



41. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen



Freitag, 18. Oktober 2013

12:00-12:45	Anmeldung und Imbiss
12:45-13:00	Begrüßung (Prof. Holz, Prof. Kristiansen, Prof. Löffler)
13:00-13:15	Hans-Peter Fischer , Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Bonn Ophthalmopathologie und Pathologie im Gespräch
13:20-14:50	1. Sitzung (Elisabeth Messmer & Hans E. Völcker)
13:20 (1)	Stefan Koinzer, Kiel Differentialdiagnosen eines präpapillären Gliatomers
13:30 (2)	Tobias Meyer-ter-Vehn, Zürich Ungewöhnlicher Vorderkammerbefund
13:40 (3)	Nikolaos Bechrakis, Innsbruck Rezidiv eines Bindehaut-Tumors
13:50 (4)	Benjamin T. Lapp, Freiburg Bilaterale gelbliche Oberlidtumoren
14:00 (5)	Tjebo Heeren, Bonn Bilaterale periokuläre Chalazien
14:10 (6)	Claudia Auw-Hädrich, Freiburg Conjunctival Stromal Tumor
14:20 (7)	Ralph Meiller, Erlangen Nekrotisierende Keratitis nach mehrfachen Operationen
14:30 (8)	Jennifer Braunstein, Bonn Keratokonius nach Crosslinking
14:40 (9)	Nicole Arnold-Wörner, Basel Intraokulärer Gefäßtumor
14:50-15:20	Kaffeepause (+ Gruppenfoto)
15:20-15:50	Hans E. Grossniklaus , Emory Eye Center, L.F. Montgomery Eye Pathology Lab, Atlanta, USA Progression of metastatic melanoma to the liver
15:50-17:00	2. Sitzung (Claudia Auw-Hädrich & Martina C. Herwig)
15:50 (10)	Andrea Hasenfus, Homburg Flächenhafte papillomatöse konjunktivale Läsion
16:00 (11)	Maya Bauer, Kiel Früh und hartnäckig, Konjunktivitis eines Kleinkindes
16:10 (12)	Elisabeth Messmer, München Nummuli nach Keratoconjunctivitis epidemica
16:20 (13)	Franziska Bucher, Köln Zwei rötlich-livide Knoten am Oberlid
16:30 (14)	Peter Meyer, Basel Postoperative Eintrübung einer hydrophilen Intraokularlinse
16:40 (15)	Aylin Garip-Kübler, München Perforiertes Hornhaut-Ulcus
16:50 (16)	Jens U. Werner, Ulm Unscheinbarer Unterlidtumor
17:00-17:30	Sektionsbesprechung (+ Bericht aus Liverpool von Teresa Wacker, Ulm)
18:30	Stadtführung, Treffpunkt Alter Markt
19:30	Gesellschaftsabend im Hotel Königshof

Samstag, 19. Oktober 2013

8:30-10:00	3. Sitzung (Stefan Koinzer & Gerhard Lang)
8:30 (17)	Hans E. Grossniklaus, Atlanta Corneal melanoma
8:40 (18)	Martina C. Herwig, Bonn Entwicklung des Auges anhand eines Bulbus aus der 18. SSW
8:50 (19)	Rob M. Verdijk, Rotterdam Okuläre und systemische Missbildungen bei einem 23 Wochen alten Fetus
9:00 (20)	Daniela Süsskind, Tübingen Seltener pigmentierter Fundustumor
9:10 (21)	Anima Bühler, Freiburg Granuloma faciale eosinophilicum
9:20 (22)	Hanne Jacobs, Basel Birdshot-Chorioretinopathie: Ein Wolf im Schafspelz?
9:30 (23)	Agnes Berta, Erlangen Tumor im oberen Fornix conjunctivae und postoperativer Verlauf bei 50-jähriger Patientin
9:40 (24)	Rafael Grajewski, Köln Therapierefraktäre Tensiodekompensation mit Hypopyon
9:50 (25)	Teresa Mäueler, München Langsam wachsender Orbitatumor
10:00 (26)	Alex Soltermann, Zürich Kleinzelliges Osteosarkom der Orbita mit braditropher Manifestation im Femur

10:10-10:30 Kaffeepause

10:30-10:50 **Nikolaos Bechrakis**, Universitäts-Augenklinik Innsbruck
Histopathologie und Pathophysiologie des Aderhautmelanoms

10:50-12:50	4. Sitzung (Peter Meyer & Jens M. Rohrbach)
10:50 (27)	Julia Steinberg, Bonn Fulminante Endophthalmitis nach intraokularem Metall-FK
11:00 (28)	Stefan Lang, Freiburg Seltener kongenitaler keratokonjunktivaler Tumor
11:10 (29)	Gertrud Haas, Innsbruck Facetten eines Aderhauttumors
11:20 (30)	Marta Köferl, Erlangen Nodulärer Bindehautprozess seit 20 Jahren mit rezenter Größenzunahme
11:30 (31)	Friederike Eschlberger, Ulm Unklare Raumforderung am lateralen Orbitalrand
11:40 (32)	Juliana Wons, Erlangen Rötlicher Lidtumor bei 70-jähriger Patientin
11:50 (33)	Konrad Koch, Köln Infauster Verlauf bei periokulärem Karzinom
12:00 (34)	Julia Weller, Erlangen 30-jähriger Verlauf bei Patientin mit Iris-Ziliarkörper-Prozess
12:10 (35)	Aline Riechardt, Berlin Patientin mit Iristumor und Aderhautnävus
12:20 (36)	Reka Bolöni, Marburg Unterlidzyste
12:30 (37)	Ingo Schmack, Heidelberg Avulsio bulbi
12:40 (38)	Elisabeth Graeff, Basel Unklare bilaterale Hornhauttrübung mit Staphylombildung bei einem 6jährigen Mädchen aus Timor l'este

Im Anschluss: Mittagessen (Mensa der Universitätsklinik Bonn) und Farewell

Differentialdiagnosen eines präpapillären Gliatomors

Klinischer Verlauf:

Eine 77 jährige Patientin wurde notfallmäßig mit einer Druckentgleisung des RA auf 60 mm Hg eingewiesen. Dieses Auge war seit 4 Jahren aus unbekannter Ursache erblindet. Das LA war unauffällig (Visus 0,8, Tensio 14 mm Hg). Abgesehen einem therapierten arteriellen Hypertonus war die Patientin gesund.

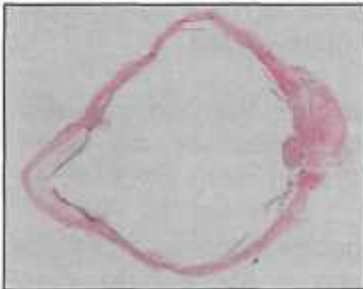
Das RA zeigte eine Rubeosis iridis, eine synechierte Pupille und eine prosecte Cataract ohne Funduseinblick. Sonographisch stellte sich am hinteren Pol der

abgebildete Befund eines mäßig echodichten prominenten Tumors auf Aderhautniveau mit hoch reflektiver Basis und Schallschatten dar. Trotz maximaler drucksenkender Therapie entwickelten sich therapierefraktäre Schmerzen, so dass das Auge 6 Wochen später enukleiert wurde.



Histologischer Befund:

Der eingesandte Bulbus maß in allen 3 Achsen 24 mm, der Optikusstumpf 13 mm. Die Raumforderung am hinteren Pol war nicht pigmentiert. Sie maß senkrecht 5 mm und waagrecht 4 mm bei einer maximalen Prominenz von 2 mm. Der Bulbus zeigte histologisch neben der Rubeosis eine Iriseinblutung, einen fibrösen Kammerwinkelblock, atrophische Ziliarkörperzotten und Netzhaut sowie einen fibrosierten Sehnerven. Die Netzhaut war teils serös abgehoben, teils



anliegend.

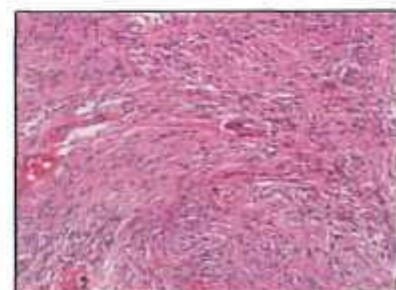
Der präpapilläre Tumor bestand HE-morphologisch aus monomorphen spindeligen Zellen, die eine mäßige Vaskularisation und Kalkeinlagerungen, aber kein Pigment aufwiesen. Die Tumorzellen exprimierten kräftig GFAP und fortsatzbezogen das neurale Antigen MAP2c (Mikrotubuli-assoziiertes Protein 2c). Nur einzelne Tumorzellen waren Ki-67-positiv. Dazwischen lagen vereinzelt Lymphozyten (CD45 pos.) und Makrophagen (CD68 pos.). Die Tumorzellen waren negativ für HMB45, S100, EMA, Synaptophysin, NeuN (markiert Kerne gesunder Neurone), NFP (Neurofilamentprotein, markiert Axone und Nervenzellen) und CD 34. In den Gefäßwänden fand sich kein β -Amyloid. Nur immunhistologisch wurden einzelne Ganglienzellen nachgewiesen.

Bilder: links histologische Übersicht des Bulbus, rechts oben Tumor und Sehnerv mit Kalkspangen und Optikusfibrose (EvG, x10), rechts unten Tumorausschnitt (HE, x20)

Diagnose:

Isoliertes pilozytisches Astrozytom der Papille im Erwachsenenalter (WHO Grad I)

mit sekundärem absolutem rubeotischem Sekundärglaukom sowie Netzhautatrophie und Optikusfibrose.



Hintergrund:

Astrozytome gehören zu den häufigeren Tumoren der Papilla optici und insbesondere der Netzhaut und treten in der Regel als astrozytäre Hamartome bereits im Kindesalter auf. Die Inzidenz wird auf höchstens 1:100.000 geschätzt. Sie können uni- oder bilateral, mono- oder multifokal auftreten und sind in 57 % mit tuberöser Sklerose und in 14 % mit Neurofibromatose assoziiert, in diesen Fällen häufiger mit multifokalem / bilateralem Auftreten. 29 % der Patienten weisen, wie der vorgestellte Fall, keine systemische Erkrankung auf¹. Ein erstmaliges Auftreten im Erwachsenenalter wird nur vereinzelt berichtet²⁻⁴.

Typischerweise sind retinale Astrozytome stabil oder nur langsam progredient und verursachen keine wesentlichen funktionellen Einschränkungen, wenn sie nicht Makula oder Papille einbeziehen. Die beobachtete Kalzifikation ist ein typisches Merkmal der Astrozytome, kommt aber auch nicht selten in Retinoblastomen vor – einer der Hauptdifferentialdiagnosen im Kindesalter – und kann im Prinzip in vielen Tumoren, etwa malignen Melanomen, auftreten. Astrozytome der Papille können Glaskörperblutungen verursachen und spontane Regression zeigen.

Rubeotische Sekundärglaukome treten in Folge einer papillären Gefäßkompression gelegentlich bei kontinuierlicher oder metastastischer Tumordinfiltration der Papille auf. Für benigne Papillentumoren sind sie kaum beschrieben. Im präsentierten Fall trat das Astrozytom mit einer Fibrosierung des N. opticus und einem absoluten rubeotischen Sekundärglaukom auf, jedoch kamen diese Befunde erst im Endstadium gleichzeitig zur Vorstellung, was eine Kausalitätszuordnung erschwert. Da eine arterielle Perfusionsstörung dopplersonographisch ausgeschlossen worden war, scheint das Astrozytom die okuläre Ischämie verursacht zu haben. Klinische Daten zur Geschichte vor und nach der hiesigen Behandlung fehlen.

Ungewöhnlich am vorgestellten Fall ist also einerseits das Auftreten des Astrozytoms erst im Erwachsenenalter und andererseits der deletäre Verlauf für das gesamte Auge. Ein solcher Fall ist in der Literatur nach Kenntnis des Autors bisher nicht bekannt geworden.

Tumoren, die primär an der Papille entstehen, umfassen in erster Linie Hämangiome aller Subtypen, Melanozytome, Medulloepitheliome und Astrozytome⁵. Häufiger als diese primären Papillentumoren kommt eine sekundäre Papilleninfiltration vor, etwa durch Melanome, Retinoblastome, intraokulare Metastasen, Lymphome, Leukämien, M. Hodgkin oder im Rahmen intraorbitaler Tumoren oder auch einer Meningeosis carcinomatosa. Im beschriebenen Fall erfolgte die differentialdiagnostische Abgrenzung zu Neuralleistentumoren (S100 negativ), melanozytären Tumoren (HMB45 negativ), vaskulären Tumoren (CD34 negativ), Meningeomen (EMA negativ), kleinzelligen neuroendokrinen Tumoren (Synaptophysin negativ) und Oligodendrogliomen (MAP2c positiv). Zytologie und niedriger Ki67-Index sprechen für ein benignes Astrozytom (Grad I). Der NeuN- und NFP-Befund in den Randbereichen grenzt das pilozytische gegen ein diffuses Astrozytom ab und schließt infiltratives Wachstum aus. Durch das Hirntumor-Referenzzentrum in Bonn wurden differentialdiagnostisch mesenchymale Tumore und andere in der Orbita vorkommende neurale Tumore diskutiert, für die sich jedoch kein Hinweis fand.

Literatur:

1. Brown GC. Tumors of the optic nerve head. *Int. Ophthalmol. Clin.* 1993;33(3):147–153.
2. Foos Ry, Straatsma Br, Allen Ra. Astrocytoma of the optic nerve head. *Arch. Ophthalmol.* 1965;74:319–326.
3. Song S, Seo M-S. Spontaneous regression of a solitary astrocytoma of the optic disk. *Retina* 2002;22(4):502–503.
4. Atkinson A, Sanders MD, Wong V. Vitreous haemorrhage in tuberous sclerosis. Report of two cases. *Br. J. Ophthalmol.* 1973;57(10):773–779.
5. Brown GC, Shields JA. Tumors of the optic nerve head. *Surv. Ophthalmol.* 1985;29(4):239–264.



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

41. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen in Bonn

Patient S.T., 20.12.1918
I HE-Schnitt

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

Unklarer Vorderkammerbefund

Anamnese, klinischer Befund und Verlauf

Eine 94 jährige Patientin stellte sich in unserer Ambulanz mit einer Rötung des linken Auges seit ca. 4 Wochen vor. Es zeigte sich zunächst eine kräftige konjunktivale Injektion mit Schwellung der Bindehaut v.a. temporal. Zum Ausschluss einer Neoplasie wurde eine Biopsie der Bindhaut durchgeführt - sie ergab v.a. entzündliche Veränderungen und keine nennenswerte Dysplasien. Unter Therapie mit topische Steroiden konnte zunächst eine Besserung der Entzündung erzielt. Im Verlauf von 6 Wochen kam es zu einer zunehmenden Skleromalazie temporal, sowie einer serösen Aderhautamotio mit Hypotonie. In der Vorderkammer fand sich ein weißliches Kondensat eher untypisch für Fibrin. Eine vom klinischen Aspekt möglich erscheinende Raumforderung im Bereich des Zilarkörpers konnte in der UBM Untersuchung nicht erhärtet werden.

Unter der Verdachtsdiagnose einer möglichen Skleritis wurde nun eine systemische Steroidtherapie eingeleitet. Hierunter nahm das intrakamerale Kondensat bei anhaltender Hypotonie und Aderhaut Amotio eher zu, so dass eine Aspiration des Kondensats mit anschließender Vorderkammerspülung und Healon Installation durchgeführt wurde. Die Histologie zeigte kohäsive epitheliale Zellverbände ohne wesentliche Atypien und geringem Proliferationsindex mit deutlicher Verhornung. Eine nun ergänzte MRT Untersuchung konnte ebenfalls keine Raumforderung nachweisen.

Im Verlauf kam es zu einem weiteren Rezidiv des Vorderkammerkondensats - histologisch fanden sich erneut epitheliale Zellverbände.

Schließlich kam es unter zunehmender Sklera Ausdünnung zu einer großflächigen Perforation, welche eine Enukleation erforderte.

Histopathologischer Befund

Enukleat 2,5 x 2,3 x 2,3 cm.

Histologisch zeigt sich ein Enukleat mit einem invasiv wachsendem, verhornendem Plattenepithel Karzinom. Die Konjunktiva zeigt intraepitheliale Anteil des Karzinoms, vereinbar mit einer zunächst bestehenden intraepithelialen konjunktivale Dysplasie. Von hier aus ausgehend findet sich ein infiltratives Wachstum episkleral nach posterior, in die Sklera, Ziliarkörper und die Iris. Posterior sieht man eine Infiltration von Perineuralscheiden. Ein eindeutiger Einbruch in Lymph- oder Blutgefäße ist nicht nachweisbar.

Diagnose: invasiv wachsendes Plattenepithel Karzinom , am ehesten der Bindehaut

Diskussion

Die okuläre plattenepitheliale Neoplasie (englisch ocular surface squamous neoplasia / OSSN) ist histologisch durch eine Verlust von Zellreifung, vermehrte Mitosen sowie Zelltypen gekennzeichnet. Man differenziert nicht invasive Formen wie die konjunktivale Dysplasien (conjunctival intraepithelial neoplasia Grad 1-3) und Carcinoma in situ, welche die Basalmembran nicht überschreiten vom invasiven Plattenepithel Karzinom. Bei letzterem werden noch bestimmte Subtypen (Spindelzell Typ, Epidermoidzell Typ, Klarzell Typ und Mucoepidermoid / Becherzell Typ) differenziert¹.

Ätiologisch werden UV Exposition, Infektion mit Human Papilloma Virus (HPV) Stamm 16 und 18 diskutiert. Die Inzidenz liegt bei 1-3 auf 100000 Einwohner.

Prädilektionsort ist der Limbus. Spaltlampenmikroskopisch finden sich maulbeerartige Veränderungen, Leukoplakie, gelatinöse oder papillomatöse Veränderungen – eine sichere Differenzierung von nicht invasiven Dysplasien zum invasiven Plattenepithel Karzinom ist makroskopisch meist nicht möglich.

Konjunktivale Dysplasien zeigen eher selten eine Progression in ein Plattenepithelkarzinom – häufig kommt es über längere Zeit zu einem relativ konstanten Verlauf, teilweise auch mit Regression.

Das Plattenepithel Karzinom der Bindehaut entsteht ebenfalls v.a. im perilibalen Bereich. Es neigt zur oberflächlichen Ausbreitung oder exophythischem Wachstum. Eine introkulare Invasion wird nur selten beobachtet.

Während umschriebene Läsionen zunächst immer chirurgisch exzidiert werden sollten, ggf. mit einer Kryobehandlung der Exzisionsränder oder Alkoholbehandlung, kommt der Einsatz topischer Chemotherapeutika wie Mitomycin C und Interferon alpha eine zunehmende Bedeutung sowohl als zur Chirurgie adjuvanten Therapie zur Reduktion des Rezidivrisikos als auch bei ausgedehnten intraepithelialen Läsionen einer alleinigen Therapie²⁻⁴. Weiterhin hat sowohl die Brachytherapie als auch die Externe Bestrahlung sowohl einen Stellenwert als zur Exzision adjuvante Therapie oder auch im Falle von ausgedehnten Befunden oder Rezidiven.

Bei einem ausgedehnten invasivem Befall kommt v.a. eine Exenteratio in Betracht – in einem Fallbericht konnte ein nach intraokular eingebrochenes Plattenepithelkarzinom erfolgreich mit einer Protonenbestrahlung behandelt werden⁵.

Außergewöhnlich an dem hier vorliegenden Fall ist der stark invasive Charakter des Karzinoms ohne signifikante Bindehautprominenz. Eine intraokuläre Invasion kann über perforierende Gefäße am Limbus erfolgen⁶ – in der Literatur beschrieben Fälle zeigten jedoch meist eine prominente Bindehautläsion, so dass die Diagnose meist offensichtlich war⁷⁻⁹.

Lindenmuth et al. beschrieben einen ähnlichen Fall eines konjunktivalen Plattenepithel Karzinoms welches sich als nekrotisierende Skleritis mit Bulbusperforation präsentierte¹⁰.

Literatur

1. Lee, G. A. & Hirst, L. W. Ocular surface squamous neoplasia. *Surv. Ophthalmol.* 39, 429–450 (1995).
2. Schallenberg, M., Niederdräng, N., Steuhl, K.-P. & Meller, D. [Topical Mitomycin C as a therapy of conjunctival tumours]. *Ophthalmol. Z. Dtsch. Ophthalmol. Ges.* 105, 777–784 (2008).
3. Karp, C. L., Galor, A., Chhabra, S., Barnes, S. D. & Alfonso, E. C. Subconjunctival/perilesional recombinant interferon $\alpha 2b$ for ocular surface squamous neoplasia: a 10-year review. *Ophthalmology* 117, 2241–2246 (2010).
4. Galor, A., Karp, C. L., Chhabra, S., Barnes, S. & Alfonso, E. C. Topical interferon alpha 2b eye-drops for treatment of ocular surface squamous neoplasia: a dose comparison study. *Br. J. Ophthalmol.* 94, 551–554 (2010).
5. Ramonas, K. M., Conway, R. M., Daftari, I. K., Crawford, J. B. & O'Brien, J. M. Successful treatment of intraocularly invasive conjunctival squamous cell carcinoma with proton beam therapy. *Arch. Ophthalmol.* 124, 126–128 (2006).
6. STOKES, J. J. Intraocular extension of epibulbar squamous cell carcinoma of the limbus. *Trans. - Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 59, 143–146 (1955).
7. Schlote, T., Mielke, J. & Rohrbach, J. M. [Massive intraocular invasion of conjunctiva by squamous cell carcinoma—a case report]. *Klin. Monatsblätter Für Augenheilkd.* 218, 518–521 (2001).
8. Shields, J. A., Shields, C. L., Gunduz, K. & Eagle, R. C., Jr. The 1998 Pan American Lecture. Intraocular invasion of conjunctival squamous cell carcinoma in five patients. *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* 15, 153–160 (1999).
9. Zhang, Z. et al. Intraocular extension of conjunctival squamous cell carcinoma. *Ophthalmol. J. Int. Ophthalmol. Int. J. Ophthalmol. Z. Für Augenheilkd.* 221, 200–203 (2007).
10. Lindenmuth, K. A., Sugar, A., Kincaid, M. C., Nelson, C. C. & Comstock, C. P. Invasive squamous cell carcinoma of the conjunctiva presenting as necrotizing scleritis with scleral perforation and uveal prolapse. *Surv. Ophthalmol.* 33, 50–54 (1988).



Bonn, 18 und 19. Oktober 2013

Beitragender : Nikolaos E. Bechrakis, MD FEBO
Klinik für Augenheilkunde und Optometrie
Anichstr. 35
6020 Innsbruck
Medizinische Universität Innsbruck
nikolaos.bechrakis@i-med.ac.at

Adenoid differenziertes Plattenepithel-CA der Bindehaut mit Metastasierung in die Parotis und in die präaurikuläre Lymphknoten.

Klinik:

Bei einem Patienten mit einem bekannten B-CLL, das vor vielen Jahren erfolgreich behandelt wurde und in kompletter Remission ist, wurde 06/2012 ein breitflächiger Bindehauttumor am linken Auge zwischen 8 und 11 Uhr ausstrahlend auf die Hornhaut (ca. 2 mm) und Sklera bis in den Bereich der Plica semilunaris diagnostiziert. Die primäre Exzision erfolgte extern, es handelte sich um eine exzisionale Biopsie (nicht in toto) mit intraoperativer adjuvanter Mitomycin-Therapie.

Die histologische Diagnose des extern resezierten Tumors ergab ein adenoid pseudoglandulär mäßig differenziertes Plattenepithelkarzinom Grad II.

Anschließend wurde der Patient in die Univ.-Augenklinik Innsbruck überwiesen, wo eine Nachresektion erfolgte aufgrund der nicht tumorfreien Resektionsränder der primären Exzision. Diese erfolgte 07/2012 mit einer zusätzlichen Kryokoagulation des Exzisionsbettes und plastischer Deckung der Tenon und der Bindehaut. Der postoperative Verlauf der nächsten 6 Monate ereignete sich komplikationslos bis zu einer Kontrolle 02/2013 wo ein ipsilateraler präaurikulärer Lymphknoten tastbar war im Bereich der Parotis. Der lokale Befund im Bereich der Bindehaut war unauffällig und die Patientin ist in die Hals-Nasen-Ohren-Klinik überwiesen worden. Dort bestätigte sich der Verdacht auf eine Raumforderung im Bereich der ipsilateralen Parotis sodass eine Parotidektomie mit Neckdissektion durchgeführt führt. Histologisch zeigten sich Absiedlungen des Plattenepithelkarzinoms innerhalb von Lymphknoten, sodass anschließend eine adjuvante Strahlentherapie durchgeführt wurde. Seitdem und bis dato ist der Patient tumor- und beschwerdefrei.

Histologie:

Es zeigt sich im primären Exzisionspräparat ein adenoides/pseudoglanduläres mäßig differenziertes Plattenepithel-CA, Grad II. Im Nachresektat finden sich solide Nester bzw. angedeutet strangförmig wachsende Karzinomformationen. Das Stroma hat eine auffallend mukoide Struktur. Saure Mukopolysaccharide lassen sich im Stroma mit der kolloidalen Eisenfärbung nachweisen. Im Präparat der neck dissection finden sich infiltrierte Lymphknoten durch ein mäßig differenziertes, teils retikulär wachsendes Plattenepithelkarzinom nachweisen. Zusätzlich zeigen die Lymphknoten eine Durchsetzung durch eine monomorphe kleinlymphozytäre Proliferation entsprechend der in der Vorgeschichte des Patienten bekannten B-CLL.

Kommentar

Das Plattenepithel-CA der Bindehaut ist in der Regel kein sehr aggressiver Tumor. Es entsteht aus epithelialen Dysplasien und bildet das Ende des Spektrums der OSSN (ocular surface squamous neoplasia). Eine Analyse von 87 Fällen des Armed Forces Institute of Pathology von 1928-1957 zeigten in nur 3 Patienten Hinweise auf regionale Lymphknotenmetastasen nach lokaler Exzision und/oder radikaler neck dissection. Ein Fall mit orbitalem Rezidiv führte zum Tode des Patienten. Dieses Verhalten der Plattenepithel-CA der Bindehaut ist jedoch wahrscheinlich in tropische Regionen aggressiver, in dem OSSN mit vermehrter UV-Exposition und HPV Infektionen assoziiert sein kann.

Cervantes et al berichteten, dass nur 0,7% der Plattenepithel-CA der Bindehaut entweder in die präaurikuläre oder submandibuläre LK metastasierten. Die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit kann durch eine optimale chirurgische Resektion, mit Einhaltung freier Resektionskanten mit Kryotherapie der Exzisionsränder und der Exzisionsbettes, als auch evtl. einer adjuvanten Radiatio und/oder einer adjuvanten lokal-topischen Chemotherapie (MMC, 5-FU, Interferon) deutlich reduziert werden. Wenn die Karzinome von Muzin-produzierenden Zellen entstehen (Becherzellen), handelt es sich um Mukoepidermoid-Karzinome. Histologisch unterscheiden sich mucoepidermoide Karzinome durch ihre intrazytoplasmatische Ansammlung von mit Mucin gefüllten Vacuolen, wogegen beim adenoid differenzierten Plattenepithel-CA diese Fehlen und nur extrazelluläres Muzin nachweisbar ist und die Zellen Mikrovilli und Tonofilamente aufweisen die typisch für Plattenepithelien sind. Mukoepidermoid-CA aber auch adenoid-differenzierte Plattenepithel-CA sind aggressiver und können lokal invasiv wachsen und sogar in das Augenninnere infiltrieren. In dem vorliegenden Fall fanden sich extrazelluläre aber keine intrazelluläre Mucin-Ansammlungen, so dass die Diagnose eines Adenoid-differenzierten Plattenepithel-CA gestellt wurde. Der gleich Tumor lies sich ein Jahr später als Metastase in der Lymphknoten in der Parotis nachweisen. Zusätzlich fanden sich Residuen einer bereits behandelten B-CLL. Der Fall demonstriert die Wichtigkeit der langfristigen postoperativen Kontrolle.

Literatur

Cervantes G, Rodríguez AA Jr, Leal AG. Squamous cell carcinoma of the conjunctiva: clinicopathological features in 287 cases. *Can J Ophthalmol.* 2002 Feb;37(1):14-9

Cohen, B.H., Green, W.R., Iliff, N.T., Taxy, J.B., Schwab, L.T., de la Cruz, Z., 1980. Spindle cell carcinoma of the conjunctiva. *Arch. Ophthalmol.* 98, 1809–1813.

Grossniklaus, H.E., Green, W.R., Lukenbach, H., Chan, C.C., 1987. Conjunctival lesions in adults. A clinical and histopathological review. *Cornea* 6, 78–116.

Lee, G.A., Hirst, L.W., 1992. Incidence of ocular surface epithelial dysplasia in metropolitan Brisbane. A 10-year survey. *Arch. Ophthalmol.* 110, 525–527.

Lee, G.A., Hirst, L., 1995. Ocular surface squamous neoplasia. *Surv Ophthalmol.* 39, 429–450.

McKelvre, P.A., Daniell, M., McNab, A., Loughnan, M., Santamaria, J.D., 2002. Squamous cell carcinoma of the conjunctiva: a series of 26 cases. *Br. J. Ophthalmol.* 86, 168–173.

Meha, M., Fay, A., 2009. Squamous cell carcinoma of the eyelid and conjunctiva. *Int. Ophthalmol. Clin.* 49 (1), 111–121.

Seregard, S., Kock, E., 1995. Squamous Spindle Cell Carcinoma of the Conjunctiva-Fatal outcome of a pterygium-like lesion. *Acta Ophthalmol. Scand.* 73, 464–466.

Tabbara, K.F., Kersten, R., Daouk, N., Blodi, F.C., 1988. Metastatic squamous cell carcinoma of the conjunctiva. *Ophthalmology*, 318–321.

Tabin, G., Levin, S., Snibson, G., Loughnan, M., Taylor, H., 1997. Late recurrences and the necessity for long-term follow-up in corneal and conjunctival intraepithelial neoplasia. *Ophthalmology* 104 (3), 485–492.

Young, J., Foster, C.S., 1997. Squamous cell carcinoma of the conjunctiva. *Int. Ophthalmol. Clin.* 37, 73–85.

Zimmerman, L.E., 1964. Squamous cell carcinoma and related lesions of the bulbar conjunctiva. In: Boniuk, M. (Ed.), *Ocular and Adnexal Tumors: New and Controversial Aspects*. Symposium sponsored by Department of Ophthalmology, Baylor University College of Medicine, St. Louis. CV Mosby Co., pp. 49–74.

Universitäts-Augenklinik Freiburg
Dr. Benjamin Thabo Lapp

Killianstr. 5, 79106 Freiburg im Breisgau
Tel. 0761-27040010, Fax: 0761-27041090
email: Thabo.Lapp@uniklinik-freiburg.de

Universitäts-Augenklinik Freiburg
Ärztlicher Direktor
Universitätsprofessor
Dr. Thomas Reinhard

Fallnummer: 121717 bzw. A4/13
Patient: U.B., geboren am 30.04.1946
Material: 1 Objektträger (HE)

Bilaterale gelbliche Oberlidtumoren Adult-onset xanthogranuloma (AOX)

Vorgeschichte

Zur Planung einer Ptosisoperation sowie zur Entfernung von beidseitigen Xanthelasmaen wurde ein 66-jähriger Patient in unserer Klinik vorgestellt. Anamnestisch bestanden bei dem Patienten seit etwa 5 Jahren im medialen Ober- und Unterlidbereich beidseits schmerzlose gelbliche Läsionen. Ohne Korrektur betrug der Visus an beiden Augen 0,8. Außer der Ptosis, den gelblichen medialen Lidläsionen und einer milden Blepharitis bestanden an beiden Augen keine weiteren pathologischen Befunde. Bei den Lidläsionen ergab sich kein Hinweis für eine orbitale Beteiligung. Außer einem nicht therapiebedürftigen leicht erhöhten LDL-Cholesterinspiegel lagen sonst keine weiteren Allgemeinerkrankungen vor. Die Augenlidläsionen wurden unter örtlicher Betäubung im Rahmen der Ptosisoperation mit Blepharoplastik entfernt.

Histologischer Befund

Makroskopischer Befund: Zwei kleine Gewebeproben (8x4x4 mm und 7x3x2 mm).

Mikroskopischer Befund: In den histologischen Schnitten (HE und PAS) stellt sich Hautgewebe dar. Die einzelnen Schnittstufen zeigen mittelbreite papillomatös aufgefältete Epidermis mit Orthokeratose. Fokal finden sich lentiginös verlängerte Reteleisten mit knopfförmigen Auftreibungen an den Enden. In der Dermis findet sich mäßig – teils schollig – degeneriertes Bindegewebe; zusätzlich finden sich prominente Granulome, welche die gesamte Dermis durchsetzen. Innerhalb der Granulome zeigen sich zentral flächige Degenerationen von kollagenen Fasern sowie Cholesterinspalten; umgeben werden die Nekrobiosezonen von einem ausgedehnten epitheloidzelligen Granulom und schaumigen Histiozyten. Insgesamt imponiert der Aspekt einer palisadenförmigen Anordnung. Zusätzlich finden sich multiple Riesenzellen vom Touton- und Fremdkörpertyp. Die Dermis ist durch die genannten Granulominfiltrate deutlich verbreitert.

Diagnose

- Adult orbital xanthogranulomatous disease: Adult-onset xanthogranuloma (AOX)
- Differentialdiagnose: nekrobiotisches Xanthogranulom

Diskussion

Das adulte orbitale Xanthogranulom zählt zu einer seltenen Gruppe die vier klinische Syndrome beinhaltet: (1) das Xanthogranulom des fortgeschrittenen Alters (AOX), (2) das nekrobiotische Xanthogranulom (NBX), (3) das im fortgeschrittenen Alter mit Asthma verbundene periokuläre Xanthogranulom (AAPOX) sowie (4) das Erdheim-Chester Syndrom (ECD)^{1,2}. Die vier Erkrankungen zählen zu den Nicht-Langerhansschen histiozytischen Symptomen (Klasse II histiozytische Syndrome) und befallen zumeist die Lider und / oder die okulären Adnexen von Patienten im mittleren Alter. Die histopathologischen Befunde sind bei allen vier Syndromen sehr ähnlich; die Diagnose kann daher nicht ausschließlich aufgrund der histopathologischen Befunde gestellt werden – der klinische Befund sowie eine systemische Abklärung sind für die Diagnosestellung erforderlich.

Der typische histopathologische Befund eines Xanthogranuloms schließt das Vorhandensein von lipidgefüllten schaumartigen Histiozyten (*xanthoma cells*), Touton Riesenzellen, lymphozytischen Infiltraten und Fibrose bzw. Nekrose in unterschiedlicher Ausprägung ein. Bei den vier Syndromen zeigt sich allerdings eine unterschiedliche Ausprägung: Nekrosen (Nekrobiosen) findet man häufiger beim NBX – diese Variante führt klinisch zu Ulzerationen, die oft auch andere Hautbereiche des Körpers befallen. Das AAPOX steht in Verbindung mit lymphoiden Zellinfiltraten mit Keimzentren und ist klinisch mit Lymphadenopathie und B-Zelldysfunktion einschließlich Asthma verbunden. Im ECD zeigt sich eine ausgeprägte Fibrose und locker verteilte Lymphozyten; systemisch tritt eine Beteiligung des Pericards, des Mediastinums und der Knochen in den Vordergrund – es kann zu einem tödlichen Krankheitsverlauf kommen^{1,2}.

In unserem Fall war das Xanthogranulom auf die Augenlider und die periokuläre Haut beschränkt ohne dass sich ein Befall anderer Hautbereiche zeigte – auch ergab sich kein Hinweis auf Ulzerationen. Die systemische Abklärung schloss eine Paraproteinämie oder lymphoproliferative Krankheiten aus, auch klagte der Patient nicht über Asthma. Zusammenfassend stellen wir in diesem Fall die Diagnose eines Xanthogranuloms im fortgeschrittenen Alter (AOX). Regelmäßige Nachuntersuchungen des Patienten sind weiterhin erforderlich, um eine systemische Dissemination / Manifestation im Rahmen eines systemischen NBX Syndroms auszuschließen zu können³ – auch kommt differentialdiagnostisch weiterhin ein NBX bzw. ein nekrobiotisches Xanthogranulom in Frage.

Literatur

1. Guo J, Wang J. Adult orbital xanthogranulomatous disease: review of the literature. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2009; 133(12): 1994–1997.
2. Sivak-Callcott JA, Rootman J, Rasmussen SL, et al. Adult xanthogranulomatous disease of the orbit and ocular adnexa: new immunohistochemical findings and clinical review. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90(5): 602–608.
3. Wood AJ WM. Necrobiotic xanthogranuloma: A review of 17 cases with emphasis on clinical and pathologic correlation. *Arch Dermatol.* 2009; 145(3): 279–284.

41. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)

Bonn, 18.-19. Oktober 2013

Tjebo Heeren
Univ.-Augenklinik, Venusberg

Fall-Nr.: 5
Histologie-Nr. P21785/11 (HE-Färbung)

D-53105 Bonn

Bilaterale periorbitale Chalazien?

Vorgeschichte

Der 74-jährige männliche Patient wurde uns vom niedergelassenen Augenarzt zur Mitbeurteilung von tumorösen Veränderungen an beiden Augen überwiesen. Der Patient berichtete, dass bereits 2 Jahre zuvor eine Tumorentfernung beidseits durchgeführt worden war. Nun sei der Tumor auf beiden Seiten wiedergekommen.

Es zeigten sich an beiden Augen periorbital - insbesondere im Bereich der lateralen Orbitakante - derb palpable subkutane Tumoren, die gegen die Orbitakante verschieblich waren.

Es stellte sich heraus, dass der Patient in der Tat bereits zweimal, allerdings nur am linken Auge, operiert wurde, zunächst mit dem klinischen Verdacht auf ein Basaliom. Damals wurde aufgrund unzureichender klinischer Angaben die histologische Diagnose eines Chalazions gestellt, wobei ungewöhnlich viele Riesenzellen notiert wurden.

Die Allgemeinanamnese und der daraufhin angeforderte aktuelle Bericht des betreuenden Internisten offenbarten eine seit 7 Jahren bestehende monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz mit v.a. chronische Autoimmunneutropenie. Uns wurde das ursprüngliche Resektionspräparat zur Verfügung gestellt, so dass wir das Gewebe ohne erneute Exzision histologisch untersuchen und unter Berücksichtigung des uns vorliegenden klinischen Befundes evaluieren konnten.

Histopathologischer Befund

Makroskopisch (Fremd-Befund)

P21785/11

A) 1x0,6x0,3 cm großes Hautstück mit unregelmäßiger Oberfläche. Basal anhaftendes 0,5 cm dickes bräunliches Gewebe. B) 0,9x0,8x0,5 cm großes gelblich bräunliches Gewebstück.

Mikroskopisch:

P21785/11

Es zeigt sich lymphoplasmazellulär infiltriertes mesenchymales Gewebe, das granulomatöse Histiozytenansammlungen aufweist. Es zeigen sich viele mehrkernige ungeordnete Riesenzellen und ein gemischtes Entzündungszellinfiltrat, zentral vornehmlich Granulozyten, im weiteren Umfeld Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen. Atypien sind nicht nachweisbar. Es zeigen sich auffällig viele optisch leere

vakuoläre Hohlräume inmitten des entzündlichen Infiltrats. Doppelbrechende Fremdkörperpartikel oder erregertypische Strukturen lassen sich jedoch nicht darstellen.

Diagnose: Nekrobiotisches Xanthogranulom, assoziiert mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz

Diskussion

Das nekrobiotische Xanthogranulom ist eine seltene chronisch-progrediente Multiorgan-Erkrankung ohne klare Geschlechtspräferenz. Es imponiert typischerweise mit gelblichen Papeln und Knötchen, die in größere Plaques von bis zu 2cm Größe konfluieren können. Oberflächliche Teleangiektasien werden oft beschrieben, außerdem finden sich in bis zu 50 % zentrale Narben oder Ulzera. In ca. 80% der Patienten ist die periokuläre Region betroffen, am zweithäufigsten der Rumpfbereich. Aber auch innere Organe wie die Lunge, das Myokard, Skelettmuskel oder der Darm können befallen sein. Das nekrobiotische Xanthogranulom ist häufig assoziiert mit systemischen, vor allem hämatologischen Erkrankungen. In einer retrospektiven Fallserie hatten von 17 Patienten mit nekrobiotischem Xanthogranulom 12 Patienten (71%) eine monoklonale Gammopathie, wie sie auch bei unserem Patienten vorliegt. 3 von diesen Patienten hatten ein multiples Myelom, welches bislang bei unserem Patienten mehrfach ausgeschlossen wurde.

Die granulomatöse Entzündung ist in der Regel in allen Schichten der Dermis anzutreffen und kann bis in das Fettgewebe reichen. Typisch sind die teils bandartig konfigurierten „nekrobiotischen“ = nekrotischen Areale aus Kollagenbündeln und eingestreuten Histozyten und Entzündungszellen. Auch das Vorhandensein von Cholesterinspalten ist typisch. Die Granulome enthalten weiterhin in der Regel sehr viele atypische Riesenzellen mit vielen und zum Teil großen Kernen. Asteroidkörperchen können vorhanden sein. Die Histozyten sind bei der nekrobiotischen Xanthogranulomatose CD68-positiv und CD1a-negativ und enthalten keine sog. Birbeck-Granula (dementsprechend erfüllt es nicht die Kriterien einer Langerhans-Zell-Histiozytose). Differentialdiagnostisch kommt die *Necrobiosis lipoidica diabetorum* mit ähnlichen histologischen Merkmalen wie Nekrose, Riesenzellen und Lymphfollikeln in Frage. Atypische Riesenzellen, Touton-Riesenzellen und Cholesterinspalten sind aber häufiger bei der nekrobiotischen Xanthogranulomatose. Außerdem können ein juveniles Xanthogranulom, Rheumaknoten, Amyloidose, Xanthoma disseminatum und die Erdheim-Chester Erkrankung differentialdiagnostisch in Betracht kommen. Auch Fremdkörper sollten immer ausgeschlossen werden. Eine eindeutige Therapieempfehlung der Erkrankung konnte aufgrund der Seltenheit bisher nicht etabliert werden, allerdings zeigten sich Erfolge unter Steroid- oder Chlorambuciltherapie. Auch konnten in Einzelfällen Verbesserungen nach autologer Stammzelltransplantation im Rahmen der Therapie des multiplen Myeloms beobachtet werden.

Literatur

- 1) Fernández-Herrera J, Pedraz J. Necrobiotic xanthogranuloma. *Semin Cutan Med Surg.* 2007 Jun;26(2):108-13.
- 2) Gibson LE, Reizner GT, Winkelmann RK. *Necrobiosis lipoidica diabetorum with cholesterol clefts in the differential diagnosis of necrobiotic xanthogranuloma.* *J Cutan Pathol.* 1988 Feb;15(1):18-21.
- 3) Wood AJ, Wagner MV, Abbott JJ, Gibson LE. *Necrobiotic xanthogranuloma: a review of 17 cases with emphasis on clinical and pathologic correlation.* *Arch Dermatol.* 2009 Mar;145(3):279-84.

41. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen, Bonn, Oktober 2013

Prof. Dr. Claudia Auw-Hädrich
Universitäts-Augenklinik
Killianstr. 5, 79106 Freiburg
Tel. 0761-27040010, Fax: 0761-27041090
email: claudia.auw-haedrich@uniklinik-freiburg.de

Patient: BS, geb. 21.10.1966
Histologienr.: 121242

Conjunctival stromal tumour

Vorgeschichte

Im Juni 2012 sahen wir den 46-jährige Patienten der seit mindestens 3 Jahren einen großen Tumor auf der Oberfläche seines linken Auges bemerkte, der weiterhin an Größe zunahm. Der Tumor bedeckte die obere Zirkumferenz des Auges vom Limbus bis zum Equator reichend, dies wurde auch kernspintomographisch bestätigt. Die Sehschärfe betrug mit bester Korrektur rechts 1,0 und links 0,8. Es waren keine weiteren pathologischen Veränderungen zu sehen. Der Patient war ansonsten gesund und die Veränderung wurde einige Wochen später in Retrobulbäranästhesie entfernt.

Histologischer Befund

Histologienummer 121242:

Makroskopischer Befund: 15x11x8 mm messendes Gewebestück mit gräulicher Farbe der Schnittfläche.

Mikroskopischer Befund:

Myxomatöser Tumor der reichlich Alcianblau-positive extrazelluläre Substanz zeigt mit Zellen unterschiedlicher Größe mit einem oder mehreren kleinen spindelförmigen Kernen und vakuolenhaltigem Zytoplasma das auch Alcianblau-positiv war. Sie färbten sich mit Antikörper gegen CD34 positiv an. Kleinere, CD68-positive Zellen waren zwischen den zuvor genannten Zellen verteilt. Größere Gefäße befanden sich an der Tumoroberfläche.

Diagnose

Conjunctival stromal tumour (COST)

Diskussion

Nicht viele Tumoren gehen mit einer derartig myxomatösen extrazellulären Matrix einher wie unser Fall. In erster Linie sind es seltene Bindehautmyxome die etwa 0,002% aller Bindehauttumoren ausmachen (1). Die korrekte Diagnose von Bindehautmyxomen zu stellen ist von großer Bedeutung, da sie mit potentiell lebensbedrohlichen kardialen Myxomen einhergehen können. Die Kombination von okulären

bzw. periokulären Myxomen, Herzmyxomen, Hautpigmentflecken und endokriner Störung findet sich beim Carney Komplex (2,3). Bindehautmyxome können eine ähnliche Größe wie die unseres Falls erreichen, die größten bisher beschriebenen maßen 20 mm im Durchmesser, unser Fall war 15x11x8 mm groß. Vor nicht allzulanger Zeit beschrieben Herwig et al. eine "neue" Entität eines mesenchymalen Tumors, der Bindehautmyxomen ähnelt aber unterschiedliche histopathologische Merkmale aufwies und nicht mit systemischen Myxomen vergesellschaftet ist und daher keiner weiteren Diagnostik diesbezüglich bedarf (4). Die Merkmale beider Entitäten sind in der unten folgenden Tabelle gegenübergestellt:

	Conjunctival stromal tumour	Bindehautmyxom
Alter	41-53 Jahre	40-60 Jahre, aber auch 11-80 J
Größe	1x1x3 – 4x5x4 mm	4-20 mm Durchmesser
Zelldichte	Dichter im Vergleich zu Myxomen	Niedrig
Zellbild	Spindelzelliger Kern, Pseudokerneinschlüsse, mehrkernige Riesenzellen mit florett-ähnlichem Muster	Ähnlich wie COST allerdings nur selten mehrkernige Riesenzellen
Stroma	Myxomatös-bindegewebig	Myxomatös
CD34	+	-
Vimentin	+	+
S100	-	-
CD68	Teilweise +	-
Systemische Erkrankung	Nein	Möglich, muss ausgeschlossen werden

Da die Tumorzellen unseres Falles CD34-positiv sind ordnen wir unseren Tumor dem Conjunctival stromal tumour zu mit 2 besonderen Merkmalen: die Größe mit Ausdehnung vom Limbus bis zum Equator die gesamte obere Zirkumferenz des Bulbus bedeckend und das fast vollständig myxoide Stroma ohne bindegewebige Anteile. Wie bereits von Herwig et al. in ihrer Arbeit betont (4) benötigt unser Patient keine systemische Abklärung bezüglich Myxomen. Es sollten in Zukunft alle myxomatösen Bindehauttumoren mit Antikörper gegen CD34 gefärbt werden um einen Conjunctival stromal tumour nicht zu übersehen.

Literatur

1. Grossniklaus HE, Green WR, Luckenbach M, Chan CC. Conjunctival lesions in adults. A clinical and histopathologic review. *Cornea* 1987;6(2):78–116.
2. Herwig MC, Fischer HP, Holz FG, Loeffler KU. [Conjunctival myxoma: two cases. Histopathological examination and clinical course]. *Ophthalmologie* 2010;107(9):843–7.
3. Kennedy RH, Flanagan JC, Eagle RC Jr, Carney JA. The Carney complex with ocular signs suggestive of cardiac myxoma. *Am J Ophthalmol* 1991;111(6):699–702.
4. Herwig MC, Wells JR, Grossniklaus HE. Conjunctival stromal tumor: report of 4 cases. *Ophthalmology* 2012;119(4):682–7.



**41. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)
Bonn, 18. – 19.10.2013**

Programm-Nr. 7
Pat. M.K., geb. 29.07.1969
Unsere Ophth.Path. Nr. 48377
Ix PAS-Schnitt

Dr. Ralph Meiller
Erlangen

Nekrotisierende Keratitis nach mehrfachen Operationen (Beitrag Nr.7)

Anamnese und Klinik:

Der 43 jährige Patient stellte sich in unserer Klinik vor wegen eines seit zwei Wochen schmerzhaften und bereits 2005 erblindeten linken Auges. Seit einer Woche werde links mit Ofloxacin-AT, Gentamicin-AS und Prednisolon-AT behandelt. Anamnestisch erlitt der Patient 1981 eine penetrierende Verletzung des linken Auges durch einen Nagel.

In der Folge wurden extern zahlreiche Operationen durchgeführt:

- 1981: Primäre Wundversorgung, Cataractextraktion mit Implantation einer Vorderkammerlinse
- 3/2005: HEED => Vorderkammerlinsen-Explantation und Implantation einer Verisyse-IOL retro pupillär
- 3/2005: Luxation der Verisyse-IOL => Reposition der Verisyse-IOL, vordere Vitrektomie
- 5/2005: Dekompensiertes Sekundärglaukom => Trabekulotomie und Trabekulektomie
- 6/2005: Implantation eines Ahmed-Glaucoma-Valve
- 6/2005: Kürzung des Schläuchleins des Ahmed-Valve
- 1/2006: Revision des Ahmed-Valve und Abrasio corneae

Visus: R/L 1,0 / nulla lux. Tensio R/L 19/~16mmHg. Perimetrie RA unauffällig.

Morphologischer Befund:

RA: Regelrechter vorderer und hinterer Augenabschnitt.

LA: Leichte Ptosis. Mäßige gemischte Injektion. Dichtes, weißliches, relativ scharf begrenztes, halbmond-förmiges HH-Infiltrat in der oberen Hälfte mit Epitheldefekt. Peripher zirkulär oberflächliche und tiefe HH-Vaskularisation. HH-Narben mit bei 5 Uhr bis nach zentral verlaufender stromaler Vaskularisation. Diffuses HH-Ödem. Vordere Synechien. Kein tieferer Einblick.

Echografie: LA: Kein Hinweis für eine Amotio retinae oder intraokuläre Raumforderung. Nervus opticus mit tiefer, steiler Exkavation. Im Seitenvergleich V.a. leichte, entzündliche GK-Infiltration.

Nach Aufklärung und Zustimmung des Patienten erfolgte die Enukleation des blinden linken Auges mit Einsetzen eines alloplastischen Orbitaimplantates.

Makroskopischer Befund:

Der Bulbus misst 27 x 23 x 25mm. Der Opticus liegt auf einer Länge von 4mm vor. Maße der Hornhaut ca. 14 x 14mm. Dichtes, weißliches halbmond-förmiges HH-Infiltrat mit Ulzeration. Temporal-oben äquatorial bis retroäquatorial findet sich extraskleral die Endplatte des Ahmed-Valve (von einer bindegewebigen Kapsel umgeben). Vom Implantat ausgehend verläuft der Silikonschlauch nach anterior zur pars plana. In der Diaphanoskopie verminderte Durchleuchtbarkeit im Bereich des Ahmed-Valve. Nach horizontaler Eröffnung zeigen sich vordere Synechien mit schwer abgrenzbarer Irisstruktur sowie Anschnitte der Kunstlinse. Netzhaut z.T. abgehoben (artifiziert). Chorioretinale Narben +/- Atrophien temporal peripher.

Mikroskopischer Befund:

Hornhautepithel teilweise fehlend, teilweise gut erhalten. Bowman-Lamelle weitgehend fehlend. Subepithelial zahlreiche Gefäßanschnitte sowie nicht-granulomatöses entzündliches Infiltrat. Kollagenlamellen des HH-Stromas z.T. ungeordnet (i.S. von Narben), z.T. nekrotisch. Descemetmembran multipel fragmentiert ohne Endothelzellen. Retrokorneale kollagene Membran. Breitbasige vordere Synechien mit deutlicher Iris-Nekrose. Kammerwinkelstrukturen nur rudimentär nachweisbar. Reste der Linsenkapsel mit fibröser Pseudometaplasie und hinteren Synechien. Im Bereich der pars plana schräg von posterior nach anterior verlaufender Durchtrittskanal des Silikonschlauches durch die Sklera mit schlüßterem Granulationsgewebe. Im Äquatorbereich zeigt sich die Endplatte allseits von einer „Filtrations“-Kapsel unterschiedlicher Dicke umgeben. Der innere Anteil besteht aus einem eher zellarmen, kollagenen fibrösen Bindegewebe, der äußere aus lockerem Bindegewebe mit Blut- und Lymphgefäßen. Fokal zeigen sich hier sehr vereinzelt Fremdkörper-Riesenzellen. Unter der Endplatte deutliche Drusinosi der Bruchmembran. Netzhaut über weite Strecken artifiziell abgehoben mit ausgeprägter Atrophie der inneren Netzhautschichten und fokal zystoidem Umbau sowie epiretinaler Gliose. Mäßige nicht-granulomatöse Entzündung im Bereich von Netzhaut und Papille. Färbungen nach Gram und Ziehl-Neelsen negativ. Glios-fibröse Optikusatrophie mit tiefer, glaukomatöser Exkavation.

Diagnosen:

- Absolutes sekundäres Winkelblockglaukom bei vorderen Synechien mit Irisnekrose
- Low-grade Endophthalmitis bei nekrotisierender Keratitis mit purulentem, teilweise organisiertem Infiltrat auf dem Boden einer
- Hornhaut-Endothel-Epithel Dekompensation und vaskularisierten Hornhaut-Narben nach multiplen antiglaukomatösen und Linsen-Op's bei penetrierender Verletzung
- In situ liegendes Ahmed-glaucoma-valve (Drainage über pars plana)

Kommentar:

Aufgrund der initialen penetrierenden Verletzung und der in der Folge notwendigen Operationen kam es beim Patient zu einem komplexen Sekundärglaukom mit Winkelblock, wobei trotz der zuletzt erfolgten Implantation eines Ahmed-Valve eine absolute glaukomatöse Optikusatrophie eintrat. Infolge Implantation einer Vorderkammerlinse und multiplen Linsen-Revisionsoperationen kam es auf dem Boden einer chron. HEED zu einer purulenten, nekrotisierenden Keratitis. Daher war schließlich eine Enukleation des blinden, schmerzhaften LA erforderlich.

Das seit 1993 verfügbare Ahmed-Valve ist Glaukomdrainageimplantat mit einer skleral auf Höhe des Äquators fixierten Endplatte (Silikon oder Polypropylen). Die Endplatte ist über ein Ventil (Öffnungsdruck 8mmHg) mit einem Silikonschlauch verbunden. Dieser wird über einen Skleradeckel in Vorderkammer implantiert. Alternativ ist ein Zugang auch im Bereich der pars plana möglich. In Deutschland kommen Glaukomdrainageimplantate meist nur bei therapierefraktären / weit fortgeschrittenen / komplexen Sekundärglaukomen zum Einsatz. Laut Studien schwankt die Erfolgsquote abhängig von der Ausgangssituation zwischen 22% und 100%. So fanden sich beim uveitischen Sekundärglaukom wesentlich bessere Ergebnisse als beim Neovaskularisationsglaukom. Eine unzureichende Drucksenkung fand sich häufiger bei: Jungem Patientenalter / bereits voroperierter Bindehaut / dicker Kapsel um die Basisplatte / Kapseln mit elastoider Degeneration und myofibrilärer Transdifferenzierung mit Bildung einer Pseudo-Endothels / Akkumulation bestimmter extrazellulärer Matrixproteine (Fibronectin, Tenascin, SMA, Typ IV Kollagen, Laminin).

Literatur:

- Choritz L, Wegner M, Förch R, Jonas U, Thieme H. [Pathophysiology of fibrotic encapsulation of episcleral glaucoma drainage implants: modification for improvement of clinical results]. *Ophthalmologie* 2013; 110:714-721
- Loeffler KU, Jay JL. Tissue response to aqueous drainage in a functioning Molteno implant. *Br J Ophthalmol* 1988; 72:29-35
- Jung KI, Lim SA, Park HY, Park CK. Visualization of blebs using anterior-segment optical coherence tomography after glaucoma drainage implant surgery. *Ophthalmology* 2013; 120:978-983
- Molteno AC, Fucik M, Dempster AG, Bevin TH. Otago Glaucoma Surgery Outcome Study: factors controlling capsule fibrosis around Molteno implants with histopathological correlation. *Ophthalmology* 2003; 110:2198-206
- Philipp W, Klima G, Miller K.. Clinicopathological findings 11 months after implantation of a functioning aqueous-drainage silicone implant. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990; 28:481-486
- Reinthal EK, Rohrbach JM, Grisanti S. Glaukom-Drainagechirurgie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2010; 227:49-55
- Thieme H. Glaukomdrainageimplantate. *Ophthalmologie* 2009; 106:1135-1146
- Thieme H, Choritz L, Hofmann-Rummelt C, Schloetzer-Schrehardt U, Kottler UB. Histopathologic findings in early encapsulated blebs of young patients treated with the ahmed glaucoma valve. *J Glaucoma* 2011; 20:246-251
- Valimäki J, Uusitalo H. Immunohistochemical analysis of extracellular matrix bleb capsules of functioning and non-functioning glaucoma drainage implants. *Acta Ophthalmol.* 2013 Sep 11 [Epub ahead of print]



41. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen
Bonn, 18./19. Oktober 2013

Jennifer Braunstein
jennifer.braunstein@ukb.uni-bonn.de

Programm-Nr. 8
Histologie-Nr. 09-376

Keratozytenverlust nach Crosslinking

Vorgeschichte

Der Patient wurde im Jahr 2000 mit V.a. Keratokonus am linken Auge zur Mitbeurteilung an unsere Klinik überwiesen. 1997 war er bereits mehrfach wegen rezidivierender Keratokonjunktivitis allergischer Genese bei bekannter Neurodermitis zur akuten Lokalthherapie vorstellig gewesen. Anhand der Pentacam-Untersuchung bestätigte sich 2000 links ein Keratokonus, und zwischen 2000 und 2006 erfolgten regelmäßig Kontaktlinsenanpassungen. Bei zunehmender Kontaktlinsenunverträglichkeit wurde im Jahr 2007 ex domo ein Crosslinking durchgeführt. Nach weiterer konservativer Therapie sowie dem frustranen Versuch einer Versorgung mit intracornealem Ring ex domo, der wieder explantiert wurde, wurde schließlich 2009 erfolgreich eine perforierende Keratoplastik durchgeführt. Die explantierte Hornhaut ist Gegenstand der histologischen Untersuchung zur Evaluation nach Crosslinking.

Histopathologischer Befund

Makroskopisch:

Im Durchmesser 7,5 mm große, eher klare Hornhaut

Mikroskopisch:

Die Schnittpräparate der halbierten Hornhaut zeigen in der Hämatoxylin-Eosin (HE)-Färbung eine regelrechte Schichtung mit Epithel, Bowman-Schicht, Stroma, Descemet-Membran und Endothelzellschicht. Die Hornhaut ist insgesamt verdünnt. Auffällig ist eine Verdichtung der Kollagenfasern im anterioren und mittleren Drittel des Stromas gegenüber dem posterioren Anteil. Zudem stellt sich in diesem Bereich ein persistierender Keratozytenverlust dar. Ein Zellverlust im Bereich des Endothels ist nicht zu beobachten. Ultrastrukturell konnten die lichtmikroskopisch erhobenen Befunde bestätigt werden.

Diagnose: Persistierender Keratozytenverlust 30 Monate nach Crosslinking bei Keratokonus

Diskussion

Die Methode des Crosslinking (CXL) wird in der Klinik seit 2003 bei Keratokonuspatienten angewandt. Es handelt sich hierbei um einen ambulant durchführbaren Eingriff in Lokalanästhesie, bei dem die kornealen Kollagenfasern durch das Zusammenwirken des Photosensitizers Riboflavin und UV-A-Strahlen anhand der dabei entstehenden freien Radikalen vernetzt werden¹. Hierdurch entsteht eine biomechanische Steifigkeit, die zur Stabilität der Hornhaut führt². Die Methode des CXL wird primär angewandt, um die Progression des Keratokonus hinauszuzögern bzw. aufzuhalten. Eine Visusverbesserung steht dabei nicht im Vordergrund.

Mit Hilfe der Konfokalmikroskopie konnte nachgewiesen werden, dass initial nach der Therapie zentral und peripher ein Keratozytenverlust, häufig begleitet von einem stromalen Ödem, im Bereich des vorderen und mittleren Stromas auftritt, welcher sich in der Regel innerhalb von 6 Monaten regeneriert^{3, 4}. Bis vor kurzem gab es jedoch keine histologische Evaluation der Langzeitwirkung des CXL auf die menschliche Hornhaut. In unserem Fall ist das Bemerkenswerte die ausbleibende Repopulation der Keratozyten im Stroma selbst 30 Monate nach dem Eingriff⁵. Die erfolglose Im- und Ex-plantation eines kornealen Rings hat sich in diesem Fall möglicherweise zusätzlich negativ auf die Keratozytenrepopulation ausgewirkt. Im Rahmen einer Untersuchung von Messmer et al. (2013), bei der Hornhäute nach CXL mit anderen Kornealpräparaten ohne CXL-Therapie bzw. mit gesunden Hornhautpräparaten verglichen wurden, wurde der irreversible Keratozytenverlust am ehesten auf einen Effekt des CXL zurückgeführt. Dessen Ursache konnte jedoch nicht eindeutig geklärt werden⁵. In Kaninchen wurde bisher eine Regenerationsphase nach CXL beobachtet, die normalerweise nach mehreren Wochen abgeschlossen ist⁴. Der vorliegende Fall zeigt hingegen, dass beim Menschen durch CXL vereinzelt eine Langzeittoxizität auf die Hornhaut beobachtet werden kann, die bei der Anwendung der Methode, insbesondere bei Mehrfachanwendung, berücksichtigt werden muss.

Literatur

- ¹ Wollensak G, Spoerl E, Sailer T. Riboflavin/Ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratokonus. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:620-627.
- ² Tomkins O, Garzoli H. Collagen cross-linking: Strengthening the unstable cornea. *Clin Ophthalmol.* 2008; 2:863-867.
- ³ Mazotta C, Balestrazzi A, Traversi C, et al. Treatment of progressive keratoconus by riboflavin-UVA-induced cross-linking of corneal collagen: ultrastructural analysis by heidelberg Retinal Tomograph II in vivo confocal microscopy in humans. *Cornea.* 2007; 26:390-397
- ⁴ Wollensak G, Iomidina E, Dittert D, Herbst H. Wound healing in the rabbit cornea after corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA. *Cornea.* 2007; 26: 600-605.
- ⁵ Messmer E, Meyer P, Herwig M, Loeffler K et al. Morphological and Immunohistochemical Changes after corneal cross-linking, *Cornea.* 2013; 32: 111-117

41. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP) in Bonn: 18./19.10.2013

Nicole Arnold-Wörmer
Universitäts-Augenklinik Basel
Mittlere Strasse 91
4056 Basel
nicole.arnold@usb.ch

Fallnummer: O2013.437
Verteiltes Material: 1 Schnitt (HE)

Intraokulärer Gefässtumor

Klinik:

Eine uns bereits bekannte 59-jährige Patientin mit von Hippel-Lindau Syndrom wurde wegen eines schmerzhaften und funktionslosen rechten Auges mit der Bitte um Enukleation zugewiesen. An den vorderen Augenabschnitten zeigten sich an der Bindehaut sowie episkleral grosse Gefässschlingen und Gefässmissbildungen. Die Hornhaut zeigte gelbliche Lipideinlagerungen. Die Vorderkammer war aufgehoben. Ein weiterer Einblick bestand nicht.

Bereits 1969, im Alter von 15 Jahren, wurde das amaurotische linke Auge wegen „Tumorbefall“ enukleiert.

3 Jahre später bemerkte die Patientin erstmals ein Zentralskotom am bisher beschwerdefreien rechten Auge. Daraufhin erfolgten mehrmalige Photokoagulationen sowie im Jahr darauf eine Cerclage-Operation. Bei rasch rezidivierenden Angiomen erfolgten weitere Photokoagulationen in Bern und Essen, 1977 erstmals stationäre Photokoagulation des rechten Auges am Augenspital in Basel. Der Visus betrug im April 1976 noch 0,4, war 6 Monate später auf 0,2 gesunken und betrug bei Erstvorstellung bei uns im August 1977 noch Fingerzählen in 1 m. Es bestanden damals multiple parazentrale und mittelperiphere Angiome, die Netzhaut war teilweise grobblasig abgehoben. Im April 1978 zeigte sich erstmals ein Angiom an der Papille. Langsame Zunahme des Angioms an der Papille sowie der serösen Netzhautabhebung. Nachweisbare Lichtperzeption zuletzt im August 1982. Aufgrund eines Neovaskularisationsglaukoms mit Druckwerten bis 50 mmHg erfolgte 1993 zum Erhalt des Bulbus eine Trabekulektomie mit Mitomycingabe. Die weiteren Verlaufskontrollen erfolgten danach vorwiegend beim privaten Augenarzt, bis dieser die Patientin aufgrund von Schmerzen zur Enukleation am rechten Auge erneut zuwies.

Cerebellär und spinal entwickelten sich im Verlauf multiple weitere Hämangioblastome, wobei die beiden grössten cerebellären Angiome 1984 sowie 1992 operativ entfernt wurden. Zudem traten Zysten des Pankreas und beider Nierenrinden auf.

Makroskopischer Befund:

Der leicht deformierte Bulbus misst horizontal 20 mm, vertikal 13 mm und sagittal 23 mm bei einem Hornhautdurchmesser von 12x11 mm. Der 3,5 mm dicke Sehnerv wurde direkt am Bulbus abgetrennt. Makroskopisch befindet sich im Bereich der zentralen Hornhaut eine gelbliche Einlagerung. In 7-10 mm Limbusdistanz wird auf Höhe des Äquators die Sklera von einer 2 mm dicken Silikonspaghetti-Cerclage mit Schloss temporal unten umgeben.

Nach Kalottierung des Bulbus oben findet sich im anterioren Bulbusbereich eine Bindegewebsschwarte. Im temporal-posterioren Bulbusbereich lassen sich Knochenspannen und Bindegewebsmembranen erkennen. Das gesamte Bulbusinnere wird von einer vaskularisierten Tumormasse ausgefüllt.

Mikroskopische Beschreibung:

Das nicht verhornende Plattenepithel der Hornhaut zeigt basal ein intrazelluläres Ödem. Vom Limbus zieht ein vaskularisierter Pannus in die Hornhaut. Das unterschiedlich dicke Hornhautstroma weist ein chronisch-diffuses Ödem auf.

Der gesamte Vorderkammer- und Kammerwinkelbereich wird von einer dichten Bindegewebsschwarte ausgefüllt, die sich über die Pupillarregion in die Hinterkammer und den vorderen Glaskörper erstreckt. Die darin eingewachsene Iris ist stark degeneriert. Die ehemalige Linsenregion ist stark verkalkt.

Die äussere Aderhaut ist stellenweise stark eingeblutet. Im Bereich des RPE finden sich entlang der posterioren Bulbuswand multiple Stücke von Faserknochen. Das gesamte Bulbusinnere wird von einem vaskularisiertem Tumor durchsetzt, der die gesamte Netzhaut zerstört hat. Er besteht aus unterschiedlich

grossen, teils blutgefüllten Gefässkapillaren. Die Gefässwände weisen zarte Endothelien auf. Dazwischen finden sich stark vakuolisierte Zellen mit chromatin-reichen Kernen. Sie werden von einem retikulären Bindegewebsnetz umgeben. Histologisch besteht kein Hinweis für eine maligne Veränderung des Gefässtumors.

Histologische Diagnose:

Fortgeschrittenes kapilläres retinales Angiom (Angiomatosis retinae, kapilläres retinales Hämangioblastom) bei bekanntem Morbus Hippel-Lindau mit Zerstörung der gesamten Netzhaut.

Diskussion:

Kapilläre retinale Angiome sind gutartige vaskuläre Tumore, die als Neubildung aus gewucherten Kapillarsprossen auch als Hämangioblastome bezeichnet werden. Sie treten bei 85% der Patienten im Rahmen des autosomal dominant vererbten von Hippel-Lindau Syndroms (VHL) auf, eines multisystemischen Tumorsyndroms, das mit einer Prävalenz von 1:40.000 in der Gesamtbevölkerung vorkommt (Kreusel et al., 1999) und den Phakomatosen zugeordnet wird. Treten die retinalen Hämangioblastome isoliert auf, spricht man von der von-Hippel-Erkrankung, deren Häufigkeit auf 1:110.000 geschätzt wird (Webster et al., 1999). Beim VHL kommt es neben retinalen Angiomen frühzeitig zu einer zerebralen Manifestation von Hämangioblastomen, vorwiegend im Zerebellum (70%), aber auch im Hirnstamm (11%) und im Rückenmark (8%) (Naumann, 1997). Häufig finden sich zudem Veränderungen der Niere (Nierenzellkarzinom, Zysten), der Nebenniere (Phäochromozytom) und der Bauchspeicheldrüse (Inselzelltumor, Zysten). Als diagnostische Minimal Kriterien für ein VHL genügt es, wenn beim Patienten ein retinales Angiom oder zentralnervöses Hämangioblastom und bei ihm oder einem Verwandten ersten Grades eine weitere der sogenannten häufigen Läsionen bestehen (Neumann, 1987).

Ursächlich für das von-Hippel-Lindau Syndrom ist eine Keimbahnmutation des vHL-Gens, einem Tumorsuppressorgen, das auf dem kurzen Arm des Chromosoms 3 (3p25-26) lokalisiert ist. Es wurde eine Vielzahl von Mutationen beschrieben, die relativ gleichmässig über das Gen verteilt sind. Die Detektionsrate einer Mutation bei Patienten ohne Mosaik beträgt über 95% (Maher et al. 2011), so dass die molekulargenetische Diagnostik als Basisuntersuchung empfohlen wird.

Klinisch präsentieren sich die retinalen Angiome als rötlich-oranger kugelförmiger Tumor mit dilatierten und geschlängelten, zuführenden Arterien und drainierenden Venen. Die retinalen Veränderungen treten oft multiple und in 50% bilateral auf (Naumann, 1997). Zu den visusbedrohenden Komplikationen gehören die seröse Netzhautabhebung, retinale Traktionen und Blutungen. Es können zwei unterschiedliche Formen unterschieden werden: häufigere periphere Läsionen oder das weniger typische juxtapapilläre Angiom, das mit einer schlechteren Prognose einhergeht. Beide Formen können bilateral und nebeneinander auftreten.

Der klinische Verlauf kann in 4 Stadien eingeteilt werden:

1. Frühstadium mit Dilatation der Gefässe und Ausbildung von Angiomen
2. Exsudate und Hämorrhagien in der Umgebung der Angiome
3. Massive Exsudation mit Netzhautabhebung
4. Endstadium mit sekundärem Winkelblockglaukom bei Rubeosis iridis.

Fluoreszenzangiographisch erkennt man aufgrund der Shunts eine sehr rasche arterio-venöse Zirkulation mit einer sofortigen Füllung der zuführenden Arteriole sowie einer Füllung der zahlreichen Kapillaren des Tumors. Die Drainage erfolgt über Venen. Ein massiver Fluoreszenzaustritt des Tumors als auch im Bereich des Glaskörpers ist charakteristisch.

Histologisch bestehen die Angiome aus dünnwandigen Kapillaren, die Anastomosen ausbilden und von knötchenartigen Zellverbänden aus plumpen, vakuolären Zellen durchsetzt sind (Naumann). Diese Kapillaren bilden keine tight junctions aus und sind fenestriert (Wing et al. 1981) In fortgeschrittenem Stadium zeigen sich sekundäre Veränderungen in Form einer Gliose, einer Hyalinisierung oder begleitenden retinalen Blutungen (Naumann, 1997).

Therapeutisch steht bei kleinen Angiomen (bis 0,8 PD) die Photokoagulation mit einer Erfolgsquote von 80% an erster Stelle (Schmidt/Agostini, 2007). Grössere Tumore und sehr periphere Tumore lassen sich besser mittels Kryotherapie behandeln. Weitere Therapieverfahren umfassen die Brachytherapie, die Photodynamische Therapie, die Protonenbestrahlung oder die vitreoretinale Chirurgie bei traktiver Netzhautablösung oder bei epiretinalen Membranen. Eine Behandlung mittels VEGF-Inhibitoren führt

vorwiegend zu einer Reduktion der retinalen Exsudationen, eine Größenabnahme der Tumoren ist kaum zu erwarten (Schmidt/Agostini, 2007).

Altersabhängiger Verlauf und Prognose: Im Durchschnitt sind die Patienten mit VHL beim Auftreten eines retinalen Angioms 25 Jahre (4-68) alt, das kumulative Risiko daran zu erkranken beträgt 70% im Alter von 60 Jahren (Mahner, 2011). Häufig ist es das erste klinische Zeichen und kann deshalb zur Diagnose des VHL führen. Insgesamt erkranken 49-68% der Patienten mit VHL an einer retinalen Angiomatose (Heinichen, 2002). Heinichen konnte mittels Kaplan-Meier Analyse zeigen, dass das Risiko einer bilateralen Manifestation bei Patienten mit bereits einseitiger Erkrankung 100% im Alter von 56 Jahren beträgt. Kaplan-Meier Berechnungen für das Risiko einer Visusminderung auf 0,02 oder schlechter ergaben einen gravierenden Unterschied für symptomatische vs. asymptomatische Augen mit 71% vs. 3%. (Kreusel et al, 2009)

Ophthalmologische Screeninguntersuchungen von Genträgern sind daher von besonderer Bedeutung und werden je nach Alter halbjährlich (Schmidt, 2005) bis jährlich (Kreusel et al., 2006; Maher et al., 2011) bei asymptomatischen Patienten empfohlen, da dadurch meistens ein Visusverlust verhindert werden kann (Kreusel et al, 2009). Symptomatische Patienten sollten dagegen je nach Aktivität der Läsionen häufiger untersucht werden.

Literatur

Heinichen T. Verlauf der Angiomatosis retinae – Eine retrospektive ophthalmologische Studie. FU Berlin Digitale Dissertation 2002. www.diss.fu-berlin.de/2002/283/index.html.

Kreusel KM, Bornfeld N, Bender BH et al. Kapilläres retinales Angiom. Klinische und molekulargenetische Untersuchungen. *Ophthalmologie* 1999; 96:71-76.

Kreusel KM, Bechrakis NE, Krause L et al. Retinal angiomatosis in von Hippel-Lindau disease. A longitudinal ophthalmologic study. *Ophthalmology* 2006; 113:1418-1424.

Kreusel KM, Krause I, Graul-Neumann L et al. Familienuntersuchungen bei Patienten mit Angiomatosis retinae. *Klein Monatsbl Augenheilkd* 2009; 226:939-943.

Maher ER, Neumann HPH, Richard S. Von Hippel-Lindau disease: A clinical and scientific Review. *Eur J of Hum Genet* 2011; 19: 617-623.

Naumann GOH. *Pathologie des Auges* 1997. 2. Aufl.

Neumann HPH. Basic criteria for clinical diagnosis and genetic counselling in von Hippel-Lindau syndrome. *Vasa* 1987; 16: 220-227

Schmidt D. Angiomatosis retinae. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2005;222:90-109.

Schmidt D, Agostini HT. Angiomatosis retinae – Eine ophthalmologische Herausforderung. *Klein Monatsbl Augenheilkd* 2007; 224:905-921.

Webster AR, Maher ER, Bird AC et al. A clinical and molecular genetic analysis of solitary ocular angioma. *Ophthalmology* 1999; 106(3): 623-629.

Wing GL, Weiter JJ, Kelly PJ et al. Von Hippel-Lindau disease: angiomatosis of the retina and central nervous system. *Ophthalmology* 1981; 88:1311-1314.

41. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen Bonn, 18.-19. Oktober 2013



Institut für Allgemeine und Spezielle Pathologie

Direktor: Prof. Dr. med. R. M. Bohle

Universitätsklinikum des Saarlandes, Kirrberger Straße, D-66421 Homburg/ Saar



Klinik für Augenheilkunde

Direktor: Prof. Dr. med. B. Seitz, FEBO

Dr. med. Andrea K. Hasenfus

andrea.hasenfus@uks.eu

Eingangsnummer: H9998-13

Material: je 1 CD

Tagungsprogramm - Nr. 10

Flächenhafte papillomatöse konjunktivale Läsion

Anamnese/ Ophthalmologischer Befund

Im März 2013 stellte sich ein 85 Jahre alter Patient mit Verdacht auf ein Papillom des Oberlids des linken Auges in der ambulanten Lidsprechstunde vor. Die augenspezifischen Anamnese ergab nur eine Kataraktoperation beidseits vor einem Jahr. Topische Medikamente für die Augen nahm der Patient nicht. Die allgemeine Anamnese war bis auf eine arterielle Hypertonie unauffällig.

Der Visus betrug mit Korrektur 1,0 am rechten Auge und 0,9 am linken Auge. Der Augeninnendruck war mit 12 mmHg beidseits normoton. Bei sonst reizfreiem und altersentsprechendem vorderen Augenabschnitt am linken Auge zeigte sich eine flächenhafte, teilweise breitbasige, plump papillomatöse Läsion mit Punctum maximum an der nasalen bulbären Konjunktiva unter Einbezug der Karunkel und mit Ausdehnung auf die tarsale Konjunktiva des Ober- und Unterlides mit Verschluss beider Tränenpunkte. Desweiteren wirkten die Lidkanten im nasalen Anteil wulstig und es zeigte sich an der unteren zentralen Lidkante eine Einkerbung mit Teleangiektasien.

Zur histologischen Abklärung des ausgedehnten Befundes erfolgte ein Mapping mit mehreren Biopsien der tarsalen Konjunktiva des Ober- und Unterlids inklusive des oberen Tränenpunktes und Resektion des breitbasigen Haupttumors im Bereich der medialen bulbären Konjunktiva. Es wurde Material zur Testung auf HPV (Humanes Papilloma Virus) in die Virologie übersandt.

Histologischer Befund

HE-Färbung: Die Schnittpräparate 1.-4. (Entnahmelokalisation: 1. Konjunktiva Unterlid, 2. mediale bulbäre Konjunktiva, 3. Oberlidkante mit Tränenpunkt, 4. Konjunktiva Oberlid) zeigen mehrere Fragmente spärlichen vaskularisierten Faserbindegewebes, zur Oberfläche hin Überkleidung durch akanthotisches mehrschichtiges unverhorntes Plattenepithel, zum Teil papillär abgefaltet mit fibrovaskulären Septen, zum Teil auch plump invertiert. Insgesamt zeigt sich eine gestörte Ausreifungstendenz des Epithels mit verschobener Kern-Plasma-Relation zugunsten des Zellkerns bis in mittlere bis oberflächliche Zellschichten. Multifokal zeigen sich neben Dyskeratozyten und einzelnen Koilozyten z.T. Zellen mit vergrößerten, hyperchromatischen oder vesikulären Zellkernen mit prominentem Nukleolus, teilweise auch mehreren Zellkernen und Nukleoli. Weiterhin zahlreiche, mitunter atypische Mitosen bis in oberflächliche Epithelabschnitte nachweisbar. Eine Infiltration in das angrenzende Stroma zeigt sich nicht.

In-situ-Hybridisierung (HPV16): in zahlreichen Keratinozyten ist HPV16-Antigen detektierbar.

Immunhistochemie, Doppelfärbung p16 und Ki-67: über die gesamte Epithelbreite hinweg zeigen einige Zellen eine nukleäre Positivität für Ki-67 (rot) und die meisten dieser Zellen auch eine zytoplasmatische Positivität für p16 (braun) als Indikator für eine Zellzyklus-Dysregulation.

Virologisches Untersuchungsergebnis

Die übersandte Materialprobe zeigte ein positives Testergebnis für HPV. Die Genotypisierung ergab passend zum immunhistochemischen Untersuchungsergebnis einen Nachweis für das high-risk-HPV-Typ 16.

Diagnose

Partiell invertiertes sessiles Papillom der Konjunktiva mit mittelgradigen intraepithelialen Dysplasien und multifokalem Übergang in schwere intraepitheliale Dysplasien (platteneitheliales Carcinoma in situ) mit

histologischem und molekularpathologischem Nachweis von HPV-Typ 16. Am vorliegenden Material besteht kein Hinweis auf bereits invasives Tumorwachstum.

Therapieverlauf und ergänzende Diagnostik

Nach der Resektion erfolgten eine Amnionmembrandeckung des Wunddefektes und das Einsetzen einer Illigschale sowie eine postoperative antibiotische Abdeckung mit Floxal Augentropfen. Der postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos. Im Anschluss erfolgten drei einwöchige Zyklen mit lokal appliziertem Mitomycin C.

Aufgrund der multifokalen Ausdehnung des plattenepithelialen Carcinoma in situ innerhalb der okulären Läsion unter Einschluss der Lider erfolgte zudem eine internistische und radiologische Abklärung zum Ausschluss einer Metastasierung eines eventuell nicht miterfassten invasiven Plattenepithelkarzinoms.

Kommentar

Das konjunktivale Papillom ist ein häufiger und in der Regel gutartiger epithelialer Tumor, bei dem dysplastische Epithelveränderungen selten sind. Papillome sind am häufigsten im Bereich der medialen bulbären und tarsalen Konjunktiva, den Lidumschlagsfalten und der Karunkel lokalisiert. Eine spontane Regression ist möglich, ebenso wie ein Rezidiv. In einigen konjunktivalen Papillomen konnten bereits mehrfach HPV-Typen aus der Alpha-Papillomavirus-Gruppe nachgewiesen werden. Vor allem sind Typ 6 und 11 (1), aber auch Typ 16 zu nennen (2). In einer Fallbeschreibung einer über 80 Jahre alten Patientin wird ein Zusammenhang zwischen einem HPV-Typ 16 -positiven konjunktivalen Papilloms und einer malignen Transformation in ein Plattenepithelkarzinom vermutet (3). Jedoch ist die Assoziation zwischen HPV und Entwicklung cornealer oder konjunktivaler intraepithelialer Neoplasien noch nicht eindeutig geklärt.

Dagegen werden HPV-Typen 6 und 11 und vor allem die high-risk-HPV-Typen 16 und 18 regelmäßig im Zusammenhang mit Vorstufen des Zervixkarzinoms nachgewiesen. In der gynäkologischen zytologischen Screening-Diagnostik cervikaler intraepithelialer Neoplasien (CIN) spielt mittlerweile die immunzytochemische Doppelfärbung p16/Ki-67 (4) eine unterstützende Rolle bei der Interpretation von zweifelhaften zytologischen Befunden (z.B. bei entzündlicher Überlagerung) bei nachgewiesener HPV-Positivität. Eine zelluläre simultane Überexpression von Ki-67, einem Protein, welches die aktive Zellproliferation anzeigt (5) und p16, einem regulatorischen Zellzyklusprotein (6), gilt als Indikator für eine Zellzyklus-Dysregulation einhergehend mit einer HPV-induzierten onkogenen Transformation.

Vergleichend stellt eine Studie an konjunktivalen intraepithelialen Neoplasien des Limbusbereiches eine signifikant erhöhte Expression von p16 und Ki-67 gegenüber den Kontrollen fest (7). Im Untersuchungsmaterial korrelierte die Expression von p16 allerdings nicht mit einer HPV-Infektion.

Bei unserem Patienten jedoch sprechen die morphologischen, immunhistochemischen und molekularpathologischen Untersuchungsergebnisse für eine HPV-induzierte onkogene Transformation innerhalb eines konjunktivalen Papilloms mit Progression in ein plattenepitheliales Carcinoma in situ.

Schlussfolgernd stellt sich die Frage, konjunktivale Papillome routinemäßig auf eine HPV-Infektion abzuklären, um vor allem im Falle eines Nachweises von high-risk-HPV-Typen trotz erfolgter Resektion engmaschige klinische Kontrollen durchzuführen.

Referenzen

1. Mincione GP, Taddei GL, Wolovsky M, Calzolari A, Mincione F (1992) Detection of human papillomavirus (HPV) DNA type 6/11 in a conjunctival papilloma by in situ hybridization with biotinylated probes. *Pathologica* 84(1092):483-488
2. Saegusa M, Takano Y, Hashimura M, Okayasu I, Shiga J (1995) HPV type 16 in conjunctival and junctional papilloma, dysplasia, and squamous cell carcinoma. *J Clin Pathol* 48(12):1106-1110
3. Bredow L, Martin G, Reinhard T, Mittelviehhaus H, Auw-Haedrich C (2009) Recurrent conjunctival papilloma progressing into squamous cell carcinoma with change of HPV-finding during the course. *Br J Ophthalmol* 93:1437,1551
4. Yoshida T, Sano T, Kanuma T, Inoue H, Itoh T, Yazaki C, Obara M, Fukuda (2011) Usefulness of CINtec® PLUS p16^{INK4a}/Ki-67 Double-Staining in Cytological Screening of Cervical Cancer. *Acta Cytologica* 55:413-420
5. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H (1983) Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer* 31(1):13-20
6. Serrano M, Hannon GJ, Beach D (1993) A new regulatory motif in cell-cycle control causing specific inhibition of cyclin D/CDK4. *Nature* 366(6456):704-707
7. Auw-Haedrich C, Martin G, Spelsberg H, Sundmacher R, Freudenberg N, Maier P, Reinhard T (2008) Expression of p16 in Conjunctival Intraepithelial Neoplasia Does Not Correlate with HPV-Infection. *The Open Ophthalmology Journal* 2:48-56

Früh und hartnäckig: Konjunktivitis eines Kleinkindes

Klinischer Verlauf

Ein 3 jähriges Mädchen wurde im Januar 2012 erstmals zur Abklärung einer Konjunktivitis des rechten Auges bei uns vorgestellt. Unter dem Verdacht auf eine akute bakterielle Entzündung wurde zunächst eine lokale und systemische Antibiotikatherapie über 3 Wochen durchgeführt. Der Befund besserte sich nicht, es wurden im Gegenteil blutende Membranen im nasalen Lidwinkel und Oberlidfornix festgestellt. Ein Bindehautabstrich zeigte keine Bakterien.



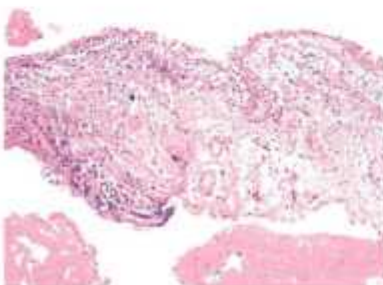
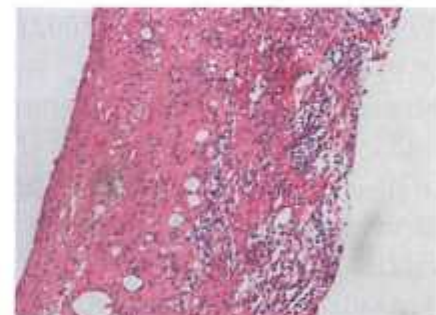
Die Membran wurde chirurgisch abgetragen. Eine Woche später hatte sich die Membran erneut gebildet, und es wurde daraufhin eine tiefere Abtragung mit Kryotherapie durchgeführt. Unter kortikoidhaltigen Augentropfen kam es erneut zur Membranbildung. Unter dem Verdacht auf eine Konjunktivitis lignosa wurde der Plasminogenserumspiegel bestimmt. Dieser zeigte sich deutlich erniedrigt bei 22% (Referenz 79-120%). Daraufhin wurde eine Therapie mit heparinhaltigen Augentropfen, zunächst stündlich und dann ausschleichend, durchgeführt. Im Verlauf wurde die zusätzliche Gabe von Fresh-Frozen-Plasma (FFP) Tropfen initiiert, die bei einer Erhaltungsdosis von 4x täglich beibehalten wurde. Gut 1 Jahr nach Erstvorstellung kam es zu einer erneuten Zunahme der Oberlidschwellung mit einem bis auf die Hornhaut ragenden Bindehautkonglomerat. Dieses wurde erneut operativ entfernt; prä- und postoperativ erfolgte eine intravenöse Behandlung mit FFP über die Kinderklinik. Um ein erneutes Wachstum der Membran zu verhindern, wurden im Verlauf zusätzlich Ciclosporin A Augentropfen (1%) 3x täglich verordnet.

Histologischer Befund



1) Histologischer Befund 9 Wochen nach Erstvorstellung (03/2012): In der Histologie war ausschließlich eine Pseudomembran erkennbar, die aus abgeschilferten Plattenepithelien und Debris aus Fibrin mit granulozytärer und mononukleärer Infiltration bestand.

2) Histologischer Befund 13 Wochen nach Erstvorstellung (04/2012): Subepithelial eosinophiles Material, durchsetzt von mäßigem lymphozytären Entzündungsinfiltrat und Granulationsgewebe im Sinne einer Schorfnekrose.



3) Histologischer Befund nach 1 Jahr (05/2013): Die HE-gefärbten Schnittpräparate zeigen überwiegend aufgelockertes Epithel mit umgebender chronischer Entzündungsreaktion, sowie eine Ansammlung zellarmen Fibrins.

Diagnose

Konjunktivitis lignosa

Hintergrund

Die „hölzerne“ Konjunktivitis (Konjunktivitis lignosa) tritt typischerweise im Kleinkindalter als chronisch-rezidivierende und häufig therapierefraktäre Konjunktivitis insbesondere des Oberlides auf. Im Verlauf kommt es zu einer fibrös-derben Vernarbung des Oberlidgewebes, welche namensgebend war. Histologisch zeigt sich typischerweise ein Bild aus aufgelockertem Epithel, Entzündungszellen, amorphem, eosinophilem Material und Granulationsgewebe. Als Grunderkrankung lässt sich bei betroffenen Patienten ein Plasminogenmangel Typ I feststellen. Plasmin dient normalerweise dem Abbau von Fibrin. Kann dieses aufgrund des Plasminogenmangels nicht abgebaut werden, bleibt die Wundheilung im Stadium des Granulationsgewebes mit Fibrinablagerung stehen und es entstehen die o.g. Veränderungen [1].

Die Konjunktivitis lignosa ist die häufigste klinische Manifestationsart des Plasminogenmangels, aber auch andere Schleimhäute wie die Gingiva, der Respirationstrakt, das Ohr, der weibliche Genitaltrakt und der Gastrointestinaltrakt können betroffen sein.

Der Plasminogenmangel Typ I ist eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, die homozygot oder compound heterozygot auftritt. Die häufigste Mutation im Plasminogen-Gen ist die Missense Mutation Lys-19-Glu, welche auch bei unserer Patientin festgestellt werden konnte [1].

Zu bekannten Triggerfaktoren zählen mechanische Reizung, operative Eingriffe und Fremdkörper, aber auch lokale und systemische Infektionen.

Die Diagnose wird meist aufgrund des klinischen Bildes, der typischen histologischen Befunde, einer gegebenenfalls positiven Familienanamnese, sowie eines zusätzlich nachgewiesenen Plasminogenmangels gestellt [1].

Ein evidenzbasiertes Therapiekonzept gibt es zur Zeit nicht. Erfolge wurden mit Heparin-, FFP- und Ciclosporin A- Augentropfen erzielt. Die Wirkung dieser Medikamente beruht auf 3 unterschiedlichen Mechanismen: FFP fördert den Abbau von Fibrin, Heparin vermindert die Fibrinbildung und -akkumulation, und Ciclosporin A als Immunmodulator vermindert die Entzündungsreaktion. Dabei wurde über eine FFP-Gabe initial alle 2-3h und eine Reduktion bis auf eine Erhaltungsdosis von 4x täglich berichtet [1;2]. Heparin Augentropfen wurden halbstündlich bis stündlich nach OP appliziert und nach Abheilung reduziert [1;3]. Ciclosporin Augentropfen wurden 3-4x täglich gegeben, um Rezidive zu verhindern [4;5]. Eine chirurgische Abtragung sollte nur im Notfall erfolgen, da jegliche Manipulation als Triggerfaktor für erneute Membranbildung fungiert [1]. Um diesem Mechanismus entgegen zu wirken, kann gegebenenfalls perioperativ eine intravenöse Behandlung mit FFP erwogen werden [2].

Literatur

1. Schuster, V.Seregard, S. (2003), Ligneous conjunctivitis. *Surv Ophthalmol*, 48, 369-388
2. Pergantou, H., Likaki, D., Fotopoulou, M., Katsarou, O., Xafaki, P., Platokouki, H. (2011): Management of ligneous conjunctivitis in a child with plasminogen deficiency. *Eur J Pediatr*, 170, 1333-1336
3. Hiremath, M., Elder, J., Newall, F., Mitchell, S., Dyas, R., Monagle, P. (2011): Heparin in the long-term management of ligneous conjunctivitis: a case report and review of literature. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 22, 606-609
4. Azad, N., Zafar, S., Khan, A. (2009): Successful treatment of ligneous conjunctivitis with topical cyclosporine and heparin. *IAAPOS*, 13, 519-520
5. Kuonen, A., Vaudaux, J., Hamedani, M., Schuster, V., Albisetti, M., von der Weid, N., Kaeser, P. F. (2013): Ligneous Conjunctivitis in a Young Patient with Homozygous K19E Plasminogen Gene Mutation: a Diagnostic and Therapeutic Challenge. *Klin Monbl Augenheilkd*, 230, e18

XXXXI. Jahrestagung der DOP, Bonn, 18.-19.09.2013

Elisabeth M. Messmer

Augenklinik der Universität

Mathildenstr. 8

80336 München

Tel.: 089/5160-3811

FAX: 089/5160-5160

e-mail: emessmer@med.uni-muenchen.de

Nummuli nach Keratoconjunctivitis epidemica

Dieser Fall wurde bereits 1977 von Professor Dr. Otto-Erich Lund (München) auf der EOPS vorgestellt und 1978 publiziert (Lund OE, Stefani FH. Corneal histology after epidemic keratoconjunctivitis. Arch Ophthalmol 1978;96:2085-88)

Da dies bis heute die nur zweite histologische Fallbeschreibung von Nummuli nach Keratoconjunctivitis epidemica geblieben ist, halte ich es für sinnvoll, diese Befunde erneut vorzustellen und mit konfokalmikroskopischen Aufnahmen zu vergleichen.

Fallbeschreibung

Eine 69-jährige Patientin stellte sich 2 Jahre nach Keratoconjunctivitis epidemica mit Hornhaut-Nummuli vor. Der Visus war auf 0.2 beidseits herabgesetzt. Klinisch zeigten sich nahezu konfluierende subepitheliale makuläre Trübungen. Aufgrund eines Glaukoms waren in der Therapie keine – der ansonsten in den 80er Jahren üblichen – topischen Kortikosteroide angewendet worden. Am linken Auge wurde eine vordere lamelläre Keratoplastik durchgeführt.

Histologie

Makroskopischer Befund

5 mm großes vorderes lamelläres Hornhauttrepanat mit diffusen Trübungen

Lichtmikroskopie (H&E, PAS)

- Entzündliche Infiltrate und Fibroblastenproliferationen im oberflächlichen Stroma im Bereich der Bowman Lamelle.
- Spaltung von Kollagenfibrillen
- Bowman Lamelle mit Verdünnungen und kleinen Defekten, teils mit Ansammlungen von Entzündungszellen
- Reaktive Veränderungen des Epithels (Einzelzellödem, erhöhte Mitoserate)
- Reaktive Veränderungen der umgebenden Keratozyten
- Im EM keine aktiven Viruspartikel

Diagnose: Nummuli nach Keratoconjunctivitis epidemica

Diskussion

Dieser Fall stellt einen der zwei bisher veröffentlichten histologischen Beschreibungen von Nummuli nach Keratoconjunctivitis epidemica dar.

Lymphozyten- und Histozyteninfiltrate, Fibroblastenproliferationen und Veränderungen der Bowman Lamelle sind die wesentlichen Befunde (1,2). Das Fehlen von aktiven Viruspartikeln in der elektronenmikroskopischen Untersuchung bestätigt die postulierte Pathogenese einer Autoimmunantwort auf adenovirales Antigen. Leider war kein Gewebestück des vorgestellten Falles mehr vorhanden, um die zelluläre Infiltration näher zu charakterisieren.

Im konfokalen in vivo Mikroskop stellen sich eine Woche nach Infektionsbeginn hyperreflektive runde Zellen im Bereich der basalen Epithelzellschicht dar (wahrscheinlich Lymphozyten). Im Bereich der Bowman Lamelle finden sich multiple dendritische Zellen. Im anterioren Hornhautstroma kommen hoch reflektive, irregulär geformte Zellen zur Darstellung (evtl. Fibroblasten). Mit der Zeit formieren sich dendritische Netzwerke im Bereich der Bowman Lamelle mit hyperreflektiven zellulären Plaques – korrespondierend zu klinisch sichtbaren Nummuli. Nach 24 Wochen sind die dendritischen Zellcluster vermindert, es kommt jedoch dann zu hyperreflektiven Veränderungen im mittleren Hornhautstroma vereinbar mit beginnender Vernarbung (3,4)

Befunde von Nummuli nach Keratoconjunctivitis epidemica, die mit dem konfokalen in vivo Mikroskop erhoben werden, können mit Wissen der Histopathologie besser eingeordnet werden.

Literatur

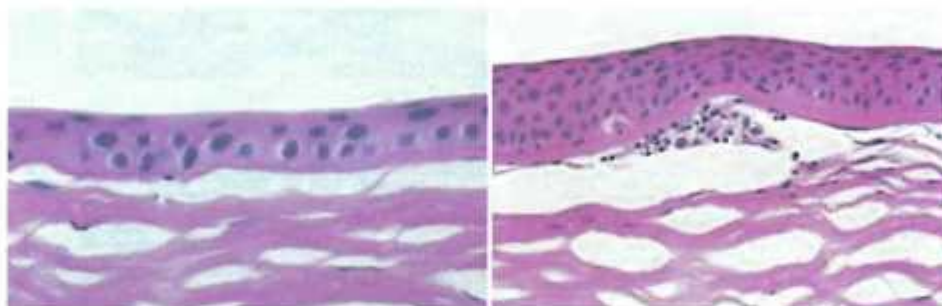
1. Lund OE, Stefani FH. Corneal histology after epidemic keratoconjunctivitis. Arch Ophthalmol 1978; 96:2085-2088
2. Günther R. Pathologisch-anatomischer Befund einer Hornhaut bei Keratitis epidemica. Klin Monatsbl Augenheilkd 1939;103:309-314.
3. Knappe S et al. Keratoconjunctivitis epidemica. In-vivo-Darstellung kornealer Strukturen mit dem konfokalen Rostocker Laser-Scanning Mikroskop. Ophthalmologie 2005;102:798-801
4. Dosso AA et al. Clinical course of epidemic keratoconjunctivitis. Evaluation by in vivo confocal microscopy. Cornea 2008; 27:263-268.

Nummuli nach Keratoconjunctivitis epidemica

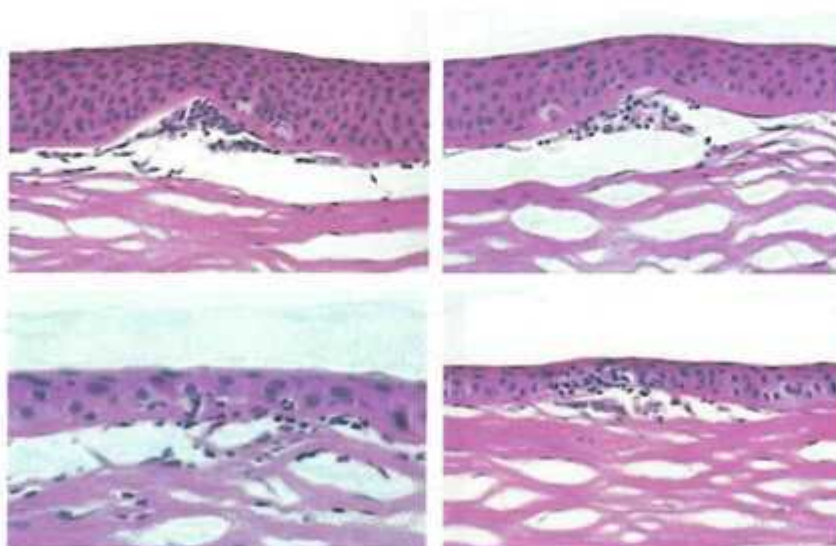
Messmer E. M.

München

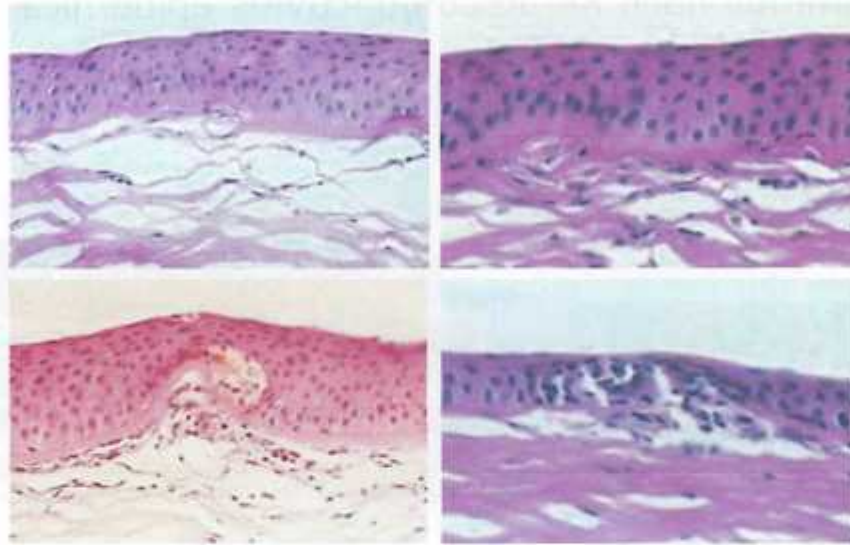
Fall 12



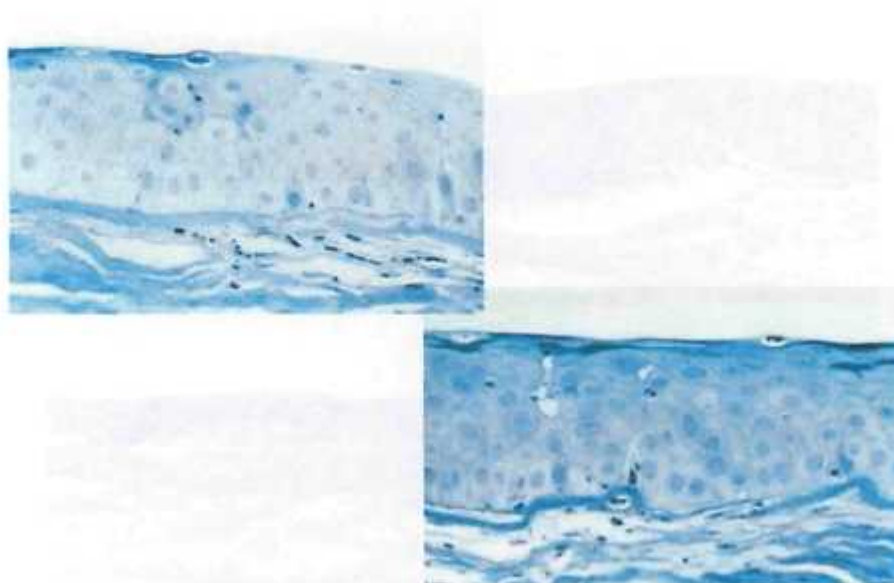
KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®
AUGENKLINIK



KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®
AUGENKLINIK



KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®
AUGENKLINIK



KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®
AUGENKLINIK

41. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)

in Bonn 18. – 19.10.2013

Dr. F. Bucher und Priv.-Doz. Dr. L.M. Heindl
Zentrum für Augenheilkunde
Uniklinik Köln
Kerpenerstr. 62, 50924 Köln
Tel.: 0221/478-4300
Email: franziska.bucher@uk-koeln.de

Fall-Nr.: 13

Zwei rötlich-livide Knoten am Oberlid

Klinik:

Am 27.06.2012 stellte sich eine 77-jährige Frau mit zwei rötlich lividen Knoten am rechten Oberlid erstmalig in unserer Tumorsprechstunde vor. Sie bemerkte seit 2005 zwei Schwellungen am Oberlid rechts, die langsam an Größe zunahmen. Im Jahr 2007 wurden diese Knoten extern als Chalazion diagnostiziert. Der Prozess war jedoch weiter größtenprogredient, woraufhin sich die Patientin bei uns vorstellte.

Bei der augenärztlichen Untersuchung zeigten sich zwei vaskularisierte, prominente, rötlich-livide Knoten am rechten Oberlid, die scheinbar keine Beziehung zueinander aufwiesen. Zudem war bei der Patientin ein Glaukom bekannt. Der Visus betrug rechts 0,6 und links 0,8. Wir entschieden uns zur Exzision und histologischen Aufarbeitung. In Lokalanästhesie wurde der Prozess am 20.08.12 entfernt.

Makroskopischer Befund:

1. (I): Ein polypoides, einseitig schleimhautüberkleidetes, verfestigtes Exzidat, 0,9 x 0,8 cm, zur Tiefe 0,6 cm. Farbmarkierung der Resektionsfläche blau. Lamellierung und vollständige Einbettung.
2. (II): Ein gleichartiges Exzidat, 0,9 x 0,9 cm, zur Tiefe 0,8 cm. Farbmarkierung der Resektionsfläche blau, Lamellierung und vollständige Einbettung.

Mikroskopischer Befund:

1. und 2. An der Oberfläche ein regelrecht geschichtetes Plattenepithel. Im unterminierenden Gewebe glatt begrenzt kribriiform epitheloide Proliferate. Die Proliferate reichen basal bis an den farbmarkierten Resektionsrand heran. Seitlich regelrechtes Plattenepithel an der Oberfläche abgrenzbar.

Histologischer Befund:

1. und 2. Infiltrate eines adenoidzystischen **Karzinoms**. Beide Tumorherde in der Tiefe randbildend, so dass die Resektion lokal nicht im Gesunden erfolgte (Auge rechts).

Es erfolgte eine Nachresektion am 21. und 22.08.12, hiernach lagen die Schnittländer im Gesunden. Anschließend erfolgte die ophthalmoplastische Rekonstruktion des Defektes mit Schwenklappen und freiem retroaurikulären Hauttransplantat.

Ein durchgeführtes MRT des Halses zeigte keine weiteren Auffälligkeiten. 13 Monate postoperativ ergab sich kein Hinweis auf ein Lokalrezidiv oder Entwicklung lymphogener/hämatogener Metastasen bei kosmetisch und funktionell gutem postoperativen Befund.

Diskussion:

Das adenoidzystische Karzinom ist ein langsam wachsender Tumor der seinen Ursprung aus Drüsengewebe hat und gehäuft in der 5. Lebensdekade auftritt.¹⁻³ Die häufigste Lokalisation für das adenoidzystische Karzinom ist der Kopf-Hals-Bereich, v.a. die Tränendrüse, Schweißdrüsen sowie der Tränensack.^{2, 4,5} In der Literatur finden sich nur äußerst wenige Beschreibungen von adenoidzystischen Karzinomen am Augenlid.^{2,4,5}

Je nach Lokalisation führt das adenoidzystische Karzinom zu unterschiedlichen Symptomen. An der Tränendrüse kann es rasch zu Schmerzen, Parästhesien oder Diplopie kommen. Bei anderen Lokalisationen können Patienten lange beschwerdefrei bleiben, daraus kann es zu Fehldiagnosen und zu einer Verzögerung der Diagnosestellung kommen.⁵

Primäre Therapie des adenoidzystischen Karzinoms ist die chirurgische Exzision. Je nach Ausdehnung kann durch eine Radio- oder Chemotherapie ergänzt werden. Ein umfangreiches Staging ist bei nicht seltener Metastasierung dringend notwendig.⁶

Das adenoidzystische Karzinom muss auch am Augenlid als Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden, jedoch kann eine sichere Diagnose nur histologisch bestätigt werden.

References:

1. Heindl LM, Holbach LM, Eyelids. In: Naumann GOH, Holbach LM, Kruse FE (Eds.); Applied Pathology for Ophthalmic Microsurgeons. Springer Berlin, Heidelberg, New York 2008; 30-44.
2. Paarlberg JC, den Hollander JC, Hafezi F, Paridaens D. [Adenoid cystic carcinoma of the upper eyelid]. Ophthalmologie 2007;104:1066-7.
3. Bui M, Frank SJ, Nasser QJ, et al. Multidisciplinary Management of Primary Adenoid Cystic Carcinoma of the Eyelid With Perineural Invasion. Ophthal Plast Reconstr Surg 2013.
4. Kim UR, Shah AD, Shanti R, Arora V. Primary adenoid cystic carcinoma of the eyelid. Ophthal Plast Reconstr Surg 2010;26:134-6.
5. Sammour R, Lafaille P, Joncas V, et al. Adenoid cystic carcinoma of the eyelid: a rare cutaneous tumor treated with Mohs micrographic surgery. Dermatol Surg 2009;35:997-1000.
6. Park DY, Lee JH, Suh YL, Woo KI, Kim YD. Metastatic adenoid cystic carcinoma of the eyelid. Ophthal Plast Reconstr Surg 2012;28:e111-2.

XLI. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP) in Bonn: 18.-19.10.2013

Peter MEYER
 Universitäts-Augenklinik Basel
 Mittlere Strasse 91
 4056 Basel
 meyerpe@uhbs.ch

Tagungsprogramm-Nr.: 14
 Fallnummer: O2013.176
 Verteiltes Material: 1 Histologischer Schnitt (von Kossa)

Eingetrübte Hinterkammerlinse zwei Jahre nach Kataraktoperation

Klinik:

Im November 2010 wurde bei einer 74 jährigen Patientin am rechten Auge unter Lokalanästhesie eine Kataraktoperation mit Implantation einer Hinterkammerlinse (IOL) durchgeführt. Weder Diabetes mellitus noch andere Systemerkrankungen waren bei der Patientin bekannt. Beim Eingriff wurde eine 2.4mm grosse Clear Cornea Inzision durchgeführt, gefolgt von einer 5 mm grossen Kapsulorhexis. Viscoat diente als Viskoelastikum, BSS wurde für die Irrigation angewendet. Nach der Phakoemulsifikation wurde eine faltbare hydrophile blue-blocking acryl (+ 21 D) IOL(Oculentis GmbH) in den Kapselsack implantiert. Perioperativ wurde 0.01 ml Cefuroxim in die Vorderkammer gegeben, postoperativ wurden Tobramycin und Dexamethasone Augentropfen für 4 Wochen appliziert. Nach zwei Wochen wurde auch am linken Auge eine Phakoemulsifikation mit Implantation desselben Typs einer faltbaren hydrophilen blue-blocking acryl IOL (+21.5D) durchgeführt. Der postoperative Verlauf war bei beiden Augen komplikationslos. Nach 6 Wochen stieg der Visus beidseits auf 1.0. Nach 24 Monaten stellte die Patientin am rechten Auge einen zunehmenden Visusabfall fest. Dies führte zu einem schweren Sturz vom Gehsteig mit einer nichtdislozierten Fraktur des linken Orbitabodens und Monokelhämatom. Klinisch konnte weder ein afferentes Defizit der Pupille noch eine Augenmotilitätsstörung festgestellt werden. Ein chirurgischer Eingriff zur Wiederherstellung des Orbitabodens war daher nicht notwendig.

Bei der ophthalmologische Untersuchung zeigte sich am rechten Auge ein Visusabfall auf 0.2. Mit der Saltlampe liess sich eine diffuse braungraue Trübung der intraokularen Linse erkennen. Hornhaut, Vorderkammer Iris sowie der Kammerwinkel waren unauffällig.

Der Augenhintergrund liess sich mittels indirekter Funduskopie schlecht einsehen. Die Papille mit ihren Gefässen war soweit unauffällig. Mittels Echographie konnten keine pathologischen Veränderungen am Augenhintergrund gefunden werden. Die Hinterkammerlinse beim linken Auge war klar und unauffällig bei voller Sehleistung. Die Trübung der rechten Hinterkammerlinse wurde als Grund für den starken Visusabfall beurteilt. Daher erfolgte ein Wechsel der IOL im Februar 2012. Mittels 2.4 mm grossen stufenförmigen Tunnelschnitt wurde die Vorderkammer eröffnet. Nach Eingabe von Viscoat in die Vorderkammer wurde die Linse mit dem Spatel mobilisiert, und in die Vorderkammer luxiert. Mit der Linsenschere wurde die Hinterkammerlinse halbiert und via Stufenschnitt entfernt. Eine faltbare AcrySof IOL (+22.5 D) konnte erneut in den

Kapselsack implantiert werden. Bei unauffälligem postoperativem Verlauf stieg der Visus nach vier Wochen wieder auf 1.0.

Pathologie:

Eine Hälfte der explantierten Linse wurde sofort in 4% gepuffertem Formalaldehyd fixiert und für die Lichtmikroskopie in Parafin eingebettet. Die Schnitte wurden mit Hematoxylin-Eosin und mit von Kossa zum Nachweis von Calcium gefärbt.

Die zweite Hälfte der explantierten Linse wurde in balanced salt solution (BSS) gelegt und mittels Alkoholreihe dehydriert. Nach einer Lufttrocknung wurden die Linsenanteile auf eine Aluminiumhalterung (mit Carbon tabs) montiert. Das Material wurde mit 20-nm Ag ummantelt. Dann erfolgte die Untersuchung mit den Rasterelektronenmikroskopen FEI Nova Nano SEM 230 und Philips XL 30 ESEM

Zudem wurde eine Analyse mit einer energiedispersiven Röntgenspektroskopie EDX (Energy dispersive x-ray) durchgeführt.

Makroskopisch zeigten sich keine verdächtigen Ablagerungen auf der Linsen-Oberfläche. Die Transparenz der IOL war stark reduziert. Zentral im optischen Teil der Linse zeigte sich eine graubraune Trübung, welche weniger stark in der Linsenperipherie zu finden war.

Mikroskopisch liessen sich in der Hinterkammerlinse von Kossa positive Einlagerungen erkennen, welche für Calciumablagerungen sprechen

Auf Schnitt fanden sich knapp unterhalb der anterioren Linsenoberfläche multiple feingranuläre Ablagerungen und weniger stark ausgeprägt entlang der posterioren Linsenoberfläche.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen der trüben IOL mittels SEM zeigten eine Linse mit feiner knötchenförmiger Oberflächenveränderung. Eine detailliertere Untersuchung dieser Knötchen liess erkennen, dass sie aus prismatischen Kristallablagerungen bestanden und rund 10mm von der Oberfläche entfernt waren. Eine Analyse mit EDX dieser Einlagerungen zeigten hohe Peaks von Calcium und Phosphat. Die Calcium /Phosphat Ratio war etwa 5:3, was für das Vorliegen von Hydroxyapatit entspricht. Im Gegensatz dazu zeigte eine Analyse klarer Kontrollinsen keine Peaks für Calcium und Phosphat.

Diskussion:

Heute werden für die Kleinschnitt-Kataraktchirurgie immer mehr faltbare Hinterkammerlinsen verwendet. Verschiedene Typen von faltbaren IOLs sind auf dem Markt erhältlich. Dies hängt mit den verschiedenen polymeren Vernetzungen des Kunststoffs zusammen, welche den IOLs unterschiedliche physikalische und biologische Eigenschaften verleihen. Zusätzlich werden „ultraviolet blocking agents“ (UV-Blockers) ins Material beigemischt um die Augen vor den UV-A, UV-B and UV-C Strahlen zu schützen.

Was die faltbaren Acryl-IOL betrifft sind die Komplikationen selten. Jedoch wurde über eine bestimmte Anzahl von unterschiedlichen Komplikationen berichtet: Glistenings bei hydrophoben acrylic AcrySof IOLs, Calcification auf der Oberfläche von Bausch&Lomb Hydroview IOLs, Degeneration des UV Absorbermaterials und Calciumeinlagerungen in die Optik der hydrophilen IOLs: Zwei Jahre postoperativ wurde beobachtet, dass Degenerationen des UV-Absorbermaterials und Calciumeinlagerungen bei den hydrophilen Acryl IOL SC60B-OUV hergestellt durch MDR (Medical developmental research Inc. Clearwater FL, USA) vorkommen können. Obwohl der

exakte Mechanismus noch nicht bekannt ist, wird angenommen, dass diese Eintrübungen der IOLs, welche zu Calciumeinlagerung führen, durch die vorzeitige Alterung des in das Linsenmaterial eingemischte UV-Blockermaterials bedingt sei. Durch histologische und physikalische Untersuchungen der vorliegenden hydrophilen Acryl IOL des Typs HydroSmart-Yellow der Firma Oculentis handelt es sich um Calciumhydroxyapatiteinlagerungen. Dieser Linsentyp eine one piece Hinterkammerlinse mit Blaulichtfilter bestehend aus HydroSmart^R Yellow acrylate wurde 2009 auf den Markt gebracht und 2011 wieder von der Firma zurückgezogen. Als Grund wurde eine vorbeugende Massnahme bezüglich der Einhaltung der strikten CE market vigilance guidelines angegeben um die Patientensicherheit zu gewährleisten.

Bei unserer Patientin wurden an beiden Augen etwa zeitgleich je eine IOL vom selben Typ implantiert. Nur eine Linse zeigte nach 2 Jahren postoperativ eine ausgeprägte Trübung, währenddem die andere klar blieb. Es scheint, dass ein Chargenfehler bei der Herstellung der IOL vorliegt. Ein vorzeitiger Abbau des UV-Absorbers ist wahrscheinlich. Eine sekundäre Kalkeinlagerung bedingt durch eine Veränderung der die IOL umgebenden Milieus des Kammerwassers bei vorbestehender systemischen Erkrankung der Patientin ist wohl nicht wahrscheinlich, da bei ihr keine Systemkrankheit bekannt ist. Zudem kann der Unfall mit der Orbitafraktur nicht mit der beobachteten Kalkeinlagerung der IOL in Zusammenhang gebracht werden, da die Patientin schon vor dem Unfall über Visusprobleme berichtete.

Bis heute wurden allein in der Nordwestschweiz etwa 20 IOLs vom gleichen Typ nach einer Verweildauer von 20-24 Monaten explantiert. Bezüglich der Frage nach der Produkthaftung müssen weitere Untersuchungen in die Wege geleitet werden.

References:

1. Schmidbauer J M, Werner L, Apple D J et al. (2001): Postoperative opacification of posterior chamber lenses – a review. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 218:586-594.
2. Gartaganis S P, Kanellopoulou D G, Mela E K et al. (2008): Opacification of hydrophilic acrylic intraocular lens attributable to calcification: Investigation on mechanism. *Am J Ophthalmol* 146:395-403.
3. Khoramnia R, Salgado J P, Auffarth G U et al. (2012): Opacification of a hydrophilic intraocular lens 4 years after cataract surgery. A biomaterial analysis. *Ophthalmologie* 109:483-486.
4. Park D I, Ha S W, Park S B, Lew H (2011): Hydrophilic acrylic intraocular lens optic opacification in a diabetic patient. *Jpn J Ophthalmol* 55:595-599.



41. Jahrestagung der
Deutschsprachigen Ophthalmopathologen

18./19. Oktober 2013, Bonn

J. U. Werner

Fall Nr.: 16

Universitäts-Augenklinik Ulm

Direktor: Prof. Dr. G. K. Lang

Anamnese:

Ein 56 Jahre alter Patient stellte sich mit nicht schmerzhaftem, seit 3 Monaten bestehendem Unterlid-Tumor am linken Auge vor. Anamnestisch hatte der Patient im Laufe des Jahres Mallorca, das spanische Festland, die Provence sowie die Toscana bereist.

Klinische Befunde:

Bei der klinischen Untersuchung ließ sich nasal am linken Unterlid ein derber, verschieblicher und nicht druckschmerzhafter Tumor tasten. Die bestkorrigierte Sehschärfe betrug beidseits 1,0, die weiteren Untersuchungsbefunde der vorderen und hinteren Augenabschnitte waren beidseits unauffällig. Ein Röntgen-Thorax sowie eine internistische Untersuchung waren ebenfalls unauffällig.

Mikroskopischer Befund:

Lichtmikroskopisch zeigt sich eine abgekapselte, in toto exzidierte Pseudozyste. In dieser lassen sich zahlreiche Querschnitte des Parasiten *Dirofilaria repens* finden. Der Fadenwurm ist durch eine mehrschichtige Cuticula begrenzt. Es sind die longitudinale Muskulatur, Magen und Uterus zu erkennen.

Diagnose:

Parasitenbefall durch den Fadenwurm *Dirofilaria repens*

Klinischer Verlauf:

Wir führten eine Exzision der Zyste in toto durch. Postoperativ zeigte sich ein reizfreier Befund. Die histologische Diagnose *Dirofilaria repens* konnte mittels PCR verifiziert werden.

Diskussion:

Dirofilaria repens ist ein parasitärer Wurm, dessen Mikrofilarien, Larven im Stadium 1, durch die Mücken *Culex*, *Aedes* und *Anopheles* (Zwischenwirt) beim Stich eines infizierten Hundes (Endwirt) aufgenommen werden. In der Mücke entwickelt sich in 10 bis 20 Tagen durch Teilung das Larvenstadium 2 und das infektiöse Stadium 3. Die Larven gelangen in Kopf und Rüssel der Stechmücke und können so bei der nächsten Blutaufnahme auf den Hund oder Menschen übertragen werden. Im Endwirt entwickelt sich innerhalb von 5-6 Monaten der ausgewachsene Wurm, welcher wiederum Mikrofilarien abgeben kann [1]. Der Mensch ist ein Fehlwirt, so dass der Wurm hier keine Geschlechtsreife erlangen und sich im Menschen nicht vermehren kann.

In der Regel handelt es sich beim Menschen um subkutane und okuläre Infektionen, die pulmonale Manifestation ist selten. Auf allen Kontinenten kommen Infektionen mit *Dirofilaria repens* vor; in Europa sind Italien, Frankreich, Griechenland und Spanien Endemiegebiete. Die *Dirofilariasis* hat sich im letzten Jahrzehnt von Südeuropa nach Zentral- und Nordeuropa ausgebreitet [2], so dass mit zunehmenden Krankheitsfällen gerechnet werden muss [1, 2]. Dieser Fall demonstriert die Wichtigkeit der histologischen Diagnosesicherung unklarer Tumore.

Literaturverzeichnis

- [1] Ritter A et al.: *Dirofilariose*. Subkonjunktivale Infektion mit *Dirofilaria repens*. *Ophthalmologie* 2012, 109: 788–790
- [2] Simón F et al.: Human and Animal *Dirofilariasis*: The Emergence of a Zoonotic Mosaic. *Clin. Microbiol. Rev.* 2012, 25(3): 507-544

DOP Meeting
Bonn, Germany
Oct 18-20, 2013

Hans E. Grossniklaus MD
L.F. Montgomery Ophthalmic Pathology Lab
Emory University, Atlanta, Georgia USA

OP12-1213
Materials: 1 glass slide
1 protocol

Clinical History

A 45-year-old white man was referred for evaluation of a possible squamous cell carcinoma of his left eye. He had a one-month history of redness and irritation of his left eye. He also had a history of a pterygium in his left eye. His past medical history was otherwise unremarkable. Examination showed that his vision was 20/20 OD and 20/20⁻² OS. Slit lamp examination of his right eye was normal and of his left eye showed a 4 X 3.5 mm fleshy lesion on the clear cornea near the limbus OS centered at 2 o'clock. There was a fibrovascular pannus with sentinel vessels associated with the lesion. His intraocular pressures were 18mmHg OU. Dilated fundus examination was normal OU. An anterior segment ultrasound showed that the lesion OS was confined to the surface of the cornea and measured 1.8mm in thickness X 3.5mm in basal diameter. The lesion was too small to determine internal reflectivity. There were no pre-auricular nor submandibular lymph nodes palpated. The lesion was excised with alcohol debridement of the adjacent corneal epithelium and lesion, dissection of the base of the lesion with a crescent blade without violation of Bowman's layer, double freeze-thaw cryotherapy to the base and conjunctival margin of the lesion, and primary closure. The site of surgery completely healed and there is no evidence of recurrence at 1 year follow-up.

Pathologic Findings

Examination of the excised lesion showed stratified squamous epithelium that was ulcerated overlying an associated tumor. The tumor was present at the junction of the epithelium and substantia propria and largely within the substantia propria. The tumor was composed of nests of cells with vesiculated, round to oval nuclei, prominent nucleoli and variable nuclear to cytoplasmic ratios. There were scattered mitotic figures present and the tumor measured 0.15 mm in thickness. The tumor extended to the lateral margin of excision. Immunohistochemical stains were positive for S100 and HMB45 in the tumor. The diagnosis was malignant melanoma.

Discussion

Corneal melanomas are extremely rare.¹⁻⁹ There have previously been several individual case reports of corneal melanoma²⁻⁷, including amelanotic tumors^{4,6} and heavily pigmented tumors causing "black cornea".⁷ Most of those cases were conjunctival melanomas that extended onto the cornea. Uçakhan-Gündüz and colleagues reported three cases of corneal melanoma in 2011.⁸ Two of those patients did not have a history of primary acquired melanosis (PAM) or melanoma whereas one case had a history of conjunctival melanoma. The tumors in all three patients were initially resected and two were treated with adjuvant mitomycin-c. Two of the patients experienced recurrences, with one having a repeat resection and the other undergoing enucleation.⁸ None of the three patients experienced regional or distant metastasis at 13 months to 7 years follow-up.

Tero Kivelä and co-workers reported four patients with corneal melanoma, reviewed cases of conjunctival melanoma in Finland from 1967-2000, and found corneal invasion in 5% of 85 patients.⁹ They concluded that primary corneal melanomas arise from the conjunctiva, including from PAM displaced onto the cornea, and should be classified as corneally displaced malignant conjunctival melanoma instead of primary corneal melanoma.⁹ The corneal melanoma may be separated from the limbus by clear cornea, parallel the corneal limbus

without conjunctival invasion, or be present as a corneal epicenter with involvement of the limbal conjunctiva; all of these may occur with or without underlying PAM.⁹

References

1. Shields CL, Shields JA. Tumors of the conjunctiva and cornea. *Surv Ophthalmol* 2004;49:3-24
2. Reese AB. *Tumors of the Eye.*, 2nd ed. New York: Hoeber 1963; 214-363
3. Davis WS, Bailey WH. Malignant melanoma of the cornea. Report of a case. *Arch Ophthalmol* 1954;52:923-924
4. Schofield PB. Non-pigmented intra-epithelial melanoma of the cornea. *Br J Ophthalmol* 1958;42:99-105
5. Stallard HB. Primary malignant melanoma of the cornea. *Br J Ophthalmol* 1962;46:40-44
6. Naseri A, Char DH, Howes E, Paglen P. Amelanotic corneal melanoma after a blast injury. *Am J Ophthalmol* 2000;131:259-260
7. Paridaens ADA, Kiekness CM, Garner A, Hungerford JL. Recurrent malignant melanoma of the corneal stroma: a case of "black cornea". *Br J Ophthalmol* 1992;76:444-446
8. Uçakhan-Gündüz O, Gündüz K, Karslıoğlu MZ et al. Corneal melanoma: report of three cases. *Eye Contact Lens* 2011;1-4
9. Tuomaala S, Aine E, Sarri M, Kivelä T. Corneally displaced conjunctival melanomas. *Ophthalmology* 2002;109:914-919

41. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen
Bonn, 18./19. Oktober 2013

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

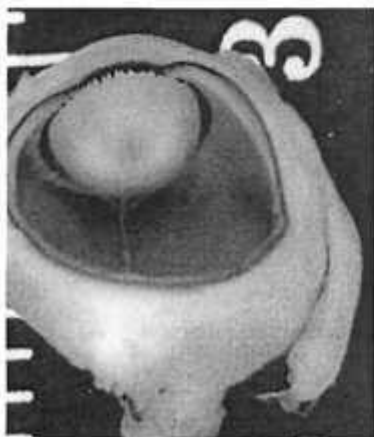
Programm-Nr. 18
 Histologie-Nr. F34-08

Entwicklung des Auges anhand eines Bulbus aus der 18. SSW

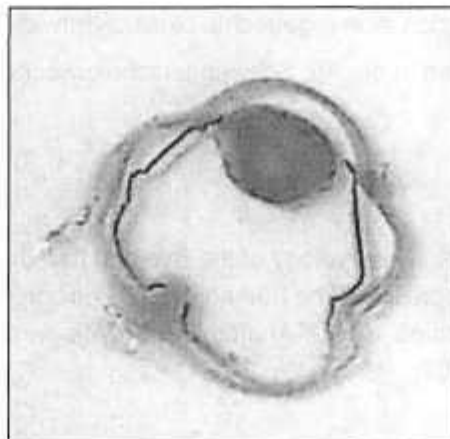
Vorgeschichte

Die Schwangerschaft einer 40-jährigen Patientin wurde aufgrund einer zytogenetisch gesicherten Trisomie 21 sowie sonographischen Auffälligkeiten in der 17. Schwangerschaftswoche beendet. Die Obduktion des männlichen Feten der morphologisch 18. Schwangerschaftswoche ergab ein hypoplastisches Nasenbein, einen membranösen Ventrikelseptumdefekt und eine 2mm große Zyste im kaudalen linken Nierenpol bei sonst regelrechtem Entwicklungsstadium der übrigen inneren Organe. Die Plazenta wies eine herdförmige frühembryonale Entwicklungsstörung der Chorionzotten, passend zur klinischen Diagnose und vereinbar mit den Obduktionsbefunden einer Trisomie 21, auf. Beide Augen wurden routinemäßig während der kinderpathologischen Autopsie entnommen und in 4% Paraformaldehyd fixiert. Beide Augen besaßen einen anterior-posterioren Durchmesser von 9 mm und einen Hornhautdurchmesser von 5 mm. Makroskopisch fanden sich keine Auffälligkeiten.

Foto des formalinfixierten Auges



Übersichtsfotographie der H&E-Färbung



Fetales Auge aus der 18. SSW

Histopathologischer Befund & Diskussion

Die Hornhaut ist von einem zweischichtigen Epithel (kuboidale basale Zellschicht, flache oberflächliche Zellschicht) bedeckt. Die Bowman-Schicht kann stellenweise erahnt werden. Das Stroma ist zellreich. Die Descemetmembran ist als zarte Schicht nachweisbar. Das Endothel ist einreihig und besteht aus dicht gepackten, etwas pleomorphen Zellen. Die Hornhaut ist morphologisch von der Sklera gut abzugrenzen. Die Bindehaut ist von einem dreischichtigen Epithel bedeckt, das Stroma enthält Blut- und Lymphgefäße.

Der Kammerwinkel ist altersentsprechend entwickelt, der Schlemm'sche Kanal ist in Ansätzen sichtbar. Die Iris ist noch sehr rudimentär ausgebildet, das zweireihige Pigmentepithel ist vorhanden und es findet sich der charakteristische Sinus marginalis. Der Ziliarkörper weist Ziliarkörperzotten auf, welche von einer Schicht aus pigmentierten und einer Schicht aus unpigmentierten Epithelzellen bedeckt werden. Zonulafasern sind sichtbar.

Die Linse weist kuboidales Linsenepithel auf, zudem zeigen sich die für fetale Augen charakteristischen postmortalen Fixationsartefakte wie Vakuolen, eosinophile globuläre Körperchen und Spaltbildungen, die nicht mit einer fetalen Katarakt verwechselt werden dürfen. Um die Linse herum zeigt sich das zarte Kapillarnetz der Tunica vasculosa lentis, welches partiell von der Arteria (A.) hyaloidea gespeist wird.

In der Netzhaut lassen sich Photorezeptoren, die äußere plexiforme Schicht, die innere nukleäre und plexiforme Schicht, die Ganglienzellschicht und Nervenfaserschicht und die innere Grenzmembran abgrenzen. Der Glaskörper ist avaskulär. Die Netzhautstruktur in der späteren Makularegion wirkt aufgelockerter als die der peripheren Netzhaut, wo sich andeutungsweise die Ora serrata bildet. Die Netzhautgefäße entspringen aus der A. hyaloidea.

Das retinale Pigmentepithel besteht aus pigmentierten, kuboidalen Zellen. Die Aderhaut kann am posterioren Pol in Choriokapillaris und Chorioidea unterteilt werden. Die Sklera ist unauffällig. Der Sehnerv ist geschwollen.

Zusammenfassend zeigt sich eine regelrechte okuläre Entwicklung, vereinbar mit den morphologischen Befunden in der 18. Schwangerschaftswoche.

Literatur

- Y. Robert Barishak. Embryology of the Eye and Its Adnexa. 2nd edition. Karger (Basel) 2001
- Ida Mann. Development of the human eye. 2nd edition. Grune & Stratton, Inc. (New York) 1950
- Frederick A. Jakobiec. Ocular Anatomy, Embryology, and Teratology. Harper&Row (Philadelphia) 1982

41. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen, Bonn, 18-10-2013

Robert M. Verdijk

Programm-Nr. 19

Institut für Pathologie

Erasmus MC Universität

Rotterdam, die Niederlande

r.verdijk@erasmusmc.nl

Okuläre und systemische Mißbildungen bei einem 23 Wochen alten Fetus
(Ziliopathie?)

Krankengeschichte:

Die Propositus ist ein weiblicher Fetus, Geburt nach Schwangerschaftabbruch zum Zeitpunkt 23 Wochen und fünf Tage. Die Mutter hatte schon eine gesunde Tochter. Terminechografie (20w) ergab Gehirnmißbildungen (Corpus callosum Agenesie, interhemisphärische Zyste, Vermishypoplasie und Mikrophthalmos). Obduktion ergab einen normal proportionierten weiblichen Fetus mit weiter, großer Fontanelle, tiefliegenden Augenlider, kurzen Lidspalten und Mikrophthalmos. Es gab keine Syndaktylie. Das Gehirn wog 97 Gramm (+1,2SD) mit einer interhemisphärischen arachnoidalen Zyste, partiellen Corpus callosum Agenesie und Vermishypoplasie. Der Schnitt ergab Ventrikulomegalie mit Kolpocephalie. Der cerebelläre Vermis wies neuronale Migrationzerstörung und neuronale Heterotopien auf.

Makroskopischer befund: Mikrophthalmos, Mikrokornea mit Trübungen der Hornhaut, kolobomatöse Zyste des Nervus Optikus.

Mikroskopischer befund: Die Hornhaut ist ohne Bowman-Membran mit Gefäßen im Korneastroma, Unterbrechung der Descemet-Membran und des Korneaendothels. Unterentwicklung der Kammerwinkel und anterior gelegene Linse mit Wedl-Blasenzellen in kontakt mit der Kornea. Hypoplastischer Iris und Ciliarkörper. Hinter der Linse gibt es eine fibröse Masse im Bereich der hyaloiden Gefäße. Die hintere Netzhaut ist dysplastisch mit einem Kolobom des Nervus Optikus und orbitaler Zyste. Übrigens ist der Verlauf des Opticus normal.

Diagnose: Mikrophthalmos, Mikrokornea, Peters Anomalie, Iris- und Ziliarcampus Hypoplasie. Katarakt, persistierende vordere hyaloide Gefäße. Retinadysplasie und Optikuskolobom mit orbitaler Zyste.

Anmerkungen: die Differentialdiagnose umfasst sogenannte Migrationzerstörung, was oft mit Trisomie 13/15/18 einhergeht. Der DNA-Array war unauffällig. Bekannte einzelne genetische Defekte im Bereich der Ziliopathien: Walker Warburg Syndrom, Cerebro-Oculo-Myopathie Syndrom (COMS), Cerebro-Oculo-Facio-Skeletal Syndrom (COFS), Aicardi konnten mit der Autopsie nicht nachgewiesen werden. Weitere Untersuchungen seltener Ziliopathien werden momentan ausgeführt.

41. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)

Bonn, 18.-19. Oktober 2013

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

Tagungsprogramm-Nr. 20
Patient: A., Z., geb. 18.10.1955
Histologie-Nr. 37087

Seltener pigmentierter Fundustumor

Vorgeschichte:

Im November 2012 stellte sich ein 57-jähriger Patient mit dem V.a. ein Aderhautmelanom am linken Auge in unserer Klinik vor. Er berichtete, dass er seit 2-3 Monaten den Eindruck habe, mit dem linken Auge schlechter zu sehen. Der Visus betrug mit bester Korrektur am rechten Auge 1,0, am linken Auge 0,5. Der Augenvorderabschnitt war beidseits reizfrei, der Augeninnendruck lag im normalen Bereich. Funduskopisch sah man am linken Auge in der nasal unteren mittleren Peripherie einen dunkel pigmentierten prominenten Tumor, der auffällige Gefäße auf der Tumoroberfläche zeigte und mit einer ausgeprägten Ansammlung subretinaler Lipidablagerungen im Randbereich assoziiert war. Es fielen prominente zuführende und drainierende Gefäße auf. Es zeigte sich keine begleitende exsudative Netzhautablösung. Am rechten Auge war der Fundusbefund unauffällig. Sonographisch imponierte ein breitbasig aufsitzender Tumor mit den Ausmassen 9,3 x 12,5 mm im B-Bild. Im A-Bild ergab sich eine Tumordicke von 3,4 mm bei mittelreflektivem Binnenecho. Unter dem Verdacht auf ein Aderhautmelanom erfolgte zunächst ein Staging zum Ausschluss von Metastasen. Die Magnetresonanztomographie zeigte eine 7 x 3 mm große Raumforderung im linken Auge, welche nach Kontrastmittelgabe kräftig homogen Kontrastmittel aufnahm. In der Ganzkörpercomputer-tomographie konnten keine metastasensuspekten Läsionen im untersuchten Gebiet nachgewiesen werden.

Wir entschlossen uns zur Tumorresektion mit der Möglichkeit der histologischen Aufarbeitung und Klärung der Diagnose. Intraoperativ fiel auf, dass sich der Tumor relativ leicht von der darunterliegenden Aderhaut lösen ließ.

Makroskopischer Befund:

Makroskopisch sahen wir auf einen rundlichen, tiefbraun pigmentierten Tumor mit den Ausmaßen 8 x 7 x 2 mm.

Mikroskopischer Befund:

Mikroskopisch zeigte sich ein Tumor, der sich in Fortsetzung des retinalen Pigmentepithels ausgebreitet hat. Die den Tumor aufbauenden Zellen waren teils in Strängen und Tubuli organisiert und bestanden aus überwiegend nicht pigmentierten rundlichen und ovalären Zellen mit kleinen Zellkernen. Nur ein kleiner Anteil der Zellen enthielt grobe Pigmentgranula. Der Tumor war durchzogen von kräftigen PAS-positiven basalmembranartigen Faserzügen. Die Tumorzellen zeigten Immunreaktivität für AE1 (Pancytokeratin-Antikörper), S100, Melan A, HMB45 und RPE65. In der Ki67 Immunfärbung ließ sich eine nur geringe proliferative Aktivität ausmachen.

Diagnose: Adenom des retinalen Pigmentepithels

Diskussion:

Adenome des retinalen Pigmentepithels (RPE) sind sehr seltene intraokulare Tumore. Es gibt nur wenige Fallberichte oder kleine Fallserien, die Adenome des RPE beschreiben. Die Pathogenese dieser Tumore ist noch nicht geklärt. Bekannter ist die kongenitale Hypertrophie des RPE (CHRPE), die sowohl solitär als auch multipel und dann gruppiert, und hier häufig als „Bärenatzen“ bezeichnet, auftreten kann. Früher wurde die CHRPE als stationäre Läsion angesehen. In den letzten Jahren wurde jedoch die Zunahme sowohl des basalen Durchmessers in 74 – 83% der Fälle als auch das Auftreten von nodulären Verdickungen auf solchen CHRPE beobachtet (ca. 1,5%).¹

Klinische Charakteristika des RPE Adenoms sind eine dunkelgraue bis schwarze Farbe. Die Tumore sind typischerweise zwischen Äquator und Ora serrata lokalisiert. Sie sind häufig mit einer prominenten zuführenden Arterie und drainierenden Vene an die retinale Zirkulation angeschlossen. Oft sieht man auch gelbliche intra- und subretinale Exsudate, die den Tumor umgeben. Dies kann bis zu einer exsudativen Retinopathie führen, welche visusbedrohend ist. Die Sehschärfe ist durch Auftreten eines zystoiden Makulaödems oder auch einer präretinalen Gliose regelmässig vermindert.² In der Sonographie findet sich ein solider Befund mit einer im A-Scan mittel- bis hochreflektiven Binnenreflektivität. In der Fluoreszenzangiographie stellen sich RPE-Adenome meist hypofluoreszent in der frühen Füllungsphase dar, weisen aber in der Spätphase eine Hyperfluoreszenz auf.³

Differenzialdiagnostisch abzugrenzen sind das choroidale Melanom, die reaktive Hyperplasie des RPE, das retinale Angiom, der vasoproliferative Tumor und das choroidale Hämangiom. Prinzipiell werden Adenome des RPE als gutartige Tumore betrachtet, die nicht metastasieren. Das klinische Verhalten kann jedoch sehr unterschiedlich sein. Kleine RPE-Adenome können asymptomatisch sein und mit keiner funktionellen Einschränkung verbunden sein. Die fortschreitende exsudative Komponente kann jedoch zu einem Makulaödem mit Visusreduktion führen.² Auch aggressivere Verläufe sind beschrieben, die durch deutliches Wachstum der Tumore und eine assoziierte exsudative Netzhautablösung, die Ausbildung von traktiven Membranen, posterioren Synechien und einer Katarakt gekennzeichnet sind.⁴ Schließlich können sich RPE-Adenome zu RPE-Adenokarzinomen entwickeln, welche sich durch die Invasion von Bruchscher Membran, Retina, Aderhaut und auch der Möglichkeit der extraokularen Ausbreitung auszeichnen. Eine Metastasierung ist bisher nur in Fällen mit extraokularem Wachstum beschrieben.⁵ Aufgrund des seltenen Vorkommens der RPE-Adenome gibt es bisher noch keine einheitliche therapeutische Vorgehensweise. Neu diagnostizierte CHRPE sollten regelmässig kontrolliert werden, da die Entstehung eines RPE-Adenoms oder auch – Adenokarzinoms auf dem Boden einer CHRPE möglich ist. Kleine und asymptomatische RPE-Adenome können ebenfalls in regelmässigen Abständen beobachtet werden. Ein Makulaödem mit Visusreduktion kann versucht werden medikamentös oder auch durch Laserkoagulation zu behandeln. Die RPE-Adenome scheinen relativ strahlenresistent zu sein, da ein weiteres Wachstum auch nach Applikatortherapie beschrieben wurde.² Bei kleinen Tumoren kann die Laser- oder Kryokoagulation erwogen werden. Bei größeren RPE-Adenomen ist sicherlich die Tumorresektion mit der Möglichkeit der histologischen Aufarbeitung eine empfehlenswerte therapeutische Maßnahme.

Literatur:

1. Shields CL, Mashayekhi A, Thucanh H, Cater J, Shields JA (2003) Solitary congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium. Clinical features and frequency of enlargement in 330 patients. *Ophthalmology* 110:1968-1976
2. Shields JA, Shields CL, Singh MD (2000) Acquired tumors arising from congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium. *Arch Ophthalmol* 118:637-641
3. Nakamura S, Hikita N, Yamakawa R, Moriya F, Hirohisa Y, Furusato E, Cameron JD, Rushing EJ (2012) A clinically challenging diagnosis of adenoma of the retinal pigment epithelium presenting with clinical features of choroidal hemangioma. *Clin Ophthalmol* 6: 497-502
4. Finger PT, McCormick SA, Davidian M, Walsh JB (1996) Adenocarcinoma of the retinal pigment epithelium: a diagnostic and therapeutic challenge. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 234:S22-S27
5. Shields JA, Shields CL, Gündüz K, Eagle RC (1999) Neoplasms of the retinal pigment epithelium. The 1998 Albert Ruedemann, Sr, Memorial Lecture, Part 2. *Arch Ophthalmol* 117:601-608

41. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen, Bonn, Oktober 2013

Dr. Anima Bühler
Universitäts-Augenklinik
Killianstr. 5, 79106 Freiburg
Tel. 0761-27040010, Fax: 0761-27041090
email: anima.buehler@uniklinik-freiburg.de

Tagungsprogramm-Nr.: 21
Patient: AR, geb. 02.04.1973
Histologienr.: 121715

Granuloma faciale eosinophilicum

Vorgeschichte:

Im Dezember 2012 sahen wir einen 39-jährigen männlichen Patienten in unserer Notfallsprechstunde, der seit einigen Wochen wegen eines Gerstenkorns am linken Oberlid in augenärztlicher Behandlung war. Eine Lokalthherapie mit Dexagent Ophthal habe keine Besserung ergeben. Eine Woche zuvor sei die Läsion inzidiert worden. Im weiteren Verlauf trat eine zweite ähnlich konfigurierte Läsion -ebenfalls am linken Oberlid- auf und die Veränderungen nahmen insgesamt an Größe zu. Der Patient hatte keinerlei Grunderkrankungen und keinen Kontakt zu Tieren. Die Veränderung wurde unter dem Verdacht eines Molluscum contagiosum entfernt.

Histologischer Befund

Histologienummer 121715:

Makroskopischer Befund: 0,8 x 0,5x 0,2 cm großes Gewebstück mit unregelmäßiger Oberfläche.

Mikroskopischer Befund:

Hautpräparat mit regelrecht verhornendem Plattenepithel. Subepithelial zeigt sich eine Entzündungsreaktion mit eosinophilen Granulozyten, neutrophilen Granulozyten, Makrophagen und Epitheloidzellen, teils mit angedeutet granulomatösem Aufbau. Es besteht also insgesamt eine gemischt akut-chronische Entzündungsreaktion ohne sichtbaren Erreger.

Diagnose

Granuloma faciale eosinophilicum

Diskussion:

Granuloma faciale eosinophilicum ist eine seltene Hauterkrankung, die in der Mehrzahl der Fälle die Gesichtshaut betrifft. Dabei wirken die Läsionen infiltrierend und die Follikelostien sind betont durch eine deutliche Entzündung [1]. Differentialdiagnostisch kommen klinisch beispielsweise ein Lymphom, ein Keloid oder an der Nase ein Rhinophym in Betracht. Daher ist eine histologische

Untersuchung zur Diagnosesicherung unbedingt empfohlen [1]. Die genaue Pathogenese des Granuloma faciale eosinophilicum ist bislang unklar. Vielfach wird eine lokale, kutane Vaskulitis vermutet [2]. Histologisch ist die Infiltration des Gewebes mit zahlreichen eosinophilen Granulozyten sowie Makrophagen und Lymphozyten typisch [2]. Läsionen im periokulären Bereich sind zumindest nach unserer Kenntnis bisher nicht beschrieben. Unser Fall zeigt dass möglicherweise andere klinische Verlaufsformen vorzukommen scheinen, die beispielsweise einem Molluscum contagiosum ähneln können.

Therapeutisch ist das Granuloma faciale eosinophilicum oft schwierig anzugehen. Neben der chirurgischen Exzision[3] sind Kryotherapie [4] und lokales Tacrolimus beschrieben [5].

Literatur:

1. Rütten, A., Hantschke, M., Schwarz, B., Voll, B., Kingreen, V., Schaller, J. in *Der Hautarzt* 2007 · 58:435–439 DOI 10.1007/s00105-006-1217-5
2. Gauger A, Ronet C, Schnopp C, Abeck D, Hein R, Köhn FM, Ring J, Ollert M, Mempel M. *Br J Dermatol.* 2005 Aug;153(2):454-7
3. Chatelain R, Bell SA, Konz B, Röcken M., *Hautarzt.* 1998 Jun;49(6):496-8
4. Vente C, Rupprecht R, Oestmann E, Menzel S, Neumann C. *Hautarzt.* 1998 Jun;49(6):477-81
5. Jedlicková H, Feit J, Semrádová V., *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat.* 2008 Mar;17(1):34-6

**XLI. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP) in Bonn:
18.-19.10.2012**

Hanne JACOBS
Universitäts-Augenklinik Basel
Mittlere Strasse 91
4056 Basel
Hanne.Jacobs@usb.ch

Fallnummer: O2012.979-982, O2013.96
Verteiltes Material: Bildmaterial

Birdshot-Chorioretinopathie: Ein Wolf im Schafspelz?

Klinik:

Eine 70-jährige Patientin stellte sich erstmalig im September 2012 bei uns vor. Sie beklagte seit etwa 2 Monaten eine Wolke vor dem rechten Auge zu sehen sowie ein starkes Flimmern wahrzunehmen. Kopfschmerzen habe sie keine. Die ophthalmologische Anamnese war bis dato unauffällig. In der allgemeinen Anamnese war die Ablatio der linken Brust 2011 auf Grund des dritten Rezidivs eines invasiv lobulären Mammakarzinoms zu berichten.

Die ophthalmologische Untersuchung ergab einen korrigierten Fernvisus von RA Handbewegungen und LA 0.3. Abgesehen von einer leichten konjunktivalen Reizung und einer incipienten Katarakt war beidseits ein reizfreier vorderer Bulbusabschnitt zu sehen. Im Glaskörper hingegen zeigten sich beidseits Zellkonglomerate rechts mehr als links sowie Präzipitate auf der hinteren Glaskörpergrenzmembran. Am rechten Fundus war bei schlechtem Einblick ein ca. 3 PD grosser, weisslicher Herd inferior der Papille zu sehen und links multiple kleine Herde.

Auf Grund der starken Zellularität der Glaskörperinfiltrate dachten wir in erster Linie an ein mögliches Lymphom. Als Differenzialdiagnosen wurden eine posteriore Uveitis und wegen des grösseren retinalen Herdes eine Metastase des Mamma-Karzinoms in Erwägung gezogen. Eine Skelettszintigraphie als Staging zeigte eine fokale Knochenstoffwechselsteigerung in Projektion auf die rechte Skapula sowie im LWK 3, stabil im Vergleich zu Voraufnahmen und eher untypisch für eine ossäre Metastase. Die biomikroskopisch gesehenen chorioretinalen Herde liessen sich echographisch nicht darstellen.

Es wurde die Verdachtsdiagnose einer Birdshot-Chorioretinopathie gestellt, welche durch den positiven Nachweis von HLA A 29 unterstützt wurde.

Als nächster Schritt erfolgte im Oktober 2012 eine Katarakt-Operation am rechten Auge mit diagnostischer und therapeutischer Pars-Plana-Vitrektomie. In der histologischen Untersuchung liessen sich keine Karzinomzellen nachweisen (O2012.979-982). Auch am linken Auge konnten im Verlauf nach derselben kombinierten Operation mikrobiologisch keine ätiologische Diagnose für das Glaskörperinfiltrat gestellt werden.

In dieser ungeklärten Situation wurde erneut die Möglichkeit einer Uveitis posterior evaluiert, insbesondere auch bei fehlendem Ansprechen auf eine inzwischen begonnene perorale Prednisontherapie (20mg) sowie bei vorhandener HLA-A29-Positivität. Mit den Rheumatologen wurde der Einsatz eines TNF- α -Blockers vorbesprochen und im Rahmen dessen immunologisch eine latente Tuberkulose festgestellt. Die Patientin lehnte eine tuberkulostatische Therapie zunächst ab.

Anfang Februar 2013 trat an beiden Augen eine Exazerbation mit ausgeprägten Hornhautendothelpräzipitaten, starker zellulärer Infiltration der Vorderkammer und des Glaskörpers sowie am LA mit zunehmenden und neuen weisslichen Herden peripapillär. Eine MRI des Schädels zum Ausschluss eines zerebralen Lymphoms zeigte symmetrisch verdickte Hinterwände der Bulbi oculi beidseits, jedoch keinen Hinweis auf eine zerebrale Manifestation einer Tuberkulose oder eines Lymphoms.

Nach kurzem Absetzen der oralen Steroide und vor Beginn einer anderen immunsuppressiven Therapie führten wir zum dritten Mal eine diagnostische Punktion durch, dieses Mal der Vorderkammer. Es wurden Zellen eines blastären B-Zell-Lymphoms gefunden (O2013.96). Ein PET-CT des ganzen Körpers zeigte keinen Hinweis auf hypermetabole Herde, welche vereinbar mit Lymphommanifestationen wären.

Die Onkologen befürworteten eine CHOPP-Behandlung, aber die Patientin lehnte eine systemische Chemotherapie auch nach ausführlicher Aufklärung konsequent ab. Auf Grund von eigenen Erfahrungen und Empfehlungen in der Literatur setzten wir Methotrexat intravitreal ein. Zur Induktion erhielt die Patientin je 350mg Methotrexat intravitreal beidseits zunächst zweimal wöchentlich, dann einmal wöchentlich über vier Wochen. Darunter nahmen die Endothelpräzipitate ab, der Glaskörper klarte zunehmend auf und es traten keine neuen chorioretinalen Herde auf. Der Visus betrug im April am RA 0.6p- 0.7p und am LA 0.4p. Nach Verlängerung der Injektionsintervalle auf monatlich kam es betont am linken Auge zu einem Rezidiv mit vermehrt Glaskörper- und Vorderkammerzellen und insbesondere starken Hornhautendothelbeschlägen. Wir diskutierten eine Re-Induktionsbehandlung oder den Einsatz von Rituximab. Um Rituximab als weitere Option zu behalten verkürzten wir die MTX-Intervalle auf zweiwöchentlich. Die Endothelpräzipitate sind im Verlauf gänzlich verschwunden, Vorderkammer- und Glaskörperzellen gab es keine mehr. Die chorioretinalen Herde sind vernarbt, der Visus schwankt derzeit am RA zwischen 0.6 und 0.7, am LA zwischen 0.4 und 0.5.

Pathologie:

Glaskörper, Aspirationsflüssigkeit (O2012.979-982)

Glaskörperflüssigkeit mit nicht sicher klassifizierbaren Zellen. Es handelt sich in erster Linie um mesenchymale Zellelemente mit degenerativen Veränderungen. In den immunhistochemischen Zusatzuntersuchungen lassen sich keine Karzinomzellen nachweisen (CK22, Östrogenrezeptor). Eine floride Entzündung oder Plasmazellen als Zeichen einer chronischen Entzündung lassen sich nicht abgrenzen.

Vorderkammer, Feinnadelpunktat (O2013.96)

Zellen eines blastären B-Zell-Lymphoms, vereinbar mit diffusem grosszelligen B-Zell-Lymphom. Vorderkammerflüssigkeit mit Konglomeraten aus atypischen blastären lymphoiden Zellen. Sie zeigen eine deutliche immunzytochemische Positivität für den B-Zellmarker CD20 bei gleichzeitiger Negativität für Panzytokeratin-22. Wegen geringer Zellzahl war das IGH-Rearrangement zur Bestimmung der Klonalität nicht beurteilbar. An der Diagnose eines blastären B-Zell-Lymphoms besteht jedoch morphologisch kein Zweifel.

Diagnose:

Intraokuläres, grosszelliges B-Zell-Lymphom beidseits

Diskussion:

Das intraokuläre, grosszellige B-Zell-Lymphom gehört zu der Untergruppe der primären Non-Hodgkin-Lymphome des zentralen Nervensystems und stellt ein seltenes Krankheitsbild dar. Ein alleiniger intraokulärer Befall ohne cerebrale Beteiligung ist noch ungewöhnlicher. Es wird heute als primär intraokuläres Lymphom bezeichnet (Abkürzung: PIOL), früher als okulozerebrales Non-Hodgkin Lymphom oder Retikulumzellkarzinom. Letzterer Begriff ist heute obsolet, da die Tumorzellen nicht von Retikulumzellen abstammen. Histologisch sind diese Tumoren typischerweise B-Zell-Lymphome und nur sehr selten T-Zell-Lymphome.¹

Die Patienten werden häufig mit einer schmerzlosen, langsam progredienten Visusminderung und Verschwommensehen vorstellig. Klinisch imponiert eine "Vitritis", die manchmal von gelblichen Läsionen unterhalb des Retinalen Pigmentepithels begleitet wird. Als sogenanntes Masquerade-Syndrom kann ein PIOL über lange Zeit als chronische Uveitis verkannt werden. Hierzu trägt vor allem die schwierige Diagnosesicherung bei. Glaskörperaspirate zeigen oft einen negativen Befund wie es auch bei unserer Patientin zunächst der Fall war. Die Hyaluronsäure des Glaskörpers kann unspezifisch Antikörper binden, so dass immuno-phänotypische Marker schwierig zu interpretieren sind.² Hilfreich ist eine Entgegennahme der Probe durch Mitarbeiter der Pathologie direkt im Operationssaal, so dass eine zeitnahe Aufarbeitung gewährleistet ist und bei Bedarf weitere Proben direkt vom Operateur verlangt werden können. Die Bestimmung des Verhältnis von Interleukin-10 zu Interleukin-6 sowie die IGH-Rearrangement-Analyse und das Igk- zu -λ Verhältnis können die Diagnose bestätigen.³ Wir haben diese Zusatzuntersuchungen auf Grund mangelnden Materials leider nicht durchführen können.

Bezüglich der Therapie des PIOL ist bedingt durch seine Seltenheit kein Standardschema vorhanden.

Da das Einverständnis der Patientin zu einer systemischen Therapie nicht vorhanden war, orientierten wir uns an den Empfehlungen in der Literatur und führten intravitreale Methotrexat-Injektionen beidseits zunächst als Induktions- und dann als Konsolidierungstherapie durch.^{4,5}

Eine grundsätzlich vielsprechende therapeutische Option ist die intravitreale Gabe von Rituximab. Darüber gibt es jedoch noch wenige Erfahrungen. Diese therapeutische Option wollen wir uns als Reserve bei fehlendem Ansprechen auf Methotrexat vorbehalten. Systemische Chemotherapie und okuläre Radiotherapie werden auf Grund der Toxizität und des partiellen Therapieversagens kontrovers diskutiert.⁴ Eine Radiotherapie kann zudem nur einmalig erfolgen.

Nun ist noch zu diskutieren, ob bei dem beschriebenen Fall zuerst eine Birdshot-Chorioretinopathie vorhanden war und sich im Verlauf ein intraokulares Lymphom entwickelt hat oder ob von Anfang an ein Lymphom da war und die HLA-A29-Positivität ohne pathogenetischen Einfluss blieb.

Im akuten Krankheitsstadium der Birdshot-Chorioretinopathie finden sich gelblich-weiße, rundliche Läsionen, die später ein atrophes Erscheinungsbild annehmen können. Die in unserem Fall vorhandenen chorioretinalen Herde haben ein anderes, tief ausgestanzt wirkendes Erscheinungsbild. Der vordere Augenabschnitt ist bei der Birdshot-Chorioretinopathie praktisch nie betroffen, wohingegen eine Vitritis und retinale Vaskulitis häufig sind.⁶ Vaskulitische Zeichen fehlten bei unserer Patientin und es traten im Verlauf beidseits speckige Endothelpräzipitate auf. Auch diese Beschreibung lässt daran zweifeln, dass bei unserer Patientin je eine Birdshot-Uveitis vorlag. Wir fanden nur ganz vereinzelt Literaturangaben, die von granulomatösen Endothelbeschlägen bei Patienten mit einer Birdshot-Chorioretinopathie berichten.⁷

Zusammenfassend interpretieren wir diesen Fallbericht als Masqueradesyndrom bei primär intraokulärem Lymphom. Bei therapierefraktärer Vitritis mit oder ohne chorioretinalen Herden sollte immer an die Differentialdiagnose eines PIOL gedacht werden. Auf Grund der schwierigen Diagnosesicherung sollten die Bedingungen für die Qualität des histopathologischen Gewebes optimal sein. Dieser Fall illustriert

- die bekannte Schwierigkeit ein intraokulares Lymphom zytologisch zu diagnostizieren
- eine zunächst ähnliche klinische Symptomatik von intraokularem Lymphom und Birdshot-Chorioretinopathie
- die Schwierigkeit der Gewichtung eines biologischen Markers (HLA A29)
- die Option von intravitrealen Injektionen mit Methotrexat und Rituximab.

Referenzen:

¹ American Academy of Ophthalmology, Basic and Clinical Science Course 2011-2012, Section 4: Ophthalmic Pathology and Intraocular Tumors, Chapter 10: Vitreous: 131-143.

² Glasgow BJ, Foos RY, Ocular Cytopathology 1992. Kapitel 9: Malignant Neoplasms of the Eye: 88-100.

³ Missotten T, Tielemans D, Bromberg JE, van Hagen PM, van Lochem EG, van Dongen JJ, Baarsma GS, Langerak AW. Multicolor flowcytometric immunophenotyping is a valuable tool for detection of intraocular lymphoma. Ophthalmology. 2013 May;120(5):991-6. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.11.007.

⁴ Pe'er J, Hochberg FH, Foster CS. Clinical review: treatment of vitreoretinal lymphoma. Ocul Immunol Inflamm. 2009 Sep-Oct;17(5):299-306. doi: 10.3109/09273940903370755.

⁵ Chan CC, Sen HN. Current concepts in diagnosing and managing primary vitreoretinal (intraocular) lymphoma. Discov Med 2013. 2013 Feb;15(81): 93-100.

⁶ Kellner U, Wachtlin J, Retina. Diagnostik und Therapie der Erkrankungen des hinteren Augenabschnittes. Thieme Verlag 2008. ISBN 978-3-13-143881-2.

⁷ Knecht PB, Papadia M, Herbot CP. Granulomatous keratic precipitates in birdshot retinochoroiditis. Int Ophthalmol. 2013 Apr;33(2):133-7. doi: 10.1007/s10792-012-9650-1. Epub 2012 Oct 19.

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



41. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP) 19.10.2013 Bonn

Tagungsprogramm-Nr.: 23
Pat. H.S., *25.07.64
Unsere Ophthalmopathologie-Nr. 47614
1 H&E Schnitt

A. Berta
Univ.-Augenkrinikum
Erlangen

Tumor im oberen Fornix conjunctivae bei 50-jähriger Patientin

Klinik:

Die Patientin stellte sich mit seit einer Woche bestehender Oberlidschwellung, Epiphora und Verschwommensehen am linken Auge vor. Es zeigte sich ein nodulärer Prozess im Bereich der oberen Conjunctiva palpebrae et fornix, vascularisiert, leicht hyperämisch, ohne Pigmentierung. Bei V.a. pyogenem Granulom wurde eine lokale antiinflammatorische Therapie eingeführt. Nach drei Wochen zeigte sich keine Verbesserung und Pigmentierungen fielen auf dem Tumor auf. Es wurde zeitnah eine Exzision durchgeführt. Die histopathologische Untersuchung ergab die Diagnose malignes Melanom der Conjunctiva. Es erfolgten Staging Untersuchungen zum Ausschluss einer systemischen Mitbeteiligung und insbesondere auch zum Ausschluss einer Mitbeteiligung der regionalen Lymphknoten in der Hautkrinikum sowie in der HNO-Klinik. Zu dem Zeitpunkt zeigte sich kein Hinweis auf Metastasen. Bei V.a. Rezidiv erfolgten noch zwei Exzisionen in unserer Krinikum, histologisch zeigte sich ein Melanoma in situ der Conjunctiva, so dass wir eine lokale Mitomycin C Therapie durchführten. Sechs Monaten nach der Erstdiagnose bemerkte die Patientin eine Lymphknotenschwellung im Bereich der linken Axilla. Es wurde eine sofortige Exzision durchgeführt und die Histopathologie bestätigte Diagnose einer Lymphknotenmetastase des malignen Melanoms. In dem durchgeführten Ganzkörper-CT sowie in PET-CT waren multiplen Lungen- und Lymphknotenmetastasen dargestellt, sowie eine Markraummetastase des rechten Femurs. Regionale Metastasen zeigten sich ipsi- und kontralateral. Nach Empfehlung des interdisziplinären Tumorboards wurde eine DTIC-Chemotherapie gegeben. Trotz Chemotherapie zeigte sich eine Zunahme der Metastasen.

Makroskopie:

Gewebstück 18x7x7 mm, nodulär, schwärzlich-bräunlich, eingebettet in toto auf eine der vorhandenen Schnittfläche.

Mikroskopie:

Gewebstück wird von einem mehrschichtigen, nicht verhornenden Plattenepithel bedeckt. Unmittelbar darunter finden sich zahlreiche, dicht gelagerte basophile Zellen mit prominenten

Nucleoli. Es finden sich deutliche Kern- und Zellpolymorphien, eine Reifungstendenz ist nicht zu erkennen. Es finden sich außergewöhnlich viele Mitosen. Die Immunhistochemische Färbung Melan A und HMB45 zeigen eine deutliche Positivität. Der Tumor ist in der maximalen Ausdehnung 7mm prominent. Tumorzellen reichen bis nahen an die histopathologische Schnittländer.

Histologische Diagnosen:

Malignes Melanom der Conjunctiva, TNM Klassifikation: T2b; pT3; Nx; Mx; G3.

Kommentar:

Das maligne Melanom der Conjunctiva ist eine seltene, jedoch lebensbedrohliche Erkrankung und macht etwa 2% aller malignen okulären Tumoren aus. Die Inzidenz liegt bei 0,2-0,8/Million pro Jahr. Ätiologisch kann es selten de novo entstehen oder sekundär auf dem Boden einer primär erworbenen Melanose (70%) oder aus einem vorbestehenden conjunctivalen Naevus (25%). Die typischen Lokalisationen sind: am Limbus corneae oder an der Conjunctiva bulbi. Seltener kommt es an der Conjunctiva tarsi, an der Karunkel und der Plica semilunaris vor. Eine corneale Beteiligung ist auch möglich bei Tumoren die nah am Limbus liegen. Die Metastasierungsraten liegen bei ca. 25% über 10 Jahre und v.a. sind die präaurikulären und submandibulären Lymphknoten befallen. Außer hämatogenen Metastasen sind Abklatschmetastasen oder eine Ausbreitung entlang der Tränenwege möglich. Seltener kommt eine intraokuläre oder intraorbitale Invasion vor, v.a. bei unangemessener Behandlung. Die Häufigkeit der regionalen Lymphknotenmetastasen liegt zwischen 26-40%, jedoch nicht alle Patienten mit systemischer Beteiligung zeigen regionale Filiae. Trotz therapeutischer Möglichkeiten liegt die Rezidivrate bei 62% und die Mortalität zwischen 18-44%. Die Patienten zeigen meistens eine Mutation im BRAF Gen und die Mutationsanalyse ist bereits möglich in der Diagnostik. Die aktuellen Therapiemöglichkeiten sind die chirurgische Exzision, lokale Mitomycin C, 5-Fluoro-uracil Interferon-alfa2b Therapie und adjuvante Radiotherapie. Die Rolle der Wächterlymphknotenbiopsie ist derzeit noch kontrovers diskutiert, aber kann sicher die Staging-Untersuchung ergänzen zum Nachweis von Mikrometastasen.

Literatur:

1. Conjunctival melanoma: a review of conceptual and treatment advances. Lim LA, Madigan MC, Conway RM. Clin Ophthalmol. 2013;6:521-31
2. Conjunctival melanoma and melanocytic intra-epithelial neoplasia. Kenawy N, Lake SL, Coupland SE, Damato BE. Eye (Lond). 2013 Feb;27(2):142-52. Epub 2012 Dec 7.

Vemurafenib bei BRAF Mutation



Geschäftsführender Direktor des Augenzentrums:
Univ.-Prof. Dr. med. Claus Cursiefen

Uveitis-Labor:
Dr. med. Rafael S. Grajewski
Postanschrift 50924 Köln
r_grajewski@yahoo.com

XXXXI. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP) Bonn, 18./19. Oktober 2013

Therapierefraktäre Tensiodekompensation mit Hypopyon

Anamnese:

Ein 35-jähriger Patient stellte sich mit seit einigen Tagen bestehenden Schmerzen und subjektiver Visusminderung am rechten Auge vor. Der Visus (Ferne, Zahlen, cum correctione) betrug am rechten Auge (RA) 0,4 und am linken Auge (LA) 1,0. Die applanatorisch nach Goldmann gemessene Tensio betrug am RA 55 mmHg und am LA 24 mmHg. In der Spaltlampenuntersuchung zeigte sich ein geringes stromales und epitheliales Hornhautödem, eine mitteltiefe Vorderkammer mit gonioskopisch offenem Kammerwinkel und einem Zellreiz von 3+ gemäß der internationalen „Standardization of Uveitis Nomenclature“ (SUN) [1]. Zusätzlich fand sich ein Hypopyon von 0,5 mm Höhe. Es erfolgte eine initiale intravenöse Gabe von 500 mg Acetazolamid und eine Lokaltherapie mittels Dorzolamid/Timolol (2x/d), Brimonidin (3x/d) und Tafluprost (1x/d). Sowohl hierdurch, als auch durch zusätzliche Gabe von Acetazolamid 250 mg per os (3x/d) erfolgte keine vollständige Tensioregulierung (Tensio >28 mmHg am RA). Die inflammatorische Komponente am RA wurde mit stündlicher Gabe von Prednisolonacetat 1% AT sowie Scopolamin AT (2x/d) und Prednisolon AS (1x/d) behandelt. Nach einwöchiger Behandlung erfolgte keine signifikante Befundänderung. Daher entschieden wir uns zur Durchführung einer Vorderkammerpunktion zur Aspirationsbiopsie des Hypopyons.

Histologie (Aspirationsbiopsie des Hypopyons und Kammerwasserflüssigkeit):

Makroskopischer Befund:

0,2 ml klare, farblose Flüssigkeit.

Mikroskopischer Befund:

In zwei von drei Zytospin-Präparaten (HE, Pappenheim, Papanicolaou) finden sich atypische Zellen mit großen, teils rundlich ovalen, teils unregelmäßig geformten hyperchromatischen Kernen. Dichtes, unregelmäßig verteiltes Chromatin. Das Zytoplasma ist schmal bis mittelweit, zum Teil vakuolisiert. Gelegentlich phagozytiertes, dunkles Pigment. Die Zellen liegen dissoziiert, jedoch in lockeren Haufen zusammengelagert. Wenige Erythrozyten, ein neutrophiler Granulozyt.

Beurteilung:

Nachweis malignitätsverdächtiger Zellen. Der morphologische Befund ist mit einem gering differenzierten Karzinom vereinbar.

Jahrestagung der DOP, Bonn 18.-19.10.2013

Teresa Mäueler
Augenlinik der Universität München
Mathildenstr. 8, 80336 München
Tel.: 089/5160-3811
FAX: 089/5160-5160
teresa.maeueler@med.uni-muenchen.de

Patient: B., Ch.
Histologienummer: M 604/12

Langsam wachsender Orbitatumor

Kasuistik

Eine 34-jährige Patientin stellte sich am 29. Juni 2010 mit einer seit ca. 1,5 Jahren langsam zunehmenden Protrusio des rechten Auges in unserer Klinik vor.

Seit 6 Monaten seien auch binokulare Doppelbilder hinzugekommen. Eine Visusminderung oder Schmerzen wurden verneint.

Der Visus bei der Erstuntersuchung betrug am RA bestkorrigiert 0.8, am LA 1.0. Der intraokulare Druck wurde palpatorisch beidseits als normwertig beurteilt.

Spaltlampenbiomikroskopisch konnte ein reizfreier Befund bei Z.n. LASIK erhoben werden.

Funduskopisch imponierte am rechten Auge eine randunscharfe, prominente Papille sowie gestaute Gefäße mit begleitender Tortuositas. Am linken Auge zeigte sich der Fundus regelrecht und altersentsprechend. Die Pupillenreaktion war rechts wie links adäquat.

In der durchgeführten Ultraschalluntersuchung wurde zunächst der Verdacht auf eine unklare Orbitaläsion im Sinne eines Lymphangioms oder einer Mucozele diagnostiziert. Die im Anschluss ergänzend durchgeführte CT und MRT ergaben den Verdacht auf eine lymphoproliferative Erkrankung. Nach zunächst regelmäßigen Kontrollen in unserer Klinik wurde schlussendlich bei Zunahme der Protrusio 2012 eine Tumorextirpation rechts durchgeführt.

Histologie

Makroskopischer Befund

Präparat 1: ein ca. 12x3x3mm großes nierenförmiges und ein flaches ca. 6mm im Durchmesser messendes Exzidat, bestehend aus Fett- und Bindegewebsanteilen mit Einblutung.

Präparat 2: 20mm großes, stark eingeblutetes Exzidat bestehend aus Fett- und Bindegewebsanteilen und Fadenmaterial und ein reiskorngroßes Exzidat

Lichtmikroskopie (HE, Immunhistochemie: ProteinS-100, Aktin, Caldesmon, EMA)

- HE-Schnitt: spindelzelliger Tumor mit faszikulärer Lagerung, herdförmig, paralleler Kernaufreihung und regressiven Veränderungen in Form von kollagenfaserreichen Fibrosearealen, Einblutungen und Begleitentzündung.
Tumorzellen mit überwiegend fibrillärem Zytoplasma, die Zellkernen stellen sich längs oval, plump und teils bizarr vergrößert mit verwaschenem Kernchromatin dar.
- Immunhistochemie: kräftige nucleäre und zytoplasmatische Reaktion gegenüber Protein S100; Aktin, Caldesmon und EMA negativ

Histopathologischer Befund: Benignes Schwannom (Neurinom) der Orbita

Diskussion

Das Schwannom ist ein langsam wachsender, gut abgekapselter, benigner Tumor, welcher von den Schwann'schen Zellen der peripheren Nerven ausgeht und mit ca. 1% eine seltene Entität im Bereich der orbitalen Tumoren darstellt [1,2]. Das komprimierende Wachstum dieses Tumors kann klinisch zu Motilitätsstörungen, Doppelbildern und zu einer Opticusatrophie führen und wird durch die langsame Progression meist erst spät wahrgenommen. Maligne Transformation sind mit 2-12% sehr selten und werden vermehrt im Zusammenhang mit einer zugrundeliegenden Neurofibromatose beschrieben[3]. Das Schwannom tritt am häufigsten im jungen Erwachsenenalter und ohne Geschlechtspräferenz auf [4]. Zur Diagnosestellung ist meist erst die histologische Untersuchung wegweisend, da sowohl Ultraschall als auch CT/ MRT unspezifisch Befunde ergeben.

Histologisch imponiert das Schwannom durch seine typische spindelzellige, fischschwarmartige Konfiguration mit länglichen, ovalen Zellkernen und wenig Mitosen [5]. Spezifischer klassifiziert werden kann es nach Antoni Typ 1, wie auch in unserem Fall vorliegend, (kompakte, spindelartige Zellgruppen mit pallisadenartigen Kernkonfigurationen) und Antoni Typ 2 (lockeres, zellarmes Bindegewebe mit zystischen Einlagerungen)[5]. Die Therapie der Wahl ist die chirurgische Exzision.

Literatur

1. Carroll GS, Haik BG, Fleming JC, Weiss RA, Mafee MF. Peripheral nerve tumors of the orbit. *Radiol.Clin.North Am.* 1999;37(1):195-xxi.
2. Grover AK, Rastogi A, Chaturvedi KU, Gupta AK. Schwannoma of the orbit. *Indian J.Ophthalmol.* 1993;41(3):128-9.
3. Malone JP, Lee WJ, Levin RJ. Clinical characteristics and treatment outcome for nonvestibular schwannomas of the head and neck. *Am.J.Otolaryngol.* 2005;26(2):108-12.
4. Nao EE, Dassonville O, Bozec A. et al.Cervical sympathetic chain schwannoma. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head neck Dis.* 2012 ;129 :S1-3
5. Kruse FE, Völcker HE, Nauman G.O.H. Konjunktiva. In: Naumann G.O.H. *Pathologie des Auges.* 2. Auflage ed. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag; 1997. p. 379-505.

Erstmanifestation eines kleinzelligen Osteosarkoms in der Orbita

Pauli Chantal, Beata Bode, Miklos Pless, Alex Soltermann

UniversitätsSpital
Zürich  Institut für
Klinische Pathologie

Anamnese

Bei einem 64-jährigen Patienten trat 01/2007 eine unklare, schnell progrediente Schwellung der Schläfe rechts auf, weswegen er in einer auswärtigen Klinik hospitalisiert wurde. Im Schädel – MRI zeigte sich ein 4 cm grosser Tumor temporal rechts mit extra- und intrakraniellm Wachstum. Eine Feinnadelpunktion war nicht diagnostisch. Die Verdachtsdiagnose eines Meningeoms bestätigte sich im Schnellschnitt nicht. Im Operationspräparat zeigte sich eine kleinzellige, maligne Neoplasie in osteoid-haltiger Grundsubstanz. Nach molekular-pathologischem Ausschluss eines Ewing Sarkoms wurde die Diagnose eines primären kleinzelligen Osteosarkoms gestellt. Im Staging (03/2007) zeigte sich eine Metastasierung in die Schädelkalotte, Becken (Os ilium rechts, Corpus ossis ischii links) und Wadenmuskulatur links. Verabreichen einer Chemotherapie nach Euroboss - Protokoll mit schlechtem Ansprechen (poor responder). 01/2008 Lokal-Rezidiv mit Progression in die Fossa infratemporalis und Os frontalis posterior rechts sowie weitere Skelett-Metastasierung in Becken und Femur. 05/2008 Radiotherapie (Os temporale und angrenzendes ZNS). Bei ausgedehnter Progression des Lokal-Rezidivs (temporal, intrakraniell und ethmoidal) erfolgte eine salvage - Chemotherapie (11/2009-03/2010). Bei erneuter Progression mit Exophthalmus, Augenmuskelparese, Amaurose und peripherer Fazialisparese folgte eine palliative Chemotherapie (10/2011-03/2012). Es zeigte sich ein stabiler skelettaler Tumorverlauf bei jedoch extraskelettaler Tumorprogredienz temporal rechts. 08/2012 pathologische Femurfraktur links, histologisch Metastase/Residuen des ursprünglich metastasierten Osteosarkoms mit nur noch nachweisbarer bradytropher Osteo-Chondrosarkom-Komponente bei St. n. Therapie. Tumorprogression temporal mit komplettem Visusverlust, eingeschränkter Okulomotorik und Pupillenreaktion. Zuweisung ans Universitätsspital Zürich zur erneuten Biopsie und Entscheid zur Eukleation des linken Auges.

Biopsie Orbita-Tumor superiores Orbitadach

Makro: Ein längsovales, 2 x 1 x 0,5cm grosses zerfallendes Weichgewebsexzissat von beige-brauner Farbe.

Mikro: Infiltrate einer kleinzelligen malignen Neoplasie. Die Zellen zeigen einen spärlichen Zytoplasmasaum, die Kerne sind rund bis oval und das Chromatin zeigt sich fein- bis grobkörnig. Das Stroma ist teils osteoid-haltig, teils chondroid aufgebaut. Die Tumorzellen sind zu 100% vital.

Diagn: Kleinzellige maligne Neoplasie mit teils osteoid-haltigem und teils chondroidem Stroma, vereinbar mit erneutem Befall durch das bekannte kleinzellige Osteosarkom.

Eukleation Auge rechts

Makro: Eukleat bestehend aus Bulbus sowie retrobulbärem Gewebe, max. Grösse 3,5 x 2,5 x 2cm. Die Lider medial vernäht und fadenmarkiert. Nach sagittaler Eröffnung des Bulbus zeigen sich eine Kunstlinse sowie ein unauffälliger Glaskörper mit visköser Flüssigkeit.

Mikro/Dx: Tumorfreier Bulbus. Angrenzende Tränendrüse mit chronischer Begleitentzündung. Tumorfreier Optikus-Resektatrand. Tumorfrees orbitales Fettgewebe mit Fibrose (St. n. Radiotherapie) und Anteilen von Skelettmuskulatur. Am vollständig eingebetteten Gewebe keine Anteile des bekannten kleinzelligen Osteosarkoms nachgewiesen.

Spezialuntersuchungen

Immunhistochemie: Positivität für CD99, Negativität für Desmin, Proliferationsrate 70%.

FISH-Analyse: t(11;22)- und t(21;22)-spezifische RT-PCR: Negativ. Kein Nachweis eines *EWSR1/FLI1*- respektive *EWSR1/ERG*-Fusionstranskriptes.

Diskussion

Das kleinzellige Osteosarkom ist ein extrem seltener, Osteoid-produzierender, klein- und rundzelliger Tumor. Dieser macht etwa 1.5% aller Osteosarkome aus und kommt häufiger bei Frauen vor. Mehr als die Hälfte dieser Tumore treten in der Metaphyse von langen Röhrenknochen auf. Die Prognose dieser histologischen Variante wird schlechter als beim konventionellen Osteosarkom eingestuft. Radiologisch sieht man eine Lyse und Sklerose des Knochens. Makroskopisch ist dieser Typ nicht von einem konventionellen Osteosarkom zu unterscheiden. Histologisch zeigen sich kleine, runde oder kurze spindelige Tumorzellen. Osteoidproduktion ist zur Diagnosestellung obligat. Differentialdiagnostisch ist besonders an das Ewing-Sarkom zu denken.

Da es sich um eine sehr seltene Variante eines Osteosarkom handelt, ist über diese Entität noch sehr wenig bekannt. Als Therapie – Standard gilt bei Osteosarkomen, neo-adjuvante Chemotherapie, Operation und adjuvante Chemotherapie mit Gesamtüberlebenschancen von bis zu 70%, wobei die Prognose bei primär metastasierter Erkrankung ungünstig bleibt. Mit der Verdachtsdiagnose eines Meningeoms wurde operiert. Der Tumor wurde initial nicht in toto reseziert. Im definitiven Operationspräparat stellte sich die histologische Diagnose einer Osteoid produzierenden, immunhistochemisch CD99-positiven, kleinzelligen, malignen Neoplasie. Nach Ausschluss eines Ewing-Sarkoms wurde ein kleinzelliges Osteosarkom in der Orbita mit diffuser Skelett- und Weichteil – Metastasierung diagnostiziert. Nach pathologischer Fraktur zeigte sich histologisch im Femur eine bradytrophe Osteosarkom-Chondrosarkom-Komponente. Dies wurde als Regression des Tumors bei Status nach mehrfach Chemotherapie mit Tumorstabilisierung interpretiert.

Eine Primärmanifestation eines kleinzelligen Osteosarkoms im Schädelbereich wurde in der Literatur bislang nur in der Mandibula beschrieben. Da im ersten Tumor-Staging bei unserem Patienten bereits eine diffuse Metastasierung vorhanden war, ist eine absolute Lokalisierung des Primärtumors mit letzter Sicherheit nicht möglich. Unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur, handelt es sich beim Tumor temporal mit höchster Wahrscheinlichkeit um eine Metastase der beschriebenen Herde im Bereich des Beckens. Kleinzellige Osteosarkome kommen im Bereich der Becken – Knochen, insbesondere im Os pubis und Os ilium gehäuft vor. Das relativ lange Überleben des Patienten nach der Erstdiagnose (2007) eines metastasierten kleinzelligen Osteosarkoms ist ungewöhnlich. Auch eher ungewöhnlich ist die diffuse Skelettmastasierung bei fehlender Lungenmetastasierung. In diesem Fall sind auch nach sieben Jahren mit progressivem Tumorverlauf keine Lungenherde vorhanden.

Weiter zu diskutieren wäre, ob es sich bei der Femur-Metastase mit bradytropher Osteosarkom-Chondrosarkom-Komponente allenfalls um einen Zweitumor handeln könnte.

Referenzen

- Klein MJ, Siegal GP. Osteosarcoma: Anatomic and histologic variants. *Am J Clin Pathol.* 2006;125:555–81
- Sanjay B, Raj GA, Vishwakarma G. A small cell osteosarcoma with multiple skeletal metastases. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1988;107:58–60
- Machado I, Alberghini M, Giner F, Corrigan M, O'Sullivan M, Noguera R, et al. Histopathological characterization of small cell osteosarcoma with immunohistochemistry and molecular genetic support. A study of 10 cases. *Histopathology.* 2010;57:162–67.
- Bertoni F, Present D, Bacchini P, Pignatti G, Picci P, Campanacci M. The Istituto Rizzoli experience with small cell osteosarcoma. *Cancer* 1989;64:2591–9.
- Giangaspero F, Stracca V, Visonà A, Eusebi V. Small cell osteosarcoma of the mandible. Case report. *Appl Pathol.* 1984;2(1):28–31.



41. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen Bonn, 18./19. Oktober 2013

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

Programm-Nr.: 27
Histologie-Nr.: 13-097

Fulminante Endophthalmitis nach intraokularem Metall-FK

Vorgeschichte

Ein 55-jähriger Mann stellte sich notfallmäßig mit perforierender Augenverletzung in unserer Klinik vor. Er habe beim Arbeiten auf der Baustelle mit Hammer und Meißel einen Fremdkörper ins linke Auge bekommen und sofort starke Schmerzen verspürt und eine Sehverschlechterung erlitten.

Bei perforierender Augapfelverletzung erfolgte notfallmäßig eine Primärversorgung mit Hornhautnaht, Linsenentfernung, Implantation einer sulkusfixierten Intraokularlinse und 20G Pars-plana Vitrektomie mit Silikonöltamponade, im Rahmen derer ein ca 5mm x 3mm großer metallischer Fremdkörper aus der peripheren Netzhaut geborgen wurde. Zudem erfolgte eine intensive lokale und systemische anti-entzündliche und antibiotische Therapie mit Decortin 250 mg i.v., Staphylex (Flucloxacillin) und Pipril (Piperacillin) i.v. sowie Floxal AT und Dexasine SE AT lokal. Der Tetanus-Impfschutz wurde aufgefrischt. Am 1. postoperativen Tag zeigte sich ein reizarmer Befund mit gut adaptierter Hornhaut. Bei deutlicher Lidschwellung am 2. postoperativen Tag und Pigment im Bindehautsack bei insuffizienter Lidöffnung wurde eine erneute operative Exploration in Vollnarkose durchgeführt. Hierbei zeigte sich ein stromales Ringinfiltrat der Hornhaut mit beginnender Einschmelzung im Bereich der Clear-Cornea-Inzision und der Parazentese sowie eine Skleraeinschmelzung mit Pus nasal oben. In der daraufhin durchgeführten kranialen Bildgebung zeigte sich eine diffuse Orbitaphlegmone links ohne umschriebenen Abszess. Die mikrobiologische Analyse ergab 2 Tage später den Nachweis von *Bacillus cereus*, woraufhin die Antibiose nach Antiblogramm gezielt adaptiert wurde (Moxifloxacin, Rifampicin). Hierunter kam es klinisch zu einem deutlichen Rückgang der Lidschwellung und der subjektiven Schmerzsymptomatik bei allerdings Zunahme der Hornhaut-/Bulbuseinschmelzung. Nach ausführlichem Gespräch mit dem Patienten wurde 11 Tage nach dem Unfall eine Enukleation durchgeführt.

Intraoperativ zeigte sich hier nach Entfernung des Bulbus ein reizarmer Befund ohne Pus in der Orbitahöhle. Eine Koralle wurde allerdings aufgrund der heftigen vorausgegangenen Entzündung vorerst nicht eingesetzt. Im weiteren Verlauf zeigten sich reizarme Wundverhältnisse bei subjektiver weitestgehender Schmerzfreiheit. Einen Monat später erfolgte eine sekundäre Versorgung mit einer Koralle.

Histopathologischer Befund

Makroskopisch: 23 x 23 x 16 mm großes kollabiertes Auge. Die Hornhaut ist weißlich-gelblich getrübt. Der Bulbus ist nicht durchleuchtbar und ist (sichtbar nach der Eröffnung) von weißlichem Material ausgefüllt. Man erkennt fraglich die Haptik einer IOL in der Vorderkammer. Die Aderhaut ist verdickt. Die Sklera ist unauffällig bis verdünnt. Der Sehnerv ist im Niveau abgetrennt.

Mikroskopisch: Die verbliebene Hornhaut weist kein Epithel und nur Fragmente der Bowmanschicht auf. Das Stroma erscheint gequollen und ist v.a. in den tieferen Anteilen von nekrotischem Material (vermutlich Entzündungszellen) durchsetzt. Die

Descemetmembran ist stellenweise unterbrochen, und es zeigen sich nur noch vereinzelt Endothelzellen. Im Wundspalt der Clear Cornea-Inzision befindet sich nekrotisches Irisgewebe. Ziliarkörper, Iris, Netzhaut und Aderhaut sind ebenfalls nekrotisch und kaum noch zu identifizieren; das gesamte Gewebe ist von akuten und chronischen Entzündungszellen durchsetzt. Auch die Sklera ist in einigen Bereichen nekrotisch und von Entzündungszellen durchsetzt.

In der Gram-Färbung lassen sich PAS-positive, meist in Zweiergruppen angeordnete, oval anmutende Bakterien nachweisen, die mit dem mikrobiologischen Nachweis von *Bacillus cereus* vereinbar sind.

Diagnose: fulminante posttraumatische Endophthalmitis bedingt durch *Bacillus cereus*

Diskussion

Die *Bacillus cereus*-bedingte Endophthalmitis ist eine seltene, aber meist fulminant verlaufende Entzündung [1]. Die Erstbeschreibung erfolgte 1891 [2]. Die Infektion des Auges kann endogen (z.B. durch Bluttransfusionen) oder exogen (posttraumatisch) erfolgen, wobei der Glaskörper möglicherweise aufgrund der reduzierten Blockademmechanismen als zellfreier Raum ein bevorzugtes Zielorgan darstellt [3, 4]. *B. cereus* ist ein aerobes, gram-positives, sporentragendes Stäbchen eigentlicher geringer Pathogenität, das ubiquitär in Wasser und Erde vorkommt, im Auge aber meist fatale Konsequenzen hat. Meist geht ein Hornhaut-Ringinfiltrat im Sinne einer lokalisierten Antigen-Antikörperreaktion (teilweise als pathognomonisch beschrieben) mit massiver Begleitchemosis und Protrusio bulbi innerhalb weniger Tage in eine Einschmelzung des gesamten Bulbus über [5, 6]. Zudem können Fieber, Leukozytose und Unwohlsein auftreten.

Histologisch zeigt sich eine Einschmelzung und Nekrose des gesamten Bulbus mit Infiltration von Entzündungszellen. In der PAS- bzw. Gram-Färbung lassen sich dann die Stäbchen identifizieren.

Ein möglichst früher Therapiebeginn mit intravenöser und ggf. intravitrealer Antibiose nach Antibiogramm (bei uns Moxifloxacin/Rifampicin, sonst auch Clindamycin/Vancomycin/Gentamicin) wird empfohlen, garantiert jedoch keinen Visus- oder Bulbuserhalt [7, 8]. In den meisten Fällen kommt es leider zur Eukleation ([9, 10]. Der Verlauf bei unserem Patienten betont noch einmal die Bedeutung einer klinisch engmaschigen postoperativen Kontrolle nach perforierender Verletzung auch bei primär bledem Verlauf.

Literatur

1. Huber-Spitzy V, Grabner G, Haddad R, Haselberger C: [Post-traumatic endophthalmitis caused by *Bacillus cereus*]. *Klin Monbl Augenheilkd* 1986, 188(1):52-54.
2. Poplawska S: Zur Ätiologie der Entzündung des Auges nach Verletzung durch Fremdkörper. *Arch Augenheilkunde* 1891, 22(337).
3. Bouza E, Grant S, Jordan C, Yook RH, Sullit HL: *Bacillus cereus* endogenous panophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1979, 97(3):498-499.
4. Kerkenezov N: Panophthalmitis after a blood transfusion; responsible organism, *Bacillus cereus*. *Br J Ophthalmol* 1953, 37(10):632-636.
5. O'Day DM, Smith RS, Gregg CR, Turnbull PC, Head WS, Ives JA, Ho PC: The problem of bacillus species infection with special emphasis on the virulence of *Bacillus cereus*. *Ophthalmology* 1981, 88(8):833-838.
6. Germuth FG, Jr., Valdes AJ, Senterfit LB, Pollack AD: A unique influence of cortisone on the transit of specific macromolecules across vascular walls in immune complex disease. *Johns Hopkins Med J* 1968, 122(3):137-153.
7. Brinton GS, Topping TM, Hyndiuk RA, Aaberg TM, Reeser FH, Abrams GW: Posttraumatic endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1984, 102(4):547-550.
8. Callegan MC, Guess S, Wheatley NR, Woods DC, Griffin G, Wiskur BJ, Leonard R: Efficacy of vitrectomy in improving the outcome of *Bacillus cereus* endophthalmitis. *Retina* 2011, 31(8):1518-1524.
9. David DB, Kirkby GR, Noble BA: *Bacillus cereus* endophthalmitis. *Br J Ophthalmol* 1994, 78(7):577-580.
10. Vahey JB, Flynn HW, Jr.: Results in the management of *Bacillus cereus* endophthalmitis. *Ophthalmic Surg* 1991, 22(11):681-686.

41. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen, Bonn, Oktober 2013

Dr. S. Lang
Universitäts-Augenklinik
Killianstr. 5, 79106 Freiburg
Tel. 0761-27040010, Fax: 0761-27041090
email: stefan.lang@uniklinik-freiburg.de

Programm-Nr.: 28
Patient: ÖO, geb. 10.03.1995
Histologienr.: 130501

Limbales Teratom bei Schimmelpenning-Feuerstein-Mims-Syndrom

Vorgeschichte

Im April 2013 stellte sich ein 18-jähriger Patient zur Entfernung eines Tumors am rechten Auge vor. Dieser Tumor war bereits kurz nach der Geburt des Patienten erstmals beobachtet worden. Zusätzlich hatten mehrere Naevi im Kopf- und Halsbereich vorgelegen, welche innerhalb des ersten Lebensjahres chirurgisch entfernt worden waren. Daraufhin war die Diagnose eines Schimmelpenning-Feuerstein-Mims-Syndrom gestellt worden. Das rechte Auge des Patienten entwickelte im Verlauf eine Exotropie. Eine verordnete Okklusionstherapie wurde nur unzureichend durchgeführt und es kam zur Entwicklung einer Amblyopie. Der Tumor zeigte im Verlauf eine Größenprogredienz, weshalb eine operative Entfernung durchgeführt wurde. Präoperativ lag der Visus rechts unkorrigiert 0,05, eine Brillenkorrektur erbrachte keine Besserung. Postoperativ zeigte sich ein Visus von 0,12 (-2,0 -8,75 / 6°). Die Keratometrie zeigte postoperativ einen kornealen Astigmatismus von -11,3 dpt bei 9°.

Histologischer Befund

Histologienummer 130501:

Makroskopischer Befund: Zwei Gewebstücke mit der Größe 35x20x8mm sowie 10x9x2,5mm; weißliche Schnittflächen und harte Konsistenz.

Mikroskopischer Befund:

Es zeigt sich ein verdicktes Bindehautepithel mit nestförmig angeordneten subepithelialen Tumorzellen eines Naevuszell-Naevus mit junktionaler Aktivität. Zudem fanden sich im Präparat Tränendrüsenanteile mit geringer chronischer Entzündung. Im Randbereich befanden sich Zysten mit einer flimmerhaar-haltigem Epithelauskleidung. Weiterhin kam Bindegewebe mit darinliegendem Knorpel- und Knochengewebe zur Darstellung.

Diagnose

Teratom mit Knorpel, Knochen, Tränendrüse, Flimmerepithel, Fett und junktionalem Bindehautnaevus.

Diskussion

Teratome sind typischerweise benigne Tumore, welche kongenital auftreten und Anteile aller 3 Keimblätter enthalten. Im okulären Bereich treten diese seltenen Tumore vor allem in der Orbita auf. Hier führen sie zur Entwicklung eines Exophthalmus und einer Ptosis. Das Schimmelpenning-Feuerstein-Mims-Syndrom ist charakterisiert durch das Auftreten kongenitaler Naevi sowie weiterer neurologischer, kardiovaskulärer, skeletaler und urogenitaler Fehlbildungen. Zu den möglichen ophthalmologischen Veränderungen zählen Kolobome der Lider, epibulbäre Tumore, Mikrophthalmus und Trübungen der Hornhaut und Linse. In unserem Fall liegt mit einem Teratom der Bindehaut ein sehr seltener Tumor vor. Durch die operative Entfernung konnte aufgrund der Amblyopie und des postoperativen Astigmatismus lediglich eine geringe Visusverbesserung erzielt werden. Ausschlaggebend für unseren Patienten waren jedoch die Beseitigung des Tumors und ästhetische Aspekte.

Literatur

Gnanaraj L et al., Massive congenital orbital teratoma.
Ophthal Plast Reconstr Surg. 2005 Nov;21(6):445-7.

Bilgiç S et al., Congenital orbital teratoma: a clinicopathologic case report.
Ophthal Plast Reconstr Surg. 1997 Jun;13(2):142-6.

Mayer UM, Meythaler FH, Naumann GOH. Eye symptoms in Schimmelpenning-Feuerstein-Mims syndrome, a rare phacomatosis
Klin Monatsbl Augenheilkd. 1997 Jun;210(6):370-5.

Framme C, Asiyo-Vogel M, Bastian GO. Atypical constellation of findings in Schimmelpenning-Feuerstein-Mims syndrome--case report and overview
Klin Monatsbl Augenheilkd. 1998 Aug;213(2):97-103.

Facetten eines Aderhauttumors

Dr. Gertrud Haas
Universitätsaugenklinik Innsbruck

Anamnese:

Im Juni 2013 wurde in unsere Ambulanz ein 71-jähriger Mann mit „Ablatio linkes Auge“ von einem peripheren Krankenhaus zugewiesen. Der Patient berichtete, dass er schon seit mehreren Wochen einen Schatten am linken Auge bemerke und seit drei Tagen das Sehvermögen links sehr schlecht geworden sei. Der Patient war bisher allgemeinmedizinisch und ophthalmologisch unauffällig. Er nutzte lediglich eine Lesebrille bei Presbyopie.

Klinischer Befund:

Bei der ersten klinischen Untersuchung wurden folgende Befunde erhoben: Die Sehschärfe betrug auf dem rechten Auge c.c. 0,5 und auf dem linken Auge Handbewegungen. Der Augeninnendruck betrug rechts applanationstonometrisch 20 mmHg und war links mit 40 mmHg deutlich erhöht.

Der vordere Augenabschnitt erwies sich rechts bis auf eine senile Katarakt altersentsprechend. Links zeigte sich eine Ptose, ein leichter Bindehautreiz mit Chemose und ein leichter Vorderkammerreizzustand mit mittelweiter runder Pupille. Weiters zeigte sich auch eine nukleäre Linsentrübung. Der Glaskörper rechts war leicht schlierig destruiert und der Fundus zentral und peripher altersentsprechend. Der Glaskörper links war diffus eingeblutet, so dass lediglich Fundusrot erkennbar war.

Weiterführende Diagnostik:

In der angeschlossenen Ultraschalluntersuchung wurde temporal oben ein Aderhauttumor mit einer Basis von 15,3 mm und einer maximalen Prominenz von 8,4 mm ausgemessen und ein extraokuläres Wachstum durch die Sklera vermutet. Weiters wurde eine ausgedehnte seröse Ablatio retinae diagnostiziert.

Eine zuvor durchgeführte CT-Untersuchung trug nicht wesentlich zur Diagnosesicherung bei. Weitere tumoröse Herde im Körper wurden, bis auf ein kleines Hämangiom in der Leber, aber nicht gefunden. Eine MRT-Untersuchung konnte auf Grund eines metallischen Implantats nicht durchgeführt werden.

Weiteres Procedere/Verlauf:

Nach Abschluss der Durchuntersuchung wurde auf Grund der schlechten Visusprognose und des hochgradigen Verdachtes auf ein nekrotisches Aderhautmelanom mit extraokulärem Wachstum entschieden, eine Enukleation des linken Auges durchzuführen.

Makroskopischer Befund des Bulbus:

Der Bulbus misst 25 mm in der Breite und 24 mm in der Höhe. Die Bulbuslänge beträgt 24 mm. Der Nervus opticus ist 6 mm lang. Der Bulbus wird schräg von oben temporal nach unten nasal eröffnet. Der intraokuläre Tumor ist 12 mm in der Basis und hat eine maximale Prominenz von 8 mm. Episkleral über dem Tumor zeigt sich ein etwas lockeres, leicht bräuliches Gewebe.

Histologischer Befund /Immunhistochemie:

Es werden H.E.-Schnitte angefertigt. Der vordere Augenabschnitt zeigt eine normal aufgebaute Hornhaut. Die Iris und der Ziliarkörper sind altersentsprechend aufgebaut. Lediglich im Bereich des Pupillarsaumes sind etwas vermehrt kaliberdicke Gefäße erkennbar, aber keine Rubeosis iridis. Die phake Linse ist in situ. Der Ziliarkörper ist weiter

posterior von der Sklera gelöst und mit fibrovaskulären Membranen verbacken. Der Glaskörperraum ist mit einem Gemisch aus Erythrozytenseen, Membranen und degenerierter, abgelöster und stark gefalteter Netzhaut gefüllt. Temporal oben zeigt sich ein Aderhauttumor. Es handelt sich um ein nekrotisches Aderhautmelanom. Die Pigmentierung ist mäßig und das Gefäßnetz in den vitalen Bereichen gut vernetzt. Es imponieren hauptsächlich die nekrotischen Areale mit großen Blutseen. In den noch scheinbar vitalen Bereiche finden sich viele ballonartig aufgetriebene Melanomzellen. Die Bruch'sche Membran wird partiell von Melanomzellen infiltriert bzw. durchbrochen. Im mittleren Drittel der Sklera zeigt sich eine perivasale Infiltration mit Melanomzellen. Die im Ultraschall vermutete Stelle des extraokulären Wachstums zeigt sich als dünnes entzündliches Infiltrat der Sklera bzw. episklerales Granulationsgewebe mit zahlreichen Leukozyten. Der Sehnerv ist frei von Tumorgewebe.

Immunhistochemie: Tumor: HMB 45 pos., Melan A pos., CD68 pos., CD45 pos.; Sklera/Episklera: CD45 pos., melanozytäre Marker neg.;

Diskussion:

Die meisten Patienten mit einem uvealen Melanom präsentieren sich mit einer schmerz- und entzündungsfreien Visusverschlechterung oder es wird zufällig entdeckt.

Schwere entzündliche Prozesse am Auge wie zum Beispiel eine Skleritis können ein uveales Melanom vortäuschen und zur diagnostischen Herausforderung werden. Viel seltener kommt es aber vor, dass beim uvealen Melanom Zeichen einer Entzündung wie Ptose, Sekundärglaukom, Bindehautchemose, Skleritis oder Episkleritis im Vordergrund stehen.

Zur Verfügung stehende bildgebende Verfahren wie CT, MRT und Sonographie können oft nur bedingt zur Diagnosesicherung beitragen.

Bei dringendem Verdach auf einen Aderhauttumor bei okulären Schmerzen und Entzündungszeichen muss auch an das nekrotische Aderhautmelanom gedacht werden. Untersuchungen von Moshari et al. haben gezeigt, dass die Episkleritis häufiger als die Skleritis signifikant mit nekrotischen Aderhautmelanomen assoziiert ist. Die Ursache der Nekrose in Aderhautmelanomen ist nach wie vor unbekannt. Es wird vermutet, dass ischämisch-nutritive bzw. immunologische Prozesse (T-Lymphozyten) eine Rolle spielen. Nekrotisches Gewebe führt durch Aktivierung von Entzündungsmediatoren und Zytokinen (z.B. Tumornekrose-Faktor, IL-1) in verschiedenen Geweben des Auges zu entzündlichen Veränderungen, die in der Diagnosefindung irritieren können.

Da das nekrotische Melanom mit zwei bis sieben Prozent sehr selten ist, können Zusammenhänge bzgl. Nekrose, Entzündung und Prognose nur retrospektiv untersucht werden. Es konnte diesbezüglich bisher in wenigen Studien keine statische Signifikanz nachgewiesen werden. Genauere Untersuchungen von Biomarkern könnten ein besseres Verständnis der Pathophysiologie bringen und zu neuen Therapieansätzen beitragen.

Schlussfolgerung:

1. Ursache der Nekrose bei Aderhautmelanomen ungeklärt (vaskulär/immunologisch?)
2. Häufig leukozytäre Infiltration bei nekrotisierenden Aderhautmelanomen
3. Entzündliche Komponente steht oft im Vordergrund (Ptose, Sekundärglaukom, Bindehautchemose, Skleritis)
4. Episklerales Granulationsgewebe kann als extraokuläres Wachstum fehlgedeutet werden (klinisch, CT, sonographisch) und zur „Übertherapie“ führen

Literatur:

1. Reese AB et al., Necrosis of malignant melanomas of the choroid. Tr. Am. Ophth. Soc., vol 67,1969.
2. Yap EY et al., Scleritis as an initial manifestation of choroidal malignant melanoma. Ophthalmology. 1992 ;99 :1693-1697.
3. Moshari A et al., Totally necrotic choroidal and ciliary body melanomas: associations with progress, episkleritis, and skleritis. Am J Ophthalmol. 2001;131:232-236.
4. Nagarkatti-Gude N et al., Cytokines and chemokines in the vitreous fluid of eyes with uveal melanoma. IOVS. 2012;53:6748-6755.

Augenklinik mit Poliklinik

Direktor: Prof. Dr. F.E. Kruse
UNIVERSITÄTSKLINIKUM ERLANGEN
Schwabachanlage 6 (Kopfambulanz)
D-91054 Erlangen



41. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP) Bonn, 18. – 19.10.2013

Pat. R.B., geb. 08.10.1944
Unsere Ophth.Path. Nr. 48041
1x HE-Schnitt

Martha Patricia Köferl
Erlangen

• Nodulärer Bindehautprozess seit 20 Jahren mit rezenter Größenzunahme (Beitrag Nr. 30)

Anamnese

Ein Patient stellt sich mit seit 20 Jahren bestehender Pigmentierung mit Tendenz der Größenzunahme am rechten Auge seit 3 Monaten im Januar 2013 vor. Die Augenanamnese bezüglich Operationen/ Laserbehandlungen/ Verletzungen/ Vorerkrankungen war leer.

Der Visus war bestkorrigiert 0,8 und der intraokulardruck 17 mmHg. Der Fundus zeigte sich altersentsprechend ohne pathologischen Befund. Der Tastbefund der retroaurikulären, submandibulären und cervicalen Lymphknoten war beidseits unauffällig. Systemische, entzündliche oder maligne Erkrankungen lagen anamnestisch nicht vor.

Es wurde folgende klinische Verdachtsdiagnose gestellt:

Malignes Melanom der Bindehaut mit Beteiligung der oberen und unteren Palpebrae und Einbeziehung der Plica. Karunkel, der Conjunctiva bulbi plica- und karunkelnah a.e. am Boden einer primär erworbenen Melanose bei Compound-Nävus mit Zysten am rechten Auge. Es erfolgte eine Excision der nodulären Anteile der Conjunctiva bulbi nasal unten, der Conjunctiva fornicis und palpebrae nasal unten sowie eine Deckung mit freiem autologen Bindehauttransplantat von temporal oben mit Kryokoagulation im Bereich der Conjunctiva tarsi und palpebrae des Oberlides.

Makroskopischer Befund

Gewebsstücke:

1. weißlich-bräunlich 4 x 5 x 2 mm (Conj. fornicis), 2. schwärzlich 10 x 6 x 5 mm (nod. Anteile),
3. schwärzlich 10 x 8 x 6 mm (nod. Anteile), 4. weißlich-schwärzlich 7 x 4 x 3 mm (Plicanah oben).

Mikroskopischer Befund

Lichtmikroskopisch (HE-Färbung)

Im mikroskopischen Anteil beträgt der Tumor 7 mm. Mehrschichtiges nicht verhornendes Plattenepithel mit Becherzellen. Es finden sich pigmentierte Zellen, teils nestförmig, teils diffus über die gesamte Epithelbreite. Diese melanozytären Zellen finden sich ebenso in den Wänden sowie epitheliale Zysten im Stroma. Im Stroma finden sich ebenso entzündliche Zellinfiltrate und Plasmazellen. Fokal befinden sich hier beginnende Übergänge von pleomorphen Zellen mit prominenten Nucleoli, die Melanomzellen entsprechen. In der Substantia propria finden sich zahlreiche melaninbeladene Makrophagen und epitheliale melanozytäre Zellen. Der Mehrheit der Zellen sind groß und polymorph mit Atypien und reichhaltigem Cytoplasma. Auf den vorliegenden Schnitten zeigten sich keine Tumorzellen in den Lymphgefäßen.

Immunhistochemie

- Ki67 stark pos. (hohe Proliferationsrate)
- Podoplanin

Histologische Diagnose

Melanom der Conjunctiva bulbi auf dem Boden einer primär erworbenen Melanose bei einem Melanozytären-Compound-Naevus (TNM-Klassifikation: pT2cN1MG3)

Verlauf

Das postoperativ durchgeführte Staging (Dermatologie/HNO-Klinik) ergab keinen Hinweis auf hämatogene oder lymphogene Metastasen. Zudem erfolgte eine topische MCC-Therapie (0,02%, 3 Zyklen).

Letzte Vorstellung erfolgte im Juli 2013. Hier zeigte sich ein stabiler Befund, ohne Hinweis auf ein Rezidiv. Das zwischenzeitlich erfolgte erneute Lymphknotenstaging war ebenfalls ohne pathologischen Befund.

Diskussion

Melanome der Bindehaut entstehen am häufigsten aus einer primär erworbenen Melanose (56-75%) sowie durch die Entartung eines vorbestehenden Nävus (20-26%) [1-3]. Dies trifft bei unseren Patienten zu.

Die Behandlung eines konjunktivalen Melanoms erfolgt in der Regel zunächst aus einer chirurgischen en bloc Exzision, um alle nodulären Anteile des Tumors zu entfernen [4]. Bei dem ausgedehnten Lokalbefund des Patienten erfolgte dies mit einer zusätzlichen Kryotherapie, da eine kombinierte chirurgischen Exzision mit Kryokoagulation signifikant die Rezidivrate im Vergleich zu einer alleinigen Excision senkt [5]. Zusätzlich fand eine Mitomycin C 0,02 % Therapie (AT 5 x/die (für 2 Wochen) 3 Zyklen) statt. Die topische Behandlung mit Mitomycin C ist in der Behandlung der gesamten Bindehaut im übrig verbleibenden Bindegewebe etabliert und dient auch als Alternative zur primären Behandlung einer primär erworbenen Melanose mit Atypien, besonders bei einer oberflächigen, diffusen oder multifokalen Beteiligung [9/10]. Dies war bei diesem ausgeprägten Befund mit den drei histologischen Entitäten ebenfalls sinnvoll. Die Häufigkeit von regionalen Lymphknotenmetastasen ist zwischen 26 % und 40 % zu verzeichnen [6], obwohl nicht alle Metastasen über regionale Lymphknoten entstehen. Einige Studien zeigten ein Nutzen für die Verwendung von SLNB bei Tumoren größer als 2 mm. Bei einem Tumordurchmesser größer als 10 mm, steigt das Risiko eines Rezidives [11]. Eine andere Studie zeigte, dass bei einer Tumorgöße von mehr als 2 mm für die Entstehung von Fernmetastasen signifikant steigt [12].

Daher geht man davon aus, dass für diese Patienten die SLNB einen prognostischen Nutzen haben dürfte bei der Identifizierung von Mikrometastasen in den regionalen Lymphknoten. Dies erlaubt ein frühere Behandlung und ein Verbesserung des Überlebens [7/13/16]. Eine Lymphknoten-Dissektion ist bei einen positiven Sentinel-Lymphknoten-Knotenbefall empfohlen [14] mit einer Parotidektomie wenn die Parotislymphbahnen involviert sind [15]. Zudem ist eine Mutationsanalyse ebenfalls empfehlenswert um die therapeutischen Möglichkeiten nach Metastasierung zu verbessern. Dies lehnte der Patient jedoch gegen ärztliche Empfehlung ab, genauso wie eine SLNB.

1. Sergard S. Conjunctival melanoma. *Surv Ophthalmol.* 1998;42(4): 321-350.
2. Isager P, Engholm G, Overgaard J, Storm H. Uveal and conjunctival malignant melanoma in Denmark 1943-1997: observed and relative survival of patients followed through 2002. *Ophthalmic Epidemiol.* 2006;13(2):85-96.
3. Vajdic CM, Krickler A, Giblin M, et al. Incidence of ocular melanoma in Australia from 1990 to 1998. *Int J Cancer.* 2003;105(1):117-122.
4. Shields JA, Shields CL, De Potter P. Surgical management of conjunctival tumors. The 1994 LynnB.McMahan Lecture. *Arch Ophthalmol.* 1997;115(6):808-815.
5. De Potter P, Shields CL, Shields JA, Menduke H. Clinical predictive factors for development of recurrence and metastasis in conjunctival melanoma: a review of 68 cases. *Br J Ophthalmol.* 1993;77(10):624-630.
6. Esmaili B. Advances in the management of malignant tumors of the eyelid and conjunctiva: the role of sentinel lymph node biopsy. *Int Ophthalmol Clin.* 2002;42(2):151-162.
7. Esmaili B. Regional lymph node assessment for conjunctival melanoma: sentinel lymph node biopsy and positron emission tomography. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(4):443-445.
8. Brownstein S. Malignant melanoma of the conjunctiva. *Cancer Control.* 2004;11(5):310-316.
9. Kurli M, Finger PT. Topical mitomycin chemotherapy for conjunctival malignant melanoma and primary acquired melanosis with atypia: 12 years' experience. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005;243(11):1108-1114.
10. Missotten GS, Keijser S, De Keizer RJ, De Wolff-Rouendaal D. Conjunctival melanoma in the Netherlands: a nationwide study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(1):75-82.
11. Tuomaala S, Kivellä T. Metastatic pattern and survival in disseminated conjunctival melanoma: implications for sentinel lymph node biopsy. *Ophthalmology.* 2004;111(4):816-821.
12. Brownstein S. Malignant melanoma of the conjunctiva. *Cancer Control.* 2004;11(5):310-316.
13. Esmaili B. Advances in the management of malignant tumors of the eyelid and conjunctiva: the role of sentinel lymphnode biopsy. *Int Ophthalmol Clin.* 2002;42(2):151-162.
14. Savar A, Ross MI, Prieto VG, Ivan D, Kim S, Esmaili B. Sentinel lymph node biopsy for ocular adnexal melanoma: experience in 30 patients. *Ophthalmology.* 2009;116(11):2217-2223.
15. Lim LA, Madigan MC, Conway RM. Conjunctival melanoma: a review of conceptual and treatment advances. *Clin Ophthalmol.* 2013;6:521-31. doi: 10.2147/OPHTH.S38415. Epub 2013 Mar 13



41. Jahrestagung der
Deutschsprachigen Ophthalmopathologen

18./19. Oktober 2013, Bonn

F. Eschlberger

Programm-Nr.: 31

Universitäts-Augenklinik Ulm

Direktor: Prof. G. K. Lang

Anamnese und klinischer Befund:

Eine 32-jährige Patientin stellte sich mit einem seit 6 Monaten bestehenden, im Verlauf größenprogredienten Tumor unterhalb der rechten Augenbraue vor. Der Visus betrug bei Keratokonus rechts 0,6 und links 0,5.

Klinisch zeigte sich eine große Raumforderung am lateralen oberen Orbitalrand des rechten Auges. Der Tumor war schmerzlos, derb und schwer verschieblich. Das Hautkolorit über dem Tumor war unauffällig.

In der Diaphanoskopie zeigte sich eine homogene Durchleuchtbarkeit. Im Röntgen des Gesichtsschädels war keine knöcherne Auffälligkeit zu sehen. Kernspintomographisch fand sich ein 1,2 cm großer, glatt begrenzter, raumfordernder Prozess am ventrolateralen Rand der rechten Orbita mit einer leicht inhomogenen Binnenstruktur. Eine sichere artdiagnostische Einordnung war MR-tomographisch nicht möglich.

Die Motilitätsprüfung blieb ohne pathologischen Befund. Ansonsten zeigte sich ein altersentsprechender Normalbefund beidseits.

Der Tumor wurde am 06.05.13 in toto exzidiert.

Histopathologischer Befund:

Histopathologisch zeigt sich eine scharf kapselbegrenzte spindelzellige Neoplasie ohne beweisenden Anhalt für Malignität. Streckenweise erscheint der Tumor regressiv verändert. In den immunhistochemischen Zusatzfärbungen zeigten die Tumorzellen eine Negativität für Aktin, Caldesmon, S-100 und c-kit. In der CD34-Färbung wurden lediglich Kapillaren dargestellt, der Proliferationsmarker MIB-1 wurde in ca. 5% der Tumorzellkerne exprimiert. In den Spindelzellen des Tumors

zeigte sich eine kräftige Expression von Vimentin. Die Eisenfärbung sowie die PAS-Färbung fielen negativ aus.

Diagnose:

Fibroma durum

Verdacht:

DD noduläre Sarkitis

Kommentar:

Das Fibroma durum ist ein sehr seltener benigner mesenchymaler Tumor, der vor allem die Extremitäten betrifft. Ophthalmologische Manifestationen sind sehr selten, in der Literatur nur in Einzelfällen beschrieben, und können an den Konjunktiven, dem Limbus, den Lidern, den Tränensäcken und wie in diesem Fall an der Orbita zu finden sein. Er tritt häufig in der Nähe des Periost auf und kann Nähe zu den Muskel- und Nervenscheiden zeigen. Der Tumor ist typischerweise fest und derbe. Weltweit werden nur sporadisch Fälle beschrieben. Er tritt meist vor dem 30. Lebensjahr auf.

Die Symptome sind abhängig von der betroffenen okulären Region. Bei orbitalem Auftreten, wie in diesem Fall, kann eine Schwellung im Bereich der Augenlider oder Periorbitalregion, ein Exophthalmus, gestörte Augenmuskelbewegungen mit Doppelbildern, Sehinderung oder Schmerzen auftreten.

Histologisch sieht man einen mesenchymalen spindelzelligen Tumor, der aus Fibroblasten mit Histiocyten, Kapillaren und Kollagenfasern besteht. Die Zellen sind oft fischgrätenartig angeordnet, ohne Atypien oder Mitosen. In der Immunhistologie zeigt das Fibroma durum charakteristischerweise eine starke Positivität für Vimentin, als Zeichen des mesenchymalen Ursprungs.

Die Ätiologie ist meist unklar, die Folge eines Traumas wurde diskutiert, erscheint aber wegen der fehlenden Regressionstendenz unwahrscheinlich.

Therapeutisch steht die chirurgische Exzision oder auch im Bereich der Extremitäten die Laserablation im Vordergrund. Eine histologische Aufarbeitung ist zur Diagnosesicherung und Ausschluss maligner Differentialdiagnosen unbedingt erforderlich.

Literatur:

- Die Tumore des Auges und seiner Adnexe – Rohrbach J., Lieb W.: „Tumore des Auges und seiner Adnexe“, Schattauer (1998), p.53
- Yanoff M., Fine B. S.: „Ocular pathology“, 5th edition, Mosby (2002), p. 535
- Mortada A.: „Fibroma of the orbit.“, Br J Ophthalmol. (1971) May;55(5):350-2
- Stacy RC et al.: „Collagenous fibroma (desmoplastic fibroblastoma) of the orbital rim.“, Ophthal Plast Reconstr Surg. (2013) Jul-Aug;29(4):e101-4



Uniklinik Köln | Augenheilkunde | Histopathologisches Labor
Postanschrift: 50924 Köln

Geschäftsführender Direktor des Augenzentrums:
Univ.-Prof. Dr. med. C. Cursiefen

Histopathologisches Labor:
Leitung: Priv.-Doz. Dr. med. M. Hermann

Dr. med. Konrad R. Koch
konrad.koch@uk-koeln.de

XXXXI. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP) Bonn, 18./19. Oktober 2013

Infaufter Verlauf bei periokulärem Karzinom

Anamnese:

Bei einem 65-jährigen Patienten erfolgte bei unklarem Tumor im Bereich des rechten temporalen Oberlides im Mai 2010 eine mehrzeitige Exzision, welche den Befund eines Plattenepithelkarzinoms (PEC) des Lides mit Beteiligung der subtarsalen Bindehaut ergab. Nach histographisch kontrollierten Nachresektionen und schließlich tumorfreien Schnitträndern erfolgte die Deckung mittels Tarsokonjunktivaltransplantat von kontralateral und Verschiebeplastik. Über den behandelnden Internisten wurde nach Demissio ein Staging veranlasst, welches zu diesem Zeitpunkt keinen Anhalt für Lymphknoten- oder Fernmetastasen ergab.

Im Oktober 2011 stellte sich der Patient mit rechtsseitiger Facialisparesie und tastbarem präaurikulärem Tumor rechts erneut in der UK Köln vor. Eine Probeexzision durch die Kollegen der HNO bestätigte den Verdacht einer Metastase eines mittelgradig differenzierten, verhornenden PEC in der rechten Glandula parotis. Die nachfolgende totale Parotidektomie mit Neck-Dissection ergab bei nicht tumorfreien Schnitträndern histopathologisch mindestens ein pT2, pN2b (11/36), V0, L0, R1 Stadium (Malignitätsgrad G2). Es erfolgte in Anbetracht der inkompletten Resektion, der cervicalen Lymphknotenmetastasen, sowie eines nebenbefundlich bekannten hochmalignen B-Zell-Lymphoms (Z.n. Splenektomie 08/2011) nach interdisziplinärem Tumorboard eine adjuvante Radiatio der Parotisloge sowie eine Chemotherapie. Eine von ophthalmologischer Seite empfohlene rechtsseitige Tarsorrhaphie wurde vom Patienten zunächst abgelehnt, erfolgte dann aber im Januar 2012 bei zunehmenden Siccabeschwerden. Im Rahmen dieses Eingriffes wurde zudem bei neu aufgetretenen suspekten narbig-entzündlichen Veränderungen am rechten subtarsalen Oberlid eine erneute Probeexzision durchgeführt, welche ein Lokalrezidiv des bekannten PEC zeigte. Ein Re-Staging ergab keinen Anhalt für Fernmetastasen. Die kraniale Bildgebung zeigte eine orbitale Tumorausdehnung, so dass gemeinsam mit dem Patienten der Entschluss zur Exenteratio orbitae rechts gefasst wurde.

Histologie:

Makroskopischer Befund: 5,5 x 5 x 4,5 cm messendes Orbitaresektat einschließlich Bulbus oculi; ventral Hautüberkleidung einschließlich Ober- und Unterlid (4 x 2,2 cm messend), Haut des OL mit narbiger Einziehung; dorsal Fettgewebe und 1 cm überstehend der Nervus opticus (Durchmesser 0,6 cm); ventrale Anteile des retrobulbären Fettkörpers umgeben von grau-weißlicher, überwiegend glatter Faszie; faszienartige Überkleidung lateral über 2,5 x 1,5 cm aufgeraut, hier dunkelbraunes, faseriges Gewebe anhaftend, Tastbefund in diesem Bereich induriert; Lamellierung des Resektates (von medial nach lateral) zeigt 2,1 x 1,8 x 1,3 cm messendes, grau-weißliches, derbes, unscharf begrenztes tumoröses

Areal, den Bulbus von lateral her ummauernd und teils bis an die Resektionsränder reichend.

Mikroskopischer Befund:

Leicht fibrosierte Hautabsetzungsränder mit Hautanhangsgebilden, diffuse kleinfleckig perivaskulär betonte Entzündung, vereinzelt winzige FK-Granulome; lidkantennah an OL und UL inwändig wachsend irregulär begrenzte ballenförmige Plattenepithelproliferation mit überwiegendem Tumoranteil in der lateralen Orbita, streckenweise unmittelbar an Sklera und Bulbus reichend, ohne zu infiltrieren; Tumorausläufer kranial bis in die Epidermis, Ausdehnung kranio-lateral bis an den Resektionsrand, hier einzelne Knochenbälkchen einschließend; Tumor mit deutlicher Desmoplasie und wenig Rundzellularinfiltration, herdförmig verhornend; Oberlidkonjunktiva teils tumor-erodiert; weiter nach kaudal und dorsal Orbitafett mit glatter fasziertartiger Begrenzung ohne Tumorausläufer; regelrecht aufgebauter Nervus opticus ohne Tumorausläufer.

Ophthalmopathologische Diagnose:

Lokalrezidiv eines periokulären Plattenepithelkarzinoms (PEC) mit intraorbitaler Ausdehnung

Weiterer Verlauf:

Eine zeitgleich mit der Exenteratio durchgeführte weiterführende Neck-Dissection zeigte 3 weitere Lymphknotenmetastasen submental und subclaviculär rechts. Eine weitere Probeexzision im Bereich der Wange im April 2012 durch die Kollegen der HNO ergab eine kutane Metastase. Daraufhin erneute Radiatio und Chemotherapie mit Cetuximab heimatnah. Weitere Vorstellungen in der UK Köln blieben aus. Der Patient verstarb im Januar 2013 infolge einer cerebralen Metastasierung.

Kommentar:

Das PEC ist die insgesamt zweithäufigste Entität aller kutanen Malignome. Es macht etwa 20 - 25 % aller nicht-melanozytären Hauttumoren aus und ist am häufigsten am Kopf und der Halsregion lokalisiert [1]. Helle Hautfarbe, chronische Sonnenexposition zählen zu den Hauptrisikofaktoren [2]. Ebenfalls von epidemiologischer Bedeutung sind u.a. genetische Faktoren, Exposition gegenüber Röntgenstrahlen, chemische Noxen (Arsen, Nikotin), Immunsuppression, oder kutane HPV-Infektionen (HPV-16, -18, -31, -35). Im Bereich der periokulären Haut stellt das PEC mit 5 - 10 % das zweithäufigste Malignom nach dem Basalzellkarzinom (Basaliom) dar [3]. Hier ist es am häufigsten am Unterlid lokalisiert (48 - 68%), gefolgt von medialem Kanthus (24 - 36 %), Oberlid (22 - 31 %) und lateralem Kanthus (9 -16 %) [4]. Die Mehrzahl der periokulären PECs (ca. 50 %) zeigt einen histologisch differenzierten Phänotyp. Das periokuläre PEC metastasiert in 10 - 25% der Fälle in regionäre, zumeist präaurikuläre und parotideale Lymphknoten. Fernmetastasen werden bei etwa 5 % beobachtet [5]. Ein niedrig differenzierter Phänotyp der Tumorzellen geht mit einem bis zu 3-fach erhöhten Metastasierungsrisiko einher. Prognostisch weiterhin ungünstig sind eine vermehrte Größe und Tiefenausdehnung des Primärtumors, ein lokal rezidivierender Verlauf, und der Nachweis eines perineuralen Tumorwachstums [6].

Je nach Dauer bis zur Diagnosestellung kann das Erscheinungsbild des PEC sehr vielgestaltig sein, von einem keratotischen schmerzlosen Knötchen, über ein zentrales Ulcus mit prominentem Randwall, bis hin zu einem papillomatös-zystischen Aspekt.

Für die Diagnosestellung ist somit die Histopathologie unverzichtbar. Hier zeigen sich wie im vorliegenden Fall typischerweise epidermale Tumorzellkomplexe und -stränge, die in die Dermis infiltrativ einwachsen und zentral geschichtete Hornperlen aufweisen können [7]. Je differenzierter der Tumorzellgrad, desto ausgeprägter die Verhornung. Die Tumorzellen sind durch Kempolymorphie, atypische Mitosen oder Kernhyperchromasie gekennzeichnet. In der Regel zeigt sich ein peritumorales Rundzellularinfiltrat, dessen geringe Ausprägung im vorliegenden Fall auf eine nur mässige Tumor-induzierte Immunantwort und ein invasiveres Tumorwachstum hinweist.

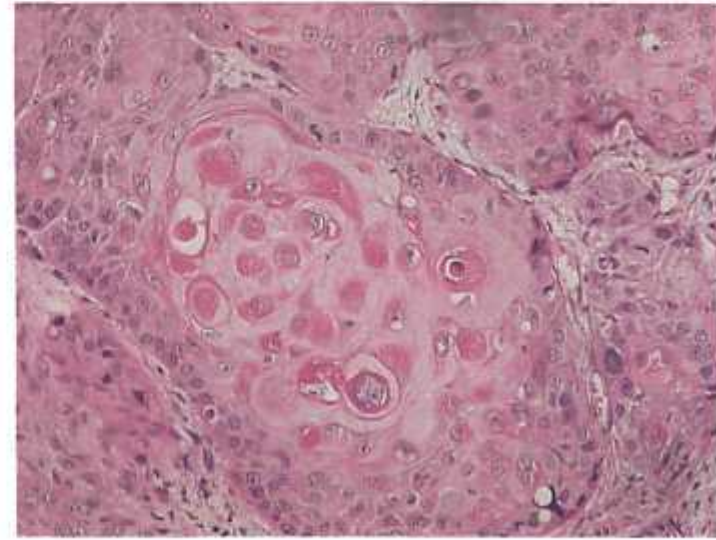
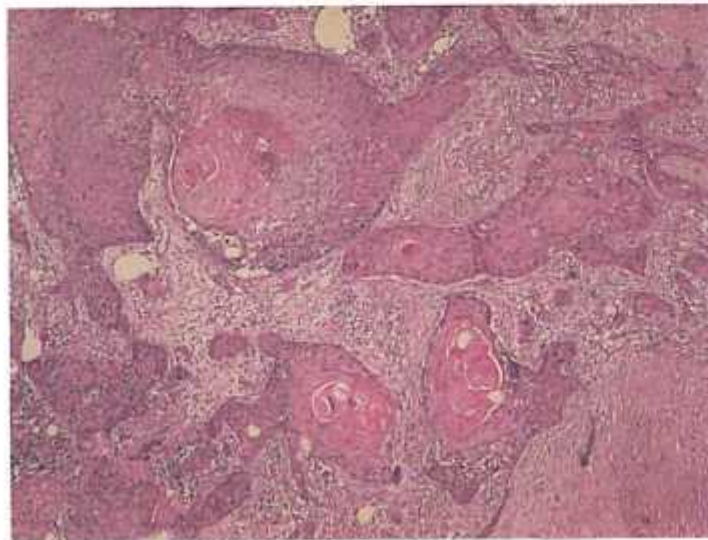
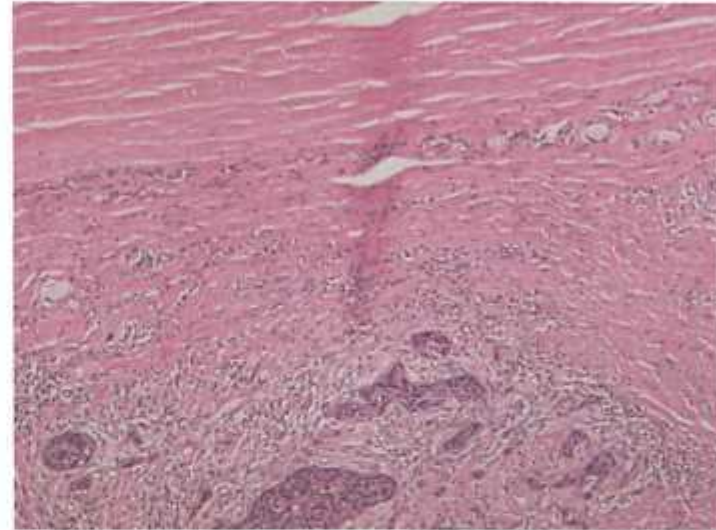
Die Therapie des periokulären PEC besteht in der radikalen chirurgischen Exzision im gesunden (konventionelles mehrzeitiges chirurgisches Verfahren oder mikrographisches Verfahren). Wenn wie im vorliegenden Fall das Tumorwachstum die Orbita bereits erreicht hat - das Risiko hierfür wird in der Literatur mit 6 - 43 % angegeben - ist eine Exenteratio indiziert [8]. Auch nach Exenteratio orbitae liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei PEC mit orbitaler Tumorausbreitung lediglich bei 55 - 65 % [9]. Im Falle einer Ausbreitung über die Orbitaspitze hinaus mit Schädelbasis- und Sinus-cavernous-Beteiligung ist die

Krankheit als inkurabel einzustufen und ein aggressives chirurgisches Vorgehen mit den gravierenden kosmetischen Konsequenzen nicht mehr vertretbar [10]. In Ermangelung von späteren Befunden bleibt unklar, ob im vorliegenden Fall die cerebrale Metastasierung als Folge eines invasiven, Knochen destruierenden Wachstums per continuitatem oder als Folge eines perineuralen Wachstums z. B. entlang verbliebener Anteile des rechten Nervus facialis auftrat.

Literatur:

1. Johnson TM, Rowe DE, Nelson BR, Swanson NA (1992) Squamous cell carcinoma of the skin (excluding lip and oral mucosa). *J Am Acad Dermatol* 26:467–484
2. Leiter U, Garbe C (2008) Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer—the role of sunlight. *Adv Exp Med Biol* 624:89–103
3. Thosani MK, Schneck G, Jones EC (2008) Periocular squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 34:585–599
4. Malhotra R, Huilgol SC, Huynh NT, Selva D (2004) The Australian Mohs database: periocular squamous cell carcinoma. *Ophthalmology* 111:617–623
5. Faustina M, Diba R, Ahmadi MA, Esmali B (2004) Patterns of regional and distant metastasis in patients with eyelid and periocular squamous cell carcinoma. *Ophthalmology* 111:1930–1932
6. Moelle M (2011) „State of the art“ in der Therapie von Plattenepithelkarzinomen der Augenlider. Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Medizinischen Doktorgrades der Medizinischen Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg
7. Heindl LM, Holbach LM (2008). Eyelids. In *Applied Pathology for Ophthalmic Microsurgeons*, Naumann GOH, Holbach LM, Kruse FE, eds (Berlin, Heidelberg: Springer), pp. 30-44.
8. Csaky KG, Custer P (1990) Perineural invasion of the orbit by squamous cell carcinoma. *Ophthalmic Surg* 21:218–220
9. Tyers AG (2006) Orbital exenteration for invasive skin tumours. *Eye (Lond)* 20:1165–1170
10. Veness MJ (2005) Treatment recommendations in patients diagnosed with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Australas Radiol* 49:365–376

DOP 2013 - Fall Nr. 33 (4. Sitzung, Koch)
Infauster Verlauf bei periokulärem Karzinom





Dr. J. Weller
Augenklinik der
Universitätsklinik Erlangen

80-jähriger Verlauf bei einer Patientin mit Iris-Ziliarkörper-Prozess

Anamnese

Eine 56-jährige Patientin stellte sich aufgrund eines Iristumors im Januar 2011 vor. Sie berichtete, dass seit 1975 ein „Punkt auf der Regenbogenhaut“ zu sehen gewesen sei, der in den letzten 10 Jahren gewachsen sei. Die Augenanamnese bezüglich Operationen/ Laserbehandlungen/ Verletzungen/ Vorerkrankungen war leer. Systemische entzündliche oder maligne Erkrankungen lagen anamnestisch nicht vor.

Diagnostik

Bei der ophthalmologischen Untersuchung zeigte sich am linken Auge ein weißer Iristumor mit z.T. bräunlicher Pigmentierung, der die temporale Hälfte der Vorderkammer ausfüllte und die optische Achse verlegte. Der Visus war Lichtschein defekte Projektion, der Intraokulardruck 27 mmHg. In der Ultraschallbiomikroskopie war ein solider Prozess (9,77 x 4,43 mm) darstellbar, der die Vorderkammer zur Hälfte ausfüllte und einen retroiridalen Anteil (6,46 x 3,29 mm) ohne sichtbare Verbindung zum Ziliarkörper aufwies. Im B-Bild zeigte sich eine tiefe glaukomatöse Optikusatrophie bei sekundärem Winkelblockglaukom. Die Patientin lehnte die Durchführung einer Enukleation ab. Zwei Jahre später stellte sich die Patientin erneut vor und klagte über Schmerzen am linken Auge. Der Intraokulardruck betrug trotz lokaler drucksenkender Therapie 32 mmHg. Im Fotovergleich zeigte sich eine leichte Größenzunahme der Raumforderung mit nun vollständig verlegter Pupille und oberflächlicher Einblutung. Die Ultraschallbiomikroskopie ergab eine Größenzunahme auf 9,95 x 7,35 x 5,26 mm. Der Patientin wurde erneut eine Enukleation angeraten, die sie nun aufgrund des hohen Leidendrucks durchführen ließ. Das präoperativ durchgeführte Staging ergab keinen Hinweis auf hämatogene Metastasen.

Makroskopischer Befund

Bei Eröffnung des Bulbus zeigt sich ein amelanotischer Iristumor mit einer Basis von 10 mm und Tumorprominenz von 5 mm. Irisstrukturen sind makroskopisch vom Tumor nicht abgrenzbar. Die Linse ist verkalkt und artifiziell luxiert. Der hintere Augenabschnitt stellt sich makroskopisch unauffällig dar.

Mikroskopischer Befund

Lichtmikroskopisch (PAS-, HE-Färbung)

Der Tumor im Bereich der Vorderkammer/Iris/Ziliarkörper ist aus überwiegend spindelförmigen Zellen mit fokalen Ansammlungen von epitheloidartigen Zellen aufgebaut. Innerhalb des Tumors finden sich zahlreiche größere Gefäßanschnitte. Die Gefäßwände weisen einen fibrinoid-myxoiden Umbau mit deutlicher Verdickung auf. Innerhalb des Tumors finden sich stark melaninhaltige Septen und Melanophagen, die z.B. das Melanin des destruierten Iris- und Ziliarkörperepithels phagozytiert haben. Die Hornhaut weist auf der Tumorseite Sekundärveränderungen im Sinne einer vermehrten Basophilie der Basalmembran des Epithels und der Bowman-Lamelle auf. Subepithelial findet sich ein Pannus fibrosus. Der Iris-/Ziliarkörpertumor hat Kontakt zur Hornhau rückfläche. In diesem Bereich ist die Descemet-Membran vom Stroma durch eine fokale Hämorrhagie separiert. Im hinteren Augenabschnitt ist eine (artifizielle) Amotio retinae totalis sowie eine glaukomatöse Optikusatrophie zu sehen. Die Netzhautperipherie weist einen zystischen Umbau im Sinne von Blessig-Iwanoff-Zysten auf.

Immunhistochemie

- HMB45 pos. (+) in zahlreichen Tumorzellen
- Melan A pos. (+) in zahlreichen Tumorzellen
- S100 neg.
- Desmin neg.
- Vimentin stark pos. (+++)
- Ki67 schwach pos. (geringe Proliferationsrate)

Histologische Diagnose

Malignes Melanom der Iris und des Ziliarkörpers mit geringer Proliferationsrate

(pT3aNxMx, Tumorsize Kategorie 1)

Diskussion

Je nach Ausdehnung können Irisprozesse beobachtet, bulbuserhaltend reseziert (Blockexzision/Iridocyclotrabelektomie) oder bestrahlt werden [1-3]. Bei ausgedehnteren Prozessen oder diffusem Kammerwinkelbefall ist die Enukleation die Therapie der Wahl. Aufgrund der echographisch dargestellten fortgeschrittenen glaukomatösen Optikusatrophie und ausgedehntem Tumorbefall war ein bulbuserhaltendes therapeutisches Vorgehen bei unklarer Dignität des Tumors bei der beschriebenen Patientin nicht sinnvoll.

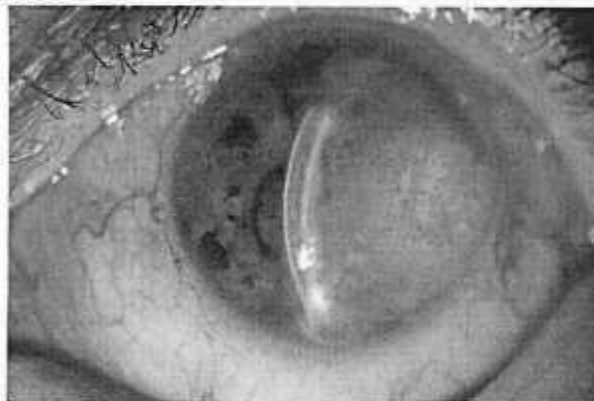
Schnelles Tumorwachstum, eine Basis von >3 mm, abnormale Vaskularisation, Satellitenläsionen und Pigmentdispersion sind klinische Zeichen, die für ein Melanom in Abgrenzung zu einem benignen Nävus sprechen, wohingegen ein Ektropium uveae, okuläre Hypertension und Kammerwinkelbefall keine Aussage über die Dignität des Iristumors ermöglichen [4].

Klinisch ist das fotografisch dokumentierte sehr langsame Tumorwachstum bemerkenswert, das sich mit der geringen Proliferationsrate im Ki67-Index widerspiegelt. Es wurde bei der Patientin trotz langjährigem Verlauf und ausgedehntem lokalem Befund keine Fernmetastasierung festgestellt. Dieser Befund ist passend zu der beschriebenen niedrigen Metastasierungsrate bei malignen Iristumoren von 10% innerhalb von 20 Jahren [5].

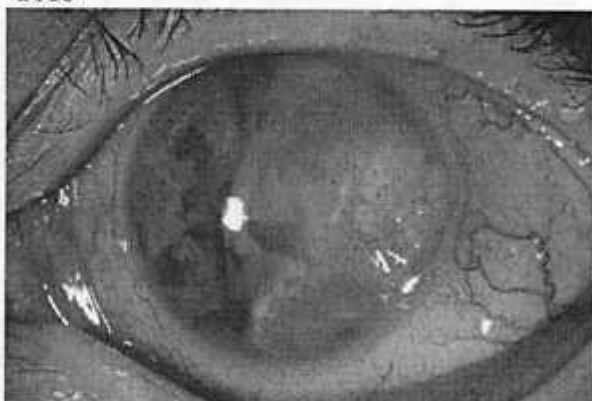
Die Raumforderung in der Vorderkammer stellte sich klinisch überwiegend nicht-pigmentiert dar. Bei den vorhandenen Pigmentklumpen auf der Oberfläche kann klinisch nicht differenziert werden, ob diese auf den Tumor direkt zurückzuführen sind oder phagozytierte Melaningranula aus der destruierten Iris darstellen.

Die Differentialdiagnose von Iristumoren umfasst melanozytäre Prozesse (Nävus, malignes Melanom), mesenchymale Tumoren (Leiomyom, Leiomyosarkom), zystische Prozesse und Metastasen. Die immunhistochemischen Eigenschaften des Tumors sowie das zytologische Bild ergab die Diagnose eines langsam proliferierenden malignen Melanoms der Iris und des Ziliarkörpers.

2011



2013



[1] Conway RM et al. Primary iris melanoma: diagnostic features and outcome of conservative surgical treatment. *Br J Ophthalmol.* 2001;85:848-54.

[2] Naumann GOH, Rummelt V. Block excision of tumors of the anterior uvea. Report on 68 consecutive patients. *Ophthalmology* 1996

[3] Fernandes BF et al. Management of iris melanomas with 125-iodine plaque radiotherapy. *Am J Ophthalmol.* 2010;149:70-76.

[4] Harbour JW et al. Initial management and follow-up of melanocytic iris tumors. *Ophthalmology.* 1995;102:1987-93.

[5] Shields CL, et al. Iris melanoma. Risk factors for metastasis in 169 consecutive patients. *Ophthalmology.* 2001;108:172-178.

41. Jahrestagung der DOP in Bonn

Unterlidzyste?

R. Bölöni, Marburg

boeloeni@med.uni-marburg.de

Klinik:

Vorstellung einer 34jährigen Frau mit seit mehreren Jahren bestehendem Hordeolum des rechten Auges. Bei der Untersuchung erkennt man rechts temporal des unteren Tränenpünktchens eine kleine zystisch anmutende Struktur mit lipoider Umwandlung. Klinisch wird die Diagnose einer Retentionszyste gestellt. Eine Exzision erfolgt aufgrund der subjektiven Beschwerden der Patientin. Intraoperativ ist die Struktur größer als klinisch vermutet, wird aber in toto unter Schonung des unteren Tränenpünktchens abgetragen. Der Tarsus ist nicht betroffen. 3 Wochen später unauffälliger klinischer Befund.

Ophthalmopathologischer Befund:

Makroskopie:

3x4 mm großes helles Gewebstück.

Mikroskopie:

Deutliche Keratineinschlusszysten sowie Keratinperlenbildung und klarzellartig anmutende Strukturen ausgehend von Talgdrüsenelementen der Haut. Hornmassen und unreife Haarfollikel, fibroblastenreiches Stroma, proliferierende basalartige Zellen ohne Ausreifung. Kein Anhalt für vermehrte Mitosen oder deutliche Kernpolymorphien.

Diagnose: Trichofollikulom

Diskussion:

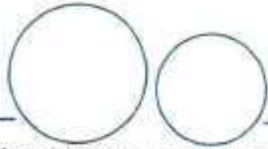
Das Trichofollikulom ist ein Adnextumor, dessen Ursprung bei Haarfollikeln zu finden ist. Häufigstes Vorkommen ist im Gesicht, der Kopfhaut oder im Nackenbereich. Das Auftreten im Lidbereich ist extremst selten und wird mit <0,1% angenommen. Bis dato wurden lediglich 4 Fälle in diesem Bereich beschrieben.

Es handelt sich hierbei um eine benigne Veränderung, deren kurative Therapie in der Exzision besteht. Klinisch imponieren sie meist als runde, gut abgegrenzte hautfarbene Tumoren unterschiedlicher Größe (zwischen 2-5mm). Gelegentlich erkennt man eine zentrale Pore, aus der feine weißliche Haare herausragen können. Morphologisch erkennt man zystische Hohlräume gefüllt mit Keratin und Haarbalkenfragmente. Die Zysten sind umgeben von Epithelzellen. In der Umgebung erkennt man viele kleine, gut differenzierte sekundäre Haarfollikel.

Die Trichofollikulome werden als hoch differenzierte Hamartome klassifiziert. Klingman und Pinkus nahmen an, dass die Läsion zwischen einem Haarfollikelnaevus und einer Haarfollikelhyperplasie (einem Trichoepitheliom) anzusiedeln ist.

Literatur:

- Klingman AM, Pinkus H. The histogenesis of nevoid tumors of the skin: the folliculoma – a hair follicle tumor. Arch Dermatol 1960; 81:922-30.
- Carreras B et al., Trichofolliculoma of the eyelid. Brit J of Ophthalmol 1981; 65:214-215.
- Simpson W et al., Benign hair-follicle derived tumours in the differential diagnosis of basal-cell carcinoma of the eyelids: a clinicopathological comparison. Brit J of Ophthalmol 1989; 73:347-353.



Traumatische Avulsio Bulbi

Ingo Schmack

Kasuistik

Anamnese

Ein 25-jähriger Mann wird in den frühen Morgenstunden von seiner Frau schlafend in einem abschüssigen Strassengraben unweit seines stark beschädigten Fahrrads gefunden. Neben einzelnen Schürfwunden im Bereich des Kopfes fällt seiner Frau auf, dass das linke Auge weit aus der Augenhöhle herausragt. An den eigentlichen Unfallhergang oder -zeitpunkt kann sich der stark alkoholisierte Mann nicht erinnern. Er weiß nur, dass er mit dem Fahrrad auf dem Heimweg aus der Stadt war. Durch den verständigten Notarzt erfolgte die Einweisung in die Chirurgische Klinik des Universitätsklinikum Heidelberg.

Klinischer Befund

Bei Aufnahme betrug der Blutalkoholspiegel 2,13 ‰. In der Bildgebung (CT, MRT) des Schädels zeigte sich ein vollständig extraorbital liegender linker Bulbus ohne erkennbare muskuläre Verbindungen. Der Sehnerv wies im distalen Orbitabereich eine Kontinuitätsunterbrechung auf. Ferner fanden sich eine umschriebene sudarachnoidale Blutung im Chiasmabereich und eine Fraktur der linken Lamina papyracea. Hinweise auf thorakale oder abdominale Traumafolgen lagen nicht vor. Die ophthalmologische Untersuchung zeigte einen äußerlich intakten, vollständig prolabierte Bulbus mit Unterblutungen der Bindehaut. Die Netzhaut und Papille zeigten Anzeichen einer Ischämie. Eine Lichtscheinreaktion war bei weiter, lichtstarrer Pupille nicht auslösbar. Zusätzlich fiel eine etwa 2 cm lange durchgreifende Verletzung des medialen Oberliddrittels auf. Bei klinischem Verdacht auf eine Avulsio bulbi mit Ausriss des Nervus Optikus erfolgte innerhalb von 24 Stunden eine E nukleation des linken Auges. Intraoperativ zeigte sich, dass alle extraokularen Muskeln mit Ausnahme des M. obliquus inferior im ihrem Ansatzbereich ausgerissen waren. Bulbus und Sehnerv ließen sich nach Lösen einzelner Bindegewebsadhärenzen widerstandslos aus der Orbita entfernen. Auf die Einnäherung einer Plombe wurde aufgrund der starken Schwellung und Einblutung des intraorbitalen Gewebes verzichtet werden. Postoperativ klagte der Patient über eine Visusminderung und einen halbseitigen Gesichtsfeldausfall am ansonsten unauffälligen rechten Auge. Letzterer erwies sich perimetrisch als eine Hemianopsie nach links. Während sich der Visus in den folgenden 8 Wochen von 0,1 auf 0,5 erholte, blieb der Gesichtsfeldausfall stabil.

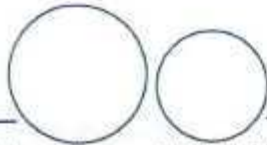
Histopathologische Befunde

Makroskopie

Zur Einsendung gelangte ein äußerlich intakter linker Bulbus (24,5x24x24 mm) mit einem adhären, 50-mm langen Sehnerv. Im Bereich der Dissektionsstelle war letzterer ausgefranst. Über eine Strecke von 26 mm (ausgehend von der Sklera) war der Sehnerv regelrecht von Dura mater, Arachnoidea und Pia mater umgeben. Im übrigen Abschnitt (24 mm) fehlte die Dura mater. Der Muskelstumpf des M. obliquus inferior maß 27 mm. Der intraokulare Befund war regelrecht und altersentsprechend. Hinweise auf intraokuläre Blutungen fanden sich nicht.

Mikroskopie

Die Venen im Bereich des Ziliarkörpers sowie die Choriokapillaris waren sichtbar gestaut. Zudem war die Nervenfaserschicht der Netzhaut und des Sehnervenkopfes verbreitert und durch zahlreiche, optisch leere Spalträume aufgelockert. Die Außensegmente der Photorezeptoren waren partiell serös abgehoben. Die übrigen intraokularen Strukturen einschließlich des Sehnerven und den angrenzenden Optikusscheiden waren regelrecht.



Universitätsaugenklinik Heidelberg

Ophthalmopathologische Diagnose

Traumatische Avulsio (Ausriss) bulbi (completa) et Evulsio (Abriss) nervi optici posteriores

Diskussion

Eine Avulsio sowie Evulsio des Auges und/oder Sehnerven sind seltene, schwerwiegende verstümmelnde Verletzungen. Je nach Ausmaß des Traumas kann man zwischen einer inkompletten (isolierte Abtrennung des Sehnervs) oder kompletten (zusätzlicher Abriss sämtlicher Augenmuskeln) Avulsio bulbi unterscheiden (1-6). Ursächlich stehen primär psychiatrische Erkrankungen im Vordergrund, welche religiös (Matthäus Kapitel 5, Vers 29: „Wenn aber Dein rechtes Auge Dich ärgert, so reiß es aus und wirf es von Dir. Denn es ist Dir nütze, dass eines Deiner Glieder umkomme und nicht Dein ganzer Leib in die Hölle geworfen werde.“) oder sexuell (Selbstkastration, autoerotische oder homosexuelle Gefühle) überlagert sein können (7,8). Berühmte Beispiele aus der Geschichte bilden die drei Schutzheiligen St. Lucia von Syrakus, St. Medana aus Irland und St. Triduana aus Schottland. Traumatische Ereignisse wie Verkehrs- und Sportunfälle oder Verletzungen im häuslichen Umfeld sowie Gewaltdelikte sind dahingegen selten (3-6,9,10). Prädispositionsstellen für eine Ab- bzw. Durchtrennung des Sehnerven bilden der Übertritt des Sehnerven von der Orbita in den Canalis opticus (55%), das vordere Chiasma opticum (3%) und die Lamina cribrosa (11%) (7,10). Der genaue Lokalisation hängt im Wesentlichen vom Patientenkollektiv und Unfallhergang ab (2,7). Als Pathomechanismen kommen jegliche Formen direkter oder indirekter Gewalteinwirkung auf das Auge und die Orbita in Betracht. Abrupte intraokulare Drucksteigerungen oder Rotationsbewegungen mit extremer Abduktion des Bulbus verursachen häufig einen Abriss des Sehnervs im Bereich der Lamina cribrosa. Plötzliche, in longitudinaler Richtung einwirkende Zug- und Scherkräfte, wie bei unserem Patienten (eingedrungener Bremshebel) führen demgegenüber bevorzugt zu einem Ausriss des Sehnerven am Übergang zum Canalis opticus oder in der prächiasmalen Region (1,4,10). In der Folge kommt es aufgrund kreuzender Sehnervenfaserbündel (vorderes von Willebrand Knie) nicht selten zu sektoriellen oder halbseitigen kontralateralen Gesichtsfeldausfällen, die mit einer temporären oder permanenten Visusminderung einhergehen können (3,4,6,10). Zusätzlich kann es subarachnoidalen Blutungen, Hypophysenschädigungen oder Liquorausstritten kommen. Intraokular wurden zudem Blutungen entlang der Papille, Netzhautrisse oder -ablösungen beschrieben (1,2,5,10).

Literatur

1. Pillai S, Mahmood MA, Limaye SR. Complete evulsion of the globe and optic nerve. Br J Ophthalmol 1987; 71:69-72.
2. Lang GK, Bialasiewicz AA, Röhr WD. Beidseitige traumatische Avulsio bulbi. Klin Monatsbl Augenheilkd 1991; 198:112-116.
3. Parmar B, Edmunds B, Plant G. Traumatic enucleation with chiasmal damage: magnetic resonance image findings and response to steroids. Br J Ophthalmol 2002; 86:1317-1318
4. Morris WR, Osborn FD, Fleming JC. Traumatic evulsion of the globe. Ophthal Plast Reconstruct Surg 2002; 18:261-267.
5. Rohrbach JM, Süßkind D, Reinthal E, Weidle EG, Necker HP. Loses Auge. Ophthalmologie 2009; 106:551-553.
6. Straßburger P, Váradí G. Traumatische Enukektion. Unfall oder Selbstverletzung. Ophthalmologie 2013; 110:451-454.
7. Krauss HR, Yee RD, Foos RY. Autoenukektion. Surv Ophthalmol 1984; 29:179-187
8. Patton N. Self-inflicted eye injuries: a review. Eye 2004; 18:867-872.
9. Tillmann W. Luxatio und Avulsio bulbi durch Verkehrsunfälle. Klin Monatsbl Augenheilkd 1976; 169:358-362.
10. Arkin MS, Rubin PAD, Bilyk JR, Buchbinder B. Anterior chiasmal optic nerve avulsion. Am J Neurorad 1996; 17:1777-1781.

XLI. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP) in Bonn: 18.-19.10.2013

Elisabeth Graeff
Universitätsaugenklinik Basel
Mittlere Str. 91
4031 Basel
elisabeth.graeff@usb.ch

Programm-Nr.: 38

Fallnummer: O2013.240
Verteiltes Material: 1 Histologischer Schnitt (HE)

Unklare bilaterale Hornhauttrübung mit Staphylombildung bei einem 6 jährigen Mädchen aus Timor Leste

Klinik:

Während meines Aufenthaltes in Timor Leste im Dezember 2012 wurde mir ein 6 jähriges Mädchen mit unklarer Hornhauttrübung links mehr als rechts, sowie mit einem deutlich ausgeprägtem cornealem Staphylom links, mit der Frage nach einer therapeutischen Option vorgestellt.

Anamnestisch konnten leider nur wenige Informationen gewonnen werden. Das Mädchen habe im Alter von 2 Jahren Veränderungen der Augen gezeigt. Einhergehend mit einer weisslichen Verfärbung der Hornhaut fiel eine progrediente Sehstörung auf.

Allgemeinmedizinisch sind keine Erkrankungen bekannt, kein Gewichtsverlust oder Minderung des Allgemeinzustandes. Angaben zum Verlauf der Schwangerschaft fehlen ebenfalls. Eine komplette Untersuchung des Kindes lehnte die Familie ab. Genetische Untersuchungen sind aufgrund der fehlenden Mittel in Timor Leste nicht möglich.

Der Visus rechts betrug Lichtschein, das linke Auge war amaurotisch. Der Augendruck war aufgrund der cornealen Konfiguration nur palpatorisch messbar, zeigte sich jedoch seitengleich normwertig tonisiert.

Bei der Untersuchung des vorderen Bulbusabschnittes zeigte sich rechtsseitig eine zentral stark weiss getrübe Cornea mit klarem Randsaum, linksseitig ein deutlich ausgeprägtes corneales Staphylom mit zentral betonter weissbraunmarmorierter Trübung und oberflächlicher Vaskularisation.

Eine weiterführende Diagnostik der Kammerwinkel, der Fundi mittels Kontaktglas, Sonographie oder Visante OCT war aufgrund eingeschränkter Ressourcen in Timor Leste nicht durchführbar.

Aufgrund der Funktionslosigkeit des Auges mit potentieller Infektionsgefahr bei fehlendem Lidschluss links wurde eine den Verhältnissen entsprechend eine einfache Eviszeratio mit Prothesenversorgung.

Die Operation erfolgte in ITN und antibiotischer Systemtherapie. Der peri- sowie postoperative Verlauf stellte sich komplikationslos dar. Eine Prothese wurde rasch, bei fehlendem Expander/ Illigschale eingesetzt. Eine persönlich angepasste Prothese erhält die Patientin möglicherweise im Verlauf.

Das gewonnene Material wurde in der Schweiz histologisch aufgearbeitet und beurteilt.

Histopathologischer Befund:

Histologisch liegen Schnitte durch die vorderen Bulbusabschnitte bis auf Höhe des Ziliarkörpers vor. Die noch vorhandene Conjunctiva bulbi wird von einem mehrschichtigen orthokeratotisch verhornenden Plattenepithel bedeckt. Die Substantia propria ist eingeblutet und leichtgradig chronisch entzündlich infiltriert. Auf der Hornhautoberfläche liegt ein unterschiedlich dickes, leicht hyperkeratotisch verhornendes Plattenepithel vor. Von der Peripherie zieht ein subepithelialer, vaskularisierter Bindegewebspannus bis zum Zentrum der Hornhaut. Von der Bowman-Lamelle sind nur noch Bruchstücke übriggeblieben. Das nach aussen gewölbte Hornhautstroma ist massiv verdickt. Es fällt eine ausgeprägte Bindegewebsvermehrung mit unregelmässig geschichteten Kollagenlamellen auf. Dazwischen lassen sich einzelne Blutgefässe und Entzündungszellen finden. Von der Descemet'schen Membran sieht man nur noch Reste in der Hornhautperipherie. Zentral bis zum Kammerwinkel ist das Irisgewebe total an die Hornhaurückfläche und an die restliche Descemet'sche Membran synechiert. Der Kammerwinkel scheint total verschlossen. Auf einer Seite findet man noch Anschnitte durch einen stark pigmentierten Ziliarkörper mit feinen kindlichen Ziliarzotten. Die Linse ist stellenweise artifiziell zerstört und subluxiert. Auf der Vorderseite findet man eine fokale Synechierung mit Iris-Pigmentblatt. Die Reste der Linsenkapsel erscheinen regelrecht. Ebenfalls ist das Linsenepithel normal angelegt.

Diagnose:

Der vorliegende Befund kann mit einer Peters-Anomalie in Verbindung gebracht werden. Zudem liegt eine ausgeprägte intrakorneale Keloidbildung bei einem kornealen Staphylokom vor.

Kommentar:

In dem hier vorliegenden Fall handelt es sich am wahrscheinlichsten um eine bilaterale Peters-Anomalie ohne eindeutig sichtbare Allgemeinpathologien, die für ein Plus Syndrom sprechen. Wie in der Literatur bekannt sind die zentralen Hornhauttrübungen unterschiedlich intensiv ausgeprägt. Dies liegt in unserem Fall eindeutig vor. Zudem sind auch hintere Synechien unterschiedlich stark ausgeprägt. Ohne Beteiligung der Linse wie in unserem Fall handelt es sich um eine Peters Anomalie Typ I, bei einer zusätzlichen Synechierung der Linsenvorderfläche zur Hornhaut liegt ein Typ II vor.

Je nach Literaturangabe wird ein bilaterales Auftreten der Erkrankung in bis zu 67,2% dokumentiert. Einhergehend damit sind ebenfalls vermehrt auftretende

systemische Malformationen (71,8%) beschrieben worden. Auffällige zusätzliche Zeichen eines Plus Syndroms fiel in unserem Fall nicht auf.

Zusätzlich zur Peters Anomalie wird bei unserem Fall ein ausgeprägtes Staphylom mit unüblicher Verdickung des Hornhautstromas im Sinne einer Keloidbildung beobachtet. Diese ist geprägt von einer Vermehrung der Fibroblasten in ungeordneten Kollagenlamellen.

Eine solche Konstellation, wie im hier vorliegenden Fall, wurde weltweit bisher nur selten beschrieben. P. Eberwein et al. berichteten über einen ähnlichen Fall und fanden ebenfalls ungeordnete Kollagenlamellen als histologisches Korrelat zur Klinik. Sie gingen ebenfalls von einer fehlerhaft gesteuerten Fibroblastenaktivierung aus. Wieweit das fehlende Hornhautendothel – wie auch in unserem Fall - zu einer zusätzlichen Hornhauttrübung führt ist schwierig abzuschätzen.

Corneale Keloidbildungen kommen sehr selten vor und sind daher auch in der Literatur selten beschrieben. Werden sie beobachtet sind sie meist als Folge einer starken Entzündung oder eines nicht penetrierendem oder penetrierenden cornealen Traumas entstanden. Als primäre Erscheinung werden sie im Zusammenhang mit dem Lowe's Syndrom beschrieben. Einzelne Fallberichte existieren auch im Zusammenhang mit einem Rubinstein Taybi Syndrom, Röteln, Pocken sowie der Peters Anomalie.

Klinisch erscheint das corneale Keloid meist als hervorstehende weiss-gräuliche Masse mit oder ohne Vaskularisation. Es kann wie in unserem Fall das komplette Stroma einnehmen oder auch nur fokal als Knoten auftreten.

Differentialdiagnostisch zu cornealen Malformationen konnte klinisch ein malignes Geschehen vor Ort nicht ausgeschlossen werden. Daher wäre eine Enukleation des linken Auges mit pathologischer Aufarbeitung das bessere Vorgehen gewesen. Aus Mangel an ausgebildeten Operateuren, eingeschränkter technischer sowie diagnostischer Ressourcen, wurde bei dem Kinde eine einfache Eviszeratio durchgeführt. Beim rechten Auge müsste jetzt nach den jetzigen histologischen Resultaten eine perforierende Keratoplastik vorgenommen werden. Dieses ist jedoch zum aktuellen Zeitpunkt in Timor Leste nicht möglich.

Literatur:

1. P. Eberwein et. al. Ausgeprägte intrakorneale Keloidbildung bei Peters-Plus-Syndrom und bei einer Maximalvariante der Peters-Anomalie. Ophthalmologie 2010, 107:178-181.
2. Jack J. Kanski. Klinische Ophthalmologie, Lehrbuch und Atlas, Urban und Fischer Verlag, 6. Auflage 2008, 77
3. R. Bhandari et al. Peters anomaly: review of the literature. Cornea 2011, 30(8):939-944.
4. Yousef YA, Finger PT. Squamous Carcinoma and Dysplasia of the Conjunctiva and Cornea. An Analysis of 101 Cases. Ophthalmology 2012, 119:233-240.
5. J.-S. Song et. al. A case of Congenital Corneal Keloid. Korean J Ophthalmol. 2005 Jun; 19(2):156-9.