

Abendveranstaltung:

am 17.09.2021 um 19:30

im Restaurant: Schöne Aussichten /
Bootshaus 1862

Düsternbrooker Weg 16
24105 Kiel

Gebühr:

Die Tagungsgebühr beträgt 50 €.
Wir bitten um Überweisung der Tagungsgebühr
bis zum 05.09.21 an:

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Deutsche Bank AG Lübeck
IBAN: DE30 2307 0710 0872 0815 00
SWIFT: DEUTDEHH22

**Verwendungszweck: F375982 + [DOP und
Ihr Name]**

CME Punkte sind beantragt

Sponsoren:



Veranstaltungsort:

Großer Mikroskopie-Saal des
Instituts für Pathologie (Haus U33, Raum 18),
Arnold-Heller-Str.3/14
24105 Kiel

Die **AHA+L Regeln** sind während des
Kongresses zu beachten (siehe Beiblatt)



**49. Jahrestagung der
Deutschsprachigen
Ophthalmopathologen**

17. / 18.09.2021

Kiel



**Wissenschaftliche Leitung und
Organisation:**
Prof. Dr. J. Roeder / Dr. M. Saeger
Klinik für Ophthalmologie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein



Programm

Freitag, 17.09.2021

13:00 - 14:00 Uhr:
Anmeldung

14:00 - 14:10 Uhr:
Begrüßung und Organisatorisches
Prof. Dr. J. Roider / Dr. M. Saeger

14:10 - 14:30 Uhr:
Histopathologische und molekulare Diagnostik okulärer Lymphome
PD Dr. Ilske Oschlies

14:40 - 16:20 Uhr: 1. Sitzung

Vorsitz: Prof. Dr. Messmer / PD Dr. Herwig-Carl

- 1. Neurotrophe Keratomalazie unklarer Genese**
Dr. Mark Saeger / Kiel
- 2. Lymphomverdacht bei Schleimhautpemphigoid**
Dr. Benjamin Roschinski / Freiburg
- 3. Rezidivierendes Papillom am Tränenpünktchen?**
Julia Weller / Erlangen
- 4. Wenn der Mikrobiologe seinen eigenen Befunden nicht traut...**
Kira Steinhorst / Erlangen
- 5. Ein klinischer „Hingucker“: Choristom in ungewöhnlicher Lokalisation**
Viola Vetter / Zürich

- 6. Subepitheliale Keratitis erschwert Corneadystrophie**
Dr. Ebba Nissen / Kiel
- 7. Plötzlicher Visusverlust-multimodale Bildgebung und ophthalmopathologischer Befund**
Prof. Dr. Frank Tost / Greifswald

16:20-17:00 Uhr:
Pause

17:00 - 18:20 Uhr: 2. Sitzung

Vorsitz: Prof. Dr. Tost / PD Dr. Werner

- 8. Wie lange funktioniert die Immunhistochemie?**
Prof. Dr. Jens Martin Rohrbach / Tübingen
- 9. Posttraumatisches Glaukom**
Lukas Schlößer / Bonn
- 10. Böse Überraschung hinter einer flachen Vorderkammer**
Angelika Jähmig / Erlangen
- 11. Sekundärglaukom**
Luisa Bulirsch / Bonn
- 12. Spiroplasma als seltene Ursache einer kongenitalen Katarakt und Uveitis**
Navid Farassat / Freiburg

ab 19:30 Uhr:

**Gemeinsames Abendessen
im Restaurant Schöne Aussichten**

Samstag, 18.09.2021

9:00 – 9:20 Uhr:
Marine Vision? - Ophthalmologisches Potential von Wirkstoffen aus Algen
Prof. Dr. Alexa Klettner

9:30 – 11:00 Uhr: 3. Sitzung
Vorsitz: Prof. Dr. Löffler / PD Dr. Ohlmann

- 13. Zunehmende orbitale Raumforderung**
Dr. Ulrike Schneider / Kiel
- 14. Zerfallene und sympathische Schwanzzellen**
Dr. Simone Nüßle / Freiburg
- 15. Metastase unklarer Genese**
Ekaterina Sokolenko / Essen
- 16. Intraokulärer Tumor bei einem Patienten mit CUP-Syndrom – ein knochenharter Fall**
Dr. Jasmin Warning / Kiel
- 17. Einseitiger Exophthalmus**
Dr. Sebastian Paul / Greifswald
- 18. Altbekannt in anderem Gewand?**
PD Dr. Jens Ulrich Werner / Ulm

11:10 – 11:50 Uhr: 4. Sitzung
Vorsitz: PD Dr. Mihic-Probst / Dr. Saeger

- 19. Muzinöses Karzinom des Lidwinkels**
PD Dr. Andreas Ohlmann / München
- 20. Chalazion – oder was?**
Philipp Möller / Bonn
- 21. Dabska-Tumor des Lids**
Prof. Dr. Elisabeth Messmer / München

12:00 – 13:00 Uhr:
Sektionsbesprechung/Preisverleihung

13:10 Uhr: Verabschiedung

Neurotrophe Keratomalazie unklarer Genese

Anamnese:

Ende November 2018 wurde uns ein im Januar 2017 geborenes Mädchen mit einer anamnestisch seit 3 Tagen bestehenden Rötung der Bindehaut und Weißfärbung der Hornhaut beider Augen vorgestellt.

Okuläre Befunde:

subtotale Erosio cornea (RA < LA), Randvaskularisation, Strab. convergens
RA: Vorderkammer tief, kein Hypopyon; LA VK nicht einsehbar



Allgemeine Erkrankungen:

Irreguläre frontale Gyri, Balkenhypoplasie, Z.n. Lipadhäsion, Verschluss des Gaumens und Paukenröhrcheneinlage bei bilateraler Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Ernährungsschwierigkeiten, kein Frühgeborenes, keine orale Nahrungsaufnahme, Ernährung über PEG-Sonde, Mikrozephalie, kongenitale Fehlbildung der Wirbelsäule, Verkürzung der Wadenmuskulatur, deutliche Hörminderung. Seit 1 Jahr fehlt die Tränensekretion. Es fällt ein seltener Lidschlag auf. Das Kind manipuliert viel an den Augen.

Diagnose: schwere bakterielle Keratitis DD: herpetisch, mykotisch, Acanthamoeben Keratitis
Aufnahme zur systemischen und lokalen Therapie

Medikamentöse Therapie im Zeitraum vom 28.11.18 bis zum Juni 2019:

Therapeutisch wurden wechselnd verschiedene Medikationen appliziert. Systemisch erfolgte eine antiherpetische sowie antibiotische Therapie. Lokal wurden neben der teilweise stündlichen Gabe antibiotischer Augentropfen mit Floxal, Gentamicin, antiherpetisch mit Virgan gel, antiamöboid (V.a. Acanthamoeben) mit PHMB, Brolene, antimykotisch mit Amphotericin B, antientzündlich mit Isoptomax, Dexa EDO, Prednifluid, Vit-A POS Augensalbe auch ein Nerve-Growth-Factor (Oxervate®) appliziert.

Unter den Therapien zeigten sich vorübergehend leichte Besserungen. Insgesamt kommt es aber zu einer progredienten Verschlechterung des Befundes.

Operative Versorgung 2019:

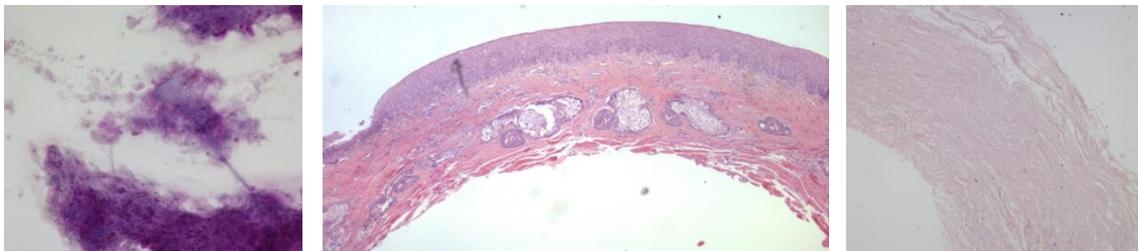
8.1.	Hornhaut Abradat, Abstrich	30.3.	LA Vorderkammerrekonstruktion, Gore Tex Patch Deckung, Amnionmembrantransplantation, laterale passagere Tarsorrhaphie
15.1.	RA laterale passagere Tarsorrhaphie Bds. HH Abradate	2.4.	RA Refixation des HH Transplantates, Bindehautdeckung der Hornhaut, passagere Tarsorrhaphie LA perforierende Re Keratoplastik, Vorderkammerrekonstruktion, passagere Tarsorrhaphie
1.2.	RA perforierende Keratoplastik, permanente laterale Tarsorrhaphie	1.5.	RA sklerokorneales Transplantat, Vorderkammerrekonstruktion LA Fadenkorrektur am Transplantat, Bindehautdeckung
15.2.	LA DALK, laterale passagere Tarsorrhaphie	23.5.	Bds. Bindehautdeckung, erneute Tarsorrhaphie
15.3.	Bds. HH- Fadenkorrektur RA permanente laterale Tarsorrhaphie LA passagere laterale Tarsorrhaphie	28.6.	Bds. Bindehautrevision und Tarsorrhaphie

Infektionsdiagnostik:

Alle Untersuchungen hinsichtlich eines infektiösen Geschehens fielen negativ aus:
Pneumocystis jirovecii, CMV, EBV, HSV 1 + 2 neg, VZV (PCR), Akanthamöben DNA (PCR)
Untersuchung multipler Bakterien und Pilze (n=47)

Histologie:

8.1.19 HH Abradat: Plattenepithelkomplexe, viele, zum Teil zerfallene Granulozyten; vereinzelt Makrophagen Keine Akanthamöben, keine Pilze	5.3.19 tiefe Hornhautlamelle LA Stromalamelle ohne Epithel, Descemetmembran oder Endothel, zum Teil degenerierte, verkalkte, bindegewebige Lamellen ohne Nachweis einer floriden Entzündungsinfiltration
15.1.19 HH Abradat Epithelkomplex mit massiver Infiltration von neutrophilen Granulozyten sowie Plasmazellen Akanthamöben oder Pilze können nicht nachgewiesen werden	3.4.19 Hornhaut aufgequollenes Stroma der Hornhaut mit Entzündungsinfiltraten sowie eine vom Stroma getrennte aufgerollte Descemetmembran. fehlendes Endothel
4.2.19 Lidkantenexidat: Leicht verbreitertes Epithel, Stroma verdichtet mit Hautanhangsgebilden Keine Anomalie RA Hornhautexplantat: Epithel und Bowman-Lamelle fehlen, aufgelockertes Stroma mit vielen Granulozyten und Plasmazellen. Die Descemetmembran liegt locker am Stroma.	2.5.19 1. RA Prolabiertes Gewebe DD Retina Kräftige Membran mit Epithelresten, zum Teil Irispigment umgeben von vielen neutrophilen Granulozyten, V.a. Linsenepithelreste 2. RA Hornhautulkus mit Perforation Hornhaut bzw. Limbusepithel mit Irisadhäsionen. starke chronische Entzündungsinfiltration 3. LA chronische teils auch floride vernarbende Entzündungsreaktion des Stroma. Es zeigen sich Fadenanschnitte



Trotz intensiver Therapie kam es im Verlauf in schneller Reihenfolge zur Erosio corneae, Ulkusbildung mit Descemetozele. Auch nach Tarsorrhaphien, einer vorderen lamellären Keratoplastik (DALK) sowie perforierenden Keratoplastiken kommt es beidseits zur Hornhautperforation. An der Hornhaut, Bindehaut und Haut zeigen sich Wundheilungsstörungen. Die Wundränder wachsen nur partiell zusammen.

Im Verlauf zeigt sich nach den Perforationen der Hornhaut an beiden Augen eine Amotio retinae. Eine operative Versorgung dieser ist aufgrund des fehlenden Einblickes und der Wundheilungsstörungen nicht möglich.

MRT:

Beurteilung:

- Komplexe Anlagestörung mit Verdacht auf septo-optischer Dysplasie mit Agenesie des Septums sowie partieller Balkenagenesie des hinteren Balkenkörpers sowie des Spleniums.
- Fehlanlage der Bulbi oculi.
- Schwächliche Kleinhirn- Anlage.
- Schwächliche Hypophysen- Anlage mit minimalem Neurohypophysensignal.

Verlauf:

20.07.20 Ophthalmologisch:

Im weiteren Verlauf stabilisierte sich der Befund. Der Augeninnendruck war bds. palpatorisch normoton. Die BH war am RA injiziert, am LA reizfrei bei bds. intakter BH-Deckung. Bds. zeigte sich eine Phthisis bulbi RA > LA.

7.1.20 Körperlicher Untersuchungsbefund der Kinderklinik:

Knapp 3 Jahre altes Mädchen in stabilem Allgemeinzustand und sehr schlankem Ernährungszustand. Motorisch ausgesprochen unruhig, lautiert, wedelt stereotyp mit den Hände, greift überallhin, fasst sich immer wieder an die Augen. Reagiert auf Körperkontakt und Kitzeln. Streckt rezidivierend die Zunge heraus, intermittierendes teilweise repetitives Strecken der Extremitäten. Muskeltonus hypoton. Füße beidseits in Supinations/Innenrotation gehalten, Spontanbabinski bds. Kontrakturen in den OSG bds, Füße lassen sich maximal bis auf Neutral 0° redressieren. MER stgl. auslösbar, keine erweiterten Reflexzonen, keine Kloni. Kopfkontrolle im Traktionsversuch. Dreht sich über die linke Seite auf den Bauch, in Bauchlage keine Kopfkontrolle, kein Unterarmstütz.

Diagnose:

Unklare syndromale Grunderkrankung mit komplexer Anlagestörung mit V.a. septo-optische Dysplasie mit Agenesie des Septums sowie partieller Balkenagenesie

Diskussion:

Bei der Patientin finden sich Pathologien verschiedener Erkrankungen. Es zeigen sich eine partielle Balkenagenesie, eine Agenesie des Septum pellucidum, eine Hornhauteintrübung, eine Lippen-Kiefer-Gaumen Spalte, eine Alakrimie, eine generelle Wundheilungsstörung nicht nur des Auges, fragliche Verwachsungen im vorderen Augenabschnitt, Wachstumsverzögerung sowie eine geistige Retardierung. Diese Symptomkomplexe zeigen sich einzeln oder in Kombination in verschiedenen beschriebenen Krankheitsbildern.

Bei der septo-optische Dysplasie wird eine Kombination aus 3, teils unterschiedlich ausgeprägten, Anomalien beschrieben. Es handelt sich hierbei um eine Optikushypoplasie, eine Hypophysenunterfunktion und einen Mittelliniendefekt (Corpus callosum Defekt, Hypophysenektopie, Septum pellucidum Agenesie)[1]. Die septo-optische Dysplasie beschreibt jedoch meistens eine Optikushypoplasie in Verbindung mit strukturellen Mittelliniendefekten. Häufig wird eine Veränderung des Septum pellucidum beschrieben. Meist liegen weitere Fehlbildungen im Bereich der Mittellinie vor. Eine Agenesie des Septum pellucidum kommt in 2-3 pro 100000 Individuen vor [2]. In unserem Fall liegt eine Agenesie des Septum pellucidum vor, sowie eine partielle Balkenagenesie. Eine fehlendes Septum pellucidum kann ohne krankhafte Veränderungen einhergehen, kann aber auch zu Fehlentwicklungen des Gehirns und somit zu Syndromen führen. Durch das Corpus callosum laufen die meisten Kommissurenfasern und verbinden die beiden Großhirnhemisphären. Wenn in der Entwicklung Störungen auftreten, können verschiedene, meist schwere syndromale Grunderkrankungen entstehen. Entwicklungsverzögerung bzw. Wachstumsstörung werden unter anderem beschrieben. Eine Therapie ist nicht möglich. Nach Möglichkeit sollten die Symptome behandelt werden [1]. Keratomalazien und Wundheilungsstörungen werden bei der septo-optischen Dysplasie nicht beschrieben.

In diesem Fall zeigte sich eine ausgeprägte neurotrophe Keratomalazie mit rezidivierenden Hornhautulzera. Ursachen neurotropher Keratomalazien bei Kindern können unterschiedlicher Genese sein. Es kommen unter anderem kongenitale Ursachen (z.B. Alakrimie, korneale Anästhesie), immunologische Ursachen (z.B. Sjögren-Syndrom, JRA), Allergien, endokrine Störungen (z.B. Diabetes mellitus), Allgemeinerkrankungen (z.B. zystische Fibrose), erworbene Störungen (z.B. Verätzungen), infektiöse Genese (z.B. Herpes, Chlamydien), Hauterkrankungen (z.B. Rosazea) oder iatrogene Ursachen (z.B. Chemotherapie) vor. Die trophische Störung bis zur Hornhautperforation kann bei Kindern symptomfrei verlaufen [3]. Die Therapie richtete sich nach der Grunderkrankung.

Die Ursachen der Alakrimie variieren stark und entsprechend der zugrunde liegenden Störung. Auch die Ausprägung kann unterschiedlich stark ausfallen. Ursachen können eine Hypoplasie der Tränendrüse oder der Tränenwege und Defekte in der Innervation der Tränendrüse durch das vegetative Nervensystem sein [4]. Die Therapie besteht unter anderem aus benetzenden Augentropfen, Eigenserumtherapie, Amnionmembrantransplantation, Hornhauttransplantationen. Bei persistierenden Epitheldefekten und Ulzera ist eine schnelle und aggressive Therapie notwendig, um eine Hornhautperforation zu vermeiden [3].

Initial zeigte sich bei unserer Patientin eine zentrale Trübung der Hornhaut. Hornhautleukome kommen bei der Peters Anomalie vor [5]. Beim Typ 1 der Peters Anomalie zeigen sich Hornhauttrübungen sowie iridokorneale Adhäsionen. Beim Typ 2 liegen zusätzlich Linsentrübung und/oder lentikokorneale Adhäsionen vor [6]. Das Peters Plus Syndrom charakterisiert die Peters Anomalie in Assoziation mit einer Lippen Kiefer Gaumenspalte, kleiner Statur, veränderten Ohren und geistiger Retardierung [7]. Perforationen der Hornhaut sind nur in Einzelfällen beschrieben. Eine generelle Wundheilungsstörung oder eine Alakrimie ist nicht beschrieben. Auch wurde in unserem Fall anamnestisch in den ersten Lebensmonaten ein Normalbefund der Augen beschrieben. Die Therapie richtet sich nach der Schwere der Erkrankung. Ziel ist es, eine sensorische Deprivation zu vermeiden, um das Beste visuelle Ergebnis zu erreichen.

In unserem Fall finden sich zu den verschiedenen Symptomen die oben genannten Erkrankungen. Bei allen können unterschiedlich stark ausgeprägte Pathologien auftreten, jedoch sind die Pathologien in diesem Fall so komplex, dass sie in Gänze zu keinem der oben genannten Erkrankung alleine passen.

Interessant wäre z.B., ob die rezidivierende Einschmelzung der Hornhaut durch eine neurotrophe Keratopathie[8] oder eine Alakrimie oder Beides verursacht wurde. Die Therapie mit einem Nerve growth factor zeigte subjektiv eine leichte Verbesserung der Wundheilungsstörung der Augenoberfläche, konnte das Fortschreiten aber nicht aufhalten.

In diesem Fall ist von einer syndromalen Innervationsstörung oder fehlenden Nervenanlage im Bereich der Tränendrüsen sowie der Hornhaut auszugehen, da sich keine infektiöse Ursache finden lassen konnte und es trotzdem zu einem raschen Fortschreiten der Keratomalazie bis zur rezidivierenden Perforation kam.

Eine Darstellung der kornealen Nerven wäre in diesem Fall interessant. Wir versuchten es mit der konfokalen Mikroskopie. Die Darstellung war nicht möglich. Eine Möglichkeit corneale Nerven histologisch anzufärben konnten wir nicht finden.

Eine genetische Analyse kann wahrscheinlich die Diagnose des Krankheitsbildes weiter eingrenzen und ggf. wäre eine Therapieoptimierung möglich gewesen. Die genetische Untersuchung wurde jedoch abgelehnt.

Literatur:

[1] R. Lohmüller · A.-S. Gangloff · F. Wenzel · W. A. Lagrèze, Optikushypoplasie und septooptische Dysplasie, Ophthalmologie 2017 · 114:759–766

[2] Deeg, Ultraschalldiagnostik in Pädiatrie und Kinderchirurgie (ISBN 978-3-13-242466-1), © 2018 Georg Thieme Verlag KG

[3] T.Dietrich, ·A.B., Renner H., Helbig, I.M., Oberacher-Velten, Keratoconjunctivitis sicca und neurotrophe Keratopathie im Kindesalter Ursachen und Therapie, Ophthalmologie 2010 · 107:911–917

[4] Adams J, Schaaf CP. Diagnosis and genetics of alacrima. Clin Genet. 2018;94:54–60.

[5] J. M. Rohrbach, W. Lisch, B. Seitz, Die Hornhaut als Indikator für Systemerkrankungen, Ophthalmologie 2018 · 115:975–986

[6] S. Reichl, D. Böhringer, O. Richter, W. Lagrèze, T. Reinhard, Langzeitprognose der Peters-Anomalie, Ophthalmologie 2018 · 115:309–313

[7] Ramanath Bhandari, MD, Sara Ferri, MD, Beatrice Whittaker, MD, Margaret Liu, MD, and Douglas R. Lazzaro, MD, Peters Anomaly: Review of the Literature, Cornea Volume 30, Number 8, August 2011

[8] E. M. Messmer, Klinik und Diagnose der neurotrophen Keratopathie, Ophthalmologie 2019 · 116:120–126

49. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen in Kiel, 17./18. September 2021

Dr. Benjamin Roschinski
Klinik für Augenheilkunde
Universitätsklinikum Freiburg
79106 Freiburg
benjamin.roschinski@uniklinik-freiburg.de

Digitale Scans der Schnitte: www.pathofro.de
Benutzername: dop2021
Passwort: dop2021
Ordner: Benjamin Roschinski

Lymphomverdacht bei Laminin-332-Schleimhautpemphigoid

Klinik:

Eine bei uns bekannte 71-jährige Patientin stellte sich zur Verlaufskontrolle bei Schleimhautpemphigoid mit okulärer Beteiligung vor. Das linke Auge wurde aufgrund einer schmerzhaften Phthisis bulbi bei rubeotischem Sekundärglaukom nach gemischten Zentralarterien- und Zentralvenenverschluss 2016 enukleiert. Subjektiv bestand unter systemischer Therapie mit Mycophenolatmofetil sowie intensiver benetzender und immunmodulierender Lokalthherapie ein reizarmer Zustand am rechten Unicus-Auge, die Sehschärfe betrug 0,08 sc.

Makroskopischer und biomikroskopischer Befund:

Spaltlampenmikroskopisch zeigte sich lediglich eine geringe Aktivität des Schleimhautpemphigoids am rechten Auge. Als Zufallsbefund wurde jedoch am rechten, temporalen Oberlid ein ca. 8x10mm großer, asymptomatischer, verschieblicher, subdermaler Knoten festgestellt. Wir gingen a.e. von einer benignen Veränderung aus, weshalb zunächst Verlaufskontrollen empfohlen wurden.

Weiterer Verlauf:

Zwei Monate später erfolgte eine eilige Überweisung bei rasch größenprogredientem Tumor am rechten Oberlid, nun auf 1,5 cm Durchmesser. Der Knoten war nicht mehr verschieblich und wir stellten eine Infiltration des Tarsus fest. Eine Rötung oder Überwärmung bestand nicht. Wir planten daraufhin eine Tumorexzision in Vollnarkose. Intraoperativ zeigten sich zwei Tumore. Der eine deutlich größere Tumor lag subkutan, der mediale Anteil zwischen der Levatoraponeurose und der Bindehaut bzw. dem Müllermuskel eingebettet. Zusätzlich stellte sich ein kleinerer angrenzender Tumor dar. Aufgrund einer R1-Situation erfolgten zwei Nachresektionen und eine Defektdeckung mittels Cutler-Beard Plastik.



Adjuvant erfolgte zudem eine Radiatio des Tumorbettes mit 45 Gy Gesamtdosis a 1,8 Gy Einzeldosis.

Histopathologischer Befund:

Nach Formalin-Fixierung zeigte sich ein 17x15x7 mm großer, derber, homogener weißlicher Tumor mit zusätzlichem kleinem bräunlichem 2x Stecknadelkopf großem Gewebestück. Es lagen auffallend viele Mitosen und Apoptosen vor. Der kleine Tumor bestand aus lockerem Mikroskopisch sahen wir ein knotiges Präparat bestehend aus zahlreichen Zellen mit hyperchromatischen, relativ monomorphen Zellkernen durchsetzt von teils vaskularisierten kurzen

bindegewebigen Septen, nur stellenweise umgeben von bindegewebigem Stroma. Bindegewebe, Lymphozyten sowie Plasmazellen und vielen Kapillaren umgeben von einer fetthaltigen, granulomatösen Entzündung. Bei dem kleinen Tumor handelte es sich am ehesten um ein pyogenes Granulom mit Fettgranulom. Aufgrund des histopathologischen Befundes bestand initial bei dem größeren Tumor der dringende V.a. ein diffus großzelliges B-Zelllymphom woraufhin die Diagnostik im Institut für klinische Pathologie der Universitätsklinik Freiburg fortgeführt wurde.

Lymphozytäre Marker zeigten sich dabei jedoch größtenteils negativ (CD3, CD19, CD20, CD30). Die Positivität für Ki67/MIB-1 lag bei >85% und c-Myc bei >75%. Hingegen zeigte sich eine deutliche Expression von Chromogranin, CD56 (neurales Zelladhäsionsmolekül 1) und EMA (epithelial membrane antigen). Panzytokeratin zeigte sich punktuell anfärbbar. Synaptophysin war lediglich im Randbereich schwach positiv. TTF1 (thyroidaler Transkriptionsfaktor 1 – Abgrenzungsmerkmal zum kleinzelligen Bronchialkarzinom) und CK20 waren immunhistochemisch nicht nachweisbar.

Diagnose:

Neuroendokriner Tumor vereinbar mit CK20-negativem Merkel-Zell-Karzinom

Diskussion:

Das Merkel-Zell-Karzinom ist ein neuroendokriner Hauttumor, der sich meistens im Kopf-Halsbereich manifestiert (>40%¹). Dennoch tritt er periokulär in nur 2,5% aller Fälle deutlich seltener auf². Mit einer durchschnittlichen Inzidenz in Europa von 0,13/100 000 ist diese Tumorentität den seltenen Erkrankungen zuzuordnen. Als gefährdetste Risikogruppe gelten UV-belastete, immunsupprimierte, ältere Kaukasier *innen³. Das mittlere Durchschnittsalter bei Erstdiagnose eines Merkel-Zell-Karzinoms beträgt 76 bzw. 70 Lebensjahre^{1,4}.

In ca. 80% der Fälle liegt bei den erkrankten Personen eine Infektion mit dem Merkel-Zell-Polyomavirus vor. Polyomaviren sind DNA-Viren, welche häufig eine latente Infektion verursachen und dessen Durchseuchungsrate in der Allgemeinbevölkerung bei durchschnittlich 88% liegt. Aufgrund der hohen Seropositivität und der jedoch sehr geringen Inzidenz des Merkel-Zell-Karzinoms geht man derzeit nicht nur von einer virus-bedingten, sondern multifaktoriellen Tumorphogenese aus³. Zudem spricht die höchste Inzidenz von Polyomavirus negativen Merkel-Zell-Karzinomen in Australien -allerdings meist ohne Nachweis UV-assoziiertes molekulargenetischer Veränderungen- in den meisten Fällen für UV-Strahlen als Hauptrisikofaktor². Als weiteres Abgrenzungsmerkmal wurde bei den Polyomavirus negativen Merkel-Zell-Karzinomen ein schneller Tumorprogress und eine höhere Letalität festgestellt am ehesten durch eine vermehrte mutationsbedingte Inaktivierung von p53/Rb1⁵.

Klinisch imponiert das Merkel-Zell-Karzinom als eine asymptomatische, schnell größenprogrediente, rötlich bzw. bläulich-violette Schwellung. Histopathologisch kann das Malignom der Gruppe der kleinen, bläulich, runden Tumorerkrankungen zugeordnet werden. Daher sollte –wie auch in unserem Fall- immunhistochemisch eine Abklärung der wichtigsten Differentialdiagnosen wie z.B. ein kutanes Lymphom oder metastasiertes kleinzelliges Bronchialkarzinom durchgeführt werden. Als klassischer Marker für ein Merkel-Zell-Karzinom wird CK20 betrachtet. Jedoch zeigen auch knapp 10% keine CK20 Expression⁶. Deswegen werden auch diverse andere Marker wie neuronenspezifische Enolase, Chromogranin A, CD56 oder das Huntingtin-interacting Protein 1, ein antiapoptotisches Protein genutzt bzw. neue Marker validiert, um ein Merkel-Zell-Karzinom abzugrenzen^{3,6}.

Als Therapiemittel der ersten Wahl wird die vollständige chirurgische Tumorexzision angesehen. In Anbetracht des hohen Risikos für lokoregionäre Hautmetastasen wird ein Sicherheitsrand je nach Lokalität von 1-3 cm empfohlen. Zusätzlich wird aufgrund der frühen lymphogenen Metastasierung, unabhängig von der Operabilität, eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie angestrebt, da ein positiver Befund mit einer signifikant reduzierten 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit einhergeht (88% vs. 57%). Studiendaten konnten zeigen, dass eine adjuvante Bestrahlung des Primariusgebietes das Langzeitüberleben der Merzellkarzinom-Patient*innen verlängert, weswegen die Therapie postoperativ empfohlen wird³.

Mit der Entwicklung und Erforschung der PD-L1 Antikörper (programmed cell death 1 ligand 1) kam es zu einem Wechsel in der Therapie der ersten Wahl bei inoperablen Tumoren. Die Chemotherapie wurde durch die Antikörper basierte Therapie mit z.B. Avelumab, Nivolumab oder Pembrolizumab abgelöst. Hierbei war nicht zwingend die bessere Ansprechrage, sondern die signifikante Verlängerung des Langzeiterfolgers ausschlaggebend (5-10 Monate vs. > 40 Monate)^{7,8}.

Die **5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit** bei Merkel-Zell-Karzinom Patient*innen ist je nach Tumorstadium der AJCC deutlich unterschiedlich. So hat ein/e Patient*in mit einem kleinen Tumor unter 2 cm (Stadium 1) eine Fünfjahresüberlebensrate von ca. 66-75%. Im Stadium 2 mit einem Tumor >2cm und je nach lokaler Gewebeeinfiltration eine Wahrscheinlichkeit von 50-60%. Sind Lymphknotenmetastasen befallen (Stadium 3) oder schon andere Tochtergeschwülste aufgetreten (Stadium 4) so sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit auf durchschnittlich 42-52% bzw. ca. 17-18%⁴.

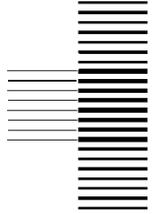
Gemäß der AMWF-Leitlinie für Merkel-Zell-Karzinome werden innerhalb der ersten beiden Jahre alle drei Monate Tumornachsorgekontrollen inklusive palpatorischer und sonografischer Kontrollen der regionären Lymphknotenstationen empfohlen. Je nach Ergebnis der Sentinel-Lymphknotenbiopsie wurde sich zusätzlich für drei- bzw. zwölfmonatige (positiver bzw. negativer Befund) Verlaufskontrollen mittels Schnittbildverfahren wie ¹⁸F-FDG-PET/CT oder Schädel-CT/MRT ausgesprochen. Danach sollte der bzw. die Patient*innen bis zum fünften Jahr zunächst weitere halbjährliche Nachuntersuchungen angeboten werden. Bei positiven Schildwächterlymphknoten auch mit halbjährlicher Schnittbildgebung. Letztlich sollen die Patient*innen ebenso zu eigenständigen, lebenslangen Selbstkontrollen der tumorumgebenden Haut motiviert werden⁴. Neuerdings wurde hinsichtlich der Nachsorgeuntersuchungen festgestellt, dass bei Merkel-Zell-Polyomavirus befallenen Tumorpatient*innen eine Änderung des Antikörpertiters gegen die Virusproteine der Früherkennung eines Rezidivs dienen kann⁹. Diesem Verfahren scheint allerdings, die Untersuchung auf Mikro-RNA 375 überlegen. In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass diese RNA *virusunabhängig* bei der prognostischen Einschätzung und Früherkennung hilfreich sein kann¹⁰⁻¹².

Zusammenfassend präsentieren wir eine ungewöhnliche Variante eines Merkelzellkarzinoms des Oberlides mit partiell subaponeurotisch gelegenen Tumoranteil an einem Unicus-Auge bei systemischer und lokaler, medikamentöser Immunsuppression aufgrund eines Schleimhautpemphigoids.

Literatur:

1. Harms KL, Healy MA, Nghiem P, et al. Analysis of Prognostic Factors from 9387 Merkel Cell Carcinoma Cases Forms the Basis for the New 8th Edition AJCC Staging System. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(11):3564-3571. doi:10.1245/s10434-016-5266-4
2. North VS, Habib LA, Yoon MK. Merkel cell carcinoma of the eyelid: A review. *Surv Ophthalmol.* 2019;64(5):659-667. doi:10.1016/j.survophthal.2019.03.002
3. Drusio C, Becker JC, Schadendorf D, Ugurel S. Merkelzellkarzinom. *Hautarzt.* 2019;70(3):215-227. doi:10.1007/s00105-019-4360-5
4. Becker JC, Eigentler T, Frerich B, et al. S2k - Leitlinie - Merkelzellkarzinom (MZK, MCC, neuroendokrines Karzinom der Haut) – S2k-Guideline Merkel Cell Carcinoma (MCC, Neuroendocrine Carcinoma of the Skin) – Update 2018.
5. Moshiri AS, Doumani R, Yelistratova L, et al. Polyomavirus-Negative Merkel Cell Carcinoma: A More Aggressive Subtype Based on Analysis of 282 Cases Using Multimodal Tumor Virus Detection. *Journal of Investigative Dermatology.* 2017;137(4):819-827. doi:10.1016/j.jid.2016.10.028
6. Kervarrec T, Tallet A, Miquelstorena-Standley E, et al. Diagnostic accuracy of a panel of immunohistochemical and molecular markers to distinguish Merkel cell carcinoma from other neuroendocrine carcinomas. *Mod Pathol.* 2019;32(4):499-510. doi:10.1038/s41379-018-0155-y

7. Cowey CL, Mahnke L, Espirito J, Helwig C, Oksen D, Bharmal M. Real-world treatment outcomes in patients with metastatic Merkel cell carcinoma treated with chemotherapy in the USA. *Future Oncology*. 2017;13(19):1699-1710. doi:10.2217/fo-2017-0187
8. D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma: long-term data and biomarker analyses from the single-arm phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):e000674. doi:10.1136/jitc-2020-000674
9. Paulson KG, Lewis CW, Redman MW, et al. Viral oncoprotein antibodies as a marker for recurrence of Merkel cell carcinoma: A prospective validation study: Viral Oncoprotein Antibodies in MCC. *Cancer*. 2017;123(8):1464-1474. doi:10.1002/cncr.30475
10. Renwick N, Cekan P, Masry PA, et al. Multicolor microRNA FISH effectively differentiates tumor types. *J Clin Invest*. 2013;123(6):2694-2702. doi:10.1172/JCI68760
11. Xie H, Lee L, Caramuta S, et al. MicroRNA Expression Patterns Related to Merkel Cell Polyomavirus Infection in Human Merkel Cell Carcinoma. *J Invest Dermatol*. 2014;134(2):507-517. doi:10.1038/jid.2013.355
12. Fan K, Ritter C, Nghiem P, et al. Circulating Cell-Free miR-375 as Surrogate Marker of Tumor Burden in Merkel Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2018;24(23):5873-5882. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-1184



**49. Jahrestagung der
Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)
Kiel, 17.-18. September 2021**

Julia Weller

Ophthalmopathologie-Nr. 53791

Rezidivierendes Papillom am Tränenpüktchen?

Anamnese

Ein 30-jähriger Patient stellte sich im Februar 2019 aufgrund einer nodulären Läsion am Unterlid vor, der ihm vor 3 Wochen aufgefallen sei. Die ophthalmologische Eigenanamnese war bezüglich Vorerkrankungen und Operationen unauffällig. Allgemeinerkrankungen sowie eine regelmäßige Einnahme von Medikamenten wurden verneint.

Klinische Befunde

Die Refraktometrie ergab einen symmetrischen geringen Astigmatismus, mit Korrektur wurde ein Visus von 1,0 beidseits erreicht. Die Tonometrie zeigte beidseits einen normwertigen Intraokulardruck. Bei der Spaltlampenuntersuchung imponierte am linken Unterlid im Bereich des unteren Punctum lacrimale ein nodulärer prominenter Prozess, dessen Oberfläche glatt erschien und von zahlreichen feinen Gefäßen durchzogen war. Die Öffnung des Tränenpüktchens war nicht verlegt, auf Druck konnte keine Sekretion festgestellt werden. Der übrige vordere und hintere Augenabschnitt stellte sich unauffällig dar.

Verlauf

Der Patient wünschte die Entfernung des Unterlidtumors, der klinisch als „Papillom“ eingeordnet wurde. Die lidkantenparallele Exzision erfolgte komplikationslos in Lokalanästhesie.

Im Juni 2021 stellte sich der Patient erneut vor und berichtete über einen erneuten Knoten im Bereich des Unterlids. Diesen Prozess habe er seit ca. einem Jahr bemerkt und mit „Calendula Essenz“ topisch ohne Erfolg behandelt. Eine subjektive Beeinträchtigung hierdurch bestand nicht, aber der Patient wünschte aufgrund des Rezidivs eine Entfernung.

Bei der Spaltlampenuntersuchung zeigte sich ein nodulärer Prozess, der sich klinisch ähnlich wie die initiale Läsion von 2019 darstellte: Die Oberfläche war glatt und es zeigten sich durchscheinende Gefäße. Es erfolgte eine erneute Exzision des Tumors in Lokalanästhesie.



Makroskopischer Befund:

Weißliches Gewebstück, Maße 3 x 3 x 2 mm
Färbung: HE

Mikroskopischer Befund

Lichtmikroskopisch (HE-Färbung) zeigt sich ein kleines rundliches Gewebstück, das von einem mehrschichtigen, nicht-verhornenden Plattenepithel bedeckt ist, das dem Epithel der Canaliculi gleicht. Subepithelial zeigt sich lockeres kollagenes Bindegewebe, das zahlreiche Gefäßanschnitte enthält. Eine Papillomatose ist auf den Schnitten nicht ersichtlich.

Histopathologische Diagnose

Rezidivierender Prolaps des unteren Tränenpünktchens

Diskussion

Ein Prolaps des Tränenpünktchens ist eine seltene Differentialdiagnose eines peripunktalen prominenten Prozesses. Klinisch lässt ein Tränenpünktchenprolaps aufgrund der zahlreichen durchscheinenden Gefäße an ein Papillom denken. Es lässt sich durch die glatte Oberfläche von einem Papillom unterscheiden, das eine blumenkohlartige/papillomatöse Oberfläche aufweist.

Differentialdiagnostisch müssen bei einer peripunktalen Raumforderung verschiedene Entitäten berücksichtigt werden. Die häufigste Diagnose eines peripunktalen Tumors ist der melanozytäre Nävus, andere Differentialdiagnosen sind Papillome, pyogene Granulome, Onkozytome, Epitheleinschlusszysten und Hydrozystome.^{1,2}

Tränenpünktchentumore sind in der Regel benigne: Nair et al fand nur 3 maligne Läsionen unter den 50 Fällen, davon 2 Talgdrüsenkarzinome und ein Plattenepithelkarzinom.² Die Rezidivrate war in der Serie von Rumelt et al gering, mit einem Rezidiv bei 14 Fällen.¹ Die peripunktalen Tumore sind häufiger am unteren Tränenpünktchen lokalisiert, was durch eine höhere Exposition gegenüber UV-Strahlung und anderen Triggern erklärt werden könnte.²

Eine sekundäre Beteiligung der Punctum/Canaliculus-Region durch Lidtumore, z.B. Basalzellkarzinome, wird hingegen häufiger beobachtet, und stellt den Lidchirurgen vor die Herausforderung, eine vollständige Tumorsektion zu erreichen ohne die Tränenabflusswege zu „opfern“. Auf der anderen Seite kann eine intrakanalikuläre Raumforderung (z.B. ein pyogenes Granulom, aber auch maligne Läsionen) durch das Punctum an die Oberfläche proliferieren, so dass eine sorgfältige Untersuchung diesbezüglich mittels Inspektion/Palpation/Sondierung und gegebenenfalls Bildgebung obligat ist.

Das häufigste Symptom in der Fallserie (n=14) von Rumelt et al war eine Oberflächenirritation durch die prominente Läsion; z.T. waren die Patienten aber asymptomatisch wie bei unserem Fall.¹ Interessanterweise hatte kein Patient dieser Fallserie eine störende Epiphora angegeben. Im Gegensatz dazu wurde in der bislang größten Fallserie zu peripunktalen Tumoren (n=50) von Nair et al der kosmetische Aspekt/Raumforderung (82%) als häufigster Grund für die Augenarztkonsultation angegeben, gefolgt von Epiphora (48%) und Fremdkörpergefühl (16%).²

Ishikawa et al untersuchte systematisch das Tränenabflusssystem bei fünf Patienten mit einem peripunktalen Tumor mittels Sondierung, Dakryoendoskopie und Vorderabschnitts-OCT-Messung des Tränenmeniskus.³ Es wurde weder eine Tränenwegsstenose noch ein erhöhter Tränenmeniskus im Seitenvergleich zum gesunden Auge gefunden.

Bucher et al beschrieb einen Tränenpünktchenprolaps bei einer 70-jährigen Patientin, die ein starkes Fremdkörpergefühl hierdurch verspürte, so dass eine Exzision erfolgte.⁴ Die Histologie zeigte einen subepithelialen amelanotischen Nävus innerhalb des prolabierte Punctumgewebes. Bei unserem Patienten wurde keine primäre Raumforderung gefunden, die den Prolaps begünstigen könnte. Die Ursache für den Prolaps sowie das Rezidiv sind unklar.

Bei Tränenpünktchentumoren muss im Gegensatz zu anderen Lidtumoren berücksichtigt werden, dass eine Ausbreitung entlang der Canaliculi in die Tiefe erfolgen kann, was bei der Indikationsstellung zur Exzision berücksichtigt werden sollte.

Da ein Tränenpünktchenprolaps benigne und harmlos ist, ist eine Exzision nicht zwingend indiziert. Wenn die Exzision aufgrund einer Oberflächenirritation oder aus kosmetischen Gründen erfolgt, muss über eine Schädigung des Tränenabflusssystems mit möglicher postoperativer Epiphora aufgeklärt werden.

Das Einsetzen einer postoperativen Intubation (monokanalikulär) kann erwogen werden. Nair et al berichtete, dass in 42% der Fälle im Rahmen der Exzision ein Mini-Monoka-Stent eingesetzt wurde, in 58% nicht. Nur in einem Fall kam es postoperativ zu einer Punctum-Stenose, die mit einer Epiphora einherging.²

Bei unserem Patienten erfolgte keine Tränenwegsschienung, da klinisch von einem oberflächlichen, tränenpüktchen-nahen Papillom ausgegangen werden. Der Patient klagte jedoch postoperativ nicht über eine störende Epiphora, das Punctum stellte sich offen dar.

Zusammenfassend ist ein peripunktaler Tumor ein seltener, in der Literatur wenig beachteter Prozess, der in der Regel benigne Entitäten umfasst.

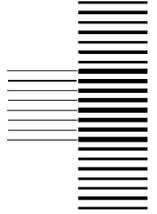
Referenzen

[1] Rumelt S, Pe'er J, Rubin PA. *The clinicopathological spectrum of benign peripunctal tumours. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005 Feb;243(2):113-9.

[2] Nair AG, Mukherjee B, Kamal S, Singh S, Alam MS, Nisar SP, Koka K, Gopinathan I. *Peripunctal Mass Lesions: Clinicopathological Analysis and Surgical Outcomes-A Multicentric Series. Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2021 Jul 19. Epub ahead of print.

[3] Ishikawa E, Sabundayo MS, Kono S, Kakizaki H, Takahashi Y. *Patency of the lacrimal drainage system in patients with a peripunctal tumour. Orbit.* 2020 Apr;39(2):102-106.

[4] Bucher F, Fries JW, Hos D, Koch KR, Cursiefen C, Heindl LM. *Prolaps des oberen Tränenpüktchens [Prolapse of the upper lacrimal punctum]. Ophthalmologe.* 2015 Sep;112(9):788-90.



**49. Jahrestagung der
Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)
Kiel, 17.-18. September 2021**

Kira Steinhorst

Ophthalmopathologie-Nr. 53559

Wenn der Mikrobiologe seinen eigenen Befunden nicht traut...

Anamnese

Ein 71-jähriger Patient stellte sich mit einem älteren persistierenden Ulcus corneae am rechten Auge vor. Der Patient berichtete über seit vier Wochen bestehendem Brennen und Rötung am rechten Auge, insgesamt habe er seit der Katarakt-Operation vor ca. 5 Monaten Beschwerden an dem betroffenen Auge. Extern war er bereits zwei Wochen lang bei Verdacht auf ein neurotrophes Ulcus herpetischer Genese topisch mit Ganciclovir Gel, Ofloxacin AT und Dexpanthenol AS behandelt worden. Bei fehlendem Ansprechen war extern die Therapie um Voriconazol AT und Tabletten ergänzt worden. Im extern durchgeführten Abstrich war kein Keimnachweis gelungen.

Klinische Befunde

Bei Erstvorstellung in unserer Klinik betrug der Visus am betroffenen rechten Auge ohne Korrektur 1/25 LT und der Intraokulardruck 15 mm Hg applanatorisch. In der klinischen Untersuchung zeigte sich eine verminderte Hornhautsensibilität. Spaltlampenmikroskopisch zeigte sich ein mittelperipher gelegenes Ulcus corneae (horizontal 2,0 x vertikal 2,4 mm) mit einem geringen, eher inaktiven Infiltrat, Vorderkammer-Zellen und einer Vernarbung peripher.

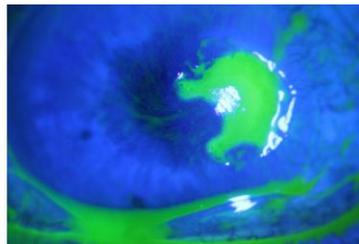
Verlauf

Es wurde zunächst eine konservative Therapie mit lokal Ofloxacin AT, autologen Serum AT und intensiver pflegender Therapie sowie systemisch Aciclovir Tabletten initiiert. Im durchgeführten Hornhaut-Scraping konnten kulturell und in der PCR weder Bakterien noch Pilze nachgewiesen werden. Unter der konservativen Therapie entwickelten sich im weiteren stationären Verlauf Infiltrate nach peripher und das Ulcus persistierte. Es wurde eine lamelläre Keratoplastik durchgeführt und Proben des dabei gewonnenen Hornhautexzidats für mikrobiologische, virologische und histologische Untersuchungen eingeschickt. Die mikrobiologischen/virologischen Untersuchungen blieben negativ für Pilze, Viren und Bakterien.

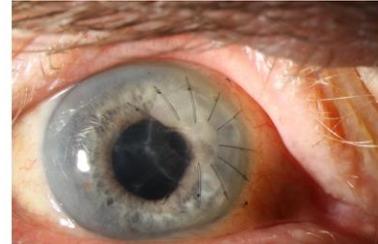
Bei Aufnahme:



Fluoreszeinfärbung



Nach lamellärer Keratoplastik



Weiterer Verlauf

In der histologischen Untersuchung gelang schließlich der Nachweis von Pilzhyphen im Hornhaut-Exzidat. Es erfolgte eine DNA-Extraktion aus dem Paraffinblock und der Nachweis von *Oxyporus corticola* in der PCR. Auf erneute Nachfrage gaben die Mikrobiologen an, dass in der initialen Pilz-PCR aus dem Hornhautausstrich ebenfalls bereits *Oxyporus corticola* nachgewiesen worden war. Der Befund war jedoch als Kontaminationsbefund verworfen und der Augenklinik nicht mitgeteilt worden.

Obwohl klinisch zu diesem Zeitpunkt keinerlei sichtbare Entzündungsreaktion vorlag, wurde eine systemische und lokale antimykotische Therapie mit Voriconazol angesetzt. Hierunter zeigte sich ein stabiler Lokalbefund, jedoch stiegen die Nierenparameter bei vorbestehender chronischer Niereninsuffizienz an und zwangen zum Absetzen der systemischen antimykotischen Therapie mit Voriconazol.

Im weiteren postoperativen Verlauf imponierten winzige punktförmige Ablagerungen des verbleibenden tiefen Stromas der Wirtshornhaut am Transplantatrand. Diese klärten im weiteren Verlauf etwas auf, blieben jedoch bestehen und zeigten sich im Verlauf eher stabil.

Bei den weiteren ambulanten Kontrollen zeigte sich längerfristig ein stabiler Befund, sodass wir die lokale antimykotische Therapie mit Voriconazol AT schließlich absetzten und lediglich die pflegende Therapie mit Tränenersatzmitteln fortsetzten. Auch hierunter zeigte sich der Befund weiterhin stabil, ohne Hinweis auf eine Exazerbation bzw. ein Rezidiv der mykotischen Keratitis. Der Visus verbesserte sich von Fingerzeichen am Tag der Entlassung im weiteren Verlauf auf zuletzt 1/20 LT ohne Korrektur.

Makroskopischer Befund:

Zwei Hornhautfragmente, 3 x 1,5 x 1 mm, 2 x 2 x 1 mm, Färbung: PAS

Mikroskopischer Befund

Lichtmikroskopisch (PAS-Färbung) zeigt sich das vorliegende lamelläre Hornhautexzidat partiell von Hornhautepithel bedeckt, z. T. ist das Epithel bullös von der Unterlage abgehoben. Die Bowman-Lamelle ist auf den vorliegenden Schnitten erhalten. Es zeigen sich keine Anschnitte von Descemetmembran oder Endothelzellen. Im Bereich des Hornhautstromas zeigen sich deutliche PAS-positive Pilzstrukturen, i. S. von Hyphen/Pseudohyphen. Zum Teil zeigen sich kugelige Pilzstrukturen (DD: schräg angeschnittene Pilzhyphen). Diese Pilzstrukturen reichen bis an den chirurgischen Schnitttrand. Die erfolgte GMS-Färbung ist positiv im Bereich der Pilzstrukturen.

Histopathologische Diagnose

Chronische Keratitis mit Nachweis von *Oxyporus corticola* im Hornhautscheibchen

Diskussion

Mykotische Keratitiden stellen eine seltene, aber wichtige Differentialdiagnose von Hornhautentzündungen dar, die schwierig zu behandeln sind. Häufige Spezies in Deutschland sind Fusarien, *Candida* und *Aspergillen*.¹ In den letzten Jahren wurden auch zunehmend seltenere Pilz-Spezies im Rahmen von Keratitiden nachgewiesen, z.B. *Paecilomyces lilacinus*² oder *Scedosporium apiospermum* [Galimi, DOP 2019].

Der hier gezeigte Fall weist zwei Besonderheiten auf:

1) Der gefundene Pilz (*Oxyporus corticola*) wurde bislang noch nicht als humanpathogen beschrieben. Daher ist fraglich inwiefern der Pilz in unserem Fall überhaupt als pathogen einzustufen ist. Obwohl der Patient nach der erfolgten lamellären Keratoplastik mit Steroiden behandelt worden war, kam es nicht - wie sonst häufig bei unerkannten mykotischen Keratitiden - zu einer Exazerbation der Keratitis. Auch die im Verlauf verabreichte topische antimykotische Therapie änderte nichts am Befund. Es ist möglich, dass die primäre Infektion keine Pilzinfektion war, sondern dass die Pilzbesiedlung sekundär bei einem über längere Zeit bestehenden Ulcus erfolgt ist. Eine Aussage, ob eine antimykotische Therapie hier indiziert ist, bleibt fraglich. Es gibt in der Literatur keine Angaben, welche antimykotische Therapie bei *Oxyporus* wirkt. *Oxyporus corticola* (Rinden-Scharfporling) gehört zu der Gruppe der Basidiomycetes (Ständerpilze) und ist typischerweise auf abgestorbenem Holz/Pflanzenmaterial zu finden.^{3,4} In der Veterinärmedizin wurden bislang zwei Infektionen bei Hunden publiziert.^{3,5} Bei einem deutschen Schäferhund wurde eine Osteomyelitis mit Dissemination in multiple Organe und bei einem Beagle eine generalisierte Lymphadenopathie im Rahmen einer *Oxyporus corticola*-Infektion beschrieben. Die Risikofaktoren für eine Infektion mit *Oxyporus corticola* sind unbekannt.⁵ Unser Patient hatte multiple Vorerkrankungen (COPD, Z.n. NTX bei Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz), sodass von einer verminderten Immunkompetenz auszugehen ist. Bezüglich der Therapie von *Oxyporus corticola* gibt es keine

Empfehlungen. In den veterinärmedizinischen Berichten wurde unter Terbinafin-Hydrochlorid eine Verschlechterung und unter Itraconazol eine vorübergehende Stabilisierung des Befundes beschrieben.³ In vitro wurde eine niedrige minimale Hemmkonzentration von Amphotericin-B, 5-Fluorcytosin, Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol bei einer Gruppe von verschiedenen anderen Basidiomyceten aus humanen Proben gefunden.⁶ Wir entschieden uns für eine topische Therapie mit Voriconazol AT, da das Epithel geschlossen war. Für eine topische Therapie mit Amphotericin AT ist eine Abrasio erforderlich, da das Amphotericin aufgrund seiner großen Molekülgröße nicht transepithelial in das Stroma penetrieren kann.⁷ Wir entschieden uns gegen eine Abrasio corneae, da wir nach der langwierigen Vorgeschichte mit chronischen Wundheilungsproblemen keinen erneute Epitheldefekt auf dem Transplantat induzieren wollten.

2) Obwohl die Mikrobiologen die Spezies bereits in der PCR-Untersuchung aus dem Hornhautscraping-Material nachgewiesen hatten, wurde uns dieser Befund initial nicht mitgeteilt, sondern als Kontaminations-Befund verworfen. Erst nachdem histologisch eindeutige Pilzstrukturen zu sehen waren und eine erneute PCR aus dem eingeschmolzenen Paraffinblock den gleichen Erreger ergab, wurde der Befund weitergegeben. Dies zeigt erneut die Bedeutung der histopathologischen Diagnostik zur Diagnose- und Qualitätssicherung.

Referenzen

[1] Roth M, Daas L, Renner-Wilde A et al. *The German keratomycosis registry: initial results of a multicenter survey*. Ophthalmologie. 2019 Feb; 116(10):957-966.

[2] Hübner L, Tourtas T, Weller J. *Kontaktlinsenassoziierte oberflächliche stromale Keratitis durch Paecilomyces lilacinus [Contact lens-associated superficial stromal keratitis caused by Paecilomyces lilacinus]*. Ophthalmologie. 2021 Feb;118(2):180-183.

[3] Brockus CW, Myers RK, Crandell JM, Suttons DA, Wickes BL, Nakasone KK. *Disseminated Oxyporus corticola infection in a German shepherd dog*. Medical Mycology, 2009 December; 47, 862-868.

[4] Greer DL. *Basidiomycetes as agents of human infections: a review*. Mycopathologia, 1978. Vol. 65: 133-139.

[5] Miller SA, Roth-Johnson L, Kania SA, Bemis DA. *Isolation and sequence-based identification of Oxyporus corticola from a dog with generalized lymphadenopathy*. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation. 2012; 24(1): 178-181.

[6] Gonzales GM, Sutton DA, Thompson E, Tijerina R, Rinaldi MG. *In Vitro Activities of Approved and Investigational Antifungal Agents against 44 Clinical Isolates of Basidiomycetous Fungi*. Antimicrobial Agents Chemotherapy. 2001 Feb; 45(2): 633-635.

[7] Behrens-Baumann W, Finis D, MacKenzie C, Roth M, Geerling G. *Keratomykose – Therapiestandards und aktuelle Entwicklungen [Keratomycosis – Therapy Standards and New Developments]*. Klinische Monatsblätter Augenheilkunde. 2015; 232: 754-764.

Ein klinischer „Hingucker“: Choristom in ungewöhnlicher Lokalisation

Vorgeschichte

Ein 26-jähriger männlicher Patient stellt sich mit trockenen Augen und Blepharitis vor. In der Vorgeschichte ist eine Lid- und Gesichtsdermatitis bekannt. Bei der ophthalmologischen Untersuchung findet sich als Zufallsbefund im Bereich des Tarsus / inferioren Fornix links eine nicht druckdolente, feste Plaque (6 x 3 mm) mit Lanugohaaren auf der Oberfläche der Läsion. Dem Patienten war die Läsion selber nie aufgefallen, da sie nur unter Ektropionierung sichtbar ist. Zur weiteren Abklärung erfolgt eine Probenbiopsie.

Histopathologischer Befund

Makroskopischer Befund

Eine Biopsie, bis 2 mm messend.

Mikroskopischer Befund

Die Histologie zeigt ein von dysplasiefreier Konjunktiva bedecktes Weichteilbiopsat. Subkonjunktival findet sich Aggregat von Vellushaaren und Haarfollikeln mit geringer chronischer Begleitentzündung. Zudem Nachweis von spärlich Talgdrüsen- und Tränendrüsenngewebe.

Diagnose: Choristom der tarsalen Konjunktiva

Hintergrund und Diskussion

Choristome sind gutartige angeborene Läsionen, welche reife Gewebselemente an abnormaler Lokalisation enthalten. Ursprung sind kleine pluripotente Zellreste, welche in verschiedene reife Gewebselemente differenzieren. Im Bereich der Konjunktiva sind Choristome sehr selten, sie finden sich überwiegend bei Kindern und sind meistens epibulbar innerhalb der Sklera lokalisiert. [1-3]. Choristome der tarsalen Konjunktiva sind sehr selten. In der Literatur sind lediglich zwei tarsale Choristome dokumentiert, das eine enthält Knochen, das andere Tränendrüsenngewebe [4, 5]. Bezüglich der Nomenklatur müssen Choristome von Hamartomen abgegrenzt werden. Beide Entitäten beinhalten reife Gewebselemente, welche aus pluripotenten Zellresten hervorgehen: die reifen Gewebselemente sind bei Hamartomen ortstypisch, während sie sich bei Choristomen an abnormaler Lokalisation befinden [6, 7]. In unserem Fall spräche das Vorliegen von Talg- und Tränendrüsenngewebe für eine hamartomatöse Läsion, während das Vorliegen der Vellushaare der

Definition eine Choristoms entspräche. Ob die Abgrenzung von Choristomen und Hamartomen sinnvoll ist, ist zu diskutieren

Während tarsale Choristome in der Literatur nur vereinzelt dokumentiert sind, gibt es einige Fallbeschreibungen zu ektopen Zilien. Die meisten ektopen Zilien wurden jedoch im Bereich der Epidermis beschrieben und enthalten telogenes Haar [8-10]. Weiterhin abzugrenzen sind inverse Zilien, welche zwar konjunktival lokalisiert sind, aber einen klaren Bezug zur Lidkante und eine deutliche Entzündungsreaktion aufwiesen [11]. Eindeutig tarsal lokalisierte ektopye Zilien, mit einer vergleichbaren Makroskopie zu unserem Fall, wurden lediglich in drei Fallbeschreibungen dokumentiert [12-14]. Die Beschreibungen enthielten allerdings lediglich klinische Photographien ohne eine histologische Diagnosesicherung.

Zusammenfassend ist diese Fallbeschreibung nach unserem Erachten die erste histologische Dokumentation ein konjunktivalen Choristoms, welches Vellushaare sowie spärliches Talg- und Tränendrüsen-gewebe enthält. Hervorzuheben ist, dass bereits die klinische Untersuchung wegweisend ist. Durch die Identifikation von umschriebenen Lanugohaaren kann ein Choristom vermutet werden. Eine kleine Biopsie im Anschluss kann die Verdachtsdiagnose bestätigen. Eine komplette Exzision, welche möglicherweise ein Entropium zur Folge hätte, ist nicht nötig und kann somit vermieden werden.

Literatur

1. Shields, C.L., et al., *Clinical Features Differentiating Benign From Malignant Conjunctival Tumors in Children*. JAMA Ophthalmol, 2017. **135**(3): p. 215-224.
2. Shields, C.L., et al., *Conjunctival Tumors in 5002 Cases. Comparative Analysis of Benign Versus Malignant Counterparts. The 2016 James D. Allen Lecture*. Am J Ophthalmol, 2017. **173**: p. 106-133.
3. Pokorny, K.S., et al., *Epibulbar choristomas containing lacrimal tissue. Clinical distinction from dermoids and histologic evidence of an origin from the palpebral lobe*. Ophthalmology, 1987. **94**(10): p. 1249-57.
4. Chan, S. and C.M. Stewart, *Epibulbar Osseous Choristoma: A Rare Find in the Superior Conjunctival Tarsal Plate of the Upper Eyelid*. Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2020. **36**(2): p. e34-e36.
5. Sim, K.T. and S.C. Sullivan, *Aberrant lacrimal gland within the tarsal plate presenting as hyperlacrimation*. Eye (Lond), 1999. **13 (Pt 4)**: p. 591-3.
6. Milman, T., et al., *Lacrimal Gland Hamartoma (Formerly Termed Dacryoadenoma)*. Am J Ophthalmol, 2020. **217**: p. 189-197.
7. Font, R.L. and A.P. Ferry, *The phakomatoses*. Int Ophthalmol Clin, 1972. **12**(1): p. 1-50.
8. da Fonseca, F.L., et al., *A 6-year-old girl with ectopic cilia and hypochromic nevus*. Clin Ophthalmol, 2014. **8**: p. 1259-61.
9. Peramiquel, L., et al., *A case of ectopic cilia*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2007. **21**(2): p. 250.
10. Chen, T.S., E.F. Mathes, and A.E. Gilliam, *"Ectopic eyelashes" (ectopic cilia) in a 2-year-old girl: brief report and discussion of possible embryologic origin*. Pediatr Dermatol, 2007. **24**(4): p. 433-5.
11. Hase, K., et al., *Ectopic cilia: a histopathological study*. Case Rep Dermatol, 2012. **4**(1): p. 37-40.
12. Guler, M., T. Yilmaz, and O. Guler, *A case of ectopic cilia*. Int Ophthalmol, 2009. **29**(4): p. 297-8.
13. Dinc, E. and O. Yildirim, *A rare case of ectopic cilia*. Can J Ophthalmol, 2014. **49**(1): p. e8-9.
14. Al-Najmi, Y. and M. Abdalla Elsayed, *A Rare Case Report of Posterior Ectopic Cilia in a 41-Year-Old Saudi Male*. Case Rep Ophthalmol, 2020. **11**(3): p. 626-629.

49. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen Kiel, 18.- 19. September 2021

Plötzlicher Visusverlust-multimodale Bildgebung und ophthalmopathologischer Befund

Frank Tost¹, K. Peters² und S. Ribback²

Augenklinik¹ und Pathologisches Institut² der Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Vorgeschichte:

Es stellte sich ein 92-jähriger Mann vor, nach dem er eine „plötzliche“ Sehstörung am linken Auge bemerkt hatte. Das rechte Auge sah bereits seit mehr als 8 Jahren sehr schlecht, nach dem eine posteriore ischämische Opticusneuropathie (PION 03/2012) eingetreten war. Als Ursache für den Visusverlust (Lichtschein, Handbewegungen beidseits) wurde dann am linken funktionell besseren Auge eine diffuse Trübung der Kornea und eine subtotale Aderhautabhebung im Rahmen der klinischen Diagnostik festgestellt.

Unter der medikamentösen Therapie u.a. mit Omnisorb und Hylogel sowie Dexamethason-Injektionen kam es nur zu einer geringen Aufklärung der ödematösen und verdickten Hornhaut. Die Chorioidalamotio bildete sich unter der antiphlogistischen Behandlung vollständig zurück. Im Intervall erfolgte die perforierende Hornhauttransplantation zur visuell-optischen Rehabilitation, deren Exzizat zur histopathologischen Untersuchung gelangte. Die multimodale Bildgebung ließ bereits einige morphologische Strukturen erkennen, die sich in der späteren histopathologischen Befundung bestätigten. Als Vorerkrankungen am Sehorgan waren neben der PION ein primäres Offenwinkelglaukom bekannt. Letzteres therapierte man am rechten Auge mittels Argonlasertrabekuloplastik (ALT), fistulierender Glaukom-Operation ohne MMC (2013) und Zyklphotokoagulation (2016). Am linken Auge wurden ebenfalls eine ALT, fistulierende Glaukom-Operation ohne MMC (2013) und Re-Trabekulektomie mit MMC (2016) durchgeführt. Pseudophakie bestand nach Katarakt-Operation beidseits seit 2001.

Nachfolgende Allgemeinerkrankungen waren bekannt: arterielle Hypertonie, Belastungsdyspnoe, Varikosis, Presbyakusis, Stenosierung der Arteria carotis interna rechts mit 80%. Die medikamentöse Therapie erfolgte dementsprechend mit ASS 100, antihypertensiver Mehrfachtherapie, Statinen und Dekristol-Gabe.

Befunde der multimodalen Bildgebung:

Spaltlampenbiomikroskopischer Lokalbefund am linken Auge:

Am vorderen Augenabschnitt imponierte eine diffus, abschnittsweise sehr dicht weißlich diffus getrübbte Hornhaut mit Fibrosierung im Stroma corneae. Peripher war der Kammerwinkel bis auf zwei Uhrzeiten temporal unten durch anteriore Goniosynechien verlegt.

Vorderabschnitts-OCT: pathologisch verdickte Hornhaut mit 1051µm, inhomogene Reflektivität innerhalb des Hornhautepithels, Membranabhebung oder Doppelmembran auf der Endothelseite

Hochfrequenzsonografie mit 40 MHz-Sonde: ödematöse Kornea, aufgespannte retrokorneale Membranstrukturen, bis auf den temporal unteren Quadranten verlegter Kammerwinkel, netzförmige periphere Gefäßstrukturen bei Aderhautabhebung.

Ultraschall-B-Bild-Diagnostik 10 MHz: starre konvex gewölbte Membran im Glaskörperraum, subtotale Chorioidalamotio

Klinische Diagnosen: Keratopathie bei multiplen Vorerkrankungen, okulär und systemisch

Histopathologischer Untersuchungsbefund

Der Hornhautbefund imponiert mit den morphologischen Befunden einer bullösen Keratopathie. Interzelluläres und intrazelluläres Ödem auch in der basalen Zellschicht. Die Basalmembran scheint zu fehlen. Teilweise treten Kollagenfasern zwischen Epithel und Bowman'scher Membran ohne Vaskularisation und Entzündungszeichen auf. Es zeigt sich eine Verdickung des gesamten Stroma corneae und abschnittsweise auseinanderspreizende kollagene Fasern. Das Hornhautendothel enthält nur spärliche und dann auch verdünnte Endothelzellen. Infolge der Endotheldekompensation hat sich eine retrokorneale Membran ausgebildet mit anterioren Synechien. Die Descemet-Membran ist teilweise unterbrochen und weist wahrscheinlich Reduplikaturen auf. Zudem ist diese partiell abgehoben und verdickt.

Abschließende Beurteilung und Diagnose:

atypische Hornhautendotheldystrophie Fuchs mit fibröser Metaplasie

Epikritische Betrachtung:

Die fibröse Metaplasie des Hornhautendothels kann sich bei verschiedenen Hornhauterkrankungen manifestieren. Im vorliegenden Krankheitsverlauf ist sie vermutlich auf eine lang fortbestehende chronische Form der Fuchs'schen Endothel-Epithel-Dystrophie zurückzuführen. Weitere Krankheitsbilder die mit einer fibrösen Metaplasie des Hornhautendothels einhergehen können sind die kongenitale hereditäre Endotheldystrophie, die hintere polymorphe Hornhautdystrophie (PPCD) von Schlichting oder infolge von Defektheilungen nach interstitieller Keratitis. Ebenso beobachtet man retrokorneale Membranen nach chemisch-toxischer Schädigung, thermischen Trauma oder bei Uveitis. Wundheilungsstörungen nach perforierender Keratoplastik oder Transplantatabstoßungen können eine fibröse Metaplasie des Hornhautendothels bedingen. Histologisch erwartet man neben einer generalisierten Verdickung der Descemet'schen Membran umschriebene Erhebungen („guttæ“ Tropfen, Beulen, Warzen) oder Vertiefungen. Insgesamt wurden vier verschiedene Formvarianten der Descemet-Veränderungen bei der Fuchs Hornhautendotheldystrophie beschrieben. Histopathologisch konnte gezeigt werden, dass für den Umdifferenzierungsprozess des Hornhautendothels Regulationsprinzipien der Mitophagie von Bedeutung sind. Beim vorliegenden Befund handelt sich um die Variante mit einer Descemet-Verdickung und Laminierung ohne Warzenformation. Die zentrale Hornhautdicke ist bei Hornhautendotheldystrophie Fuchs im Vergleich zum Gesunden erhöht (über 650 µm). Späte Stadien zeigen interessanter Weise aber auch Verdünnungen der Hornhaut. Mit den operationstechnischen Fortschritten bei der DMEK gehen Bemühungen einher, bei der In-vivo-Diagnostik Frühstadien der

Hornhautendotheldystrophie Fuchs schneller und zuverlässiger erkennen zu können. Sehr späte Behandlungsstadien werden daher immer seltener beobachtet. Aber auch bei diesen Spätbefunden ist für die Mustererkennung in der multimodalen Bildgebung die Korrelation zu den histopathologischen Untersuchungsbefunden sehr hilfreich.

Literatur:

- Brockmann T. et al. Predictive Factors for Clinical Outcomes after Primary Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty for Fuchs' Endothelial Dystrophy. Curr Eye Research 2019, 44: 147*
- Hogan MJ. et al. Fuchs's endothelial dystrophy of cornea. Am J Ophthalmol 1974, 78: 363*
- Huang J. et al. Correlation between Guttata Severity and Thickness of Descemet's Membrane and Central Cornea. Curr Eye Research 2019, 44: 849*
- Miyai T. et al. Activation of PINK1-Parkine - Mediated Mitophagy Degrades Mitochondrial Quality Control Proteins in FECD. Am J Pathol 2019, 189: 2061*
- Waring GO. et al. Clinical and pathologic alterations of Descemet's membrane: With emphasis on endothelial metaplasia. Surv. Ophthalm. 1974, 18: 325*

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Frank Tost
Augenlinik der Universitätsmedizin KöR
Ernst-Moritz-Arndt-Universität
Ferdinand-Sauerbruch-Str.
D - 17475 Greifswald

Tel. 03834 – 865923

Fax 03834 - 865950

E-Mail: Frank.Tost@med.uni-greifswald.de



Abb. 1: Biomikroskopischer Befund der Hornhaut, linkes Auge, 92 Jahre alter Patient mit okulärer und systemischer Multimorbidität.

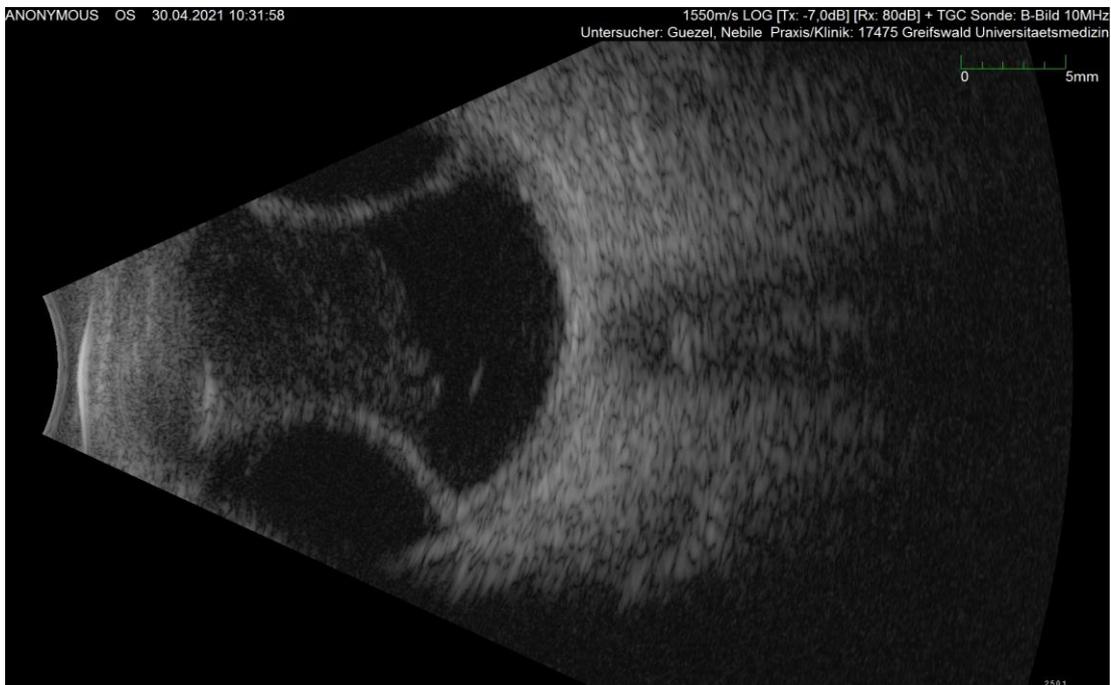


Abb. 2: Starre konvexe Membran durch Chorioidalamotio.

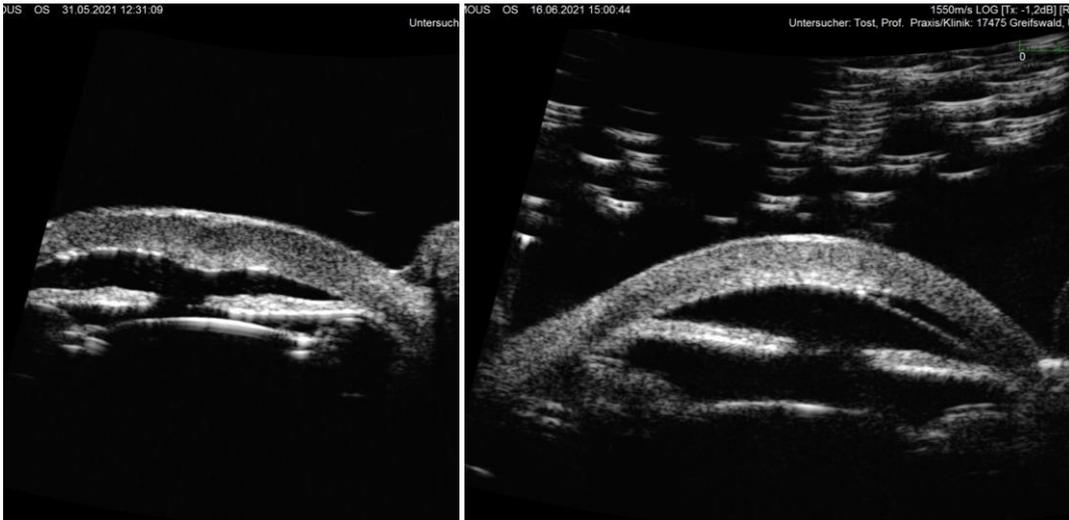


Abb. 3: Hochfrequenzsonografie: verdickte Kornea, anteriore Goniosynechien.

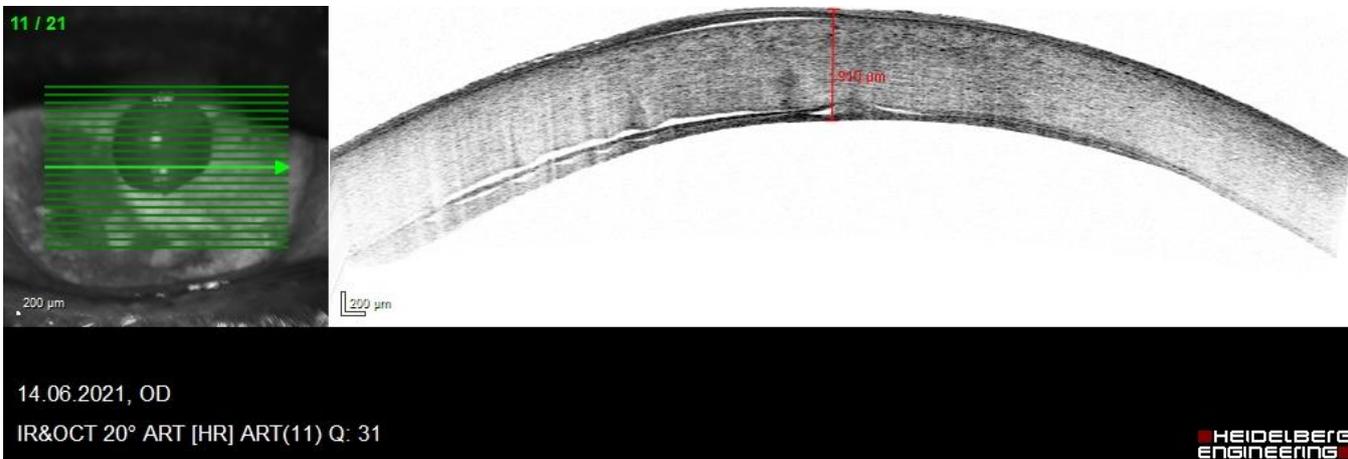


Abb. 4: OCT: partiell abgehobenes Epithel, verdickte und partiell abgelöste Descemet-Membran, fibröse Metaplasie.

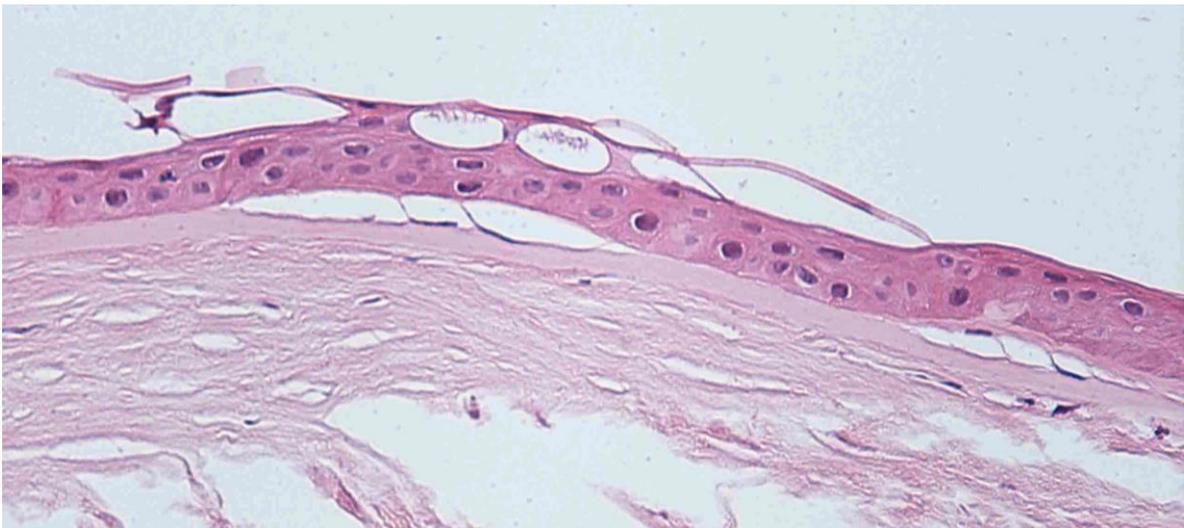


Abb. 5: Bullöse Keratopathie, Epithel partiell abgehoben, extra- und intrazelluläres Ödem.

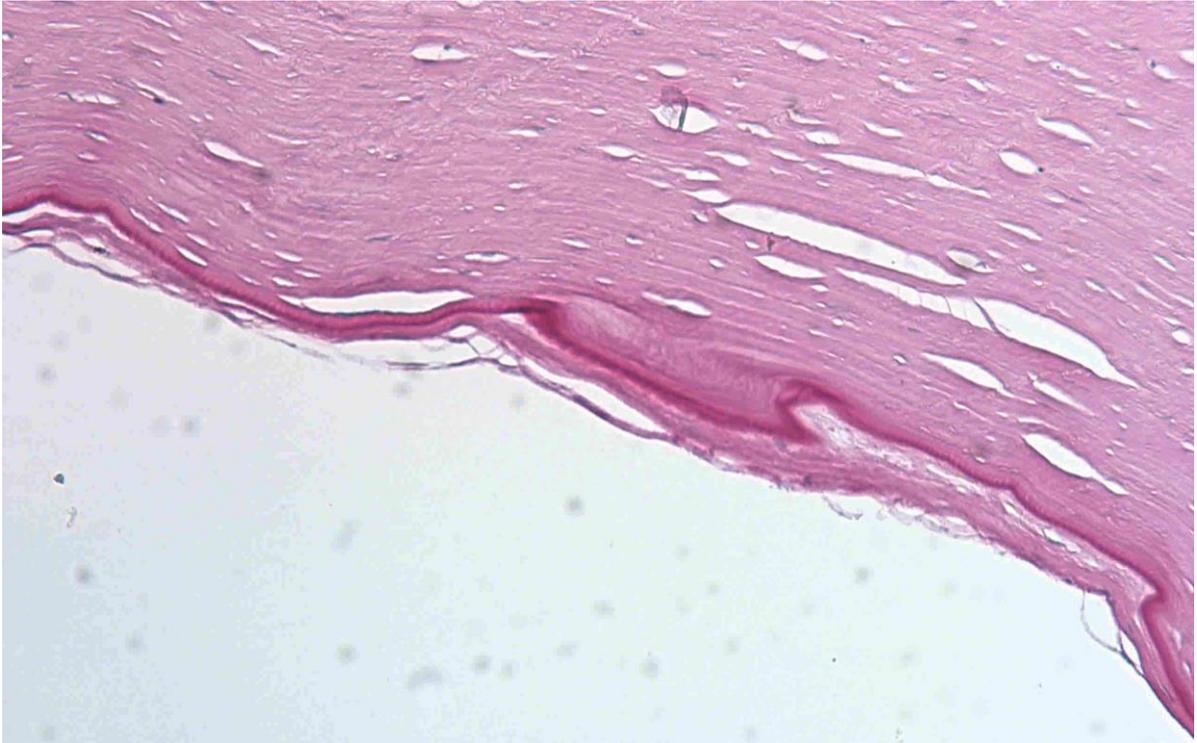


Abb.6: Verdickte Descemet-Membran, Endothelzellverlust, fibröse Metaplasie.

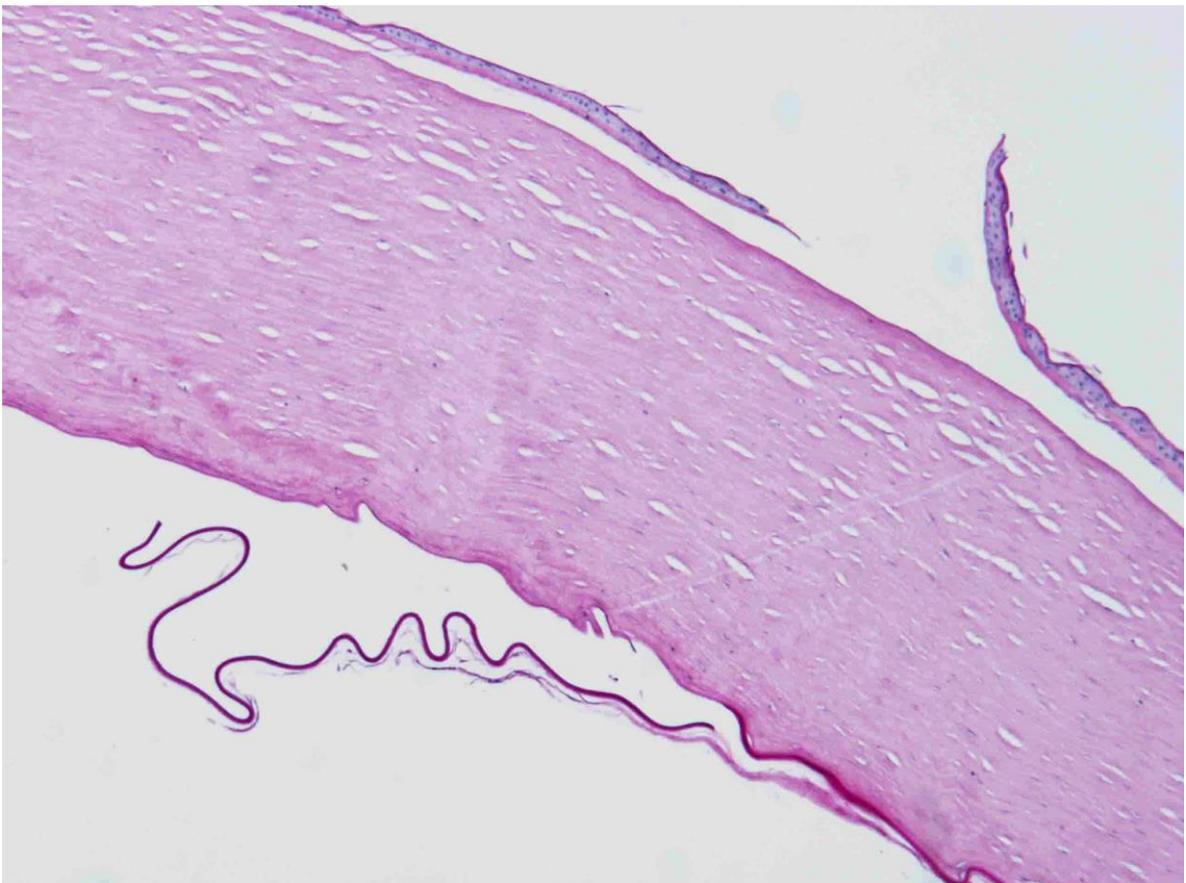


Abb. 7: Bullöse Keratopathie, Epithel abgehoben, Verlust der Basalmembran und partiell abgehobene, brüchige Descemet-Membran.



49. Tagung der DOP, Kiel, 17./18. September 2021

Wie lange funktioniert die Immunhistochemie?

1975 Publikation der monoklonalen Antikörper durch Georges Köhler und Cesar Milstein

1984 Nobelpreis für Medizin (mit Niels Kaj Jerne)

1980er Immunhistochemie

Fragestellung: Wie weit funktioniert die Immunhistochemie noch in die Vergangenheit hinein?

Es wurden Routine- und immunhistologische Färbungen in heute üblicher Weise an einem Paraffinblock von ursprünglich 1917 – es erfolgte Paraffin-Neueinbettung - vorgenommen.

Das Auge wurde seinerzeit bei einem 3 Monate alten Kind wegen eines Retinoblastoms entfernt. Die vorderen Augenabschnitte fehlen.

Ergebnisse:

HE-, PAS- und Massonfärbung:	++
NSE	+
GFAP	+
sm-Aktin (Gefäßwände)	+
Faktor VIII (Gefäße)	(+)
Melan A (Aderhaut)	-

Kommentar

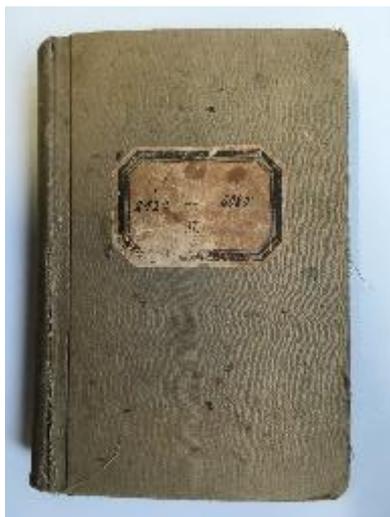
Routine- und immunhistochemische Färbungen lassen sich bekannterweise noch gut an älteren Paraffin-Blöcken durchführen [3]. Bei jahrzehntealtem Gewebe wird die Immunhistochemie allerdings kritisch [1,2]. Aber selbst nach mehr als 100 Jahren gelingt die spezifische Färbung okulärer Strukturen offenbar immer noch mit der Mehrzahl, wenngleich nicht mit allen Antikörpern. Diagnostisch hat dieser Umstand keine Bedeutung, wohl aber - sofern die entsprechenden Paraffinblöcke noch vorhanden sind - u.U. für die morphologische Forschung, wenn es gilt, die Fallzahlen bei seltenen Erkrankungen zu erhöhen oder heute

nicht mehr so vorkommende Erkrankungen mit zeitgemäßen Methoden nachzuuntersuchen.

Literatur

- 1) Pfalzgraf M-T. Wissenschaftliches Arbeiten mit jahrzehntelang eingelagerten Paraffinblöcken am Beispiel langzeit-niedrigdosisbestrahlter Beagles. Eine Machbarkeitsstudie. Med. Diss. Ulm, 2015
- 2) Rocktäschel P. Molekulargenetische, histologische und immunhistologische Untersuchungen an alten Feuchtpräparaten der Pathologisch-anatomischen Lehrsammlung Rostock. Med. Diss. Rostock, 2017
- 3) Rose DSC, Maddox PH, Brown DC. Which proliferation markers for routine immunohistology? A comparison of five antibodies. J Clin Pathol 1994;47:1010-1014

3092	28.11.17	3782	Schuster, Daniel	57	"	d. Uterus corn. superior Myxopolyp	
3093	28.11.17	18434	Sachsdörfer, Wences	3 Monate 448	"	fl. Glioma retinae	fl. Glioma retinae aus Teil in Paraffin eingebettet, Blockzeit 25 Kernst. Oct. 97 2010.



Prof. Dr. J. M. Rohrbach
Universitäts-Augenklinik
Elfriede-Aulhorn-Str. 7
D-72076 Tübingen
Martin.Rohrbach@med.uni-tuebingen.de

Posttraumatisches Glaukom

Vorgeschichte

Eine 9-jährige Patientin stellte sich erstmalig im August 2011 zugewiesen durch den niedergelassenen Augenarzt mit Z.n. Doppelperforation des rechten Bulbus durch ein Luftgewehrprojektile vor 3 Wochen in unserer Ambulanz vor. Ex domo (Portugal) hatte bereits eine chirurgische Erstversorgung mit Vorderkammerspülung und Skleranahat stattgefunden. Anamnestisch bestand seit dem Unfallereignis ein Visus mit nulla lux auf dem rechten Auge. In unserer Klinik erfolgte dann zunächst bei traumatischer Katarakt mit hinteren Synechien und Amotio totalis die weitere chirurgische Versorgung mittels Pars-plana-Vitrektomie, Endolaser-Koagulation, Hinterkammerlinsen-Implantation mit Synechiolyse und Silikonöltamponade und kurz darauf die Entfernung des Projektils, welches sich im Bereich der rechten Orbitaspitze befand, mit Opticusdekompression fronto-lateral und pterional durch die Kollegen der Neurochirurgie.

Die Patientin stellte sich nun erneut Anfang dieses Jahres zugewiesen durch den niedergelassenen Augenarzt mit Tensiodekompensation unter lokaler Zweifachtherapie (Azopt + Xalatan) in unserer Ambulanz vor. Der applikatorisch gemessene intraokulare Druck (IOD) betrug 38mmHg bei einem Visus von Lichtscheinwahrnehmung auf dem rechten Auge. Anamnestisch gab die Patientin an, Schmerzen am rechten Auge zusammen mit Kopfschmerzen seit ca. 5 Monaten zu haben. Spaltlampenbiomikroskopisch zeigten sich weiß-gräuliche, teils pigmentierte größere Zysten in der Vorderkammer mit Kontakt zum Endothel und der Iris. Es erfolgte eine stationäre Aufnahme zur Zyklphotokoagulation zur Behandlung des Sekundärglaukoms und Entfernung des zystischen Materials aus der Vorderkammer. Das entnommene Material wurde dann zur weiteren Charakterisierung histopathologisch aufgearbeitet.

Histopathologischer Befund

Makroskopisch

Zwei pigmentierte Gewebsfragmente, 2 x 1 x 0,5 mm, 2,5 x 0,5 x ,05 mm, teilweise transparent.

Mikroskopisch

HE-Färbung:

Der histologische Schnitt zeigt kollagenes Bindegewebe mit eingelagertem Pigment. Das Bindegewebe wird auf einer Seite von einer PAS-positiven Membran (Descemetmembran) begrenzt, auf der anderen Seite von einem teils mehrschichtigen, nicht-verhornendem Epithel ohne Nachweis von Becherzellen. Teilweise findet sich das Bindegewebe auch in Kontakt mit einem Konglomerat pigmentierter Zellen, die möglicherweise der Iris entsprechen.

Immunhistochemisch

Eine Färbung für CKpan bestätigt den epithelialen Charakter der beschriebenen mehrschichtig angeordneten Zellen.

Diagnose: zystische Epithelinvasion in der Vorderkammer bei Z.n. schwerer perforierender Bulbusverletzung

Weiterer Verlauf:

Postoperativ zeigte sich ein deutlicher Rückgang der Beschwerden mit einer Senkung des IOD auf 10mmHg. Der Visus bei Entlassung bestand in der Wahrnehmung von Handbewegungen auf dem rechten Auge.

Diskussion

Die Epithelinvasion ist eine seltene, potentiell visus-bedrohende, langfristige Komplikation nach perforierenden Augenverletzungen oder intraokularen, chirurgischen Eingriffen [7].

Der Begriff Epithelinvasion beschreibt das Eindringen von kornealen oder konjunktivalen Epithelzellen in die Vorderkammer mit nachfolgender ektopter Proliferation [7]. Typischerweise tritt diese nach schweren Verletzungen mit Beteiligung des Limbus auf, wie sie auch in diesem Fall vorlag. Die Epithelzellen können dabei auf allen intraokularen Geweben proliferieren und sogar den gesamten Bulbus auskleiden. Je nach Ausmaß der Epithelinvasion kommt es zu einer Gewebeschädigung, Inflammation, Blutung, Sekundärglaukom und Visusverlust bis zum Verlust des Auges [8]. Zu den Risikofaktoren zählen unter anderem mehrfache intraokulare Eingriffe, verzögerte Wundheilung und Dehiszenz der Wundränder [6].

Es werden drei verschiedene Formen der Epithelinvasion unterschieden [4]. Dazu zählen wie in dem vorliegenden Fall die Epithelzyste, welche sich als nicht vaskularisierte Struktur in der Vorderkammer darstellt, Epithelabsiedelungen auf der Iris (sog. „Irisperlen“) und die diffus flächige Epithelinvasion, welche sich als gräuliche membranartige Struktur darstellt [2]. Die flächige Epithelinvasion gilt dabei als aggressivere Form, welche mit einem hohen Risiko des Sekundärglaukoms durch Verlegung des Kammerwinkels assoziiert ist, wohingegen Epithelzysten in der Vorderkammer als benigner gelten [9].

Bei der Diagnostik der Epithelinvasion stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung, um eine Epithelinvasion nachzuweisen. Die Spaltlampenbiomikroskopie ist das Basisdiagnostikum, welches hilft, verdächtige Bereiche zu identifizieren und über die Morphologie Rückschlüsse auf die Form der Epithelinvasion ziehen zu können. Speziell für die Identifikation von Irisperlen kann eine diagnostische Photokoagulation verdächtiger Bereiche hilfreich sein, welche sich pathognomonisch weißlich verfärben, statt dunkel zu werden [3]. Unter den bildgebenden Verfahren stehen außerdem die Konfokalmikroskopie und die Vorderabschnitts-OCT zur Verfügung [1]. Die histopathologische Untersuchung des Gewebes bleibt allerdings der Goldstandard. Hier kann zudem durch den Nachweis von Becherzellen im mehrschichtigen unverhornten Plattenepithel durch die PAS-Färbung ein Hinweis auf eine konjunktivale Herkunft der Epithelinvasion gewonnen werden. Optional können zusätzlich immunhistochemische panCK-Färbung erfolgen, um Epithel spezifisch darzustellen [5]. In unserem Fall wies das Epithel keine Becherzellen auf, da es vermutlich aus dem Becherzell-armen Limbusbereich stammt.

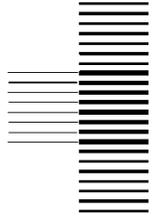
Differentialdiagnostisch sind vor allem das Einwachsen von Bindegewebe, welches häufig vaskularisiert ist und immunhistochemisch durch einen positiven Nachweis von α -smooth muscle Actin zu unterscheiden ist, die Endotheldekompensation nach Kataraktoperation mit sekundärer bullöser Keratopathie und die sekundäre endotheliale Proliferation mit Endothelisation von Kammerwinkel und Iris abzugrenzen [7].

Die Prognose ist insgesamt schlecht, und häufig ist eine Enukleation bei z.B. therapierefraktärem Sekundärglaukom nicht mehr zu vermeiden.

Zusammenfassend demonstriert dieser Fall eine seltene, aber schwerwiegende Komplikation bei Zustand nach perforierender Bulbusverletzung und mehreren intraokularen Eingriffen. Er zeigt zudem mit dem entstandenen Sekundärglaukom bei der Patientin eine der wichtigsten möglichen Konsequenzen einer Epithelinvasion, welche den Bulbuserhalt langfristig bedroht. Auch wenn die flächige Epithelinvasion prinzipiell mit einer schlechteren Prognose und einem häufigeren Auftreten eines Sekundärglaukoms assoziiert ist, kann auch die zystische Form - wie im vorliegenden Fall - Ursache eines Sekundärglaukoms sein [9]. Die chirurgische Entfernung bietet sich bei der zystischen Form aufgrund der klinischen Abgrenzbarkeit mit der Chance einer definitiven Entfernung der Epithelinvasion an [7]. In unserem Fall kleidete die Zyste einen Großteil der Vorderkammer aus, so dass eine vollständige Entfernung nicht möglich war. Auch eine Mischform aus zystischer und flächiger Epithelinvasion kann daher hier diskutiert werden. Die angewendete Zyklphotokoagulation hat in dem vorliegenden Fall eine vorerst gute Einstellung des intraokulären Druckes bewirkt, birgt allerdings v.a. im Falle einer flächigen Epithelinvasion die Gefahr der überschießenden Drucksenkung, wenn Teile des Ziliarkörpers überwachsen sind [2]. Dies kann zur Phthisis bulbi führen, welche schließlich häufig zur Enukleation des Auges führt.

Literatur

1. Chen, M.C., D.E. Cortés, G. Harocopos, and M.J. Mannis, *Epithelial downgrowth after penetrating keratoplasty: imaging by high-resolution optical coherence tomography and in vivo confocal microscopy*. *Cornea*, 2013. **32**(11): p. 1505-8.
2. Herwig-Carl, M.C., F.G. Holz, and K.U. Löffler, *[The history of an eye-Investigation of enucleated eyes]*. *Ophthalmologie*, 2020. **117**(12): p. 1171-1179.
3. Hu, J., D.A. Goldstein, Y.I. Leiderman, V. Malhotra, F.Y. Chau, A.Y. Lin, and T.S. Vajaranant, *Epithelial downgrowth after Ahmed implantation presenting as a peritubular fibrovascular membrane*. *J Glaucoma*, 2013. **22**(6): p. e11-3.
4. Le, V.N.H., F. Wabnig, B. Bachmann, and C. Cursiefen, *Epithelial downgrowth after Descemet membrane endothelial keratoplasty*. *Eur J Ophthalmol*, 2021. **31**(2): p. Np27-np32.
5. Majmudar, P.A., R.J. Epstein, A. Parent, E.M. Raptis, R. Grostern, and E. Torczynski, *Noninvasive diagnosis of epithelial downgrowth after penetrating keratoplasty using immunohistochemical analysis of resected corneal buttons*. *Cornea*, 2006. **25**(6): p. 727-33.
6. Mansour, A.M., *Combined intracorneal and subconjunctival bevacizumab injections for recurrent visual loss and intraocular hemorrhage from vascularized fibrous downgrowth*. *Case Rep Ophthalmol*, 2014. **5**(1): p. 28-33.
7. Moshirfar, M., M. Hall, and Y. Ronquillo, *Epithelial Downgrowth*, in *StatPearls*. 2021, StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
8. Smith, R.E. and C. Parrett, *Specular microscopy of epithelial downgrowth*. *Arch Ophthalmol*, 1978. **96**(7): p. 1222-4.
9. Vargas, L.G., D.T. Vroman, K.D. Solomon, M.P. Holzer, M. Escobar-Gomez, J.M. Schmidbauer, and D.J. Apple, *Epithelial downgrowth after clear cornea phacoemulsification: report of two cases and review of the literature*. *Ophthalmology*, 2002. **109**(12): p. 2331-5.



**49. Jahrestagung der
Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)
Kiel, 17.-18. September 2021**

Angelika Jähmig

Ophthalmopathologie-Nr. 53539

Böse Überraschung hinter einer flachen Vorderkammer

Anamnese

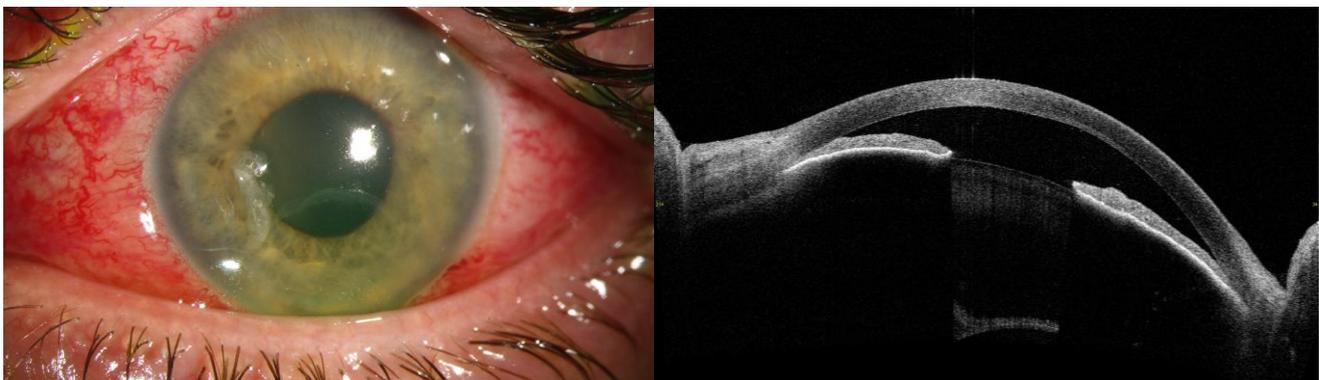
Ein 29-jähriger deutscher Patient stellte sich notfallmäßig aufgrund eines stark schmerzhaften blinden linken Auges vor. Der Patient berichtete auf dem entsprechenden Auge bereits seit knapp 2 Jahren einen progredienten Verlust des Sehvermögens erlitten zu haben. Einen Arzt habe er aus Angst vor möglichen rechtlichen Konsequenzen nicht aufgesucht. Da er seine berufliche Tätigkeit lediglich in Form von Schwarzarbeit ausgeübt habe, sei er nicht krankenversichert gewesen und habe sich daher nicht in ärztliche Behandlung begeben. Die ausgeprägten Schmerzen am blinden Auge hätten jetzt eine medizinische Vorstellung unausweichlich gemacht.

Klinische Befunde

Am betroffenen linken Auge bestand bei Erstvorstellung eine Amaurose mit dekompensierter Tensiolage von 48 mmHg. Im vorderen Augenabschnitt fielen deutliche dilatierte episklerale und konjunktivale Gefäße auf. Die Hornhaut zeigte sich beginnend dekompensiert mit zentral rupturierter Epithelbulla und retrocorneal feinen Beschlägen. Die Vorderkammer war nasal und temporal partiell aufgehoben. Am Irisraum hatte sich bereits eine Rubeosis iridis gebildet.

Funduskopisch ließ sich lediglich ein grün-gelblicher Fundusreflex nachweisen. In der echographischen Untersuchung kam eine große intraokulare Raumforderung der Aderhaut zur Darstellung (Basis: 18,6 x 15,0 mm, Prominenz: 9,30 mm).

Am rechten Auge zeigte sich ein altersentsprechender Normalbefund mit einem unkorrigierten Visus von 0,8 und regulierter Tensiolage.



Verlauf

Trotz maximaler durchsenkender systemischer und lokaler Therapie kam es über die Nacht zu einer weiteren Dekompensation der Tensiolage mit Druckspitzen bis auf 65 mmHg. Aufgrund der medikamentös nicht beherrschbaren Schmerzen erfolgte bereits am Folgetag die komplikationslose Durchführung der Enukleation des linken Auges mit Einsetzen eines Orbitaimplantats. Die anschließenden Staging-Untersuchungen ergaben keinen Hinweis auf eine Metastasierung. Während der Nachbeobachtungszeit von bislang 9 Monaten zeigte sich eine regelrechte anophthalmische Orbita sowie keine Metastasierung.

Makroskopischer Befund:

Bulbusmaße: 24 x 24 x 25 mm. Die Hornhaut misst vertikal 11 mm und horizontal 12,5 mm. Die Pupille ist entrundet und die Irisfarbe dunkel. Der Optikus liegt auf einer Länge von 12 mm vor. Die Durchleuchtbarkeit des Bulbus ist komplett aufgehoben. Nach vertikaler Eröffnung zeigt sich inferior ein großer Aderhauttumor. Der Glaskörper ist fest, die Linse am Ort. Es zeigt sich eine tumorferne Amotio retinae sowie ein sekundärer Winkelblock. Die Tumorbasis misst makroskopisch 18 mm, die Tumorprominenz 10 mm.

Mikroskopischer Befund

Im vorliegenden enukleierten Bulbus zeigt sich ein seröses Exsudat, das die komplette Vorderkammer ausfüllt. Die Iris ist beidseits an die Hornhaut über weite Strecken angelagert, der Kammerwinkel ist komplett verschlossen. Die Linse ist leicht nach anterior disloziert, sodass die Iris nach vorne gedrückt wird. Es liegt hiermit ein sekundäres Winkelblockglaukom vor. Die Netzhaut ist komplett trichterförmig abgehoben und weist eine deutliche Atrophie der Netzhautschichtung auf, i.S. einer seit längerem bestehenden Abhebung und einem seit längerem bestehenden Druckanstieg im Auge. Es zeigt sich ein ausgedehnter Aderhauttumor, der aus pigmentierten Melanomzellen besteht. Der Tumor ist über weite Strecken nekrotisch zerfallen. Es zeigten sich nur noch fokale vitale Tumorareale. In diesen Bereichen sind die Tumorzellen überwiegend vom Spindelzelltyp angeordnet. Fokal ist eine Invasion in die Sklera zu sehen. Es zeigt sich jedoch kein eindeutiger Skleradurchbruch. Eine Optikusinvasion liegt auf den vorliegenden Schnitten nicht vor.

Histopathologische Diagnose

Nekrotisch zerfallenes, ausgedehntes malignes Melanom der Aderhaut mit Sklerainvasion ohne Hinweis auf Skleradurchbruch mit konsekutiver exsudative Amotio retinae totalis, Atrophie innerer Netzhautschichten und sekundärem Winkelblock bei Dislokation der Linse.

pT3aN0M0Gx: Grading des Tumors ist aufgrund der nekrotisch zerfallenen Tumorzellen nicht sicher möglich. Die vitalen Tumorareale bestehen aus spindelförmigen Tumorzellen.

Diskussion

Das Aderhaut-Melanom ist mit einer Inzidenz von 1:100 000 in der europäischen Bevölkerung der häufigste maligne primäre Tumor des Auges.¹ Das Erkrankungsrisiko steigt mit zunehmendem Alter und erreicht sein Maximum zwischen dem sechzigsten und siebzigsten Lebensjahr.² Rund ein Drittel der Tumoren bleiben asymptomatisch und werden im Rahmen von augenärztlichen Routine-Untersuchungen entdeckt.³ Kommt es zu einer klinischen Manifestation so berichten die Patienten, abhängig von Lage und Größe des Tumors, über eine Visusminderung, Gesichtsfeldeinschränkungen oder Metamorphopsien.⁴ Schmerzen treten insbesondere bei erhöhter Tensiolage, meist im Sinne eines sekundären Winkelblock-Glaukoms, oder aber durch eine ischämische Nekrose innerhalb des Tumors auf.⁵

Die spontane Nekrose eines Aderhaut-Melanoms stellt mit lediglich 0,5 – 1% der Fälle eine ophthalmologische Rarität dar.⁶ Neueste Studien haben gezeigt, dass sich nekrotische Aderhaut-Melanome häufiger in Form eines Glaukoms, insbesondere als sekundäres Winkelblock-Glaukom sowie mit Rubeosis iridis und inflammatorischem Exophthalmus manifestieren. Auch Entzündungen von Uvea, Sklera und Episklera lassen sich hier öfter als in nicht-nekrotischen Aderhaut-Tumoren beobachten.⁷

Die Ursache der Nekrose und der damit einhergehenden orbitalen Inflammation sind noch nicht vollständig verstanden und in der Literatur werden mehrere Hypothesen diskutiert.^{8,9} Für den wahrscheinlichsten zugrundeliegenden Mechanismus halten wir, nicht zuletzt, da sich in unserem Fall

passende histopathologische Veränderungen beobachten ließen, die von Thareja et al. aufgestellte Theorie.⁶ Als Ursache der Nekrose wird eine zentrale Hypoxie postuliert, welche sich einstellt, sobald das rasante Tumorwachstum seine Gefäßversorgung übersteigt. Die hierdurch induzierte Ischämie führt zum Untergang der betroffenen Melanozyten und veranlasst diese zur Ausschüttung zahlreicher Cytokine und zytotoxischer Substanzen. Dies wiederum befeuert eine ausgeprägte inflammatorische Reaktion des umliegenden Gewebes, die auch klinisch auffällig wird.

Aufgrund der Gefäßversorgung von Aderhaut, Iris und Ziliarkörper über die anastomosierenden Arteriae ciliares posteriores und anteriores geht man davon aus, dass sich der initial betroffene Bereich am Scheitelpunkt dieser Gefäßverbindungen im Zentrum des Tumors befindet. Von diesem hypoxischen „Wasserscheiden-Areal“ schreitet der Zelluntergang weiter fort, bis er in einer vollständigen Tumornekrose mündet.

Die ausgeprägte Inflammation und ein sich gegebenenfalls manifestierendes Winkelblock-Glaukom potenzieren diese Umbauprozesse weiter.⁶ Die regelhaft klinisch ausgeprägt symptomatischen Patienten benötigen in den meisten Fällen eine Enukleation des betroffenen Auges.

Die Besonderheit des hier vorgestellten Falls besteht in dem Spontanverlauf eines über zwei Jahre symptomatischen malignen Melanoms, der in einer ausgedehnten Nekrose mit sekundärem Winkelblock endete.

Referenzen

- [1] Andrea Schmidt-Pokrzywniak, Karl-Heinz Jöckel, Norbert Bornfeld, Andreas Stang: Case-control study on uveal melanoma (RIFA): rational and design. In: *BMC Ophthalmology*. 4, 2004, 11,
- [2] Scotto J, Fraumeni JF Jr, Lee JA. Melanomas of the eye and other noncutaneous sites: epidemiologic aspects. *J Natl Cancer Inst*. 1976 Mar;56(3): 489.
- [3] Damato EM, Damato BE. Detection and time of treatment of uveal melanoma in the United Kingdom: an evaluation of 2,383 patients. *Ophthalmology*. 2012 aug, 119(8): 1582-9.
- [4] Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Mashayekhi A, Shields JA (2012) Clinical spectrum and prognosis of uveal melanoma based on age at presentation in 8,033 cases. *Retina* 32 (7): 1363-1372.
- [5] Palmar M, Thangappan A, Shields CL, Ehya H, Shields JA: Necrotic choroidal melanoma with scleritis and choroidal effusion. *Cornea* 2009; 208:354-356.
- [6] Thareja S, Rashid A, Grossniklaus HE. Spontaneous Necrosis of Choroidal Melanoma. *Oncol Oncol Pathol*. 2012 Oct; 1(1): 63-9.
- [7] Bujara K: Necrotic malignant melanomas of the choroid and ciliary body. A clinicopathological and statistical study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1982;219:40-43.
- [8] Brannan S, Browne B, Clark BJ: Massive infarction of ocular tissues complicating a necrotic uveal melanoma. *Eye (Lond)* 1998; 12:234-325.
- [9] Wolter JR: Necrosis of choroidal melanoma: in ciliary artery involvement with temporal arteritis. *Br J Ophthalmol* 1989;73:216-219.

Kiel, 17./18. September 2021

Louisa M. Bulirsch
Univ.-Augenklinik Bonn
D-53127 Bonn

Tagungsprogramm Nr.
Patient: weiblich, geb. 1943
Histologie-Nr. 21-299

Sekundärglaukom

Vorgeschichte

Eine 78-jährige Patientin wurde mit Sekundärglaukom am rechten Auge in unsere Klinik überwiesen. Die Patientin gab an, dass sie seit circa 3 Monaten eine Visusminderung sowie ein Druckgefühl am rechten Auge bemerkt habe. An Allgemeinerkrankungen lagen ein Diabetes mellitus Typ 2 sowie eine arterielle Hypertonie vor. Die Patientin berichtete, dass 2019 ein noduläres ulzeriertes Melanom am Unterschenkel rechts entfernt worden sei. Zudem sei sie wegen eines Blasenkarzinoms seit 2015 in Nachsorgeuntersuchung. Die ophthalmologische Anamnese war bis auf eine Katarakt-Operation 2017 und eine Sicca-Symptomatik sowie den nachstehend erwähnten Unterlidnävus leer. Der Visus betrug am rechten Auge nulla lux und am linken Auge (ccm) 1,0. Der Augeninnendruck lag applanatorisch am rechten Auge bei 38 mmHg unter lokaler drucksenkender Therapie mit Brinzolamid/Brimonidin Augentropfen 3xtägl. und Latanoprost/Timolol Augentropfen zur Nacht und am linken Auge – ohne Therapie – bei 14 mmHg. Spaltlampenmikroskopisch zeigte sich am rechten Auge eine diffuse, zirkuläre Pigmentierung der Iris sowie eine Pigmentierung der Episklera zwischen 5:30 und 7 Uhr limbusnah. Nebenbefundlich sahen wir am Unterlid des linken Auges einen nicht-pigmentierten Nävus mit V.a. Rezidiv bei Z.n. Abtragung 2016. In der Gonioskopie zeigte sich am rechten Auge der Kammerwinkel pigmentiert und nicht vollständig einsehbar. Wir entschieden uns in Zusammenschau der Befunde bei V.a. ein diffuses Irismelanom gemeinsam mit der Patientin zur Enukleation.

Histopathologischer Befund (21-299)

Hornhaut: Die periphere Hornhaut zeigt eine posteriore Infiltration von Tumorzellen mit Verbindung zum Haupttumor im Bereich von Irisbasis/Kammerwinkel. Die Zellen breiten sich entlang der Descemetmembran aus. Es zeigen sich auch pigmentierte Tumorzellen auf der Endothelseite.

Iris/Kammerwinkel: Im Bereich der Iris zeigt sich zirkulär ein Tumor bestehend aus teils pigmentierten, teils unpigmentierten Zellen melanozytären Ursprungs. Es handelt sich vornehmlich um Epitheloidzellen. Diese durchsetzen die gesamte Irisbasis und den Kammerwinkelbereich und infiltrieren hier auch die Sklera. Entlang der Emissarien zeigt sich ein Wachstum mit extraokulärer Ausbreitung im Bereich der Skleraoberfläche/Episklera. Auch der Schlemmsche Kanal scheint stellenweise infiltriert. Auf der Iris selber zeigen sich mehrere Foci des Tumors, die vornehmlich oberflächlich wachsen und per continuitatem entstanden zu sein scheinen.

Ziliarkörper/Kammerwinkel: Während der Haupttumor mit Iriskammerwinkelbeteiligung und nur beginnender Infiltration des Ziliarkörperstromas bei 6h zur Darstellung kommt, zeigt sich an der gegenüberliegenden Seite eine nur mäßiggradig ausgebildete Infiltration des Kammerwinkels mit Tumorzellen. Allerdings ist hier der Ziliarkörper deutlich infiltriert. Es zeigt sich ein Ziliarkörpertumor von 2 x 3 mm, welcher ein sehr ungeordnetes Zellbild aufweist. Die Zellen wirken sehr polymorph. Stellenweise zeigen sich aber auch spindelzellige Anteile. Außerdem zeigt sich ein Durchbruch des Tumors in den darüberliegenden Glaskörperraum, aber auch bei 6h zeigt sich im Ziliarkörperbereich (Pars plicata und Pars plana) eine Ansammlung von Tumorzellen.

Linse: Entlang der Linsenkapsel zeigen sich ebenfalls zahlreiche pigmentierte und unpigmentierte Tumorzellen, die hier kleine Konglomerate bilden.

Glaskörper: Fokal zeigen sich vereinzelt auch Tumorzellen im Glaskörperraum.

Netzhaut: Die Netzhaut weist eine regelrechte Schichtung auf. Es zeigt sich allerdings eine Verminderung der Ganglienzellen, vereinbar mit einem (Sekundär-)Glaukom. Die periphere Netzhaut wirkt stellenweise atroph. Zur Peripherie hin zeigen sich Blessig-Iwanoff-Zysten.

Aderhaut: Die Aderhaut wirkt regelrecht. Es zeigt sich keine Begleitentzündung und auch keine Infiltration durch Tumorzellen.

Sklera: Im Bereich des Tumors kammerwinkelnah zeigt sich eine Ausbreitung der Tumorzellen in die inneren Skleralamellen sowie über die Emissarien an die sklerale Oberfläche/Episklera. Hier zeigt sich auch eine vermehrte Entzündungszellreaktion.

Sehnerv: Der Sehnerv ist atroph. Es zeigt sich eine Schnabelsche Optikusatrophie.

Immunfärbungen: Man findet eine kräftige Anfärbung der Melanomzellen im Irisbasisbereich sowie extraokulär und im Ziliarkörpertumor mit HMB45. Auch die Foci im Glaskörperraum färben sich gut mit HMB45. Es sind zahlreiche CD68-positive Zellen im Bereich der Tumore nachweisbar. Die BAP1-Immunfärbung zeigte keine nukleäre Immunreaktion bei gleichzeitiger zytoplasmatischer Reaktion.

Diagnose

Iris-Ringmelanom mit diffuser Infiltration der Irisbasis und des Kammerwinkels sowie extraokulärem Wachstum und Ziliarkörperfocus (TMN-Stadium: T4a) und Atrophie des Sehnervs und der inneren Netzhautschichten bei Sekundärglaukom.

Verlauf

Der postoperative Verlauf gestaltete sich regelhaft. Die durchgeführten Staging Untersuchungen zeigten keinen Hinweis auf Metastasen. Es konnte keine BAP1-Keimbahnmutation nachgewiesen werden. Eine komplette Resektion des Nävusrezidivs am linken Unterlid ist geplant.

Diskussion

Das Iris-Ringmelanom wurde erstmals 1898 von Ewetsky beschrieben [1]. Es handelt sich um eine sehr seltene Form des diffusen uvealen Melanoms, welches vor allem durch sein über mehrere Uhrzeiten ziehendes flaches Wachstum gekennzeichnet ist. Neben der Iris können auch das Trabekelmaschenwerk, der Ziliarkörper und sogar die Chorioidea betroffen sein [2]. Die Erstdiagnose wird häufig erst aufgrund eines Sekundärglaukoms gestellt, da teilweise initial fälschlicherweise eine Heterochromie diagnostiziert wird oder die Pigmentierung äußerlich nicht zu sehen ist, sondern nur mittels Gonioskopie im Kammerwinkel [3]. Das genetische Profil von Iriamelanomen ist heterogen – sie können sowohl typische genetische Mutationen aus Aderhautmelanomen (z. B. GNAQ, GNA1 und BAP1) als auch aus kutanen Melanomen (z. B. BRAF Mutationen) aufweisen [4]. In unserem Fall konnte durch das Fehlen einer BAP1-Keimbahnmutation ein BAP1-Tumorprädispositionssyndrom ausgeschlossen werden, bei welchem auch ein Irisringmelanom auftreten kann [5]. Die Prognose ist aufgrund der häufig erst späten Diagnose und potenziellen Metastasierung durch die Beteiligung der Irisbasis im Vergleich zu nicht-diffusen Iriamelanomen eher ungünstig [6].

Literatur

1. Ewetzky, T., *Weitre Studien über intraoculare Sarkome*. Graefes Arch Ophthalmol 1898. 45: p. 563–612.
2. Lee, V., I.A. Cree, and J.L. Hungerford, *Ring melanoma--a rare cause of refractory glaucoma*. Br J Ophthalmol, 1999. 83(2): p. 194-8.
3. Char, D.H., et al., *Iris ring melanoma: fine needle biopsy*. Br J Ophthalmol, 2006. 90(4): p. 420-2.
4. van Poppel, N.M., et al., *Genetic Background of Iris Melanomas and Iris Melanocytic Tumors of Uncertain Malignant Potential*. Ophthalmology, 2018. 125(6): p. 904-912.
5. Melzer, C., et al., *Basal cell carcinomas developing independently from BAP1-tumor predisposition syndrome in a patient with bilateral uveal melanoma: Diagnostic challenges to identify patients with BAP1-TPDS*. Genes Chromosomes Cancer, 2019. 58(6): p. 357-364.
6. Demirci, H., et al., *Ring melanoma of the anterior chamber angle: a report of fourteen cases*. Am J Ophthalmol, 2001. 132(3): p. 336-42.

49. Jahrestagung der DOP, Kiel, 17./18. September 2021

Hr. Navid Farassat
Klinik für Augenheilkunde
Universitätsklinikum Freiburg
Tel: 0761-27040010
navid.farassat@uniklinik-freiburg.de

Patienten geb. 22.12.2015 und 28.10.2020

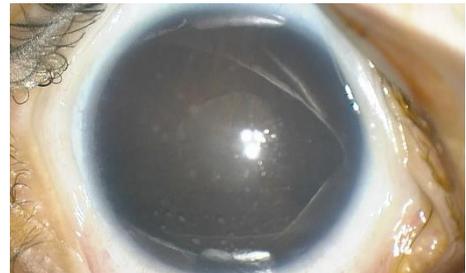
Spiroplasmen als seltene Ursache einer kongenitalen Katarakt und Uveitis

Zusammenfassung:

Zwei allgemein gesunde Kinder wurden wegen beid- bzw. einseitiger Linsentrübung mit konkomitanter okulärer Entzündung überwiesen. Fall 1, ein 3 Monate alter Säugling, wurde mit bilateraler Katarakt und Panuveitis vorgestellt. Fall 2 war ein 3 Wochen altes Neugeborenes mit einseitiger Katarakt, anteriorer Uveitis und erhöhtem Augeninnendruck. Es wurden Lentektomien mit (Fall 1) oder ohne (Fall 2) Vitrektomie und anschließende Analysen der Proben durchgeführt. Mittels Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) und Multiplex-Polymerase-Kettenreaktion oder 16sRNA-Polymerase-Kettenreaktion wurden Spiroplasma-Spezies nachgewiesen.

Klinischer Befund:

Fall 1: An beiden Augen wurde eine diffuse, weiße Katarakt mit begleitender Entzündung des vorderen Augenabschnitts mit Hornhautpräzipitaten, hinteren Synechien und kleinen Pupillengranulomen festgestellt. Eine Ultraschalluntersuchung zeigte beidseits eine Infiltration des Glaskörpers. Der intraokulare Druck war beidseits normal. Intraoperativ zeigte der Glaskörper eine leichte zelluläre Infiltration und snow balls. Die periphere Netzhaut wies wenige weißliche, teils nekrotische Läsionen auf.



Fall 2: Am rechten Auge zeigte sich eine anteriore Uveitis mit einer sehr flachen Vorderkammer, zirkulären vorderen Synechien im Kammerwinkel, einer feinen fibrinösen Pupillenmembran mit hinteren Synechien und einer unvollständig getrübbten Linse mit Übergang in eine diffuse Katarakt. Die Iris war hyperämisch mit geraden und prominenten Gefäßen, die leicht auf die Linse ragten. Der intraokulare Druck betrug rechts initial 26 mmHg (links normoton). Der Hornhautdurchmesser rechts war auf 11,5 mm vergrößert (links 10 mm) und die Achsenlänge rechts betrug 19,2 mm (links 17,1 mm). Intraoperativ zeigte sich der hintere Augenabschnitt reizfrei.



Zusatzdiagnostik:

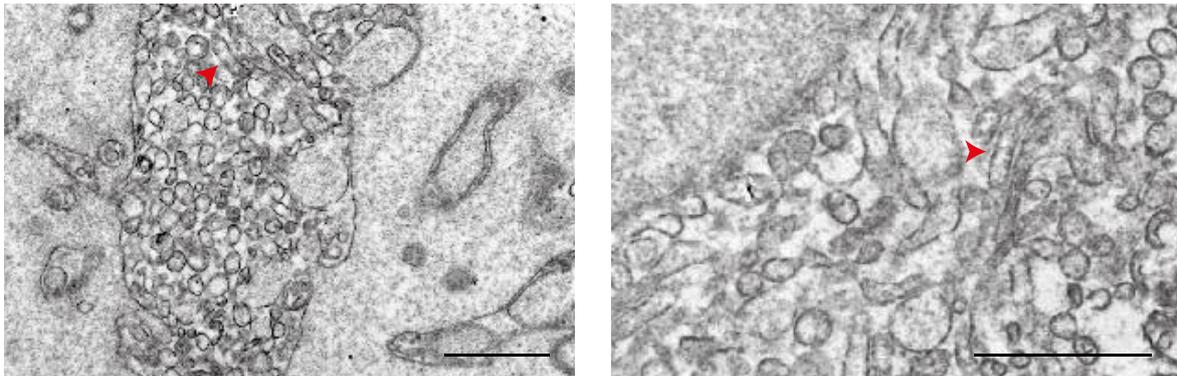
Fall 1: *Multiplex-PCR*: Identifizierung von Spiroplasma species ohne weitere Subspezifizierung
TEM von Vitrektomie-Zentrifugat: angedeutet stäbchenförmige Strukturen, mit Spiroplasmen vereinbar

Mycoplasma multiplex-PCR aus EDTA-Blut der Mutter (ca. 5 Jahre nach Manifestation der Katarakt): negativ für Spiroplasma

Fall 2: *16s rRNA*-PCR: Identifizierung von *Spiroplasma ixodetis*

TEM von Linsenfragmenten ohne Zentrifugation: intrazytoplasmatische stäbchenförmige (rote Pfeilspitze in unteren Abbildungen, Vergrößerungsstrich entspricht 1 µm) und runde Mikroorganismen, passend zu früheren Berichten über Spiroplasma

Mycoplasma multiplex-PCR aus EDTA-Blut der Mutter (ca. 2 Monate nach Manifestation der Katarakt): negativ für Spiroplasma



Diagnose: Kongenitale Katarakt mit Uveitis bei okulärer Spiroplasma-Infektion

Verlauf: Fall 1: Fünf Jahre nach den Lentektomien betrug die Sehschärfe 20/200 OD und 20/100 OS mit einer Aphakiebrille zur Refraktionskorrektur. Ein Aphakie-Glaukom lag zu dieser Zeit nicht vor.

Fall 2: Es wurden Kontaktlinsen angepasst und eine Okklusionstherapie begonnen (Follow-up: 6 Monate).

Diskussion:

Kongenitale Katarakte sind eine der Hauptursachen für Erblindung im Kindesalter (1). Während die meisten Fälle auf einer genetischen oder entwicklungsbedingten Grundlage beruhen, bleibt die genaue Ätiologie im Zusammenhang mit Augenentzündungen häufig unklar. Wir berichten über zwei Fälle von kongenitaler Katarakt und Uveitis aufgrund von Spiroplasma-Spezies, um das Bewusstsein für diese seltene, visusbedrohende Erkrankung zu schärfen.

Spiroplasma sind eine kleine spiralförmige Gattung von Mollikuten, einer Art intrazellulär wachsender Bakterien ohne Zellwand. Sie besiedeln Pflanzen, Spinnen und Insekten und zeigen eine meist symbiotische, selten pathogene Interaktion mit ihren Wirten (2). Über die Übertragung zwischen tierischen und menschlichen Wirten ist wenig bekannt. Dennoch wurde *Spiroplasma ixodetis* mit vier Fällen von kongenitaler Katarakt mit anteriorer Uveitis in Verbindung gebracht, was auf eine intrauterine Übertragung schließen lässt (3,4). Jeweils zwei Patienten waren entweder ein- oder beidseitig betroffen. Lorenz et al. waren die ersten, die 2002 über einen solchen Fall berichteten (3). Im Gegensatz zu diesen Berichten wies unser erster Patient nicht nur eine Entzündung des vorderen, sondern auch des hinteren Augenabschnitts auf. Dies steht im Einklang mit experimentellen Studien: *Spiroplasma mirum*, das aus Kaninchenzecken in Georgia, USA, isoliert wurde und auch als "suckling mouse cataract agent" (SMCA) bekannt ist, verursachte bei neugeborenen Mäusen, Ratten, Hamstern und Kaninchen nach intrazerebraler Inokulation eine Panophthalmitis und Mikrophthalmie. Bemerkenswert ist, dass erwachsene Tiere resistent waren (5-7). Ebenso gibt es keine Berichte über okuläre Spiroplasma-Infektionen bei erwachsenen Menschen. Drei

Berichte über systemische Infektionen bei immungeschwächten Erwachsenen deuten jedoch darauf hin, dass Spiroplasma-Spezies nicht ausschließlich Kleinkinder befallen (8).

Spiroplasmen als sehr seltene, infektiöse Ursache der kongenitalen Katarakt könnten derzeit unterdiagnostiziert sein, da weder spezifische Serologie, PCR noch TEM Teil der Routinediagnostik sind. Wir empfehlen daher die Durchführung einer PCR der Linsenfragmente, um bei kongenitalen Katarakten mit entzündlicher Komponente nach dieser Entität zu suchen.

Literatur:

1. Lambert SR. Treatment of congenital cataract. *Br J Ophthalmol.* 2004 Jul;88(7):854–5.
2. Cisak E, Wójcik-Fatla A, Zając V, Sawczyn A, Sroka J, Dutkiewicz J. Spiroplasma - An emerging arthropod-borne pathogen? *Ann Agric Environ Med.* 2015;22(4):589–93.
3. Lorenz B, Schroeder J, Reischl U. First evidence of an endogenous Spiroplasma sp. infection in humans manifesting as unilateral cataract associated with anterior uveitis in a premature baby. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2002;240(5):348–53.
4. Matet A, Le Flèche-Matéos A, Doz F, Dureau P, Cassoux N. Ocular spiroplasma ixodetis in Newborns, France. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(2):340–4.
5. Clark HF. Rat cataract induced by suckling mouse cataract agent. *Am J Ophthalmol.* 1969;68(2):304–8.
6. Kirchoff H, Heitmann J, Trautwein G. Pathogenicity of Spiroplasma sp. strain SMCA in Syrian Hamsters: Clinical, microbiological, and histological aspects. *Infect Immun.* 1981;33(1):292–6.
7. Kirchoff H, Heitmann J, Trautwein G. Pathogenicity of Spiroplasma sp. strain SMCA in rabbits: Clinical, microbiological, and histological aspects. *Infect Immun.* 1981;33(1):292–6.
8. Aquilino A, Masiá M, López P, Galiana AJ, Tovar J, Andrés M, et al. First human systemic infection caused by spiroplasma. *J Clin Microbiol.* 2015;53(2):719–21.

Dr. med. Ulrike Schneider
Klinik für Ophthalmologie, UKSH Kiel
Direktor: Prof. Dr. J. Roider

20 Jahre leben mit
der unklaren orbitalen Raumforderung

Anamnese:

Eine 66-jährige Patientin stellt sich mit seit 20 Jahren bestehender Protrusio am rechten Auge vor. Seit 1 Jahr könne sie auf dem rechten Auge nichts mehr sehen, Schmerzen habe sie keine. Eine Bildgebung sei bisher bei Angst- und Panikattacken nicht erfolgt. Vor 20 Jahren sei sie bereits einmal in der Universitätsaugenklinik des UKSH Kiel vorstellig geworden. Sie habe sich seitdem zu keiner weiteren Abklärung durchbringen können.

Klinischer Befund:

2001: Die Patientin erreicht einen Visus am rechten Auge von 0,8. Die Motilität ist frei, es besteht eine unauffällige Lichtreaktion. In der Hertel-Exophthalmometrie zeigt sich ein Exophthalmus von 24 mm. Der vordere Augenabschnitt ist bis auf eine leichte Bindehautchemosis unauffällig. Funduskopisch ergibt sich der Verdacht auf eine minimal gestaute Papille des rechten Auges. Das linke Auge ist komplett unauffällig.

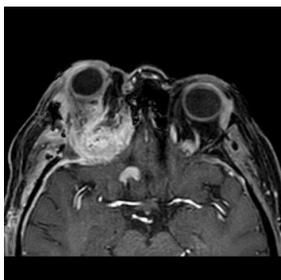


Mai 2020: Am rechten Auge besteht keine Lichtwahrnehmung mehr, die Lichtreaktion der Pupille ist erloschen. Die Motilität ist in alle Richtungen reduziert. Die Protrusio ist am rechten Auge mittels Hertel-Exophthalmometer nicht mehr messbar. Bezüglich des vorderen Augenabschnitts zeigt sich die Bindehaut injiziert und stark chemotisch, zum Teil bereits keratinisiert, die Hornhaut weißt eine ausgeprägte

Keratitis punctata superficialis auf. Funduskopisch zeigt sich die Papille abgeblasst, randunscharf und ödematös mit zilioretinalen Shuntgefäßen.

Verlauf:

Eine stationäre Aufnahme zur Durchführung einer Bildgebung und Probiopsie wird von der Patientin zunächst abgelehnt. Unter Sedierung wird schließlich im ambulanten Rahmen eine MRT-Untersuchung der Orbita durchgeführt:



Diese ergibt die Darstellung einer großen Raumforderung der rechten Orbita (ca. 5cm x 3,3 cm) mit Aufweitung der knöchernen Begrenzung der dorsalen Orbita und Verlagerung des N. opticus an das Dach der Orbita. Das Chiasma opticum wird von dem Tumor nicht beeinträchtigt. Nach i.v.

Kontrastmittelgabe zeigt sich ein homogenes Enhancement. In der Beurteilung entspricht die Raumforderung bild-morphologisch zunächst am ehesten einem Hämangiom. Im Nachtrag fällt dann die Differentialdiagnose eines Meningeoms sowie der Verdacht, dass sich der Tumor über die Fissura

orbitalis superior in den Sinus cavernosus ausweitet. Nach interdisziplinärer Rücksprache in der Tumorkonferenz wird die Patientin neurochirurgisch über eine laterale Orbitotomie zur Tumorreduktion und Diagnosesicherung operiert. Postoperativ entwickelt die Patientin eine

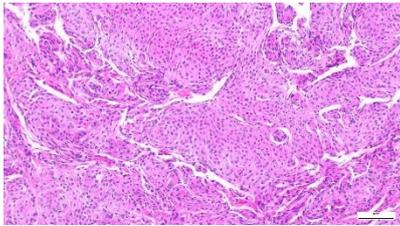
ausgeprägte Expositionskeratopathie mit Hypopyon und beginnender Endophthalmitis, sodass bei fehlendem Visus die Entscheidung zur Enukleation getroffen wird.

Makroskopischer Befund:

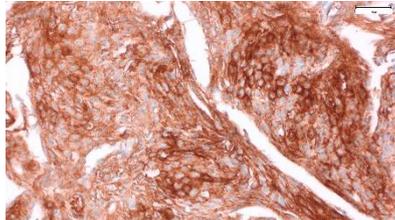
1. 5 Paraffinpräparate mit grau-braunen Gewebeproben
2. Bulbusenukleat (21 x 2 mm x sagittal 22 mm) mit getrübler Hornhaut und V.a. großflächige Erosio

Mikroskopischer Befund

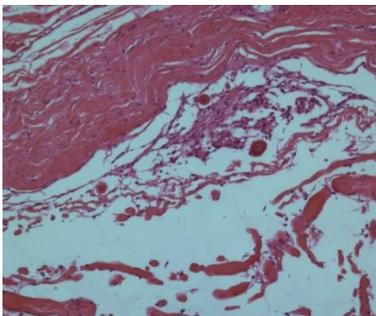
1. Tumor gleichmäßig mittlerer Zelldichte aus synzytial gewachsenen atypischen



meningealen Proliferaten mit leicht pleomorphen, zumeist annähernd rundovalen, mittelgroßen Zellkernen. Disperses Heterochromatin. Immer wieder Invagination/Inklusionen. Bis 2 Mitosefiguren/10HPF. Immunhistochemisch durchgehend sehr kräftige Positivität für SSTR2a und E-Cadherin. Ki67-Proliferationsindex liegt bei 1-2%. Randständig intraorbitales Binde- und Wichtgewebe sowie Sklettmuskulatur.



2. Die Hornhaut weist im Randbereich eine periphere Keratinisierung mit subepithelialer Pannusbildung mit Gefäßen und Lymphozyten auf. Zentral zeigt sich das Epithel weitestgehend denudiert mit großflächigem Bowman-Verlust und stromalen



Vernarbungen. Die Descemet-Membran ist weitestgehend intakt. Das Epithel zum Teil abgelöst. Im Bereich des Kammerwinkels zeigt sich eine Infiltration mit neutrophilen Granulozyten im Sinne einer beginnenden Endophthalmitis. Iris und Ziliarkörper sind regelrecht aufgebaut. Die Netzhaut ist stellenweise abgehoben und strukturell im Sinne einer Atrophie verändert. Der Opticus zeigt Anzeichen einer Atrophie. Im Bereich der Optikusscheide zeigen

sich typische Psammomkörperchen als histologisches Korrelat eines Optikusscheidenmeningeoms.

Diagnose: Meningotheliales Meningeom WHO Grad I

Verlauf:

Eine MRT-Verlaufskontrolle der Patientin ergibt eine postoperative Reduktion des Optikusscheidenmeningeoms um etwa 60%. Im Orbitatrichter liegt eine Resttumormasse von etwa 2 cm Größe. Weitere Verlaufskontrollen zeigen keine Progression. Neurochirurgischerseits wird eine weitere Therapie in Form einer „Active Surveillance“ durchgeführt.

Diskussion:

Das Meningeom macht nach Schätzungen etwa 2-8% aller orbitalen Neoplasien aus (1). Speziell das Optikusscheidenmeningeom besitzt einen Anteil an allen Meningeomen von 1-2% (2). Frauen erkranken häufiger als Männer. Das durchschnittliche Manifestationsalter liegt bei ca. 45 Jahren (1).

Risikofaktoren für das Auftreten sind eine vorhergegangene Radiotherapie der Kopfregeion sowie im Rahmen einer Neurofibromatose Typ 2. Bezüglich der Lokalisation tritt es entweder als primäres Optikuscheidenmeningeom auf (= selten, ca. 10% der Fälle (4)), was in 90% der Fälle bei Diagnosestellung bereits in den Canalis nervus opticus einwächst (3) oder es gelangt sekundär in die Orbita durch Einwachsen eines intrakraniellen Meningeoms (zumeist Keilbeinflügelmeningeom). Bezüglich der pathologischen Einteilung gilt die WHO-Einteilung von Meningeomen (WHO Grad I: benigne (80-90% der Meningeome), WHO Grad II: atypisch, WHO Grad III (anaplastisch, maligne) (5). Klinisch äußert sich das Optikuscheidenmeningeom durch einen langsamen, schmerzlosen Visusverlust (Hauptsymptom), Gesichtsfelddefekte und in fortgeschrittenen Stadien einer Protrusio. Zur Diagnosesicherung ist meist eine Bildgebung (MRT) ausreichend (4). Bezüglich der Therapie besteht allgemein bei Meningeomen die Möglichkeit eines „Watch-and-Wait“ Therapieprinzips mit regelmäßigen (alle 6 Monate) Verlaufskontrollen. Tätig werden sollte man bei Visusverschlechterung oder zunehmenden Gesichtsfelddefekten bzw. spätestens ab einem Visus von 0,4 bei Erstvorstellung oder dem Erreichen des Chiasma opticums. Als Therapiemöglichkeit bietet sich dann als erste Wahl die fraktionierte Radiotherapie (insgesamt bis 54 Gray) an (4). Hiermit ist je nach Studie ein Visuserhalt in 50-90% der Fälle möglich, z.T. sogar eine Visusverbesserung (4). Bei weiterer Ausbreitung insbesondere nach intrakraniell ist ggf. eine chirurgische Resektion oder Tumorreduktion sinnvoll (4)

Bezüglich des vorliegenden Falls lässt sich sagen: Vieles ist typisch: Die Patientin war weiblich und mittleren Alters bei Erstvorstellung. Zusätzlich bestand bei Erstvorstellung eine leichte, schmerzlose Visusminderung, allerdings auch schon Protrusio. Ab diesem Punkt wäre eine regelmäßige Bildgebung und Visusprüfung zur ggf. Therapieeinleitung sinnvoll gewesen, was Compliance-bedingt nicht erfolgen konnte. Ggf. wäre dann mittels stereotaktischer Bestrahlung zumindest der Erhalt eines Restvisus möglich gewesen. Grundsätzlich ist bei diesem Fall diskutierbar - bei primärer Bildgebung nach bereits 20 Jahren bestehendem Befund- , ob bei der Patientin ein primär intrakranielles Meningeom in die Orbita eingewachsen ist oder ob sich ein intraorbitales Optikuscheidenmeningeom nach intrakraniell ausgebreitet hat: Prinzipiell spricht die fehlende Beeinträchtigung des Chiasma opticums sowie die Tatsache, dass die Haupttumormasse intraorbital liegt, am ehesten für das seltenere primäre Optikuscheidenmeningeom.

Insgesamt gilt: Bei schmerzloser Visusminderung bei Frauen mittleren Alters mit Gesichtsfelddefekten und ggf. bereits Protrusio:

1. Bildgebung (MRT) zur Diagnosesicherung eines Meningeoms durchführen.
2. regelmäßige Verlaufskontrolle (alle 6 Monate) mit Bildgebung, Gesichtsfeld und Visus durchführen.
3. Bei Progression: stereotaktische Bestrahlung erwägen. In seltenen Fällen → operative Versorgung erforderlich.

Literatur:

1 Kisser U, Heichel J, Glien A. Rare Diseases of the Orbit. Seltene Erkrankungen der Orbita. *Laryngorhinootologie*. 2021;100(S 01):S1-S79. doi:10.1055/a-1384-4641

2 Eddleman CS, Liu JK. Optic nerve sheath meningioma: current diagnosis and treatment. *Neurosurg Focus*. 2007;23(5):E4. doi: 10.3171/FOC-07/11/E4. PMID: 18004966

3 Wilhelm H, Dörr S, Paulsen F, Becker G, Classen J. Erstsymptome und Befunde bei Meningeomen des N. opticus [Early symptoms and findings in optic nerve meningiomas]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2009 Nov;226(11):869-74. German. doi: 10.1055/s-0028-1109872. Epub 2009 Nov 13. PMID: 19916145.

4 Parker RT, Ovens CA, Fraser CL, Samarawickrama C. Optic nerve sheath meningiomas: prevalence, impact, and management strategies. *Eye Brain*. 2018;10:85-99. Published 2018 Oct 24. doi:10.2147/EB.S144345

5 Zylka-Menhorn, Vera Meningeome: Exaktere Klassifikation Dtsch Arztebl 2017; 114(20): A-1000 / B-829 / C-811

49. Jahrestagung der DOP, Kiel, 17./18. September, 2021

Dr. Simone Nüßle
Klinik für Augenheilkunde
Universitätsklinikum Freiburg
Tel: 0761-27040010
simone.nuessle@uniklinik-freiburg.de

Patient 1: * 3.12.1959
Patientin 2: *18.11.2000
Digitale Scans der Schnitte: www.pathofro.de
Benutzername: dop2021, Passwort: dop2021
Ordner Nüßle

Zerfallene und sympathische Schwannzellen

Fall 1

Vorgeschichte:

Ein 62-jähriger Mann stellte sich mit Papillenschwellung rechts bei radiologischem V.a. Hämangiom/Lymphangiom bei uns vor. 9 Monate zuvor habe sich der Visus rechts verschlechtert. Bei uns zeigte sich ein dezenter RAPD rechts, ein Exophthalmus von 1,5 mm sowie eine zirkuläre Papillenschwellung. In der MRT-Untersuchung ließ sich eine intrakonale, retroorbitale, scharf abgrenzbare, kontrastmittellaffine, septierte Raumforderung mit Kontakt zu Mm. rectus medialis und inferior darstellen, wobei der N. optikus pelottiert und nach kranial lateral verlagert wurde. Bei V.a. Hämangiom führten wir eine Orbitotomie mit transkonjunktivalem, anterioren Zugang durch.

Histopathologischer Befund:

Makroskopisch zeigte sich ein Gewebestück mit weicher Kapsel (13x10x10mm) und geleeartigem, orangefarbenen Inhalt, mikroskopisch ein zystischer, teils myxoid aufgelockerter Tumor mit Kapsel. Stellenweise zeigten sich storiform angeordnete, spindelförmige Zellen mit basophilen länglichen Kernen neben pigmentierten Zellgrüppchen und zahlreichen Lymphozyten sowie einzelnen Plasmazellen. S100 war kräftig positiv, die CD34 Positivität blieb auf die Kapillaren

Diagnose:

Zystisch-degeneratives Schwannom der Orbita

Diskussion:

Bei Schwannomen, auch Neurinome oder Neurilemmome genannt, und Ganglioneuromen handelt es sich um benigne neurogene Tumoren, welchen das Vorhandensein von Schwannzellen gemein ist. In beiden dargestellten Fällen lag ein langsames Wachstum vor. Sowohl bei der seltenen histologischen Variante eines zystisch-degenerativen Schwannoms, als auch beim Ganglioneurom liegen für eine orbitale Lokalisation bisher nur wenige publizierte Fälle vor [1, 2].

Fall 2

Eine 20-jährige Frau stellte sich mit unklarer orbitaler Raumforderung rechts vor. Ein Exophthalmus rechts ohne eindeutige Größenprogredienz bestünde seit dem 3. Lebensjahr. Es zeigte sich ein Höherstand des rechten Bulbus, ein Exophthalmus von 1mm sowie eine nicht schmerzempfindliche Unterlidschwellung. Doppelbilder wurden verneint, Motilität und Pupillenreaktion waren unauffällig. In der MRT-Untersuchung zeigte sich eine Raumforderung, welche am ehesten vom M. rectus inferior ausging. Auf Wunsch der Patientin und zur histologischen Diagnosesicherung bei DD Myom/Myxom DD venöse/lymphatische Malformation führten wir eine operative

Makroskopisch zeigte sich ein rötlich-gelbliches, weich-elastisches Gewebestück (32x24x10mm), mikroskopisch ein von bindegewebiger Kapsel umgebender Tumor, bestehend aus spindelförmigen Zellen mit basophilen länglichen Kernen und reifen Ganglienzellen, neben kleineren Anteilen von myxoid aufgelockerten Arealen mit Blutgefäßen. Es lagen keine zellulären Atypien oder eine erhöhte Mitoserate vor. S100 war in den Ganglienzellen deutlich positiv, ansonsten diffus schwach positiv.

Ganglioneurom der Orbita

Schwannome gehören zu den peripheren Nervenscheidentumoren und treten hauptsächlich in der Kopf- und Nackenregion, gefolgt von der Flexoreseite der Extremitäten und dem Rumpf auf [3]. Im periokulären Bereich stellt die Orbita die häufigste Lokalisation dar, wobei Schwannome ca. 1 % der orbitalen Tumoren ausmachen. Der Ursprung orbitaler Schwannome sind häufiger sensorische Äste, meist des N. supraorbitalis und supratrochlearis, als motorische. In 50% der Fälle bleibt der Ursprung unklar [4]. Das Ganglioneurom hingegen geht von Sympathogonien der Neuralleiste entlang der sympathischen Achse aus und tritt vor allem im posterioren Mediastinum, Retroperitoneum, der Nebennierenrinde und im Nacken auf. Eine primäre orbitale Lokalisation ist extrem selten. Bisher wurde nur von 3 Fällen berichtet [2].

Schwannome treten überwiegend sporadisch auf. Sie können jedoch auch in Assoziation mit Neurofibromatose 2 (3%), Schwannomatosis (2%), multiplen Meningeomen (5%) und sehr selten mit Neurofibromatose 1 vorkommen [3]. Ganglioneurome wurden mit Neurofibromatose 1 und der Multiplen endokrinen Neoplasie (MEN) in Verbindung gebracht [2].

Während Schwannome histologisch fast ausschließlich aus proliferierten Schwannzellen bestehen, welche in wechselnden zellreichen, geordneten Antoni A sowie zellarmen, ungeordneten B Mustern auftreten, bilden Bündel aus Schwannzellen, die sich unregelmäßig kreuzen, bei Ganglioneuromen ein einheitliches Stroma, in welches relativ reife Ganglienzellen verstreut liegen. Diese weisen ein voluminöses, meist hellrosafarbenes Zytoplasma mit ein bis drei Zellkernen auf [3].

Das Schwannom mit zystischer Degeneration stellt eine sehr seltene histologische Variante dar, wobei in der Orbita bisher nur von wenigen Fällen berichtet wurde [1]. Der genaue Mechanismus hierfür ist bisher noch unbekannt. Es wird angenommen, dass Thrombosen in degenerierten Blutgefäßen zu Nekrosen führen und Blutungen innerhalb des Tumors die Bildung von Zysten verursachen. Da es kein pathognomonisches klinisches oder bildgebendes Merkmal gibt, wird die Diagnose in den meisten Fällen histopathologisch gestellt. In der Literatur existiert zudem der Begriff „Ancient Schwannoma“, welcher erstmalig 1951 von Ackermann geprägt wurde, als er Tumoren im Thorax beschrieb [5]. Hierbei handelt es sich um Schwannome mit degenerativen Veränderungen, welche auf eine lange Dauer des Tumors hinweisen. Hierzu zählen neben Zystenbildung, Kalzifizierung, Blutung, Hyalinisierung sowie Infiltration von Siderophagen und Histiocyten auch ausgeprägte Zellatypien wie pleomorphe, hyperchromatische oder multilobuläre Kerne als Zeichen der Degeneration. Mitosen liegen jedoch keine vor [3]. Ausgeprägte Zellatypien lagen in unserem Fall nicht vor, weshalb wir uns gegen diese Diagnose entschieden. Die Hyperzellularität in den Antoni A Arealen und die Kernatypien können zu der Fehlinterpretation eines malignen Tumors führen.

Das benigne Ganglioneurom zählt neben dem Ganglioblastom mit intermediärem, malignem Potenzial und dem malignen Neuroblastom zu den neuroblastischen Tumoren, welche sich im Grad der Differenzierung unterscheiden. Beim Ganglioneurom liegen relativ reife Ganglienzellen, jedoch keine Neuroblasten oder intermediäre Zellen vor. Es tritt gewöhnlich bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen auf (40-60%), wächst in der Regel sehr langsam und wird meist als Zufallsbefund festgestellt, kann jedoch auch bei verdrängendem Verhalten symptomatisch werden. Zudem können, vor allem bei großen Tumoren und nicht nur bei den undifferenzierteren neuroblastischen Formen, Symptome eines Katecholamin-Überschusses auftreten [2].

Literatur:

1. Kashyap S, Pushker N, Meel R, et al (2009) Orbital schwannoma with cystic degeneration. Clin Exp Ophthalmol 37:293–298. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2009.02029.x>
2. Al-Khiary H, Ayoubi A, Elkhamary SM (2010) Primary orbital ganglioneuroma in a 2-year-old healthy boy. Saudi J Ophthalmol 24:101–104. <https://doi.org/10.1016/j.sjopt.2010.03.003>
3. Goldblum MD FCAP FASCP FACG JR, Weiss MD SW, Folpe MD AL (2013) Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors: Expert Consult: Online and Print, 6th ed. Saunders, Philadelphia, PA
4. Ribeiro SFT, Queirós T, Amorim JM, et al (2017) An Unusual Differential Diagnosis of Orbital Cavernous Hemangioma: Ancient Schwannoma. Case Rep Ophthalmol 8:294–300. <https://doi.org/10.1159/000473697>

5. Ackerman LV, Taylor FH (1951) Neurogenous tumors within the thorax; a clinicopathological evaluation of forty-eight cases. *Cancer* 4:669–691. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(195107\)4:4<669::aid-cncr2820040405>3.0.co;2-b](https://doi.org/10.1002/1097-0142(195107)4:4<669::aid-cncr2820040405>3.0.co;2-b)

49. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP) in Kiel: 2021

Ekaterina Sokolenko
Universitäts-Augenklinik Essen
Hufelandstr. 55
43145
md.sokolenko@gmail.com

Frank Driever
Institut für Pathologie, Universitätsklinik Essen

Saskia Ting
Institut für Pathologie, Universitätsklinik Essen

Fallnummer: E15804/20
Verteiltes Material: 3 Histologische Schnitte (HE, PAS, Grocott) (Scan)

Metastase unklarer Genese

Klinik:

Im April 2020 wurde uns ein damals 69-jähriger Patient zur Mitbeurteilung bei V.a. Aderhautmetastase im rechten Auge zugewiesen.

Der Patient berichtete, dass er seit 10 Tagen mit dem rechten Auge verschwommen sieht.

Allgemein habe der Patient keine Beschwerden, keine B Symptomatik, kein Trauma. Es sei arterielle Hypertonie und Hypercholesterinämie bekannt. 2007 erfolgte eine Prostatektomie bei Prostatakarzinom. 2009 wurde eine Teilresektion der linken Niere bei einem mittelgradigen differenzierten papillären Nierenzellkarzinom durchgeführt. 2019 erfolgte die Resektion eines Basalioms im Halsbereich.

In der ophthalmologischen Untersuchung betrug der Visus 0,9 am linken Auge und 0,63 am rechten Auge, Augendruck und vordere Augenabschnitte waren beidseits unauffällig. Fundoskopisch zeigte sich rechts in der mittleren Peripherie temporal eine amelanotische solide subretinale Läsion mit Blutablagerung auf der Tumeroberfläche. Der Augenhintergrund links war altersentsprechend unauffällig.

Wegen hochgradigem Verdacht auf eine Aderhautmetastase wurden Staging und eine kurzfristige Wiedervorstellung zur Verlaufskontrolle in der Augenklinik empfohlen.

Der Patient stellte sich nach 2 Wochen mit deutlicher Befundverschlechterung zur Verlaufskontrolle vor. Bei weiterhin unauffälligem Befund links, zeigte sich ein Visusabfall am rechten Auge bis HBW, Vorderkammerreiz mit hinterer Synechienbildung und Irishyperemie. Der Funduseinblick war wegen einer Glaskörpertrübung eingeschränkt. Die amelanotische prominente Raumforderung im hinteren Pol mit diffusen Blutungen zeigte eine deutliche Progredienz. Die Netzhaut war, soweit klinisch und sonographisch beurteilbar, anliegend.

Das Staging ergab multiple bipulmonale Herde, solide Gehirnraumforderung rechts parietal mit Perifokalödem und hypodense Läsionen an der rechten Niere.

In der Zusammenschau der aktuellen Befundkonstellation waren in einer interdisziplinären Befundbesprechung die multiorganen Veränderungen mit einem

metastasierten Nierenzellkarzinom, multiplen Lungenmetastasen, einer singulären großen Metastase rechts parietal und einer Aderhautmetastase rechts in Einklang zu bringen. Nach einer explorativen diagnostischen Vitrektomie und Silikonöltamponade mit Phako und HKL Implantation wurde der Patient in die onkologische Weiterbetreuung entlassen.

Histologisch zeigten sich Aderhautbiopsate mit reichlich Zelldetritus, florider Entzündung, sowie Exsudatablagerungen. Kein Nachweis von Tumorzellen. Am vorliegenden Material wurde kein Anhalt für Malignität festgestellt.

Immunhistochemisch zeigten sich keine positiven Zellen in der Färbung mit dem Antikörper gegen CK 18, Carboanhydrase 9 oder NKX3. Kein Anhalt für metastasiertes Karzinom.

Die Befunde wurden an den behandelnden Onkologen weitergeleitet, die weiteren augenärztlichen Kontrollen erfolgten heimatnah.

Am 25.06.2020 erfolgte eine erneute notfallmäßige Vorstellung in der Augenklinik bei spontaner Hornhautperforation am rechten Auge.

Der Patient war schmerzfrei, anamnestisch kein Anhalt auf Sturz oder Verletzung. Seit der letzten Vorstellung in der Augenklinik erfolgten eine Hirnbestrahlung und die Einleitung einer systemischen Chemotherapie nach palliativem Konzept mit Pembrolizumab und Axitinib. Eine Lungenbiopsie war ergebnislos, weiterhin kein Anhalt für Tumorzellen.

Der Patient stellte sich im deutlich reduzierten Allgemeinzustand vor. Er befand sich im Rollstuhl, berichtete über Gewichtsverlust von 10 kg in der letzten Zeit.

Visus am rechten Auge betrug nulla lux, am linken cc 0,9.

Es zeigte sich eine Phthisis des rechten Auges, eine Einschmelzung der Hornhaut über 10 Uhrzeiten (bei 6 und 8 Uhr noch fest) ein dickflüssiges sulziges Sekret aus der Perforationsstelle. Ein Funduseinblick war nicht möglich. Am LA waren der Vorderaugenabschnitt reizfrei und der Fundus unauffällig. Wir stellten die Diagnose einer endogenen Endophthalmitis mit Hornhautperforation rechts und führten eine sekundäre notfallmäßige Enukleation des rechten Auges ohne Implantat durch.

Histologischer Befundbericht vom 01.07.2020:

Bulbus oculi mit einer ausgedehnten flogide-eitrigen, abszedierenden und nekrotisierenden Endophthalmitis mit vollständiger Nekrose von Retina und Chorioidea, Peribulbitis und begleitender Phthisis bulbi, ulzerierender und perforierender Keratitis, nekrotisierender Iridozyklitis.

Kein Nachweis einer maßgeblichen Pilzbesiedlung in der PAS- und Grocott-Färbung. Kein Nachweis von Anteilen eines malignen Tumors.

Außerdem erfolgte am 01.07.2020 in der Hautklinik eine Biopsie bei V.a. neu aufgetretenen Metastasen

Die histopathologische Untersuchung ergab keinen Nachweis von Anteilen eines malignen Tumors.

Im Abstrich aus dem enukleierten Bulbus konnte mikrobiologisch ein Nocardia asteroides Komplex nachgewiesen werden.

Nach der Rücksprache mit Infektiologen und Onkologen wurde die Diagnose und das Therapiekonzept geändert. Bei systemischer Nocardiose erfolgte eine stationäre Aufnahme, erneutes Staging und Therapiebeginn mit Imipinem und Amikacin.

Im Thorax CT zeigten sich in Anzahl und Größe deutlich progrediente und teils eingeschmolzene bipulmonale Herde. Desweiteren kamen größenprogrediente hypodense Läsionen in der rechten Niere, intramuskuläre Flüssigkeitsformationen rechtsseitig in der autochthonen Rückenmuskulatur, im rechten M. psoas, und im linken M. vastus lateralis zur Darstellung. Im Schädel MRT zeigten sich eine größenprogrediente randständige kontrastmittelaufnehmende Läsion rechts parietal

sowie multiple neu abgrenzbare infra- und supratentorielle Läsionen im Sinne multifokaler Abszesse. Es erfolgte eine CT gesteuerte Punktion in eine Abszessformation im Bereich des rechten medialen Oberschenkels. Hier konnte in hoher Keimzahl *Nocardia-Asteroides*-Komplex nachgewiesen werden. Zur weiterführenden Diagnostik wurde eine Liquorpunktion durchgeführt. Im Liquor konnten Bakterien und Pilze nicht nachgewiesen werden. Die regelmäßigen ophthalmologischen Untersuchungen, die aufgrund einer Abszessbildung und Bindehautdehiszenz rechts erfolgten, ergaben einen neu aufgetretenen subretinalen Herd im linken Auge. Unter systemischer und lokaler Therapie (Bindehautspülung mit Imipinem) kam es zur lokalen Befundbesserung, einer langwierigen Wundheilung der rechten Bindehaut und einer deutlichen Rückbildung des subretinalen Herdes im linken Auge.

Die antimikrobielle Therapie mit Imipinem und Amikacin wurde anschließend auf Cotrimoxazol und Linezolid umgestellt. Nach 2 Wochen bei V.a. KM Depression musste Linezolid abgesetzt werden. Bei zunehmendem Hirnödem erfolgte ein erneuter Start der Dexamethasontherapie. Bedauerlicherweise verstarb der Patient im Verlauf mit progredientem Hirnödem.

Diskussion:

Nokardien sind stabförmige, grampositive aerobe mykobakterien-ähnliche Actinomycete. In Deutschland sind *Nocardia farcinica* und *N. asteroides* bekannt. Die systemische Nokardiose ist insgesamt selten und meistens assoziiert mit anderen Malignitäten (Z.B. Glioblastom) oder Immunsuppression (HIV, dauerhafte Einnahme von Kortison bei COPD, Z.n. Transplantation). Die Erreger befallen zuerst die Lunge und führen zu Bronchopneumonie und Lungenabszessen, dann kann der Erreger durch die Blutbahn andere Organe infizieren (Haut, Gehirn, Muskeln). Deutlich seltener sind immunkompetente Patienten betroffen. Z.B. als primäre cutane Infektion nach einer Verletzung. Eine Augenbeteiligung ist sehr selten, in der Literatur sind insgesamt ca. 30 Fälle beschrieben. Die Diagnostik einer systemischen Nokardiose wird durch unspezifische klinische und radiologische Befunde erschwert. Radiologisch stellen sich Rundherde eventuell mit Satellitenherden dar, die sich nicht von Infektionen, Malignitäten, Metastasen oder Tuberkulose unterscheiden lassen. Bei der Positronen-Emissions-Tomographie (PET-CT) bzw. bei der Positronen-Emissions-Tomographie mit ¹⁸F-Fluorodeoxyglukose (FDG-PET) ist oft mit falsch-positiven Befunden zu rechnen. Eine weitere Schwierigkeit ist die korrekte Identifizierung von *Nocardia* spp, da die histologischen Untersuchungsergebnisse häufig nur auf einen unspezifischen Infektionsprozess hinweisen. In unserem Fall ließ sich *Nocardia* in der Aderhaut, der Haut und den Lungenbiopsaten histopathologisch in HE, PAS und Grocott Färbungen nicht nachweisen. Erst nach der Eukleation konnte die Diagnose mikrobiologisch festgestellt werden. Nokardien gehören zu den langsam wachsenden Bakterien, so dass der Nachweis manchmal erst nach mehreren Wochen gelingt. Deswegen sollte bei Verdacht einer Nokardiose das mikrobiologische Institut informiert werden, um ein vorzeitiges Verwerfen der Nährkulturen zu vermeiden. Bei Nachweis von Nokardien sollte eine weitere Differenzierung durch PRC und 16S-rDNA-Gensequenzierung und antimikrobielle Resistenztestung erfolgen. Die Therapie bei der Nokardiose basiert in erster Linie auf einer antimikrobiellen Therapie. Die größte Erfahrung in der Therapie besteht mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol. Bei schwerem Befall kann die Kombination durch Amikacin ergänzt werden, das synergetisch wirkt. Auch Imipinem oder Drittgenerationscephalosporin sind erfolgversprechend. Die Nokardien zeigten hohe Sensitivität zu Linezolid. Aufgrund der Neurotoxizität sollte Linezolid allerdings nicht länger als 4 Wochen verabreicht werden. Die Therapie soll in der Regel mit

intravenösen Gaben der Medikamente beginnen und dann nach 3-6 Wochen auf orale Verabreichung umgestellt werden. Durch späte Diagnosestellung und häufig schweren Befall bei immuninkompetenten Patienten liegt die Mortalitätsrate bei 39-47%.

Zusammenfassend zeigt unser Fall sowohl klinisch als auch histologisch eine Diagnosestellung. Nach der mikrobiologischen Diagnosesicherung konnte nur in Einzelschnitten vom gesamten Bulbus Nocardia dargestellt werden. Die Diagnostik der systemischen Nocardiose, insbesondere bei immunkompetenten Patienten, gilt als anspruchsvolle interdisziplinäre Aufgabe und trotz adäquater therapeutischer Maßnahmen sind bei aggressiven Verlaufsformen bis zu 47% (aus der Literatur) mit Mortalität verbunden.

Literatur

1. Eugene W. M. Ng, Ingrid E. Zimmer-Galler, W. Richard Green. Endogenous Nocardia asteroides Endophthalmitis. Arch Ophthalmol. 2002; 120 (2): 210-213
2. Lakosha HPavlin, CJIpton, Subretinal abscess due to Nocardia farcinica infektion. Retina 2000; 20269-274.
3. Knouse MC, Lorber B, Early diagnosis of Nocardia asteroides endophthalmitis by retinal biopsy: case report and review. Rev Infect Dis. 1990; 12393-398.
4. Patil SP, Nadkarni NJ, Sharma NR, Nocardiosis: clinical and pathological aspects. Histopathology reviews. 2012 pp 81-96.
5. Schöffel N, Klingelhöfer D, Volante G, Braun M, Groneberg D.A. Nocardiose- Die humane Infektion mit Nocardien. Zentralblatt für Arbeitsmedizin. 2017.
6. Nakamura I, Nagakura T, Fujita H. Nocardia elegans infektion: a case report and literature review. Int J Infect Dis 54: 15-17.
7. Budzik JM, Mojgan Hosseini, Taxy JB. Disseminated Nocardia farcinica: Literature Review and Fatal Outcome in an Immunocompetent Patient. Surg. Infect 2012. 13 (3) : 163-170.

Intraokulärer Tumor bei einem Patienten mit CUP-Syndrom – ein knochenharter Fall

Vorgeschichte:

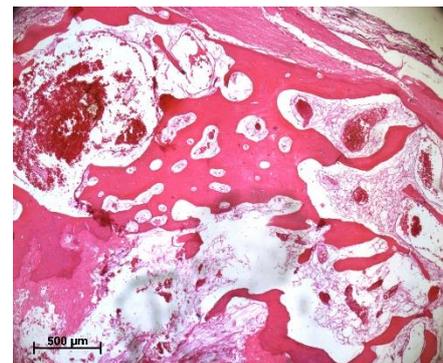
Im März 2021 wurde uns konsiliarisch ein 45-jähriger Patient zur Primäriussuche bei Cancer of Unknown Primary (CUP)-Syndrom vorgestellt. Der Patient wurde zuvor notfallmäßig mit Erbrechen, Vigilanzminderung und Tachykardie in einer internistischen Klinik aufgenommen. Dort zeigte sich neben einer hyperglykämische Entgleisung als Erstmanifestation eines Diabetes mellitus eine schwere Exsikkose mit metabolischer Azidose, ausgeprägter Hybernatriämie und prärenalen Nierenversagen. Die durchgeführte cMRT ergab eine scharf begrenzte hypodense 2x 1,8 cm große Raumforderung mit kleinen Einblutungen im Kleinhirnbrückenwinkel mit V.a. Metastase. Die weitere Diagnostik ergab neben einem polyzystischen Pankreas mit akuter Entzündung und beidseitigen Nierenzysten keinen Hinweis auf den Primarius.



In unserer augenärztlichen Untersuchung zeigte sich am amaurotischen linken Auge ein Augeninnendruck von 55mmHg bei flacher Vorderkammer durch Vorwölbung von Iris und stark getrüübter Linse. Bei der Sonografie stellte sich eine hyperreflektive, bulbusausfüllende Raumforderung mit V.a. Tumor DD alte Blutung dar. Am Partnerauge zeigte sich funduskopisch sowie in der durchgeführten Fluoreszenzangiografie ein peripheres kapilläres retinales Angiom. Ende März wurde eine Enukleation betroffenen Auges mit Implantation einer Guthoff-Plombe durchgeführt.

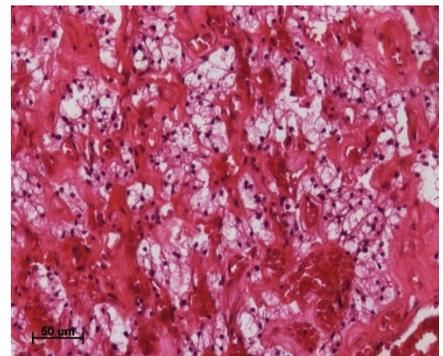
Makroskopischer Befund:

Ein linker Bulbus mit einer Achsenlänge von 23mm mit durchgetrüübter Hornhaut ohne weiteren Einblick. Der Bulbus wurde im Medianschnitt eröffnet. Der Bulbus war schwer zerteilbar mit massiv knochenartig intrabulbären Anteilen. Es entleerte sich keine Glaskörperflüssigkeit. Stattdessen war der Bulbus komplett mit einer knöchernen und dunkelbraunen Masse mit zentraler Lakune ausgefüllt. Die Vorderkammer war aufgehoben und es zeigte sich intrabulbär eine knöcherne Linse.



Mikroskopischer Befund

In den Schnittpräparaten zeigte sich intrabulbär eine heterotrope Ossifikation mit Hämatopoese aller 3 Zellreihen. Des Weiteren treten chronische Veränderungen insbesondere histiozytäre Makrophagen sowie Anteile eines alten Hämatoms. Im vorderen Augenabschnitt zeigte sich eine aufgehobene Vorderkammer sowie eine Iris- und Ziliarkörperdialyse. Die Linse war ossifiziert. Des Weiteren präsentieren sich intrabulbär Nester klarzelliger, überwiegend hyperchromatischer Zellen umgeben von einem hochkapillarisierten CD 34+ Gefäßnetz. Die Zellen sind Melan A, SOX10 und panCK negativ. S100 ist teils positiv. Es besteht eine Positivität für Inhibin.



Diagnose: Retinales Hämangioblastom bei Von-Hippel-Lindau (VHL)-Syndrom

Verlauf:

Bei zunächst weiterhin unklaren Hirnbefund wurde extern eine Kraniotomie zur suboccipitalen Tumorexstirpation durchgeführt. In der histologischen Untersuchung zeigte sich ein ZNS-Hämangioblastom. Der Patient verstarb beim stationären Aufenthalt infolge eines Rechtsherzversagen nach Lungenarterienembolie. In der durchgeführten Obduktion zeigten sich u.a. multiple Pankreaszysten mit vollständig zystisch-fibrotischem Umbau des Drüsenkörpers sowie eine kindskopfgroße Zyste am unterem Nierenpol links und weitere kleinere Nierenzysten beidseits. Bei mehreren VHL-typischen Tumoren konnte bei dem Patienten klinisch die Diagnose eines Von-Hippel-Lindau-Syndrom gestellt werden.

Diskussion:

Das VHL-Syndrom ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung, die auf der Basis einer Mutation im VHL-Tumorsuppressorgen entsteht¹ und sich durch benigne und maligne Tumoren in multiplen Zielorganen manifestiert. Typisch sind Läsionen in Augen (retinale Angiome), Zentralnervensystem (Hämangioblastome), Nieren (Zysten, Nierenzellkarzinome), Nebennieren (Phäochromozytome), Pankreas (multiple Zysten, Adenome), seltener im Innenohrbereich und Nebenhoden.² Die VHL-Krankheit wurde erstmalig 1936 vom deutschen Augenarzt Eugene von Hippel und dem schwedischen Pathologen Arvid Lindau beschrieben.³ Wenn eine bestätigte Familienanamnese einer VHL-Erkrankung vorliegt, kann die Diagnose anhand eines einzelnen VHL-Tumors gestellt werden. Ungefähr 20 % der Patienten mit VHL-Erkrankung resultieren aus einer novo-Mutation und haben keine positive Familiengeschichte. In diesem Fall ist das Vorhandensein von zwei VHL-Tumoren zur Diagnosestellung erforderlich.²

Hämangioblastome des ZNS betreffen 60-80% der Patienten und sind zusammen mit den Nierenzellkarzinomen mit einer erhöhten Mortalität einhergehend, weshalb die durchschnittliche Lebenserwartung von VHL-Patienten bei 40-52 Jahren liegt.² Retinale Hämangioblastome sind bei ca. 60% der Patienten zu finden und häufig die Erstmanifestation des VHL-Syndroms. Klinisch präsentieren sie sich in der Funduskopie als orange-rote, intra- oder präretinale Knoten mit Kaliberschwankungen der zu- bzw. abführenden Gefäße.¹ Hämangioblastome sind histologisch gekennzeichnet durch Gefäßproliferation mit dichtgepackten dünnwandigen Kapillaren unterschiedlichen Kalibers und größeren Stromazellen mit klarem bis eosinophilem schaumigen Zytoplasma und hyperchromatischen Kernen. Immunhistochemisch weisen die Stromazellen in der Regel eine Positivität für Inhibin, neuronenspezifische Enolase, Vascular Endothelial Growth Factor und teilweise S-100 auf.

Bei unserem Patienten mit VHL-Syndrom zeigte sich eine ausgeprägte heterotrope Ossifikation. Intraokuläres Knochengewebe entsteht im Rahmen von chronischer Desorganisationserscheinung des zumeist phthisischen Auges⁴, die zu lokalen Milieuveränderungen mit Absinken des pH-Wertes und Ausfällen von Kalzium-Ionen führen.⁶ Ursächlich hierfür sind zumeist vorangegangene Traumata, operative Eingriffe, Tumore, chronisch rezidivierende intraokulare Blutungen oder Entzündungen.⁶ Es handelt sich um eine desmale Ossifikation aus metaplastischem Bindegewebe ohne Vorhandensein von Knorpel.⁵ Des Weiteren ist eine gute Vaskularisation und sowie Prozesse im retinalen Pigmentepithel von essentieller Bedeutung.⁴ Häufig finden sich begleitende Markhöhlen mit Fettfüllung, seltener, wie in unserem Fall, ein extramedulläre Hämatopoese.⁵

Literatur:

¹Nauman GO et al. Pathologie des Auges, 2. Auflage Heidelberg: Springer 1996

²Varshney N, Kebede AA, Owusu-Dapaah H, Lather J, Kaushik M, Bhullar JS. A Review of Von Hippel-Lindau Syndrome. J Kidney Cancer VHL. 2017 Aug 2;4(3):20-29

³Findeis-Hosey JJ, McMahon KQ, Findeis SK. Von Hippel-Lindau Disease. J Pediatr Genet. 2016 Jun;5(2):116-23.

⁴Rohrbach JM, Liesenhoff E, Steuhl KP. Prinzipien der intraokularen Ossifikation am Beispiel der sekundären Aderhautverknöcherung [Principles of intraocular ossification exemplified by secondary choroid ossification]. Klin Monbl Augenheilkd. 1990 Nov;197(5):397-403.

⁵Schnaudigel OE. Intraokuläre Knochenbildung [Intraocular ossification]. Klin Monbl Augenheilkd. 1989 Oct;195(4):232-4.

49. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen

Kiel, 17.- 18. September 2021

Einseitiger Exophthalmus

Dr. Sebastian Paul¹, Prof. Dr. S. Ribback² und Prof. Dr. Frank Tost¹

Augenklinik¹ und Pathologisches Institut² der Universitätsmedizin Greifswald

Krankheitsverlauf:

Vorgelegt wird der Befund einer Patientin (Jahrgang 1969, keine relevanten Vorerkrankungen bekannt), die 2018 einen einseitigen, schmerzlosen Exophthalmus bemerkte. Aufgrund einer Befundzunahme im zeitlichen Verlauf, wurde die Patientin zur weiteren Abklärung 2020 in unserer Klinik erstmals vorgestellt.

Befund der klinischen Erstuntersuchung in unserer Ambulanz:

Es imponierte eine schmerzlose Protrusio bulbi links mit deutlicher Seitendifferenz von 4mm im Exophthalmometer nach Hertel: rechts 18--- Basis 108---links 22 mm. Die Funktionsprüfungen zeigten weder eine Herabsetzung der Sehschärfe, noch Einschränkungen der Gesichtsfeldgrenzen. Neben dem einseitigen Exophthalmus mit periokulärer Schwellung (Abb. 1) ermittelten wir einen leicht erhöhten Intraokulardruck am linken Auge. Spaltlampenmikroskopisch waren die weiteren Befunde unauffällig. In der orthoptischen Untersuchung gab die Patientin infolge eines Hebungs-, Senkungs-, Adduktions- und Abduktionsdefizites links Doppelbilder an.

Weiterführende Diagnostik und Therapie:

Die weiterführende Diagnostik erfolgte interdisziplinär. In der Bildgebung mittels cMRT wurde eine Knochenverdickung entlang des linken Keilbeinflügels, des Os temporale und occipitale, sowie eine Schwellung des M. rectus lateralis festgestellt. Entlang dieser Knochenveränderungen zeigte sich eine meningeomartige Kontrastmittel-Anreicherung, welche weitere diagnostische Untersuchungsschritte notwendig machte. Im cCT imponierten dann ausgedehnte osteoblastische Veränderung entlang des Keilbeinflügels, sowie entlang des Mastoids und Os occipitale (Abb. 2). Die Szintigrafie fand Belege für einen intensiv pathologisch erhöhten Knochenstoffwechsel im Bereich der linksseitigen Schädelkalotte ventral, sowie auch dorsal überwiegend basal. Die durchgeführte Labordiagnostik blieb unspezifisch. Unter der Verdachtsdiagnose Ostitis deformans Paget wurde zur Entlastung bei verdrängten Orbitavolumen eine Gewebereduktion durchgeführt. Mittels der Materialgewinnung im Rahmen einer modellierenden Osteotomie an der lateralen Orbitawand links erfolgte gleichzeitig die histopathologische Befundsicherung. Nach histopathologischer Befundung des aufbereiteten Gewebes konnte aufgrund eines gesteigerten Knochenumbaus mit endostaler Fibrose und deutlichen Kittlinien die Diagnose der Ostitis deformans Paget bestätigt werden.

Histopathologische Diagnose: Ostitis deformans Paget

Die medikamentöse Therapie erfolgt mittels Bisphosphonate und Kalziumsubstitution.

Zusammenfassende Betrachtung:

Die Ostitis deformans Paget (Morbus Paget) ist eine mono- oder polyostotische Erkrankung des Skelettsystems. Es zeigen sich typischerweise lokal begrenzte Knochenumbauvorgänge, die bspw. zu Deformationen, chronischen Schmerzen, Frakturen, kardiologischen oder neurologischen Symptomen führen können. Am häufigsten sind die Becken- und langen Röhrenknochen betroffen. Diese seltene Erkrankung tritt gewöhnlich ab der 5. Lebensdekade auf und geht einher mit einer positiven Familienanamnese. Die Ätiopathogenese ist nicht ausreichend geklärt. Genetische Aspekte (Mutation im NF- κ B-Signalweg), sowie eine Virusinduktion werden im Zusammenhang mit dem Entstehungsprozess gebracht. Pathophysiologisch zeigt sich ein erhöhter Knochenumbau durch Riesenosteoklasten mit verstärkter Resorptionsaktivität, sowie eine kompensatorisch erhöhte Aktivität der Osteoblasten. Unterteilt wird die Erkrankung nach früher (osteolytisches Stadium), mittlerer (gemischtes Stadium) und später Phase (sklerotisches Stadium). Durch raumfordernde Prozesse kann es auch selten zu neurologischen Symptomen kommen. Häufiger werden Kompressionen des Hörnervs bei Befall des Mastoids oder Spinalkanalstenosen beschrieben. Das dabei auch eine Gefährdung des N. opticus durch knöcherne Kompression möglich ist, zeigt der demonstrierte Krankheitsverlauf. Die klinische Diagnose einer Ostitis deformans wird in der Regel bildgebend mittels Röntgen- oder CT-Untersuchung (Nachweis der osteoblastischen und osteolytischen Veränderungen) sowie anhand der Szintigrafie (Mehranreicherung) gestellt. Laborchemisch ist die alkalische Phosphatase erhöht und die BSG beschleunigt. Häufig erfolgt jedoch die Diagnosesicherung mittels Knochenbiopsie und histopathologischer Untersuchung. Ersichtlich wird dann die abnorme Knochenstruktur und eine Größenzunahme der Osteoklasten. Die Osteoblastenaktivität ist

erhöht bei unzureichender Mineralisierung des Knochens (bspw. Goldnerfärbung). Typischerweise zeigen sich infolge der Osteoblastenaktivität in den hypertrophen Arealen deutliche Kittlinien in der Knochenstruktur (Abb. 3). Im gemischten oder sklerotischen Stadium ist eine endostale Fibrose erkennbar (Abb. 4). Differentialdiagnostisch müssen osteolytische Metastasen, wie bspw. beim Nierenzellkarzinom oder eine Osteomyelitis in Betracht gezogen werden. Die Erkrankung ist nicht heilbar. Eine Therapie erfolgt medikamentös mittels Bisphosphonaten, die die Knochenresorption hemmen. In der Regel zeigt sich auf diese Behandlung ein gutes Ansprechen. Operative Eingriffe kommen zur Behandlung von Komplikationen, wie Frakturen oder Kompressionen in Betracht. Die Bestimmung der alkalische Phosphatase eignet sich sehr gut zur Aktivitätsbestimmung und sollte neben der Bildgebung im Verlauf regelmäßig kontrolliert werden. Selten wurden maligne Transformationen in ein Sarkom beschrieben.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Ostitis deformans Paget im Bereich der knöchernen Orbita eine seltene Ursache für einen einseitigen Exophthalmus darstellt. Die Diagnosestellung Ostitis deformans Paget erfordert aufgrund der Vielschichtigkeit eine interdisziplinären diagnostischer Maßnahmen und Therapiekonzepte aus verschiedensten Fachbereichen der Medizin (Radiologie, Pathologie, Orthopädie, MKG-Chirurgie und Augenheilkunde). Nur durch eine multimodale Vorgehensweise können Diagnostik, Komplikationsmanagement und Therapie zielgerichtet und effizient erfolgen, um ein optimales Behandlungsergebnis zu erreichen.

Weiterführende Literatur:

Klemm P, Dischereit G, von Gerlach S, Lange U. Morbus Paget des Knochens – eine aktuelle Übersicht zu Klinik, Diagnostik und Therapie [Paget's disease of bone—a current review of clinical aspects, diagnostics and treatment]. *Z Rheumatol.* 2021 Feb;80(1):48-53.

Seton M. Paget's disease: epidemiology and pathophysiology. *Curr Osteoporos Rep.* 2008 Dec;6(4):125-9.

Peters, K.M. Morbus Paget — Knochenstoffwechsel außer Rand und Band. *Orthop. Rheuma* **19**, 24–30 (2016).

Woenckhaus U. (2007) Morbus Paget. In: Schölmerich J. (eds) *Medizinische Therapie 2007 | 2008*. Springer, Berlin, Heidelberg.

Niedhart C. (2010) Morbus Paget. In: *Fortbildung Osteologie. Fortbildung Osteologie, vol 3*. Springer, Berlin, Heidelberg.

Freyschmidt J. (2005) Ostitis deformans Paget. In: Stäbler A. (eds) *Handbuch diagnostische Radiologie. Handbuch diagnostische Radiologie*. Springer, Berlin, Heidelberg.



Abb. 1: Einseitiger Exophthalmus links bei der Erstvorstellung.

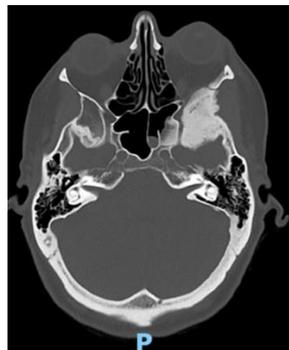


Abb. 2: Präoperativer cCT-Befund mit ausgedehnter raumfordernder osteoblastischer Veränderung entlang des Keilbeinflügels und Verdrängung des orbitalen Weichteilvolumens.

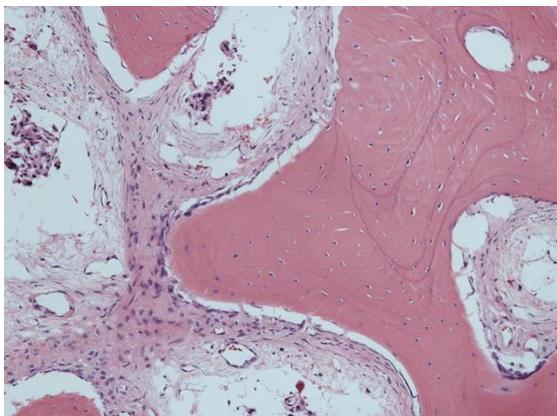


Abb. 3: Osteoblasten und Kittlinien dargestellt in der HE-Färbung.

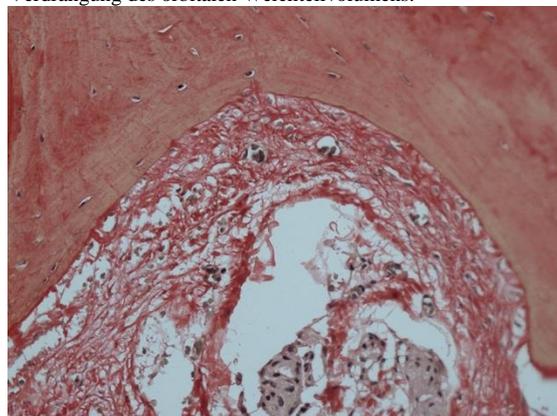


Abb. 4: Endostale Fibrose dargestellt in der Siriusrot-Färbung.



DIE DEUTSCHEN
UNIVERSITÄTSKLINIKA®



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
ulm

Klinik für Augenheilkunde

Ärztlicher Direktor
Prof. Dr. Armin Wolf
Prittwitzstraße 43
89075 Ulm

49. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen

17.-18. September 2021, Kiel

Werner JU, Wolf A, Enders C

Patient: w, *1928

Altbekannt in anderem Gewand?

Anamnese

Initial stellte sich die Patientin mit stärksten Schmerzen im Bereich des linken Auges bzw. links parietal sowie Übelkeit in einem externen Klinikum vor. Der Bulbus erschien palpatorisch hart, in dem durchgeführten CT wurde der V.a. eine intraokulare Einblutung gestellt. Bei V.a. Glaukomanfall links erfolgte die stationäre Einweisung in die Universitätsaugenklinik Ulm.

Klinischer Befund und Verlauf

Bei stationärer Aufnahme zeigte sich ein Intraokulardruck (IOD) von 36 mmHg, der Visus betrug Lichtscheinwahrnehmung mit defekter Projektion. Die Hornhaut wies eine Keratitis punctata superficialis auf, die Vorderkammer war tief. Der Ultraschall ergab den V.a. eine periphere exsudative hämorrhagische Chorioretinopathie mit intraokularer Blutung. Es wurde eine Therapie mit Brimonidin AT und Dorzolamid AT initiiert. Der IOD stieg weiter auf 50 mmHg an, auch eine systemisch drucksenkende Therapie mit 3x250 mg/d Acetazolamid konnte den IOD nicht ausreichend senken. Bei starken Schmerzen, nicht reguliertem IOD und mittlerweile fehlender Lichtscheinwahrnehmung wurde 4 Tage nach Erstvorstellung eine Enucleatio bulbi mit Orbitaimplantat nach Guthoff durchgeführt.

Histologischer Befund

Die Hornhaut ist von einem mehrschichtigen, nicht verhornenden Plattenepithel mit teils feinen Bullae begrenzt. Basalmembran und Bowman'sche Lamelle weisen stellenweise Defekte auf. Das Stroma ist ödematös, die Descemet'sche Membran ist intakt mit einem regelrechten Endothelzellbesatz. Die Vorderkammer ist fast vollständig aufgehoben, der Kammerwinkel verschlossen. Es kommt die Linsenkapsel bei Z.n. Katarakt-Operation zur Darstellung. Der Glaskörperraum ist fast vollständig ausgefüllt: Die Netzhaut mit intraretinalen Blutungen ist nach anterior verlagert. Grund hierfür ist eine massive Blutung in der Aderhaut.



Der Sehnerv weist eine massive erythrozytäre Infiltration auf. Im Raum zwischen Pia mater und Dura mater finden sich keine Erythrozyten.

Diagnose

Sekundärer Winkelblock bei Aderhautblutung z.B. im Rahmen einer altersbezogenen Netzhautdegeneration. Einblutung in den N. opticus.

Diskussion

Eine Blutung in der Aderhaut hat in diesem Fall zu einer deutlichen intraokularen Volumenzunahme und Anstieg des Intraokulardrucks geführt. Da Flüssigkeiten ähnlich wie der Glaskörper nicht komprimierbar sind, kam es zu einer Verlagerung des Iris-Linsen-Diaphragmas nach anterior mit Ausbildung eines Winkelblocks. Die massive Schmerzsymptomatik einerseits, eine fehlende Lichtscheinwahrnehmung andererseits führten schlussendlich zur Enucleatio bulbi.

Ungewöhnlich ist die erythrozytäre Infiltration des N. opticus. Hier ist ein Mechanismus wie er für die kavernöse Optikusatrophie Schnabel (1) diskutiert wird, denkbar. Hier kommt es, bedingt durch einen hohen intraokularen Druck, zu Rissen in der Basalmembran des Sehnervenkopfs und Hyaluronsäure aus dem Glaskörper wird in die Bereiche der nekrotischen Papille gepresst (2). Ein ähnlicher Mechanismus wurde bei Augen mit Silikonölfüllung beschrieben, bei welchen sich Silikonölbläschen im atrophen Sehnerv finden ließ: Pseudo-Schnabel'sche Optikusatrophie (3).

Quellen:

1. Schnabel I: Das glaukomatöse Sehnervenleiden. Arch Augenheilkd. 1892; 24:273–292
2. Naumann, GOH: Pathologie des Auges. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York. 2. Auflage 1997: 1313.
3. Shields CL, Eagle RC J. Pseudo-Schnabel's cavernous degeneration of the optic nerve secondary to intraocular silicone oil. Arch Ophthalmol. 1989 May;107(5):714-7

Andreas Ohlmann

Augenklinik der Universität
Mathildenstr. 8
80336 München
Tel.: 089/4400-53054
FAX: 089/4400-55160
e-mail: andreas.ohlmann@med.uni-
muenchen.de

Klinik und Vorgeschichte

Ein 75-jähriger Patient stellte sich im Mai 2021 mit einem druckindolenten, gut verschieblichen, rundlichen Tumor des rechten temporalen Lidwinkels vor. Subtarsal zeigte dieser eine zystisch-gekammerte Morphologie. Der restliche vordere Augenabschnitt war unauffällig, es bestand keine Einschränkung der Bulbusmotilität.

Im CT zeigte sich eine 1,2 x 1,2 x 1,4 cm große Raumforderung des Lidwinkels, die an den Bulbus sowie den M. rectus lateralis heranreichte.

Anamnestisch wurde im Oktober 2019 extern eine Tumorexzision am rechten Oberlid vorgenommen. Da der Tumor nicht im Gesunden entfernt wurde, stellte sich der Patient im November 2019 in unserer Plastischen Sprechstunde vor. In der daraufhin durchgeführten Bildgebung fand sich im Bereich des Lids eine ca. 0,7 x 0,6 cm große, kontrastmittelaufnehmende Raumforderung, die als postoperatives Narbengewebe gewertet wurde. Aufgrund dessen sollten engmaschige Kontrollen erfolgen, die der Patient allerdings wegen der Corona-Pandemie nicht wahrnahm.

Pathologische Beurteilung

Makroskopischer Befund

Makroskopisch zeigt sich ein Hautexzidat mit zentraler ca. 13 x 14 mm messenden, verhärteten Läsion.

Lichtmikroskopischer Befund

Es zeigt sich ein Exzidat teils bedeckt mit mehrschichtigem, verhornendem teils mit nicht verhornendem Plattenepithel. In der Subkutis findet sich ein Tumor bestehend aus Nestern und Strängen von Epithelzellen, die in großen Vakuolen von extrazellulärem Muzin schwimmen. Diese sind durch fibrozelluläre Septen separiert. Die epithelialen Zellen erscheinen relativ monomorph und zeigen nur wenige bis keine Mitosen.

Diagnose

Muzinöses Karzinom des Lidwinkels

Diskussion

Das muzinöse Karzinome der Haut ist ein seltenes Karzinom der Adnexe. In einer Metaanalyse wurde eine Häufung des Tumors bei weißen Patienten (ca. 77%) gegenüber Asiaten (ca. 12%) und Afroamerikanern (ca. 10%) beobachtet. Das durchschnittliche Auftreten des Tumors betrug zwischen 63 und 65 Jahren, eine Prädominanz bezüglich des Geschlechts zeigte sich nicht.

Die häufigste Lokalisation des muzinösen Karzinoms der Haut ist mit ca. 50% der Fälle die Periorbitalregion. Weniger häufig betroffen sind die übrige Gesichts- und der Halsregion (ca. 20%) sowie die Kopfhaut (17%). Das Auftreten des Tumors an der Haut anderer Körperregionen ist selten. Klinisch imponiert das muzinöse Karzinom als solitärer, langsam wachsender Knoten oder als „zystenähnliche“ Läsion.

Histopathologisch können zwei Formen unterschieden werden. Bei der häufigeren Form besteht der Tumor aus mehr als 90% extrazellulärem Muzin, wohingegen die seltenere Variante zusätzlich noch eine invasive duktales Komponente zeigt. Immunhistochemisch lassen sich *low-molecular-weight* Zytokeratine, EMA, E-Cadherin und GCDFP15 nachweisen. In den meisten Fällen exprimieren die Tumorzellen Östrogen- und Progesteronrezeptoren.

Differentialdiagnostisch muss das primäre muzinöse Karzinome der Haut von Metastasen, die von Tumoren der Brustdrüse, des Colons oder anderen Drüsen stammen können, abgegrenzt werden. Für diese Differenzierung sollte nach *in situ* Komponenten gesucht werden, die eine duktales Hyperplasie, eine atypische duktales Hyperplasie und / oder ein duktales Carcinoma *in situ* umfassen können. Die *in situ* Komponente des Tumors kann weiter durch den Expressionsnachweis von myoepithelialen Markern, wie p63 oder Calponin, unterstützt werden. Auch kann der für das muzinöse Karzinome der Haut typische CK7+/CK20- Phänotyp hilfreich bei der Differenzierung zwischen Metastase und primären Tumor sein.

Lokale Rezidive sind beim muzinöse Karzinome der Haut relativ häufig, wohingegen eine Metastasierung eher selten ist. Ältere Berichte deuten darauf hin, dass das muzinöse Karzinome der Haut schlecht auf eine Chemotherapie sowie eine Bestrahlung ansprechen.

Literatur

- Kamalpour L, Brindise RT, Nodzenski M, Bach DQ, et al. (2014) Primary Cutaneous Mucinous Carcinoma, A Systematic Review and Meta-analysis of Outcomes After Surgery. *JAMA Dermatol*,150(4):380-84
- Kazakov DV, Argenyi ZB, Brenn T, Calonje E, et al. (2018) Mucinous Carcinoma, WHO Classification of Skin Tumors: WHO Classification of Tumours, Edited by Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R, 4th Edition, Volume 11: 166-67.
- Martinez SR, Young SE (2005) Primary mucinous carcinoma of the skin: a review. *Internet J Oncol*, 2:432-47
- Kazakov DV, Suster S, LeBoit PE, Calonje E et al. (2005) Mucinous carcinoma of the skin, primary, and secondary: a clinicopathologic study of 63 cases with emphasis on the morphologic spectrum of primary cutaneous forms: homologies with mucinous lesions in the breast. *Am J Surg Pathol* 29:764-82.

Chalazion – oder was?

Vorgeschichte

Eine 71-jährige Frau wurde uns im März 2021 zur Mitbeurteilung vom niedergelassenen Augenarzt zugewiesen. Die Dame berichtete, dass sie sich seit nunmehr fünf Monaten mit einer schmerzlosen leichten Schwellung am linken Oberlid herumplage, welche sie als sehr störend empfinde. Die weitere ophthalmologische Anamnese sei unauffällig. Nebenbefundlich bestünden eine gute eingestellte Hypothyreose sowie eine arterielle Hypertonie. Klinisch zeigte sich am temporalen linken Oberlid ein umschriebener, subepithelialer Tumor, der sich sub tarsal mit tarsaler Bindehaut-Hyperämie und kleinen bläulich-bräunlichen Pigment-Einschlüssen darstellte. Unter der Verdachtsdiagnose eines therapieresistenten Chalazions wurde eine Exzision (23.04.) der Läsion ab interno geplant.

Intraoperativ zeigte sich nach der vertikalen Tarsusinzision kein „hervorquellendes“ weiches weißlich-gelatinöses Material, sondern eine derbe Läsion, von welcher eine Probeexzision genommen wurde, die im Anschluss histologisch untersucht wurde.

Histopathologischer Befund der OP vom 23.04.2021 (21-335)

Makroskopie: Mehrere rötliche Gewebstücke; max. 3x1x1mm, insg. 5x3x1mm groß

Mikroskopie: Es zeigen sich mehrere Gewebstücke bestehend aus kollagenem Bindegewebe, welche von basophilen Zellen strangartig durchsetzt sind. Trotz ausgeprägter Quetschartefakte ist der Befund als hochgradig malignitätsverdächtig einzustufen und das Präparat wird bei V.a. Metastase zur weiteren Diagnostik der allgemeinen Pathologie zugesandt.

Verlauf

Nach Rücksprache mit der allgemeinen Pathologie handelte es sich am ehesten um einen neuroendokrinen Tumor (NET), welcher aufgrund seiner CK20-Negativität kein Merkelzellkarzinom darstellt. Der erste Eindruck ergab bei Negativität für den Thyroid Transcription Factor-1 (TTF-1) den Verdacht auf einen Verdacht einen neuroendokrinen Primärtumor.

Wir überbrachten der Patientin die Nachricht und planten bei inkompletter Exzision eine stationäre Tumoresektion (04.06.) als Lidkeilexzision mit plastischer Deckung in ITN aufgrund der Schmerzhaftigkeit des ersten Eingriffs. Das gewonnen Material wurde wiederum histologisch und immunhistochemisch untersucht.

Histopathologischer Befund der OP vom 04.06.2021 (21-492 bis 21-497)

Makroskopie: Hauptexzidat als Lidkantenpräparat 11x6x4mm, übrige Präparate als Randschnitte

Mikroskopie: Wenig bis mäßig pleomorphe Tumorzellen, welche teilweise in Nestern angeordnet sind. Keine deutlich erhöhte Anzahl an Mitosen erkennbar. Der Tumor durchsetzt den Bereich des muskelnahen Tarsus bis hin zu den Meibomdrüsen. Es zeigen sich auch isoliert gelegene Tumorzellnester sowie fokale Einbrüche in das Lymphsystem. Im Bereich des destruierten Tarsus reichen die Tumorzellen bis direkt unter das Bindehautepithel. Die allgemeine Pathologie ergänzt eine stellenweise Proliferationsrate von 25-30% sowie eine fokale hochgradige Kernpleomorphie. Keine Angioinvasion.

Immunhistochemie: Reaktion für: TTF-1 negativ, Zytokeratin 7 fokal positiv, Chromogranin & Synaptophysin stark positiv, Somatostatin fokal positiv

Diagnose: gering differenzierter neuroendokriner Tumor (NET, G3)

Weiterer Verlauf

Die Patientin ist mittlerweile an das interdisziplinäre Tumorboard der Uniklinik Bonn angebunden. Nach erweiterter Diagnostik inkl. FDG-PET/CT, cMRT und DOTATOC PET/CT ergaben sich noch weitere NET-suspekte Läsionen links axillär, links paraaortal sowie kleine kutane Läsionen. Außerdem zeigte sich eine Läsion im linken Unterlappenbronchus, welche den hochgradigen Verdacht auf ein Bronchialkarzinom nährt und somit zugleich den Primarius darstellen könnte. Somit scheint der linke Oberlidtumor rückblickend möglicherweise „nur“ eine kutane Absiedlung zu sein, welche jedoch aufgrund der relativ exponierten Lage im dünnhäutigen Lid trotz Schmerzlosigkeit schnell von der Patientin bemerkt wurde. Nach frustraner bronchoskopischer Materialgewinnung wurde eine Probe des Lungenherdes mittels CT-gesteuerter Feinnadel-Punktion gewonnen und nun histologisch untersucht. Das Ergebnis steht zum Zeitpunkt der Protokollerstellung noch aus.

Diskussion

Bei neuroendokrinen Tumoren (NETs) handelt es sich um Zellproliferationen, die neuroektodermalen Ursprungs sind, welche weiter in „benigne“ Neoplasien (NEN) und „maligne“ Karzinome (NEC) unterteilt werden. Sie gleichen in der immunhistochemischen Charakterisierung den endokrinen Drüsenzellen. Diese Tumorentität gehört mit ca. 4-5 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern zu den seltenen Erkrankungen, mit einem weiblichen Übergewicht von 2,5:1.³ Am häufigsten handelt es sich dabei um NETs des Gastrointestinaltrakts oder der Lunge. Eine weitere Unterteilung ist abhängig von Wachstumsgeschwindigkeit oder Proliferationsrate (G1-G3). Daraus ergeben sich oftmals auch die therapeutischen Optionen sowie die Prognose für den Patienten. Ferner unterscheidet man zwischen funktionellen, also selbst Hormon-ausschüttenden Tumoren, die somit auch symptomatisch werden können (z.B. das Insulinom, welches zu Unterzuckerung führt) und nicht-funktionellen Tumoren, welche daher in der Regel erst später erkannt werden.

Erstmals beschrieben wurde diese Gruppe von Tumoren von Siegfried Oberndorfer um die Jahrhundertwende des 20. Jahrhunderts mit dem Begriff „Karzinoid“.¹ Es sollte darunter eine „Karzinom-ähnliche“ Beschreibung verstanden werden, die sich auf das gutartige Verhalten von morphologisch atypischen Dünndarmtumoren, die aus argentaffin-positiven und argyrophilen Zellen bestehen, bezog. Die Terminologie führte in den folgenden Jahrzehnten immer wieder zu Verwirrungen, weshalb es bereits mehrere Anpassungen und überarbeitete Einteilungen gab. Die aktuellste Einteilung bezieht sich auf die WHO-Klassifikation von 2019.

Therapeutische Optionen richten sich, wie oben erwähnt, nach unterschiedlichen Kriterien und je nach Ursprung und erstrecken sich von endoskopischen/chirurgischen Verfahren bis hin zu verschiedensten medikamentösen Therapien. In jedem Fall ist eine interdisziplinäre Behandlung zu empfehlen.⁴

Bislang wurde erst ein Primärtumor eines neuroendokrinen, CK-20-negativen Tumors im Augenlidbereich beschrieben.² Der Fall unserer Patientin ist noch nicht endgültig abgeschlossen, und ein anderweitig lokalisierter Primarius konnte – wenn auch wahrscheinlich – bislang noch nicht histologisch gesichert werden.

Das vorliegende Beispiel verdeutlicht einmal mehr die breite Vielfalt von – mitunter auch sehr seltener – Lidtumoren, die klinisch zunächst auch als z.B. ein „harmloses“ Chalazion imponieren können. Für die Lidchirurgie empfiehlt sich in jedem Fall eine histologische Aufarbeitung sowie die enge Zusammenarbeit mit der Ophthalmopathologie.

Literatur

1. Oberndorfer S. Karzenoide tumoren des dunnarms. *Frankf Z Pathol.* 1907; 1: 426-32
2. Lange C, Auw-Haedrich C et al. Neuroendocrine Tumor of the Eyelid: A Clinicopathological Case Report. *JAMA Ophthalmol.* 2014 May;132(5):652-4
3. Oronsky B, Carter CA et al. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia.* 2017 Dec;19(12):991-1002
4. Rinke A, Pavel M et al. S2k-Leitlinie Neuroendokrine Tumore, AWMF-Reg. 021-27. *Z Gastroenterol.* 2018 Jun;56(6):583-681

XLIX. Jahrestagung der DOP, Kiel, 17./18.09.2021

Elisabeth M. Messmer

Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität
Mathildenstr. 8
80336 München
Tel.: 089/4400-53811
FAX: 089/4400-55160
E-mail: emessmer@med.uni-muenchen.de

Dabska-Tumor des Lids

Fallbeschreibung

Ein 77-jähriger männlicher Patient stellte sich im April 2020 erstmalig in der Augenklinik der LMU mit einem Oberlidtumor des rechten Auges vor. An gleicher Stelle waren bereits heimatnah 2018 drei Knoten aus dem Oberlid exzidiert worden, die histologisch als „progressives Angiom“ klassifiziert wurden. Seit 2019 war es zu erneutem Tumorwachstum gekommen. Bei Untersuchung zeigte sich im medialen Lidwinkel ein knotig derbe, gut verschiebliche Raumforderung mit Vaskularisationen von ca. 2,5x2 cm. Es bestanden keine Doppelbilder oder Augenbewegungs-schmerzen. Der Visus betrug 0,6 (RA) und 0,8 (LA) bei beginnender Katarakt. Ansonsten war der ophthalmologische Befund unauffällig. Das CT zeigte eine Raumforderung am rechten medialen Oberlid (2,9x0,6 cm) ohne Nachweis einer retroseptalen oder knöchernen Infiltration. Am 12.05.2020 erfolgte die Exzision des Tumors.

Histologie (M281/20)

Makroskopischer Befund

10-26 x 4-19 x 3-5 mm messendes, nadelmarkiertes, teils eingeblutetes Exzidat mit einer mehrhöckerigen Läsion

Lichtmikroskopie (H&E) und Immunhistochemie

Hautexzidat mit dermal gelegener umschriebener, aber nicht gekapselter gefäßreicher Läsion aus mehreren dilatierten Gefäßstrukturen mit papillären, Glomerulus-artigen Proliferationen und Hobnagel (Hobnail)-Zellen. Die Zellen zeigen monomorphe vergrößerte hyperchromatische Zellkerne ohne hochgradige Atypien, keine Mitosen, keine Nekrosen. Im Tumorstroma finden sich diffus lymphozytäre Begleitinfiltate. Im umgebenen Gewebe einzelne dilatierte lymphatische Gefäße.

Die Tumorzellen zeigen eine kräftige Expression von CD31 und Podoplanin (D2-40) sowie ausgedehnte Expression von ERG (Erythroblast transformation-specific (ETS) related genes), bei fokaler, sehr schwacher Expression von CD34 (Endothelzellen, stromale Adventitia-Zellen). Keine Expression von Keratin und EMA. Die Proliferationsfraktion gemessen mittels Ki67 zeigt sich nur gering gesteigert. Die lymphozytären Begleitinfiltate weisen eine deutliche Expression von CD3 und CD4 auf, wenig CD8+ T-Lymphozyten. Eine FISH-Analyse war negativ für eine Amplifikation des Myc-Gens.

Diagnose

Papilläres intralymphatisches Angioendotheliom (PILA, sogenannter Dabska-Tumor), offenbar aus einem Lymphangiom

Differenzialdiagnose

- Retiformes Hämangioendotheliom (histologisches Bild und Immunphänotyp mit starker Expression von Podoplanin und kaum CD34 spricht dagegen)
- Angiosarkom
- Papilläre endotheliale Hyperplasie (Masson's Läsion), reaktive endotheliale Proliferation sekundär nach vaskulärer Thrombose

Diskussion

Der Dabska-Tumor wurde erstmalig von Maria Dabska (Polnische Pathologin, 1921-2014) im Jahr 1969 als maligner Hauttumor bei 6 Kindern beschrieben. Sie nannte ihn „malignes endovaskuläres papilläres Angioendothelium der Haut bei Kindern“, weil 2 der 6 Patienten Lymphknotenmetastasen entwickelten (1). 1999 beschrieben Fanburg-Smith et al. vom AFIP 12 weitere Fälle teilweise in Erwachsenen ohne Rezidive und/oder Metastasen mit guter Langzeitprognose und nannten diese Tumore „papilläre intralymphatische Angioendotheliome - PILA (2). Das PILA (Dabska-Tumor) besteht typischerweise aus lymphatischen oder vaskulären Kanälen ausgekleidet mit atypischen Endothelzellen und papillären endothelialen Proliferationen umgeben von hyalinisierten Arealen (Basalmembranmaterial). Klassisch sind sog. Schuhnagelzellen (Hobnail cells) mit Knollenkernen, Kernprojektionen in das Zytoplasma, Verlust der Polarität mit apikal plazierten protrudierenden Nuklei. Diese Schuhnagel- oder Streichholz-Zellen sind, außer beim PILA, in benignen und malignen Geweben zu finden, z.B. laktierende Mamma, Kimura-Krankheit, nephrogenes Adenom der Harnblase, Adeno-Karzinom der Lunge, Klarzell-Karzinom des Endometriums, tubulozystisches Nierenzell-Karzinom und Angiosarkom. Lymphozyten-Infiltrat sind typisch in PILAs. Der mitotische Index ist niedrig. Die typische Immunhistochemie ist positiv für CD34, CD 31, ERG, D2-40 (Podoplanin) und VEGFR3 (2,3). Elektronenmikroskopisch finden sich in den neoplastischen Zellen pinozytische Vesikel und Weibel-Palade-Körperchen (4)

Das PILA gehört zusammen mit dem Spindelzell-, dem epitheloiden, dem kaposiformen, dem retiformen und dem polymorphen Hamangioendotheliom zur Klasse der intermediären oder „Borderline Malignancies“ und wird als Angiosarkom mit niedrigem Malignitätsgrad beurteilt (5,6). Papilläre intralymphatische Angioendotheliome (PILA, Dabska-Tumor) sind extrem selten und betreffen v.a. die Haut und das subkutane Gewebe von Kindern (1,7-11). Sie sind meist an Kopf, Hals und Extremitäten lokalisiert. Sie können in präexistenten vaskulären Malformationen der Haut entstehen (12). Auch tiefere Lokalisationen z.B. Milz, Zunge, Testes und Knochen sind beschrieben (7,13-15). PILAs wurden seit der Erstbeschreibung auch bei Erwachsenen gesehen mit einer Altersverteilung von Geburt bis 83 Jahre und einem mittleren Patientenalter von 30 Jahren (2). Das PILA ist ein lokal aggressiver, selten metastasierender Tumor. Eine Positivität für D2-40 und VEGFR-3 lassen einen lymphatischen Ursprung vermuten. Typischerweise ist eine großzügige lokale Exzision des Tumors Therapie der Wahl. Der Dabska-Tumor hat im Allgemeinen eine gute Prognose (9,10). Nach gründlicher Recherche existiert nur ein Bericht eines primären Dabska-Tumors im Bereich des Augenlids eines 76-jährigen Patienten. Dieser Tumor enthielt jedoch auch retiforme Anteile und fokale Atypien, wurde letztendlich als Angiosarkom eingestuft, und musste mehrfach chirurgisch entfernt und adjuvant mit Radiotherapie und Chemotherapie behandelt werden (16).

Literatur

1. Dabska M. Malignant endovascular papillary angioendothelioma of the skin in childhood. *Cancer* 1969; 24: 503-10
2. Fanburg-Smith J et al. Papillary intralymphatic angioendothelioma (PILA). *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 1004-10
3. Vilas Boas P et al. Intravascular Cutaneous Disorders. A clinicopathologic review. *Am J Dermatopathol*. 2021; 43: 119-136
4. Requena L et al. Cutaneous vascular proliferations. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 143-75
5. WHO Classification of Tumours. Soft Tissue and Bone Tumours. 5th edition, Volume 3, 2020
6. Mentzel T. Hemangioendotheliomas – evolution of a concept of a heterogeneous group of vascular neoplasms. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1998; 82: 99-111
7. Li B et al. Unusual multifocal intraosseous papillary intralymphatic angioendothelioma (Dabska tumor) of facial bones. *Diagnostic Pathology* 2013; 8: 160
8. Ward KA et al. Papillary intralymphatic angioendothelioma of the thigh. *Dermatology Online J* 2010; 16: 4
9. Morgan J et al. Malignant endovascular papillary angioendothelioma (Dabska Tumor) *Am J Dermatopath* 1989; 11: 64-68
10. Schwartz RA et al. The Dabska-Tumor: a thirty-year retrospect. *Dermatology* 2000; 201: 1-5
11. Neves R et al. Endovascular papillary angioendothelioma (Dabska tumor): underrecognized malignant tumor in childhood. *J Pediatr Surg* 2011; 46: e25-8
12. Quecedo E et al. Dabska Tumor developing within a preexisting vascular malformation. *Am J Dermatopathol* 1996; 18: 302-7
13. Bhatia A et al. Dabska tumor of testis. *Diagnostic Pathology* 2006; 1: 12
14. Heera R et al. Hemangioendothelioma of palate. *J Oral Maxillofac Pathol* 2017; 21: 415-20
15. Argani P et al. Malignant endovascular papillary angioendothelioma (Dabska Tumor) arising within a deep intramuscular hemangioma. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121: 992-5
16. Milman T et al. Primary cutaneous angiosarcoma of the eyelid. *Ocul Oncol Pathol* 2018; 4: 230-235