic pathology]. *Pathologe.* 2004;25:362-374.
4. Siddens JD, Fishman IR, Jackson IT, Nesi FA, Tsao K. Primary orbital angiosarcoma: a case report. *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* 1999; 15:454-459.
5. Lopes M, Duffau H, Fleuridas G. Primary sphenoidal angiosarcoma: case report and review of the literature. *Neurosurgery.* 1999;44:405-407; discussion 407-408.
6. Mehrens C, Anvari L, Grenzebach UH, Metz D. [Unilateral eyelid swelling as an initial manifestation of angiosarcoma]. *Halltarzt.* 2000;5 1:419-422.
7. de Keizer RJ, de Wolff-Rouendaal D, Nooy MA. Angiosarcoma of the eyelid and periorbital region. Experience in Leiden with iridium 192 brachytherapy and low-dose doxorubicin chemotherapy. *Orbit.* 2008;27:5-12.
8. Hufnagel T, Ma L, Kuo TI. Orbital angiosarcoma with subconjunctival presentation. Report of a case and literature review. *Ophthalmology.* 1987;94:72-77.

XXXVII. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP) in Tübingen:
18.119.09.2008

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

Fallnummer: 02009.297-298
Verteiltes Material: I Schnitt (HE)

Seltener Tränenwegstumor

Klinik:

Ein 63-jähriger Patient wurde uns im Februar 2009 von seinem privaten Augenarzt wegen eines Rezidivs eines malignen Tumors der Tränenwege zugewiesen. Bei ihm war bereits im Juni 2006 eine Orbitotomie mit Resektion des Tränensacks und Anteilen des Tränenkanals sowie Ausräumung des Siebbeins links durchgeführt worden.

Der Patient bemerkte seit Mitte 2008 eine zunehmende Schwellung und erneutes Tumorwachstum im Bereich des inneren Tränenwinkels links und stellte sich erstmals im November 2008 bei seinem privaten Augenarzt vor. Im Januar 2009 konnte dieser am linken Auge noch einen Visus von ccs 0,5 und einen Augendruck von 24 mmHg erheben.

Bei der Erstvorstellung in der Augenklinik in Basel im März 2009 hatte das Tumorwachstum weiter zugenommen. Der Visus links betrug lediglich ccs 0,08, der Augendruck war auf 33 mmHg gestiegen. Es zeigte sich ein deutlicher Exophthalmus von II mm. Die Motilität links war in allen Blickrichtungen stark eingeschränkt. Das Gesichtsfeld ergab diffuse Ausfälle links (MD 6.3). Im medialen Lidwinkel zeigte sich ein derber, nicht verschieblicher Knoten mit einem Durchmesser von 10x15mm und infraorbitaler Schwellung von 10x25 mm. Die Bindehaut war deutlich injiziert. Am Fundus zeigte sich eine unscharf begrenzte Papille, die Venen waren dilatiert und vermehrt geschlängelt. Zudem fanden sich prominente Aderhautfalten am hinteren Pol. Damit handelte es sich um ein ausgeprägtes Tumorrezidiv mit Orbitaspitzensyndrom.

Im MRI der Orbita liess sich eine 5x2,8 cm grosse verdrängende Raumforderung im medioinferioren Extrakonalarraum mit Infiltration des M. rectus medialis sowie ein ausgeprägter Exophthalmus mit Streckung des N. opticus links nachweisen. Das PET-CT zeigte zudem eine partielle Destruktion der medialen Orbitawand, einen Durchbruch durch den Orbitaboden sowie ein fragliches Vorwachsen der Raumforderung in den Ductus lacrimalis. Hinweise für cervikale Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen fanden sich nicht.

Aufgrund des ausgeprägten Befundes wurde am 31.03.2009 eine weiträumige Tumorexzision mit Exenteratio orbitae, Resektion des Infraorbitalrandes, des Orbitabodens sowie der medialen Orbitawand durchgeführt. Mittels Spalthaut wurde der Defekt gedeckt.

Makroskopischer Befund:

Das eingesandte Gewebestück umfasst den linken Bulbus mit Lidern und Periorbitalregion sowie die gesamte Orbita. Der gesamte Gewebsblock misst 40 mm horizontal, 52 mm vertikal und 52 mm sagittal. Um den inneren Lidwinkel findet sich ein ovaläres Areal von weissgrau verändertem Oberflächenepithel (Durchmesser 20x10mm). Darunter lässt sich ein harter Tumor tasten.

Der Bulbus selbst misst horizontal 22 mm und sagittal 24 mm bei einem Hornhautdurchmesser von 12x11 mm. Der Bulbus sowie das gesamte orbitale Weichteilgewebe werden superior etwa auf Limbushöhe kalottiert.

Auf Schnitt findet sich im nasalen Orbitabereich ein ovalärer 17x10 mm messender, grauweisser, leicht marmorierter Tumor, der sich vom inneren Lidwinkel bis in den hinteren Orbitabereich ausbreitet und von aussen auf den Bulbus drückt.

Mikroskopischer Befund:

Im nasalen Orbitabereich findet sich ein relativ scharf begrenzter ovalärer Tumor von 22x12 mm Durchmesser. Teils verdrängt er das orbitale Weichteilgewebe und die Augenmuskulatur, teils infiltriert er sie knotenförmig.

Er ist aus einer stark papillären Wucherung mit zentralen fibrovaskulären Stromaanteilen aufgebaut, die von einer dicken Schicht aus epithelialen Tumorzellen bedeckt werden. Diese sind unregelmässig geschichtet und zeigen mittelgrosse polymorphe, hyperchromatische Kerne und prominente Nukleolen. Zudem finden sich zahlreiche stark atypische Kerne, mehrkernige Zellen sowie atypische Mitosen und Tumorzellen in Apoptose. Dazwischen finden sich Ansammlungen von Entzündungszellen.

Der Tumor wurde im Gesunden entfernt, nasal beträgt der Abtragungsrand bis zum Tumor mindestens 600 Mikrometer.

Das übrige orbitale Weichteilgewebe sowie die Augenlider und der Bulbus erscheinen bis auf altersentsprechende Veränderungen regelrecht. Der Bulbus wird vom Tumor nicht infiltriert.

Histologische Diagnose:

Papilläres Transitionalzellkarzinom des Tränensackes mit Ausbreitung in den nasalen Orbitabereich

Diskussion:

Tumoren der Tränenwege sind äusserst selten. Bisher wurden in der Literatur etwa 500 Fälle beschrieben. Tränenwegstumoren kommen vorwiegend im mittleren und höheren Lebensalter vor und sind etwas mehr als die Hälfte der Fälle maligne[3].

Die Mehrheit der Tumore geht vom Epithel aus (73%), gefolgt von mesenchymalen Tumoren (14%), Lymphomen (8%), malignen Melanomen (4%) und anderen (1%)[3].

Die epithelialen Tumoren können in drei grosse Gruppen eingeteilt werden: Papillome, Papillome mit fokalen karzinomatösen Veränderungen und Karzinome. Eine weitere Unterteilung erfolgt nach Wachstumsmuster und histologischen Eigenschaften (vgl. Tabelle 1). Unter den Karzinomen tritt das Plattenepithelkarzinom am häufigsten auf. Das Transitionalzellkarzinom hingegen ist ein seltener epithelialer Tumor der Tränenwege.

Patienten mit Transitionalzellkarzinomen sind mit 47 Jahren im Durchschnitt deutlich jünger als Patienten mit Plattenepithelkarzinomen (63 Jahre)[3]. Die Symptome gleichen denen der Patienten mit benignen Tumoren: Epiphora, rezidivierende Dakryozystitis und Schwellung im Bereich des Tränensacks. Nasenbluten und blutige Tränen, Ulcerationen sowie Beteiligung der präaurikulären, submandibulären und cervicalen Lymphknoten sind dagegen Spätsymptome maligner Tränenwegstumore.

Histologisch ähneln Transitionalzellkarzinome der Tränenwege denjenigen und der Harnblase. Sie zeigen ein papilläres Wachstumsmuster mit fibrovaskulären Zentren. Die Kerne sind pleomorph und hyperchromatisch mit prominenten Nukleolen. Mitosen sind häufig.

Die Therapie der Wahl ist eine grosszügige Exzision des Tumors ggf. einschliesslich Exenteratio, Lymphknotenentfernung und Resektion der paranasalen Sinus. Zusätzlich kann eine Bestrahlung prä- oder postoperativ erwogen werden. Die Rezidivrate aller epithelialen Tumoren ist mit 50% hoch[2]. Die Prognose von Transitionalzellkarzinomen ist sehr schlecht. Ni et al. fanden eine durchschnittliche Mortalitätsrate von 37,5% aller Patienten mit malignen Tränenwegstumoren, Patienten mit Transitionalzelltumor hatten eine Mortalitätsrate von 100%[1].

1. Ni C, D'Amico DJ, Fan CQ, Kuo PK (1982) Tumors of the lacrimal sac: a clinicopathological analysis of 82 cases. *Int Ophthalmol Clin* 22: 121-140
2. Ryan SJ, Font RL (1973) Primary epithelial neoplasms of the lacrimal sac. *Am J Ophthalmol* 76: 73-88
3. Stefanyzyn MA, Hidayat AA, Pe'er JJ, Flanagan JC (1994) Lacrimal sac tumors. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg* 10: 169-184
4. Font RL, Croxatto JO, Rao NA (2006) Tumors of the lacrimal drainage system. In: *Tumors of the eye and ocular adnexa. AFIP Atlas of tumor pathology. American Registry of Pathology, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, De.*

Tabelle I

Histologische Klassifikation von Tränenwegstumoren auf der Grundlage von Fällen der ‚American Registry of Ophthalmic Pathology‘. Armed Forces Institute of Pathology. [4]

Epitheliale Tumore

Papillome

Wachstumsmuster

Exophytisch

Invertiert

Gemischt

Histologische Merkmale

Plattenepithel

Transitionalzellen

Plattenepithel gemischt mit Transitionalzellen

Onkozytisch

Benigner Misch tumor

Papillome mit fokalen Karzinomanteilen

Wachstumsmuster

Exophytisch

Invertiert

Gemischt

Histologische Merkmale

Plattenepithel

Transitionalzellen

Plattenepithel gemischt mit Transitionalzellen

Karzinome

Wachstumsmuster

Papillär

Nicht-papillär

Histologische Merkmale

Plattenepithel

Transitionalzellen

Mucocpidermoid

Adenoidzystisch

Adenokarzinom

Onkozytisch

Wenig differenzien

Nicht epitheliale Tumore

Mesenchymale Tumore

Lymphome und hämatopoetische Tumore

Melanome

Andere



XXXVII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen
Tübingen, 18./19. September 2009

Nina Kosanetzky
Nina.Kosanetzky@ukb.uni-bonn.de

Programm-Nr. 7
Histologie-Nr. 08-321

Kleine Zyste unterhalb des Tränenpünktchens

Vorgeschichte

Eine 45 jährige Patientin stellte sich im Februar 2007 in unserer Ambulanz vor. Einen Monat zuvor waren bei einem niedergelassener Augenarzt am linken Auge mehrere „Hautknötchen“ unter dem Augenlid mit einer Laserbehandlung entfernt worden, und die Patientin war mit dem Ergebnis unzufrieden. Seit zehn Jahren hatte die junge Frau diese Knötchen unter beiden Augen bemerkt, die langsam an Größe zunahmten und von Zeit zu Zeit entzündet waren. Die ophthalmologische Untersuchung ergab einen Rohvisus von 1,0 beidseits. Biomikroskopisch und funduskopisch zeigte sich beidseits, von den Hautknötchen abgesehen ein altersentsprechender Normalbefund. Familienanamnestisch fanden sich auch bei der Mutter multiple noduläre Veränderungen unterhalb der Augenlider. In der Spaltlampenuntersuchung zeigten sich rechts multiple gelbliche kleine Hautknötchen von weicher Konsistenz und eine kleine zystische Veränderung unterhalb des Tränenpünktchens. Am linken Auge fanden sich kleine hyperpigmentierte Bereiche an den Stellen der Laserbehandlung. Die Hautknötchen wurden dann rechts ambulant in lokaler Anästhesie bei unklarer Genese komplikationslos chirurgisch entfernt.

Histopathologischer Befund

Makroskopisch:

Lokalisation unterhalb des Tränenpünktchens:
2×1×1 mm großes, weißliches, von Haut bedecktes Gewebstück

Lokalisation unterhalb des Unterlids:
Drei, 3×1×1 mm, 2×1×1 mm und 2×3×2 mm große, gelblich-weißliche, von Haut bedeckte Gewebstücke, sowie zwei größere Hautgewebstücke, 5×3×1,5 mm und 18×3×1,5 mm groß

Mikroskopisch:

HE: Die Gewebstücke sind von verhornendem Plattenepithel bedeckt, und im lockeren subepithelalem Bindegewebe zeigen sich nodulär angeordnete duktale Strukturen, die von zwei- bis dreireihigen Epithel ausgekleidet sind. Die innerste Zellreihe erscheint zum Teil vakuolig. Einige der dukталen Strukturen stellen sich kommaartig dar. Myoepitheliale Zellen sind nicht zu erkennen. Viele Lumina enthalten basophiles, mukoides Material. Wenige der dukталen Elemente sind von einer Schicht klarer Zellen umgeben. In der oberen Dermis ziegen sich teils dilatierte duktale Lumina, die mit Keratin gefüllt sind.

PAS: Einige Lumina enthalten PAS-positives Material, und einige duktale Strukturen sind von Zellen, mit PAS-positiven Zytoplasma umgeben.

Diagnose: Syringom

Diskussion:

Syringome sind häufige, gutartige Schweißdrüsen-Tumore des Augenlids. Meist treten sie bei jungen Frauen im Rahmen der Pupenät oder in der frühen Adoleszenz auf. Die Läsionen imponieren gewöhnlich als gelbliche, wachsende, noduläre Veränderungen von 1-2 mm. Bei manchen Individuen finden sich die Tumore an den Unterlidern, bei anderen Patienten sind Wange, Stirn, Axilla, Abdomen oder Vulva betroffen.⁹ Es gibt klinisch vier verschiedene Gruppen des Syringoms: die lokalisierte Form, die familiäre Form, die generalisierte Form, welche multiple und eruptive Syringome einschließt und die mit einem Down-Syndrom assoziierte Form. Auch beim Marfan- und Ehlers-Danlos-Syndrom werden Syringome vermehrt beobachtet. Bei der familiären Form wird ein autosomal dominanter Erbgang vermutet, jedoch werden auch Keimbahnmutationen und somatische Mutationen diskutiert. Bei den Patienten ohne Familienanamnese ist eine postzygotische Mutation möglich, die zu einem somatischen Mosaik führt, welches nicht an die nächste Generation weitergegeben werden kann. Auch lokale Faktoren, wie der Verschluss von höher gelegenen ekkrinen Ausführungsgängen mit Keratin-Plugs, der zu einer reaktiven duktalem Proliferation führt, sind nicht auszuschließen. In einer Fall-Studie von Chandler und Bosenberg (2009) wird eine reaktive Proliferation der duktalem Zellen zu einem eruptiven Syringom durch eine autoimmune Entzündung bei einem bestehendem mikrozystische adnexalem Karzinom diskutiert.¹ Es wird angenommen, dass Syringome teilweise unter dem Einfluss von Östrogen und Progesteron stehen, da sie während Schwangerschaft und Menstruation an Größe zunehmen. In einer 2007 veröffentlichten Studie ließen sich jedoch keine Östrogen- oder Progesteron-Rezeptoren nachweisen, so dass die pathophysiologischen Mechanismen noch nicht genau geklärt sind.⁶ Mikroskopisch zeigen sich kleine duktalem, oft kommaartig angeordnete Strukturen, ausgekleidet mit zwei-bis dreireihigem Epithel oder auch solide Anordnungen oder Reihen von basophilen, epithelialen Zellen, die von fibrotischem Stroma umgeben sind. Die Lumina sind häufig mit basophilem Material gefüllt, und in der oberen Dermis zeigen sich manchmal dilatierte Lumina, welche Keratin enthalten. Diese Keratin gefüllten Zysten können rupturieren und eine sekundäre granulomatöse Entzündung auslösen. Teilweise sind die duktalem Strukturen von Reihen mit klaren, vakuoligen Zellen umgeben, deren Zytoplasma sich aufgrund des Glykogen-Gehalts PAS-positiv anfärbt.⁹ Bei einigen Patienten zeigen sich besonders viele dieser klaren Zellen, so dass vom Klar-Zell-Syringom gesprochen wird. Es wird vermutet, dass die vielen klaren, stark glykogenhaltigen Zellen des Klar-Zell-Syringoms durch einen Abnahme der Aktivität der Phosphorylase entstehen.

Die Aktivität der Phosphorylase nimmt durch hohe Glucose-Konzentrationen, wie sie bei einem Diabetes mellitus bestehen ab, sodass vennehn Glykogen akkumulieren. Es wird daher ein gehäuftes Auftreten dieser Untergruppe des Syringoms bei Diabetes-Patienten diskutiert. Enzym-histochemisch und elektronenmikroskopisch imponieren das Syringom als Tumor mit einer Differenzierung in Richtung epidermaler, ekkriner Schweißdrüsengänge. Der Tumor enthält ekkrine Enzyme, wie Dehydrogenasen, Phosphorylasen und Leukin-Aminopeptidasen. Auch die Präsenz von Keratin gefüllten Zysten ist ein Hinweis auf die Abstammung des Tumors von ekkrinen, epidennalen Schweißdrüsenhängen, da diese normalerweise die Tendenz besitzen, in den oberen dennalen Schichten zu keratinisieren.⁹ Immunhistochemisch zeigt sich beim Syringom eine Expression von Zytokeratin 6 in den inneren duktalem Zellen, von Zytokeratin 10 in den minieren duktalem Zellen und von CD34 im umgebenden Stroma. Dies ist bei normalen Zellen der Schweißdrüsenhängen und bei den Zellen des Stromas, welche um die sekretorischen Enden gelegen sind, ähnlich und so ein Hinweis auf die Abstammung des Tumors.⁸ Klinische Differentialdiagnosen umfassen den Lupus miliaris disseminatus, das Molluscum Contagiosum, die sekundäre Lues, die Sarkoidose der Haut (kleinpapulöse), das Hydrocystom, das Trichoepithelioma papulosum multiplex, den Morbus Boumeville-Pringle, den Morbus Fox-Fordyce und Xanthelasma. Therapeutisch ist eine Entfernung des Tumors mittels chirurgischer Exzision, Laser- und Kryobehandlung oder chemischen Peelings möglich.

Literatur:

1. Chandler WM, Basenberg MW (2009). Autoimmune acrosyringilis with ductal cysts: reclassification of case of eruptive syringoma. *J Cutan Pathol.*: Jun 11.
2. Cho SB, Lee SH, Lee SJ, Lee JE, Kim DH (2009). Syringoma treated with pinhole method. *J Eur Acad Dermatol Venerol.*: 23(7):852-3.
3. Duarte AF, Nogueira A, Lisboa C, Azevedo F (2009). Unknown: bilateral symmetrical papules on the eyelid. *Dermatol Online J.*: 15(S) 15-13.
4. Gordon O, Barankin B. (2008). Question: can you identify this condition? *Can Fam Physician.*: 54(8):1122-1114
5. Jeon EK, Cho AY, Lee Y, Seo YJ, Park JK, Lee JH. (2009). Multiple yellow-brown papules on the neck and anterior trunk of a patient with diabetes mellitus. *Clin Exp Dermatol.*: 34(5):643-4.
6. Lee JI, Chang JY, Lee KH. (2007). Syringoma: a clinicopathologic and immunohistologic study and results of treatment. *Yonsei Med J.*: 48(1):35-40.
7. Marillio AV, Fiorani R, Girgenti V, Crosti C, Alessi E. (2009). Familial syringoma: report of two cases with published work review and the unique association with steatocystoma multiplex. *J Dermatol.*: 36(3): 154-8.
8. Missall TA, Burkemper NM, Jensen SL, Hurley MY (2008). Immunohistochemical differentiation of four benign eccrine tumors. *J Cutan Pathol.*: 36(2): 190-6.
9. Bilyk, Eagle, Follberg, Font, Green, Howes, Jakobiec, Mc Lenn, Rao. Eyelids and lacrimal drainage, orbit, pathology. In: Spencer Hrsg. *Ophthalmic Pathology. An atlas and textbook.* United States of America: W.B. Saunders Company. 1996: 2296-2300

XXXVII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)

18. und 19. September 2009 in Tübingen

Primäre stromale Iriszysten

Mira Ruppenstein
Universitäts-Augenklinik
Im Neuenheimer Feld 400
0-69120 Heidelberg



Histo.Nr. 28309/28548

Anlage: CD

Kasuistiken

Patient 1: Ein 5 Jahre alter Junge wurde mit einer unklaren Raumforderung in der Vorderkammer des rechten Auges vorgestellt. In der klinischen Untersuchung fand sich eine nicht pigmentierte von der Iris ausgehende zystische Raumforderung mit Wachstumstendenz (CD, Abb. 1). Der Visus betrug rechts bei bekannter Hyperopie und Astigmatismus 0,4 E-Haken. Der sonstige ophthalmoskopische Befund und die Tensio waren unauffällig, ebenso auch das Partnerauge. Anamnese wie auch klinische Untersuchung ergaben keinen Hinweis auf eine vorausgegangene Operation oder Trauma. Eine pränatale Amniozentese war nicht durchgeführt worden. Es wurde die Diagnose einer primären stromalen Iriszyste gestellt.

Patient 2: Eine 65 jährige Patientin stellte sich mit einer Visusverschlechterung des linken Auges vor. Es zeigte sich in der Vorderkammer eine nicht pigmentierte von der Iris ausgehende Zyste im temporalen oberen Quadranten mit partieller Verdeckung der Pupille (CD, Abb. 2). Der Visus betrug 0,6, die Tensio 14 mmHg. Die ausführliche Anamnese sowie die gründliche spaltlampenmikroskopische Untersuchung ergaben keinerlei Hinweis auf ein vorausgegangenes Trauma oder einen chirurgischen Eingriff. So wurde auch hier die Diagnose einer primären stromalen Vorderkammerzyste gestellt.

In beiden Fällen erfolgte die komplikationslose Resektion der Zyste mittels Sektoriridektomie (CD, Abb. 3,4).

Histologie, Immunhistochemie und Elektronenmikroskopie

Die Zyste von Patient 1 zeigte sich in der histologischen Untersuchung durch eine flache ein- bis zweischichtige kuboide Epithezellage ausgekleidet. Becherzellen waren nicht nachweisbar (CD, Abb. 5). Die Zyste von Patient 2 war mit einem mehrschichtigen unverhornendem Plattenepithel ausgekleidet. Becherzellen waren hier vereinzelt nachweisbar (CD, Abb. 6).

Immunhistochemisch wurden die Iriszysten mit epithelialen Markern (pan-Zytokeratin, Zytokeratin 5/6 und Zytokeratin 7), mesenchymalen Markern (Vimentin) und neuroektodermalen Markern (S100) gefärbt (CD, Abb. 7) Bei Patient 1 zeigte die ein- bis zweischichtige kuboide Epithezelllage eine Positivität für Zytokeratin 7, aber auch schwächer für Zytokeratine 5/6, bei sehr schwacher Anfärbung bzw. Negativität für Vimentin und Protein S100. Bei Patient 2 zeigte die Plattenepithelschicht in allen Zelllagen eine Positivität für Zytokeratine 5/6, allerdings nur die luminale Zelllage eine Reaktion mit Antikörpern gegen Zytokeratin 7, bei Negativität für Vimentin und Protein S100.

Beide Iriszysten wurden aus den Paraffinblöcken nach Durchführung der histologischen und immunhistochemischen Analysen für die Elektronenmikroskopie eingebettet. Elektronenoptisch zeigten beide Iriszysten rundlich-ovale Zellkerne sowie im Zytoplasma spärlich endoplasmatisches Retikulum und Tonofilamente, die an den Zellgrenzen an einzelnen Desmosomen inserierten. Luminal in beiden Iriszysten ein Besatz aus kleinen Mikrovilli. Kein Nachweis von Pigmentablagerungen im Zystenepithel (CD, Abb. 8/9)

Kommentar

Iriszysten entstehen zum größten Teil sekundär durch Proliferation von verschleppten Epithelzellen nach Operationen oder perforierenden Verletzungen oder nach pränataler Amniozentese. Wesentlich seltener dagegen sind primäre Iriszysten ohne erkennbare Ursache. Man unterscheidet bei diesen primären Zysten die häufigeren Pigmentepithelzysten von den nicht pigmentierten „stromalen“ Iriszysten (1). Der genaue Ursprung und die Pathogenese sind umstritten. Als Ursprungsgewebe wurden Mesoderm (2), Neuroektoderm (3) und Oberflächenektoderm (4,7) postuliert.

Die histologischen, immunhistochemischen und ultrastrukturellen Analysen zeigen die epitheliale Natur der beiden hier vorgestellten Iriszysten. Sowohl der histologische Nachweis von Becherzellen, der ultrastrukturelle Nachweis von Tonofilamenten, Desmosomen und Mikrovilli und die immunhistochemische Positivität von epithelialen Markern bei weitgehend geringer Anfärbbarkeit von mesenchymalen/ neuroektodermalen Markern sprechen am ehesten für das Oberflächenepithel als Ursprungsgewebe. Ob es sich dabei allerdings um eine entwicklungsgeschichtliche Versprengung von Epithelien handelt, oder ob die Zysten aus traumatisch versprengtem konjunktivalem Epithel bestehen, ist rein morphologisch nicht zu unterscheiden. Die gründliche Anamnese und spaltlampenmikroskopische Untersuchung zeigten jedoch keinerlei Hinweis für einen der oben genannten Risikofaktoren zur Entstehung einer sekundären Zyste. So muss davon ausgegangen werden, dass es sich in beiden Fällen um eine primäre stromale Iriszyste handelt, eine sekundäre Zyste kann jedoch nicht mit allerletzter Sicherheit ausgeschlossen werden.

Meist werden stromale Iriszysten im frühen Kindesalter diagnostiziert, eine Manifestation im Erwachsenenalter ist dagegen selten. In der Literatur wurden bisher drei Patienten mit einem Lebensalter von über 60 Jahren beschrieben (5). Im Erwachsenenalter verursachen primäre stromale Iriszysten im Gegensatz zu kindlichen Zysten nur selten klinische Symptome wie eine Sehverschlechterung durch Verdeckung der optischen Achse (5, 6), da sie oft lange Zeit stabil bleiben (5). Jedoch können auftretende Beschwerden und Komplikationen auch hier eine Therapie erforderlich machen.

Eine regelmäßige Kontrolle und gegebenenfalls frühe Intervention sollte besonders bei Zysten im Kindesalter erfolgen, um die Gefahr einer Verlegung der optischen Achse und damit der Amblyopie zu verhindern.

Literatur

1. Shields J, Shields C, Lois N et al. Iris cysts in children: classification, incidence and management. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 334-338
2. Laval J. Spontaneous cyst of the iris. *Am J Ophthalmol* 1947; 30: 55 - 7
3. Roy FH, Hanna C, Spontaneous congenital iris cyst. *Am J Ophthalmol* 1971; 72: 97-108
4. Naumann G, Rummelt V. Congenital nonpigmented epithelial iris cyst removed by block-excision. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990; 228: 392 - 397
5. Lois N, Shields C, Shields J et al. Primary iris stromal cysts. A report of 17 cases. *Ophthalmology* 1998; 105: 1317 - 1322
6. Coburn A, Messmer E, Boniuk H et al. Spontaneous intrastromal iris cyst. *Ophthalmology* 1985; 92: 1691 - 1695
7. Paridaens A, Deuble K, McCartney A. Spontaneous congenital non-pigmented cyst of the iris stroma. *Br J Ophthalmol* 1992; 76: 39-42



**XXXVII. Jahrestagung der „Deutschsprachigen Ophthalmopathologen“
(DOP)
Tübingen, 18. und 19. September 2009**

Unsere Ophthalmopathologie-Nr.: 42232

Dr. Erik Chankiewitz
Universitätsaugenklinik
Erlangen

Erworbene Oberlidschwellung seit 3 Jahren bei 30-jähriger Patientin

Klinik

Eine 30-jährige Patientin stellte sich erstmals in der Ambulanz der Universitätsklinik Erlangen mit einer schmerzlosen, Oberlidschwellung des linken Auges vor, welche sie seit einem halben Jahr bemerkte. Diaphanoskopisch zeigte sich ein zart bläulicher zystischer Prozess. In der standardisierten Ultraschallsonographie und im Dünnschicht-Orbita-Computertomogramm stellte sich eine ovale, scharf begrenzte, circa 17 x 7 x 5 mm große Raumforderung dar. Es gelang eine in toto Excision mittels vorderer transkutaner Orbitotomie. Nach Fixierung erfolgte die Teilung der Zyste, dabei entleerte sich eine klare Flüssigkeit. Überraschender Weise kam ein scharf begrenzter, klarer, amorpher, konvexer Fremdkörper zum Vorschein. Die Patientin gab auf direktes Befragen hin an, zur Korrektur ihrer Myopie bis vor 2 ½ Jahren weiche Kontaktlinse getragen zu haben. Die Handhabung sei jedoch nicht komfortabel genug gewesen, auch sei ihr mal eine Kontaktlinse abhanden gekommen.

Lichtmikroskopie

Das Gewebstück ist nur an einer kleinen Stelle von mehrschichtig unverhorntem Plattenepithel mit Becherzellen bedeckt. Direkt unterhalb davon findet sich eine diskrete lymphozytäre Ansammlung. Von lockerem, weitgehend reizfreien Bindegewebe umgeben, befinden sich um einen Hohlraum dichte, parallele, kollagene Fasern. Das Lumen wird von einem unverhorntem mehrschichtigen Plattenepithel mit zahlreichen Becherzellen

ausgekleidet. Der Zysteninhalt ist klar. (Der Fremdkörper wurde aus technischen Gründen vor dem Schneiden entfernt.)

Diagnose

Epithelimplantationszyste der Orbita durch Invasion einer weichen Kontaktlinse via oberen Fornix conjunctivae

Diskussion

Der Verlust von Kontaktlinsen ist ein häufiges Ereignis (Roberts-Harry et al., 1992). Nicht selten sind dann die Kontaktlinsen nicht herausgefallen, sondern in den oberen oder unteren Bindehaut-Fornix abgetaucht (Cua and Pepose, 2003). Im Falle der Luxation nach oben können sie fast unbemerkt in einer Art „Tasche“ (englisch: upper fornix trap) oberhalb der Tarsalplatte verbleiben. Durch Drucknekrosen kann es zur Einschmelzung des Bindehautepithels kommen und eine Pforte in das Weichgewebe von Orbita oder Lid eröffnen (Rudolf H. Bock, 1971). In der Literatur sind zahlreiche Einzelfälle ausschließlich für harte Kontaktlinsen beschrieben worden. Die Theorie, bei der es durch Abszesseröffnung zu einer Gewebseröffnung kommt, wird heute auf Grund der entzündungsfreien Verläufe nicht mehr vertreten (Jones et al., 1987). Oft bemerken die Patienten nach einer langen symptomfreien Zeit eine schmerzlose Lidschwellung. Die Zyste wird durch Epithel der Konjunktiva gebildet, welches am Fremdkörper entlang bei der Einwanderung verschleppt worden ist.

In unserem Beispiel hat sich eine Epithelimplantationszyste bei Einwanderung einer weichen Kontaktlinse gebildet. Es zeigt, dass bei einer schmerzlosen, zunehmender, zystischen Oberlidschwellung die Möglichkeit einer Kontaktlinseneinwanderung differentialdiagnostisch mit in Betracht gezogen werden muss.

Literatur

1. Roberts-Harry TJ, Davey CC, Jagger JD: Periocular migration of hard contact lenses. Br J Ophthalmol 1992; 76: 95-97
2. Cua IY, Pepose JS: Retained contact lens for more than 10 years in a laser in situ keratomileusis patient. J Cataract Refract Surg 2003; 11: 2244-2246
3. Bock RH: The upper fornix trap. Br J Ophthalmol 1971; 55: 784-785
4. Jones D, Livesey S, Wilkins P: Hard contact lens migration into the upper lid. An unexpected lid lump. Br J Ophthalmol 1987; 71: 368-370

XXXVII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen, Tübingen,
September 2009

Dr. Anima Bühler
Universitäts-Augenklinik
Killianstr. 5, 79106 Freiburg
Tel. 0761-2704001, Fax: 0761-2704057
email: anima.buehler@uniklinik-freiburg.de

Patient: GH geb. 16.05.1941
Histologienr.: 090327

Vorgeschichte:

Die 76-jährige Patientin stellte sich erstmals im September 2008 mit der Bitte um Mitbeurteilung bei Verdacht auf ein Basaliom in unserer Lidsprechstunde vor. Es bestand zum damaligen Zeitpunkt ein prominenter Tumor im medialen Lidwinkel. Dieser war der Patientin seit längerem aufgefallen und habe langsam an Größe zugenommen. Oberflächlich zeigten sich einige dilatierte Gefäße. Die Epidermis schien nicht infiltriert zu sein. Es war bereits extern eine Exzision des Tumors in Lokalanästhesie versucht worden, jedoch musste die Operation bei starker Unruhe der Patientin abgebrochen werden. Der Tumor wurde am 25.03.2009 in Vollnarkose entfernt. Das primäre Resektat war zu den Seiten hin knapp im Gesunden entfernt worden, nach lateral hin teilweise nicht im Gesunden. Es folgten daher Nachresektionen am 27.03.2009 und 01.04.2009. Diese zeigten keine Verbindung des Tumors zum Tränensack. Der Defekt wurde mit einem großen Glabellalappen und freiem Hauttransplantat am 01.04.2009 gedeckt. Der postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos. Bisher gibt es keinen Hinweis für ein lokales Rezidiv oder Fernmetastasen.

Histologischer Befund

Histologienummer 090327

Makroskopischer Befund:

21 x 15 x 14 mm messendes Hautpräparat, an der Schnittfläche fleischfarbenes festes Gewebe.

Mikroskopischer Befund:

Es zeigt sich ein Hautpräparat mit regelrecht verhornendem Plattenepithel mit einem kompakten subepithelial gelegenen Tumor, der aus inselförmig angeordneten Zellen besteht, teilweise mit deutlichen Drüsenlumina darin. Der Tumor ist sehr scharf abgegrenzt und von einer Kapsel umgeben. Insgesamt ist der Tumor zellreich, wobei kleine zum Teil basaloide Zellen herdförmig diffus wachsen, jedoch immer wieder zystische Strukturen erkennen lassen, die von einem hyalinen Material ausgefüllt sind. Zudem sind kleine Gangstrukturen sichtbar. Die Tumorzellen sind monomorph mit ovalem Zellkern, der eine verdichtete Chromatinstruktur aufweist. Es lassen sich zahlreiche Mitosen erkennen. Der Tumor zeigt eine starke nukleäre Anfärbung für p63 (90 %), p 53 (vor allem in den cribriformen Anteilen, 40 %), eindeutige Positivität für den Plattenepithelmarker CK 5/6, deutliche intrazelluläre

Positivität für c-kit und membranbetonte Anfärbung für EP 4. Der Proliferationsindex beträgt 20 %. BCL2, CK7 und S-100 werden nicht exprimiert.

Diskussion:

Das adenoidzystische Karzinom ist ein seltener bösartiger Tumor der meist von Drüsengewebe ausgeht und bevorzugt im Kopf-Hals Bereich auftritt. Die Tumorentität kommt in der Periorbitalregion meistens in der Tränendrüse vor. Bisher sind nur wenige Fälle in der übrigen Periorbitalregion beschrieben. Meist gehen diese von einer akzessorischen Tränendrüse aus, die sich beispielsweise in der Orbita oder in der Konjunktiva des Fornix befindet [1,3,4]. Im Bereich der Lider sind einzelne primär kutane Fälle beschrieben [2], ebenso wird über Tumore berichtet, die einen Bezug zum Tränensack zu haben scheinen [5]. In unserem Fall lag ein eindeutig subkutaner Befund ohne Beteiligung des Tränensackes vor, so dass sich hier die Frage nach der Ursprungszelle stellt. Am wahrscheinlichsten erscheint hier ebenfalls eine akzessorische Tränendrüse als Ausgangspunkt vorzuliegen. Der mediale Lidwinkel wäre dafür allerdings keine klassische Lokalisation. Deshalb gehen wir eher von ektopem Tränendrüsengewebe aus.

Die Therapie des adenoidzystischen Karzinoms ist primär chirurgisch und kann je nach Ausmaß der Erkrankung durch eine Radio- oder Chemotherapie ergänzt werden. Ein spätes Auftreten von Fernmetastasen ist nicht ungewöhnlich, so dass ein regelmäßiges Follow up erforderlich ist. Klinisch kann das adenoidzystische Karzinom wie ein Basaliom oder Chalazion imponieren. Histologisch kann zunächst die Abgrenzung zu einem Basaliom oder einer Tumormetastase schwer fallen. Ein eindeutiges histologisches Merkmal gibt es nicht, die Diagnosefindung erfolgt durch die morphologische Analyse des Gesamtbildes und entsprechende immunhistochemische Untersuchungen.

Das adenoidzystische Karzinom muss also als Differentialdiagnose bei Tumoren der Periorbitalregion bedacht werden. Klinisch ist eine eindeutige Diagnosestellung meist nicht möglich.

Literatur:

1. Lin, S.C. Adenoid cystic carcinoma arising in the inferior orbit without evidence of lacrimal gland involvement, *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2008 Jan-Feb;24(1):74-6
2. Paarlberg et al. Reconstruction following subtotal full-thickness upper eyelid resection with preservation of the lid margin, *Orbit.* 2007 Dec;26(4):319-21
3. Gubta R, Dermal cylindroma presenting as mass lesion in superomedial orbit, *Indian J Ophthalmol.* 2003 Sep;51(3):257-9
4. Duke TG, Adenoid cystic carcinoma of the superonasal conjunctival fornix, *Orbit.* 2000 Mar;19(1):31-35
5. Parnell JR, Primary adenoid cystic carcinoma of the lacrimal sac: report of a case, *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 1994 Jun;10(2):124-9



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

XXXVII. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen in Tübingen

Patient R.B.
I HE-Schnitt

Dr. T. Meyer-ter-Velm
Augenklinik der Julius-
Maximilians-Universität Würzburg
97080 Würzburg

Vortrag 11: Entzündlicher Lidtumor

Anamnese, klinischer Befund und Verlauf

Ein 55 jähriger Patient stellt sich in unserer Klinik zur Mitbeurteilung einer Läsion des rechten Unterlides vor. Dem Patienten war ein kleiner Fleck seit 2 Jahren aufgefallen, welcher in den letzten 3 Monaten deutlich an Größe zugenommen habe. Die augenärztliche Untersuchung zeigte eine ca 1cm große, zentral ulcerierte und entzündlich veränderte Läsion des medialen Unterlides sowie Lidwinkels - vergrößerte Lymphknoten waren nicht zu tasten. Die weitere augenärztliche Untersuchung ergab keine Auffälligkeiten. Eine internistische und dermatologische Untersuchung ergab keinen Hinweis auf eine disseminierte Erkrankung. Unter der Verdachtsdiagnose eines Malignoms wurde eine vollständige Exzision sowie nach histologischer Diagnostik eine plastische Deckung mittels Verschiebeplastik durchgeführt.

Histopathologischer Befund

Histologisch zeigt sich eine ausgedehnte Ulzeration mit granulozytär durchsetztem Schorf. Subkutan findet sich ein ausgedehntes, gemischtes entzündliches Infiltrat aus Lymphozyten, Makrophagen, neutrophilen und eosinophilen Granulozyten. Darüber hinaus fallen immer wieder größere lymphatische Zellen auf.

Immunhistochemie

Immunhistochemisch fällt zunächst auf, dass es sich bei den lymphozytären Zellen größtenteils um T-Helferzellen handelt (CD2+, CD3+, CD4+, CD5+). Jedoch finden sich auch zytotoxische T-Zellen (Perforin teilweise positiv). Weiterhin findet sich eine kräftige Expression von CD30, insbesondere der größeren lymphatischen Zellen. Der Gehalt an CD 8+ T-Zellen sowie CD 20+ B-Zellen ist gering. Ebenfalls deutlich vermindert ist die CD 7 Expression. Eine molekulargenetische Klonalitätsanalyse ergab ein oligoklonales Amplifikat für die gamma Kette des T-Zell Rezeptors. Die MIB-I Färbung zeigt eine deutlich erhöhte Proliferation.

Diagnose: CD30 + Lymphoproliferative Erkrankung / V.a. Lymphomatoide Papulose Typ A

Diskussion

CD30 positive lymphoproliferative Erkrankungen der Haut machen zwar nur 2% der Non Hodgkin Lymphome aus, bilden aber die zweithäufigste Lymphomerkkrankung der Haut. Das klinische Spektrum erstreckt sich von der Lymphomatoiden Papulose zu den primär kutanen anaplastischen T-Zell Lymphomen (ALCL) [1-3]. Gemeinsames histologisches Merkmal sind hierbei CD30 positive, relative große, pleomorphe atypischen Lymphozyten

Die Lymphomatoide Papulose bietet histologisch ein malignes Bild, wohingegen es sich klinisch um eine chronisch rezidivierende, aber meist lange benigne Dermatose handelt. Klinisch finden sich als Primäreffloreszenz rötlich bräunlich, häufig gruppiert angeordnete bis ca. 2cm messende Papeln und Noduli des Stammes, welche sich hämorrhagisch umwandeln, ulzerieren und schließlich meist narbig abheilen.

Histologisch unterscheidet man die drei Subtypen A-C. Bei der Lymphomatoiden Papulose Typ A oder histiozytischem Typ (75% der Fälle) finden sich die typischen großen, anaplastischen CD30+ Lymphozyten mit irregulären Nuclei und wenig Chromatin, begleitet von einem bunten Entzündungsinfiltrat. Bei Typ B, dem lymphozytische Typ, sind die Tumorzellen kleiner, teilweise mit zeribriformen Zellkern wie bei einer Mycosis fungoides oder Sezary Syndrom. Typ C oder auch noduläre Typ zeichnet sich durch ein dichtes, teils epitheloid wirkendes Infiltrat von großen anaplastischen Lymphozyten, ähnlich dem Bild eines kutanen anaplastischen T-Zell Lymphoms. Immunhistologisch findet sich eine Expression von CD2, CD3, CD30 und HLA-DR bei Absenz von CD7 und CD8 sowie B-Zell Markern. Ein monoklonales Rearrangement des T Zell Rezeptor findet sich in 40-100% der Fälle.

Trotz ihres histologisch maligne wirkenden Bildes findet sich klinisch zunächst häufig ein benigner Verlauf. Das Risiko für Transformation in ein kutanes Hodgkin Lymphom, ein kutanes ALCL oder auch eine Mycosis fungoides wird nach 15 Jahren auf 15-60% sowie nach 30 Jahren auf immerhin 80% angegeben.

Das kutane Anaplastische T-Zell Lymphom (ALCL) präsentiert sich meist initial als solitäre, größere Läsion im Bereich des Kopfes oder Extremitäten mit Ulzeration. Histologisch findet sich ein dichtes, zusammenhängendes Infiltrat aus großen anaplastischen Lymphozyten. Phänotypisch wird eine CD30 Expression in über 75% der Zellen gefordert. Prognostisch und für die Therapieplanung entscheidend ist die Differenzierung zwischen einem primär kutanen ALCL und einem primär systemischen ALCL mit kutaner Manifestation. Ersteres weist eine sehr günstige Prognose mit einem 5 Jahres Überleben von über 90% auf, wohingegen zweites eine eher ungünstige Prognose aufweist und einer intensiven Chemotherapie bedarf.

Die weitere Differenzialdiagnose CD30+ kutaner Lymphoproliferation umfasst die Mycosis fungoides, das Sezary Syndrom, eine kutane Manifestation eines Morbus Hodgkin sowie das angiozentrische kutane T-Zell Lymphom der Kindheit [2]. Auch reaktive lymphozytäre Infiltrate können einen höheren Anteil CD30+ Zellen beinhalten, so z.B. infektiösen Dermatosen nach Arthropoden Biß oder Scabies, viralen Infektion wie Herpes oder Molluscum contagiosum.

Die Diagnose einer Lymphomatoiden Papulose bedarf somit des Ausschluss mehrerer anderer lymphatischen Hauterkrankungen, welche histologisch ein sehr ähnliches Bild bieten können.

Literatur

1. Freedman, A., *Clinical manifestation, pathologic features, and diagnosis of CD30+ large cell lymphoma of null cell type*. 2009, UpToDate.
2. Kempf, W., *CD30+ lymphoproliferative disorders: histopathology, differential diagnosis, new variants, and simulators*. J Cutan Pathol, 2006. 33 Suppl 1: p. 58-70.
3. Palli, M. and E. Berti, *Cutaneous T-cell lymphomas (including rare subtypes)*, *Current concepts*. 11. Haematologica, 2004. 89(11): p. 1372-88.



XXXVII. Jahrestagung Deutschsprachiger Ophthalmopathologen Tübingen 2009



Fall Nr. 12

Therapieresistentes Chalazion?

L. Becker

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

Hintergrund:

Die Gruppe der Tumore des Augenlides umfasst zahlreiche benigne und maligne Läsionen. Während benigne Tumore in der Regel klinisch beobachtet oder gegebenenfalls chirurgisch exzidiert werden, ist bei malignen Tumoren des Lides die radikale Entfernung mit anschließender plastischer Rekonstruktion des Defektes die Therapie der Wahl. Maligne Tumoren werden häufig lange Zeit als harmlose entzündliche Veränderungen fehlgedeutet, was die Erstdiagnose eines malignen Tumors oftmals verzögert.

Klinik:

Untersucht wurde ein 74-jähriger Patient mit einem Oberlidtumor am linken Auge. Der Patient stellte sich im April 2008 mit einem seit einigen Monaten bestehenden großem progredienten Tumor am linken Oberlid vor. Überwiesen wurde der Patient vom niedergelassenen Augenarzt mit der Verdachtsdiagnose eines Chalazions. In der klinisch-ophthalmologischen Untersuchung zeigte sich ein geröteter, knotig prominenter Oberlid-Tumor, mit tarsal erosiver Oberfläche links. Der Visus betrug rechts 0,9 und links 0,7. Ansonsten zeigte sich neben einer beginnenden Katarakt beidseits ein morphologisch regelrechter ophthalmologischer Befund. Wir führten eine Probebiopsie des Tumors durch. Anschließend erfolgte die Exzision des Befundes und Rekonstruktion des Defektes mit einer Lid-Plastik nach Cutler-Beard. Das Staging ergab keinen Hinweis auf Filiae. HNO-ärztlich konnten in den regionären Lymphknoten außer einer postoperativ-reaktiv zu wertenden Lymphknotenschwellung links keine Pathologica gefunden werden. Im Juli 2008 führten wir dann die Lideröffnung durch. Bis heute ergab sich kein Hinweis auf ein Rezidiv oder eine Metastasierung.

Histologie:

Makroskopischer Befund:

Drei gräulich-pigmentierte Gewebestücke mit den Abmessungen 2x1 x1 mm, 1x1 x1 mm und 3x2x1 mm.

Mikroskopischer Befund:

Die Gewebeschnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin und PAS gefärbt. Die histologische Untersuchung zeigte von verhornendem Plattenepithel begrenzte Kutis mit ausgedehnten Infiltraten eines solide, bis girlandenförmig gebauten, gering differenzierten herdförmig in Nekrose stehenden und minimal verhornenden Karzinoms, herdförmig unter einem hellzelligen Aspekt mit vakuolisiertem Zytoplasma. Die Zellkerne sind pleomorph und zeigen zahlreiche Mitosen.

Immunhistologie:

Immunhistologisch exprimieren die Tumorzellen BerEP4, EMA, Zytokeratin 5/6, Basalzellzytokeratin und partiell Zytokeratin 7. In ca. 10% der Tumorzellkerne ist der Proliferationsmarker M1B1 nachweisbar.

Diagnose:

Vorwiegend squamös differenziertes, invasives Karzinom vom Typ eines Talgdrüsenkarzinoms, gut vereinbar mit einem primären Talgdrüsenkarzinom der Meibomdrüsen des Oberlids.

Diskussion:

Die Ätiologie des Talgdrüsen-Karzinoms ist unbekannt, einzelne Fälle wurden nach Strahlentherapie eines Retinoblastoms beschrieben [1]. Es ist insgesamt selten, gehört aber zu den am häufigsten metastasierenden malignen Lidtumoren [2]. Es repräsentiert ca. 0,2-0,7% aller Lidtumoren und etwa 1-5,5% aller malignen Lidtumoren [3]. Eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechts wird diskutiert, auch wenn einige Studien keine Geschlechtsdisposition nachweisen konnten. Insgesamt gehört das Talgdrüsen-

Karzinom zu den Tumoren des höheren Lebensalters, ein Auftreten bei Kindern und Jugendlichen ist jedoch ebenso möglich, insbesondere nach okulärer Radiotherapie in der Anamnese [4,5].

Es ist meist am Augenlid (Oberlid ca. 60%, Unterlid ca. 30%, Ober- und Unterlid ca. 5%) lokalisiert, geht von den Meibom-Drüsen des Tarsus, den Zeis-Drüsen des Lidrandes, der Karunkel oder der Lidhaut aus und zeigt ein nicht schmerzhaftes, langsam destruierendes Wachstum. In ca. 6-10% der Fälle zeigt sich eine Multizentrität, gelegentlich kann der Tumor durch Wachstum auf die Konjunktiva oder Kornea als primär konjunktival-kornealer Prozess fehlgedeutet werden. Der Tumor tritt praktisch nie bilateral auf und erscheint aufgrund seines Fettgehalts nicht selten gelblich. Die Haut über dem Prozess ist häufig nicht verschieblich. Zilienverlust ist häufig, jedoch nicht obligat [3,4,6]. Die Metastasierung erfolgt in der Regel lymphogen. Bei Tumoren des Oberlides ist mit präaurikulärer, bei solchen am Unterlid mit submandibulärer, zervikaler und supraklavikulärer Lymphknotenschwellung zu rechnen. Fernmetastasen finden sich spät und selten in Lunge, Leber, Skelett und Gehirn [4,6,7]. Nicht selten wird es initial als chronische Blepharitis, Hordeolum oder wie in diesem Fall als Chalazion fehlgedeutet. Deshalb sollte man, insbesondere beim älteren Patienten, bei langer Anamnesedauer, Therapieresistenz oder Befundprogredienz ein malignes Geschehen in Erwägung ziehen und eine weitere Abklärung im Sinne einer histopathologischen Diagnostik durchführen [5,8].

Probepbiopsien sollten die gesamte Lidkante umfassen. Bei Orbitainvasion ist eine Computertomographie obligat. Das Gewebe sollte zum Teil anhand von Paraffin-Schnitten, sowie aufgrund des Fettnachweises auch anhand von Kryostatschnitten untersucht werden [3]. Histologisch unterscheidet man drei Differenzierungsgrade, den gut-differenzierten, den mäßig-differenzierten und den wenig-differenzierten, anaplastischen Typ. Anhand des Wachstumsmusters unterscheidet man einen lobulären, einen papillären, einen Komedo-Typ und einen Mischtyp, welche sich entweder paget-artig disseminiert oder bowen-artig kontinuierlich ausbreiten. In der Regel finden sich pleomorphe Zellen mit einer gesteigerten mitotischen Aktivität, rundlich bis ovale Zellkerne mit prominenten Nukleoli sowie hellem Zytoplasma als Ausdruck einer Talgproduktion [3,4]. Immunhistochemisch können verschiedene Parameter (EMA, BerEP4, Zytokeratin 5/6, Zytokeratin 7, Androgen-, Östrogen- und Progesteronrezeptoren u.a.) bestimmt werden, die Kombination der Ergebnisse von EMA und BerEP4 ermöglicht eine sichere Diagnose [11,12].

Beim Talgdrüsen-Karzinom ist die radikale chirurgische Exzision (Sicherheitsabstand 5mm) mit anschließender plastischer Rekonstruktion des Defektes obligat. Bei orbitaler Invasion ist die Exenteratio die Therapie der Wahl. Lediglich in palliativer Absicht ist eine primäre Bestrahlung zu erwägen [3,5,6].

Prognostisch ungünstige Faktoren sind: Lokalisation am Oberlid, Größe mehr als 9mm, Ausgang von Meibom-Drüse, Symptombdauer von mehr als 6 Monaten, infiltratives Wachstum, mäßige bis minimale Differenzierung, Multizentrität, Infiltration von Lymphgefäßen, Blutgefäßen oder Orbita. Bei ca. 10-40% der Patienten kommt in den ersten fünf Jahren zu einem Lokalrezidiv, in 6-20% der Fälle zu einem orbitalen Rezidiv (3). Die Letalität wird in neueren Untersuchungen mit 5-15% beschrieben, bei niedrigem Differenzierungsgrad sogar bis zu 30% [9]. Im ersten Jahr nach Diagnosestellung sollten vierteljährliche, ab dem zweiten Jahr halbjährliche klinische Kontrolluntersuchungen erfolgen sowie jährliche Röntgen-Thorax-Aufnahmen und halbjährliche Abdomen-Sonographien [6].

Literatur:

1. Boniuk M, Zimmerman LE: Sebaceous gland carcinoma of the eyelid, eyebrow, caruncle and orbit. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1968; 619-642, 1968
2. Nelson SR, Hamlet KR, Gillard M, Railan D, Johnson TM: Sebaceous carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 1-15
3. Rohrbach, Lieb: Tumoren des Auges und seiner Adnexe, S. 33-35, Schattauer, 1998; Stuttgart. New York
4. Spencer, Ophthalmology Pathology - An Atlas and Textbook, 3rd Edition, pp. 2200-2214
5. Shukla IM, Mukherjee PK, Das DK: Meibomian gland carcinoma. *Indian J Ophthalmol* 1983; 31 : 327-8
6. Herde J: Tumoren der Lider, *Klin Monatsbl Augenheilk* 2006. val. 223, 771-4
7. Subramaniam KS, Sreedharan T, Kutty MK: Meibomian carcinoma. *Br J Ophthalmol* 1965; 49: 93-95
8. Betten HH, Wenzel J et al.: Meibomian gland carcinoma. *European Journal of Dermatology*, val 16, No. 3, 2006
9. Rao NA, McLean IW, Zimmerman LE: Sebaceous carcinoma of the eyelid and caruncle. Correlation of clinical and pathological features with prognosis, in Jakobiec FA (ed.): *Ocular and Adnexal Tumors*. Birmingham, AL, Aesculapius Publishers, 1978, pp 461-476.
10. Gerber DM, Meyer P, Messerli JO, et al.: Masquerade of sebaceous gland carcinoma as a rapidly recurring „chalazion“, a case report. *Klin Monatsbl Augenheilk* 2001, val. 218(5), 391-3
11. Sramek B, Usle A, Loy T: Immunohistochemistry in ocular carcinomas. *J Cutan Pathol* (2008) 35: 641-6
12. Schirren CG, Stefani F, Sander CA, Kind P: Ocular sebaceous carcinoma and basal cell carcinoma show different profile of cytolokeratin intermediated filaments [Abstract]. *J Cutan Pathol* (1997) 24:123

XXXVII. Jahrestagung der DOP 2009 in Tübingen, 18.11.9. September

2. Sitzung: Lider Fall Nr. 13 Talgdrüsenkarzinom bei Muir Torre Syndrom

Priv. Doz. Dr. Eckart Bertelmann
Augenklinik **Charité** - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Anamnese (3/2008):

Die Patientin I.K stellte sich im März 2008 bei uns erstmals vor, nachdem auswärts in der Biopsie des 2. Rezidivs eines "Chalazions" ein Talgdrüsenkarzinom diagnostiziert wurde.

Augenanamnese:

Früher bds. gutes Sehen,!. Brille 40 Jahre

Aufnahmebefund:

Visus R fL 1,0, Tensio RfL 14/ 13 mmHg, Vorderahschnittsbefund: R regelrecht, L Tumor der Lidkante Oberlid Mitte-lateral, kein deutlicher Wimpernverlust, sonst regelrecht, Fundus R / L regelrecht

Therapie:

Resektion mit Sicherheitsabstand 7 mm, Nachresektat von cranial (da dort 1. Resektat nur knapp im Gesunden). Lidrekonstruktion durch Cutler Beard Plastik (Verschiebelappen aus dem Unterlid in gesamter Dicke mit temporärem Lidspaltenverschluss).

Systemische Untersuchungen zum Ausschluss systemischer Manifestationen:

Ln-US, MRT Kopf, Rö Thorax, Oberbauchsonografie. Humangenetische Analyse und Beratung

Histologischer Befund:

Epithelialer Tumor mit sebacooser Differenzierung, große Tumomester mit vesikulär vergrößerten Kernen und Nukleolen, diverse Mitosen, vereinzelt Apoptosen, im Zentrum helles Zytoplasma mit multiplen Vakuolen. Im Randbereich kleinere Tumorzellrate mit desmoplastischer **Stromareaktion**, Lymphoplasmazelluläres Infiltrat, in der Tiefe Skelettmuskulatur.

Immunhistologie: Expression von CK 5 / 6, Expression von CK 20 und CK 14. Die Wachstumsfraktion liegt abschnittsweise bei 50 %. Keine Expression von S-100.

Genetik:

Die Mutter war ebenfalls an Uteruskarzinom und Kolonkarzinom mit 37 bzw. 53 Jahren erkrankt, bei 2 Brüdern der Mutter traten Kolonkarzinome im Alter von 40 bzw. 42 Jahren auf

Im Jahr 2000 war eine Analyse der Gene MLH1 und MSH2 erfolgt. Dabei war keine krankheitsrelevante Veränderung gefunden worden.

Im Rahmen der aktuellen Erkrankung wurde die Genanalyse 2008 wiederholt. Dabei gelang der Nachweis einer Mutation im MSH2 Gen (im Intron 5): c.942+2delT, der zum Verlust der

Aminosäuren 265 - 314 **führt**. Die Mutation wird autosomal dominant vererbt. Damit liegt bei der Patientin eine HNPCC (= „Hereditary NonPolyposis Colorectal Cancer“) Erkrankung vor. Im speziellen Fall die Sonderform: Muir Torre Syndrom.

Diagnose:

Taldrüsenkarzinom der Lidkante (Rezidiv) bei Muir Torre Syndrom

Verlauf:

Zunächst problemloses Abheilen des neugebildeten Lides.

In der Oberbauchsonografie zeigten sich mehrere zystische Leberläsionen, die nach Bestätigung im MRT biopsiert wurden. Dabei konnten Metastasen ausgeschlossen werden.

Nach 3/4 Jahr trat ein erneutes Rezidiv im Bereich der Konjunktiva auf. Nach erneuter Resektion wurde eine erneute Lidrekonstruktion durch Cutler Beard Plastik **durchgeführt**.

Danach traten ein UL-Ektropium, Symblephara durch Bindehautmangel,

Oberflächenstörungen sowie eine langwierige Schwellung des neugebildeten Oberlides auf. Es

erfolgten daraufhin Keilexzision zur Ektropiumkorrektur, ein Mundschleimhautinterponat zur

Korrektur des BH- Mangels temporal, eine intensive Therapie mit Tränenersatzmitteln,

außerdem im Verlauf eine erneute Biopsie zum Rezidivaussschw. Durch diese Maßnahmen

ließ sich die Unterlidkante wieder anlegen, das Oberlid heilte angemessen ab, die

Symblephara waren durch das Schleimhauttransplantat korrigiert. Lidspalte annähernd

seitengleich bis heute kein weiteres Rezidiv.

Diskussion:

Das Talgdrüsenkarzinom stellt den dritthäufigsten malignen Tumor der Lider dar. In diesem Fall trat er im Rahmen eines seltenen Syndroms des Muir-Torre-Syndrom, d.h. einer Variante des hereditären non-polypösen kolorektalen Karzinoms (Lynch-Syndrom) mit

zusätzlichen Hauterscheinungen auf. Es wurde erstmals von Muir 1967 und Torre 1968

beschrieben (3,4). Dabei treten besonders im rechten Kolon lokalisierte Karzinome sowie

Urothel- und Endometriumkarzinome sowie multiple benigne und maligne Talgdrüsentumore

und Keratoakanthome auf (1,2). Jährliche Vorsorgeuntersuchungen bei Verwandten

(körperliche Untersuchung, bei Frauen gynäkologische Untersuchung, Abdomen-Sonografie,

Koloskopie) werden empfohlen.

Die Lidrekonstruktion wird mit zunehmender Rezidivhäufigkeit problematischer. Im Falle

eines erneuten Rezidivs bei dieser Patientin muss auch eine Exenteratio erwogen werden.

Literatur:

1. Abbas O, Mahalingam M: Cutaneous sebaceous neoplasms as markers of Muir Torre syndrome: a diagnostic algorithm. **J Cutan Pathol** 2009; 36:613 - 619.
2. Eisen DB, Michael IM: Sebaceous lesions and their associated syndroms: Part I. **J Am Acad Dermatol** 2009;61:549-60.
3. Muir EG, Bell AJ, Barlow KA: Multiple primary carcinomata of the colon, duodenum and larynx associated with keratoacanthoma of the face. **Br J Surg** 1967;54:191-195.
4. Torre D: Multiple sebaceous tumors. **Arch Dermatol** 1968;98:549-551.



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



**XXXVII. Jahrestagung der Deutschsprachigen
Ophthalmopathologen (DOP)**
Tübingen, 18.119. September 2009

Patientin: G. G.
Geb. 28.3.1935
Op-Datum: 23.3.2009, 24.3.2009, 25.3.2009
Histo-Nr.: E 6071/09, E 6175/09
I histologisches Schnittpräparat (HE-Färbung)

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

Verdacht auf Basaliom im Lidbereich

Anamnese:

Die Vorstellung erfolgte 3/2009 wegen eines Unterlidtumors links, welcher seit 12/2008 auffällig war und eine **Wachstumstendenz zeigte**. Es waren **keine Verletzungen oder Entzündungen in diesem Bereich** erinnerlich. Die weitere ophthalmologische Anamnese war leer.

Ophthalmologischer Befund:

Der Visus betrug beidseits korrigiert 1,0. Links bestand ein Unterlidektropium mit Eversio puncti lacrimalis **aufgrund eines vaskularisierten Tumors am mittigen Unterlid**. Ophthalmoskopisch bestanden altersentsprechende hintere Augenabschnitte.

Klinische Verdachtsdiagnose:

Unklarer Unterlidtumor, J.l.a. Basaliom

1. Operation:

Am 23.3.2009 erfolgte eine Unterlidtumorexzision (Keilexzision) links ohne Wundverschluss in **Infiltrationsanästhesie**.

Histologische Beurteilung:

Makroskopisch: Es fand sich ein mit einem Faden markiertes Unterlidexzidat (1,5 cm lang, 0,7 cm breit und 1 cm hoch). Neben einer Wimpernreihe fällt ein kugeliges, auf der Schnittfläche solider Tumor vom Durchmesser 0,7 cm auf, der nahezu vollständig das Hautniveau überragt.

Mikroskopisch: Histologisch erkennt man einen unscharf begrenzten, infiltrierend wachsenden Tumor mit atypischen soliden blastären Zellkomplexen mit rundlichen, mäßig chromatinreichen Zellkernen und etwas unscharf begrenztem, manchmal granuliert wirkenden Zytoplasma. Es besteht eine starke Kernpolymorphie mit Nachweis atypischer Mitosen. Auffällig ist auch ein infiltrierendes Wachstum in die miterfassten quergestreiften Muskelfasern. Eine Beziehung der atypischen soliden blastären Zellverbände zur basalen Zellschicht der bedeckenden Epidermis ist nicht nachweisbar. Die atypischen blastären Zellverbände erstrecken sich **stellenweise bis auf weniger als 1 mm an den tiefenwärts gelegenen Exzisionsrand im Bereich der miterfassten Skelettmuskulatur** heran und sie sind am medialen Exzisionsrand ebenfalls schnittrandbildend.

Histologische Diagnose: V.a. Merkelzellkarzinom

2. Operation:

Am 24.3.2009 erfolgte eine Tumornachresektion links in Infiltrationsanästhesie.

Histologische Beurteilung:

Makroskopisch: Es fand sich ein rechteckiges Präparat mit einer Fadenmarkierung an einer Ecke (1,3 x 0,5 x 0,2 cm), der bogenförmige Verlauf wie in der Skizze ist nicht nachvollziehbar.

Mikroskopisch: Vordergründig ist eine fibrinös-hämorrhagische Exsudation. Weitere Anteile des **vordiagnostizierten malignen Tumors sind nicht erkennbar.**

Immunhistochemische Zusatzfärbung: Immunhistochemisch exprimieren die Tumorzellen punktförmig im Zytoplasma den epithelialen Marker Panzytokeratin und sie erweisen sich kräftig positiv nur Zytokeratin 20, ebenfalls mit punktförmiger Zytoplasmaexpression. Gleichzeitig erkennt man eine deutliche Expression des neuroendokrinen Markers Synaptophysin. Es bestand ein negativer Reaktionsausfall für CD45 und TTF-I (thyroid transcription factor-I).

Histologische Diagnose: Merkelzellkarzinom (neuroendokrines Karzinom der Haut)

3. Operation:

Am 25.3.2009 erfolgte eine Unterlidrekonstruktion nach Hughes mit freiem Hauttransplantat vom gleichseitigen Oberlid in Infiltrationsanästhesie.

Weiterführende Diagnostik:

Unsererseits erfolgte eine konsiliarische Vorstellung der Patientin in der Tumorambulanz der hiesigen Hautklinik. Außerdem wurde eine ausführliche Untersuchung (Staging) im Krankenhaus Ludwigslust durch den mitbehandelnden Hausarzt veranlasst.

Weiterer Verlauf:

Die Patientin stellte sich regelmäßig zu Verlaufskontrollen in unserer Lidsprechstunde vor. Hier konnten zunächst die Hautnähte entfernt werden und am 26.5.2009 erfolgte ambulant die Lidspalten-Eröffnung. Das freie Hauttransplantat war reizfrei eingeeilt und es bestand kein Hinweis auf ein Lokalrezidiv. Zwischenzeitlich erfolgte eine Nachbestrahlung des Gebietes in der hiesigen Strahlenklinik. Die Befunde der Staging-Untersuchung standen noch aus und können ggf. zur Tagung nachgereicht werden.

Kommentar:

Das Merkelzellkarzinom (Synonym kutanes neuroendokrines Karzinom) ist ein hochmaligner primärer Hauttumor, der von epidermalem 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 halbkugelig bis kugelig 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 schmalen 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 Zytokeratine 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 Lymphabsorptionsgebiete) in der operativen Resektion des Tumors, kombiniert mit einer Bestrahlung (11, 15, 16). Eine zusätzliche Chemotherapie (siehe 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 periorbital region. *Surv Ophthalmol* 1990, Vol 135, pp:171-187
- (2) Miller RW, Rabkin CS. Merkel cell carcinoma and melanoma: etiological similarities and differences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999, Vol 18, p: 153
- (3) Goepfert H, Remmier O, 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) Hiteheok 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, Rossiteh G, Dutton JJ. Presumed choroidal metastasis of Merkel cell carcinoma. *Ann Ophthalmol* 1990, Vol 22, pp: 187-190
- (6) Purgason PA, Hombölass A, Harrison W. Metastatic Merkel cell carcinoma to the eye. *Ophthalmology* 1991, Vol 198, pp: 1432-1434
- (7) Rubsamen PE, Tanenbaum M, Grove AS, Gould E. Merkel cell carcinoma of the eyelid and periorbital 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 168, 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 microscopy, 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 Merkelzellecarcinom: 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, Kulm 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 147, No. 6, pp. 885-92
- (17) Nioletti 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: 117-121
- (18) Rubsamen PE; Tanenbaum M; Grove AS; Gould E. Title: Merkel cell carcinoma of the eyelid and periorbital 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).



**XXXVII. Jahrestagung der
Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP),
Tübingen, 18. und 19. September 2009**

Patient S.S., * 11.06.1997
Unsere Ophthalmopathologie-Nr. 44266
1 PAS-Schnitt

Dr. C. Huchzermeyer
Univ.-Augenklinik
Erlangen

Beidseitige noduläre Lidverdickung bei einem 9jährigen Jungen

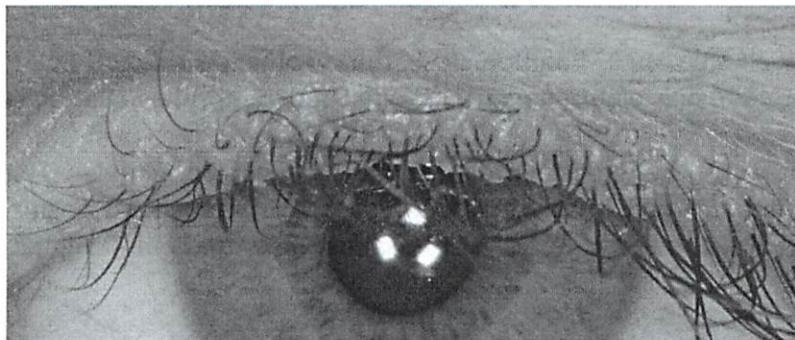
Klinik:

Ein 9jähriger Junge wurde aufgrund einer beidseitigen nodulären Lidverdickung mit der Überweisungsdiagnose „chronische Blepharitis“ in unserer Lidsprechstunde vorgestellt.

Die ophthalmologische Vorgeschichte war unauffällig. Der Patient war aber aufgrund wiederkehrender Abszesse der Gl. parotis länger in HNO-ärztlicher Behandlung gewesen. Hierbei war auch eine Verdickung der Stimmbänder unbekannter Ursache festgestellt worden. Wegen eines Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitäts-Syndroms (ADHS) ist der Patient in kinderpsychiatrischer Betreuung und nimmt Ritalin als Dauermedikation.

Im Rahmen der augenärztlichen Untersuchung zeigte sich eine perlschnurartige Verdickung der Ober- und Unterlidränder beidseits. Ansonsten ergaben sich keine pathologischen Befunde. Der Patient fiel aber durch eine ausgeprägte Heiserkeit auf.

Zur Sicherung der Diagnose wurde eine inzisionale Biopsie durchgeführt.



Makroskopie:

Gewebsstück Lidkante mit Zilien.

Mikroskopie:

Das vorliegende Gewebe ist von einem mehrschichtigen, verhornenden Plattenepithel bedeckt. In der Dermis finden sich lidkantentypische Strukturen und Anschnitte von Hautanhangsgebilden. Die Basalmembran der Gefäße ist verdickt und positiv für Kollagen IV in der Immunhistochemie. In der oberflächlichen Dermis finden sich ausgedehnte Ansammlungen hyalinen Materials (PAS-positiv).

Histologische Diagnose:

Lipoidproteinose (Synonyme: Hyalinosis cutis et mucosae, M. Urbach-Wiethe)

Kommentar:

Bei der Lipoidproteinose handelt es sich um eine autosomal-rezessiv vererbte Genodermatose mit ausgeprägter Variabilität des klinischen Bildes. Die Erkrankung ist durch hyaline Ablagerung in Haut und Schleimhäuten gekennzeichnet. Auch neurologische und neuropsychologische Störungen sind beschrieben.

Als pathognomonisch werden lineare, perlschnurartige Verdickungen der Lidkante angesehen. Hyaline Einlagerungen können auch Konjunktiva, Kornea, Trabekelmaschenwerk und die Bruch-Membran betreffen. In einzelnen Fällen sind bilaterale Subluxatio lentis, bilaterale Korektopie, Uveitis und Sekundärglaukom beschrieben.

An der Haut zeigen sich wachsartige, gelbliche Papeln, eine ausgeprägte Hyperkeratose in mechanisch beanspruchten Regionen und pockenartige Narben bei Bagetellverletzungen.

Sehr charakteristisch ist auch eine Verdickung der Stimmlippen mit heiserer Stimme. Die Beweglichkeit der Zunge ist durch eine Verdickung des Frenulums eingeschränkt. Wiederkehrende Entzündungen der Speicheldrüsen (Gl. parotis und Gl. submandibularis) können auftreten.

Bei einigen Patienten können bilaterale, symmetrische Verkalkungen im medialen Temporallappen (Amygdala) nachgewiesen werden. Neuropsychologische Veränderungen umfassen Störungen spezifischer Gedächtnisleistungen und der kognitiven Verarbeitung von Emotionen. Der Intelligenzquotient kann vermindert sein. Krampfanfälle, Angststörungen und Psychosen treten gehäuft auf.

Der Erkrankung liegt ein Defekt des ECM1-Genes (11 Exons, 5kb) auf Chromosom 1q21 zugrunde. Dieses Gen kodiert für das Glykoprotein ECM1, welches in Basalmembranen der Haut vorkommt, mit Proteinen und anderen Komponenten der extrazellulären Matrix interagiert und vermutlich eine regulatorische Funktion ausübt. Die meisten Mutationen sind spezifisch für die betroffenen Familien. Autoantikörper gegen ECM1 können bei Patienten mit Lichen sclerosus nachgewiesen werden.

Histologisch findet sich eine Papillomatose mit hyalinen Einlagerungen im Bereich der Dermis. Diese stellen sich elektronenmikroskopisch als amorphes Material dar, stellenweise mit fibrillärer Struktur.

Die Basalmembranen der Epidermis, der Gefäße und der epithelialen Hautanhangsgebilde sind verdickt. Immunhistochemische Färbung gegen Kollagen IV ist positiv. Ultrastrukturell zeigen sich konzentrische Ringe exzessiver Basalmembran und eine irreguläre Duplikatur der Lamina densa.

Literatur:

- Sercu S, Zhang M, Oyama N, et al. Interaction of Extracellular Matrix Protein 1 with Extracellular Matrix Components: ECM1 is a Basement Membrane Protein of the Skin. J Invest Dermatol 2008;108:1397-1408
- Chan I, Liu L, Hamada T, et al. The molecular basis of lipoid proteinosis: mutations in extracellular matrix protein 1. Exp Dermatol 2007;16:881-890
- Thornton H, Nel D, Thornton D, et al. The Neuropsychiatry and Neuropsychology Of Lipoid Proteinosis. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2008;20:86-92



37. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen, Tübingen, September 2009

Dr. Sylvia Stadler
Universitäts-Augenklinik
Killianstraße 5, 79106 Freiburg
Tel. 0761-2704001, Fax: 0761-2704057
email: sylvia.stadler@uniklinik-freiburg.de

Patient: SK, geb. 18.8.1939
Histologienr.: 090567

Ungewöhnlicher derber Tumor am Oberlid

Vorgeschichte

Der 70-jährige Patient wurde uns im Januar 2009 wegen eines derben Tumors am linken Oberlid vom Augenarzt überwiesen. Herr K. berichtete, dass ihm der Tumor erstmalig vor ca. 6 Monaten aufgefallen sei und dieser seither nur wenig größer geworden sei. Schmerzen habe er keine. Die Untersuchung zeigte einen derben, „zystischen“ Tumor am linken Oberlid, der gut auf der Unterlage verschieblich war. Teilweise bestand eine leichte Gefäßerweiterung der Haut oberhalb des Tumors. Klinisch bestand der Verdacht auf eine Epidermiszyste. Nebenbefundlich sah man in der Spaltlampenuntersuchung eine chronische Blepharitis und eine Cataracta provecta. Der Visus betrug an beiden Augen 0,6. Es erfolgte eine operative Entfernung des Tumors im Mai 2009. Der postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos. Außer einer Marcumar-Therapie wegen Herzrhythmusstörungen waren bei unserem Patient keine weiteren Erkrankungen bekannt.

Histologischer Befund

Histologienummer 090567:

Makroskopischer Befund: 7x6x7mm messendes Hautpräparat.

Mikroskopischer Befund:

Knotiger Hauttumor im Bereich der oberen retikulären Dermis, welcher die ganze Dermis durchsetzt. Er wird von einer feinen bindegewebigen Schicht umhüllt. Der Tumor besteht aus multiplen ekkrinen Drüsen, welche aus einer dünnen Endothelschicht sowie mehrreihigen kubischen basophilen Zellen gleichmäßiger Struktur ohne gehäufte mitotische Aktivität bestehen. Im Lumen ein homogenes Sekret. Diese drüsigen Ausführungsgänge verzweigen sich zum Teil bizarr und bilden kleinere solide inselartige Anordnungen. Dazwischen eingelagert findet sich lockeres Bindegewebe mit einzelnen Gefäßanschnitten sowie kleine Fetttüppchen aus reifem

Fettgewebe. Zusammenfassend zeigt sich ein Misch tumor aus Drüsengewebe, es besteht kein Hinweis auf Malignität.

Immunhistologischer Befund: Die Tumorzellen sind deutlich Cytokeratin AE1 positiv, einzelne sind Ki67 positiv (< 5%), in den bindegewebigen Septen finden sich einzelne CD68 positive Makrophagen.

Diagnose

Gutartiger Misch tumor der Adnexstrukturen.

Diskussion

Wie die meisten epithelialen Misch tumoren der Haut war auch unser Tumor im Bereich der Gesichtshaut gelegen (6). Der histologische Befund überraschte uns jedoch, da innerhalb der drüsigen und bindegewebigen Grundstruktur des Tumors ungewöhnlich viel Fettgewebe enthalten war, das bei dieser Lokalisation normalerweise nicht vorkommt (1, 3, 4, 7). Epitheliale Misch tumore sind gewöhnlicherweise aus epithelialen und mesenchymalen Anteilen zusammengesetzt, dies trifft auch auf unseren Tumor zu (4). Fettzellen sind nur sehr selten enthalten und wenn dann auch zu sehr geringem Anteil. Bislang sind in der Literatur 4 Fälle eines myoepithelialen Misch tumors der Haut beschrieben, der einen Fettgewebsgehalt von über 90% aufweist (1, 3, 4, 7). Einige Autoren bezeichneten diese Tumore als 'Fettgewebs-Misch tumor der Haut' (4). In unserem Fall besteht ein Fettgewebsgehalt von ca. 70%. Es handelt sich um reifes Fettgewebe. Die meisten in der Literatur beschriebenen Misch tumoren beinhalten eine eher apokrine Struktur der drüsigen Tumoranteile (1, 6). Bei unserem Fall erscheint die Drüsenstruktur überwiegend ekkrin, da lange Tubuli fehlen. Dieser Fall zeigt die Mannigfaltigkeit der Zusammensetzung von epithelialen Misch tumoren der Haut.

Literatur

1. Ohata C, Hanada M. Lipomatous apocrine mixed Tumor of the skin. Am J Dermatopathol. 2003 Apr;25(2):138-41.
2. Biernat W. Lipomatous mixed tumor of the skin. Am J Dermatopathol. 2008 Jun;30(3):284-6.
3. Vicioso L, Gallego E, Sanz A. Cutaneous mixed tumour with lipomatous stroma. J Cutan Pathol. 2006 Sep;33 Suppl 2:35-8.
4. Miracco C, De Santi MM et al. Lipomatous mixed tumour of the Skin: a histological, immunohistochemical and ultrastructural study. Br J Dermatol. 2002 May;146(5):899-903.
5. Erlandson RA, Cardon-Cardo C, Higgins PJ. Histogenesis of benign pleomorphic adenoma (mixed tumor) of the major salivary glands. An ultrastructural and immunohistochemical study. Am J Surg Pathol. 1984 Nov;8(11):803-20.
6. Requena L, Sanchez Yus E, Santa Cruz DJ. Apocrine type of cutaneous mixed tumor with follicular and sebaceous differentiation. Am J Dermatopathol. 1992 Jun;14(3):186-94.
7. Kasashima S, Hiroshi M et al. Lipomatous mixed tumour with follicular differentiation of the skin. J Cutan Pathol. 2006 May;33(5):389-94.

Ulrike Barbara Grenot

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

Entzündlicher Bindehauttumor

Fall 17

Fallbeschreibung

Eine 59-jährige Frau wurde im März 2008 in die Universitätsaugenklinik der LMU München zur Mitbeurteilung und Therapie einer seit 1 Monat bestehenden, schnell wachsenden Bindehautläsion des rechten Auges überwiesen. Zunächst habe eine nasal betonte gemischte Injektion bestanden, die unter lokaler Therapie mit Isoptomax AS, Inflanefran forte AT, sowie Indo EDO AT eine zunehmende Prominenz entwickelte.

Anamnestisch ergab sich kein Hinweis auf ein vorausgegangenes Trauma oder operative Eingriffe. Bis auf ein seit Jahrzehnten bestehendes primäres Offenwinkelglaukom, das mit Cosopt AT 2x/tgl. behandelt wurde, waren keine Augenerkrankungen bekannt. An systemischen Grunderkrankungen bestanden Hypertonus, Hypercholesterinämie sowie eine Schilddrüsenunterfunktion.

Bei Erstvorstellung zeigte sich am rechten Auge ein nasal gelegener erbsengroßer, vaskularisierter Bindehauttumor mit Limbuskontakt. Begleitend bestand eine sichelförmige Hornhautdelle bei 3 Uhr. Ansonsten stellten sich die vorderen Augenabschnitte regelrecht und ohne Hinweis auf einen intraokularen Reizzustand dar. Fundoskopisch zeigte sich eine glaukomatöse Papillenexkavation mit einer CDR von 0,7, Macula und periphere Netzhaut waren regelrecht.

In Anbetracht des schnellen Wachstums und des fehlenden Ansprechens auf die antientzündliche Therapie wurde eine Exzision des Prozesses 2 Tage später durchgeführt. Intraoperativ fand sich ein zystischer Tumor, bestehend aus weißen organisierten Massen. Die darunter liegende Sklera zeigte sich nekrotisch mit einem tiefen Defekt. Aus der Tiefe wurde gelatinöses Material entnommen.

Histologie

Makroskopischer Befund

Es wurden 2 Tumoranteile als auch Anteile des gelatinösen Gewebes gewonnen:

- 1) Ein Bindehautexzidat der Maße 10 x 5 x 3 mm, makroskopisch faserig durchwachsen sowie mit bräunlichen Veränderungen, fraglich Sanguisanteile
- 2) Ein gelbliches, stecknadelkopfgroßes knotiges Gewebestück
- 3) Mehrere kleine gelatinös-weißliche Gewebestücke

Lichtmikroskopie (H&E / PAS / Gram-Färbung)

Präparat 1: Bindehaut-Exzidat mit ödematös aufgelockertem hyperämischen Stroma. In der Tiefe ein dichtes gemischtzelliges plasmazellreiches entzündliches Zellinfiltrat und feingranuläres Material.

Präparat 2: Entzündlich infiltriertes Weichgewebe mit Ansammlungen Gram-positiver kokkoider Bakterien, Typ Staphylococcus

Präparat 3: Entzündlich infiltriertes Stroma.

Immunhistochemie: CD3: positiv, CD20: positiv, CD68: positiv

Diagnose: Bakterieller Abszess der Bindehaut und Sklera

Diskussion:

Raumforderungen der Bindehaut können vielfältigen Ursprungs sein. Die Variabilität des klinischen Bildes erschwert eine rein klinische Diagnosestellung. In manchen Fällen, insbesondere bei einer sich schnell verändernden Läsion, ist eine Biopsie, möglichst exzisional, unerlässlich, um das Vorliegen eines malignen Prozesses auszuschließen. Abszesse der Bindehaut sind meist Folge von Operationen oder Traumata. Beispielsweise sind subkonjunktivale sowie sub-Tenon-Abszesse, ebenso wie infizierte epitheliale Einschlußzysten nach Schieloperationen beschrieben worden. Ebenso gibt es Berichte über corneosklerale Abszesse als Komplikation einer Cataractoperation. In unserem Fall jedoch bleibt die Genese unklar, und auch „idiopathische“ Bindehautabszesse sind in der Literatur vorbeschrieben. Wie bereits ausgeführt, können vielfältige Erkrankungen ein klinisch ähnliches Bild präsentieren und sollten in die differentialdiagnostischen Überlegungen mit einbezogen werden. Beispielsweise ist an ein MALT-Lymphom oder Infiltration durch ein peripheres T-Zell-Lymphom zu denken. Ebenso ist eine Beteiligung der Konjunktiva durch eine Sarkoidose, auch als Erstmanifestation möglich, wobei hier typischerweise die tarsale Bindehaut betroffen ist. Granulome der Bindehaut sind auch bei parasitärem Befall beschrieben. Die Amyloidose der Bindehaut kann in Form einer diffusen, jedoch auch als umschriebene, fleischig-gelbliche Läsion auftreten und tritt sowohl isoliert als auch mit systemischer Beteiligung auf. Auch Fremdkörperreaktionen, z.B. durch verbliebenes Nahtmaterial können das klinische Bild einer Raumforderung imitieren. Die histologische Aufarbeitung ist somit Schlüssel zur sicheren Diagnose und Therapie. Insbesondere zum Ausschluss von Malignität oder Systemerkrankungen.

Literatur:

- Idiopathic subconjunctival abscess; Yang KS et al., *Chang Gung Med J.* 2004 Jul;27(7):555-7
- Corneoscleral abscess resulting from a broken suture after cataract surgery
Cameron JA, Huaman A., *J Cataract Refract Surg.* 1994 Jan; 20(1):82-3
- Infected epithelial inclusion cyst mimicking subconjunctival abscess after strabismus surgery
Khan AO et al., *JAAPDS* 2007 Jun;11(3):303-4
- Suture reaction masquerading as a conjunctival malignancy
Chung HS et al., *Can J Ophthalmol*, 2006 Apr;41(2):207-9
- Conjunctival Amyloidosis: Report of Six Cases and Review of the Literature
Demirci H et al., *Survey of ophthalmology* vol 51, No4, 2006 Jul-Aug
- Beidseitige ausgeprägte konjunktivale Tumoren als Primärmanifestation einer Sarkoidose – erfolgreiche Therapie mit Steroid-Depot-Injektionen
Schilgen G et al., *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2006;223:326-329
- In vivo confocal microscopy in a patient with conjunctival lymphoma
Pichierri P et al., *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2008; 36: 67-69
- Tumeur sous-conjonctival bulbaire révélant un granulom bilharzien peri-oculaire
Randriamora JTM et al., *Journal Francais d’Ophtalmologie*, Vol 27, No 9-C1, nov 2004 pp. 1043-1045
- Asymptomatic Conjunctival Mucosa- Associated Lymphoid Tissue-Type Lymphoma With Presumed Intraocular Involvement
Pradeep R et al., *Cornea* May 2007, Vol26, Issue4, pp. 484-486



XXXVII. Jahrestagung Deutschsprachiger Ophthalmopathologen Tübingen 2009



Fall Nr. 18

Unklare Bindehautschwellung

B. Große

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

Klinik:

Ein 63-jähriger Patient stellte sich notfallmäßig in unserer Klinik mit Amotio retinae am linken Auge sowie unklarer Bindehautschwellung am rechten Auge vor. Am rechten Auge wurde bei dem Patienten anamnestisch 2001 eine Katarakt-Operation sowie 2002 eine Vitrektomie mit Silikonölinstillation bei Amotio retinae totalis durchgeführt. Zusätzlich bestand bei dem Patienten eine Optikusatrophie bei sekundärem Offenwinkelglaukom. Der Visus bei Aufnahme betrug 0,05 am rechten Auge und 0,3 am linken Auge, die Augeninnendruckwerte waren normwertig.

Bei der ophthalmologischen Untersuchung stellte sich eine rötliche Bindehautschwellung zwischen 6- 9 Uhr am rechten Auge dar. Subjektiv hatte der Patient keine Beschwerden. Da differentialdiagnostisch ein Lymphom nicht auszuschließen war, führten wir eine Exzision des Tumors durch.

Aufgrund der reduzierten Visusprognose am rechten Auge wurde das Silikonöl zunächst belassen. Am linken Auge kam es nach einer Vitrektomie mit Silikonölinstillation zu einer vollständigen Netzhautanlage. Eine Bindehautveränderung wurde am linken Auge nicht beobachtet.

Histologie:

Makroskopischer Befund:

Es wurde ein 10 x 7 x 3 mm großes Gewebestück mit derber, rötlicher, zum Teil höckeriger Oberfläche eingesandt.

Mikroskopischer Befund:

Die histologische Untersuchung zeigte ein Gewebestück ohne epitheliale Begrenzung. Es stellte sich fibrozelluläres Bindegewebe mit Zeichen einer akuten und chronischen Entzündungsreaktion dar. Des weiteren kamen zahlreiche durch Septen begrenzte Lumina unterschiedlicher Größenausdehnung zur Darstellung. Es bestand kein Anhalt für Malignität.

Diagnose:

Silikonöleinlagerung im Bereich der Bindehaut

Kommentar:

Silikonöl unter der Bindehaut ist eine mögliche Begleiterscheinung bei Patienten nach Amotio- Operation mit Silikonölinstillation (1,2). In der Literatur gibt es dazu bisher nur sehr wenige Arbeiten. Bei einer Studie von Cunha et al (3) wurde allerdings beschrieben, dass bei ca. 10% der Patienten nach einer Vitrektomie mit Silikonölinstillation bei einer Biopsie der Bindehaut eine Silikonöleinlagerung festgestellt werden kann, auch wenn dies biomikroskopisch nicht erkennbar ist. Das Silikonöl tritt durch die Sklerotomie unter die Bindehaut ein und verursacht eine rötliche Schwellung, die meist ohne klinische Symptome bleibt. Multiple Voroperationen mit skleralem Zugang begünstigen evtl. diesen Vorgang (1).

Nach antiglaukomatösen Eingriffen mit Implantation eines Drainagesystems (Molteno- oder Ahmed- Implantat) verbunden mit einer späteren Vitrektomie mit Silikonölinstillation wurde ebenfalls ein Übertritt von Silikonöl aus dem Glaskörperraum unter anderem unter die Bindehaut beobachtet (4,5). Kleine Silikonölbläschen aus der Vorderkammer treten dabei durch das Drainagesystem unter die Bindehaut ein und verursachen die oben beschriebenen Symptome.

Bei einer Silikonöleinlagerung im Bereich der Bindehaut handelt es sich meist um eine nicht behandlungsbedürftige Komplikation von Vitrektomien mit Silikonölinstillation. Bei einer ausgeprägten Schwellung, subjektiven Beschwerden sowie zum Ausschluss anderer Bindehauttumoren ist allerdings eine Exzision erforderlich. Zur Vermeidung eines Rezidivs ist eine Silikonölenfernung ggf. mit Vorderkammerspülung notwendig.

Literatur:

1. Hutchinson AK, Capone A, Grossniklaus HE. Subconjunctival silicone oil after vitreoretinal surgery; *Am J Ophthalmol.* 1993 Jan, 115(1): 109-10
2. Federman JL, Schubert HD. Complications associated with the use of silicone oil in 150 eyes after retina-vitreous surgery. *Ophthalmology.* 1988;95(7):870-6.
3. Cunha LP, Primiano Junior HP, Nakashima A, Trein Junior JA, Ghanem RC, Santo RM, Nakashima Y. Subconjunctival deposit of silicone oil after vitreoretinal surgery; *Arq Bras Oftalmol.* 2007 Jul-Aug;70(4):589-92
4. Hyung SM, Min JP. Subconjunctival silicone oil drainage through the Molteno implantat; *Korean J Ophthalmol.* 1998 Jun; 12(1):73-5
5. Nazemi PP, Chong LP, Varma R, Burnstine MA. Migration of intraocular silicone oil into the subconjunctival space and orbit through an Ahmed glaucoma valve. *Am J Ophthalmol.* 2001;132(6):929-31



XXXVII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen
Tübingen, 18./19. September 2009

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

Programm-Nr. 19
Histologie-Nr. 08-507

Exzision "ektopen Fettgewebes" im Bereich der Konjunktiva

Vorgeschichte

Eine 36-jährige Patientin stellte sich im September letzten Jahres mit der Verdachtsdiagnose "Lipom" in unserer Sprechstunde vor. Vor ca. vier Jahren war der Patientin erstmals eine Gewebsvermehrung am linken Auge aufgefallen, welche ein langsam progredientes Wachstum zeigte.

Die ophthalmologische Untersuchung ergab einen unkorrigierten Visus von 1,2. Die okuläre und allgemeine Vorgeschichte waren blande. Bei der Spaltlampenuntersuchung zeigte sich ein limbusnaher (sub)konjunktivaler gelblicher Tumor mit oberflächlicher Gefäßzeichnung im Bereich der temporal-unteren Bindehaut. Die Gewebsproliferation war von weicher Konsistenz und mit der Bindehaut verschieblich.

Der Tumor wurde unter der Verdachtsdiagnose "ektopes Fettgewebe" komplikationslos entfernt. Intraoperativ konnte der Tumor problemlos von der Sklera präpariert werden, eine sichere Abgrenzung zur normalen Konjunktiva hingegen war nicht möglich.

Histopathologischer Befund

Makroskopisch: 6x6x2 mm großes weißliches Gewebstück mit feiner Gefäßzeichnung und von weicher Konsistenz.

Mikroskopisch: HE: Das Gewebstück besteht vor allem aus myxoidem Stroma mit sehr wenigen zellulären Elementen. Die Tumorzellen imponieren spindelförmig mit unauffälligem Zellkern. Teilweise wirkt das Zytoplasma etwas vakuolig. Mitosefiguren sind nicht nachweisbar. Sehr vereinzelt finden sich Mastzellen. Das teils kompakte, teils lockere Stroma ist von einigen Gefäßen durchsetzt. Eine Pseudokapsel ist nicht nachweisbar, ebensowenig wie eine (Begleit-)Entzündungsreaktion. Das konjunktivale Oberflächenepithel erscheint leicht metaplastisch und weist nur vereinzelte Becherzellen auf. **PAS:** In der PAS-Färbung ist keine nennenswerte Anfärbung von Tumorstrukturen nachweisbar. **Alcianblau:** Es zeigt sich eine dezente Anfärbung des myxoiden Stromas mit Alcianblau.

Immunhistochemie: Die immunhistochemischen Färbungen ergaben folgende Resultate:

Ki67: positive Kernfärbung von <5% der Tumorzellen, sehr geringe proliferative Aktivität (im Vergleich zur Anfärbung des Bindehautepithels); **S100:** größtenteils keine nennenswerte Anfärbung, lediglich kleines Areal mit mäßiger Anfärbung von stromalen Zellen sowie Anfärbung der basalen Epithelzellen; **Vimentin:** intensive Anfärbung der Tumorzellen sowie von Stroma und Gefäßen; **CKpan:** intensive Anfärbung des

Oberflächenepithels, Tumorzellen negativ; **SMA und vWF**: deutliche Anfärbung im Bereich der Gefäße, Tumorzellen negativ.

Elektronenmikroskopie:

Die Ultradünnschnitte zeigen einen lockeren Gewebeverband mit vereinzelt Kollagenfibrillen und Fibroblasten-ähnlichen Zellen. Diese Zellen besitzen keine Zellmembran. Ihr Zytoplasma imponiert vakuolig und enthält etliche Zellorganellen wie z.B. das endoplasmatische Retikulum und Mitochondrien. Die Zellkerne zeigen teilweise Einstülpungen.

Diagnose: Myxom der Bindehaut

Differenzialdiagnosen

myxoides Neurofibrom, (myxoides) fibröses Histiozytom, lymphoide bzw. lymphatische Veränderungen (incl. RLH), Lymphangiom, amelanotischer Nävus/Melanom, Dermoid, Spindelzeillipom/myxoides Liposarkom, Rhabdomyosarkom, Tumoren mit sekundärer myxoider Degeneration

Diskussion

Konjunktivale Myxome sind sehr seltene Tumoren - in der Literatur sind bislang lediglich 30 Fälle beschrieben -, deren Pathogenese (reaktiv vs. echter Tumor) unklar ist. Am Auge kommt das Myxom in Augenlid, Orbita, Konjunktiva und Kornea vor. Die Rezidivrate ist je nach Lokalisation unterschiedlich, wurde jedoch bei Bindehautmyxomen bislang noch nicht beschrieben. Von ophthalmologischer Seite sollte bei der Diagnose eines Myxoms, vor allem im Bereich der Augenlider, das Vorhandensein eines Carney-Komplexes, Mazabraud-Syndroms oder eines McCune-Albright-Syndroms in Erwägung gezogen und abgeklärt werden.

Konjunktivale Myxome können ohne Geschlechterpräferenz in jedem Lebensalter vorkommen, treten aber gehäuft zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr auf.

Charakteristischerweise bestehen diese Tumoren aus lockerem zellarmem myxoidem Bindegewebe (vorwiegend aus retikulären Fasern und nur wenigen Kollagenfaserfragmenten) und länglichen spindel- bzw. sternförmigen Zellkernen ohne Malignitätszeichen; häufig können auch einzelne Mastzellen nachgewiesen werden. Es finden sich nur wenige Gefäße.

Immunhistochemisch wird eine positive Reaktion mit Vimentin und SMA beschrieben. Letzteres konnten wir jedoch nicht nachweisen. S100 ist charakteristischerweise negativ, jedoch fand sich in unserem Myxom partiell eine recht kräftige Anfärbung der Myxomzellen. Möglicherweise stellt dies einen Hinweis auf eine primär neuronale Ursache unseres Myxoms dar, so dass es als reaktiV-degenerativer Prozess interpretiert werden müsste. Dies lässt sich jedoch anhand der vorliegenden Befunde nicht abschließend klären.

literatur

1. carney JA (1995). carney complex: the complex of myxomas, spotty pigmentation, endocrine overactivity, and schwannoma. *Semin Dermatol*; 14:90-8.
2. ehen CL, Tai Me, ehen JT, ehen CH, Jin JS, Lu DW (2008). A rare case of conjunctival myxoma and a review of the literature. *Ophthalmologica*; 222: 136-9.
3. Hooks OO (1962). MYXOMA OF THE CONJUNCTIVA. *Sr 1 Ophthalmol*; 46:374-7
4. de Gottrau P, Tamm S, Holbach IM, Naumann GO (1995). [Conjunctival myxoma. Apropos of an anatomoclinical case]. *J Fr Ophthalmol*; 18:481-3.
6. Hone Y, Ikawa S, Okamoto I, Nagata M, Tamai A (1995). Myxoma of the conjunctiva: a case report and a review of the literature. *Ipn 1 Ophthalmol*; 39:77-82.
7. Kennedy RH, Flannagan JC, Eagle Re Jr., carney JA (1991). The carney complex with ocular signs suggestive of cardiac myxoma. *Am 1 Ophthalmol*; 111:699-702.
8. Mottow-Lippa L, Tso MO, Sugar 1 (1983). Conjunctival myxoma. A clinicopathologic study. *Ophthalmology*; 90:1452-8.
9. Patrinely JR, Green WR (1983). Conjunctival myxoma. A clinicopathologic study of four cases and a review of the literature. *Arch Ophthalmol*; 101:1416-20.
10. Pe'er I, Hidayat AA (1986). Myxomas of the conjunctiva. *Am 1 Ophthalmol*; 102:80-6.

**XXXVII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen
(DOP), Tübingen, 18.-19.09.2009**

Dr. Sabine Biester
Augenklinik am Diakonissenkrankenhaus Karlsruhe- Rüppurr
Diakonissenstr. 28
76199 Karlsruhe



20

ehemals: Department für Augenheilkunde, Universität Tübingen

"Rotes Auge mit intraokularer Masse"

Vorgeschichte:

Ein 76-jähriger Patient stellte sich vor wegen seit **ungefähr** 1 Monat bestehenden Beschwerden am rechten Auge mit Rötung, Schmerzen und Sehverschlechterung. Da sich im Bereich der nasalen, limbusnahen Bindehaut **auffällige Gefäße** zeigten mit Tortuositas und streckenweisen Unterbrechungen, wurde eine Probebiopsie durchgeführt, die ein Plattenepithelkarzinom der Bindehaut zeigte. Im Kammerwinkel zeigte sich nasal ein weisslicher, flacher Tumor, der sich auf die Iris schob, die Iris selbst zeigte eine Rubeosis. Es entwickelten sich innerhalb kurzer Zeit weiterhin Rückflächenbeschläge der Hornhaut und ein Anstieg des Intraokulardrucks, der medikamentös beherrschbar war.

Beim Screening des Patienten fielen mehrere Lungenrundherde auf. Eine Bronchoskopie zeigte keine Metastasen des Plattenepithelcarcinoms. Im PET CT stellte sich nochmals ein Lungenrundherd und mehrere kleine Lungenrunde dar. Es wurde die Verdachtsdiagnose eines Lungenkarzinoms mit intraokularer Beteiligung gestellt und eine Chemotherapie eingeleitet.

Bei stabilem Verlauf präsentierte sich der Patient erneut circa 9 Monate nach der Probebiopsie mit Schmerzen und Sehverschlechterung. Es zeigt sich eine neu aufgetretene auf die Hornhaut übergreifende Vaskularisation. In der Vorderkammer war eine weissliche Masse zu sehen, die am ehesten wie Fibrin aussah. Aufgrund der geringen Erfolgsaussichten eines schmerzlosen Bulbuserhalts und der malignen Grunderkrankung wurde der Entschluss zur Enukeation des rechten Auges gefasst.

Histopathologischer Befund:

Makroskopisch: Menschliches Auge ohne Skleraeröffnung, Durchsichtigkeit unauffällig. Nach der vertikalen Eröffnung kein Hinweis auf einen intraokularen Tumor.

Mikroskopisch: Anteile eines konjunktivalen Plattenepithelkarzinoms in der Sklera, im Kammerwinkel, auf der Hornhautrückfläche, der Irisvorder- und Rückfläche, dem Ziliarkörper, der Linsenrückfläche und im peripheren Glaskörper sowie im Bereich der Vorderkammer und der Choroidea. Zytokeratin positiv, in der Ki67- Immunohistochemie hohe proliferative Tätigkeit.

Ophthalmopathologische Diagnose:

Massive intraokulare Invasion eines Plattenepithelkarzinoms der Bindehaut

Verlauf und Diskussion:

Die intraokulare Ausbreitung eines Plattenepithelkarzinoms der Bindehaut ist eine seltene Komplikation. Das Plattenepithelkarzinom entsteht häufig aus präkarzinomatösen Läsionen. Wie bei unserem Patienten ist es häufig limbusnah lokalisiert. Klinisch imponieren die in den Bulbus ausgebreiteten Plattenepithelkarzinome oft als gutartige Bindehautveränderungen, wie eine chronische Konjunktivitis (1) oder ein Pterygium (2) oder auch als intraokularer Reizzustand, wie bei einer Uveitis (2,3). Die Metastasierung des Plattenepithelkarzinoms geschieht lymphogen, weshalb das Tasten der Halslymphknoten bei diesen Patienten auch für den Augenarzt zur Routinekontrolle dieser Patienten gehören sollte. Bei der intraokularen Manifestation eines Plattenepithelkarzinoms der Bindehaut erfolgt die Invasion entlang der Emissarien.

Unser Patient hatte nach Entfernung der Bindehautläsion für ca. 9 Monate klinisch kein Hinweis auf ein Rezidiv. Die tumoröse Läsion im Bereich des Kammerwinkels wurde als Metastase des vermuteten Lungenkarzinoms gedeutet. Die Rubeosis der Iris und die Homhautrückflächenbeschwäche wurden damit in Zusammenhang gebracht. Nach Beginn der Chemotherapie zeigt sich eine Stabilisierung des Befunds mit Rückgang der Rubeosis und der Masse im Kammerwinkel, was die Vermutung verstärkte. An der Bindehaut waren keine karzinomtypischen Läsionen zu erkennen. Jedoch kam es nach 9 Monaten zu einer Verschlechterung mit Homhautneovaskularisationen und Ausbildung einer weisslichen Masse in der Vorderkammer, so dass angesichts der bekannten malignen Erkrankung der Entschluss zur Enukleation gefasst wurde. Die in der Histologie sich ausgeprägte Ausbreitung des Plattenepithelkarzinoms war überraschend und anhand der Klinik nicht zu erwarten gewesen. Hinweise auf ein mukoepidermoides Karzinom, das häufiger ein invasives Wachstum zeigt, gab es nicht. In der PAS- und Alcianblaufärbung waren keine mukoiden Veränderungen zu erkennen.

Bei unklaren intraokularen Veränderungen oder Entzündungen, die auf eine Therapie nicht ansprechen, sollte bei entsprechender Anamnese an ein invasives Plattenepithelkarzinom der Bindehaut gedacht und ggf. die frühe Enukleation durchgeführt.

Literatur:

- 1) Zhang Z, Li B, Shi J, Xu X, Li L, Gao F. Intraocular extension of conjunctival squamous cell carcinoma. *Ophthalmologica* 2007;221:200-203.
- 2) Mirza E, Gumus K, Everekjioglu C, Arda H, Oner A, Canoz O, Karakucuk S. Invasive squamous cell carcinoma of the conjunctiva first misdiagnosed as a pterygium: a clinicopathologic case report. *Eye Contact Lens*. 2008 May;34(3):188-90.
- 3) Van Dessel P, Parys-Van Ginderdeuren R, Foets B. Invasive squamous cell carcinoma of the conjunctiva. *Bull Soc Beige Ophthalmol*. 2000;(278):43-7.
- 4) ScWote T, Mielke J, Rohrbach JM. Massive intraocular invasion of conjunctiva by squamous cell carcinoma- a case report. *Klin Monatsbl Augenheilk* 2001 Jul;218(7):518-21.



XXXVII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)

Töbingen. 18. und 19. September 2009

Tumorassoziierte Lymphangiogenese beim konjunktivalen Karzinom

Ludwig M. Heindl, Carmen Rummelt, Leonard M. Holbach,
Gottfried O. H. Naumann, Friedrich E. Kruse, Claus Cursiefen

Univ.- Augenklinik Ertangen

Hintergrund:

Das invasive Plattenepithelkarzinom der Konjunktiva (SCC) mit Neigung zur lymphogenen Metastasierung in die regionalen Lymphknoten kann sich aus der prämaligen konjunktivalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) entwickeln. Der biologische Mechanismus dieser malignen Transformation ist jedoch weitgehend unbekannt. Die tumorassoziierte Lymphangiogenese (i.e. das Aussprossen neuer Lymphgefäße) wird als erster Schritt in der lymphogenen Metastasierung verschiedener Tumoren angesehen.

Ziel:

Ziel war es zu untersuchen, ob die tumorassoziierte Lymphangiogenese den Übergang von prämaligen Vortäufertäsionen in das invasive Plattenepithelkarzinom der Bindehaut begleitet und ob sie mit Prognose oder anderen Tumorcharakteristika assoziiert ist.

Patienten und Methoden:

In einer matched-pairs Kontrollstudie wurden 20 Patienten mit invasivem Plattenepithelkarzinom der Bindehaut mit 20 Patienten mit high-grade CIN und 20 Patienten mit low-grade CIN gematcht hinsichtlich Tumorgröße, Tumortokalisation, Tumorabstand zum Limbus, Tumorabstand zum Fomix und Patientenalter. 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. Proliferierende Lymphgefäße wurden durch Doppelmarkierung mit LYVE-1 und Ki-67 als spezifischer Marker proliferierender Zellen identifiziert. Gemessen wurde die Lymphgefäßdichte (LVD) und die relative Lymphgefäßfläche (RLVA) innerhalb des Tumors (intratumoral) und innerhalb einer Entfernung von <math><500\ \mu\text{m}</math> vom Tumor (peritumoral).

Ergebnisse:

In allen 60 Tumorexzisaten konnten intra- und peritumoral proliferierende Lymphgefäße nachgewiesen werden. Invasive Plattenepithelkarzinome zeigten signifikant höhere Werte intra- und peritumoraler LVD und RLVA für proliferierende Lymphgefäße als high-grade oder low-grade CIN ($p \leq 0.001$). Höhere intratumorale Lymphgefäßdichten waren signifikant assoziiert mit größerer Tumorausdehnung ($p=0.001$), kleinerem Tumorabstand zu Limbus ($p=0.002$) und Fomix ($p=0.003$) sowie mit höheren T-Kategorien der TNM-Klassifikation ($p<0.001$). Niedrigere rezidiv-freie Überlebensraten waren signifikant assoziiert mit höheren intratumoralen Lymphgefäßdichten ($p<0.001$). In einer multivariaten Cox-Regression waren Tumorgröße (hazard ratio 1.68, $p=0.002$) und hohe intratumorale Lymphgefäßdichte (hazard ratio 1.10, $p=0.046$) signifikante prognostische Prädiktoren lokaler Rezidive.

Schlussfolgerungen:

Die Entwicklung des konjunktivalen Plattenepithelkarzinoms wird begleitet vom Aussprossen neuer konjunktivaler Lymphgefäße. Diese aktive tumorassoziierte Lymphangiogenese scheint mit einem erhöhten Rezidivrisiko bei Patienten mit konjunktivaler intraepithelialer Neoplasie (CIN) und invasivem Plattenepithelkarzinom der Konjunktiva assoziiert zu sein.

Literatur:

1. Grossniklaus HE, Green WR, Luckenbach M, Chan CC. Conjunctival lesions in adults: a clinical and histopathological review. *Corn. J* 1987;6:78-116.
2. Lee GA, Hirst LW. Ocular surface squamous neoplasia. *Surv Ophthalmol* 1995;39:429-50.
3. Basti S, Macsai MS. Ocular surface squamous neoplasia: a review. *Cornea* 2003;22:687-704.
4. Wittkeind C, ~~Fischer M~~, Ainhirder OO, et al. Carcinoma of the conjunctiva. In: Edge SE, Byrd DR, Oorducd MA, Campton CA (eds): *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springs... 2009 (In press).
5. Hofbach LM, Polaktilov P, Kruse FE. Differential diagnosis and treatment options for conjunctival tumors (in German). *J. Ophthalmol* 2007;104:521-38.
6. ~~setz B~~ Fischer M, Hofbach LM, Naumann GO. Differential diagnosis and prognosis of 112 excised epibulbar epithelial tumors (in German). *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1995;207:23-30.
7. Kruse FE, Voetcker HE, Naumann GOH. Konjunktiva (in German). In: Naumann GOH, ed. **Pathologie des Auges**. Berlin: Springer; 1997: 379-506.
8. Curlefen C, Kruse FE, Naumann GOH. Cornea and limbus. In: Naumann GOH, Hofbach L, Kruse FE, ed. *Applied pathology for ophthalmology*. Berlin: Springer; 2008: 97-130.
9. Tume M, CMR OH, Crawford B, M... T. Intermittent and Intraocular squamous cell carcinoma of the conjunctiva: analysis of 60 cases. *Int J Ophthalmol* 1999;83:911-103.
10. McKelvie PA, Danelli M, McNab A, et al. Squamous cell carcinoma of the conjunctiva: a review of 26 cases. *Int J Ophthalmol* 2002;86:161-73.
11. Erle Je, Cambell RI, Jeseblins TI. Conjunctival and corneal intraepithelial and **in situ** neoplasia. *Ophthalmology* 19&6;93:176-83.
12. Scott IU, Karp A. Nuovo GJ. Human papillomavirus 16 and 18 expression in conjunctival intraepithelial neoplasia. *Ophthalmology* 2002;109:542-7.
13. McConneil JM, Mayr AJ, Mart, WJ. ONA of human papillomavirus type 16 in dysplastic and malignant lesions of the conjunctiva and cornea. *Environ Health Perspect* 19&9;320:1442-6.
14. Lee GA, Wittlilms G, Hirst LW, Green AC. Risk factors in the development of ocular surface epithelial dysplasia. **Ophthalmology** 1994;101:360-4.
15. Ng J, Coroneo MT, Wakefield O, Di Girolamo N. **Ultraviolet radiation and the role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of ocular surface squamous neoplasia**. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:5295-306.
16. Karp CL, Scott IU, Chang TS, Pflugfelder SC. **Conjunctival intraepithelial neoplasia: a possible marker for human immunodeficiency virus infection?** *Arch Ophthalmol* 1996;114:257-61.
17. Mahomed A, Chetty R. **Human immunodeficiency virus infection, Bcl-2, p53 protein, and Ki-67 analysis in ocular surface squamous neoplasia**. *Arch Ophthalmol* 2002;120:554-8.
18. Guech-Onguey M, Ensels EA, Goedert JJ, et al. **Elevated risk for squamous cell carcinoma of the conjunctiva among adults with AIDS in the United States**. *Int J Cancer* 2008;122:2590-3.
19. Kallen C, Reinhard T, Schilgen G, et al. **Atopic keratoconjunctivitis: probably a predisposition for the development of conjunctival carcinoma [in German]**. *Ophthalmologie* 2003;100:808-14.
20. Schmack I, Kruse FE, Bauer A, et al. **Neurodermitis: a risk factor for the development of squamous cell carcinoma (in German)**. *Ophthalmologie* 2006;103:141-3.
21. Napora C, Cohen E, Genvert GI, et al. **Factors associated with conjunctival intraepithelial neoplasia: a case control study**. *Ophthalmic* 50(1) 1990;21:27-30.
22. Stacker SA, Achen MG, Jussila L, et al. **Lymphangiogenesis and cancer metastasis**. *Nat Rev Cancer* 2002;2:573-83.
23. Dadras SS, Paul T, Bertondni J, et al. **Tumor lymphangiogenesis: a novel prognostic indicator for cutaneous melanoma metastasis and survival**. *Am J Pathol* 2003;162:1951-60.
24. Streit M, Detmar M. **Angiogenesis, lymphangiogenesis, and melanoma metastasis**. *Oncogene* 2003;22:3172-9.
25. Beasley NJ, Prevo R, Banerji S, et al. **Intratumoral lymphangiogenesis and lymph node metastasis in head and neck cancer**. *Cancer Res* 2002;62:1315-20.
26. Maula SM, Luukka M, Grénman R, et al. **Intratumoral lymphatics are essential for the metastatic spread and prognosis in squamous cell carcinomas of the head and neck region**. *Cancer Res* 2003;63:1920-6.
27. Urabe A, Matsumoto T, Kimura M, et al. **Grading system of lymphatic invasion according to D2-40 immunostaining is useful for the prediction of nodal metastasis in squamous cell carcinoma of the uterine cervix**. *Histopathology* 2006;49:493-7.
28. Longatto-Filho A, Pinheiro C, Pereira SM, et al. **Lymphatic vessel density and epithelial D2-40 immunoreactivity in pre-invasive and invasive lesions of the uterine cervix**. *Gynecol Oncol* 2007;107:45-51.
29. Heindl LM, Hofmann TN, Knorr HU, et al. **Intraocular lymphangiogenesis in malignant melanomas of the ciliary body with extraocular extension**. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:1988-95.
30. Heindl LM, Hofmann TN, Auer W, et al. **Intraocular tumor-associated lymphangiogenesis: a novel prognostic factor for ciliary body melanomas with extraocular extension?** *Ophthalmology* 2009; In press.
31. Zimmermann P, Dietrich T, Bock F, et al. **Tumor-associated lymphangiogenesis in conjunctival malignant melanoma**. *Br J Ophthalmol* 2009; Epub ahead of print.
32. Karkkainen MJ, Petrova TV. **Vascular endothelial growth factor receptors in the regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis**. *Oncogene* 2000;19:5598-605.
33. Schoppmann SF, Birner P, Stockt J, et al. **Tumor-associated macrophages express lymphatic endothelial growth factors and are related to peritumoral lymphangiogenesis**. *Am J Pathol* 2002;161:947-56.
34. Cursiefen C, Chen L, Borges LP, et al. **VEGF-A stimulates lymphangiogenesis and hemangiogenesis in inflammatory neovascularization via macrophage recruitment**. *J Clin Invest* 2004;113:1040-50.
35. Padera TP, Kadambi A, di Tomaso E, et al. **Lymphatic metastasis in the absence of functional intratumor lymphatics**. *Science* 2002;296:1883-6.
36. Cursiefen C, Schlotzer-Schrehardt U, Kuchle M, et al. **Lymphatic vessels in vascularized human cornea: immunohistochemical investigation using LYVE-1 and podoplanin**. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:2127-35.
37. Banerji S, Ni J, Wans SX, et al. **LYVE-1, a new homologue of the CD44 tycoprotein, is a lymph-specific receptor for hyaluronan**. *J Cell Biol* 1999;144:789-801.
38. Breiteneder-Geleff S, Soleiman A, Kowalski H, et al. **Aniosarcomas express mixed endothelial phenotypes of blood and lymphatic capillaries: podoplanin as a specific marker for lymphatic endothelium**. *Am J Pathol* 1999;154:385-94.
39. Jackson OO. **New molecular markers for the study of tumor lymphangiogenesis**. *Anticancer Res* 2001;21:4279-83.
40. Bock F, Onderka J, Dietrich T, et al. **Bevacizumab is a potent inhibitor of inflammatory corneal angiogenesis and lymphangiogenesis**. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:2545-52.

Enken Gundlach
Universitäts-Augenklinik
Killianstr. 5, 79106 Freiburg
Tel. 0761-2704001, Fax: 0761-2704075
enken.gundlach@uniklinik-freiburg.de

Patient: AM geb. 29.8.1979
Histologienr.: 090126

Beidseitige aufgelockerte trübe Erhebungen der Hornhäute

Vorgeschichte

Anfang 2007 stellte sich eine 28-jährige Patientin aus der Türkei zur Mitbeurteilung einer beidseitigen Hornhautdystrophie in unserer Ambulanz vor. Beide Augen waren in den letzten 12 Jahren 3mal transplantiert worden, wobei leider alle Transplantate innerhalb von wenigen Monaten eintrübten. Auch ihre etwas jüngere Schwester leidet unter der Hornhautdystrophie.

Die Allgemeinanamnese war unauffällig, jedoch bestand eine Konsanguinität der Eltern. Aufgrund des Visus von 0,1 am rechten Auge bzw. Handbewegungen am linken Auge empfahlen wir eine erneute, beidseitige Keratoplastik durchzuführen, diesmal jedoch eine Limbokeratoplastik mit einem gematchten Transplantat. Erfreulicherweise konnte die junge Dame schon ein Jahr später am rechten und eineinhalb Jahre später am linken Auge operiert werden.

Histologischer Befund

Histologienummer 090126:

Makroskopischer Befund: 9 mm Durchmesser, verdicktes, eingetrübtes Hornhautscheibchen, am Rand von der Innenfläche ausgehend kreisförmige Erhabenheiten mit bräunlichen Auflagerungen.

Mikroskopischer Befund: HE-Färbung: Hornhautpräparat mit etwas irregulärem Epithel, das eine Metaplasie Richtung verhornendes Plattenepithel aufweist. Zwischen Epithel und Bowmanschicht sind kongorot-positive Ablagerungen zu erkennen, teilweise finden sich auch eingewanderte Fibrozyten. Die Bowmanschicht ist stellenweise verschwunden, es finden sich im angrenzenden Hornhautstroma Entzündungszellen, einige neutrophile Granulozyten, einzelne Lymphozyten sowie Plasmazellen. Das Stroma zeigt eine feine Vaskularisation bis zur Tiefe hin. Die Descemetmembran weist in der Peripherie Guttae auf, am Randbereich des Präparates sind Pigmentablagerungen (am ehesten von Pigmentepithelzellen) zu erkennen. Immunhistochemisch zeigt sich kein Hinweis auf Claudin in den Epithelzellen. Interessanterweise zeigt sich eine Expression von Occludin in den Epithelzellen, welche von negativen Segmenten unterbrochen wird. E-Cadherin lässt sich deutlich nachweisen.

Diskussion

Die gelatinöse Hornhautdystrophie ist eine sehr seltene Dystrophie und kommt vor allem in Japan, Iran und vereinzelt auch in der Türkei vor. Erstmals wurde sie bereits 1914 von Naikaizumi beschrieben. Ursächlich beruht diese Erkrankung auf einer Mutation im TACSTD2-Gen (vormals M1S1- Gen). Klinisch präsentieren sich die zumeist jungen Patienten mit einer ausgesprochenen Photophobie, Epiphora und Visusminderung. Therapeutisch konnte man diesen Patienten bisher nur eine perforierende Keratoplastik anbieten, welche jedoch in Folge von Rezidiven wieder zu ausgeprägten Beschwerden führt. Morphologisch zeigen sich oberflächliche, beerenartige Hornhauerhebungen. Histologisch zeichnet sich die gelatinöse Hornhautdystrophie vor allem durch subepitheliale Amyloidablagerungen aus.

In der Literatur sind Störungen der Epithelzellverbindungen insbesondere der Tight Junctions beschrieben. Um diese histologisch darzustellen färbten wir unser Präparat immunhistochemisch mit Antikörpern gegen Claudin-2, Occludin (beides Tight-Junctions-Proteine) sowie E-Cadherine (Adhärenzverbindungs-Protein).

Das Tight-Junctions-Protein Claudin konnte in unserem Präparat nicht nachgewiesen werden. Occludin ließ sich interessanterweise in den Epithelzellen anfärben, es zeigten sich jedoch immer wieder kleine Occludin-negative Abschnitte.

In einer letzten Färbung wollten wir die Adhärenzverbindungen histologisch untersuchen und färbten daher E-Cadherine an. Dieses Protein ließ sich in unserem Präparat deutlich anfärben.

Zusammenfassend fehlt bei der gelatinösen Hornhautdystrophie aufgrund einer Genmutation eine wichtige Komponente der Tight Junctions, weshalb es möglicherweise zu einer Funktionsstörung der Zellverbindungen kommt. Als therapeutische Konsequenz aus diesen histologischen Untersuchungen lässt sich festhalten, dass durch unsere Therapie ein gesundes Epithel gewährleistet werden muss. Daher empfehlen wir bei der gelatinösen Hornhautdystrophie eine Limbo-Keratoplastik durchzuführen.

Literatur

1. Ide T, Nishida K, Maeda N, et al. A spectrum of clinical manifestations of gelatinous drop-like corneal dystrophy in Japan. *Am J Ophthalmol.*, 2004
2. Kinoshita S, Nishida K, Dota A, et al. Epithelial barrier function and ultrastructure of gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Cornea*, 2000
3. Maho Takaoka, Takahiro Nakamura, Yuriko Ban, and Shigeru Kinoshita. Phenotypic Investigation of Cell Junction-Related Proteins in gelatinous Drop-Like Corneal Dystrophy. *IOVS*, 2007
4. Tsujikawa M, Kurahashi H, Tanaka T, et al. Identification of the gene responsible for gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Nat Genet.*, 1999
5. Uhlig CE, Groppe M, Böcker W, Busse H, Saeger W. Bilaterale Hornhautdystrophie. *Ophthalmologie*, 2009
6. Jayne S. Weiss, H. U. Möller, Walter Lisch, Shigeru Kinoshita, Anthony J. Aldave, Michael W. Belin, Tero Kivela, Massimo Busin, Francis L. Munier, Berthold Seitz, John Sulphin, Cecilia Bedrup, Mark J. Mannis, Christopher J. Rapuano, Gabriel Van Rij, Eung Kweon Kim and Gordon K. Klintworth. The IC3D Classification of the Corneal Dystrophies. *Cornea* 2008

Arthrographis kalrae- induzierte mykotische Keratitis

Dr. B. Thomas
Universitäts-Augenklinik Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 400
69120 Heidelberg

Histo.Nr. 29772
1 PAS Schnitt

Anamnese und Klinik

Eine 42-jährige gesunde Patientin hatte sich mit Ihrer eigenen weichen Kontaktlinse am rechten Auge verletzt und entwickelte ein therapieresistentes Hornhautulcus (2-wöchige antibiotische und steroidhaltige Lokalthherapie). Gartenarbeit oder Kontakt mit Erde waren nicht erinnerlich. Bei Erstvorstellung zeigte sich ein zentrales Hornhautulcus (1,0 x 0,8 mm) mit Hornhautödem und endothelialen Präzipitaten. Der Visus betrug 0,1. Eine intensiviertere antibiotische Lokalthherapie wurde eingeleitet. Der erste Abstrich zeigte kein Wachstum von pathogenen Keimen. In den folgenden Tagen stabilisierte sich der Prozess und der Visus stieg auf 0,5 an. Ein erneuter Abstrich ergab spärlich *Candida albicans*. Clotrimazol Augentropfen wurden zur Therapie hinzugefügt. Schließlich wandelte sich das Ulcus in eine kalzifizierte Narbe um (2,4 x 3,6mm, Visus 0,4), welche im weiteren Verlauf operativ entfernt und mit Amnionmembran gedeckt wurde. Ca. zwei Wochen später entwickelte die Patientin zentrale Hornhautinfiltrate, welche zu einem Hornhautulcus führten. Innerhalb nur weniger Tage kam es zur Hornhautulkusperforation. Eine Keratoplastik á chaud war unvermeidlich und die Patientin erhielt intravenös Fluconazol, orales Amphotericin B sowie weiterhin Clotrimazol Augentropfen. Aus der entnommenen Hornhaut konnte *Candida albicans* angezüchtet werden. Eine internistische, dermatologische und gynäkologische Abklärung ergab keinen *Candida*-Fokus.

Zwei Wochen nach der Keratoplastik entwickelten sich am Transplantatrand mykotische Infiltrate trotz systemischer antifungaler Therapie. Des Weiteren hatte sich eine starke Fibrinreaktion in der Vorderkammer entwickelt. Nach weiterer mikrobiologischer Analyse zeigte sich, dass es sich bei dem Pilz nicht wie ursprünglich angenommen um *Candida albicans* sondern um *Arthrographis kalrae* handelte (DNA-Nachweis in der PCR und kultureller Befund). Der Pilz war im Antimykogramm sensibel gegen Voriconazol und eine systemische Serum-Spiegel kontrollierte Therapie wurde eingeleitet. Die mykotischen Infiltrate bildeten sich etwas zurück, eine zweite Keratoplastik konnte jedoch nicht verhindert werden. Mikrobiologische Analyse von Kammerwasser und entnommener Hornhaut ergaben erneut *Arthrographis kalrae*. Um die lokale Voriconazol-Dosis zu erhöhen wurden zusätzlich Voriconazol-Augentropfen 1% hergestellt (Dupuis et al., 2009). Der Hornhautbefund stabilisierte sich. Nach mehreren Monaten systemischer antimykotischer Therapie wurde die systemische Voriconazol-Therapie abgesetzt. Es traten hiernach wieder Hornhautinfiltrate auf, welche sich unter erneuter systemischer Voriconazol-Therapie stabilisierten.

Nach weiteren 9 Monaten musste aufgrund signifikanter systemischer Nebenwirkungen (Haarausfall, Hypokaliämie, Leberwerterhöhung, Parästhesien) Voriconazol abgesetzt werden, lokal wurde die Konzentration der Voriconazol-Augentropfen auf 2% erhöht. Es folgte eine massive

Befundverschlechterung bis hin zu einer Hornhautperforation. Eine dritte Hornhauttransplantation wurde erforderlich. Aus der entnommenen Hornhaut konnte erneut *Arthrographis kalrae* angezüchtet werden, welcher im Antimykogramm weiterhin sensibel auf Voriconazol war.

Ophthalmopathologischer Befund

Das corneale Gewebe (erste Keratoplastik) zeigt eine Infiltration mit Pilzhyphen [septierte Hyphen und Ketten rechteckiger Arthroconidia (= Pilzsporen, die typischerweise durch Segmentierung vorbestehender Hyphen entstehen), 2-4 µm Länge].

Diskussion

Arthrographis kalrae, erstmals 1976 beschrieben, ist ein weltweit vorkommender filamentärer Pilz, der in Erde und Kompost vorkommt. Er ist selten humanpathogen. Bisher wurden lediglich drei oculäre Infektionen in der Literatur beschrieben. Ein Autor beschreibt einen schweren Fall einer Endophthalmitis bei einem chinesischen Bauern, der trotz antimykotischer Therapie sein Auge verlor (Xi et al., 2004). Zwei weitere Patienten wurden aufgrund extremer Photophobie und einer Acanthamöben-ähnlicher Keratitis vorgestellt (Perlman et al., 1997, Biser et al., 2003). Die mikrobiologische Differenzierung von *Arthrographis kalrae* kann sehr schwierig sein. Der kulturelle Befund kann leicht mit anderen Pilzen (z.B. *Candida albicans*) verwechselt werden. Entscheidend ist die PCR-Diagnostik.

Bei der hier vorgestellten Patientin konnte trotz fast 1-jähriger Dauertherapie mit systemischem Voriconazol, die *Arthrographis kalrae* Infektion zwar immer wieder stabilisiert jedoch nicht eliminiert werden. Dies ist umso verwunderlicher da Voriconazol sowohl bei lokaler als auch systemischer Anwendung therapeutische Konzentrationen im Auge erreichen kann und der Pilz die gesamte Zeit sensibel gegen Voriconazol blieb. Die aktuellen Behandlungsstrategien von Pilzinfektionen sind bei weitem nicht optimal: aufgrund der unterschiedlichen Wachstumsmuster der Pilze, der späten Diagnosestellung, der mangelnden Auswahl an effektiven Antimykotika und an der zum Teil schlechten Gewebepenetration der erhältlichen Antimykotika. Voriconazol gehört zu den Triazolen der neueren Generation, welche synthetische Derivate von Fluconazol sind, jedoch mit erheblich breiterem therapeutischen Spektrum. Voriconazol ist als orale und intravenöse Zubereitung erhältlich, jedoch nicht als Augentropfen. Da Voriconazol gegen ein breites Spektrum von Pilzen wirksam ist, ist die frühzeitige lokale und ggfs. systemische Anwendung bei Verdacht auf eine oculäre Pilzinfektion eine sinnvolle therapeutische Option.

Literatur:

1. Biser SA et al. *Cornea* 2004;23:314-7
2. Dupuis A et al. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2009;53:798–799
3. Perlman EM. *Am J Ophthalmol.* 1997;123:547–549
4. Xi L et al. *J Clin Microbiol* 2004;42:4828–4831



XXXVII. Jahrestagung Deutschsprachiger Ophthalmopathologen Tübingen 2009



Fall Nr. 24

Komplikation nach LASIK

S.Eckert

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

Klinik:

Ein 36-jähriger Patient stellte sich in unserer Klinik mit einem schmerzenden, entzündeten rechten Auge vor. Vorangegangen war eine LASIK in der Türkei vor 1 Monat, sowie eine Fremdkörperverletzung vor 1 Woche. Die Untersuchung zeigte eine parazentrale Erosio mit kleinem Infiltrat bei intraokular reizfreiem Befund und einem Visus von 0,8. Es erfolgte eine ambulante lokale antibiotische Therapie sowie ein Abstrich. Bei weiterer Befundverschlechterung mit deutlichem Hornhautinfiltrat und Visusabfall auf 0,3 wurde der Patient 2 Tage später stationär aufgenommen und zudem systemisch mit Cefotaxim therapiert. Bei stagnierendem Befund erfolgte zusätzlich eine antimykotische Behandlung. Nach kurzzeitiger Befundbesserung kam es ca. 1 Woche später zu einer progredienten Verschlechterung mit großem Hornhautinfiltrat, so dass wir eine Flapentfernung durchführen mussten. Die mikrobiologische Untersuchung des Flaps einschließlich Mikroskopie blieb im weiteren Verlauf ohne Hinweis auf Erreger. Bei dann im Stroma erneut progredientem Infiltrat erfolgte schließlich eine perforierende Keratoplastik. Der weitere Heilverlauf war regelrecht, so dass der Patient nach Fadenentfernung wieder einen Visus von 0,8 erreichte.

Histologie:

Makroskopischer Befund:

7x7mm großes Hornhautscheibchen mit Hornhautulcus und Z.n. Flapamputation

Mikroskopischer Befund:

Es zeigt sich ein Querschnitt durch ein Hornhautscheibchen bei dem epitheliale und stromale Hornhautanteile im Sinne einer Flapamputation fehlen. Das Stroma ist infiltriert von akuten und chronischen Entzündungszellen. In der PAS Färbung finden sich zahlreiche Anschnitte von Pilzhyphen. Die Descemetmembran sowie das Endothel kommen regelrecht zur Darstellung.

Diagnose:

Mykotisches Ulcus nach Fremdkörperverletzung bei Z.n. LASIK

Kommentar:

Eine mikrobielle Keratitis nach LASIK ist glücklicherweise extrem selten. Neben Infiltraten finden sich oft deutliche Schmerzen (9). In der Literatur wird eine Häufigkeit von 0,1 % angegeben bei durchschnittlich 5,46 Tagen nach Behandlung (5). Die häufigsten Erreger sind dabei grampositive Bakterien und Mykobakterien (1). Aber

auch atypische klinische Verläufe durch eine Infektion mit Mykobakterien, Actinomyzeten oder Pilzen wurden beschrieben (2,4,7,10,12). Infektionen mit grampositiven Erregern werden meist innerhalb von 7 Tagen nach LASIK manifest und sind mit Schmerzen, Sekretbildung, Epitheldefekten und Vorderkammerreiz verbunden. Mykotische Infektionen präsentieren sich hingegen v.a. mit Rötung und tränenden Augen, während mykobakterielle Infektionen frühestens 10 Tage postoperativ auftreten (1).

LASIK Patienten zeigen noch nach Jahren ein erhöhtes Risiko kornealer Infektionen. Ursache könnte eine Instabilität im Bereich des Flaprandes sein, die zu einer Störung in der epithelialen Schutzbarriere führt (13).

Nach Fremdkörperverletzungen ist zwar eine sichere und effektive Entfernung der Fremdkörper aus der Hornhaut in den meisten Fällen ohne Flapkomplikationen möglich, jedoch kommt es in einzelnen Fällen zu dramatischen Verläufen (11). Um eine bestmögliche Visusrehabilitation bei traumatischer Keratitis nach LASIK zu erreichen, ist eine entsprechend frühe Konsultation des Augenarztes erforderlich, worüber der Patient bereits im Vorfeld aufgeklärt werden muss. Notwendig sind dann ein frühes (möglichst in den ersten 3 Tagen) Anheben des Flaps mit Probengewinnung für die mikrobiologische Diagnostik, sowie die ausgiebige Spülung und adäquate antibiotische Therapie (1,3,7). Bei damit immer noch nicht zu kontrollierender Infektion ist eine Flapamputation und ggf. Keratoplastik nicht zu umgehen (8,10,12). Das Entfernen des Flaps ermöglicht in solchen Fällen die direkte Tropfenapplikation auf das entzündete Areal und kann dadurch beim Abheilen helfen. Eine breite antibiotische Abdeckung ist sinnvoll und atypische Ursachen wie Pilze, Akanthamoeben und Mykobakterien sollten in die Differenzialdiagnose mit eingeschlossen werden (6).

Die Falldarstellung zeigt, dass die mikrobiologische Untersuchung nicht in allen Fällen zu einem Erregernachweis führt und die endgültige Diagnose in diesem Fall erst nach perforierender Keratoplastik durch den Ophthalmopathologen gestellt werden konnte.

Literatur:

- (1) Chang MA, Jain S, Azar DT. Infections following laser in situ keratomileusis: an integration of the published literature. *Surv Ophthalmol* 2004 May-Jun;49(3):269-80
- (2) Chen WL, Tsai YV, Lin JM, Chiang CC. Unilateral Candida parapsilosis interface keratitis after laser in situ keratomileusis: case report and review of the literature. *Cornea* 2009 Jan;28(1):105-7
- (3) Cheung LM, Papalkar D, Versace P. Traumatic late flap dehiscence and Enterobacter keratitis following LASIK. *J Refract Surg* 2006 Apr;22(4):402-4
- (4) Chung MS, Goldstein MH, Driebe WT Jr, Schwartz B. Fungal keratitis after laser in situ keratomileusis: a case report. *Cornea* 2000 Mar;19(2):236-7
- (5) De Oliveira GC, Solari HP, Ciola FB, Lima AL, Campos MS. Corneal infiltrates after excimer laser photorefractive keratectomy and LASIK. *J Refract Surg* 2006 Feb;22(2):159-65
- (6) Holzer MP, Solomon KD, Sandoval HP, Auffarth GU. Diagnose und Therapie der Mykobakteriumkeratitis nach LASIK. *Kasuistik und Literaturübersicht. Ophthalmologe* 2003;100
- (7) Kariman F, Feizi S, Nazari R, Zarin-Bakhsh P. Delayed onset Actinomyces keratitis after laser in situ keratomileusis. *Cornea* 2008 Aug;27(7):843-6
- (8) Kaur H, Maquire LJ, Salomao DR, Cameron JD. Rapid progression of amebic keratitis 1 week after corneal trauma and 1 year after LASIK. *Cornea* 2007 Feb;26(2):212-4
- (9) Knorz MC. Komplikationen der Excimerlaser-Chirurgie zur Behandlung von Refraktionsfehlern. *Ophthalmologe* 2006;103:192-198
- (10) Kohnen T, Schöpfer D, Bühren J, Hufeid KP. Flap Amputation in Mycobacterium chelonae Keratitis after Laser-in-situ Keratomileusis (LASIK). *Klein Monatsbl Augenheilkd* 2003 Sep;220(9):634-7
- (11) Porges Y, Landau D, Douieb J, Levinger S. Removal of corneal foreign bodies following laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 2001 Sep-Oct;17(5):559-60
- (12) Sun Y, Jain A, Ta CN. Aspergillus fumigatus keratitis following laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2007 Oct;33(10):1806-7
- (13) Varssano D, Waisbourd M, Berkner L, Regenbogen M, Hazarbassanov R, Michaeli A. Late-onset laser in situ keratomileusis-related corneal ulcer-a case series. *Cornea* 2009 Jun;28(5):586-8

XXXVII. Jahrestagung der DOP

Tübingen, 18./19. September 2009

Christina Miller

Augenklinik der Universität

Mathildenstraße 8

80336 München

Tel.: 089/ 5160-3811 Fax.: 089/ 5160-5160

Email: christina.miller@med.uni-muenchen.de

Hornhautbeteiligung beim Alagille-Syndrom

FALLBESCHREIBUNG

Ein 37-jähriger Patient wurde am 19. September 2005 in die Universitätsaugenklinik der LMU München zur Mitbeurteilung einer Hornhautdekompensation am linken Auge überwiesen. Anamnestisch beschreibt der Patient seit 2 Jahren eine stetige Visusverschlechterung an diesem Auge. Bei Erstvorstellung hatte der Patient einen Visus von 0,2 ccs. Am linken betroffenen Auge zeigte sich ein Epithel und Stromaödem der Hornhaut. Auffällig war der Befund eines Embryotoxon posterius. Gonioskopisch konnte man die nach anterior verlagerte Schwalbe-Linie erkennen mit Anheftung der peripheren Iris. Zusätzlich zeigten sich eine Korektopie und eine Irisstromahypoplasie. Die Linse war klar. Der Fundus war bis auf einen peripapillären atrophischen Randsaum unauffällig. Die Endothelzellzahl konnte an diesem Auge nicht bestimmt werden. Das rechte Auge zeigte ebenfalls Veränderungen des vorderen Augenabschnittes im Sinne einer Axenfeld -Anomalie; jedoch war die Hornhaut spiegelnd, klar und glatt. Die Endothelzellen waren auf 1161 reduziert, zeigten keine Guttae, jedoch einen Zellpolymorphismus und Zellmegathismus.

Allgemeinmedizinisch war bei unserem Patienten ein Alagille-Syndrom bekannt. 1997 war aufgrund einer bestehenden Leberinsuffizienz eine Lebertransplantation durchgeführt worden. Der Patient war mit Prograf 2,5 mg immunsupprimiert.

Nach einer dreimonatigen Therapie mit Adsorbonac AT und Regepithel AG kam es zu keiner Verbesserung des Hornhautbefundes, sodass am 4. April 2006 eine perforierende Keratoplastik komplikationslos durchgeführt wurde.

HISTOLOGIE

makroskopischer Befund:

Hornhauttrepanat

6,5 mm im Durchmesser großes Hornhauttrepanat mit einer milchigen Trübung

lichtmikroskopischer Befund:

H&E / PAS -Färbung

Hornhauttrepanat zeigt ein großflächig, bullös abgehobenes Epithel. Die epitheliale Basalmembran erscheint teilweise verdickt. Subepithelial erkennt man eine nicht vaskularisierte Pannusbildung, sowie eine fokale Anhäufung von chronischen Entzündungszellen. Die Bowmansche Lamelle ist unauffällig. Das Hornhautstroma zeigt sich verbreitert. Besonders in der Tiefe des Hornhautstromas stellen sich zystische Hohlräume dar. Die Descemet Membran ist intakt mit vereinzelt Exkreszenzen. Das Endothel zeigt sich stark rarefiziert und abgeflacht.

Diagnose: Bullöse Keratopathie mit subepithelialer Pannusbildung, Cornea guttata und Endothelzellverlust im Rahmen eines Alagille-Syndroms mit Axenfeld Anomalie

DISKUSSION

Das Alagille Syndrom, AS (Synonyme: Alagille- Watson-Syndrom, Arteriohepatische Dysplasie)⁶ wurde erstmals 1969 von Alagille et al und später 1973 von Watson und Miller beschrieben. Es hat eine geschätzte Inzidenz zwischen 1/70000 bis 1/100000 Geburten⁷.

Das klinische Bild des AS ist wie folgt definiert.

1. Cholestase aufgrund einer Hypoplasie der intrahepatischen Gallengänge (klin. als Ikterus sichtbar)
2. Pulmonal- und Aortenklappenstenose, Skelettanomalien der Wirbelsäule (sog. Schmetterlingswirbel), der Phalangen (kurze distale Phalangen) und des Gesichtsschädels (flache Stirn, knollige Nasenspitze und dadurch ein dreieckförmiges Gesicht)
3. Die bis jetzt beschriebene okuläre Beteiligung umfasst Hypertelorismus, Strabismus, Refraktionsanomalien, Keratokonus, bandförmige Keratopathie, Irisstromaatrophie, Sklerocornea, Katarakt, Papillenanomalien und Umschichtungen des retinalen Pigmentepithels. In bis zu 95 % der Fälle wird ein Embryotoxon posterius beschrieben¹, in seltenen Fällen eine Axenfeld Anomalie bzw ein Rieger Syndrom⁶.

Die Pathogenese des AS liegt in einem gestörten Signaltransduktionsweg (notch signaling)², der während der Embryonalphase für die Zell-Zell-Kommunikation wichtig ist. Über diesen Notch-Signalweg werden multiple Zelldifferenzierungsvorgänge kontrolliert. Jag 1 und Notch 2 codieren diesen Transmembran-Notch-Rezeptor-Ligand-Komplex. Mutationen dieser Gene folgen einem autosomal-dominanten Erbgang mit variabler Expressivität und inkompletter Penetranz.

Beim AS entstammen die betroffenen Gewebearten der Neuralleiste. Die gestörte Zelldifferenzierung und veränderte Migration und das veränderte Wachstum dieser Neuralleistenzellen^{4,5} werden nun auch zu einer einheitlichen Gruppe der „Neurocristopathien“ zusammengefasst.

Wir beschreiben erstmalig eine Hornhautdekompensation bei Cornea guttata und Endothelzellverlust bei AS. Man könnte davon ausgehen, dass der Endothelzell dystrophie unseres Patienten eine gestörte Entwicklung von Neuralleistenzellen im Sinne einer „Neurocristopathie“ zu Grunde liegt, da die Endothelzellen der Hornhaut der Neuralleiste³ entstammen.

Differenzialdiagnose:

- Fuchs'sche Endotheldystrophie

LITERATUR

1. Hingorani M, Nischal KK, Davies A, Bentley C, Vivian A, Baker AJ, Mieli-Vergani G, Bird AC, Acilimandos WA. Ocular Abnormalities in Alagille Syndrom. *Ophthalmology*. 1999 Feb;106(2):330-7.
2. Alberts, B et. al.: *Molecular Biology of the Cell*. Garland Science, 4. Auflage, 2002
3. Hironori O et al.: Anomalies associated with Axenfeld-Rieger. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* (1999) 237: 730±734
4. Bolande RP (1974) The neurocristopathies. A Unifying Concept of disease arising in neural crest maldevelopment. *Hum. Pathol*. 5:409-429
5. Ozeki H, Shirai S, Ikeda K, Majima A (1996). Posterior embryotoxon in six cases with systemic anomalies. *Jpn J Clin Ophthalmol* 50: 1849-1852
6. Krantz, D. I. et al: Alagille syndrome. *J Med Genet* 1997;34:152-157
7. Elmslie FV, Vivan AJ, Gardiner H, Hall C, Mowat AP, Winter RM: Alagille Syndrome: family studies. *J Med Genet* 1995;32:264-268

XXXVII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)

Tübingen, 18.119. September 2009

Dr. Stefan Koinzer
Klinik für Ophthalmologie
UK-SH Campus Kiel
Haus 25, Arnold-Heller-Str. 3
24105 Kiel

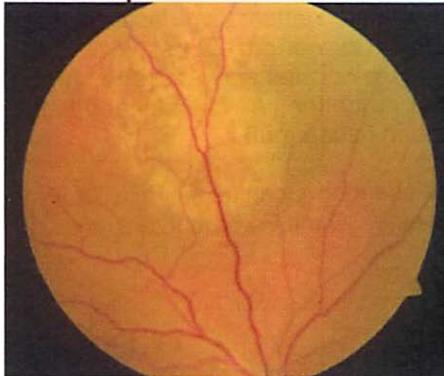
Tagungsprogramm-Nr. 26

PE eines malignen Aderhautmelanoms ein Jahr nach Protonenbestrahlung

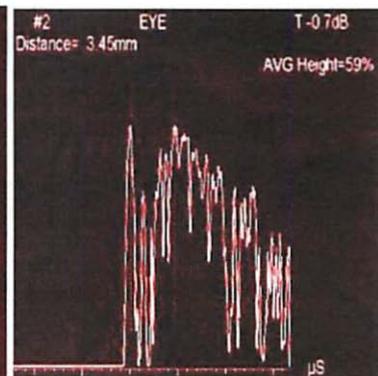
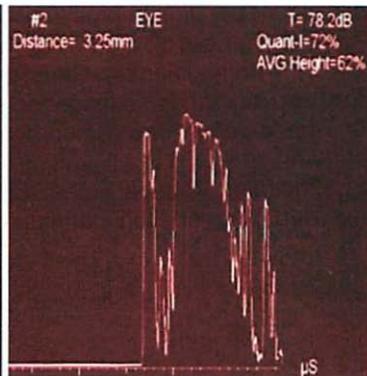
Vorgeschichte:

Eine 52jährige Patientin wurde wegen eines amelanotischen Aderhauttumors (echograph. Prominenz 3,25 mm) am oberen Gefäßbogen durch eine Protonenbestrahlung behandelt. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung war außerdem seit 6 Monaten ein neuroendokriner Tumor des Ileums bekannt, der in Lymphknoten und Leber metastasiert hatte. Dieser war lokal reseziert worden und wurde aufgrund einer geringen Proliferationsaktivität (Ki-67 <1 %) seitdem nur beobachtet (histologisch Positivität für Synaptophysin, Chromogranin A, Serotonin). Ein Jahr nach der Protonenbestrahlung des RA vermaßen wir eine echographische Prominenzzunahme des Aderhauttumors auf 3,45 mm. Zur Abklärung des Zellursprunges und einer evtl. Tumorreaktivierung wurde eine transretinale PE entnommen. Es wurde die Diagnose eines Aderhautmelanoms bestätigt; 8 Monate nach der PE zeigte der Tumor eine klinische Regression, die echographische Prominenz schrumpfte auf 1,6 mm.

Makroskopischer Befund:



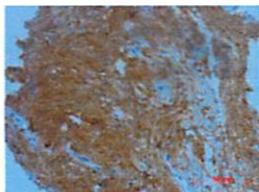
Fundusfoto vor Radiatio



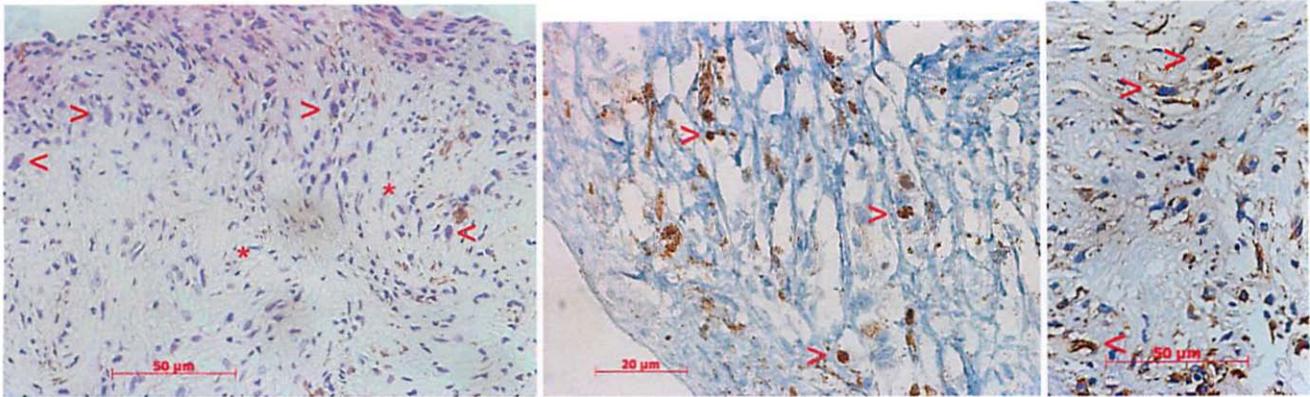
A-Bild-Echographie vor Radiatio und 1 Jahr später vor PE

Mikroskopischer Befund:

Die histologische Untersuchung des Biopsates zeigte fibröses Gewebe mit spindeligen Zellen, die teils fein granuläres Pigment aufwiesen. Diese Zellen waren für Melan A und HMB 45 positiv, aber negativ für Synaptophysin. In der KI-67-Färbung ließen sich einzelne Zellkerne markieren; es lag eine niedrige Proliferationsrate von ca. 1% vor. Eine eigentliche Regression im Sinne untergegangener Zellen oder vermehrter Apoptosekörperchen war nicht nachweisbar. Eine deutliche Sklerose war jedoch vorhanden. Die Immunfärbung für Cleaved Caspase 3 am depigmentierten Schnitt zeigte keine erhöhte Apoptoserate. Signifikante Nekroseareale oder Gefäßschäden konnten nicht nachgewiesen werden. Auf eine Melaninbleiche wurde verzichtet, um das kleine Gewebstück besser zu erhalten; die Auswertung der Immunhistologie muß zytologische Kriterien mit berücksichtigen.



Melan A



HE. Pfeil: vitale Zelle; Stern: intaktes Gefäß

Ki-67-Färbung. Pfeil: markierter Kern

HMB45

Diagnosen:

Aderhautmelanom, gering pigmentiert, ein Jahr nach Protonenbestrahlung (nach Callender nicht mehr sicher zu klassifizieren [1]) mit morphologisch vitalen Tumorzellen und Mitoseaktivität.

Diskussion:

Neuroendokrine Tumoren können mit einer Häufigkeit von ca. 15% in das Auge metastasieren und dabei neben der Aderhaut auch den Vorderabschnitt und die Orbita befallen [5]. Sie können sogar als klinische Primärmanifestation eine Aderhautmetastase entwickeln und pigmentiert sein [3].

Aderhautmelanome können infolge einer Protonenbestrahlung eine leichte reaktive Schwellung zeigen, dann aber dennoch in klinische Regression gehen. Aus einer größeren Serie von 92 enukleierten Augen wird berichtet, dass die Protonenbestrahlung zunächst eine lokale Entzündungsreaktion hervorruft, die im zeitlichen Verlauf zugunsten einer Fibrosereaktion abnimmt. Thrombosierte Gefäße und Nekrosen werden in unbehandelten Melanomen, aber auch während des weiteren Verlaufes nach Protonenbestrahlung beobachtet [4]. Mitosen kommen bei einem Teil der Melanome auch ein Jahr nach Radiatio vor, allerdings seltener als an unbestrahlten Tumoren; ihre Anzahl ist möglicherweise assoziiert mit anderen prognostisch ungünstigen Eigenschaften wie größtem Tumordurchmesser, Mitoseindex u.a. [2]. Morphologisch vitale Tumorzellen sind mitunter ultrastrukturell lethai geschädigt [7]. Auch nach anderen Bestrahlungsarten wurden Mitosen in Aderhautmelanomen gefunden [z. B. 6].

Der erhobene PE-Befund ließ eine eindeutige Zuordnung des Tumors als Melanom zu, da die Färbungen für Melan A und HMB45 positiv waren, während die Synaptophysin-Färbung keine positiven Zellen zeigte. Das Vorhandensein lichtmikroskopisch vitaler Tumorzellen lässt keine prognostische Aussage zu. Prognostisch eher gut ist die Fibrosereaktion zu werten, eher schlecht die Mitoseaktivität, und das Fehlen von thrombosierten Gefäßen. Eine eindeutige Aussage zum Bestrahlungserfolg ist ohne Kenntnis der Ausgangshistologie schwer zu treffen; im vorliegenden Fall zeigt der klinische Verlauf, dass der Tumor sich in Regression befunden haben muß.

Aufgrund der geringen Größe des Biopsates können keine ausreichenden Schnitte für alle DOP-Teilnehmer zur Verfügung gestellt werden. Wir verteilen stattdessen eine CD mit Fotografien.

Literatur:

- 1) Callender GR. Malignant melanotic tumors of the eye, a study of histologic types in 111 cases. *Amer. Acad. Ophthalmol. Otolaryng.* (1931); 36: 131
- 2) Chiquet C, Grange JO, Ayzac L, Chauvel P, Patricot LM, Devouassoux-Shisheboran M. Effects of proton beam irradiation on uveal melanomas: a comparative study of Ki-67 expressions in irradiated versus non-irradiated melanomas. *Sr. J. Ophthalmol.* (2000); 84: 98-102.
- 3) Eagle AC Jr, Ehya H, Shields JA, Shields CL. Choroidal melanosis as the initial manifestation of a pigmented neuroendocrine tumor. *Arch Ophthalmol* (2000); 118(6): 841-845.
- 4) Gragoudas ES, Egan KM, Saornil MA, Warsh SM, Albert DM, Seddon JM. The Time Course of Irradiation Changes in Proton Beam-Irradiated Uveal Melanomas. *Ophthalmology* (1993); 100: 1555-1560
- 5) Isidori AM, Kaltsas G, Frajese V, Kola B, White Locke RA, Plowman PN, et al. Ocular Melanosis Secondary to Garcinoid Tumors: The Utility of Imaging with ¹²⁵I-Mela-Iodobenzylguanidine and ¹¹¹In-DTPA Pentetreotide. *The J Clin Endocrinol Metab* (2002); 87(4): 1627-1633.
- 6) Pe'er J, Siefani FH, Seregard S, Kivela T, Lommalzsch P, Prause JU, et al. Cell proliferation activity in posterior uveal melanoma after Ru-106 brachytherapy: an EORTG ocular oncology group study. *Br. J. Ophthalmol.* (2001); 85: 1208-1212.
- 7) Uffer S. Ultrastructure of proton beam irradiated intraocular melanomas. In: Bornleid N, Gragoudas ES, Höpping W, et al, eds. *Tumors of the Eye: Proc Int'l Symposium, Geneva 1987. Essen 1989. Amsterdam: Kugler; 1991: 525-52.*

XXXVII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)

Tübingen, 18.119. September 2009

Dr. Daniela Süsskind
Department für Augenheilkunde
72076 Tübingen

Tagungsprogramm-Nr. 27
Patient: E., G., geb. 25.08.1925
Histologie-Nr. 33986

Maximal diffuses Ziliarkörpermelanom nach Exoresektion trotz vorheriger Bestrahlung

Vorgeschichte:

Am 31.08.2006 stellte sich eine 81jährige Patientin unserer Sprechstunde vor, die eine langsam progrediente Sehverschlechterung am linken Auge seit Mai 2005 beklagte. Der Visus lag am rechten Auge bei 0,8, am linken Auge bei 0,4. Der Augeninnendruck wurde rechts mit 14mmHg, am linken Auge mit 51mmHg gemessen. Am linken Auge fiel eine Irispigmentierung zwischen 9.30h und 11.30h auf, in der Gonioskopie ein pigmentierter Tumor im Kammerwinkel in diesem Bereich. Die Sonographie bestätigte den Va. Ziliarkörpermelanom mit einer maximalen Prominenz von 4,4mm mit Durchbruch in die Vorderkammer. Es erfolgte eine Ruthenium-Applikator-Behandlung zwischen dem 27.09.-02.10.06. Schon nach der Aufnähung des Applikators kam es zu einer Tumorzellaussaat in die Vorderkammer. Da der Augeninnendruck sich auch unter einer lokaler Dreifachtherapie nicht unter 30mmHg senken ließ erfolgte eine Zyklphotokoagulation am 09.03.07 und eine weitere Zyklkryokoagulation am 15.05.07. Zwischenzeitlich war eine Phakoemulsifikation mit Hinterkammerlinsenimplantation durchgeführt worden. Es kam zu einem erneuten Tensioanstieg auf 32mmHg im Rahmen des Sekundärglaukoms bei Tumorzerfall, so dass die Patientin zur Exoresektion am 21.07.08 stationär aufgenommen wurde. Die Histologie zeigte ein überwiegend nekrotisches Resektat, jedoch auch morphologisch vital anmutende Tumorzellen, die auch noch proliferative Aktivität aufwiesen. Aufgrund dieses Befundes, des weiter abfallenden Visus auf Lichtscheinprojektion und des weiterhin nicht kontrollierbaren Augeninnendruckes bis zu 36mmHg und der progredienten Tumorzellaussaat entschieden wir uns zur Enukleation, die am 04.11.08 erfolgte.

Makroskopischer Befund:

Festes linkes Auge ohne Hinweis auf extrabulbäres Tumorwachstum. Die Bulbusausmasse betragen 21x23x24mm. Die Hornhautausmasse sind 12x11mm und der Nervus opticus ist 2mm lang. Diaphanoskopisch besteht eine erhöhte Durchleuchtbarkeit im ehemaligen Tumorareal nasal oben. Der Bulbus wird schräg durch den durchleuchtbaren Bereich hindurch eröffnet. Die Netzhaut ist anliegend. Makroskopisch besteht der dringende Verdacht auf eine diffuse Tumorzellaussaat.

Mikroskopischer Befund:

Als entscheidender Befund findet sich eine insgesamt stark pigmentierte Neubildung, welche ihre größte Prominenz im Bereich des Ziliarkörpers hat. Diese Neubildung besteht überwiegend aus Zellen mit spindeligen Kernen, die zumeist einen deutlichen Nukleolus offenbaren, hin und wieder auch epitheloide Zellen. Man sieht keine nennenswerten regressiven Veränderungen (Nekrosen). Immunhistochemisch ist die Neubildung deutlich Melan-A und HMB-45 positiv. In der Ki67-Immunhistochemie findet sich eine sehr stark erhöhte proliferative Aktivität (ca. 20-40% der Tumorzellen).

Die Ausdehnung des Tumors im Auge ist so diffus, wie sie diffuser kaum sein kann. Der Kammerwinkel ist über 180° durch Tumor verlegt (sekundärer Winkelblock). Tumorzellen finden sich im Bereich des Trabekelmaschenwerkes sowie auf der Hornhau-trückfläche. Praktisch die gesamte Iris ist von Tumor durchsetzt, Tumorzell-Konglomerate finden sich darüber hinaus auf der Irisrückfläche sowie auf dem Ziliarepithel, ja sogar rasenförmig auf den Resten der Linsenkapsel. Schließlich ist die Netzhaut ringsherum, d.h. auch am hinteren Pol, von Tumor überwachsen, wobei der Tumor stellenweise, insbesondere im Bereich der größeren Netzhautgefäße, in die Retina eingedrungen zu sein scheint. An umschriebener Stelle besteht auch der Eindruck von Tumorzellen innerhalb eines retinalen Gefäßes. Die posteriore Choroidea ist tumorfrei. Im anterioren Bereich scheinen Teile der Pars plicata des Ziliarkörpers und der Pars plana zu fehlen. Hier sind die Tumorzellen auf der „nackten“ Sklera zu finden. Fast schon überraschend findet sich nach den vorliegenden Schnitten kein Hinweis auf ein extrabulbäres Tumorwachstum.

Diagnosen:

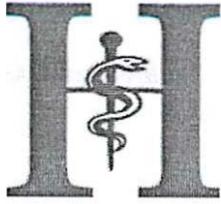
- 1) Rezidiv eines malignen Ziliarkörper-Aderhautmelanoms nach Bestrahlung und Exoresektion. Gemischtzelliger Typ mit deutlicher Spindelzelldominanz, hoher Pigmentierungsgrad, vergleichsweise hoher Proliferationsindex.
- 2) Extrem diffuses intraokulares Wachstum mit tapetenartiger Auskleidung des gesamten Augeninneren.
- 3) Fokale Netzhautinvasion, v.a. Invasion eines retinalen Gefäßes. Kein Hinweis auf Sklerapenetration oder gar extrabulbäres Wachstum.
- 4) Sekundärer Winkelblock

Diskussion:

Das maligne Aderhautmelanom ist der häufigste bösartige intraokulare Tumor beim Erwachsenen mit einer Inzidenz von etwa 1/100000 Betroffenen im Jahr.¹ Mit den uns heute zur Verfügung stehenden Behandlungsmethoden erreichen wir lokale Tumorkontrollraten von über 90%, die dazu führen, dass in den meisten Fällen das Auge und/oder auch ein gewisses Sehvermögen erhalten werden können.² Trotzdem gibt es einige Fälle, insbesondere die grossen Aderhautmelanome, bei denen die Entfernung des tumortragenden Auges notwendig wird. Bei dem berichteten Fall handelte es sich eigentlich um ein mittelgroßes Ziliarkörpermelanom, das von der Größe her gut mit einem Ruthenium-Applikator hätte behandelt werden können. Warum ist es hier unmöglich gewesen das Auge zu erhalten? Ist hier möglicherweise die Brachytherapie fehlgeschlagen? In der COMS Studie wird das Risiko eines Misslingens der Brachytherapie mit 10,3% angegeben.³ Sind hier die Tumorzellen resistent gegenüber der Radiatio oder sind hier Tumorzellen nicht erreicht worden, weil sie ausserhalb des Strahlenfeldes gelegen haben? Das Exoresektat war zumindest größtenteils nekrotisch, zeigte aber noch einzelne proliferierende Tumorzellen, die vielleicht eine Subgruppe von malignen Zellen im Tumor darstellen, die resistent gegenüber der Radiatio sind. Eventuell hat auch schon vor der Aufnähung des Applikators ein diffuses Wachstum vorgelegen, das nicht erkannt wurde und auch nicht mit in den Bestrahlungsplan mit einbezogen worden war. Oder es waren schon einige Tumorzellen im Auge gestreut, die nicht gesehen worden waren, weiter proliferiert sind und schließlich die enorme diffuse Ausbreitung im Augeninneren verursacht haben. Zumindest zeigt dieser Fall, dass es manchmal unmöglich ist ein Auge mit einem von der Größe her erwartungsgemäß gut therapierbaren malignen Aderhautmelanom zu erhalten, da unsere Behandlungsmethoden nicht ausreichen, um alle Tumorzellen zu erreichen.

Literatur:

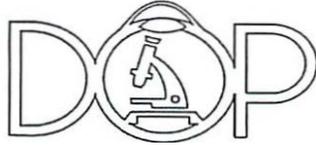
- 1) Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973-1997. *Ophthalmology* 2003;110:956-961
- 2) Gragoudas E, Li W, Goitein M, Lane AM, et al. Evidence-based estimates of outcome in patients irradiated for intraocular melanoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1665-1671.
- 3) The GOMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma IV. Local treatment failure and enucleation in the first 5 years after brachytherapy. GOMS report No. 19. *Ophthalmology* 2002;109:2197-2206



HELIOS Kliniken Schwerin

Augenklinik

Direktor: Prof. Dr. F. Wilhelm



XXXVII. Jahrestagung der Deutschsprachigen
Ophthalmopathologen (DOP)
Tübingen, 18./19. September 2009

Patient: A.G.
geb. 01.12.1962
OP-Datum: 27.04.2009
Histo-Nr.: 8500/09 und 8752/09
I histologisches Schnittpräparat (HE-Färbung)

Cornelia Werschnik
HELIOS Kliniken Schwerin
Augenklinik
Wismarsche Str. 393-397
19049 SCHWERIN

Verdacht auf Aderhautmelanom

Anamnese:

Ein 36-jähriger Patient gab seit zwei Monaten Flimmersehen und seit zwei Wochen eine zunehmende Sehverschlechterung des rechten Auges mit Kopfschmerzen in der rechten Schläfenregion an. Außerdem klagte er über Rückenschmerzen und hatte Schluckbeschwerden. Außerdem hatte er vor zwei Monaten eine Leistenhernien-OP gehabt.

Ophthalmologischer Befund:

Der Visus betrug lux projectio falsa rechts und 1,25 links bei beidseitsseitiger Tensio von 10 mmHg. Ophthalmoskopisch zeigte sich rechts eine große Aderhautprominenz mit Begleit-Ablatio retinae und subretinaler Blutung. Sonographisch und im Orbita-MRT bestätigte sich der Verdacht auf eine große solide Aderhautläsion, die Papille umgebend, unter der hämorrhagisch abgehobenen Netzhaut mit V.a. Skleradurchbruch medial. MRT-NB: V. a. zwei winzige Kleinhirnmetastasen.

Klinische Verdachtsdiagnose:

V.a. großes Aderhautmelanom mit Begleitablatio retinae
DD Metastase bei unbekanntem Primärtumor

Operation:

Am 19.07.1985 wurde eine Enucleatio bulbi mit langem Optikusstumpf komplikationslos durchgeführt.

Histologische Beurteilung:

Makroskopisch fand sich ein Bulbus mit 1,6 cm langem Optikusstumpf. Zirkulär um Papille war ein wolkiger solider 1,2 x 0,9 x 1,0 mm großer Tumor mit Netz- und Aderhautabhebung erkennbar.

Mikroskopisch zeigten sich um den Sehnerveneintritt atypische Epithelproliferate mit drüsenartigem Baumuster. Es bestanden z. T. bizarre schlitzförmige Lichtungen, z.T. solide Tumormassen und abschnittsweise papilläres Baumuster. Die Kern-Plasma-Relation war verschoben und die großen pleomorphen ovalären Zellkerne zeigten deutliche Nukleoli. Es fanden sich zahlreiche Mitosen und Nekrosen. Ein Großteil der Tumormasse war nekrotisch und hatte die Choroidea und Retina aufgebraucht. Ein Skleradurchbruch war nicht erkennbar. Auch die Abtragungsstelle am N. opticus war tumorfrei.

Immunhistochemisch zeigten die Tumorzellen eine deutliche Expression von CK 7 und CK 20 und eine schwache Expression von CDX2. CK17 wurde nur von Einzelzellen exprimiert. Es fand sich keine Expression von TTF-I, HMB 45 und MART 1.

Diagnose: Intraokuläre metastatische Infiltrate eines gering differenzierten Adenokarzinoms mit Netzhaut- und Choroidea-Destruktion

Weiterer Verlauf:

- Bei einer pertrochantären Femorfraktur wurde eine geschlossene Reposition und Osteosynthese durch Femurnarknagel durchgeführt. Eine histologische Probeentnahme ergab ebenfalls eine Knochenmetastasierung und somit handelte es sich um eine pathologische Fraktur.
- Im weiteren Staging fanden sich außerdem Metastasen in der Lunge, Lymphknoten, Leber, Nieren und Pleura ausgehend von einem Oesophaguskarzinom.
- Es erfolgte eine palliative Chemotherapie mit 5FU / Cisplatin und eine hochpalliative Strahlentherapie ossärer Metastasen im unteren BWS-, oberen LWS-Bereich (Herddosis 12 Gy)
- Trotz Chemotherapie kam es zu einer massiven Tumorprogression mit zunehmender Rückenschmerzsymptomatik. Eine orale Nahrungsaufnahme war auch nicht mehr möglich.
- Der Patient verstarb nach Verschlechterung der zerebralen Situation und zunehmendem Leberversagen bei Therapierefraktarität seines ausgedehnten malignen Grundleidens 3 Monate nach Diagnosestellung.

Kommentar:

Metastasen extraokulärer Primärtumoren in das Auge sind die häufigsten intraokularen Tumoren und immer ein Hinweis auf ein spätes Stadium einer generalisierten malignen Erkrankung [1,8]. Uveametastasen sind die häufigste Form der intraokulären Metastasen [2]. Die Streuung erfolgt hämatogen, da es intraokular keine Lymphabflußkanäle gibt [1]. Bei einem Drittel der Patienten ist bei Erstvorstellung kein Primärtumor bekannt [2]. Die Mamma stellt die Hauptlokalisierung des Primärtumors gefolgt von der Lunge und dem Gastrointestinaltrakt dar [3]. Es lassen sich nur wenige Literaturquellen über intraokuläre Metastasen bei gastrointestinalem Primärtumor finden [4,5,6,7]. Bei unserem sehr jungen Patienten, der vor 2 Monaten noch wegen einer Hernien-Operation in Behandlung war, erwartete niemand ein solch ausgeprägtes und bereits in den gesamten Körper metastasiertes Tumorleiden. Unter dem Verdacht auf ein großes Aderhautmelanom mit Optikusbeteiligung und Skleradurchbruch sowie rechtsseitigen periorbitalen Schmerzen entschlossen wir uns zu Enukleation des fast blinden Auges. Die Behandlung von intraokularen Metastasen erfolgt meist durch perkutane Bestrahlung, Chemotherapie, Hormonbehandlung, aber auch durch stereotaktische Strahlentherapie und Brachytherapie oder eventuell durch eine lokale Tumorexzision bei unilateralem solitärem Befall außerhalb der Fovea mit relativ guter kurzfristiger Prognose bezüglich des Visus [2]. Bei großen unkontrolliert wachsenden Metastasen mit Schmerzen ist die Enucleatio bulbi die einzige verbleibende therapeutische Konsequenz [1,8]. Insgesamt bleibt die systemische Prognose aber schlecht. Bei unserem Patienten kam es auch trotz palliativer Chemotherapie und Bestrahlung zur Schmerzlinderung zu einer schnellen und massiven Tumorprogression und letztlich zum Ableben.

Literatur:

1. Lommatzsch A P: Metastatische Tumoren der Aderhaut und Netzhaut In: Lommatzsch P K (Hrsg.): Ophthalmologische Onkologie. Enke Verlag Stuttgart, 1999;374-80.
2. Oe Potter P, Disneur O Cl al.: Ocular manifestations of cancer. *J Fr Ophthalmol* 2002 Feb;2S(2):194-202.
3. Shields J A, Shields C L et al.: Fine-needle aspiration biopsy of suspected intraocular tumors. *The 1992 Urwick Lecturc. Ophthalmology* 1993;100: 1677-84.
4. Pajar R, Majláth G cl al.: intraocular metastasis of jejunal tumor. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1974 Nov;16S(S):796-800.
5. Imamura Y, Suzuki M et al.: Gastric signet ring cell adenocarcinoma metastatic to the iris. *Am J Ophthalmol* 2001 Mar; 131 (3):379-81.
6. Kaushik S, Gupta V et al.: Disseminated metastasis following periamputary cancer resection masquerading as uveitis. *Indian J Ophthalmol* 2005 Mar;53(1):57-9.
7. Kiuchi K, Kimoto T et al.: Case with metastasis of a squamous esophageal cancer of the iris with resemblance to hypopyon. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2007 Sep;111(9):735-40.
8. Naumann G O H (Hrsg.): Pathologie des Auges I. Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York, 1997;806-8.

Danksagung:

Für die Herstellung der Schnitte, Folios und die histologische Mitbeurteilung der Präparate bedanke ich mich bei Herrn CA Or. R. Hinze und Herrn OA Or. G. Wöhlke und Herrn Or. M. Wöhlke (Institut für Pathologie, HELIOS Kliniken Schwerin).

XXXVII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)

Tübingen, 18./19. September 2009

Dr. Martin Spitzer
Department für Augenheilkunde
72076 Tübingen

29

Patient: S., E., geb. 03.09.1953
Histologie-Nr. 34208

Überraschung nach Bulbusruptur

Vorgeschichte:

Im Oktober 2007 wurde eine 54jährige geistig behinderte Patientin notfallmäßig wegen einer Bulbusruptur am rechten Auge aufgenommen. Intraoperativ zeigte sich eine durchgetrübte und weitestgehend vaskularisierte Hornhaut unklarer Ätiologie. Als Ursache wurde intraoperativ ein sehr weit fortgeschrittener Keratokonus vermutet. Temporal oben am Limbus zeigte sich über drei Uhrzeiten eine Bulbusruptur mit Verletzung von Sklera und Hornhaut sowie Prolaps von Glaskörper. Eine wesentliche Einblutung ins Augeninnere war nicht festzustellen. Bei anamnestischer Blindheit erfolgte die Entscheidung zur primären Enukleation, da mit keinerlei funktioneller Besserung zu rechnen war. Der Eingriff wurde komplikationslos durchgeführt. Der postoperative Verlauf gestaltete sich problemlos. Der entnommene Bulbus wurde in das ophthalmopathologische Labor eingesandt.

Makroskopischer Befund:

Festes, rechtes Auge mit sichelförmiger Hornhaut-Sklera-Perforation. Hornhaut durchgetrüb. Ausmaße etwa 29 x 25 x 23 mm. Hornhaut 12 x 10 mm, Optikus 2 mm. Diaphanoskopisch fand sich keine Durchleuchtbarkeit. Etwa horizontale Eröffnung durch die Ruptur: totale Netzhautablösung bei massiver subretinaler Blutung. Verdacht auf verkalkte Linse im hinteren Glaskörperraum. Im Bereich der peripheren Hornhaut, an der dünnsten Hornhautstelle, war das Auge eröffnet, ohne dass es zu einem wesentlichen Gewebeprolaps gekommen war.

Mikroskopischer Befund:

Es fand sich ein in vielerlei Hinsicht verändertes und auch vergrößertes Auge. Die Sklera zeigte sich deutlich verdünnt. Im Bereich der peripheren Hornhaut, an der dünnsten Hornhautstelle fand sich eine Eröffnung des Auges ohne wesentlichen Gewebeprolaps. Die Hornhaut war durchgehend von Epithel bedeckt. Die Bowmann'sche Schicht war vollständig destruiert. Im oberflächlichen Stroma fanden sich reichlich Gefäßanschnitte. Zusätzlich waren auch epithelial ausgekleidete, optisch leere Hohlräume nachweisbar. Das oberflächliche Stroma war ausgiebig durch Lymphozyten infiltriert.

Die Descemet'sche Membran wies eine gleichmäßige Dicke auf, wobei aber das Endothel fast vollständig verloren gegangen war. An verschiedenen Stellen der Descemetmembran fanden sich Einrollungen im Sinne von Haab'schen Leisten (**Abb. 1**). Eine ausgeprägte retrokorneale Membranbildung war nachweisbar sowie eine Endothelisierung des Kammerwinkels. Das Trabekelmaschenwerk war nur schlecht abgrenzbar und die Iris peripher sehr dünn. Zentral fand sie eine fibrotische Membran auf der Irisrückfläche. Der Ziliarkörper war vergleichsweise noch gut erhalten. Die Linse war fragmentiert. Es fanden sich reichlich Wedl'sche Blaszellen und Morgagni'sche Kugeln, darüber hinaus kalzifizierte Areale. Es fand sich eine massive choroidale Blutung, aber keine wesentliche subretinale Blutung. Bedingt durch die chorioidalen Blutungen war die Netzhaut abgehoben, die teilweise deutlich degeneriert war. Vor allem erschienen die Ganglienzellen deutlich vermindert. Die Papille wies eine deutliche glaukomatöse Exkavation auf.

Diagnose: Bulbusruptur bei degeneriertem Bulbus bei unbehandeltem kongenitalem Glaukom

Diskussion:

Bei diesem rupturierten Bulbus handelte es sich höchstwahrscheinlich um einen vergrößerten Bulbus bei kongenitalem beziehungsweise früh-infantilem Glaukom. Aus der Anamnese war diesbezüglich nichts bekannt. Die Patientin war geistig behindert und wurde möglicherweise deshalb keiner genaueren diagnostischen Abklärung im Kindesalter zugeführt. Für das kongenitale Glaukom sprechen bei diesem Fall die typischen Haab'schen Leisten. Die Veränderungen des Kammerwinkels und der Hornhaurückfläche sowie die glaukomatöse Optikusatrophie. Als sekundäre Veränderungen ist es zu einer Hornhautdegeneration (unter Ausbildung intrakornealer Epithelzysten) sowie zur Linsenluxationen in den Glaskörperraum und zum Linsenumbau gekommen. Aufgrund der erheblichen Verdünnung der Sklera sowie der Cornea war die äußere Augenhülle vermutlich deutlich geschwächt, so dass eine Bulbusruptur begünstigt war. Es fand sich kein Hinweis auf eine sympathische Ophthalmie oder einen intraokularen Tumor. Aus der retrospektiven histo-pathologischen Sicht war der Entschluss zur primären Enukleation berechtigt. Kongenitale Glaukome gehen häufig mit generalisierten Erkrankungen einher. Dies war mit hoher Wahrscheinlichkeit auch bei unserer Patientin der Fall. Welche konkrete Störung allerdings zu der schweren geistigen Behinderung der Patientin geführt hat, konnte von uns leider nicht eruiert werden.

Literatur:

1. Barkan O. Pathogenesis of congenital glaucoma: gonioscopic and anatomic observations of the anterior chamber in the normal eye and in congenital glaucoma. *Am J Ophthalmol* 40:1. 1955.
2. Cibis GW, Tripathi RC: The differential diagnosis of Descemet's tears (Haab's Striae) and posterior polymorphous dystrophy bands: A clinicopathologic study. *Ophthalmology* 89:614, 1982.
3. Hoskins HD, Shaffer RN, Hetherington J: Anatomical classification of the developmental glaucomas. *Arch Ophthalmol*; 102: 1331, 1984.
4. Naumann GOH. *Pathologie des Auges*. Springer; 2. Auflage 1997.
5. Yanoff M, Sassani JW. *Ocular Pathology*, Mosby, 6th Edition, 2009.

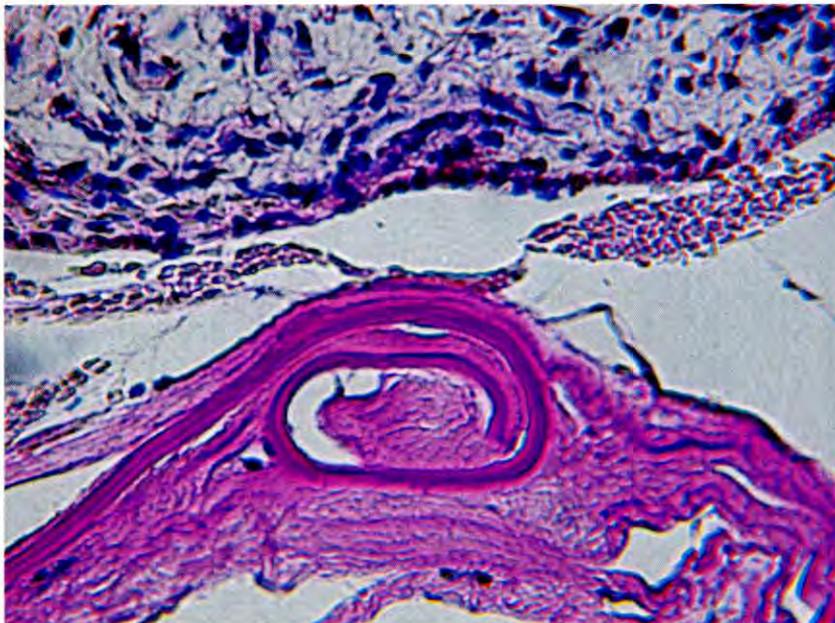


Abb. 1: Haab-Leiste. PAS-Färbung.

**XXXVII. Jahrestagung der DOP****Tübingen, 18./19. September 2009**

Nona Lakotka, Augenklinik, Charité Campus Benjamin Franklin, Berlin
nona.lakotka@charite.de

Makulärer exsudativer Tumor**Klinik/Anamnese:**

Eine 86 Jahre alte Patientin stellte sich mit einer seit 6 Monaten bestehenden zunehmenden Sehverschlechterung am linken Auge vor. Es zeigte sich ein zentral liegender Tumor mit subretinaler Blutung und Begleitablatio (echographische Ausdehnung 4,2 x 6,0 mm, Prominenz 4,4 mm, niedrigreflektives Binnenecho). Der Visus betrug rechts 0,6 und links HBW. Am linken Auge zeigte sich eine Drusenmakulopathie. Es liegt bei der Patientin ein im 2003 chirurgisch behandeltes Cervix-Karzinom vor. Im CT fand sich etwa 5 x 2 mm große pathologische KM-Anreicherung, V.a. oculäre Metastase. Eine Ruthenium-Brachytherapie mit Tumorspitzendosis von 106 Gy und Sklerakontaktdosis 440 Gy wurde bei V.a. AHMM DD AH-Metastase eines Cervix-Karzinoms durchgeführt. Bei der Kontrolluntersuchung nach 6 Monaten zeigte sich prominenter Tumor mit Ablatio im Tumorbereich und Blutung peripher der Läsion, sowie alte organisierte Blutung. Echographisch ließ sich eine Prominenz zwischen 3,69 bis 4,17 mm nachweisen. 6 Monate später zeigten sich am linken Auge eine Rubeosis, eine Cataracta complicata und ein Sekundärglaukom mit dem Augeninendruck von 70 mmHg. Der Visus betrug fragliche Lichtprojektion. Wegen limitierter Visusprognose und erschwerter Tumorkontrolle wurde die Eukleation durchgeführt.

Pathologie:

Makroskopisch: linker Bulbus, 22x21x22 mm, Hornhaut 11x9,5 mm, N. opticus 1,2 mm. Mittelstück und obere Kalotte werden eingebettet.

Mikroskopisch: *Hornhaut/Vorderkammer:* Die Hornhaut ist artifiziell eingesunken, zeigt ein zum Teil fehlendes Hornhautepithel und eine anteriore Stromavaskularization mit entzündlicher Infiltration peripher. Endothel und Descemet sind im Wesentlichen regelrecht. *Iris/Ziliarkörper:*

Die Linse zeigt kataraktogene Veränderungen. Die Iris ist atroph mit Rubeosis. Das Pigmentblatt ist zum Teil nekrotisch. Der Ziliarkörper ist etwas atroph. *Hinterer Augenabschnitt:* Nach posterior schließt sich eine komplette Ablatio retinae mit subretinalem Exsudat an. Die Netzhaut zum Teil massiv gliotisch verändert, zum Teil sind die Strukturen aber noch sehr zu erkennbar, sogar Photorezeptorauseßenglieder. Im subretinalen Exsudat finden sich einzelne Makrophagen und Schaumzellen sowie makulär ein relativ amorpher subretinaler, zellarmer, zum Teil gut vaskularisierter Tumor. Das Stroma ist zum Teil fibrös organisiert. Die Zellen im Stroma sind zum Teil Entzündungszellen, zum Teil fibrozytenartige und fibroblastenartige Zellen. Eingesprengt sind auch pigmentierte Zellen, die migriertem RPE entsprechen könnten. Umgeben ist der Tumor von reichlichen Blutungsarealen mit Exsudation. Der Tumor reicht bis an die Bruchmembran, die jedoch durchgängig erhalten ist, wobei das RPE in diesem Gebiet vollständig fehlt. Im Bulbuszentrum finden sich noch Glaskörperreste. Der Sehnerv ist gliotisch verändert. Die Aderhaut scheint zum Teil verdichtet und ist relativ reich an fusiformen Melanozyten, jedoch ohne ausgeprägte Entzündungszeichen.

CD31: Nachweis der Gefäße.

Melan-A und S-100: negativ im Bereich des Tumors.

Beurteilung:

Die histologische Diagnose ließ letztlich im Sinne eines Pseudotumor Junius-Kuhnt (Disziforme Narbe) mit einer Rubeosis, Ablatio und Katarakt stellen. Es fanden sich keine Hinweise auf eine Neoplasie.

**XXXVII. Jahrestagung der DOP****Tübingen, 18./19. September 2009**

Gregor Willerding, Augenklinik, Charité Campus Benjamin Franklin, Berlin
gregor.willerding@charite.de

Exsudative AMD**Klinische Diagnose:**

RA: Grosses Aderhautziliarkörpermelanom mit Vorderkammereinbruch, Cat complicata, Z.n. 3x Lucentis bei AMD (zuletzt 3 Monate zuvor), Visus 0.1

LA: RPE-Rip bei AMD, Visus 20/63

Pathologie:

Es findet sich ein linkes Auge, 22 x 21 x 26 mm, Hornhaut 12 x 11,5 mm, N. O. 7 mm. Der Bulbus wird horizontal eröffnet.

Mikroskopie:

Es findet sich ein hochprominenter peripherer Aderhauttumor, der die Irisbasis infiltriert und die Vorderkammer invadiert. Der Tumor besteht überwiegend aus z. T. pigmentierten Epitheloidzellen, z.T. mehrkernig, und es findet sich eine begleitende Netzhautablösung. Weite Teile der posterioren Netzhaut liegen jedoch an. Die Hornhaut erscheint regelrecht, eine diffuse Vorderkammerbeteiligung zeigt sich nicht. Die Linse zeigt kataraktogene Veränderungen. Im Bereich der Makula findet sich eine Ansammlungen subretinaler Flüssigkeit bei gut erhaltener Netzhautstruktur sowie eine prominente fibrovaskuläre Typ I-Membran mit irregulär proliferierendem RPE und ausgedehnten basal laminar deposits. Schnitte durch den Optikus sind im wesentlichen regelrecht.

Hinweise auf ein extraokuläres Wachstum finden sich auf den vorliegenden Schnitten nicht.

Green and Enger, 1993 W.R. Green and C. Enger, Age-related macular degeneration histopathologic studies: The 1992 Lorenz E. Zimmerman Lecture, Ophthalmology 100 (1993), pp. 1519–1535

Grossniklaus and Green, 2004 H.E. Grossniklaus and W.R. Green, Choroidal neovascularization, American Journal of Ophthalmology 137 (2004), pp. 496–503.

Curcio CA, 2005, Imaging maculopathy in post-mortem human eyes Vision Res. 2005 Dec;45(28):3496-503

XXXVII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)

Tübingen, 18./19. September 2009

PD Dr. Sabine Aisenbrey
Department für Augenheilkunde
72076 Tübingen

Tagungsprogramm-Nr. 32

Histologie-Nr. 35023

Disciforme Makuladegeneration

Vorgeschichte:

Zur Untersuchung gelangt ein in Formalin fixiertes Auge, das uns aus der Charlottenklinik, Stuttgart, zur Untersuchung gesandt worden war.

Die Patientin hatte sich im Februar 2009 vorgestellt mit einer Rötung des rechten Auges und Schmerzen im Orbitabereich. Anamnestisch hatte die Patientin etwa 4 Jahre zuvor eine „Netzhautblutung“ gehabt. Bei Erstvorstellung lag eine dichte Vorderkammerblutung vor. Auffällig war eine Irisretraktion nasal oben. Funduskopisch zeigte sich eine hochblasige Raumforderung des Ziliarkörpers und der Aderhaut von 12h bis 5h. Die Patientin lehnte eine Bulbus erhaltende Therapie ab. Das Auge wurde daher unter dem dringenden Verdacht auf ein Ziliarkörpermelanom enukleiert.

Makroskopischer Befund:

Es handelt sich um ein menschliches rechtes Auge ohne Skleraeröffnung mit den Ausmaßen von 24 x 24 x 24 mm. Die Hornhaut misst 12 x 11mm; der N. opticus 3 mm. Äußerlich zeigen sich keine Hinweise auf einen Tumor. Die Pupille ist leicht entrundet.

In der Diaphanoskopie findet sich eine hinter dem Äquator beginnende bis zum Limbus ziehende Verschattung.

Makroskopisch zeigt sich eine weitgehend solide, schwärzliche Prominenz mit typischem Aspekt eines Melanoms des Ziliarkörpers und der anterioren Choroidea.

Am hinteren Pol zeigen sich ausgeprägte weißliche Veränderungen.

Mikroskopisch Befund:

Am hinteren Pol zeigt sich eine deutliche Degeneration der äußeren Netzhautschichten mit Ausbildung einer dicken subretinalen Fibrosemembran. Das retinale Pigmentepithel ist destruiert und weist eine auffällige Vakuolenbildung mit drüsenartiger Formation auf. Die Bruch'sche Membran ist verdickt und wiederholt in ihrer Integrität unterbrochen.

Es findet sich darüber hinaus eine endophytisch wachsende Neubildung, die den Ziliarkörper und die anteriore Choroidea umfasst.

Ophthalmologische Diagnosen:

1. Disciforme altersabhängige Makuladegeneration.
2. Malignes Aderhaut-/ Ziliarkörpers-Melanom mit exsudativer Begleitablatio.

Diskussion:

Die altersabhängige Makuladegeneration als sich selbst akzelerierender pathologischer Prozess ist oft nur schwer insbesondere in frühen Stadien klinisch von einem altersphysiologischen involutiven Prozess der Makula zu unterscheiden. Die exsudative Spätform, die im Spontanverlauf aus der choroidalen Neoaskularisation entstehende Junius-Kuhntsche Makulopathie bzw. später die nach Spontaninvolution sich ausbildende disziforme Narbe sind in der klinischen Diagnostik offensichtlicher. Die genauen pathophysiologischen Abläufe sind aber weiter noch nicht ganz geklärt. Zahlreiche histopathologisch Untersuchungen des RPE-Choroidea-Aderhautkomplexes an enukleierten Augen liegen vor; die AMD stellt hier in der Regel eine retrospektive Zufallsdiagnose dar. Die klinische Verdachtsdiagnose Malignes uveales Melanom kann nach Eukleation in 0,75% bis 20% der Augen histologisch nicht bestätigt werden. Bei einem kleinen Teil der Läsionen handelt es sich um eine disziforme Makuladegeneration. In einem einzelnen Fallbericht wurde demgegenüber anhand einer chirurgisch extrahierten subretinalen Neovaskularisationsmembran bei Makulablutung ein choroidales Aderhautmelanom nachgewiesen. In dem hier demonstrierten Präparat handelt es sich um zwei voneinander unabhängige Pathologien, einem malignen Ziliarkörpermelanom und einer altersabhängigen Makuladegeneration im Spätstadium. Eindrucksvoll stellen sich die im Gegensatz zu aktiven Neovaskularisationen selten beschriebenen späten Veränderungen dar: die infolge pathologischer Extrazellulärmatrixproduktion entstandene Verdickung und Strukturveränderung der Bruch'schen Membran, die Atrophie von RPE Zellen und Vakuolisierung im basalen Bereich sowie den in dem hier vorliegenden Präparat untypischen drüsenoiden Konfigurationen und Basalmembranfragmenten. Die inflammatorische Komponente der Genese der AMD ist inzwischen etabliert. Auch in diesem Präparat einer sehr späten Manifestation lassen sich noch lokalisierte Makrophageninvasionen insbesondere im Bereich der fibrosierten CNV und der destruierten Bruch'schen Membran darstellen.

Nebenbefundliche histologische Veränderungen der Makula tragen zum weiteren Verständnis der Pathologie der AMD bei und sollten im Rahmen der histologischen Untersuchung des (malignen) Hauptbefundes Beachtung finden.

Literatur:

1. Dastgheib K, Green WR. Granulomatous reaction to Bruch's membrane in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 813-818.
2. Feeney-Burns L, Burns RP, Gao CL. Age-related macular changes in humans over 90 years old. *Am J Ophthalmol* 1990; 109: 265-278.
3. Green WR, Enger C. Age-related degeneration: Histopathologic studies. *Ophthalmology* 1993; 100: 1519-1535.
4. Green WR, Key SN III. Senile macular degeneration: histopathology study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1977; 75: 180-254.
5. Green WR, McDonnell PJ, Yeo JH. Pathologic features of senile macular degeneration. *Ophthalmology* 1985; 92: 615-627.
6. Grossniklaus HE, Wilson DJ, Bressler SB, Bressler NM, Toth CA, GreenWR, Miskala P. Clinicopathologic studies of eyes that were obtained postmortem from four patients who were enrolled in the Submacular Surgery Trial: SST report No. 16. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 93-104.
7. Messmer EP, Ruggli GH, Apple DJ, Naumann GOH. Spezielle Pathologie der Retina. Altersabhängige Makuladegeneration. In: Naumann GOH. *Pathologie des Auges*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York. 1997; 1989-1098.
8. Sarks SH. Ageing and degeneration in the macular region: A clinicopathologic study. *Br J Ophthalmol*. 1976; 60: 324-341.
9. Sassani J, Blankenship G. Disciform choroidal melanoma. *Retina* 1994; 14: 177-180.
10. Shen JK, Dong A, Hackett SF, Bell WR, Green WR, Campochiaro PA. Oxidative Damage in age-related macular degeneration. *Histol Histopathol* 2007; 22: 1301-1308.
11. Spraul CW, Lang GE, Grossniklaus HE, Lang GK. Histologic and morphometric analysis of the choroid, Bruch's membrane, and retinal pigment epithelium in postmortem eyes with age-related macular degeneration and histologic examination of surgically excised choroidal neovascular membranes. *Surv Ophthalmol* 1999; 44: 10-32.



**Histologisches Labor
Ophthalmopathologie**

Dr. Manuel M. Hermann
Telefon: +49 221 478-7719 oder -4343
Telefax: +49 221 478-88722
manuel.hermann@gmx.de

**XXXVII. Tagung der „Deutschsprachigen Ophthalmopathologen“ (DOP)
Tübingen, 18./19. September 2009**

Patientin: M. H., geb. 1925
OP-Datum: 21.02.2007
HISTO-Nr.: P07/104

Subretinaler Aderhaut/RPE-Patch bei AMD

Klinik und Verlauf:

Die 81-jährige Patientin stellte sich wegen einer langsam progredienten Visusminderung bei seit 5 Jahren bekannter AMD vor. Außer einer Cataract-Operation in 2002 waren keine ophthalmologischen Eingriffe erfolgt. Visus N bds. 0,2 bzw. log(MAR) 0,7 ohne Metamorphopsien im Amsler-Test. Bds. reizfreier Vorderabschnitt. Funduskopisch zeigte sich bds. eine trockene AMD mit zentralem Atrophieareal, weichen Drusen und feinkörnig pigmentiertem Randsaum, sowie mikroperimetrisch eine bds. parafoveale Fixation. Angiographisch fand sich eine bds. weitgehend intakte choroidale Perfusion um den jeweiligen Fixationsbereich ohne Nachweis einer CNV.

Der Patientin wurde eine autologe Translokation von Choroidea und RPE („AH/RPE-Patch“) angeboten und kritisch dargelegt (1). Die Patientin entschied sich für die Operation am LA. Am ersten postoperativen Tag zeigte sich im Patch-Bereich subretinales Blut. Ansonsten lag die Netzhaut unter Silikonöl an. Visus: FZ. In der Nacht auf den vierten postoperativen Tag verstarb die Patientin an einer Lungenembolie unter Heparin-gabe im Heimatkrankenhaus. Nach Einwilligung der Angehörigen erfolgte eine Sektion zur Sicherung der Todesursache.

Makroskopischer Befund:

Erhalten wurde ein schwach tonisiertes linkes Auge (L24,5 x B25.5 x H26.0 mm³) mit Skleranähten (Pars Plana) und kaum getrübter Cornea (12.0 x 12.5). Die Transillumination ist intakt und zeigt einen PE-Defekt temporal oben. Nach Abpräparation der oberen und unteren Kalotte findet sich ein ölgefülltes Auge mit deutlich sichtbarem Gewebsdefekt an der Entnahmestelle und subretinalem Blut im Patch-Bereich.

Mikroskopischer Befund: (HE/PAS)

Hinterer Pol: Es imponiert ein parafoveales, subretinales AH/RPE-Transplantat, das Falten aufweist und von frischem Blut umgeben ist. Zeichen für eine echte Perfusion des Transplantats finden sich nicht. Das RPE sowohl praexistent als auch am Transplantat ist variabel, meist zellvermindert und unregelmäßig arrangiert. Es finden sich Drusen. Die Netzhaut zeigt je nach Schnittebene und Lokalisation eine intakte Schichtung mit degenerativen Veränderungen variablen Grades. Auch im Patch-Bereich sind teilweise keine Rezeptoraußensegmente mehr vorhanden. Im Bereich der nicht transplantierten AH besteht ebenfalls eine frische Blutung.

Im Bereich der Entnahmestelle zeigt sich ein durchgreifender Defekt der Netz- und Aderhaut. Das angrenzende NH/AH-Gewebe wirkt hyperamisch und im Randbereich denaturiert.

Histologische Diagnose: Subretinale und flache subchoroidale Blutung nach AH/RPE-Patch bei trockener Drusenmakulopathie

Kommentar:

Seit der Einführung der VEGF-Antagonisten konzentriert sich die submakuläre Netzhautchirurgie mit autologer Gewebstranslokation auf die Behandlung von Patienten, die für VEGF-Antagonisten nicht in Frage kommen (2). Frühere Studien bei Patienten mit CNV zeigten für diese OP-Methode ausgeprägte subretinale Hamorrhagien in teils über 50% der Fälle (3,4). Ein Teil der Patienten wiesen jedoch im weiteren Verlauf einen stabilen Visus auf (5). Eine Sehverbesserung ist bei diesem Krankheitsbild nicht zu erwarten. Unpublizierte eigene Daten von 10 Patch-Patienten mit trockener AMD zeigten in 3 Fällen einen stabilen Visus im 3-Jahres-Follow-up. Wegen des langsamen Spontanverlaufs der trockenen AMD erweist sich ein möglicher Erfolg erst Jahre postoperativ. Wichtig für den Erfolg ist die anfängliche Reperfusion des Patches. Angiographisch zeigt sich eine Reperfusion meist nach ca. 3 Wochen postoperativ (2). Intraoperativ ist das Abradieren der Bruch-Membran an der Implantationsstelle notwendig, um die Reperfusion zu ermöglichen. Nach den bisherigen Operationen kann dieser Eingriff nur dann eine Chance zum Erfolg aufweisen, wenn die Aderhaut subfoveal noch funktioniert. Der Patch wird *dort* implantiert, wo sich die Fixation befindet, auch wenn diese extrafoveal zu liegen kommt, da auf Grund der zerstörten Morphologie mit einer Erholung der Fovea nach Fixationsverlust nicht zu rechnen ist.

Die ermutigenden postoperativen Ergebnisse bei einem Teil der Patienten mit trockener AMD lassen eine weitere Beobachtung der bisher operierten Patienten im Langzeitverlauf sinnvoll erscheinen.

Literatur:

- (1) Stanga PE, Kychenthal A, Fitzke FW, Halfyard AS, Chan R, Bird AC et al Retinal pigment epithelium translocation after choroidal neovascular membrane removal in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2002; 109: 1492-1498.
- (2) Heussen FM, Fawzy NF, Joeres S, Lux A, Maaijwee K, Meurs JC, Kirchof B, Jousen AM. Autologous translocation of the choroid and RPE in age-related macular degeneration: 1-year follow-up in 30 patients and recommendations for patient selection. *Eye*. 2008;22:799-807.
- (3) van Meurs JC, Van Den Biesen PR. Autologous retinal pigment epithelium and choroid translocation in patients with exudative age-related macular degeneration: short-term follow-up. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 688-695.
- (4) Jousen AM, Heussen FM, Joeres S, Llacer H, Prinz B, Rohrschneider K, Maaijwee KJ, van Meurs J, Kirchof B. Autologous translocation of the choroid and retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2006;142:17-30.
- (5) Maclaren RE, Bird AC, Sathia PJ, Aylward Gw. Long-term results of submacular surgery combined with macular translocation of the retinal pigment epithelium in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2005; 112: 2081-2087.

(34) M. Castleman

Zur Vorgeschichte: Patientin AR *28.11.1961, stellte sich in unserer Ambulanz zum Ende des letzten Jahres mit einem seit 3 Wochen bestehenden Tumors an der linken lateralen Orbitakante vor. Anhand eines MRT wurde ein Tumor der Tränendrüse diagnostiziert. Wir entschieden uns zur Orbitotomie und exzisionalen Biopsie. Anamnestisch berichtet die Patientin von einer primären biliären Zirrhose.

Aufnahmebefund: Visus R/L sc 1,0; vordere Augenabschnitte R/L: brechende Medien klar; prominenter, glatt begrenzter Tumor links temporal subkonjunktival. Fundus R/L altersentsprechend, keine Aderhautfalten.

Orbitotomie und exzisionale Biopsie: Bogenförmige Inzision in der Lidfurche, Präparation bis auf die knöchern Orbitakante, Darstellen des Tumors. Dieser ist nach anterior glatt begrenzt und infiltriert den palpebralen Anteil der Tränendrüse. Exzision des Tumors, auch nach dorsal gut absetzbar, jedoch scheinbar beginnende Infiltration in die Tiefe. Makroskopisch Aspekt eines Lymphoms.

Makroskopie: 1,2 x 1,2 x 0,9 cm großer, glatt gekapselter Knoten mit gelblich grauer Schnittfläche aus dem Tränendrüsensbereich.

Mikroskopie: (HE, Giemsa, PAS) Lymphknotengewebe mit zahlreichen kleinen Keimzentren, die verbreiterte Follikelmäntel mit teils zwiebelschalenartiger Schichtung aufweisen. Im interfollikulären Bereich eine deutliche Vermehrung hochendothelialer Venolen, fokal auch von Plasmazellen. Kein Nachweis atypischer Blasten. Kein Nachweis PAS-positiver Kerneinschlüsse. Die Schichtung der Keimzentren ist völlig regelhaft. Eine geringe perikapsuläre lymphozytäre Infiltration ist ebenfalls zu erkennen.

Immunhistochemie: (CD10, CD20, CD23 kappa, lambda, bcl2, bel6, HHV8) Negative Reaktion für das humane Herpes-Virus 8 (HHV8) sowohl in den Keimzentrumzellen als auch in den Endothelien und Makrophagen. In den B-Memory-Zellen der Keimzentren und den interfollikulär gelegenen Plasmazellen zeigt sich eine bitypische Expression für die leichten Immunglobulinketten kappa und lambda. Eine monotypische B-Zellpopulation ist nicht auszumachen. Negative Reaktion der B-Memory Zellen für bel2. Kräftige nukleäre bel6-Expression der Keimzentrumblasten bei negativer Reaktion der Follikelmantelzellen mit z.T. erkennbaren rudimentären Netzwerken follikulärer dendritischer Retikulumszellen. Das in den konventionellen Färbungen zu erkennende Zwiebelschalenmuster stellt sich in dieser Färbung nicht so eindrücklich dar. Dies könnte an einem CD23-Antigenverlust der FDC liegen. Regelhafte Kompartimentalisierung der B-Zellareale in der CD20-Reaktion, hier kommt die zwiebelschalenartige Schichtung wieder deutlicher zum Vorschein. Regelhafte CD10-Expression der Keimzentrumblasten, einige Keimzentren zeigen allerdings eine deutliche Verminderung der Keimzentrumzellen in der CD10-Färbung.

Diagnose: M. Castleman vom lokalisierten plasmazellreichen Typ. Diese Läsion ist als benigne zu betrachten, so dass eine komplette Exzision in der Regel kurativ ist. Ein indolentes B-Zell-Lymphom oder eine HHV8-Infektion liegen nicht vor.

Diskussion: Die Castleman'sche Erkrankung ist eine außerordentlich seltene Diagnose. Sie wird histologisch unterteilt in einen plasmazellreichen und einen hyalin-vaskulären Typ. Die lokalisierte Form ist durch eine vollständige chirurgische Exzision in der Regel beherrschbar.

Eine multizentrische Erkrankung wird im Rahmen von Störungen der Immunabwehr gesehen, meist bei HIV-Patienten. Multizentrische Erkrankungen verursachen immer Symptome (Gewichtsverlust, Fieber, periphere Lymphadenopathie, Hepato- und Splenomegalie und ein sog. POEMS-Syndrom: Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonale Gammopathie, Hautveränderungen).

Pathogenetisch geht die Erkrankung wahrscheinlich auf eine Überproduktion von Interleukin-6 und / oder auf eine Überreaktion auf Interleukin-6 zurück. Es besteht eine starke Assoziation mit einer Infektion mit dem humanen Herpes-Virus Typ 8. In Abwesenheit einer Immunsuppression und ohne Nachweis eines multizentrischen Befalls ist im vorliegenden Fall von einer Heilung auszugehen.

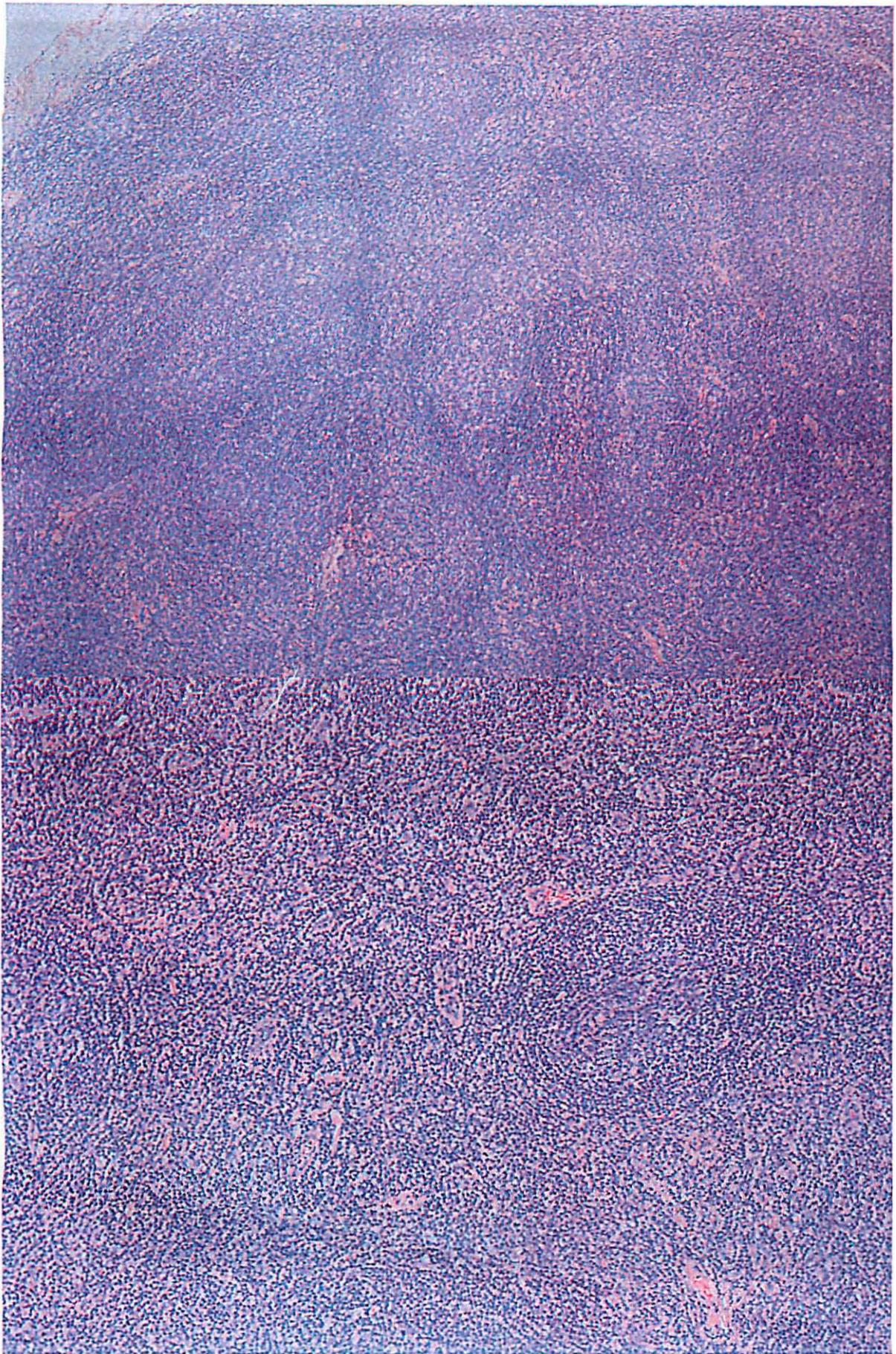
Bei einem multizentrischen Befall ist die Prognose ungünstiger, in Einzelfällen konnte erfolgreich mit einer immunmodulatorischen oder antiviralen Therapie behandelt werden.

Literatur: Riede Allgemeine und spezielle Pathologie S 553 f Thieme 2004

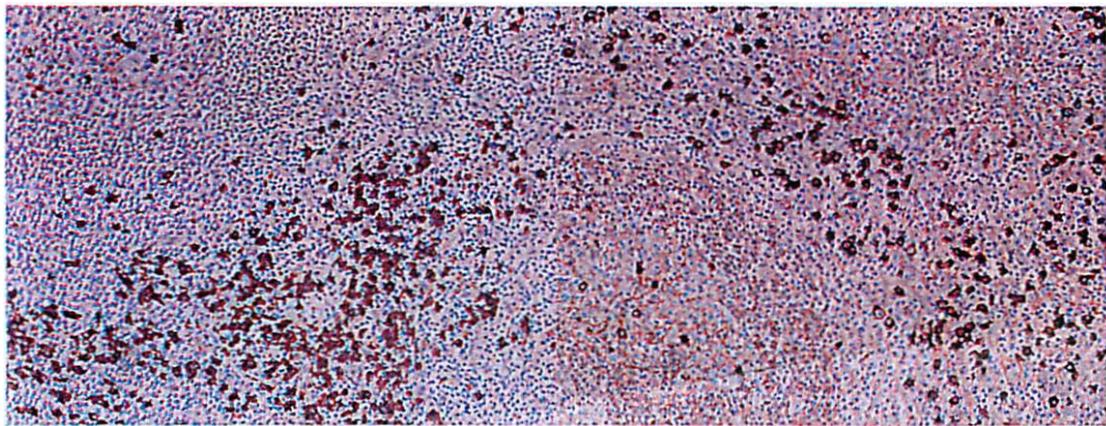
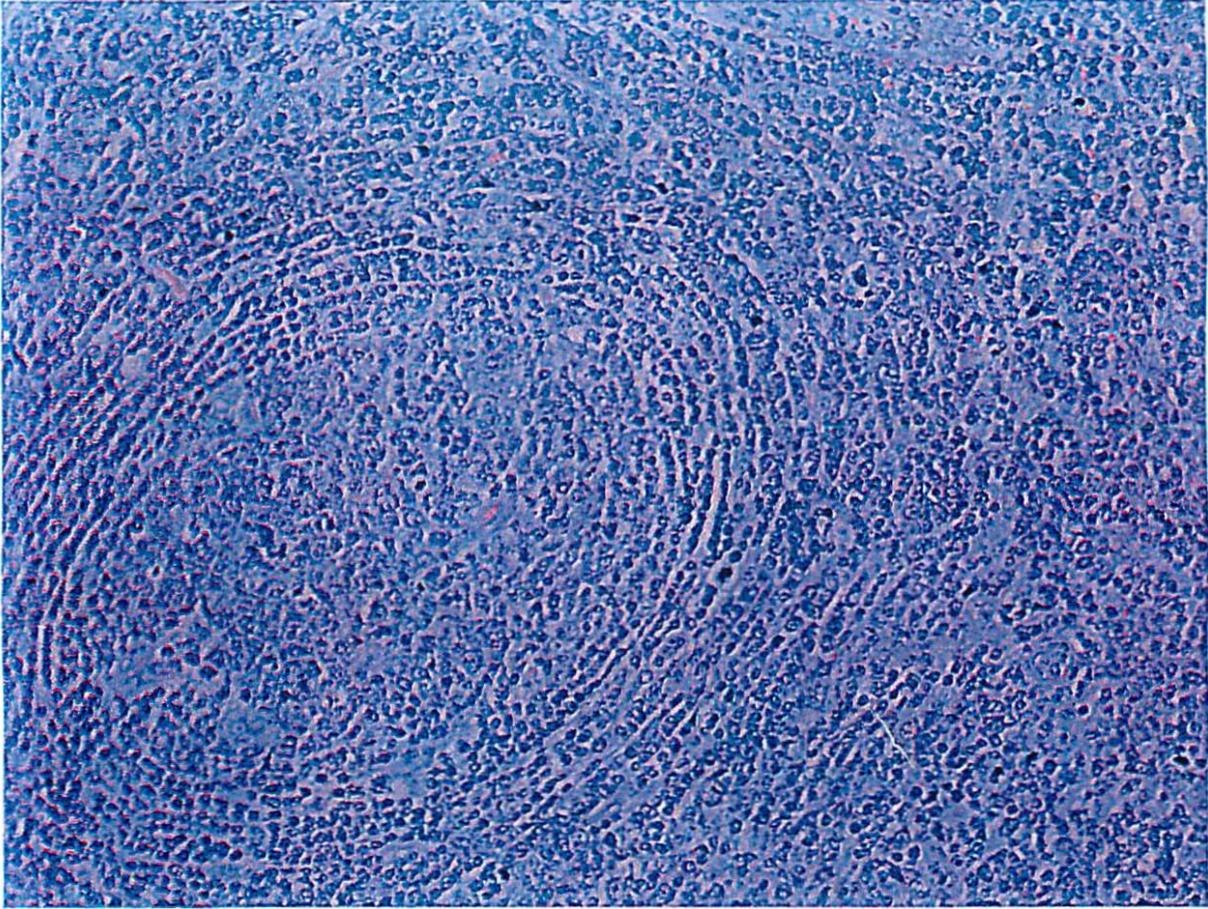
Park K-S, Choi Y-J, Song K-S (2002): Hyalin-vascular type of Castleman's disease involving both orbits; Acta Ophthalmol. Scand. 2002: 80: 537-539

Alyahya GA, Prause JU, Heegaard S (2002): Castleman's disease in the orbit. A 20-year follow-up; Acta Ophthalmol. Scand. 2002: 80: 540-542

Dank an die Kollegen des Hanse-Histologikums Dres. Tiemann und Feyerabend



OOP 2009 Al-Samir (34)



lamda

kappa



XXXVII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen
Tübingen, 18./19. September 2009

Christian K. Brinkmann
christian.brinkmann@ukb.uni-bonn.de

Programm-Nr. 35
Histologie-Nr. 09-67

**Plötzliches Auftreten eines zystischen Tumors im medialen
Lidwinkel nach mehrfacher vitreoretinaler Chirurgie**

Vorgeschichte

Bei einer Kontrolluntersuchung (01/09) eines 84-jährigen Patienten fand sich am linken Auge (LA) im Bereich des medialen Lidwinkels erstmals eine schmerzlose rötliche Schwellung.

Der Patient hatte sich seit 11/07 mehreren Eingriffen am LA unterzogen: Pars-plana-Vitrektomie mit Peeling der ILM bei epiretinaler Gliose kombiniert mit Phakoemulsifikation und IOL-Implantation (11/07), 1. subtenon-Injektion von Volon A bei Makulaödem (12/07), Pars-plana-Vitrektomie und Gasinstillation bei Amotio retinae (08/08), Pars-plana-Vitrektomie und Silikonölinstillation bei Re-Amotio retinae (09/08), 2. subtenon-Injektion von Volon A bei Makulaödem-Rezidiv (10/08). Die neu aufgetretene Veränderung im Lidwinkel hatte der Patient nicht bemerkt.

Die ophthalmologische Untersuchung (01/09) ergab am LA einen bestkorrigierten Visus von 0,2 bei kompletter Netzhautanlage unter Silikonöl. Das rechte Auge zeigte bei Visus 0,8 einen altersgerechten Befund. Der Spaltlampenbefund zeigte LA eine reizfreie Pseudophakie sowie im Übergang Karunkel/Plica semilunaris einen streichholzkopfgroßen, gut abgegrenzten, teils zystisch imponierenden, rötlichen Tumor von relativ derber Konsistenz. Unter der primären Verdachtsdiagnose eines reaktiven „eruptiven Hämangioms“ wurde der Tumor während der planmäßigen ppV-Silikonölenentfernung (03/09) problemlos entfernt und die Wunde per Bindehautnaht verschlossen. Anschließende Kontrollen haben bisher kein Lokalrezidiv ergeben.

Histopathologischer Befund

Makroskopisch: 7x6x4 mm großes, rötliches Gewebstück von derber Konsistenz ohne ausgeprägte Gefäßzeichnung, nicht durchleuchtbar.

Mikroskopisch:

- *HE:* Unter dem mehrschichtigen, nicht-verhornenden Plattenepithel der Karunkel mit vereinzelt Becherzellen finden sich lobulär bis zystisch gruppiert, aufgeschwollen imponierende iso- bis hochprismatische, eosinophile Zellen mit kleinen runden Kernen und deutlichem Nucleolus. Das Zytoplasma der Zellen weist eine dichte granuläre Struktur auf. Insgesamt erscheint das Zellbild nicht pleomorph, und es finden sich auch kaum Mitosen. Das umgebende Stroma ist kompakt und nur von wenigen Blutgefäßen durchzogen. Einzelne zystische Tumorzellformationen weisen ein seromuzinöses Sekret auf. Nur vereinzelt sind Entzündungszellen vorhanden. Der Tumor wird von einer kollagenen Hülle umgeben und zeigt kein invasives Wachstum.
- *PAS:* Die Tumorzellen weisen ein PAS-positives Zytoplasma auf. Das Material in den vereinzelt Zystenlichtungen ist ebenfalls PAS-positiv.

Immunhistochemie: positive Reaktion mit anti-CKpan, teilweise Koexpression für das Intermediärfilament Vimentin, vereinzelt schwache zytoplasmatische Positivität für 5100.

Diagnose: Onkozytom

Synonyma: (apokrines) eosinophiles Zystadenom, oxyphiles Granularzelladenom

Differentialdiagnosen:

pyogenes Granulom / eruptives Hämangiom, Nävus, malignes Melanom, (zystischer) Tumor anderer Genese'

Diskussion:

Onkozytome gelten als seltene, gutartige Tumore. Vor allem kommen sie in Speicheldrüsen vor. In Anhangsgeweben des Auges kommen sie am häufigsten in der Karunkel vor (4-10% der Karunkeltumore)¹-. Ätiologisch könnte es sich um eine altersbedingte Transformation aus duktafen und azinären Epithelzellen akzessorischer Tränendrüsen handeln, die im Bereich der Karunkel besonders zahlreich sind³. Ein Auftreten im Bereich der bulbären Konjunktiva, der Lidkante und des Tränensackes ist ebenfalls möglich. In der eigentlichen Tränendrüse sind Onkozytome verhältnismäßig selten. Ein kausaler Zusammenhang mit den operativen Eingriffen im vorliegenden Beispiel ist sehr unwahrscheinlich.

Allgemein verhalten sich Onkozytome klinisch gutartig. In der Tränendrüse führt ihr langsames Wachstum erst sehr spät und sehr selten überhaupt zu klinischen Symptomen. An der Karunkel gelten rasches Auftreten binnen weniger Wochen und wenig klinische Beschwerden - wie in unserem Beispiel - als typisch⁴. Nur in Einzelfällen wird ein aggressives Wachstum bzw. eine maligne Transformation (oxyphiles Adeno-Karzinom) beschrieben¹-. Aufgrund der Rezidivmöglichkeit ist allerdings eine komplette chirurgische Entfernung die Therapie der Wahl.

Der Terminus "Onkozytom" stammt von Hamperl aus dem Jahr 1931 und bezeichnet die charakteristischen Zellen (ovKoc;=geschwollen)⁶. Extraokuläres, teilweise bilaterales Vorkommen von Onkozytomen wurde in in vielen Organen mit sekretorischer Funktion beschrieben, z.B. Parotis, Schilddrüse, Epithelkörperchen, Hypophyse, Nebenniere, Leber, Brustdrüse, Pankreas, Drüsen des Gastrointestinaltraktes und der Haue¹⁰. Im knöchernen Bereich des Kiefers wurden sie vor allem in maligner Entartung gezeigt¹¹. Am Auge wurde der Tumor erstmals von Radnot 1947 als rötliche oder gelbliche prominente Läsion erwähnt¹². Als Tumor der zweiten Lebenshälfte tritt er bei Frauen etwas häufiger auf als bei Männern¹. Histologisch zeigt sich ein läppchenartig untergliederter Tumor, der durch eine Pseudokapsel begrenzt ist und zystische Areale aufweisen kann.

Charakteristisch sind die oben erwähnten "Onkozyten": große, iso- bis hochprismatische Zellen mit einem eosinophilen Zytoplasma mit auffälliger granulärer Zeichnung". Diese Zeichnung entspricht zahlreichen Mitochondrien in atypischer Konfiguration⁴. Die synonymen Bezeichnungen des Tumors weisen auf Zysten oder die eosinophile Dominanz im Präparat hin.

Literatur:

- 1) Ostergaard J, Prause JU, Heegaard S. Caruncular lesions in Denmark 1978-2002, *Acta Ophthalmol Stand* 2006; 84: 130-136
- 2) Riedel K, Sterani FH, Kampik A. Onkozytome der okulären Adnexe. *Klin Monatsbl Augenheilk* 1983; 182: 544-548
- 3) Rennig G, Fleck RM. Oncocytomas (oxyphil adenomas) of the lacrimal caruncle. *Br J Ophthalmol* 1980; 64: 935-939
- 4) Egen OE. Ocular adnexal oncocytoma. *Am J Clin Pathol* 1982; 78: 566-568
- 5) Font RL. Oncocytic lesions of the caruncle and other ocular adnexa. *Arch Ophthalmol* 1977; 95: 474-478
- 6) Hamperl H. Onkozyten und Geschwülste der Speicheldrüsen. *Virchows Arch Pathol Anal* 1931;282:724-736
- 7) Bujara K, v. Domarus D. Onkozytome der Karunkel. *Klin Monatsbl Augenheilk* 1978;172:848-852
- 8) Kruse FE, Völcker HE, Naumann GOH. Konjunktiva. In: Naumann GOH. *Pathologie des Auges*, 2. Auflage. Springer-Verlag, Berlin, 1997
- 9) Coburn V, Radfar A, Snook O, Mahalingam M. Cutaneous oncocytoma - ... 2007. *Cutan. Pathol*. 34 (4): 355-359
- 10) Rohrbach JM, Lieb WE. Onkozytom. In: Tumoren des Auges und seiner Adnexe; Schattauer-Verlag
- 11) Corbridge RJ, Gallimore AP, Dalton CG, O'Flynn PE. Oncocytomas of the upper jaw. *Head Neck* 1996; 18(4):374-80.
- 12) Radnot M. Aus Onkozyten bestehende adenomartige Hyperplasie in der Tränensackwand. *Ophthalmologica* 1941 ; 101: 95-100
- 13) Morgan MB, Truitt CA, Romer C, Somach S, Pitha J. Ocular Adnexal Oncocytoma: *Am J Dermatopath* 1998; 20: 487-490.
- 14) Shields CL, Shields JA, Arlizo V, Augsburger JJ. Oncocytoma of the caruncle. *Am J Ophthalmol* 1986; 102: 315-319.



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

XXXVII. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen in Tübingen

Patient KJ, 19.10.1986
1 HE-Schnitt, Histologie Nr. 369/2008

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

Vortrag 36 - Lidtumor

Anamnese, klinischer Befund und Verlauf

Ein 23 jähriger Patient stellte sich zur Exzision eines Oberlidtumors rechts erstmalig im Oktober 2008 vor. Es zeigte sich ein ca. 2 x 1 cm großer Tumor im Oberlidbereich, der zu einem Verstreichen der Oberlidfalte und einer sekundären Ptosis geführt hat. Anamnestisch war der Lidtumor im Verlaufe des letzten halben Jahres progredient gewachsen. Die kraniale Bildgebung, die bereits auswärts durchgeführt, wurde zeigte keine weitere intraorbitalen oder intrakraniellen Auffälligkeiten.

Bei bis auf einige Irisknötchen unauffälligem ophthalmologischen Status wurde eine Exzision des Tumors im weiteren Verlauf durchgeführt. Intraoperativ zeigte sich eine sehr feste Adhärenz des Tumors an der Tarsalplatte und Bindehaut, so dass eine tangentielle Abtragung mit Tarsusrekonstruktion durchgeführt wurde. Der weitere postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos.

Histopathologischer Befund

Circa 2,0 x 0,8 x 0,8 cm große Gewebeprobe.

Mikroskopisch zeigt sich ein zellreicher, bindegewebiger Tumor mit zahlreichen Kapillaren. Eine umgebende Kapsel lässt sich nicht darstellen. Die Zellen sind schwach eosinophil und besitzen eine spindelförmige Morphologie. Die Kerne zeigen keine wesentliche Hyperchromasie, es zeigen sich einzelne Mitosen. Der SI 00 Nachweis war positiv.

Diagnose

Diffuses Neurofibrom des Oberlides bei Neurofibromatose Typ 1 (NF I)

Kommentar

Die Neurofibromatose ist eine genetisch bedingte neurokutane Erkrankung die man in 2 Typen einteilt. Der häufigere Typ I der Neurofibromatose, auch Morbus Recklinghausen genannt, wird überwiegend autosomal dominant vererbt. Das Gen für die Erkrankung wurde 1990 isoliert und liegt auf dem Chromosom 17Q11. Das NF Gen ist sehr groß mit über 350

kDa und gehört zu den Tumorsuppressorgenen, eine Mutation führt zu einem Ausfall des Genprodukts Neurofibromin.

Die Hauptklinikzeichen der Erkrankung sind Café au lait Flecken und kutane Neurofibrome. Irische Knötchen (Irisharmatome) können in bis zu 90% der Patienten und Optikusgliome und Aplasien des Os sphenoidale in bis zu 15% auftreten.

Die Neurofibromatose Typ 2 wird auch zentrale Neurofibromatose genannt und ist gekennzeichnet durch Schwannome, Neurofibrome und andere neurale Tumoren. Die Inzidenz ist deutlich geringer mit 1:40.000 gegenüber der NF 1 mit 1:3000 bis 1:4000. Der Defekt liegt auf dem Chromosom 22q11.

Die kutanen Neurofibrome lassen sich in 3 Formen einteilen: plexiforme, diffuse und isolierte Neurofibrome.

Plexiforme Neurofibrome sind pathognomonisch für die NF I und kommt auch am häufigsten als orbitale Manifestation vor. Der Tumor zeigt sich häufig bereits in der I. Lebensdekade als diffuse, nicht abgekapselte, infiltrativ wachsende Läsion die das gesamte orbitale Weichteilgewebe, Tränendrüse und Muskeln mit einschließen kann.

Das diffuse Neurofibrom ist seltener als das plexiforme Neurofibrom bei der NF I. Es wächst ebenfalls meist ohne Kapsel und entsteht aus nicht abgrenzbaren Proliferationen peripherer Nervelemente.

Isolierte Neurofibrome der Orbita sind selten und werden meist durch die Volumenzunahme mit Verdrängung von orbitalem Gewebe symptomatisch.

In unserem Fall handelt es sich um ein diffuses Neurofibrom des Lides in Verbindung mit einer NF I und multiplen weiteren kutanen Läsionen im Gesicht, am Stamm und an den Extremitäten.

Histologisch zeigen sich Schwannsche Zellen von peripheren Nerven und Fibrozyten, die aus dem Perineurium entstammen. Makroskopisch können die Tumoren mit und ohne Kapsel auftreten. Die Zellen zeigen sich spindelförmig mit kleinen Zellkernen. Zwischen den Schwannschen Zellen können auch myxoide Bereiche auftreten. Immunhistochemisch kann der Nachweis von S100 Antigenen zur Differenzierung zwischen neuroektodermalen Tumoren und anderen Weichteiltumoren hilfreich sein.

Differentialdiagnostisch kommen andere unscharf begrenzte kutane neuroektodermale Tumoren in Betracht, wie z.B. Schwannome (Syn.: Neurinom, Neurilemmom), aber auch fibröse Histiozytome und seltener vaskuläre Tumoren.

Schwannome sind benigne Tumoren, die von den Nervenscheiden ausgehen und am häufigsten den 8. Hirnnerven betreffen. Klinisch zeigen sie sich bei kutaner Lokalisation als scharf begrenzte, derbe Tumoren mit einer Größe von bis zu 10 cm. Sie zeigen eine Assoziation mit der NF 2. Häufig zeigen sich histologisch sogenannte Antoni A- oder Antoni B-Areale (pallisadenförmige - sternförmige Anordnung der Zellen).

Das fibröse Histiozytom (Dermatofibrom) tritt gehäuft bei jüngeren Erwachsenen auf, in 33% treten diese multipel auf. Klinisch imponieren hautfarbenen oder bräunliche Knoten mit maximal 1 cm Durchmesser. Der Tumor besteht aus Fibroblasten, kapillären Gefäßen, Histiozyten und Kollagenfasern. Der Nachweis von S 100 ist daher negativ.

Therapeutisch sollte eine möglichst komplette chirurgische Exzision angestrebt werden, bei großen plexiformen Neurofibromen kann häufig nur eine Teilresektion durchgeführt werden. Rezidive sind eher selten, plexiforme Neurofibrome können allerdings invasiv wachsen und auch zu Knochenarrosionen führen.

Literatur

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

Lever W (1983): Histopathology of the skin, Lippincott Company, Philadelphia

Spencer W: (1986): Ophthalmic Pathology, WB Saunders, Philadelphia

Young TL (2003): Ophthalmic genetics/inherited eye disease, Curr Opin Ophthalmol, Oct; 14(5):296-30

XXXVII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen

18. und 19. September 2009 in Tübingen

Rezidivierendes Oberlid-Neurinom

Dr. Karen Schaal



Universitäts-Augenklinik
Im Neuenheimer Feld 400

69120 Heidelberg

Histo.Nr. 30424,
ein HE-Schnitt

Klinik: Eine 40 jährige Patientin stellte sich mit einem linksseitigen lateralen Oberlidtumor mit deutlicher Größenprogredienz in den letzten Monaten erstmals bei uns vor. Es zeigte sich ein ca. 1 x 1cm messender bohnenförmiger, gut-verschieblicher derber, glatt abgrenzbarer Tumor im Bereich des temporalen linken Oberlids. Die Patientin zeigte keine Anzeichen einer systemischen Grunderkrankung wie beispielsweise einer Neurofibromatose. Intraoperativ zeigte sich ein derber, gut abgrenzbarer Tumor, der fest auf dem Tarsus und der Konjunktiva haftete, und durch einen Hautschnitt im Oberlidbereich mit Bindegewebskapsel komplett exzidiert wurde.

5 Jahre vorher war an identischer Lokalisation und klinischem V.a. Chalazion extern mehrere maximal 0.3 cm messende Gewebestücke exzidiert und histologisch untersucht worden. Hierbei handelte es sich um Fragmente eines Neurinoms ohne Anhalt für Malignität.

Makroskopie: Es zeigt sich ein 1 x 0.7 cm messender derber, bohnenförmiger gelblich weißlich gefärbter glatter Tumor, welcher von einer Bindegewebs-Kapsel umgeben und z.T livide verfärbt ist.

Mikroskopie: Innerhalb von gefäß- und nervenführendem Fett- und Bindegewebe zeigen sich knotig gestaltete von einem schmalen Bindegewebsaum begrenzte Formationen eines mesenchymalen Tumors mit locker eingestreuten Mastzellen. Im Randbereich findet sich spärlich quergestreiftes Skelettmuskelgewebe. Eingebettet in kollagenfaserhaltige und gering myxoid aufgequollene Grundsubstanz erkennt man in lockerer bis mäßig dichter Verteilung plump-spindelig ausgezogene, in teils fächerförmig, teils angedeutet wirbelig ineinander verwobenen Faszikeln angeordnete Tumorzellen (Antoni A). Diese besitzen ovaläre bis längliche, leicht größenvariable, gelegentlich gewellte und stellenweise palisadenartig angeordnete Zellkerne (Verocay-bodies) hin und wieder mit Kernvakuolen, sowie einen zart ausgezogenen, eosinophil tingierten Zytoplasmasaum. In der Tumorphopulation bei Durchmusterung multipler, hoch auflösender Gesichtsfelder findet sich kein Nachweis von Mitosen oder Nekrosen. Immunhistochemisch zeigen die Tumorzellen eine kräftige

Coexpression von Protein S100 und CD56. Demgegenüber scheint die Expression von CD34 im Wesentlichen auf reaktive, teils von der bindegewebigen Kapsel einstrahlende Stromazellen mit filigran ausgezogenen Zytoplasmaausläufern beschränkt zu sein.

Diagnose: Neurinom mit kräftiger Coexpression von Protein S100 und CD56, ohne Anhalt für Malignität.

Kommentar: Neurinome bilden gemeinsam mit den Neurofibromen die zwei häufigsten primären peripheren Nerventumoren (1). Neurinome sind gutartige langsam wachsende Tumoren kranialer oder peripherer Nerven und sind typischerweise von einer Kapsel perineuralen Gewebes umgeben (2). Orbitale Neurinome bilden sich meist aus Ästen des N. supraorbitalis oder supratrochlearis, weniger häufig aus dem N. infraorbitalis, N. ciliaris, N. okulomotorius, N. trochlearis oder N. abducens. Neurinome der Orbita sind mit ca. 1% aller orbitaler Tumoren selten (3), wobei isolierte Augenlidneurinome mit ca. 0.1-0.7% aller Augenlidneoplasien extrem selten sind (5,6). Eine maligne Entartung benigner orbitaler Neurinome ist sehr selten (schätzungsweise < 0.5%) (7), kann jedoch in seltenen Fällen nach inkompletter Exzision eines benignen Neurinoms entstehen (4). Bei Oberlidneurinomen wurde bislang noch über keine maligne Entartung berichtet. 18% von Patienten mit Neurofibromatose haben zu einem Zeitpunkt ein Neurinom, und die Rate an Rezidiven und maligner Entartung ist höher wie für Patienten ohne diese Grunderkrankung (4). Mikroskopisch kann man beim Neurinom 2 Wachstumsformen, die gleichzeitig innerhalb eines Neurinoms vorkommen können unterscheiden. Sind die Zellen eher fischschwarmähnlich dicht beieinander gelegen mit fusiformen Nuclei ohne deutliche Zellgrenzen, so spricht man von Antoni A. Sind die Tumorzellen hingegen in einer myxomatösen Matrix eher lose verteilt, so spricht man von Antoni B. Sind Zellverbände pallisadenartig angeordnet, spricht man von Verocay bodies. Die S-100 Immunhistochemie ist bei Neurinomen positiv, da Schwannzellen aus der Neuralleiste entstehen. Aufgrund der Seltenheit von Augenlidneurinomen können sie klinisch mit Chalazien verwechselt werden (1), wie auch bei o.g. Patientin. Da Neurinome nach inkompletter Exzision erneut wachsen können (8), könnte es sich bei o.g. Patientin um ein Rezidiv handeln, wenn bei der extern durchgeführten Operationen das Neurinom nicht vollständig entfernt wurde. Andererseits könnte es sich jedoch auch um ein neu gewachsenes Neurinom handeln.

Literatur

1. Shields JA and Guibor P. Neurilemoma of the eyelid resembling a recurrent chalazion. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1650
2. Konrad EA and Thiel HJ. Schwannoma of the Orbit. *Ophthalmologica*: 1984;188:118-127
3. Tokugawa J, Nakao Y, Mori K and Maeda M. Orbital cystic neurinoma. *Acta neurochir* 2003;145:605-606
4. **Schatz H. Benign orbital neurilemoma. Sarcomatous transformation in von Recklinghausen's disease. Arch Ophthalmol** 1997;86:268-273
5. Touzri RA, Errais K, Zermani R et al. Schwannoma of the eyelid: Apropos of two cases. *Indian J Ophthalmol* 2009;57:318-320
6. Lopez-Tizon E, Meneia-Gutierrez E, Gutierrez-Diaz E and Rieoy JR. Schwannoma of the eyelid: Report of two cases. *Dermatol online J* 2007;13:12
7. Lam DSC, Ng JSK, Abdulah V, Liew CT and Tso MOM. Cystic schwannoma of the orbit. *Eye* 1997;11:798-800
8. Butt ZA, McNab M. Orbital neurilemmoma: report of seven cases. *J Clin Neurosci* 1998;5:390-393



Justus-Liebig-Universität
Gießen

UNIVERSITÄTSKLINIKUM GIESSEN UND MARBURG GMBH



Philipps-Universität
Marburg

Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH
Klinik für Augenheilkunde – Robert-Koch-Straße - 35037 Marburg

FB Ophthalmopathologie
Leiterin: Prof. Dr. Ilse Stempel
Standort Marburg

Hausanschrift: Robert-Koch-Straße - 35037 Marburg
Postanschrift: 35033 Marburg
Telefon: (06421) 58-62 647 / 58-91 398
Telefax: (06421) 58-63 537
E-mail: stempel@med.uni-marburg.de
Internet: www.med.uni-marburg.de/augen
Aktenzeichen:
Datum:
Bearbeiter: Stp / cmd

XXXVII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen, Tübingen 18./19. September 2009

38

Rezidivierender Lidkanten-Tumor

Anamnese und Verlauf:

Männlicher Patient, Jahrgang 1947 stellte sich erstmals im Frühjahr 2007 mit einem blumenkohlartigen Tumor der rechten tarsal unteren nasalen Bindehaut vor.

Ambulante OP mit Verdachtsdiagnose:

Bindehaut-Papillom. Entfernung und Ringintubation.

Histologischer Befund:

Makroskopischer Befund:

Mehrere Gewebstücke mit Fadenmarkierungen PAS/HE.

Mikroskopischer Befund:

Insgesamt pleomorphes Erscheinungsbild lobulär angeordneter Formationen atypischer Epithelien in diskohäsiven Verbänden. Mäßig breites eosinophiles Zytoplasma der teilweise sehr großen Tumorzellen, fokal mit ausgeprägter Verhornung. Erhöhte Mitoserate, viele Apoptosen. Immunhistochemische Positivität für CK 5/6.

Sicherheitsnachresektion mit tumorfreien Rändern, Tumor insgesamt jetzt im Gesunden exzidiert.

Universitätsklinikum
Gießen und Marburg GmbH

Sitz der Gesellschaft: Gießen
Amtsgericht Gießen HRB 6384

<http://www.uniklinikum-giessen.de>
<http://www.med.uni-marburg.de>

Geschäftsführung

Prof. Dr. Werner Seeger (stv. Vors.)
Dr. Christian Höftberger

Dr. Peter Mein
Joseph Rohrer (Vors.)

Aufsichtsratsvorsitzender

Wolfgang Pföhler

Weiterer Verlauf:

2009, also 2 Jahre später, großes Rezidiv im nasalen Lidwinkel. Ganzkörper-Check-up und Filiasuche unauffällig, Nachresektion

Makroskopischer Befund:

Mehrere Gewebsbröckel, das größte 3x5 mm mit Fadenmarkierung, Abtrennen der Aussenkanten. PAS/HE.

Mikroskopischer Befund:

Subepithelial gelegene komplexe pleomorpher Epithelien mit hyperchromatisch entrundeten Kernen. Das Zytoplasma mäßig breit, granuliert und blass basophil. Hohe Mitoserate und Apoptosen. Benachbarte Talgdrüsen zeigen erweiterte Acini mit ebenfalls a-typischen Epithelien. Immunhistochemie. Tumorzellen positiv CK 5/6 (negativ auf CD 8 und CK 18, die aber in Resten der Talgdrüse teilweise positiv sind).

Weiterer Verlauf:

Operative Nachresektion der Ränder, histologische Ränder jetzt im Gesunden. Letzte Kontrolle Juli 2009 mit operativ befriedigendem Ergebnis.

Diagnose:

Rezidiv bzw. Neubildung eines differenzierten Plattenepithel-Karzinoms.

Diskussion:

Die typische Lokalisation des okulären Plattenepithel-Karzinoms der BH ist der limbus corneae, nur selten ist es als invasives Karzinom am unteren Lidrand in der Nähe des unteren Tränenpünktchens zu beobachten. Differenzialdiagnostisch kamen also verschieden andere Tumore in Betracht, insbesondere ein Talgdrüsenkarzinom. Nur durch eine Biopsie oder direkte Entfernung kann die Histologie die Diagnose dieser Tumore sichern.

Die Dignität hängt im Wesentlichen vom zytologischen Befund ab, die Mukoepidermoiden oder spindelzelligen Varianten sind maligner als die hochdifferenzierten invasiven Formen.

Die Rezidivrate liegt im Mittel bei 30%. Bei tumorfreien Schnitträndern – wie in unserem Fall nach erneuter Nachresektion – bei 0-5%. Insgesamt ist die Letalität auch bei Rezidiven eher gering.

„Es wird postuliert, dass manches Rezidiv einem zweiten primären Tumor aufgrund einer generellen konjunktivalen Entartungstendenz entsprechen könnte“ (Rohrbach / Lieb 1998). Bis zu 13% der betroffenen Patienten entwickelten später einen weiteren extraokularen Tumor.

Literaturhinweis:

Rohrbach, J. M. und Lieb, W. E. :

Tumoren des Auges und seiner Adnexe / Textbuch und Atlas / Schattauer Verlag 1998 / Seite 73 – 77 (zugehörige zitierte Literatur S. 238 und 239)