

XXXXV. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen

Greifswald, 20./21. Oktober 2017

Kristina Schölles

Klinik für Augenheilkunde,

Universitätsklinikum Freiburg

Killianstrasse 5, 79106 Freiburg

Tel. 0761-270-40010, Fax: 0761-270-40750

kristina.schoelles@uniklinik-freiburg.de

Digitale Scans der Schnitte: www.pathofro.de

Benutzername: DOP2017

Passwort: Greifswald2017

Ordner Schölles

Iatrogenes Granulom

Vorgeschichte

Eine 65-jährige Patientin war bereits seit 2007 aufgrund eines beidseitigen PEX-Glaukoms in unserer Klinik in Behandlung. Am rechten Auge zeigte sich seit 2014 ein beginnender Gesichtsfeldschaden. Bei erhöhter Tensiolange rechts trotz dreifacher drucksenkender Lokalthherapie wurde 2014 damit begonnen den Augeninnendruck operativ zu senken. Zunächst wurde eine selektive Lasertrabekuloplastik durchgeführt (05/2014). Bei ausbleibendem Effekt folgte eine Trabektom-Operation (09/2014), dann eine Phakoemulsifikation mit Hinterkammerlinsenimplantation (11/2014) und schließlich im Februar 2015 eine CyPass®-Implantation. Im Anschluss waren dennoch eine Trabekulektomie und schließlich eine Zyklphotokoagulation nötig. Es zeigten sich bei der Patientin am rechten Auge immer wieder rezidivierende Augeninnendruckanstiege bis 50 mmHg trotz der zahlreichen Glaukom-Operationen. Ab 2016 war zudem ein chronischer Reizzustand vorhanden. Der Visus lag bei 0,4 rechts, was durch ein postoperativ aufgetretenes Makulaödem mitbedingt war, sowie 1,0 links. Zwischen den vereinzelt Druckspitzen lag der Augeninnendruck im normotonen Bereich. Aufgrund des Reizzustands wurde differentialdiagnostisch an uveitisch bzw. viral bedingte Druckanstiege wie ein Posner-Schlossmann-Syndrom gedacht, was jedoch durch eine negative Vorderkammerprobe nicht bestätigt werden konnte. Daraufhin wurde das CyPass®-Implantat -19 Monate nach Implantation explantiert, da nun die Vermutung nahe lag, dass der chronische Reizzustand auf das Implantat zurückzuführen war. Bei dem CyPass® handelt es sich um einen ca. 6 mm langen fenestrierten Microstent aus biologisch verträglichem Polyimid-Kunststoff (*CyPass® Micro-Stent | Myalcon.com*). Nach Insertion in den Supraziliarraum über einen Clear-cornea-Zugang wird der uveosklerale Abfluss des Kammerwassers ermöglicht. Der CyPass® gehört zusammen mit dem iStent® zu den supra-choroidalen Stents der minimal-invasiven Glaukomchirurgie.

Histologischer Befund

Histologienummer 161458

Makroskopischer Befund: Es zeigt sich ein 10 x 0,5 mm messendes röhrenförmiges gelbliches Kunststoffmaterial mit zentraler länglicher Öffnung und mehreren seitlichen Öffnungen.

Mikroskopischer Befund: In der HE-Färbung zeigt sich auf der Oberfläche des länglichen Fremdkörpers eine flache Schicht von Bindegewebe. Alle Lumina und Öffnungen sind von granulomatösem, riesenzellhaltigem Entzündungsmaterial und reaktivem Bindegewebe gefüllt. In der immunhistochemischen Färbung mit Antikörper gegen Vimentin sind im reaktiven Bindegewebe zahlreiche Vimentin-positive Fibrozyten um und im Stent zu sehen. In der Färbung mit Antikörper gegen CD68 sind positiv angefärbte Makrophagen und Riesenzellen um und im Stent zu sehen. In der S100-Färbung, wo neuroektodermale Zellen angefärbt werden, zeigen sich ebenso viele positive Zellen um und etwas weniger im Stent. Diese pigmentierten Zellen mit Dendriten sind S100- und Melan A-positiv sowie CD68-negativ. Es ist davon auszugehen, dass es sich hierbei um Melanozyten handelt, die möglicherweise von der benachbarten Iris in den Bereich des Stents gewandert sind. Zusammenfassend zeigen sich in den Färbungen Vimentin, CD68, S100 und Melan A positive Zellen, wohingegen keine der Zellen Cytokeratin-positiv sind. Somit ist davon auszugehen, dass sich trotz der zahlreichen Voroperationen kein implantiertes Epithel im Bereich des Stents befand.

Histologische Diagnose

Fremdkörpergranulom um und im CyPass®-Implantat.

Diskussion

In zwei Studien aus Deutschland wurde eine CyPass®-Implantation in Kombination mit einer Katarakt-Operation durchgeführt (Hoeh et al.; Höh et al.). In der Studie von 2014 werden 5 Fälle von 136 Studienaugen mit postoperativer Entzündung über 1 Monat nach Operation beschrieben, wobei diese nicht näher bezeichnet wird und auch in Zusammenhang mit der Katarakt-Operation stehen könnte. An weiteren unerwünschten Nebenwirkungen werden v.a. Hypotonie (15,4%) und Verstopfung des CyPass® durch überwachsendes Irisgewebe (8,8%) genannt. In der Studie von 2016 wird bei gleichem Studienaufbau in den 1-Jahresdaten bei 167 Augen von keiner länger anhaltenden Entzündung berichtet. Eine weitere Studie von 2015, in der eine alleinige CyPass®-Implantation durchgeführt wurde, zeigt in den 1-Jahres-Daten keine entzündliche Reaktion (García-Feijoo et al.). Auch bei weiteren Implantaten der minimal invasiven Glaukomchirurgie (wie iStent®, Hydrus™, XEN®, InnFocus MicroShunt®) wurde bisher kein Fremdkörpergranulom beschrieben (Ansari). In einer Studie, die die Biokompatibilität des Kunststoffmaterial Polyimid untersuchte, zeigte sich nach subkutaner Implantation einer Hydrogel-ummantelten Polyimidmembran bei Mäusen zwar eine insgesamt gute Immunakzeptanz, allerdings bildeten sich nach 4 und 9 Wochen Bereiche von Fremdkörpergranulomen um die Membran herum (Sirova et al.).

Zusammenfassend wurde laut unserer Literaturrecherche in der bisherigen Nachbeobachtungszeit von maximal zwei Jahren nach CyPass®-Implantation keine Fremdkörperreaktion beschrieben. Polyimid zeigt zwar eine relativ gute Biokompatibilität und Immunakzeptanz, eine mögliche Fremdkörpergranulombildung ist jedoch bereits in der Literatur im Tierversuch beschrieben. Wir konnten durch die histologische Untersuchung erstmalig ein intraokulares Fremdkörpergranulom 19 Monate nach CyPass®-Implantation feststellen.

Literatur

- Ansari, Ejaz. "An Update on Implants for Minimally Invasive Glaucoma Surgery (MIGS)." *Ophthalmology and Therapy*, July 2017. *PubMed*, doi:10.1007/s40123-017-0098-2.
- CyPass® Micro-Stent | Myalcon.com. <https://www.myalconstore.com/glaucoma-surgery/cypass-micro-stent/>. Accessed 14 Oct. 2017.
- García-Feijoo, Julian, et al. "Supraciliary Micro-Stent Implantation for Open-Angle Glaucoma Failing Topical Therapy: 1-Year Results of a Multicenter Study." *American Journal of Ophthalmology*, vol. 159, no. 6, June 2015, pp. 1075–81.e1. *PubMed*, doi:10.1016/j.ajo.2015.02.018.
- Hoeh, Helmut, et al. "Initial Clinical Experience With the CyPass Micro-Stent: Safety and Surgical Outcomes of a Novel Supraciliary Microstent." *Journal of Glaucoma*, vol. 25, no. 1, Jan. 2016, pp. 106–12. *PubMed*, doi:10.1097/IJG.0000000000000134.
- Höh, H., et al. "Two-Year Clinical Experience with the CyPass Micro-Stent: Safety and Surgical Outcomes of a Novel Supraciliary Micro-Stent." *Klinische Monatsblätter Fur Augenheilkunde*, vol. 231, no. 4, Apr. 2014, pp. 377–81. *PubMed*, doi:10.1055/s-0034-1368214.
- Sirova, Milada, et al. "Immunocompatibility Evaluation of Hydrogel-Coated Polyimide Implants for Applications in Regenerative Medicine." *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*, vol. 102, no. 6, June 2014, pp. 1982–90. *PubMed*, doi:10.1002/jbm.a.34873.

Greifswald, 21./22. Oktober 2017

Philipp L. Müller
Univ.-Augenklinik Bonn
D-53127 Bonn

Tagungsprogramm Nr. 3
Patient: männlich, geb. 1936
Histologie-Nr. 16-586/-587

Eine unerwartete Entdeckung

Vorgeschichte

Ein 80-jähriger Patient wurde uns erstmals im November 2016 mit einem Bindehauttumor am medialen rechten Unterlid in die Sprechstunde überwiesen. Anamnestisch habe 3 Monate zuvor eine nasale Bindehautrötung bestanden, die mit einer antibiotischen Salbe erfolglos therapiert wurde. Seit 2 Monaten bestehe nun der Tumor, der ein leichtes Druckgefühl und Epiphora verursache. Eine Sehveränderung oder Schmerzen wurden verneint. Eine Größenänderung wurde nicht beobachtet. In der sonstigen ophthalmologischen Anamnese fand sich lediglich eine beidseitige Katarakt-Operation 2008. Allgemein-anamnestisch waren ein medikamentös eingestellter Diabetes mellitus Typ 2 sowie eine Hypercholesterinämie bekannt.

Es zeigte sich medial an der palpebralen Konjunktiva des rechten Unterlids ohne direkte Verbindung zum Punctum lacrimale ein schmerzloser, ca. 0,6 cm großer, rosa-weißlicher, gestielter Bindehauttumor mit glatter Oberfläche. Die sonstige Lidstruktur und -stellung war unauffällig. Der Fernvisus betrug rechts 0,8 und links 0,9 bei sonst regelrechtem altersentsprechenden Augenbefund beidseits. Wir stellten bei Verdacht auf ein pyogenes Granulom unklarer Genese mit subjektiven Beschwerden die Indikation zur chirurgischen Entfernung. Dabei wurde der Bindehauttumor an der Basis abgetragen (16-586), sowie Gewebe aus der polypös erscheinenden benachbarten Bindehaut entnommen (16-587).

Histopathologischer Befund

Makroskopie

16-586 (*Gestielter Tumor*):

Schleimhautpräparat (6x3x3mm) mit matter Oberfläche und gelblich-weißer unregelmäßiger Basis. Im Zentrum finden sich feine, schwarze Haar-ähnliche Fremdkörper

16-587 (*Basisnahe Resektion*):

Zwei weißliche, hämorrhagische Gewebsfragmente (2x1x1mm und 3x2x2mm).

Mikroskopie

16-586 (*Gestielter Tumor*):

Es findet sich lockeres Bindegewebe mit einem diffusen, plasmazellreichen Entzündungsinfiltrat und zahlreichen Kapillaren ohne eigentlichen epithelialen Überzug. In der Tiefe zeigen sich eine histiozytäre Fremdkörperreaktion mit zahlreichen Fremdkörperriesenzellen, optisch leere Hohlräumen und doppelbrechendes Fremdmaterial. Unmittelbar an der Basis erkennt man einen kleinen Fokus einer pleomorphzelligen Plattenepithelproliferation.

16-587 (*Basisnahe Resektion*):

Es zeigen sich Bindehautfragmente mit weiteren Anteilen der Plattenepithelproliferation mit hyperplastischen und dysplastischen (teils mehrkernigen) Epithelzellen sowie Dyskeratosen, die in Form kleiner Zellverbände infiltrativ in das angrenzende Stroma wachsen. Weiter zeigen sich eine gesteigerte mitotische Aktivität, ein begleitendes Entzündungsinfiltrat und einzelne Hornperlen. Eine Abgrenzung zur Tiefe ist nicht möglich.

Immunhistochemie

16-586 (*Gestielter Tumor*):

Immunhistochemisch zeigen sich die Zellen im Bereich des Fremdmaterials positiv auf CD68 (Makrophagen). Dieser Bereich reagiert auch positiv in der Berliner Blau Färbung. An der Basis sind etliche CKpan-positive Zellaggregate zu erkennen.

16-587 (*Basisnahe Resektion*):

Ki-67 wird in zahlreichen Epithelzellen exprimiert.

Diagnose: Infiltrativ wachsendes, mittelgradig differenziertes Plattenepithelkarzinom mit pyogenem Granulom.

Weiterer Verlauf

Aufgrund der Malignität des Befundes und der unklaren Abgrenzbarkeit wurde eine keilförmige Nachexzision vom medialen Unterlid sowie angrenzendes Gewebe entnommen. In der mikroskopischen Begutachtung zeigte sich der plattenepitheliale

Tumor in toto exziiert. Das Staging mittels Ultraschall ergab unauffällige Lymphknoten im Kopf- und Halsbereich ohne Hinweis auf Malignität oder Metastasen, so dass ein Tumorstadium pT1 LO V0 R0 mit Malignitätsgrad G2 als finale Diagnose gestellt wurde. Bei Wiedervorstellung nach 1 und 6 Monaten zeigte sich ein regelrechter postoperativer Befund ohne Anhalt für ein Lokalrezidiv.

Diskussion

Aus dem konjunktivalen Plattenepithel kann eine Vielfalt an neoplastische Veränderungen (von präkanzerösen epithelialen Dysplasien über das Carcinoma in situ bis hin zum invasiven Plattenepithelkarzinom) entstehen, die unter dem Oberbegriff „Ocular surface squamous neoplasia (OSSN)“ zusammengefasst werden.^{1,2} 1860 beschrieb Albrecht von Graefe ein Epitheliom der Bindehaut, was heute als Erstbeschreibung des Plattenepithelkarzinom gewertet wird.³

Die jährliche Inzidenz der invasiven Plattenepithelkarzinome zeigt mit weltweit 0,02 – 3,5 / 100000 ein starkes Nord-Süd-Gefälle, wobei hellhäutige Männer ein höheres Erkrankungsrisiko haben.^{1,2,4,5} Es wird als der häufigste maligne Tumor der Augenoberfläche bzw. als der dritthäufigste maligne Augentumor nach dem Melanom und dem Lymphom gewertet.^{1,4,6} Das mittlere Erkrankungsalter liegt in der 6.-7. Lebensdekade.^{1,4,5}

Als wichtigster Risikofaktor wird UV-B Strahlung (insbesondere im jungen Alter von 0-7 Jahren) betrachtet.^{1,2,7} Die Infektion mit HPV, insbesondere der Serotypen 16 und 18, wird als Cofaktor mit dem konjunktivalen Plattenepithelkarzinom in Verbindung gebracht.^{1,2,7} Immundefekte bzw. Immunsuppression erhöht das Risiko für ein invasives konjunktivales Plattenepithelkarzinom.^{2,7} Als weitere Risikofaktoren werden außerdem Infektionen mit HSV, Traumen, Zigarettenrauch, Vitamin-A-Mangel und Xeroderma pigmentosum angesehen.^{1,2,7}

Die häufigste Lokalisation ist die exponierte bulbäre Konjunktiva innerhalb der Lidspalte.¹ Die Lokalisation an der palpebralen Konjunktiva, wie im hier beschriebenen Fall, ist eher selten.¹ Der Tumor zeigt sich meist solitär, breitbasig, scharf begrenzt, wenig prominent und rötlich bis gräulich. Häufig sind prominente Tumorgefäße sichtbar. Noduläres, flaches oder auch diffuses Wachstum sind beschrieben worden.^{1,2} Eine Assoziation mit einem pyogenen Granulom ist (im Gegensatz zur Assoziation mit einem Pterygium oder einer Pinguecula) bisher noch (fast) nicht beschrieben worden.¹ Hinsichtlich der Symptomatik berichten Patienten in der Regel lediglich über eine Wochen bis Monate andauernde Bindehautrötung mit leichtem Fremdkörpergefühl.¹

Als Differentialdiagnosen kommen u.a. Pterygium, Nävus, Lymphom und Talgdrüsenkarzinom in Frage.^{1,6} Das Grading richtet sich nach der Morphologie der neoplastischen epithelialen Zellen, die ein pleomorphes Erscheinungsbild mit prominenten Nukleoli, Hyperchromasie, erhöhten Mitoseraten und teilweise Parakeratosen, Zysten und Riesenzellen zeigen können.² Zu den aggressiven Subtypen gehören die mukoeidermoide Variante, wo muzinbildende Zellen darstellbar sind (PAS, Alzianblau), und die Spindelzellvariante.¹ Ein Staging erfolgt meist nach der TNM-Einteilung. Da eine Metastasierung in der Regel lymphogen erfolgt, sollte immer eine Untersuchung der Kopf- und Halslymphknoten erfolgen.⁵

Die Therapie der Wahl ist die komplette Exzision mittels no-touch Technik in toto mit 2-3 mm Sicherheitsabstand, um eine intraoperative Dissemination zu vermeiden.^{1,6} Eine histologische Beurteilung der Schnittränder ist notwendig, da eine inkomplette Resektion die lokale Rezidivrate deutlich erhöht.⁵ Eine intraokulare Infiltration bzw. ein orbitales Wachstum macht eine Enukleation bzw. Exenteration notwendig.⁶ Falls sich dysplastische Zellen auch entfernt vom Primärtumor zeigen, wird eine zusätzlich adjuvante oder intraoperative Therapie mit z.B. topischem Mitomycin C oder Kryotherapie diskutiert.^{1,6} Eine Strahlentherapie mittels Brachytherapie oder Gamma-Strahlung wird meist nur bei sehr ausgedehnten Befunden oder schlechtem Allgemeinzustand des Patienten eingesetzt.^{1,6}

Die variable lokale Rezidivrate (4,5% bis >60%) zeigt eine klare Korrelation mit dem TNM-Stadium und der Beurteilung der Resektionsränder.^{2,5} Da größere Ausbreitungen durch das langsame Wachstum eher selten sind ($\geq T3$ in lediglich 1-13% der Fälle), werden konjunktivale Plattenepithelkarzinome als niedriggradig maligne betrachtet.¹ Entsprechend sind lokale und Fernmetastasen sehr selten.^{1,5} Bisher sind weltweit nur neun assoziierte Todesfälle berichtet worden.¹ Jedoch gilt zu beachten, dass bis zu 13-20% der Patienten mit konjunktivalem Plattenepithelkarzinom einen weiteren unabhängigen extraokularen Tumor entwickeln.²

Literatur

1. Lee GA, Hirst LW. Ocular surface squamous neoplasia. *Surv Ophthalmol.* 1995;39(6):429-50. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7660300>. Accessed July 19, 2017.
2. Rohrbach JM. Plattenepithelkarzinom. In: Rohrbach JM, Lieb WE, eds. *Tumore Des Auges Und Seiner Adnexe*. Stuttgart: F. K. SchattauerVerlagsgesellschaft mbH; 1998:74-77.
3. Duke-Elder S, Leigh AG. Diseases of the Outer Eye. Part 2. In: Duke-Elder S, ed. *Systems of Ophthalmology*. 7th ed. St. Louis: C. V. Mosby; 1985:1165-1175.
4. Yang J, Foster CS. Squamous cell carcinoma of the conjunctiva. *Int Ophthalmol Clin.* 1997;37(4):73-85. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9429933>. Accessed July 19, 2017.
5. Yousef YA, Finger PT. Squamous carcinoma and dysplasia of the conjunctiva and cornea: an analysis of 101 cases. *Ophthalmology.* 2012;119(2):233-40. doi:10.1016/j.ophtha.2011.08.005.
6. Shields CL, Shields JA. Tumors of the conjunctiva and cornea. *Surv Ophthalmol.* 2004;49(1):3-24. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14711437>. Accessed July 19, 2017.
7. Gichuhi S, Ohnuma S, Sagoo MS, Burton MJ. Pathophysiology of ocular surface squamous neoplasia. *Exp Eye Res.* 2014;129:172-182. doi:10.1016/j.exer.2014.10.015.



45. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen
21. Oktober 2017, Greifswald
Max Loidl

Fall Nr. 4
Patient: m, *1970

Geschwulst der Tränendrüse

Anamnese

Ein 47-jähriger Patient stellt sich in unserer Klinik zur Mitbeurteilung eines Tumors des linken Oberlides vor. Der Patient berichtet, die Lidveränderung bestehe seit 3-4 Monaten und sei seither größenprogredient. Eine Voroperation oder eine Verletzung der Lider verneint er. Bei der Allgemeinanamnese gibt der Patient einen arteriellen Hypertonus sowie einen erlittenen Myokardinfarkt 2012 und 2017 an.

Klinischer Befund

Der bestkorrigierte Visus ist am betroffenen Auge auf 0,5 reduziert, am Partnerauge 0,8. Die Motilität ist beidseits frei. Kernspintomographisch zeigt sich eine 13 x 18 x 13 mm große Raumforderung der rechten Glandula lacrimalis mit Vorwölbung des Oberlides. Der Tumor weist eine starke, inhomogene Kontrastmittelanreicherung auf und ist auf einer Strecke von 10 mm an den Bulbus angrenzend. Es liegt keine Infiltration in Bulbus, retrobulbären Raum und umgebende knöcherne Strukturen vor. Die linke Tränendrüse ist unauffällig. Wir führten eine transkonjunktivale Exzision in lokaler Anästhesie durch. Ziel war es den Tumor vollständig zu entfernen. Der postoperative Verlauf war komplikationslos. Das gewonnene Material wurde histopathologisch untersucht.

Histologischer Befund

Makroskopischer Befund: 1,8 g schweres, 1,7 x 1,4 x 1,3 cm messendes, zart umkapseltes Gewebestück. Die Schnittflächen liegen grau-gelb elastisch vor.

Mikroskopischer Befund: Es zeigt sich atrophisches Drüsengewebe der Glandula lacrimalis mit ausgeprägter periduktaler Fibrose und Hyalinose. Davon grenzt sich nach zentral ein zellreiches spindelzellig und teils faszikulär aufgebautes kollagenreiches Tumorgewebe ab (Abb.1). Teilweise lassen sich vereinzelt Mitosen erkennen. Histochemisch stellen sich die Tumorzellen negativ für eine PAS-Färbung sowie eine Kongofärbung dar. Zur Tumortypisierung wurden immunhistologische Untersuchungen durchgeführt. Immunhistochemisch stellen sich die Tumorzellen für S100, Desmin, Caldesmon, Myogenin, CD31, CD117 und DOG-1 negativ dar. Eine Anfärbung des Tumorgewebes mit Antikörpern gegen CD34 und CD99 ist positiv (Abb. 2,3). Zur Bestimmung der Proliferationsrate wird eine Ki67 Färbung durchgeführt (Abb.4). Nur 5 % der Zellen sind MIB-1 positiv. Zum Ausschluss eines synovialen Sarkoms wird eine Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung durchgeführt. Bei dieser zweifach farbmarkierten Sonderkombination für die SS18-Region (18q11.2) gilt ein Schwellenwert von 15%. Nach Auszählen von 50 Tumorzellen zeigten 97% eine normale Konstellation, 3% eine diagnostische Konstellation. Somit liegt kein Hinweis auf ein monophasisches synoviales Sarkom vor.

Diagnose/ Diskussion

Der Tumor zeigt sich auf den vorliegenden Präparaten vollständig reseziert. Der spindelzellige Aufbau, die Expression von CD34 und CD99 zusammen mit einer geringen Mitoserate von 5% und die immunhistochemischen sowie molekularpathologischen Ergebnissen passen zu dem Profil eines solitär fibrösen Tumors der Tränendrüse (SFT). Die stark inhomogene Kontrastmittelanreicherung des Tumors komplettiert die Diagnosestellung. Ein synoviales Sarkom, eine neurogene Differenzierung, ein Angiosarkom sowie eine aggressive Fibromatose, genauso wie ein GIST und ein Lipom muss

immunhistochemisch ausgeschlossen werden. Weitere wichtige Differentialdiagnosen stellen Orbitatumore wie das Neurinom oder das pleomorphe Adenom, aber auch seltene vaskuläre Tumore wie das kavernöse Hämangiom dar. Der SFT ist ein sehr seltener mesenchymalen Tumor mit einer Inzidenz von 3 Fällen auf 100.000 Patienten [1,2]. Der SFT wurde zunächst an der Pleura beschrieben, kommt aber auch in Retroperitoneum, Lunge, Leber und respiratorischem Trakt einschließlich Nase und Nasennebenhöhlen sowie im Perikard vor [3]. Der Tumor manifestiert sich als eher langsam und verdrängend wachsend. Eine vollständige Tumorentfernung ist die Therapie der Wahl. [4,5]

Meist zeigt sich ein benignes Verhalten, in seltenen und durch das histologische Bild im Allgemeinen nicht voraussagbaren Fällen sind Rezidive und insbesondere Metastasen möglich. Somit haben SFT im Weichgewebe eine intermediäre Malignität [5,6]. Eine Kontrolle während der ersten 2 Jahre sollte 3- bis 6-monatlich, dann 1x jährlich erfolgen. Bei Verdacht auf ein malignes histologisches Erscheinungsbild sollte diese Kontrolle auch mittels MRT [1] erfolgen und ein Radioonkologe involviert werden. Für die Diagnosestellung ist die Zusammenarbeit mit einem Immunhistologischen Labor erforderlich. Die Diagnose SFT der Orbita wird praktisch nie klinisch, sondern nur histologisch gestellt [7]

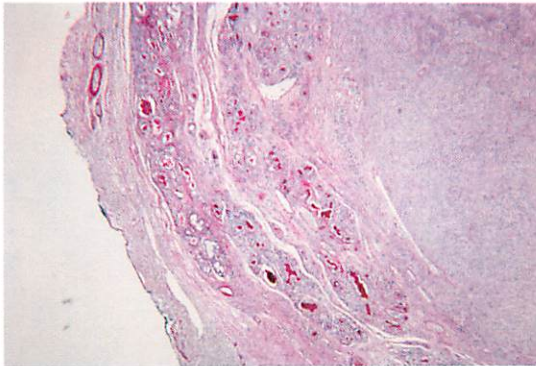


Abbildung 2: Histopathologie PAS, 40x

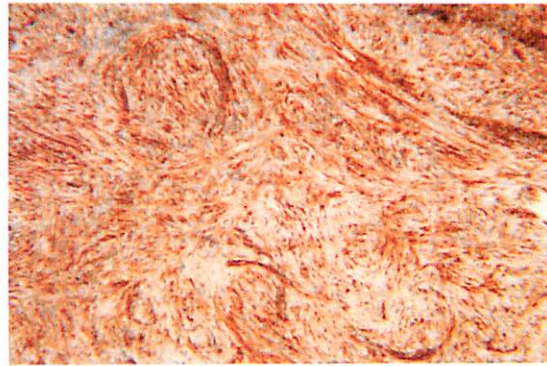


Abbildung 1: Immunhistologie CD34, 40x

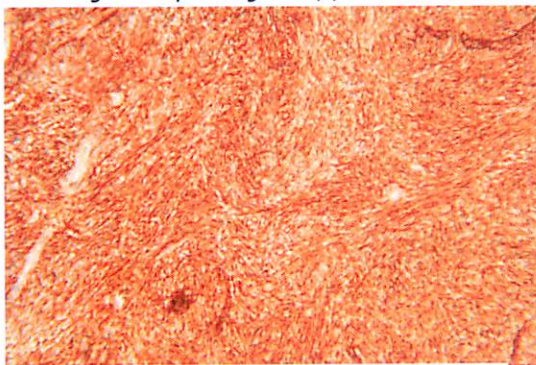


Abbildung 3: Immunhistologie CD99, 40x

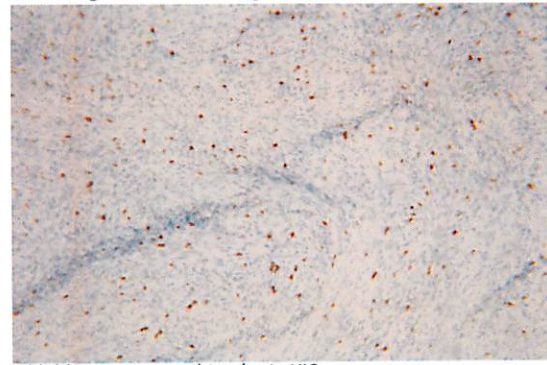


Abbildung 4: Immunhistologie Ki67, 40x

Quellen:

- 1. Auw-Hädrich, Claudia; Lang, Gerhard K.; Lang, Gabriele E.: 2017 Schlaglicht Augenheilkunde: Ophthalmopathologie, 1. Auflage Thieme Verlagsgruppe, Stuttgart, New York, Delhi, Rio
- 2. Okike N, Bematz PE, Woolner LB. Localized mesothelioma of the pleura. Benign and malignant variants. J Thorac Cardiovasc Surg 1978; 75: 363-72.
- 3. Alobid, I, Alos, L, Blanch, JL et al. (2003) Solitary fibrous tumour of the nasal cavity and paranasal sinuses. Acta Otolaryngol 123:71-4.
- 4. Scioc, R, Goffin, J, Fossion, E et al. (1996) Solitary fibrous tumour of the orbit. Histopathology 28:88-91.
- 5. Krause E, Gurkov R, Klauss V. Solitarz fibrous tumor in the orbit. Case report and review of the literature. HNO 2009; 57: 169-172
- 6. Katenkamp K., Katenkamp D., Weichgewebstumoren – Neue Gesichtspunkte zur Klassifikation und Diagnostik. Dtsch Arztebl Int 2009, 106(39): 632-6
- 7. Auw-Hädrich C., Seltener retrobulbärer Tumor, 34. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen, München, September 2006
- Klemperer, P and Rabin, CB (1933) Primary neoplasms of the pleura: a report of five cases. Arch Pathol 11:385-412.
- Susser, S, Nascimento, AG, Miettinen, M et al. (1996) Solitary fibrous tumors of soft tissue. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 cases. Am J Surg Pathol 19:1257-1266.
- Jung SK, Paik JS, Park GS; CD34 + tumours of the orbit including solitary fibrous tumors: a six-case series. BMC Ophthalmol. 2017 Apr 27;17(1):59
- Krishnakumar S, Subramanian N, Mohan ER, et al. (2003) Solitary fibrous tumor of the orbit: a clinicopathologic study of six cases with review of the literature. Surv Ophthalmol 48:544-54

45. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen in Greifswald

21. Oktober 2017

Ewig rotes Auge und was nun?

S. Paul¹, S. Ribback², F. Tost¹

Universitätsaugenklinik Greifswald¹, Pathologisches Institut der Universitätsmedizin Greifswald²

Vorgeschichte:

Es erfolgte die Vorstellung eines 83-jährigen Patienten mit einer seit einigen Monaten bestehenden Schwellung und Rötung der Bindehaut an beiden Augen. Der Patient klagt über ein zunehmendes Verschwommensehen mit Blendempfindlichkeit, sowie über ein Fremdkörpergefühl und verklebte Augenlider. Extern war der Befund mit lokaler und systemischer Antibiose therapierefraktär behandelt worden. Mit dem initialen Verdacht auf eine Immunopathie erfolgt die Einleitung der weiterführenden Diagnostik und Therapie.

Befund der klinischen Erstuntersuchung in unserer Ambulanz:

Funktionsprüfung:

Visus rechts: sc 0,8; Gläser bessern nicht

Visus links: sc 0,4; Gläser bessern nicht

Motilität: frei, keine Doppelbilder, keine starken Schmerzen

Biomikroskopie rechtes/ linkes Auge:

In der Spaltlampenbiomikroskopie konnten rechts und links verdickte Lidkanten, krustig verklebte Wimpern und eine Trichiasis festgestellt werden. Die Bindehaut erschien sulzigig-verdickt. Der Fornix ist verkürzt und es zeigten sich Symblephara. Pannusartige Ablagerungen an der Hornhaut sind beidseits vorhanden. An beiden Augen hat sich bereits ein ausgeprägtes Unterlidedtropium, sowie eine Trichiasis am Oberlid mit Entropiumneigung dargestellt.

Histopathologischer Untersuchungsbefund des Bindehauttumors 03/17

Histologie: Konjunktivale Schleimhaut bedeckt von einem akantotisch verbreiterten Plattenepithel. Im Stroma sieht man Rundzellinfiltrate, bestehend aus Lymphozyten, Plasmazellen und wenigen segmentkernigen Granulozyten. Innerhalb des Epithels sind bis in den mittleren

Zelllagen leicht vergrößerte Zellkerne, sowie einige Mitosen sichtbar. An der Grenze zum Stroma ist eine Abhebung des Epithels erkennbar. In der PAS-Reaktion fehlen Becherzellen im Oberflächenepithel.

Immunfluoreszenzmikroskopie: Es sind angedeutete Ablagerungen von IgA und schwach auch von IgG sichtbar. Ablagerungen von IgM und C3-Komplement sind nicht darstellbar.

Abschließende Beurteilung und Diagnose: Es handelt sich um eine Plattenmetaplasie mit einer Hyperkeratose, Parakeratose sowie Verlust der Becherzellen der konjunktivalen Schleimhaut bei mäßiggradiger chronisch granulierender Konjunktivitis mit einer nur leichtgradigen Fibrose und einer angedeuteten subepithelialen Spaltbildung. Standardmorphologisch und immunfluoreszenzmikroskopisch spricht der Befund für ein okuläres vernarbendes Pemphigoid mit extraokulärer Beteiligung.

Zusammenfassende Betrachtung:

Die okulären Pemphigoiderkrankungen sind Autoimmunerkrankungen, die häufig in der 7. Lebensdekade auftreten. Frauen sind dabei häufiger betroffen (2:1).

Pathophysiologisch kommt es aufgrund einer gestörten Kohäsion zu einer subepidermalen Blasenbildung und Vernarbung. Zugrunde liegt wahrscheinlich eine Hypersensibilitätsreaktion vom Typ II, die mit einer Aktivierung des Komplementsystems sowie von Effektorzellen einhergeht. Die gebildeten Immunglobuline sind als lineare Ablagerungen an der Basalmembranzzone der Haut und Mukosa sichtbar und können mittels direkter Immunfluoreszenz nachgewiesen werden. Zytokine der aktivierten Immunzellen beeinflussen die Aktivität der Fibroblasten, wodurch es zu einer subepithelialen Vernarbung und subepidermalen Blasenbildung kommt. Beim echten Pemphigus ist die Blasenbildung hingegen intraepidermal lokalisiert.

Die okuläre Manifestation erfolgt meist beidseitig. Die Symptome im Frühstadium entsprechen dem des trockenen Auges (Brennen, Fremdkörpergefühl, Photophobie, ...). Im fortgeschrittenen Stadium ist aufgrund der zunehmenden Bindehautschrumpfung und der Keratisierungstendenz sämtlicher oberflächlichen Strukturen mit einer Motilitätsstörung und gravierenden Sehschärfenminderung zu rechnen. Von besonderer Bedeutung ist deswegen die Früherkennung und Aktivitätseinschätzung der Erkrankung, um eine Progression zu verhindern und die Hornhauttransparenz zu erhalten. Häufig werden die Symptome der okulären Pemphigoide im Frühstadium fehlinterpretiert und mit dem Verdacht auf eine chronische Konjunktivitis behandelt. So kommt es oft erst im Stadium III zu einer Diagnosestellung. Die Pemphigoide können anhand der morphologischen Befunde nach Mondino et al und Foster et al eingeteilt werden (s.u.).

Zu den Spätkomplikationen gehört auch die intraokuläre Druckdekompensation, die infolge einer progredienten Narbenbildung und einer Verlegung des Kammerwinkelabflusses auftreten kann.

Extraokuläre Symptomatiken gehen mit einer allgemeinen Schleimhautschädigung einher, die beispielsweise durch eine Dysphagie, Heiserkeit oder Schluckstörungen gekennzeichnet ist. Eine interdisziplinäre Betreuung ist deswegen und aufgrund des Nebenwirkungsprofils der systemischen Medikation unumgänglich.

In der Fachliteratur wird ein Zusammenhang zwischen der Pemphigoid und neurodegenerativen Erkrankung vermutet. Auch der vorgestellte Patient erkrankte an einen Morbus Parkinson, einen Schlaganfall und einer beginnenden Demenz. Als Ursache werden pathologische kreuzreaktive Autoantikörper zwischen Haut- und Hirngewebe vermutet.

Die Lokalthherapie kann medikamentös mit benetzenden Augentropfen erfolgen und gegebenenfalls um lokale Antibiotika, Zytostatika (CiclosporinA, Mitomycin C) und Kortikosteroide (fraglicher Behandlungserfolg) ergänzt werden. Chirurgische Maßnahmen, wie zum Beispiel die Lösung von Symblephara oder Lidstellungsrekonstruktionen sollten in einem inaktiven oder stabilen Stadium durchgeführt werden. Eine Biopsie kann zur Diagnosesicherung entnommen werden. Diese sollte im stabilen Stadium und paraläsional erfolgen, um das Schleimhautgewebe so wenig wie möglich zu traumatisieren. In der direkten Immunfluoreszenz zeigen sich lineare Ablagerungen von IgA und IgG in der epithelialen Basalmembran. In der HE und PAS-Färbung erkennt man beispielsweise stromale aus Lymphozyten und Plasmazellen bestehende Rundzellinfiltrate und segmentkernigen Granulozyten, Mitosen und vergrößerte Zellkerne in epithelialer Ebene. Becherzellen fehlen häufig und die Abhebung des Epithels vom Stroma ist nachweisbar.

Die systemische Therapie muss individuell entsprechend dem Nebenwirkungsprofil der eingesetzten Substanzen bestimmt werden. Bewährt hat sich eine systemische Prednisolontherapie, die entweder adjuvant oder kortison-sparend mit Dapson, Methotrexat, Azathioprim, Cyclophosphamid oder Mycophenolat-Mofetil unterstützt wird. Die therapeutische Effektivität von Immunglobulinen und monoklonalen Antikörpern wird noch in Studien untersucht.

Literatur:

Pleyer U, Müller B. Ocular cicatricial pemphigoid. Ophthalmologe. 2001 Jun;98(6):584-97

Messmer EM, Hintschich CR, Partsch K, Messer G, Kampik A. Ocular cicatricial pemphigoid. Retrospective analysis of risk factors and complications. Ophthalmologe. 2000 Feb;97(2):113-20.

Horváth ON, Jankásková J, Walker A, Sárdy M. Pemphigoid diseases. Autoimmune diseases in the elderly. Hautarzt. 2015 Aug;66(8):583-8. doi: 10.1007/s00105-015-3649-2.

Foster S. Ocular cicatricial pemphigoid. UpToDate 2017. letzter Aufruf 09/2017

Tabellen:

	Foster	Mondino
Stadium I	Subkonjunktivale Vernarbung und Fibrosierung	0-25% Verlust des unteren Fornix
Stadium II	Fornixverkürzung	25-50% Verlust des unteren Fornix
Stadium III	Symblepharonbildung	50-75% Verlust des unteren Fornix
Stadium IV	Ankyloblepharonbildung, eingemauerter Bulbus	75-100% Verlust des unteren Fornix

Tabelle 1: Einteilung nach Foster Mondino

Bilder:



Bild 1: Makroskopischer Befund des rechten Auges mit Fornixverkürzung, Symblephara, Bläschenbildung und Trichiasis

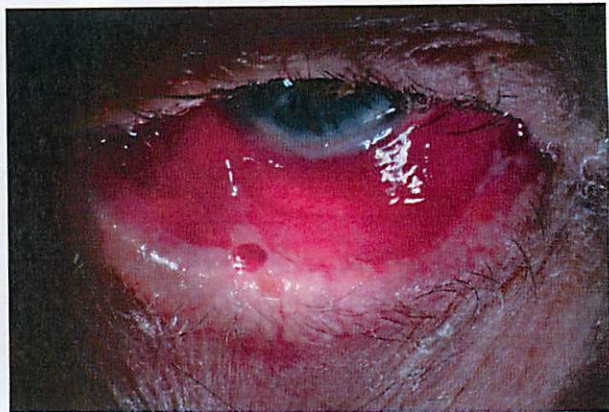


Bild 2: Makroskopischer Befund des linken Auges mit Fornixverkürzung, Symblephara, Bläschenbildung und Trichiasis



Bild 3: Orale Läsionen

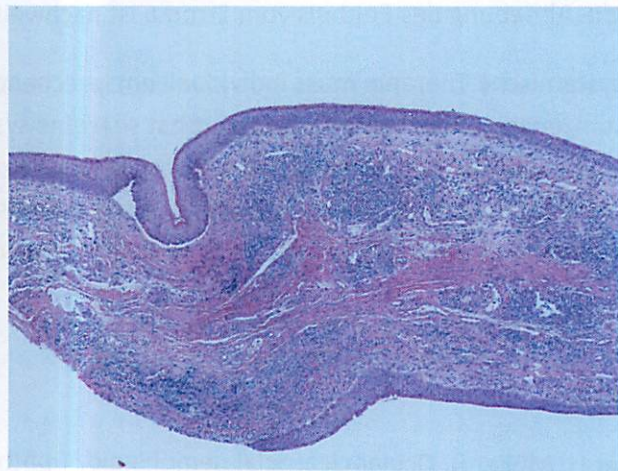


Bild 4: Übersichtsaufnahme - Akanthotisch verbreitetes Plattenepithel und Parakeratose, Abhebung des Epithels vom Stroma

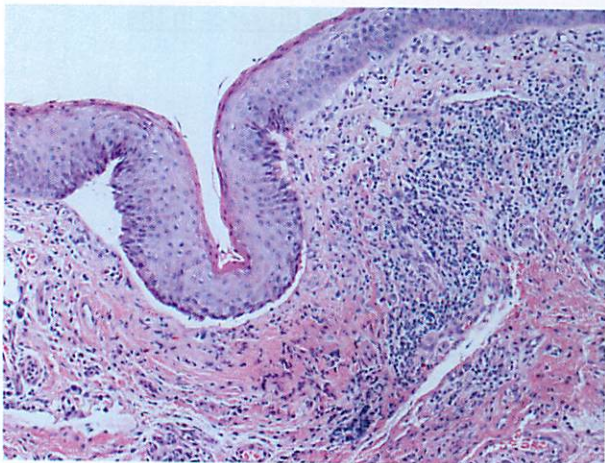


Bild 5: 100-fache Vergrößerung - Stromale aus Lymphozyten und Plasmazellen bestehende Rundzellinfiltrate und segmentkernigen Granulozyten, einige Mitosen und vergrößerte Zellkerne in epithelialer Ebene, keine Becherzellen

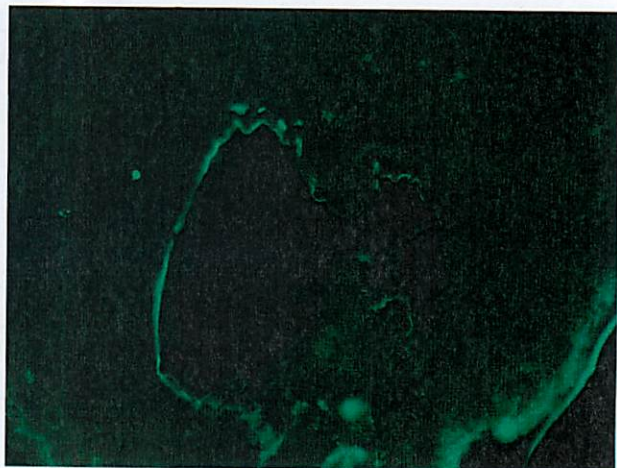


Bild 6: Immunfluoreszenzmikroskopie - Angedeutete lineare Ablagerungen von IgA und IgG in der epithelialen Basalmembran sowie am oberflächlichen Epithel

45. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP) in Greifswald 2017:

Nicolas, Philipp WALDMANN
Peter MEYER
Universitäts-Augenklinik Basel
Mittlere Strasse 91
4056 Basel
meyerpe@uhbs.ch

Fallnummer: O2016.276
Verteiltes Material: Kein Material

Therapiemodalität für einen Patienten mit perforierender Skleranekrose nach Protonenbestrahlung eines Ziliarkörpermelanoms

Klinik:

Ein 47-jähriger Patient, welcher wegen eines Ziliarkörpermelanoms am rechten Auge vor 12 Jahren mittels Protonenbestrahlung behandelt wurde, stellte sich mit einer Skleranekrose und konsekutiver Perforation im Sinne einer Komplikation nach Bestrahlung vor. Die maximale Tumorbasis betrug 23.9 x 21.9 mm mit einer Dicke von 11mm. Nach einer Protonenbestrahlung des intraokularen Tumors mit einer Dosis von Cobalt-60 Gray Äquivalent und einer adjuvanten intrahepatischen Chemotherapie wurde eine Tumorrogression auf eine Dicke von 8.5mm nach 5 Jahren beobachtet. Zu diesem Zeitpunkt hatte der Patient einen bestkorrigierten Fernvisus von 0.5. Es wurden keine Metastasen detektiert. Eine sich sekundär entwickelte Katarakt wurde 2 Jahren nach der Radiotherapie operativ behandelt. Ein ebenfalls sekundär erhöhter Intraokulardruck wurde erfolgreich mit lokalen Antiglaukomatosa therapiert. Die Skleranekrose wurde erstmalig 10 Jahre nach der Bestrahlungstherapie beobachtet. Die Grösse des nekrotischen Gewebes mass rund 4 x 3 mm. 22 Monate später perforierte die Sklera und die Tumormasse prolabierte teilweise.

Zytologie:

Sporadisch konjunktivales Epithel mit vergrösserten Nuclei sichtbar. Zusätzlich wurden Aggregate von pigmentierten Granula gefunden, welche zytomorphologisch komaptibel mit Irisepithel oder Pigment-enthaltenden Makrophagen waren. Keine Anhaltspunkte für Malignität.

Therapie:

Mehrere Operationen zum Verschluss der perforierten Skleranekrose mittels Deckung durch Perikard wie auch durch mehrschichtige Amnion-Membran waren längerfristig keine erfolgreichen Therapieoptionen. Die Behandlung mit Mundschleimhaut war schliesslich das einzige Transplantat, welches bei unserem Patienten über ein Jahr zu einer guten Defektdeckung bei perforierter Skleranekrose führte. Trotzdem begann sich 10 Monate nach der Mundschleimhautdeckung eine drohende Perforation der Skleranekrose am Rand des Transplantates zu manifestieren. In der letzten Echographie zeigte sich eine weitere Schrumpfung des Tumolvolumens, am ehesten aufgrund der

wiederholten Durchbrüche mit Verlust von Tumormasse vor der Mundschleimhautdeckung. Daher erfolgte Ende August eine erneute, grössere Deckung mit Mundschleimhaut mit bisher zufriedenstellendem Verlauf und erfolgreicher Defektdeckung.

Diskussion:

Die Skleranekrose ist eine seltene Komplikation der Radiotherapie, insbesondere nach Protonenbestrahlung von uvealen Melanomen, und tritt im Mittel 70.4 Monate nach der Radiotherapie auf [1]. Bei den meisten Patienten bleibt die Skleranekrose stabil und bedarf keiner weiteren Therapie. Im Falle einer Skleranekrose gibt es verschiedene Ansätze zur operativen Deckung des Gewebedefektes. Unter anderem wurden Sklerapatches[2], Amnion-Membran- [3] und Cornea-Transplantate [4] beschrieben. Mundschleimhaut als Transplantat wurde bisher erfolgreich bei Lidrekonstruktionen [5] und zur Deckung von Osteo-Odonto-Keratoprothesen [6] verwendet.

In unserem Fall konnte die perforierte Skleranekrose durch mehrere Operationen vorübergehend verschlossen. Eine Stabilisierung der Situation wurde letztlich mittels Deckung durch ein Mundschleimhauttransplantat erreicht und der Bulbus konnte mit guter visueller Funktionalität erhalten werden.

Referenzen:

1. Radin PP, Lumbroso-Le Rouic L, Levy-Gabriel C et al. Scleral necrosis after radiation therapy after uveal melanoma: report of 23 cases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008 Dec; 246(12): 1731-6.
2. Barman M, Finger PT, Milman T. Scleral patch grafts in the management of uveal and ocular surface tumors. *Ophthalmology.* 2012 Dec; 119(12): 2631-6.
3. Hino T, Sotozono C, Inatomi T et al. Indications and surgical outcomes of amniotic membrane transplantation. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 2012 Apr; 116(4): 374-8.
4. Berg B-I, Hilber N, Hille K et al. Der Zahn im Auge – die erste in der Schweiz eingebrachte Osteo-Odonto-Keratoprothese. *Praxis.* 2013 Apr; 102(9): 545-8
5. Naseripour M, Aghaei H, Sedaghat A, Kheirkhah A et al. Corneal Patch Graft: A New Approach for Scleral Necrosis Secondary to Plaque Radiotherapy. *Cornea.* 2016 Apr; 35(4): 565-8
6. Fu Y, Liu J, Tseng SC. Oral mucosal graft to correct lid margin pathologic features in cicatricial ocular surface diseases. *Am J Ophthalmol.* 2011 Oct; 152 (4): 600-8

XXXXV. Jahrestagung der DOP, Greifswald, 20./21.10.2017

Elisabeth M. Messmer

Augenklinik der Universität

Mathildenstr. 8

80336 München

Tel.: 089/4400-53811

FAX: 089/4400-55160

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

Neurotrophe Keratopathie**Fallbeschreibungen****Patientin 1:**

Im Juni 2015 stellte sich eine 81-jährige Patientin erstmalig mit einer Endotheliitis des LA vor. Im Januar 2015 war ein Herpes Zoster Ophthalmicus diagnostiziert worden.

Nebenbefundlich war ein M. Parkinson bekannt. Nach Abklingen der okulären Entzündung unter Therapie bestand ein flaches HH-Ulcus, das erfolglos mit Amnion-Tx versorgt wurde. Bei Visus zwischen 1/35 und HBW, flachem neurotrophem HH-Ulcus und dekompensierter Hornhaut wurde eine perforierende Keratoplastik mit Katarakt-Extraktion/HKL-Implantation sowie temporaler Tarsorrhaphie durchgeführt. Das Hornhaut-Trepanat wurde zur histopathologischen Untersuchung ins Labor eingeschickt.

Patientin 2:

Eine 77-jährige Patientin stellte sich im April 2016 nach rezidivierenden Herpes-Keratitis am LA mit neurotrophem Hornhaut-Ulcus vor. Vorangegangen war ein Koma mit Expositionskeratopathie LA 2008. Anamnestisch war eine Herzschrittmacherimplantation 2012 sowie eine Defibrillator-Implantation 2015 bekannt. Es erfolgte zunächst die medikamentöse Therapie sowie Amniondeckung. Bei persistierendem Epitheldefekt und Visus zwischen Handbewegungen und Lichtscheinwahrnehmung erfolgte im Dezember 2016 die perforierende Keratoplastik. Das Hornhaut-Trepanat wurde zur histopathologischen Untersuchung ins Labor eingeschickt.

Histologie***Makroskopischer Befund***

Beide Präparate: 8 mm im Durchmesser messendes, eingetrübtes Hornhauttrepanat mit zentralen weißlichen Einlagerungen

Lichtmikroskopie (H&E, PAS, Immunhistochemie mit CD3, CD68, CD 138, Myeloperoxidase, S-100, ANFP, GFAP)**Präparat: Patient 1**

Hornhauttrepanat. Zentral fehlendes Epithel. In der Peripherie abgeflachtes mehrschichtiges Epithel. Dort intra- und subepitheliale Amnionreste. Teils vaskularisierter, entzündlicher subepithelialer Pannus. Im oberen Stroma zentrale Nekrose, ausgeprägte Entzündungsreaktion (CD3+ T-Lymphozyten, CD68+ Makrophagen, CD138+ Plasmazellen, wenig Myeloperoxidase+ neutrophile Granulozyten), tiefstromale Gefäßanschnitte, Endothel abgeflacht und rarefiziert.

Präparat: Patientin 2

Hornhauttrepanat. Zentral fehlendes Epithel. In der Peripherie abgeflachtes, stark alteriertes mehrschichtiges Epithel. Dort subepitheliale Amnionreste und degenerative Pannusbildung. Im mittelperipheren oberen Stroma Nekrose, Stroma massiv verschmälert, ausgeprägte relativ akute Entzündungsreaktion im oberen Stroma (CD68+ Makrophagen, viele

Myeloperoxidase+ neutrophile Granulozyten), Endothel abgeflacht und rarefiziert mit multiplen CD68+ Makrophagen.

Diagnose:

Beide Präparate: Hornhautulcus mit sub/intraepithelialen Amnionresten, stromaler Nekrose und ausgeprägter stromaler Entzündungsreaktion (Präp 1 eher chronisch, Präp 2 eher akut), stromaler Vaskularisation (Präp 1) und Endothelzellverlust

Diskussion

Eine Störung des N. trigeminus mit Verlust/Verminderung der Hornhautsensibilität und Reduktion trophischer Faktoren für das Hornhautepithel ist für eine neurotrophe Keratopathie verantwortlich. Nach Mackie werden 3 Stadien unterschieden: 1. Keratitis punctata superficialis, 2. Persistierender Epitheldefekt, 3. Hornhautulzeration, Einschmelzung bis hin zur Perforation (1). Die Pathogenese der neurotrophen Keratopathie ist vielfältig- Virusinfektionen (HSV, VZV), Verätzungen oder andere Traumata sowie jede Art der Hornhautchirurgie können eine neurotrophe Störung hervorrufen. Intrakranielle Raumforderungen, insbesondere Neurinome, Meningeome oder Aneurysmata sind Grund für eine neurotrophe Keratopathie durch Kompression des N. trigeminus oder des Ganglion Gasseri (2). Eine häufige systemische Ursache ist der Diabetes mellitus, seltener sind multiple Sklerose oder die Lepra ursächlich. Oft wird vergessen, dass auch systemische Medikamente mit Einfluss auf die sensorischen Nervenfasern wie Neuroleptika, Antipsychotika und Antihistaminika eine neurotrophe Störung auslösen können. Seltener sind genetische Syndrome mit angeborener Störung der Hornhautsensibilität wie Riley-Day-Syndrom, Goldenhar-Gorlin-Syndrom, Möbius Syndrom oder die familiäre corneale Hypästhesie.

Therapeutisch werden Benetzung (unkonservierter Tränenersatz), Lidoperationen zur Korrektur des Lidschlusses, Punctum plugs, Verbands-Kontaktlinsen oder Sklerallinsen, Amnion-Transplantation, sowie bei Perforation Histoacrylklebung, Bindehautdeckung und Keratoplastik empfohlen (3). Medikamentös steht die Matrixtherapie (Cacicol®) (4,5) sowie voraussichtlich ab November 2017 der rekombinante neurotrophe Wachstumsfaktor (rh-NGF-Oxervate®) zur Verfügung (6,7).

Im Mausmodell wurde nach stereotaktischer Elektrolyse des N. trigeminus ein aufgehobener Cornealreflex mit Epitheliopathie bis zur Hornhautulcusbildung beobachtet. Histologisch kam es zu einer Verdünnung des Epithels, zum Verlust anti- β 3-Tubulin-positiver Hornhautnerven, zur Zunahme der Apoptose von Epithelzellen, von stromalen Keratozyten und von stromalen Entzündungszellen sowie einer reduzierten Proliferation basaler Epithelzellen (8). Keine größeren Literaturstudien wurden zur Histologie der humanen neurotrophen Keratopathie gefunden. Typischerweise wird jedoch ein Hornhautulcus/Perforation ohne wesentliche Entzündungsaktivität beobachtet. Nach Amniontransplantation verbleiben oft Amnionreste als azelluläre Stromareste bedeckt mit einer einzelligen Schicht von durchsichtigen kubischen Amnionepithel intra- bzw. subepithelial des mehrschichtigen Hornhautepithels (9,10).

Die Vorstellung der beiden vorliegenden Hornhauttrepanate bei neurotropher Keratopathie erfolgte aufgrund des ungewöhnlichen histologischen Erscheinungsbildes mit außergewöhnlich massiver stromaler Entzündungsreaktion. Hier muss wahrscheinlich von einer neurotrophen Keratitis gesprochen werden.

Geplant ist in einer Multizenterstudie Hornhauttrepanate nach perforierender Keratoplastik bei neurotropher Keratopathie histologisch zu evaluieren. Geplant sind neben der Erfassung des klinischen Befundes und der Anamnese die histologische Routineuntersuchung plus Proliferationsmarker Ki67, Tunel-Assay und Darstellung der Hornhautnerven (11-13).

Literatur

1. Mackie IA. Neuroparalytic keratitis. In: Fraunfelder F, Roy FH, Meyer SM, editors. *Current Ocular Therapy*. Philadelphia, PA, USA: WB Saunders; 1995; 2. Sacchetti M & Lambiase A. *Clin Ophthal* 2014;8 571–9.
2. Lambiase A et al. Corneal changes in neurosurgically induced neurotrophic keratitis
3. Seitz B et al. Konservative und chirurgische Therapie der neurotrophen Keratopathie. *Ophthalmologe* 2005; 102: 15-26.
4. Arvola RP et al. Matrix Regeneration Therapy: a case series of corneal neurotrophic ulcers. *Cornea* 2016; 35:451-455
5. Aifa A et al. Topical treatment with a new matrix therapy agent (RGTA) for the treatment of corneal neurotrophic ulcers. *IOVS* 2012; 53: 8181-85
6. Bonini S et al. Topical treatment with nerve growth factor for neurotrophic keratitis. *Ophthalmology* 2000; 107; 1347-51
7. Lambiase A et al. Nerve growth factor therapy for corneal disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2012; 23:2996-302
8. Ferrari G et al. A novel mouse model for neurotrophic keratopathy: trigeminal nerve stereotactic electrolysis through the brain. *IOVS* 2011; 52:2532-9
9. Seitz B et al. Histopathology and ultrastructure of human corneas after amniotic membrane transplantation. *Arch Ophthalmol* 2006; 124:1487-90
10. Gris O et al. Histologic findings after amniotic membrane graft in the human cornea. *Ophthalmology* 2002; 109:508-512
11. Forest F et al. Optimization of immunostaining on flat-mounted human corneas. *Mol Vis* 2015; 21:1345-56
12. Toivanen M et al. Histochemical demonstration of adrenergic nerves in the stroma of human cornea. *IOVS* 1987; 28:398-400
13. Tervo K et al. Substance P-immunoreactive nerves in the human cornea and iris. *IOVS* 1982; 23:671-4

45. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen

22. Oktober 2017, Greifswald
Jessica Cordes

Fall Nr. 10
Patient: m, *1963

Haufenweise Kohle, steinreich oder doch nur flüssig?

Anamnese:

Ein 53 Jahre alter Mann stellte sich zur Mitbeurteilung von konjunktivalen Pigmentierungen vor. Er war aktuell beschwerdefrei, die Bindehautveränderungen bestanden seit vielen Jahren. Lokal wurden gelegentlich Tränenersatzmittel angewendet. Allgemein befand sich der Patient aufgrund einer Mukoviszidose seit dem 18. Lebensjahr in systemischer antibiotischer Behandlung mit Minocyclin 100mg/1xtgl und erhielt eine orale Enzyersatztherapie aufgrund einer Pankreasinsuffizienz. Eine antihypertensive Therapie mit Bisoprolol war ebenfalls verordnet.

Klinischer Befund:

In der Spaltlampenbiomikroskopie zeigten sich beidseits tarsal gelegene nummuläre Pigmentierungen der Bindehaut des Ober- und Unterlids. Die Sklera wies nasal und temporal eine bläuliche Verfärbung auf.

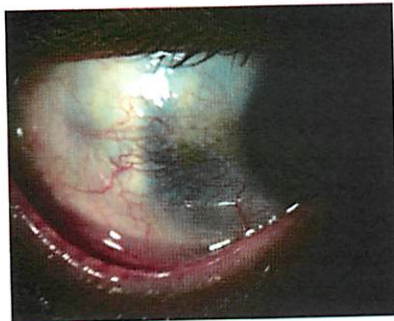


Abb. 1: Spaltlampenbefund

Die weitere Untersuchung zeigte einen altersentsprechenden Befund. Zur Abklärung erfolgte die Biopsie der pigmentierten Konjunktiva.

Histologie:

Lichtmikroskopie (HE)

Die histologische Begutachtung zeigt eine konjunktivale Schleimhaut mit einem leichtgradigen chronischen unspezifischen Entzündungsinfiltrat und einzelne Zysten. In deren Lumen zeigt sich ein eingedicktes Sekret mit verkalkten Präzipitaten. Morphologisch handelt es sich in erster Linie um Retentionszysten. Ein konjunktivaler Nävus oder ein **maligner Tumor waren nicht nachweisbar.**

45. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen

22. Oktober 2017, Greifswald
Jessica Cordes

Fall Nr. 10
Patient: m, *1963

Haufenweise Kohle, steinreich oder doch nur flüssig?

Anamnese:

Ein 53 Jahre alter Mann stellte sich zur Mitbeurteilung von konjunktivalen Pigmentierungen vor. Er war aktuell beschwerdefrei, die Bindehautveränderungen bestanden seit vielen Jahren. Lokal wurden gelegentlich Tränenersatzmittel angewendet. Allgemein befand sich der Patient aufgrund einer Mukoviszidose seit dem 18. Lebensjahr in systemischer antibiotischer Behandlung mit Minocyclin 100mg/1xtgl und erhielt eine orale Enzyersatztherapie aufgrund einer Pankreasinsuffizienz. Eine antihypertensive Therapie mit Bisoprolol war ebenfalls verordnet.

Klinischer Befund:

In der Spaltlampenbiomikroskopie zeigten sich beidseits tarsal gelegene nummuläre Pigmentierungen der Bindehaut des Ober- und Unterlids. Die Sklera wies nasal und temporal eine bläuliche Verfärbung auf.

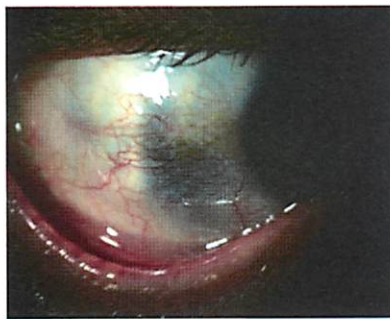


Abb. 1: Spaltlampenbefund

Die weitere Untersuchung zeigte einen altersentsprechenden Befund. Zur Abklärung erfolgte die Biopsie der pigmentierten Konjunktiva.

Histologie:

Lichtmikroskopie (HE)

Die histologische Begutachtung zeigt eine konjunktivale Schleimhaut mit einem leichtgradigen chronischen unspezifischen Entzündungsinfiltrat und einzelne Zysten. In deren Lumen zeigt sich ein eingedicktes Sekret mit verkalkten Präzipitaten. Morphologisch handelt es sich in erster Linie um Retentionszysten. Ein konjunktivaler Nävus oder ein **maligner Tumor** waren **nicht nachweisbar**.

Immunhistologie:

In der Immunhistologie kann mittels Färbung mit einem Antikörper gegen Panzytokeratin (AE1/3) bestätigt werden, dass die vorbeschriebenen, zystenartigen Strukturen von einem Epithel ausgekleidet wurden. Der Epithelverband ist intakt, ein infiltratives Wachstum sieht man nicht. Die Melan-A-Färbung fällt negativ aus. In der S-100-Färbung markieren sich einzelne dendritische Zellen und periphere Nervenäste, wodurch ein melanozytärer Prozess ausgeschlossen werden kann.

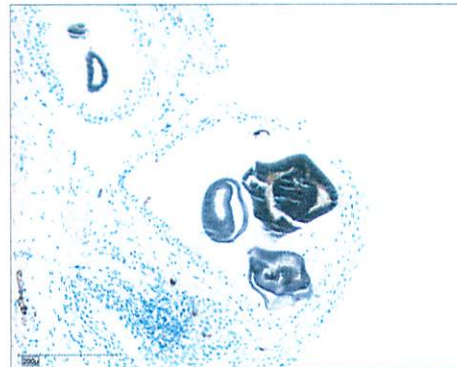


Abb.2: S-100-Färbung, 100fache Vergrößerung

Diagnose:

Minocyclin-induzierte konjunktivale pigmentierte Retentionszysten

Klinischer Verlauf:

Eine Urinuntersuchung auf Homogentisinsäure zum Ausschluss einer Alkaptonurie / Ochronose war negativ.

Diskussion:

An okuläre Nebenwirkungen bei systemischer Medikamentenapplikation muss bei der augenärztlichen Untersuchung gedacht werden. Die Einlagerung von Pigment in Cornea, Sklera und Retina im Rahmen einer Tetracyclin/Minocyclin-Therapie ist eine sehr seltene Nebenwirkung (1-3). Histochemisch ist das Pigment eine Oxidationsform des Minocyclins. Die Bildung der Retentionszysten ist in Zusammenhang mit der Mukoviszidose zu sehen.

Differentialdiagnostisch sollten aber auch Nebenwirkungen der lokalen medikamentösen Augentropfentherapie in Betracht gezogen werden. Neben dem adrenochromen Pigment, welches bei längerer Anwendung adrenalinhaltiger Augentropfen (z.B. antiglaukomatöse Therapie) klinisch wie ein melanozytärer Bindehauttumor erscheint, können silberhaltige Augentropfen zu Ablagerungen in der Bindehaut führen, die als Argyrosis conjunctivae bezeichnet werden. Weitere Differentialdiagnosen sind beispielsweise Eisenablagerungen die nach regelmäßiger Kosmetika-Anwendung (Schminke und Wimperntusche) entstehen oder die Ochronose, welche durch einen Defekt der Homogentisinsäureoxidase zu bräunlichen Pigmenteinlagerungen in vorderen Augenabschnitt führen kann (4-7).

Quellen.

1. Messmer E, Font RL, Sheldon G, Murphy D (1983), Pigmented conjunctival cysts following tetracyclin/minocycline therapy. Histochemical and electron microscopic observations. *Ophthalmology*, 1983, Dec, 90 (12) 1462-8
2. Brothers DM, Hidayat AA (1981), Conjunctival pigmentation associated with tetracyclin medication. *Ophthalmology* Dec 88(12)1212-5
3. Bradfield YS, Robertson DM, Salomao DR, Link TP, Rostyoid JA (2003), Minocycline-induced ocular pigmentation. *Arch. Ophthalmol.* 144-5
4. Wirtz M, Helbig D, (2014), Nebenwirkungen im Auge behalten. *Hautarzt* 65:856-858
5. Nenoff P, Müller H, Schulze I, Laumanns A, Handrick W(2015), Diffuse grauschwarze Hyperpigmentierung der Gesichtshaut bei einer 59-jährigen Patientin. *Hautarzt* 66:214-217
6. Lang GK, (2014), Bindehauteinlagerungen, in *Augenheilkunde*; 5. Auflage Thieme Verlagsgruppe
7. Stürmer J, Lang GK, Münzer M. (1988). Ochronosis oculi, *Pathologie*; 9(5):295-301

Augenärztliche Gemeinschaftspraxis
Prof. Dr. F. Wilhelm, Dr. C. Werschnik,
Dr. T. Wermund, C. Schmidt, Dr. M. Nawka
Anklamer Str. 84
17489 Greifswald



45. Jahrestagung der Deutschsprachigen
Ophthalmopathologen (DOP)
Greifswald, 20./21. Oktober 2017

Patientin: L. M.
geb. am 18.05.2011
OP-Datum: 15.08.2017
Histo-Nr.: H29246/17
1 histologisches Schnittpräparat (HE-Färbung)

Dr. Martin Miertsch
Augen im Zentrum Greifswald
Augenärztliche Gemeinschaftspraxis
Anklamer Straße 84
17489 Greifswald

Epibuläres Dermoid

Ophthalmologische Anamnese: Bei einem 6-jähriges Mädchen ist seit der Geburt ein kleiner epibulbärer weißlicher Tumor am rechten Auge bekannt. Die Haare, die aus dem Tumor wachsen seien stetig länger geworden und verursachen ein störendes Fremdkörpergefühl. Da das Mädchen nun eingeschult werden soll haben die Eltern nach der Möglichkeit einer kosmetischen Korrektur gefragt.

Klinischer Befund: Am rechten Auge im temporal unteren Quadranten befindet sich ein die Binde- und Hornhaut überlappender weißlicher, kreisrunder Tumor, der den Limbus um ca. 2 mm überschreitet. Die Ausdehnung am Limbus erstreckt sich von 7 – 9 Uhr. Der Durchmesser beträgt ca. 5 mm und die Erhabenheit ca. 1 mm. Der Tumor ist von derber Konsistenz, nicht auf der Unterlage verschieblich, nicht pigmentiert, ohne auffällige Vaskularisation und weist eine glatte Oberfläche auf, aus der teilweise über 10 mm lange Haare wachsen. Zudem befindet sich am rechten Ohr am Tragus ein ca. 4 mm großes präaurikuläres Hautanhangsgebilde.

Visus prä-operativ R + 2.50 - 1.25/32° = 1.0
Visus post-operativ R + 2.50 - 2.00/33° = 1.0

Allgemeine Anamnese: Es sind keine Allgemeinerkrankungen bekannt, es besteht eine Medikamentenallergie gegen Penicilin.

Klinische Verdachtsdiagnose: Epibuläres Dermoid bei Goldenhar-Gorlin-Syndrom (Oculo-auriculo-vertebrale Dysplasie)

Therapie: Die Exzision des Tumors erfolgte am 15.08.2017 in Vollnarkose unter dem Mikroskop. Der Tumor konnte in toto abgetragen werden. Die Hornhaut und die Sklera wurden hierdurch auf ca. 50 % verdünnt. Die postoperative Therapie bestand aus Floxal EDO AT 5x/d und Corneregel 5 x/d für 3 Wochen.

Histologischer Befund vom 16.08.2017: Man sieht ein Gewebstück mit einer Länge von ca. 5 mm und einer Höhe von ca. 1,5 mm mit einem bedeckenden, mehrschichtigen Plattenepithel, angrenzend dermales Bindegewebe sowie kleine Talgdrüsen. Entzündliche Infiltrate und Zellatypien sind nicht zu sehen.

Beurteilung: Es handelt sich um ausgereiftes epidermales und dermales Gewebe mit Hautanhangsstrukturen. Da die Probe sicher aus dem epibulbären Bereich stammt, ist der Befund gut vereinbar mit einem epibulbären Dermoid. Es zeigen sich keine entzündlichen Veränderungen sowie kein Anhalt für Malignität.

Weiterer Verlauf: Die Wiedervorstellung zur Kontrolle in unserer Praxis erfolgte am 28.09.2017. Hier zeigte sich die Bindehaut an der ehemaligen Dermoidlokalisation leicht hyperämisch und sonst reizfrei mit noch einem liegenden Bindehautfaden bei 9 Uhr. Die Hornhaut ist bei geschlossener Oberfläche zwischen 7 – 8 Uhr peripher deutlich verdünnt, bei 8 – 9 Uhr mit den Limbus überschreitenden Gefäßen versehen und zwischen 7 – 9 Uhr mit oberflächlicher (wolkiger) Stromatrübung. Sonst zeigt sich der Befund reizfrei und idem.

Kommentar: Das Goldenhar-Syndrom, auch Oculo-auriculo-vertebrale Dysplasie genannt, wird durch eine, meist einseitig ausgeprägte Symptomentrias charakterisiert: kraniofaziale Mikrosomie, okuläre Dermoidzysten und Wirbelsäulenanomalien [1]. Goldenhar beschrieb diesen Zustand 1952 als eine Kombination von dermalen epibulbären Tumoren, peri-aurikulären Anhängseln und Fehlbildungen des Ohrs [2].

Die Prävalenz bei Lebendgeborenen beträgt etwa 1-5:25.000, Jungen sind häufiger betroffen als Mädchen. Die meisten Fälle sind sporadisch, in 1-2% liegt eine autosomal-dominante Vererbung vor [3]. Die genaue Ursache des Syndroms ist nicht bekannt. Als mögliche Ursachen werden gegenwärtig mangelhafte Bildung mesodermaler Strukturen oder mangelhafte Wechselwirkungen zwischen Neuralleiste und Mesoderm des ersten und zweiten Kiemenbogens diskutiert [4,5].

Etwa die Hälfte der Fälle haben Augenanomalien, am häufigsten sind epibulbäre Dermoide und Lipodermoide. In 74 % der Fälle befinden sich diese im temporal unteren Bulbusbereich [6,7]. Die meisten Dermoide befinden sich oberflächlich und erstrecken sich nur bis zur Mitte des korneoskleralen Stromas [8]. Über Anomalien der Ohren wurden bei 65% der Patienten berichtet. Zu ihnen gehören: Präaurikuläre Anhängsel, Mikrotie, Anotie und Schalleitungs-Schwerhörigkeit [9]. Zusätzliche Wirbelanomalien können fehlende Wirbel, Hemivertebrae, Rippenfusionen sowie eine Kyphose und Skoliose umfassen [10]. Kognitive Defizite sind nur bei Patienten mit einer schweren Ausprägung der Dysplasie zu erwarten [11].

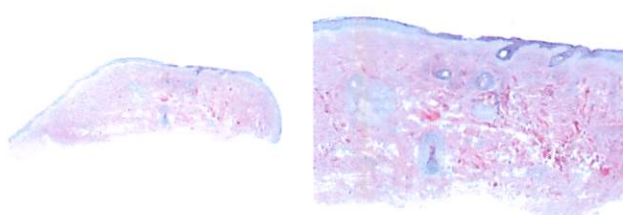
Die Therapie besteht in der Regel aus einer chirurgischen Behandlung mit Korrektur der betroffenen Bereiche [12].

Literatur:

1. Hartsfield JK. Review of the etiologic heterogeneity of the oculo-auriculo-vertebral spectrum (Hemifacial Microsomia). *Orthod Craniofac Res* 2007; 10: 121-128.
2. Werler MM, Starr JR, Cloonan YK, Speltz ML. Hemifacial microsomia: from gestation to childhood. *J Craniofac Surg* 2009; 20: 664-669. Erratum in: *J Craniofac Surg* 2009; 20: 1629-1630.
3. Rollnik BR, Kaye CI. Hemifacial microsomia and variants: pedigree data. *Am J Med Genet* 1983; 15: 233-253.
4. Strömmland K, Miller M, Sjögreen L, Johansson M, Ekman Joelsson B-M, Danielsson S et al. Oculo-Auriculo-Vertebral Spectrum - Associated Anomalies, Functional Deficits and Possible Developmental Risk Factors. *Am J Med Gen* 2007; 143 a: 1317-1325.
5. Atlas der klinischen Syndrome. Wiedemann, Kunze. Schattauer Verlag 2001. 5. Auflage. Seite 438.
6. Augenerkrankungen im Kindesalter. H. J. Küchle, H. Busse. Thieme Verlag 1. Auflage 1985. Seite 297.
7. Pathologie des Auges I. G.O.H. Naumann. Springer Verlag 1997. Seite 450.
8. Ophthalmologische Onkologie. P. K. Lommatzsch. Enke im Thieme Verlag 1999. Seit 102.
9. Rollnik BR, Kaye CI, Nagatoshi K, Hauck W, Martin AO. Oculoauriculovertebral dysplasia and variants: Phenotypic characteristics of 294 patients. *Am J Med Genet* 1987; 26: 361-375.
10. Heike CL, Luquetti DV, Hing AV. Craniofacial Microsomia Overview. *GeneReviews*. 2009 Mar 19.
11. Speltz ML, Wallace ER, Collett BR, Heike CL, Luquetti DV, Werler MM. Intelligence and Academic Achievement of Adolescents with Craniofacial Microsomia. *Plast Reconstr Surg*. 2017 Sep;140(3):571-580.
12. Heike CL, Hing AV, Aspinall CA, Bartlett SP, Birgfeld CB, Drake AF et al. Clinical care in craniofacial microsomia: a review of current management recommendations and opportunities to advance research. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2013; 163C:271-82.

Danksagung: Für die Herstellung der Schnitte, die histologische Beurteilung der Präparate sowie die histologischen Abbildungen bedanke ich mich herzlich bei Herrn Prof. F. Dombrowski sowie Frau Dr. S. Ribback (Institut für Pathologie, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald).

Abbildungen:



45. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)
Greifswald, 20. und 21. Oktober 2017

Dr. Susanne Ißleib
Klinik für Augenheilkunde,
Universitätsklinikum
Albert-Ludwigs-Universität
Killianstrasse 5, 79106 Freiburg
Tel. 0761-27040010
susanne.issleib@uniklinik-freiburg.de

Digitale Scans der Schnitte:
www.pathofro.de
Benutzername: DOP2017
Passwort: Greifswald2017
Ordner Ißleib

Doch keine Mollzyste?

Fall 1

Vorgeschichte

Ein 49-jähriger Patient wurde zur Mitbeurteilung und Exzision eines 2mm großen rot-bläulichen Unterlidtumors im Bereich der Lidkante des linken Auges überwiesen. Die Veränderung bestand anamnestisch seit einem Jahr. Wir stellten anhand der klinischen Bilder die Verdachtsdiagnose einer Mollzyste. Es erfolgte eine Tumorexzision mit nachfolgender histopathologischer Beurteilung.

Histopathologischer Befund

Präparat Nr. 170526

Makroskopischer Befund: Ein 2x3mm großes Hautpräparat aus der Lidkante

Mikroskopischer Befund:

Es zeigte sich ein subepidermaler Tumor ohne Verbindung zur Epidermis mit gut differenzierten Epithelzellen ohne Mitosen. Der Tumor wies zystische, aber auch solide Anteile auf. Zwischen den Drüsenzellen fanden sich einzelne Becherzellen. Manche Zellkerne enthielten Nukleoli. In der PAS-Färbung zeigten sich Zymogengranula in wenigen Drüsenzellen und positives Material in den Lumina.

Histologische Diagnose: Zystadenom von Molldrüsen

Fall 2

Vorgeschichte

Eine 92-jährige Patientin wurde im Dezember 2016 aufgrund eines Tumorzidivs am rechten Unterlid überwiesen. 5 Jahre zuvor war extern an dieser Stelle bereits eine einzeitige Tumorexzision bei Verdacht auf ein Basaliom durchgeführt worden. Laut Angaben der Patientin sei keine histologische Untersuchung des Exzidats erfolgt. Bei uns zeigte sich klinisch ein 7x7 mm großer unscharf begrenzter und teils ulzerierender rötlicher Tumor mit zystischen Anteilen 7 mm unterhalb der Lidkante. Wir stellten die Verdachtsdiagnose eines Rezidivs eines adenoidzystischen Basalioms und planten eine zweizeitige Tumorexzision mit nachfolgender Defektdeckung.

Histopathologischer Befund

Präparat Nr. 170290

Makroskopischer Befund: Ein 15x8mm großes Hautpräparat

Mikroskopischer Befund:

Es zeigte sich ein deutlich von der Epidermis abgegrenzter Tumor mit zystischen Formationen und invasivem Wachstum. In den zystischen Hohlräumen fanden sich teilweise nekrotische Zellen. Die Zellen wiesen eine deutlichere Polymorphie auf als im ersten Fall. Es fanden sich jedoch keine Mitosen. Es zeigten sich zahlreiche Becherzellen, die sich neben zymogenhaltigen Tumorzellen in der PAS Färbung positiv anfärbten.

In der immunhistochemischen Färbung gegen Cytokeratin 19 waren sowohl normale Schweißdrüsen als auch die Tumorzellen positiv angefärbt.

Histologische Diagnose: Zystadenokarzinom von Molldrüsen

Diskussion

Innerhalb weniger Wochen stellten sich unsere beiden Patienten mit diesen seltenen Neoplasien der Molldrüse vor. Ein becherzellhaltiger benigner Tumor wurde erstmals 1989 von Jakobiec beschrieben¹. Er berichtete von einem Dakryoadenom, das bisher epibulbär vorkam. Dabei handelte es sich um eine Vermehrung von säulenförmig bis kuboidalen Zellen mit Becherzellen dazwischen. Elektronenmikroskopisch fand sich der Hinweis auf Zymogengranula wie sie in Tränendrüsenzellen vorkommen, daher wurde die Veränderung Dakryoadenom genannt. In unserem Fall handelt es sich analog um ein Adenom von Schweißdrüsen also um ein Zystadenom. Die Mollzyste stellt definitionsgemäß die häufigste Form eines Zystadenoms von Molldrüsen dar². Formen mit intraluminaler Zellproliferation finden sich jedoch deutlich seltener. Eine Metaplasie der Zellen in Form von Becherzellen –wie in unseren beiden Fällen– ist möglich, seltener zeigt sich eine Metaplasie in Richtung verhornendes Plattenepithel^{2,6}. Meist handelt es sich um oberflächlich gelegene Tumoren in der Nähe von Schweißdrüsen jedoch ohne Verbindung zur Epidermis. PAS positive Zellen entsprechen entweder Drüsenzellen mit intrazellulärem Zymogengehalt (wie bei Tränendrüsenepithel) oder es liegt eine Metaplasie in Richtung Becherzellen vor². Gutartige Formen der Molldrüsentumore finden sich deutlich häufiger als Bösartige. Seregard berichtete 1993 von einer 85-jährigen Patientin mit progredientem in Lidkantennähe gelegenen Oberlidtumor. Es handelte sich um ein hochdifferenziertes Adenokarzinom ausgehend von einem Zystadenom der Molldrüse. Er beschrieb einen Tumor mit zystischem Anteil mit kuboidalen Epithelzellen, die teils papillär in die Kavität wuchsen. Alle Zellen exprimierten Cytokeratin. Es fand sich ein apokriner Sekretionsmechanismus und intrazelluläre PAS-positive Granula³. Prognostisch scheinen die meisten Patienten einen günstigen Verlauf zu haben^{4,5,7,8,9}. Jedoch ist auch eine intraorbitale und intrakranielle Ausbreitung sowie eine lymphogene Metastasierung von Adenokarzinomen der Molldrüse beschrieben worden⁵. Eine vollständige Exzision mit ausreichendem Sicherheitsabstand ist empfohlen^{3,5}. Je nach Malignitätsgrad und Differenzierung wird zu einer Exenteratio geraten⁵.

Literatur

1. Jakobiec FA, Perry HD, Harrison W, Krebs W. *Ophthalmology*. 1989 Jul;96(7):1014-20. Dacryoadenoma. A unique tumor of the conjunctival epithelium.
2. Dmitry V. Kazakov, Michal Michal, Denisa Kacerovska, Phillip H. McKee. *Cutaneous Adnexal Tumors*. ISBN: 978-1-60547-854-83.
3. Seregard S. *Ophthalmology*. 1993 Nov;100(11):1716-9. Apocrine adenocarcinoma arising in Moll gland cystadenoma.
4. Ni C, Dryja TP, Albert DM. *Int Ophthalmol Clin*. 1982 Spring;22(1):1-22. Sweat gland tumors in the eyelids: a clinicopathological analysis of 55 cases.
5. Ni C, Wagoner M, Kievit S, Albert DM. *Br J Ophthalmol* 1984;68:502-6. Tumours of the Moll's glands.
6. Jiang J, Petronic-Rosic V, Hoag J, Shea CR. *J Cutan Pathol*. 2005 Apr;32(4):307-9. Eccrine mucinous metaplasia associated with an apocrine cystadenoma.
7. Sugiyama A, Sugiura M, Piris A, Tomita Y, Mihm MC. *J Cutan Pathol*. 2007 Dec;34(12):912-7. Apocrine cystadenoma and apocrine hidrocystoma: examination of 21 cases with emphasis on nomenclature according to proliferative features.
8. Orban T. *Klin Monbl Augenheilkd Augenarztl Fortbild*. 1955;127(4):474-7. Cystadenoma papillare proliferans originating in the Moll's gland.
9. Anavi Y, Kaplan I, Feinmesser M, Calderon S. *J Oral Maxillofac Surg*. 2001 Apr;59(4):463-7. Giant apocrine cystadenoma of the preauricular region.

Dr. Charlotte Melzer
Univ.-Augenklinik Bonn
D-53127 Bonn

Tagungsprogramm Nr. 14
Patient: W., R., geb. 20.02.1922
Histologie-Nr. 16-338

Black or White?

Vorgeschichte

Eine 95-jährige Patientin stellte sich primär wegen einer Makulablutung bei altersabhängiger Makuladegeneration und nebenbefundlich mit einem Lidkantentumor am temporalen Unterlid des besser sehenden rechten Auges 2016 vor (RA: 0,1, LA: HBW). Spaltlampenmikroskopisch zeigte sich eine unscharf begrenzte, knotige papillomatöse Veränderung mit Gefäßen und weißlicher hyperkeratotisch wirkender Oberfläche unter Beteiligung der bulbären Konjunktiva des temporalen Unterlids und fehlendem Wimpernwachstum. Die umliegende Haut, auch des Oberlids schien unauffällig. In der Anamnese berichtete die Patientin, die Veränderung bestehe seit mind. 1 Jahr. Weitere Hauttumoren werden verneint. Bei zunächst morphologischem Verdacht auf ein Plattenepithelkarzinom stellten wir die Indikation zur mehrzeitigen Keilexision.

Histopathologischer Befund

Makroskopisch

16-338 (Unterlid): Lidkantenpräparat mit papillomatösem Tumor, 15x7x5 mm

Mikroskopisch

HE-Färbung: Der histologische Schnitt zeigt ein Lidkantenpräparat, das im Bereich der Epidermis des Lidkantenepithels und des Bindehautepithels von einem pleomorphen Tumor infiltriert wird, der teilweise auch das darunter gelegene Gewebe infiltriert bzw. in Verbindung mit Meibomdrüsen steht. Die Tumorzellen zeigen häufig ein recht helles schaumiges, vakuolisiertes Zytoplasma, reagieren teilweise positiv mit Adipophilin (2.9.6) und haben einen hyperchromatischen Kern; man erkennt viele atypische Mitosen, und die Läsion ist auch von einem ausgeprägten Entzündungszellinfiltrat begleitet. Nach den vorliegenden Schnitten ist lediglich der epidermale Rand tumorfrei; nach unten zur Konjunktiva sowie zu den Rändern nach temporal und nasal ist der Tumor randbildend.

Diagnose

Talgdrüsenkarzinom mit vorwiegend intraepithelialer Ausbreitung (pagetoider Typ)

Weiterer Verlauf:

Bei diffuser vorwiegend intraepithelialer Ausbreitung am Unter- und auch am Oberlid war eine 3-malige Nachresektion (08/16) notwendig. Dennoch ließ sich der Tumor nicht R0 resezierieren. Ein durchgeführtes Lymphknotenstaging zeigte keinen Hinweis auf lymphogene Metastasierung. In Hinblick auf die funktionelle Oculus-unicus-Situation, dem hohen Alter der Patientin und dem Patientenwillen entschieden wir uns für ein palliatives Vorgehen und gegen eine Exenteratio. Deswegen wurden zunächst Mitomycin C-AT (2 Zyklen) appliziert, diese mussten aber aufgrund von Unverträglichkeit (rezidivierende HH-Erosionen) abgebrochen werden. 01/17 wurde eine erneute „Nachresektion“ bei auffälliger Bindehaut durchgeführt, die aber lediglich eine Metaplasie ohne Tumornachweis zeigte. Von da an zeigte sich ein stabiler Befund ohne sichtbares Rezidiv. 06/17 verstarb die Patientin an einem Apoplex.

Diskussion

Das Talgdrüsenkarzinom gehört zu den selten malignen Hautneoplasien (0,2-4,6 %) und ist auch im Vergleich zu anderen malignen Lidtumoren eher selten (1,5 % - 5,5 %) [1]. Meist sind Frauen (57 – 77 %) zwischen dem 50 - 90. Lebensjahr betroffen. Die häufigste Lokalisation am Oberlid (70 % aller im Kopf-Hals-Bereich lokalisierten Talgdrüsenkarzinome) [1], gilt als besonders aggressiv [2]. Andere Manifestationsorte sind bspw. Nacken, Rumpf, Mundschleimhaut, Vulva oder Parotis, an denen viele Talgdrüsen vorhanden sind. Die häufigsten

Ausgangsdrüsen sind Meibom-Drüsen (51 %), gefolgt von Zeisdrüsen (10 %), sowie Talgdrüsen im Bereich der Caruncula lacrimalis. In einem Viertel aller Fälle bleibt der Ursprungsort unbekannt [3, 4].

Klinisch ist das Talgdrüsenkarzinom nur schwer von einer Reihe anderer sowohl benigner als auch maligner Augenerkrankungen zu differenzieren. Als Differentialdiagnosen kommen das Plattenepithelkarzinom, das Basaliom oder auch das Chalazion in Frage. Darüber hinaus imponiert insbesondere das Anfangsstadium des diffusen pagetoiden Typs häufig als umschriebene schmerzlose Lidrötung, die leicht mit einer Konjunktivitis oder Blepharitis verwechselt werden kann und keinen großen Leidensdruck mit sich bringt. Dies führt häufig zu einer Diagnosestellung mit erheblicher Latenz (Varianz in der Literatur zwischen 6 Monaten bis zu 3 Jahren) [5]. Häufig ist erst die histologische Aufarbeitung der Schlüssel zur endgültigen Diagnosestellung. Histologische Charakteristika sind ein schaumiges, vakuolisiertes, lipidhaltiges Zytoplasma und basophile, hyperchromatischen Kerne mit Kernatypien und Mitosen. Nach der Wuchsform kann zwischen lobulär, papillomatös, komedo-artig und gemischt unterteilt werden. Weiter kann neben der Differenzierung (G1-G3) und der Infiltration auch bezüglich der Ausbreitung in kontinuierlich (Bowen-artig) und disseminiert pagetoid unterschieden werden. Immunhistochemisch kann das Talgdrüsenkarzinom nicht eindeutig vom Basalzell- und Plattenepithelkarzinom differenziert werden. Eine HE-Färbung ist essentiell. Dennoch kann besonders bei fraglicher Histologie Adipophilin oder der Androgen-Rezeptor (AR441) beim pagetoiden Typ zur Diagnosefindung hilfreich sein [6]. Aufgrund der Seltenheit des Tumors und somit der wenigen Literatur ist eine evidenz-basierte Therapie schwierig. Erschwerend kommt das oft aggressive Wachstum mit intraepithelialer (44-80%) und multifokaler Ausbreitung und die hohe Metastasierungsquote (9-40%) besonders der orbitalen Tumoren hinzu, sodass die Therapie eine große Herausforderung darstellt [7]. In der Literatur wird einheitlich vertreten, ein Lymphknotenstaging durchzuführen sowie Metastasensuche zu begehnen und eine großzügige chirurgische Exzision mit Sicherheitsabstand durchzuführen [8]. Am Auge bei ausgeprägtem Befund ist dies oft nicht möglich, sodass gemeinsam mit Patient und Angehörigen eine individuelle patientenorientierte Behandlung angestrebt werden sollte. Unterstützend kann auch eine Mitomycin C-Gabe in Erwägung gezogen werden und wie bei dem vorliegenden Fall ein palliativer Weg eingeschlagen werden [3]. Hilfestellung zur individuellen Therapieentscheidung kann hier u.U. die Ethikkommission geben.

Exkurs: Histopathologie und Ethik

Auf Basis der prinzipienorientierten Medizinethik nach Beauchamp sollte bei der Bewertung einer Handlung hinterfragt werden, ob sie mit den vier Prinzipien der „mittleren Reichweite“ vereinbar sind: Respekt vor Autonomie (respect for autonomy), Schadensvermeidung (nonmaleficence), Fürsorge / Wohltun (beneficence), Gerechtigkeit (justice) [9]. Die Voraussetzungen für die Umsetzung von Autonomie im therapeutischen Kontext ist die Einwilligungsfähigkeit (Kompetenz), Aufklärung und Information, das Verstehen der Information, der Entscheidungsfindungsprozess und freie Zustimmung, somit also ein „informed consent“. Die Histopathologie hat zwar lediglich indirekten Patientenkontakt, dennoch mit starkem klinischen Bezug und einer großen Tragweite. Dies sollte bei jeder Entscheidung berücksichtigt werden, denn ein „schwarz-weiß-Denken“ führt nicht immer zum optimalen Ergebnis im Sinne des Patienten, und sollte wie im vorliegenden Fall unter Umständen durch einen Zwischenweg, einem „grauen-Denken“, ersetzt werden. Die Ethikkommission stellt ein optionales Hilfsmittel hierzu da.

Literatur

- 1 Kass LG, Hornblass A: Sebaceous carcinoma of the ocular adnexa. *Survey of ophthalmology* 1989;33:477–490.
- 2 Bassetto F, Baraziol R, Sottosanti MV: Biological behavior of the sebaceous carcinoma of the head. *Dermatol Surg* 2004;30:472–476.
- 3 Shields CL, Naseripour M, Shields JA, Eagle RC: Topical mitomycin-C for pagetoid invasion of the conjunctiva by eyelid sebaceous gland carcinoma. *Ophthalmology* 2002;109:2129–2133.
- 4 Wolfe JT, Yeatts RP, Wick MR, Campbell RJ, Waller RR: Sebaceous carcinoma of the eyelid. Errors in clinical and pathologic diagnosis. *Am J Surg Pathol* 1984;8:597–606.
- 5 Doxanas MT, Green WR: Sebaceous gland carcinoma. Review of 40 cases. *Archives of ophthalmology* 1984;102:245–249.
- 6 Schmitz EJ, Herwig-Carl MC, Holz FG, Loeffler KU: Sebaceous gland carcinoma of the ocular adnexa - variability in clinical and histological appearance with analysis of immunohistochemical staining patterns. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* DOI: 10.1007/s00417-017-3738-2.
- 7 Rao NA, Hidayat AA, McLean IW, Zimmerman LE: Sebaceous carcinomas of the ocular adnexa: A clinicopathologic study of 104 cases, with five-year follow-up data. *Hum Pathol* 1982;13:113–122.
- 8 Cook BE, Bartley GB: Treatment options and future prospects for the management of eyelid malignancies: An evidence-based update. *Ophthalmology* 2001;108:2088-98; quiz 2099-100, 2121.
- 9 Beauchamp, T. / Childress, J.: *Principles of Biomedical Ethics*, (1979, 1994, 2001), New York / Oxford

45. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen in Greifswald

21. Oktober 2017

Exophthalmus und was der MDK dazu sagt

S. Mielke¹, S. Ribback², F. Tost¹

Universitätsaugenklinik Greifswald¹, Pathologisches Institut der Universitätsmedizin
Greifswald²

Vorgeschichte

Vorgestellt wird der Krankheitsverlauf einer 74-jährigen Patientin, welche einen einseitigen Exophthalmus bemerkt hatte, der sich seit wenigen Wochen progredient zeigte. Bei Erstuntersuchung bestand zudem eine Pseudoptosis sowie ein Druckgefühl beim Blick nach rechts mit konsekutiver Abduktionseinschränkung. Ursächlich war eine Raumforderung in der rechten Orbita, die auch sonographisch dargestellt werden konnte. In der MRT Bildgebung fand sich neben der retrobulbären Raumforderung rechts mit intra- und extrakonalem Wachstum eine Verlagerung des M. rectus lateralis nach lateral und des M. rectus inferior nach kaudal bei enger Lagebeziehung zum N. opticus mit teilweiser Ummauerung. Nasennebenhöhlen und Neurokranium kamen unauffällig zur Darstellung.

Verlauf

Es erfolgt eine bioptische Sicherung des Tumorgewebes. Histologisch zeigt sich zunächst der Aspekt eines malignen Lymphoms jedoch ohne follikuläre Strukturen. Immunhistochemische Differenzierungsverfahren sind stark positiv für CD20. Der Proliferationsindex Ki67 zeigte sich dem gegenüber nur schwach positiv. Auch ein Klonalitätsnachweis verblieb negativ. Ebenso konnten keine pathologischen Veränderungen der leichten und schweren Ketten der Immunglobuline beobachtet werden.

Auf dieser Grundlage wurde die Diagnose eines **Pseudolymphoms der Orbita** gestellt.

Dabei handelt es sich um einen seltenen, benignen Orbitatumor. Differentialdiagnostisch muss an ein malignes Orbitallymphom gedacht werden.

Neben der oben beschriebenen Symptomatik kann es durch Kompression von Muskeln oder des N. opticus zu einer progredienten Einschränkung des Gesichtsfeldes oder der Sehschärfe kommen.

Therapie

Es existiert bislang keine standardisierte, evidenzbasierte Therapie. Bei unserer Patientin wurde zunächst per monatlicher lokaler Triamcinolon-Injektion versucht ein weiteres Wachstum zu verhindern. Hierunter zeigte sich das Wachstum allenfalls sistierend. Entsprechend wurde nach 12 Monate eine Therapieeskalation per systemischer Rituximab-Gabe versucht. Fallberichte aus der wissenschaftlichen Literatur zeigten hierzu gute Ansprechraten.

MDK-Urteil

Eine Leistungspflicht der Krankenkasse außerhalb zugelassener Anwendungsgebiete besteht bei (lt. BSG Urteil 19.03.2002 – B1 KR 37/00 R):

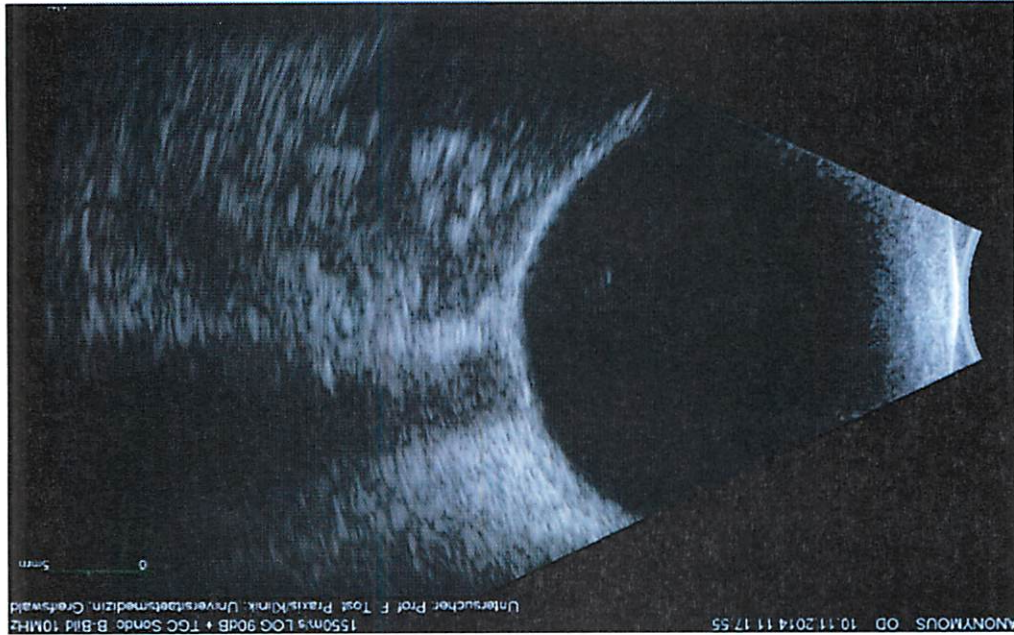
1. lebensbedrohlicher oder die Lebensqualität auf Dauer beeinträchtigende Erkrankung
2. fehlender Verfügbarkeit einer anderen Therapie und
3. die Datenlage eine Zulassung erwarten lässt (Phase III-Studie o. Expertengremienurteil)

Vor diesem Hintergrund wurde einem Antrag auf Kostenübernahme durch die GKV auch in einem Widerspruchsverfahren nicht stattgegeben. Es wurde seitens des MDK argumentiert, dass es sich bei einem einseitigen höhergradigem Sehverlust nicht um eine lebensbedrohliche Erkrankung im Sinne einer Erblindung handelt (Avastin bei Vaskulitis; BSG Urteil vom 03.07.2012 – 1 KR25_11 R). Die Prozessierung diesbezüglicher Entscheidungen ohne Einbeziehung des Arzt-Patienten-Gesprächs und dem Ergebnis der Patientenaufklärung stellt zusätzliche Anforderungen an das Patientenmanagement.

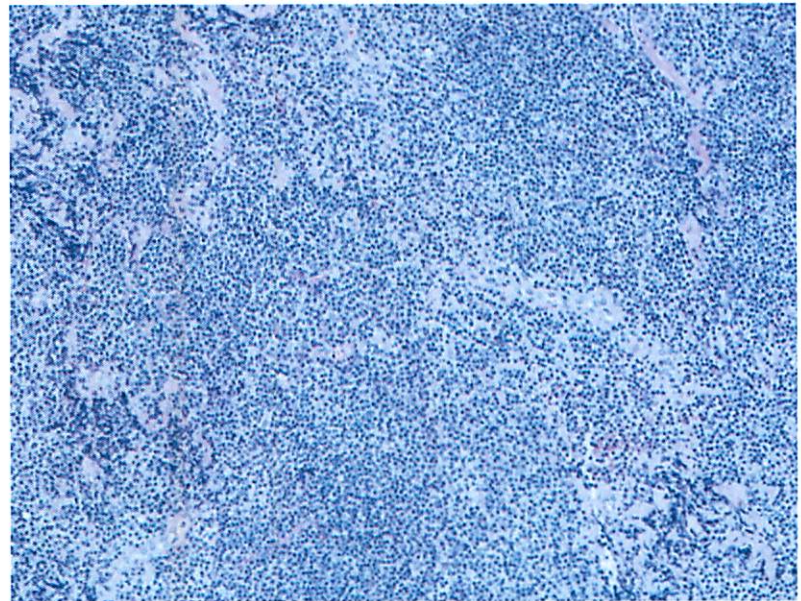
Literatur

Witzing TE et al. Mayo Clin Proc. 2007 Jun;82(6):692-9.; Ho HH et al. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2010 Jan-Feb;26(1):11-3; Chen A et al. Middle East Afr J Ophthalmol. 2012 Oct;19(4):432-5.

B-Bild-Sonografie: Dichte Lagebeziehung zum N. opticus, glatt begrenzter Tumor, überwiegend hyporeflektive Binnenstruktur



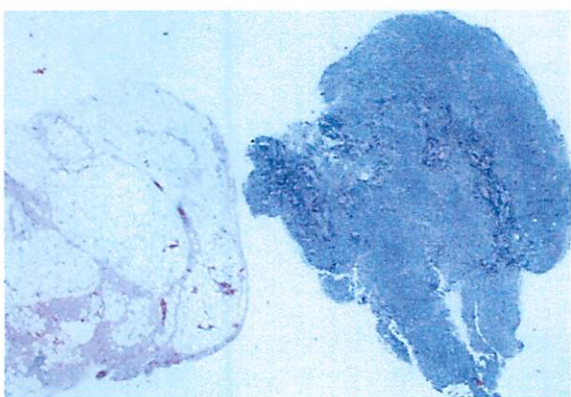
Histologie: zahlreiche Lymphozyten



74-jähriger Patientin mit Pseudoptosis und Einseitiger Exophthalmus



Inzisionale Biopsie: Übersicht HE-Färbung



45. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP) Greifswald, 21. Oktober 2017

Dr. med. Eva J. Schmitz, FEBO
Belenus Augenzentrum
Am Bahnhof 4-12, 57080 Siegen

In Zusammenarbeit mit:
Univ. Augenklinik Bonn
Ernst-Abbe Str. 2, 53127 Bonn

Tagungsprogramm Nr. 16
Patient: w, 71 Jahre
Histologie-Nr.

Odyssee einer „Flechte“

Vorgeschichte

Eine 71-jährige Patientin stellte sich im Januar 2017 im Belenus Augenzentrum in Siegen vor. Sie berichtete über ein Trockenheitsgefühl sowie Brennen und wiederkehrende Rötung am LA. Diese Beschwerden bestanden seit 2-3 Jahren, sie sei auch bereits in dieser Zeit zweimal in augenärztlicher Behandlung gewesen und es sei ihr jeweils ein Kombinationspräparat mit einem Antibiotikum und Kortison verschrieben worden. Die Beschwerden hätten sich jedoch jeweils nur kurzzeitig gebessert und seien stets rezidiert. Im Rahmen der Untersuchung zeigte sich ein Visus von R/L 1,0/0,8. Ophthalmologische oder dermatologische Vorerkrankungen bestanden nicht. Makroskopisch zeigte sich auf den ersten Blick am linken Auge nur eine leicht gerötete, etwas stumpf erscheinende Bindehaut temporal unten. Nach Herunterziehen des Unterlides wurde spaltlampenmikroskopisch eine verdickte Bindehaut darstellbar, welche stumpf und glanzlos erschien mit stellenweise bestehender Leukoplakie sowie Narbenbildung im Fornixbereich mit Symblepharonbildung. Die Lidstellung war regelrecht. Funduskopisch waren keine Veränderungen darstellbar und das RA erschien bis auf eine minimale Vernarbungstendenz im unteren Fornix unauffällig.

Aufgrund des verdächtigen Befundes am LA rieten wir zu einer universitären Vorstellung. Da diese jedoch von der Patientin vehement abgelehnt wurde, entschieden wir uns zur Durchführung einer Probiopsie zur histologischen Diagnosesicherung mit V.a. eine plattenepitheliale Neoplasie oder differenzialdiagnostisch (aufgrund der Vernarbung mit Symblepharonbildung) ein okuläres Pemphigoid. Die Probiopsie erfolgte komplikationslos in Lokalanästhesie.

Histopathologischer Befund der allgemeinen Pathologie Siegen

Makroskopisch:

Zwei bis 0,4 x 0,1 mm große Gewebstücke der Bindehaut

Mikroskopisch:

Histologisch zeigte sich oberflächlich akantotisch verbreitertes Plattenepithel mit verdickter und kompakter Hornschicht. Stellenweise war eine Hypergranulose darstellbar mit darunterliegendem z.T. bandförmigem lymphohistozytären Infiltrat. Es zeigte sich kein Hinweis auf Malignität.

Diagnose Siegen: Lichen ruber planus der Bindehaut

Zwischenzeitlicher Verlauf:

Aufgrund des klinisch suspekten Befundes rieten wir trotz des histologischen Befundes, der keine Malignität zeigte, zu einer weiteren universitären Abklärung. Leider verließ die Patientin nach langer Wartezeit diese Augenklinik wieder ohne Arztkontakt und wünschte danach keine weiteren Vorstellungen. Im Verlauf kam es jedoch zu einer Verschlechterung der Beschwerden, sodass sie sich im Mai erneut notfallmäßig bei uns vorstellte. Zu diesem Zeitpunkt zeigte sich ein fortgeschrittener Befund mit zunehmenden Verwachsungen im Fornixbereich und einer Entropiumstellung des Unterlides mit Trichiasis. Die stumpf erscheinenden Bindehautareale und die Leukoplakie zeigten sich vermehrt prominent und flächig weiter ausgedehnt, sowohl im bulbären- als auch in tarsalen Bindehautbereich.

Letztendlich konnten wir die Patientin von einer Vorstellung an der Universitäts Augenklinik in Bonn überzeugen. Hier entschied man sich aufgrund des flächig ausgedehnten Befundes, der eine primäre vollständige Exzision nicht ohne weiteres möglich machte, zur erneuten Entnahme einer Probiopsie.

Histopathologischer Befund der Ophthalmopathologie Bonn

Makroskopisch:

17-321: Drei bis 2x2 mm große flache stumpfe Schleimhautpräparate

Mikroskopisch:

17-321: Histologisch zeigte sich mäßig dysplastisches, deutlich hyperkeratotisches Plattenepithel ohne Becherzellen, welches teils fingerförmig in das darunterliegende Stroma proliferiert. Das Stroma zeigte ein teils deutliches

entzündliches Infiltrat. Die Basalmembran schien intakt. Ein beginnend invasives Wachstum ist nicht eindeutig auszuschließen.

Diagnose Bonn: Konjunktivale intraepithelale Neoplasie

Weiterer Verlauf:

Aufgrund des flächig sehr ausgedehnten Befundes mit schwieriger Deckung rieten wir zu einer lokalen Chemotherapie mit Mitomicin C in 3 Zyklen zu je 10 Tagen. Diese erfolgte komplikationslos. Anschließend ist eine operative Sanierung geplant.

Diskussion:

Der Lichen ruber planus stellt eine häufige Hauterkrankung dar, die meist im 3-6 Lebensjahrzehnt auftritt. Er zeigt sich vorwiegend in Form rötlicher knotenförmiger Veränderungen, eine Prädispositionsstelle stellt die Beugeseiten der Extremitäten dar. Begleitend kann eine Schleimhautbeteiligung, der Lichen ruber mucosae auftreten. Hier kommt es vor allem zu einem Befall der Mundschleimhaut, besonders des Wangenbereiches. Es kann jedoch auch ein Befall der Zunge, Lippen, Speiseröhre sowie der Genital- und Analschleimhaut auftreten. Schleimhautveränderungen zeigen sich meist in Form einer weißlichen, schmerzlosen Streifung der Schleimhaut, der sogenannten Wickham-Streifen. Zudem können plaqueartige Läsionen in Form flächiger weißlicher Ablagerungen auftreten. Allen oben genannten Ausprägungsformen liegt eine Hyperkeratose der Schleimhaut zugrunde. In Einzelfällen kann es zu einer Beteiligung der Konjunktiva kommen². Diese stellt sich in Form einer teils schweren Bindehautvernarbung mit Symblepharonbildung sowie ggf. durch eine Visusminderung durch Hornhautnarben dar. Klinisch ist sie kaum von anderen vernarbenden Konjunktividen wie der okulären Rosacea, schweren atopischen Konjunktividen, dem Stevens-Johnson-Syndrom und vor allem dem okulären Pemphigoid zu unterscheiden. Daher ist zur Diagnosesicherung eine Biopsie anzustreben. Hier zeigt sich klassischerweise eine irreguläre bandförmige Fibrinablagerung in der Basalmembran in der direkten Immunofluoreszenz wohingegen es beim okulären Pemphigoid zur linearen Ablagerung von Immunprodukten (IgG, IgA, Komplementfaktor C3) an der Basalmembranzone kommt^{3,4}. Die Therapie des Lichen ruber planus besteht aus lokalem und systemischem Cortison, Retinoiden und Immunsuppressiva, bei okulären Veränderungen hat sich lokales Ciclosporin A als wirkungsvoll erwiesen. Ursächlich handelt es sich beim Lichen planus um eine Autoimmunerkrankung unklarer Genese. Als Pathomechanismus wird eine gegen die basalen Keratozyten gerichtete Entzündungsreaktion, die vor allem durch die Einwanderung von T-Lymphozyten verursacht wird, vermutet.

Die Diagnose der Konjunktivalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) ist klinisch nicht leicht zu stellen. Meist tritt Sie im Bereich des Limbus auf, einhergehend mit einem stumpfen Erscheinungsbild der Konjunktiva sowie einer Leukoplakie. Bei cornealer Beteiligung findet sich ein verändertes grünlich-stumpfes Hornhautepithel. Eine CIN ist typischerweise eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Als Ursache gelten eine hohe Sonneneinstrahlung sowie eine HPV- und HIV-Infektion⁵. Histologisch zeigte sich bei der CIN ein teilweiser oder vollständiger Ersatz der epithelialen Zellen durch einen Klon neu proliferierender maligner Zellen. Die Veränderungen sind ausgehend von der Basalzellschicht. Es zeigt sich ein hyper- und akantothisch verdicktes Epithel mit ungeordnetem Zellbild. Mitosen sind über das gesamte Epithel verteilt und nicht mehr nur auf die Basalzellschicht begrenzt⁶. Die Basalmembran ist jedoch weiterhin intakt, was die Abgrenzung zum invasiven Plattenepithelkarzinom darstellt. Die Diagnosestellung erfolgt durch Biopsie. Therapeutisch empfiehlt sich eine vollständige Resektion ggf. mit ergänzender lokaler Mitomicin C-Therapie.

Bei okulären Veränderungen mit stumpfem Bindehautaspekt oder einer Leukoplakie ist große Vorsicht geboten und im Allgemeinen eine Biopsie zur histologischen Diagnosesicherung unerlässlich, um eine plattenepitheliale Neoplasie nicht zu übersehen. Differentialdiagnostisch sind zudem vernarbende Konjunktividen wie das okuläre Pemphigoid, eine okuläre Rosacea, atopische vernarbende Konjunktivitis, das Stevens-Johnson-Syndrom sowie ein invasives Plattenepithelkarzinom in Erwägung zu ziehen.

Literatur:

1. R Katta, Lichen planus. Am Fam Physician. 2000 Jun 1;61(11):3319-24, 3327-8
2. M. Pakravan et al, Isolated lichen planus of the conjunktiva. Br. J Ophthalmol 2006; 90:1325-1326, doi: 10.1136/bjo.2006.096263
3. A. Rüksam, J.P. Klein, U. Pleyer, Das okuläre vernarbende Pemphigoid – aktuelle Aspekte zu Klinik und Therapie einer problematischen Erkrankung. KliMos 2013; 230: 796-803, doi: 10.1055/s0032-1328748
4. T Meyer-ter-Vehn, Nicht infektiöse Bindehauterkrankungen. KliMos 2016; 233: 547–564, DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1358217>
5. C A Kiire, B Dhillon, The aetiology and associations of conjunctival intraepithelial neoplasia. Br J Ophthalmol 2006; 90:109–113, doi: 10.1136/bjo.2005.077305
6. R C Eagle, Eye pathology an atlas and text, Lippincott Williams and Wilkins, 2011



**45. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)
21. Oktober 2017 in Greifswald**

Nr. 17

Klinisch unklarer Tumor der Orbita

Anamnese

61 Jahre alter Patient ohne Sehbeschwerden oder Schielen. Seit 2 Jahren ständig wachsender harter „Knollen“ am Unterlid rechts welcher das Auge langsam aus der Augenhöhle drängt und zu einer störenden Asymmetrie im Gesicht führt.

Klinik

Exophthalmus rechts bei inferotemporal gelegener Raumforderung im orbitalen Weichteilgewebe .

Radiologisch im MRI 2.9x2.1x2.4cm messende ovoide, glatt berandete, extrakonale Raumforderung in der rechten Orbita inferolateral bei 6 bis 9 Uhr. Verdrängung des M. rectus inferior und des M. obliquus inferior. Fehlender Nachweis eines Kontakts zur Glandula lacrimalis. Die raumforderung ist in T1w isodens zur Muskulatur und in T2w leicht hyperintens und zeigt eine inhomogene Kontrastmittelaufnahme. Keine Diffusionsrestriktion.

Normaler verlauf des N. opticus rechts. Normaler übriger Orbitainhalt.

Radiologische Diagnose : V.a. Hämangiom mit Exophthalmus.

Chirurgische Tumorektomie im KSSG via Swing-Lid-Inzision.

Makroskopische Beschreibung

Annähernd tropfenförmiger, von zarter Kapsel umgebener 3.0x2.5x1.8cm grosser prall elastischer Knoten mit teils angedeutet wirbeliger hellgelber bis grauer Schnittfläche

Mikroskopische Befunde

Von zarter fibröser Kapsel umgebenes wechselnd zeldichtes Tumorgewebe mit wirbelig gebauten zeldichten Arealen (Antoni A) neben weniger zeldichten, eher strukturlosen Arealen (Antoni B). Histomorphologisch zeigt sich eine ausgeprägte Zell- und Zellkernpolymorphie mit teils deutlich anaplastischen Zellen. Kein Nachweis von Nekrosen oder atypischen Mitosen. Weniger als eine Mitose pro 10 HPF.

Immunhistochemisch zeigen die Tumorzellen eine deutliche homogene Positivität für S100 und Kollagen IV bei Koexpression von CD34 und Nachweis einer Einzelzellpositivität für GFAP. Deutlich Positivität der fibrösen Kapsel für EMA (analog zum Perineurium). Negativität der Tumorzellen für Desmin, alpha-SMA, MYF4/Myogenin, STAT6 und MDM2.

Die starke homogene Positivität für S-100 und Kollagen IV spricht zusammen mit dem fokalen Nachweis von GFAP-positiven Zellen und der umgebenden Kapsel für die Diagnose eines Schwannoms und gegen das Vorliegen eines Neurofibroms.

Der Proliferationsindex (MIB-1 / Ki67) liegt bei 1% in den zellärmeren und bei 2% in den zeldichteren Arealen.

Exzision in toto und im Gesunden.

Diagnose

Enkapsuliertes zellreiches Schwannom.

Kommentar

Häufigkeit unter 5% aller Orbitatumoren.

Die wichtigsten Differenzialdiagnosen sind Neurofibrom mit schwannomartiger Differenzierung versus maligner peripherer Nervenscheidentumor (MPNST).

Das dichte Retikulinfasernetz und die immunhistochemisch deutliche Positivität für Kollagen IV um jede einzelne Tumorzelle ist untypisch für ein Neurofibrom, ausser gelegentlich in fokal schwannomartig differenzierten Anteilen eines Neurofibroms.

Die intratumoralen Blutgefäße zeigen stellenweise eine für Schwannome charakteristische Gefässwandhyalinose, was ebenfalls gegen ein Neurofibrom spricht.

Fehlende Hinweise auf Malignität, Nekrosen oder atypische Mitosen sprechen gegen MPNST.

Literaturangaben

Antonescu CR, Scheithauer BW., Woodruff JM; Tumors of the Peripheral Nervous System, AFIP Atlas of Tumor Pathology, , ARP Press Washington DC, 2013, 4th Series, Fasc19; 165-178

Font RL, Croxatto JO, Rao NA; Tumors of the Eye and Ocular Adnexa, AFIP Atlas of Tumor Pathology, ARPPress Washington DC 2006; 287-288

Burger PC, Scheithauer BW; Tumors of the Central Nervous System, AFIP Atlas of Tumor Pathology, ARP Press Washington DC 2007; 431-441

Louis DN ea.; WHO Classification of Tumours of the Central nervous system, International Agency for research of cancer, Lyon 2007; 152-155

Naumann GOH, Pathologie des Auges, Springer 1997 2ed; Bd2; 1440



DIE DEUTSCHEN
UNIVERSITÄTSKLINIKEN



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
ulm

Klinik für Augenheilkunde

Ärztlicher Direktor
Prof. Dr. G. K. Lang
Prittwitzstraße 43
89075 Ulm

45. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen

21. Oktober 2017, Greifswald

Christian Enders

Fall Nr. 18

Patient: m, *1943

Wolf im Schafspelz?

Anamnese

Ein 73-jähriger Patient stellt sich in unserer Klinik zur Mitbeurteilung eines Tumors des linken Unterlids vor. Der Patient berichtete, die schmerzlose Lidveränderung sei vor 3 Wochen zum ersten Mal bemerkt worden und seither rasch gewachsen. Eine Voroperation oder eine Verletzung der Lider verneinte er, systemische Erkrankungen lagen bis auf einen arteriellen Hypertonus nicht vor.

Klinischer Befund

Der bestkorrigierte Visus war beidseits 1,0. Beidseits lag eine Dermatochalasis der Oberlider vor. Am Unterlid des linken Auges zeigte sich ein 19 x 19 x 12 mm großer Tumor mit Lidkantenbeteiligung, einem zentralen Krater, Madarosis und einem derben Randwall mit ausgeprägten Teleangiectasien sowie ein sekundäres Ektropium. Ansonsten ergab sich ein altersentsprechender, reizfreier Befund. Der Lidschluss war intakt. Klinisch stellten wir den V.a. ein Keratoakanthom. Wir führten eine Tumorexzision durch, welche komplikationslos verlief. Es erfolgte eine histopathologische Untersuchung, welche das Keratoakanthom bestätigte (Histopathologie I).

Verlauf

Postoperativ zeigte sich eine regelrechte Wundheilung. Bei R1-Situation bestellten wir den Patienten zur Nach-Exzision des Unterlidtumors ein. Bei der Wiedervorstellung zur Nachexzision 14 Tage postoperativ zeigte sich bereits ein erneutes, deutliches Wachstum eines Unterlidtumors an der selben Stelle. Wir führten eine Nachexzision durch und es erfolgte eine erneute histopathologische Untersuchung, welche das Keratoakanthom bestätigte. Es ergab sich kein Hinweis auf Malignität, die Schnittränder waren tumorfrei.

Postoperativ lagen die Lider regelrecht an, der Patient hatte keine weiteren Beschwerden, es zeigte sich eine regelrechte Wundheilung. Bis zum heutigen Tage zeigte sich kein erneutes Rezidiv.

Histopathologie I und II

Histopathologie I (Präparat 1, Schnittränder nicht tumorfrei)

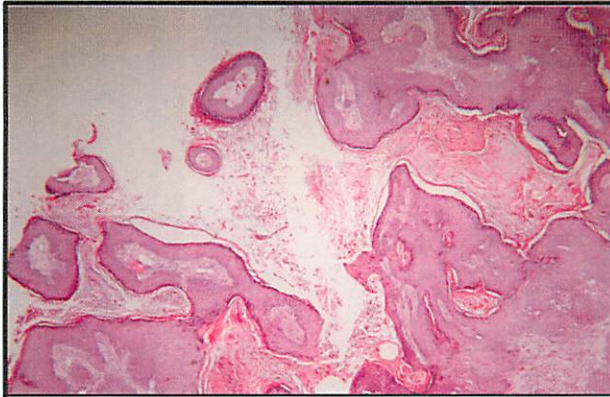


Abbildung 2 Präparat 1, HE 40x

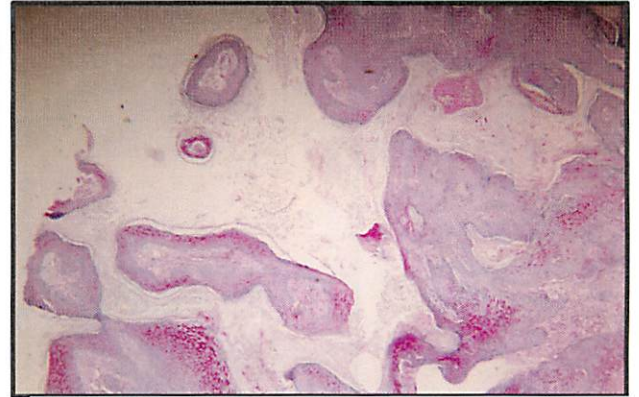


Abbildung 1 Präparat 1, PAS 40x

Histopathologie II (Präparat 2 Schnittränder tumorfrei)

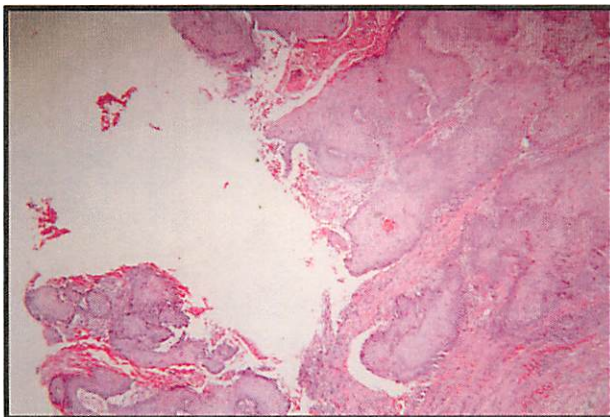


Abbildung 3 Präparat 2, HE 40x

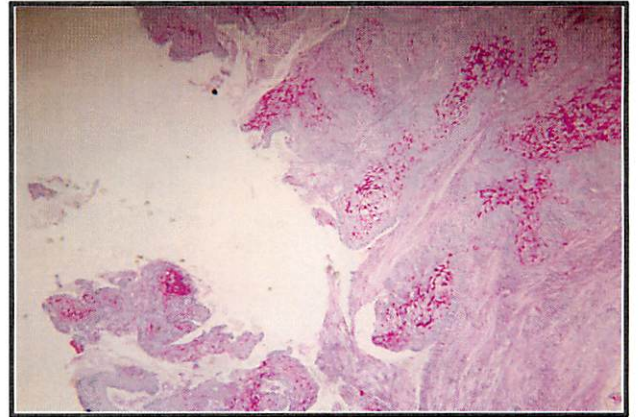


Abbildung 4 Präparat 2, PAS 40x

Bei der Histopathologischen Untersuchung zeigt sich zu beiden Untersuchungszeitpunkten ein stark verhornender, papillomatöser, epithelialer Tumor. Er imponiert mit einem verrucösen, angedeutet kraterförmiges Wachstumsmuster, welches auch makroskopisch erkennbar ist. Das Zell- und Kernbild erscheint ruhig, zeigt keine höhergradigen Atypien und eine deutliche Ausreifungstendenz. Im zweiten Präparat zeigt sich zusätzlich eine chronische Entzündungsreaktion, sowie einzelne Riesenzellen vom Fremdkörpertyp. Eine tiefere Invasion in das umliegende Gewebe war nicht zu erkennen. Es ergab sich kein Hinweis auf Malignität. Die histologische Diagnose lautet in Zusammenschau mit der Klinik (sehr schnelles Wachstum) Keratoakanthom.



Kommentar/Diskussion

Das Keratoakanthom (*Name: Akanthom: proliferative Wucherung des Stratum spinosum, Keratose: Hornbildung*) ist ein schnell wachsender, epithelialer Tumor unklarer Ätiologie. Das Wachstum erfolgt ausgehend von den Keratinozyten des Haarfollikeltrichters und bildet in der Mitte einen keratotischen Pfropf aus, welcher vom umliegenden Epithel lippenartig umsäumt wird. Das Risiko für die Entstehung eines Keratoakanthoms steigt mit der UV-Exposition. So werden bevorzugt sonnenexponierte Hautstellen betroffen, sowie Patienten mit hellem Hauttyp. Ein gehäuftes Auftreten ist auch bei Patienten mit Xeroderma pigmentosum bekannt [Tronnier]. Meist treten Keratoakanthome im Bereich der Haut auf, können jedoch auch die Schleimhäute oder auch die Konjunktive befallen. im Rahmen von klinischen Varianten oder Syndromen (z.B. Grzybowski, Ferguson-Smith, Witten-Zak; Muir-Torre) ist ein multiples Auftreten möglich [Tronnier].

Der klinische Verdacht auf ein Keratoakanthom basiert im Wesentlichen auf der typischen Morphologie kombiniert mit einem sehr schnellen Wachstum; häufig entstehen innerhalb von wenigen Wochen relativ große Lidtumoren. Diese zeigen im Verlauf häufig eine spontane Regression. Da diese Regression zum einen ausbleiben kann, zum anderen auch der Ausschluss eines malignen Prozesses (z.B. Plattenepithelkarzinom) notwendig ist, kann in der Regel die Regression nicht abgewartet werden.

Die klinische und histologische Abgrenzung zum Plattenepithelkarzinom kann äußerst schwierig sein [Hintschich]. Auch ein lokales aggressives Wachstum sowie eine tiefe perineurale Invasion sind möglich [Grossniklaus]. Die chirurgische Exzision in einem frühen Stadium zeigt gute Ergebnisse und eine niedrige Rate von Rezidiven, wobei auf eine komplette Exzision mit Kontrolle der Schnittränder geachtet werden sollte (Donaldson). Eine frühe Exzision ist auch meist deutlich weniger destruktiv, die Exzision eines großen Lidtumors stößt schnell an chirurgisch-therapeutische Grenzen [Hintschich].

Alternative Therapiekonzepte beinhalten den Einsatz einer additiven Kryotherapie, Radiotherapie oder einer intraläsionale Chemotherapie [Omar].

Ob das Keratoakanthom eine eigenständige Diagnose, welche maligne entarten kann oder eine Variante des hochdifferenzierten Plattenepithelkarzinoms ist wird in der Literatur kontrovers diskutiert [Grossniklaus, Tronniers, Omar]. Immunhistologische Verfahren spielen bisher in der Differenzialdiagnostik keine entscheidende Rolle, bestätigen aber den epithelialen Ursprung der Läsion.

Quellen:

- Heegard, Grossniklaus. Eye Pathology, Springer Verlag, 1. Auflage, 2015
Lang, Lang. Augenheilkunde essentials, Georg Thieme Verlag, 1. Auflage, 2015
Tronnier, M, Keratoakanthom. Der Pathologe, 2002; 23:65-70
Donaldson MJ et al., Periocular Keratoacanthoma. Ophthalmology, 2002;110(7):1403-7
Grossniklaus et al., Invasive Keratoacanthoma of the Eyelid and Ocular Adnexa. Ophthalmology, 1996;103:937-41
Leibovitch I et al., Periocular Keratoacanthoma: can we always rely on the clinical diagnosis? British Journal of Ophthalmology, 2005;89:1201-1204
Skálová A et al., Patterns of cell proliferation in actinic keratoacanthomas and squamous cell carcinomas of the skin. Am J Dermatopathol 17:332-334
Hintschich C et al., Keratoakanthom im Lidbereich. Klin Monbl Augheilkd, 1997;210:219-224
Oellers P et al., Conjunctival keratoacanthoma. British Journal of Ophthalmology, 2014;98:275-276
Omar E. Recurrent facial keratoacanthoma in a patient with diabetes: a case report. BMC Research Notes, 2014;7:257
Hafidi Z et al., Kératoacanthome géant de la paupière. PanAfrican Medical Journal, 2013;16:15

Ungewöhnliche limbusnahe „Entzündung“ bei einem kleinen Mädchen

Vorgeschichte

Ein 9-jähriges Mädchen stellte sich erstmals im September 2016 in unserer ambulanten Sprechstunde vor. Sie klagte über ein Fremdkörpergefühl und Schmerzen am rechten Auge, die seit einer Woche bestünden. Anamnestisch entwickelte sich seit mindestens 3 Tagen eine größenprogrediente Bindehautveränderung an der nasalen Konjunktiva. Nebenbefundlich ist eine Irisstromaatrophie am rechten Auge bei 3 Uhr bekannt. Die weitere ophthalmologische und allgemeine Anamnese ist unauffällig.

Am rechten Auge sahen wir an der bulbären Konjunktiva bei etwa 4 Uhr paralimbal einen episkleralen gelblich-rosafarbenen Tumor mit frei verschieblicher Bindehaut und mäßiger sektorieller konjunktivaler Injektion. Eine durchgeführte Ultraschallbiometrie ergab keine sichere Abgrenzung zur Sklera. Bei Verdacht auf noduläre Episkleritis autoimmuner Genese therapierten wir zunächst mit Voltaren ophta sine AT 4x tgl. und Tränenersatzmitteln. Unter der Therapie kam es zur Beschwerdelinderung bei allerdings mikro- und makroskopischer Größenprogredienz. Nach mehrwöchiger konservativer Therapie, mittlerweile auch mit Umstellung auf topische Kortikosteroide, entschieden wir uns bei unklarer Abgrenzung zur Sklera zur oberflächlichen Exzision in Vollnarkose (08.12.2016; Histo-Nr. 16-558).

Histopathologischer Befund (16-558)

Makroskopie

Zwei Gewebsfragmente 4x4x1,5 mm (gelblich) und 2,5x1,5 mm (flach, etwas hämorrhagisch)

Mikroskopie

Es zeigt sich Bindegewebe mit einem gemischten Entzündungsinfiltrat sowie Makrophagen ohne Abgrenzung zur Tiefe. Ferner ist das Gewebe von zahlreichen Kapillaren durchsetzt. Vereinzelt lassen sich Riesenzellen nachweisen. Sichere Hinweise auf eine Neoplasie finden sich nicht. Es handelt sich am ehesten um ein reaktiv-entzündliches Gewebe.

Immunhistochemie

Immunhistochemisch zeigen sich CD68-positive Zellen (Makrophagen). In der Ki-67-Anfärbung zeigt sich eine niedrige Proliferationsrate.

Diagnose: Histiozytenreicher reaktiver Spindelzellknoten mit gemischtem Entzündungsinfiltrat

Verlauf

Wir intensivierten die anti-entzündliche Therapie (Inflanefran forte AT 5x tgl und Isoptomax AS zur Nacht). Dennoch kam es im weiteren Verlauf zur erneuten Bindehautprominenz mit subjektiven Beschwerden. Der Tumor zeigte weiterhin einen gelblichen Aspekt mit lokal erhöhter konjunktivaler Injektion. Die angrenzende Bindehaut zeigte keine Entzündungszeichen. Wir entschlossen uns deshalb zur erneuten Exzision in Vollnarkose (20.04.2017), wenn möglich in toto, mit erneuter histopathologischer Untersuchung.

Histopathologischer Befund (17-119)

Makroskopie

Dezent vaskularisiertes Bindehautpräparat mit subepithelialer gelblicher Läsion, ca. 4x3x1,5 mm

Mikroskopie

Es findet sich unter nicht-verhornendem Plattenepithel mit Becherzellen ein diffus-entzündliches Infiltrat mit Kapillaren, Makrophagen mit lipidreichen zytoplasmatischen Vakuolen und einigen eosinophilen Granulozyten. Der aktuelle Befund ist insgesamt ähnlich zum Vorbefund vom 08.12.2016. Die entzündliche Läsion reicht in der Tiefe bis an den Präparatrand. Eine extern durchgeführte immunhistochemische Färbung auf CD1a (Prof. Bierhoff, Bonn) war negativ.

Diagnose: Juveniles Xanthogranulom, nicht in toto exziiert

Weiterer Verlauf

Der postoperative Verlauf gestaltete sich regelrecht. Eine flache, leicht vaskularisierte Bindehautnarbe bildete sich aus. Bei subjektiver Beschwerdefreiheit konnten wir die lokale Therapie absetzen. In weiteren Kontrolluntersuchungen zeigte sich bis Juli dieses Jahres kein erneutes Wachstum. Wir stellten das Mädchen zusätzlich konsiliarisch in der Dermatologie und der Pädiatrie bei beschriebenen Assoziationen zur Neurofibromatose Typ I, Erkrankungen aus dem Formenkreis der Leukämie sowie der Niemann-Pick'schen Erkrankung vor.

Diskussion

Das juvenile Xanthogranulom ist eine seltene benigne Dermatose unklarer Ätiologie, welche 1909 durch McDonough erstbeschrieben wurde - damals noch unter dem Namen Naevoxanthoendothelium. Meist im Bereich der oberen Körperhälfte treten auf der Haut gelbliche Knötchen unterschiedlicher Größe auf. Es handelt sich um eine Erkrankung, die vorwiegend im Kindesalter beobachtet wird, allerdings auch bei Erwachsenen auftreten kann.

Auch eine okulare Manifestation, 1949 erstmals durch Blank beschrieben, ist bekannt (etwa 10% der Fälle). In der ophthalmologischen Literatur wurde es allerdings erst 1956 von Maumenee beschrieben. Die Iris ist hierbei als Hauptmanifestationsort zu nennen. In der Literatur ist das Auftreten am korneoskleralen Übergang bisher nur in Einzelfällen beschrieben. Auch andere Manifestationsorte, wie z.B. die Augenlider, die Orbita sowie der Sehnerv sind möglich, aber extrem selten.

Wie in unserem Fall handelt es sich meist um singuläre isolierte Tumore ohne systemische Beteiligung. Eine lachsfarbene bis gelbliche Färbung ist typisch, bei zumeist starker Vaskularisierung.

Während das juvenile Xanthogranulom im Bereich der Haut im natürlichen Verlauf meist zwischen dem 1.-2. Lebensjahr zur maximalen Größe heranwächst und sich im Verlauf zurückbildet, ist eine abwartende Haltung bei intraokularer Manifestation nicht ratsam, da es oft zur Entwicklung eines Sekundärglaukoms bis hin zum Verlust des Auges kommen kann. Bei epibulbärer Manifestation hat sich wegen der geringen Fallzahlen noch keine „Leitlinien“-Therapie etabliert. Angefangen von lokaler Kortikosteroidgabe über die oberflächliche Exzision bis hin zur tiefen Hornhaut-Sklera-Exzision mit lamellärer Hornhaut-Sklera-Transplantation sind einige Therapieansätze beschrieben, wobei vor allem bei der einfachen Exzision häufig Rezidive, in Analogie zu diesem Fallbericht, beobachtet wurden. Von einer zusätzlichen Strahlentherapie ist bei noch sehr jungen Patienten im Hinblick auf potentielle Nebenwirkungen abzusehen.

Die Diagnose des juvenilen Xanthogranuloms am korneoskleralen Übergang ist allein klinisch meist nicht zu stellen. Umso größer ist bei einer Vielzahl von Differentialdiagnosen der Stellenwert der histologischen Untersuchung nach Exzision bzw. Biopsie. Die Läsion wird als erworbene reaktive Proliferation von Histiozyten auf ein unbekanntes Agens verstanden.

Eine Abgrenzung zu Erkrankungen des Formenkreises der Histiozytose X (Eosinophiles Granulom, Morbus Hand-Schüller-Christian und Abt-Letterer-Siwe-Krankheit) ist für das therapeutische Vorgehen von äußerster Wichtigkeit. Hierbei zeigen sich histologisch typischerweise Langerhans-Riesenzellen mit elektronenmikroskopischem Nachweis von Birbeck-Granula, und immunhistochemisch findet sich eine positive Reaktion auf CD1a.

Literatur

Naumann GOH, Apple DJ et al. Pathologie des Auges. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New-York 1980

Spraul CW, Lang GE, Lang GK. Juveniles Xanthogranulom am korneoskleralen Limbus: Bericht über einen Patienten sowie Literaturübersicht. In: Klin Monatsbl Augenheilkd. 1995; 206: 467-73

Samara WA, Khoo CT, Saktanasate J, Egel RC jr., Shields JA, Shields CL. Juvenile Xanthogranuloma Involving the Eye and Ocular Adnexa: Tumor Control, Visual Outcomes, and Globe Salvage in 30 Patients. In: Ophthalmology. 2015; 122: 2130-8

Kontos G, Borooh S, Khan A, Fleck BW, Coupland SE. The epidemiology, clinical characteristics, histopathology and management of juvenile- and adult-onset corneoscleral limbus xanthogranuloma. In: Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.. 2016; 254: 413-20

Altmeyer P. Altmeyers Enzyklopädie. Online Facharztportal. Springer-Verlag 2017



45. Jahrestagung der DOP

Greifswald, 21. Oktober 2017

Gregor Willerding, Augenklinik, DRK Kliniken Westend, Berlin
 gregor.willerding@drk-kliniken-berlin.de

Glaskörperblutung bei feuchter AMD am Partnerauge

Klinisches Bild: 86jährige Patientin mit seit Tagen schmerzhaftem linken Auge und (seit einer Einblutung) seit 3 Monaten Sehverlust. Allgem.: Einzelniere, ASS Therapie, HTN, NIDDM.

Am rechten Auge laufende anti-VEGF Therapie bei feuchter AMD.

Visus rechts 0,63 (+3.0-0.75/60°), links fraglich Lux.

Tensio 10/43mmHg

Bei schmerzhaftem Sekundärglaukom, Katarakt, V.a. Ablatio und ausgedehnter subretinaler Blutung sowie dichter Glaskörperblutung und Wunsch nach Augenerhalt Lentektomie und ppV mit Silikon. Die subretinalen ausgedehnten Massen imponieren weisslich/teils hämorrhagisch. Es erfolgt eine Aderhaut-Biopsie. 12 Tage später erfolgt nach Eintreffen des Biopsieergebnisses und bei fehlender Funktionsaufnahme sowie weiter bestehenden Beschwerden die Enukleation.

Pathologie:

Es findet sich ein linkes Auge, 24 x 24 x 20 mm, Hornhaut 11 x 11,5 mm, N. O. 12 mm. Der Bulbus wird horizontal eröffnet.

Mikroskopie: ausgedehnte Manifestation einer subretinalen Tumordinfiltration mit hyperchromatischen und pleomorphen Zellkernen. Zahlreiche Mitosen und nekrotische Abschnitte. Daneben Infiltration des sub-RPE Raumes und der Retina selbst mit Destruktion und Hämorrhagie.

Immunhistologie: CD20, CD45 100% positiv; CD 30, MelanA, S100 PAX-8, : negativ.

Histologische referenzpathologische Diagnose:

Hochmalignes diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, molekulargenetisch ohne Nachweis eines MYC- oder BCL2-Genbruchs (bei immunhistologischer Doppelexpression von BCL2 und cMYC,

Weiterer Verlauf: Im staging MRT: Kein Nachweis einer metastasen-/ malignomsuspekten intrakraniellen Raumforderung.

Bemerkungen:

Eine Gruppe diffuser großzelliger B Zell Lymphome befällt mit hoher Präferenz die Regionen jenseits der Blut-Retina- und Blut-Gehirn-Schranke. Beim Befall des Auges wird aktuell der Begriff primäres vitreoretinales Lymphom (früher: primäres intraokulares Lymphom; noch früher: Retikulumzellsarkom) favorisiert.

Neben einer Infiltration des Glaskörpers kann histologisch primär die Retina oder der Subretinalraum infiltriert werden. Charakteristisch ist eine Ausbreitung im sub-RPE-Raum. Bei überwiegend vitrealem Befall wird die Erkrankung oft als Uveitis verkannt. In vielen Fällen erfolgt die Diagnose aus einem Glaskörperaspirat, welches entsprechend aufbereitet werden sollte. Die Prognose ad vitam wird bestimmt durch den sehr häufig eintretenden ZNS Befall.

Swerdlow, Steven H., et al. "The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms." *Blood* 127.20 (2016): 2375-2390.

Coupland, S. E., Chan, C. C., & Smith, J. (2009). Pathophysiology of retinal lymphoma. *Ocular immunology and inflammation*, 17(4), 227-237.

Fend, Falko, Andrés JM Ferreri, and Sarah E. Coupland. "How we diagnose and treat vitreoretinal lymphoma." *British journal of haematology* 173.5 (2016): 680-692.