



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

**40. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen in Erlangen**

Patient HK, 22.07.1944  
1 HE-Schnitt, Histologie Nr. E/11/5176.5

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

## **Orbitatumor**

### **Anamnese, klinischer Befund und Verlauf**

Ein 67 jähriger Patient stellte sich mit einer seit 3 Monaten bestehenden Unterlidschwellung in unserer Ambulanz im Februar 2011 vor. Der Patient gab keine Schmerzen an.

Der Visus betrug rechts aufgrund einer Amblyopie 0,3 und links 1,0. Klinisch zeigte sich ein im Unterlid medial lokalisierter prall elastischer Tumor mit einer Länge von ca. 3 cm und einer Höhe von ca. 2 cm. Das Hautkolorit zeigte eine leicht livide Verfärbung im Bereich über dem Tumor. Der Vasalva Test zeigte keine Größenveränderung.

Im Ultraschall ließ sich eine hypodense, scharf begrenzte Raumforderung mit den Massen 22 x 19 x 20 mm darstellen. In der Farbduplexuntersuchung zeigte sich eine deutliche Vaskularisation des Tumors.

Bis auf den Unterlidtumor zeigte sich ein unauffälliger Untersuchungsstatus an dem betroffenen Auge. Das Partnerauge war altersentsprechend unauffällig.

Am 3.3.2011 wurde der Tumor in toto exzidiert und histopathologisch untersucht.

### **Histopathologischer Befund**

Makroskopisch zeigt sich ein ca. 2 cm durchmessendes, rundlich, rötlich braunes, kapselartig begrenztes, prallelastisches Exzidat.

Histopathologisch zeigte sich ein spindelzelliger, mesenchymaler Tumor. In den immunhistochemischen Zusatzfärbungen zeigten die Tumorzellen eine Negativität für S100, Aktin, Desmin und CD99. CD34 konnte homogen positiv nachgewiesen werden. Der Proliferationsmarker Ki67 färbte weniger als 5 % der Tumorzellen. Weitere Färbungen zeigten eine Negativität für KL1 (Panzytokeratin), AE1/3 (Anti-Gesamtzytokeratin Antikörper) und EMA (Epithelial Membrane Antigen). Auch in den Färbungen für bcl2 und  $\beta$ -Catenin ließ sich keine verlässliche positive Färbereaktion nachweisen. Allerdings zeigte sich eine fragliche Positivität für Vimentin und KiM1P mit einzelnen positiven Zellen. Desweiteren bestand Negativität für CD31 und Faktor VIII. Zum Ausschluss eines Melanoms wurden noch die Färbungen HMB45, MITF und MART1 angefertigt, welche ebenfalls negativ ausfielen.

## Diagnose

### **Solitärer fibröser Tumor des Unterlides**

## Kommentar

Der solitär fibröse Tumor (SFT) ist eigentlich bekannt als seltener, mesenchymaler Tumor der Pleura, des Perikards und des Mediastinums. Am häufigsten sind Patienten um die vierte bis siebente Lebensdekade betroffen, es sind allerdings auch Fälle bei Kindern beschrieben worden. Erst seit einigen Jahren wird der Begriff solitärer fibröser Tumor auch für Tumoren an anderer Lokalisation benutzt wie auch in der Orbita. Erstbeschreiber war 1994 Westra et al. Bis zum Jahre 2011 wurden ca. 100 Fälle in der Literatur beschrieben. Seitdem zuverlässige immunhistochemische Untersuchungsmöglichkeiten bestehen wird die Diagnose häufiger gestellt und ist bei weitem nicht mehr so selten wie initial angenommen. Die Tumoren können an jeder Lokalisation in der Orbita auftreten und sind in der Regel nicht schmerzhaft.

Solitäre fibröse Tumoren zeigen histopathologisch das Bild eines spindelzelligen Tumors aus Fibroblasten und fibroblastenähnlichen Zellen.

Westra et al beschrieb eine starke Positivität für CD34 sowie lichtmikroskopisch sichtbare Kollagenbänder, abwechselnd zellreiche und zellarme Bezirke und eine dem Hämangioperizyтом ähnliche Vaskularisationsmuster. Die konstante CD 34 Positivität wurde in nahezu allen Arbeiten der letzten Jahre herausgestellt.

Immunhistochemisch zeigen die in der Literatur beschriebenen Fälle eine Positivität für Vimentin, BCL2 und CD34 sowie eine Negativität für Keratin, Cytokeratin, S100, SMA (smooth muscle actin) und Desmin. (Immunhistochemische Differentialdiagnostik siehe Tabelle 1)

In der aktuelleren Literatur wird häufig keine Unterscheidung mehr zwischen Hämangioperizyтом, Riesenzell-Angiofibrom und fibrösem Histiocyтом getroffen, da die morphologischen und immunhistochemischen Unterschiede nur sehr gering sind und die Übergänge fließend sind. Häufig werden diese Tumoren unter der Gruppe der solitär fibrösen Tumoren zusammengefasst.

Im Gegensatz zu den SFT der Pleura etc. zeigt der orbitale SFT kein aggressives invasives Wachstum, nur selten lokale Rezidive und keine Metastasierungstendenz. Bei non in sano Exzision sind allerdings mehrfach aggressiv wachsende Rezidive beschrieben worden, die sogar den Knochen infiltrieren und damit eine Nachresektion erheblich erschweren können.

An den SFT sollte bei allen benignen Tumoren der Orbita als Differentialdiagnose gedacht werden. Sollte sich die Diagnose bestätigen ist eine sorgfältige Untersuchung der Schnittränder notwendig, da verbliebenes Restgewebe zu infiltrativ wachsenden, nur schwer resezierbaren Rezidiven führen kann.

	Vimentin	Keratin	CD34	CD99	EMA	α-Aktin	Desmin	S-100	Bcl-2
SFT	+	-	+	+	-	Selten	Selten	-	+
Mesotheliom	-	+	-	-	V	V	-	-	+
Synovialsarkom	+	V	-	V	V	-	-	-	+
Fibrosarkom	+	-	-	-	-	V	V	-	V
Hämangioperizyтом	+	-	+	Selten	-	V	V	-	V
MPNST	+	Selten	+	V	Selten	-	-	+	V
Fibröses Histiocyтом	+	-	-	V	V	V	V	-	V

Tab. 1: Immunhistochemische Merkmale des solitären fibrösen Tumors und der wichtigsten Differentialdiagnosen V=variabel , MPNST: Maligner peripherer Nervenscheidentumor (Aus: Der solitär fibröse Tumor, Morphologie, Prognose und Therapieoptionen im Spiegel der Literatur, Graz ST, 2006)

## Literatur

Westra WH et al. Solitary fibrous tumor. Consistent CD34 immunoreactivity and occurrence in the orbit. Am J Surg Pathol. 1994 Oct;18(10):992-8

Bernardini FP et al. Solitary fibrous tumor of the orbit: is it rare? Report of a case series and review of the literature. Ophthalmology. 2003 Jul;110(7):1442-8

Furusato E et al. Orbital solitary fibrous tumor: encompassing terminology for hemangiopericytoma, giant cell angiofibroma, and fibrous histiocytoma of the orbit: reappraisal of 41 cases. Hum Pathol. 2011 Jan;42(1):120-8. Epub 2010 Nov 5

## Diskussion

Primäre maligne Melanome der Orbita sind sehr selten, da in der Orbita normalerweise keine Melanozyten vorkommen. Melanome der Orbita entstehen meist auf der Basis einer orbitalen oder okulodermalen Melanozytose, eines blauen Nävus oder einer erworbenen Melanose der Konjunktiva. Sekundär können Orbita-Melanome als Metastasen eines malignen Hautmelanoms oder als lokale Ausbreitung von Melanomen der Uvea, der Konjunktiva, der Augenlider oder der Nasennebenhöhlen auftreten.

De novo entstandene primäre orbitale Melanome wie bei unserer Patientin sind eine Rarität. Zudem war das Alter der Patientin (34 Jahre) ungewöhnlich jung. Da der Tumor bis nach retroorbital reichte und bei der Erstoperation nicht komplett entfernt werden konnte, erfolgte einige Wochen später eine Exenteratio orbitae mit Epithesenanpassung. Ein erneutes Staging ergab bislang keinen Anhalt für Metastasierung (bei allerdings nur 6 Monate langem Nachbeobachtungszeitraum).

## Literatur:

1. Polito E, Leccisotti A. Primary and secondary orbital melanomas: a clinical and prognostic study. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 1995; 11: 169–181.
2. Jakobiec FA, Ellsworth R, Tannenbaum M. Primary orbital melanoma. *Am J Ophthalmol* 1974; 78: 24–39.
3. Tellada M, Specht CS, McLean IW, Grossniklaus HE, Zimmerman LE. Primary orbital melanomas. *Ophthalmology* 1996;103(6):929-32.
4. Elibol O, Yuksel N, Egilmez HR, Arici S, Mizrak B. A case of primary orbital melanoma treated by local excision. *Br J Ophthalmol* 1995; 79:1146-1148.
5. Schultz AB, Hunter S, Grossniklaus HE. Primary melanocytic tumor of the orbit and central nervous system. *Ophthalmol Clin North Am* 1996;9(4):705-720.
3. Shields CL, Shields JA, Peggs M. Tumors metastatic to the orbit. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 1988; 4: 73–80.



**A:** Subkonjunktival tastbarer orbitaler Tumor temporal inferior am linken Auge  
**B:** Makroskopischer Befund 2,7 x 1,9 x 1 cm große Anteile eines soliden Tumors.

## **40. Jahrestagung Deutschsprachiger Ophthalmopathologen (DOP), Erlangen, 26.10.2012 bis 27.10.2012**

Dr. S. J. Lang  
Universitäts-Augenklinik  
Killianstr. 5, 79106 Freiburg  
Tel. 0761-27040010  
E-Mail: stefan.lang@uniklinik-freiburg.de

### **Unklare orbitale Raumforderung seit 10 Jahren**

#### **Vorgeschichte:**

Eine 80-jährige Patientin stellte sich im Dezember 2011 erstmalig bei uns vor zur Mitbeurteilung eines Normaldruckglaukoms, sowie einer Veränderung des Oberlids rechts. Diese bestünde in Form einer Oberlidschwellung seit 10 Jahren und sei bisher nicht weiter abgeklärt worden. An Allgemeinerkrankungen war zu diesem Zeitpunkt lediglich eine Schilddrüsenfunktionsstörung bekannt.

Am Oberlid des rechten Auges zeigte sich ein relativ derber, nicht druckdolenter Tumor mit unklarer Tiefenausdehnung. Die Haut über dem betroffenen Areal war unauffällig. In der Ophthalmoskopie zeigten sich glaukomatös veränderte Papillen mit Verdünnung des Nervenfaserrandsaumes. Bei der Octopus-Gesichtsfelduntersuchung fanden sich entsprechende Gesichtsfeldausfälle im Bjerrum-Bereich. Kernspintomographisch ließ sich eine Tiefenausdehnung der Raumforderung bis in die Orbita nachweisen, die auf ein Lymphom verdächtig war, woraufhin eine Probebiopsie des Tumors erfolgte.

#### **Histologischer Befund:**

Es zeigen sich 4 bräunliche Gewebefragmente mit einer Größe von bis zu 15x6x4 mm. Im Präparat kommen mehrere Gefäße zur Darstellung. Vornehmlich um die Gefäße ist amorphes, leicht eosinophiles Material abgelagert, welches auch diffus im Gewebe zu finden ist. Dieses Material ist PAS positiv.

In der Kongorot-Färbung färbt sich dieses Material positiv an und zeigt in der Polarisationsmikroskopie das für Amyloidablagerungen typische grüne Doppelbrechungsphänomen.

#### **Systemische Abklärung:**

Zum Ausschluss einer systemischen Grunderkrankung wurde eine internistische Abklärung veranlasst. In der Laboruntersuchung waren Blutbild, Rheumafaktoren, ANA und ANCA im Normbereich. Es zeigte sich eine chronische Hepatitis unklarer Ätiologie, eine virale Hepatitis wurde ausgeschlossen. Weitere Untersuchungen von Herz und Nieren erbrachten keinen pathologischen Befund.

#### **Diagnose:**

Primäre lokalisierte Amyloidose der Orbita

#### **Diskussion:**

Eine Amyloidose stellt eine Erkrankung dar, bei der es entweder generalisiert oder, wie im vorliegenden Fall, lokalisiert zur Amyloideinlagerung in verschiedenen Geweben kommen kann. Es wird unterschieden zwischen primären und sekundären Amyloidosen. Bei der primären systemischen Amyloidose kommt es zur

Amyloidablagerung in Muskeln, Haut, Nerven und Blutgefäßen. Auch innere Organe wie Leber, Niere, Milz und Herz können betroffen sein (1, 2). Am Auge kann es zu Einlagerungen in die Lidhaut, Bindehaut, Hornhaut, Iris, den Glaskörper oder die Retina kommen (3).

Sekundäre Amyloidosen finden ihre Ursache in zugrundeliegenden Systemerkrankungen wie idiopathischen Entzündungen, Tuberkulose, oder rheumatoide Arthritis. Auch lymphoproliferative Erkrankungen können durch übermäßige Produktion von Immunglobulinen zu Amyloideinlagerungen führen (2). Eine ophthalmologische Beteiligung ist selten, jedoch ist bei B-Zell Lymphomen eine Amyloidose der Orbita beschrieben worden (3, 4, 5). Eine Hautbeteiligung geht typischerweise häufig mit einer systemischen Erkrankung einher. Ein Befall der Konjunktiva, Tränendrüse oder Orbita alleine ist selten und stellt meistens einen isolierten Befund dar (6, 7, 8, 9).

Amyloideinlagerungen im Bereich der Lidmuskulatur können zu einer Ptosis führen. Einlagerungen in die Tränendrüse sind ohne eine Biopsie oft nur schwer von anderen Tumoren zu unterscheiden. Ein ausgeprägter Befall der Orbita kann zu Exophthalmus und Motilitätsstörungen führen (4, 10, 11).

Selten wurde bei schwerem Befall eine Sehnervenkompression beobachtet, welche eine operative Dekompression notwendig macht (12).

Die Assoziation einer Amyloidose mit einer sekundären Augeninnendrucksteigerung, meist auf drucksenkende medikamentöse Therapie schlecht ansprechend, ist ebenfalls beschrieben (13). Bei unserer Patientin bestand jedoch trotz ihres Glaukoms kein Anhalt für eine intraokulare Beteiligung und die Drucksenkung gelang medikamentös problemlos.

1. Merlino G, Seldin DC, Gertz MA., Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol.* 2011 May 10;29(14):1924-33.
2. Schreml S et al., Cutaneous amyloidoses and systemic amyloidoses with cutaneous involvement. *Eur J Dermatol.* 2010 Mar-Apr;20(2):152-60.
3. Knowles DM 2nd, Jakobiec FA, Rosen M, Howard G., Amyloidosis of the orbit and adnexae. *Surv Ophthalmol.* 1975 May-Jun;19(6):367-84.
4. Rafiq GT et al., Complete ophthalmoplegia secondary to amyloidosis associated with multiple myeloma. *Am J Ophthalmol.* 1981 Aug;92(2):221-4.
5. Goshe JM et al., Myeloma-associated orbital amyloidosis. *Orbit.* 2010 Oct;29(5):274-7. Epub 2010 Jun 23.
6. Di Bari et al. Primary localized orbital amyloidosis: a case report. *Eur J Ophthalmol.* 2006 Nov-Dec;16(6):895-7.
7. Gonçalves AC, Moritz RB, Monteiro ML, Primary localized amyloidosis presenting as diffuse amorphous calcified mass in both orbits: case report. *Arq Bras Oftalmol.* 2011 Sep-Oct;74(5):374-6.
8. Murdoch et al., Primary localised amyloidosis of the orbit. *Br J Ophthalmol.* 1996 Dec;80(12):1083-6.
9. Auw-Hädrich C, Witschel H., Recurrent bilateral papillomatous conjunctival tumors. Isolated bilateral amyloidosis of the conjunctiva. *Ophthalmologe.* 1997 Nov;94(11):832-3
10. Banerjee S, Bogman J, Reuser TT., Amyloid deposition in the extraocular muscles. *Orbit.* 1999 Jun;18(2):105-106.
11. Leibovitch et al., Periocular and orbital amyloidosis: clinical characteristics, management, and outcome. *Ophthalmology.* 2006 Sep;113(9):1657-64.
12. Oishi A, Miyamoto K, Yoshimura N., Orbital amyloidosis-induced compressive optic neuropathy accompanied by characteristic eyelid pigmentation. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2006 Nov-Dec;22(6):485-7.
13. Nelson GA, Edward DP, Wilensky JT., Ocular amyloidosis and secondary glaucoma. *Ophthalmology.* 1999 Jul;106(7):1363-6.

**AUGENKLINIK MIT POLIKLINIK  
UNIVERSITÄT ERLANGEN-NÜRNBERG**  
Direktor: Prof. Dr. med. F. Kruse  
**Schwabachanlage 6 (Kopfkrinikum)**  
**91054 ERLANGEN**



## **XXXX. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmologen (DOP) 26.10.2012. Erlangen**

Pat. A.M., \*28.09.1996  
Unsere Ophthalmopathologie-Nr. 47259  
1 H&E Schnitt

A. Berta  
Univ.-Augenkrinik  
Erlangen

### **Zur Differentialdiagnose der TränenrüsenSchwellung**

#### **Klinik:**

Eine 15-jährige Patientin stellte sich wegen einseitiger, chronischer Oberlidschwellung und Rötung vor. Ophthalmologisch auffällig waren der Exophthalmus, Bulbustiefstand, sowie das Hebung- und Abduktionsdefizit. Die Patientin gab zusätzlich Doppelbilder bei Aufblick und bei Abduktion an. Die anderen ophthalmologischen Untersuchungen waren unauffällig. Der Allgemeinzustand und Ernährungszustand der Patientin waren befriedigend. Die Echographie zeigt eine ausgedehnte extrakonale Raumforderung der Orbita im Bereich der Tränenrüse, niedrige Innenreflektivität und homogenes Binnenecho. Im MRT-Schädel war an der rechten Seite eine länglich konfigurierte, extrakonale Raumforderung zu sehen. Eine Infiltration war schon vermutet, da der Tumor von der Umgebung nicht sicher abgrenzbar war. Zuerst erfolgte eine systemische antibiotische Therapie mit Cefuroxim. Darunter kam es zunächst zu einer subjektiven Besserung der Beschwerden, jedoch nach Absetzen der Antibiotikagaben nahm die Schwellung im Verlauf langsam zu und es traten lokale Schmerzen und Druckgefühl auf. Zur weiteren Abklärung wurde eine zeitnahe inzisionale Biopsie durch eine vordere transkutane Orbitotomie mit chirurgischer Tumorzvolumenreduktion durchgeführt. Die Operation gelang komplikationslos und nach der Operation zeigte sich ein regelrechter Heilungsverlauf. Unmittelbar nach der Diagnosestellung wurde ein Staging angefangen. In der durchgeführten Knochenmarkpunktion zeigte sich kein Hinweis auf leukämische Zellen, auch die weitere Diagnostik erbrachte keinen Hinweis auf weitere Manifestationen. Nach Staging wurde sofort die Therapie entsprechend Therapieoptimierungsstudie AML-BFM (Berlin-Frankfurt-Münster Studiengruppe) 2004 begonnen. Es traten keine weiteren Komplikationen auf, die Patientin hat die Therapie insgesamt gut vertragen. Eine vollständige Tumorrückbildung war mit MRT-Schädel darstellbar. Die Patientin ist aktuell in einem guten Allgemeinzustand und ist für ein halbes Jahr von der Schule beurlaubt.

#### **Makroskopie:**

Zwei Gewebstücke, gelblich-weißlich mit vorhandener Schnittfläche, 10x10x8 mm.

#### **Mikroskopie:**

Es zeigte sich eine überwiegend seröse Drüse (Glandula lacrimalis) mit anhängendem Weichgewebe und mit vorwiegend von außen infiltrierenden teils interstitiellen Infiltraten eines malignen blastären Tumors. Die Tumorzellen breiteten sich bereits beginnend zwischen die Drüsenazini aus. Die

Tumorzellen imponierten unreif, mit einem sehr fein verteilten Chromatin und prominenten, immunoblasten-ähnlichen Nukleolen. Das Zytoplasma der Tumorzellen war relativ schmal und mäßig basophil. In den histologischen Schnitten waren viele Mitosenfiguren zu sehen, die proliferative Aktivität mit Ki67 lag bei etwa 60-70%. In der immunhistochemischen Analyse waren die myeloiden Tumormarker überwiegend positiv und die lymphoiden Tumormarker überwiegend negativ. Zusätzlich waren die neurogenen, rhabdomyogenen und glattmuskulären Marker negativ, ein Sarkom war auch ausgeschlossen. In der durchgeführten molekularzytogenetischen Untersuchung (mit Vysis RUNX1/RUNX1T1 double fusion Sonde) zeigte sich kein Anhalt für eine Translokation t(8;21).

### **Histologische Diagnosen:**

Extramedulläre Infiltration durch eine akute myeloische Leukämie (AML), FAB-Kategorie M4.

### **Kommentar:**

Akute myeloidische Leukämie (AML) tritt bei Kindern in Vergleich zu Erwachsenen eher selten auf. Die Ätiologie der AML bei Kindern ist meistens unbekannt, genetische Prädisposition, Exposition mit Chemikalien und Marihuanagenuß während der Schwangerschaft sind vermutet. Beide Geschlechter sind gleich häufig betroffen, Inzidenz ist 0,7/100000 unter 15jährige pro Jahr in Deutschland [1]. Die Nomenklatur in der Literatur ist variabel: Chlorom, Myelosarkom, granulozytäres Sarkom, aber alle bezeichnen extramedulläre AML-Manifestationen. Diese Läsionen treten häufig bei Kindern und jugendlichen Erwachsenen auf, meistens sekundär bei manifester Leukämie. Die primären Formen mit unauffälligem Knochenmarkbefund sind eher selten. Ganz unterschiedliche extramedulläre Lokalisationen sind beschrieben: Skelettsystem (insbesondere periostal im Schädel-Orbita Bereich), Haut, Urogenitalorgane (Prostata, Ovarium, Uterus, Nieren, Hoden), Mamma. Bei Kindern und jugendlichen Erwachsenen ist der Schädel-Orbita Bereich insbesondere häufig betroffen [2, 5]. Bei der Diagnostik wichtig sind die Bildgebung (Sonographie, MRT der Orbita), sowie inzisionale Biopsie mit pathohistologischer Untersuchung. Nach der Diagnose ist baldmöglichst ein Staging erforderlich. Die Prognose bei akuter myeloischer Leukämie ist in den letzten Jahrzehnten besser geworden, die 5-Jahres-Überlebensrate bei Einsatz einer adäquaten Therapie liegt zwischen 42%-64% [1]. Das Auftreten von extramedullären Manifestationen verändert die Prognose nicht wesentlich, jedoch die eher seltenen primären extramedullären Manifestationen sind als relativ ungünstig anzusehen. Viele dieser Patienten entwickeln später im Verlauf eine manifeste Leukämie [3, 4]. Die Therapie besteht prinzipiell aus Chemotherapie und Bestrahlung für ca. 6 Monate, danach ist eine Erhaltungstherapie erforderlich.

### **Danksagung:**

Prof. Dr. med. Arndt Hartmann und PD Dr. med. Abbas Agaimy (Pathologisches Institut) danken wir für die immunhistochemische Charakterisierung und Diagnose.

### **Literatur:**

1. Creutzig U (2006) Akute myeloische Leukämie. In: Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K (eds) Kompendium Internistische Onkologie. Springer Berlin Heidelberg, p 6380
2. Schmitt-Gräff A, Wickenhauser C, Kvasnicka Hm et al. (2002) Extramedullary initial manifestations of acute myeloid leukemia (AML). Pathologie 23:397-404
3. Shimizu H, Saitoh T, Hatsumi N et al. (2012) Clinical significance of granulocytic sarcoma in adult patients with acute myeloid leukemia. Cancer Sci 2012:1349-7006
4. Shimizu H, Saitoh T, Hatsumi N et al. (2012) Clinical significance of granulocytic sarcoma in adult patients with acute myeloid leukemia. Cancer Sci 2012:1349-7006
5. Zimmerman LE, Font RL (1975) Ophthalmologic manifestations of granulocytic sarcoma (myeloid sarcoma or chloroma). The third Pan American Association of Ophthalmology and American Journal of Ophthalmology Lecture. Am J Ophthalmol 80:975-990

Christina Miller

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

## Spontanverläufe epithelialer Tränendrüsenkarzinome

### FALLBEISPIEL

Eine 55-jährige Frau stellte sich ursprünglich mit Doppelbildern in unserer strabologischen Abteilung vor. Anamnestisch bemerkte sie seit ca. 4-5 Monaten eine nicht schmerzhaft derbe Läsion am Oberlid, die sie jedoch nicht weiter störte. Bei der ophthalmologischen Untersuchung zeigte sich ein Visus von 0,4; die vorderen Augenabschnitte waren regelrecht. Klinisch auffallend war eine tastbare Raumforderung im Bereich der linken lateralen Orbitakante mit gleichzeitiger paragrafenförmiger Oberlidschwellung.

### HISTOLOGIE

#### Makroskopischer Befund:

grau-weiße, unregelmäßige Gewebstücke von 1,5 cm, 1,3 cm und 0,8 cm im Durchmesser, jeweils mit grau-weißer, unregelmäßiger Schnittfläche; teilweise auch grau-braune Areale, makroskopisch einer Einblutung entsprechend

#### Lichtmikroskopischer Befund:

Weichteilgewebe mit kollagenem Stroma, diffuse Infiltration mit neoplastischen epithelialen Zellkomplexen; diese sind biphasisch aufgebaut, die basaloiden Zellen zeigen sich mit hyperchromatischen Kernen und die zentralen Zellen mit eosinophilen Zytoplasma; der Tumor zeigt sich vorwiegend basaloid mit geringen tubulär und kribriformen Anteilen aufgebaut; fokal zeigt sich eine Nervenscheideninfiltration  
Diagnose: **gering differenziertes adenoidzystisches Karzinom der Tränendrüse**

### DISKUSSION

Die Neoplasien der Tränendrüse repräsentieren ca. 5%-25% aller orbitalen Tumore (Weis et al.) Von denen zählen ca. 20% zu epithelialen Läsionen und 80% zu den entzündlichen und lymphatischen<sup>3</sup>. Von den epithelialen Läsionen sind ca. 55% benigne und 45% maligne<sup>3,1</sup>. Der häufigste benigne Tumor der Tränendrüse ist das pleomorphe Adenom, seltener kommen das Onkozytom und das Myoepitheliom vor. Den häufigsten malignen Tumor der Tränendrüse stellt das adenoidzystische Karzinom dar, gefolgt von dem Karzinom ex pleomorphen Adenom, dem primären Adenocarcinom und mucoepidermoiden Karzinom<sup>1</sup>.

Zu den typisch klinischen Zeichen, die für ein malignes Verhalten des Tumors sprechen, zählen: Schmerzen, Bulbusverlagerung, Schwellung/ sichtbare Tumormasse, Doppelbilder, Sehverschlechterung und Ptosis. Vor allem gelten Schmerzen in bis zu 80% zu den Kardinalsymptomen adenoidzystischer Karzinome der Tränendrüse. Diese entstehen durch eine frühe Infiltration peripherer Nervenstrukturen und Infiltration von extraokulären Muskeln<sup>6</sup>.

Nach einer Modifikation der WHO-Klassifikation für Speicheldrüsentumore werden die adenoidzystischen Karzinome der Tränendrüse in 1. kribriforme (swiss-cheese), 2. solide

(basaloide) und 3. tubuläre Formen eingeteilt. Meistens treten sie in Kombination unterschiedlicher Subtypen mit variabler Ausprägung auf. Das kribiforme Wachstumsmuster tritt am häufigsten auf, das solide am seltensten.

Die primären malignen Neoplasien der Tränendrüse haben nach Angaben der Literatur eine hohe Morbidität als auch Mortalität <sup>6</sup>. Die Histopathologie entscheidet dabei signifikant über das Überleben der Patienten. Die 5 Jahre-Überlebensrate für solide/ basaloide Formen liegt bei 21% für nicht-basaloide bei 71%. Zeichen, die auf eine schlechtere Prognose hinweisen, sind neben dem Vorliegen eines soliden/ basaloiden histologische Subtypen, auch die knöcherne Infiltration der Orbita und das Vorliegen eines perineuralen Ausbreitungsmusters <sup>2</sup>.

Erst kürzlich wurde eine spezifische chromosomale Translokation t(6;9) in adenoidzystischen Karzinomen der Tränendrüse entdeckt. Hierbei kommt es zu einer Überexpression von MYB, einem Onkogen, welches sich mit einem Transkriptionsfaktor NIFB verbindet und einen Komplex MYB-NIFB bildet. Dieser Komplex beeinflusst die Zellapoptose, den Zellzyklus, das Zellwachstum, die Angiogenese und die Zelladhäsion <sup>5</sup>.

Nach dem klinischen Befund steht uns auch die Bildgebung zur weiteren Diagnostik zur Verfügung. Irreguläre Begrenzungen der Läsion, knotiges Wachstum, infiltratives Verhalten benachbarter Strukturen und Knochenarrosion sprechen eher für ein adenoidzystisches Karzinom. Jedoch können sich diese Tumore auch solide mit intraläsionalen Kalzifikationen darstellen, sodass sie leicht mit anderen Karzinomen verwechselt werden können <sup>5</sup>.

Eine endgültige Diagnose kann nur mit Hilfe der Histopathologie gestellt werden.

Die Therapie dieser Tumore ist bis dato noch sehr uneinheitlich. Eine lokale Resektion mit oder ohne zusätzliche Radiochemotherapie steht zur Verfügung. Bei bereits fortgeschrittenen Tumoren, d.h. bei Diagnosestellung bereits mit Ausbreitung bis zur Orbitaspitze, nach intrazerebral oder in die Nasennebenhöhlen bzw. mit Infiltration des Knochens, kann über eine radikale kranioorbitale Resektion mit/ ohne adjuvante Radiotherapie diskutiert werden. Dabei scheint eine radikale Operation die Überlebensrate dieser Patienten nicht zu verbessern. Bei diesen lokal fortgeschrittenen Tumoren (locally advanced disease) haben Tse et al. eine neoadjuvante intraarterielle Chemotherapie zusätzlich zur chirurgischen Resektion vorgeschlagen. Hierbei traten jedoch schwere Komplikationen auf <sup>4</sup>.

Aufgrund der niedrigen Inzidenz und damit uneinheitlich verbundenen Therapiekonzepte muss leider die Frage: „Is there a cure, yet?“ (Bartley and Harris) unbeantwortet bleiben.

Unsere Patientin hat die Diagnose dieses hochmalignen Tumors negiert und eine weitere schulmedizinische Therapie abgelehnt. Der Tumor hat sich im Verlauf nach intrazerebral ausgebreitet. Im Ganzkörper-CT waren zuletzt multiple Lungen und Lebermetastasen detektiert worden. Die Patientin beklagt heftigste Augen- und Kopfschmerzen. Dieser klinische Verlauf verdeutlicht wie in der Literatur beschrieben das aggressive Verhalten dieser Tumore.

## **DIFFERENZIALDIAGNOSEN**

Pleomorphes Adenom, Onkozytom, adenozystische Karzinom, Adenokarzinom, mycoepidermoides Karzinom, Plattenepithelkarzinom

1. Shields CL et al. Review: primary epithelial malignancies of the lacrimal gland, *Ophthal Plastic Reconstr Surg*, 2003
2. Manousaridis K et al. Adenoidzystisches Karzinom der Tränendrüse, Bericht von 2 Fällen und Literaturüberblick. *Klin Monatsbl Augenheilkunde*, 2011
3. Bernardini F et al. Epithelial tumors of the lacrimal gland: an update. *Curr Opin Ophthalmol*, 2008
4. Tse t et al. Clinical Analysis of the effect of intraarterial cytoreductive chemotherapy in the Treatment of lacrimal gland adenoid cystic carcinoma. *Am J Ophthalmol*, 2006
5. Von Holstein et al. Epithelial tumours of the lacrimal gland, clinical histopathological, surgical and oncological survey. *Acta Ophthalmol*, 2012
6. Wright J et al. Primary malignant neoplasms of the lacrimal gland, *Brit J Ophthalmol*, 1992

**AUGENKLINIK MIT POLIKLINIK**  
**UNIVERSITÄT ERLANGEN-NÜRNBERG**  
Direktor: Prof. Dr. med. F. Kruse  
**Schwabachanlage 6 (Kopfkrlinikum)**  
**91054 ERLANGEN**



**XL. Jahrestagung der  
Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP),  
Erlangen, 26.-27. Oktober 2012**

Patient N.A., \* 02.08.1965  
Unsere Ophthalmopathologie-Nr. 42225

J. Braun  
Univ.-Augenkrlinik  
Erlangen

**IgG4 assoziierten Erkrankung der Orbita und Hornhaut mit  
systemischer Beteiligung**

**Klinik:**

Ein 40 jähriger Patient stellt sich 2006 erstmals in unserer Klinik mit verschwommenem Sehen am linken Auge sowie wiederholten Lidschwellungen beidseits (L>R) vor. Der Visus rechts war 1,0 und links 0,5. Die geschwollenen Lider zeigten Xantelasmen ähnliche Hautveränderungen. Extern wurde 2002 und 2004 bei Xantelasmen eine Blepharoplastik durchgeführt. Am linken Auge zeigte sich biomikroskopisch eine deutlich reduzierte Break-up time sowie eine Keratopathia superficialis punctata der zentralen und inferioren Hornhaut. Hertel Exophthalmometrie rechts 19 mm und links 21 mm. Die weiteren Befunde waren beidseits unauffällig. Allgemeinerkrankungen des Patienten waren Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, allergisches Asthma und eine chronische Sinusitis. Im CT zeigte sich eine orbitale Raumforderung mit Infiltration der Tränendrüse, des Musculus rectus lateralis und superior sowie einer Schwellung der Nasennebenhöhlen. Wir führten eine transkonjunktivale anteriore Orbitotomie mit incisionaler Biopsie am linken Auge durch. Klinische Befunde und Symptome besserten sich im Verlauf unter Therapie mit Steroiden und MTX 15 mg/Woche sowie lokalen Tränenersatzmitteln. Die systemische Immunsuppression wurde Schrittweise reduziert und im Oktober 2010 abgesetzt. Im Dezember 2010 stellte sich der Patient mit abdominellen Schmerzen und Ikterus vor. Sonographie, CT und Laparatomie mit Whipple-OP zeigten eine sklerosierende Pankreatitis. Der IgG4 Serumspiegel war mit 6620 mg/l (normal: 52-1250 mg/l) deutlich erhöht. Es erfolgte eine systemische Therapie mit Steroiden und Azathioprin, wobei die Steroide im Verlauf abgesetzt wurden. Im Mai 2012 stellte sich der Patient mit perforiertem areaktivem Hornhautulcus am linken Auge bei ausgeprägter hyposekretorischer Keratokonjunktivitis sicca (L>R) vor. Wir führten eine lamelläre KPL à chaud durch. Es zeigte sich klinisch sowie in der Bildgebung eine persistierende orbitale Entzündung. Systemisch erfolgte eine Steroidtherapie sowie eine Therapie mit zwei Infusionen Rituximab. Unter dieser Therapie zeigte sich klinisch eine Stabilisierung des Befundes. Der IgG4 Serumspiegel war nach der ersten Rituximab Infusion im Normbereich.

**Makroskopie:**

Die Präparate zeigen eine gelb-bräunliche Farbe, Abmessungen: 28x12x12, 24x8x5 und 17x5x4 mm.

**Mikroskopie:**

Histopathologisch zeigen sich Anschnitte von Fett und Bindegewebe. Das Bindegewebe enthält Follikel mit deutlich vergrößerter Mantelzone. Die interfollikulären Bereiche zeigen sklerosiertes Bindegewebe mit Fibrose und zahlreichen Histiozyten mit schaumigem Zytoplasma. Es zeigt sich kein Hinweis auf Atypien. Immunhistologisch zeigen sich viele CD138 positive Plasmazellen zwischen den

Follikeln, in den Mantelzonen und im Zentrum der Follikel. 200 IgG4 positive Plasmazellen finden sich in einem Blickfeld mit starker Vergrößerung. Das IgG4:IgG Verhältnis ist annähernd 1,0. Die Histozyten mit schaumigem Zytoplasma sowie mehrkernigen Riesenzellen sind CD68 positiv, aber S100 und CD1a negativ.

#### **Histologische Diagnosen:**

Befund passend zur histopathologischen Diagnose einer lymphofollikulären Hyperplasie und einer xantogranulomatösen Entzündung verbunden mit einer deutlich erhöhten Zahl IgG4 positiver Plasmazellen mit signifikant erhöhtem IgG4/IgG Verhältnis.

#### **Kommentar:**

Zu den entzündlichen Veränderungen der Orbita zählen die endokrine Orbithopathie, spezifische Entzündungen (infektiös und nicht infektiös) und nicht spezifische Entzündungen (Pseudotumor orbitae). Spezifische nicht infektiöse Entzündungen sind Wegner Granulomatose, Sarkoidose, xantogranulomatöse Entzündung und die IgG4 assoziierte Erkrankung.

IgG4 assoziierte Erkrankungen der Orbita stellen eine kürzlich Beschriebene Form der orbitalen Entzündung dar. Diese zeigt dichte lymphoplasmazelluläre Infiltrate mit zahlreichen IgG4 positiven Plasmazellen und einer ausgeprägten Sklerosierung. Der IgG4 Serumspiegel kann erhöht sein. In einer Studie zu sklerosierender autoimmun Pankreatitis war der IgG4 Serumspiegel bei 70% der Patienten erhöht, 30% zeigten einen normalen IgG4 Serumspiegel.

IgG4 assoziierte Erkrankungen können zahlreiche Organe betreffen. Beispielsweise in Form einer sklerosierenden autoimmun Pankreatitis, Cholangitis mit Leberversagen, Aortitis mit Aneurysmen und Aortendissektion, Tubulointerstitielle Nephritis, mediastinale oder retroperitoneale Fibrose, multifokale Fibrosklerose, Eosinophile angiozentrische Fibrose (Orbita und oberer Respirationstrakt), Riedls fibrosierende Thyroiditis, Küttners-Tumor (Glandula submandibularis), Mikulicz-Syndrom (Orbita und Speicheldrüsen).

Eine IgG4 assoziierte Erkrankung kann über Jahre auf die Orbita beschränkt sein. Die orbitale Erkrankung kann auch nach einer Erkrankung anderer Organe auftreten. Die Beteiligung anderer Organe kann der orbitalen Entzündung jedoch auch nach vielen Monaten oder Jahren folgen, wie bei unserem Patienten.

Einige Richtlinien zur Behandlung haben sich etabliert, obwohl keine randomisierten Studien vorliegen. Systemische Steroide sind wirksam und sollten über 3 bis 6 Monate langsam auf 5mg/d reduziert werden, anschließend erfolgt eine Fortsetzung der Therapie mit 2,5 bis 5 mg/d für bis zu 3 Jahre. Rezidive sind häufig. Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil und Metotrexat können als steroidsparende Medikamente eingesetzt werden, ihre Wirksamkeit wurde jedoch nicht in klinischen Studien belegt. Bei Patienten mit rezidivierenden oder therapierefraktären Verläufen ist ein gutes Ansprechen auf eine B-Zell Depletion mit Rituximab beschrieben.

Das Hornhautulcus des Patienten ist am ehesten im Rahmen einer hyposekretorischen Keratokonjunktivitis sicca in Folge narbenbildender Entzündungen und Eingriffe im Bereich der Tränendrüse zu sehen. Andererseits kann ein primär IgG4 assoziierter Prozess nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Eine okuläre Beteiligung IgG4 assoziierter Erkrankungen im Sinne einer Skleritis oder Uveitis sind beschrieben.

Zusammenfassend zeigte sich bei einem 40 jährigen Patienten eine bilaterale orbitale lymphofollikuläre Hyperplasie und xantogranulomatöse Entzündung als erstes Zeichen einer IgG4 assoziierten Erkrankung. Die Beteiligung anderer Organe (sklerosierende Pankreatitis) zeigte sich 4 Jahre später. Als Komplikation der orbitalen Erkrankung entwickelte sich nach 6 Jahren am ehesten im Rahmen der Keratokonjunktivitis sicca ein perforiertes Hornhautulcus.

#### **Danksagung:**

Herrn Prof. Dr. Hartmann und Herrn PD Dr. Agaimy danken wir ganz herzlich für Durchführung und Beurteilung der immunhistologischen Befunde.

#### **Literatur:**

- 1) Stone JH et al. (2012) IgG4-related disease. N Engl J Med 366:539-551.
- 2) Go H et al (2012) Ocular adnexal IgG4-related disease: comparative analysis with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and other chronic inflammatory conditions. Histopathology 60:296-312.
- 3) Paulus YM et al. (2012) IgG4-positive sclerosing orbital inflammation involving the conjunctiva: a case report. Ocul Immunol Inflamm 20(5):375-377.
- 4) Ohno K et al. (2012) IgG4-related disease involving the sclera. Mod Rheumatol Epub ahead of print.

XL. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP) in Erlangen:  
26.-27.10.2012

Hanne JACOBS  
Universitäts-Augenklinik Basel  
Mittlere Strasse 91  
4056 Basel  
JacobsH@uhbs.ch

Fallnummer: B2012.18171, O2012.591-592  
Verteiltes Material: Bildmaterial

### **Rezidivierende Lidschwellungen bei bekannter Schilddrüsendysfunktion – eine klinisch-pathologische Herausforderung?**

#### **Klinik:**

Eine 71-jährige Patientin stellte sich bei uns erstmalig anfangs Januar 2012 vor. Sie beschrieb täglich rezidivierende und im Tagesverlauf abnehmende Lidschwellungen seit einem Jahr. Ergänzend demonstrierte die Patientin eine am Morgen aufgenommene Fotografie. Dort war eine deutliche Lidschwellung oben mehr als unten und rechts mehr als links sichtbar. Zusätzlich sei vor etwa zwei Wochen eine Sehstörung im Sinne von Schleiersehen R mehr als L hinzugekommen sowie Kopfschmerzen und Photophobie. Medikamentös war die Patientin unter Levothyroxin-Substitution und verwendete Tränenersatzmittel beidseits bei Bedarf.

In der ophthalmologischen Vorgeschichte war eine feuchte AMD linksseitig bekannt, die bereits dreimalig mit intravitrealen Lucentisinjektionen behandelt wurde. Weiterhin war die Patientin beidseitig kataraktoperiert. In der allgemeinen Anamnese gab die Patientin eine seit 1996 bekannte Hashimoto-Thyreoiditis an. Vor einigen Jahren sei bereits eine endokrine Orbitopathie auf Grund von ähnlichen Lidschwellungen diagnostiziert worden. 1992 wurde anlässlich der Feststellung eines M-Gradienten Typ IgG Kappa eine Knochenmarkbiopsie durchgeführt. Diese zeigte einen mit Osteoporose vereinbaren Befund und keinen Hinweis für Malignität.

Die Erstuntersuchung ergab einen Fernvisus am rechten Auge von 0.8 und am linken Auge von 0.63. Die Motilität war frei, die Pupillomotorik unauffällig. In den vorderen Bulbusabschnitten zeigte sich abgesehen von einer diskreten Lidschwellung beidseits oben etwas stärker ausgeprägt als unten und einer leichten konjunktivalen Injektion ein unauffälliger Befund. Die Exophthalmometrie war symmetrisch bei 16mm (Basis 90), die Tensiomessung bei R 12/L 13 mmHg. Funduskopisch waren Pigmentverschiebungen der Makula links ausgeprägter als rechts im Sinne einer altersabhängigen Makuladegeneration zu sehen bei sonst altersentsprechendem Normalbefund.

Es wurde die Verdachtsdiagnose einer allergischen Konjunktivitis sowie rezidivierender Lidschwellungen, am ehesten im Rahmen der vordiagnostizierten endokrinen Orbitopathie bei Hashimotothyreoidits gestellt. Die Sehstörungen und Lichtempfindlichkeit wurden im Zusammenhang mit der bekannten AMD gesehen.

Eine zur Sicherung der Verdachtsdiagnose veranlasste Labordiagnostik ergab unauffällige Entzündungszeichen und eine leichte Hyperthyreose. Die TG-AK, TPO-AK und TSH Rezeptor-AK waren nicht erhöht. Eine Echographie der extraokulären Muskeln zeigte keine Muskelverdickung. Auf der Suche nach objektiven Parametern der Beschwerden wurden noch VEP sowie eine OCT der Makula und des Nervus Optikus durchgeführt. Auch hier ergaben sich - abgesehen von Unregelmässigkeiten in der Ebene des retinalen Pigmentepithels zentral - keine Pathologien. In der Perimetrie (Octopus, Programm G2) war eine diffuse Lichtempfindlichkeitsminderung rechts mehr als links vorhanden. Bei Persistenz der

Beschwerden wurde eine MRT des Schädels veranlasst. Diese zeigte eine intraorbitale, intrakonale, diffus kontrastmittelaufnehmende Läsion zwischen N. opticus und M. rectus lateralis rechts, diesem breitbasig aufliegend. Differentialdiagnostisch kam eine idiopathische orbitale Entzündung (IOD) in Frage, konnte von einer lymphoproliferativen Erkrankung jedoch nicht differenziert werden. Eine Metastase wurde ohne Vorliegen einer malignen Grunderkrankung und bei vermutlich solitärem Befund für sehr wenig wahrscheinlich gehalten. Es lag nicht das Bild einer thyreoidalen Orbitopathie vor und auch kein Hinweis auf eine Gefäßmalformation. Zum Ausschluss einer Systemerkrankung erfolgte eine CT Thorax (unauffällig) und eine erweiterte Labordiagnostik. Die infektiologische Fokussuche war hierbei ohne pathologischen Befund. Aus rheumatologischer Sicht fiel ein positiver Befund für Anti-SS(Ro 52)-AK auf. Differentialdiagnostisch kam das Sjögren-Syndrom, ggf. mit assoziiertem Lymphom, in Betracht. Die Patientin lehnte zu diesem Zeitpunkt eine Orbitabiopsie auf Grund der Risiken sowie der wahrscheinlicher erscheinenden Verdachtsdiagnose einer systemischen Entzündungsreaktion ab. Bei Ausbreitung der ödematösen Schwellungen in die Wangenregion, jedoch sonst gleichbleibenden Status wurde ein Therapieversuch mit Prednison 20mg begonnen (03.04.12). Ein sechs Wochen später durchgeführtes MRT zeigte ein Größenwachstum der intrakonalen Läsion rechtsseitig. Eine IgG-Subanalyse ergab eine Erhöhung von IgG Typ 4 (2.05 g/L bei Normwert 0.08-1.40 g/L). Bei einer daraufhin indizierten Speicheldrüsenbiopsie (Unterlippe) wurden die histopathologischen Kriterien für das Sjögren-Syndrom gemäß Klassifikationskriterien der American-European Consensus Group erfüllt. Da eine langsame Gesichtsfeld- und Visusverschlechterung zu verzeichnen war (22.05.12: FV R 0.6, L 0.7) wurde am 21.06.12 eine diagnostische Orbitotomie mit Biopsie der verdächtigen Läsion durchgeführt.

#### **Pathologie:**

##### *Speicheldrüse*

Es liegt eine repräsentative Biopsie kleiner Mundspeicheldrüsen mit zwei lymphozytären Entzündungsfoci von mehr als 50 Lymphozyten vor. Das Grading nach Chisholm und Mason ergibt Grad 4 (2 Foci pro 4 Quadratmillimeter Drüsengewebe). Angrenzend zeigen sich unauffällige Speicheldrüsenazini. Das übrige Speicheldrüsenengewebe weist weitere, spärliche lymphozytäre und plasmazelluläre Entzündungsinfiltrate auf mit jeweils deutlich weniger als 50 Zellen pro Infiltratherd. Es ist keine vermehrte Fibrose nachzuweisen. Immunhistochemische Typisierung der plasmazellulären Entzündungsinfiltrate: Die plasmazellulären Infiltrate zeigen zu rund 90% eine Positivität für IgA, zu je 5% für IgG und IgM. IgG4 positive Plasmazellen sind nur ganz vereinzelt nachweisbar. Zusammenfassend sind die histopathologischen Kriterien für das Sjögren-Syndrom gemäß Klassifikationskriterien der American-European Consensus Group erfüllt.

##### *Orbita rechts*

Histologisch zeigt sich eine extranodale, plasmazellreiche, lymphofollikuläre Lymphoproliferation. In der zusätzlich durchgeführten Schwerkettenfärbung zeigen die massiv vermehrten Plasmazellen eine deutliche Prädominanz für IgG. In der Färbung für IgG4 zeigt sich eine deutliche Prädominanz IgG4 positiver Plasmazellen, welche etwa 70% aller IgG-positiven Plasmazellen ausmachen. In der Färbung sowie der In-situ-Hybridisierung für Leichtketten zeigen die massiv vermehrten Plasmazellen eine Monotypie für die Leichtkette Kappa, was in Anbetracht des klinisch bekannten M-Gradienten IgG Kappa aus dem Jahr 1992 zum sicheren Ausschluss eines Lymphoms mittels weiteren molekularbiologischen Untersuchungen überprüft wird. In der FISH-Untersuchung sind die Zellen diploid für Chromosom 3, 7, 9 und 17; eine für MALT-Lymphome typische Trisomie 3 zeigt sich nicht. Das MALT1 Gen ist nicht rearrangiert. Zusätzlich wird DNA aus den Zellen extrahiert und mittels Multiplex-PCR analysiert. Dabei sind sowohl die enthaltenen B- als auch T-Zellen polyklonal; Translokationen t(11;14) und t(14;18) lassen sich nicht nachweisen.

## Diagnose:

**IgG4-assoziierte intraorbitale, intrakonale Lymphoproliferation rechtsseitig ohne Malignitätshinweis,  
hochgradiger Verdacht auf Morbus Sjögren**

## Diskussion:

Die IgG4-assoziierte Erkrankung beschreibt eine systemische Entzündung, welche durch proliferative Läsionen, den histologischen Nachweis dichter, lymphoplasmazellulärer Infiltrate mit IgG4 positiven Plasmazellen sowie einer möglichen Erhöhung der IgG4-Serumkonzentration einhergeht. Die Läsionen können in verschiedenen Organen auftreten, so zum Beispiel als sklerosierende Pankreatitis, Cholangitis, Aortitis und inflammatorisches Aortenaneurysma, Nephritis, multifokale Fibrosklerose oder auch als Küttner-Tumor oder Riedel-Thyreoiditis. In glandulären Organen bilden sich die tumorösen Läsionen häufig in der Nachbarschaft duktaler Strukturen aus.<sup>1</sup> Als okuläre Manifestation der IgG4-assoziierten Erkrankung ist am häufigsten die Tränendrüse betroffen.<sup>2-5</sup> Hier wird von einer IgG4-assoziierten Dakryoadenitis oder vom IgG4-assoziierten Mikulicz-Syndrom gesprochen. Die Läsionen können weiterhin die extraokulären Muskeln betreffen.<sup>6</sup> Es wurden auch Raumforderungen in direkter Nähe zum N. opticus beschrieben, so dass von einer möglichen Beteiligung der Optikusscheide ausgegangen wird.<sup>7</sup> Die Therapie mit Glukokortikoiden wird in der Literatur als sehr erfolgreich angesehen.<sup>7,8</sup> In unserem Fall kam es unter Prednison 20mg p.o. zu einer Progredienz der intraorbitalen Läsion. Wir vermuten, dass diese Dosierung zu niedrig angesetzt war. Derzeit erhält die Patientin eine Therapie mit Prednison 40mg p.o. für zwei Wochen, danach ist eine Dosisreduktion geplant.

Das Risiko, dass eine orbitale Läsion im Rahmen einer IgG4-assoziierten Erkrankung in ein Lymphom übergeht, wird in der Studie von Cheuk et al. mit ca. 10% angegeben.<sup>9</sup> Andere Forschungsgruppen hingegen konnten keinen Zusammenhang feststellen.<sup>7</sup>

Ungewöhnlich bei der vorliegenden Fallpräsentation scheint die extranodale, plasmazellreiche, B-Zell-betonte, lymphofollikuläre Hyperplasie, zum Teil mit Auftreten parafollikulär aktivierter Blasten. Weiterhin fiel die Monotypie der Plasmazellen für die Leichtkette Kappa bei gleichzeitig fehlendem Nachweis einer Monoklonalität in der PCR-Untersuchung auf. In der grossen Studie von Go et al. ist eine Monoklonalität in den Leichtkettenfärbungen jedoch kein seltener Befund bei einem IgG4-Syndrom. 14% der untersuchten Fälle wiesen eine solche auf.<sup>8</sup>

Der Zusammenhang zwischen IgG4-assoziiierter Erkrankung und Sjögren-Syndrom scheint noch nicht ausreichend untersucht. Die Autoren Khosroshahi, Stone und Deshpande vermuten, dass in der Vergangenheit viele Patienten mit Sjögren-Syndrom und Pankreatitis fälschlicherweise die Diagnose eines Morbus Sjögren anstelle einer IgG4-assoziierten Entzündung bekommen haben.<sup>10</sup> Sie stellen die Unterschiede beider Erkrankungen in den Vordergrund. Während beim Sjögren-Syndrom mehr Frauen als Männer betroffen sind, verhält es sich bei der IgG4-assoziierten Erkrankung umgekehrt. Weiterhin sprechen positive Anti-Ro-AK, ein hoher ANA-Titer sowie ein schlechtes Ansprechen auf Glukokortikoide für den Morbus Sjögren. Erhöhtes IgG4 im Serum sowie niedrige ANA-Titer und ein gutes Ansprechen auf Glukokortikoide sind Hinweise auf die IgG4-assoziierte Erkrankung.<sup>10</sup>

Zusammenfassend zeigt der hier beschriebene Fall rezidivierende Lidschwellungen beidseits sowie eine chronische Konjunktivitis sicca als Erstsymptom einer intraorbitalen, intrakonalen Läsion rechtsseitig. Die durchgeführte Orbitabiopsie ergab eine extranodale, plasmazellreiche, IgG4-prädominante, lymphofollikuläre Lymphoproliferation ohne Malignitätshinweis. Dies ist vereinbar mit einer Mitbeteiligung im Rahmen einer IgG4-assoziierten Erkrankung. Durch die Speicheldrüsenbiopsie sowie die erhöhten Anti-SS(Ro 52)-AK ergibt sich auch der hochgradige Verdacht auf einen Morbus Sjögren. Dass eine klare Zuordnung zu dem einen oder dem anderen Krankheitsbild nicht immer erfolgen kann, zeigt der vorliegende Fall.

## Referenzen:

- <sup>1</sup> Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *New England Journal of Medicine* 2012; 366:539-551.
- <sup>2</sup> Yamamoto M, Takahashi H, Sugai S, Imai K. Clinical and pathological characteristics of Mikulicz's disease (IgG4-related plasmacytic exocrinopathy). *Autoimmunity Reviews* 2005; vol. 4, no. 4:195-200.
- <sup>3</sup> Masaki Y, Dong L, Kurose N et al.. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2009; vol.68, no. 8:1310-1315.
- <sup>4</sup> Cheuk W, Yuen HKL, Chan JKC. Chronic sclerosing dacryoadenitis: part of the spectrum of IgG4-related sclerosing disease? *American Journal of Surgical Pathology* 2007; vol. 31, no. 4:643-645.
- <sup>5</sup> Takahira M, Kawano M, Zen Y, Minato H, Yamada K, Sugiyama K. IgG4-related chronic sclerosing dacryoadenitis. *Archives of Ophthalmology* 2007; vol. 125, no. 11:1575-1578.
- <sup>6</sup> Kubota T, Moritani S, Katayama M, Terasaki H. Ocular adnexal IgG4-related lymphoplasmacytic infiltrative disorder. *Archives of Ophthalmology* 2010; vol.128, no. 5:577-584.
- <sup>7</sup> Takahira M, Ozawa Y, Kawano M, Zen Y, Hamaoka S, Yamada K, Sugiyama K. Clinical Aspects of IgG4-related orbital inflammation in a case series of ocular adnexal lymphoproliferative disorders. *International Journal of Rheumatology* 2012; 2012:635473.
- <sup>8</sup> Go H, Kim YA, Chung HK, Khwarg SI, Kim CH, Jeon YK. Ocular adnexal IgG4-related disease: comparative analysis with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and other chronic inflammatory conditions. *Histopathology* 2012; 60: 296-312.
- <sup>9</sup> Cheuk W, Yuen HKL, Chan ACL et al.. Ocular adnexal lymphoma associated with IgG4+ chronic sclerosing dacryoadenitis: a previously undescribed complication of IgG4-related sclerosing disease. *American Journal of Surgical Pathology* 2008; vol. 32, no. 8:1159-1167.
- <sup>10</sup> Ramos-Casals M, Stone JH, Moutsopoulos HM, Sjögren's Syndrome – Diagnosis and Therapeutics, Springer Verlag 2012. ISBN 978-0-85729-946-8: 248-249.

**Unterlidtumor**  
R. Bölöni, Marburg

**Klinik:**

Ein 53-jähriger Patient stellt sich mit einem seit 4 Wochen bestehendem therapierefraktärem Chalazion des linken medialen Unterlids vor. Klinisch sieht man eine Unterlid-Trichiasis sowie eine Bindehautrötung. In der Anamnese ist eine nichtarteriitische AION seit 2010 bekannt, zudem eine COPD. Das Chalazion wird ab interno chirurgisch exzidiert. Der Eingriff muss aufgrund stärkster Schmerzen abgebrochen werden, so dass von dem derben 2x2x2 mm großen hautverschieblichen Tumor lediglich eine Probe entnommen werden kann. Hier zeigt sich histologisch ein am ehesten vernarbtes Chalazion. Es wird eine komplette Exzision in ITN geplant. Diese kann jedoch aufgrund einer nicht optimal eingestellten COPD erst 3 Monate später erfolgen. Bei dem Eingriff ist der Tumor sehr derb, aber gut abgegrenzt von einer Größe von ca. 20x15 mm. Zur Konjunktiva hin sieht man starke Adhäsionen und eine Symblepharonbildung, die zum Teil nur spitz gelöst werden können.

**Histopathologischer Befund:**

In den Schnitten zeigt sich ein 2 cm großes, wenig differenziertes Karzinom des Unterlids, das in den Präparaten randbildend ist. Man sieht multiple Apoptosen, aber auch Mitosen. Eine periphere Palisadenbildung liegt nicht vor. In den immunhistochemischen Untersuchungen kann kein Nachweis einer plattenepithelialen (CK 5/6 und CK 10/13 neg.) oder neuroendokrinen (Chromogranin und Synaptophysin neg.) Differenzierung erbracht werden. Allerdings ist CD56 positiv. Daher ist anzunehmen, dass der Ausgangspunkt am ehesten ein Hautanhangsgebilde ist. Da CK7 in der Immunhistochemie positiv ist, könnte man von einem drüsigen Ursprung ausgehen.

**Verlauf:**

Beim Patienten wird ein Staging durchgeführt. Metastasen werden in folgenden Untersuchungen ausgeschlossen: Röntgen-Thorax, Oberbauchsonographie, CT-Thorax und CT-Abdomen. Allerdings ergibt der HNO-Befund sonographisch metastasensuspekte Lymphknoten Level IIa links sowie parotideal links. Daraufhin erfolgt eine Biopsie des Lymphknotens Level IIa links. **Histopathologisch** kann hier ein fibrosierter Partikel mit Infiltraten eines solid wachsenden undifferenzierten Tumors mit zentralen Nekrosen, passend zu einer Metastase des bekannten Karzinoms des Unterlides nachgewiesen werden. Seitens der HNO-Kollegen wird eine Neck-Dissection mit lateraler Parotidektomie empfohlen. Zudem soll eine Nachexzision im Unterlidbereich durchgeführt werden.

**Zusammenfassung der Immunhistochemie bei dem Primärtumor und der Stanze:**

	Primär-Tumor	LK-Stanze	Marker für
Cytokeratin MNF 116	+	+	Pan-CK für epithelialen Ursprung Epitheliale Zellen des duktaalen und glandulären Typs Gastrointestinale Tumore (Merkelzell-Ca) In Epithelzellen, exprimiert in Karzinomen (Talgdrüsen-Ca)
Cytokeratin 7	+	+	
Cytokeratin 20	-	-	
EMA	+	+	
Ki-67		+	
CD 56	+	+	Neuroendokrine Tumoren
CD 15	-		Talgdrüsen und Schweißdrüsen
BerEP 4	-		Talgdrüsen und Schweißdrüsen
CGEFP 15	-		Schweißdrüsen pos., Talgdrüsen neg.
Cytokeratin 8	(+)		Pos. bei Adeno-Ca, neg. bei Plattenepithel-Ca
CEA	(+)		Darm-Ca, Pancreas-Ca, Brust-Ca, Lungen-Ca, Magen
TTF1		-	Bei Bronchial-Ca
Cytokeratin 5/6	-		Plattenepithel-Ca, weniger Adeno-Ca
Cytokeratin 10/13	-		Nicht verhornendes Epithel
Chromogranin A	-	-	Neuroendokrine Tumoren
Synaptophysin	-	-	Neuronales und neuroendokrines Gewebe
NSE		-	

**Diskussion:**

Eine genaue Diagnosestellung ist zu diesem Zeitpunkt nicht möglich. In Erwägung gezogen wurden: Talgdrüsenkarzinom (Tumorzellen zu groß, zu viel Chromatin, keine sebozytenartige Bereiche), Merkelzellkarzinom (Klinik nicht passend).

Es handelt sich bei dem vorliegenden Gewebe um ein gering differenziertes Karzinom mit neuroendokrinen Anteil.

In der vorliegenden Literatur lässt sich keine Beschreibung eines solchen Tumors finden.

Zur genauen Bestimmung wurde daher das Material nun nach Friedrichshafen in das dermatopathologische Referenzzentrum gesandt.

**40. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP),  
Erlangen 26.10-27.10.2012**

Enken Gundlach  
Charité Augenklinik, Campus Virchow Klinikum  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin

enken.gundlach@charite.de

**Fallvorstellung:**

Eine 60-jährige Patientin stellte sich zur Mitbeurteilung bei einem progredient wachsenden, schmerzhaften Tumor am rechten Auge vor, welcher ihr 2-3 Monate zuvor erstmals aufgefallen war. Über eine Veränderung der Sehschärfe konnte keine Auskunft gegeben werden, da das Auge aufgrund einer Verätzung drei Jahre zuvor erblindet war. Die Motilität war in alle Richtungen erheblich eingeschränkt und es bestand ein geringer Exophthalmus. An der Spaltlampe zeigte sich dann mit Pus verklebte Wimpern, chemotische und injizierte Bindehaut, ein etwa erbsengroßer, ulzerierter fester Tumor am nasalen Limbusrand, der die vollständig eingetrübte Hornhaut infiltrierte. Die Vorderkammer stand, es bestand jedoch der Verdacht auf ein Hypopyon.

Wir entschieden uns zu einer Enukleation. Intraoperativ zeigte sich ein den Bulbus ummantelnder Tumor mit Infiltration in die äußeren Augenmuskeln.

Nach der Enukleation verweigerte die Patientin jegliche Weiterbehandlung und so stellte sie sich erst 12 Wochen später mit einer etwa kastaniengroßen Schwellung am rechten Unterlid wieder vor. Im durchgeführten CT (auf Wunsch der Patientin wurde kein MRT durchgeführt) zeigte sich eine exophitisch wachsende Raumforderung (ca 57x33mm messend), mit Infiltration von Conus und lateraler Orbitamuskulatur, sowie mehrere pulmonale Rundherde. In einer Skelettszintigraphie ergab sich der Verdacht auf eine ossäre Tumordinfiltration der rechten lateralen Orbitawand. Nachdem der Fall in unserer interdisziplinären Tumorkonferenz besprochen wurde unterzog sich die Patientin zunächst einer Chemotherapie (Vincristin/Carboplatin/Cyclophosphamid/Etoposid), welche makroskopisch zu einem fast vollständigem Rückgang des Tumors führte. Eine geplante anschließende chirurgische Sanierung durch die Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie wurde von der Patientin abgelehnt. Daher erfolgt aktuell eine Bestrahlungstherapie.

**Histologischer Befund:**

**Makroskopisch:**

Bulbus mit anhängendem Weichgewebe, ca 40x40x10mm.

**Mikroskopisch:**

In der Übersicht zeigt sich ein den Bulbus ausfüllender Tumor mit Zerstörung und Infiltration der Retina, Infiltration der Vorderkammer, ausgedehnter Ausbreitung durch die Sklera in das umgebene Gewebe der Orbita und Ausbreitung bis unterhalb des Epithels der Augenlider. In der höheren Vergrößerung stellt sich ein

zellreicher Tumor dar, mit teils rundlichen, teils ovalen Kernen mit mittlerem Chromatingehalt. Dabei fallen sowohl Mitosen als auch Apoptosen und Tumorgewebsnekrosen auf. Stellenweise zeigen sich Flexner

Winterstein-Rosetten, die häufig um größere Gefäße angeordnet sind.

Die proliferierenden Zellen sind überwiegend perivaskulär angeordnet, dort zeigt sich auch eine Wachstumsfraktion von bis zu 80%, an anderen Stellen liegt die proliferative Aktivität bei maximal 30%. Die Tumorzellen exprimieren sowohl CD 56 als auch Synaptophysin. Es zeigte sich kein Nachweis einer Expression des sauren Gliafaserproteins, Zytokeratinantigen, melanozytären Antigen oder CD 99.

#### Diskussion:

Das Retinoblastom ist ein maligner okulärer Tumor und entsteht aus einer Transformation primitiver Retinazellen vor ihrer Differenzierung. Da diese Retinazellen innerhalb der ersten Lebensjahre verschwinden zeigen sich über 90% aller Retinoblastome innerhalb der ersten fünf Lebensjahre. Die restlichen 10% der Tumore zeigen sich meist innerhalb des ersten Lebensjahrzehntes. Ein Retinoblastom im Erwachsenenalter ist ein seltener Befund. In der Literatur sind bis 2011 nur 25 Fälle beschrieben, bei dem der Patient älter als 20 Jahre alt war. Das klinische Bild, mit dem sich die Patienten vorstellen unterscheidet sich in einigen Punkten von den jüngeren Patienten. Nur sehr selten ist der typische weiße Fundusreflex oder eine Schielstellung der Grund für die Vorstellung beim Augenarzt. Meist ist es eine Abnahme der Sehschärfe oder Photopsien, was als Symptom angegeben wird.<sup>3,4</sup> Dieser Unterschied lässt sich leicht durch die bessere Wahrnehmung der älteren Patienten erklären. Überraschender ist die lange Zeit, in der bereits Symptome bestehen bis zur Diagnosestellung. Diese beträgt zwischen 1-60 Monate, im Median 16 Monate. Auch histologisch unterscheiden sich die erwachsenen von den kindlichen Retinoblastomen. So findet man interessanterweise keine Verkalkungen in den histopathologischen Schnitten. Weiter zeigt sich nur in 4 von 22 beschriebenen Fällen ein Fehlen der typischen Rosetten, was einem Anteil von etwa 18,2% entspricht. Dagegen konnte in einer retrospektiven Untersuchung von Ralph C. Eagle von 297 Augen ein Fehlen der typischen Rosetten in 40,7% der Fälle gezeigt werden. Er beschrieb zudem einen signifikanten Zusammenhang zwischen Patientenalter bei Eukleation und den Grad der Differenzierung des Tumors. So war junges Alter sogar mit einem höheren Differenzierungsgrad des Tumors assoziiert.<sup>5</sup> Trotz dieser Unterschiede bleibt die Diagnose eines Retinoblastoms, daher haben wir uns in unserem Fall zu einer Therapie entschieden, welche der des kindlichen Tumors gleicht. Dazu gehört neben der eigentlichen Behandlung ein vorausgehendes Staging und nach Möglichkeit eine interdisziplinäre Behandlung, um unseren Patienten mit der bestmöglichen Therapie behandeln zu können.

#### Literatur:

1. Nork TM, Millecchia LL, de Venecia GB, Myers FL, Vogel KA. Immunocytochemical features of retinoblastoma in an adult. Arch Ophthalmol. 1996 Nov
2. Kanski J, Klinische Ophthalmologie, Urban & Fischer Verlag, 6. Auflage, 2008
3. Nandedkar VS, Joshi AR, Kabra N, Deshpande NN. Presentation of retinoblastoma in pregnancy. Indian J Ophthalmol. 2010 May-Jun
4. Odashiro AN, Pereira PR, de Souza Filho JP, Cruess SR, Burnier MN Jr. Retinoblastoma in an adult: case report and literature review. Can J Ophthalmol. 2005 Apr
5. Eagle RC Jr. High-risk features and tumor differentiation in retinoblastoma: a retrospective histopathologic study. Arch Pathol Lab Med. 2009 Aug

## **Fibrosarkom des dritten Augenlids bei einem drei Jahre alten Rhodesian Ridgeback**

F. vom Hagen<sup>1</sup>, G. Romkes<sup>1</sup>, O. Kershaw<sup>2</sup>, J. C. Eule<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere, FU Berlin, Oertzenweg 19b, 14163 Berlin

<sup>2</sup> Institut für Tierpathologie, FU Berlin, Robert-von-Ostertag Str. 15, 14163 Berlin

### **Klinik:**

Ein 3 Jahre alter, männlich kastrierter Rhodesian Ridgeback wurde in der Klinik wegen chronischer Konjunktivitis und Umfangsvermehrung an der Nickhaut zur ophthalmologischen Untersuchung vorgestellt. Bei der ophthalmologischen Untersuchung waren die Konjunktiven des rechten Auges mittelgradig gerötet, die Nickhaut war verdickt und der Nickhautrand lag durch die Verdickung nicht am Bulbus an. Die Umfangsvermehrung nahm soweit einsehbar die gesamte Nickhaut ein und zog bis in die Tiefe der Orbita. Ansonsten war die ophthalmologische Untersuchung ohne besonderen Befund.

Eine Feinnadelbiopsie der Umfangsvermehrung war nicht diagnostisch. Eine oberflächliche Konjunktivalbiopsie ergab eine regelrecht strukturierte Nickhaut-Schleimhaut mit nur minimaler, diffuser, lymphozytärer Immunzellinfiltration und minimaler Ödematisierung.

Eine Ultraschalluntersuchung des rechten Auges ergab eine 2,3 x 2,7 cm große Umfangsvermehrung der Nickhaut, wobei die Umfangsvermehrung vom Bulbus gut abgrenzbar war. Da eine erneute Feinnadelaspiration wieder nicht diagnostisch war wurde in Narkose die gesamte Nickhaut reseziert.

Die histologische Untersuchung ergab ein Spindelzellkarzinom mit Verdacht auf ein Fibrosarkom oder Neurofibrosarkom. Eine vollständige Resektion war nicht sicher gegeben, trotzdem hatten sich die Besitzer gegen eine postoperative Strahlentherapie entschieden.

Neun Monate nach der Resektion der Nickhaut wurde der Hund wegen zunehmender Verschlechterung des Allgemeinbefindens und Wiederauftreten des Tumors vom Haustierarzt eingeschläfert.

### **Makroskopie:**

Gewebeprobe 3,6x2,9x2,5cm

### **Mikroskopie:**

Die histopathologische Untersuchung ergab ein hochmalignes beginnend invasionsaktives Sarkom mit auffallend großflächigen Entdifferenzierungen. Der Nickhautknorpel war großflächig nekrotisch und in dem Präparat warin keiner Lokalisatio mehr Nickhautdrüsenanteile nachweisbar. Die Konjunktivalschleimhaut stellte sich partiell ulzeriert dar.

### **Histologische Diagnose:**

Das histologische Bild entsprach dem eines Spindelzellkarzinoms mit Verdacht auf ein Fibrosarkom oder Neurofibrosarkom. Die Tumorzellen reichten vereinzelt nahe an den Exzisionsrand heran, weshalb eine vollständige Entnahme unwahrscheinlich erschien. Die Prognose war vorsichtig und eine Rezidivbildung möglich. Kommentar:

Das Fibrosarkom oder fibroblastische Sarkom ist ein bösartiger Tumor bei Tieren und Menschen, der aus Bindegewebszellen entsteht und durch unreife proliferierende Fibroblasten oder anaplastische Spindelzellen gekennzeichnet ist.

Insgesamt ist das Fibrosarkom beim Menschen ein seltener Tumor, der in jeder Altersgruppe, selbst angeboren, vorkommt. Am häufigsten tritt er bei Männern jenseits des vierten Lebensjahrzehntes auf. Die Therapie besteht in einer großzügigen chirurgischen Entfernung des Tumors mit anschließender Radio- bzw. Chemotherapie. Die Prognose ist meist ungünstig.

In der Humanophthalmologie sind bisher nur wenige Fälle okulärer Fibrosarkome beschrieben. In der Regel handelt es sich um primäre orbitale Neoplasien oder Tumore, die sekundär aus umliegenden Geweben in die Orbita eingebrochen sind. Juvenile Fibrosarkome im Bereich der Augenlider und Orbita sind in sechs Fällen in der Literatur beschrieben (1, 2). Neurofibrosarkome im Bereich der Augen sind beim Menschen ebenfalls selten (3). Ein Fall eines okulären Neurofibrosarkoms, in diesem Fall war die orbitale Tränendrüse betroffen, wurde in Indien beschrieben (4).

Das Fibrosarkom beim Hund ist ebenfalls ein nicht so häufig vorkommender Tumor. In Studien zu Hauttumoren beim Hund lag die Häufigkeit von Fibrosarkomen bei 10-15% (5). Fibrosarkome des Hundes können das subkutane Gewebe oder die Maulschleimhaut betreffen (6). Die Tumore treten oft bei älteren Hunden auf, eine Rasse- oder Geschlechtsprädisposition ist nicht bekannt (6). In der Histologie sind die Tumore meist gut differenziert. Die spindelförmigen Tumorzellen sind in der Regel dicht gepackt und sehr pleomorph mit zahlreichen Mitosefiguren (6). Fibrosarkome der Maulhöhle sind meist sehr invasiv wachsend und metastasieren in bis zu 20% der Fälle (6). Periphere Nervenscheidentumore oder auch Neurofibrosarkome entstehen aus peripheren Nerven und können an allen Lokalisationen auftreten (6). Dieser semimaligne Tumor erscheint klinisch oft verkapselt (5), histologisch ist aber keine Kapsel nachweisbar und der Tumor wächst invasiv (6). Eine Metastasierung erfolgt potentiell in die Lunge, ist aber nicht häufig (5). Nach chirurgischer Resektion treten oft neue Tumore an der gleichen Stelle wieder auf, jedoch ist die Wachstumsrate langsam.

#### Literatur:

1. Jha A, Sayami G, Shrestha A. A rare case of juvenile fibrosarcoma of eyelid. JNMA; journal of the Nepal Medical Association. 2007;46(166):49-51. Epub 2007/12/21.
2. Weiner JM, Hidayat AA. Juvenile fibrosarcoma of the orbit and eyelid. A study of five cases. Archives of ophthalmology. 1983;101(2):253-9. Epub 1983/02/01.
3. Harry J, Misson G. Clinical ophthalmic pathology: principles of disease of the eye and associated structures: Butterworth-Heinemann; 2001. 361 p.
4. Pattanayak SP, Mathur JS, Thakur V, Khanna S. Neurofibrosarcoma of lacrimal gland. Indian journal of ophthalmology. 1987;35(1):44-8. Epub 1987/01/01.
5. Kessler M. Kleintieronkologie. 2nd ed: Parey; 2005.
6. Withrow SJ, Vail DM. Withrow and Macewen`s Small Animal Clinical Oncology. St.Louis, Missouri: Saunders; 2007. 846 p.

Dr. Laura Bredow  
Universitäts-Augenklinik Freiburg  
Killianstr. 5  
79102 Freiburg

Patient R.D. \*20.06.2001

## Dermoidzyste?

**Patientenvorstellung:** Ein 10-jähriger Junge stellte sich bei uns mit einer seit Geburt bestehenden Fistel am äußeren Rand der rechten Braue vor. Auf Druck entleerte sich visköse, bräunliche Flüssigkeit. Der Augenorganbefund sowie Okulomotorik und Sehschärfe waren normal, ein Exophthalmus lag nicht vor. Ein MRT zeigte eine Raumforderung entlang des Orbitadaches, Muskulatur und Tränendrüse waren gut abgrenzbar, das Orbitadach knöchern intakt. Es wurde klinisch und radiologisch der Verdacht auf eine Dermoidzyste gestellt. Es folgte die operative Entfernung über einen Hautschnitt im Bereich der rechten Lidfalte und Präparation unter das Orbitadach. Die Läsion wurde unter Sondierung und Mitentfernung des Fistelganges im Bereich der Braue in toto entfernt.

**Histologie:** Das Präparat zeigt eine große Zyste mit intakter Zystenwand. In den meisten Anteilen wird die Zyste von mehrschichtigem, verhornendem Plattenepithel ausgekleidet. In der Wand der Zyste finden sich Hautanhangsgebilde wie Haarfollikel und Talgdrüsen, teils umgeben von einer chronischen Entzündungsreaktion. Das Lumen enthält Hornmaterial, einige Entzündungszellen und Haaranteile. Es handelt sich um das typische Bild einer Dermoidzyste.

Bei weiterer Untersuchung fallen jedoch auch Areale mit mehrreihigem, hochprismatischem Epithel mit Becherzellen und Flimmerhaaren im Zystenwandepithel auf, wie dies im Respirationstrakt, von Nase und Nasennebenhöhlen über die Trachea bis in die Bronchien, vorkommt.

**Diagnose:** Dermoidzyste mit respiratorischem Epithel.

**Diskussion:** Die Dermoidzyste ist eine der häufigsten orbitalen Raumforderungen bei Kindern. Während der embryologischen Entwicklung kann es, meist im Bereich von Knochensuturen wie der Sutura zygomaticofrontalis an der superotemporalen Orbita, zur Implantation oder Invagination von Oberflächenektoderm kommen. Das eingeschlossene epitheliale und subepitheliale Gewebe führt dann durch Erweiterung des Zysteninhaltes zu einer langsam wachsenden Raumforderung, welche häufig in der 1. Lebensdekade bemerkt wird. Die „klassische“ ist die epidermale Dermoidzyste: Hier besteht die Zystenwand aus Plattenepithel mit Hautanhangsgebilden (Haare, Drüsen). Seltener (ca. 5% der Dermoidzysten) ist eine konjunktivale Dermoidzyste: hier findet sich Bindehautepithel statt verhornendem Plattenepithel, Hautanhangsgebilde finden sich dennoch. <sup>1</sup> Da Oberflächenepithel und

subepitheliales Gewebe einer Dermoidzyste dem Ektoderm entspringen, handelt es sich hierbei nicht um ein Teratom – bei welchem Gewebe von zwei oder allen drei Keimblättern zu finden ist.

Das Auftreten von respiratorischem Epithel in der Orbita ist selten.<sup>2</sup> In enger räumlicher Beziehung zur Orbita stehen jedoch die Nasennebenhöhlen, welche mit respiratorischem Epithel ausgekleidet sind, die Flimmerhaare sorgen hier für den Schleimtransport. Bei einer Verlegung des Ausführungsganges kann es zur Ausbildung einer Mukozele kommen, welche durch ihre Verbindung zu den Nasennebenhöhlen charakterisiert ist, jedoch bis in die Orbita reichen kann. Dies liegt jedoch bei unserem Patienten nicht vor. Gelegentlich beschrieben sind auch freie Zysten mit respiratorischem Epithel in der Orbita.<sup>2</sup> Hier werden zwei verschiedene Entstehungsmechanismen diskutiert: traumatische Versprengung von Gewebe der Nasennebenhöhlen, oder embryonal versprengtes Gewebe im Sinne eines Choristoms. Da in unserem Fall die beschriebene Zyste jedoch nicht nur von respiratorischem Epithel ausgekleidet wird, sondern zusätzlich die klassischen Anteile einer Dermoidzyste enthält, scheint es sich am ehesten um embryonal versprengtes Gewebe zu handeln.

Eine Kombination einer epidermalen Dermoidzyste mit Epithelien anderer Differenzierung ist sehr ungewöhnlich. Ein vergleichbarer Fall ist im Rahmen einer Dermoidzyste im Mundbodenbereich beschrieben worden, bei welcher sich Übergänge in Epithel des Magendarmtraktes zeigte.<sup>3</sup> Bei diesem Fall fanden sich, ebenso wie in unserem Fall, keine weiteren für ein Teratom sprechenden Gewebe mesodermalen Ursprungs wie z.B. Knorpel oder Fettgewebe. Allerdings ist zu bedenken, dass das Epithel des Magendarmtraktes dem Entoderm, und damit einem zweiten Keimblatt entspringt.

Respiratorisches Epithel kann sowohl dem Entoderm entspringen (Trachea, Bronchien), als auch dem Oberflächenektoderm (Nase, Nasennebenhöhlen). Da in unserem Fall auch der klinische Befund für eine Dermoidzyste typisch ist, vermuten wir das Vorliegen von Flimmerepithel des oberen, ektodermalen Respirationstraktes. Auch die fließenden Übergänge zwischen mehrschichtigem verhornendem Plattenepithel und mehrreihigem becherzellhaltigem Flimmerepithel sprechen für eine Transdifferenzierung des in der Tiefe eingeschlossenen Oberflächenepithels, bzw. der Versprengung von Epithelvorläuferzellen.

#### **Literatur:**

1. Shields, Shields: Orbital cysts of childhood—classification, clinical features, and management. *Surv Ophthalmol* (2004) 49:281–299
2. Mee et al.: Clinicopathological Report Respiratory epithelial orbital cysts. *Clinical and Experimental Ophthalmology* (2002) 30, 356–360
3. Crivelini et al.: Heterotopic gastrointestinal cyst partially lined with dermoid cyst epithelium. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* (2001) 91:686-8.

## 40. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP), Erlangen, Oktober 2012

Christoph Holtmann

Patient MI, \*09.05.1955

Universitätsaugenklinik

Histologie-Eingangsnummer: 19602-11

Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf

[Christoph.Holtmann@med.uni-duesseldorf.de](mailto:Christoph.Holtmann@med.uni-duesseldorf.de)Hornhautulcus

## Vorgeschichte:

Der 55-jährige Patient stellte sich im August 2010 mit seit 5 Monaten bestehender Entzündung des linken Auges vor. Er gab an, 4 Wochen vor der Entzündung keine Kontaktlinsen getragen zu haben. Die bis dato bestehende Therapie bestand aus diversen Antibiotika, Steroiden und Antimykotika. Die Spaltlampenmikroskopie ergab ein trübes Hornhautulcus mit Hypopyon und reduziertem Einblick in die Vorderkammer. Es erfolgte eine stationäre Aufnahme und eine Therapieeinleitung mit Azithromycin AT und Moxifloxacin AT lokal halbstündlich im Wechsel, sowie Ceftazidim und Vancomycin intravenös. Die mikrobiologischen Untersuchungen aus einer Hornhaut-Abrasio und Vorderkammerpunktion führten zu keinem Keimnachweis. Im weiteren Verlauf erfolgte eine Hornhaut-Biopsie zur weiteren Diagnostik gefolgt von einer Amnionmembrandeckung. Das Ergebnis zeigte einen fraglichen Amöbennachweis. Unter intensiver lokaler Therapie zeigte sich keine Besserung des Befundes. Bei V.a. infektiöser Keratopathie wurde ein experimenteller Therapieversuch einer Kollagenquervernetzung durchgeführt. Nach ausbleibender Besserung wurde der Patient eine Woche nach Entlassung zur perforierenden Keratoplastik mit Iridektomie und subconjunktivaler Avastin-Injektion erneut aufgenommen. Das entnommene Transplantat wurde hälftig zur mikrobiologischen und pathologischen Untersuchung geschickt.

## Histologischer Befund:

I eine halbmondförmige, 0,8x0,4x0,3cm große Hornhaut - Die Hornhautoberfläche halbiert toto für einen Block: ein florides Hornhautulcus bei Amöbiasis.

II Ein randlich unregelmäßig begrenztes, zentral eingerissenes, 0,4x0,2x0,1cm großes, weißbraunes Gewebeexcidat. Biopsien aus einem floriden Ulcus zeigen eine fokal riesenzellhaltige epitheloidzellige granulomatöse Entzündung (retrokorneale Membran). Das Ulkugewebe weist einen Abszess ohne Durchbruch mit Fibrosierungen und Neovaskularisationen auf. Das Ulcus erstreckt sich bis auf die Descemet'sche Membran. In der Hämatoxylin-Eosin-Färbung zeigen sich multiple Areale eine floriden Amöbiasis mit Zysten. In der Grocott-Färbung zeigt keine klassische Anfärbung der Amöben. Eindeutige Hinweise zur Ätiologie der epitheloidzellig granulomatösen Entzündungen ergeben sich am vorliegenden Material nicht, denn in der EVG-Färbung findet sich keine nennenswerte Vermehrung von Kollagenfasern und in der Ziehl-Nelsen-Färbung ist kein Nachweis von säurefesten Stäbchen. Im übrigen Stroma sind keine Keratinozyten vorhanden.

Kommentar:

Die mikrobielle Keratitis ist eine Erkrankung der Hornhaut, die mit dem Risiko der permanenten Visusminderung assoziiert ist [1]. Zu den Faktoren, die die Erkrankungswahrscheinlichkeit erhöhen, gehören das Tragen von Kontaktlinsen, Traumata und vorbestehende Oberflächenerkrankungen der Hornhaut [2]. Es handelt sich meist um junge, ansonsten gesunde Patienten, die über einseitige Visusminderung/Verschwommensehen und starke Schmerzen klagen.

Die Diagnose der Akanthamöbenkeratitis wird neben klinischen Aspekten auch durch die konfokale Mikroskopie gestellt. Typischerweise finden sich klinisch an der Cornea Epithelunregelmäßigkeiten und Infiltrationen, sowie fleck- und ringförmige stromale Infiltrationen. Im weiteren Verlauf bildet sich in aller Regel ein Hypopyon. Die definitive Diagnosesicherung setzt allerdings sowohl mikrobielle Kulturen, als auch vor allem eine Histologie voraus [3]. Aufgrund der Biologie der Erreger und der Pathogenese der Erkrankung ist eine Akanthamöbenkeratitis äußerst schwierig zu behandeln: nur wenige verfügbare chemotherapeutische Arzneimittel haben einen wirksamen Effekt auf die Akanthamöbenzysten [4]. Topische Diamidine und Biguanide zeigten sowohl in vitro, als auch in substanzialen Fallserien den größtmöglichen zytizidalen Effekt auf Amöben [3].

Neben der konservativen antimikrobiellen Therapie, besteht in der chirurgischen Intervention eine weitere Möglichkeit der Behandlung. In vitro Experimente konnten zeigen, dass durch eine UVA-Riboflavin-Behandlung, wie sie in der Therapie des Keratokonus eingesetzt wird, eine bakterielle Elimination erreicht werden kann [5]. Eine Pilotstudie ergab diesbezüglich auch Hinweise in der klinischen Behandlung der bakteriellen Keratitis [6]. Für die Amöbenkeratitis wurde eine UVA-Riboflavin-Behandlung bisher in 3 Fällen als adjuvante Therapieoption erfolgreich durchgeführt [7]. Im hier vorgestellten Fall fanden wir jedoch keinen positiven Effekt der Kollagenvernetzung. In-vitro-Untersuchungen untermauern unsere Erfahrung, dass eine einmalige UVA-Riboflavin-Behandlung keine klinisch signifikante Reduktion der Akanthamöbenzysten in der Hornhaut zufolge hat [8]. Das vorliegende Präparat zeigt auch, dass eine UVA-Riboflavin-Behandlung bekanntermaßen einen zytotoxischen Effekt auf die Keratinozyten des oberen Stromas hat [9].

Eine perforierende Keratoplastik als Therapieoption der Akanthamöbenkeratitis hat zwar in der Regel ein schlechtes Resultat, ist aber dennoch manchmal die Ultima ratio [10,11]. Diese Therapie hat vor allem einen Stellenwert nach Abklingen des akuten Entzündungsstadiums. Sie dient der visuellen Rehabilitation im Narbenstadium oder bei starkem irregulärem Astigmatismus [3]. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Akanthamöbenkeratitis nach wie vor eine hartnäckige, schmerzhafte Infektion darstellt, deren frühe Erkennung und gezielte Therapie die visuelle Prognose und okuläre Morbidität entscheiden beeinflussen [12].

1. Makdoui K, Mortensen J, Sorkhabi O, Malmvall BE, Crafoord S: UVA-riboflavin photochemical therapy of bacterial keratitis: a pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012 Jan;250(1):95-102.
2. Keay L, Edwards K, Naduvilath T, Taylor HR, Snibson GR, Forde K, Stapleton F: Microbial keratitis predisposing factors and morbidity. *Ophthalmology.* 2006 Jan;113(1):109-16.
3. Dart JK, Saw VP, Kilvington S: Acanthamoeba keratitis: diagnosis and treatment update 2009. *Am J Ophthalmol.* 2009 Oct;148(4):487-499.e2.
4. Schuster FL, Visvesvara GS: Opportunistic amoebae: challenges in prophylaxis and treatment. *Drug Resist Updat.* 2004 Feb;7(1):41-51.
5. Makdoui K, Bäckman A, Mortensen J, Crafoord S: Evaluation of antibacterial efficacy of photo-activated riboflavin using ultraviolet light (UVA). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010 Feb;248(2):207-12.
6. Makdoui K, Mortensen J, Sorkhabi O, Malmvall BE, Crafoord S: UVA-riboflavin photochemical therapy of bacterial keratitis: a pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012 Jan;250(1):95-102.
7. Khan YA, Kashiwabuchi RT, Martins SA, Castro-Combs JM, Kalyani S, Stanley P, Flikier D, Behrens A: Riboflavin and ultraviolet light a therapy as an adjuvant treatment for medically refractive Acanthamoeba keratitis: report of 3 cases. *Ophthalmology.* 2011 Feb;118(2):324-31.
8. del Buey MA, Cristóbal JA, Casas P, Gofí P, Clavel A, Mínguez E, Lanchares E, García A, Calvo B: Evaluation of in vitro efficacy of combined riboflavin and ultraviolet a for Acanthamoeba isolates. *Am J Ophthalmol.* 2012 Mar;153(3):399-404.
9. Wollensak G, Spoerl E, Reber F, Seiler T: Keratocyte cytotoxicity of riboflavin/UVA-treatment in vitro. *Eye (Lond).* 2004 Jul;18(7):718-22.
10. Sony P, Sharma N, Vajpayee RB, Ray M: Therapeutic keratoplasty for infectious keratitis: a review of the literature. *CLAO J.* 2002 Jul;28(3):111-8.
11. Sharma N, Sachdev R, Jhanji V, Titiyal JS, Vajpayee RB: Therapeutic keratoplasty for microbial keratitis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2010 Jul;21(4):293-300
12. Tu EY, Joslin CE, Sugar J, Shoff ME, Booton GC: Prognostic factors affecting visual outcome in Acanthamoeba keratitis. *Ophthalmology.* 2008 Nov;115(11):1998-2003.

Augenklinik der Heinrich Heine Universität Düsseldorf  
Direktor Prof. Dr. G. Geerling40. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen in Erlangen, Oktober 2012  
Patient E.A.M. Maaßen  
Universitätsaugenklinik  
Düsseldorf, Moorenstraße 5**Anamnese**

Die Erstvorstellung erfolgte im Januar 2011 zur Mitbeurteilung bei beidseitiger Hornhautdystrophie. Anamnestisch war eine Hornhautdystrophie bereits seit 10 Jahren bekannt. Die Patientin berichtete jedoch von einer seit ca. 1 Jahr bestehender kontinuierlichen Visusminderung. Sowohl die Schwester als auch der Bruder der Patientin leiden ebenfalls an einer nicht näher bezeichneten Hornhautdystrophie und wurde beide bereits Hornhauttransplantiert. Die bisherige Therapie bestand aus Retinol 3x/d (Vitagel®). Bei bestehender Schilddrüsenunterfunktion wurde mit Eferox® 50 mg/d substituiert. Spaltlampenmikroskopisch zeigten sich beidseits fleckförmige subepitheliale, vor allem zentral gelegene Hornhauttrübungen (rechts mehr als links). Die übrigen ophthalmologischen Befunde waren altersentsprechend unauffällig. Die Sehschärfe betrug mit Hyperopie und Astigmatismuskorrektur 0,4p rechts und 0,6p links. Im Mai 2011 erfolgte die perforierende Keratoplastik rechts. 4 Monate nach Keratoplastik zeigte sich ein zentral klares Transplantat mit feinen subepithelialen Trübungen im Randbereich mit einem Visus von 0,4.

Klinische Verdachtsdiagnose: Reis-Bückler-Dystrophie DD granuläre Hornhautdystrophie

**Histopathologischer Befund:**

Makroskopischer Befund: 8mm im Durchmesser große Hornhauttrepanat

Mikroskopischer Befund: Hornhaut mit Unterbrechungen in der Bowmannschicht. Subepithelial zeigen sich PAS-positive Ablagerungen, teilweise auch im tiefen Stroma. In der Alcianblaufärbung zeigen sich Ablagerungen in allen Hornhautschichten, die zum Teil auch in den endothelialen Schichten eingelagert sind. Sowohl in der Kongorotfärbung als auch der Masson-Trichom-Färbung zeigen sich keine Auffälligkeiten. Im Bereich der Descemetmembran zeigen sich deutliche Guttae, sowie eine reduzierte Endothelzellzahl. Kein Anhalt für Malignität

**Diagnose: Fleckförmige Dystrophie und Fuchs Endotheldystrophie der Hornhaut****Diskussion:**

Die Makuläre corneale Dystrophie (MCD) ist eine autosomal rezessive stromale Dystrophie. Mutationen im Carboanhydrat Sulfotransferase Gen 6 (CHST6) auf Chromosom 16q22 führen zu einer veränderten Sulfatierung des Keratinsulfat, einem Glycosaminoglycan der Kornea [4].

Histologisch führt dies zu einer vermehrten Ablagerung des Glycosaminoglycan im Stroma bis nahe an das Endothel. Zusätzlich zeigen sich große Kollagenfibrillen, sowie aktive hyperplastische Fibroblasten, welche versuchen das abnorme Material zu abzubauen[3]. Die MCD wird aufgrund ihrer Immunoreaktivität der monoklonalen Antikörper gegen das atypische Keratinsulfat in 3 Subgruppen unterteilt. MCD Typ I ist die häufigste Form und zeigt keine Immunoreaktivität in der Kornea und nur wenig bis keine Reaktivität im Serum. Bei MCD Typ Ia zeigt sich wenig bis keine Reaktivität in Serum und Stroma, jedoch kann der Antikörper-Keratinsulfat Komplex in den Keratozyten nachgewiesen werden. In MCD Typ II dagegen werden im Serum und in der Kornea normal bis subnormale sulfatierte Keratinsulfat Spiegel gefunden[2].

In der Klinik jedoch sind die einzelnen Untergruppen nicht zu unterscheiden. Hier zeigt sich meist in der ersten Lebensdekade eine bilaterale nummuläre korneale Trübungen mit zentraler kornealer Verdünnung[1]. Patienten mit MCD entwickeln eine schwere Visusminderung aufgrund dessen im Verlauf eine Keratoplastik nötig wird.

In mehreren Fallbeschreibungen sind zusätzlich endotheliale Guttae beschrieben[2]. Diese werden hier nicht als eigenständige Fuchsche Endotheldystrophie, sondern als Pathologie im Rahmen der MCD genannt, die alle Schichten der Kornea betrifft [2,5,6]. Ultrastrukturelle Untersuchungen zeigten vermehrt Glucosaminoglycane in den Guttae, weshalb man von reaktiven Guttae bei MCD ausgeht.

Angesichts der Literatur ist somit nicht von einer gleichzeitig vorkommenden Pathologie im Sinne einer MCD plus Fuchsche Endotheldystrophie auszugehen. Man muss anstatt dessen von einer Cornea guttata ausgehen, die im Rahmen der MCD vorkommt, und kein eigenständiges Krankheitsbild darstellt.

1. Weiss JS, Moller HU, Lisch W, et al. The IC3D Classification of the Corneal Dystrophies. Cornea. 2008; 27:S1-S42

2. Patel DA, Harocopos GJ, Chang a, Vora SC, et al. Novel CHST6 gene mutations in 2 unrelated cases of macular corneal dystrophy. *Cornea*. 2011; 30(6) 664-669
3. Dang X, Zhu Q, Wang L, et al. Macular corneal dystrophy in a Chinese family related with novel mutations of CHST6. *Molecular Vision*. 2009; 15:700-7005
4. Akama TO, Nishida K, Nakayama J, et al. Macular corneal dystrophie type I and type II are caused by distinct mutations in a new sulphotransferase gene. *Nat Genet*. 2000 26(2) 237-41
5. Sultana A, Shridhar MS, Jagannathan A, et al. Novel mutations of the carbohydrate sulfotransferase-6 (CHST6) gene causing macular corneal dystrophy in India. *Molecular Vision* 2003; 9 739-734
6. Ha NT, Chau HM, Cung LX, et al. Mutation Analysis of Carbohydrate Sulfotransferase Gene in Vietnamese with Maculare Corneal Dystrophy. *IOVS* 2003; 44 3310-6

Danksagung: Für die Herstellung der Schnitte und histologische Mitbeurteilung der Präparate bedanke ich mich bei Priv. Doz. M. Anlauf und Dr. J. Meinrath ( Institut für Pathologie Heinrich Heine Universität Düsseldorf)

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](mailto:ugrenot@med.uni-muenchen.de)

## Subkonjunktivaler Tumor bei Neurofibromatose

### Fallbeschreibung

Der vorgestellte Patient befindet sich seit seinem 5. Lebensjahr in unserer Klinik in Behandlung. Es besteht eine Neurofibromatose Typ 1 mit Beteiligung insbesondere der linksseitigen Orbita, der Lider mit tumorbedingter Ptosis und einem kongenitalen Glaukom mit Buphthalmus. Im jahrelangen Verlauf der Erkrankung wurde mehrfach zu operativen Eingriffen geraten, jedoch erst 1999 ein Tumordebulking mit horizontaler Lidverkürzung, Unterlidstraffung und temporalen Kanthoplastik durchgeführt. In den Jahren darauf kam es zu einer weiteren, wenn auch langsamen Progredienz des Tumors mit 2002 im CT nachgewiesener Aufweitung der knöchernen Orbita und bis zum Jahr 2008 Ausdehnung des Tumors bis hinter den Äquator des Bulbus. Ein orbitales Tumordebulking war zu diesem Zeitpunkt nicht mehr möglich, andere chirurgische Eingriffe im Bereich der Lider wurden wiederholt von Seiten des Patienten verschoben. Der bereits bei Erstvorstellung schwache Visus am linken Auge von 0,1 verschlechterte sich im Zeitraum von 1999 bis 2008 auf Handbewegungen bei voll erhaltenem Visus am rechten Auge. Im Jahr 2009 stellte sich der Patient mit der Frage nach Enukleation bei massivem Buphthalmus mit vollständiger Ptosis, geringer Funktion sowie rezidivierenden Schmerzen vor. Daraufhin wurde im März 2009 eine Enukleation mit primärem Dermis-Fett-Transplantat komplikationslos durchgeführt. An dem massiv veränderten Bulbus fiel intraoperativ eine limbusnahe subkonjunktivale Raumforderung auf, die bis dato unbemerkt geblieben war. Eine Gewebeprobe dieser Läsion wurde zusammen mit dem Bulbus zur histologischen Untersuchung weitergeleitet. Im weiteren Verlauf konnte nach einem erneuten Tumordebulking mit temporalen Lidbändchenplastik und Brauenhebung im November 2009 ein zufriedenstellendes kosmetisches Ergebnis erreicht werden.

### Histologie

#### *Makroskopischer Befund*

##### **Präparat 1:**

Bulbus linkes Auge, Länge 37 mm, Breite 27 mm, Höhe 26 mm, Nervus opticus 10mm, Hornhaut 10x10 mm, massive vordere und hintere Staphylombildung, Buphthalmus

##### **Präparat 2:**

Bindehautexzidat 10 x 5 x 3 mm

#### *Lichtmikroskopie (HE, PAS, Gomori-Färbung); Immunhistochemie S-100*

##### **Präparat 1:**

Buphthalmus mit multiplen Sklerastaphylomen, wenig entwickelten Kammerwinkelstrukturen, Ziliarkörperatrophy mit elongierten Ziliarkörperzotten und Opticusatrophy.

Am Limbus intrastromal sowie subkonjunktival Infiltration durch eine gut abgrenzbare, nicht abgekapselte, bis zum Äquator reichende zellreiche Läsion vorwiegend bestehend aus länglichen Zellen mit teils kommaförmigen, teil welligen Zellkernen ohne faszikuläres Muster. Die Retikulinfärbung demonstriert multiple spiralförmige Fasern zwischen den Tumorzellen. Im Tumor teils große Gefäßanschnitte.

## Präparat 2:

Bindehautexzidat mit intrastromalen und subkonjunktivalen Anteilen des vorbeschriebenen Tumors. Hier deutliche S-100 Positivität.

## **Diagnose: Buphthalmus mit isoliertem subkonjunktivalem Neurofibrom**

### Diskussion:

Die Neurofibromatose Typ 1 ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung mit einer Inzidenz von ca. 1 zu 3000 Geburten (Ricardi, 1981). Typisch sind orbitale, temporale und faziale Neurofibrome, was zum klinischen Begriff der „orbitotemporalen Neurofibromatose“ führte. Die Erkrankung beginnt im Kindesalter mit Schwellung des Oberlides, im weiteren Verlauf kann sich eine mechanische Ptosis mit Gefahr der Amblyopie entwickeln. Eine Infiltration subkutanen Gewebes führt zu einer Schwellung der temporalen Stirn und des Mittelgesichtes. Bei weiterer Progression kommt es zu vollständiger Ptosis, einem Absinken des temporalen Lidwinkels und einer Protrusio bulbi mit Verdrängung des Bulbus nach inferior. Im Falle der Infiltration von Augenmuskeln resultieren Bewegungsstörungen. Durch Aufweitung der fissura orbitalis superior kann es zu einem knöchernen Defekt der orbitalen Begrenzung mit Kontakt zu intrakraniellen Strukturen bis zur Herniation von cerebralen Anteilen in den Orbita-raum mit pulsierendem Exophthalmus kommen. Als intrakranielle Manifestationen sind Opticogliome sowie arachnoidale Zysten beschrieben (Jackson et al 1993). Häufig entwickelt sich ein ipsilaterales congenitales Glaukom mit Buphthalmus (Rootman, 2003)

Neurofibrome entstehen durch Proliferation multipler zellulärer Bestandteile peripherer Nerven, darunter Schwann-Zellen, Fibroblasten und fibrösem Bindegewebe. Histologisch zeigen sich spindelartige Zellen in fibromyxoider Matrix mit elongierten, kommaförmigen Nuclei, teils in Faszikeln angeordnet. Es können sich S-100 positive Nervenaxone innerhalb des Tumors finden. Der Tumor kann diffus oder lokalisiert wachsen und weist keine Kapsel auf. Ausgehend von der Innervation können verschiedenste Strukturen des Auges und der Orbita betroffen sein. Selten wird dabei eine direkte Infiltration des Bulbus, vor allem bei fortgeschrittenen Neurofibromen mit Buphthalmus berichtet (Franzco et al., 2007). Epibulbäre/subkonjunktivale Neurofibrome sind in Fallberichten zu finden, meist jedoch als isolierte Befunde ohne Assoziation zur Neurofibromatose Typ 1 (Pek-Kiang Ang et al, 1999; Kumar et al., 2005). Bei Lokalisation im Bereich der Konjunktiva kann differentialdiagnostisch an benigne Läsionen wie das Dermoid, ein Schwannom, Leiomyom oder auch an ein fibröses Histiozytom gedacht werden. Weiterhin können maligne Prozesse wie Metastasen oder Lymphome differentialdiagnostisch in Betracht kommen.

Eine komplette Resektion der Neurofibrome ist wegen des häufig diffusen Wachstums und der fehlenden Kapsel kaum möglich, sodass wiederholte Rezidive mit sukzessiver kosmetischer Entstellung die Folge sind. Therapeutisches Ziel ist die Erhaltung einer freien optischen Achse, gefolgt von kosmetischen Aspekten. Tumorebulking, Ptosis-Operation und Refixation des temporalen Kanthus sind die Mittel der Wahl. Bei Augen mit fehlender Funktion und Buphthalmus oder Beteiligung des Nervus opticus ist die Durchführung einer Enukleation oder Exenteratio mit dem Ziel eines befriedigendem kosmetischen Ergebnisses nach Prothesenversorgung zu erwägen (Altan-Yaycioglu, 2010).

### Literatur:

- Von Recklinghausen neurofibromatosis: N Engl J Med. 1981;305:1617-1627
- Orbitotemporal neurofibromatosis: Classification and treatment: Plast Reconstr Surg. 1993;92:1-11
- Orbitotemporal Neurofibromatosis: Classification and Treatment; Erb, M. et al.; Orbit, 26:223-228, 2007
- A case of episcleral neurofibroma; Pek-Kiang Ang L., Heng W.-J., Chan W.-K.; International Ophthalmology 22:207-210, 1999
- A case of episcleral cellular neurofibroma; Kumar B.V., Rennie I.G., Mudhar H.S.; International Ophthalmology 26:239-241, 2005
- Scleral infiltration in orbitotemporal plexiform neurofibromatosis; Franzco S.-Y., Journal of the Royal Australian and New Zealand College of Ophthalmologists
- Clinical Features and surgical Management of Orbitotemporal Neurofibromatosis: A Retrospective Interventional Case Series; Altan-Yaycioglu R., Hintschich Ch., Orbit 29(5):232-238, 2010
- Rootman J. Neoplasia. In: Pine J, Field C, eds. Diseases of the Orbit: A Multidisciplinary Approach. USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2003; 241-50

**XL. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP), Erlangen:  
26-27.10.2012**

Margarita Todorova  
Universitäts-Augenklinik Basel  
Mittlere Strasse 91  
4031 Basel  
[todorovam@uhbs.ch](mailto:todorovam@uhbs.ch)

Verteiltes Material: Im Text erwähnte Abbildungen

**Wie sind die Muskelansatzstellen beim Strabismus aufgebaut?**

**Hintergrund:**

Eine aktuelle histopathologische Studie an Autopsieaugen untersuchte morphologisch extraokuläre Muskeln (EOM) bei 21 nicht schielenden Probanden und kommt zum Ergebnis, dass die Sklera-Sehnen-Ansatzstellen einen grossen Anteil an quergestreifter Muskulatur (75%) und einen geringen Anteil an dichtem kollagenem Bindegewebe enthalten [1].

Da dieses Postulat im Gegensatz zur bisherigen Lehrmeinung der anatomischen Verhältnisse der Augenmuskeln [2-4] steht, die davon ausgeht, dass die Sklera-Muskel-Übergang vorwiegend aus Sehngewebe besteht, haben wir eine entsprechende morphologische Studie an resezierten EOM nach Schieloperationen bei primären und sekundären Stellungsfehlern sowie an zwei Autopsieaugen als Kontrollen durchgeführt. Die EOM-Exzisate wurden histologisch, immunhistochemisch und teilweise elektronenmikroskopisch untersucht.

**Methode:**

33 Patienten (mittleres Alter: 10.78; Abweichung: 4 Mo-60J) mit primären oder sekundären Stellungsfehlern (konkomitierende und inkomitierende Schielformen, Nystagmus- und EOP-Patienten) wurden für die Studie rekrutiert. Dabei wurden 41 Muskelexzisate von 33 Patienten untersucht und mit 4 Muskelexzisaten von einem nicht-schielenden Post-mortem-Probanden (83J) verglichen. Die Präparate wurden histologisch mit den üblichen Färbemethoden (HE, van Gieson und PAS) aufgearbeitet. Zudem erfolgte eine immunhistochemische Untersuchung mit den Antikörpern gegen Desmin, Smooth-Muskel-Aktin (SMA) und Myogenin (myf3 und myf4). Vier Präparate wurden zusätzlich mit den

Antikörpern gegen Tenascin C und Kollagen I bis IV untersucht sowie elektronenmikroskopisch separat aufgearbeitet und beurteilt.

### **Ergebnisse:**

Von den 33 schielenden Patienten zeigten 22 Patienten (60.6%) eine Esotropie, 8 Patienten (30.3%) hatten eine Exotropie, bei 3 Patienten (9.09%) bestanden andere Stellungsfehler (VI-Parese, Pendel-Nystagmus, EOP). Der operative Eingriff wurde an bisher nicht-operierten Augen durchgeführt (n=41). Die Resektions-Chirurgie an den medialen geraden Augenmuskeln wurde an 7 rechten (17.1%) und 6 linken Augen (14.6%) durchgeführt. An den lateralen geraden Augenmuskeln wurden 16 rechte (39.0%) und 12 linke Augen (29.3%) operiert.

Die mittlere Länge der exziierten EOM (SD) war für die rechten medialen Augenmuskeln 4.58mm (SD: 0.49) und für die linken medialen Augenmuskeln 4.58mm (SD: 0.74), für die resezierten rechten lateralen Augenmuskeln 5.25mm (SD: 0.95) und für die linken lateralen Augenmuskeln 5.13mm (SD: 1.00). Die exziierte EOM minimale Länge war 3mm und die maximale Länge 7mm.

### **Makroskopische Beschreibung:**

Alle untersuchten Präparate der schielenden Patienten sowie der Autopsieaugen zeigten einen hellbraunen, teilweise dunkelbraunen, sehnenartigen Gewebestrang, ohne makroskopische Zeichen einer Entzündung.

### **Mikroskopische Beschreibung:**

Histologisch bestehen die vorliegenden Gewebstücke, sowohl bei den schielenden Patienten als auch bei den Kontrollen, aus strangförmigem, parallelfaserigem, gut vaskularisiertem, dichten kollagenem Bindegewebe ohne Anteile von Muskelfasern. Nur bei einem Patienten (Präparat 4) lässt sich im Bereich des Muskel-Sehnenüberganges ein kleines Areal mit quergestreiften Muskeln erkennen (Fig. 2A, 2B).

### **Immunhistochemische Untersuchung:**

Um das Vorkommen von Muskelfasern im Bereich der Sklera-Sehnen-Ansatzstelle nicht zu übersehen, wurden sämtliche Proben zusätzlich immunhistochemisch mit Muskelfasermarkern (Desmin, SMA und myf3 und myf 4) untersucht. Bei sämtlichen Präparaten (bis auf Präparat 4) waren die Marker negativ (Fig 3A, \*B, 3C, 3D, 3E).

Zudem liessen sich immunhistochemisch mit dem Antikörper gegen Tenascin C nur die Blutgefässwände und extrazelluläre Matrix deutlich markieren. Ein sagittaler Schnitt durch die Autopsieaugen (Van Gieson Färbung, Vergrößerung x1000µm) ergab für die

Ausdehnung der Sehne vom Skleraansatz bis zum ersten Anteil der quergestreiften Muskelfasern eine Länge von ca. 5000µm.(Fig.4).

Zur genaueren Differenzierung der Kollagenfasern im Bereich des Skleraansatzes wurden 4 EOM Präparate zusätzlich mit spezifischen Kollagenmarkern untersucht. In allen Präparaten war das kollagene tendinöse Bindegewebe erwartungsgemäss positiv für Kollagen Typ I und Kollagen Typ II. Im Gegensatz dazu war das stromale Bindegewebe (z.B.Sklera) positiv für Kollagen Typ III, Blutgefässewände positiv für Kollagen Typ IV [6].

### **Elektronenmikroskopische Untersuchung**

Elektronenmikroskopisch lassen sich im Bereich der Sklera-Sehnen-Ansatzstelle Kollagenbündel zusammengesetzt aus parallel orientierten Fibrillen mit relativ wenig extrazellulärer Matrix und einige Fibroblasten darstellen (Fig. 4, Fig. 5). Die Kollagenfibrillen haben einen Durchmesser von rund 100nm mit einer Periodizität von 75nm, ein Befund der definitiv für eine Sehnenansatzstelle spricht. Muskelgewebe konnte nicht gefunden werden.

Im Gegensatz hierzu sind im Bereich der Sklera die Kollagenfasern inhomogen orientiert. Zudem ist der Durchmesser der Kollagenfasern in der Sklera grösser als im Bereich der Sehne (160nm).

### **Histologische Diagnose:**

**Strangförmiges, dichtes kollagenes, leicht vaskularisiertes Bindegewebe, histologisch und immunhistochemisch keine Muskelanteile nachweisbar. Befund mit Sehnenansatzstelle des Augenmuskels vereinbar.**

### **Kommentar:**

Die histopathologischen Untersuchungen (Lichtmikroskopie, Immunhistochemie, Elektronenmikroskopie) der Ansatzstellen extraokulärer Augenmuskeln bei schielenden Patienten und Kontrollprobanden (Autopsien) zeigten dichtes, parallelorientiertes kollagenes Bindegewebe. Es wurden keine Anteile von quergestreiften Muskelfasern gefunden. Eine ähnliche Studie wurde von Jäggi und Mitarbeiter 2005 anhand von 21 nicht schielenden Autopsiefällen durchgeführt. Neben den histologischen Untersuchungen wurden die Präparate immunhistochemisch mit dem Antikörper gegen Tenascin-C untersucht.

Tenascine sind extrazelluläre Glykoproteine, welche reichlich in der extrazellulären Matrix bei sich entwickelnden Embryonen von Vertebraten, bei der Wundheilung und im Stroma gewisser Tumoren vorkommen. Tenascin-C wird von migrierenden Zellen aus der Neuralleiste produziert und kommt reichlich in sich entwickelnden Sehnen, Knochen- und Knorpelgewebe vor.

Mit Hilfe immunhistochemischer Untersuchungen von Präparaten menschlicher Augenmuskelansatzstellen einem Antikörper gegen Tenascin-C konnten Jäggi et al. kleine Areale von Sehngewebe sowie grösseren Arealen von quergestreiften Muskelfasern nachweisen. Ihren Schlussfolgerungen, dass die Ansatzstelle der Augenmuskeln an der Sklera hauptsächlich skleromuskuläre Verbindungen sind, können wir nicht zustimmen. Bei unseren Untersuchungen liess sich das Tenascin-C nur in den Blutgefässwänden und im Bereich der extrazellulären Matrix darstellen. Sowohl histologisch als auch immunhistochemisch liessen sich bei unseren Präparaten keine quergestreiften Muskelfaserbündel darstellen. Elektronenmikroskopisch fanden sich eindeutige Kollagenfibrillen vom Typ I, aber keine Muskelfasern.

Die vorliegenden histopathologischen Befunde stimmen mit der bisherigen Lehrmeinung zur Anatomie der EOM-Ansatzstelle an der Sklera überein [2-4]: Die fehlenden Muskelfasern der Ansatzstellen an den untersuchten Präparaten von schielenden Patienten verglichen mit den Kontrollpräparaten von Autopsieaugen lässt histologisch keine Unterschiede (wie ev. Fibröse, Entzündungszeichen) erkennen. Der Aufbau der Sklera-Sehnenansatzstelle bei schielenden Patienten bleibt somit unverändert und hat keine pathogenetische Bedeutung.

#### Literatur:

1. Jaggi GP, Laeng HR, Müntener M, Killer HE. The anatomy of the muscle insertion (scleromuscular junction) of the lateral and medial rectus muscle in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sc.* 2005; 46:2258-63.
2. Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell J. *Histology of the human eye. An Atlas and Textbook.* Philadelphia, London, Toronto: W.B. Saunders Co; 1971: 194-199.
3. Parks MM, Parker JE. *Atlas of Strabismus surgery.* Philadelphia: Harper & Row. Publishers; 1983: 6-18.
4. Richards R. *A Text and Atlas of Strabismus Surgery*; 1<sup>st</sup> ed. Baltimore, Maryland: Williams&Wilkins; 1991:106-109.
5. Jones PL JF. Tenascin-C in development and disease: gene regulation and cell function. *Matrix Biol* 2000; 19: 581-596.
6. Meek KM, Fullwood N. Corneal and scleral collagens-a microscopist's perspective. *Micron.* 2001; 32(3): 261-72.

**AUGENKLINIK MIT POLIKLINIK**  
**UNIVERSITÄT ERLANGEN-NÜRNBERG**  
 Direktor: Prof. Dr. med. F. Kruse  
**Schwabachanlage 6 (Kopfklinikum)**  
**91054 ERLANGEN**



**XL. Jahrestagung der  
 Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP),  
 Erlangen, 26.-27. Oktober 2012**

Patientin V.K., \* 27.10.1946

M. Moelle  
 Univ.-Augenklinik  
 Erlangen

**Malignes Melanom der Konjunktiva auf dem Boden einer primär  
 erworbenen Melanose**

**Anamnese**

Eine 64-jährige Patientin wird aufgrund einer dunkel-pigmentierten Veränderung der Conjunctiva des linken Auges zugewiesen. Seit 1 - 3 Monaten ist ihr eine Größenzunahme des Prozesses temporal aufgefallen. Eine Biopsie des Prozesses 10 Monate früher habe die Diagnose einer Melanosis conjunctivae ergeben. Systemische Erkrankungen, regelmäßige Medikamenteneinnahme sowie weitere pigmentierte Veränderungen der Haut werden verneint.

**Diagnostik**

Bei der ophthalmologischen Untersuchung zeigen sich multifokale noduläre dunkel-pigmentierte Veränderungen der Cornea und der Conjunctiva bulbi und fornix. Die übrige ophthalmologische Untersuchung ist ohne pathologischen Befund. Es erfolgt eine Exzision der dunkel-pigmentierten Veränderungen mit nachfolgender Kryokoagulation, Amnionmembrantransplantation und subkonjunktivaler Avastin-Injektion. Im postoperativen Verlauf werden drei Zyklen einer lokalen Chemotherapie mit Mitomycin C 0,02 % Augentropfen 4 x täglich durchgeführt.

Die durchgeführten Staginguntersuchungen im Sinne eines Röntgen-Thorax, einer Sonografie der regionalen Lymphknoten, einer dermatologischen Untersuchung sowie einer Sonografie des Abdomens ergeben keinen Hinweis auf Filiae. 1 ½-Jahre nach Exzision des Primärtumors ist die Patientin weiterhin rezidivfrei.

**Makroskopischer Befund**

Ein schwärzliches Gewebstück mit einer randständigen weißlichen Aufhellung.

**Mikroskopischer Befund**

Lichtmikroskopisch (PAS-, HE-Färbung) zeigt sich ein Gewebstück, das von einem mehrschichtigen, nicht verhornenden Plattenepithel mit Becherzellen bedeckt ist. Unmittelbar darunter finden sich melanozytäre Zellen mit großem Zellkern und deutlichen Nukleoli. Es finden sich Kern- und Zellpolymorphien. Zwischen den Zellen sind zahlreiche Melaningranula sichtbar. Die Tumorzellen zeigen eine positive Reaktion für HMB45, Melan A und S100.

**Histologische Diagnose**

Malignes Melanom der Conjunctiva, pT2b NO M0, G3

## Diskussion

Pigmentierte Bindehauttumoren umfassen ein breites Spektrum von benignen und malignen Veränderungen. Differentialdiagnostisch ist an eine okuläre Melanose, an einen Nävus, an eine primär erworbene Melanose mit oder ohne Atypien, an eine sekundäre Pigmentierung sowie an ein Bindehautmelanom zu denken [1].

Das Melanom der Conjunctiva ist eine seltene, maligne Neoplasie der Conjunctiva, die letal verlaufen kann, wenn sie nicht frühzeitig und sachgerecht behandelt wird [2]. Da die alleinige Exzision mit einer hohen Rezidivrate einhergeht, wird häufig einer kombinierten Therapie bestehend aus chirurgischer Tumorentfernung und adjuvanter Kryo- oder lokaler Chemotherapie der Vorzug gegeben [3; 4]. Eine primäre Exenteratio orbitae erhöht nicht die Überlebensrate der Patienten [5].

Die Diagnostik bei unklaren Bindehauttumoren erfordert eine genaue Anamnese, insbesondere des zeitlichen Verlaufs der Tumorentwicklung sowie eine genaue spaltlampenmikroskopische Untersuchung. Zur Diagnosesicherung ist eine Biopsie mit histologischer Untersuchung obligat [6]. Regionale Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen müssen mittels bildgebender Verfahren wie Sonografie, Computertomografie oder Magnetresonanztomografie ausgeschlossen werden [7].

Die immunhistochemischen Färbungen mit S100, Melan A und HMB45 sind bei der Einordnung melanozytärer Prozesse hilfreich. Der immunhistochemische Nachweis von Lymphgefäßen mittels lymphendothel-spezifischen immunhistochemischen Marker wie Podoplanin oder LYVE-1 ist mit einer höheren Rezidiv- und Metastasierungsrate assoziiert [8].

## Literatur

[1] Novais GA, Fernandes BF, Belfort RN, Castiglione E, Cheema DP, Burnier MN Jr. Incidence of Melanocytic Lesions of the Conjunctiva in a Review of 10675 Ophthalmic Specimens. *Int J Surg Pathol.* 2010; 18 (1): 60 - 63.

[2] Shields CL, Shields JA, Gündüz K, Cater J, Mercado GV, Gross N, Lally B. Conjunctival melanoma: risk factors for recurrence, exenteration, metastasis, and death in 150 consecutive patients. *Arch Ophthalmol.* 2000; 118 (11): 1497 - 1507.

[3] Lommatzsch P, Werschnik C. Das maligne Melanom der Bindehaut. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2002; 219: 710 - 721

[4] Groh MJ, Holbach LM, Kühnel B, Conway RM, Naumann GO. Management of conjunctival malignant melanoma associated with primary acquired melanosis (PAM) using 0.02% mitomycin C eyedrops. *Ophthalmologie* 2003; 100 (9): 708-12

[5] Paridaens ADA, McCartney ACE, Minassian DC, Hungerford JL. Orbital exenteration in 95 cases of primary conjunctival malignant melanoma. *British Journal of Ophthalmology* 1994; 78: 520 - 528

[6] Harooni H, Schoenfield LR, Singh AD. Current appraisal of conjunctival melanocytic tumors: classification and treatment. *Future Oncol.* 2011; 7 (3): 435 - 46.

[7] Esmali B, Wang X, Youssef A, Gershenwald JE. Patterns of regional and distant metastasis in patients with conjunctival melanoma: experience at a cancer center over four decades. *Ophthalmology* 2001;108:2101-2105

[8] Heindl LM, Hofmann-Rummelt C, Adler W, Bosch JJ, Holbach LM, Naumann GO, Kruse FE, Cursiefen C. Prognostic significance of tumor-associated lymphangiogenesis in malignant melanomas of the conjunctiva. *Ophthalmology.* 2011;118 (12): 2351 - 60.

## **XL. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP) in Erlangen, 26.-27. Oktober 2012**

Peter MEYER  
Universitätsaugenklinik Basel  
Mittlere Str. 91  
4031 Basel  
[meyerpe@uhbs.ch](mailto:meyerpe@uhbs.ch)

Fallnummer: O2012.681  
Verteiltes Material 1 HE-Schnitt

### **Unklarer pigmentierter Bindehauttumor**

#### **Klinik:**

Im Juli 2012 wurde uns ein 61 jähriger Patient aus dem Tessin wegen Verdacht auf ein Bindehautmelanom am rechten Auge von seinem Augenarzt zugewiesen. Der Patient gab an, dass er seit 6-8 Wochen einen störenden braunen Fleck am rechten Auge bemerkt habe, der leicht grösser geworden sei. Schmerzen verspüre er keine. Ebenfalls leide er nicht an einem trockenen oder tränenden Auge.

Allgemeinmedizinisch ist keine Tumorerkrankung bekannt, bis vor einem Monat war der Patient starker Raucher

Der Visus betrug am rechten Auge 0.9p am linken Auge 1.0p. Der Augendruck war mit 15 mmHg im Normbereich. Bei der Untersuchung der vorderen Bulbusabschitte zeigte sich am rechten Auge bei 3 Uhr angrenzend an den Limbus eine 4.2x6.0 mm grosser, relativ scharf begrenzter, leicht prominenter Herd der Bindehaut. Etwa die Hälfte der zum Limbus gewandten Läsion war nicht pigmentiert, limbusfern dagegen bestand eine starke Pigmentierung mit zentral gelegenen, kleineren dunkleren Bezirken. Der Herd war auf der Unterlage verschieblich. Die umgebende Bindehaut wies eine konjunctivale Injektion mit einigen zum Herd zuführenden dilatierten Bindehautgefässen auf. Bis auf einen dünnen Arcus senilis war die Hornhaut unauffällig. Bei tiefer, reizfreier Vorderkammer war der Kammerwinkel unauffällig, zirkulär offen. Altersentsprechend fand sich eine beginnende Katarakta senilis. Die Untersuchung des Augenhintergrundes war regelrecht. Das linke Auge war in allen Abschnitten altersentsprechend unauffällig.

Mit einem Sicherheitsabstand von 3-4 mm wurde der Bindehauttumor in toto exzidiert. Perioperativ wurde eine adjuvante Therapie des Wundgrundes mit Applikation von in Mitomycin (0.28 mg/ml) getränkten Schwämmchen während 3 Minuten durchgeführt. Mittels Verschiebeplastik nach Hatt wurde die Bindehaut wieder verschlossen. Der postoperative Verlauf gestaltete sich unauffällig.

#### **Histopathologischer Befund**

Histologisch liegt ein Stück Bindehaut vor, dessen Oberfläche von einem stark verbreiterten nicht verhornendem Plattenepithel bedeckt wird. Das gesamte Epithel zeigt eine Schichtstörung mit leicht atypischen Keratozyten, pleomorphen Zellkernen, einzelnen atypischen Mitosen und einzelne mehrkernige Tumorzellen. Die epitheliale Basalmembran ist intakt. Die Substantia propria weist stellenweise eine leichte Elastose und einzelne Entzündungsrundzellen auf.

Die immunhistochemischen Untersuchungen zeigen zusätzlich eine Vermehrung der intraepithelialen Melanozyten. Die Melanozyten sind dissolut intraepithelial verteilt, es finden sich keine melanozytären Aggregate oder atypische Melanozyten. Die Resektion erfolgte im Gesunden.

#### **Diagnose:**

Conjunctiva bulbi nasal rechts:

Pigmentiertes Carcinoma in situ kombiniert mit einer Vermehrung der Melanozyten (PAM ohne Atypie), kein Hinweis für ein Melanom.

#### **Kommentar:**

Das Carcinoma in situ stellt eine gängige Präkanzerose im Bereich der Konjunktiva dar. Sie tritt meist im mittleren bis höheren Lebensalter auf, Männer sind häufiger betroffen als Frauen m:w 1.8:1. Klinisch zeigen sich diese Tumoren häufig als leukoplakieartige, gelatinöse oder papilliforme Erhabenheiten der Bindehaut, die Verhornungen des Oberflächenepithels aufweisen können. Die Tumoren können scharf begrenzt, diffus oder multifokal sein und weisen teilweise charakteristische Gefässkonvolute auf. In seltenen Fällen zeigen sie wie in unserem Fall pigmentierte Areale. Differentialdiagnostisch muss bei diesen Fällen ein Bindehautmelanom erwogen werden, da eine entsprechende Behandlungsstrategie (Exzision im Gesunden mit histologischer Aufarbeitung, adjuvante lokale Therapie und eine postoperative Radiatio) zu erfolgen hat. Eine Probebiopsie bei Verdacht auf einen malignen melanotischen Bindehauttumor ist nicht zu empfehlen.

Die genaue Pathogenese der Plattenepithelneoplasien ist unbekannt. Unterschiedliche Risikofaktoren wie UV-Licht, Rauchen, Verletzungen und HIV Infektion werden in der Literatur diskutiert. In Regionen mit hoher Sonneneinstrahlung ist eine deutlich höhere Inzidenz bis 1.2/100'000 Einwohner/Jahr zu verzeichnen. Bei unserem Patienten lassen sich mehrere Risikofaktoren wie helle Hautfarbe, Rauchen und Herkunft aus dem sonnigen Tessin eruieren.

Der vorgestellte Fall zeigt, dass eine Früherkennung eines malignen Bindehauttumors, die histologische Aufarbeitung des Tumors und die Untersuchung der chirurgischen Schnittränder sowie eine korrekte Behandlungsstrategie eine grosse Rolle für den Verlauf der Erkrankung spielen. Bis heute zeigte der Patient kein Lokalrezidiv, die Wundheilung verlief komplikationslos.

#### **Literatur:**

1. Holbach LM, Pogorelov P, Kruse FE. Differenzialdiagnose und Therapieoptionen bei Tumoren der Konjunktiva. Ophthalmologie 2007, 104:521-539.
2. Westekemper H, Schallenberg M, Tomaszewski A, Nüchel H, Sauerwein W, Meller D, Steuhl K. Maligne epibulbäre Tumoren: Neue Strategien in Diagnostik und Therapie. Klin Monatsbl Augenheilkd 2011, 228(9):780-792.
3. Schallenberg M, Niederdräing N, Steuhl KP, Meller D. Topisches Mitomycin C als Therapie konjunktivaler Tumore 2008, 105:777-784.
4. Yousef YA, Finger PT. Squamous Carcinoma and Dysplasia of the Conjunctiva and Cornea. An Analysis of 101 Cases. Ophthalmology 2012, 119:233-240.



**Das sieht jeder einmal - kleine Fallserie eines gar nicht so seltenen Karunkeltumors**

**Fallbericht**

Anamnese

87 jährige beschwerdefreie Patientin mit einem seit einigen Wochen langsam größtenproredienten Karunkeltumor links

Aufnahmebefund

Vcc RA 0,2; LA 0,6

RA Pseudophakie

LA Cataracta incipiens, V.a. Hamartom der Karunkel

Bds Drusenmakulopathie

Histologie

Karunkeltumor mit 2 Anteilen:

1. Anteil: mehrschichtig nicht verhorntes Plattenepithel mit Becherzellen, Stroma mit reichlich Talgdrüsen und kleinerer Retentionszyste

2. Anteil: mehrere Zysten, ausgekleidet mit **zylindrischen großen Zellen mit granulärem, eosinophilem Zytoplasma**, Zellkerne regulär ohne Pleomorphie, intraluminal eosinophiles Material, immunhistochemische Färbungen: smooth muscle actin (SMA) positiv, Panzytokeratin (CK-Pan) positiv, Lysozymfärbung negativ

Diagnose

Onkozytom, keine Malignität



**Onkozytom (= oxyphiles Adenom)**

**Klinik**

- primär benign, zystischer, rosafarbener Tumor, langsam wachsend, asymptomatisch
- hauptsächlich an den Speicheldrüsen, aber auch in anderen glandulären Organen (Schilddrüse, Nebenschilddrüse, Niere, Hypophyse etc.)
- okuläres Vorkommen: bevorzugt an der Karunkel

**Epidemiologie**

- Karunkeltumore sind relativ selten
  - 8% aller Bindehautbiopsate unseres Archivs (51 von 641 Konjunktivalbiopsaten der Universitätsaugenklinik Kiel von 2000-2012, darunter waren 6 Onkozytome (0,9%) und 1 karunkelfernes onkozytäres Adenokarzinom (0,2%))
  - nur etwa 1% aller okulären Tumore sind an der Karunkel lokalisiert [Kaesler PF et. al., American Journal of ophthalmology (2006)]
- Prävalenz für Onkozytome: in unserer Serie **12 %** (6 von 51 Karunkelbiopsien Universitätsaugenklinik Kiel 2000-2012), Literaturangaben zur Prävalenz: **4-8%** aller Karunkeltumore
  - ➔ das Onkozytom war in unserer Serie der **zweithäufigster Karunkeltumor** (in der Literatur sehr schwankend, von 1/65 Fällen bis zu 3 Fällen in 8 Wochen)
- Vorkommen: vorwiegend bei älteren Frauen [Geck U et. al., Klin Monatsbl Augenheilkd (2010)]
  - in unserer Serie Verhältnis 5 ♀ : 1 ♂, mittleres Alter 79,3 Jahre (Universitätsaugenklinik Kiel 2000-2012)
  - keine Immunreaktivität für Progesteron- oder Östrogenrezeptoren [George E et. al., Am J Dermatopathol (2007)]

## Karunkelbiopate der Universitätsaugenklinik Kiel von 2000-2012

(n= 51 Biopate, 53 pathologische Diagnosen)

	Anzahl	Prozent
Naevus	22	43,1 %
Onkozytom	6	11,8 %
Zyste	6	11,8 %
Talgdrüsenhyperplasie	5	9,8 %
Papillom	4	7,8 %
entzündliche Veränderungen	3	5,9 %
reaktive benigne Plattenepithelveränderungen	3	5,9 %
kapilläres Hämangiom	2	3,9 %
Lymphom	1	2,0 %

### Histologie

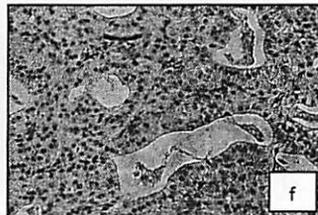
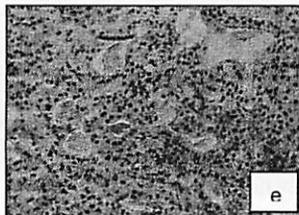
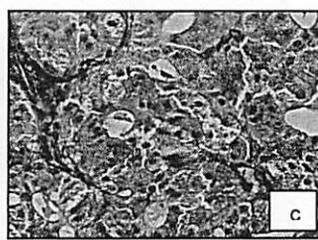
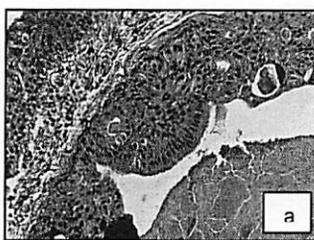
- Diagnosestellung histologisch durch den Nachweis von **zylindrischen, großen Zellen mit granulärem, eosinophilem Zytoplasma (Onkozyten)** in der HE-Färbung
- vier Wachstumsmuster: zystisch-mikropapillär, konfluierend-glandulär, solide-organisiert, solide-unorganisiert (solides Wachstumsmuster ist möglicherweise mit aggressivem Wachstum assoziiert)
- Entartung nur selten [Morand B et. al., Ophthalmology (1998)]
- bisher **keine Malignität beim Vorkommen an der Karunkel** beschrieben, aber bei Vorkommen an anderen Bindehautstellen [George E et al., Am J Dermatopathol (2007)]

### Elektronenmikroskopie

- das granuläre Zytoplasma entspricht elektronenmikroskopisch einer Granulation von **atypisch proliferierten Mitochondrien** [Radnot M et. al., Ophthalmologica (1970)]

### Immunhistochemie

- Differenzierung wird in der Literatur anhand immunhistochemischer Untersuchungen entweder als myoepithelial, als glandulär oder alternativ als eine Kombination aus beidem diskutiert [Ostergaard J et. al., Acta ophthalmologica (2009)]
- histologisch erinnert das Onkozytom zunächst an Drüsengewebe
- von uns durchgeführte Immunfärbungen zeigten eine deutliche Positivität für CK-Pan, eine schwächere Positivität für SMA und eine Negativität für Lysozym, Östrogen und Progesteron (vollständig übereinstimmendes Färbeprofil an 3 Onkozytomen)  
→ das Onkozytom ist **myoepithelial differenziert**



a-f) HE- und Immunfärbungen eines Onkozytoms der Karunkel

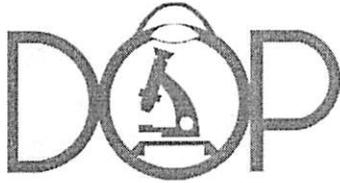
- a) HE-Färbung
- b) CK-Pan (positiv)
- c) SMA (schwach positiv)
- d) Lysozym (negativ)
- e) Östrogen (negativ, leicht überfärbt)
- f) Progesteron (negativ)

### Differentialdiagnosen

- **klinisch:** Naevus, Talgdrüsenhyperplasie, Zyste und andere gutartige epitheliale Tumore, Lymphom, malignes Melanom  
→ Exzision sinnvoll
- **histologisch:** eindeutige Diagnose durch pathognomonische Onkozyten in der HE Färbung

### Das Onkozytom im Überblick

- einer der häufigsten Karunkeltumore
- zystisch, rosafarben, langsamwachsend, asymptomatisch, meist benigne, vorwiegend ältere Frauen betroffen
- Diagnose: durch Nachweis von Onkozyten in der HE-Färbung (zylindrische, große Zellen mit granulärem, eosinophilem Zytoplasma)
- elektronenmikroskop. atypisch prolifer. Mitochondrien



UNIVERSITÄTS  
AUGENKLINIK BONN

XL. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen  
Erlangen, 26./27. November 2012

Nina Stratmann  
[nina.stratmann@ukb.uni-bonn.de](mailto:nina.stratmann@ukb.uni-bonn.de)

Programm-Nr.  
Histologie-Nr. 12-140

**Therapierefraktäre Benetzungstörung**

**Kasuistik**

Der 69-Jährige Patient stellte sich erstmalig zur Mitbeurteilung bei seit zwei Jahren bestehender Konjunktivitis in unserer Ambulanz vor. Subjektiv bestand ein Fremdkörpergefühl, insbesondere am rechten Auge. Eine hausärztlich empfohlene Therapie mit Steroiden und Antibiotika erbrachte keine Besserung. Spaltlampenbiomikroskopisch zeigte sich vor allem rechts eine überschüssige Oberlidhaut mit hyperelastischen Tarsus. Daneben fielen eine Wimpernfehlstellung sowie eine deutliche Bindehautinjektion und Keratitis punctata superficialis auf. Der mikrobiologische Abstrichbefund war unauffällig. Auf Nachfragen gab der Patient an, nachts eine Bauch- bzw. Rechtsseitenlage zu bevorzugen. Wir empfahlen zunächst eine intensive Oberflächenpflege sowie eine Hartklappe zur Nacht rechts. Bei nicht zufriedenstellender Besserung des Befundes und der klinischen Diagnose eines Floppy-Eyelid-Syndromes entschieden wir uns im weiteren Verlauf für eine Keilexzision des rechten Oberlides.

**Histopathologischer Befund**

*Makroskopisch:*

Lidkeil (15 x 6 x 5mm)

*Mikroskopisch:*

Die Innenseite des Lidkeils ist bedeckt von becherzellhaltigem Bindehautepithel und weist zahlreiche Papillen mit zentralem Gefäß sowie eine Ansammlung von Granulozyten im Sinne einer papillären Konjunktivitis auf. Im Bereich der Lidkante zeigt sich eine metaplastische Umwandlung zum verhornenden Plattenepithel. Im Tarsusbereich imponieren kleine Chalazien in resorptionem. Auffällig scheint zudem eine Atrophie des Tarsus, aber auch der

quergestreiften Muskulatur. Entsprechend der anatomischen Lage zeigen sich außerdem Drüsen und Hautanhangsgebilde.

#### *Immunhistochemie*

Zur weiteren möglichen pathogenetischen Abklärung erfolgt die Darstellung von Kollagen Typ V.

#### **Histologische Diagnose**

Floppy Eyelid-Syndrom mit chronischer papillärer Konjunktivitis und Tarsusatrophie

#### **Diskussion**

Das Floppy Eyelid-Syndrom ist v. a. durch eine spontane Eversion des Oberlides während des Schlafes gekennzeichnet. Eine überschüssige Oberlidhaut sowie ein lockerer bzw. atrophischer Tarsus begünstigen diesen Mechanismus. Die Exposition der tarsalen Bindehaut ruft langfristig die Entstehung einer papillären Konjunktivitis sowie eine Keratinisierung des Epithels hervor. Überwiegend sind adipöse männliche Patienten betroffen. Außerdem scheinen sich ein Schlaf-Apnoe-Syndrom sowie eine arterielle Hypertension und/oder ein Diabetes mellitus prädisponierend auszuwirken. Nach aktueller Studienlage könnte auch eine Kollagenreduktion (Typ V) zur vermehrten Lidlaxizität beitragen. In der Regel zeigt eine konservative Behandlung mit Oberflächenpflege sowohl klinisch als auch subjektiv nur ein reduziertes Ansprechen, in der Regel könne jedoch konnten gute Ergebnisse nach chirurgischer Therapie erzielt werden.

#### **Literatur**

1. Culbertson WW, Ostler HB. The floppy eyelid syndrome. Am J Ophthalmol. 1981;92(4):568-75
2. Miyamoto C et al. Floppy eyelid syndrome: review. Arq Bras Oftalmol. 2011;74(1):64-6
3. Ezra DG et al. The Associations of Floppy Eyelid Syndrome: A Case Control Study. Ophthalmology 2010;117:831-838
4. Medel A et al. Conjunctival cytology in floppy eyelid syndrome: objective assessment of the outcome of surgery. Br J Ophthalmol. 2009 Apr;93(4):513-7
5. Segev F et al. Structural abnormalities of the cornea and lid resulting from collagen V mutations. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006 Feb;47(2):565-73
6. Schlötzer-Schrehardt U et al. The Pathogenesis of floppy eyelid syndrome: involvement of matrix metalloproteinases in elastic fiber degradation. Ophthalmology. 2005 Apr;112(4):694-704



UNIVERSITÄTS  
AUGENKLINIK BONN

XL. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen  
Erlangen, 26./27. November 2012

Martina C. Herwig  
[martina.herwig@ukb.uni-bonn.de](mailto:martina.herwig@ukb.uni-bonn.de)

Programm-Nr.  
Histologie-Nr. 12-158 & 12-159

## Kindliche Netzhautblutung

### Vorgeschichte

Bei V.a. Shaken-Baby-Syndrom wurde uns ein Augenpaar eines im Alter von 4 Monaten verstorbenen Jungen zur Mitbeurteilung vom Rechtsmedizinischen Institut der Universität Bonn zugesandt. Klinisch waren zuvor beim dem in somnolentem Zustand eingelieferten Kind ein Hirnödem mit lichtstarrten Pupillen sowie subdurale und subarachnoidale Blutungen im CT nachgewiesen worden. Blutgerinnungsuntersuchungen blieben unauffällig.

### Histopathologischer Befund

*Makroskopisch:* Ein 19,5x18,5x17,5 mm großer rechter Bulbus und ein 19,5x19,0x18,5 mm linker Bulbus lagen zur Untersuchung vor. Die äußere Inspektion ergab bis auf eine partielle Erosio corneae keine auffälligen Befunde. Nach horizontaler Eröffnung fielen in beiden Augen zentrale und periphere fleckförmige Blutungen in der Retina auf. Die weiteren Augenabschnitte imponierten makroskopisch altersentsprechend.

*Mikroskopisch:* Die Hämatoxylin-Eosin(HE)-Färbung zeigt an beiden Augen eine partielle (artefizielle) Erosio corneae. Die Hornhaut ist ansonsten altersentsprechend entwickelt, ebenso wie der vordere Augenabschnitt. Die Linse weist altersentsprechende Artefakte wie z.B. rundliche Körperchen und eine posteriore Delle auf. Die Netzhaut liegt allseits an, und es finden sich altersentsprechende Fixationsartefakte (zentrale und periphere Falten). Zusätzlich weist die Netzhaut allerdings zentrale (im Sinne einer makulären Retinoschisis) und periphere Einblutungen im Bereich aller Netzhautschichten auf. Auch subretinal und epiretinal sowie partiell im Glaskörper finden sich Erythrozyten. Die Aderhautgefäße sind blutgefüllt. Sklera und Sehnerv erscheinen altersentsprechend entwickelt. Im Bereich der Ora serrata ist zusätzlich in beiden Augen ein Einriss des retinalen Pigmentepithels mit „Einrollung“ der Pars plicata nachweisbar. Die ergänzende Berliner Blau-Färbung bestätigt zahlreiche Eisenablagerungen.

## Diagnose: Retinale Blutungen und Ora-serrata-Ruptur bei Shaken-Baby-Syndrom

### Differenzialdiagnosen

bei Neugeborenen (bis zu 6 Wochen): Geburtstrauma, Trauma in utero  
bei älteren Kindern: Trauma anderer Genese, Purtscher-Retinopathie (Retinopathia traumatica), Hypofibrinogenämie, Terson-Syndrom, Meningitis, zentraler Venenverschluss

### Diskussion

Kindesmisshandlung ist ein äußerst sensibles Thema, das einen sehr verantwortungsvollen Umgang mit der Situation erfordert. Beim Shaken-Baby-Syndrom sind auch Augenärzte in die Diagnostik miteingebunden, da der Nachweis okulärer Befunde wie z.B. retinaler Blutungen spezialisierte Untersuchungen erfordert. Aus ärztlicher Sicht ist sowohl bei klinischen Fällen als auch bei postmortem Befunden eine sorgfältige Dokumentation unabdingbar. Für die Diagnosestellung sollte sich der Arzt der Tragweite seiner Einschätzung bewusst sein und auch mögliche Differenzialdiagnosen diskutieren.

Das Shaken-Baby-Syndrom betrifft ca. 15/100.000 Kinder  $\leq$  2 Jahren. Die okulären Befunde beim Shaken-Baby-Syndrom umfassen vor allem periphere und zentrale retinale Blutungen (in 85% aller Fälle vorhanden) in allen Netzhautschichten, die zumeist sehr ausgeprägt sind. Eine makuläre Retinoschisis, retinale Faltenbildungen (klinisch, nicht histologisch!) und eine Einblutung in die Optikusscheide/peripapilläre Sklera sind charakteristisch. Es können auch Glaskörperblutungen und Einblutung in die extraokulären Muskeln und Orbita auftreten. Die Befunde sind meist an beiden Augen nachweisbar, aber in bis zu 15% der Fälle tritt der Befund auch einseitig auf. Die häufigste nicht-okuläre Manifestation beim Schütteltrauma ist die Subduralblutung. Weitere Hinweise auf Kindesmisshandlung können Frakturen und Hämatome geben.

In unserem Fall fiel histologisch zusätzlich zu den intraretinalen Blutung und einer milden Glaskörperblutung ein Einriss des retinalen Pigmentepithels (RPE) im Bereich der Ora serrata auf, das in postmortem entnommenen fetalen Augen und Augen von Neugeborenen üblicherweise nicht beobachtet wird. Daher führen wir diesen Befund ebenfalls auf das Trauma zurück. Ein Einriss des RPE im Makulabereich bei Shaken-Baby-Syndrom wurde von Lawrence Ho (2009) berichtet.

### Literatur

- Fanconi M, Lips U. Shaken baby syndrome in Switzerland: results of a prospective follow-up study, 2002-2007. *Eur J Pediatr.* 2010 Aug;169(8):1023-8.
- Galaznik J. Postmortem orbital hemorrhage in the investigation of child abuse. *Am J Forensic Med Pathol.* 2010 Dec;31(4):e7-9.
- Herwig MC, Müller AM, Holz FG, Loeffler KU. Morphologic analysis of artifacts in human fetal eyes confounding histopathologic investigations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Apr 25;52(5):2712-8.
- Ho LY, Goldenberg DT, Capone A Jr. Retinal pigment epithelial tear in shaken baby syndrome. *Arch Ophthalmol.* 2009 Nov;127(11):1547-8.
- Levin AV. Retinal hemorrhage in abusive head trauma. *Pediatrics.* 2010 Nov;126(5):961-70.
- Mansour AM, Jaroudi MO. Recurrent vitreous haemorrhage and epidural haematoma in a child with hypofibrinogenaemia. *BMJ Case Rep.* 2012 Jul 9;2012. pii: bcr2012006478. doi: 10.1136/bcr-2012-006478.
- Schoppe CH, Lantz PE. Are Peripapillary Intrasclear Hemorrhages Pathognomonic for Abusive Head Trauma? *J Forensic Sci.* 2012 May 14. doi: 10.1111/j.1556-4029.2012.02184.x. [Epub ahead of print]
- Vincent AL, Kelly P. Retinal haemorrhages in inflicted traumatic brain injury: the ophthalmologist in court. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2010 Jul;38(5):521-32.

## Zentraler Aderhauttumor mit Glaskörperblutung

Dr. Gertrud Haas  
Universitätsaugenklinik Innsbruck

### **Anamnese:**

Im Mai 2010 stellte sich in unserer Ambulanz eine 82-jährige Frau mit „plötzlicher Sehverschlechterung“ am rechten Auge notfallmäßig vor. Die Patientin war bisher trotz des fortgeschrittenen Lebensalters allgemeinmedizinisch und ophthalmologisch unauffällig. Sie trug lediglich eine Fernbrille bei Hyperopie.

### **Klinischer Befund:**

Bei der ersten klinischen Untersuchung wurden folgende Befunde erhoben: Die Sehschärfe betrug auf dem rechten Auge c.c. 0,2 auf dem linken Auge c.c. 0,9. Der Augeninnendruck lag rechts applanationstonometrisch mit 12 mmHg und links mit 14 mmHg im Normbereich.

Der vordere Augenabschnitt war beidseits bis auf eine geringe Katarakt altersentsprechend. Der Glaskörper rechts war bei der Erstuntersuchung noch klar, sodass rechts eine gute Fundusbeurteilung möglich war. Die Papille war vital gefärbt und randscharf. Zentral zeigte sich eine große über den oberen Gefäßbogen schreitende submakuläre Blutung mit deutlicher Prominenz. Sonst war die Netzhaut bis auf ein altes pigmentiertes Rundforamen bei fünf Uhr unauffällig. Der linke Fundus war bis auf eine zarte zentrale epiretinale Gliose unauffällig.

### **Weiterführende Diagnostik:**

In der angeschlossenen Ultraschalluntersuchung wurde die submakuläre Blutung mit einer Basis von 13,2 mm und einer maximalen Prominenz von 5,5 mm ausgemessen. Eine OCT-Untersuchung und Fluoreszenzangiographie ergaben keine weiteren Aufschlüsse, sodass die Patientin vorerst mit regelmäßigen Ultraschalluntersuchungen kontrolliert wurde. Anfang Juli 2010 war der Visus am rechten Auge nur mehr Handbewegung, der Glaskörper eingeblutet und der zentrale Tumor sonographisch deutlich prominenter, dass bei hochgradigem Verdacht auf Aderhautmelanom entschieden wurde, eine Kataraktoperation kombiniert mit einer Parsplana-Vitrektomie und zentrale Biopsie des Tumors mit Silikonöltamponade durchzuführen. Intraoperativ wurde entschieden auch eine Retinektomie bzw. Choroidektomie des betroffenen Areals durchzuführen.

### **Weiteres Procedere/Verlauf:**

Einen Monat nach dieser Operation am rechten Auge musste aufgrund eines hohen Augendrucks bei Iris bombata bei hinteren Synechien eine YAG-Iridotomie durchgeführt werden. Aufgrund des histologischen Biopsieergebnisses eines Aderhautmelanoms und sehr schlechten Visus wurde das rechte Auge Anfang September 2010 enukleiert. Eine zuvor durchgeführte Durchuntersuchung auf Metastasen blieb unauffällig.

### **Zytologischer Befund der Biopsie (Histologie I):**

Es wurde ein Zellblock angefertigt: In der H.E.-Färbung zeigen sich massenhaft pigmentbeladene Zellen und kleine relativ monomorphe Zellelemente mit gut erkennbaren Zellkernen mit einem Nukleolus. Die genauen Zellgrenzen sind nicht erkennbar. Beigemengt sind zahlreiche Erythrozyten. Bild eines Aderhautmelanoms vom gemischtzelligen Typ mit Spindelzellprädominanz mit Einblutung.

### **Immunhistochemie I:**

Melanozytäre Tumorpherolate, die Melan A, HMB-45 und S-100 Protein positiv sind.

### **Makroskopischer Befund des Bulbus:**

Der Bulbus misst 23,5 mm in der Breite und ist 24,4 mm in der Höhe. Die Bulbuslänge beträgt 24,5 mm. Der Nervus opticus ist 5 mm lang. Der Bulbus wird horizontal eröffnet.

### **Histologischer Befund II/Immunhistochemie II:**

Es werden H.E.-Schnitte angefertigt. Der vordere Augenabschnitt zeigt eine normal aufgebaute Hornhaut. Die hinteren zwei Pigmentblätter der Iris sind partiell gespalten und der Pupillarsaum mit der vorderen Linsenkapsel synechiert. Die Hinterkammerlinse ist nicht dargestellt. Weiters zeigt sich eine fibrotische Verbindung vom Trabekelwerk zur angrenzenden Retina hin, die dadurch abgelöst wird. Die in den vorliegenden Schnittreihen dargestellte Retina ist größtenteils abgehoben bzw. zystisch degeneriert. Es fallen auch große subretinale und choroidale Blutungen auf. Im Randbereich der Retinektomie- bzw. Choroidektomiestelle zeigen sich flächige sub- und epiretinale Fibrosen, sodass sich ein Durcheinander von retinalen Zellen, RPE-Zellen und zystischen Hohlräumen, die teils mit Erythrozyten ausgefüllt sind, abgebildet wird. Die Bruch'sche Membran in diesen Bereichen ist stark geschlängelt. Die darunter liegende Choroidea zeigt ein Mischbild aus mehr oder weniger stark pigmentierten Zellen, die in RPE-Zellen, Makrophagen (CD68 positiv) und melanozytäre Zellen (S-100, Melan-A, HMB-45 positiv) differenziert werden können. Einige mittelgroßen Zellkerne der identifizierten Melanozyten haben einen Nukleolus und lassen sich gut vom Zellplasma abgrenzen. Eine knotige Anhäufung melanozytärer Zellen wie im Biopsiepräparat ist nicht nachweisbar. Der Nervus opticus ist frei von melanozytären Zellen.

### **Diskussion:**

Große makuläre Blutungen führen meist zu einer starken Visusverschlechterung, können aber auch eine diagnostische Herausforderung für den Augenarzt sein. Die mit Abstand häufigste Ursache ist eine choroidale neovaskuläre Membran im Rahmen einer altersabhängigen Makuladegeneration. Dennoch muss aber auch an weit seltenere Ursachen wie z.B. Aderhautmelanom, Metastase, Makroaneurysma der Retina, Skleritis posterior, polypoidale choroidale Vaskulopathie oder Osteom gedacht werden. Meist geben Anamnese, Erkrankungen des anderen Auges, Systemerkrankungen oder bekannte Tumorerkrankungen Aufschlüsse, um eine sehr wahrscheinliche Diagnose stellen zu können. Oft sind ergänzende Untersuchungen wie Ultraschall, OCT, FAG, MRT oder eine Durchuntersuchung bei Maligmonverdacht eine weitere Hilfe bei der Diagnosesicherung. Dennoch ist in einigen Fällen, wenn auch selten, ein operatives Vorgehen unerlässlich.

Im vorliegenden Fallbeispiel spielte die Erfahrung des Operateurs eine entscheidende Rolle: Durch vorher öfters durchgeführte Endoresektionen bei Aderhautmelanom wird in unserem Fall bereits intraoperativ die hohe Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins eines Aderhautmelanoms vermutet. Die endgültige Bestätigung der geäußerten Diagnose wird aber erst durch die histologische bzw. immunhistochemische Aufarbeitung möglich.

Eine sichere klinisch-histopathologische Korrelation bei diffusem Melanom ist aber intraoperativ, trotz großer klinischer Erfahrung des Operateurs, praktisch nicht möglich.

Die untersuchten Resektionsränder und das Resektionsbett zeigen auffällige melanozytäre Zellen, die das Potential für ein lokales Aderhautmelanom-Rezidiv haben.

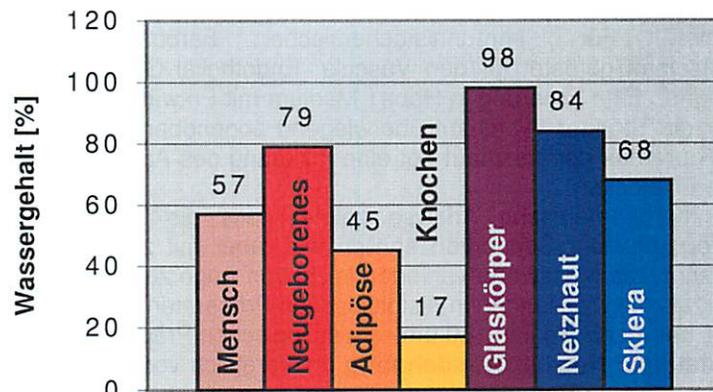
Die lokale Tumorkontrolle ist schlecht, sodass eine Enukleation bei einem eigentlich funktionslosen Auge indiziert ist.

### **Schlussfolgerung:**

1. Gezieltes diagnostisches Vorgehen ermöglicht oft eine klinisch richtige Diagnose
2. Eine klinisch-histopathologische Korrelation ist bei diffusem Aderhautmelanom intraoperativ praktisch kaum möglich
3. Zur Diagnosesicherung ist eine histologische Untersuchung unerlässlich
4. Rezidivrisiko nach Biopsie eines unbehandelten Aderhautmelanoms !!

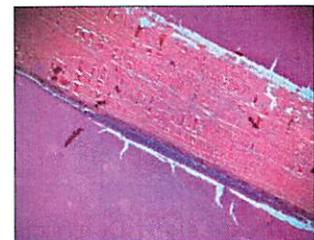
### Ganz schön verzogen Dimensionsänderungen der Netzhaut im Paraffinschnitt.

**Hintergrund:** Zu den bei histologischer Aufarbeitung entstehenden Artefakten durch Schwellung oder Schrumpfung zählen etwa die geläufigen Spaltbildungen um Basaliomknoten, die als Schrumpfungsfaktoren sogar diagnostische Bedeutung erlangt haben. Dennoch werden Größenausmessungen an histologischen Schnitten in der Regel unter Vernachlässigung der aufarbeitungsbedingten Größenänderung durchgeführt.



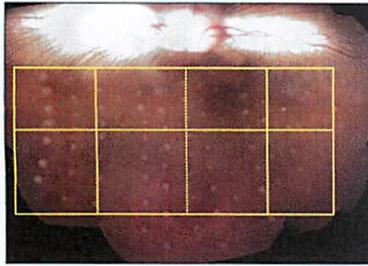
Das Ausmaß der Größenänderung hängt von der jeweiligen Zusammensetzung eines Gewebes ab (Balkengrafik oben: Wassergehalt verschiedener Gewebe im Vergleich). Kollagenfasern neigen etwa in Formalin zur Schwellung, während stark wasserhaltige Gewebe in den Dehydrierungsschritten der Aufarbeitung bis zur Zerreißung schrumpfen können (Bild links: Nach Fixierung in Hope und Dehydrierung in Aceton geschrumpfte Netzhaut.). Die Größenänderungen sind also prinzipiell je nach betrachteter Gewebeart unterschiedlich und wurden hier exemplarisch für Netzhaut untersucht. Die Aufarbeitung von Netzhaut nimmt insofern eine Sonderrolle ein, als sie der Unterlage aus RPE, Aderhaut und Sklera nur locker aufliegt und durch stärkere Schrumpfung bei der Aufarbeitung leicht von der Unterlage abgelöst wird.

**Material und Methoden:** Es wurden verschiedene Fixationsmethoden benutzt und frische Kaninchennetzhaut in Formalin, Margo-Lösung (Formalin und Paraformaldehyd) oder Hope1 Medium fixiert, teils eingebettet in ein „Eier-Sandwich“ aus gekochtem Hühnereiweiß (Bild rechts). Die Entwässerung erfolgte in einer aufsteigenden Reihe von Äthylalkohol, Propylalkohol oder Aceton. Dabei erfolgte eine qualitative makroskopische Beurteilung, teils auch noch die Einbettung in Paraffin und der histologische Schnitt. An den strukturell am besten erhaltenen Präparaten wurden Dimensionsänderungen quantitativ untersucht.



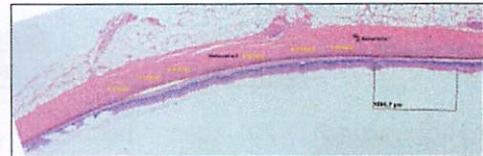
Auf die Kaninchenfundi war ein Raster aus Laserherden appliziert und 1 Stunde später ein Fundusfoto angefertigt worden. Ein Teil der Herde war zur Größenkalibrierung der Fundusfotos so gesetzt worden, dass sich ihre Ränder berührten. Der Mittenabstand dieser runden Läsionen glich dann ihrem Durchmesser (333  $\mu\text{m}$  real). Alle Fundusbilder wurden auf den bekannten Maßstab dieser Referenzläsionen skaliert und Abstände zwischen 52 verschiedenen Läsionspaaren von 4 Augen / 2 Kaninchen vermessen.

Nach der histologischen Aufarbeitung wurden die gleichen Läsionspaare identifiziert und ihre Abstände im Mikroskop bestimmt. Aus dem Verhältnis zu den Abständen im Fundusfoto ließ sich die Längenänderung der Netzhaut berechnen.



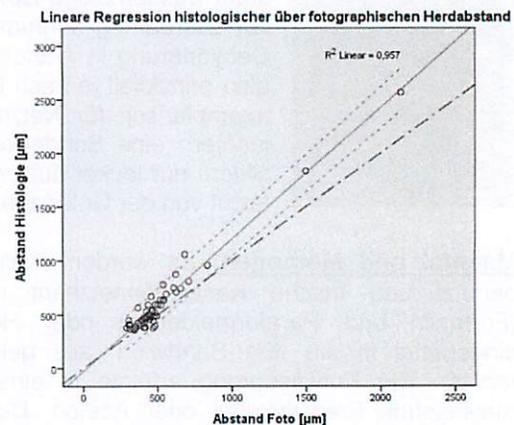
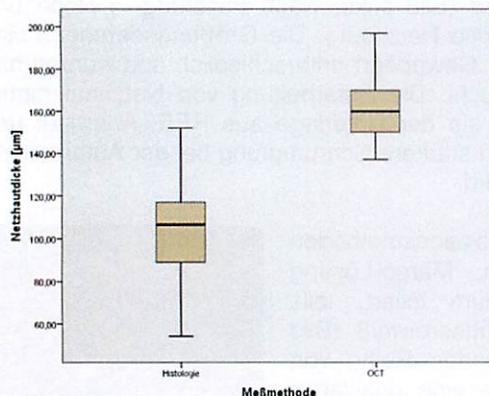
Zusätzlich wurde in Spectralis-OCT-Bildern von anderen Kaninchenfundi (6 Augen, 3 Tiere) die Netzhautdicke an 15 verschiedenen anatomischen Lokalisationen je Auge vermessen (Bild links: Kaninchenfundus. Die 15 Meßpunkte liegen an den Kreuzungen der gelben Linien und definieren sich über die räumliche Beziehung zu Papille bzw. Sehnerv). Diese Werte wurde zu Netzhautdicken von vergleichbaren anatomischen Lokalisationen aus histologischen Präparaten (4 Augen, 2 Tiere) in Beziehung gesetzt.

**Ergebnisse:** Die besten morphologischen Ergebnisse erzielten wir in Schnitten nach Fixation in Margo, Dehydrierung in einer langsam aufsteigenden Konzentrationsreihe von Isopropanol und ohne Verwendung von Intermedium zur Paraffineinbettung (Bild rechts). Für immunhistochemische Färbungen, beispielhaft getestet für den Vascular Endothelial Growth Factor, war dieses Gewebe jedoch nicht geeignet. Eine Fixierung in Hope1 Medium mit Entwässerung in Isopropanol erhielt die Antigene, nicht aber die Struktur (Netzhaut überwiegend abgehoben). Einen guten Kompromiß aus Antigenität und Strukturerthalt der Netzhaut bot eine Fixierung des Auges als Ganzes in Formalin mit Zutrimmung vor dem Einblocken.



Die morphometrische Analyse zeigte, dass die **Netzhautdicke** an Messpunkten mit gleicher Entfernung zum Sehnerven ähnlich war, aber mit zunehmender Entfernung vom Sehnerven leicht abnahm. Die Messwerte variierten leicht von Auge zu Auge. Die OCT-Messungen schwankten weniger stark als die Messungen in histologischen Präparaten (vgl. Box Plot unten links). Die Netzhautdicke im OCT betrug im Median 160 µm, in histologischen Präparaten dagegen 106,5 µm (66,6%).

Die **laterale Netzhautausdehnung** im Vergleich von Foto zu Histologie variierte von Auge zu Auge kaum. Beide Parameter korrelierten insgesamt sehr gut linear ( $R^2=0,96$ ) entsprechend der Geradengleichung  $y = -25,4 + 1,224x$  (Scatter Plot mit linearer Korrelation unten rechts: Regressionsgrade grau, 95%-Konfidenzintervalle grau gepunktet. Schwarz gestrichelt die Winkelhalbierende. Die Lage der grauen Linie oberhalb der Winkelhalbierenden zeigt an, dass die Läsionsabstände histologisch größer als photographisch vermessen wurden). Die Netzhautlänge war im histologischen Schnitt also 22% größer als auf dem Fundusfoto.



**Diskussion:** Durch die unterschiedlichen Wasseranteile okulärer Gewebe ergeben sich theoretisch unterschiedliche Dimensionsveränderungen bei der histologischen Aufarbeitung, insbesondere bei der Dehydrierung dieser stark wasserhaltigen Proben. Deshalb lösen sich die nur locker verbundenen Schichten bei der Bearbeitung leicht voneinander.

Am Beispiel der Netzhaut nach Margo-Fixation und Paraffineinbettung konnten wir zeigen, dass die Netzhautdicke um ca. ein Drittel abnimmt, während die Netzhautlänge um ca. ein fünftel zunimmt. Durch eigene Kalibrierung der Netzhautlängenmessung können wir systematische Messfehler der Läsionsabstände weitgehend ausschließen. Dagegen ist die Bestimmung der Netzhautdicke etwas unsicherer, u. a. wegen möglicher Kalibrierungsungenauigkeit des Spectralis-OCT am Kaninchen.

Als Ursachen der Dimensionsänderung sind die Schlittenführung des Mikrotoms und die Behandlung im Streckbad mit in Erwägung zu ziehen. Allerdings spricht die sehr exakte Reproduzierbarkeit der Netzhautdehnung in verschiedenen Augen eher dafür, dass sie chemisch bedingt und vor dem Schneiden entstanden ist.

## XXXX. Jahrestagung der DOP, Erlangen, 26.10.-27.10.2012

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

# Irismetastase?

## Fallbeschreibung

Eine 52-jährige arabische Patientin stellte sich am 06.03.2012 mit einem seit Januar 2012 bestehenden Visusverlust am linken Auge zur Enukleation vor. Die Patientin litt an einem fortgeschrittenen Sigmakarzinom (pT4a – Perforation viszerales Peritoneum, pN2b - 11/14 LK, pM1b – Peritoneale Metastase linkes und rechtes Ovar, L0, V0, G2), das bereits eine Rektosigmoid-Resektion mit Ovarrektomie sowie multiple Revisionslaparotomien erforderlich gemacht hatte. Ab Februar 2012 war eine adjuvante Chemotherapie mit 5-FU, Leukovorin und Oxaliplatin (Folfox4) begonnen worden.

Der Visus betrug am RA 0.6, am LA Fingerzählen. Intraokulare Druckwerte waren im Normbereich. Das RA war bis auf eine Katarakt unauffällig. Am LA zeigten sich ein Hypopyon mit Raumforderung in der Iris bei 12 Uhr sowie eine Cataracta protracta. Ultrabiomikroskopisch stellte sich eine Irisläsion (3,7 x 3,8 x 1,6 mm) mit Durchbruch durch das hintere Pigmentblatt dar, so dass der V.a. eine Filia gestellt wurde. Im Glaskörperraum zeigten sich ultrasonographisch Glaskörpertrübungen bei anliegender Netzhaut. Kein Anhalt für Endophthalmitis.

Am 13.03.2012 wurde eine Irisbiopsie/Iridektomie mit Entnahme von Vorderkammer-Punktat durchgeführt.

## Histologie

### **Makroskopischer Befund**

Präparat 1: knapp reiskorngroßes, stark pigmentiertes Exzidat aus der Iris

Präparat 2: Vorderkammerpunktat mit 2-3 winzigen bräunlichen Gewebestücken. Hieraus wurden ein Direktausstrich (a), sowie zwei Gewebelöcke (b+c) angefertigt.

### **Lichtmikroskopie (H&E, PAS)**

- Präparat 1: Irisgewebe mit moderater chronischer Entzündungsreaktion. Eingelagert in das Irisstroma finden sich multiple Sprosspilze und Pseudofilamente
- Präparat 2a: Der Direktausstrich des Vorderkammerpunktats zeigt massenhaft neutrophile Granulozyten im Sinne eines Hypopyons.
- Präparat 2b und c: Vorderkammerpunktat mit mykotischer Besiedelung, wahrscheinlich durch *Candida* species.

## Weiterer klinischer Verlauf:

Eine Therapie mit Voriconazol systemisch und topisch wurde eingeleitet. Voriconazol wurde zusätzlich am LA intravitreal injiziert. Im weiteren Verlauf mußte bei Cataracta matura eine Cataractextraktion (ohne IOL) mit Vitrektomie und erneuter Voriconazol-Eingabe intravitreal erfolgen.

Am 18.03. kam es zum plötzlichen Visusabfall des RA auf 0,2 aufgrund eines mittelperipheren Netzhautinfiltrats mit ausgeprägtem Makulaödem. Demzufolge wurde auch am RA intravitreal Voriconazol sowie Avastin eingegeben.

Bei Untersuchung am 30.07.2012 fand sich ein Visus von RA 0.4 und LA FZ ohne Hinweis auf eine aktive Mykose.

## ➤ **Diagnose: Beidseitige okuläre Candidiasis**

### **Diskussion**

Eine intraokulare Candidiasis imponiert meist durch eine Choroiditis, Retinitis oder Endophthalmitis. Das klinische Bild einer vorderen Uveitis mit Irisknötchen ist bei Candidainfektion extrem selten. Irisknötchen bei Uveitis werden typischerweise mit Sarkoidose, Vot-Koyanagi-Harada-Syndrom, multipler Sklerose und Fuchs Heterochromiezyklitis in Verbindung gebracht. Infektiöse Ursachen können Mycobakterien, Treponemen, Rickettsien und Pilze wie Cryptococcus, Coccidiomycosis, Fusarien oder Candida sein [1-3]. Infektiöse Irisknötchen zeigen folgende Charakteristika: (1) Cremefarbene, weiche Knötchen, (2) einseitige Erkrankung, (3) Wachstum trotz Kortikosteroidtherapie, (4) ausgeprägte Entzündungsreaktion in Vorderkammer und Glaskörper und (5) Verdacht auf einen septischen Embolus [1]. Stern et al. beschreiben eine rezidivierende Candida-Endophthalmitis bei einem Frühgeborenen, die sich vor allem im Bereich der Iris und Linse manifestierte [4]. Lezrek et al. berichten über einen Fall von postoperativen Candida Irisknötchen nach Phakoemulsifikation [5].

Eine intraokuläre Candidiasis tritt häufig endogen in hospitalisierten und immunsupprimierten Patienten – wie in unserem Fall – auf. Sie ist ein wichtiger Indikator für eine systemische Candidiasis: 78% der Autopsiepatienten mit Candida-Endophthalmitis zeigten eine disseminierte Infektion [6]. Die Diagnose wird typischerweise mit Hilfe von Blutkulturen und Vorderkammer- bzw. Glaskörpermaterial i.R. von Vorderkammer-Punktionen bzw. Pars Plana Vitrektomien gestellt. Therapieoptionen beinhalten intravenöses und/oder intravitreales Amphotericin B, Flucytosin, Fluconazol, Voriconazol und Echinocandin [7]. Intraokulare und systemische Kortikosteroide werden kontrovers diskutiert. Der Pars Plana Vitrektomie kommt eine wichtige Rolle zur Gewinnung von Proben, Entfernung von infektiösem Material, Erleichterung der Penetration von Antimykotika sowie Entfernung von Traktionsmembranen zu [7].

### **Literatur**

1. Myers TD et al. Iris nodules associated with infectious uveitis. Br J Ophthalmol 2002;86:969-74
2. Patel As et al. Endogenous Fusarium endophthalmitis in a patient with acute lymphocytic leukemia. Am J Ophthalmol 1994;117:363-8
3. Charles NC et al. Cryptococcosis of the anterior segment in acquired immune deficiency syndrome. Ophthalmology 1992;99:813-6
4. Stern JH et al. Recurrent endogenous candida endophthalmitis in a premature infant. J AAPOS 2001;5:50-51
5. Lezrek M et al. Postoperative candida iris nodules: report of a case. Bull Soc Belge Ophtalmol 2009;313:45-8
6. Schmid S et al. Candida endophthalmitis: Clinical presentation, treatment and outcome in 223 patients: Infection 1991;19:21-24
7. Messmer EM. Candidiasis in: Diagnosis and Treatment of Uveitis, Foster CS, Vitale AT eds, WB Saunders Company, 2. ed. 2012, in press

# XL. Jahrestagung Deutschsprachiger Ophthalmopathologen (DOP)

Erlangen, 26.10. bis 27.10.2012

| Annette Pütz

Histologienummer: 120837

Universitäts-Augenklinik  
Kilianstr. 5, 79106 Freiburg  
Tel.: 0761/270-40010  
Email: annette.puetz@uniklinik-freiburg.de

## 1 ½-jähriger Junge mit kompletter Netzhautablösung

### Anamnese

Ein 1 ½-jähriger Junge wurde mit Verdacht auf Katarakt am linken Auge in unserer Kindersprechstunde vorgestellt. Den Eltern sei seit einigen Wochen eine Veränderung der Augenstellung aufgefallen. Zudem sei ein deutliches Abwehrverhalten bei Abdeckung des rechten Auges bemerkt worden. Eine knapp 4 Monate zuvor durchgeführte automatische Refraktionsmessung beim Kinderarzt war problemlos möglich und ergab folgendes Ergebnis: rechts: +0,75/-0,75/87° und links: +1,0/-0,25/159°.

### Klinischer Befund

Am linken Auge zeigte sich kein Hinweis für eine Katarakt, allerdings fehlte der Fundusreflex. Eine Leukokorie lag jedoch nicht vor. Die Pupillomotorik zeigte an beiden Augen eine prompte Lichtreaktion, am linken Auge auch nach Abdecken des rechten Auges.

Auf Grund der eingeschränkten Untersuchbarkeit des Jungen und der unklaren Diagnose führten wir eine Narkoseuntersuchung durch. Am linken Auge lag eine vollständige Netzhautablösung bis an die Linse heranreichend vor. Subretinal im Zentrum sah man eine diffus weißlich-gelbe Verdichtung. Nach der Narkoseuntersuchung stellte sich heraus, dass bei der Mutter ein M. Hippel-Lindau vorlag. Da in der Literatur jedoch bisher kein Fall mit präpapillärem Hämangiom bei einem Kleinkind beschrieben war, musste differentialdiagnostisch auch an einen malignen Tumor gedacht werden. Bei unklarem Tumor und kompletter Netzhautablösung wurde daher eine Enukleation vorgenommen.

### Histologie

Makroskopisch: Bulbus mit präpapillärer Raumforderung (4 mm Durchmesser) und kompletter Netzhautablösung

Mikroskopisch: Bulbus mit normalem Aufbau des Vorderabschnittes. Der Kammerwinkel ist noch relativ unreif, zudem liegen Irisfüßchen und ein Ektropium uveae vor. Eine Rubeosis iridis besteht nicht. Die Netzhaut ist komplett abgehoben und adhärent an der Linsenrückfläche. Zwischen den zusammengelegten Netzhautfalten befindet sich Bindegewebe. Die Netzhaut weist eine Ganglienzellatrophie auf. Vor der Papille liegt ein kompakter Tumor mit mesenchymalen Zellen.

Zwischen den Tumorzellen sieht man kleine Gefäße und etwas Bindegewebe.  
Immunhistochemisch sind die Tumorzellen positiv für CD34 und negativ für NSE.

**Diagnose:** subretinales Hämangiom bei M. Hippel-Lindau

### **Diskussion**

Die von-Hippel-Lindau-Erkrankung betrifft als Syndrom neben dem Auge auch andere Organe und zeichnet sich durch benigne und maligne Tumore aus. Neben Hämangioblastomen der Retina können diese auch im Bereich des Kleinhirns, des Hirnstamms und des Rückenmarkes auftreten. Des Weiteren kann es zu einem Nierenzellkarzinom und einem Phäochromozytom kommen. Die von-Hippel-Lindau-Erkrankung ist selten mit einer Inzidenz von 1 auf 36000 bis 40000 Geburten (1, 2). Der Erbgang ist autosomal-dominant mit einer unvollständigen, aber hohen Penetranz (3). Die Erkrankung tritt jedoch in ca. 20% der Fälle durch eine Neumutation auf (2). Retinale Hämangioblastome sind dabei von besonderer Bedeutung, da sie die häufigste Manifestation bei der Erkrankung und in vielen Fällen auch die Erstmanifestation ausmachen (1). Das mittlere Manifestationsalter von retinalen Hämangioblastomen liegt bei 25 Jahren (4, 2). In unserem Fall lag eine sehr frühe Manifestation der von-Hippel-Lindau-Erkrankung vor, sie stellte zudem die Erstmanifestation der Erkrankung bei dem Jungen dar. Die zweite Besonderheit ist die präpapilläre Lokalisation des Tumors. In der Literatur werden zwar einzelne Fälle mit einem präpapillärem Hämangiom beschrieben (5-10), jedoch handelt es sich in der überwiegenden Zahl der Fälle um Erwachsene, ein Fall mit einem präpapillären Hämangiom bei einem Kleinkind wurde nicht gefunden. Als Sekundärphänomene werden Gliose, Blutungen, Lipidexsudationen, seröse Amotio und Papillenödeme beschrieben (9). Die Wachstumsrate wird als langsam angegeben (5). Schwierig kann mitunter die Unterscheidung zu anderen Tumoren des Augenhintergrundes sein, insbesondere in diesem Fall zu einem Retinoblastom.

Immunhistochemisch sind Hämangiome typischerweise CD 31- und CD 34-positiv, deren Antikörper Gefäßendothelien anfärben. Ebenso wird in der Literatur Positivität für GFAP und VEGF angegeben. Für NSE gibt es unterschiedliche Angaben (8).

### **Literatur:**

1. Singh et al., von Hippel-Lindau Disease. *Surv Ophthalmol.* 2001 Sep-Oct;46(2):117-42.
2. Richard et al., Von Hippel-Lindau: How a rare disease illuminates cancer biology. *Semin Canc Biol.* 2012 May 30. [Epub ahead of print]
3. Lonser et al., von Hippel-Lindau disease. *Lancet.* 2003 Jun 14;361(9374):2059-67.
4. Bornfeld et al., Kapilläre Hämangiome der Netzhaut beim Von-Hippel-Lindau-Syndrom. *Ophthalmologe.* 2007 Feb;104(2):114-8.
5. Goes et al., Ultrasonography of haemangioma of the optic disc. *Bull Soc Belge Ophtalmol.* 1980;190:87-97.
6. Benson et al., Haemangioma of the optic disc. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1990;228(4):332-4.
7. Lee et al., Optic Nerve Head Hemangioma. *J Neuroophthalmol.* 2000 Mar;20(1):3-4.
8. Jousen et al., Solitary peripapillary hemangioblastoma. *Acta Ophthalmol Scand.* 2001 Feb;79(1):83-7.
9. De Laey et al., Haemangiomas of the optic disc. *Bull Soc Belge Ophtalmol.* 1987;224:61-76
10. Schindler et al., Hemangiomas of the optic disc. *Can J Ophthalmol.* 1975 Jul;10(3):305-18.

#### 40. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)

Date of meeting: Erlangen 2012, October 26-27  
Participant's name: Robert M. Verdijk  
Erasmus MC University  
Ophthalmopathology, Dept. Pathology  
PO-box 2040  
3000CA Rotterdam  
The Netherlands  
e-mail address: r.verdijk@erasmusmc.nl  
Case number: (pathology lab nr.: H12-12412)  
Material distributed: 1 HE histology slide

#### Title Of Case Presentation: Extramedullary hematopoiesis in Abusive Head Trauma.

*Clinical History* : A 7 week old male infant was presented to the emergency department with complaints of peculiar crying behavior, loss of eye contact and loss of consciousness. The patient was transferred to a pediatric intensive care center with severe neurological deficit. CT-scan showed intracranial hemorrhage and diffuse edema. Ophthalmologic evaluation showed retinal hemorrhages. The caregiver stated that two weeks before admittance the infant had made a fall from the parental bed to the floor.

*Postmortem Findings*: Male infant with a relative low weight (P2) and normal length (p50) for the age. There were multiple bruises, subdural and subarachnoidal hematoma, cerebral edema and signs of tonsillar herniation.

*Macroscopy* : the eyes measured 2 x 1,8 x 1,8 cm and 1,9 x 1,9 x 1,9 cm respectively with a corneal diameter of 9 mm. The orbital fat and optic nerve sheath showed red-brown discoloration. The cut sections showed red-brown streaks and dots of the retina compatible with severe retinal hemorrhage.

*Histopathology* : There are diffuse bilateral hemorrhages affecting all retinal layers, most severe at the periphery. There is hemorrhage in the optic nerve sheath and peripapillary intrascleral hemorrhage. There are focal erythrocyte extravasations in the orbital fat. The right eye shows a diffuse extramedullary hematopoiesis (EMH) of the choroid with extensive myeloid progenitors, rare erythroid precursors and megakaryocytes.

*Discussion*: The diagnosis of abusive head trauma (AHT) requires a trias of subdural hemorrhage, acute encephalopathy and retinal hemorrhages. The children usually are below the age of two years and may show sparse signs of external injury. There is an inadequate or inconsistent history of the caregiver and there is no plausible history of trauma to explain the symptoms. All these factors could be identified in the current case with severe bilateral retinal hemorrhages involving all retinal layers, optic nerve sheath hemorrhage and most importantly peripapillary intrascleral hemorrhage. Meningitis can lead to retinal hemorrhages, but these are expected to be more restricted to the posterior pole and are usually fewer in number. The peripapillary intrascleral hemorrhage cannot be explained this way. The presence of inflammatory cells in the choroid could be mistaken with infection, however the clinical history and autopsy did not indicate an infectious illness.

The earliest cases of intraocular hematopoiesis were described in a series of syphilitic children<sup>1</sup>, but this was interpreted at the time as mobilized immature myelocytes because of prematurity. EMH has been described in other infectious conditions of the eye<sup>2</sup>. Intraocular hematopoiesis was first recognized by Böck<sup>3</sup> in trabecular bone of a phthysical eye and has been confirmed repeatedly<sup>4</sup>. Hematopoiesis has been described during normal embryological development in the orbital fat around the eye<sup>5</sup> and has an important role in the development of the choriocapillaris up to week 9 of gestation<sup>6</sup>. Reese and Blodi describe the occurrence of hematopoiesis in the eye in 19 out of 122 perinatal eyes<sup>7</sup>, of which 2 were prematurely born infants respectively two and three months old suffering from persistent anemia. Of seven other term infants with intraocular EMH only two had lived for two days and died after massive blood loss. Heimann and Terheggen later showed in a seldom cited paper that the choroid of the fetal eye is a common site of (focal) hematopoiesis throughout pregnancy<sup>8</sup>. EMH has been described in the uvea of adults after inflammation, operation or trauma to the eye<sup>9-11</sup> and in a case of hemorrhage in ocular intravascular B-cell lymphoma<sup>12</sup>. Relevant to the current case is a recent series that describes intraocular EMH in 35 out of 102 postmortem pediatric examinations, of which many cases of SIDS (22/35)<sup>13</sup>. This series only describes two cases of AHT that did not show EMH<sup>13</sup>. The oldest child with intraocular EMH was two years of age. Only eight cases showed EMH in other organs, 6 liver, 1 spleen and 1 thymus.

This case led me to review preceding 60 cases of forensic postmortem eye studies. Uveitis was diagnosed in 8 cases. In 6 cases AHT could not be implicated based on histopathologic studies. In two cases of AHT the inflammatory cells proved EMH upon revision of the slides. An important consequence of EMH is the presence of iron in special stains which may hinder the interpretation of the age of the retinal hemorrhages in AHT.

In conclusion extensive unilateral EMH of the choroid was observed in an otherwise clear cut case of AHT with retinal hemorrhage, optic nerve sheath hemorrhage and peripapillary intrascleral hemorrhage. After review of 60 historical cases two more examples of EMH in AHT were identified. The most probable explanation is a chance finding that may have a relation to the premature birth and possible anemia<sup>7</sup>. An alternative explanation may be a reaction to intraocular bleeding due to earlier trauma<sup>9</sup>.

## References

1. Friedenwald JS. Ocular Lesions in Fetal Syphilis. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1929;27:203-218.
2. Gloor B, Haller R. [Congenital toxoplasmosis with atypical detachment and necrosis of the retina, persistence of the primary vitreous body, additional abnormalities and extensive intraocular ectopic hematopoiesis]. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* 1968;175(3):193-207.
3. Böck J. Über einen Fall von hämatopoetischen Mark im heteroplastischen Knochen eines atrophischen Auges nebst Bemerkungen zum Sektionsbefund bei Uveitis chronica. *Zeitschrift für Augenheilkunde.* 1935;86(5-6):257-268.
4. Finkelstein EM, Boniuk M. Intraocular ossification and hematopoiesis. *Am J Ophthalmol.* Oct 1969;68(4):683-690.
5. Gilmour JR. Normal hæmopoiesis in intra-uterine and neonatal life. *J Path Bact.* 1941;52(1):25-55.
6. Luty GA, Hasegawa T, Baba T, Grebe R, Bhutto I, McLeod DS. Development of the human choriocapillaris. *Eye (Lond).* Mar;24(3):408-415.
7. Reese AB, Blodi FC. Hematopoiesis in and around the eye. *Am J Ophthalmol.* Jul 1954;38(1:2):214-221.
8. Heimann K, Terheggen G. [Appearance of hematopoietic foci in the choroid of the embryo and fetus]. *Ber Zusammenkunft Dtsch Ophthalmol Ges.* 1970;70:467-473.
9. Wolter JR, Schnitzer B, Wieringa A. Ectopic hematopoiesis in the human iris. *Int Ophthalmol.* Jul 1991;15(4):267-269.
10. Sharpe RW, Bethel KJ, Keefe KS, Hall FW, Levine EM, Regillo CD. Choroidal hematopoiesis in an adult. *Arch Ophthalmol.* Nov 1996;114(11):1421-1422.
11. Mudhar HS, Ford AL, Ebrahimi KB, Farr R, Murray A. Intraocular choroidal extramedullary haematopoiesis. *Histopathology.* Jun 2005;46(6):694-696.
12. Mudhar HS, Sethuraman C, Khan MD, Jan SU. Intracocular, pan-uveal intravascular large B-cell lymphoma associated with choroidal infarction and choroidal tri-lineage extramedullary haematopoiesis. *Histopathology.* Aug 2007;51(2):275-279.
13. Arredondo JL, Fernandes JR, Rao C. Ocular findings in pediatric deaths under 2 years of age (1994-2004). *J Forensic Sci.* Jul 2008;53(4):928-934.

**XXXX. Jahrestagung der  
Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP),  
Erlangen, 26.-27.10.2012**

**Nr. 30:** Aderhauttumor mit Orangepigment

( A. I. Riechardt, Klinik für Augenheilkunde, Charité, Campus Benjamin Franklin, Berlin)

**Material:** 1 HE-Schnitt

**Klinik:** Die erstmalige Vorstellung der Patientin in unserer Ambulanz erfolgte bei subj. Visusminderung innerhalb der letzten Wochen. Die Augenanamnese war bis auf die Implantation einer Kunstlinse leer. Der beste korrigierte Visus betrug 0,6/07. Aktuell war die Patientin stationär zur Induktion einer systemischen Chemotherapie bei metastasiertem Mammakarzinom. 11 Jahre zuvor war eine Mastektomie mit adjuvanter Chemotherapie bei Mammakarzinom erfolgt. Funduskopisch zeigte sich ein prominenter Tumor am temporal inferioren Gefäßbogen. Sonographisch bestand eine mittlere Reflektivität, eine Prominenz von 4,5mm und einer Basis von 11,9mm\*10,5mm. Es bestand der V.a. eine intraokulare Metastase. Unter systemischer Therapie mit Herceptin und Docetaxel kam es zu einer deutlichen Regression (Pmax < 2mm). Drei Jahre später erfolgte die Wiedervorstellung bei V.a. Rezidiv. Im Photo- und Ultraschallvergleich zeigte sich eine deutliche Größenprogredienz (Pmax: 4,9mm). Zudem bestand jetzt auch eine exsudative Begleitamotio. Eine Radiatio wurde diskutiert, aufgrund der onkologischen Gesamtsituation und aWdP wurde hiervon jedoch vorerst abgesehen. Bei einer erneuten Kontrolle 6 Monate später zeigte sich eine weitere Progression (Pmax: 7.4mm). Der Visus betrug 1/50. Sonographisch bestand weiterhin mittlere Reflektivität. Der Tumor war durch die Bruchmembran gebrochen und zeigte eine typische Kragenknopf-Konfiguration, so dass differentialdiagnostisch auch an ein Aderhautmelanom gedacht werden musste. Bei reduzierter Visusprognose und reduziertem Allgemeinzustand wurde gemeinsam eine Enukleation beschlossen.

**Makroskopie:** Rechtes Auge, 24x24x23mm, Hornhaut 11x11mm, N.opticus 12mm, subretinaler Tumor mit Einblutungen

**Mikroskopie:** Epitheliale Neoplasie zwischen Sklera und Choroidea mit sowohl duktalem als auch papillären Strukturen.

**Immunohistochemie:** Melan A und S100: negativ. MNF116 (Panzytokeratinmarker): +++, Ki-67: Proliferationsrate ca. 15%, Östrogenrezeptorexpression: 100%, Progesteron Rezeptor: negativ, Her2neu (transmembranös): Klasse 2

**Histologische Diagnose:** Metastase eines Mammakarzinoms

**Kommentar:** Metastasen bilden die größte Gruppe der malignen intraokularen Tumore. Bei Frauen findet sich in ca. 80% der Fälle ein Mammakarzinom als Primarius. Gefolgt von Lungen- (bis zu 21%) und GIT-Karzinomen (bis zu 4%) (1). Bei Frauen mit Mammakarzinom finden sich in ca. 5-9% der Fälle Aderhautmetastasen. In aller Regel bestehen zu diesem Zeitpunkt bereits Metastasen in anderen Organen (2). Symptomatisch besteht in der Regel eine schmerzlose Visusminderung (3). Größere Metastasen können mit einer exsudativen Begleitablato einhergehen. Die meisten Metastasen finden sich am hinteren Pol (bis zu 88%), selten im Bereich des Ziliarkörpers oder der Iris (1). In bis zu 38% der Fälle kann es zu einer bilateralen Manifestation kommen. Bei bis zu 11% findet sich eine multifokale Manifestation (3). Die Tumoroberfläche weist meist Pigmentverschiebungen auf. Orange pigment oder Blutungen sind jedoch selten. Ein Kragenknopfphänomen ist im Zusammenhang mit einer Metastase so selten, dass es primär für ein Aderhautmelanom spricht (4).

#### **Referenzen:**

- (1) Shields CL et al. Survey of 520 eyes with uveal metastases. *Ophthalmology*. 1997. 104(8):1265-1276
- (2) Kreusel KM et al. Intraokulare Metastasen bei metastasiertem Mammakarzinom der Frau. *Ophthalmologe*. 2000. 97:342-346
- (3) Demirci H et al. Uveal metastasis from breast cancer in 264 patients. *Am J Ophthalmol*. 2003. 136(2):264-271
- (4) Rohrbach JM, Lieb WE. Tumore des Auges und seiner Adnexe. Schattauer Verlag. Stuttgart. 1998. Kapitel 8: Tumore der Choroidea. Metastasen. 134-136



## **40. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP) 26. und 27. Oktober 2012 in Erlangen**

**Nr.**

### **Tumor der Aderhaut**

#### **Anamnese**

33 jährige Patientin berichtet von einem rezidivierenden "Flackern, wie nach einem Blick in die Sonne" im rechten Auge, das erste Mal aufgetreten vor 9 Monaten. Seit dann sei zudem oben im Blickfeld eine Art "Vorhang" aufgetreten und geblieben.

Kein Trauma in der Anamnese.

Im Verlaufe der folgenden 9 Monate klagt die Patientin über eine, subjektiv leichte, fortschreitende Verminderung der Sehkraft auf dem rechten Auge, fühlt aber keine Schmerzen.

#### **Klinik**

Die erste ophthalmologische Untersuchung im KSSG vor 9 Monaten ergibt eine Visusverminderung bei Fernvisus sc am rechten Auge von 0.8 (links 1.0). Augendruck rechts 12mmHg, links 15mmHg. Die Fundusuntersuchung in Mydriase zeigt eine grosse prominente Aderhaut-Schwellung nasal. Die Echografie ergibt eine Aderhautabhebung, mehrheitlich serös neben einer soliden, teils zystischen Masse, differentialdiagnostisch Tumor (versus Blutung).

Eine externe Zweit-Beurteilung am Hopital Ophthalmique Jules Gonin, in Lausanne ergibt die Verdachtsdiagnose eines cavitären Aderhautmelanoms mit Begleitamotio der Retina.

Die Patientin lehnt eine schulmedizinische Behandlung ab und lässt sich alternativ behandeln.

Im Verlaufe der folgenden 8 Monate verschlechtert sich der Visus rechts bis 0.25. Der Tumor zeigt eine Grössenprogredienz von 0.5mm in 3 Monaten. Echografisch präsentiert sich der Tumor nun teils solide, teils zystisch-flüssig mit max. Prominenz von 7.87mm. Die Amotio der Retina involviert mittlerweile auch die Makula.

Nun entschliesst sich die Patientin zu einer Enukleation, welche in einer auswärtigen, auch alternative Therapien anbietenden Klinik im Appenzellerland durchgeführt wird.

#### **Makroskopische Beschreibung**

Bulbus von rechts mit horizontalem Querdurchmesser von 2.7cm und horizontalem Längsdurchmesser von 2.8cm. Nervus opticus Stumpf 2mm lang, Durchmesser 4mm. Auf Schnitt dorso-nasal (von zentro-dorsal bis periphero-nasal reichend), unmittelbar an die Papille angrenzend ein bohnenförmiger, zystischer derber Knoten mit weissgrauer Schnittfläche. Tumordurchmesser basal max. 1.8cm, max. Elevation über Niveau der Retina 7mm. Die Retina erscheint peritumoral abgehoben mit klarem, serösem subretinalem Exsudat. Keine pathologische Veränderung der übrigen Bulbusanteile.

## Mikroskopische Befunde

An die äusseren Wandschichten des N. opticus angrenzender und posterior mit einem N. ciliaris brevis in Verbindung stehender, intrachoroidaler zellreicher Tumor mit zentraler Zystenbildung von 9 x 4mm Durchmesser. Tumorzellen überwiegend spindelzellig mit wenig polymorphen ovalären kleinen Zellkernen, kleinen Nukleolen und angedeutet biphasischem Wachstumsmuster bei Nachweis von überwiegend wirbelig gebauten zellreichen neben zellarmen Anteilen. Vereinzelt grössere Tumorzellen mit leichter Zell- und Zellkern-Polymorphie sowie leicht vergrösserten Nukleolen.

Im dorsalen Bereich des Tumors, nahe beim N. opticus, Nachweis von vereinzelt braun-granulär pigmentierten, nicht atypischen und rundlich-spindeligen Zellen.

Kein Nachweis von Mitosen, respektive von atypischen Mitosen. Proliferationsindex (MIB-1) mit 3% niedrig. Kein Nachweis von Nekrosen. Kein Nachweis von Tumoreinbrüchen in Blutgefässe. Tumorwachstum verdrängend, nicht invasiv mit auffällig abgerundeter Struktur in den Grenzbereichen gegenüber dem residuellen und komprimierten Chorioidea-Gewebe. Somit keine Hinweise auf Malignität.

Immunhistochemisch zeigen die nichtpigmentierten Tumorzellen eine deutliche Positivität für S100, GFAP (vor allem im Randbereich der Zyste) und MAP2 bei einer Negativität für die bei Melanomen typischerweise positiven Marker Melan A, Panmelanoma Cocktail (PMC), HMB-45 und NKI/C3.

Die pigmentierten Einzelzellen zeigen dagegen eine deutliche Positivität für S100, Melan A, PMC und geringer für HMB45 und NKI/C3 bei einer Negativität für GFAP und MAP2.

Die Tumorzellen zeigen sich in der Retikulinfärbung (Gomörrri) von einem dichten Retikulinfasernetz um praktisch jede Zelle umgeben, ebenso zeigt sich immunhistochemisch eine deutliche Positivität für Kollagen IV um die einzelnen Tumorzellen. Dies ist charakteristisch für Weichteiltumoren und Schwannome und wird bei Melanomen nie beobachtet.

Die intratumoralen Blutgefässe zeigen stellenweise eine für Schwannome charakteristische Gefässwandhyalinose.

## Diagnose

Zystisches Schwannom der Chorioidea

(frühere Synonyme: Neurinom, Neurilemmom)

## Kommentar

Die vereinzelt mit Melanin pigmentierten Zellen innerhalb des Tumors dürften am ehesten vom Schwannom eingeschlossenen residuellen Melanozyten der Aderhaut entsprechen, bei fehlendem Nachweis jeglicher Atypien, Mitosen und einem diese Zellen umgebenden Retikulinfasernetz. Dies spricht gegen das Vorliegen eines Melanotischen Schwannoms der Chorioidea.

Viele Fälle von intraokulären Schwannomen traten bei Patienten mit Neurofibromatose auf. Im vorliegenden Fall bestehen klinischerseits keine Hinweise auf Neurofibromatose.

Gemäss Literaturangaben handelt es sich bei den uvealen Schwannomen um seit Dekaden bekannte, seltene solitäre Tumoren, welche klinisch leicht mit einem amelanotischen Aderhautmelanom verwechselt werden können.

Therapeutisch und prognostisch zentral ist bei Schwannomen gemäss WHO die möglichst komplette chirurgische Resektion des Tumors.

## Literaturangaben

- 1 Font RL, Croxatto JO, Rao NA; Tumors of the Eye and Ocular Adnexa, AFIP Atlas of Tumor Pathology, ARP Press Washington DC 2006; 66, 82
- 2 Venturini G, Moulin A; Clinicopathologic and Molecular Analysis of a Choroidal Pigmented Schwannoma in the Context of a PTEN Hamartoma Tumor Syndrome; Ophthalmology 2012; 119:857-864
- 3 Cho H, Won JB; A Choroidal Schwannoma confirmed by surgical excision; Korean J Ophthalmol 2009; 23(1): 49-52
- 4 Saavedra E, Singh AD; Plexiform pigmented Schwannoma of the Uvea; Surv. Ophthalmol 2006; 51: 162-8
- 5 Lee SH, Hong JS; Choroidal Schwannoma; Acta Ophthalmol Scand 2005; 83: 754-6
- 6 Fan JT, Campbel RJ; A Survey of Intraocular Schwannoma with a case report; Can J Ophthalmol 1995; 30: 37-41
- 7 Naumann GOH, Pathologie des Auges, Springer 1997 2ed; Bd1 801

## 40. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)

Erlangen, 26.- 27. Oktober 2012

Dr. Daniela Süsskind  
Department für Augenheilkunde  
72076 Tübingen  
e-mail: [daniela.suesskind@med.uni-tuebingen.de](mailto:daniela.suesskind@med.uni-tuebingen.de)

Tagungsprogramm-Nr.  
Patient: P, L-F, geb. 04.08.2008  
Histologie-Nr. 36724

### Komplikation nach intraarterieller Melphalantherapie bei Retinoblastom

#### Vorgeschichte:

Im Juli 2010 stellten sich die Eltern eines 23 Monate alten Mädchens mit einem großen Retinoblastom im linken Auge in unserer Klinik vor mit der Frage einer alternativen Therapie zur Enukleation. Die Eltern hatten von der neuen intraarteriellen Chemotherapie bei Retinoblastom gehört. In der Narkoseuntersuchung zeigte sich ein unauffälliges vorderes Augensegment mit klarer Augenlinse, die einen guten Einblick ins Auge erlaubte. Funduskopisch sahen wir, entsprechend der internationalen Klassifikation, ein Stadium D3/E Retinoblastom, das von der nasalen Retina seinen Ausgang nahm und etwa 50% des Auginnenereinnahm, mit begleitender exsudativer Netzhautablösung und ausgedehnter Glaskörper- und subretinaler Aussaat. Die Sonographie ließ einen großen intraokularen Tumor mit intraläsionalen Verkalkungen erkennen, welcher eine Dicke von 13,65mm aufwies. Das rechte Auge war unauffällig. Nach ausdrücklicher Aufklärung der Eltern, dass in dieser Situation die Enukleation die Therapie der Wahl darstellt und ausführlicher Diskussion über Risiken und Erfolgsaussichten der noch relativ neuen Methodik der intraarteriellen Chemotherapie (IAC), wurde diese Behandlung als Versuch, das Auge zu erhalten, auf ausdrücklichen Wunsch der Eltern vorgenommen. Die erste Behandlung erfolgte im Juli 2010 und führte zu einer Tumorregression in Form eines Typ 3 Regressionsmusters. Auch die Glaskörperaussaat war rückläufig. Zwei weitere Therapien wurden bei persistierender Tumorgroße im Oktober 2010 und März 2011 durchgeführt. Nachdem erweiterte Gefäße auf der Tumoroberfläche im Bereich des fish flesh Anteils auffielen, erfolgte eine vierte IAC im Juni 2011 und eine fünfte Behandlung im Januar 2012. Sechs Wochen später war plötzlich der Funduseinblick aufgrund einer Linsentrübung nicht mehr möglich. Des Weiteren fiel eine Vorderkammeraussaat im Kammerwinkel auf. Die Sonographie zeigte einen regredienten Tumor mit 9,13mm Dicke und eine flache Ablatio mit subretinaler verkalkter Tumoraussaat. Aufgrund der Vorderkammeraussaat und der Unmöglichkeit, den Tumor weiter funduskopisch zu kontrollieren, wurde das Auge im April 2012 enukleiert.

#### Makroskopischer Befund:

Es kam ein festes linkes Auge mit den Ausmaßen 21x22x20mm zur Darstellung. Diaphanoskopisch fiel eine Verschattung im nasalen Bulbusanteil zwischen 8.30h und 10h auf mit einem Durchmesser von 10x10mm. Nach Eröffnung des Bulbus sah man auf einen weißlichen verkalkten Tumor im Bereich der nasalen Netzhautperipherie. Die Netzhaut erschien insgesamt trichterförmig abgehoben.

#### Mikroskopischer Befund:

Der größte Teil der Tumormasse war nekrotisch und wies große Verkalkungsareale auf (Abb.1). Es fanden sich nur noch wenige Areale vital aussehender Tumorzellen. Die Neoplasie schien von der nasalen Netzhautperipherie ihren Ausgang genommen zu haben. Die übrige Netzhaut war abgehoben und degeneriert. Im Bereich des vorderen Augensegmentes kam die Hornhaut regelrecht zur Darstellung. Es fanden sich jedoch kleine rundliche neoplastische Zellen mit großen basophilen Zellkernen (Retinoblastomzellen) aufgelagert auf der Hornhaurückfläche, im Kammerwinkel und auch auf der Irisvorderfläche (Abb.2). Sie fanden sich ebenfalls auf den Ziliarzotten und der Linsenoberfläche (Abb.3,4). Die Linse wies kleine Vakuolen auf (Abb.5). Auch das Linsenepithel zeigte sich vakuolig verändert und es fand sich eine subepitheliale Verflüssigung der Linsenfasern sowie auch wenige Morgagnische Kugeln (Abb.6). Es war weder eine Aderhautinvasion noch eine Optikusinvasion nachzuweisen. Vital aussehende Tumorzellaggregate fanden sich auch im Glaskörperraum. In der Ki67 Immunhistochemie fanden sich proliferierende Tumorzellen im Bereich der Tumorzellaussaat im vorderen Augenabschnitt, um die Linse herum und auch im Glaskörper.

### **Diagnose:**

Katarakt nach fünffacher intraarterieller Melphalan-Therapie, großes nekrotisches, verkalktes Retinoblastom, vitale Tumorzellaussaat im Glaskörper, in der Vorderkammer (Hornhaurückfläche, Kammerwinkel, Irisvorderfläche, Linsenoberfläche) und in der hinteren Augenkammer (Linsenrückfläche, Ziliarzotten)

### **Diskussion:**

Das Retinoblastom ist der häufigste primär maligne intraokulare Tumor im Kindesalter und tritt bei einer von 15000-20000 Lebendgeburten auf. In der Vergangenheit war die Enukleation und die perkutane Strahlentherapie die Standardtherapie.<sup>1</sup> Seitdem aber erkannt wurde, dass lebensbedrohliche Zweitumore durch die Bestrahlung induziert werden, wurde die Radiotherapie verlassen. Die Enukleation stellt immer noch die bevorzugte Behandlung für das fortgeschrittene unilaterale Retinoblastom dar, da dieses häufig mit einer Tumordinvasion in den Sehnerven oder die Aderhaut einhergeht und in dieser Situation eine systemische Chemotherapie zur Vermeidung einer Metastasierung notwendig ist. In den 90iger Jahren begann das Zeitalter der Chemoreduktion, welche sowohl zusammen mit einer Konsolidierungsbehandlung eine gute lokale Tumorkontrolle ermöglicht, als auch das Risiko für ein Pinealoblastom und sekundäre Malignome reduziert.<sup>2</sup> Die IAC wurde ursprünglich eingeführt, um toxische Effekte der intravenösen Chemotherapie zu vermeiden.<sup>3</sup> Es gibt bisher nur eine Arbeit, die die Entwicklung einer Katarakt nach IAC beschreibt, wobei bereits zwei der Augen eine vorherige Bestrahlung hatten. Eine Diskussion der Pathogenese der Linsenetrübung erfolgte nicht.<sup>4</sup> Andere Komplikationen nach IAC wie Lidödem, Blepharoptose, Wimpernausfall, Kongestion der Orbita mit Muskeldysfunktion sowie eine okklusive Vaskulopathie mit Zentralarterienverschluss, Arterienastverschlüssen und Aderhautatrophie wurden von Shields et al. beschrieben.<sup>5</sup> Wir gehen davon aus, dass die fünfmalige intraarterielle Chemotherapie die maximale Dosis überschritten hat, die von den Linsenepithelzellen und den Linsenfasern toleriert wird, und einen toxischen Effekt auf diese Strukturen ausgeübt hat und damit die Linsenetrübung ausgelöst hat. Wir denken eher nicht, dass die fokal auf der Linse aufsitzenden Tumorzellen eine diffuse Katarakt hervorgerufen haben, hier hätten wir eher eine fokale Linsenetrübung erwartet. Vijayakrishnan et al. haben zur Diskussion gestellt, dass eine Kataraktinduktion auch durch die Strahlenexposition während der Durchleuchtung, die für die IAC notwendig ist, möglich ist.<sup>6</sup> Die Linse ist ein sehr strahlensensibles Organ und der Grenzwert für die Entstehung einer Katarakt wird mit 0,5Gy angegeben. Die okuläre Strahlendosis, die während der fünf IAC in unserem Fall zur Wirkung kam, lag berechnet bei 50mSv. Normalerweise ist die Strahlenkatarakt eine Form der Cataracta complicata, bei der davon ausgegangen wird, dass die Bestrahlung zu einer Schädigung der Linsenepithelzellen führt mit der Folge, dass sich die meridionalen Fasern nicht richtig ausdifferenzieren und sich abnormale kernhaltige Fasern bilden, die eine blasenartige Erscheinung haben (Wedl'sche Blasen Zellen), und typischerweise im Bereich der posterioren subkapsulären Region der Linse auftreten. Da es sich in unserem Fall um eine diffuse gleichmäßige Trübung der Linse handelt und Wedl-Zellen fehlen, gehen wir am ehesten von einem toxischen Schaden durch die alkylierende Substanz Melphalan aus. Bezüglich der lokalen Tumorkontrolle hat die IAC zu einer deutlichen Tumorregrression des Haupttumors geführt, die Tumorzellaussaat im Glaskörper, der Hinterkammer und der Vorderkammer wurde aber anscheinend nicht ausreichend erreicht.

### **Literatur:**

1. Shields JA, Shields CL (2008): Retinoblastoma. In: Shields JA, Shields CL (editors). Intraocular tumors: an atlas and textbook. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins 293-365.
2. Shields CL, Kaliki S, Rojanaporn D, Al-Dahmash S, Bianciotto CG, Shields JA (2012): Intravenous and intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: what have we learned? *Curr Opin Ophthalmol* 23:202-209.
3. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE et al. (2008): A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma: Initial results. *Ophthalmology* 115:1398-1404.
4. Gobin YP, Dunkel IJ, Marr BP et al. (2011): Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma: Four-year experience. *Arch Ophthalmol* 129:732-737.
5. Shields CL, Bianciotto CG, Jabbour P et al. (2011): Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: Report No. 2, treatment complications. *Arch Ophthalmol* 129:1407-1415.
6. Vijayakrishnan R, Shields CL, Ramasubramanian A et al. (2010): Irradiation toxic effects during intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: Should we be concerned? *Arch Ophthalmol* 128:1427-1431.

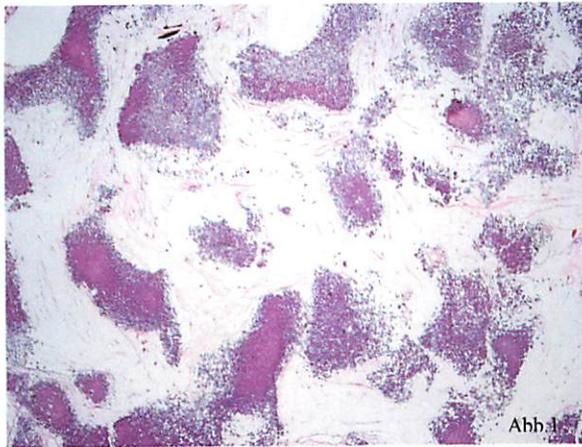


Abb.1

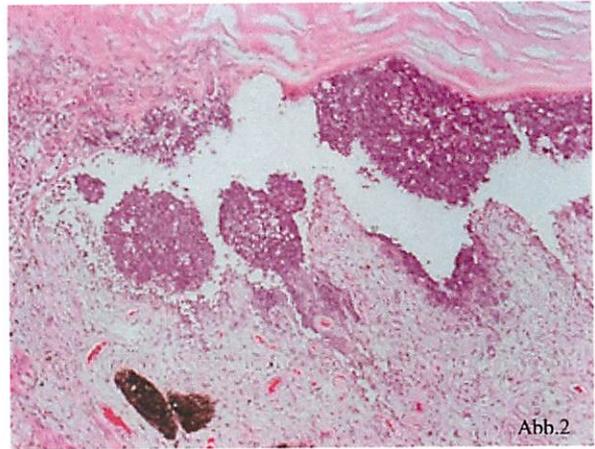


Abb.2



Abb.3



Abb.4



Abb.5

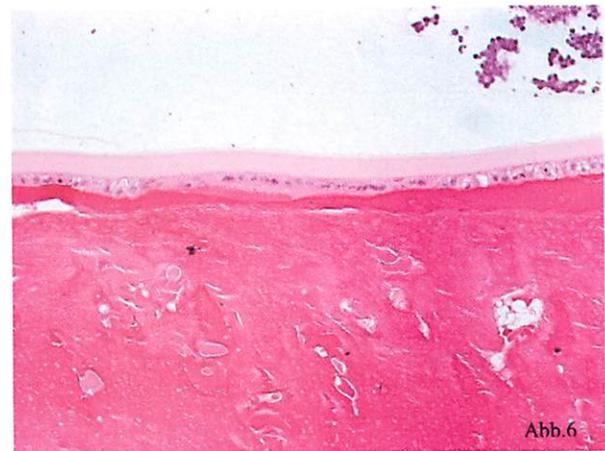
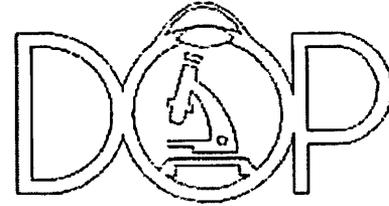


Abb.6

**AUGENKLINIK MIT POLIKLINIK  
UNIVERSITÄT ERLANGEN-NÜRNBERG**  
Direktor: Prof. Dr. med. F. Kruse  
Schwabachanlage 6 (Kopfklinikum)  
91054 Erlangen



**40. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmologen (DOP)  
26.-27. 10. 2012**

**Strukturelle Aspekte der Descemet-Membran mit Relevanz für die  
Descemet-Membran-Endothelzelltransplantation (DMEK)**

Ursula Schlötzer-Schrehardt, Univ.-Augenklinik Erlangen

**Hintergrund:** Strukturelle Aspekte der Descemet-Membran (DM) treten im Zuge der neuen lamellären Transplantationstechniken, wie der Descemet-Membran-Endothelkeratoplastik (DMEK), welche die Präparation und Transplantation eines etwa 15 Mikrometer dünnen isolierten DM-Endothel-Komplexes beinhaltet, verstärkt in das Zentrum des Interesses. Im Rahmen einer Studie wurden 1.) die strukturellen und biochemischen Voraussetzungen zur Verankerung der DM am Hornhautstroma, 2.) die exakte Lokalisation der Spaltungsebene bei der Transplantat-Präparation, dem „DM-Stripping“, 3.) die Reproduzierbarkeit des DM-Strippings, und 4.) das Vorliegen interindividueller struktureller und biochemischer Unterschiede der DM und deren Korrelation mit dem postoperativem Ergebnis untersucht.

**Methodik:** In einer prospektiven, nicht-randomisierten, konsekutiven Fallserie von 350 Spenderhornhäuten für DMEK wurden die peripheren, nicht für die Transplantation benötigten DM-Endothel-Komplexe asserviert und zusammen mit den korrespondierenden Korneoskleralringen elektronenmikroskopisch und immunhistochemisch analysiert.

**Ergebnisse:** 1.) Die Verankerung der DM am Hornhautstroma wird im wesentlichen durch drei Strukturelemente gewährleistet: eine Grenzflächenmatrix aus adhäsiven Glykoproteinen, wie z.B. Fibronektin, Vitronektin und TGFBI, in die DM einstrahlende stromale Kollagenfibrillen, und verankernde Proteoglykanfilamente. 2.) Die Spaltungsebene beim DM-Stripping ist i.d.R. zwischen Grenzflächenmatrix und Hornhautstroma lokalisiert, wodurch eine glatte Transplantatoberfläche mit exponierter adhäsiver Zone entsteht. 3.) Die Reproduzierbarkeit des DM-Strippings entlang der physiologischen Spaltungsebene war in unserer Serie mit 96% sehr hoch; bei 7/350 (2%) der Präparate verursachten strukturell-biochemische Anomalien eine extrem starke Adhäsion der DM am Hornhautstroma, die mechanisch nicht gelöst werden konnte, sondern zu einer lamellären Aufsplitterung der DM und des hinteren Stromas führte. 4.) Es treten ausgeprägte interindividuelle Unterschiede in Ultrastruktur, Dicke und Zusammensetzung der DM auf, die sich sowohl auf die Handhabung des Transplantats als auch auf das postoperative Ergebnis bzgl. Transplantat-Adhärenz und –Aufklärung auszuwirken scheinen.

**Diskussion:** Die Analyse zeigte, dass es eine physiologische Spaltungsebene zwischen DM und Hornhautstroma gibt, die manuell mit hoher Reproduzierbarkeit separiert werden kann und durch Exposition der adhäsiven Zone die Wiederherstellung eines regulären Interface im Empfängergeraue gewährleistet. Anatomisch-biochemische Besonderheiten in Form einer überdurchschnittlich starken Adhäsivität der DM am Stroma können in seltenen Fällen ein DM-Stripping unmöglich machen. Interindividuelle Variationen der DM-Endothel-Komplexe hinsichtlich Struktur und Zusammensetzung scheinen einen Einfluss auf das postoperative Ergebnis zu haben, so dass die begleitende Analyse der peripheren Transplantatränder ein nützliches Instrument zur Qualitätskontrolle im Rahmen der DMEK darstellen könnte.

## XXXX. Jahrestagung Deutschsprachiger Ophthalmopathologen 2012



ML Farecki, R Bölöni, I Stempel

Universitäts-Augenklinik Marburg

Direktor: Prof. Dr. W. Sekundo

### Versuchte DALK bei Keratokonus

#### **Kasuistik:**

Ein 30-jähriger Patient mit Keratokonus wird in unserer Hornhautsprechstunde vorstellig. Es ist bereits an beiden Augen ein Crosslinking durchgeführt worden, am linken Auge drei Monate zuvor zusätzlich eine Ringimplantation (corneal intrastromal implantation surgery, „Cisis“). An diesem Auge besteht nun eine Kontaktlinsenunverträglichkeit, außerdem sei der unkorrigierte Visus enttäuschend und es bestehe erhöhte Blendempfindlichkeit, so dass der Patient die Ringentfernung wünscht. Im Rahmen der darauffolgenden DALK (Deep anterior lamellar keratoplasty) kommt es während der Präparation mittels „big-bubble“ Technik zu Komplikationen, so dass auf eine perforierende Keratoplastik umgeschwenkt wird.

#### **Histologie:**

Makroskopischer Befund: 8mm großes Hornhautscheibchen mit Ring

Mikroskopischer Befund: In den histologischen Schnitten sieht man ein Hornhautscheibchen, dessen Epithel unregelmäßig verdickt und verdünnt ist und teilweise bullös abgehoben. Die Bowman'sche Membran ist in den vorliegenden Schnitten im Wesentlichen unauffällig. Das Parenchym ist in den oberen Schichten unauffällig, in den unteren deutlich verquollen und mit fehlenden Keratozyten. Eine Descemet'sche Membran findet sich nur in einem winzigen Anteil. Dann ist ein Interface und ein Hornhaut-Parenchym-Gewebe mit einem großen, zystischen Hohlraum, in welchem sich der Myoring befunden hat.

#### **Diskussion:**

Der Keratokonus ist eine nicht entzündliche Degeneration der Hornhaut, die sich in einer Verdünnung des Hornhautstromas mit konsekutivem „irregulären Astigmatismus“ äußert. Es handelt

sich um die häufigste primäre Ektasie, die mit 60% bevorzugt das männliche Geschlecht betrifft und meistens im 2. Lebensjahrzent diagnostiziert wird. Die Inzidenz wird im Mittel mit 1:2000 angegeben<sup>5</sup>. Klinisch lassen sich bei fortgeschrittenem Keratokonus neben konischer Protrusion, Vogt-Striae (Einrisse der Descemet-Membran), Fleischer-Ring (Hämosiderin-Ablagerungen), apikale (sub)epitheliale Narben und prominente Hornhautnerven beobachten.

Ursächlich für die zunehmende Stromaverdünnung könnte eine gesteigerte Apoptose der Keratozyten durch erhöhte Aktivität von Matrixmetalloproteinasen sein<sup>3</sup>. Morphologisch können sich Veränderungen in allen Schichten der Hornhaut nachweisen lassen: ausgedünntes Epithel im Bereich des Apex, Defekte im Bereich der Bowman-Membran, im Stroma verminderte Anzahl kollagener Lamellen, sowie vor allem im vorderen Stroma wenig geordnete Kollagenfaserbündel<sup>4</sup>. Im Bereich der Descemet-Membran lassen sich Risse und Falten darstellen, während das Endothel z.T. pleomorph erscheint.

Um eine Progression des Keratokonus zu vermeiden, kann im frühen bis mittleren Keratokonus-Stadium ein Crosslinking durchgeführt werden. Dabei wird mittels Riboflavin (Vitamin B2) als Photosensibilisator und UVA-Licht eine Quervernetzung von Kollagenfibrillen herbeigeführt. Das so vernetzte Kollagen besitzt eine höhere Steifigkeit<sup>6</sup>. Bei unbefriedigendem, unkorrigierten Visus oder Kontaktlinsenintoleranz können korneale Ringsegmente implantiert werden. Der hier verwendete Myoring wird in toto in eine vorbereitete Tasche in 300 µm Tiefe implantiert<sup>2</sup>.

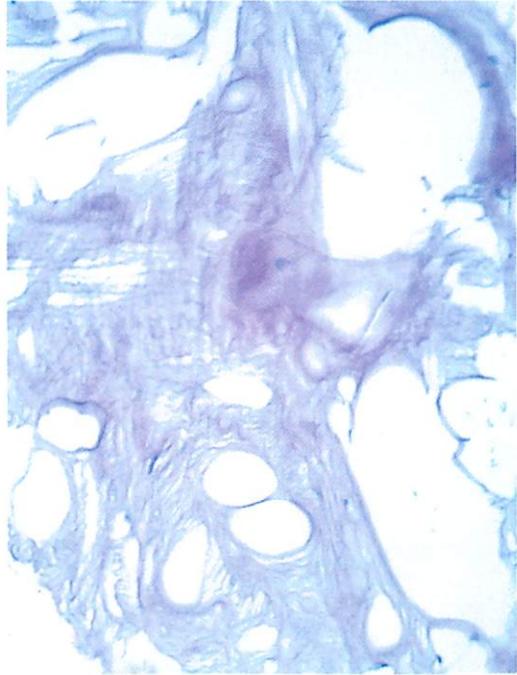
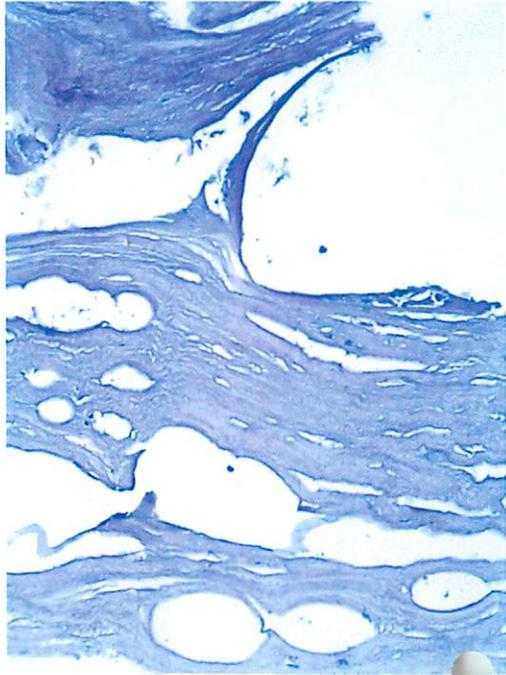
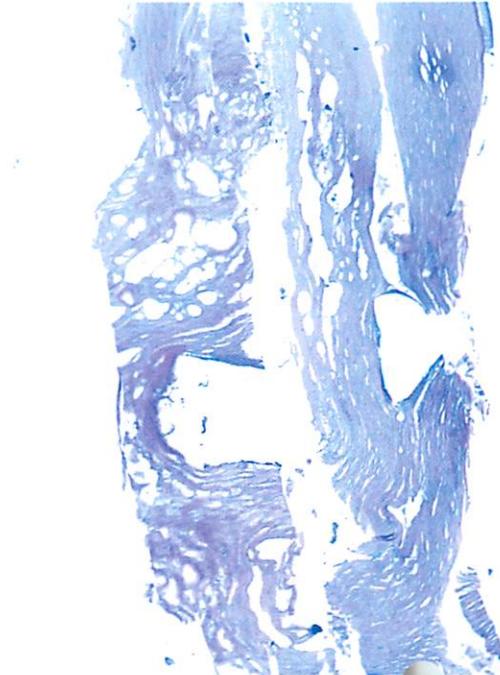
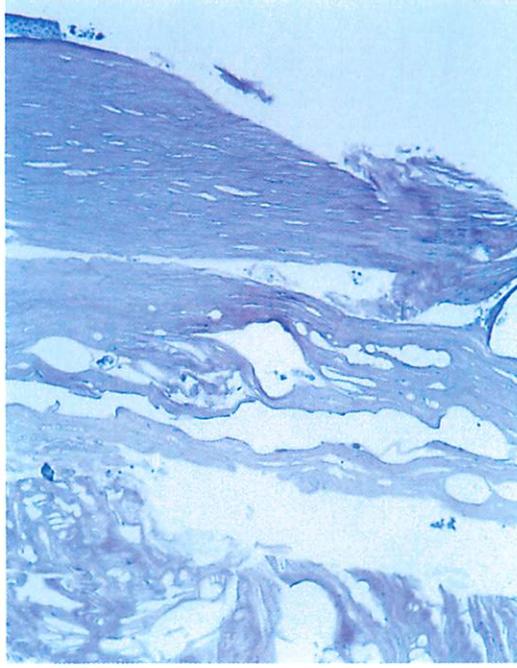
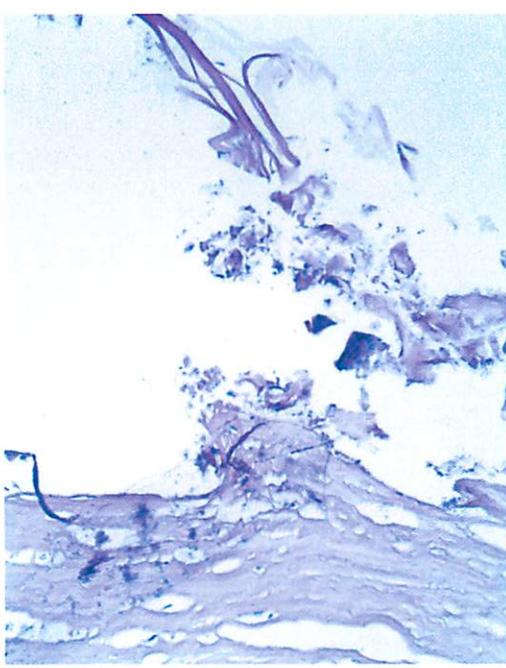
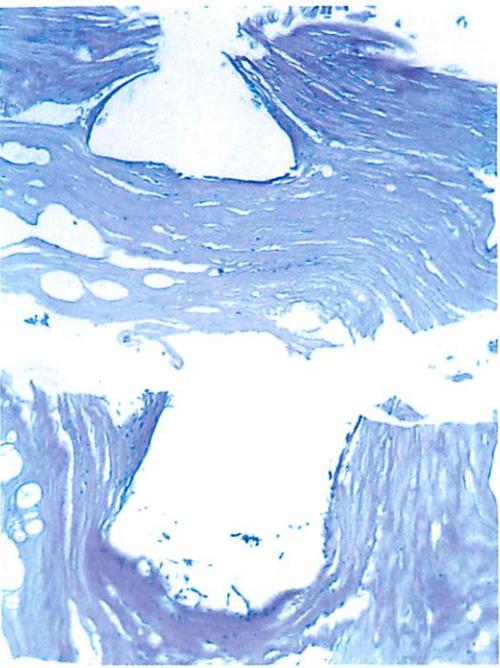
Als operative Therapie steht unter anderem die tiefe anteriore lamelläre Keratoplastik (DALK) zur Verfügung. Dabei wird nach vorheriger Trepanation der Wirtshornhaut mit Hilfe einer „big bubble“ eine Separation von Descemet und Stroma bewirkt, um dann die Spenderlamelle einzubetten<sup>1</sup>. Die Luftinjektion lässt sich morphologisch als intrastromales Emphysem nachweisen.

#### Literaturverzeichnis

1. Anwar M, Teichmann KD. Big-bubble technique to bare Descemet's membrane in anterior lamellar keratoplasty. *J.Cataract Refract.Surg.* 2002;28:398-403.
2. Mahmood H, Venkateswaran RS, Daxer A. Implantation of a complete corneal ring in an intrastromal pocket for keratoconus. *J.Refract.Surg.* 2011;27:63-8.
3. Matthews FJ, Cook SD, Majid MA, Dick AD, Smith VA. Changes in the balance of the tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMPs)-1 and -3 may promote keratocyte apoptosis in keratoconus. *Exp.Eye Res.* 2007;84:1125-34.
4. Morishige N, Wahlert AJ, Kenney MC, Brown DJ, Kawamoto K, Chikama T et al. Second-harmonic imaging microscopy of normal human and keratoconus cornea. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 2007;48:1087-94.
5. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv.Ophthalmol.* 1998;42:297-319.
6. Sporf E, Huhle M, Kasper M, Seiler T. [Increased rigidity of the cornea caused by intrastromal cross-linking]. *Ophthalmologe* 1997;94:902-6.

# Versuchte DALK bei Keratokonus

M-L Farecki



AUGENKLINIK MIT POLIKLINIK  
UNIVERSITÄT ERLANGEN-NÜRNBERG  
Direktor: Prof. Dr. med. F. E. Kruse  
Schwabachanlage 6  
91054 Erlangen



40. Jahrestagung der  
Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)  
Erlangen, 26.-27. Oktober 2012

Dr. Julia Wessel

Ophthalmopathologie-Nr. 47251

## Mykotische Keratitis nach DALK

### **Anamnese**

Bei einem 39-jährigen Patienten wurde aufgrund eines Keratokonus mit Viusreduktion auf 0,1 eine tiefe anteriore lamelläre Keratoplastik (DALK, deep anterior lamellar keratoplasty) durchgeführt. Am fünften postoperativen Tag zeigten sich kleine weiße Infiltrate im Interface.

### **Diagnostik**

Die mikrobiologische Kultur des Transplantatmediums erbrachte den Nachweis von *Candida*. Die Infiltrate zeigten sich spaltlampenmikroskopisch und konnten mit dem SL-OCT als hyperreflektive Strukturen im Bereich des Interface dargestellt werden.

### **Verlauf**

Unter intensiver antimykotischer Therapie mit Voriconazol (topisch und intravenös) sowie Spülung des Interface kam es zu einer Besserung des Befundes. Zwei Monate nach DALK kam es jedoch zu einer plötzlichen Verschlechterung mit Ausbreitung der Infiltrate im Interface. Daher wurde eine perforierende Keratoplastik durchgeführt. Die mikrobiologische Kultur aus dem Hornhautexziseat ergab den Nachweis von *Candida orthopsilosis*. Acht Monate nach perforierender Keratoplastik zeigte sich kein Hinweis auf ein Rezidiv und ein Visusanstieg auf 0,3.

### **Makroskopischer Befund**

Hornhautexziseat, Durchmesser 7,5 mm, mit dichten weißen Infiltraten.  
Färbungen: HE, PAS, GMS, Gram, Ziehl-Neelson

### **Mikroskopischer Befund**

Lichtmikroskopisch (PAS-, HE-Färbung) zeigt sich ein Hornhautexziseat, das von einem mehrschichtigen, nicht verhornenden Plattenepithel bedeckt ist. Die Bowman-Lamelle ist regelrecht. Die stromalen Kollagenlamellen sind im oberflächlichen Anteil der Hornhaut regelrecht. Zwischen den tiefen Stroma-Lamellen und der Descemet-Membran zeigen sich Ansammlungen von PAS- und GMS-positiven runden Strukturen, vereinbar mit Sprosspilzen. Fokal zeigt sich an zwei Stellen ein Durchbruch der Sprosspilze durch die Descemet-Membran. Die Endothelzellzahl ist leicht reduziert. Im Randbereich des Hornhautexziseates findet sich ein Areal, in dem die Kollagenlamellen des Stromas unregelmäßig angeordnet sind, passend zu einer Hornhautnarbe. Auf der Endothelseite des Hornhautexziseates finden sich im Bereich des Durchbruchs der Pilze durch die Descemet-Membran Ansammlungen von Makrophagen.

## Histopathologische und mikrobiologische Diagnose

### Mykotische Keratitis durch *Candida orthopsilosis* im Interface nach DALK

#### Diskussion

Mykotische Keratitiden wurden sowohl nach perforierender als auch nach lamellären Keratoplastiken beschrieben.<sup>1-4</sup> Die bislang publizierten mykotische Keratitiden im Interface zwischen Descemet-Membran und Stroma wurden durch *Candida albicans* sowie *Candida glabrata* bedingt. Ebenso gibt es Berichte über mykotische Keratitiden nach posteriorer lamellärer Keratoplastik (DSAEK),<sup>5-6</sup> sowie nach refraktiv-chirurgischen Eingriffen.<sup>7-8</sup>

Drei Aspekte sind an der hier geschilderten mykotischen Keratitis nach DALK besonders:

- 1) Die auslösende *Candida*-Spezies war *Candida orthopsilosis*. Diese ist eine neue Subspezies von *Candida* und hat den Terminus *Candida parapsilosis II* aufgrund neuer Erkenntnisse über die Genetik von *Candida* ersetzt.<sup>9</sup> Die Bedeutung von *Candida orthopsilosis* als pathogenes Agens bei nosokomialen Infektionen steigt stetig.<sup>10</sup> Mykotische Keratitiden durch *Candida parapsilosis* wurden beschrieben.<sup>11-12</sup> Diese zeigten einen aggressiven klinischen Verlauf.
- 2) Im Gegensatz zu den Interface-Keratitiden nach DALK durch *Candida albicans* und *Candida glabrata*, die sich zwischen 28 Tagen und 4 Monaten nach DALK manifestierten,<sup>1-3</sup> wurden die Infiltrate bei diesem Patienten schon fünf Tage nach DALK sichtbar.
- 3) Eine weitere Besonderheit besteht im histologisch sichtbaren Durchbruch der Pilze durch die Descemet-Membran. Klinisch zeigte sich bei dem Patient ein stabiler Befund über zwei Monate; dann kam es zu einer plötzlichen Verschlechterung mit Zunahme der Infiltrate an Größe und Anzahl. Eine mögliche Erklärung könnte darin bestehen, dass die Sprossspitze zu diesem Zeitpunkt die Descemet-Membran durchbrochen und durch die nutritiven Faktoren im Kammerwasser plötzlich verbesserte Wachstumsbedingungen vorgefunden haben.

Das Management mykotischer Keratitiden umfasst sowohl eine intensive lokale und systemische antimykotische Therapie z.B. mit Voriconazol, als auch operative Optionen wie Interface-Spülung, intrakamerale Injektion von Antimykotika als auch die Re-Keratoplastik. Bei den publizierten mykotischen Keratitiden nach DALK wurde in einigen Fällen eine erneute tiefe lamelläre Re-Keratoplastik versucht, die aber aus technischen Gründen sowie aufgrund einer Verschlechterung des Befundes scheiterten.<sup>1-2</sup> Die hier gezeigte schwere mykotische Keratitis nach DALK durch *Candida orthopsilosis* zeigt eindrücklich die Perforation der Sprossspitze durch die Descemet-Membran. Dies sollte bei der operativen Behandlung infektiöser Hornhautentzündungen mit Beteiligung des tiefen Hornhautstromas berücksichtigt werden.

- [1] Kanavi MR, Foroutan AR, Kamel MR, et al. *Candida* interface keratitis after deep anterior lamellar keratoplasty: clinical, microbiologic, histopathologic, and confocal microscopic reports. *Cornea* 2007; 26:913-16.
- [2] Fontana L, Parente G, Di Pede B, et al. *Candida albicans* interface infection after deep anterior lamellar keratoplasty. *Cornea* 2007;26:883-85.
- [3] Bahadir AE, Bozkurt TK, Kutan SA, et al. *Candida* interface keratitis following deep anterior lamellar keratoplasty. *Int Ophthalmol* 2012;32:383-86.
- [4] Fintelmann RE, Gilmer W, Bloomer MM, et al. Recurrent *Lecytophora mutabilis* keratitis and endophthalmitis after deep anterior lamellar keratoplasty. *Arch Ophthalmol*. 2011 Jan;129(1):108-10.
- [5] Kitzmann AS, Wagoner MD, Syed NA, et al. Donor-related *Candida* keratitis after Descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Cornea* 2009;28:825-8.
- [6] Ortiz-Gomariz A, Higuera-Esteban A, Gutiérrez-Ortega AR, et al. Late-onset *Candida* keratitis after Descemet stripping automated endothelial keratoplasty: clinical and confocal microscopic report. *Eur J Ophthalmol* 2011;21:498-502.
- [7] Dunphy D, Andrews D, Seamone C, et al. Fungal keratitis following excimer laser photorefractive keratectomy. *Can J Ophthalmol* 1999;34:286-89.
- [8] Chung MS, Goldstein MH, Driebe WT, et al. Fungal keratitis after laser in situ keratomileusis: a case report. *Cornea* 2000;19:236-37.
- [9] Tavanti A, Davidson AD, Gow NAR, et al. *Candida orthopsilosis* and *Candida metapsilosis* spp. nov. To replace *Candida parapsilosis* Groups II and III. *Journal of Clinical Microbiology* 2005;43:284-92.
- [10] Trofa D, Gacser A, Nosanchuk JD. *Candida parapsilosis*, an emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:606-625.
- [11] Sun RL, Jones DB, Wilhelmus KR. Clinical characteristics and outcome of *Candida* keratitis. *Am J Ophthalmol* 2007;143:1043-45.
- [12] Bourcier T, Touzeau O, Thomas F, et al. *Candida parapsilosis* keratitis. *Cornea* 2003; 22:51-55.



40. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen  
Erlangen, 26./27. Oktober 2012

Julia Steinberg  
Julia.steinberg@ukb.uni-bonn.de

Programm-Nr.  
Histologie-Nr. 09-158

## Hornhautulcus bei 24-jähriger Patientin

### Vorgeschichte

Eine 24-jährige Patientin wurde mit Bindehautinjektion und einem tiefen ulzerierenden Hornhautsubstanzdefekt rechts und einer beginnenden einschmelzenden Randkeratitis am linken Auge in unserer Klinik stationär aufgenommen (Visus RA: 0,1, LA: 1,0). Am rechten Auge war 2 Monate zuvor eine Pterygium-Operation ex domo durchgeführt worden. Trotz intensiver lokaler Therapie mit Oxytetracyclin-Prednisolon AS und Corneregel AS sowie einer systemischen Decortin Gabe (150mg) perforierte das Ulcus am rechten Auge 3 Tage später und wurde durch eine Keratoplastik à chaud versorgt. Die Patientin wurde ergänzend zu den systemischen Steroiden zusätzlich immunsuppressiv mit Cellcept 2000mg und Cyclosporin AT 2% 4x/d und später auch Cyclosporin systemisch 100mg und Methotrexat 20mg/Woche behandelt. Eine rheumatologische Abklärung ergab keine wegweisenden Befunde. Bei progredienter einschmelzender Keratitis mit Perforation am linken Auge wurde 9 Monate später auch am linken Auge eine Keratoplastik notwendig. In der Folge zeigte sich unter lokaler niedrig dosierter Steroidapplikation und Oberflächenpflege sowie systemischer Immunsuppression mit MTX 20mg/Woche ein weitgehend stabiler Befund.

### Histopathologischer Befund

*Makroskopisch:* ca 9 mm große Hornhaut mit parazentralem perforiertem Ulcus und weißlichem Hornhautrand sowie lokalisierter Hornhautvaskularisation bei sonst klarer Hornhaut.

*Mikroskopisch:* Größtenteils altersentsprechende Hornhaut mit einem perforierten Hornhautulkus im Randbereich. Es zeigt sich eine umschriebene Einschmelzung des Hornhautstromas mit lokalisierter Infiltration durch polymorphkernige Leukozyten. Der limbusnahe Anteil des Hornhautgewebes ist von einer deutlich ausgeprägteren Entzündungsreaktion durchsetzt, welche aus Lymphozyten, Plasmazellen und polymorphkernigen Leukozyten besteht. Es finden sich auch einige Gefäße, und der gesamte Bereich ähnelt morphologisch Granulationsgewebe.

*Immunhistochemie:* Ergänzend zu den Routine Färbungen werden immunhistochemische Färbungen gegen CD3, CD20, CD68 und IL17 durchgeführt.

## Diagnose: Ulcus Mooren

### Diskussion

Das Ulcus Mooren ist eine periphere, ulzeröse Keratitis unbekannter Herkunft, die in 40% der Fälle bilateral auftritt. Vermutlich spielen Autoantikörper gegen ein spezifisches Zielantigen im Hornhautstroma eine Rolle. Auslöser können Operationen, Traumata, Entzündungen, systemische Infektionen oder konjunktivale Trigger sein <sup>1,2</sup>. In unserem Fall ist diskussionswürdig, ob die vorher stattgefundenene Pterygium-Operation eventuell eine Trigger-Funktion für den Ausbruch der Erkrankung gespielt haben könnte. Hierzu findet sich in der Literatur leider noch kein Fallbeispiel. In konjunktivalen Biopsien von 6 Patienten mit Ulcus Mooren fanden sich vermehrt Entzündungszellen, Adhäsions- und Co-Stimulationsmoleküle, die vermuten lassen, dass ein Zusammenhang zwischen diesen Entzündungsparametern und der Immunreaktion bestehen könnte <sup>3</sup>.

Therapeutisch werden - wie bei unserer Patientin - systemische und lokal applizierte Steroide, Antibiotika als Infektionsprophylaxe sowie zur Immunsuppression Azathioprin, Ciclosporin A (lokal oder systemisch), Cellcept, Interferon oder MTX eingesetzt <sup>4</sup>.

Histologisch zeigt sich beim Ulcus Mooren ein scharf begrenzter Übergang zwischen altersentsprechendem Hornhautgewebe und dem einschmelzenden Prozess. Dieses histologische Bild weist auf einen sterilen, rheumatoiden Prozess hin.

In der Literatur wird auch ein Ulcus Mooren mit intrakornealem Hämatom beschrieben <sup>5</sup>.

Differentialdiagnostisch müssen andere periphere Hornhautprozesse wie z.B. der Morbus Terrien in Erwägung gezogen werden. Insgesamt kann die histologische Diagnose eines Ulcus Mooren als einschmelzender rheumatoider Prozess nur unter Berücksichtigung des klinischen Bildes erfolgen.

### Literatur

1. Brown SI, Mondino BJ (1984) Therapx of Mooren´s ulcer. Am J Ophthalmol 98:1
2. Foster CS. (2005) Mooren´s ulcer. In: Foster CS, Azar DT, Dohlman CH, eds. Smolin and Thoft´s The Cornea: Scientific Foundations and Clinical Practice. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams Wilkins 551-557
3. Kafkala C, Choi J, Zafirakis P, Baltatzis S, Livir-Rallatos, C, Rojas, B, Foster, C.S. (2005) Mooren Ulcer An Immunoptahologic Study. Cornea 25\_667-673
4. Tandon R, FRCOphth, FRCSEd, Chawla B, Verma K., Sharma N, Titiyal (2008) Outcome of Treatment of Mooren Ulcer With Topical Cyclosporine A 2%. Cornea 27:859-861
5. Wagoner M.D, Islam S.I, FRCS, FRCOphth, Riley, R (1999) Intracorneal Hematoma in Mooren Ulceration. Am J Ophthalmol 129:251-252



**Histologisches Labor  
Ophthalmopathologie**

Uniklinik Köln | Augenheilkunde | Histologisches Labor  
Postanschrift: 50924 Köln

Dr. Manuel M. Hermann  
manuel.hermann@uk-koeln.de

**40. Tagung der DOP  
Erlangen , 26./27. Oktober 2012**

**Descemet Membran mit ungewöhnlichen Einschlüssen**

Klinik und präoperativer Verlauf:

Die 75 jährige Patientin wurde zur Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) am LA wegen pseudophaker Fuchs'scher Endotheldystrophie überwiesen. Anamnestisch bestand seit 6 Monaten eine schmerzhaft Visusminderung, die vom Hausaugenarzt als endotheliale Immunreaktion gedeutet wurde. Unter Steroidgabe besserte sich der Befund zwar zeitweilig, mündete aber in einer bullösen Dekompensation der Cornea. Die Cataractoperation war 6 Monate vor Beginn der Symptomatik extern durchgeführt worden, d. h. 12 Monate vor Erstvorstellung in der UKK Augenklinik. Augenanamnestisch bestand eine ansonsten blande Anamnese.

Allgemeinanamnestisch bestand ein leicht reduzierter AZ, Herzschrittmacher bei Herzrhythmusstörung und -Insuffizienz, chronische Reflux-Gastritis, chronische Niereninsuffizienz, Z.n. Pankreatitis, arterieller Hypertonus, Hyperthyreose. Medikation: Clopidogrel, Amlodipin, Atacand, Concor, L-Thyroxin, Pantoprazol, Simvastatin, Samsca, Zolipicem, keine Augenmedikation.

Im Aufnahmebefund zeigte sich am pseudophaken LA ein HH-Ödem mit DF, Cornea guttata und tiefer Vorderkammer. Der Einblick war reduziert (VF LA sc=1/25 Gbn, 10 mmHg). Das Partnerauge (RA) zeigte eine reizfreie incipiente Cataract (VF +2,25 Sph=0,8 +2, 12 mmHg). Bds unauffälliger Fundus bei reduziertem Einblick links.

Am LA erfolgte eine problemlose DMEK. Am 4. postoperativen Tag traten Schmerzen und Epiphora, sowie weißliche Präzipitate am Endothel auf. Mikrobiologischer Nachweis von Candida species in der Transplantat-Konservierungsflüssigkeit. Es folgten Abrasio, Diflucan AT, Diflucan oral, VK Spülung mit Diflucan und Austausch des Endotheltransplantates (re-DMEK) am 10. postoperativen Tag (Präparat).

Makroskopischer Befund: Erhalten wurde ein vorfixiertes, aufgefaltetes, dünnes, häutchenartiges Descemet-Präparat, ungestreckt in der Fläche 3,0 x 2,2 mm messend, das manuell in Gelatine eingegossen und maschinell in Paraffin *in toto* eingebettet wurde.

Mikroskopischer Befund (HE/PAS): Das Präparat zeigt eine Descemet-Membran. Das Endothel fehlt größtenteils. Fokal zeigen sich Einschlusskörperchen innerhalb der dort dadurch verdickten Descemetmembran in kleinen Gruppen (siehe Abb.). Diese weisen eine prominente Zellwand und teils hufeisenartige intrazelluläre Strukturen auf. Die vorhandenen Endotheliozyten sind nicht abgeflacht und weisen teils intrazytoplasmatische Pigmentgranula auf. Keine Darstellung leukozytärer Zellen. Stromale Anhaftungen an die Descemet-Membran finden sich ebenfalls nicht.

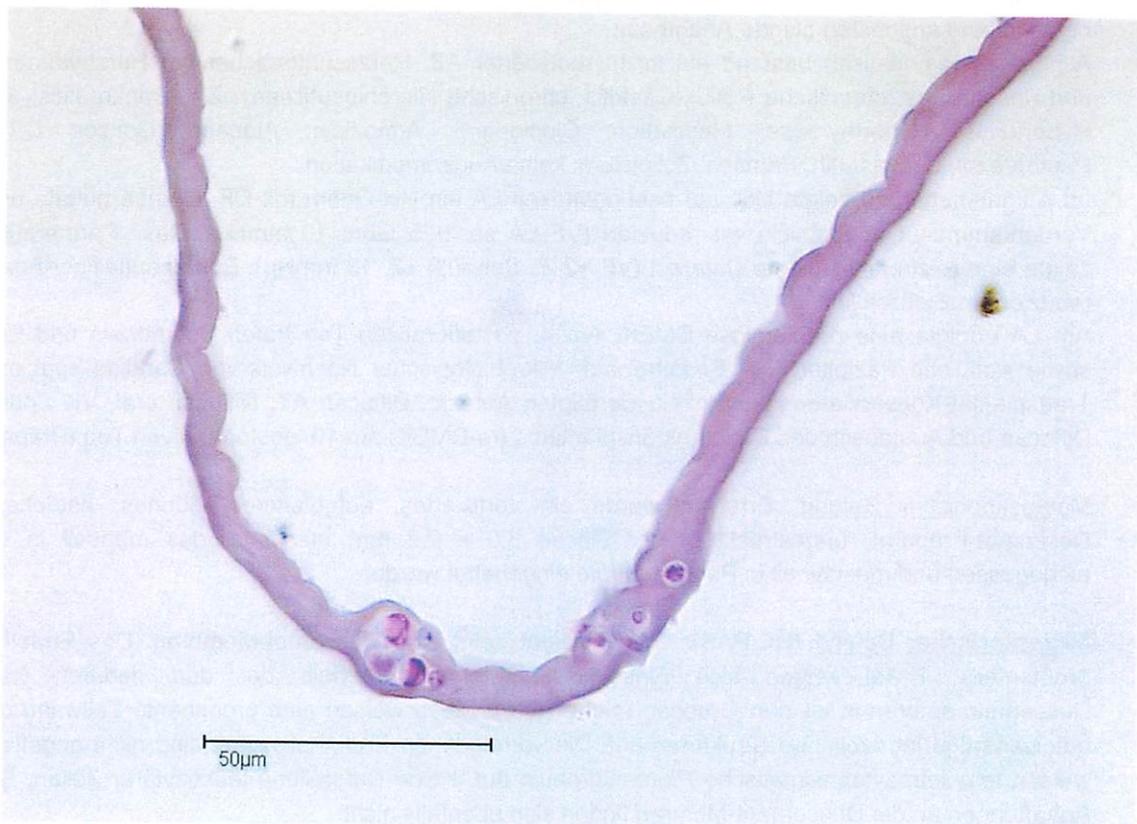
Histologische Diagnose: Candida Keratitis bei Spender-Descemetmembran nach re-DMEK

Weiterer Verlauf: Nach re-DMEK erfolgte zunächst die Fortsetzung der lokalen und systemischen Therapie mit Diflucan. Visus LA sc=0,1. Später erfolgte die Umstellung auf Voriconazol AT / V-Fend wegen erneuter weißlicher Präzipitate am Endothel unten. Diese bildeten sich im Verlauf kaum zurück. Eine Woche nach re-DMEK tauchten zusätzlich unscharf begrenzte Stromainfiltrate oben auf (ohne Hypopyon und Visus LA sc=HBW). Im weiteren Verlauf langsames Aufklaren der Infiltrate über 8 Wochen

unter Therapie. Später erneutes Rezidiv der Pilzkeratitis und perforierende Keratoplastik (pKPL) 4 Monate nach re-DMEK und erneute antimykotische Therapie. Im letzten Befund zeigte sich 2 Monate nach pKPL ein reizarmer, normotoner Befund mit VF LA cc=0,4.

Kommentar:

Die Vermeidung einer perforierenden Keratoplastik bei endothelialen Hornhauterkrankungen mit intaktem Stroma und Epithel durch lamelläre Transplantationstechniken, wie Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) und Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty (DSAEK), ermöglicht eine deutlich beschleunigte postoperative Visus-Rehabilitation (1). Insbesondere die DMEK weist zudem eine besonders niedrige Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer postoperativen Immunreaktion mit dem Risiko eines Transplantatversagens auf (1). In Kombination mit anterioren lamellären Verfahren lassen sich zudem mit einer Spenderhornhaut zwei Patienten, wenn auch mit unterschiedlichen Erkrankungen, behandeln, was auf Grund des Mangels an Spender-Hornhäuten besonderen Wert hat (2). Insgesamt sind das Komplikationsspektrum und –Risiko als günstig zu bezeichnen (2,3). Allerdings ist im Einzelfall mit einem erhöhten Risiko für ein Sekundärglaukom zu rechnen (4). Der hier vorgestellte Fall mit Candida-Keratitis nach DMEK durch Keiminokulation über das Spendergewebe stellt sicherlich eine Seltenheit dar. Die histologisch sichtbare Invasion bzw. Einbettung des Erregers in die derbe Struktur der Descemet-Membran macht den weiteren klinischen Verlauf mit Notwendigkeit einer schließlich erfolgreichen perforierenden Keratoplastik verständlich.



*Abb. Descemet-Membran nach re-DMEK bei Candida-Pilzkeratitis (400x)*

Literatur:

- (1) Cursiefen C, Kruse FE. DMEK: Descemet membrane endothelial keratoplasty]. Ophthalmologe. 2010 Apr;107(4):370-6. Review. German.
- (2) Heindl LM, Riss S, Laaser K, Bachmann BO, Kruse FE, Cursiefen C. Split cornea transplantation for 2 recipients - review of the first 100 consecutive patients. Am J Ophthalmol. 2011 Oct;152(4):523-532.e2.
- (3) Droutsas K, Ham L, Dapena I, Geerling G, Oellerich S, Melles G. Visual acuity following Descemet-membrane endothelial keratoplasty (DMEK): first 100 cases operated on for Fuchs endothelial dystrophy]. Klin Monbl Augenheilkd. 2010 Jun;227(6):467-77. Epub 2010 Jun 17. German.
- (4) Naveiras M, Dirisamer M, Parker J, Ham L, van Dijk K, Dapena I, Melles GR. Causes of glaucoma after descemet membrane endothelial keratoplasty. Am J Ophthalmol. 2012 May;153(5):958-966.e1. Epub 2012 Jan 28.



XL. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen  
Erlangen, 26./27. November 2012

Tjebo Heeren  
[tjebo.heeren@ukb.uni-bonn.de](mailto:tjebo.heeren@ukb.uni-bonn.de)

Programm-Nr.  
Histologie-Nr. 11-383 (PAS)

### Bullöse Keratopathie

#### **Kasuistik**

Ein 46-jähriger männlicher Patient wurde uns vom niedergelassenen Augenarzt zur Mitbeurteilung der Hornhaut mit der Frage nach einer Keratoplastik überwiesen. Der Patient berichtete von zunehmend verschwommenem Sehen im Verlauf der letzten Monate. Zusätzlich beschrieb er Episoden schmerzhafter Augenbeschwerden. Er gab eine Glaukomoperation in seiner frühesten Kindheit (vor dem ersten Lebensjahr) an. Eine medikamentöse Therapie war anschließend nicht erforderlich.

Der Fernvisus betrug rechts und links 0.3 bzw. 0.4. Die Hornhaut war beidseits leicht wolkig getrübt mit sichtbarer bullöser Keratopathie. An der Hornhaurückfläche zeigten sich ausgeprägte irreguläre, v.a. zirkulär angeordnete weißliche Linien. Zunächst wurde am rechten Auge eine komplikationslose perforierende Keratoplastik durchgeführt.

#### **Histopathologischer Befund**

##### *Makroskopisch*

Die entnommene Hornhaut hatte einen Durchmesser von 7,5mm und zeigte einen leicht wolkig getrübbten Aspekt. Eine Hornhauthälfte wurde lichtmikroskopisch untersucht, die andere Hälfte wurde für ultrastrukturelle Untersuchungen aufgearbeitet.

##### *Mikroskopisch*

Die Hornhaut zeigte im Paraffinschnitt unregelmäßiges Epithel bei teilweise nicht vorhandener Bowman-Schicht. Das Stroma zeigte keine offensichtlichen Abnormalitäten. Die Descemet-Membran war deutlich verdickt, an einigen Stellen zeigte sich eine aufgerollte Membranen. Endothelzellen konnten nur vereinzelt identifiziert werden. In manchen Schnitten schienen in den Descemetwirbeln Zellresiduen enthalten zu sein.

##### *Immunhistochemie*

Die verbliebenen Endothelzellen zeigten eine ausgeprägte Immunreaktion mit CKpan-, CK 18- und Vimentin.

## Elektronenmikroskopie

Es konnten nur vereinzelte Endothelzellen identifiziert werden. Diese wiesen jedoch keine besonderen Auffälligkeiten auf.

## Histologische Diagnose: Endotheliale Dekompensation bei kongenitalem Glaukom mit sekundärer bullöser Keratopathie und Haab-Linien.

### Diskussion

Das kongenitale Glaukom ist selten. Die Prävalenz und der genetische Hintergrund der Erkrankung unterscheiden sich in verschiedenen Ethnien. Klinisch stellen sich die Kinder häufig mit Photophobie, Epiphora und Blepharospasmus bei erhöhtem Augeninnendruck vor. Häufig sind die Hornhaut und der Bulbus vergrößert (Buphthalmos). Der erhöhte Augeninnendruck kommt durch einen erhöhten Kammerwasserabflusswiderstand bei pathologisch entwickeltem Trabekelmaschenwerk zustande. Klinisch und histologisch zeigt sich bei dieser Fehlbildung als besonderes Kennzeichen die sog. „Barkan-Membran“, welche den Kammerwinkel bedeckt. Neuere Erkenntnisse lassen jedoch vermuten, dass eine solche Entität nicht existiert und es sich dabei schlicht um eine ausbleibende Differenzierung des Kammerwinkelgewebes handelt. Da sich das Hornhautendothel gemeinsam mit dem trabekulären Maschenwerk entwicklungsgeschichtlich von der Neuralleiste ableitet, ist von einer primären Dysfunktion des Endothels und nicht einer sekundären Störung durch den erhöhten Augeninnendruck auszugehen. Daher ist ein Hornhautödem und eine sekundäre bullöse Keratopathie auch bei kontrolliertem Augeninnendruck zu erwarten.

Ein weiteres klinisches Merkmal beim kongenitalen Glaukom sind die Haab-Linien, die vermutlich Risse in der Descemet-Membran durch erhöhten Augeninnendruck darstellen. An den Rissstellen rollt sich die Descemet-Membran aufgrund ihrer Elastizität auf (dieses Phänomen ist auch beim akuten Keratokonus zu beobachten). Die Descemet-Membran ist außerdem deutlich verdickt. Auch dieses spricht für ein primär und nicht sekundär gestörtes Endothel beim kongenitalen Glaukom. Zusammenfassend ist das kongenitale Glaukom, obwohl lange bekannt, eine auf histologischem und molekularem Niveau noch sehr wenig verstandene Erkrankung.

### Literatur

1. Aponte EP, Diehl N, Money BG. Incidence and clinical characteristics of childhood glaucoma: a population-based study. *Arch Ophthalmol* 2010; 128:478-482
2. Jirsova K, Merjava S, Martincova R, Gwilliam R, Ebenezer ND, Liskova P, Filipec M. Immunohistochemical characterization of cytokeratins in the abnormal corneal endothelium of posterior polymorphous corneal dystrophy patients. *Exp Eye Res.* 2007; 84:680-6
3. Kasper M, Stosiek P, Lane B. Cytokeratin and vimentin heterogeneity in human cornea. *Acta Histochem.* 1992; 93:371-81
4. Li N, Zhou Y, Du L, Wei M, Chen X. Overview of Cytochrome P450 1B1 gene mutations in patients with primary congenital glaucoma. *Exp Eye Res* 2011; 93:572-579
5. Liu Y, Allingham RR. Molecular genetics in glaucoma. *Exp Eye Res* 2011; 93:331-339
6. deLuise VP, Anderson DR. Primary infantile glaucoma (congenital glaucoma). *Surv Ophthalmol* 1983; 28:1-19
7. Mastropasqua L, Carpineto P, Ciancaglini M, Nubile M, Doronzo E. In vivo confocal microscopi in primary congenital glaucoma with megalocornea. *J Glaucoma* 2002, 11:83-89
8. Maumenee AE. The pathogenesis of congenital glaucoma; a new theory. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1958, 56:507-570
9. McMenamin PG. A quantitative study of the prenatal development of the aqueous outflow system in the human eye. *Exp Eye Res* 1991; 53:507-517
10. Merjava S, Neuwirth A, Mandys V, Jirsova K. Cytokeratins 8 and 18 in adult human corneal endothelium. *Exp Eye Res.* 2009; 89:426-31
11. Naumann GOH. Glaukome und Hypotonie-Synndrome (Pathologie des abnormen intraokularen Drucks). *In Pathologie des Auges II.* Springer Berlin 1997, S.1339
12. Papadopoulos M, Cable N, Rahi J, Khaw PT, BIG Eye Study Investigators. The British Infantile and Childhood Glaucoma (BIG) Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48:4100-4106
13. Pouliquen Y, Saraux H. Ultrastructure of the cornea in a case of buphthalmos. *Arch Ophthalmol Rev Gen Ophthalmol* 1967, 27:263-272
14. Tamm ER. Developmental of the iridocorneal angle and congenital glaucoma. *Ophthalmologe* 2011; 108:610-614
15. Weinreb RN, Ryder MI. In situ localization of cytoskeletal elements in the human trabecular meshwork and cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 199; 31:1839-47

40. Jahrestagung Deutschsprachiger Ophthalmopathologen (DOP)

in Erlangen 26. und 27.10.2012

## Retrocorneale Membran nach Baerveldt Implantation bei Iridocorneoendothelialelem Syndrom

Franziska Bucher  
Priv.-Doz. Dr. med. Ludwig M. Heindl

Zentrum für Augenheilkunde  
Uniklinik Köln

### Hintergrund

Retrocorneale Membranen können nach perforierender Keratoplastik, lamellierender posteriorer Keratoplastik (DMEK oder DSAEK), Katarakt-Operation oder vorausgegangenen Traumata entstehen.<sup>1-4</sup> Durch das Einwachsen von cornealen Epithelzellen, fibroblastischen oder stromalen Keratozyten sowie durch eine fibroblastische Metaplasie des Endothels (oder einer Kombination hieraus) entstehen diese Membranen auf der Endothelseite der Hornhaut und verursachen eine Abnahme der Sehkraft.<sup>1,2,5</sup> In dieser Patientenvorstellung beschreiben wir die Formation einer retrocornealen Membran nach Baerveldt Implantation bei Iridocorneoendothelialelem Syndrom.

### Patientenvorstellung

**Klinik:** Eine 25-jährige Patientin stellte sich mit Sehverschlechterung am rechten Auge im Zentrum für Augenheilkunde der Uniklinik Köln im Juli 2011 vor. Die Patientin erhielt zuvor im Juni 2010 eine Trabekulektomie und im März 2011 eine Baerveldt Implantation aufgrund einer Tensiodekompensation bei Iridocorneoendothelialelem Syndrom. Der Visus betrug links 1/50MV und rechts 1,0. Die Spaltlampenuntersuchung zeigte am rechten Auge ein deutliches Stromaödem, Descemetfalten und einen großen Irisdefekt. Der Einblick in die Vorderkammer und auf das vorhandene Baerveldt-Röhrchen war stark reduziert. Das linke Auge wies keine pathologischen Veränderungen auf. Die optische Kohärenztomografie des Vorderabschnitts (Heidelberg Engineering, Lübeck, Germany) zeigte eine Verdickung der inneren cornealen Schichten. Wir entschieden uns aufgrund des Baerveldt-Implantats zur Durchführung einer DSAEK anstelle einer DMEK.<sup>5</sup> Der Visus verbesserte sich postoperativ innerhalb der ersten 6 Monate auf 0,6, der Intraokulardruck veränderte sich im Verlauf nicht (IOD präoperativ 22mmHg, eine Woche postoperativ 24mmHg und sechs Monate postoperativ 20mmHg). Die Hornhaut klarte zunehmend auf, so dass das Baerveldt-Implantat deutlich in der Vorderkammer zu erkennen war. Dabei verringerte sich die zentrale Hornhautdicke,

gemessen in der optischen Kohärenztomografie, von 790µm auf 681 µm, bei gut anliegender DSAEK-Lamelle.

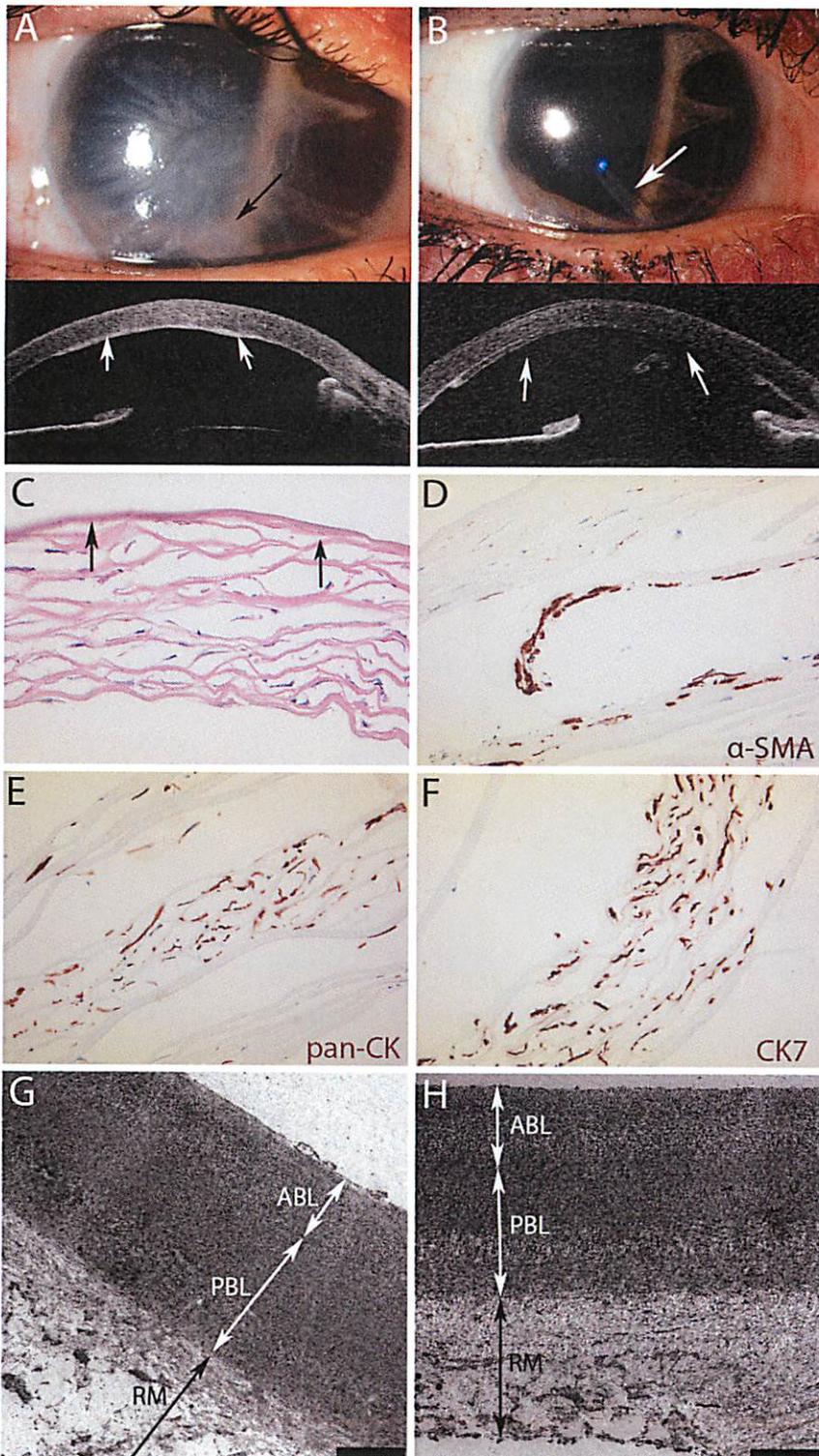
Histologische und ultrastrukturelle Analyse: Die histologische Untersuchung der operativ entfernten Descemetmembran in der H.E.-Färbung zeigte eine massive retrocorneale Membran ohne Stromaadhärenzen.<sup>5</sup> In der ultrastrukturellen Analyse ließ sich die „anterior banded“ von der „posterior non-banded layer“ unterscheiden und somit festlegen, dass die Membran auf der Endothelseite der Descemetmembran lokalisiert war. Die Immunhistochemie der Membran war positiv auf  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA), Cytokeratin-7 (CK-7) und Pan-Cytokeratin (Pan-CK). Dies lässt auf eine metaplastisch-endotheliale Herkunft der Membran schließen.<sup>2,6</sup>

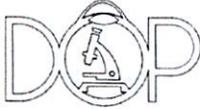
## Diskussion

Unter den verschiedenen Gründen für eine myofibroblastische Metaplasie scheint das chirurgische Trauma durch die vorangegangenen Glaukom-Operationen den höchsten Stellenwert einzunehmen.<sup>6</sup> Die Expression des myofibroblastischen Proteins  $\alpha$ -SMA wird durch verschiedene Zytokine wie TGF- $\beta$ , oxidativem Stress und ultraviolettem Licht induziert.<sup>7,8</sup> Die Vermeidung von oxidativem Stress und die Modifikation des Zytokin-Profiles der Vorderkammer in der frühen postoperativen Phase könnten zwei mögliche Ansätze sein um myofibroblastische Metaplasien zu verringern und die Formation von retrocornealen Membranen zu verhindern. Die Frage, ob diese retrocorneale Membran aufgrund der Glaukom-Operationen oder infolge des Iridocorneoendothelialen Syndroms (oder einer Kombination hieraus) entstanden ist, kann abschließend nicht eindeutig geklärt werden. Die posteriore lamelläre Keratoplastik, aufgrund des Bearveldt-Implantats die DSAEK, war eine erfolgreiche Behandlungsmöglichkeit, um die retrocorneale Membran zu entfernen und einen Visusanstieg zu erzielen.

## Literatur:

1. Calabrese S, Wenkel H, Rummelt C, Kruse F, Cursiefen C. [Histopathology of retrocorneal membranes after keratoplasty]. *Klin Monbl Augenheilkd*. Oct 2010;227(10):815-818.
2. Jakobiec FA, Bhat P. Retrocorneal membranes: a comparative immunohistochemical analysis of keratocytic, endothelial, and epithelial origins. *Am J Ophthalmol*. Aug 2010;150(2):230-242 e232.
3. Kremer I, Rapuano CJ, Cohen EJ, Laibson PR, Eagle RC, Jr. Retrocorneal fibrous membranes in failed corneal grafts. *Am J Ophthalmol*. Apr 15 1993;115(4):478-483.
4. Heindl LM, Schlotzer-Schrehardt U, Cursiefen C, Bachmann BO, Hofmann-Rummelt C, Kruse FE. Myofibroblast metaplasia after descemet membrane endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. Jun 2011;151(6):1019-1023 e1012.
5. Heindl LM, Hofmann-Rummelt C, Schlotzer-Schrehardt U, Kruse FE, Cursiefen C. Histologic analysis of descemet stripping in posterior lamellar keratoplasty. *Arch Ophthalmol*. Apr 2008;126(4):461-464.
6. Bromley JG, Randleman JB, Stone D, Stulting RD, Grossniklaus HE. Clinicopathologic findings in iridocorneal endothelial syndrome and posterior polymorphous membranous dystrophy after Descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Cornea*. Sep 2012;31(9):1060-1064.
7. Petroll WM, Jester JV, Bean JJ, Cavanagh HD. Myofibroblast transformation of cat corneal endothelium by transforming growth factor-beta1, -beta2, and -beta3. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Oct 1998;39(11):2018-2032.
8. Nakano Y, Oyamada M, Dai P, Nakagami T, Kinoshita S, Takamatsu T. Connexin43 knockdown accelerates wound healing but inhibits mesenchymal transition after corneal endothelial injury in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Jan 2008;49(1):93-104.





**Evaluierung des therapeutischen Potentials einer VEGF-Blockade bei  
pyogenen Granulomen der Bindehaut**

durch Sektionsmittel der DOP 2012 gefördertes Projekt

**Einleitung:**

Pyogene Granulome (bzw. Granulationsgewebepolypen nach gängiger Nomenklatur der Vollpathologen) sind polypoide, schnell blutende, rötliche Tumore mit glatter Oberfläche. Sie machen ca. 1/5 der vaskulären Bindehauttumore aus (J.A. Shields u.a. 2011) und entstehen überwiegend aus Chalazien oder nach chirurgischen Eingriffen (Ferry 1989). Die Standardtherapie ist die chirurgische Exzision. Eine konservative Therapie, z. B. mittels VEGF-Blockade, wäre von Vorteil.

**Material und Methoden:**

Routine- und immunhistochemische Analyse an histologischem Archivmaterial der Kieler Universitäts-Augenklinik, 2002-2012. Vergleichsstudie an Schnitten von 15 pyogenen Granulomen, 20 Chalazien und 6 Proben normaler Bindehaut in Routine- (HE), CD31- und Faktor VIII-Färbungen. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-Färbung an Paraffinschnitten nach Demaskierung durch Kochen unter Druck, VEGF-AK (Dianova DLN-09082) und Fluoreszenzmarkierung mit Alexa Fluor 555. Qualitative Charakterisierung spezifischer Wachstums- und Färbemuster für Blutgefäße und VEGF-Expression.

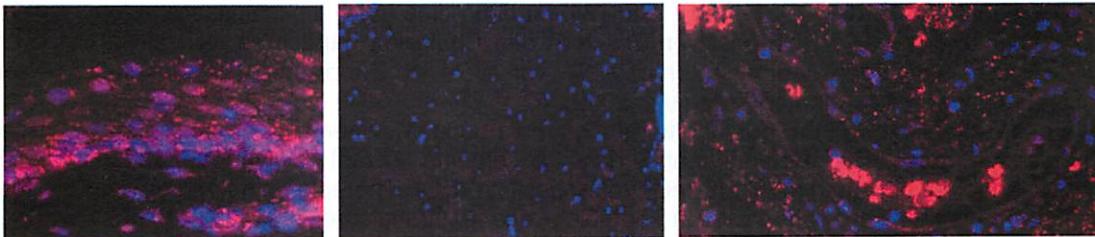
**Ergebnisse:**

In den sechs Proben normaler Bindehaut waren nur schwache VEGF-Signale nachweisbar, die vorwiegend in den basalen Epithelschichten und gefäßassoziiert vorkamen. In der Kutis fanden sich keine oder minimale Signale. Hier, wie auch in allen anderen Proben, zeigten die meisten Blutgefäße, insbesondere Thrombozyten und Gefäßendothelien, eine starke Reaktivität für VEGF. Einzelne Blutgefäße waren auch für VEGF negativ.

Die 20 Chalazien zeigten die stärkste stromale Reaktivität für VEGF. Das stromale Signal lag primär im Bereich von Plasmazellen. Die Dichte VEGF-positiver Gefäße war in den Chalazien ähnlich der Dichte im Kontrollgewebe.

Die 15 pyogenen Granulome wiesen basal meist einen gefäßreichen Stiel auf, dessen Gefäße sich zur Spitze hin verzweigten. Teils lagen Areale von verschorfender, VEGF-armer Nekrose vor, teils lipidreiche Areale, die dem Erscheinungsbild von Chalazien auch immunhistochemisch ähnelten. Die pyogenen Granulome wiesen die größte Zahl VEGF-positiver Gefäße auf, einzelne Gefäße waren aber auch hier negativ für VEGF. Im Stroma war das VEGF-Signal insgesamt schwächer als in Chalazien nachweisbar.

**Typische Befunde in Kontrollgewebe (rot: VEGF, blau: Kernfärbung)**

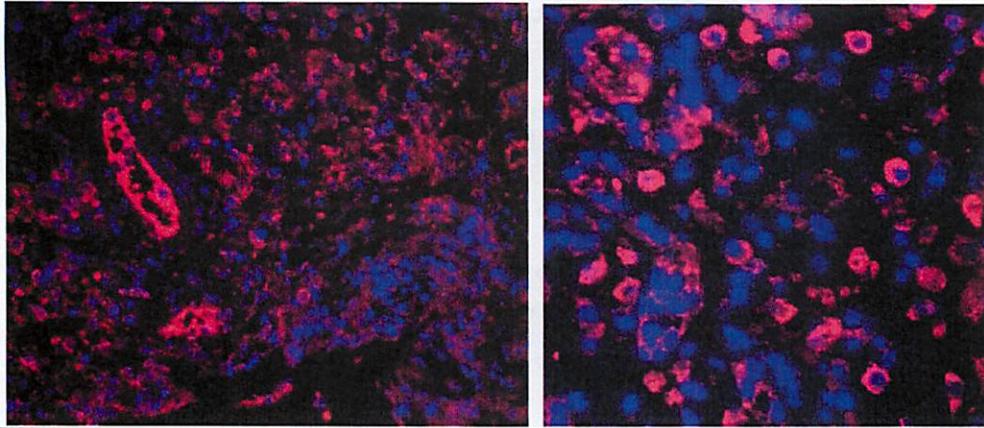


links: basal betontes intraepitheliales VEGF-Signal (rot)

Mitte: nahezu VEGF-freies Stroma

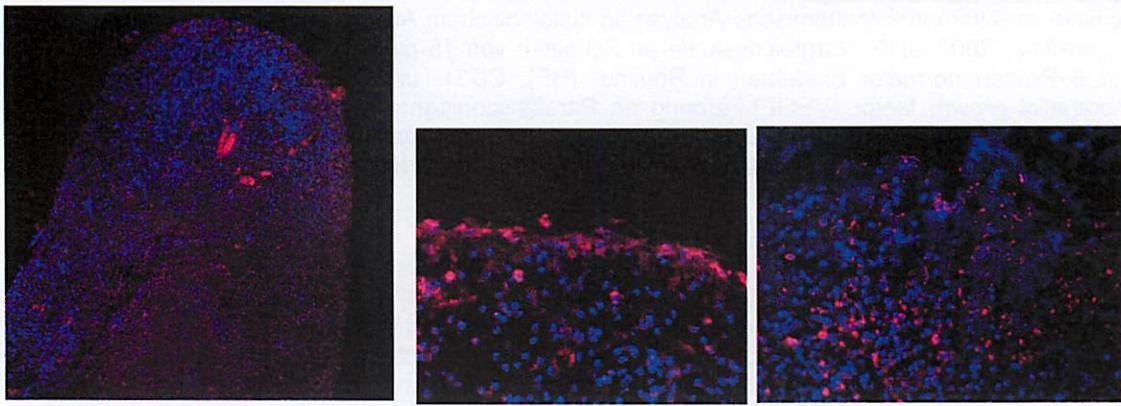
rechts: Blutgefäß mit Anfärbung des Intravasalraumes, aber negativem Endothel

### Typische Befunde in Chalazien (rot: VEGF, blau: Kernfärbung)



typische Stromabefunde bei Chalazien: teils VEGF-positive Gefäßendothelien, zytoplasmatisches Signal in Plasmazellen und extrazelluläre Signale (Artefakt?)

### Typische Befunde pyogener Granulome (rot: VEGF, blau: Kernfärbung)



links: Übersicht über ein typisches pyogenes Granulom. Gefäße stellen sich deutlich dar.

Mitte: positives VEGF-Signal des unreifen Epithels

rechts: stellenweise ähnelt der Stromabefund noch dem Chalazion

### Diskussion:

In einer Studie von Yuan und Mitarbeitern (Yuan u.a. 2000) wurde in pyogenen Granulomen der Mundschleimhaut eine erhöhte Expression von VEGF nachgewiesen. Tatsächlich kann in den untersuchten, gut vaskularisierten pyogenen Granulomen unserer Studie eine hohe Anzahl von VEGF-positiven Gefäßen nachgewiesen werden. Tarsila et al. postulierten 2005 die Existenz „aktiver“ und „inaktiver“ Gefäße, die sich im Färbeverhalten für VEGF, jedoch nicht für CD31 unterscheiden. Demgegenüber fand sich in den untersuchten Chalazien eine nur geringe VEGF-Positivität der Gefäße, obwohl sich in der CD31- und Faktor VIII-Färbung eine gute Vaskularisation zeigte. Bei den zumeist nachgewiesenen VEGF-positiven Zellen in den Chalazien handelt es sich am ehesten um Plasmazellen, wohingegen andere Autoren VEGF vor allem im Zytoplasma von Makrophagen und Fibroblasten nachweisen konnten (Yuan u.a. 2000).

Morphometrische Analysen der durchgeführten Immunfärbungen stehen bis dato aus. Dennoch legen die erhobenen qualitativen Befunde nahe, dass die erhöhte Anzahl „aktiver“ Gefäße mit VEGF-positivem Endothel ein Angriffspunkt für eine topische Anti-VEGF-Therapie sein könnten, und eröffnen damit eine Perspektive der konservativen Therapie pyogener Granulome.

## ***Einziehung der Unterlidkante***

**J. U. Werner    Universitäts-Augenklinik Ulm**

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

### **Anamnese:**

Ein 53-jähriger Patient stellte sich mit einer Veränderung am Unterlid des linken Auges vor. Seit 2 Jahren ist ein metastasiertes Rektumkarzinom bekannt. Filiae im Kopfbereich wurden in der Mundhöhle und an der Bindehaut bereits bioptisch gesichert.

### **Klinische Befunde:**

Die klinische Untersuchung zeigte eine Einziehung der Lidkante am linken Unterlid. Beschwerden bestanden keine, die Sehschärfe betrug mit Korrektur am rechten Auge 1,0, am linken Auge 0,8. Die übrigen Untersuchungsbefunde waren regelrecht.

### **Mikroskopischer Befund:**

Lichtmikroskopisch zeigt sich das Präparat von einem mehrschichtigem, verhornendem Plattenepithel begrenzt. Es finden sich Drüsenanteile sowie Anschnitte von quergestreifter Muskulatur. Randständig eingebettet findet sich ein 0,3 cm messendes Infiltrat mit siegelringartigen Zellen. Diese sind intra- und extrazellulär schleimbildend.

Der Befund entspricht dem des exstirpierten Rektums.

### **Diagnose:**

**Filia eines kolorektalen Siegelringkarzinoms**

### **Klinischer Verlauf:**

Keilexzision des Unterlidtumors, komplette Exzision nicht gesichert. Klinische Kontrollen am Unterlid.

07/09 Erstdiagnose (ED) des Rektumkarzinoms (cT<sub>3/4</sub>N<sub>+</sub>M<sub>0</sub>), gefolgt von neoadjuvanter Radio-Chemotherapie und abdomino-perinealer Rektum-Exstirpation. Fortführung der adjuvanten Chemotherapie.

09/11 V.a. ossäre Metastasierung

10/11 ED Metastase des Adenokarzioms am Oberkiefer links, in Folge Radiatio

10/11 ED Metastase des Adenokarzinoms an der Bindehaut links

### Diskussion:

Das primäre Siegelringkarzinom der Haut ist selten<sup>[3]</sup>. Metastasen machen wiederum nur 0,2 % der Lidtumore aus. Die Primärtumore sind zumeist das Mammakarzinom, Melanom der Haut, Lungenkarzinom, Karzinome aus dem Gastrointestinaltrakt sowie von Parotis und Schilddrüse<sup>[2]</sup>.

Das kolorektale Karzinom ist ein familiär und sporadisch auftretender maligner Tumor des Dickdarms<sup>[4]</sup>. Pathogenetisch kommt es durch Aktivierung von Onkogenen und/oder Inaktivierung von Tumorsuppressor-Genen zu einer Tumorprogression von Normalgewebe über das Adenom zum Karzinom (Adenom-Karzinom-Sequenz).

Die Ausbreitung erfolgt per continuitatem, lymphogen (je nach Lage des Tumors über paraaortale und inguinale Lymphknoten sowie Beckenwand) und hämatogen (über die V. portae in die Leber, über die V. cava in die Lunge; erst später in andere Organe)<sup>[1]</sup>.

Histologisch findet sich in 95 % aller Fälle ein Adenokarzinom. Daneben kommen das muzinöse Adenokarzinom sowie das Siegelringzellkarzinom vor. Letzteres ist mit 1 % Anteil selten und kommt vor allem bei Patienten unter 40 Jahren vor. Es imponiert durch seine intrazelluläre Schleimanhäufung, dem zum Zellrand verdrängtem Zellkern (Siegelring) und diffus aneinander liegenden Zellen<sup>[4]</sup>.

Die Therapie erfolgt je nach Klassifikation chirurgisch, eine Radio-/Chemotherapie kann sowohl adjuvant als auch neoadjuvant angewendet werden<sup>[1]</sup>.

Je nach Stadium beträgt die 5-Jahresüberlebensrate 5 – 95 %, entsprechend 55 % im vorliegenden Fall<sup>[1]</sup>.

### Literaturverzeichnis

- [1] Herold G: Innere Medizin. 2005
- [2] Holbach L et al.: Differentialdiagnose bei Lidtumoren – Teil I. Ophthalmologe (99): 394 – 413 (2002)
- [3] Requena L et al.: Primary signet-ring cell/histiocytoid carcinoma of the eyelid: a clinicopathologic study of 5 cases and review of the literature. Am J Surg Pathol. (35): 378 – 391 (2011)
- [4] Riede U-N et al.: Allgemeine und spezielle Pathologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, 4. Auflage 1999/2001

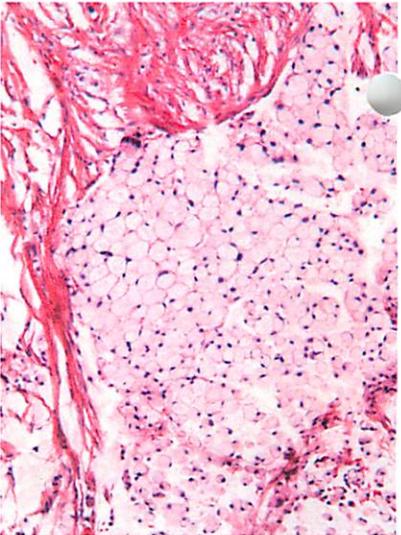


Abb. 1.3: Lid-Tumor. HE 100x



Abb. 1.2: Lid-Tumor. HE 25x

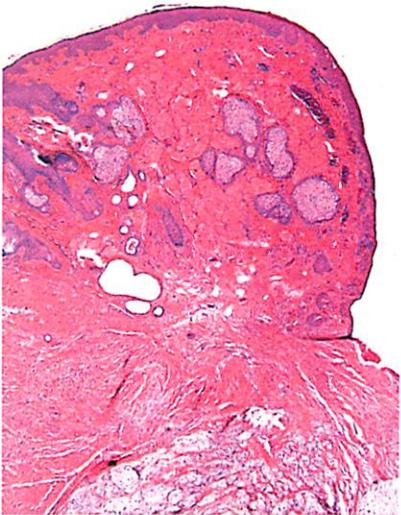


Abb. 1.1: Lid-Tumor. HE 25x

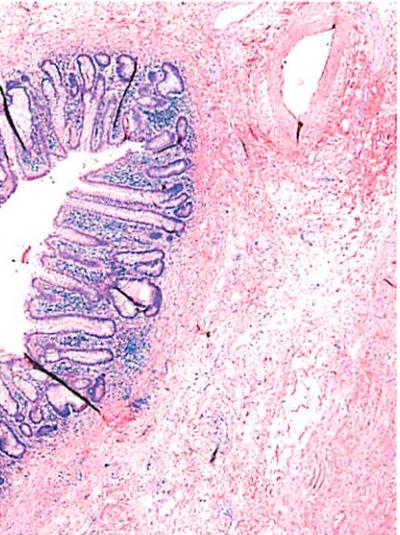


Abb. 2.1: Rektum. HE 25x

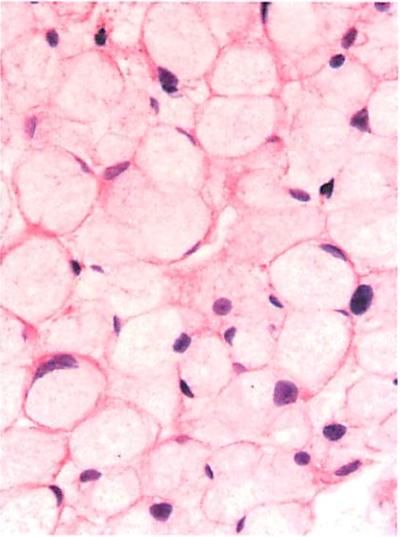


Abb. 1.5: Lid-Tumor. HE 400x

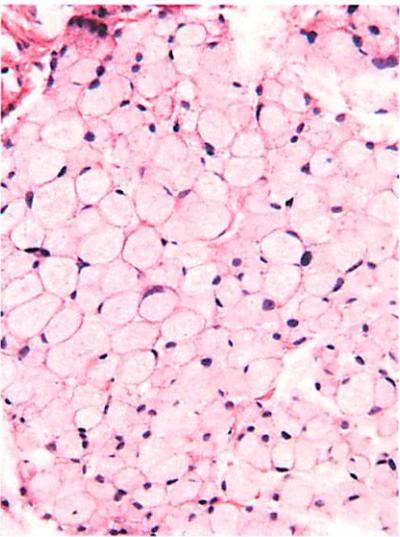


Abb. 1.4: Lid-Tumor. HE 200x

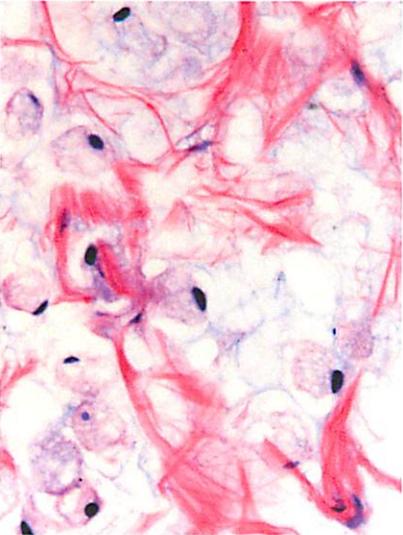


Abb. 2.4: Rektum-Tumor. HE 400x

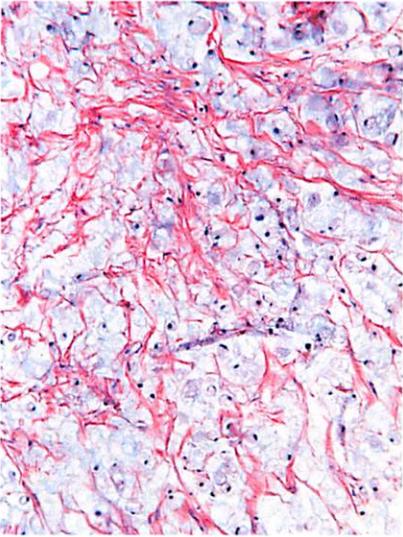


Abb. 2.3: Rektum-Tumor. HE 100x

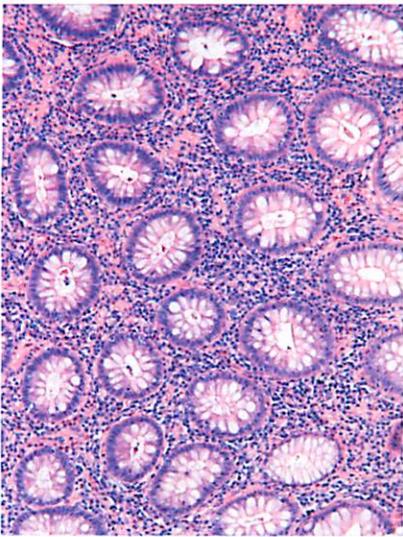


Abb. 2.2: Rektum. HE 100x