

# Bindehautlymphom und Bindehautmelanom: Update für die Praxis

Claudia Auw-Hädrich

Klinik für Augenheilkunde Freiburg

# Häufigkeit Bindehautmalignome

Tumorentität	Inzidenz bzw. Angaben zur Häufigkeit
<b>OSSN (ocular surface squamous neoplasia)= intraepitheliale Neoplasien und Bindehautkarzinome</b>	0,03-1,9/100000 Personen/Jahr in USA und Australien  3-3,4/100000 Personen/Jahr in Zimbabwe
<b>Lymphom der okulären Adnexe (Bindehautlymphome machen 1/3 davon aus)</b>	2/100000 Personen/Jahr
<b>Bindehautmelanom</b>	0,54 bzw. 0,8/1 Million Personen/Jahr
<b>Metastasen</b>	<1% aller malignen Bindehauttumore
<b>Talgdrüsenkarzinom (Karunkel)</b>	Einzelne Fallbeschreibungen
<b>Maligne mesenchymale Tumore: Leiomyosarkom, Rhabdomyosarkom, Kaposi Sarkom, Angiosarkom</b>	Sehr selten, unbekannte Inzidenz

# Bindehautlymphom

Alter

In der Regel ältere Patienten > 60 Jahre

In 90% unilateral, 25-30% der Lymphome der okulären Adnexe

Biopsie: kleine Tumoren exzisional, größere inzisional



# Bindehautlymphom

Subtypen:

MALT-Lymphom (EMZL) 81%

Follikuläres Lymphom 8%

Mantelzell-Lymphom 3%

Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom 3%

Häufig sekundärer Bindehautbefall  
bei systemischer Erkrankung

# Therapie Bindehautlymphom

Lokal

## **Stadium I**

Radiatio 25 Gy

*MALT-Lymphom*

96% Erfolgsrate

86% 5-Jahres-Rezidivfreiheit

79% 10-Jahres-Rezidivfreiheit

*Andere Subtypen*

93% Erfolgsrate

76% 5-Jahres-Rezidivfreiheit

71% 10-Jahres-Rezidivfreiheit

Low dose Bestrahlung mit 4 Gy???

# Therapie Bindehautlymphom

Systemisch

MALT-Lymphom > Stadium I

Mantelzelllymphom alle Stadien

Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom alle Stadien

Radiotherapie

Rituximab

Systemische Chemotherapie, z. B. mit R-CHOP  
(Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin,  
Prednison)

# Bindehautmelanom

Invasiv

## Alter

In der Regel ältere Patienten > 60 Jahre, selten aber auch bei jüngeren, sogar Kindern

## 3 Entstehungsweisen:

Aus PAM mit Atypie (42-75%)

Aus Nävi mit junctionaler Aktivität (1 von 300 Nävi geht in ein Bindehaut-MM über)

De novo

# Risikofaktor des Bindehautmelanoms

UV-Strahlung

Zunahme der Inzidenz

0,27 auf 0,54/1 Million Personen in den USA zwischen 1973 und 1999

0.40 auf 0.80/1 Million in Finnland

Hautmelanom 50/100000 in Australien, 20/100000 in Europa  
Inzidenz 1970-2012 um 700% gestiegen

In ca. 50% TERT (telomerase reverse transcriptase)-  
Promoter Mutationen: UV-assoziiert (C>T oder CC>TT)



# Therapie Bindehautmelanom bzw. PAM

## Exzision

No touch-Technik

Sicherheitsabstand von 2-3 mm zur Bindehautseite

Zur Hornhaut hin Anwendung absoluten Alkohols bzw. lamelläre Abtragung nach Möglichkeit unter Erhalt der Bowmanschicht

Behandlung mit Mitomycin C 0,02% über 2-4 Minuten  
oder

Kryotherapie der Ränder mit 2-maligem Frier-Tau-Zyklus

Amnion-Bligschale bis zum Epithelschluss

# Adjuvante Therapie Bindehautmelanom bzw. PAM mit Atypie

MMC-Augentropfen 0,02 bzw. 0,04% 4x täglich  
Rezidivrate 33-50% 3 Zyklen

Bestrahlung mit 100 Gy entweder mit temporär aufgenähten Plaques (Ruthenium 106 oder Jod 125) oder handgehaltenem Applikator mit Strontium 90 (50-60 Gy)

Interferon  $\alpha$ 2b 4x täglich über ca. 3 Monate

Eigene Fälle: 2 mit Rezidiv nach 4 Monaten bzw. 2 J

5 tumorfrei nach 1 1 1/2-5 J (1 allerdings in Kombination mit Radiatio, Fall mit 1 1/2 J Follow up)

# Therapie extensives bzw. metastasiertes Bindehautmelanom

## *Mit BRAF-Mutation*

BRAF-Inhibitor + MEK (meiotic chromosome-axis-associated kinase)-Inhibitor

## *Ohne BRAF-Mutation*

PD1-Inhibitor z.B. Pembrolizumab

oder

Checkpoint-Inhibitoren wie z.B. Ipilimumab

Evtl. kombiniert, zusätzlich topisch Interferon  $\alpha 2b$

# Prognose

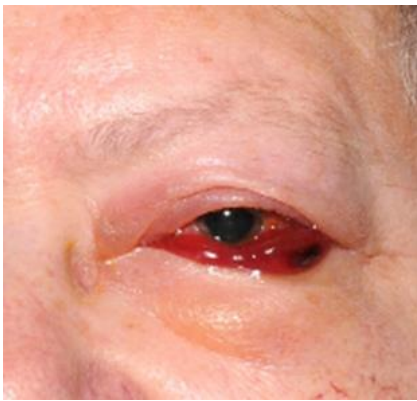
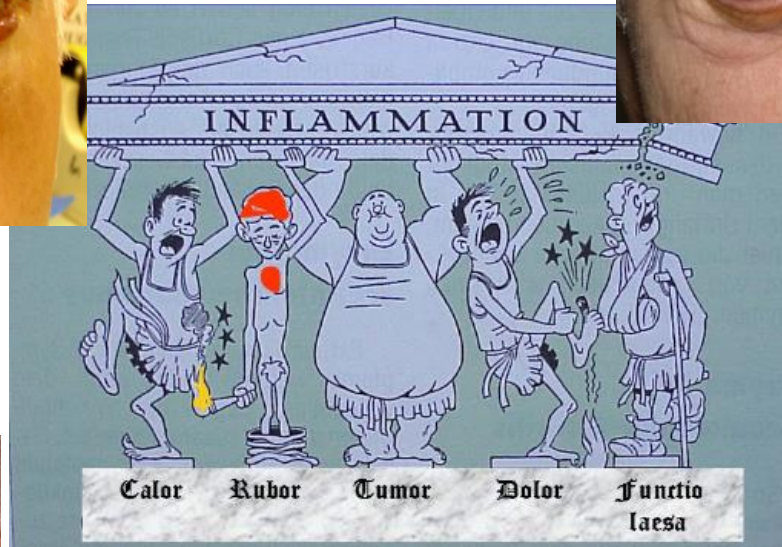
343 Patienten

<b>5 Jahreshäufigkeit</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>
Lokalrezidiv	44%	78%	76%
Lymphogene Metastasierung	17%	52%	49%
Fernmetastasierung	11%	35%	42%
Mortalität (melanomspezifisch)	5%	20%	23%

Rezidivrate 50% ohne adjuvante Therapie  
Hämatogene Metastasierung in 25%

# Unklare orbitale Raumforderung – wie gehen wir vor?

Karla Chaloupka  
Basler Fortbildungstage  
30.11.2019



# Untersuchung: The 6 P's

- Pain
- Proptosis (Exophthalmometer)\*
- Progression
- Palpation
- Pulsation (Fistel Carotis int. - sinus cav.)  
Stethoskop: Strömungsgeräusch
- Periorbital changes

\*Traber G, Kordic H, Knecht P, Chaloupka K: Hypoglobus – illusive or real? Etiologies of vertical globe displacement. Klin Monbl Augenheilk 2013 Apr;230(4):376-9

**Bulbus - Lid – Orbita**

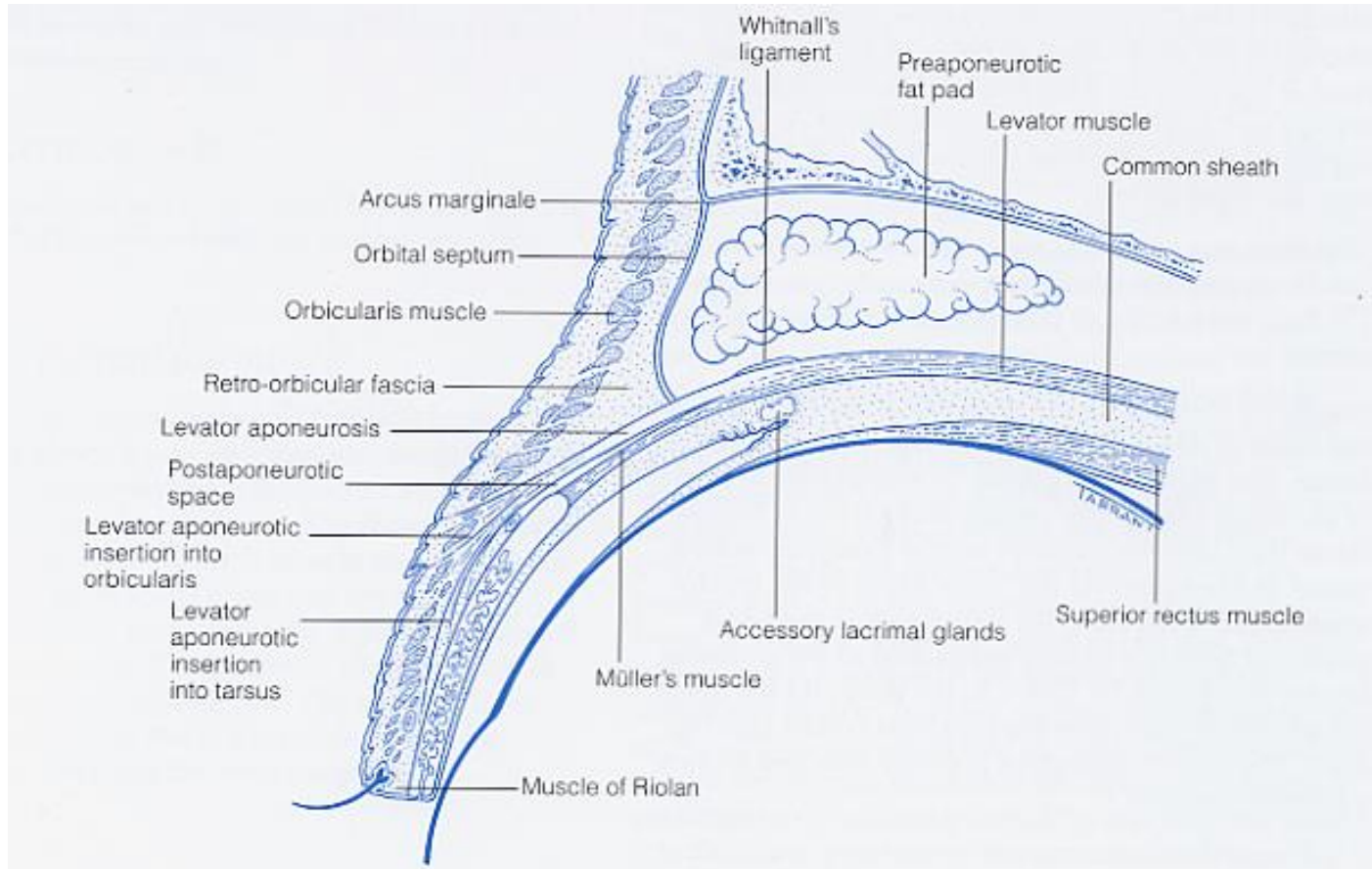
**Aggressivität - Häufigkeit – Strukturen**

**Alter**

**!Auf diskrete Zeichen achten!**



# Anatomische Marker



atlas JRO Collin/AG Tyers, Churchill Livingstone

# drug-related ocular and orbital inflammation

unilateral orbital inflammation, conjunctivitis, anterior uveitis, nodular scleritis

bisphosphonates (zoledronate, ibandronate, alendronate)

antiinfectious drugs

- rifabutin: uveitis anterior, hypopyon, panuveitis
- cidofovir, fluoroquinolone, sulfonamide, diethylcarbazine

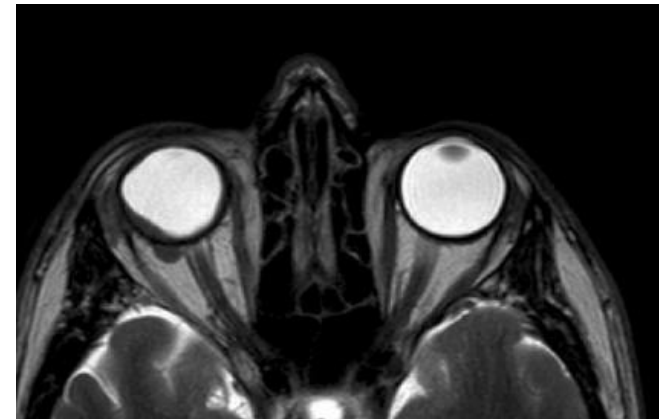
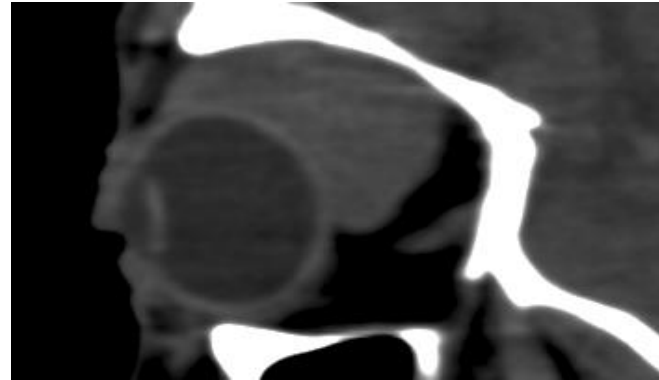
biologics: etanercept

vaccines: BCG, Tuberculin skin test, influenza

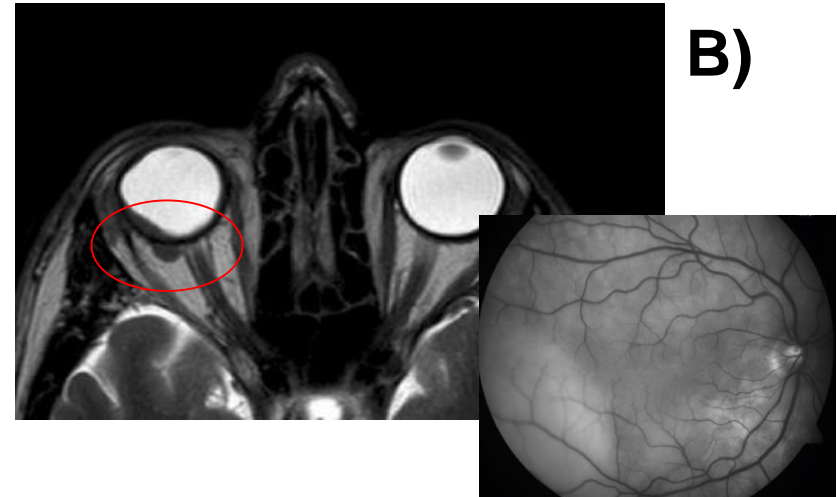
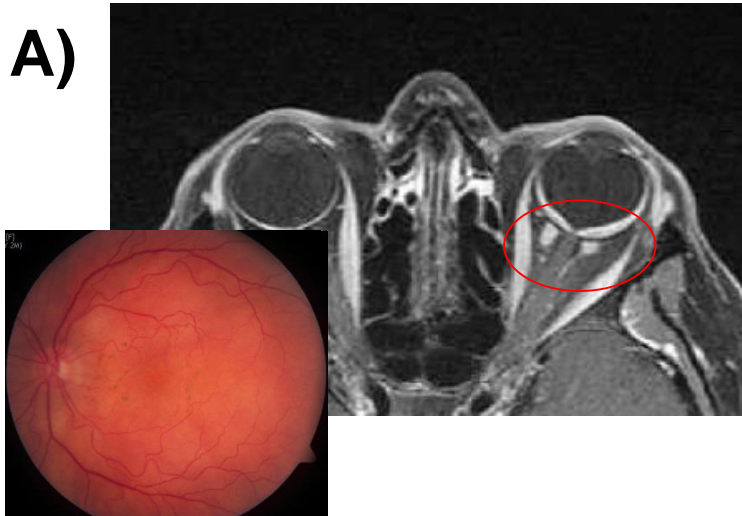
chlorpromazine, oral contraceptives, cobalt, Cox2 Inhibitors

topical drugs: metipranolol, corticosteroids, latanoprost, cholesterase inhibitors, antibiotics, Anti-VEGF

# Wo biopsieren?



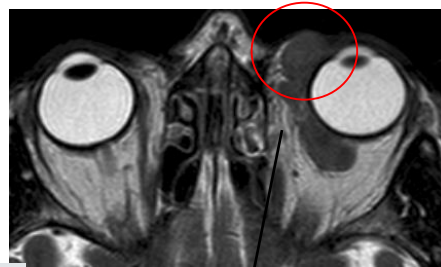
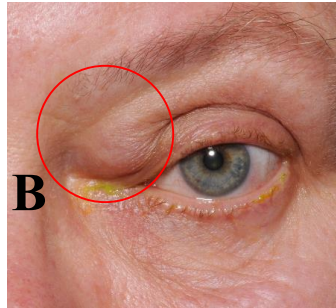
# Frühe Biopsie



**A)** 59-jähriger Patient, primär mit Steroiden behandelt. Biopsie erst bei weiterem Visusabfall.  
Histologie: MALT Lymphoma.  
Radiotherapie  
Reduzierter Visuserholung

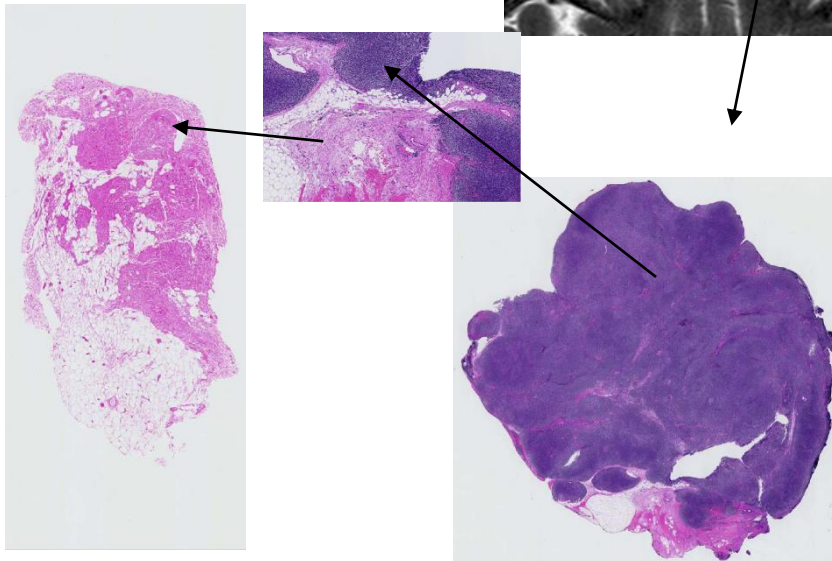
**B)** 61-jähriger Patient, sofortige Biopsie  
Histologie: MALT lymphoma  
Radiotherapie  
Volle Visuserholung

# Follow-up!



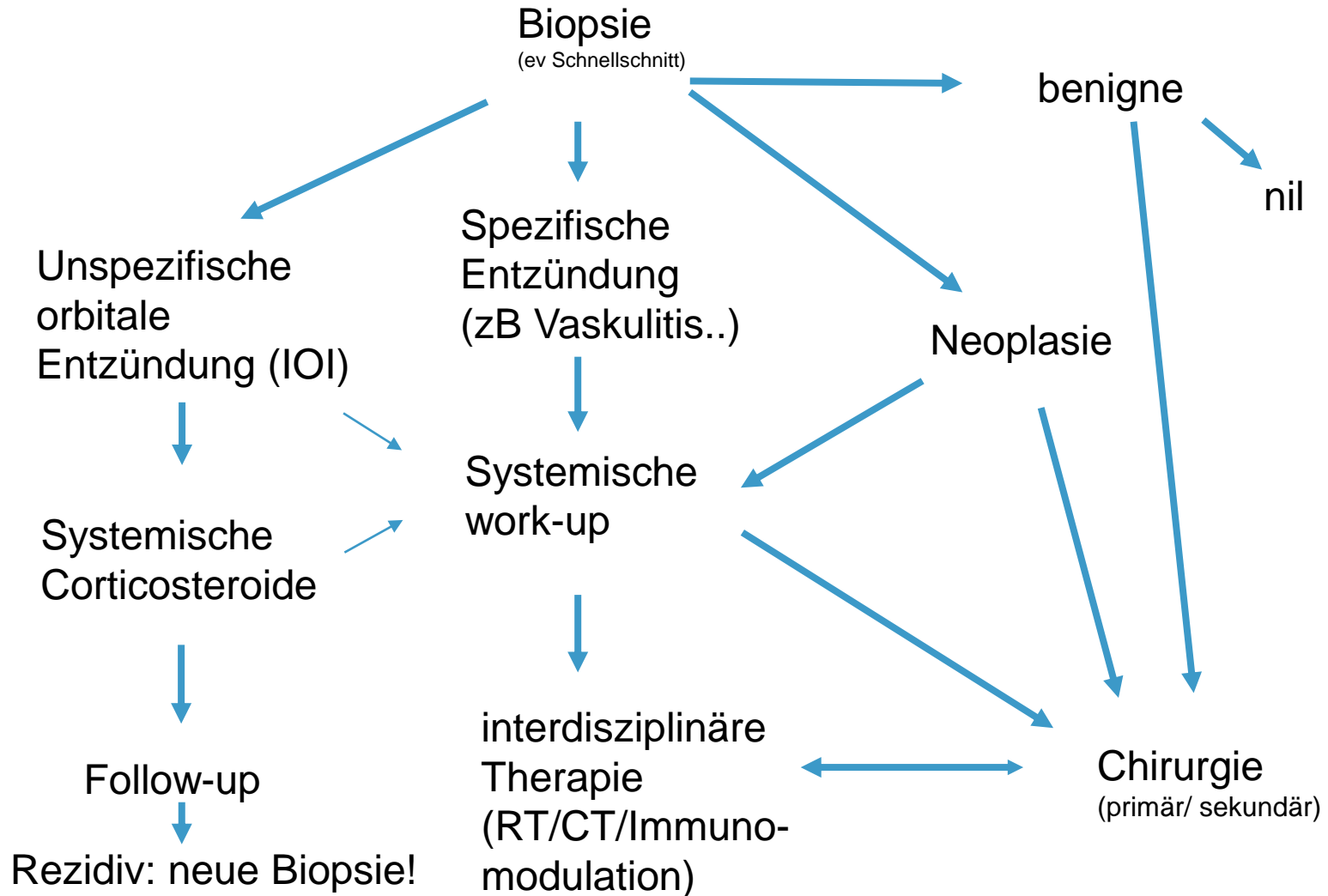
Idiopathische orbitale  
Entzündung

Übergang in  
MALT-Lymphom nach  
Jahren

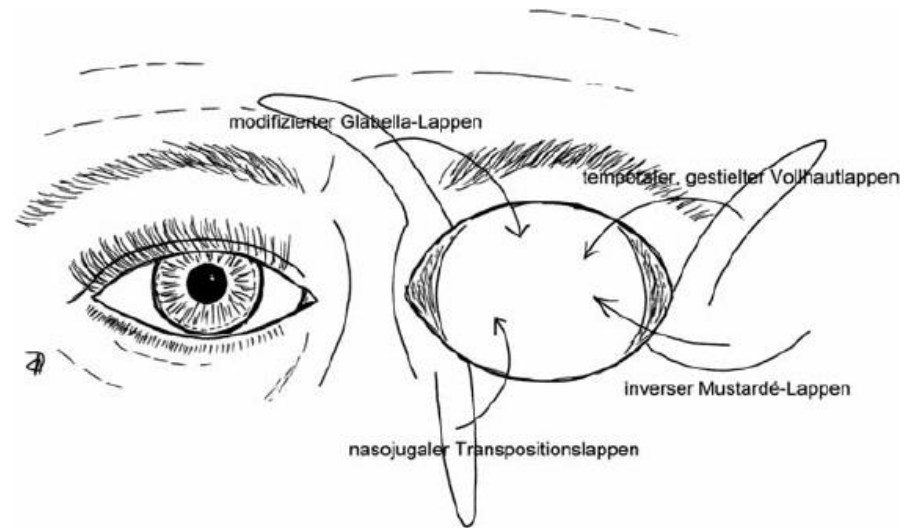
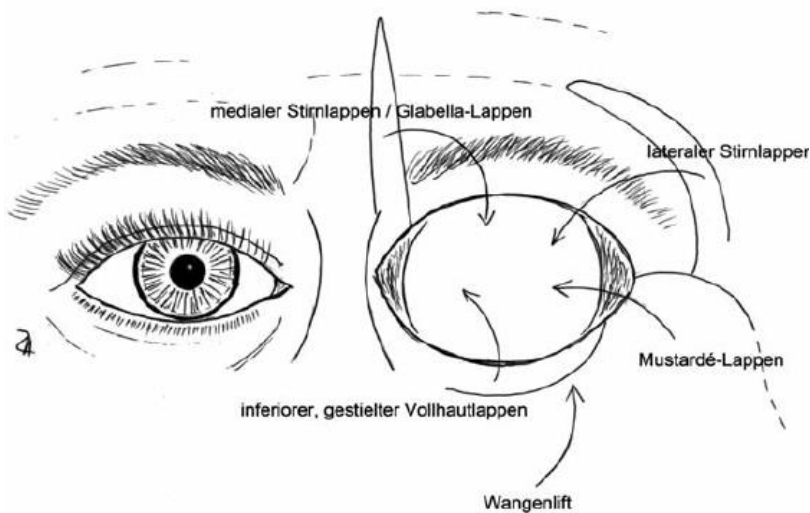


Lymphoma of the ocular adnexa  
Frimmel SA, Kniestedt C, Töteberg-Harms M, Chaloupka K.  
Klin Monbl Augenheilkd. 2014 Apr;231(4):394-404

# Unklare Raumforderung



# Ziel: Schnelle Rehabilitation Exenteration



# Take home message

Bildgebung selbst anschauen

Frühzeitige Biopsie

Ganzen Patienten anschauen

Interdisziplinäre Behandlung



Dr. Amelie Clemens  
Univ.-Augenklinik Bonn  
D-53127 Bonn

Patientin: B., H. geb. 14.05.2000  
Histologie-Nr. 19-114

## Kindlicher Bindehauttumor

### Vorgeschichte

Eine 8-jährige Patientin stellt sich erstmalig 2008 aufgrund einer kleinen Bindehautveränderung am linken Auge in unserer Ambulanz vor. Die Läsion bestehe seit Geburt und sei leicht größenprogredient. Sie berichtete über gelegentliches Fremdkörpergefühl. Allgemein- und Augenerkrankungen wurden verneint.

Spaltlampenmikroskopisch zeigte sich an der temporalen bulbären Bindehaut ein rötlicher, gut begrenzter, ca. 4 mm großer, gut verschieblicher Tumor. Die sonstige Bindehaut war unauffällig. Der Fernvisus betrug rechts und links 1,0 bei regelrechtem altersentsprechendem Augenbefund beidseits. Wir empfahlen zunächst eine weitere Beobachtung und eine Therapie mit unkonservierten Tränenersatzmitteln. In der Kontrolle im darauffolgenden Jahr zeigte sich ein stabiler Befund.

Wir sahen die Patientin 10 Jahre später erneut mit weiterhin unverändertem Befund jetzt aber subjektiven Beschwerden wie Fremdkörpergefühl, Rötung und Jucken.

Bei unklarem Bindehauttumor mit subjektiven Beschwerden stellten wir - auch auf Wunsch der Patientin - die Indikation zur chirurgischen Entfernung.

### Histopathologischer Befund

#### *Makroskopisch*

A: leicht hämorrhagisches Schleimhautpräparat, 4 x 3 x 2,5 mm

B: kleines Schleimhautpräparat, 1 x 1,5 x 1 mm

C: drei kleine Gewebsfragmente, in toto ca. 1 mm im  $\emptyset$

#### *Mikroskopisch*

HE-Färbung:

Der histologische Schnitt zeigt in allen Gewebsproben Bindehaut (in A und C mit Epithelanteilen), das im Stroma gut abgegrenztes und ausgereiftes Tränendrüsenengewebe aufweist. Dieses wird von einigen Gefäßen sowie auch kleineren fokalen Rundzellinfiltraten durchsetzt. Eine signifikante Begleitentzündung im umgebenden Gewebe ist nicht vorhanden.

**Diagnose: Bindehaut mit ektopter Tränendrüse**

#### **Weiterer Verlauf:**

Postoperativ zeigte sich zehn Tage später ein regelhafter Befund. Es erfolgte die weitere Kontrolle durch den Hausaugenarzt.

## Diskussion

Die ektope Tränendrüse besteht meist seit Geburt und ist sehr selten, was ihre klinische Diagnose in vielen Fällen erschwert. Sakurai et. al. berichteten 1997 weltweit von 22 Fällen, aktuellere Studien beinhalten bis zu 91 Fälle von diagnostiziertem ektopem Tränendrüsenewebe.

Die ektope Tränendrüse tritt entweder solitär oder als Teil eines komplexen Choristoms auf. Letzteres kann eine Vielzahl an verschiedenem mesodermalen Geweben enthalten (z. B. Knorpel). Die in der Literatur diagnostizierten Läsionen, die ektopes Tränendrüsenewebe enthielten, waren zwischen 37,7 % - 54 % solitär und zwischen 46 % - 62,3 % als Teil eines Choristoms vorkommend. Es gibt keine geschlechterspezifische Verteilung.

Histologisch ist eine ektope Tränendrüse genauso aufgebaut wie die eigentliche Tränendrüse mit sekretorischem Drüsenepithel und myoepithelialen Zellen, einem Ausführungsgang mit relativ großem Lumen ohne Schalt- und Zwischenstücke und umgebendem Bindegewebsmantel. Es handelt sich um eine rein seröse Drüse mit runden mittelständigen Kernen und stärkerer Anfärbbarkeit in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung als bei mukösen Drüsen.

Am häufigsten befindet sich eine ektope Tränendrüse an der bulbären Konjunktiva, hier zumeist temporal oder limbal gelegen. Sie kann jedoch auch in der Orbita oder intraokular vorkommen und sich sogar außerhalb des Auges unter der Nasenschleimhaut präsentieren.

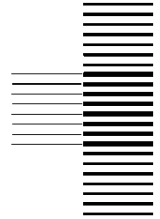
Je nach Lokalisation und Größe kann eine ektope Tränendrüse zu Komplikationen führen. Aufgrund eines teilweise nicht komplett ausgebildeten Ausführungsganges kann es zur Stase mit daraus resultierender Inflammation führen. Dies kann der Patient als Fremdkörpergefühl oder Rötung bei konjunktivaler Lokalisation und damit als störend empfinden. Bei orbitalen, intraokularen oder sehr großen Läsionen kann es zu stärkeren Schmerzen kommen. Weiterhin kann eine orbitale ektope Tränendrüse zu Knochendestruktion und Ptosis führen. Intraokuläre ektope Tränendrüsen befinden sich zumeist im Bereich der Iris oder des Ziliarkörpers, was Augeninnendrucksteigerungen bedingen kann. Wenige Autoren postulieren, dass eine maligne Entartung einer ektopen Tränendrüse denkbar sei, ein konkreter Fall ist bisher noch nicht beschrieben.

Differentialdiagnostisch muss am ehesten ein (Lipo-)Dermoid, ein Myxom, eine Zyste oder eine prolabierte Tränendrüse in Betracht gezogen werden.

Da klinisch die Diagnose oft nicht richtig gestellt werden kann und bei einer Vielzahl von Differentialdiagnosen ist der Stellenwert der histopathologischen Untersuchung nach Exzision groß. Bei Fremdkörpergefühl ist eine oberflächenpflegende Therapie mit unkonservierten Tränenersatzmitteln möglich. Ansonsten bedarf eine ektope Tränendrüse ohne auftretende Komplikationen keiner weiteren Therapie.

## Literatur:

- Alyahya, Ghassan Ayish; Bangsgaard, Regitze; Prause, Jan Ulrik; Heegaard, Steffen (2005): Occurrence of lacrimal gland tissue outside the lacrimal fossa: comparison of clinical and histopathological findings. In: *Acta ophthalmologica Scandinavica* 83 (1), S. 100–103. DOI: 10.1111/j.1600-0420.2005.00365.x.
- Appel, N.; Som, P. M. (1982): Ectopic orbital lacrimal gland tissue. In: *Journal of computer assisted tomography* 6 (5), S. 1010–1012. DOI: 10.1097/00004728-198210000-00025.
- Green, W. R.; Zimmerman, L. E. (1967): Ectopic lacrimal gland tissue. Report of eight cases with orbital involvement. In: *Archives of ophthalmology* (Chicago, Ill. : 1960) 78 (3), S. 318–327. DOI: 10.1001/archophth.1967.00980030320010.
- Jung, J. Y.; Kim, J. H.; Kim, S. T.; Kim, H. J.; Weon, Y-C (2006): MR features of intraocular ectopic lacrimal tissue. In: *AJNR. American journal of neuroradiology* 27 (10), S. 2196–2198.
- Kessing, S. V. (1968): Ectopic lacrimal gland tissue at the corneal limbus (gland of Manz?). In: *Acta ophthalmologica* 46 (3), S. 398–403. DOI: 10.1111/j.1755-3768.1968.tb02822.x.
- McCulley, Timothy J.; Yip, Chee-Chew; Kersten, Robert C.; Kulwin, Dwight R. (2002): An ectopic site of lacrimal gland secretion mimicking epiphora. In: *Archives of ophthalmology* (Chicago, Ill. : 1960) 120 (11), S. 1586–1587.
- Pe'er, J.; Ilsar, M. (1982): Ectopic lacrimal gland under the nasal mucosa. In: *American journal of ophthalmology* 94 (3), S. 418–419. DOI: 10.1016/0002-9394(82)90375-0.
- Pfaffenbach, D. D.; Green, W. R. (1971): Ectopic lacrimal gland. In: *International ophthalmology clinics* 11 (3), S. 149–159.
- Pokorny, K. S.; Hyman, B. M.; Jakobiec, F. A.; Perry, H. D.; Caputo, A. R.; Iwamoto, T. (1987): Epibulbar choristomas containing lacrimal tissue. Clinical distinction from dermoids and histologic evidence of an origin from the palpebral lobe. In: *Ophthalmology* 94 (10), S. 1249–1257. DOI: 10.1016/s0161-6420(87)80008-8.
- Raven, Meisha L.; Larson, Jennifer C.; Potter, Heather D. (2016): Ectopic Lacrimal Gland Underlying a Caruncular Nevus. In: *Ophthalmology* 123 (5), S. 1136. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.02.023.
- Sakurai, H.; Mitsuhashi, N.; Hayakawa, K.; Nozaki, M.; Kurosaki, H.; Kishi, S. et al. (1997): Ectopic lacrimal gland of the orbit. In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 38 (9), S. 1498–1500.



**47. Jahrestagung der  
Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)  
Basel, 29.-30. November 2019**

Dr. Maria Elena Galimi

**Scedosporium apiospermium – ein weiterer Feind der Hornhaut und Zungenbrecher.**

**Anamnese:**

Ein 40-jähriger Patient stellte sich vier Tage nach einer nicht perforierenden Hornhautverletzung am rechten Auge durch einen Glassplitter vor. Bisher sei eine Behandlung durch den niedergelassenen Augenarzt erfolgt. Hier sei er mit verschiedenen antibiotischen Augentropfen behandelt worden. Anamnestisch kam es jedoch zu einer zunehmenden Befundverschlechterung. Weitere Augenerkrankungen seien bisher nicht bekannt. Allgemeinanamnestisch liegt ein nicht insulinpflichtiger Diabetes mellitus Typ II vor.



**Klinischer Befund:**

Der Visus am betroffenen rechten Auge betrug Handbewegung, am linken Auge sc 1,0. Spaltlampenmikroskopisch zeigten sich eine deutliche konjunktivale und ziliare Injektion, ein weißliches, stromales, rundliches Hornhaut-Infiltrat mit einem Durchmesser von 4,2 x 4,2 mm, ein zentraler Epitheldefekt 2,2 x 4,2 mm sowie ein Reizzustand der Vorderkammer mit Hypopyon. Zur Probengewinnung und mikrobiologischen Untersuchung erfolgte eine Abrasio corneae. Mikrobiologisch konnte hieraus kein Keimnachweis erfolgen. Unter einer intensiven systemischen antibiotischen Therapie mit Cefuroxim i.v. und topischen Therapie mit Cefuroxim/Tobramycin AT stündlich zeigte sich eine Besserungstendenz. Das Hypopyon war vollständig rückläufig. Wir begannen eine antiinflammatorische Lokalthherapie mit Prednisolonacetat AT 2x täglich. Im Verlauf verschlechterte sich der Befund jedoch, mit Ausbildung eines Hornhautulcus und erneutem Hypopyon. Der mikrobiologische Befund des wiederholten Hornhautscrapings ergab den Nachweis von *Scedosporium apiospermium*, sodass eine Therapie mit Voriconazol 1% AT und Natamycin 1% Augentropfen eingeleitet wurde. Hierunter kam es zu keiner deutlichen Befundbesserung, das Hornhautulcus mit Infiltrat und stromaler Verdünnung war persistent. Deshalb erfolgte schließlich eine perforierende Keratoplastik à chaud. Postoperativ zeigte sich eine vollständig epithelialisierte Oberfläche ohne Hinweis auf Reaktivierung der Infektion. Der Visus bei der letzten ambulanten Kontrolle betrug sc 0,1.



**Makroskopischer Befund:**

Hornhautexziszt mit fokaler Trübung, Maße 3 x 2,5 x 2 mm.

### **Mikroskopischer Befund:**

Kleines Gewebsfragment. Das Hornhautexzissat zeigt sich partiell von Epithel bedeckt mit zentraler Ulzeration. Teilweise zeigen sich Pilzhyphen am Rand des Exzissates. Die tieferen Schnitte zeigen sich frei von Hyphen. Vor allem oberflächlich betont zeigen sich vereinzelt Entzündungszellen. In der PAS- sowie GMS-Färbung zeigen sich Pilzhyphen.

### **Diagnose:**

Mykotische ulzerierende Keratitis durch *Scedosporium apiospermium*.

### **Diskussion:**

Die mykotische Keratitis bleibt eine große Herausforderung für Ophthalmologen. In (sub)tropischen Regionen sind die mykotischen Keratitiden meist durch Schimmelpilze wie *Fusarium* oder *Aspergillus* verursacht, in kälteren Gegenden dagegen durch Hefepilze wie *Candida* [5]. Der Schimmelpilz *Scedosporium*, der üblicherweise im Boden oder in verrottenden, organischen Stoffen vorkommt, ist bisher vor allem bei immungeschwächten Patienten im Rahmen von opportunistischen Infektionen bekannt. [1] Die häufigste okuläre Infektion mit *Scedosporium* bei immunkompetenten Patienten tritt im Rahmen einer Keratitis auf [1], gefolgt von der Sklerokeratitis. Es gibt nur kleine Fallserien zur *Scedosporium*-Keratitis, v.a. aus Indien [2] und Australien [4]. Die prädisponierenden Faktoren sind Trauma mit Fremdkörpern, v.a. mit organischem Material, ein schlecht kontrollierter Diabetes mellitus und Zustand nach Kataraktoperation. Eine Infektion ohne prädisponierende Faktoren tritt nur sehr selten auf. [2] Im hier vorgestellten Fall lagen mit dem Trauma und Diabetes zwei Risikofaktoren für die *Scedosporium*-Keratitis vor.

Die histopathologische Morphologie ist ähnlich wie bei *Fusarium* spp. und *Aspergillus* spp.. In der Literatur wird die geringe Inzidenz der *Scedosporium*-Keratitis auf Schwierigkeiten bei der Unterscheidung von *Scedosporium* und anderen Schimmelpilzen aufgrund gemeinsamer histopathologischer und klinischer Merkmale zurückgeführt. Die Dunkelziffer von *Scedosporium*-Keratitiden ist daher ev. höher als die nachgewiesene Inzidenz. Die Sporulation in Kultur, gefolgt von der Färbung mit Lactophenol-Cotton blue, kann bei der Identifizierung von *Scedosporium* helfen. [2] Hierunter zeigen sich septierte Hyphen mit kurzen, schlanken Konidiophoren, die einzelne Konidien tragen. [3]

Eine optimale Therapie ist bisher nicht eindeutig etabliert. [3] Studien zeigen jedoch, dass ein guter Therapieerfolg von *Scdosporium*-Keratitiden und -Ulcera durch Natamycin-Monotherapie sowie durch die Kombination von Natamycin und Voriconazol/Fluconazol erreicht werden kann.[2,6]

Die klinische Bedeutung sowie die Therapiemöglichkeiten einer *Scedosporium apiospermium*-Keratitis, wurden bislang nicht in großen Studien evaluiert. Die Entscheidung über die Behandlungsmodalitäten hängt stark vom klinischen Ansprechen ab. In allen Fällen von mikrobieller Keratitis ist eine strenge Kontrolle des Diabetes mellitus und der Compliance wichtig, um den Erfolg der Behandlung sicherzustellen. [1] Patienten mit Beteiligung der Sklera zeigten meist einen schlechten Verlauf, der schließlich zu Panophthalmitis und Enukleation führte. [2]

Trotz intensiver konservativer Therapie kann deshalb, wie in unserem Fall gezeigt, die Notwendigkeit einer Keratoplastik bestehen.

### **Referenzen:**

- [1] Mohd-Tahir Fadzillah, Siti-Raihan Ishak, and Mohtar Ibrahim. Refractory *Scedosporium apiospermum* Keratitis Successfully Treated with Combination of Amphotericin B and Voriconazole, *Ophthalmological Medicine* Volume 2013, Art. ID 413953.
- [2] Seema Ramakrishnan, Kunal Mandlik, Tejashree Sanket Sathe, Joseph Gubert, Thiruvengada Krishnan, and Prabu Baskaran. Ocular infections caused by *Scedosporium apiospermum*: A case series, *Indian J Ophthalmol.* 2018 Jan; 66(1): 137-140.
- [3] Eric Nulens, Cathrien Eggink, Antonius J. M. M. Rijs, Pieter Wesseling, and Paul E. Verweij. Keratitis Caused by *Scedosporium apiospermum* Successfully Treated with a Cornea Transplant and Voriconazole, *J Clin Microbiol.* 2003 Maz; 41(5):2261-2264.
- [4] Jhanji V, Yohendran J, Constantinou M, Sheorey H, Vajpayee RB. *Scedosporium* scleritis or keratitis or both: Case series. *Eye Contact Lens.* 2009;35:312–5.
- [5] Thomas PA, Kaliyamurthy J. Mycotic keratitis: epidemiology, diagnosis and management. *Clin Microbiol Infect.* 2013 Mar;19(3):210-20.
- [6] Rathi HS, Venugopal A, Rengappa R, Ravindran M. *Scedosporium* Keratitis: An Experience From a Tertiary Eye Hospital in South India, *Cornea.* 2016 Dec;35(12):1575-1577.

## 47. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen

29./30. November 2019, Basel

Klinik für Augenheilkunde

Ärztlicher Direktor

Prof. Dr. G. K. Lang

Prittwitzstraße 43

89075 Ulm

Ophthalmopathologisches Labor

Dr. J.U. Werner

**Dr. Felix Heine**

Patientin: w, \*1939

### Kopfstand

#### Anamnese

Eine 80-jährige Patientin stellte sich aufgrund einer Sehverschlechterung am linken Auge, welche morgens besonders ausgeprägt sei, im September 2017 in unserer Ambulanz vor. Der bestkorrigierte Visus am linken Auge betrug 1/20 Lesetafel. Es zeigte sich eine Hornhaut-Endothel-Epithel-Dekompensation bei Fuchs-Endothel-Dystrophie.



2015 war bereits eine Katarakt-Operation mit Implantation einer Hinterkammerlinse erfolgt.

An systemischen Begleiterkrankungen bestanden eine arterielle Hypertonie, Rheuma, eine Polyneuropathie, Niereninsuffizienz sowie mehrfache Rücken-Operationen bei Spinalkanalstenose und Tumoren der Halswirbelsäule. Des Weiteren bestanden multiple Medikamentenallergien.

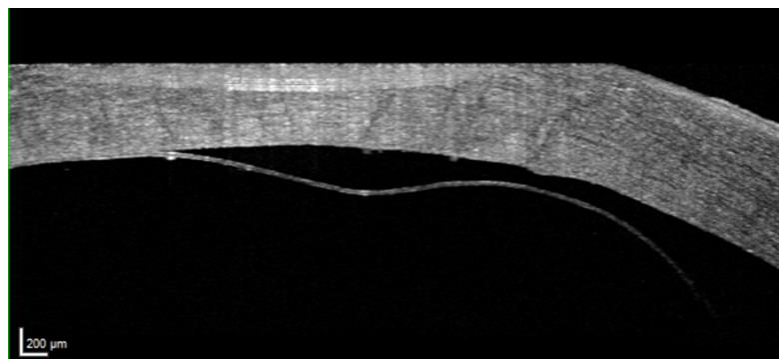
#### Klinischer Verlauf

Im April 2018 erfolgte ein Austausch der Descemetmembran am linken Auge (DMEK). Eine Woche postoperativ erfolgte ein Re-Bubbling bei Transplantatdistanz zum Hornhautstroma. Der Entlassvisus betrug am linken Auge bestkorrigiert 0,16 (präoperativ 1/20 Lesetafel).

Im postoperativen Verlauf zeigte sich erneut eine Transplantatdistanz. Ebenso persistierte eine Hornhauttrübung. Es entwickelte sich eine bullöse Keratopathie mit zentralen Epitheldefekten, welche anfangs konservativ behandelt wurde.

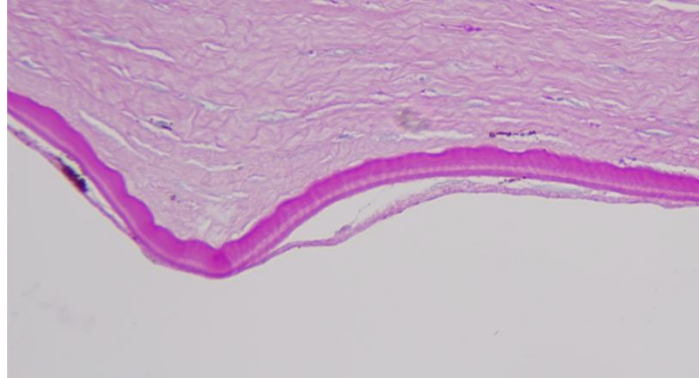
Anhalt für eine Abstoßungsreaktion bestand nicht.

Bei fehlender Aufklärungstendenz der Hornhaut erfolgte im November 2018 eine perforierende Keratoplastik am linken Auge.



### Histologische Befunde

In der explantierten Hornhaut befindet sich das vorherige Descemet-Transplantat nach DMEK in Upside-Down-Lage. Die posteriore Schicht des Transplantats liegt dem Hornhautstroma an, die anteriore Schicht grenzt zur Vorderkammer und weist Stroma-Anteile mit Keratozyten auf. Stellenweise ist die Descemetmembran dehiszent.



### Diskussion

Die Descemetmembran kann elektronenmikroskopisch in eine anteriore gestreifte Schicht, welche sich pränatal ausbildet und circa 2  $\mu\text{m}$  misst, sowie eine posteriore nicht-gestreifte Schicht unterteilt werden. Letztere entwickelt sich erst postnatal, nimmt mit den Lebensjahren an Dicke zu und misst zum 10. Lebensjahr circa 2  $\mu\text{m}$ , zum 80. Lebensjahr circa 10  $\mu\text{m}$  (2,4).

In Studien konnte gezeigt werden, dass ein Transplantatversagen nach DMEK in 1,6 % bis 8 % aller Fälle auftritt. Beim Großteil der Patienten mit primärem oder sekundärem Transplantatversagen können ultrastrukturelle Veränderungen in der Spender-Descemet (z.B. abnorme posteriore Membranen, abnormale Einschlüsse, pigmentierte Zellen oder Granula im Descemet-Stroma-Interface) festgestellt werden (5).

In einer Arbeit mit insgesamt 150 untersuchten Augen nach DMEK wurde erhoben, dass in 11 % der Transplantatdehiszenzen eine Upside-Down-Lage vorlag. Bei Patienten mit Upside-Down-Lage konnten Trübungen zwischen dem Spender- und Empfängerinterface identifiziert werden. Ebenso konnte ein "umgekehrtes Trübungsmuster" beobachtet werden: Die dem Descemet-Transplantat anliegende Hornhaut war trüb, wohingegen die Hornhaut im Bereich des distanten Transplantats klar war (1,3).

Die nachträgliche Re-Orientierung eines Transplantats in Upside-Down-Lage kann auch noch mehrere Wochen nach durchgeführter DMEK erfolgsversprechend sein. In einem Fallbericht wird geschildert, dass eine Graft-Neuorientierung 4 Wochen nach erfolgter DMEK zu einem sehr guten postoperativen Befund mit voller Sehschärfe führte (3).

#### Quellen:

1. Dirisamer et al. Prevention and management of graft detachment in descemet membrane endothelial keratoplasty. Arch Ophthalmol. 2012 Mar;130(3):280-91.
2. Johnson et al. The ultrastructure of Descemet's membrane. I. Changes with age in normal corneas. Arch Ophthalmol. 1982 Dec;100(12):1942-7.
3. Mariacher et al. Favourable outcome after late reorientation of an upside-down Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) graft: a case report. BMC Ophthalmology. 2019;19:163.
4. Murphy et al. Prenatal and Postnatal Growth of the Human Descemet's Membrane. Invest Ophthalmol Vis Sci 1984;25:1402-1415.
5. Schmidt et al. Ultrastructural findings in graft failure after Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK) and new triple procedure. Medicine (Baltimore). 2019 May;98(19):e15493.
6. Wasielica-Poslednik et al. How to Avoid an Upside-Down Orientation of the Graft during Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty?. J Ophthalmol. 2019 Aug 4;2019:7813482.
7. Yoeruek et al. Histological and ultrastructural findings of corneal tissue after failed descemet membrane endothelial keratoplasty. Acta Ophthalmol. 2014 May;92(3):e213-6.

## 47. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen

29./30. November 2019, Basel  
Dr. Katrin Höcker

Klinik für Augenheilkunde

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

Ophthalmopathologisches Labor

Dr. J.U. Werner

### Patientin w, \*1957

#### Bei dieser Drüse geht einem die Düse

##### Anamnese

Eine 60-jährige Patientin wurde im Januar 2019 bei beidseitiger, druckindolenter, bindegewebiger Lidschwellung mit Lidödem zur weiteren Abklärung in unsere Klinik überwiesen. Die Patientin berichtete, am rechten Auge seit 3 Wochen und am linken Auge seit 7 Wochen, unter oben genanntem Befund zu leiden. Eine B-Symptomatik wurde verneint. Als Vorerkrankungen bestanden eine arterielle Hypertonie, eine Hypercholesterinämie, eine Otitis media (01/18) sowie eine autoimmune Nephropathie (Minimal Change Glomerulonephritis, ED 10/17), welche bis November 2018 mit Steroiden und Endoxan (Cyclophosphamid) behandelt wurde. Nach Absetzen dieser Therapie habe sich oben genannter Befund entwickelt.

Orthoptisch zeigte sich ein seitensymmetrisches, vermutlich mechanisch bedingtes Hebungszdefizit mit Bewegungsschmerz ohne Diplopie. Der Visus betrug beidseits 1,0. Der Augeninnendruck war normwertig. Es erfolgte zunächst eine lokale steroidale Therapie mit Dexasine AT, dann Dexagent AT.

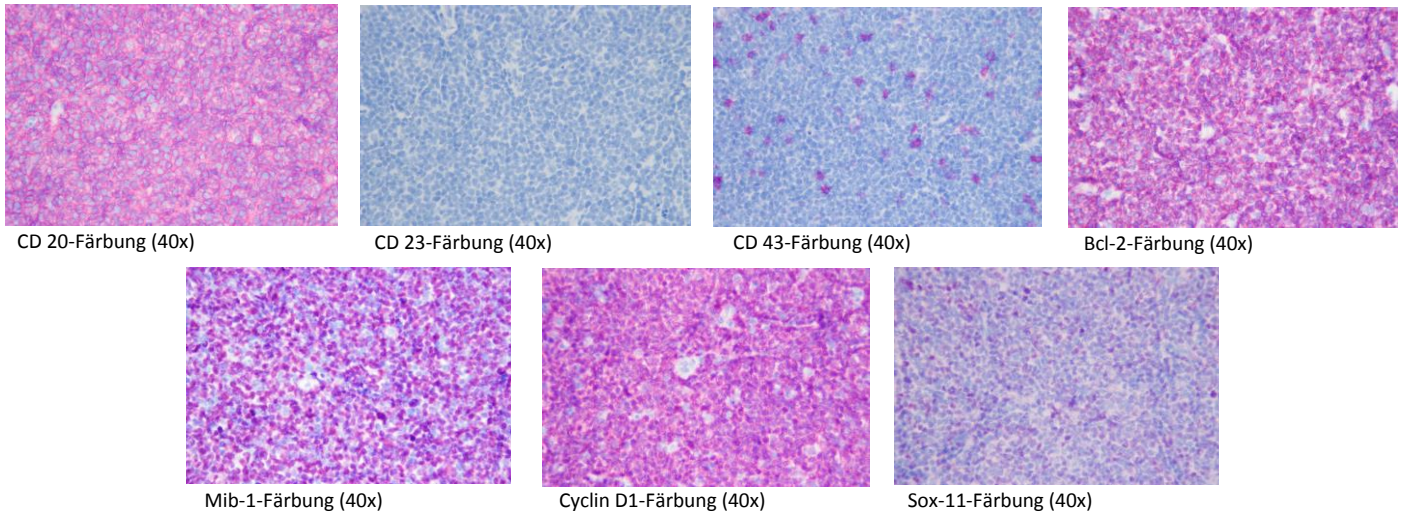


##### Klinischer Verlauf

Bei fehlender Befundbesserung erfolgte eine orale steroidale Therapie mit nur leichter Befundbesserung, weshalb eine Probeexzision der rechten Tränendrüse erfolgte. Hierbei ergab sich ein extranodales, klassisches Mantelzelllymphom St. IV A (Tränendrüse bds., intramammär bds., intestinal, alle Lymphknotenstationen). Am 08.02.19 wurde eine Therapie mit R-CHOP/R-DHAP (eine kombinierte Therapie mit dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab und den Chemotherapeutika Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison alternierend mit Rituximab, Dexamethason, Cytarabin und Cisplatin) gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer PBSCT (periphere Blutstammzelltransplantation) eingeleitet. Die mammären Raumforderungen waren links eine Lipomatosis und rechts eine Metastase des Lymphoms. Es erfolgten 3 Zyklen R-CHOP und 3 Zyklen R-DHAP/DHOx im Wechsel (DHOx entspricht Dexamethason, Cytarabin und Oxaliplatin), da die Patientin unter R-DHAP ein akutes Nierenversagen erlitten hatte. Eine Stammzellmobilisierung und -apharese war nicht möglich.

## Histologische Befunde

Das entnommene Gewebe konnte positiv auf CD20, bcl2 und Cyclin-D1 getestet werden. CD43 und CD23 waren negativ. Die Proliferationsrate betrug 80%. Das Lymphom zeigte sich in ca. 30% der Zellen Sox-11 positiv.



## Diskussion

Das Mantelzelllymphom (MCL) hat seinen Namen von den Lymphomzellen (reife B-Zellen), die ähnlich aussehen wie die regelrechten Zellen, die normalerweise in der Mantelzone der Lymphknoten zu finden sind [1]. Die Inzidenz beträgt 2/100.000 pro Jahr, wobei vierfach so viele Männer wie Frauen betroffen sind [2]. Insgesamt stellen die Mantelzelllymphome 5% aller Non-Hodgkin-Lymphome dar [2]. Bei etwa neun von zehn Patienten breitet sich das Mantelzell-Lymphom außerhalb von Lymphknoten aus (extranodal) [3].

Das Mantelzelllymphom entsteht durch die reziproke Translokation  $t(11;14)(q13;q32)$  zwischen den Chromosomen 11 und 14, wodurch eine Cyclin-D1-Überexpression induziert wird und somit der Zellzyklus ausgelöst wird [1]. Typischerweise geht die Erkrankung mit einer Lymphknotenvergrößerung und einer Splenomegalie einher, da sich die MCL-Zellen in lymphatischem Gewebe ansammeln [2]. In bis zu 90% ist das Knochenmark von der Erkrankung betroffen, wo die MCL-Zellen die blutbildenden Zellen verdrängen können [2]. Dies zeigt sich in einer Anämie, einer Leukopenie und einer Thrombopenie.

Die Erstlinientherapie ist R-CHOP/DHAP mit anschließender autologer Stammzelltransplantation [4]. Bei älteren Patienten über 65 Jahren wird in der Regel eine weniger intensive Therapie mit dem Chemotherapeutikum Bendamustin und Rituximab angestrebt [2]. Es folgt eine Erhaltungstherapie mit Rituximab [2]. Eine Strahlenbehandlung ist in lokal begrenzten Fällen das Mittel der Wahl oder andernfalls ergänzend möglich [5,6].

Das Mantelzelllymphom hat unter den Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) die ungünstigste Langzeitprognose, da es das schnelle Wachstum der aggressiven NHL aufweist und zugleich in der Regel nicht kurativ behandelbar ist [2]. Die mediane Überlebenszeit beträgt ca. 5 Jahre [2].

Lymphome der Augenangebangsgebilde sind für etwa 1-2 % der Non-Hodgkin-Lymphome und für 5-15% der extranodalen Lymphome verantwortlich [6,7,8].

Eine retrospektive Multizenter-Studie (n=55) zeigte in 58% der Fälle eine Lokalisation des Mantelzelllymphoms in der Orbita, in 31% in der Konjunktiva und in 15% eine Lokalisation in der Tränendrüse [9]. Die beklagten Symptome waren meistens ein Tumor (76%), ein teilweise schmerzhaftes Fremdkörpergefühl (52%) oder Epiphora (45%) [9].



Quellen:

- [1] Kumar V. et al.; Robbins Basic Pathology – 8th Edition; Saunders Elsevier; 2007.
- [2] Herold G et al.; Innere Medizin; S. 78-79; 2015.
- [3] [https://www.nhlinfo.de/exec/start?site=/mantelzell\\_lymphom/464.htm&check=0](https://www.nhlinfo.de/exec/start?site=/mantelzell_lymphom/464.htm&check=0)
- [4] Ratnasingam S et al.; Cytarabine-based induction immunochemotherapy in the front-line treatment of older patients with mantle cell lymphoma; Sci Rep. 2019; 9: 13544. Published online 2019 Sep 19. doi: 10.1038/s41598-019-49776-9.
- [5] Chelsea C. P. et al.; Ultra-low-dose radiotherapy for definitive management of ocular adnexal B-cell lymphoma; Head Neck. 2017 Jun; 39(6): 1095–1100. Published online 2017 Apr 3. doi: 10.1002/hed.24717
- [6] Lang G. K. et al.; Essentials Intensivkurs zur Weiterbildung Augenheilkunde; Thieme; 2015.
- [7] Isaacson PG et al.; Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: a distinctive type of B-cell lymphoma. Cancer. 1983;52: 1410–1416.
- [8] Lim SH et al.; Extranodal marginal zone B cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type of the ocular adnexa: Retrospective single institution review of 95 patients. Indian J Ophthalmol 2011;59:273-7.
- [9] Knudsen M. K. H. et al.; Clinicopathological Features of Ocular Adnexal Mantle-Cell Lymphoma in an International Multicenter Cohort; JAMA Ophthalmol. 2017 Dec; 135(12): 1367–1374.

## **47. Jahrestagung Deutschsprachiger Ophthalmopathologen (DOP), Basel, 29.11.2016 bis 30.11.2019**

PD Dr. S. J. Lang  
Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg  
Killianstr. 5, 79106 Freiburg  
Tel. 0761-27040010  
E-Mail: stefan.lang@uniklinik-freiburg.de

Patient KH, geb. 17.05.1939  
Histologie-Nr.: 181587

### **Atypisches Pterygium mit subepitheliale Tumor**

#### **Vorgeschichte:**

Ein 79-jähriger Patient stellte sich mit Symptomen einer rezidivierenden Erosio corneae und einem atypischen Pterygium am rechten Auge in unserer Klinik vor. Andere Vorerkrankungen der Augen bestanden nicht. Anamnestisch bestanden außerdem keine Hinweise auf eine Verletzung oder einen anderweitigen Auslöser der Beschwerden. In der klinischen Untersuchung zeigte sich am rechten Auge eine Aufwachsung der Bindehaut auf die Hornhaut von temporal. Wir entschlossen uns zur Exzision der Veränderung. Intraoperativ zeigte sich unterhalb der Bindehaut ein weißliches Gewebe auf der Sklera, welches ebenfalls entfernt wurde. Es erfolgte daraufhin keine Deckung der Sklera mit Bindehaut („bare sclera technique“)

#### **Histologischer Befund:**

Makroskopisch lagen zwei Gewebestücke mit den Größen 7 x 3 x 0,3 mm und 3 x 3 x 0,5 mm vor. Histologisch zeigte sich im ersten Präparat ein becherzellhaltiges Bindehautepithel mit Metaplasie in Richtung verhornendes Plattenepithel. Subepithelial lagen ein chronisch entzündliches Infiltrat mit Lymphozyten und Plasmazellen sowie eine ausgeprägte elastoide Degeneration vor. Im Randbereich kamen zudem Anteile eines Salzmannknotens mit kompaktem Bindegewebe zur Ansicht. Im zweiten Präparat zeigte sich ein infiltrativ wachsendes Epithel mit mäßiger Polymorphie. Dieser Tumor war randbildend.

#### **Diagnose:**

Plattenepithelkarzinom der Bindehaut mit atypischem Pterygium und Salzmannknoten

#### **Diskussion:**

Pterygien sind häufige vorkommende, benigne Veränderungen der Augenoberfläche. Bei der Pathogenese gehört eine hohe UV-Belastung zu den häufigen Risikofaktoren [1]. Ein temporales Pterygium alleine kommt deutlich seltener vor [2].

In der Literatur gibt es mehrere Berichte, sowohl zum zeitgleichen Auftreten eines Pterygiums und eines Plattenepithelkarzinoms [3] oder CIN [4], als auch von Karzinomen, die klinisch als Pterygium imponieren [5].

Ramasamy et al. berichten einen Fall mit einem klinisch atypischen Pterygium von temporal, welches in der histopathologischen Anteile eines Plattenepithelkarzinom

enthielt [6]. Eine Ähnlich Befundkonstellation zeigte sich auch bei unserem Patienten. Der Unterschied ist, dass sich bei Ramasamy et al. das Plattenepithelkarzinom innerhalb des Pterygiums befand. Bei unserem Patienten lag das Gewebe unterhalb des Pterygiums auf der Sklera.

Das Auftreten von Plattenepithelkarzinomen bei Pterygien ist insgesamt selten. In einer histologischen Studie berichten Oellers et al von Plattenepithelkarzinomen in bis zu 1,7 % der entnommenen Pterygien [3]. Daher sollte man suspekten klinischen Befunden oder klinischer Veränderung der Läsion eine Exzision mit histologischer Dignitätsbestimmung in Betracht ziehen. Bei inkompletter Resektion kann eine Nachbehandlung mit topischem Mitomycin C [7] oder topischem Interferon alpha 2b [3–5] erfolgen. Da bei unserem Patienten eine R1 Resektion vorlag erfolgte eine Nachbehandlung mit Mitomycin C über 4 Wochen.

## Literatur

1. Chui J, Di Girolamo N, Wakefield D, Coroneo MT (2008) The pathogenesis of pterygium: current concepts and their therapeutic implications. *Ocul Surf* 6:24–43
2. Dolezalová V (1977) Is the occurrence of a temporal pterygium really so rare? *Ophthalmologica* 174:88–91. <https://doi.org/10.1159/000308583>
3. Oellers P, Karp CL, Sheth A, et al (2013) Prevalence, treatment and outcomes of coexistent ocular surface squamous neoplasia and pterygium. *Ophthalmology* 120:445–450. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.08.010>
4. Endo H, Kase S, Suzuki Y, Kase M (2016) Coincidence of Inflamed Conjunctival Carcinoma in situ and Primary Pterygium. *Case Rep Ophthalmol* 7:208–212. <https://doi.org/10.1159/000450824>
5. Mendoza PR, Craven CM, Ip MH, et al (2018) Conjunctival Squamous Cell Carcinoma with Corneal Stromal Invasion in Presumed Pterygia: A Case Series. *Ocul Oncol Pathol* 4:240–249. <https://doi.org/10.1159/000485425>
6. Ramasamy B, Quah SA, Wishart MS, Hiscott P (2005) Temporal pterygium: benign or not? *Br J Ophthalmol* 89:1533–1534. <https://doi.org/10.1136/bjo.2005.071993>
7. Santoni A, Thariat J, Maschi C, et al (2019) Management of Invasive Squamous Cell Carcinomas of the Conjunctiva. *Am J Ophthalmol* 200:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.11.024>

## 47. Jahrestagung der DOP, Basel 29./30.11.2019

Teresa Mäueler  
Augenklinik Roth Bonn  
Johann-Link Str. 11, 53225 Bonn  
Tel.: 0228/962090

Patient: männlich, \*1929

### „Chalazion-falsch gedacht!“

#### Kasuistik

Ein 89-jähriger Patient stellte sich im November 2018 in unserer Praxis mit einer Schwellung und Rötung des rechten Oberlides vor. Der Befund bestünde seit einigen Wochen und habe ihn nicht weiter gestört. Da sich aber keine Tendenz zur Regredienz zeige, wolle er den „Knubbel“ gerne entfernen lassen.

Der Visus bei der klinischen Untersuchung betrug bestkorrigiert rechts 0,6 und links 0,8. Der intraokulare Druck wurde lufttonmetrisch innerhalb normaler Grenzen gemessen.

Spaltlampenbiomikroskopisch imponierte am rechten Oberlid medial eine Schwellung und begleitende Rötung. Die palpierbare solide Struktur schien nicht verschieblich. Funduskopisch fand sich ein altersentsprechender Befund.

Es wurde zeitnah eine Chalazionexzision ab interno in Lokalanästhesie in unserer Praxis durchgeführt.

Eine Woche postoperativ erreichte uns ein überraschender pathologischer Befund. Es wurde ein gesichertes Plattenepithelkarzinom diagnostiziert.

Wir überwiesen den Patienten umgehend an die Bonner Universitätsaugenklinik zur weiterführenden operativen Therapie.

In einer mehrzeitigen Operation mit anschließender Deckung, konnte der Tumor in toto exzidiert werden. Ein während des stationären Aufenthaltes erfolgtes Lymphknoten-sonogramm war unauffällig. Die weitere Abklärung mittels CT wurde von den Radiologen als nicht erforderlich beurteilt. Allerdings wurde der Patient im weiteren Verlauf sowohl in der Hautklinik, als auch internistisch zur Mitbeurteilung vorgestellt. Bei der Dreimonatskontrolle fand sich ein zufriedenstellender klinischer Befund ohne Anhalt für ein Rezidiv.

#### Histologie

##### ***Makroskopischer Befund***

Präparat: 15x10x12mm - Hautpräparat Lidwinkel mit Fadenmarkierung

Auf der Hautoberfläche der Lidkante findet sich ein Bereich, bis zu 9mm messend, der gräulich-weißlich aufgequollen erscheint und aus dem sich eine talgähnliche Substanz entleert.

##### ***Lichtmikroskopie***

HE-Schnitt: Lidkantenexzision mit infiltrierend wachsendem plattenepitheliales Tumorgewebe aus dicht stehenden, konfluierenden Epithelnestern, örtlicher Verhornung, mittelgradiger Kernpleomorphie, umgeben von mäßig dichtem, lymphoplasmazellulärem und lockerem leukozytärem Infiltrat. Im Zentrum finden sich einzelne pseudozystische Keratininklusionen. Das Tumorgewebe unterminiert die Konjunktivalschleimhaut und infiltriert die basal angrenzende Lidmuskulatur.

## **Histopathologischer Befund: Mittelgradig differenziertes Plattenepithelkarzinom im Lidkantenbereich (G2), pT2b, R0, L0, V0**

### **Diskussion**

Das Plattenepithelkarzinom ist mit 5-10% der Lidmalignome ein häufiger Tumor und metastasiert in ca. 20% in die regionalen Lymphknoten. Auch eine perineurale Ausbreitung nach intrakraniell ist möglich [1]. Das Plattenepithel-CA kann sich de novo oder auch aus einer Aktinischen Keratose [2] oder einem Carcinoma in situ entwickeln. Prädisponierende Stellen sind UV-exponierte Areale [3] wie das Unterlid, Stirn oder Lippe. Auch eine chronische Entzündungsreaktion oder Immunsuppression, eine Infektion mit HPV und ein helles Hautkolorit begünstigen die Entstehung. Die Diagnosestellung kann gelegentlich schwierig sein, da potenziell benigne Tumoren das erst in den tieferen histologischen Schnitten liegende Plattenepithel-CA maskieren können. Klinisch ist ein Plattenepithel-CA auch nicht immer eindeutig von einem Basaliom zu differenzieren. Lediglich der Vaskularisationsgrad kann manchmal wegweisend sein.

Histologisch entwickelt sich der Tumor aus dem Stratum spinosum der Epidermis und besteht aus atypische Epithelzellen mit prominenten Zellkernen und eosinophilem Zytoplasma. Oft sind auch typische Hornzysten/Hornperlen zu finden.

Die Therapie erfolgt mittels einer Exzision in toto sowie sonografischer Beurteilung der umliegenden Lymphknoten [4]. Ein CT/MRT kann je nach Lymphknotenbefund und TNM-Klassifikation erfolgen - ist jedoch nicht immer nötig. Die Überlebensrate bei Plattenepithelkarzinomen ohne intrakranielle Ausbreitung ist sehr gut und Rezidive treten selten auf [5,6].

### **Literatur**

[1] McNab AA, Francis IC, Benger R, Crompton JL. Perineural spread of cutaneous squamous cell carcinoma via the orbit. Clinical features and outcome in 21 cases. *Ophthalmology*. 1997 Sep;104(9):1457-62.

[2] Mittelbronn, MA et al. Frequency of pre-existing actinic keratosis in cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Dermatology*. 1998 Sep;37(9):677-81.

[3] Harvey I, Frankel S, Marks R, Shalom D, Nolan-Farrell M. Non-melanoma skin cancer and solar keratoses II analytical results of the South Wales Skin Cancer Study. *Br J Cancer*. 1996 Oct;74(8):1308-12.

[4] Holbach LM, Pogorelov P, Kruse FE. Differenzialdiagnose und Therapieoptionen bei Tumoren der Konjunktiva. *Ophthalmologie*. 2007 Jun;104(6):521-39

[5] Eigentler TK, Leiter U2, Häfner HM2, Garbe C2, Röcken M2, Breuninger H2. Survival of Patients with Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Results of a Prospective Cohort Study. *J Invest Dermatol*. 2017 Nov;137(11):2309-2315

[6] Weesie F, Naus NC2, Vasilic D3, Hollestein LM1, van den Bos RR1, Wakkee M1. Recurrence of periocular basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma after Mohs micrographic surgery: a retrospective cohort study. *Br J Dermatol*. 2019 May;180(5):1176-1182

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

Patient: D., H., geb. 23.11.2014  
Histologie-Nr. 19-33

## Posttraumatische Orbitaläsion bei einem Kind

### Vorgeschichte

Ein 5-jähriger Junge stellt sich erstmalig im November 2018 wegen einer rechtseitigen Oberlidenschwellung in unserer Ambulanz vor. Der Junge sei Anfang des Jahres von einer Rutsche gestürzt und mit dem Kopf aufgeschlagen. Die Läsion bestünde seither und sei von Größe und Rötung schwankend.

In einem externen Krankenhaus seien 6 Wochen nach dem Sturz ein MRT und eine Sonografie durchgeführt und der Verdacht von Hämatomresten geäußert worden.

Spaltlampenmikroskopisch zeigte sich am rechten Orbitalrand im Bereich der Braue temporal eine abgekapselte Schwellung bei reizfreien vorderen Augenabschnitten bds. Der Fernvisus betrug beidseits 1,0 bei regelrechtem altersentsprechendem Netzhautbefund und orthoptisch unauffälligem Status. In der angeforderten Bildgebung zeigte sich in der Magnetresonanztomografie eine kaum sichtbare Läsion, die sich mit Hämatomresten vereinbaren ließ. In der Computertomografie wurde eine unklare Raumforderung supraorbital mit Periostverdickung, aber ohne Beteiligung des Knochens dargestellt. Von radiologischer Seite wurde wiederum der Verdacht auf ein subperiostales Hämatom gestellt. Bei subjektiven Beschwerden und unklarem Befund, der bereits über ein halbes Jahr bestand, stellten wir die Indikation zur Probebiopsie (19-33). Intraoperativ zeigte sich ein weißlicher, zum Teil kapselartig veränderter Tumor mit harter homogener Struktur ohne Hinweis auf eine Dermoidzyste.

### Histopathologischer Befund

#### **Makroskopisch**

Gelbliches subkutanes Gewebe mit Fettanteil, 7 x 6 x 4 mm.

#### **Mikroskopisch**

HE-Färbung:

Der histologische Schnitt zeigt in allen Gewebeproben neben dem ortsüblichen Gewebe wie quergestreifte Muskulatur Nervenfasern und Fettgewebe Granulom-artig angeordnete Zellen mit einer zentralen Nekrose. Teilweise sind diese Zellen etwas spindelförmig und wirken neuronal.

#### **Immunhistochemie**

Viele der Granulom-artig angeordneten Zellen färben sich mit CD68 bei geringer proliferativer Aktivität (Ki67). Immunhistochemisch zeigen sich keine Hinweise auf eine neuronale Herkunft.

**Diagnose: Rheumaknoten im Bereich der Orbita**

#### **Weiterer Verlauf:**

Postoperativ zeigte sich ein Rückgang der Beschwerden mit minimaler residueller Schwellung, die tagesabhängig schwankt. Bislang fand sich kein Hinweis auf eine systemische Grunderkrankung.

#### **Diskussion**

Bei orbitalen Tumoren im Kindesalter müssen sowohl benigne als auch maligne Tumoren in Erwägung gezogen werden. Die Vielzahl an unterschiedlichen Geweben im Bereich der Orbita erklärt die große Bandbreite an Raumforderungen. Entscheidend für den Verdacht auf einen malignen Prozess sind die Klinik (Anamnese, Verlauf, Dauer der Beschwerden) sowie die Konsistenz des Tumors, die Lokalisation und der orthoptische Status. Exophthalmus, Bulbusdislokation und Ptosis sind laut Literatur die häufigsten Symptome für einen malignen Tumor wie z.B. ein Rhabdomyosarkom, das mit 10% aller Orbitatumoren den häufigsten malignen orbitalen Tumor im Kindesalter darstellt[2]. Die häufigsten benignen Tumoren sind Dermoidzysten (23%) und vaskuläre Tumoren (Hämangiome und Lymphangiome) (18%), auch wenn die Häufigkeit in den unterschiedlichen Quellen variiert und nur eine begrenzte Anzahl an Fallsammlungen veröffentlicht ist [3, 4]. Im Rahmen der Diagnostik stellen die

Bildgebung (besonders MRT bei Kindern) auch zur Operationsplanung und letztendlich die Probeexzision zur Gewebesicherung das Mittel der Wahl dar.

Rheumaknoten können in unterschiedlichen Geweben lokalisiert sein wie beispielsweise im Bereich der Haut, der Ohren und in inneren Organen wie der Lunge und dem Larynx; klinisch-makroskopisch stellen sie sich im Bereich der Haut als derbe, gut verschiebliche, subkutane Knoten. Sie können tennisballgroß werden und treten besonders an Stellen, die mechanisch belastet sind, wie z.B. im Bereich der Streckseiten der Ellenbogen und der Achillessehne, auf. Komplikationen können Ulzerationen und Superinfektionen darstellen.

Histologisch zeigt sich eine granulomatös angeordnete perivaskuläre lymphozytenreiche Entzündungsreaktion mit palisadenartig angeordneten Histiozyten und Riesenzellen um eine zentrale Nekrose.

Im Allgemeinen gelten Rheumaknoten als Immunreaktion und sind als Indiz für einen schweren Krankheitsverlauf bei einer rheumatoiden Arthritis zu werten. Sie treten bei 20-35% der Patienten mit primär chronischer Polyarthrit (m>f, Raucher) auf. Dennoch ist das Auftreten von Rheumaknoten auch bei Gesunden ohne klinische, radiologische und serologische Manifestation einer rheumatoiden Erkrankung möglich, und ohne Hinweis auf eine systemische Manifestation werden sie als „benigne Rheumaknoten“ bezeichnet [5]. Erstbeschrieben wurden sie von Draheim 1959 bei 54 Kindern, die keine rheumatoide Arthritis hatten und über 14 Jahre nachuntersucht wurden. Lediglich ein Kind entwickelte eine rheumatische Erkrankung. Benigne Rheumaknoten sind häufiger bei Kindern als bei Erwachsenen [6]. Sie haben eine gute Prognose. Nur bei einem kleinen Anteil der Patienten wird im späteren Leben die Serologie positiv bzw. manifestiert sich eine systemische rheumatoide Erkrankung. Berardinelli et al. beschrieb 10 Kinder mit benignen Knoten, deren Rheumafaktoren 2-16 Jahren nach Auftreten der Knoten positiv wurden, die aber dennoch keine systemische Erkrankung entwickelten [7]. Dennoch sind auch Fälle beschrieben, in denen noch 50 Jahre nach Auftreten der benignen Rheumaknoten eine seropositive klassische rheumatoide Arthritis auftrat [8]. Rheumaknoten werden grundsätzlich nicht behandelt, sondern die systemische Erkrankung und somit meist die rheumatoide Arthritis allgemein. Diese manifestiert sich mit Schmerzen und Schwellung zunächst im Bereich der kleinen Gelenke (Grund- und Mittelgelenke) symmetrisch an beiden Händen sowie mit Morgensteifigkeit, Minderung des Allgemeinzustandes und weiteren Hautläsionen in 40% der Fälle [9]. Meist verläuft sie schubförmig. Eine Therapie-Einleitung ist nach Diagnosesicherung mittels klinischer Untersuchung, Serologie (u.a. Entzündungsparameter, Rheumafaktoren, HLA-B27, anti-CCP), Bildgebung und ggf. Histopathologie bei fehlender Klinik indiziert [10]. Mittel der Wahl sind Kortison sowie Immunmodulatoren bspw. Humira. Benigne Rheumafaktoren ohne systemische Manifestation einer rheumatoiden Erkrankung sind nicht behandlungsbedürftig, sollten jedoch histologisch gesichert und der Patient klinisch und serologisch verlaufskontrolliert werden. Bei Superinfektion und Ulzeration kann eine lokale Kortisoninjektion oder chirurgische Exzision in Erwägung gezogen werden.

Zusammenfassend war das Besondere an unserem Fall der Nachweis eines Rheumaknotens im Bereich der Orbita. Nach unserer Literaturrecherche wurde bis dato noch kein Rheumaknoten im Bereich der Orbita nachgewiesen. Die Diagnosesicherung ist aufgrund der Assoziation zur primär chronischen Polyarthrit und einer möglicherweise auch erst im Langzeitverlauf auftretenden Erkrankung von großer klinischer Relevanz.

Features	RA associated rheumatoid nodules	Rheumatoid nodulosis	Rheumatic fever nodules	Benign rheumatoid nodules	Granuloma annulare
Localisation	Extensor sites	Extensor sites or any other site	Extensor sites, also over the processus spinosi of vertebrae	Extensor sites, pretibial, feet, scalp	Extensor site or any other site
Depth Pathology	Subcutaneous Central necrosis, palisading mononuclear cells, perivascular lymphocytic infiltrations	Subcutaneous Central necrosis, palisading mononuclear cells, perivascular lymphocytic infiltration	Subcutaneous Central necrosis, little histiocytic/lymphocytic infiltration	Subcutaneous Central necrosis, palisading mononuclear cells, perivascular lymphocytic infiltrates	Intradermal (subcutaneous) Central necrosis, palisading histiocytes
Age of onset	Adult	Adult	Children	Children	Children, young adults
Persistence	Chronic	Chronic	Limited	Limited	Unpredictable
Rheumatoid factor	Present	Present	Absent	Absent	Absent
Concomitant joint disease	Yes	None (may precede polyarthrit)	Yes	None	None
Bone erosions	Present	Sometimes present	Absent	Absent	Absent

Tabelle 1 Differentialdiagnosen bei Patienten mit subkutanen Knoten [1]

## Literatur

- 1 Veys EM, Keyser F de: Rheumatoid nodules: Differential diagnosis and immunohistological findings. Ann Rheum Dis 1993;52:625–626.
- 2 Knowles DM, Jakobiec FA, Potter GD, Jones IS: Ophthalmic striated muscle neoplasms. Survey of ophthalmology 1976;21:219–261.
- 3 Shields JA, Bakewell B, Augsburger JJ, Donoso LA, Bernardino V: Space-occupying orbital masses in children. A review of 250 consecutive biopsies. Ophthalmology 1986;93:379–384.
- 4 Kodsí SR, Shetlar DJ, Campbell RJ, Garrity JA, Bartley GB: A review of 340 orbital tumors in children during a 60-year period. Am J Ophthalmol 1994;117:177–182.
- 5 Murthy PS, Malik AK, Rajagopal R, Aggarwal SK: Benign rheumatoid nodules. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2002;68:365–366.
- 6 Medrano San Ildefonso M, Ferrer Lozano M, Pastor Mouron I, Alvarez Alegret R: Nódulos reumatoides benignos. Presentación de cuatro casos. An Med Interna 1998;15:379–380.
- 7 Berardinelli JL, Hyman CJ, Campbell EE, Fireman P, Calabro JJ: Presence of rheumatoid factor in ten children with isolated rheumatoid-like nodules. The Journal of Pediatrics 1972;81:751–757.
- 8 Olivé A, Maymo J, Lloreta J, Corominas J, Carbonell J: Evolution of benign rheumatoid nodules into rheumatoid arthritis after 50 years. Ann Rheum Dis 1987;46:624–625.
- 9 Sankineni P, Meghana BV: Skin in rheumatoid arthritis and seronegative arthritis. Clin Dermatol Rev 2019;3:23.
- 10 Sayah A, English JC: Rheumatoid arthritis: A review of the cutaneous manifestations. J Am Acad Dermatol 2005;53:191-209; quiz 210-2.

## **XXXXVII. Jahrestagung der DOP, Basel, 29. November 2019**

Elisabeth M. Messmer

Augenlinik der Universität München  
Mathildenstr. 8  
80336 München  
Tel.: 089/4400-53811  
FAX: 089/4400-55160  
e-mail: emessmer@med.uni-muenchen.de

# **Klarzellakanthom**

## **Fallbeschreibung**

Eine 71-jährige Patientin stellte sich mit einem langsam wachsenden Unterlidtumor in einer externen Augenarztpraxis vor. Bei dringendem V.a. auf ein Basaliom wurde der Tumor als exzisionale Biopsie exzidiert und in unser histopathologisches Labor eingesandt.

## **Histologie**

### ***Makroskopischer Befund***

Zur Einsendung kam ein erbsengroßes, kugeliges Lidkantenexzidat mit Wimpernbesatz ohne Markierung/Orientierung.

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

Lidkantenexzidat mit Akanthose, Hyper- und Parakeratose. In der Dermis epidermale Neoplasie mit monomorphem Infiltrat bestehend aus hellzellig differenzierten Keratinozyten ohne Atypien der Zellkerne. Keine gesteigerte mitotische Aktivität. Um den Tumor wenig chronisches Entzündungsinfiltrat.

### ***Lichtmikroskopie (PAS)***

Tumorzellen mit reichlich zytoplasmatischem Glykogen

## **Diagnose**

Klarzellakanthom, auch bekannt als Acanthoma Degos, Acanthoma pale cell, acanthome à cellule claire, clear cell acanthoma, Hellzellenakanthom, Klarzellenakanthom, pale cell acanthoma

## **Diskussion**

Das Klarzellakanthom wurde erstmalig von Degos et al. 1962 beschrieben (1). Es ist ein seltener gutartiger Tumor unbekannter Ätiologie. Meist betrifft es die unteren Extremitäten, wurde jedoch auch an Rumpf, Armen, Gesicht, Inguinalregion und Brustwarzen beschrieben (2,3). Es wächst meist solitär, aber multiple, disseminierte Klarzellakanthome sind bekannt (3,4).

Das Klarzellakanthom tritt im mittleren bis höheren Lebensalter auf, mit einem Gipfel in der 5./6.Lebensdekade. Bei Kindern wurde es bisher nicht beschrieben. Es stellt sich typischerweise als asymptomatische rot-braune Läsion zwischen 5 mm und 2 cm dar, papulomatös oder nodulär mit einem Schuppenkranz (2).

Die Ätiologie ist nicht geklärt, sowohl eine benigne Neubildung als auch eine reaktive entzündliche Dermatose werden diskutiert. Falls es sich um eine Neubildung handelt,



ist sie wahrscheinlich epidermal, aber auch ein Tumor ausgehend von Haarfollikeln oder Schweißdrüsen wird in der Literatur erwogen.

Für die reaktive entzündliche Dermatose spricht, dass die Läsionen Zytokeratine wie andere entzündliche Dermatosen wie z.B. Psoriasis exprimieren und sich im Bereich psoriatischer Plaques entwickeln können. Zudem bestehen Assoziationen zur Stase-Dermatitis, Varikose, viralen Infektionen, und Insektenstichen. Deshalb wird das Klarzellakanthom von manchen Autoren als Variante einer seborrhischen Keratose erachtet (6-9).

Das Klarzellakanthom wird selten klinisch diagnostiziert. Häufige klinische Fehldiagnosen sind das Basaliom, eine entzündlich veränderte seborrhische Keratose oder das Plattenepithelkarzinom (5). Weitere mögliche Differenzialdiagnosen sind pyogenes Granulom, benigne lichenoid Keratose, entzündliche seborrhische Keratitis, ekkrines Porom, amelanotisches Melanom und Psoriasis (2).

In der Dermatologie ist die Dermatoskopie in der Diagnose des Klarzellakanthoms hilfreich, da sie ein charakteristisches Bild zeigt. Es finden sich glomerulär oder punktförmig angeordnete Gefäße in linearen Mustern in Perlschnuranordnung. Die Gefäße sind in Netzwerken organisiert (10-12).

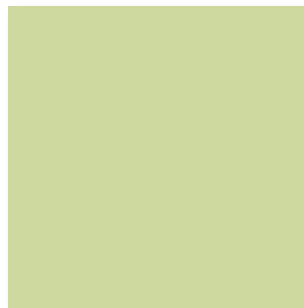
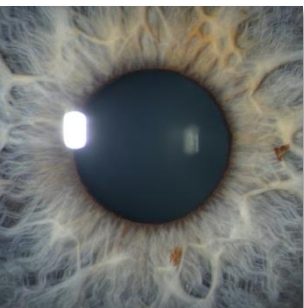
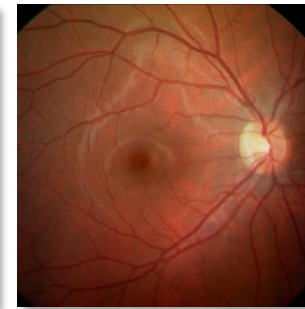
Histologisch zeigt sich häufig ein abrupter Übergang von normaler Epidermis zum Klarzellakanthom. Eine histologische Variante ist das pigmentierte Klarzellakanthom (Melanoakanthom). Einige Autoren unterscheiden ein psoriasiformes, solid-akanthotisches, retikuläres und exophytisches Klarzellakanthom. Selten wächst ein Klarzellakanthom atypisch mit zytologischer Atypie und erhöhter Mitoserate (6-9). Allerdings gibt es keine Berichte über Rezidive oder Metastasen. Die Prognose ist gut, die Exzision ist kurativ.

## Literatur

1. Degos R et al. Epidermal tumor with an unusual appearance: clear cell acanthoma. *Ann Dermatol Syphiligr (Paris)* 1962; 89:361-71
2. Tempark T et al. Clear cell acanthoma. *Clin Exp Dermatol* 2012; 37:831-7
3. Fandrey K et al. Multiple Klarzellakanthome. *Hautarzt* 1995; 46: 865
4. Krahl D et al. Multiple disseminierte Klarzellakanthome. *Akt Dermatol* 2007; 33: 184-7
5. Morrison LK et al. Clear cell acanthoma: a rare clinical diagnosis prior to biopsy. *Int J Dermatol* 2010; 49:1008-11
6. Nijssen A et al. Polypoid clear cell acanthoma of unusual size. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 314-6
7. Ohnishi T et al. Immunohistochemical characterization of keratin expression in clear cell acanthoma. *Br J Dermatol* 1995; 133: 186-93
8. Zedek DC et al. Clear-cell acanthoma versus acanthosis: a psoriasiform reaction pattern lacking tricholemmal differentiation. *Am J Dermatopathol* 2007; 29:378-84
9. Finch TM et al. Clear cell acanthoma developing on a psoriatic plaque: further evidence of an inflammatory aetiology? *Br J Dermatol* 2000; 142:842-4
10. Cunha DG et al. Dermoscopic features of clear cell acanthoma *An Bras Dermatol* 2008; 93: 449-50
11. Lyons G et al. Dermoscopic features of clear cell acanthoma: five new cases and a review of existing published cases. *Australas J Dermatol* 2015; 56:206-11
12. DuPont J et al. Rote Papel mit Schuppenkrause am Oberschenkel. *Hautarzt* 2013; 64:604-605

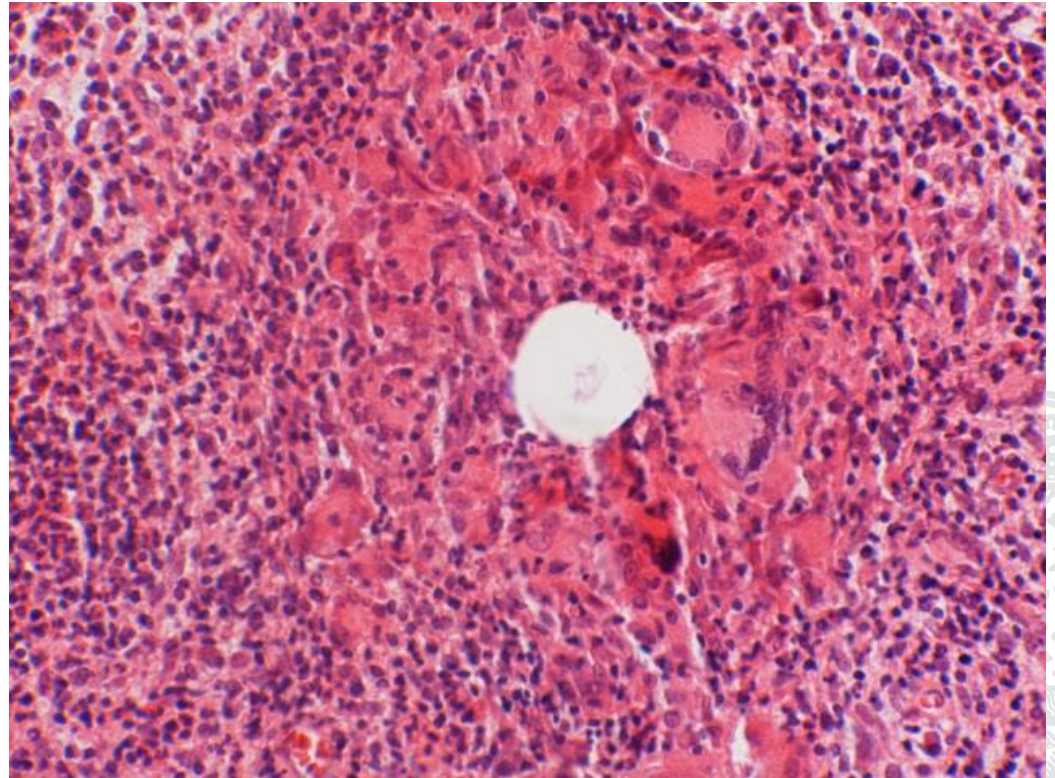
# LIDTUMORE – EINE DIAGNOSTISCHE HERAUSFORDERUNG

Elisabeth M. Messmer

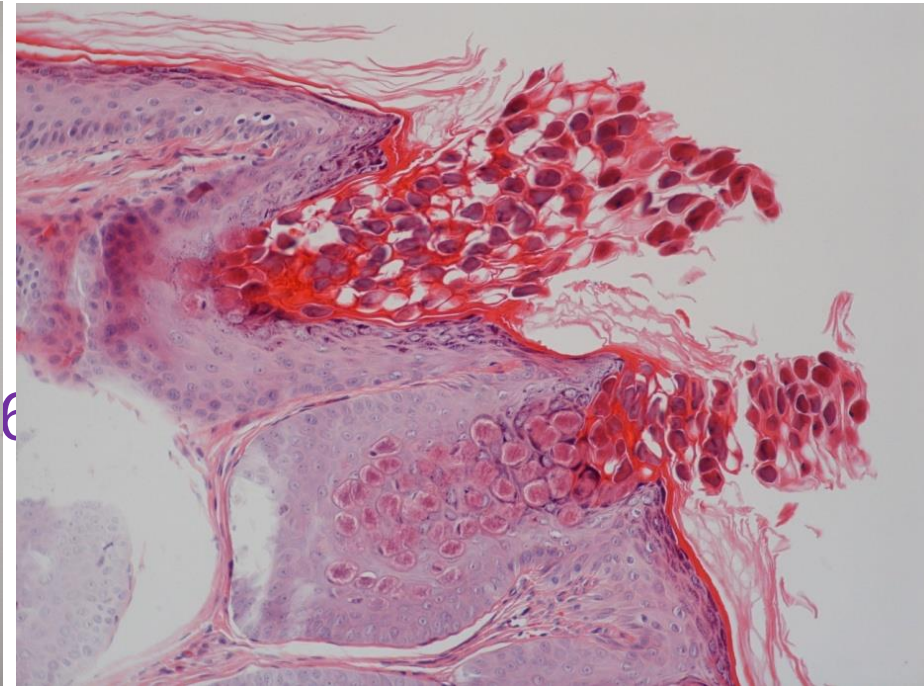
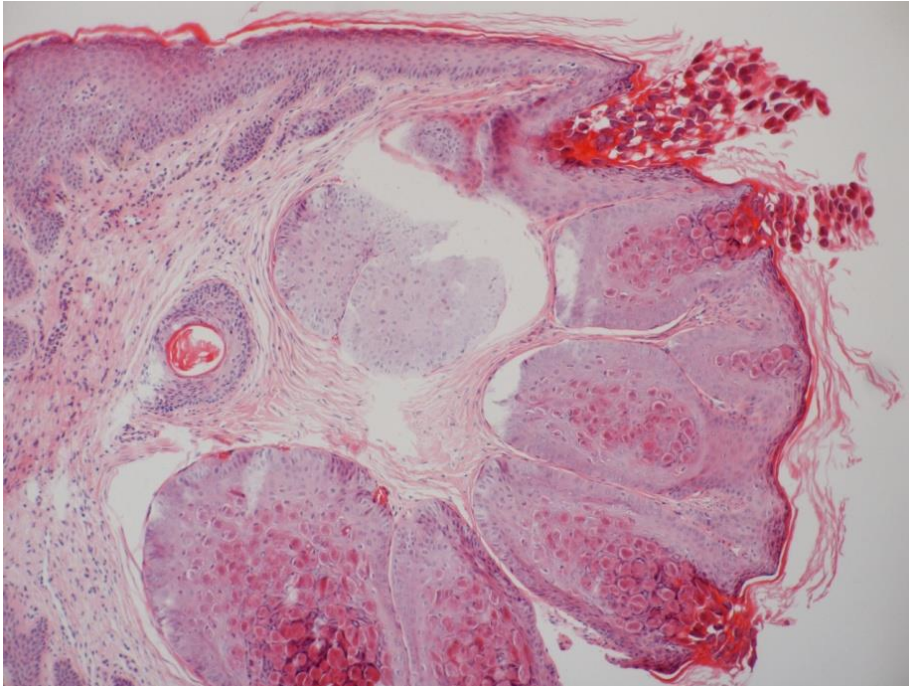
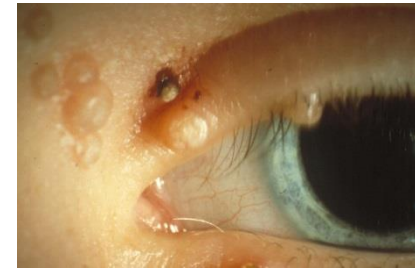


# Chalazion

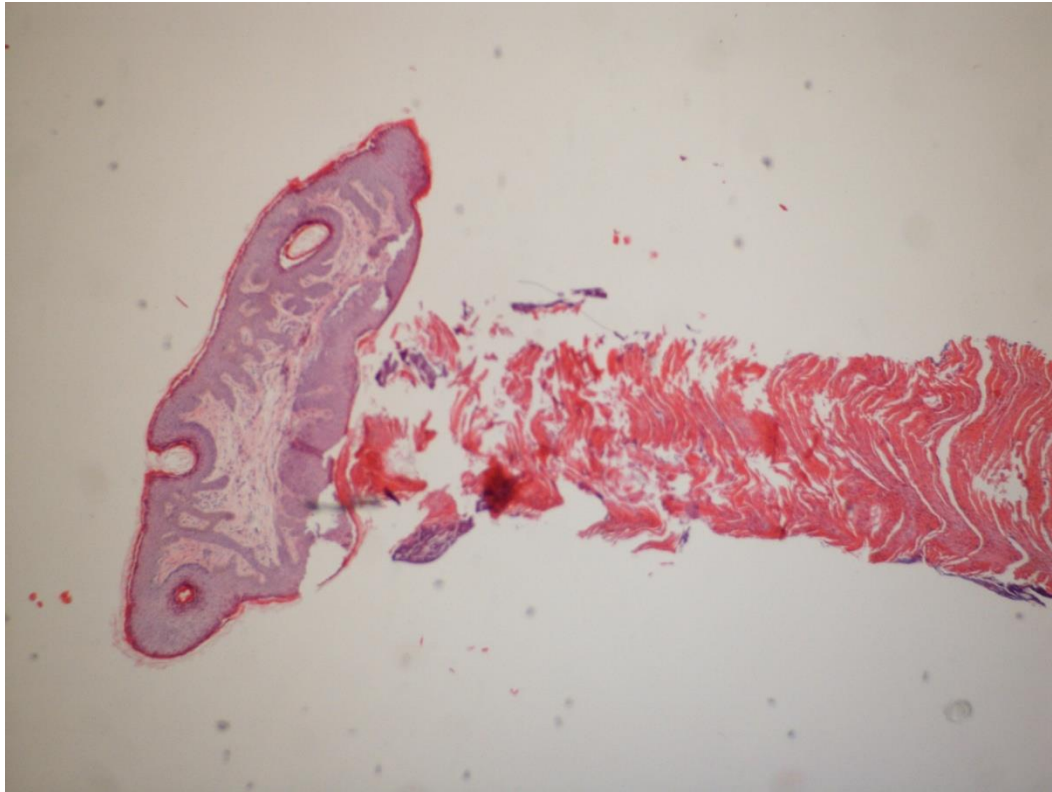
- lipogranulomatöse Entzündung



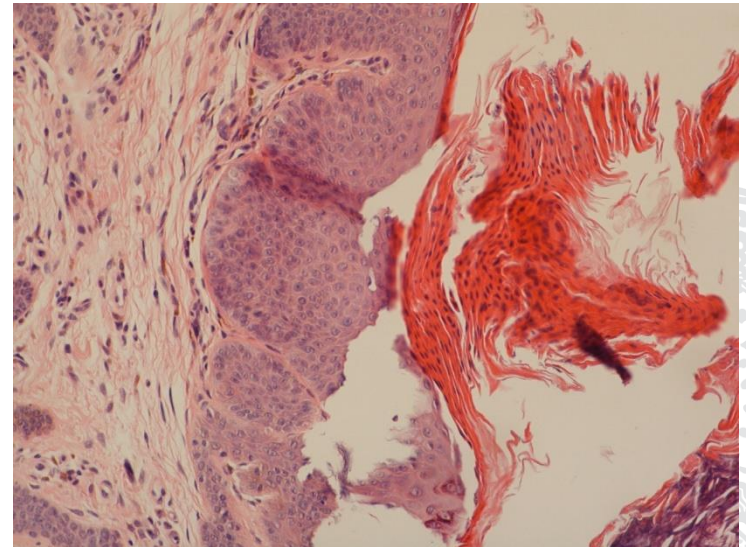
# Molluscum contagiosum



## Plattenepithelpapillome/Seborrhoische Keratosen

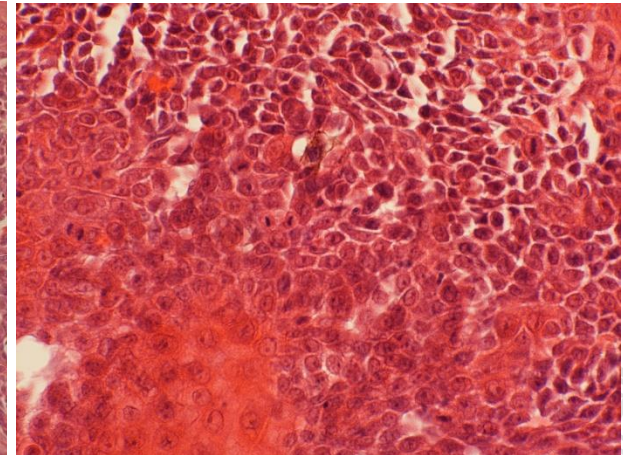
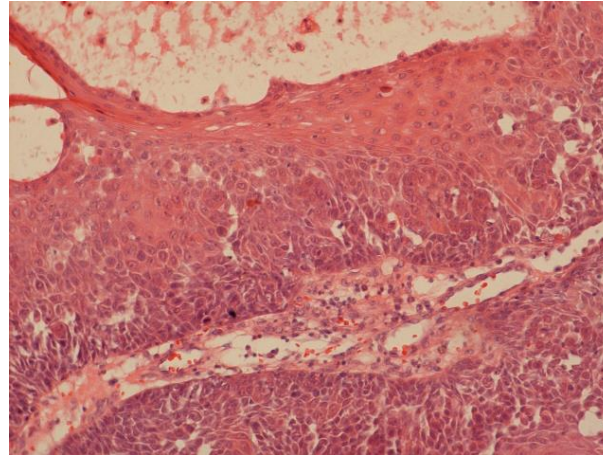
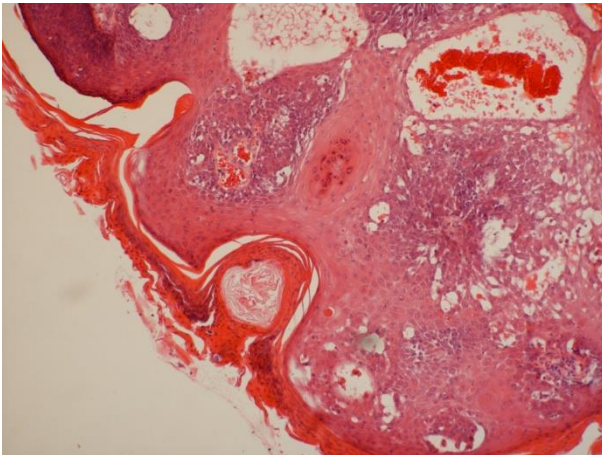
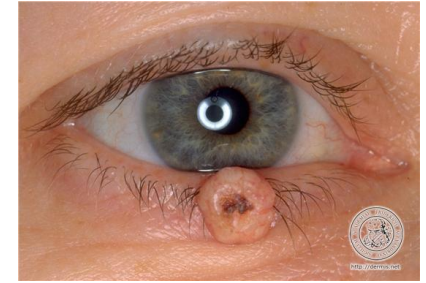


Normale Zellschichtung  
Akanthose  
Hyperkeratose  
Parakeratose  
(Hornzysten)  
basale Pigmentierung



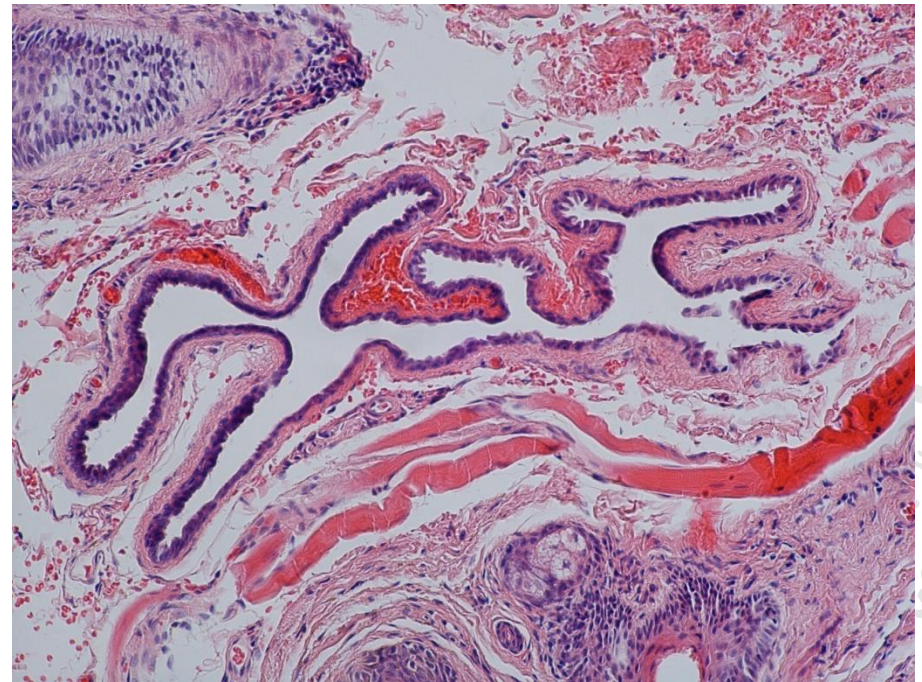
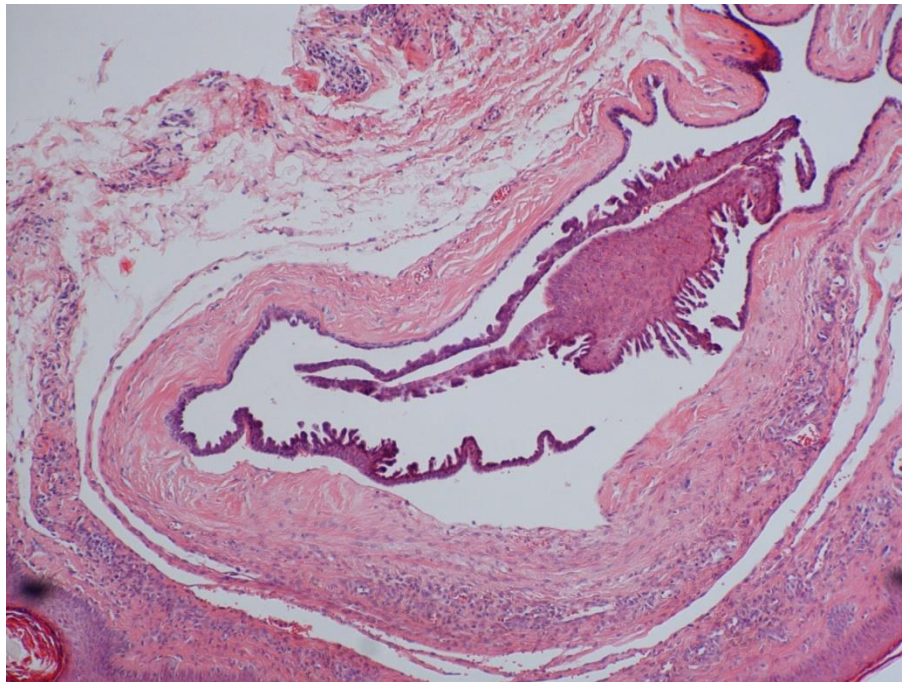
# Keratoakanthom

- Vom Haarfollikel ausgehend



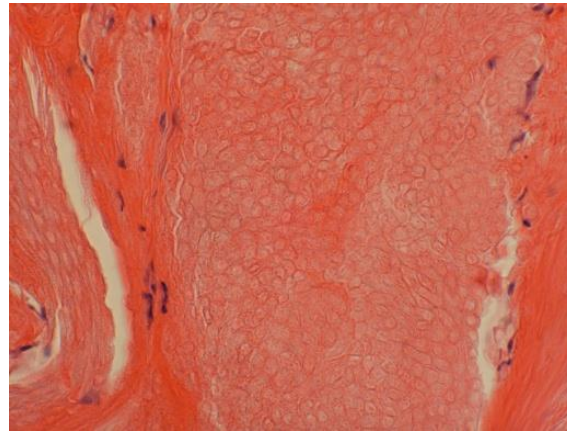
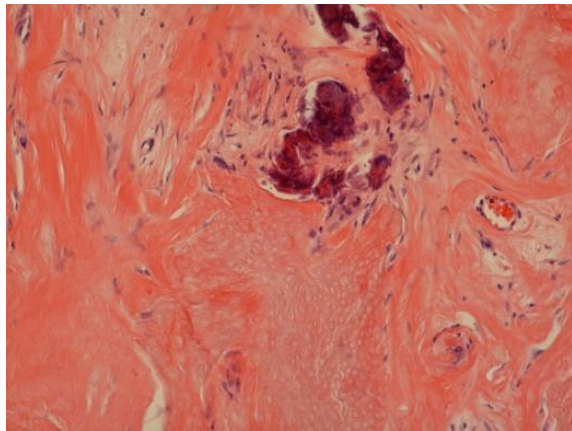
- Cave: Histologisch von Plattenepithelkarzinom oft nicht differenzierbar!

- **Ekrines Hidrozystom** (von Schweißdrüsen)
- **Apokrines Hidrozystom** (von Molldrüsen)



## Pilomatrixom (Kalzifizierendes Epitheliom Malherbe)

- Von der Haarmatrix ausgehende Zyste
- Basophile Zellen/Schattenzellen
- Keratinisierung, Kalzifizierung, granulomatöse Entzündungsreaktion

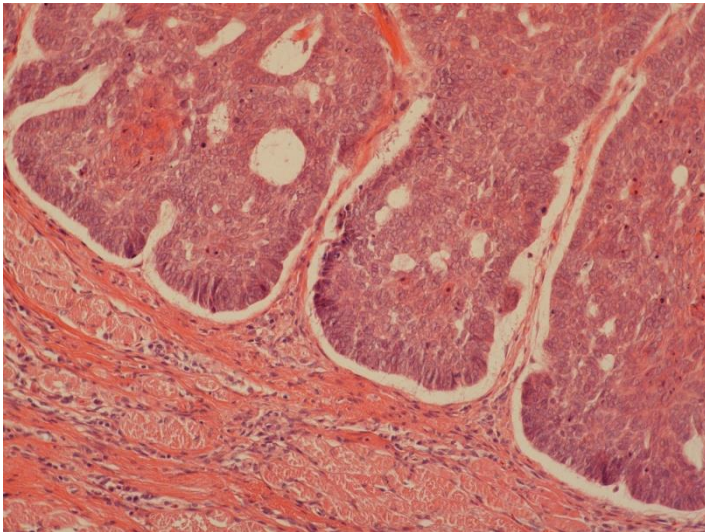




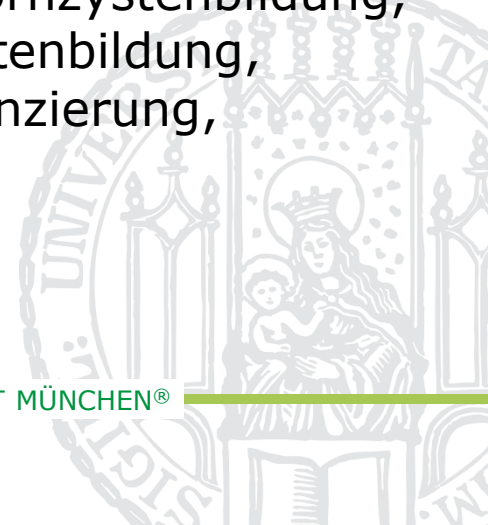
# Basaliom

## ■ Typisch

- artefizielle Separation der Tumornester von ihrem muzinreichen Stroma
- Pallisadenbildung der randständigen Kerne

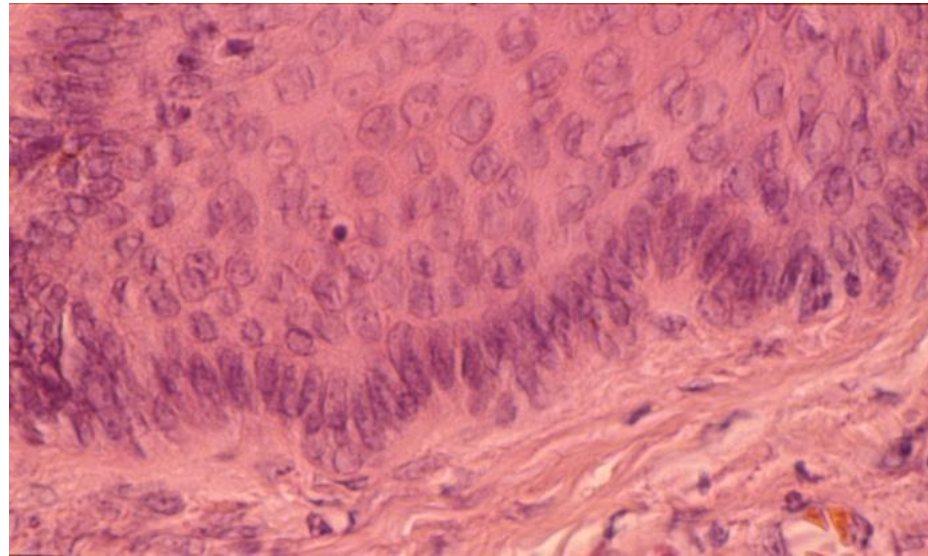


Möglich:  
Parakeratose, Hornzystenbildung,  
Nekrose mit Zystenbildung,  
adenoide Differenzierung,  
Pigmentierung

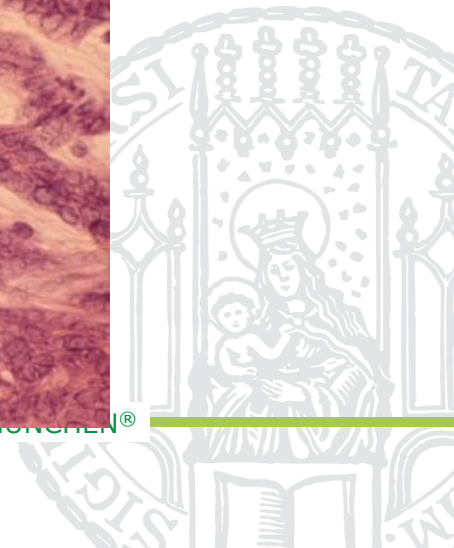
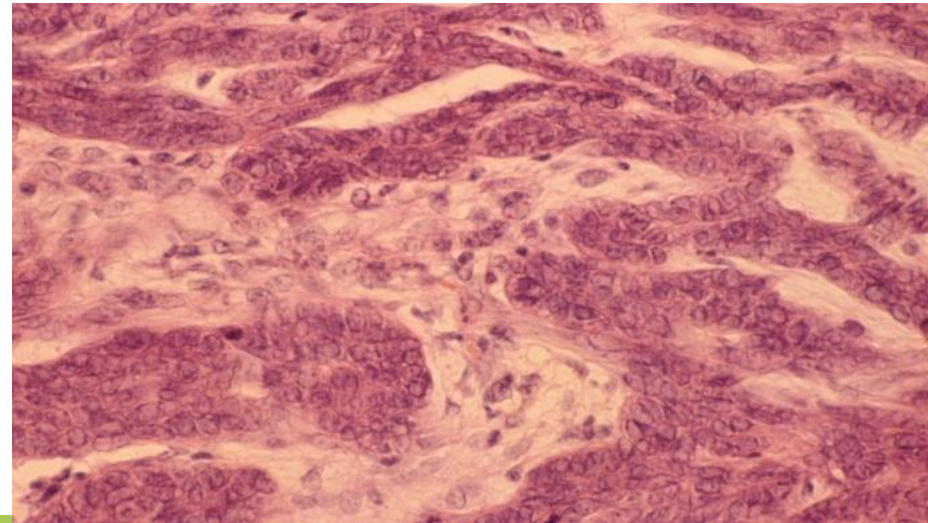


# Basaliom

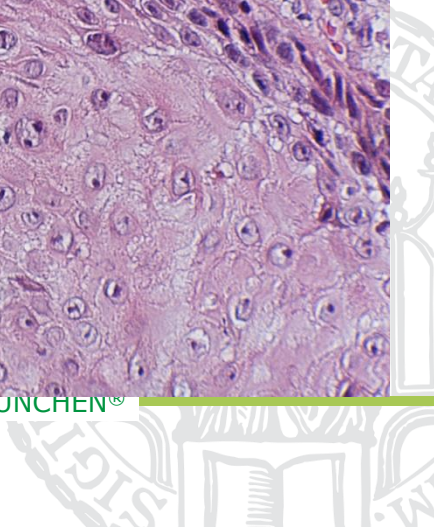
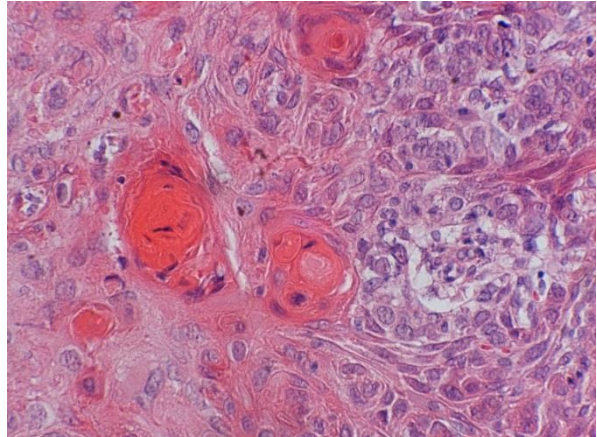
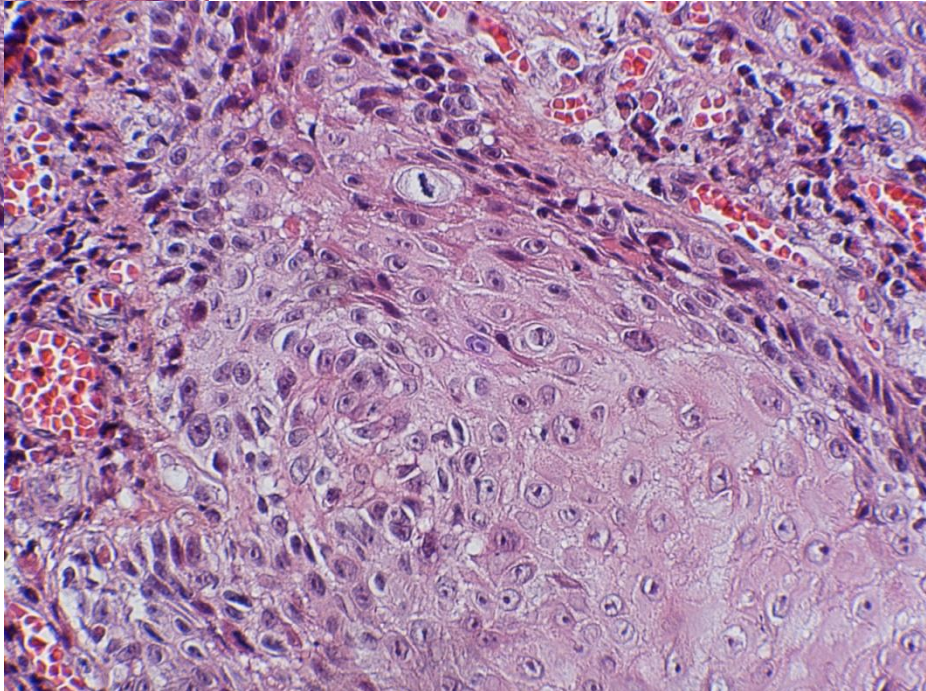
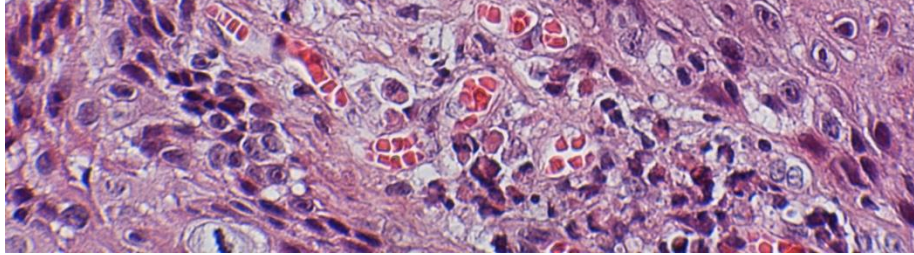
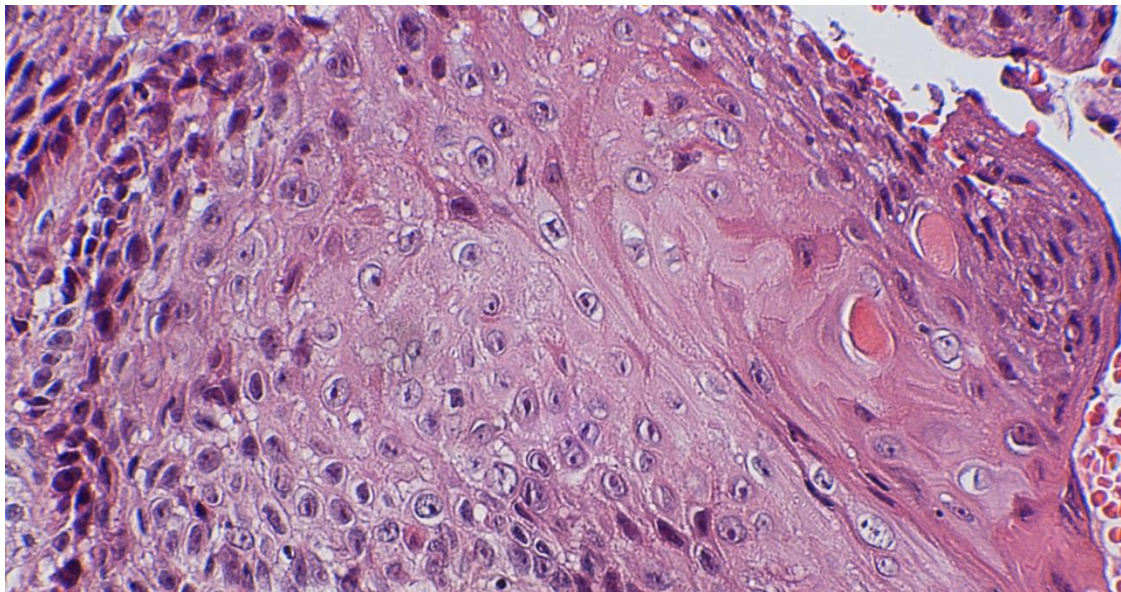
nodulär/solide



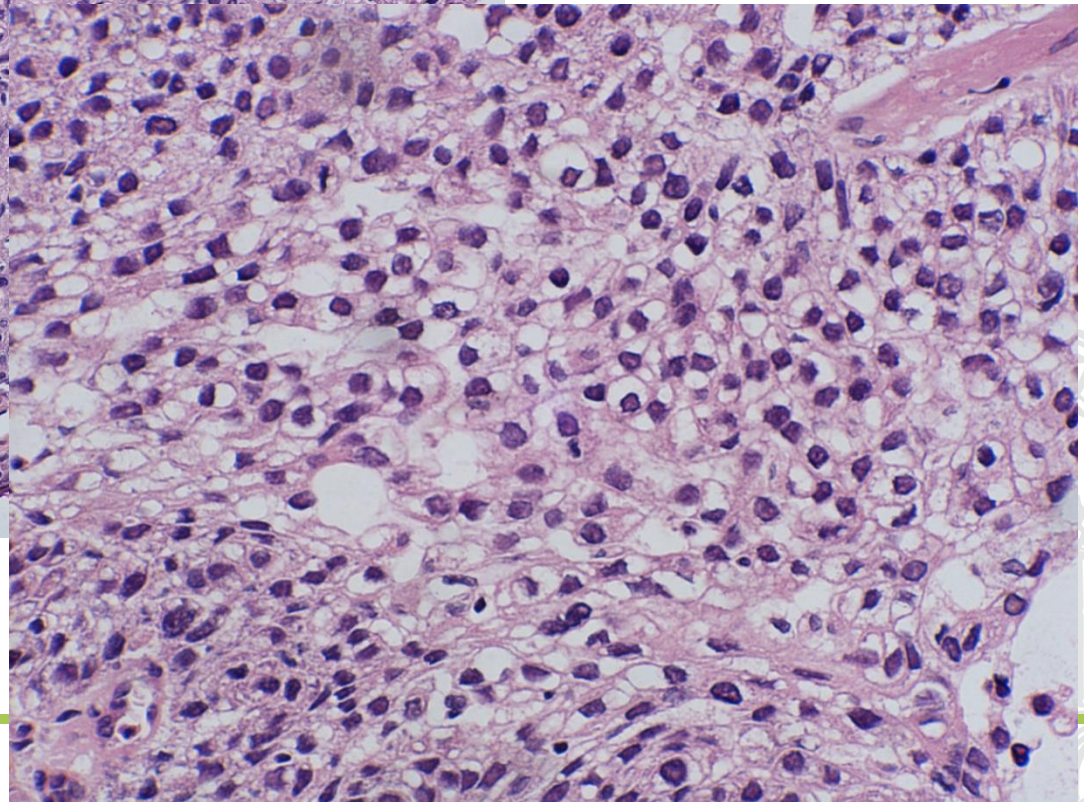
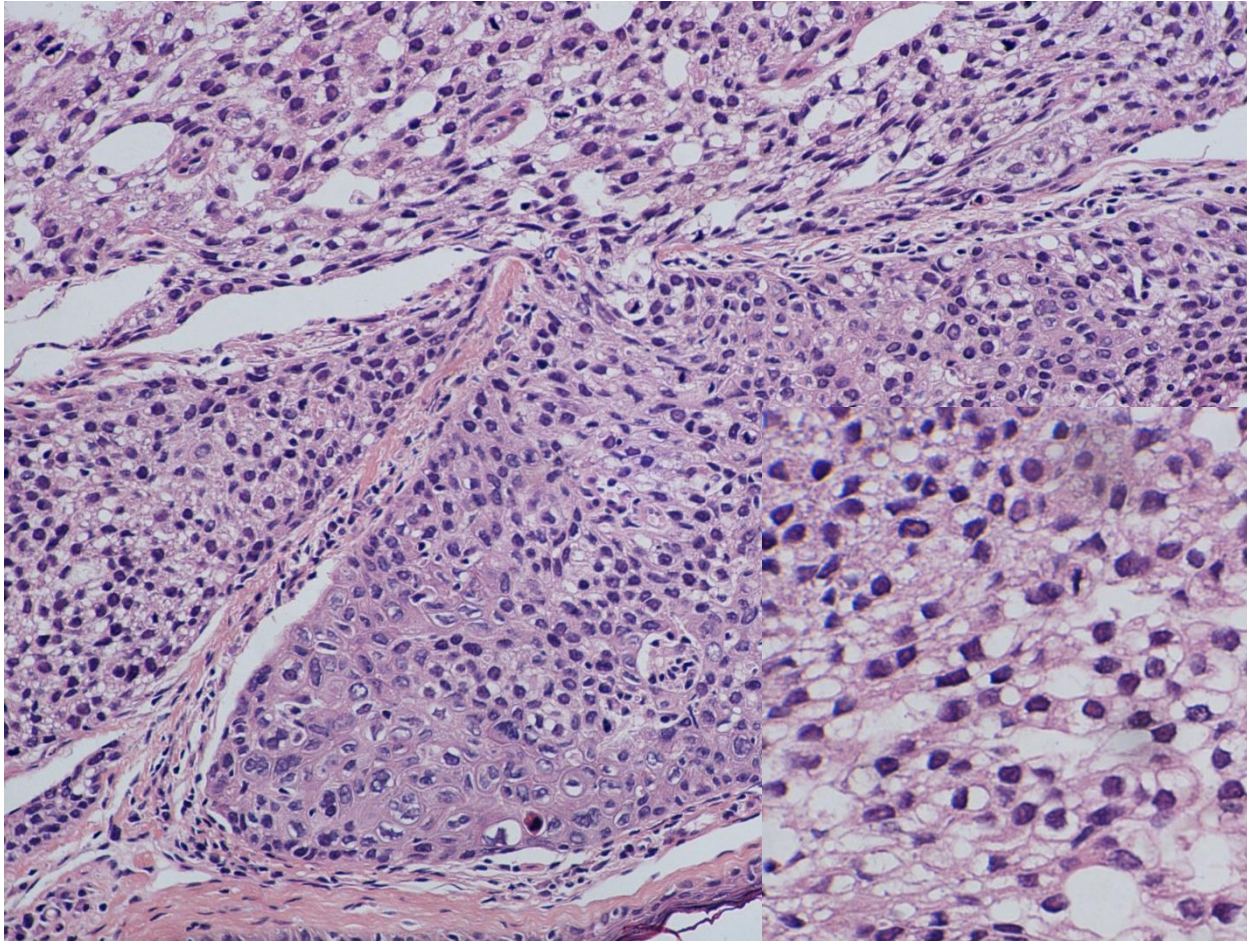
sklerodermiform



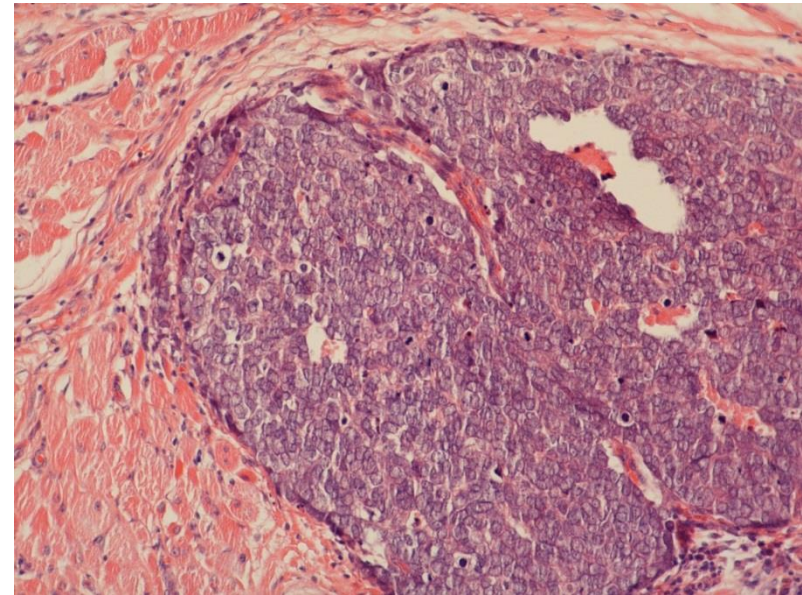
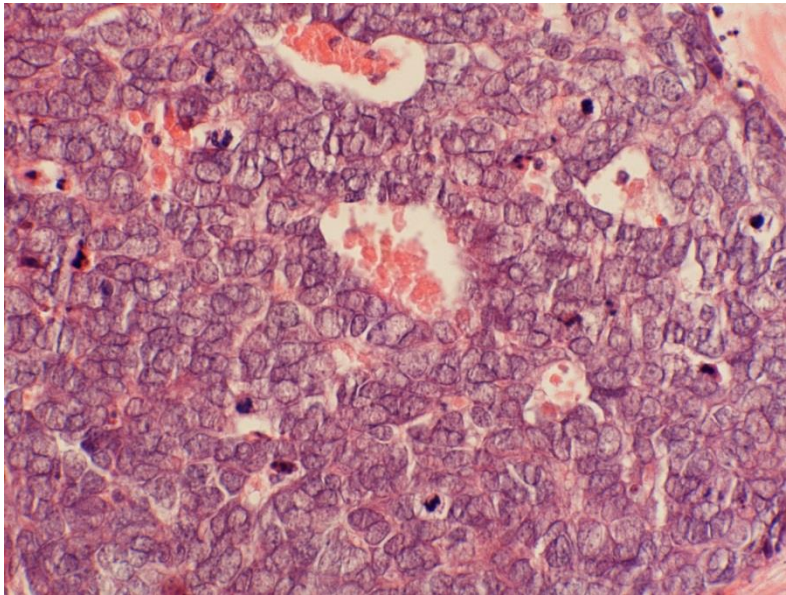
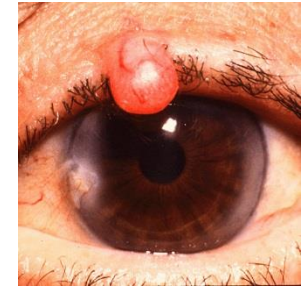
Plattenepithel-Carcinom



## TALGDRÜSENKARZINOM DER MEIBOMDRÜSEN

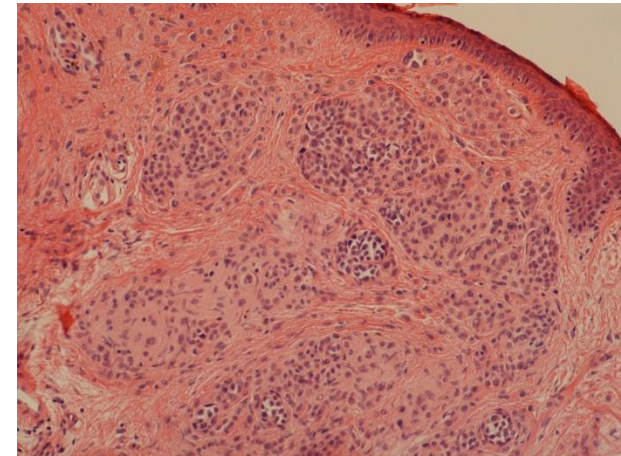
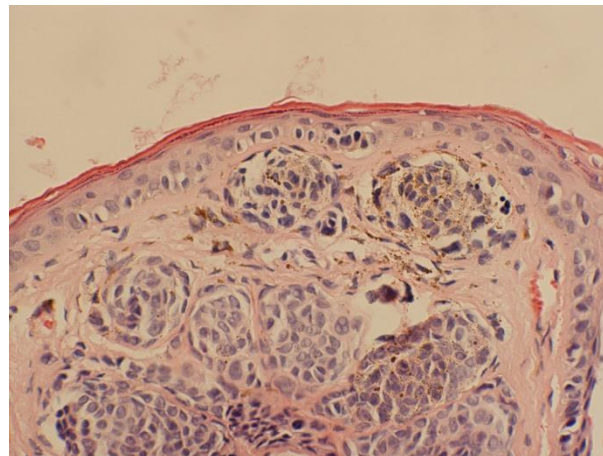


- Grosse, blaße Tumorzellen mit kleinen Nucleoli
- Trabekuläre Anordnung / Mitosen
- Immunhistologie: Synaptophysin, Neurofilament, Chromogranin, NSE, S-100, Zytokeratin
- Elektronenmikroskopie: neurosekretorische Granulae



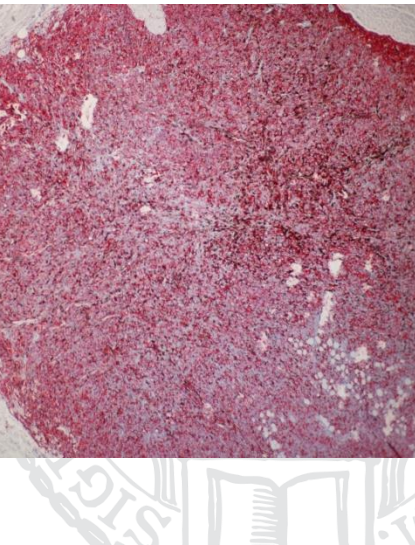
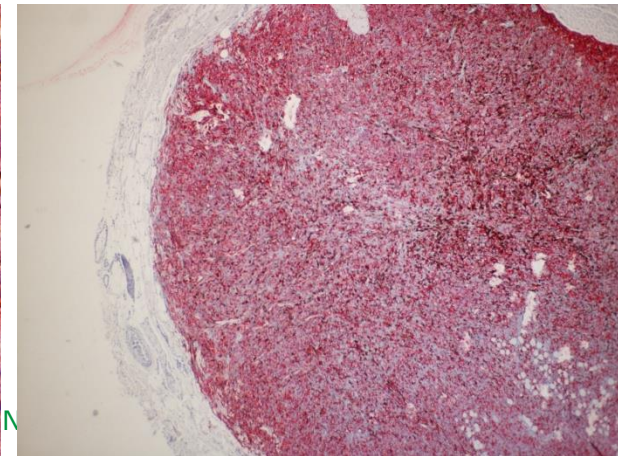
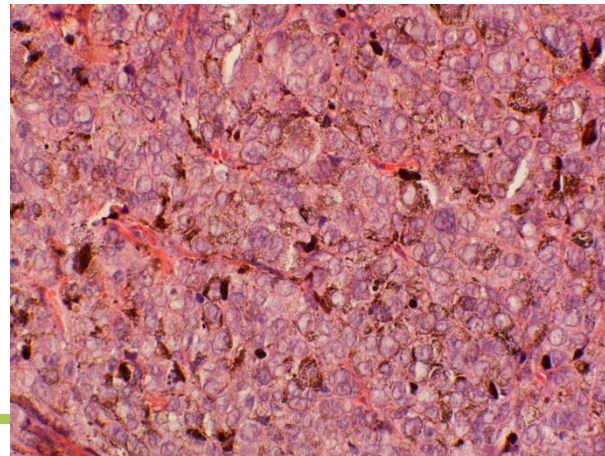
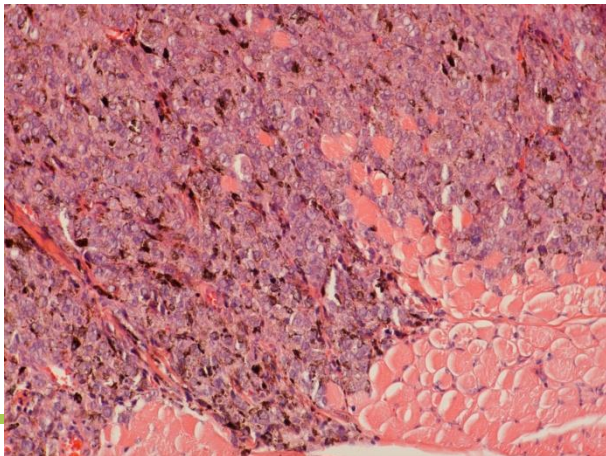
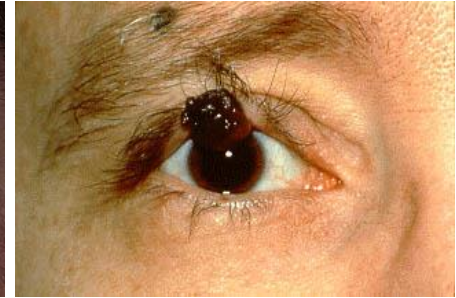
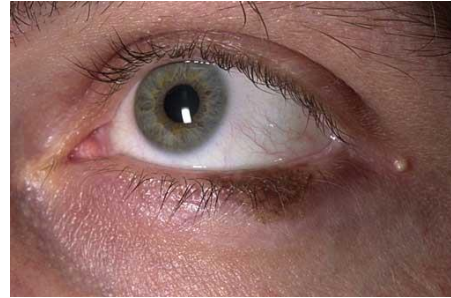
# Melanozytäre Lidtumore

- **Nävi** (Nester nävoider Zellen)
  - **Junktional** (intraepidermal)
  - **Compound** (intraepidermal + dermal)
  - **Intradermal**



# Melanozytäre Lidtumore

- Melanoma in situ (superfiziell spreitendes Melanom)
- Invasives Melanom



# Pathologie der Uveitis

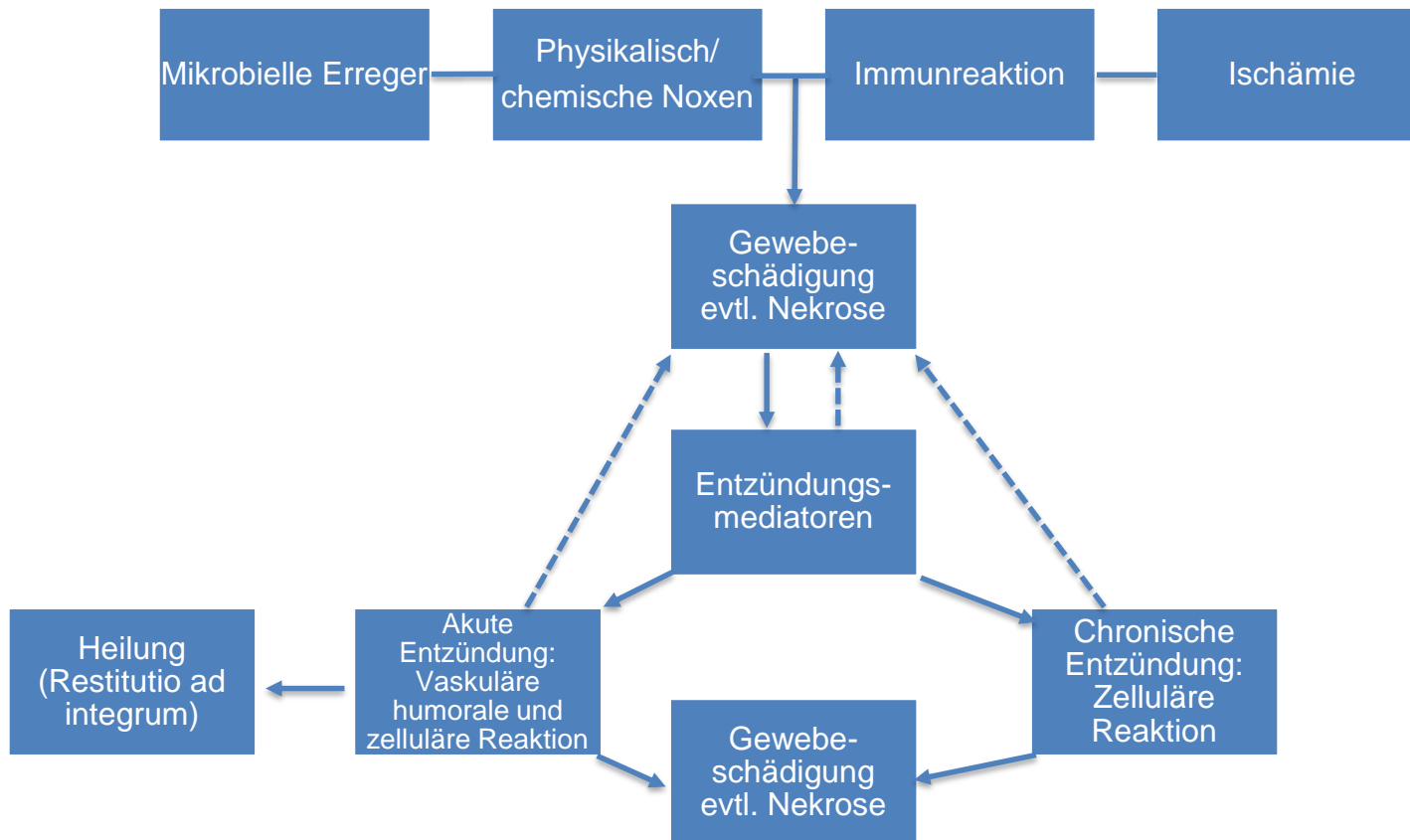
Basel, 29. – 30. November 2019

Peter Meyer  
Universitätsspital Basel  
Augenklinik

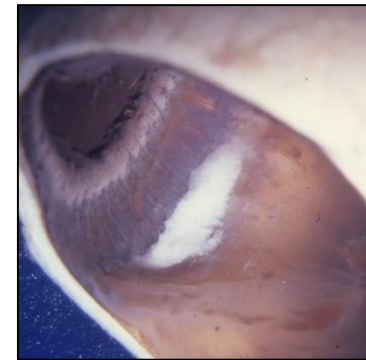


# Ablauf der Entzündung

# Grundlagen



- Anteriore Uveitis
  - Iritis
  - Zyklitis
  - Iridozyklitis
  
- Intermediäre Uveitis: „Pars planitis“
  
- Posteriore Uveitis
  - Choroiditis
  - Chorioretinitis
  - Neurouveitis
  
- Panuveitis



- 
- **Infektiöse Erkrankungen:**
    - Viral: HSV, HZV, CMV, HIV
    - Bakteriell: Tbc, Lues
    - Parasitär: Toxoplasmose
    - Pilze: Aspergillen, Candida
  
  - **Vermutlich immunologisch vermittelte Systemerkrankungen:**
    - Spondylarthropathie, inkl. Reiter-Syndrom
    - Sarkoidose
    - M. Behcet
    - Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom
  
  - **Isolierte Augenerkrankungen:**
    - Sympathische Ophthalmie
    - Trauma, Linseninduzierte Uveitis
    - Fuchs'sche Uveitis-Syndrom (früher Fuchs'sche Heterochromiezyklitis)
  
  - **Masquerade-Syndrome**

## **Terminologie:**

- Exakte Lokalisation der betroffenen okularen Strukturen
- Leitstrukturen und deren Wirksamkeit

## **Ablauf einer Entzündung:**

- Exsudation
- Destruktion
- Proliferation
- Spätfolgen

## **Reaktionsmuster:**

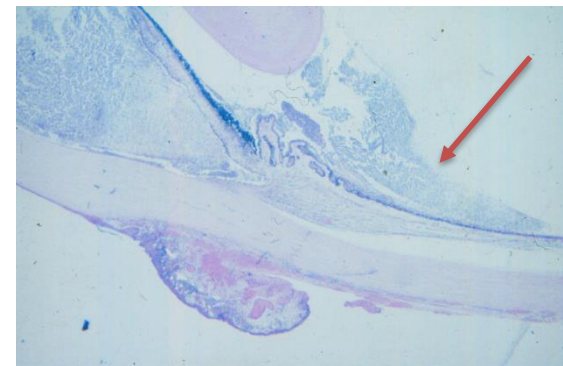
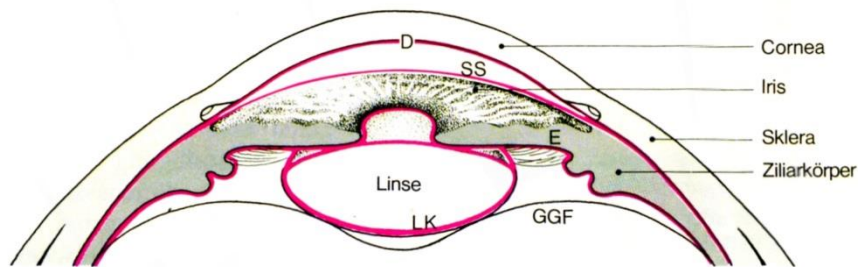
- Granulomatös:
  - Infektiös: Tbc, Lepra, Syphilis, Parasiten, Pilze, Borrelien
  - Autoimmun: Sarkoidose (häufigste Uveitis)
- Nicht granulomatös:  
Infiltrate von Plasmazellen und Lymphozyten im uvealen Stroma

- **Echte Basalmembran:**

Hornhaut-Endothel (Descemet-Membran), Linsenkapsel, Irispigmentepithel, Ziliarepithel, vordere Glaskörpergrenzfläche, RPE (Bruch-Membran), retinale Müller-Zellen (ILM)

- **Membranähnlich wirkende Zellverbindungen:**

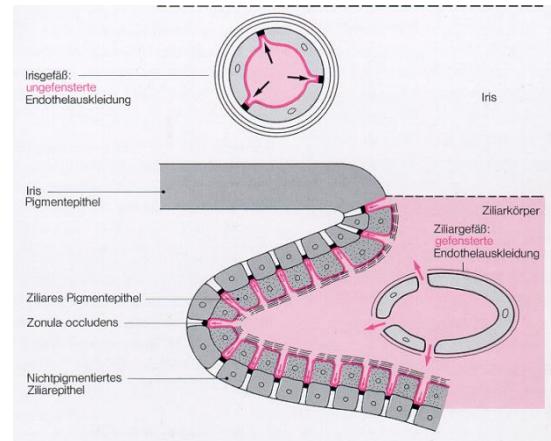
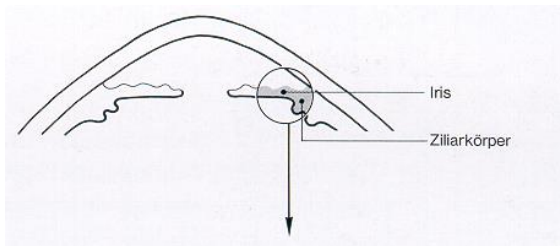
Ziliarmuskelansatz am Sklerasporn, Zonula occludentes des nichtpig. Ziliarepithels (Blut-KW-Schranke), Ora serrata, mittlere retinal Grenzmembran (Synapsenkette zwischen Rezeptoren und Zellen der Bipolarschicht), Zonula occludentes zwischen dem RPE (Blut-Retina Schranke)



# Exsudation: Anteriore Uvea

# Grundlagen

- Blut-KW-Schranke (Proteinkonzentration etwa 0.2 mg/ml)
- Bei Entzündung:
  - Zellen
  - Proteine: Tyndall-Phänomen (Laser-Tyndallometrie)
  - Extremfall: Fibrinöse Iridozyklitis bei Zusammenbruch der Blut-KW-Schranke



- Unspezifisch, nichtgranulomatös
  - Akuter Verlauf
  - Chronischer Verlauf
- Granulomatöse
  - Sarkoidose, Tuberkulose und Lepra
- Sonderformen
  - Heterochromie-Zyklitis Fuchs
  - Posner-Schlossmann-Syndrom
- *Spätfolgen*: Atrophie/Nekrose, vordere Synechien, Rubeosis iridis, Ektropium uveae, Occlusio/Seclusio pupillae, hintere Synechien/Iris bombé



# Pathologie der Uveitis

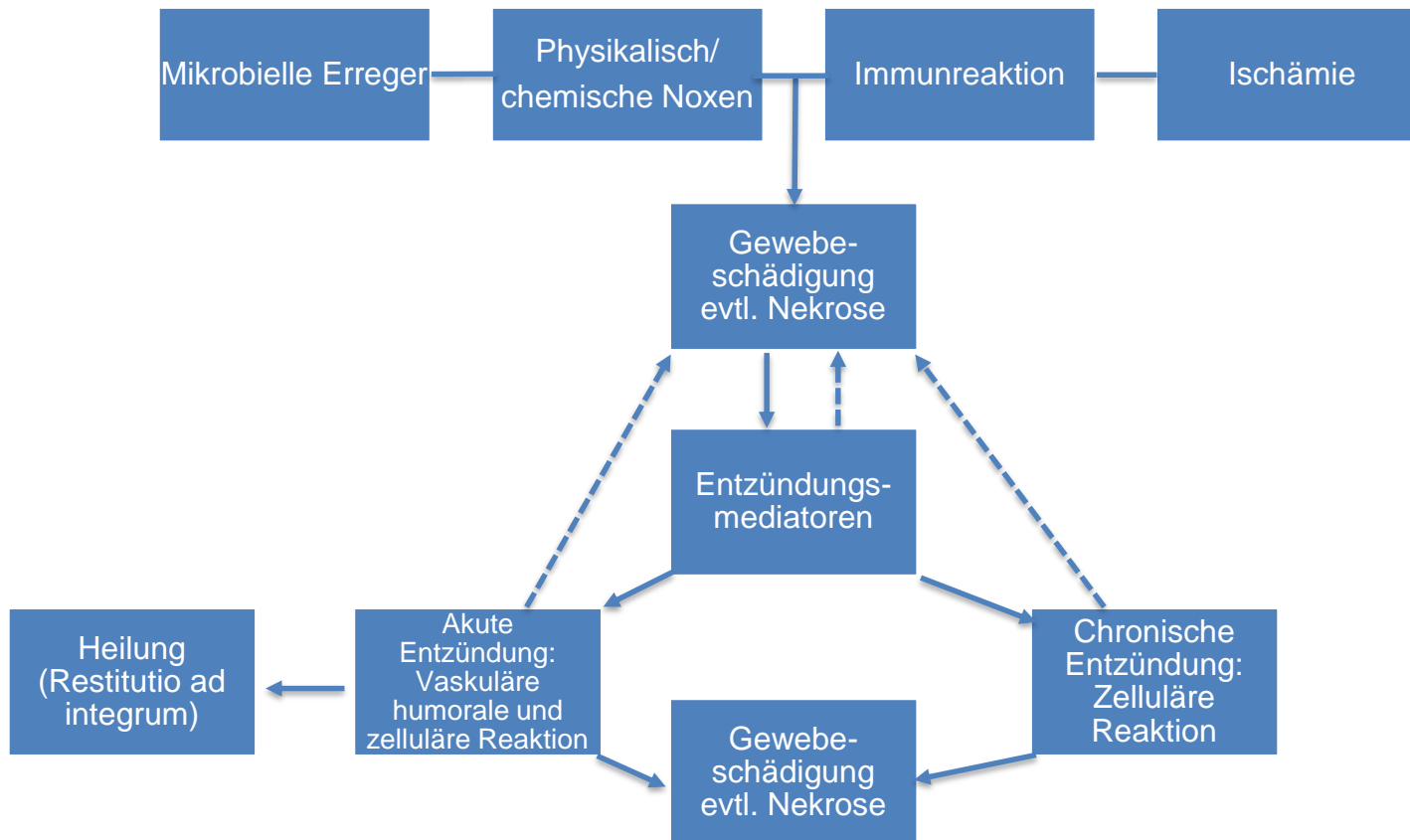
Basel, 29. – 30. November 2019

Peter Meyer  
Universitätsspital Basel  
Augenklinik

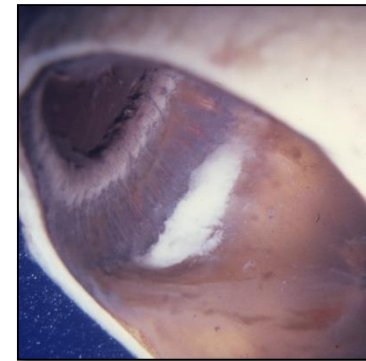


# Ablauf der Entzündung

# Grundlagen



- Anteriore Uveitis
  - Iritis
  - Zyklitis
  - Iridozyklitis
  
- Intermediäre Uveitis: „Pars planitis“
  
- Posteriore Uveitis
  - Choroiditis
  - Chorioretinitis
  - Neurouveitis
  
- Panuveitis



- 
- **Infektiöse Erkrankungen:**
    - Viral: HSV, HZV, CMV, HIV
    - Bakteriell: Tbc, Lues
    - Parasitär: Toxoplasmose
    - Pilze: Aspergillen, Candida
  
  - **Vermutlich immunologisch vermittelte Systemerkrankungen:**
    - Spondylarthropathie, inkl. Reiter-Syndrom
    - Sarkoidose
    - M. Behcet
    - Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom
  
  - **Isolierte Augenerkrankungen:**
    - Sympathische Ophthalmie
    - Trauma, Linseninduzierte Uveitis
    - Fuchs'sche Uveitis-Syndrom (früher Fuchs'sche Heterochromiezyklitis)
  
  - **Masquerade-Syndrome**

## **Terminologie:**

- Exakte Lokalisation der betroffenen okularen Strukturen
- Leitstrukturen und deren Wirksamkeit

## **Ablauf einer Entzündung:**

- Exsudation
- Destruktion
- Proliferation
- Spätfolgen

## **Reaktionsmuster:**

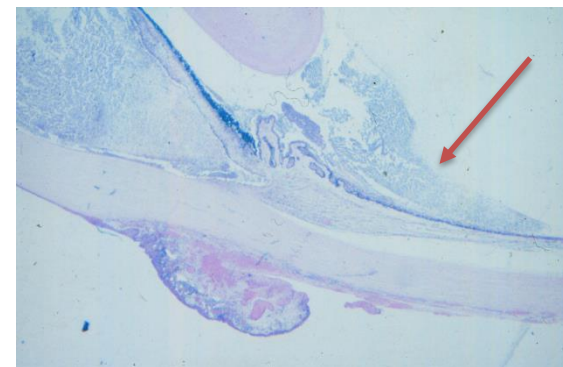
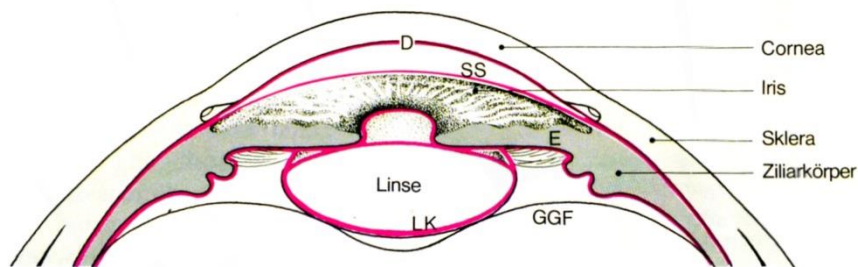
- Granulomatös:
  - Infektiös: Tbc, Lepra, Syphilis, Parasiten, Pilze, Borrelien
  - Autoimmun: Sarkoidose (häufigste Uveitis)
- Nicht granulomatös:  
Infiltrate von Plasmazellen und Lymphozyten im uvealen Stroma

- **Echte Basalmembran:**

Hornhaut-Endothel (Descemet-Membran), Linsenkapsel, Irispigmentepithel, Ziliarepithel, vordere Glaskörpergrenzfläche, RPE (Bruch-Membran), retinale Müller-Zellen (ILM)

- **Membranähnlich wirkende Zellverbindungen:**

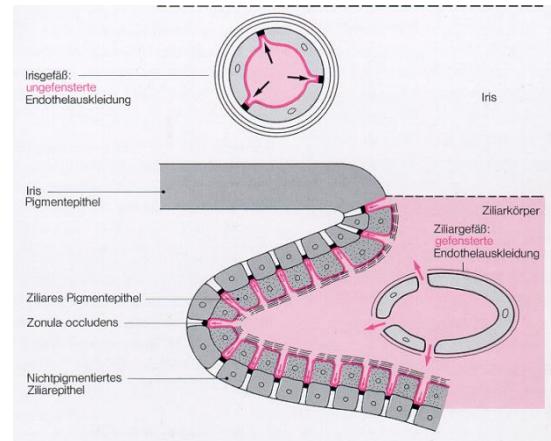
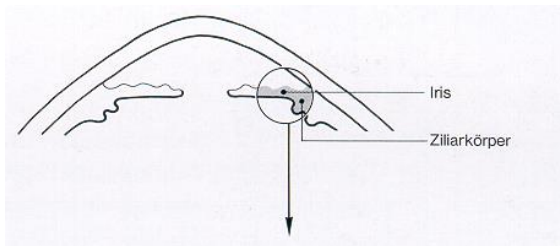
Ziliarmuskelansatz am Sklerasporn, Zonula occludentes des nichtpig. Ziliarepithels (Blut-KW-Schranke), Ora serrata, mittlere retinal Grenzmembran (Synapsenkette zwischen Rezeptoren und Zellen der Bipolarschicht), Zonula occludentes zwischen dem RPE (Blut-Retina Schranke)



# Exsudation: Anteriore Uvea

# Grundlagen

- Blut-KW-Schranke (Proteinkonzentration etwa 0.2 mg/ml)
- Bei Entzündung:
  - Zellen
  - Proteine: Tyndall-Phänomen (Laser-Tyndallometrie)
  - Extremfall: Fibrinöse Iridozyklitis bei Zusammenbruch der Blut-KW-Schranke



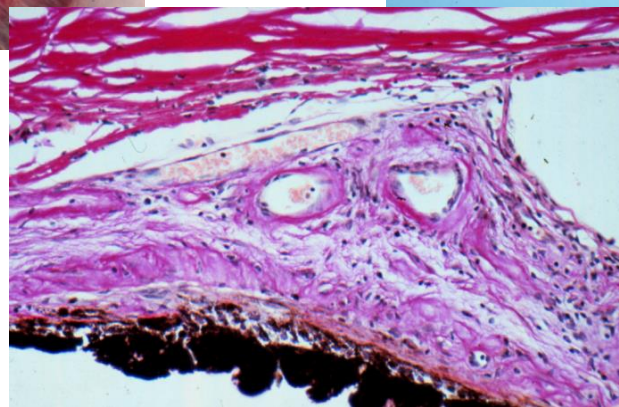
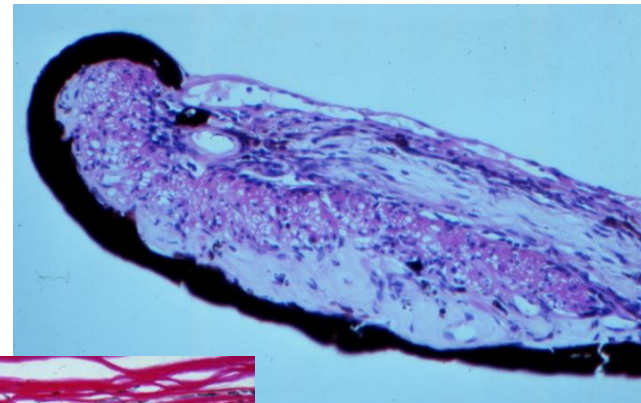
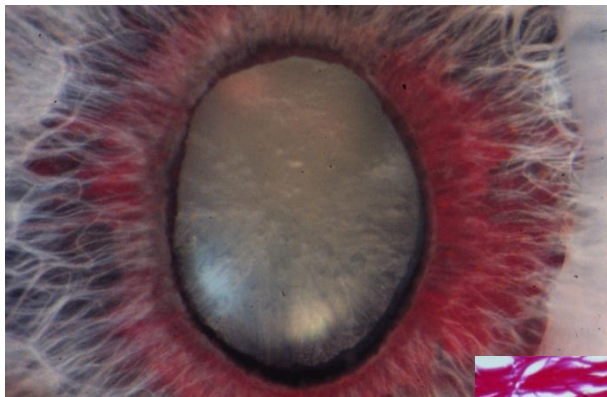
- Unspezifisch, nichtgranulomatös
  - Akuter Verlauf
  - Chronischer Verlauf
- Granulomatöse
  - Sarkoidose, Tuberkulose und Lepra
- Sonderformen
  - Heterochromie-Zyklitis Fuchs
  - Posner-Schlossmann-Syndrom
- *Spätfolgen*: Atrophie/Nekrose, vordere Synechien, Rubeosis iridis, Ektropium uveae, Occlusio/Seclusio pupillae, hintere Synechien/Iris bombé



# Proliferation (Gefäße) und Spätfolgen

## Iritis

- Proliferation des gefäßführenden Bindegewebes
- Sekundärglaukom

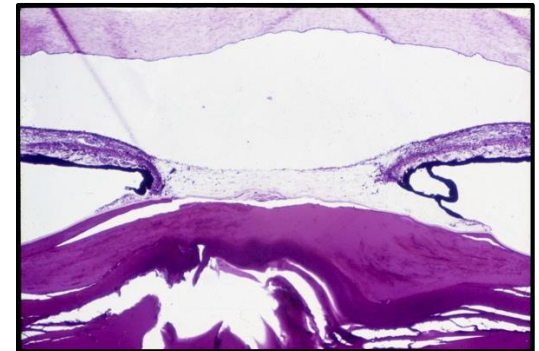
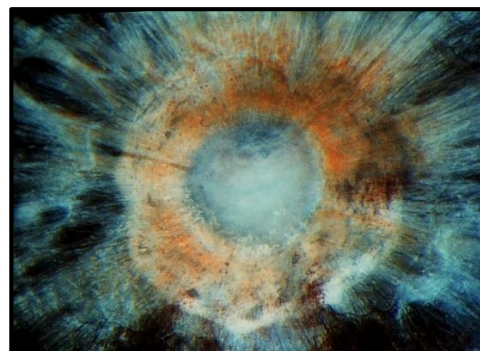
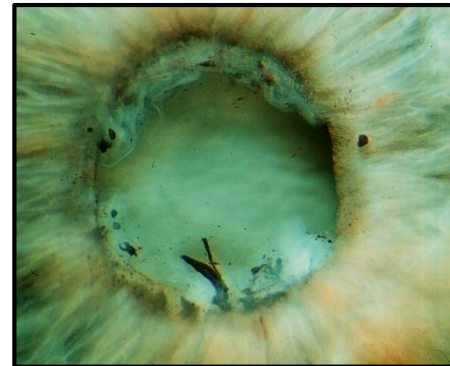
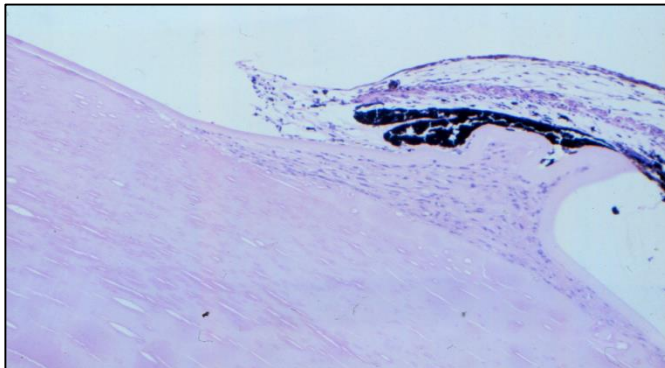




# Reaktive Proliferation des Irispigmentepithels und Spätfolgen

Iritis

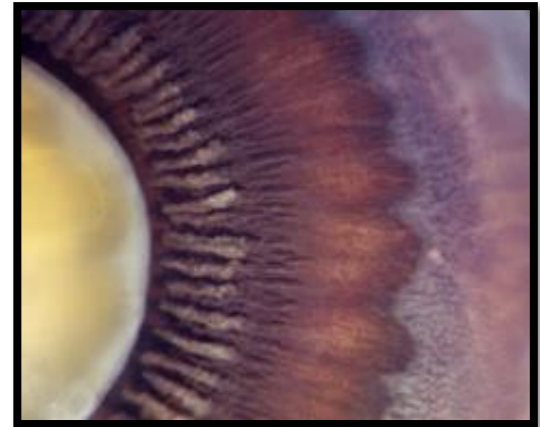
- Proliferation des PE; hintere Synechie (Pupillarbereich)
- Fibröse Pseudometaplasie des Linseneithels



Seclusio pupillae

Occlusio pupillae

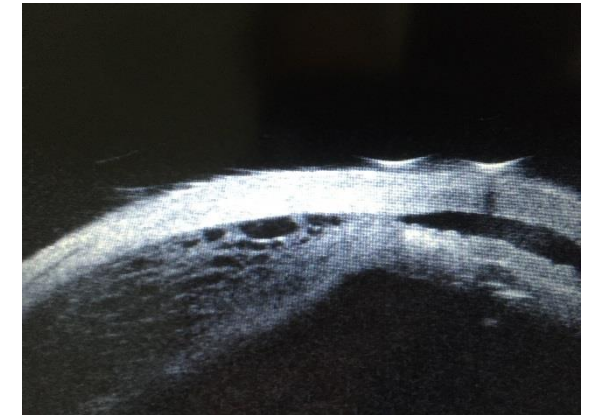
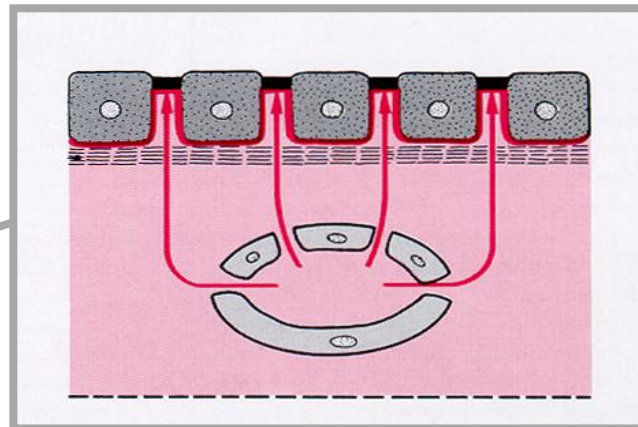
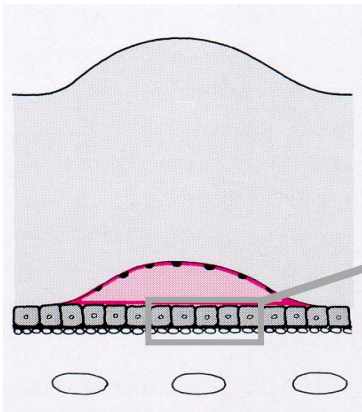
- Unspezifisch, nichtgranulomatös:
  - Akuter Verlauf
  - Chronischer Verlauf
- Granulomatöse:
  - Sarkoidose, Tuberkulose und Lepra
- *Spätfolgen:*
  - Reaktive Proliferation des ziliaren Pigmentepithels
  - Reaktive Proliferatio des gefässführenden Bindegewebes
  - Zyklitische Narben/Membran - Ringschwiele



# Exsudation: Posteriore Uvea

# Grundlagen

1. Choroidalamotio
2. Abhebung des retinalen Pigmentepithels
3. Seröse Abhebung der sensorischen Netzhaut mit "retinalen Präzipitaten"

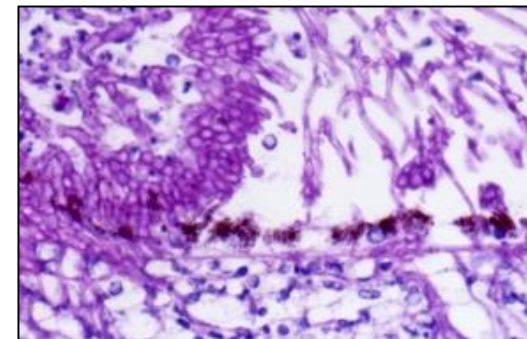
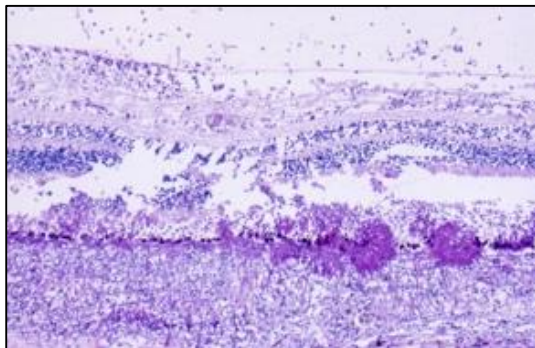
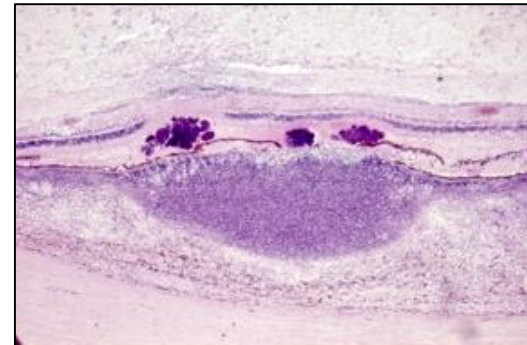
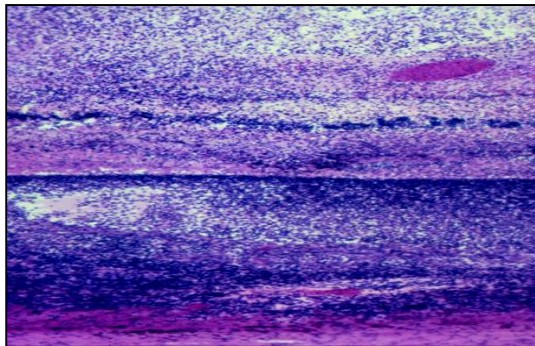


Choroidalamotio bis CK

# Destruktion/Nekrose der AH/NH

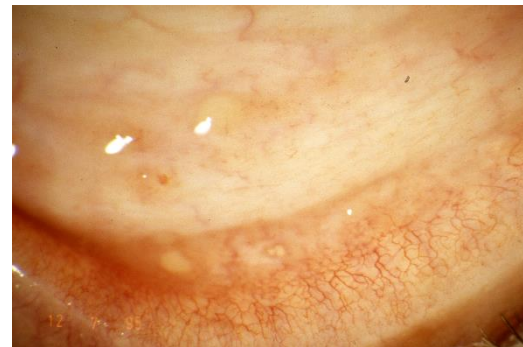
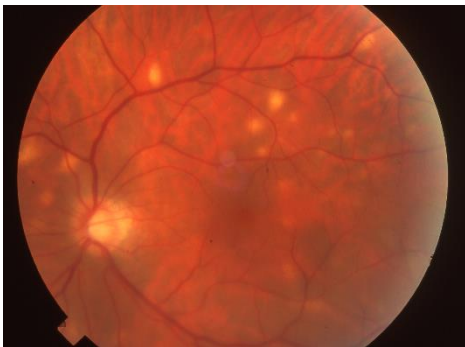
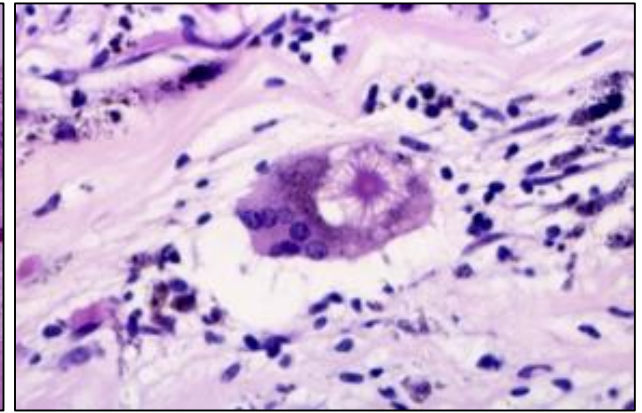
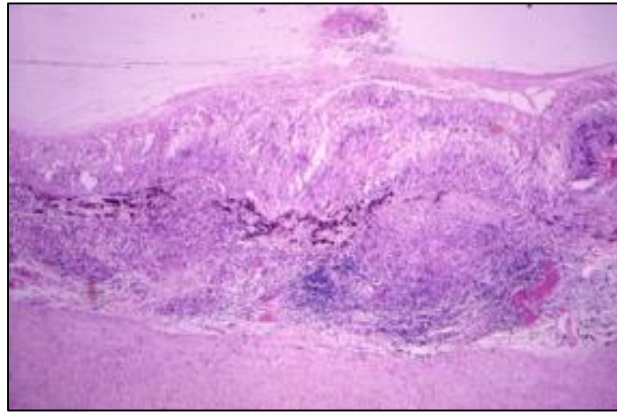
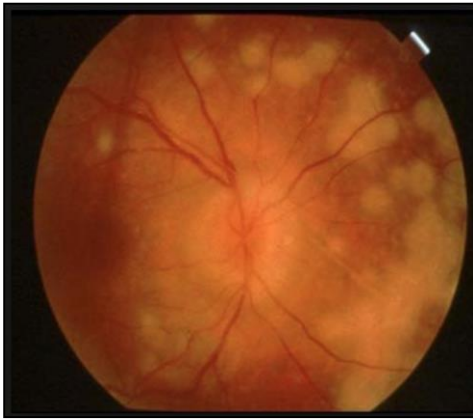
# Choroiditis

Endogene Endophthalmitis:  
Infektiös durch Endo- und Exotoxine von Bakterien und Pilze



# Sarkoidose

# Chorioretinitis

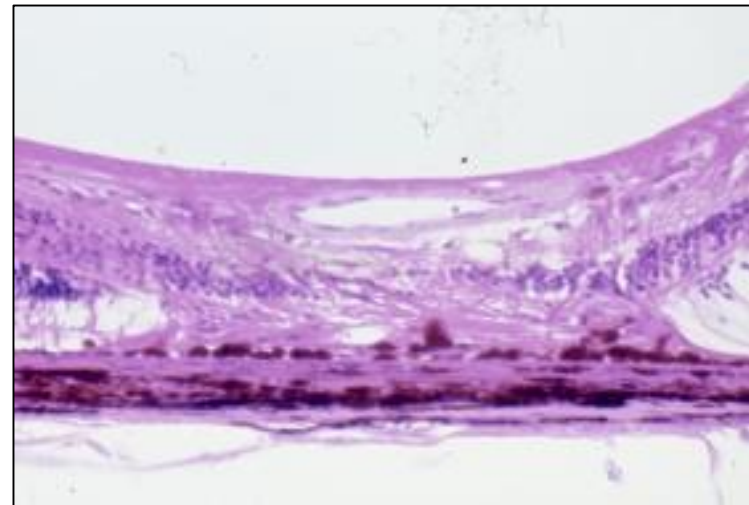
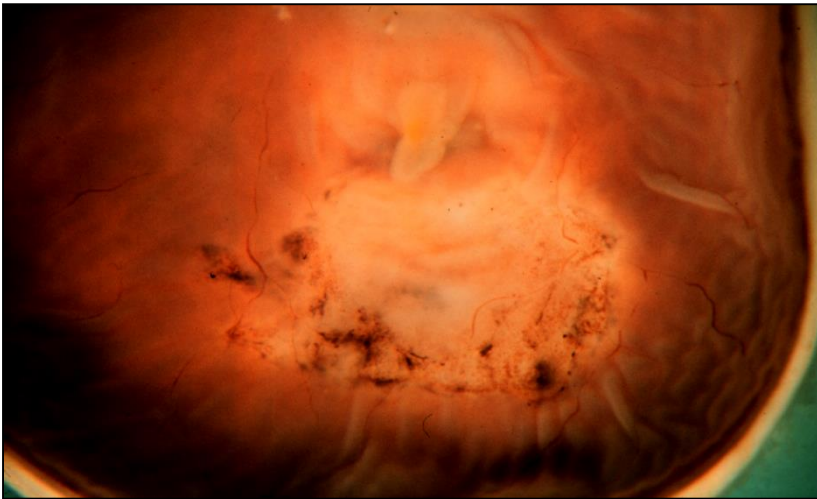
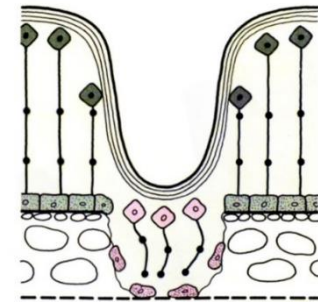


## Destruktion/Spätfolgen

## Choroiditis

Chorio-retinale Narben:

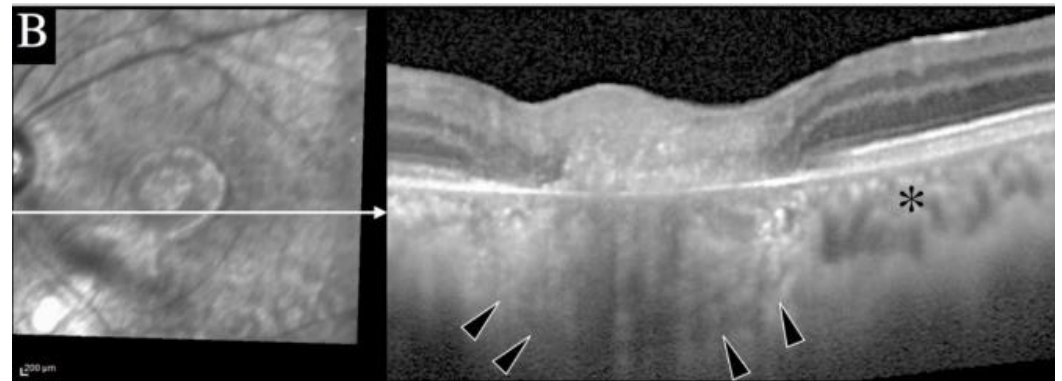
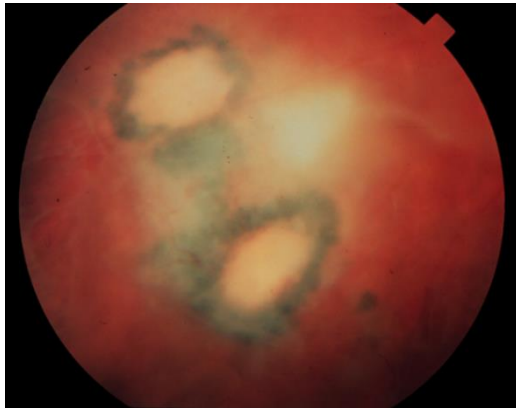
- Beteiligtes RPE verschwindet
- Aderhautgefäße gehen zugrunde
- Weisse Sklera wird sichtbar
- Sensorische Netzhaut: Keine Nervenfaserausfälle!



## Toxoplasmose: Klinik

## Retinochoroiditis

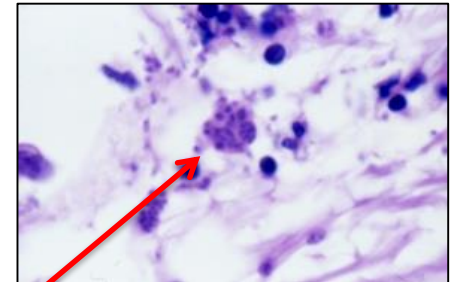
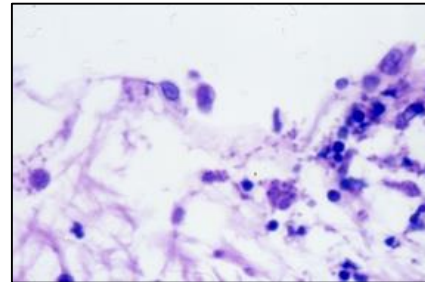
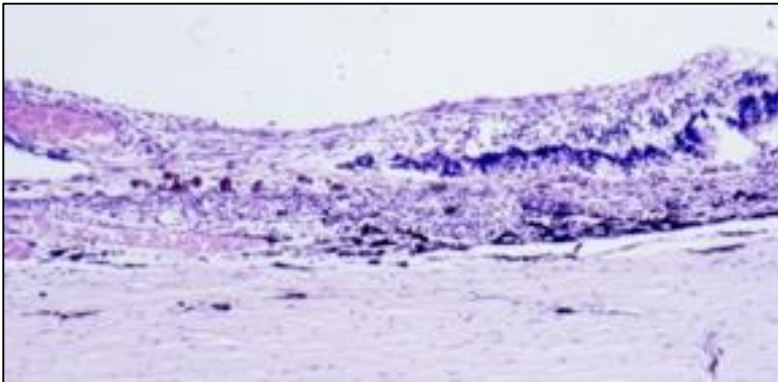
- Häufigste Ursache für Chorioretinitis (5-12%)
- Infektionsrate Toxoplasma gondii: 10-50%
- Beginn primär in Retina (oft Rande eines alten Bezirkes) mit Infiltration des GK
- Entzündungsherd unscharf begrenzt (GK), rel. gross, ev. Sattelitenläsionen
- Choroidea sekundär befallen
- Begleitentzündung: Unspez. Uveitis anterior
- Folge: Chorioretinale Narbe



# Toxoplasmose: Histologie

# Retinochoroiditis

- Zerstörung von NH und AH (klare Grenze zwischen Nekroseareal und intakter NH)
- Protozoen in nekrotischer Retina (Tachyzoit, Bradyzoit)
- Choroidea mit granulomatöser Entzündungsreaktion
- Unspez., nichtgranulomatöse Uveitis ant. mit grossen kornealen Präzipitaten

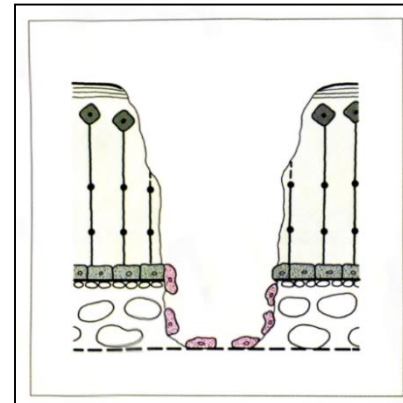


Bradyzoit (Gewebiszyste)



## Destruktion/Spätfolgen

## Retinochoroiditis



Retina-choroidale Narben:

- Verlust von sensorischer NH u. AH
- Zwischen GK-Raum und Sklera nur vereinzelte Zellen des RPE
- Stets Nervenfaserausfälle!

# Zusammenfassung

---

- Pathologische Reaktionsmöglichkeiten des Auges bei Uveitis (Choroidea, Ciliarkörper, Iris)
  - Exsudation
  - Destruktion
  - Reaktive Proliferation (PE, Gefäße)
  - Folgeschäden (Spätkomplikation)
- Bedeutung der Leitstrukturen wie Basalmembranen
- Histologische Reaktionsmuster bei infektiösen und immunologisch bedingten Erkrankungen der Uvea

## Kindliches Lidhörnchen

### Vorgeschichte

Ein 8-jähriger Junge stellte sich erstmals im Februar 2019 zur Mitbeurteilung in unserer Sprechstunde vor. Er berichtete von einer plötzlich aufgetretenen größtenprogredienten Oberlidveränderung am linken Auge seit etwa 3 Monaten, welche keine Beschwerden verursache. Die weitere ophthalmologische und allgemeine Anamnese waren unauffällig.

Am medialen linken Oberlid zeigte sich nahe der Lidfalte ein exophytisch wachsender Tumor weißlich-gelber Farbe. Die Läsion imponierte hyperkeratotisch, zystoid und leicht gestielt. Unter der Verdachtsdiagnose eines atypischen Molluscum contagiosum wurde die Läsion in toto exzidiert und histopathologisch untersucht.

### Histopathologischer Befund (19-169)

#### *Makroskopie*

Hyperkeratotisches Hautoval 5x3x6 mm

#### *Mikroskopie*

Es zeigt sich ein Lidhautpräparat mit hyperplastischem sowie massiv hyperkeratotischem Plattenepithel und einer diffusen Verkalkung. Im histologischen Schnitt ist diese sowohl subepidermal als auch im Bereich der Hornlamellen gelegen. Zudem fällt ein begleitendes chronisches Entzündungsinfiltrat auf. Malignitätskriterien zeigen sich nicht. Die Läsion scheint in toto exzidiert.

### Diagnose: Subepidermaler kalzifizierter Knoten

### Verlauf

Am 10. postoperativen Tag sahen wir den Patienten erneut in unserer ambulanten Sprechstunde. Nach täglicher Applikation von Gentamicin Augensalbe fanden wir einen reizfreien Wundbereich mit adaptierten Wundrändern am linken Oberlid vor. Subjektiv bestanden keine Beschwerden. Nach der Fadenentfernung entließen wir den Jungen in die regelmäßige Kontrolle der betreuenden Augenärztin und vereinbarten eine Verlaufskontrolle für in 6 Monaten. Zudem rieten wir zur Bestimmung des Serum-Kalzium Spiegels über den Hausarzt. Der Patient stellte sich im Verlauf leider nicht wieder bei uns vor. Telefonisch wurde uns jedoch versichert, dass es nicht zu einem Rezidiv gekommen sei. Die empfohlene Blutuntersuchung habe keinerlei Auffälligkeiten gezeigt.

### Diskussion

Subepidermale kalzifizierende Knoten (SCN) gehören zum Formenkreis der Calcinosis cutis, einer benignen Hautveränderung. Hierbei kommt es zu Calcium-Phosphat-Einlagerungen in die Haut, genauer: unter die Epidermis. Die Pathogenese ist bislang noch nicht abschließend verstanden. In der Literatur sind bis dato vier mögliche Ursachen beschrieben. Beim dystrophen Typ kommt es aufgrund veränderten (z.B. verletzten, postentzündlichen) Gewebes zu Kalziumeinlagerungen, während solche beim metastatischen Typ aufgrund erhöhter Phosphat- oder Kalzium-Blutserumspiegel durch systemische Erkrankungen wie z.B. den Hyperparathyreoidismus beobachtet werden. Der iatrogene Typ zeichnet sich durch eine lokale Exposition mit kalziumhaltigen Medizinprodukten oder Medikamenten aus. Der idiopathische Typ schließlich tritt in Abwesenheit der bereits genannten Ursachen in gesunden Individuen auf. Hierbei scheint es weder eine

spezifische Verteilung bezüglich des Geschlechts noch der Ethnie zu geben. Als typische Lokalisationen gelten die Extremitäten, die Genitalregion (Skrotum, Penis, Vulva) sowie die Brust. Es lassen sich aber auch Fallserien zum Auftreten in Gesicht und an den Ohren finden. Die Diagnose des SCN ist eine Ausschlussdiagnose.

Medizinhistorisch gesehen wurde die Erkrankung erstmals von Winer 1952 als ein Schweißdrüsen-Hamartom beschrieben und 1963 von Woods und Kellaway benannt. Als therapeutischer Standard gilt heutzutage die chirurgische Exzision, wobei der Operateur je nach Lokalisation und Größe unterschiedliche Herausforderungen vorfindet.

Im Bereich der Okularregion tritt der SCN typischerweise im Oberlid auf. Ophthalmologen sollten deshalb bei Tumoren der Adnexe auch an diese seltene Erkrankung denken. In der jüngeren Literatur wurde die Diagnose immer erst durch die histologische Untersuchung gestellt. Oftmals bestand die Arbeitsdiagnose eines Molluscum contagiosum. Die ansonsten obligate Bestimmung der Kalzium- und Phosphat-Werte kann bei isoliertem Auftreten beim Kind diskutiert werden, da hier noch kein Fall einer systemischen Grunderkrankung beschrieben wurden.

Im vorliegenden Fall konnte aufgrund der Anamnese der dystrophe sowie der iatrogene Typ des SCN ausgeschlossen werden. Erfreulicherweise - und wie zu erwarten - ergab die Blutuntersuchung auch keinen Hinweis auf das Vorliegen des metastatischen Typs. Für unseren Patienten ergibt sich damit, dass die Behandlung abgeschlossen ist. Allerdings sollten weitere Verlaufskontrollen erfolgen, denn in der Literatur ist in einem Fall ein lokales Tumorrezidiv beschrieben.

## Literatur

- Winer LH. Solitary congenital nodular calcification of the skin. In: *AMA Arch Derm Syphilol.* 1952; Aug; 66(2):204-11.
- Woods B, Kellaway TD. Cutaneous calculi. Subepidermal calcified nodules. In: *Br J Dermatol.* 1963 Jan; 75:1-11.
- Jun I, Yoon JS. Calcinosis Cutis at the Tarsus of the Upper Eyelid. In: *Korean J Ophthalmol.* 2011 Dec; 25(6): 440–442.
- Samaka RM, Hussian SO. Subepidermal calcified nodule in upper eyelid: A case report and review of the literature. In: *Oman J Ophthalmol.* 2015 Jan-Apr; 8(1): 56–58.
- Shields CL, Eagle Jr RC et al. Subepidermal Calcified Nodule in the Periocular Region: A Report of 6 Cases. In: *Ophthalmology.* 2016 Mar; Volume 123, Issue 3, Pages 671–673
- Altmeyer P, Paech V. *Enzyklopädie Dermatologie, Allergologie, Umweltmedizin,*  
<https://www.enzyklopaedie-dermatologie.de>

## 47. Jahrestagung der DOP, Basel, 29./30. November, 2019

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

Patient geb. 9.2.1982, Histonummer: 180744  
Digitale Scans der Schnitte: www.pathofro.de  
Benutzername: dop2019  
Passwort: dop2019  
Ordner Nüßle

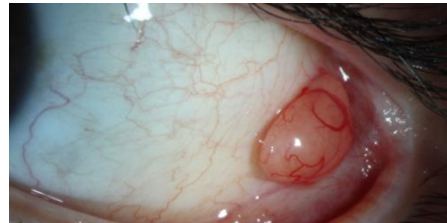
### **Bindehautschwannom**

#### Klinik:

Ein 32-jähriger Mann stellte sich erstmalig 2015 mit einem Tumor der temporalen Bindehaut des linken Auges notfallmäßig bei uns vor. Die Veränderung sei anamnestisch über Nacht entstanden. Ein Trauma sei nicht erinnerlich. Der Tumor zeigte sich mit einer weißlichen Füllung ohne Entleerung auf Druck mit Bindehautrötung, die Oberfläche war glatt begrenzt und leicht gerötet. Es waren einzelne erweiterte Gefäße zu sehen. Da kein Anhalt für Malignität bestand, empfahlen wir zunächst ein abwartendes Verhalten und eine Wiedervorstellung bei Beschwerden. Diese erfolgte im März 2018 aufgrund der Größenzunahme des Tumors im Laufe der letzten 6 Monate, wodurch sich der Patient nun doch gestört fühlte.

#### Spaltlampenmikroskopischer Befund:

Am linken Auge zeigte sich temporal inferior ein solider, verschieblicher Bindehauttumor von ca. 6x3mm Größe. Die Hornhaut war klar, die restliche Bindehaut reizfrei, die Vorderkammer tief und die Linse klar. Bei Bindehauttumor unklarer Dignität mit Größenzunahme planten wir eine lokale Exzision.



#### Mikroskopischer Befund:

Die Größe des exzidierten Bindehautpräparates betrug nach Formalinfixierung 2x5x4mm. Mikroskopisch zeigte sich eine subepitheliale Proliferation aus spindelförmigen neuronalen Zellen. Die Zellkerne waren länglich, teils vakuolig in Antoni A- und Antoni B-Muster. Der Tumor zeigte sich gut abgegrenzt. Zudem sahen wir eine geringe chronische entzündliche Infiltration in der Umgebung. S100 war diffus positiv.

#### Diagnose:

Bindehautschwannom

Verlauf: Seit der Exzision ist unser Patient beschwerde- und rezidivfrei (Follow up: 486 Tage).

#### Diskussion:

Schwannome, auch Neurinome genannt, treten hauptsächlich in der Kopf - und Nackenregion, gefolgt von der Flexorenseite der Extremitäten und dem Rumpf auf [1]. Im periokulären Bereich stellt die Orbita die häufigste Lokalisation dar. Bindehautschwannome hingegen sind extrem selten. In der Literatur wurde bisher nur von 14 Fällen berichtet. Davon traten 10 in der epibulbären Region, zwei in der Conjunctiva tarsi und einer im Fornix conjunctivae auf.

Schwannome sind benigne Tumore, welche fast ausschließlich aus proliferierten Schwannzellen bestehen [2]. Abzugrenzen sind sie von Neurofibromen, die ebenfalls aus Schwannzellen, jedoch auch aus

perineuralen Zellen, Fibroblasten, Mastzellen und Axonen bestehen [3]. Da Schwannome in Nervenscheiden wachsen, sind sie von einer echten Kapsel aus Epineurium umgeben. Typischerweise treten sie histologisch aus sich wechselnden Antoni A und B Mustern auf. Antoni-A Gebiete bestehen aus kompakten Spindelzellen mit meist gewundenen Zellkernen, undeutlichen zytoplasmatischen Grenzen und gelegentlich klaren intranukleären Vakuolen. Sie sind in kurzen Bündeln oder verflochtenen Faszikeln angeordnet. In hochdifferenzierten Arealen können sich Zellwirbel und Verocay-Körper finden, welche aus palisadenförmig angeordneten, langgestreckten Zellkernen bestehen. Antoni-B Gebiete hingegen sind zellärmer, deutlich weniger geordnet und haben ein xanthematöses Erscheinungsbild mit Schaumzellen und Mikrozysten. Die ovalen oder spindelförmigen Zellen sind willkürlich im lockeren Gewebe angeordnet. Charakteristisch für Schwannome sind große, unregelmäßig verteilte Gefäße, die vor allem in dem zellarmen Antoni-B Areal sichtbar sind. Immunhistochemisch ist die Expression von S-100 in den meisten Zellen stark positiv. Insgesamt unterscheiden sich Schwannome von Neurofibromen durch das Vorhandensein der Kapsel, der beiden Antoni Muster und der gleichmäßig starken Immunanfärbbarkeit auf S-100 [1].

Es wird berichtet, dass über 90% der Schwannome sporadisch auftreten. Sie können jedoch auch in Assoziation mit Neurofibromatose 2 (3%), Schwannomatose (2%), multiplen Meningeomen (5%) und sehr selten mit Neurofibromatose 1 vorkommen [4]. In allen Schwannomen hingegen wurde ein Mangel am Proteinprodukt Merlin (auch bekannt als NF2 oder Schwannomin) festgestellt [5].

Schwannome der Bindehaut sind indolente Tumore, welche sich gewöhnlich als langsam wachsende, schmerzlose, gelblich-pinkfarbene Knoten der Bindehaut präsentieren [3]. Das Alter der Manifestation wird in der Literatur zwischen 10-72 Jahren angegeben. In den bisher 14 veröffentlichten Fällen zeigte sich die Geschlechterverteilung ausgeglichen [6].

In der Bindehaut befinden sich sensorische Nerven des N. nasociliaris sowie autonome Nerven. Es wird vermutet, dass diese der Ursprung der Bindehautschwannome sind [7].

Die Therapie der Wahl ist die komplette Exzision in-toto. In den bisher publizierten Fällen wurde bei Sklerabeteiligung oder zur Rezidivprophylaxe teilweise zusätzlich eine Kryotherapie durchgeführt [8, 9]. Eine maligne Entartung wurde bisher noch nicht berichtet.

#### Literatur:

1. Goldblum MD FCAP FASCP FACG JR, Weiss MD SW, Folpe MD AL (2013) *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors: Expert Consult: Online and Print*, 6th ed. Saunders, Philadelphia, PA
2. Lassmann H, Jurecka W, Lassmann G, et al (1977) Different types of benign nerve sheath tumors. Light microscopy, electron microscopy and autoradiography. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 375:197–210
3. Grossniklaus HE, Eberhart C, Kivela T (2018) *WHO Classification of Tumours of the Eye*, 4th ed. World Health Organization, Lyon
4. Antinheimo J, Sankila R, Carpén O, et al (2000) Population-based analysis of sporadic and type 2 neurofibromatosis-associated meningiomas and schwannomas. *Neurology* 54:71–76. <https://doi.org/10.1212/wnl.54.1.71>
5. Stemmer-Rachamimov AO, Xu L, Gonzalez-Agosti C, et al (1997) Universal absence of merlin, but not other ERM family members, in schwannomas. *Am J Pathol* 151:1649–1654
6. Lee Y, Kim N, Choung HK, Khwarg SI (2019) Conjunctival Epibulbar Schwannoma. *Korean J Ophthalmol* 33:294–295. <https://doi.org/10.3341/kjo.2018.0082>
7. Ohshima K-I, Kitada M, Yamadori I (2007) Neurilemoma of the bulbar conjunctiva. *Jpn J Ophthalmol* 51:68–69. <https://doi.org/10.1007/s10384-006-0393-2>
8. Demirci H, Shields CL, Eagle RC, Shields JA (2010) Epibulbar schwannoma in a 17-year-old boy and review of the literature. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 26:48–50. <https://doi.org/10.1097/IOP.0b013e3181b8c607>
9. Nair AG, Kaliki S, Mishra DK, et al (2015) Epibulbar schwannoma in a 12-year-old boy: A case report and review of literature. *Indian J Ophthalmol* 63:620–622. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.167106>

XXXXVII. Jahrestagung der DOP, Basel, 29./30.11.2019

Andreas Ohlmann

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

### **Klinik und Vorgeschichte**

Eine 63-jähriger Patientin stellte sich mit einem stechenden Fremdkörpergefühl am rechten Oberlid vor, das ca. zwei Wochen zuvor erstmals aufgetreten sei. Weiterhin gab die Patientin an, dass ein Jahr zuvor an beiden Augen eine Cataract-Operation durchgeführt worden sei. Die klinische Untersuchung zeigte eine flächige, prominente, subtarsale Läsion der Bindehaut (Durchmesser ca. 3mm) mit dilatierten Gefäßen und Hyperämie ohne Blutung am linken Oberlid. Der restliche vordere Augenabschnitt war unauffällig. Weiterhin gab die Patientin an, dass vor ca. 15 Jahren ein M. Osler diagnostiziert wurde.

### **Histologie**

#### ***Makroskopischer Befund***

Makroskopisch zeigt sich ein apfelkerngroßes, bindegewebiges Exzidat mit Fettanteilen und weißlichen Einlagerungen.

#### ***Lichtmikroskopischer Befund***

Es handelt sich um ein Exzidat mit teils abgeschilfterter epithelialer Bedeckung mit nicht verhornendem Plattenepithel. Im oberen Stroma finden sich multiple, stark erweiterte, Blutgefäße mit einer CD-31 positiven endothelialen Auskleidung. Die Gefäßwände sind im Verhältnis zum Durchmesser sehr dünn. Vereinzelt zeigten sich D2-40 positive Lymphgefäße.

Nebenbefundlich findet sich im Stroma Anteile einer akzessorischen Tränendrüse sowie Fettgewebe.

### **Diagnose**

#### **Subtarsale Teleangiektasie bei M. Osler**

### **Diskussion**

Der M. Osler, der auch als hereditäre, hämorrhagische Teleangiektasie bezeichnet wird, ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung mit einer fast vollständigen Penetranz im Alter von ca. 50 Jahren. Die Häufigkeit wird mit 1:5.000 bis 1:8.000 angegeben.

Als Ursache für den M. Osler wurden Mutationen in den Genen für den *serine/threonine-protein kinase receptor R3* und Endoglin beschrieben. Da beide Moleküle den TGF- $\beta$ -Signalweg modulieren können, wird als pathobiochemische Ursache eine Reduktion des TGF- $\beta$ -Signals in Endothelzellen diskutiert.

Histopathologisch findet sich Teleangiektasien mit dilatierten Kapillaren und flachen Endothelzellen. Weiterhin können arteriovenösen Anastomosen beobachtet werden, die durch eine Mischung aus dick- und dünnwandigen Gefäßen charakterisiert sind.

Klinisch ist der M. Oslers durch arteriovenösen Malformationen und Teleangiektasien gekennzeichnet. Teleangiektasien können im gesamten Körper auftreten, sie sind jedoch besonders häufig in Nase, Mund, der Gesichtshaut und den Schleimhäuten des Magen-Darm-Traktes zu finden sind. Aufgrund der geringen Stabilität der erweiterten, dünnwandigen Gefäße können bereits geringfügige Traumen zu rezidivierenden Blutungen führen. Ein führendes Symptom ist rezidivierendes Nasenbluten. Die arteriovenösen Malformationen der Lunge, der Leber und des Gehirns können dilatieren und hierdurch schwerwiegenden Komplikationen verursachen.

Am Auge kann sich der M. Osler mit Teleangiektasien der Bindehaut manifestieren, die typischerweise subtarsal lokalisiert sind. Rupturen der instabilen Gefäße können blutig tingierte Tränen verursachen. Arteriovenöse Malformationen der Netzhaut können sich als arteriovenöse Fisteln, Angiome, Aneurysmata und Phlebektasien darstellen. In einzelnen Fallberichten wurde über Arterienastverschlüsse und über eine intraoperative chorioidale Blutung bei M. Osler berichtet.

## Literatur

- Hackeleton KL (2006) Acute visual loss as the presenting complaint of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Am Board Fam Med.* 19:637-40.
- Macri A, Wilson AM, Shafaat O, Sharma S (2019) Osler-Weber-Rendu Disease (Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia, HHT). *Treasure Island (FL) StatPearls Publishing.*
- Mahmoud TH, Deramo VA, Kim T, et al. (2002) Intraoperative choroidal hemorrhage in the Osler-Rendu-Weber syndrome. *Am J Ophthalmol.* 133:282-284.
- Rinaldi M, Buscarini E, Danesino C, et al. (2011) Ocular manifestations in hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease): A case-series. *Ophthalmic Genetics,* 32:12-17.
- Vase I, Vase P (1979) Ocular lesions in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Acta Ophthalmol.* 57:1084



# 47. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen in Basel

29.-30. November 2019

## *Überraschung am Oberlid*

S. Paul<sup>1</sup>, F. Tost<sup>1</sup>

Universitätsaugenklinik Greifswald<sup>1</sup>

### **Vorgeschichte:**

Aufgrund einer innerhalb weniger Wochen zunehmend größer werdenden knotigen Veränderung am linken Oberlid stellte sich eine 69-jährige Patientin beim niedergelassenen Dermatologen vor. Dort erfolgte die operative Entfernung einer Hautveränderung.

Nach histopathologischer Begutachtung des resezierten Gewebes stellte man die Diagnose eines Merkelzellkarzinoms im Stadium I.

Wegen der unvollständigen Entfernung des Tumors erfolgte die Einweisung in ein Zentrum für okuloplastische Chirurgie.

Das angeforderte Befundfoto zeigte am linken Oberlid ein scharf begrenzten rötlichen Knoten mit glatter Oberfläche und feiner Gefäßzeichnung.

Bei Erstvorstellung in unserer Ambulanz zeigte sich eine reizfreie Hautnarbe. Tumoröse Veränderungen/Residuen waren klinisch und spaltlampenmikroskopisch nicht objektivierbar. Aufgrund der Art des histopathologisch diagnostizierten Tumors wurde die zweizeitige Nachresektion geplant.

### **Histopathologischer Untersuchungsbefund**

**Histologie der Tumorexzision:** Untersucht wurde ein 6x5x4 cm großes Gewebestück. Erkennbar sind kompakte Verbände großleibiger Tumorzellen mit großen hyperchromatischen Kernen und schmalen Zytoplasmasaum. In größerer Vergrößerung lassen sich leichtgradige bis mäßige Kern- und Zellatypien darstellen. Auffällig sind vermehrte Mitosen und vereinzelte Nekrosen. Es bestehen keine sicheren Einbrüche in die Blut- und Lymphgefäße. In der PAS-Färbung lassen sich keine schleimbildenden Zellen nachweisen. Atypische lymphoide Zellen konnten mittels der Giemsa-Färbung nicht identifiziert werden.

**Immunhistochemie:** Die Tumorzellen exprimieren kräftig CK20, CK116 (MNF116), Synaptophysin und Chromogranin A. Die Proliferationsaktivität (Ki-67-Index) beträgt 75 %.

**Abschließende Beurteilung und Diagnose:** Es handelt sich um ein Merkelzellkarzinom im Stadium I (pT1 L0 V0).

### **Zusammenfassende Betrachtung:**

Anamnestisch gab die Patientin an, dass der Befund am linken Oberlid innerhalb von einem Monat gewachsen sei. Schmerzen bestünden nicht. Relevante Vorerkrankungen oder eine Immunsuppression seien ihr nicht bekannt.

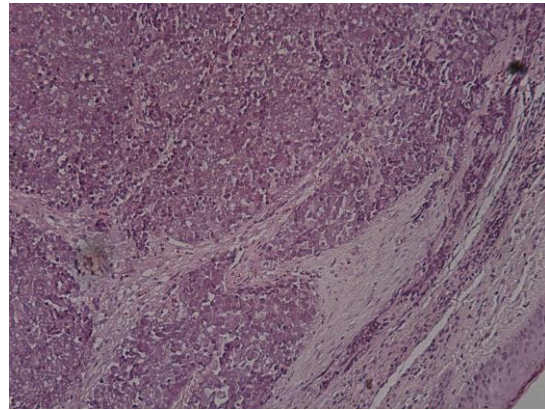
Das Merkelzellkarzinom ist eine aggressive, hochmaligne, endokrine Neoplasie der Haut. Es handelt sich um eine Erkrankung des fortgeschrittenen Alters (medianes Erkrankungsalter 70 J). Die Inzidenz wird laut der Datenbank der Surveillance of Rare Cancers in Europe durchschnittlich mit 0,13 pro 100.000 Einwohner angegeben. Als Risikofaktoren gelten eine übermäßige UV-Lichtexposition, ein heller Hauttyp, das Alter und Erkrankungen des Immunsystems (bspw. CLL, HIV, iatrogene Immunsuppression). In neueren Untersuchungen konnte bei 80 % aller Merkelzellkarzinomen das Merkelzellpolyomavirus nachgewiesen werden. Kennzeichnend ist die hohe primäre lymphatische Metastasierungsrate von 20 % bei einer Tumgröße < 1 cm und 60% bei einer Tumgröße > 2 cm. In 5 % lassen sich primär Fernmetastasen nachweisen. Die 5-Jahresüberlebensrate liegt je nach Stadium bei Erstdiagnose zwischen 14-63 %. Da aufgrund des nicht immer eindeutigen histopathologischen Bildes eine breite Differentialdiagnose möglich ist, helfen die in **Tabelle 1** aufgeführten immunhistochemische Marker in der Diagnosefindung. Die TNM-Klassifikation erfolgt entsprechend des AJCC Cancer Staging Manual (7th Edition). Als Besonderheit ist hier die Anpassung der Einteilung nach Tumgröße entsprechend der engen anatomischen Verhältnisse am Auge (**Tabelle 2**) zu erwähnen. Primäres Ziel ist die komplette chirurgische Exzision unter histopathologischer Aufarbeitung der Gewebsränder. Entsprechend der s2k-Leitlinie wird eine lokoregionäre Ausbreitungsdiagnostik der drainierenden Lymphknoten empfohlen, die aufgrund der häufigen lymphatischen Metastasierung die Untersuchung des Sentinel-Lymphknotens beinhalten sollte. Zur Detektierung von Fernmetastasen wird ein bildgebendes Schnittbildverfahren (CT oder MRT, ggf PET-CT) empfohlen. Eine adjuvante Strahlentherapie ist ggf. aufgrund der hohen Rezidivrate in Abhängigkeit der Region (Zurückhaltung im Gesichtsbereich) in Erwägung zu ziehen. Bei Fernmetastasierung steht mit den PD-1/PD-L1-Inhibitoren eine relativ neue Immuntherapie mit einer objektiven Ansprechrate von 31,8% (partielle und komplette Remission) zur Verfügung. Eine Chemotherapie kann bei Kontraindikation in Erwägung gezogen werden. Allerdings ist das chemosensible Ansprechen der Merkelzellkarzinome auf wenige Monate begrenzt.

Entsprechend der erhöhten Rezidivneigung ist innerhalb der ersten 2 Jahre nach Primärdiagnose eine vierteljährliche klinische und bildgebende Nachsorge nötig. Die Untersuchungen beinhalten die Beurteilung der Primärlokalisation, sowie der lokoregionalen Lymphknoten bspw. mittels Sonografie. In den weiteren 3 folgenden Jahren können die Untersuchungen in einem halbjährlichen Intervall erfolgen. Es ist ratsam, den Patienten durch Eigenkontrolle für eine frühzeitige Feststellung von Veränderungen zu sensibilisieren.

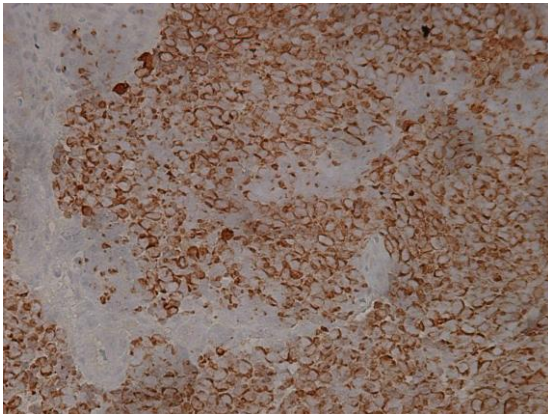
## Anhang:



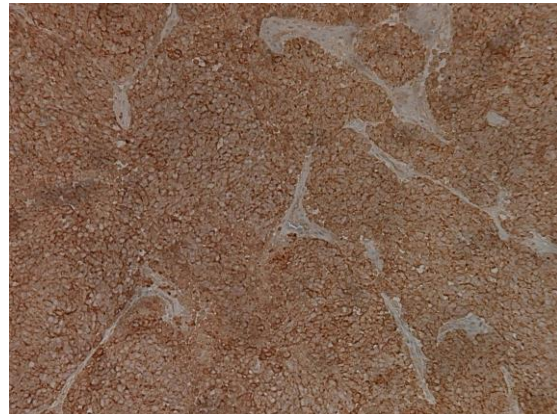
**Bild 1:** Scharf begrenzter rötlicher Knoten mit glatter Oberfläche und feiner Gefäßzeichnung



**Bild 2:** Monomorphe stark vergrößerte Zellkerne, spärlicher Zytoplasmasaum, zahlreiche Mitosen; HE 10x vergrößert



**Bild 3:** CK20 („dot-like“ im Zytoplasma) 20x vergrößert



**Bild 4:** Chromogranin A 10x vergrößert

	Merkelzellkarzinom	Malignes Melanom	Lymphom	Kleinzelliges Bronchialkarzinom
CK20	+	-	-	-
CK7	-	-	-	+
NSE	+*	-	-	-
Chromogranin A	+/-	-	-	+/-
Synaptophysin	+/-	-	-	+/-
Vimentin	-	+	+	-
LCA	-	-	+	-
S100	-	+	-	-
Melan-A	-	+	-	-
TTF-1	-	-	-	+
CD56	+	+	-	+

CK20: Cytokeratin 20; CK7: Cytokeratin 7; NSE: Neuronenspezifische Enolase;  
LCA: „leucocyte common antigen“; TTF-1: „thyroid transcription factor 1“ (TTF-1)  
\* in den meisten Fällen

**Tabelle 1:** Immunhistochemische Marker zur Differentialdiagnose (Ludwig-Peitsch et al 2018)

Typ	Definition
<b>Primärtumor (T)</b>	
Tx	Primärtumor kann nicht bestimmt werden
T0	Kein Hinweis auf einen Primärtumor
Tis	Carcinoma In situ
T1	Tumor ≤5 mm im größten Durchmesser ohne Invasion der Tarsalplatte oder des Lidrandes
T2a	Tumor >5 mm, aber ≤10 mm im größten Durchmesser oder jede Tumorgroße mit Invasion der Tarsalplatte oder des Lidrandes
T2b	Tumor >10 mm, aber <20 mm im größten Durchmesser oder Befall der gesamten Liddecke
T3a	Tumor <20 mm im größten Durchmesser oder jeder Tumor mit Befall der angrenzenden okulären oder orbitalen Strukturen, jedes T mit perineuraler Invasion
T3b	Komplette Tumorsektion erfordert Eukleation, Exenteration oder Knochenresektion
T4	Tumor ist nicht resezierbar wegen ausgedehnten Befalls von Orbita, Gesicht oder Hirn
<b>Regionäre Lymphknoten (N)</b>	
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht bestimmt werden
Klinisch N0	Keine regionäre Lymphknotenmetastase in klinischer Untersuchung oder Bildgebung
Histopathologisch N0	Keine regionäre Lymphknotenmetastase in Lymphknotenbiopsie
N1	Regionäre Lymphknotenmetastase
<b>Fernmetastasen (M)</b>	
M0	Keine Fernmetastase
M1	Fernmetastase

**Tabelle 2:** TNM-Klassifikation für Tumoren am Augenlid (Hoerster et al 2017)

## Literatur:

Drusio C, Becker JC, Schadendorf D. Merkel cell carcinoma. Hautarzt. 2019;215-227.

Ludwig-Peitsch W, Ruppel E, Zahn A. Merkelzellkarzinom: selten, aber aggressiv. Hautnah dermatologie. 2018;34:44-51.

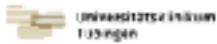
Fried I, Becker J, Cerroni L. Merkelzellkarzinom. Histopathologie der Haut. 2016;599-608.

Hoerster R, Schlaak M, Koch KR. Merkel cell carcinoma of the eyelid. An often unrecognized tumor entity: Clinical aspects and treatment strategies. Ophthalmologie. 2017 Feb;114(2):134-139.

Tai P, Nghiem P, Park S. Pathogenesis, clinical features, and diagnosis of Merkel cell (neuroendocrine) carcinoma. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). 07.10.2019

Becker J, Eigentler T, Frerich B, et al. S2k-Leitlinie Merkelzellkarzinom (MZK, MCC, neuroendokrines Karzinom der Haut) – Update 2018

## 47. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)



Basel, 29. und 30. November 2019

Dr. med. Françoise Sadler  
Department für Augenheilkunde  
Universitätsklinikum Tübingen  
Elfriede-Aulhornstraße 7, 72076 Tübingen  
e-mail: [francoise.sadler@med.uni-tuebingen.de](mailto:francoise.sadler@med.uni-tuebingen.de)

### Alles verzerrt?

#### Vorgeschichte:

Eine 26jährige Patientin stellte sich im Juni dieses Jahres notfallmäßig in unserer Ambulanz vor wegen plötzlich aufgetretenen Metamorphopsien und unscharfem Sehen am linken Auge. Die Patientin war seit 2002 in unserem Hause bekannt wegen Morbus Stargardt beidseits und ist seitdem vor allem regelmäßig in der Sehbehindertenambulanz zur Anpassung von Hilfsmitteln vorstellig gewesen. Molekulargenetisch konnte eine Mutation im *ABCA4* nachgewiesen werden, die die Diagnose eines autosomal rezessiven Morbus Stargardt molekulargenetisch sicherte. Es zeigte sich jetzt im Juni wie bereits vorher beschrieben eine fortgeschrittene Visusminderung rechts 1/15MV und links 1/20MV. Am linken Auge war neben dem bekannten Fundus flavimaculatus jetzt eine ausgeprägte Gliose mit starker Traktion der Gefäße und an der Papille ersichtlich. Klinisch erinnerte der funduskopische Befund an ein kombiniertes Hamartom der Retina und des retinalen Pigmentepithels mit entsprechender Gliose. Kohärenztomographisch konnte neben der bekannten Degeneration des retinalen Pigmentepithels und der äußeren Netzhautschichten beidseits, nun links eine ausgeprägte zentrale Netzhautverdickung mit dichter Gliose und kräftiger Traktion sowie neurosensorischer Abhebung verzeichnet werden. Es erfolgte eine Fluoreszenzangiographie, in der sich rechts flächige Fensterdefekte im Makulabereich und links eine Tortuositas und Zug der Netzhautgefäße Richtung Fovea mit Leakage am hinteren Pol zeigten. Nach ausführlicher interner Diskussion und Gespräch mit der Patientin erfolgte ein operatives Peeling aufgrund massiv störender Metamorphopsien. Die entfernte Membran sah intraoperativ wie eine choroidale Neovaskularisation aus, nur epiretinal gelegen, und wurde zur Untersuchung in unsere Ophthalmopathologie gesendet.

**Histopathologischer Befund:** (Präparat Nr.:39972)

**Makroskopischer Befund:** Membran eingefärbt mit Mayers Hämalaun

#### Mikroskopischer Befund mit immunhistochemischen Färbungen:

Sehr zellreiches Gewebeteilchen. Gefäße lassen sich morphologisch nicht ausmachen. In den immunhistochemischen Färbungen finden sich zahlreiche Hyalozyten (CD45 positiv), Makrophagen/Mikroglia (CD68 positiv) und transformierte RPE-Zellen/Myofibroblasten (CK und alpha smooth muscle actin stark positiv). Weitere Färbungen geben Hinweise auf das Vorhandensein von Gliazel- len, Vimentin scheint leicht positiv, GFAP „Glial fibrillary acidic protein“ ist stellenweise deutlich positiv und anti-Glutamin-Synthetase schwach positiv, beide letztere weisen auf das Vorhandensein von (aktivierten) Müller-Zellen hin. Retinale Ganglienzellen (Neurofilament) liegen nur ganz vereinzelt vor. Die Färbung mit KI 67 zeigt einen sehr geringen proliferativen Index. Stellenweise läßt sich Collagen IV anfärben, das für die innere Grenzmembran steht. Die Immunhistochemie für Faktor 8/Endothel bleibt negativ.

**Diagnose:** Epiretinale Membran mit ungewöhnlicher Traktion ähnlich einer PVR

#### Diskussion:

Bei unserer Patientin hat die molekulargenetische Untersuchung eine homozygote pathogene Mutation im *ABCA4* Gen nachgewiesen und damit die klinisch vermutete Diagnose eines autosomal rezessiven Morbus Stargardt bestätigt. Das *ABCA4*-Gen kodiert für ein Mitglied der ABC/ATP-bindenden Kasette-Transporter-Familie. Dies ist ein Transmembranprotein, das in den Photorezeptoren exprimiert wird. Es spielt eine wichtige Rolle im Transport von N-Retinylidene-Phosphatidyl-Ethanolamin (N-ret-PE), und arbeitet als Flippase, um das N-ret-PE aus dem Lumen der Membrandisks auf die zytoplasmatische Seite der Außensegmente der Photorezeptoren zu transportieren. Es hat zwei wichtige Funktionen: 1. überschüssiges 11-cis-Retinal aus den Diskmembranen dem Visual Cycle zuzuführen und 2. all-trans-Retinal nach der Lichtanregung aus den Disks zu entfernen. In der Abwesenheit von *ABCA4* kann N-ret-PE mit Retinal zu Bisretinoiden (A2PE) reagieren. Nach Phagozytose wird A2PE zu A2E (N-Retinylidene-N-Retinyethanolamin) hydrolysiert, welches im retinalen Pigmentepithel zu Lipofuscin-Ablagerungen akkumuliert, zentral mehr als peripher<sup>1,2,3</sup>. Histologisch sind die vermehrten Lipofuszinablagerungen im RPE bei Stargardterkrankungen sichtbar, es zeigten sich außerdem extrem fragile Zellwände, was zur Lyse der RPE Zellen und somit auch zum Untergang der darüber liegenden Photorezeptoren führt<sup>3,4</sup>. Ebenfalls deuten histologische Untersuchungen auf eine schlechte Adhäsion zwischen den RPE Zellen sowie den RPE Zellen und der Bruchmembran hin<sup>3</sup>.

Beim Morbus Stargardt tritt in extrem seltenen Fällen als Komplikation eine choroidale Neovaskularisation auf, dies kann Folge einer subretinalen oder präretinalen Fibrose sein<sup>3</sup>. Trotz des anamnestisch plötzlichen Auftretens von „Verzerrtsehen“ bei unserer Patientin und des intraoperativen Verdachtes auf eine CNV, konnte die Histologie eine choroidale Neovaskularisation nicht bestätigen. Es waren weder morphologisch Gefäße erkennbar, noch konnte eine immunhistochemische Anfärbung für Faktor 8 (Endothel) nachgewiesen werden.

Die immunhistochemischen Färbungen in unserem Fall zeigen, dass die Membran größtenteils aus Gliazellen und Hyalozyten aber auch zahlreichen Myofibroblasten und Makrophagen besteht, was entsprechend auch der Literatur zu einer epiretinalen Membran passt<sup>5,6,7</sup>. Auffällig ist der Nachweis von CK-positiven Zellen, vermutlich transformierten RPE-Zellen, da morphologisch ohne Pigmentgranula und spindelförmig, welche bei epiretinalen Membranen im Rahmen einer Ablatio beschrieben sind. Bei einer ERM liegen sowohl retinale als auch extraretinale Zellen vor<sup>5,7</sup>. Insbesondere die stark positive Anfärbung für alpha smooth muscle actin (alpha-SMA) ist typisch für eine epiretinale Gliose und ist bei Patienten mit partieller Glaskörperabhebung, die auch bei unserer Patientin im OCT nachweisbar vorlag, besonders stark ausgeprägt<sup>5,8</sup>. Zu den direkten Effekten der vitreoretinalen Traktion zählen die Dedifferenzierung, Proliferation und Migration von retinalen und extraretinalen Zellen, was zu der deutlichen Variabilität der Zellen innerhalb der Membran führt. Aufgrund der Transdifferenzierung der Zellen im epiretinalen Zellverband ist eine genaue Zuordnung der einzelnen Phänotypen erschwert und haben die Myofibroblasten in epiretinalen Zellverbänden verschiedene Ur-

sprungsquellen<sup>5,6,8</sup>. Die alpha SMA positiven Myofibroblasten besitzen stark kontraktile Eigenschaften und produzieren kollagene extrazelluläre Matrix, sie sind für einen Großteil der Umbauprozesse traktiver Makulopathien verantwortlich<sup>5</sup>.

Bei Patienten mit Retinitis pigmentosa sehen wir in unserer Sprechstunde für erbliche Erkrankungen immer wieder mal eine leichte epiretinale Membran, wobei wir jedoch von einer operativen Behandlung aufgrund der reduzierten Visusprognose Abstand halten. Eine epiretinale Membran lag bei den in unserer Sprechstunde untersuchten Morbus Stargardt Patienten bis auf den hier beschriebenen Fall bei nur 3 weiteren Fällen vor, wobei die epiretinale Membran in den anderen drei Fällen nicht so stark ausgeprägt war wie im aktuellen Fall. Auch in der Literaturrecherche läßt sich kaum ein Fall zu epiretinale Membran bei Morbus Stargardt finden. Bhende M. et al, beschreiben 2 Fälle von einem Peeling einer epiretinalen Membran bei Morbus Stargardt, jedoch erfolgte keine histologische Untersuchung der gepeelten Membran<sup>9</sup>.

Der Fundusbefund unserer Patientin gab den ersten Eindruck eines kombinierten Hamartom der Retina und des retinalen Pigmentepithels. Eben Genanntes tritt fast immer solitär auf, im Bereich der Papille oder auch der Makula. Bei einer Mehrzahl von Patienten mit einem kombinierten Hamartom der Retina und des RPE wurden erhebliche Visusverluste beruhend auf einer makulären Faltenbildung durch eine epiretinale Gliose beschrieben<sup>10,11</sup>. Allerdings zeigt sich bei Durchschau der Akte der Patientin, dass die Fundusaufnahmen bei Erstvorstellung 2002 lediglich Morbus Stargardt Veränderungen beidseits zeigten ohne ausgeprägte Gliose und ohne Traktion an der Papille. Beim kombinierten Hamartom der Retina und des retinalen Pigmentepithels geht man jedoch von einer kongenitalen Anlage aus, sodass diese Diagnose nicht auf unsere Patientin zutrifft<sup>10,11</sup>. Interessanterweise war bei einem der beiden beschriebenen Fälle mit epiretinale Membran bei Morbus Stargardt von Bhende M. et al<sup>9</sup> im Fundusfoto ein sehr ähnliches Bild wie bei unserer Patientin zu verzeichnen, sprich Faltenbildung an der Retina mit ERM und Zug an der Papille und Macula sowie Hämorrhagien.

Generell besteht Zurückhaltung mit Peeling bei hereditären Netzhauterkrankungen wie der Retinitis pigmentosa aufgrund der reduzierten Visusprognose bei starker Degeneration der äußeren Netzhautschichten. Bei den ganz seltenen Fällen von ERMs bei Morbus Stargardt besteht zudem Zurückhaltung mit einer chirurgischen Intervention, da eine spontane Separation in der Literatur beschrieben wurde<sup>8,12</sup>. Die postoperativen Ergebnisse bei den 2 Fällen einer ERM im Rahmen eines Morbus Stargardt von Behnde et al. bei welchen eine operative Intervention bei ERM erfolgte, zeigten ähnliche postoperative Ergebnisse wie bei unserer Patientin, wobei der Patient ohne starke Traktion an der Papille postoperativ eine stärkere Visusverbesserung zeigte<sup>9</sup>. Bei unserer Patientin konnte eine Verbesserung der Metamorphopsien, sowie funduskopisch, kohärenztomographisch und in der Autofluoreszenz eine deutliche Abnahme der ausgeprägten Gliose mit deutlich weniger Traktion an der Papille und Macula erreicht werden. Eine kausale Therapie der Grunderkrankung Morbus Stargardt besteht bislang nicht. Das *ABCA4* Gen ist ein sehr großes und sehr polymorphes Gen, was die unterschiedliche klinische Ausprägung erklärt und auch leider den Zugang zur Genterapie erschwert. Somit ist eine gängige Genterapie, wie die seit diesem Monat „auf Rezept“ gestartete Genterapie „Luxturna“ bei *RPE65* assoziierter Retinitis pigmentosa bei der *ABCA4* Mutation bislang nicht möglich. Es bestehen jedoch weitere Therapieansätze, derzeit starten 2 medikamentöse Studien Acucela und Soraprazan in unserem Hause mit dem Ziel die Lipofuszinablagerungen die zum Untergang der RPE Zellen und Photorezeptoren führen aufzulösen.

Schlussfolgernd ist die hier vorliegende ausgeprägte epiretinale Membran sehr ungewöhnlich im Rahmen eines Morbus Stargardt. Ungewöhnlich ist histologisch auch das Vorhandensein von RPE Zellen, die eigentlich typisch sind für die PVR Membranen im Rahmen einer Ablatio mit Netzhautriss. Es bleibt die Frage offen, ob es wirklich RPE Zellen sind, aber welche anderen Zellen exprimieren CK. Die zweite Frage ist, wie die RPE Zellen in die Membran migriert sein können, sicherlich erleichtert die schlechte Adhäsion der RPE Zellen und die ausgeprägte zentrale Atrophie den Zugang nach epiretinale.

Womöglich handelt es sich bei unserem Fall um eine erstmalige histologische Untersuchung mit immunhistochemischen Färbungen einer epiretinalen Membran bei Morbus Stargardt.

#### **Literatur:**

1. Beharry S, Zhong M, Molday RS. N-Retinylidene-phosphatidylethanolamine is the preferred retinoid substrate for the photoreceptor-specific ABC transporter ABCA4 (ABCR). *J.Biol.Chem.* 2004; 279:53972-53979
2. Molday RB, Insights into the Molecular Properties of ABCA4 and its Role in the Visual Cycle and Stargardt Disease. *Progress in Molecular Biology and Translational Science.* Elsevier. 2015; 134: 415-431
3. Puech B, De Laey JJ. Stargardt Disease. *Inherited chorioretinal Dystrophies.* Springer 2014; 17: 185-195
4. Birnbach CD, Jäveläinen M, Possin DE, Milam AH. Histopathology and immunocytochemistry of the neurosensory retina in fundus flavimaculatus. *Ophthalmology.* 1994;7:1211-9
5. Schumann RG, Gandorfer A, Kampik A, Haritoglou C. Klinisch-pathologische Korrelationen an der vitreoretinalen Grenzfläche. *Ophthalmologie* 2015;112:20-28
6. Schumann RG, Eibl KH, Zhao F, Scheerbaum M, Scheler R, Schaumberger MM, Wehnes H, Walch AK, Haritoglou C, Kampik A, Gandorfer A. Immunocytochemical and Ultrastructural Evidence of Glial cells and Hyalocytes in Internal Limiting Membrane Specimens of Idiopathic Macular Holes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* October 2011; 52:7822-7834
7. Kampik A, Green WR, Michels RG, Nase PK. Ultrastructural features of progressive idiopathic epiretinal membrane removed by vitreous surgery. *Am J Ophthalmol.* 1980; 90:797-809
8. Zhao F1, Gandorfer A, Haritoglou C, Scheler R. Epiretinal cell proliferation in macular pucker and vitreomacular traction syndrome: analysis of flatmounted internal limiting membrane specimens. *Retina.* 2013, 33:77-88
9. Behnde M, Appukuttan B, Rishi E. Epiretinal membrane removal in patients with Stargardt disease. *Indian J Ophthalmol.* 2015 Jan; 63(1): 66–68.
10. Rohrbach JM, Lieb WE. Tumoren der Netzhaut und des retinalen Pigmentepithels. *Tumoren des Auges und seiner Adnexe.* Schattauer. 1998; 9:160-161
11. Kanski. Combined Hamartoma of the Retina and RPE. *Clinical Ophthalmology, A systemic approach.* 8. Edition. Elsevier. 2016; 12:514-515
12. Cakir M, Çekiç O, Bayraktar S, Yilmaz OF. Spontaneous separation of epiretinal membrane in a child with Stargardt macular dystrophy. *J AAPOS.* 2007;11:618–9

Klinik für Augenheilkunde

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

Ophthalmopathologisches Labor

Dr. J.U. Werner

## 47. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen

29./30. November 2019, Basel

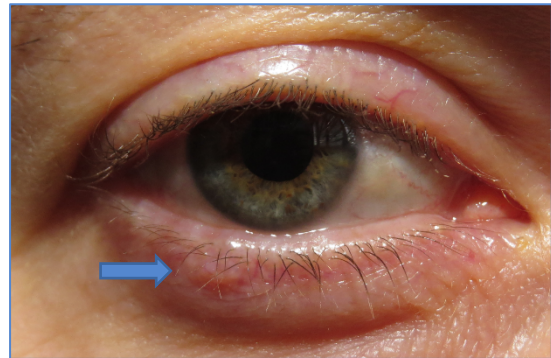
Jona Schick

### Nervenkitzel

Patient: w, \*1974

#### Anamnese

Eine 44-jährige Patientin stellte sich in unserer Klinik zur Mitbeurteilung eines Tumors des rechten Unterlides (siehe Pfeil) vor. Die Patientin berichtete, die pigmentierte Lidveränderung sei vor 1,5 Jahren zum ersten Mal bemerkt worden und seither langsam gewachsen. „Es jucke gelegentlich.“ Eine Voroperation oder eine Verletzung der Lider verneinte sie, systemische Erkrankungen lagen nicht vor.



#### Klinischer Befund

Der bestkorrigierte Visus war am rechten Auge 1,0p, am linken Auge 0,8. Am Unterlid des rechten Auges zeigte sich ein Tumor ohne Lidkantenbeteiligung, aber mit geringer Vaskularisation. Eine Madarosis zeigte sich nicht. Bei Juckreiz erfolgte noch eine mikroskopische Untersuchung der Wimpern. Diese zeigte einen positiven Nachweis von Demodex folliculorum und wir begannen eine lokale Therapie mit Metronidazol Augensalbe.

#### Verlauf

Nach Abschluss der Demodex Therapie, aber persistierendem Tumor, führten wir eine Lidtumorexzision im Niveau durch. Diese verlief komplikationslos. Es erfolgte eine histopathologische Untersuchung. Postoperativ zeigte sich eine regelrechte Wundheilung.

#### Histopathologie

Es zeigt sich ein Präparat mit monomorpher, spindelzelliger Proliferation. Höhergradige Atypien, mitotische Aktivität oder Nekrosen zeigten sich nicht. Teilweise zeigten sich Zellkerne in Kommaform sowie mit spitz zulaufenden Enden. S100 wird stark exprimiert. Die Ki-67-Färbung weist eine geringe proliferative Aktivität von unter 1% auf. Ein Anhalt für Malignität besteht nicht.

**Diagnose: Neurofibrom**

## Diskussion

Neurofibrome sind gutartige, von der Nervenscheide peripherer Nerven ausgehende, Tumore. Sie entstehen aus nicht myelinisierten Schwann Zellen, aus perineuralen Fibroblasten oder aus einer Mischung beider. Sie können solitär (selten) oder im Rahmen einer Neurofibromatose vorkommen [1,4,5,7]. Das solitäre Neurofibrom tritt eher bei Erwachsenen auf. Eine eindeutige Geschlechterdominanz besteht nicht [1,5]. Meistens kommen sie am Kopf, Hals oder Rumpf vor. Prinzipiell kann jedes Organ und auch Knochen befallen werden. Unterschieden werden kann das plexiforme mit netzartiger Ausbreitung, das diffuse oder das solitäre Neurofibrom. Das solitäre Neurofibrom am Augenlid ist extrem selten (7 veröffentlichte Fälle in Medline/PubMed) [1,5]. In mehreren Fällen wurde zunächst die Diagnose eines Chalazions gestellt [6,7]. Die Therapie der Wahl ist eine chirurgische Exzision. Bei inkompletter Exzision kommt es oft zu Rezidiven [4].

Das diffuse und das plexiforme Neurofibrom treten meistens im Rahmen einer Neurofibromatose Typ I (Morbus Recklinghausen; Chr 17, NF-1 Gen) auf. Zusätzlich zeigen sich dann meist cafe-au-lait Flecken, Sommersprossen in der Achsel oder Leistenregion, Lisch Knoten der Iris, Optikus Gliome, Knochendysplasien sowie Verwandte ersten Grades mit Neurofibromatose Typ I (autosomal dominanter Erbgang). In ca. 50% liegt eine spontane Mutation vor. Zur Diagnosestellung müssen zwei oder mehr der oben genannten Kriterien erfüllt sein [2,3,4,6,7].

Histologisch zeigen sich gut umschriebene, nicht verkapselte Tumore. Es zeigen sich spindelförmige Zellen mit fusiformen oder wellenförmigen Zellkernen und einer Mischung aus Schwann Zellen, endoneuralen Fibroblasten, perineuralen Zellen, Kollagen sowie Bindegewebe. Schwann Zellen färben sich in der S 100 Proteinfärbung im Gegensatz zur endoneuralen Fibroblasten und perineuralen Zellen positiv an. Fibroblasten zeigen sich partiell CD34 positiv. Epithel Membran Antigen (EMA) Färbung und die Keratin Färbung zeigen sich bei Neurofibromen negativ [1,3,7]. Differentialdiagnostisch ähneln sich Schwannom und Neurofibrom sehr. Ein Schwannom färbt sich jedoch kräftiger in der S100 Färbung an. Einem Neurom tritt meist posttraumatisch auf und zeigt oft stellenweise EMA positive Anteile [3].

### Quellen:

- 1 Solitary eyelid neurofibroma presenting as tarsal cyst: Report of a case and review of literature: Nisar Sonam Poonama, Md Shahid Alama et al. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5956656/pdf/main.pdf>)
- 2 Ferner E and Gutmann DH. International Consensus Statement on Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors in Neurofibromatosis 1. Cancer Research 62, 1573–1577, March 1, 2002.
- 3 Clinicopathologic Features of Peripheral Nerve Sheath Tumors Involving the Eye and Ocular Adnexa Mingjuan L. Zhang et al.
- 4 Kanski's clinical ophthalmology, eighth edition, Brad Bowling
- 5 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6761380/pdf/TJO-49-224.pdf>
- 6 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5449116/pdf/imcrj-10-177.pdf>
- 7 [http://www.ijo.in/temp/IndianJOphthalmol663451-238133\\_063653.pdf](http://www.ijo.in/temp/IndianJOphthalmol663451-238133_063653.pdf)





DIE DEUTSCHEN  
UNIVERSITÄTSKLINIKA®



## Anhang

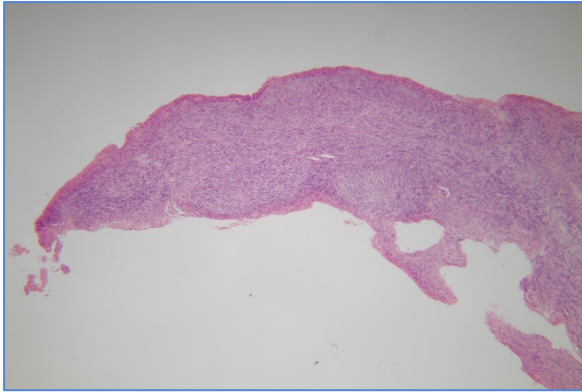


Abbildung 1 Histopathologie, HE

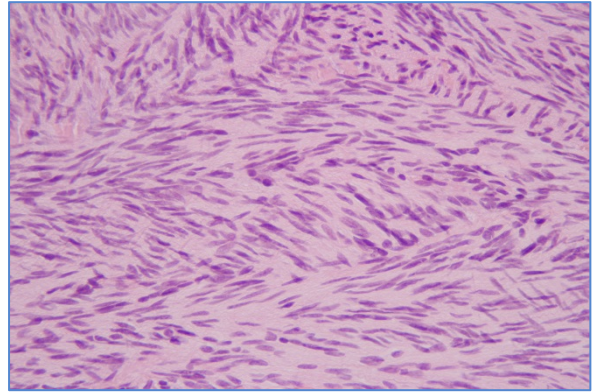


Abbildung 2 Histopathologie, HE

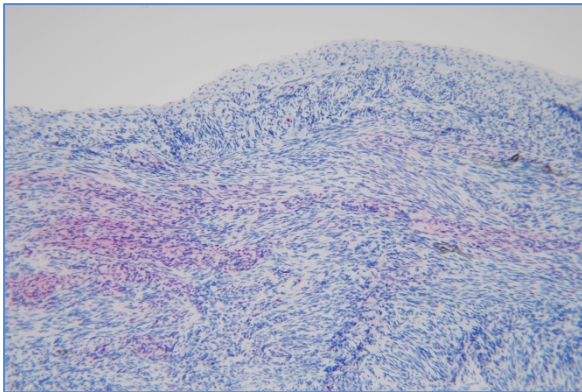


Abbildung 3 Histopathologie, MIB-1

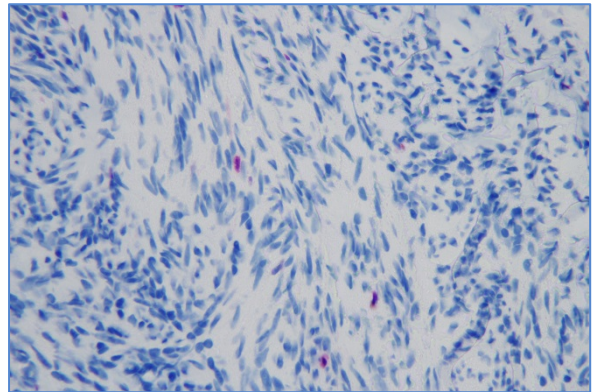


Abbildung 4 Histopathologie, MIB-1

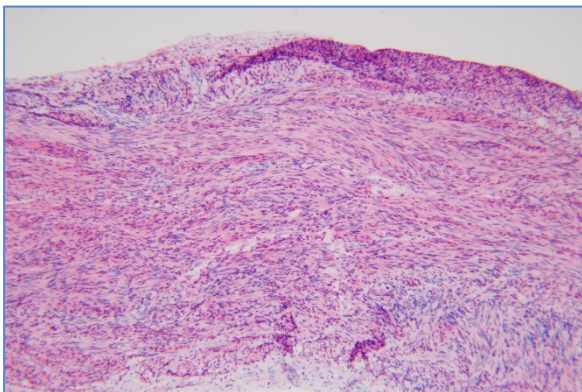


Abbildung 5 Histopathologie, S100

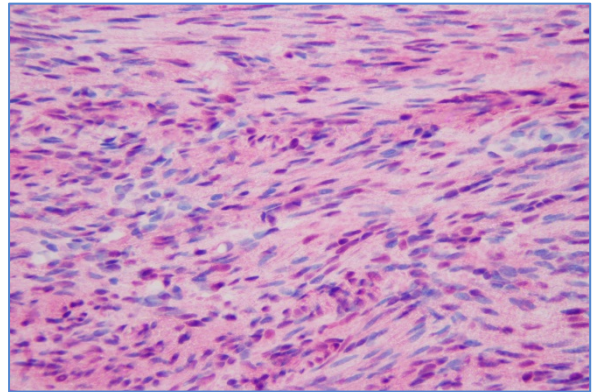


Abbildung 6 Histopathologie, S100



 DIE DEUTSCHEN  
UNIVERSITÄTSKLINIKA®



 UNIVERSITÄTS  
KLINIKUM  
ulm

## **XLVII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen in Basel/Schweiz, 29. November 2019**

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](http://www.pathofro.de)  
Benutzername: dop2019  
Passwort: dop2019  
Ordner Schölles

### **Unklare Protrusio bulbi**

#### **Vorgeschichte**

Der 52-jährige Patient stellte sich im April 2018 erstmalig in unserer Klinik vor. Er berichtete, dass er seit Ende März 2018 unter vermehrten Kopfschmerzen leide. Seit der Kindheit sei das Sehen am rechten Auge nicht besser als 20% gewesen, dann habe er jedoch einen zusätzlichen „Schleier“ bemerkt. Es fiel zudem ein Hervortreten des rechten Augapfels auf. Nach Vorstellung beim niedergelassenen Augenarzt sei ein MRT des Schädels durchgeführt worden. Hierbei zeigte sich ein retrobulbärer Tumor rechts von etwa 2 cm Größe mit Kompression des Nervus opticus. An Vorerkrankungen waren bei dem Patienten eine arterielle Hypertonie, seit 2004 ein Weichteilsarkom vom Typ eines gastrointestinalen Stromatumors (GIST) sowie seit 2011 ein Prostatakarzinom bekannt. Bei der Erstvorstellung in unserer Klinik zeigte sich ein Visus von 0,04 rechts sowie 1,0 links. Bei Orbitaumbauforderung unklarer Genese mit Exophthalmus und Papillenödem rechts wurde eine zeitnahe Biopsie geplant mit anschließender Besprechung des Prozederes in der interdisziplinären Orbitakonferenz.

#### **Histologischer Befund**

Histologienummer 180691

#### Makroskopischer Befund:

Es zeigen sich (I) 3 weißliche Gewebstücke, welche eine Größe eines Stecknadelkopfes bis 5 x 4 x 1 mm aufweisen, sowie (II) 2 rötlich-weiße Gewebstücke mit einem Durchmesser von 2,5 und 4 mm.

#### Mikroskopischer Befund:

(I) In der HE-Färbung zeigt sich ein von polymorphen Zellen durchsetztes lockeres Bindegewebe. Die Zellen besitzen einen deutlich basophilen Kern. Einzelne Lymphozyten und Kapillaren sind eingestreut. (II) Es zeigt sich ein ähnliches Bild wie in (I), hier erscheinen einige der Tumorzellkerne vakuolig. Die Zellen lassen einen malignen Aspekt erkennen. In der immunhistochemischen Färbung des Präparats (II) mit den Antikörpern DOG-1 und anti-CD117 zeigt sich eine starke Positivität bei Negativität für CD34. Eine Färbung mit Ki67 zeigt einen Ki67-Index von etwa 8%, pro 20 HPF zeigt sich nur 1 Mitose. 50 HPF konnten an der kleinen Biopsie nicht zuverlässig ermittelt werden. In einer ergänzenden Immunhistologie gegen panCK, S100, EMA und alpha-SM-Aktin zeigt sich, dass keines der genannten Antigene in den Tumorzellen exprimiert wird.

#### **Histologische Diagnose**

Manifestation eines spindelzelligen mesenchymalen Tumors mit dem Immunprofil eines gastrointestinalen Stromatumors (GIST) in der Orbita

## Diskussion

Beim gastrointestinalen Stromatumor (GIST) handelt es sich um einen malignen mesenchymalen Tumor. Die Tumorzellen entwickeln sich aus interstitiellen Cajal-Zellen (nichtneuronale, mesenchymale Schrittmacherzellen) oder deren Vorläuferzellen [1,2]. Pathogenetisch besteht eine gain-of-function-Mutation in den Tyrosinkinase-Rezeptoren KIT zu ca. 75% und PDGFRA zu 10% als onkogene Treiber, 14% zeigen eine Succinatdehydrogenase(SDH)-Defizienz und ca. 1% sonstige Mutationen (u.a. BRAF, NF1) [2]. Etwa 60% der Tumore treten im Bereich des Magens auf mit meist günstigerem klinischen Verlauf, ca. 30% im Dünndarm, seltener in Kolon oder Ösophagus [3]. Etwa 50% der GIST-Tumore sind bei Erstdiagnose bereits metastasiert, am häufigsten in Leber und Peritoneum, selten extraabdominell [4].

GIST präsentieren sich meist als scharf begrenzte subseröse oder submuköse Tumore mit spindelzellartiger (70%), epitheloidzelliger (20%) oder gemischter (10%) Zytomorphologie [2]. Immunhistochemisch exprimieren GIST folgende Biomarker:

- KIT (CD117) in 95%, was bei entsprechender Morphologie als beweisend gilt,
- DOG1 in 98%,
- CD34 in 70-80% und
- SDHA und SDHB, außer bei SDH-Defizienz.

Orbitametastasen dieser Entität sind vereinzelt beschrieben worden, wie in folgender Tabelle aufgeführt:

Autor	Jahr	Ort	Alter des Patienten	Primär-manifestation	Jahre nach ED	Immun-histochemie	Besonderheiten
Akiyama et al. [5]	2004	Japan	60	Dünndarm	7	Keine (CT-Diagnostik)	Sinus cavernosus-Beteiligung
Li et al. [6]	2011	Hong Kong	26	Duodenum	6	c-KIT +, CD34+	Schädelknochenbefall
Woo et al. [7]	2012	Australien	65	Magen (2 Herde)	6	c-KIT +, SMA -, CD34 -	
Roelofs et al. [8]	2018	Canada	66	Magen	7	cKIT +, CD34 +	
Yu et al. [9]	2019	China	43	Dünndarm	9	c-KIT +, bcl-2 +, DOG-1 +, SMA (+), Ki-67 (+), CD34 (+)	Tränendrüsenbefall

Dies ist der fünfte Fallbericht, in dem eine Orbitametastase eines GIST immunhistochemisch mit Positivität von CD117 und DOG-1 nachgewiesen werden konnte.

Zurück zum Verlauf des Patienten:

In der interdisziplinären Orbitakonferenz wurde eine palliative Strahlentherapie der Metastase empfohlen, welche heimatnah mit einer Gesamtdosis von 50,4 Gy (5x 1,8 Gy/Woche) erfolgte. Zudem erfolgte eine systemische Therapie mit Glivec (Imatinib, Tyrosinkinase-Inhibitor). Die Primärlokalisierung des GIST bei diesem Patienten war im Jejunum. Nach einer R0-Resektion 2004 kam es 2006 zu einem abdominellen Rezidiv mit Peritonealkarzinose welches eine radikale Exenteration des Unterbauchs und Beckens zur Folge hatte. Seit 2013 traten neue Rezidive paragastral auf, 2014 Lebermetastasen und 2018, 14 Jahre nach Erstdiagnose, schließlich die beschriebene Orbitametastase.

## Literatur

- <sup>1</sup> Klüppel M, Huizinga JD, Malysz J, Bernstein A. Developmental origin and kit-dependent development of the interstitial cells of cajal in the mammalian small intestine. *Dev Dyn* 1998; 211: 60–71
- <sup>2</sup> Schaefer I-M, Mariño-Enríquez A, Fletcher JA. What is New in Gastrointestinal Stromal Tumor? *Adv Anat Pathol* 2017; 24: 259–267
- <sup>3</sup> Wardelmann E, Hartmann W, Trautmann M, Sperveslage J, Elges S, Hekeler E, Huss S. Gastrointestinale Stromatumoren des Magens und ihre Vorstufen. *Pathol* 2017; 38: 105–111
- <sup>4</sup> Sanchez-Hidalgo JM, Duran-Martinez M, Molero-Payan R, Rufian-Peña S, Arjona-Sanchez A, Casado-Adam A, Cosano-Alvarez A, Briceño-Delgado J. Gastrointestinal stromal tumors: A multidisciplinary challenge. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 1925–1941
- <sup>5</sup> Akiyama K, Numaga J, Kagaya F, Takazawa Y, Suzuki S, Koseki N, Kato S, Kaburaki T, Kawashima H. Case of Optic Nerve Involvement in Metastasis of a Gastrointestinal Stromal Tumor. *Jpn J Ophthalmol* 2004; 48: 166–168
- <sup>6</sup> Li L-F, Tse Y-H, Ho S-L, Yan K-W, Lui W-M. Duodenal GIST metastasized to skull and orbit managed by surgery: a case report. *Asian J Surg* 2011; 34: 181–184
- <sup>7</sup> Woo D, Leong J, Waring D, Sharma A, Martin P. Orbital Gastrointestinal Stromal Tumor Metastasis. *Orbit* 2012; 31: 129–131
- <sup>8</sup> Roelofs KA, Medicott S, Henning J-W, Weis E. Gastrointestinal Stromal Tumor Metastasis to the Orbit. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2018; 34: e131–e133
- <sup>9</sup> Yu Y, Ji X, Li W, Wu C. Orbital metastasis from a gastrointestinal stromal tumor: A case report. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2019; 16: 100528

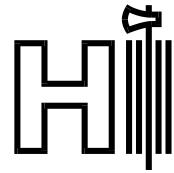
**Dr.med. Andreas Sommacal**

Leitender Arzt  
Neuro- und Ophthalmopathologie  
andreas.sommacal@kssg.ch  
Telefon 0041 71 494 21 03  
Fax 0041 71 494 28 94

**Institut für Pathologie**

**Kantonsspital St.Gallen**

CH-9007 St.Gallen



**KSSG**

**47. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)  
29.-30. November 2019 in Basel**

**Nr.**

**„Granulom“ des Oberlids**

**Anamnese**

Männlicher Patient, 28 Jahre alt, aus dem Fürstentum Liechtenstein.

**Klinik**

Tumor im rechten Oberlid nasal.  
Diagnose : Verdacht auf Granulom

Biopsie im Dezember 2018 in Privatpraxis im Fürstentum Liechtenstein.  
Vollständige chirurgische Tumorektomie via Exzision März 2019 in gleicher Privatpraxis.

**Makroskopische Beschreibung**

Spindelförmiges Hautexzizat von 7x4x3mm. Auf der Schnittfläche ein scharf begrenzter 3x2x2mm grosser weichelastischer, beiger Knoten. Minimaler Sicherheitsabstand zum Resektionsrand 0.5mm seitlich und 1mm basal sonst über 1mm.

**Mikroskopische Befunde**

Hautexzizat mit subepithelial im Corium gelegener 3x2x2mm grosser intravaskulärer, blutgefüllter Läsion, aufgebaut aus papillären Formationen mit hyalinisiertem Stroma, welche an Chorionzotten der Plazenta erinnern und von teils hyperplastischem Endothel bedeckt sind. Daneben partielle Thrombose des Blutgefässes.

Die lediglich leichte Hyperchromasie der Endothelzellen ohne Vergrösserung von Zellkernen, Nukleolen, Zellpleomorphie oder Mitosen weist auf eine am ehesten reaktive Alterationen der Endothelzellen hin. Kein Hinweis auf Malignität bei fehlendem Nachweis von atypischen Mitosen oder invasivem Wachstum durch die Gefässwand ins umgebende Gewebe. Exzision im Gesunden.

## **Diagnose**

Intravaskuläre Papilläre Endothelhyperplasie (sogenannter Masson Tumor)

## **Kommentar**

Es handelt sich um eine spezielle, hyperplastische Form der Organisation eines Gefäß-Thrombus.

Häufigkeit ca. 100 Fälle publiziert 1923 bis 1983, doppelt so viele 1984 bis 2019.

Erstbeschreibung 1923 als „Haemangioendotheliome végétant intravasculaire“ durch den französischen Pathologen Claude L. Pierre Masson (1880-1959, Ordinarius in Strassburg und Montreal; Erfinder der Masson Trichrom Färbung).

Viele weitere Bezeichnungen kamen in den folgenden Jahrzehnten für diese Läsion auf, wie „Papilläres Fibroendotheliom“, „Intravaskuläres Endotheliom“, „Papilläre Endothelproliferation“, „Papilläres Endotheliom“, „endovasculite proliférante trombopoietique“, „Intravenöse Atypische Vaskuläre Proliferation“, „Intravaskuläre Angiomatose“, „Masson’s vegetant intravascular hemangioendothelioma“, „Masson’s pseudoangiosarcoma“, „Intravaskuläre Endotheliale Hyperplasie“ oder einfach „Masson’s lesion“.

Bis 1976 Cleark und Enzinger die bis heute vorwiegend verwendete Bezeichnung „Intravaskuläre Papilläre Endothelhyperplasie“ einführen.

Die wichtigsten Differenzialdiagnosen sind Angiosarkom sowie Hämangiom und vaskuläre Malformation.

Fehlende Hinweise auf Malignität und kein Nachweis von Nekrosen, Mitosen, insbesondere atypischen Mitosen oder solide wachsenden Anteilen sprechen gegen ein Angiosarkom.

Das Fehlen von zahlreichen proliferierenden Blutgefäßen in der Umgebung der vorliegenden Läsion spricht gegen das Vorliegen eines Hämangioms oder einer vaskulären Malformation.

## **Literaturangaben**

Han JW ea.; Intravascular papillary endothelial hyperplasia (masson’s hemangioma) of the face, Arch Craniofac Surg 2019; 20(2): 109-111

Miettinen M ea.; Tumors of the Soft Tissues, AFIP Atlas of Tumor Pathology, American Registry of Pathology, Silver Spring, Maryland, 2014, 4<sup>th</sup> Series, Fasc 20; 309-310

Hashimoto H ea.; Intravascular endothelial hyperplasia. A clinicopathologic study of 91 cases. Am J Dermatopatho 1983; 5:539-546  
Amérigo J ea.; Intravascular endothelial hyperplasia in the skin and subcutaneous tissue. Virchows Arch A Pathol Anat Histol 1980; 387; 81-90

Kuo TT ea.; Masson’s „vegetant intravascular hemangioendothelioma“: a lesion often mistaken for angiosarcoma: study of seventeen cases located in the skin and soft tissues. Cancer 1976; 38; 1227-1236

Clearkin KP ea.; Intravascular endothelial hyperplasia. Arch Pathol Lab Med 1976; 100; 441-444

*Nicht erwähnt in WHO Classification of Tumours oder in Naumann’s Pathologie des Auges*



## **XXII. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP) in Basel: 29.-30.11.2019**

Daniela Aneta Starosta

Universitätsklinik Gießen  
Wilhelmstr.18, 35392 Gießen

Daniela.starosta@gmail.com

Fallnummer: O19.803  
Verteiltes Material: Histologischer Schnitt (HE)

### **Atypisch pigmentierter Tumor des Lidwinkels**

#### **Klinik:**

Eine 54-jährige, allgemein gesunde Patientin wurde uns von ihrem Augenarzt aufgrund eines schnell wachsenden Tumors am linken, medialen Unterlid mit Übergang in einen pigmentierten Bindehauttumor im Karunkelbereich zugewiesen. Die Patientin berichtete, dass ihr am linken Auge ein bräunlicher Fleck bereits seit 9 Monaten aufgefallen sei. Die Läsion habe an Grösse und Pigmentierung zugenommen. In der ophthalmologischen Untersuchung zeigte sich ein unterschiedlich pigmentierter, papillomatöser Tumor des medialen Lidwinkels, nasale Unterlidkante mit Einbezug des unteren Tränenpünktchens und der Karunkelregion, die übrige Conjunctiva bulbi und tarsi waren regelrecht. Die brechenden Medien und der Augenhintergrund waren beidseits altersentsprechend unauffällig. Der Visus betrug mit Korrektur am betroffenen linken Auge 0,8 (rechtes Auge 1.0). Der Augeninnendruck lag im Normbereich. Klinisch liess der Befundes an ein Melanom ausgehend von der Lidkante in die Karunkelregion oder an eine Metastase denken. Es erfolgte eine Probe-Biopsie, mit der Diagnose eines wenig differenzierten, nekrotisierenden Plattenepithelkarzinoms der Lidkantenregion. Bei der darauffolgenden Exzision des Tumors waren die Resektionsränder nicht im Gesunden, sodass eine erweiterte Nachresektion mit Entfernung der Karunkel, angrenzender Conjunctiva bulbi, des medialen Unterlides mit Einschluss des inferioren Canaliculus bis auf Höhe des Tränensackes und in der Tiefe bis in die anteriore Orbitaregion durchgeführt wurde. Die Resektion konnte allseits mit einem Sicherheitsabstand von mindestens 3 mm erfolgen, der mediale Lidwinkel wurde mittels Abdecken mit Amnionmembran sowie Rekonstruktion des Unterlides nach Hughes rekonstruiert. Die Wundheilung war unauffällig. Mit einer adjuvanten lokalen Mitomycin - Therapie wurde noch zugewartet.

#### **Pathologie:**

##### **Probepbiopsie**

Mikroskopische Beschreibung:

Lidkantenexzusat mit leichter Akantose und Hyperkeratose. Vom Epithel geht ein Tumor aus, welcher unterschiedlich grosse Nester von stark atypischen Keratinozyten in die Tiefe der Cutis bildet. Zentral zerfallen die Tumorzellen oft nekrotisch. Sie weisen ausgeprägte Kernatypien mit teils prominenten Nukleolen sowie atypische Mitosen auf. Dazwischen findet man stark pigmentierte, unauffällige Zellen. Immunhistochemisch lassen sich das Epithel- und die Tumorzellen gut mit CK 22 und EMA anfärben, negativ für Adipophilin, Ber-Ep4 und S100. Dazwischen lassen sich einige stark dendritische, unauffällige Melanozyten mit HMB 45 und Melan A darstellen. Der Proliferationsmarker mit MIB 1 ist stark positiv, über 50 %

##### **Diagnose der Probepbiopsie:**

Anteil eines wenig differenzierten nekrotisierenden Plattenepithelkarzinoms der Lidkantenregion.

Erste operative Entfernung (vorliegendes Präparat 019/803): nicht im Gesunden entfernt.

Makroskopische Beschreibung:

Annähernd dreieckiges braunes Hautexzizat des linken Unterlides: 13 x 6 x 6 mm. Exzentrisch in Richtung temporal ein unscharf, diffus begrenzter, brauner, knotig gebauter Bezirk mit einem maximalen Durchmesser von ca. 7 mm. Die minimalen Abstände zu den Resektionsrändern: nach temporal bis an den Resektionsrand, nach nasal: Ca. 7 mm, nach inferior-temporal: Bis an Resektionsrand und nach inferior-nasal: ca. 3 mm.

Mikroskopische Beschreibung:

Lidkantenexzizat mit Canaliculus: Vom Übergangsbereich ausgehender in Strängen und Nestern infiltrierender, epithelialer Tumor (wie Probebiopsie). Areale mit Tumorzellen, welche blass eosinophiles, feinvakuoliges Zytoplasma und vergrößerte pleomorphe Kerne aufweisen, einzelne atypische Mitosen. Umgebendes stromales Bindegewebe chronisch entzündlich infiltriert mit einzelnen Melanophagen. Tumor in der Tiefe im Gesunden entfernt, lateral reicht er an den Resektionsrand. Immunhistochemisch zeigten sich die gleichen Resultate wie bei der Probebiopsie, eine zusätzliche Untersuchung des Androgenrezeptors war negativ.

Die zweite operative Entfernung war im Gesunden

#### **Diagnose des Hauptpräparates:**

Klarzelliges, wenig differenziertes Plattenepithelkarzinom der Lidkante/Conj tarsi mit Übergang in die Karunkelregion links( pT4a).

#### **Diskussion:**

Das Plattenepithelkarzinom gilt als häufigster maligner Tumor der Konjunktiva mit einer Inzidenz von 1–2,8/100.000/Jahr. Betroffen sind überwiegend weiße, männliche Patienten um das 60. Lebensjahr. Es tritt hauptsächlich im Bereich des Limbus und der bulbären Konjunktiva der Lidspaltenregion auf. In 12–16% der invasiven Fälle wird eine orbitale Invasion – wie bei unserem Fall beginnend - beobachtet. Es hat eine Rezidivwahrscheinlichkeit von 24–50 %, die mit der Tumorgröße, Invasion der Schnittränder, Patientenalter und dem erhöhten Proliferationsindex steigt (2,7).

Differentialdiagnostisch muss bei malignen epithelialen, wenig differenzierten Tumoren der Lidränder ein Talgdrüsenkarzinom oder ein Basalzellkarzinom ausgeschlossen werden. Dabei spielt der histologische Aufbau und ergänzend die immunhistochemische Untersuchung eine entscheidende Rolle. In unserem Fall zeigten sich für ein Talgdrüsenkarzinom keine typische intraepitheliale pagetoide Ausbreitung und die Antikörper gegen Adipophilin und Androgenrezeptoren waren negativ. Zudem konnte mit Ber-Ep4 (negativ) und EMA (positiv) ein Basalzellkarzinom ausgeschlossen werden. Kleinere Herde mit zytoplasmatisch-vakuolisierten Tumorzellen lassen die Diagnose eines klarzelligen Plattenepithelkarzinoms als höchst wahrscheinliche beurteilen.

Immunhistochemisch zeigten neue Studien, dass die Adipophilin-Färbung bei der Beurteilung von wenig differenzierter Neoplasmen differentialdiagnostisch eine wichtige Rolle spielt, sie ist bei 90-100% aller Talgdrüsentumoren positiv (1). Zudem ist die Androgen Rezeptor-Färbung spezifisch in der Entdeckung von intrapithelialen, pagetoiden Ausbreitung der Talgdrüsenkarzinome (3)

In 90% der Talgdrüsenkarzinome lässt sich auch eine Färbung für das epitheliale Membranantigen (EMA) nachweisen, die bei den Basalzellkarzinomen negativ ist. Plattenepithelzellkarzinome sind ebenfalls positiv auf EMA-Färbung, was in unserem Fall auch gezeigt werden konnte.

Zusammenfassend zeigt unser Fall sowohl klinisch die differentialdiagnostische Vielfalt der papillomatösen, schnell wachsenden Lidkantentumore (Primärdiagnose V.a. ein Melanom), als auch histologisch und immunhistochemisch die Problematik bei entdifferenzierten malignen Neoplasien (5). Zu bedenken ist, dass neben solchen klarzelligen Tumoren wie Plattenepithelkarzinome, Hidradenokarzinome, trichofollikuläre Tumoren und klarzelligen Metastasen (Niere, Mamma) das Talgdrüsenkarzinom ausgeschlossen werden muss. Diese wohl seltene maligne Hautneoplasie (0,2–4,6%), die vorwiegend in der Kopf-Hals-Region auftritt, ist durch eine hohe Aggressivität, schnelles Wachstum, des Auftretens lokaler Rezidive und Fernmetastasen gekennzeichnet. Durch eine möglichst frühe Diagnose und adäquater Behandlung lässt sich die Mortalitätsrate deutlich senken (4,6)

## Literatur:

1. Ansai S, Arase S, Kawana S, Kimura T (2011) Immunohistochemical findings of sebaceous carcinoma and sebaceoma: retrieval of cytokeratin expression by a panel of anti-cytokeratin monoclonal antibodies. *J Dermatol* 38(10):951-95.
2. Beutel J, Sommer K, Gottschalk S, Neppert B, Geerling G (2006) Plattenepithelkarzinom der Bindehaut mit Orbitainvasion, *Der Ophthalmologe* 103:693–697
3. Jakobiec FA, Werdich X (2014) Androgen receptor identification in the diagnosis of eyelid sebaceous carcinomas. *Am J Ophthalmol* 157(3):687-696
4. U.Löw, C.S.L. Müller, E. Zemova, F.A. Flockerzi, B. Seitz (2019) Rezidivierende Lidtumoren unterschiedlicher Dignität, *Der Ophthalmologe* <https://doi.org/10.1007/s00347-019-0928-9>
5. Schmitz EJ, Herwig-Carl MC, Holz FG, Löffler KU (2017) Sebaceous gland carcinoma of the ocular adnexa-variability in clinical and histological appearance with analysis of immunohistochemical staining patterns. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 255:2277-2285.
6. Shields JA, Demirci H, Marr BP, Eagle RC, Shields CL (2005) Sebaceous carcinoma of the ocularregion: a review. *Surv Ophthalmol* 50(2):103-122.
7. Sun EC, Fears TR, Goedert JJ (1997) Epidemiology of squamous cell conjunctival cancer. *Cancer. Epidemiol Biomarkers Prev* 6:73-77.

## **47. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen**

**in Basel: 29.-30.11.2019**

Alexandra Steinemann  
Universitätsaugenklinik Basel  
Mittlere Str. 91  
4031 Basel  
alexandra.steinemann@usb.ch

Fallnummern O2019.726  
O2019.776

### **Der Herr der Ringe**

#### **Klinik:**

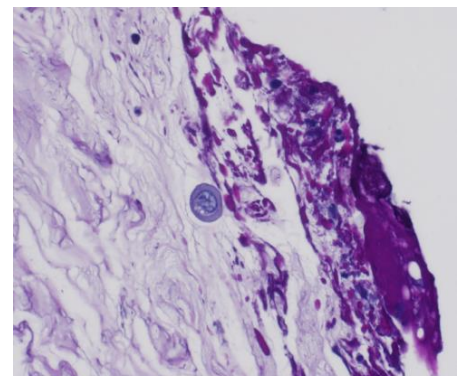
Ein 70-Jähriger Mann bemerkt Ende Juni dieses Jahres eine Sehverschlechterung am rechten Auge und stellte sich darauf erstmals bei einer niedergelassenen Augenärztin vor. In der ersten klinischen ophthalmologischen Untersuchung zeigte sich eine deutliche verminderte Hornhautsensibilität, ausgedehnte pseudodentritische Figur, infero-zentral limbusparallel wenig Punctata bei reizfreiem intraokulärem Befund. Bei V.a. Herpes simplex wurde mit Aciclovir Augensalbe begonnen.

Im Verlauf fand sich ein grossflächiges rinförmiges Hornhautulcus. Es erfolgte ein PCR-Abstrich der positiv auf Akanthamöben war. Trotz intensiver Therapie zeigte sich das Infiltrat grössenprogredient und der Patient wurde für eine Keratoplastik à chaud an die universitäre Augenklinik in Basel überwiesen. Bei uns erfolgte eine Abrasio und eine kleine Umstellung der lokalen Therapie. Diese beinhaltete Moxifloxacin, Propamidin-Isethionat 0.04%, Voriconazol, Chlorhexidin 0.02% und eine systemische Therapie mit Miltefosin (Impavido®) wurde begonnen. Unter der Therapie zeigten sich stabile Befunde und es erfolgte eine PKP. In der letzten Verlaufskontrolle fanden sich reizfreie Verhältnisse bei persistierendem Visus von Handbewegungen.

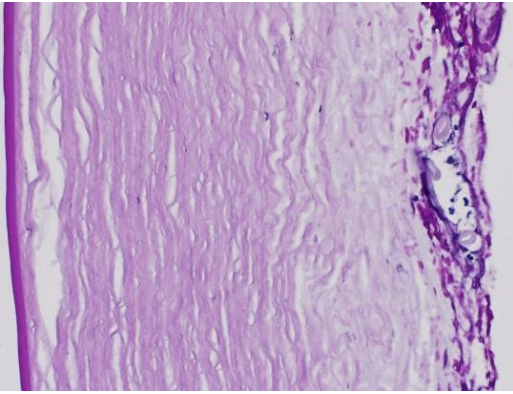
#### **Histopathologischer Befund:**

Histologisch liegt eine Probiopsie der Hornhaut vom 19.08.2019 und ein Hornhauttrepanat vom 03.09.2019 vor.

Probiopsie: Das kleine Biopsiestück aus der Hornhautoberfläche besteht aus kollagenen Fasern des Hornhautstromas, welches vom einigen neutrophilen Granulozyten, einzelne Lymphozyten und Histiocyten durchsetzt wird. Mittels Spezialfärbungen (PAS, D-PAS) lassen sich einige Akanthamöben-Zysten erkennen. Sie sind teilweise destruiert.



Hornhautresektat: In dem perforierendem kreisförmigen Hornhautresektat findet sich eine unterschiedlich dicke Hornhaut, die zentral stark bis etwa auf 2/3 verdünnt ist. Das Hornhautepithel ist nur noch auf einer Seite in der Peripherie als Rest erhalten und liegt dort mit verdickter epithelialen Basalmembran auf Resten der Bomann'schen Schicht. Ansonsten fehlt das gesamte Oberflächenepithel. Die vorderen Stromalamellen werden von wenigen neutrophilen Granulozyten sowie von Zellschutt durchsetzt. Stellenweise findet man parazentral Amöben mit dicken Membranen. Das übrige Hornhautstroma weist ein diffuses Ödem auf und ist stellenweise vernarbt. Die Descemet Membran erscheint leicht verdickt das Hornhautendothel ist vollständig zugrunde gegangen.



### **Diagnose:**

Im Verlauf fand sich eine typische Klinik mit cornealem Ringabszess bei positiven Konjunktivalabstrich auf Akanthamöben. Korrelierend dazu zeigte sich in der Histologie eine ausgeprägte ulzerierende Keratitis mit einzelnen Akanthamöben im Ulcusgrund (Keine Erreger am Trepanationsschnitttrand und in den posterioren Stromaanteilen) und in der davor durchgeführten konfokalen Mikroskopie vom 20.8.2019 Zystenstrukturen im vorderen Drittel der Cornea gut erkennbar bis 183 µm.

### **Kommentar:**

Die Akanthamöbenkeratitis ist rar und potentiell mit schwerwiegenden Folgen. In etwa 23% besteht eine zusätzliche virale, bakterielle oder mykotische Infektion. [1]

Die weltweit vorkommenden Acanthamoeba bezeichnen eine Gattung freilebender amöboider Einzeller und kommen in 2 Formen vor. Einerseits treten sie in einer vegetativen Form als Trophozoit (Größe von 25-40 µm) und andererseits in einer Dauerform als doppelwandige Zyste (Größe von 13-20 µm) auf. [2] Bereits Mikroverletzungen begünstigen eine Adhäsion von Trophozoiten an das Hornhautepithel. [3] Die Akanthamöben produzieren Metalloproteinasen und verschiedene Serin- und Zystein-Proteasen, die zytopathische Effekte verursachen und folglich zum Abbau der epithelialen Basalmembran und Stroma führen. So finden die Akanthamöben den Weg in tiefere Schichten. [4] In-vitro liess sich zeigen, dass Trophozoiten korneale Epithelzellen, Keratozyten und Endothelzellen abtöten können, was durch direkte Zytolyse, Phagozytose und Apoptose erfolgt. Bei der Infektion mit Akanthamöben wird das angeborene, sowie erworbene Immunsystem aktiviert. Dabei migrieren neutrophile Granulozyten und Makrophagen. [5] Dementsprechend liessen sich sowohl Neutrophile als auch Histiozyten nachweisen.

Klinische Symptome der Akanthamöbenkeratitis können eine gräuliche epitheliale Trübung, pseudodentritische Epitheliopathie, epitheliale Mikroerosionen oder Microzysten sein. Diese epithelialen Veränderungen treten bei 50% der Patienten innerhalb der ersten 2 Wochen auf. Die etwas eher spezifischen perineuralen Infiltrate, welche innerhalb des ersten Monats auftreten, sind gemäss Literatur bei 2.5-63% erkennbar. [1]

Bei Verdacht auf eine Akanthamöbenkeratitis muss immer ein diagnostischer Nachweis erfolgen. Dazu stehen uns zur Verfügung die Konfokalmikroskopie mit einer Sensitivität bis 90%, Abstrich mittels PCR 84-100%, mikrobiologische Kultur 0-77% und Histologie 31-65%. Histologisch bestehen verschiedene Analysemethoden unter anderem werden dazu PAS/D-PAS, Masson, Gram, Giemsa,

Grocott-Methenamin-Silber, oder Calcofluor-Weiss-Färbungen benützt. [1] Die histologische Identifizierung von Akanthamöben ist schwierig und biomchemische Methoden sind zeitaufwändig. So beschrieben Derda et al. eine neue experimentelle immunhistochemische Methode, bei der selektiv an *Trichoderma reesei* Cellulase der Zysten gebunden wird und keine Cross-reactivity zu den Pilzen erfolgte. [6] Weiter wurde durch Li et al. eine next-Generation Sequenzierung bei in Formalin fixierten mikrobiologisch besiedelter Cornea durchgeführt, welche unter anderem erfolgreich Akanthamöben erfasste. [7]

Die frühe Diagnosestellung und unmittelbare Therapie sind entscheidend für die Prognosen. Es gibt verschiedene Therapiemöglichkeiten. Bei einer Epithelabrasio wird einerseits mechanisch die Keimbelastung reduziert und andererseits kann die lokale Therapie besser penetrieren. [8] Zur lokalen Therapie stehen uns Propamidinisoethionat, Polyhexanid und Chlorhexidin gegen Zysten und Trophozoiten, sowie Azole und Neomycin gegen Trophozoiten zur Verfügung.

Vor etwas mehr als 10 Jahren kam die Idee auf, Miltefosine, welches bekannt ist für die Wirkung der Protozoen der Leishmanien, einzusetzen und es wurden wenige Fallberichte veröffentlicht, wo ein positiver Effekt gegen Akanthamöben gezeigt werden konnte. Bei unserem Fall fand sich unter der Therapie eine Stabilität, so dann eine perforierende Keratoplastik durchgeführt wurde. Weil die Akanthamöben häufig auch die periphere Hornhaut und den Limbus infiltrieren, ist mit Hilfe der Keratoplastik eine Elimination der Erreger nicht zu erreichen. Sollten im Exzidat noch vitale Akanthamöben in der Kultur nachgewiesen werden, ist eine Behandlung für weitere 6 Monate indiziert. [9]

In Anbetracht der vereinzelt Fälle von Miltefosin bei Akanthamöbenkeratitis in Kombination mit Diamidinen oder Biguaniden scheint es möglich, den Verlauf positiv zu beeinflussen und das Nebenwirkungsspektrum sollte aus der Erfahrung vom Einsatz bei Leishmaniose minimiert werden. Somit scheint sich durch Miltefosin eine neue Therapieoption zu eröffnen.

## Literatur:

1. Szentmary N, Daas L, Shi L et al. Acanthamoeba keratitis - Clinical signs, differential diagnosis and treatment. *J Curr Ophthalmol* 2019; 31: 16-23. doi:10.1016/j.joco.2018.09.008
2. Kot K, Lanocha-Arendarczyk NA, Kosik-Bogacka DI. Amoebas from the genus *Acanthamoeba* and their pathogenic properties. *Ann Parasitol* 2018; 64: 299-308. doi:10.17420/ap6404.164
3. van Klink F, Alizadeh H, He Y et al. The role of contact lenses, trauma, and Langerhans cells in a Chinese hamster model of *Acanthamoeba* keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34: 1937-1944
4. Clarke DW, Niederkorn JY. The pathophysiology of *Acanthamoeba* keratitis. *Trends Parasitol* 2006; 22: 175-180. doi:10.1016/j.pt.2006.02.004
5. Marciano-Cabral F, Cabral G. *Acanthamoeba* spp. as agents of disease in humans. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 273-307. doi:10.1128/cmr.16.2.273-307.2003
6. Derda M, Winiecka-Krusnell J, Linder MB et al. Labeled *Trichoderma reesei* cellulase as a marker for *Acanthamoeba* cyst wall cellulose in infected tissues. *Appl Environ Microbiol* 2009; 75: 6827-6830. doi:10.1128/AEM.01555-09
7. Li Z, Breitwieser FP, Lu J et al. Identifying Corneal Infections in Formalin-Fixed Specimens Using Next Generation Sequencing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59: 280-288. doi:10.1167/iovs.17-21617
8. Brooks JG, Jr., Coster DJ, Badenoch PR. *Acanthamoeba* keratitis. Resolution after epithelial debridement. *Cornea* 1994; 13: 186-189
9. Dart JK, Saw VP, Kilvington S. *Acanthamoeba* keratitis: diagnosis and treatment update 2009. *Am J Ophthalmol* 2009; 148: 487-499 e482. doi:10.1016/j.ajo.2009.06.009

## 47. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP) Basel, 29. und 30. November 2019

Prof. Dr. med. Daniela Süsskind  
Department für Augenheilkunde  
Elfriede-Aulhorn-Str. 7  
72076 Tübingen  
e-mail: [daniela.suesskind@med.uni-tuebingen.de](mailto:daniela.suesskind@med.uni-tuebingen.de)

Tagungsprogramm-Nr.

### Schmerzloser zweizeitiger beidseitiger Visusverlust

#### Vorgeschichte:

Im April 2019 stellte sich ein 45jähriger Patient notfallmäßig in unserer Klinik mit einer unklaren Visusminderung beidseits vor. Am rechten Auge sei vor etwa 3 Wochen eine schmerzlose Sehverschlechterung aufgetreten, eine Woche später dann auch am linken Auge. Er könne nur noch hell-dunkel erkennen. Davor habe er über mehrere Monate unter einer ausgeprägten Sicca-Symptomatik gelitten. Auch das Nachtsehvermögen sei seit November 2018 deutlich eingeschränkt gewesen. Er berichtete über eine Periode mit starkem Nachtschweiß zwischen Oktober 2018 und Januar 2019. Stattgehabte Operationen wurden verneint. Es bestand keine Dauermedikation. Dem Visusverlust seien keine systemischen Beschwerden vorausgegangen, insbesondere auch kein Infekt. Der Patient war früher als Landwirt tätig gewesen, ist aber bereits seit vielen Jahren arbeitslos. Er berichtete von einem langjährigen und persistierenden Alkoholabusus (ca. 12 Flaschen Hefeweizen/Tag) sowie einem ausgeprägten Nikotinabusus (2 Päckchen/Tag, seit sehr vielen Jahren). Der Visus war bei Erstvorstellung beidseits Lichtscheinwahrnehmung. Die Lider waren beidseits reizfrei. Die Bindehaut war rechts nur leicht injiziert. Am rechten Auge war die Hornhaut insgesamt trübe und schien verdünnt. Pigmentiertes Irisgewebe hatte sich teils an die Rückfläche der Hornhaut angelagert und ist auch durch die einschmelzende Hornhaut prolapiert. Am linken Auge war die Bindehaut kräftiger gerötet. Auch hier war die Hornhaut insgesamt eingetrübt. Im inferioren Bereich vermuteten wir eine Hornhautinfiltration. Im superioren Bereich war die Iris mit einem größeren Anteil durch die perforierte Hornhaut prolapiert. Ein weiterer Einblick war beidseits nicht gegeben. Sonographisch lag die Netzhaut an und es ergab sich kein Anhalt für eine ausgeprägte Glaskörperinfiltration. Wir nahmen den Patienten zur antibiotischen Abschirmung, diagnostischen Abklärung und operativen Versorgung stationär auf. Die Laboruntersuchungen und internistisch-rheumatologischen Untersuchungen ergaben keinen Anhalt für eine autoimmune oder infektiöse Erkrankung. In den Laboruntersuchungen fiel ein reduzierter Vitamin A Spiegel auf. Es wurde eine beidseitige Keratoplastik à chaud durchgeführt zur Stabilisierung und zum Erhalt des Auges.

#### Makroskopischer Befund:

LA B) Hornhautscheibchen von 9mm Durchmesser mit Trübungen und dunklen Verfärbungen im Randbereich. RA C) Deformiertes und stellenweise dunkelbraun verfärbtes Hornhautscheibchen, Ausmaße etwa 3x6mm.

#### Mikroskopischer Befund:

B) Hornhautanschnitt ohne Limbusanteile, Ordentliche seitliche Schnittkanten. In einer Hälfte weist das Explantat eine weitgehend unauffällige Morphologie auf, während in der anderen Hälfte erhebliche Veränderungen vorliegen. Hier fehlt das Epithel über einen längeren Abschnitt, peripher ist es vorhanden, aber unregelmäßig geschichtet und verdickt. Destruktion der Bowman-Schicht sowie vollständige Lyse

des Stroma, so dass es ganz offensichtlich zu einer Perforation gekommen ist. Im Bereich der Perforation mittelgradige rundzellige Entzündungsreaktion sowie deutliche Vermehrung der Keratozyten. Die Deszemetmembran scheint in die Perforation invaginiert (Deszemetozele). In der Peripherie ist destruiertes Irisgewebe mit der Hornhautrückfläche verbacken.

C) Es liegt hier keinerlei normale Hornhautarchitektur vor. An der Oberfläche zeigt sich ein mehrschichtiges Plattenepithel mit Zeichen der beginnenden Verhornung. Eine Bowman-Schicht ist nicht auszumachen. Das Stroma weist eine deutliche Keratozytenvermehrung, daneben eine Inkorporation von Pigmentzellen (Iris) sowie Fragmenten einer PAS-positiven Membran (vermutlich Deszemetmembran) auf. Kein Endothel. Insgesamt relativ blande Verhältnisse.

### **Diagnose: Beidseitige Keratomalazie bei Vitamin A Mangel (Xerophthalmie)**

#### **Diskussion:**

Eine beidseitige Keratomalazie mit der Gefahr der Perforation kann Folge unterschiedlicher systemischer Erkrankungen sein. Unter den Ursachen sind der Vitamin A Mangel und die periphere ulzerative Keratitis bei systemischer Autoimmunerkrankung zu nennen. Am häufigsten ist hier die rheumatoide Arthritis zugrundeliegend, aber auch eine Granulomatose mit Polyangiitis, die Polyarteriitis nodosa, rezidivierende Polychondritis und der systemische Lupus erythematodes können ursächliche Erkrankungen sein. Zu den Mechanismen, die in diesen Fällen zur Hornhauteinschmelzung führen, gehören Immunkomplexablagerungen in der peripheren Kornea, Verschlüsse der episkleralen und konjunktivalen Gefäße mit sekundärer Zytokinfreisetzung und Rekrutierung von Entzündungszellen, die Heraufregulation von Kollagenasen und die reduzierte Aktivität ihrer Inhibitoren.<sup>1</sup> Im früheren Stadium sieht man häufig eine halbmondförmige Ulzeration, die sich zirkulär oder zentral ausbreitet. Eine Limbitis, Episkleritis und Skleritis sind meistens erkennbar. Augenveränderungen, die auf einem Vitamin A Mangel beruhen, werden unter dem Begriff „Xerophthalmie“ zusammengefaßt. Vitamin A ist ein fettlösliches Vitamin, welches der Mensch über die Nahrung in Form des Retinyl-Esters (tierischen Ursprungs) oder des Provitamins  $\beta$ -Karotin (pflanzlichen Ursprungs) aufnehmen muss. Es wird im terminalen Ileum resorbiert und hauptsächlich in der Leber gespeichert. Vitamin A Mangel ist eine häufige Ursache für kindliche Erblindung weltweit. Über 124 Millionen Kinder sind von Vitamin A Mangel aufgrund von Mangelernährung betroffen, von diesen haben etwa 5 Millionen Kinder eine okuläre Manifestation.<sup>2</sup> In den entwickelten Ländern ist ein Vitamin A Mangel extrem selten und hier in der Regel durch Fehlernährung/Diäten oder im Rahmen einer Malabsorption bei Zöliakie, Pankreatitis oder nach ausgedehnter Darmchirurgie oder durch eine Lebererkrankung ausgelöst. Erstes klinisches Zeichen kann die Nachtblindheit sein, da Vitamin A als Vorstufe für die Bildung des Sehpigments für Stäbchen und Zapfen dient. Die Erkrankung kann dann fortschreiten zu konjunktivaler und kornealer Keratinisierung, kornealem Ulkus und Keratomalazie mit möglichem Augenverlust. Vitamin A ist wichtig für die RNA- und Glykoproteinsynthese in den konjunktivalen Epithelzellen und damit für die Erhaltung der Bindehaut und des Hornhautstromas.<sup>3</sup> Histologisch sieht man zunächst einen Verlust der Becherzellen und eine squamöse Metaplasie der Bindehaut, im weiteren Verlauf kommt es zu stromaler Nekrose und Ulzeration der Hornhaut. Auffällig ist, dass alle Veränderungen nur von einer diskreten Entzündung begleitet werden.<sup>4</sup> Bei unserem Patienten hat der langjährige Alkoholmißbrauch wahrscheinlich zu einer Mangelernährung mit konsekutivem Vitamin A Mangel geführt. Der Vitamin A Spiegel lag bei 0,6  $\mu\text{mol/l}$  (Referenzbereich 1,1 – 2,7  $\mu\text{mol/l}$ ). Es erfolgte eine begleitende Vitamin A Substitution zusätzlich zur Hornhautchirurgie.

#### **Literatur:**

1. Cao et al. Peripheral ulcerative keratitis associated with autoimmune disease: pathogenesis and treatment. *J Ophthalmol* 2017; 2017:7298026. doi: 10.1155/2017/7298026.
2. Rubino et al. Anterior segment findings in vitamin A deficiency: a case series. *Case Reports in Ophthalmological Medicine* 2015;
3. Collins CE, Koay P. Xerophthalmia because of dietary-induced vitamin A deficiency in a young Scottish man. *Cornea* 2010;29:828-829.
4. Smith RS, Farrell T, Bailey T. Keratomalacia. *Surv Ophthalmol* 1975;20:213-217.



**XLVII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen  
Basel, 29.- 30. November 2019**

***Eruption an der Iris***

*Frank Tost<sup>1</sup> und N. Waldburger<sup>2</sup>*

*Augenklinik<sup>1</sup> und Pathologisches Institut<sup>2</sup> der Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald*

**Vorgeschichte:**

Es stellte sich ein 67-jähriger Mann vor, nach dem er eine plötzliche Sehstörung am rechten Auge bemerkt hatte. Als Ursache des Visusverlustes wurde eine spontane Blutung in die Augenvorderkammer unter ASS festgestellt. Mit Resorption der Blutung kam es zum Wiederanstieg der Sehschärfe. Im Anschluss imponierte im Bereich der Regenbogenhaut ein bis dato nicht vorbeschriebener Iristumor. Die modale Bildgebung bestätigte lediglich den soliden Tumor, welcher ein exophytisches Wachstum an der Iris erkennen ließ. Bei Cataracta protracta wurde dem Patienten eine Kataraktoperation mit gleichzeitiger Exzision des Iristumors und Implantation eines künstlichen Irisdiaphragmas empfohlen. Damit erneute Vorderkammerblutungen sicher vermieden und die Dignität der Raumforderung histopathologisch geklärt werden konnte. Nachfolgende Allgemeinerkrankungen waren bekannt: koronare Gefäßkrankheit, Zustand nach Stentimplantation 2014, arterielle Hypertonie, Hypothyreose bei Zustand nach Thyreoiditis, Hyperlipoproteinämie, Bauchortenaneurysma. Die medikamentöse Therapie erfolgte dementsprechend mit ASS 100, antihypertensiver Vierfachtherapie und oraler Gabe von Lipidsenkern.

**Befund der klinischen Erstuntersuchung in unserer Ambulanz:**

Spaltlampenbiomikroskopischer Lokalbefund am rechten Auge:

Am vorderen Augenabschnitt imponierte bei 6 Uhr eine umschriebene bräunlich-orangefarbene, flache Pigmentierung der Regenbogenhaut. Der Kammerwinkel war nicht mit einbezogen. Lediglich ein zuführendes Gefäß zeigte sich bei 6 Uhr, was eher untypisch für die allgemein häufig zu beobachtenden Nävi der Regenbogenhaut ist. Eine irreguläre Beeinflussung der Pupille durch eine Verziehung des Pupillarsaumes lag nicht vor. Am Pupillarsaum zeigte sich eine knotig prominente pathologische Veränderung der Iris. In der Hochfrequenzsonografie konnte der Umfang der Raumforderung und deren solide Struktur dargestellt werden. Eine

retroiridale Ausdehnung oder Einbeziehung des Kammerwinkels konnte mittels dieser Bildgebung ausgeschlossen werden. Bei breiter klinischer Differentialdiagnose (angiomatöser Iristumor und Irisnävus, DD: Irismelanom) wurde im Ergebnis des Informationsgespräches zur Patientenaufklärung die exzisionale Biopsie im Rahmen einer Katarakt-Operation geplant.

### **Histopathologischer Untersuchungsbefund**

Die Raumforderung imponiert bei der histopathologischen Betrachtung einerseits durch große eindeutig vaskularisierte Anteile und andererseits durch Abschnitte mit spindeligen Zellen vor allem auf der Irisvorderfläche/Irisstroma. Im vaskularisierten Anteil waren Aggregationen von Erythrozyten in unterschiedlich großen Hohlräumen zu beobachten, welche endothelial ausgekleidet waren. Die kavernösen Anteile erwiesen sich als teilweise thrombosiert. In diesen Tumorabschnitten ist eine Expression von CD34 erkennbar. Es finden sich synzytiale Proliferationen der Endothelzellen mit und ohne Lumenbildung.

Im melanozytären Anteil des Tumors lassen Zellen eine Expression von Melan-A und HMB 45 erkennen. Die Ki-67-Proliferationsaktivität ist allerdings sehr gering und liegt unter 1%. Auch in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung finden sich in keinem der Stufenschnitte zytologische Atypien oder Hinweise auf eine mitotische Aktivität. Eine melanozytäre Proliferation war in diesen Abschnitten nicht feststellbar.

### **Abschließende Beurteilung und Diagnose:**

Eruptives Angiom der Regenbogenhaut und umschriebener Irisnävus

### **Epikritische Betrachtung:**

Hämangiome der Iris gelten als sehr seltene Befunde. Deshalb sollte beim Verdacht auf ein „Iris-Hämangiom“ vorrangig ein malignes Melanom zuverlässig ausgeschlossen werden. Insbesondere stark vaskularisierte Melanome der Iris können im Aussehen dem Iris-Hämangiom täuschend ähnlich sein. Auch bei der phänotypischen Erscheinung des präsentierten Krankheitsverlaufes war die Differentialdiagnose daher nicht allein durch die biomikroskopische Beurteilung an der Spaltlampe zu klären. Um einen malignen melanozytären Tumor - welcher vom Irisstroma ausgeht – auszuschließen, müssen morphologische Kriterien und immunhistochemische Routinemarkers hinzu gezogen werden. Anhand der zellulären morphologischen Parameter konnte ein infiltratives Wachstum z.B. in die Irismuskulatur ausgeschlossen werden. In der Melanomdiagnostik werden häufig die Antikörper HMB-45 und anti-S100 als immunhistochemische

Routinemarker eingesetzt, obwohl HMB-45 nur eine Sensitivität von 67 - 93% hat und anti-S100 nicht als spezifisch für ein Melanom gilt. Zu den alternativ einsetzbaren immunhistologischen Markern gehört Melan-A (MART1), das als wichtiger immunhistologischer Marker für Melanozyten und melanozytäre Tumoren zwischenzeitlich angesehen wird, weil er sensitiver als HMB45 sein soll. S. Reinke hat mittels immunhistologischer Untersuchungen an primären Melanomen und deren Metastasen das Verhalten verschiedener neuer monoklonaler Antikörper analysiert (siehe dort).

Im melanozytären Anteil des Tumors lassen Zellen eine Expression sowohl von HMB 45 als auch für Melan-A erkennen. Die Ki-67-Proliferationsaktivität erwies sich allerdings als sehr niedrig und in der Zellmorphologie fehlten Atypien und mitotische Aktivität. Klinische Befunde z.B. spaltlampenbiomikroskopisch keinerlei Hinweis auf ein infiltratives Wachstum, Fluoreszenzangiografie ohne darstellbares Tumorgefäßsystem und histopathomorphologische melanozytär-proliferative Tumorstruktur weisen daher gemeinsam auf eine benigne Raumforderung hin. Wahrscheinlich hat sich im zufälligen Zusammenhang mit den häufig anzutreffenden umschriebenen Irisnävi lokal ein eruptives Hämangiom der Regenbogenhaut manifestiert. Hämangiome an der Iris sind rar. Beim betroffenen Patienten ist von einer systemischen Gefäßerkrankung auszugehen (koronare Gefäßkrankheit, Hypertonus und Bauchortenaneurysma). Ob hierzu ein ätiopathogenetischer Zusammenhang besteht, kann allerdings nur vermutet werden. Im Bereich der Haut treten eruptive Angiome als gutartige Tumoren viel häufiger auf. Es handelt sich um aggregierte Gefäßerweiterungen, die vorrangig im höheren Lebensalter (>50 Jahre) auftreten. Eine familiäre Disposition ist bekannt. Kommt es zur Thrombosierung eruptiver Hämangiome der Haut ändert sich auch hier das Aussehen und die Tumore können ein entzündlich blau-schwarzes bis grau-blaues Kolorit annehmen.

#### **Literatur:**

Busam KJ, Chen YT, Old LJ et al: Expression of melan-A (MART1) in benign melanocytic nevi and primary cutaneous malignant melanoma. Am J Surg Pathol. 1998;22:976-982.

Busam KL, Iversen K, Coplan KA et al: Immunoreactivity for A103, an antibody to melanA (Mart-1), in adrenocortical and other steroid tumors. Am J Surg Pathol. 1998;22(1):57-63.

Gießler S, Tost F, Duncker G. Gefäßkonvolut der Iris. Der Ophthalmologe 1999;96:752-753

Hofbauer GF, Kamarashev J, Geertsen R et al: Melan-A/MART-1 immunoreactivity in formalin-fixed paraffin-embedded primary and metastatic melanoma: frequency and distribution. *Melanoma Res.* 1998;84:337-343.

Kaufmann O, Koch S, Burghardt J et al: Tyrosinase, melan-A and KBA62 as markers for the immunohistochemical identification of metastatic amelanotic melanomas on paraffin sections. *Mod Pathol.* 1998;11(8):740-746.

Baczako A et al. Gefäßtumoren. In Plötz SG (Hrsg.): Häufige Hauttumoren in der Praxis. SpringerNature 2019, Kap. 9: S. 53-59

Reinke S. Immunhistologische Untersuchungen an primären Melanomen und deren Metastasen mit SM5-1, einem neuen monoklonalen Antikörper. Diss. 2004, Charité Universitätsmedizin Berlin

Singh AD, Damato BE et al. *Essentials of Ophthalmic Oncology* 1st Edition. Slack incorporated 2009

Tazzari M et al. (2015) Melan-A/MART-1 immunity in a EWS-ATF1 translocated clear cell sarcoma patient treated with sunitinib: a case report. *BMC Cancer* 15:58.

**Korrespondenzadresse:**

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

*Tel. 03834 – 865923*

*Fax 03834 - 865950*

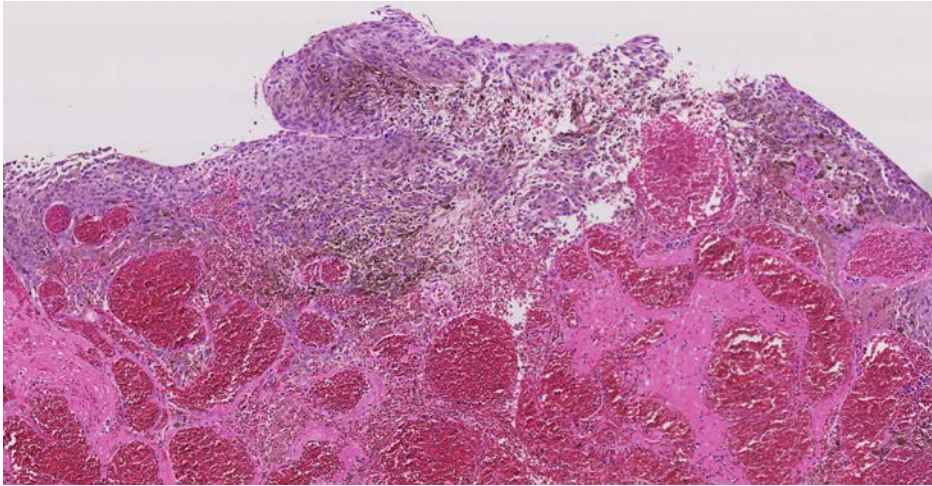
*E-Mail: [tost@uni-greifswald.de](mailto:tost@uni-greifswald.de)*



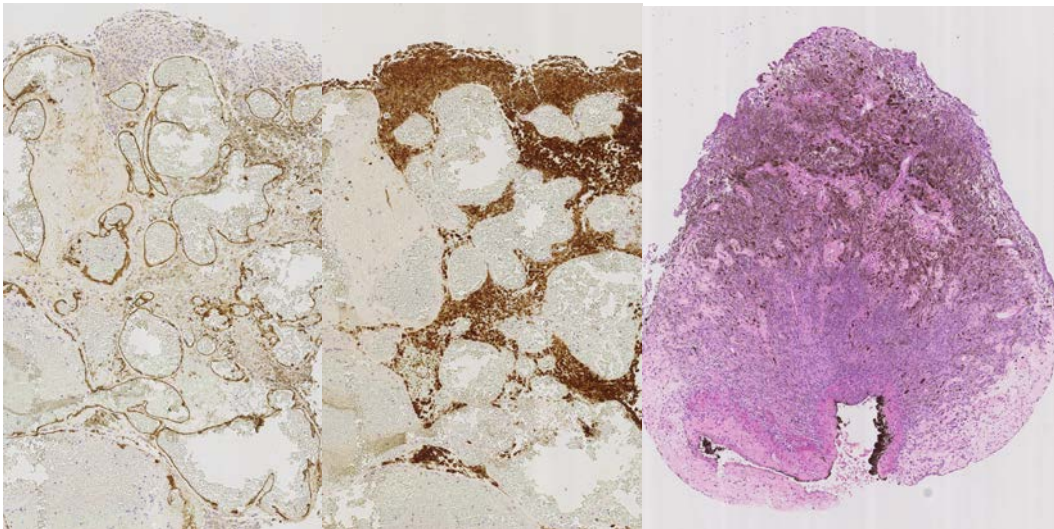
**Abb. 1:** Spaltlampenbefund des Iristumors. Bei 6 Uhr vermehrt gefülltes Blutgefäß, umschriebener flacher Irisnävus, Richtung Pupillarsaum noduläre Neubildung mit rötlich-bräunlich erscheinendem Kolorit.



**Abb. 2:** Solide Struktur des Iristumors in der Hochfrequenzsonografie.



**Abb. 3:** Stark vaskularisierte Anteile und andererseits spindelige Naevuszellen vor allem auf der Irisvorderfläche/Irisstroma, kapilläre und kavernöse Anteile teilweise thrombosiert.



**Abb. 4:** Expressionsmuster für CD34 und Melan-A, melanozytärer Tumoranteil

## XLVII. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen

Ort und Datum: Basel, 29 und 30 November 2019

Name : Robert M. Verdijk  
Erasmus MC Universität Medizinisches Zentrum Rotterdam/  
Rotterdam Augenklinik/ Leiden Universität Medizinisches Zentrum  
Abt. Pathologie, Sektion Ophthalmopathologie  
Postfach 2040  
3000CA, Rotterdam  
Niederlande  
e-mail: r.verdijk@erasmusmc.nl  
Histologie-Nr: (H18-19202) 1 H&E Schnitt

### Ganglioneurom der Aderhaut und Neurofibromatose Typ I (NF1).

**Klinik :** Eine 4 jährige Knabe ist seit Geburt bekannt mit NF1. Es gab ein kongenitaler Glaukom des rechten Auge resistent für medikamentöse Therapie und Chirurgie. Der Visus des rechten Auge ist schon verloren. Die Vorstellung in die Augenklinik der Expertisezentrum Neurofibromatose erfolgte bei Schmerzen am rechten Auge von Glaukom und massive Gewebewucherungen mit rechtseitige Gesichtsdeformation. Wegen diese beschwerden und Sehverlust erfolgte die Exenteration der rechten Orbita.

**Makroskopischer Befund :** Der Bulbus ist deformiert und misst 25x25x7 mm. Die Hornhaut ist getrübt und deformiert. Makroskopisch keine intra-okulare Tumor. Das Gewebe der Orbitatumor ist Weiß durchscheinend in Streifen, etwa 45 cc.

**Mikroskopischer Befund :** Die Aderhaut und das Ciliarkörper sind verdickt und infiltriert von spindelförmigen und rundlichen Zellen mit das Aspekt von Ganglionzellen. Es gibt verschiedene Strukturen, die taktilen Körpern ähneln. Den orbitatumor besteht aus zahlreichen Nervenbündeln von unregelmäßiger Konfiguration eingeschlossen in einer Matrix, die verschiedene Mengen von spindelförmigen Zellen, gewellten welligen Fasern, Mucinen und Gewebsbasophilen enthält.

**Diagnosen :** Ganglioneurom der Aderhaut und Plexiform Neurofibrom des Orbitas

**Kommentar :** Augenbeschwerden bei NF1 umfassen Gliom des Sehnervs, Meningeom des Sehnervs, Neurofibrom der Orbita, Defekte in den Knochen der Orbita und Glaucom. Ganglioneurom der Aderhaut is ein seltener Tumor und ist häufig assoziiert mit NF1.(Kinori, Hodgson et al. 2018) Histopathologische Diagnose einer Plexiform Neurofibrom ist pathognomonisch für die Diagnose NF1.

Der differenzial Diagnose von Nervenscheidetumoren umfasst Schwannomen, Perineuriomen, hybride Tumoren und Maligne Periphere Nervenscheidetumoren (MPNST). Im besondert plexiforme Schwannomen sind relevant da sie eher assoziiert sind zu NF2.(Castellanos, Plana et al. 2018) Plexiforme Schwannomen farben eindeutig positiv mit S100 weil sie aus lauter Schwannzellen gebildet sind. Neurofibromen sind gebildet aus ein misch von Fibroblasten und Schwannzellen und farben nur teilweise positiv. Perineuriomen farben positiv mit EMA und Glut1 und negativ mit S100.

NF1 Patienten laufen ein erhöhten Risiko maligner Tumoren (13% Risiko für MPNST).(Cnossen, Goede-Bolder et al. 1998) Die unterschied mit Benigne Periphere Nervenscheidetumoren is basiert auf die Kombination erhöhten Zellularität + Atypie +

Mitosen.(Verdijk, den Bakker et al. 2010) MPNST färben meistens nur spärlich positiv mit S100.(Verdijk, den Bakker et al. 2010) Molekulare Untersuchungen in den letzten Jahren haben verschiedene Mutationen geprüft die die maligne Transformation induzieren können.(Dubink, Bakels et al. 2014) *CDKN2A* Mutationen sind assoziiert mit atypischen Neurofibromen.(Miettinen, Antonescu et al. 2017)*TP53* und *SUZ12/EED* Mutationen sind häufig in MPNST.(Verdijk, den Bakker et al. 2010, Amirnasr, Verdijk et al. 2017) *SUZ12/EED* Mutationen resultieren in Verlust von H3K27Me3 trimethyliertes Histon Protein.(Cleven, Sanna et al. 2016) Immunohistochemische Färbung mit H3K27Me3 spezifische Antikörper sind eine gute Alternative statt molekulare Untersuchungen.(Cleven, Sanna et al. 2016, Schaefer, Fletcher et al. 2016)

## Literatur

- Amirnasr, A., R. M. Verdijk, P. F. van Kuijk, W. Taal, S. Sleijfer and E. A. C. Wiemer (2017). "Expression and inhibition of BRD4, EZH2 and TOP2A in neurofibromas and malignant peripheral nerve sheath tumors." *PLoS One* **12**(8): e0183155.
- Castellanos, E., A. Plana, C. Carrato, M. Carrio, I. Rosas, E. Amilibia, F. Roca-Ribas, C. Hostalot, A. Castillo, A. Ros, A. Quer, J. L. Becerra, H. Salvador, C. Lazaro, I. Blanco, E. Serra and I. Bielsa (2018). "Early Genetic Diagnosis of Neurofibromatosis Type 2 From Skin Plaque Plexiform Schwannomas in Childhood." *JAMA Dermatol* **154**(3): 341-346.
- Cleven, A. H., G. A. Sanna, I. Briaire-de Bruijn, D. R. Ingram, M. van de Rijn, B. P. Rubin, M. W. de Vries, K. L. Watson, K. E. Torres, W. L. Wang, S. G. van Duinen, P. C. Hogendoorn, A. J. Lazar and J. V. Bovee (2016). "Loss of H3K27 tri-methylation is a diagnostic marker for malignant peripheral nerve sheath tumors and an indicator for an inferior survival." *Mod Pathol* **29**(6): 582-590.
- Cnossen, M. H., A. Goede-Bolder, K. M. van den Broek, C. M. Waasdorp, A. P. Oranje, H. Stroink, H. J. Simonsz, A. M. van den Ouweland, D. J. Halley and M. F. Niermeijer (1998). "A prospective 10 year follow up study of patients with neurofibromatosis type 1." *Arch Dis Child* **78**(5): 408-412.
- Dubink, H. J., H. Bakels, E. Post, E. C. Zwarthoff and R. M. Verdijk (2014). "TERT promoter mutations and BRAF mutations are rare in sporadic, and TERT promoter mutations are absent in NF1-related malignant peripheral nerve sheath tumors." *J Neurooncol*.
- Kinori, M., N. Hodgson and J. L. Zeid (2018). "Ophthalmic manifestations in neurofibromatosis type 1." *Surv Ophthalmol* **63**(4): 518-533.
- Miettinen, M. M., C. R. Antonescu, C. D. M. Fletcher, A. Kim, A. J. Lazar, M. M. Quezado, K. M. Reilly, A. Stemmer-Rachamimov, D. R. Stewart, D. Viskochil, B. Widemann and A. Perry (2017). "Histopathologic evaluation of atypical neurofibromatous tumors and their transformation into malignant peripheral nerve sheath tumor in patients with neurofibromatosis 1-a consensus overview." *Hum Pathol* **67**: 1-10.
- Schaefer, I. M., C. D. Fletcher and J. L. Hornick (2016). "Loss of H3K27 trimethylation distinguishes malignant peripheral nerve sheath tumors from histologic mimics." *Mod Pathol* **29**(1): 4-13.
- Verdijk, R. M., M. A. den Bakker, H. J. Dubink, W. C. Hop, W. N. Dinjens and J. M. Kros (2010). "TP53 mutation analysis of malignant peripheral nerve sheath tumors." *J Neuropathol Exp Neurol* **69**(1): 16-26.



## XLVII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen in Basel/Schweiz, 29. November 2019

Helena Wagner  
Klinik für Augenheilkunde,  
Universitätsklinikum Freiburg  
Killianstrasse 5, 79106 Freiburg  
Tel. 0761-270-40010, Fax: 0761-270-40750  
helena.wagner@uniklinik-freiburg.de

Digitale Scans der Schnitte: [www.pathofro.de](http://www.pathofro.de)  
Benutzername: dop2019  
Passwort: dop2019  
Ordner Wagner

### Tumoröse Gewebsproliferation nach Simbrinza®- und subkonjunktivaler Interferon- $\alpha$ 2B-Therapie nach Carcinoma in situ der Bindehaut

#### Vorgeschichte

Der 80-jährige Patient erhielt wegen einer ausgedehnten CIN Grad III, die zwei Wochen nach einer Ektropiumoperation diagnostiziert wurde, eine Interferon- $\alpha$ 2B-Behandlung (subkonjunktival und topisch) am linken Auge mit gutem Tumorrückgang. Aufgrund eines unilateral erstmalig erhöhten Augeninnendrucks auf 30 mmHg wurde Simbrinza zweimal täglich verordnet, nachdem erst von Combigan® (Timolol und Brimonidin), dann Clonidin den Augendruck nur unzureichend senkte. Drei Monate später zeigte sich eine ausgeprägte diffuse tumoröse Gewebsproliferation der bulbären Bindehaut des linken Auges.

An Vorerkrankungen waren bei dem Patienten war bisher nur eine arterielle Hypertonie bekannt. Bei der Erstvorstellung in unserer Klinik zeigte sich ein Visus von 0,8 rechts sowie 0,5 links. Zur Abklärung eines möglichen CIN-Rezidivs am linken Auge erfolgten darauf hin Biopsien in allen Quadranten der bulbären Bindehaut (I-IV), sowie im Karunkelbereich (V) und am lateral Unter-(VI) und Oberlid (VII).

#### Histologischer Befund

Histologienummer 190420

#### Makroskopischer Befund:

Es zeigen sich multiple (I-VII) bräunliche Gewebstücke. Drei Gewebstücke (I, II und IV) sind winzig, vier (III, V, VI, VII) haben die Größe eines Stecknadelkopfes.

#### Mikroskopischer Befund:

Es zeigt eine ausgeprägte granulomatöse Entzündung mit Epitheloidzellen, einzelnen Riesenzellen, Lymphozyten und Plasmazellen mit normalem Bindehautepithel und lymphatischer Hyperplasie (V). Eine lymphatische Neoplasie wurde mittels Immunhistochemie und molekulargenetischer Untersuchungen ausgeschlossen.

#### Histologische Diagnose

Granulomatöse Konjunktivitis mit lymphatischer Hyperplasie

#### Diskussion

Folgende okuläre Nebenwirkungen sind bei den in unserem Fall angewandten Therapien bekannt:

- Interferon- $\alpha$ 2B-AT: Keratopathia punctata et marginalis, selten epitheliale korneale Mikrozysten [1,2]
- Ciclosporin: Brennen, Schmerzen [3]
- Benzalkoniumchlorid: Bindehauthyperämie, trockenes Auge, Trabekulitis, Degeneration des Trabekelmaschenwerkes [4]

- Brinzolamid: Fallbericht einer Brinzolamid-induzierten folliculären Konjunktivitis [5], Juckreiz, Schmerzen, konjunktivale Hyperämie
- Brimonidin: anteriore Uveitis, Keratitis und granulomatöse Konjunktivitis in Kombination mit Uveitis [6,7], Juckreiz, Schmerzen, konjunktivale Hyperämie, allergische Konjunktivitis

Zurück zum Verlauf des Patienten:

Bei Verdacht auf granulomatöse Konjunktivitis aufgrund von Brimonidin setzten wir die Therapie mit Simbrinza® ab. Vorübergehend wurde die Therapie durch Acetazolamid p.o. 3x 125 mg/d überbrückt, danach bei schlechter Verträglichkeit durch Cosopt-S® (Kombination aus Dorzolamid und Timolol). Die Therapie mit Interferon- $\alpha$ 2B- und Ikervis® (Ciclosporin 1mg/ml) wurde unverändert fortgesetzt. Bereits drei Wochen nach Absetzen zeigte sich bereits eine deutliche Abnahme der Konjunktivitis.

Im vorliegenden Fall ist mit überwiegender Wahrscheinlichkeit Brimonidin der Auslöser für die granulomatöse Entzündung der Bindehaut. Beim Auftreten von Bindehauttumoren bei Patienten die unter einer Brimoniditherapie stehen, sollte differentialdiagnostisch an ein Maskeradesyndrom gedacht werden, bei dem eine granulomatöse Konjunktivitis eine Neoplasie vortäuscht.

## Literatur

- <sup>1</sup> Kim HJ, Shields CL, Shah SU, Kaliki S, Lally SE. Giant Ocular Surface Squamous Neoplasia Managed with Interferon Alpha-2b as Immunotherapy or Immunoreduction. *Ophthalmology* 2012; 119: 938–944
- <sup>2</sup> Shah SU, Kaliki S, Kim HJ, Lally SE, Shields JA, Shields CL. Topical Interferon Alfa-2b for Management of Ocular Surface Squamous Neoplasia in 23 Cases: Outcomes Based on American Joint Committee on Cancer Classification. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 159–164
- <sup>3</sup> Hoy SM. Ciclosporin Ophthalmic Emulsion 0.1%: A Review in Severe Dry Eye Disease. *Drugs* 2017; 77: 1909–1916
- <sup>4</sup> Rasmussen CA, Kaufman PL, Kiland JA. Benzalkonium Chloride and Glaucoma. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 2013; 30: 163–169
- <sup>5</sup> Young JW, Clements JL, Morrison JC, Takusagawa HL. Brinzolamide-induced Follicular Conjunctivitis. *Journal of Glaucoma* 2018; 27: e183
- <sup>6</sup> Nguyen EV, Azar D, Papalkar D, McCluskey P. Brimonidine-induced Anterior Uveitis and Conjunctivitis: Clinical and Histologic Features. *Journal of Glaucoma* 2008; 17: 40
- <sup>7</sup> Beltz J, Zamir E. Brimonidine Induced Anterior Uveitis. *Ocular Immunology and Inflammation* 2016; 24: 128–133

## 47. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP) in Basel 2019

Nicolas Philipp WALDMANN  
Universitäts-Augenklinik Basel  
Mittlere Strasse 91  
4056 Basel  
NicolasPhilipp.Waldmann@usb.ch

Verteiltes Material  
- Präparat O2019.944

### Unklare intraokulare Raumforderung mit aufgehobener Vorderkammer

#### Fallvignette

Die notfallmässige Überweisung des 55-jährigen Patienten erfolgte mit Verdacht auf «Apexsyndrom» links und seit zwei Wochen bemerkter Sehverschlechterung am betroffenen Auge. In der klinischen Untersuchung zeigte sich eine aufgehobene Vorderkammer, eine ausgeprägte Chemose mit gestauten Bindehautgefässen, keine Sehfunktion und Druckdekompensation mit 50mmHg. Sonographisch wie auch in der MRI-Untersuchung fiel eine intraokulare Raumforderung auf mit Verdacht auf ein uveales Melanom und differentialdiagnostisch kam auch eine choroidale Blutung in Frage. In den weiteren Untersuchungen zeigte sich in der Oberbauchsonographie eine Metastasen-suspekte Läsion der Leber mit einem Durchmesser von zirka 1cm. Aufgrund des dekompensierten Druckes und bei fehlender Sehfunktion erfolgte die Enukleation.

#### Histologie

##### *Präparat O2019.944*

Makroskopie: Bulbus (26.5x26x26mm) mit Sehnerv-Anteil. Von aussen ist temporal-posterior hinter dem Ansatz des Muskulus lateralis eine 9x10mm grosse Verdünnung der Sklera mit durchschimmerndem braun-schwarzen Herd sichtbar. Nach der Bulbuskalottierung sieht man einen fast 2/3 der Bulbusinneren ausfüllenden schwarzbraunen Tumor sowie eine komplette, trichterförmige Amotio.

Mikroskopie: Das Tumorgewebe zerstört die Aderhaut und zeigt sich grossflächig nekrotisch mit nur stellenweise erkennbaren Tumorzellen. Diese zeigen eine starke Pigmentierung, sind epitheloidzellig und weisen mittelgrosse bis grosse atypische Kerne auf. Dazwischen finden sich stark erweiterte Blutgefässe sowie frische Einblutungen ins Tumorgewebe. Über der Tumoroberfläche sind Reste der Netzhaut erkennbar, die von einzelnen Tumorzellen infiltriert werden. Bei der Irisrückfläche sowie über den Ziliarzotten lassen sich multiple stark pigmentierte Tumorzellen erkennen sowie vereinzelt auf der anterioren Irisfläche und im Trabekelmaschenwerk.

Der Tumor ist breit in die inneren Skleraschichten eingebrochen und an einer Stelle breitet er sich über ein Emissarium bis in äussere Drittel aus. Im Tumorbereich ist die Sklera/Episklera chronisch-entzündlich vorwiegend lymphozytär infiltriert.

Immunhistochemisch zeigten sich die Tumorzellen stark positiv für die Melanozytenmarker HMB 45, Melan A und SOX 10 und wiesen eine hohe Proliferation (MIB1) auf.

##### Leberbiopsie

Mikroskopie: Infiltration der Leber mit epitheloidzelligen Tumorzellen mit mittelgrossen bis grossen atypischen Kernen. Keine nekrotischen Areale.

BAP1: Negativ

PD-L1 (SP263): Tumorzellen zu 5% positiv.

Tumor-assoziierte Immunzellen: positiv (1%)

Molekularpathologische Untersuchung: Gensequenzierung mit Oncomine Comprehensive Panel Version 3

GNAQ (p.Q209P) (67%) im Exon 5, Pathogen

AXL (p.R491T) (28%) im Exon 12, Bewertung nicht bekannt

NF2 (p.E463K) (47%) im Exon 13,

Diagnose: Metastasiertes uveales Melanom (pT4b, N0,M1), Ursprungsgewebe nicht sicher eruierbar (Aderhaut, Ziliarkörper)

## Diskussion

Die uvealen Melanome machen ungefähr 5% der primären Melanome aus, wobei weisse Menschen am häufigsten betroffen sind mit einem Anteil von 65% aller rapportierten Fälle (12% der Weltbevölkerung). Das durchschnittliche Alter bei Diagnose ist bei Caucasiern 60-64 Jahre. 85% der uvealen Melanome entstehen in der Choroidea wieviel im ZK 10%. Die meisten Fälle entwickeln sich de novo, andere können aus Melanozyten aus uvealen Nävi oder aus Melanozyten bei kongenitaler oder oculodermaler Melanozytose entstehen (letztere beide mit einem Lebenszeitrisiko von 1:400). Risikofaktoren sind helle Hautpigmentierung, blondes oder rotes Haar, helle Iris, dysplastisches Nävus-Syndrom und ein BAP1 Tumorprädispositionssyndrom. Mögliche Symptome sind Photopsien, Floaters, Visusverlust und bei grossen Tumoren Schmerzen, Rötung und Glaukom. Aderhautmelanome sind in 55% pigmentiert, in 15% nicht pigmentiert und in 30% gemischt sowie meist kuppelförmig (75%). Choroidale Melanome sind positiv für HMB45, S100 Protein, Melan-A, MITF, Tyrosinase und SOX10. Mit MIB1 Färbung für Ki-67, einem nukleären Proliferationsmarker, kann man die Mitoseaktivität quantifizieren. Von prognostischem Wert ist die Immunfärbung für das BAP1 Protein, denn dessen Fehlen ist stark mit einer erhöhten Metastaserate assoziiert. Für das uveale Melanom wurden zwei wiederkehrende typische G protein driver Mutationen (GNAQ und GNA11, u.a. involviert in Tumorsuppression) identifiziert. Diese scheinen relativ früh im Entstehungsprozess aufzutreten. Die Monosomie 3 ist ein Risikofaktor für eine Metastasierung, da das BAP1-Gen auf dem Chromosom 3 lokalisiert ist und u.a. eine zellzyklus-kontrollierende Funktion hat. In 80% der metastasierten uvealen Melanome findet sich bei Monosomie 3 eine BAP1 inaktivierende Mutation. Weitere spezifische Mutationen für das uveale Melanom sind EIF1AX und SF3B1, welche mit einem tiefen resp. intermediärem Metastasierungsrisiko einhergehen.

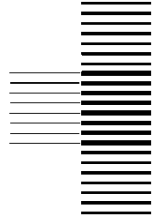
Bei unserem Patienten besteht ein metastasiertes Aderhautmelanom, welcher in der Gensequenzierung für GNAQ positiv ist, mit einem Ableger in der Leber, welcher immunhistochemisch BAP1 negativ ist. Das mediane Überleben wird in diesem Fall mit 4-17 Monaten angegeben abhängig vom Stadium der Metastasen. Das interdisziplinäre Tumorboard entschied die Lebermetastase zu reseziieren. Obschon Studien ein längeres Progressions-freies Überleben zeigen konnten, wurde auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet, da deren zu erwartender Effekt zu gering ist. Beim metastasierten kutanen Melanom wurden in letzter Zeit mittels Immuntherapie grosse Fortschritte hinsichtlich des Gesamtüberlebens gemacht. Dies lässt sich leider nicht auf die uvealen Melanome übertragen, da diese im Gegensatz zum kutanen Melanom eine tiefe Mutationslast haben. Eine Studie mit Ipilimumab zeigte dementsprechend nur eine sehr limitierte klinische Aktivität bei metastasiertem uvealen Melanom.

## Quellen

1. WHO Classification of Tumours, Volume 12 Chapter Tumours of the iris, ciliary body and choroid, S. 87-92; Grossniklaus HE, Eberhart CG, Kivelä TT
2. A randomized phase II trial of gemcitabine plus treosulfan versus treosulfan alone in patients with metastatic uveal melanoma. Schmitt et al. Ann Oncol. 2006;17(12):1826
3. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma, Larkin J et al. October 2019, New England Journal of Medicine 381:1535-1546; DOI: 10.1056
4. Phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated and treatment-naïve patients with metastatic uveal melanoma. Zimmer L et al. PLoS One. 2015;10(3):e0118564. Epub 2015 Mar 11.

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

Universitätsklinikum  
Erlangen



**47. Jahrestagung der  
Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)  
Basel, 29.-30. November 2019**

Julia Weller

Ophthalmopathologie-Nr. 52761

**Gelbe kugelige Ablagerungen im Hornhauttransplantat eines blinden Auges**

**Anamnese**

Ein 60-jähriger iranischer Patient stellte sich aufgrund eines schmerzhaften blinden linken Auges mit der Frage nach Enukleation vor. Ein nicht näher eruierbares Trauma habe sich vor 30 Jahren ereignet. In der Folge seien zwei perforierende Keratoplastiken vor 13 Jahren im Abstand von 3 Monaten sowie eine Phakoemulsifikation mit IOL-Implantation extern erfolgt. Der Patient wünschte aufgrund starker Schmerzen die Enukleation des amaurotischen Auges.

**Klinische Befunde**

Am betroffenen linken Auge bestand bei Erstvorstellung eine Amaurose (nulla lux) sowie ein Intraokularer Druck von 46 mmHg. Es zeigten sich im Bereich des Hornhauttransplantats dichte stromale Narben sowie kugelige, gelbe, öltropfen-artige Ablagerungen im oberen Stroma mit diffuser Verteilung im Transplantat. Zudem waren Vaskularisationen zu sehen, die bis ins Transplantat reichten. Die Vorderkammer erschien weitgehend aufgehoben, der Funduseinblick war nicht gegeben. Im Bereich der nasalen Sklera imponierte ein kleines Staphylom.

Am rechten Auge war der Visus aufgrund einer Katarakt auf 0,6 reduziert. Die Hornhaut stellte sich unauffällig dar.



**Verlauf**

Es erfolgte die komplikationslose Durchführung der Enukleation des linken Auges mit Einsetzen eines Orbitaimplantats.

### **Makroskopischer Befund:**

Bulbus mit einem Durchmesser von 25 x 24 x 24 mm, Hornhautdurchmesser: 12,5 x 13 mm, Optikuslänge: 5 mm, schräg abgesetzt. Die Durchleuchbarkeit ist gut, im Bereich des Staphyloms erhöht. Getrübe Hornhaut, Skleraverdünnung, tiefe Optikusexkavation.  
Färbung: PAS

### **Mikroskopischer Befund**

Lichtmikroskopisch (PAS-Färbung) imponieren im Bereich des oberen Hornhautstromas basophile, runde, diffus verteilte Strukturen. Die Bowman-Lamelle ist z.T. unterbrochen und es finden sich Vaskularisationen im Stroma. Im der Tiefe zeigt sich eine PAS-positive Membran, passend zur Descemet-Membran des Hornhauttransplantats. Angrenzend sind Kollagenlamellen zu sehen, die am ehesten dem Empfängerstroma entsprechen.

Es liegt eine komplette Athalamie sowie ein Soemmering-Nachstar vor. Im Hinterabschnitt zeigt sich eine zum Teil ausgeprägte Skleraverdünnung, eine Atrophie der inneren Netzhautschichten (insbesondere der Ganglienzellschicht), eine tiefe Papillenexkavation und eine fibrös-gliöse Optikusatrophie.

### **Histopathologische Diagnose**

E nukleierter Bulbus mit ausgeprägter **sekundärer sphäroidaler Degeneration** im perforierenden Hornhauttransplantat eines amaurotischen Auges, desweiteren Sklerastaphylom, Athalamie und Optikusatrophie.

### **Diskussion**

Die sphäroidale Degeneration ist unter einer Vielzahl von Namen bekannt, unter anderem *Climatic droplet keratopathy*, Labrador-Keratopathie, chronische aktinische Keratopathie, elastotische Degeneration, *Bietti's band-shaped nodular dystrophy*, *Oil droplet degeneration*, *noncalcific band degeneration*. [1, 2]

Die Veränderung wurde bereits im 19. Jahrhundert erstbeschrieben [3]. Alfred Vogt beschrieb mehrere Fälle mit ähnlichen Spaltlampen-Befunden, die er als "honiggelben Tropfengürtel" bezeichnete. Er beobachtete korrekt, "daß es sich wahrscheinlich nicht um Fett handelt, [dies] geht daraus hervor, daß ich mit Sudan keine Färbung erzielen konnte." [4]

Die sphäroidale Degeneration ist eine degenerative Veränderung im Bereich des oberen Stromas, die UV-Licht-assoziiert ist und daher gehäuft bei Patienten mit hoher Outdoor-Aktivität aus Regionen mit hoher UV-Lichtbelastung, niedriger Luftfeuchtigkeit und viel Wind, aber auch in kalten Regionen wie in Labrador (Kanada) anzutreffen ist [2]. Die Degeneration ist durch transluzente bis gelbliche, kugelige Ablagerungen im oberen Hornhautstroma gekennzeichnet, die ein öltropfen-artiges Aussehen an der Spaltlampe haben, was zu der Bezeichnung *Oil droplet degeneration* geführt hat. Entgegen ihrem klinischen Erscheinungsbild enthalten die Ablagerungen jedoch keine Lipide, sondern bestehen aus hyalinem, basophilem Material. Die Ablagerungen sind oft bandförmig im Lidspaltenbereich angeordnet (daher auch "*non-calcific band degeneration*" genannt).

Es wird die bilaterale, oft asymmetrische, primäre Form (Typ 1) von der sekundären Form (Typ 2) unterschieden, die bei vorerkrankten oder blinden Augen auftritt, wie in dem hier beschriebenen Fall. [1] Als Typ 3 wird die konjunktivale Form bezeichnet, die mit Pinguecula assoziiert ist. Bei der sekundären Form sind auch Neovaskularisationen anzutreffen, die jedoch mit einem freien Intervall von den sphäroidalen Ablagerungen getrennt sind. [5]

Klinisch sind die Patienten in der Regel asymptomatisch. Ausgeprägte Formen, wie sie in Regionen mit hoher UV-Licht-Belastung anzutreffen sind, können zu einer Visusminderung führen. Größere Ablagerungen können durch das Epithel brechen und ein Fremdkörpergefühl auslösen.

Die Besonderheit in unserem Fall liegt in der Unilateralität und dem Auftreten in einem perforierenden Transplantat. Aufgrund der vorliegenden Vaskularisationen muss differentialdiagnostisch an eine Lipidvaskulopathie gedacht werden. Bei der Lipidvaskulopathie kommt es zu einer Extravasation von Lipiden zwischen die Stroma-Lamellen. Die Lipide sind in der Regel um das zuführende Gefäß gruppiert und haben einen gelblich-weißen Aspekt (heller als bei der sphäroidalen Degeneration). Histologisch liegen bei der Lipidkeratopathie optisch leere Hohlräume vor, wenn das Gewebe im Paraffin eingebettet wurde.

Weitere Differentialdiagnosen von gelblichen Hornhautablagerungen sind die Amyloid-Ablagerungen bei der *gelatinous drop-like Dystrophie* (Kumquat-Typ). Oberflächliche runde Ablagerungen können auch bei der granulären oder Reis-Bücklers-Dystrophie auftreten, hier sind die Ablagerungen jedoch weiß oder durchsichtig. Diese Dystrophien konnten in unserem Fall aufgrund der Unilateralität des Befundes klinisch ausgeschlossen werden.

Die Diagnosestellung der sphäroidalen Degeneration erfolgt in der Regel anhand des typischen spaltlampenmikroskopischen Befundes. In unklaren Fällen kann die konfokale Mikroskopie weiterhelfen, mit der die Ablagerungen in der Bowman-Schicht und im oberen Stroma nachgewiesen werden können.[6]

Histologisch sind rundliche Ablagerungen unterschiedlicher Größe und Form im oberflächlichen Stroma und in der Bowman-Lamelle zu finden. Kleine Ablagerungen in der Bowman-Lamelle sind z.T. schwierig von Kalkablagerungen zu unterscheiden. Die Ablagerungen sind Elastase-resistent.

Die Pathogenese der sphäroidalen Degeneration ist noch nicht vollständig verstanden, jedoch wurden in der letzten Dekade zahlreiche weiterführende Erkenntnisse gewonnen: Mit der konfokalen Mikroskopie konnte eine Verminderung des subbasalen Nervenplexus und eine veränderte Morphologie der Nerven nachgewiesen werden.[6] Dies passt zum klinischen Befund einer reduzierten Hornhautsensibilität in fortgeschrittenen Stadien. Kaji et al konnten D-beta-Asp-Protein-Ablagerungen sowie die Anhäufung von *advanced glycation end products* (AGE) nachweisen.[7] Ein verändertes Proteinprofil im Tränenfilm von Patienten mit sphäroidaler Degeneration wurde gefunden.[8] Eine Hochregulation von Matrixmetalloproteinasen und inflammatorischen Zytokinen wie TNF-alpha wurde gezeigt, die möglicherweise durch UV-B-Licht im Hornhautepithel ausgelöst wird (in-vitro-Studien).[9] Vitamin C-Mangel wird als weiterer Ko-Faktor in der Pathogenese vermutet.[1]

Die sphäroidale Degeneration führt in der Regel nur zu geringen Symptomen oder ist asymptomatisch. Daher bedarf sie selten einer Therapie. Die Behandlungsoptionen umfassen die phototherapeutische Keratektomie, eine lamelläre oder perforierende Keratoplastik.[10] Rezidive im Transplantat sind beschrieben.[11] In den Regionen, wo die sphäroidale Degeneration am ausgeprägtesten auftritt (z.B. Afrika), besteht jedoch oft nicht die medizinische Infrastruktur für die Durchführung einer Keratoplastik.

## Referenzen

- [1] Serra HM, Holopainen JM, Beuerman R, Kaarniranta K, Suárez MF, Urrets-Zavalía JA. Climatic droplet keratopathy: an old disease in new clothes. *Acta Ophthalmol.* 2015 Sep;93(6):496-504
- [2] Freedman A. Labrador keratopathy. *Arch Ophthalmol.* 1965 Aug;74:198-202.
- [3] Baquis E. Die colloide degeneration der Cornea. Ein Beitrag zur Kenntniss der Entstehung des Colloids aus epithelialen Elementen. *A. von Graefe's Arch Klin Exp Ophthalmol.* 1898. 46:553-620.
- [4] Vogt A., *Lehrbuch und Atlas der Spaltlampenmikroskopie des lebenden Auges.* Springer-Verlag. 1930. 2. Auflage, S. 116-117.
- [5] Fraunfelder FT, Hanna C, Parker JM. Spheroid degeneration of the cornea and conjunctiva. *Am J Ophthalmol.* 1972 Nov;74(5):821-8.
- [6] Urrets-Zavalía JA, Croxatto JO, Holopainen JM, Cafaro TA, Esposito F, Neira W, Serra HM. In vivo confocal microscopy study of climatic droplet keratopathy. *Eye (Lond).* 2012 Jul;26(7):1021-3. doi: 10.1038/eye.2012.79.
- [7] Kaji Y, Oshika T, Takazawa Y, Fukayama M, Fujii N. Immunohistochemical localisation of D-beta-aspartic acid-containing proteins in climatic droplet keratopathy. *Br J Ophthalmol.* 2009 Jul;93(7):977-9.
- [8] Lei Z, Beuerman RW, Chew AP, et al. Quantitative analysis of N-linked glycoproteins in tear fluid of climatic droplet keratopathy by glycopeptide capture and iTRAQ. *J Proteome Res.* 2009 Apr;8(4):1992-2003.
- [9] Holopainen JM, Robciuc A, Cafaro TA, et al. Pro-inflammatory cytokines and gelatinases in climatic droplet keratopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 Jun 14;53(7):3527-35.
- [10] Ayres BD<sup>1</sup>, Rapuano CJ. Excimer laser phototherapeutic keratectomy. *Ocul Surf.* 2006 Oct;4(4):196-206.
- [11] al-Rajhi AA, Cameron JA. Recurrence of climatic droplet keratopathy. Two case reports. *Acta Ophthalmol Scand.* 1996 Dec;74(6):642-4.