

XXXII. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)

Bern, 17./18. September 2004

Karin U. Löffler
Univ.-Augenklinik, Venusberg
D-53105 Bonn

Tagungsprogramm-Nr. 1
Patient: B., Günter, geb. 21.2.1935
Histologie-Nr. 03-396

Rezidivierendes Chalazion

Vorgeschichte

Der 68-jährige Patient wurde uns im Oktober 2003 zur Mitbeurteilung bei rezidivierendem Chalazion vorgestellt. Seit August 2002 war er durch zwei Kollegen insgesamt schon dreimal an einem „Chalazion“ im temporalen Lidwinkel des rechten Auges operiert worden. Jetzt war es erneut – trotz Rotlichtbestrahlung – zu einem Rezidiv gekommen. Eine histopathologische Untersuchung des exzidierten Gewebes war bislang nicht erfolgt.

Die übrige Augenanamnese war unauffällig, und an allgemeinen Befunden wurden lediglich eine arterielle Hypertonie sowie eine erhöhte Harnsäure angegeben.

Bei der klinischen Untersuchung fand sich ein knotiger, derber, leicht livider Tumor im temporalen Lidwinkel mit Ausdehnung in das Oberlid, der eher als maligne eingestuft wurde. Es erfolgte deshalb zunächst im Hinblick auf die große Ausdehnung eine Probebiopsie. Diese bestätigte den klinischen Eindruck, so dass jetzt in einem zweiten Schritt die vollständige Entfernung mit Rekonstruktion des temporalen Lidwinkels erfolgte. – Der Patient ist bis heute beschwerdefrei; Anhalt für ein Rezidiv besteht nicht.

Histopathologischer Befund (Probebiopsie)

Makroskopisch: verdicktes Hautpräparat 6x3x3 mm mit wenigen Zilien und weißlichem Gewebe auf der Unterseite.

Mikroskopisch: Es zeigt sich im Bereich der Dermis relativ solides epitheliales Tumorgewebe, das sich deutlich vom umgebenden Bindegewebe abgrenzen lässt. Daneben finden sich Tumorzellverbände mit drüsenähnlicher Struktur und auch teilweise eingeblutete zystische Anteile, die von einem mehrschichtigen Epithel ausgekleidet werden. Das Zellbild ist inhomogen mit unterschiedlich großen Kernen und unterschiedlich dichtem, eosinophilem bis hin zu schaumig wirkendem Zytoplasma, das sich dann PAS-positiv darstellt. Vereinzelt erkennt man Mitosen.

Imunhistochemisch (Institut für Pathologie der Universität Bonn): mäßig gesteigerte proliferative Aktivität (Ki67-Index ca. 5%); Keratin 5 negativ; mäßige Reaktion mit Anti-Keratin 7; einzelne interdigitierende Zellen positiv für S100 (am ehesten Langerhanszellen), in zahlreichen Zellkernen deutliche Expression von MLH1, MSH2 und MSH6.

Histologische Diagnose

Schweißdrüsencarcinom

Diskussion

Bei dem hier vorliegenden Malignom handelt es sich am ehesten um einen von den Mollischen Drüsen ausgehenden Tumor. Hierzu passen sowohl die Lokalisation wie auch das eher an eine apokrine Sekretion erinnernde histologische Bild. Eine genaue Abgrenzung zwischen apokrinen und ekkrinen Anteilen eines Tumors ist jedoch schwierig und gelingt – zumal es auch Übergangsformen gibt – selbst mit Hilfe von immunhistochemischen Markern nicht immer eindeutig.

Einer der häufigsten Tumoren im Lidbereich ist das Chalazion. Meist sind Diagnose und Behandlung eindeutig, es gibt andererseits aber auch immer wieder Überraschungen. So ist aus den Lehrbüchern bekannt, dass insbesondere das Talgdrüsenkarzinom zu den wichtigen Differentialdiagnosen gehört. Schweißdrüsenkarzinome sind im Vergleich zu den auch eher seltenen Talgdrüsenkarzinomen noch rarer und als Differentialdiagnose sicher nicht primär in Erwägung zu ziehen. Nach histologischer Diagnosestellung muss allerdings auf eine vollständige Tumor-Entfernung geachtet werden, da es sonst zu Rezidiven und möglicherweise auch Metastasen kommen kann. (Bislang gilt die chirurgische Entfernung eines Schweißdrüsenkarzinoms als Therapie der Wahl.)

Das Fazit dieser Kasuistik soll noch einmal unterstreichen, dass selbst bei „banalen“ Veränderungen auch dem erfahrenen Ophthalmologen Fehldiagnosen unterlaufen können und deshalb eine feingewebliche Untersuchung selbst beim „typischen“ Chalazion indiziert ist.

Literatur

1. Boynton JR, Markowitch W Jr. Mucinous eccrine carcinoma of the eyelid. *Arch Ophthalmol.* 1998 Aug;116(8):1130-1.
2. Krishnakumar S, Mohan ER, Babu K, Das D, Biswas J. Eccrine duct carcinoma of the eyelid mimicking meibomian carcinoma: clinicopathological study of a case. *Surv Ophthalmol.* 2003 Jul-Aug;48(4):439-46.
3. Paridaens D, Mooy CM. Apocrine sweat gland carcinoma. *Eye.* 2001 Apr;15(Pt 2):253-4.
4. Paties C, Taccagni GL, Papotti M, Valente G, Zangrandi A, Aloï F. Apocrine carcinoma of the skin. A clinicopathologic, immunocytochemical, and ultrastructural study. *Cancer.* 1993 Jan 15;71(2):375-81.
5. Seregard S. Apocrine adenocarcinoma arising in Moll gland cystadenoma. *Ophthalmology.* 1993 Nov;100(11):1716-9.
6. Stoeckelhuber M, Stoeckelhuber BM, Welsch U. Human glands of Moll: histochemical and ultrastructural characterization of the glands of Moll in the human eyelid. *J Invest Dermatol.* 2003 Jul;121(1):28-36.
7. Yamamoto O, Yasuda H. An immunohistochemical study of the apocrine type of cutaneous mixed tumors with special reference to their follicular and sebaceous differentiation. *J Cutan Pathol.* 1999 May;26(5):232-41.

**XXXII. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen
(DOP)
Bern, 17./18. September 2004**

Dr. M. Lehnert
Univ.-Augenklinik, Venusberg
D-53105 Bonn

1. Sitzung: Okuläre Fehlbildungen,
Augenlider, Tränendrüse, Orbita
Patient: A., Rudolf, geb. 21.10.1951

Unklarer Lidwinkeltumor

Vorgeschichte

Herr A. wurde uns mit der Verdachtsdiagnose eines Lipoms im temporalen Lidwinkel vorgestellt. Differentialdiagnostisch wurde auch an einen Fettgewebeprolaps gedacht. Seit ca. 2 Monaten war dem Patienten eine langsam zunehmende Schwellung im temporalen Lidwinkel des rechten Auges aufgefallen. Bis auf einen gelegentlichen Juckreiz wurden keine weiteren Beschwerden angegeben. Die Augenanamnese war bisher unauffällig, insbesondere gingen keine Operationen oder Traumata voraus. Ebenso unauffällig waren die Allgemein- und die Familienanamnese.

Bei der biomikroskopischen Untersuchung zeigte sich im beschriebenen Bereich unter der Bindehaut ein flacher gelblicher Tumor. Die darüber liegende Bindehaut war blass und reizfrei. Wir stellten die Verdachtsdiagnose *Zyste eines Tränenrüsenausführungsgangs (Dakryops)*.

Der Tumor wurde operativ entfernt. In direkter Tumorumgebung befanden sich auffällige kleine Körnchen, ähnlich akzessorischen Tränendrüsenanteilen. Bei der weiteren Präparation nach temporal riss ein zystischer Tumoranteil ein, und es entleerte sich wasserklare Flüssigkeit.

Histopathologischer Befund (03-404A/B)

Makroskopisch: zystisches Gewebsfragment, 17x7x7mm, Zysteninhalt: zahlreiche weiße derbe runde Fragmente, ca. 3 mm Durchmesser

Mikroskopisch:

03-404A: Bindegewebe, bedeckt von einreihigem zylindrischem Epithel; teilweise flaches, überwiegend zweischichtiges Epithel

03-404B: Drüsengewebe; amorphes azelluläres homogenes Material

Histopathologische Diagnose:

⇒ Tränendrüse mit chronischer Entzündung

⇒ Eingedicktes Sekret in zystisch aufgeweitetem Ausführungsgang

Diskussion

Zysten der Tränendrüse sind klinisch sehr seltene Veränderungen. Sie sind in der Regel unter dem temporalen Anteil des Oberlides lokalisiert, weißlich-blau und transparent. Bei Palpation zeigen sie sich beweglich und prallelastisch. Bei vermehrter Tränensekretion, z.B. durch Kälteeinfluss oder Weinen, kommt es zu einer Größenzunahme.

Eine mögliche Ursache kann zum einen eine mechanische Blockade als Folge eines Traumas

oder einer Infektion (z.B. Trachom, Pemphigoid) sein, zum anderen kann eine Infektion

auch eine Hypersekretion und Schwäche der neuromuskulären Kontraktilität und eine dadurch bedingte Dilatation des Gangsystems bewirken. Ein chirurgischer oder experimenteller Verschluss der Ausführungsgänge führt jedoch eher zur Atrophie der Drüse.

Zysten der Tränendrüse bzw. des Gangsystems mit Konkrement – ähnlich einem Dakryolithen wie im hier beschriebenen Fall – kommen nur als einzelne Fallbeschreibungen in der Literatur vor. Der geringe Anteil organischer Substanzen in der Tränenflüssigkeit reduziert wahrscheinlich die Neigung zur Sekreteindickung. So entspricht die Tränenflüssigkeit in der Zusammensetzung ihrer anorganischen Bestandteile weitgehend dem Blutplasma, die organischen Bestandteile sind jedoch um den Faktor zehn niedriger als im Serum. Außerdem senken die kurzen Ausführungsgänge das Risiko einer Zystenbildung.

Gangsysteme mit einem höheren Anteil organischer Substanzen (z.B. ableitende Tränenwege, Speicheldrüsen/Glandula submandibularis) oder langem Gangsystem (z.B. Glandula parotis) sind hingegen weitaus häufiger von Steinbildung betroffen.

Literatur

1. Barantz KH et al. An eyelash nidus for dakryoliths of the lacrimal excretory and secretory systems. *Am J Ophthalmol*; 1991; May 15;111(5):624-7.
2. Betharia SM et al. Simple dacryops : a case series and review of the literature. *Ophthalmologica*; 2002; Sept-Oct; 216(5):372-6.
3. Brownstein S et al. Orbital dakryops. *Ophthalmology*; 1984; Nov; 91(11):1424-28.
4. Bullock JD et al. Lacrimal ductal cysts. *Ophthalmology*; 1986; Oct; 93(10):1355-60.
5. Iliadelis E et al. Dakryoliths in chronic dakryocystitis and their caomposition (spectrophotometric analysis). *Eur J Ophthalmol*; 1999; Oct-Dec;9(4):266-8.
6. Lindman JP et al. Multiple intraparenchymal parotid calculi: a case report and review of literature. *Ear nose Throat J*; 2003; Aug; 82(8):615-7.
7. López-Ríos F et al. Amylase crystalloids in salivary gland lesions: Report of a case with a review of the literature. *Diagn Cytopathol*; 2001; 25(1):59-62
8. Orhan M et al. Lacrimal sac dakryolith: a study with atomic absorption spectrophotometry and scanning electron microscopy. *Eur J Ophthalmol*; 1996; Oct-Dec;6(4):478-80.



Universitätsklinikum Ulm, Augenklinik
Prittwitzstraße 43, 89075 Ulm

Universitäts-Augenklinik und Poliklinik

Prittwitzstr. 43, 89075 Ulm

Direktor: Prof. Dr. Gerhard K. Lang

Telefon: (0731) 500-27551

Telefax: (0731) 500-27549

**Sektion: Konservative Retinologie
und Laserchirurgie**

Leiterin: Prof. Dr. Gabriele E. Lang

Telefon: (0731) 500-27554

Datum: 15.07.04

XXXII Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmo- Pathologen (DOP) in Bern am 17.-18. September 2004

Juveniles Xanthogranulom des Lides

M.R., geb. 20.12.2001
Histo.-Nr.: 5308

Fall 3

Dr. S. Höhn
Universitäts-Augenklinik
Prittwitzstrasse: 43

89075 ULM

Email: simone.hoehn@medizin.uni-ulm.de

Anamnese: Ein 1½-jähriger Patient stellte sich im Mai 2003 erstmalig in der Universitäts-Augenklinik Ulm vor. Es bestand damals eine rötlich Schwellung am linken Oberlid, die nach Angaben der Mutter seit drei Wochen bestand und seither eine Größenzunahme zeigte. Es war nie eine Blutung aufgetreten und der Junge rieb sich nur selten am Auge.

Befund: Rötlicher indolenter Tumor am linken Oberlid von ca. 4 mm Durchmesser und 1-2 mm Prominenz unterhalb der Wimpern. Die Bindehaut ist reizfrei, die Hornhaut glatt, klar und spiegelnd, die optische Achse ist frei. Die intraokularen Strukturen sind regelrecht und reizfrei.

Verlauf: Es erfolgte eine lidkantenparallele Exzision des Tumors. Nach zwei Monaten zeigte sich ein komplettes Rezidiv des Lidtumors. Da die optische Achse nach wie vor frei und der Patient offensichtlich beschwerdefrei war, wurde der Befund lediglich weiter beobachtet und zeigt bisher keine Veränderung. Es erfolgte ein Vorstellung in der Kinderklinik, die keinen Anhalt auf das Vorliegen einer Systemerkrankung ergab.

Makroskopischer Befund: Die makroskopische Untersuchung zeigte ein rötlich-gelbes Gewebestück von ca. 4 mm Durchmesser und mittelharter Konsistenz.

Termine für Privatpatienten:

Tel.: 0731-500-27551

Fax: 0731-500-27549

- ambulante und stationäre Operationen
- ambulante Sprechstunde Prof. Dr. G. K. Lang (Mo, Di, Fr)

eMail: Uni.Augenklinik@medizin.uni-ulm.de

Internet: <http://www.uni-ulm.de/klinik/augenklinik/>

C:\users\Höhn\DOP2004_28.07.04.doc

Stationäre Termine (operative und konservative Direkteinweisungen)

Tel.: 0731-500-27554

Fax: 0731-500-26769

Ambulante Operationen (Tagesklinik)

Tel.: 0731-500-27554

Fax: 0731-500-26769

Ambulante Termine (Augenambulanz)

Tel.: 0731-500-27544

Fax: 0731-500-25955

Sehschule: Tel.: 0731-500-27566

Mikroskopischer Befund: Das Gewebstück ist einseitig begrenzt durch ein verhornendes Plattenepithel. Auf der gegenüberliegenden Seite stellt sich die chirurgische Schnittkante dar. Subepithelial zeigt sich ein solider, oberflächlich ulcerierender Tumor aus polygonalen Zellen mit runden bis ovalen Zellkernen und prominenten Nucleoli. Vereinzelt finden sich mehrkernige Riesenzellen mit schaumigem Zytoplasma (Touton-Typ) und eosinophile Granulozyten. Die Immunhistochemie der Tumorzellen zeigt folgende Ergebnisse:

Immunreaktion auf CD68: positiv
Immunreaktion auf Vimentin: positiv
Immunreaktion auf HAM56: negativ
Immunreaktion auf Cytokeratin (CK): negativ

Hauptdiagnosen:

Juveniles Xanthogranulom .

Diskussion: Beim juvenilen Xanthogranulom handelt es sich um eine histopathologisch nicht-maligne, im klinischen Verlauf zumeist ebenfalls benigne verlaufende Erkrankung des histiozytären Systems, welche vor allem im frühen Kindesalter beobachtet wird. In seltenen Fällen wird aber auch ein systemischer, dann auch bedrohlicher Verlauf, vergleichbar mit einer Langerhans-Zellhistiozytose beobachtet. In solchen Fällen ist eine intensive systemische Therapie erforderlich. Histologisch zeigen sich folgende typische Befunde: Mäßiggradige vaskularisierte entzündliche Läsionen mit Histiozyten, welche ein schaumiges Zytoplasma besitzen. Daneben finden sich epitheloide Zellen, gelegentlich mit einem granulomatösen Muster angeordnet sowie weniger häufig eosinophile Fibroblasten, Lymphozyten, Plasmazellen sowie polymorphkernige Leukozyten. Differentialdiagnostisch muss an folgende Krankheitsbilder gedacht werden: Chalazion, pyogene Granulome, Dermoid, Fremdkörpergranulome, nicht-pigmentierte Naevi, nicht-pigmentiertes malignes Melanom, Plattenepithelkarzinom, Leiomyome, Leiomyosarkome und lymphoproliferative Tumoren sowie primäre xanthomatöse Erkrankungen wie eosinophiles Granulom, fibröses Histiozytom, oder Xanthoma disseminatum.

In den meisten Fällen kommt es nach lokaler Exzision zu einem Rezidiv. Die Hautläsionen zeigen typischerweise eine Spontanremission bis zum 5. Lebensjahr, weswegen eine Therapie nicht erforderlich ist, solange der Befund kein lokales Problem darstellt (z.B. Amblyopiegefahr bei Beeinträchtigung der optische Achse). Eine sorgfältige Untersuchung hinsichtlich möglicher intraokulärer Veränderungen ist obligat. Aufgrund der zahlreichen Differentialdiagnosen sollte eine histologische Sicherung der Diagnose angestrebt werden. Ausserdem sollte in jedem Fall eine allgemeinmedizinische Untersuchung durch einen Pädiator zum Ausschluss einer systemischen Erkrankung durchgeführt werden. Assoziationen mit Neurofibromatose Typ I, chronischer myeloischer Leukämie und ZNS-Erkrankungen sind beschrieben.

Literatur:

1. Botell-Estrada R et al. Juvenile xanthogranuloma with central nervous system involvement. *Pediatr Dermatol.* 1993 Mar;10(1):64-8.
2. Cambiaghi S et al. Juvenile xanthogranuloma associated with neurofibromatosis 1: 14 patients without evidence of hematologic malignancies. *Pediatr Dermatol.* 2004 Mar-Apr;21(2):97-101.
3. Chang MW. Update on juvenile xanthogranuloma: unusual cutaneous and systemic variants. *Semin Cutan Med Surg.* 1999 Sept;18(3):195-205.
4. Dehner LP. Juvenile xanthogranulomas in the first two decades of life: a clinicopathologic study of 174 cases with cutaneous and extracutaneous manifestations. *Am J Surg Pathol.* 2003 May;27(5):579-93.
5. Diez-Saenz A et al. Juvenile xanthogranuloma of the central nervous system. *Rev Neurol.* 2002 Aug 1-15;35(3):206-9.
6. Hamdani M et al. Juvenile xanthogranuloma with intraocular involvement. A case report. *J Fr Ophtalmol.* 2000 Oct;23(8):817-20.
7. Harley RD et al. Juvenile xanthogranuloma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1982 Jan-Feb;19(1):33-9.
8. Hernandez-Martin A et al. Juvenile xanthogranuloma. *J Am Acad Dermatol.* 1997 Mar;36(3 Pt1):355-67.
9. Hu WK et al. Fatal congenital systemic juvenile xanthogranuloma with liver failure. *Pediatr Dev Pathol.* 2004 Jan-Feb;7(1):71-6.
10. G.O.H. Naumann (1980) *Pathologie des Auges. Spezielle pathologische Anatomie, Bd. 12.* Springer, Berlin - Heidelberg - New York
11. Lasniak MS et al. Multicentric parenchymal xanthogranuloma in a child: case report and review of literature. *Neurosurgery.* 2002 Dec;51(6):1493-8;discussion 1498.
12. Rad AS et al. Juvenile xanthogranuloma: concurrent involvement of skin and eye. *Cornea.* 2001 Oct;20(7):760-2.
13. Thami GP et al. Association of juvenile xanthogranuloma with cafe-au-lait macules. *Int J Dermatol.* 2001 Apr;40(4):283-5.
14. Zimmermann LE. Ocular lesions of juvenile xanthogranuloma. *Am J Ophthalmol* 1965; 60: 1011-1035.

Xanthogranulom der Lider

Frank Tost¹ und B. Kleist²

Augenlinik¹ und Pathologisches Institut² der Ernst-Moritz-Arndt-Universität
Greifswald

Zur Vorgeschichte:

65 – jähriger Patient wird wegen eines scheinbar solitären Tumors am Augenlid vorgestellt. Die Geschwulst ist seit über einem halben Jahr bekannt und nimmt an Größe zu. Schmerzen oder Parästhesien traten nicht auf.

Allgemeine Angaben zur Anamnese: Hypertonus, chronische Herzkrankheit, Belastungsdyspnoe (mittlere Belastungsstufe).

Befund der klinischen Erstuntersuchung

Lokalbefund, rechtes Auge: im Bereich des Oberlides am rechten Auge ca. 1 x 2 cm großer, solitärer Tumor, welcher die Lidkante mit einbezieht. Die Wimperreihe ist partiell erhalten. Der noduläre solide Prozess imponiert mit einem gelb-bräunlichen, fast hautfarbenen Kolorit. Zeichen einer vermehrten Vaskularisation fehlen..

Klinische Diagnose: Lidtumor bei unbekannter Allgemeinerkrankung

- lymphoproliferative Erkrankung
- Hyperlipoproteinämie
- Myelom
- Plasmozytom/Plasmazelldyscrasie

Durchführung einer chirurgischen Exzision zur Klärung der Differentialdiagnose und Reduktion der Tumorgöße unter kosmetisch-ästhetischen Aspekten in Lokalanästhesie.

Ophthalmopathologische Untersuchungsbefunde

Rechtes Auge: Teil des vorderen Lidblattes im Querschnitt. In den Stufenschnitten zeigen sich unter dem mehrschichtigen, verhornenden Plattenepithel, kompakte, subepithelial gelagerte große Zellen. Die nodulär angehäuften großleibigen Zellen weisen ein helles, vakuolisiertes Zytoplasma auf. Das Zytoplasma ist PAS negativ. Mit der Sudanrot-Färbung gelingt nur ein sporadischer Lipidnachweis. Die Zellkerne sind klein und scharf begrenzt. Lymphozytäre Infiltrate sind rar. Herdförmig treten Riesenzellen vom Touton-Typ auf. Epitheloide Makrophagen sind zu beobachten. Makrophagenmarker CD 68: kräftig positiv, Vimentin: positiv, MIB 1: 5% positiv, S100: unspezifische Reaktion

Beurteilung: Xanthogranulom des Augenlides

**Nachweis weiterer Manifestationen:
Stanzbiopsie Ohr, Schulter**

Tumorabtragung Hypopharynx: Die Gewebeproben zeigen ein ähnliches pathomorphologisches Muster. Abschnittsweise imponieren die Schaumzellen zwischen den Muskelfasern.

Knochenmarkpunktion: Retikulumzellsiderose des Knochenmarks, normfrequente Granulo-Megakaryopoese.

Gesamtbeurteilung: Xanthogranulome bei Systemerkrankung ungeklärter Ätiopathogenese

Epikritisch ist zu berichten, dass die veranlasste Diagnostik weitere Teilmanifestationen einer zugrunde liegenden Systemerkrankung belegen konnte. Xanthogranulomatöse Veränderungen waren im Bereich des Gesichtes, der Extremitäten und am Stamm objektivierbar. Amyloid war nicht nachzuweisen. Die Ganzkörperszintigraphie und die Knochenmarkpunktion ließen keine zuverlässigen Hinweise auf die Manifestation einer Erdheim-Chester-Erkrankung erkennen.

Es sind verschiedene Typen (7) von Xanthomen und Xanthogranulomen bekannt, die mit einer periorbitalen Manifestation einhergehen. Histopathologisch imponieren alle Varianten mit einem Muster aus Histiocyten, polygonalen großen Zellen mit vakuolisiertem Zytoplasma, Touton Riesenzellen, Die mit Erdheim-Chester Xanthogranulomen oder nekrobiotischen Xanthogranulomen assoziierten systemischen Erkrankungen wurden zum gegenwärtigen Zeitpunkt klinisch ausgeschlossen. Es bleibt abzuwarten, inwieweit sich im weiteren Verlauf klinisch-makroskopische, laboratoriumsmedizinische oder pathomorphologische Befunde manifestieren, die zur Klärung der Ätiologie beitragen könnten.

Literatur:

1. Doerr, W. (Hrsg.): Spezielle pathologische Anatomie. Histopathologie der Haut, Bd. 7. Springer, Berlin Heidelberg New York 1979
2. DeStefano JJ, Carlson A., Meyer DR. Solitary Spindle-cell Xanthogranuloma of the Eyelid. *Ophthalmology* (2002) 109: 258-261
3. Egan AJ., Boardman LA., Tazelaar HD. et al. Erdheim-Chester disease: clinical, radiologic, and histopathologic findings in five patients with interstitial lung disease. *Am J Surg Pathol* (1999) 17-26
4. Tullo AB, Durrington P, Graham E. et al. Florid xanthelasmata (yellow lids) in orbital Wegner's granulomatosis. *Brit J Ophthalmol* (1995) 79: 453-456
5. Watermann, DF., Kiesewetter F., Frosch PJ. Hautmanifestationen der Erdheim-Chester-Krankheit. *Hautarzt* (2001) 52: 510 – 517

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Frank Tost
Augenklinik im Universitätsklinikum AöR der Ernst-Moritz-Arndt-Universität
Ferdinand-Sauerbruch-Str.
D - 17487 Greifswald
Tel. 03834 – 865923
Fax 03834 – 865950

eMail: Tost@uni-greifswald.de

**XXXII. Tagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)
Bern, 17./18. September 2004**

Nina-F. Weber
Univ.-Augenklinik Venusberg
D-53105 Bonn
Klinikum Dortmund gGmbH
D-44123 Dortmund

Tagungsprogramm-Nr.: 6
Patient: N., Wilhelm, geb. 29.08.1946
Histologie-Nr.: 04-127

Pigmentierter zystischer Hauttumor

Vorgeschichte

Im März diesen Jahres wurde uns der 58-jährige Patient mit einem bräunlich-bläulich schimmernden ca. 2x2 mm großen Tumor am oberen medialen Kanthus links zugewiesen. Die Pigmentierung war dem Patienten vor einigen Monaten aufgefallen und seitdem nicht größer geworden. Wir entschlossen uns zur Exzision des Tumors. Die anschließende Wundheilung verlief komplikationslos.

Histopathologischer Befund:

Makroskopisch:

Hautpräparat, 9x6x3,5 mm; es stellt sich eine an der Unterseite rupturierte Zyste mit gelblichem Inhalt dar.

Mikroskopisch:

Der histologische Schnitt zeigt eine gut begrenzte zystische Veränderung in der Dermis, welche in den vorliegenden Schnitten von intaktem verhornendem Plattenepithel überzogen ist. Die Zyste ist nach unten hin offen und vermutlich nicht in toto entfernt.

Die Auskleidung der Zystenwand besteht einerseits aus zweireihigem Epithel, wobei die innere Zelllage als Zylinderepithel mit Ansätzen einer apokrinen Sekretion imponiert. Des weiteren zeigen sich papilläre Proliferationen in der Zystenwand, die in das Lumen hineinragen. Teilweise findet sich eine Epithelverdickung bis hin zu solide imponierenden, untereinander vernetzten drüsenartig konfigurierten Zellverbänden, welche einen mäßig breiten eosinophilen Zytoplasmasaum und rundlich-ovale Kerne aufweisen. Zellatypien und Mitosen sind nicht vorhanden.

Histologische Diagnose:

Benigner adnexialer Hauttumor

(V.a. Apokrines Hidrozystom/Zystadenom, DD Syringozystadenoma papilliferum)

Diskussion

Benigne adnexiale Hauttumore der Lider sind selten. Eine retrospektive Auswertung von 228 Tumoren über einen Zeitraum von knapp 10 Jahren (09/1993 bis 03/2002) an der McGill University/Montreal, Canada ergab mit 79,8% einen relativ hohen Anteil für apokrine oder ekkrine Hydrozystome, ein Syringozystadenoma papilliferum war mit 2,2% sehr selten¹.

Apokrine Hydrozystome (Zystadenome) treten häufig als solitäre, bläulich schimmernde, zystisch erscheinende Knötchen auf. Allerdings ist ein multiples und/oder bilaterales Auftreten sowohl im Gesicht und Kopfbereich als auch am sonstigen Körper mehrmals beschrieben worden^{2,3,4}. Histologisch finden sich ein oder mehrere zystische Räume, in welche

papilläre Strukturen einwachsen. Die Zystenwand ist mit einreihigem, sekretorischem Epithel von variabler Höhe ausgekleidet, welches teilweise eine sogenannte „decapitation“-Sekretion zeigt. Das Epithel kann allerdings durch erhöhten intraluminalen Druck abflachen und damit seine typischen Merkmale verlieren. Nicht obligat ist das Auftreten myoepithelialer Zellen, welche peripher an die Sekretionszellen angrenzen. Außerdem können neben den Zystenlumina weitere kleine oberflächliche Zysten auftreten, die mit einem zweilagigen ductalen Epithel ausgekleidet sind. Die bläuliche Färbung des Apokrinen Hydrozystoms wird wahrscheinlich durch kleine Hämorrhagien in die Zystenlumina verursacht.

Das Syringozystadenoma papilliferum (SP) ist ein ebenfalls gutartiger Adnextumor, der meist eine plaqueartige, eventuell raue Oberfläche aufweist und häufig mit einem Nevus sebaceus Jadassohn, aber auch mit diversen anderen Tumoren vergesellschaftet ist^{5,6,7,8,9}. Auch eine fokale maligne Entartung ist beschrieben^{10,13}. Ein SP kann solitär sowohl am Kopf als auch am gesamten Körper auftreten. Histopathologisch finden sich eine oder mehrere zystische Invaginationen, welche von der Epidermis ausgehen. Hier können sich squamöse, keratinisierende Zellen finden, in tieferen Schichten des Tumors zeigen sich jedoch die typischen papillomatös in das Zystenlumen einwachsenden Zellproliferationen, die von meist zweireihigem Zylinderepithel mit ovalen Kernen und schwach eosinophilem Zytoplasma gebildet werden. Wie beim apokrinen Hydrozystom kann man auch hier „decapitation“-Sekretion finden. Die äußere Zellreihe erscheint kuboid, klein, mit runden Kernen und wenig Zytoplasma. Die luminal gelegenen Zellen können mehrlagig angeordnet sein und auf diese Weise rosettenartige Strukturen mit vielen kleinen Lumina bilden. Noch tiefer in der Dermis können auch Gruppen tubulärer Drüsen mit großen Lumina liegen, welche ebenfalls ein „decapitation“-Sekretrionsmuster zeigen. Weiterhin findet sich häufig ein plasmazelluläres Infiltrat besonders in den papillomatös wachsenden Strukturen. Da sich beim SP Zellen in unterschiedlichen Differenzierungsstadien finden kann, wird diskutiert, dass es sich um ein Hamartom handelt, das sich aus pluripotenten Zellen entwickelt¹¹.

Eine genaue Abgrenzung zwischen beiden Veränderungen kann schwierig sein, so ist bereits 1984 ein gleichzeitiges Auftreten beider Tumore in einem congenitalen papillären apokrinen Cystadenom beschrieben worden¹². Auch in unserem Falle ist eine sichere Zuordnung nicht möglich.

Die Therapie beider Tumore besteht in der chirurgischen Entfernung. Wichtig ist die vollständige Entfernung und die komplette Durchmusterung der histologischen Schnitte, da sowohl das gemeinsame Auftreten eines SP mit einem Syringocystadenocarcinoma papilliferum als auch die Kombination von apokrinen Hydrozystemen mit Basalzellkarzinomen beschrieben worden ist.

Literatur:

1. Ozdal et al. (2003) Benign ocular adnexal tumours of apocrine, eccrine or hair follicle origin. *Can J Ophthalmol.* 38(5), 357-63
2. de Eusebio et al. (1996) Multiple hidrocystomas. *Dermatology* 193(2), 152-3
3. Alessi et al. (1997) Multiple apocrine hidrocystomas of the eyelids. *Br J Dermatol.* 137(4), 642-5
4. de Viragh et al. (1997) Apocrine cystadenoma, apocrine hidrocystoma, and eccrine hidrocystoma : three distinct tumors defined by expression of keratins and human milk fat globulin 1. *J Cutan Pathol.* 24(4), 249-55
5. Sketton et al. (1994) Condyloma acuminatum associated with syringocystadenoma papilliferum. *Am J Dermatopathol.* 16(6), 628-30
6. Aktepe et al. (2003) Tubular apocrine adenoma in association with syringocystadenoma papilliferum. *Dermatol Online J* 9(1), 7
7. Hsu et al. (2003) Mixed tubulopapillary hidradenoma and syringocystadenoma papilliferum occurring as a verrucous tumor. *J Cutan Pathol* 30(3), 206-10
8. Li et al. (2003) Syringocystadenoma papilliferum contiguous to a verrucous cyst. *J Cutan Pathol* 30(1), 32-6
9. Monticciolo et al. (2002) Verrucous carcinoma arising within syringocystadenoma papilliferum. *Ann Clin Lab Sci* 32(4), 434-7
10. Arai et al. (2003) A case of syringocystadenocarcinoma papilliferum in situ occurring partially in syringocystadenoma papilliferum. *J Dermatol* 30(2), 146-50
11. Yamamoto et al. (2002) An immunohistochemical and ultrastructural study of syringocystadenoma papilliferum. *Br J Dermatol* 147(5), 936-45
12. Schewach-Millet et al. (1984) Congenital papillated apocrine cystadenoma: a mixed form of hidrocystoma, hidradenoma papilliferum und syringocystadenoma papilliferum. *J Am Acad Dermatol.* 11, 374-6
13. Buckel et al. (2004) Cystic Basal cell carcinoma or hidrocystoma?: the use of an excisional biopsy in a histopathologically challenging case. *Am J Dermatopathol* 26(1), 67-9



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik für
Augenheilkunde
Direktor: Prof. Dr. med. G. Richard

Martinstraße 52
20246 Hamburg

Dr. med. K. Al-Samir
Assistenzarzt
Histologie

Tel: (040) 42803-2328

Fax (040) 42803-6491



XXXII. Jahrestagung 2004 Bern

(7) Lentigo maligna

Zur Vorgeschichte: Ein 87-jähriger Patient bemerkte im Dezember 2003 einen „Leberfleck“ am linken Unterlid. Eine Probeexsion des Befundes im April 2004 ergab die Diagnose eines Lentigo Maligna Melanoms. Eine Vorstellung zur Gesamtexcision in unserer Klinik erfolgte im Mai 2004.

Ophthalmologischer Befund: Visus R/L sc 0,5, Tensio R/L 12 mmHg; Vorderer Augenabschnitt R: Cataracta corticonuclearis, sonst unauffällig, L: am medianen Unterlid die Lidkante erfassende 1,5 x 1,5 unregelmäßig pigmentierte, unscharf begrenzte Läsion, Bindehaut unauffällig, übriger Befund wie R. Fundus R/L Papille und Netzhaut ohne pathologischen Befund.

Operation: Tumorexcision in toto; totaler Unterlidersatz mit Hughes-Plastik, Rekonstruktion des laterale Lidwinkels durch Periostlappenplastik und freiem Hauttransplantat vom Oberlid, Tränenwegschienung des Canaliculus inferior. 1 Monat später Durchtrennung des tarsokonjunktivalen Brückenlappens.

Makroskopischer Befund: Quaderförmiges Exzidat 20 x 11 mm, Orientierung des Exzidates so dass die Lidkante bei 12 Uhr zu liegen kommt. Viertelung des Präparates und Markierung der Schnittflächen bei 3, 6, 9 und 12 Uhr im Uhrzeigersinn. Einbettung auf die markierten Schnittflächen.

Mikroskopischer Befund: Mehrschichtiges verhorntes Plattenepithel, darunter vaskularisiertes Bindegewebe, Anschnitte quergestreifter Muskulatur und subepithelialer Drüsen, einige Haarbälge. Im Zentrum pigmentierte Zellen in der basalen Epithelschicht, Vermehrung von Melanozyten, teilweise atypisch und vereinzelt in Nestern angeordnet. Wenige Melanozyten in den oberen Epidermisschichten. Die Basalmembran erscheint intakt. Dermis mit solarer Elastose. Einzelne Melanophagen in der papillären Dermis.
HMB 45, S100 und MiB1: Positiv

Histologische Diagnose: Lentigo maligna (Melanoma in situ) der Lidhaut

Kommentar: Die Differentialdiagnose „Lentigo simplex“ – „Lentigo maligna (LM)“ und „Lentigo Maligna Melanom (LMM)“ konfrontiert den Augenarzt mit Begriffen aus der Dermatopathologie. Der Begriff „Lentigo simplex“ beschreibt eine vermehrte Anzahl melanozytärer Zellen in der basalen Zellschicht, die in scharf abgegrenzten Arealen vorkommen. Zudem können subepitheliale Nester bestehen, was die Differenzierung zum kombinierten Naevus schwierig machen kann. Derartige Pigmentierungen der Haut findet man vorzugsweise bei jüngeren Menschen. Demgegenüber wird von „Lentigo maligna“

gesprochen, wenn eine Vermehrung atypischer Zellen in der basalen Epithelschicht vorhanden ist, die teilweise in Nestern angeordnet sind. Ein weiteres Kriterium ist die Lage über solarer Elastose. Makroskopisch sind diese Läsionen unscharf begrenzt und inhomogen pigmentiert. Der Begriff „Lentigo Maligna Melanom“ bleibt Melanomen vorbehalten, die eindeutig die Dermis infiltrieren (vertikales Wachstum).

Die Lentigo maligna hat ihren Altersgipfel bei 63 Jahren und das Lentigo Maligna Melanom bei 73 Jahren. Das LMM ist häufiger bei Männern (1,7:1,0). 50 % aller malignen Hauttumoren des Kopfes sind Lentigo Maligna Melanome. Sonnenlichtexposition scheint ein wesentlicher Risikofaktor zu sein. Dermatohistopathologen achten vor allem auf die Tumordicke (Messung nach Breslow), die Respektierung der Basalmembran (Clark-Level) hat eher eine histologisch-deskriptive Funktion. Im vorliegenden Präparat liegt ein günstiger Befund vor, der Tumor ist nicht dicker als 1 mm (Breslow) und Clark-Level I-II. Zudem liegt eine Resektion im Gesunden vor.

„Woods Light“ hilft den Dermatologen in der Routine, in vivo die Ränder des unscharf umrandeten Tumors besser zu erkennen und eine Exzision zu planen.

Cryo- und Lasertherapie werden wegen hoher Rezidivraten und fehlender kontrollierter Studien nicht angeraten.

Spezieller Kommentar zum vorliegenden Präparat: Probenbiopsien können irreführend sein, da in 16% der unauffälligen Biopsiebefunde an einer anderer Stelle des Tumors Anteile eines LMM übersehen können. Im vorgelegten Präparat zeigen sich in einigen Schnitten Anteile einer Lentigo maligna ohne Nesterbildung, lediglich Vermehrung atypischer, dysplastischer Melanozyten, die die Diagnosestellung „Melanom“ nicht eindeutig werden lassen. Erst nach Musterung mehrerer Schnitte lässt sich Diagnose stellen. Grundsätzlich sollte bei makroskopisch verdächtigen Befunden Serienschnitte durchgeführt werden. Bei nodulären Tumoren und weit in die Dermis reichende Tumoren sollte auch über eine Lymphknoten-Biopsie nachgedacht werden.

Schnitte: Anschnitte einer Lidhaut, H&E.

Literatur:

Arlette et al, Management of Lentigo maligna and Lentigo Maligna Melanoma: Seminars in Oncology, Journal of Surgical Oncology 2004, 86:179-186

Vaziri et al, Clinicopathologic Features and Behavior of Cutaneous Eyelid Melanoma, Ophthalmology 2002 May;109(5):901-8

Malhorta et al. Mapped serial excision for periocular lentigo maligna and lentigo maligna melanoma, Ophthalmology 2003 Oct;110(10):2011-8

Internet: “How Is Melanoma Staged?” www.cancer.org

**XXXII. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP) in
Bern: 17.-18.09.2004**

Peter MEYER
Universitätsaugenklinik Basel
Mittlere Strasse 91
4056 Basel
meyerpe@uhbs.ch

Fallnummer: B 2004.10113
Verteiltes Material: 2 Schnitte

Unklarer Tränendrüsentumor

Klinik:

Eine 52 jährige Patientin stellte sich mit einer einseitigen Oberlidschwellung am rechten Auge in unserer Poliklinik vor. Sie würde seit einem Jahr bestehen und der Augenarzt würde es seit 4 Monaten mit lokalen Steroidtropfen behandeln. Vor 20 Jahren wurde wegen einem papillären Schilddrüsenkarzinom eine totale Strumektomie durchgeführt. Darauf folgend wurde sie mit Levothyroxin substituiert und ihre Schilddrüsenhormone normalisierten sich.

Bei der augenärztlichen Untersuchung zeigte sich ein einseitiges Lidödem mit einem Exophthalmus (Seitendifferenz 5mm) und einer palpierbaren Gewebemasse im Bereiche der anterior-temporal oberen Orbitaregion. Die Augenmotilität nach temporal oben war leicht eingeschränkt. Es wurden keine vergrösserten Lymphknoten im Kopf- und Halsbereich palpiert.

Echographisch liess sich eine unilateraler Raumforderung von maximal 25 mm in der Tränendrüseregion feststellen. Dieser zeigte eine mittelreflektive, regelmässige Innenstruktur, sodass der Verdacht auf ein pleomorphes Adenom bestand.

Im MRI der Orbita wurde eine 26x11x27mm messende Raumforderung im Bereich der rechten Tränendrüseregion ohne Einbruch in den benachbarten Knochen gefunden. Es bestand der Verdacht auf einen malignen Tumor der Tränendrüse oder auf einen entzündlichen Prozess. Daraufhin erfolgte eine Tumorresektion der rechten Tränendrüse mittels koronarem Zugang, anteriorer Orbitatomie und eine Orbitarekonstruktion.

Schnellschnitt:

Intraoperativ wurde ein Schnellschnitt durchgeführt und ein malignes Non-Hodgkin-Lymphom diagnostiziert.

Histologie:

Makroskopische Beschreibung:

Es lag ein harter, knotenförmiger Tumor mit einer Grösse von 30x25x10 mm vor. Zur weiteren Verarbeitung wurde er auflamelliert.

Mikroskopische Beschreibung:

Das entnommene Material wurde mit Hematoxylin-Eosin, van Gieson, PAS und Giemsa gefärbt und zusätzlich immunhistochemisch aufgearbeitet.

Die Tränendrüse wurde durch lymphatisches Gewebe weitgehend zerstört. Vereinzelte Ausführungsgänge waren noch erhalten. Das lymphatische Gewebe wies zahlreiche, unregelmässig konfigurierte und deutlich vergrößerte Sekundärfollikel auf.

Immunhistochemisch konnte mit dem CD20 Marker eine überwiegende Mehrheit der vorhandenen Lymphozyten als B-Zellen dargestellt werden. CD3 und CD5 zeigte weitgehend intrafollikulär gelegene T-Zellen. Die Keimzentren enthielten ein scharf begrenztes Maschenwerk von dendritischen Retikulumzellen, welche sich mit dem Antikörper CD21 markieren liessen.

Weiterhin waren die Sekundärfollikel CD10 und bcl-6 positiv sowie bcl-2 negativ, womit ein follikuläres Lymphom ausgeschlossen war.

Cyclin D1 - als Marker zur Differenzialdiagnose eines Mantelzelllymphoms - konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden.

Molekularpathologie:

Zur Diagnosesicherung wurde noch eine Klonalitätsuntersuchung der Lymphozyten durchgeführt. Mittels Seminested Multiplex PCR zeigten sich weder klonale B- noch klonale T- Lymphozyten.

Diagnose:

Reaktive lymphatische Hyperplasie der Tränendrüse

Kommentar:

Lymphoproliferative Läsionen der okulären Adnexe stellen ein seltenes Krankheitsbild dar (2,10). Es wird geschätzt, dass nur etwa 8% aller extranodalen Lymphome das Auge und seine Adnexe betreffen (1). Sie können sowohl die orbitalen Weichteilgewebe, die Tränendrüse, die Lider und die Konjunktiva befallen (2,9). Lymphoproliferative Läsionen der okulären Adnexe werden heute in drei Untegruppen wie folgt eingeteilt: Reaktive lymphoide Hyperplasie (RLH), atypische lymphoide Hyperplasie (ALH) und malignes Non Hodgkin Lymphom vom B-Zell Typ (2,3,4,5).

Bei unserem Fall wurde unter anderem wegen klinischem Verdacht auf ein pleomorphes Adenom auf eine präoperative Probebiopsie verzichtet (Rezidivgefahr, 11) und eine totale Excision des Tumors in die Wege geleitet. Intraoperativ wurde zum Ausschluss eines malignen Tumors der Tränendrüse ein Schnellschnitt durchgeführt, welcher ein malignes Lymphom zeigte. Mit Hilfe dieser Methode lassen sich reaktive lymphoide Hyperplasien von follikulären Lymphomen oder von einem Mantelzelllymphom nicht sicher diagnostizieren (3,6,7,8).

Bei unserem Fall musste die falsche Schnellschnittdiagnose nach einer erweiterten histologischen Aufarbeitung des Tumors, sowohl immunhistochemisch als auch molekularpathologisch, korrigiert werden. Es wurde schlussendlich eine gutartige reaktive lymphatische Hyperplasie (RLH) diagnostiziert. Sie bestand aus einem dichten gemischt lymphozytären Infiltrat mit Ausbildung von zahlreichen Sekundärfollikeln.

Literatur:

1. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer*. 1972 Jan;29(1):252-60.
2. Coupland SE. Lymphoproliferative lesions of the ocular adnexa. Differential diagnostic guidelines *Ophthalmologe*. 2004 Feb;101(2):197-215.
3. Knowles DM, Jakobiec FA. Orbital lymphoid neoplasms: a clinicopathologic study of 60 patients. *Cancer*. 1980 Aug 1;46(3):576-89.
4. Liesegang TJ. Ocular adnexal lymphoproliferative lesions. *Mayo Clin Proc*. 1993 Oct;68(10):1003-10. Review
5. Knowlwa DM, Jakobiec FA, McNally L, Burke JS. Lymphoid hyperplasia and malignant lymphoma occurring in the ocular adnexa (orbit, conjunctiva, and eyelids): a prospective multiparametric analysis of 108 cases during 1977 to 1987. *Hum Pathol*. 1990 Sep;21(9):959-73.
6. Knowles DM, Jakobiec FA, Wang CY. The expression of surface antigen Leu 1 by ocular adnexal lymphoid neoplasms. *Am J Ophthalmol*. 1982 Aug;94(2):246-54.
7. Polito E, Galieni P, Leccisotti A. Clinical and radiological presentation of 95 orbital lymphoid tumors. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1996 Aug;234(8):504-9.
8. Yeo JH, Jakobiec FA, Abbott GF, Trokel SL. Combined clinical and computed tomographic diagnosis of orbital lymphoid tumors. *Am J Ophthalmol*. 1982 Aug;94(2):235-45.
9. Flanders AE, Espinosa GA, Markiewicz DA, Howell DD. Orbital lymphoma. Role of CT and MRI. *Radiol Clin North Am*. 1987 May;25(3):601-13.
10. Coupland SE, Krause L, Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Foss HD, Hummel M, Bornfeld N, Lee WR, Stein H. Lymphoproliferative lesions of the ocular adnexa. Analysis of 112 cases. *Ophthalmology*. 1998 Aug;105(8):1430-41.
11. Auran J, Jakobiec FA, Krebs W. Benign mixed tumor of the palpebral lobe of the lacrimal gland. Clinical diagnosis and appropriate surgical management. *Ophthalmology*. 1988 Jan;95(1):90-9.

Meeting in Bern, Switzerland
German Speaking Countries
September 17, 2004

Ramon L. Font, M.D.
Cullen Eye Institute
Baylor College of Medicine
Houston, Texas 77030
FAX: 713-798-6881
Email: rfont@bcm.tmc.edu

Baylor Ophthalmic Path #92-830
Material distributed:
one CD-Rom

DIFFUSE RETINAL INVOLVEMENT OF MALIGNANT NON-TERATOID
MEDULLOEPITHELIOMA OF CILIARY BODY WITH EXTRAOCULAR
EXTENSION.

Clinical Summary

A 27 year-old man presented to the University of New Mexico Hospital with a left neck mass in 1976. Biopsy showed Hodgkin's disease. The patient was treated with radiation and chemotherapy. In 1985, a ciliary body, tumor was biopsied, and sent for evaluation. The patient was treated with radiation therapy. He subsequently developed cataract, rubeosis, glaucoma, and recurrence of the tumor. The eye was enucleated on 7-23-92.

A summary of the history is as follows:

- 10-01-84 At initial examination the patient complained of poor vision in the left eye one week duration. The initial diagnosis was iritis O.S. and vitreous hemorrhage of unknown etiology.
- 10-15-84 Iritis improved, vitreous hemorrhage cleared and a mass could be seen superonasally compatible with a tumor of the ciliary body.
- 12-19-84 Patient referred for Oncology consultation to the University of New Mexico because of past history of Hodgkin's disease.
- 01-04-85 CT scan showed intraocular soft tissue growth in the left eye. No extraocular or orbital involvement was present.

- 02-23-85 - ● Patient underwent cyclectomy. Preliminary report was possible melanoma. Specimen sent to Houston for consultation.
- 07-16-87 - Patient returned after 2 years complaining of poor vision in left eye. Acuity in the left eye was 20/400 due to diffuse posterior subcapsular cataract.
- 08-06-87 - Patient underwent uncomplicated phacoemulsification of left cataract with insertion of lens implant.
- 03-08-91 - Another physician examined the patient and suggested B-Scan for possible recurrent tumor and treated him with topical Pred-Forte, Betoptic, and Atropine.
- 03-23-91 - Findings were 20/400 acuity in O.S., intraocular pressure of 25, rubeosis iridis, tumor cells in anterior chamber, anterior chamber almost totally closed and recurrent tumor at the 11 o'clock position of the ciliary body.
- 09-11-91 - Staphyloma noticed on superior nasal quadrant.
- 07-23-92 - ● Enucleation of the left eye was performed.

Follow-up information:

- 03-1998 - ● Right eye was entirely normal. Patient alive and well when last examined. No evidence of recurrence. (13 years after cyclectomy and almost 6 years after the eye was enucleated)

Pathologic Findings

Gross: Specimen consists of a firm left eye measuring 23.5 x 24 x 23 mm with no optic nerve attached. The semitranslucent cornea measures 12 x 11x mm. An elevated dark-brown subconjunctival nodule measuring 7 x 6 x 4 mm is present between 9 to 11:30 o'clock. The nodule is located 1 mm behind the limbus. On transillumination an 8 x 6 mm shadow is seen in the ciliary body nasally adjacent to the epibulbar mass. The anterior chamber is totally obliterated. A posterior chamber intraocular lens is present. The epibulbar mass is connected through a ciliary body coloboma to a 5 x 3 mm yellowish-tan mass involving the ciliary body nasally. The intraocular and epibulbar masses are forming a dumbbell-shaped configuration. The vitreous is liquified and condensed anteriorly. The retina is attached and thickened and its surface is studded with multiple elevated gelatinous 1 to 1.5 mm nodules

which are more prominent posteriorly. The optic disc is absent. A small scleral hole is present in the peripapillary region. A portion of choroid is visible within the scleral defect at the optic disc.

Diagnosis: Eucleated Left Eye:

1. Malignant non-teratoid medulloepithelioma involving a large colobomatous defect of the ciliary body (at site of previous "iridocyclectomy") with extraocular (subconjunctival) extension forming a large tumor nodule.
2. Seeding of tumor cells throughout the posterior chamber and around remnants of lens capsule.
3. Diffuse seeding of tumor cells along the inner surface of the retina and vitreous with foci of intraretinal invasion.
4. Broad anterior synechias temporally with ectropion uveae.
5. Endothelialization and descemetization of anterior and posterior iridic surfaces.
6. Posterior chamber intraocular lens.
7. Microcystoid degeneration of inner retina, peripherally.

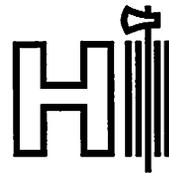
Discussion:

This case is most interesting and unusual for two main reasons. First, in the series of 56 cases of medulloepitheliomas of the ciliary body¹, four of the 37 patients with malignant medulloepitheliomas had died of the tumor. (3 with intracranial extension and one with metastatic disease). All patients who died as a result of the tumor had extraocular extension. In our case, the patient was alive and well when he was last examined in 3-1998. (13 years after the cyclectomy and almost 6 years after the eye was enucleated).

Secondly, sections of the enucleated eye disclose extensive seeding of tumor cells and MPS-rich material along the internal limiting membrane of the retina with foci of intraretinal involvement. In addition, seedings of tumor cells were surrounding the remnants of anterior and posterior lens capsule.

References:

1. Broughton WL, Zimmerman LE. A clinicopathologic study of 56 cases of intraocular medulloepitheliomas. *Am J Ophthalmol* 1978;85:407-18.
2. Green WR. Neuroepithelial tumors of the ciliary body. In: Spencer WH, ed *Ophthalmic Pathology. An Atlas and Textbook*, 4th ed. Vol 2. Philadelphia: WB Saunders, 1996; Chap.9,1316-31.



32. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen 17. und 18. September 2004 in Bern

Nr. 10

Subkutane Variante eines Granuloma anulare des Orbitarandes

Anamnese / Klinik

19 jährige Frau aus Griechenland.

Vor 2 Jahren angeblich Exzision eines Granuloma anulare lateraler Orbitarand links.

Erneutes Wachstum eines derben, nicht verschieblichen Knotens an gleicher Stelle (temporal) unter der Augenbraue links und Bildung eines weiteren gleichartigen Knotens medial (frontotemporal) davon. Epifokale Haut unauffällig. Keine Anamnese von Gelenkbeschwerden oder rheumatischem Fieber.

Makroskopische Beschreibung

Temporal: 1.8x1x0.6cm grosses Weichteilexzisat mit maximal 9mm im Durchmesser grossem relativ scharf begrenztem derbem Knoten mit weissgrauer, kompakter Schnittfläche. Frontotemporal: 1.3x1x0.7cm grosses Weichteilexzisat mit 8mm im Durchmesser grossem gleichartigem Knoten.

Mikroskopische Befunde

Histologisch finden sich in zwei subkutanen Gewebeexzisaten (temporal und fronto-temporal unter linker Augenbraue) mehrere umschriebene Granulome, bestehend aus Lymphozyten, Histiocyten, zentral gelegenen degeneriertem Kollagen in Nekrobioseherden und fibrillärem muzinösem Material. Nachweis von spärlichen mehrkernigen Riesenzellen.

Kein Nachweis von säurefesten Stäbchen in der Ziehl-Neelsen Färbung.

Trotz fokalem Nachweis von mitotisch aktiven grossen Fibroblasten, keine Anhaltspunkte für Malignität.

Diagnose

Die vorliegenden Befunde sind vereinbar mit der subkutanen Variante eines Granuloma anulare (sogenannter pseudorheumatoider Knoten des Kindesalters).

Im englischen wissenschaftlichen Sprachgebrauch Granuloma annulare.

Kommentar

Das subcutane Granuloma anulare erscheint sowohl unabhängig de novo als auch in Begleitung zahlreicher rötlicher Hautpapeln in der Umgebung. Es tritt vorallem im Kindesalter auf und wird hauptsächlich an unteren Extremitäten, Gesäss, Händen und Kopf beobachtet.

Per definitionem leiden solche Patienten weder an rheumatoider Arthritis noch an rheumatischem Fieber. Normalerweise bilden sich diese Läsionen nach mehreren Jahren spontan zurück. Wie bei den übrigen Varianten eines Granuloma anulare (lokalisiert, generalisiert und perforierend) sind Aetiologie und Pathogenese noch immer unklar. Mögliche Trigger-Effekte wie Insektenstiche, Trauma, Viruswarzen, Erythema multiforme und Sonnenlichtexposition werden diskutiert.

Die vorliegenden Befunde unseres Falles sind differentialdiagnostisch zu unterscheiden von den folgenden (kurz zusammengefassten und pragmatisch dargestellten) histologisch ähnlich aussehenden Läsionen.

A. *Ohne wesentliche Rötung der Epidermis* ist in erster Linie zu denken an **Sarkoidose** (sog. ungeordnete epitheloidzellige Granulome, keine Nekrosen), tuberkuloide Granulome wie **Tuberkulose** (verkäsende Nekrosen, Mykobakterien) und **Lepra** (teils käsige Nekrosen, teils Mykobakterien), **Fremdkörper-Granulome** sowie **epitheloides Sarkom** (atyp. Mitosen, pseudogranulomatöse Nekrosen).

B. *Bei begleitender Rötung der Epidermis* und papelartigen Hautveränderungen ist in erster Linie zu denken an:

	Epidermis makroskopisch	Histologisches Kardinalmerkmal 
Granuloma anulare (Lokalisierte, disseminierte, perforierende Varianten)	angedeuteter breiter Ring aus grobhöckrigen Papeln	ausgedehnte Nekrobioseherde, spärlich Riesenzellen
Rheumaknoten	gerötete kompakte Knoten	fibrinoide Nekroseherde
Aktinisches Granulom (O'Brien)	gerötete, als Ring oder Bogen angeordnete Papeln	elastoide Degeneration des Coriums mit riesenzelliger Fremdkörperreaktion (Elastoklasis)
Granuloma multiforme	geröteter schmaler erhabener Ring	winzige Nekrobioseherde, viele Riesenzellen, keine Histozyten-Palisaden
Nekrobiosis lipoidica	gerötete flächendeckende, bei atropher Epidermis leicht abgesenkte Läsion	ausgedehnte Nekrobiosezonen, viele Riesenzellen, ausgeprägte Histozytenpalisaden 
<i>Nekrobiotisches Xanthogranulom</i>	<i>indurierte gelbe Plaques</i>	<i>ausgedehnte Nekrobiose viele Riesenzellen</i>

Literaturangaben

- 1 Mc Kee, Phillip H., Pathology of the Skin. Mosby-Wolfe 1996;
- 2 Lever Walter F. Histopathology of the Skin. 8th ed. Lippincott-Raven 1997; 328-331
- 3 Weedon David. Skin pathology 2nd ed. Churchill Livingstone 2002; 200-202
- 4 Evans MJ, Blessing K, Gray ES. Pseudorheumatoid nodule (deep granuloma annulare) of childhood: Clinicopathologic features of twenty patients. *Pediatr Dermatol* 1994; 11:6
- 5 Salomon RJ, Gardepe SF, Woodly DT. Deep granuloma annulare in adults. *Int J Dermatol* 1986; 25:109
- 6 Burrington JD. Pseudorheumatoid nodules in children; report of ten cases. *Pediatrics* 1970; 45: 473-478
- 7 Rubin M, Lynch FW. Subcutaneous granuloma annulare. *Arch Dermatol* 1966; 98: 416-420



XXXII. Jahrestagung der DOP
Bern, September 2004

Miriam Richter, Augenklinik, Charité - Campus Benjamin Franklin, Berlin
miriam.richter@charite.de

Orbitaphlegmone mit Thrombosen der Venae ophthalmicae beidseits

Klinik

Der 50-jährige Patient stellte sich erstmals am 31.10.2003 in unserer ersten Hilfe mit seit 3 Tagen zunehmender Lidschwellung rechts vor. Es fand sich am rechten Auge eine Oberlid- und Unterlidschwellung, Rötung sowie eine geringe Protrusio mit Bindehautchemosis. Die Motilität war weitgehend frei, das linke Auge war unauffällig. Der Visus betrug rechts 0,2, links 1,0. Aufgrund eines mäßig differenzierten inoperablen Oropharynx-Plattenepithelkarzinoms war der Patient 1986 mehrfach palliativ bestrahlt worden.

Verlauf: Als Ursache der Schwellung wurde eine Sinusitis ethmoidalis und sphenoidalis festgestellt, und er wurde in der HNO-Klinik zur i.v. Antibiose (Spizef, Clont) stationär aufgenommen. Im Laufe der nächsten 4 Tage kam es nach einer kurzzeitigen Besserung zu einer deutlichen Befundverschlechterung mit beidseitiger zunehmender massiver Lidschwellung, Protrusio und Motilitätseinschränkung. Ein Keimnachweis war nicht möglich gewesen. Am 5.11. war der Allgemeinzustand des Patienten deutlich reduziert, eine Visusprüfung war kaum möglich, funduskopisch zeigte sich bei massiv geschwollenen vorderen Augenabschnitten ein Papillenödem mit Randblutungen. Im CCT mit Kontrastmittel fand sich eine Thrombose der Vena ophthalmica beidseits, so daß zusätzlich ein Heparinperfusor angesetzt wurde. Am 6. Tag nach Erstvorstellung verstarb der Patient an Herz-Kreislaufversagen. Im CT Bild wurde zusätzlich noch eine Abkippung des Dens Axis auf Grund von Osteolyse/-nekrose nach Radiatio diagnostiziert und nachträglich als Mitverursacher des Herz-Kreislaufversagens diskutiert.

Pathologie:

Obduktion: Die Obduktion ergab als Todesursache ein Herz-Kreislauf-Versagen in Zusammenhang mit der schweren floriden Entzündung der Orbita, mit Fortleitung in den Sinus cavernosus. Im postmortalen Abstrich aus 3 ml Eiter aus dem Sinus cavernosus links wuchsen erst nach Anreicherung E. coli und Enterokokken.

Nebenbefundlich fand sich eine Pleurametastase, eine Pneumonie und eine Leberfibrose.

Histopathologie: (Anlage 2 Schnitte) In den histologischen Schnitten des Auges ist eine deutliche Autolyse des Gewebes (Postmortem-Artefakt) zu sehen. Hornhaut und Vorderkammer sind unauffällig, ebenso die Aderhaut, vereinzelt sind harte Drusen im Bereich der Bruch'schen Membran zu sehen. Die Netzhaut ist artefaktbedingt abgelöst mit fehlenden Photorezeptoren und in ihrer Struktur aufgelöst. Es finden sich insbesondere am hinteren Pol und peripapillär intraretinale Blutungen, kleine Gefäßverschlüsse sowie Entzündungszellen perivaskulär. Das orbitale Fettgewebe ist massiv zellulär infiltriert, und die Bindegewebssepten sind verdickt. Die retrobulbären Gefäße weisen Thrombosen und polymorphe Granulozyten auf.

Kommentar

Der histologische Befund einer Orbitaphlegmone als Komplikation von Nasennebenhöhlenentzündungen wird selten in der Augenpathologie untersucht. Eine Weiterleitung der Orbitaphlegmone bis in den Sinus cavernosus ist in schweren Fällen möglich, meist jedoch durch den Einsatz von Antibiotika zu verhindern, selten kann bei besonders fodyoyanten Verläufen wie bei diesem Patienten, eine Orbitaphlegmone trotz adäquater Therapie letale Folgen haben.

Eine durch die Entzündung getriggerte Thrombose der Vena ophthalmica kann zu einem Rückstau des venösen Abflusses mit Protrusio, Lidschwellung und einem Zentralvenenverschlusses mit Visusminderung führen. Zusätzlich zur antibiotischen Therapie ist dann eine Antikoagulation mit Heparin indiziert. Klinisch ist die Thrombose oft schwer von der zunehmenden orbitalen Entzündungsausbreitung zu unterscheiden.

Literatur:

Walker JC et al: Septic superior ophthalmic vein thrombosis. Clinical and Experimental Ophthalmology 2002 30 (2) 144-146

Sanchez TG et al: Septic thrombosis of orbital vessels due to cutaneous nasal infection. American Journal of Rhinology 1997 11(6) 429-433

Uzcategui N. et al: Clinical practice guidelines for the management of orbital cellulitis. Journal of pediatric Ophthalmology and Strabismus 1998 35(2):73-9

Morbus Kimura der Orbita

Gregor Wollensak¹, Gisela Stoltenburg²

¹ University of Melbourne, Australia

² Institut für Neuropathologie, Charité Berlin

Ophthalmologische Anamnese:

Der 68-jährige Patient klagte bei der Erstuntersuchung im März 1998 über Epiphora im linken Auge seit einem halben Jahr. Es fand sich eine indolente Schwellung am linken oberen Lid medial, und es ließ sich eine harte, tumorartige Veränderung darunter ertasten. Im Ultraschall und MRT zeigte sich eine 1 x 1,5 cm große Läsion in der linken anterioren nasalen Orbita. Die radiologische Verdachtsdiagnose war Lymphom. Der bestkorrigierte Visus betrug beidseits 1,0. Daraufhin erfolgte im März 1998 eine kirscheingroße Biopsie mittels medialer Orbitotomie aus der linken Orbita. Histologisch wurde die Diagnose Morbus Kimura gestellt. Bei der allgemeinen Durchuntersuchung fand sich eine Gammopathie von 18,8%, die Eosinophilen waren mit 1% im Differentialblutbild normal. Wegen der Benignität der Veränderung und fehlender Beschwerden wurde auf eine weitere Therapie zunächst verzichtet. Im August 1999 wurde bei einem Kontroll-MRT eine Vergrößerung der Läsion auf 2 x 1,5 cm festgestellt. Im Dezember 1999 wurde daraufhin der Tumor vollständig exzidiert. Der 2,3 x 1,4 x 0,8 cm große Tumor konnte mit einem Glasspatel weitgehend stumpf herausgelöst werden und wurde vollständig entfernt. Eine etwas kräftige Blutung wurde mit dem Elektrokauter zum Stillstand gebracht. Histologisch bestätigte sich wiederum die Diagnose Morbus Kimura. Diesmal fand sich bei der allgemeinen Durchuntersuchung außerdem eine periphere Eosinophilie von 5% und ein deutlich erhöhter IgE-Titer von 524 kU/l (Normwert: 20 kU/l). Es lagen keine allgemeinen Allergien vor, die regionären Lymphknoten waren nicht vergrößert. Es trat kein Rezidiv mehr auf.

Makroskopischer Befund:

Das Präparat vom Dezember 1999 mit den Maßen 2,3 x 1,4 x 0,8 cm erschien auf der Schnittfläche homogen gelblich-braun. Es war insgesamt von derber Konsistenz.

Mikroskopischer Befund:

Lichtmikroskopisch läßt sich angedeutet eine zonale Gliederung feststellen, wobei sich in der Peripherie mehrere Lymphfollikel mit Keimzentren finden, während im Zentrum zahlreiche Eosinophile, Lymphozyten und Gefäßproliferationen auftreten. Die Gefäße zeigen plumpe, vereinzelt mehrschichtige, hyperplastische Endothelzellen, welche zum Teil fast das Lumen des Gefäßes obstruieren. Kaum orbitales Fett, zum Teil fibrotisches Stroma.

Immunhistologisch sind die pathologischen Endothelzellen positiv für Faktor VIII. Die Keimzentren der Lymphfollikel sind positiv für die B-Zellmarker CD20, CD 57, CD 79a, die Peripherie der Follikel positiv für die T-Zellmarker CD3, CD4, CD5, CD8. Die Eosinophilen färben sich positiv für anti-Lysozym.

Elektronenmikroskopisch fielen ebenfalls hyperplastische Endothelzellen sowie einemehrschichtige Basalmembran der Endothelzellen auf.

Diskussion:

Der Morbus Kimura ist vor allem bei Kaukasiern eine relativ seltene Erkrankung und tritt in asiatischen Ländern gehäuft auf. Die Erstbeschreibung von 1948 stammt daher auch aus Japan (1). Morbus Kimura manifestiert sich überwiegend im Kopf- und Halsbereich in subcutanen Knötchen. Aus Japan wurden bisher ca. 400 Fälle mit Hautbeteiligung (2) und 10 Fälle mit okulärer Manifestation (3) berichtet. Die Erstbeschreibung im europäischen Bereich stammt von 1963 in England (4). In der Augenheilkunde wurde Morbus Kimura bereits in den Lidern, der Tränendrüse und in der Orbita beschrieben (5). Die Beschreibung des ersten Falls mit orbitalem Auftreten stammt von Zimmerman aus dem Jahre 1974 (6). Seitdem sind ca. 30 weitere Fälle mit orbitaler Beteiligung berichtet worden (5-8).

Die Diagnose des Morbus Kimura kann wie unserem Fall nur histologisch gestellt werden. Charakteristisch sind tumorartige Knötchen mit Infiltration von Eosinophilen, Lymphfollikel und pathologisch veränderte Gefäße mit hyperplastischen Endothelzellen (5,6). Die Differenzialdiagnose umfaßt zum ersten *entzündliche Pseudotumoren* wie pyogenes Granulom, Insektenstich, eosinophiles Granulom, zum zweiten *maligne Lymphome* und zum dritten *vaskuläre Tumoren* wie Kaposi's Sarkom oder Hämangioendotheliom. Manche Autoren unterscheiden zwischen Morbus Kimura mit Eosinophilen, Lymphfollikeln, flachen Endothel plus systemischen Veränderungen wie erhöhtem IgE-Titer und peripherer Eosinophilie und der sogenannten ALHE (=angiolymphoide Hyperplasie mit Eosinophilie) mit nur selten Lymphfollikeln, deutlichen Endothelproliferationen und häufig Lymphadenopathie. Unser Fall unterstützt wie andere Berichte nicht diese Unterscheidung (2,4,6,8), da sowohl typische Veränderungen des Morbus Kimura als auch der ALHE vorliegen.

Bezüglich der Pathogenese des Morbus Kimura nimmt man eine allergische oder autoimmune Reaktion an, was sich auch in erhöhten IGE-Titern, peripherer Eosinophilie und Candida-Antikörpern widerspiegeln kann. Entsprechend wurde der Morbus Kimura auch bei Asthmapatienten beschrieben sowie in der Orbita 10 Jahre nach dem Einsetzen einer Plombe.

Für die Behandlung wird in erster Linie die vollständige chirurgische Exzision empfohlen. Lokale oder systemische Steroide sind bei ungünstiger Lokalisation zu erwägen. In seltenen Fällen wurde eine Radiotherapie durchgeführt. Wegen der benignen Prognose sollte allerdings grundsätzlich eher zurückhaltend therapiert werden.

Referenzen:

1. Kimura T, Yoshimura S, Ishikawa E (1948) On the unusual granulation combined with hyperplastic changes of lymphatic tissue. *Trans Soc Pathol Jpn* 37, 179-180
2. Sawada Y, Nomura K. (1984) Kimura's disease. A case report. *J Dermatol* 11, 487-492
3. Amemiya T (1981) Eosinophilic granuloma of the soft tissue in the orbit. *Ophthalmologica* 182, 42-48
4. Wells GC, Summerly R (1963) Subcutaneous lymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Proc Roy Soc Med* 56, 728-732
5. Buggage RR, Spraul CW, Wojno TH, Grossniklaus HE (1999) Kimura disease of the orbit and ocular adnexa. *Surv Ophthalmol* 44, 79-91
6. Hidayat AA, Cameron JD, Font RL, Zimmerman LE (1983) Angiolymploid hyperplasia with eosinophilia (Kimura's disease) of the orbit and ocular adnexa. *Am J Ophthalmol* 96, 176-189
7. Shields CL, Shields JA, Glass RM (1990) Bilateral orbital involvement with angiolymploid hyperplasia with eosinophilia (Kimura's disease) *Orbit* 9, 89-95
8. Smith DL, Kincaid MC, Nicolitz E (1988) Angiolymploid hyperplasia with eosinophilia (Kimura's disease) of the orbit. *Arch Ophthalmol* 106, 793-795

Sarkoidose der Orbita

Anamnese

Eine 20-jährige türkische Patientin berichtete über eine seit 4 Wochen aufgefallene schmerzlose Rötung des medialen Augenwinkels des OS. Die Untersuchung zeigte einen vollen Visus und normale intraokulare Druckwerte. Im Befund des linken Auges konnte eine Schwellung und Rötung der Bindehaut medial beobachtet werden. Im Spaltlampenbefund fiel eine subkonjunktivale Schwellung des Ansatzes des M. rectus medialis auf. In der weiteren Untersuchung der vorderen und hinteren Augenabschnitte konnten keine pathologischen Befunde erhoben werden, die Motilität war nicht eingeschränkt, es bestand eine Orthophorie.

In der Ultraschallechographie und Kernspintomographie zeigte sich eine isolierte Vergrößerung des M. rectus medialis des OS ohne weitere Auffälligkeiten in der Darstellung der Orbitae oder Bulbi. Insbesondere wiesen alle weiteren Augenmuskeln und die Tränendrüsen keine Auffälligkeiten auf. Die initiale Differentialdiagnose beinhaltete eine endokrine Orbitopathie, eine Myositis, ein malignes Lymphom, eine bakterielle Infektion, oder eine Lues.

Die initialen Laboruntersuchungen zeigten ein normales Blutbild und Differentialblutbild, einen negativen Tuberkulintest und normale Schilddrüsenwerte. Rheumafaktor und Harnsäurespiegel waren ebenfalls im Normbereich. Eine Röntgenthoraxuntersuchung zeigte keine pathologischen Auffälligkeiten. Die weitere körperliche Untersuchung ergab keinen Anhalt für auffällige Hautläsionen, eine Lymphadenopathie oder eine Organomegalie.

Da im Verlauf von 4 Wochen ohne therapeutische Interventionen keine klinische Besserung des Befundes zu beobachten war, wurde eine Biopsie des M. rectus medialis durchgeführt. Die histopathologische Untersuchung des Biopsates zeigte eine nicht verkäsende granulomatöse Entzündung bestehend aus epithelioiden Histiocyten, Langhansschen Riesenzellen und Fremdkörperriesenzellen. Darüber hinaus konnte eine geringgradige lymphozytische Infiltration im Bereich der Granulome mit einer desmoplastischen Reaktion in den umgebenden orbitalen Geweben beobachtet werden. Weitere Färbungen für säurefeste Stäbchen und Pilze (Ziehl-Neelson und Grocott) ergaben ein negatives Ergebnis.

Die Behandlung wurde mit initial 50mg Prednison p.o. für 10 Wochen begonnen, gefolgt von einer ausschleichenden Therapie. Unter der Therapie zeigte sich eine Regression der klinischen Beschwerdesymptomatik. 3 Monate nach Beginn der Therapie ist die Patientin beschwerdefrei.

Diskussion

Die Sarkoidose ist eine idiopathische, nicht-verkäsende granulomatöse Systemerkrankung mit zahlreichen möglichen klinischen Manifestationen. Die Inzidenz der Erkrankung weist regionale Unterschiede auf, die zwischen 0,01% bis 0,07% in den USA und 0,27% bis 0,64% in Europa, insbesondere in den skandinavischen Ländern, liegt. In der Mehrzahl der Fälle tritt die Erkrankung in der dritten und vierten Lebensdekade des Lebens mit einem Verhältnis weiblich zu männlich von 2:1 in den dunkel pigmentierten Rassen, jedoch gleicher Geschlechtsverteilung bei Kaukasiern auf. Insgesamt ist die Erkrankung in den dunkel pigmentierten Rassen 10 bis 17 mal häufiger als bei Kaukasiern anzutreffen.

Eine Lungenbeteiligung ist die häufigste klinische Symptomatik bei Sarkoidose. Eine ophthalmologische und neurologische Symptomatik ist jedoch ebenfalls relativ häufig anzutreffen. Im Bereich von Auge und okulärer Adnexe werden oft die Augenlider, die Bindehaut, die Choroidea, die Netzhautgefäße, der Nervus opticus und die Tränendrüse mit der Manifestation einer Dacryoadenitis betroffen. Eine Sarkoidose der Orbita kann in Verbindung mit einer Sarkoidose der Bindehaut oder bei einer systemischen Erkrankung vorkommen.

Eine Erkrankung der Augenmuskeln bei Sarkoidose ist selten anzutreffen, in der Literatur liegen weniger als 10 Fallberichte vor (1-6). Dies steht im Gegensatz zu der häufig anzutreffenden Affektion der Sklettmuskulatur, die biopsiegesichert in 50 bis 69% der betroffenen Patienten vorkommt. Als klinische Symptomatik können eine allgemeine Schwäche, Muskelschmerzen und Arthritis bei 17-69% der Sarkoidosepatienten beobachtet werden.

Bei vier der sechs in der Literatur beschriebenen Patienten mit einer Beteiligung der extraokularen Augenmuskeln lag keine entsprechende klinische Symptomatik vor. In dem fünften beschriebenen Fall

wurde eine bilaterale schmerzhaft Ophthalmoplegie bei Beteiligung aller Augenmuskeln in der Computertomografie beobachtet. In dem sechsten beschriebenen Fall wurden eine Unterlidschwellung und eine Diplopie als initiale Symptome beschrieben.

Patienten mit der histopathologischen Diagnose einer Sarkoidose sollten hinsichtlich einer weiteren systemischen Beteiligung untersucht werden. Darüber hinaus sollte bei isolierter okulärer Manifestation die Möglichkeit einer idiopathischen granulomatösen Entzündung der Orbita in Betracht gezogen werden. Weitere granulomatöse Entzündungen der Orbita sind die Wegnersche Granulomatose, die Tuberkulose und Granulome in Folge von Pilzinfektionen. Die Wegnersche Granulomatose ist gekennzeichnet durch eine nekrotisierende Vaskulitis mit umgebenden granulomatösen Entzündungen. Bei der Tuberkulose können in der Regel eine zentrale verkäsende Nekrose innerhalb des Granuloms und ein positiver Nachweis säurefester Stäbchen erbracht werden. Granulome nach Pilzinfektionen sind bei immunkompetenten Patienten selten zu beobachten und werden durch unterschiedliche Spezies, z.B. Aspergillus, hervorgerufen.

Die Standardbehandlung der Sarkoidose besteht derzeit in einer systemischen Steroidtherapie. Die empfohlene Initialdosis beträgt in der Regel 1 mg Prednison/kg Körpergewicht, gefolgt von einer Reduzierung um 10mg pro Woche nach Regression der akuten entzündlichen Symptomatik. Eine rezidivierende Entzündung der beteiligten extraokularen Muskeln wurde bei Reduktion der Steroiddosis beschrieben, die jedoch wiederum mit einer erneuten Erhöhung und folgenden Ausschleichung der Steroiddosis kontrolliert werden konnte.

References

1. Patrinely JR, Osborn AG, Anderson RL, Whiting AS. Computed tomographic features of non-thyroid extraocular muscle enlargement. *Ophthalmology* 1989; 96:1038-1047.
2. Stannard K, Spalton DJ. Sarcoid with infiltration of the external ocular muscles. *Br J Ophthalmology* 1985;69:562-566
3. Frank KW, Weiss H. Unusual clinical and histopathological findings in ocular sarcoidosis. *Br J Ophthalmology* 1983;67:8-16
4. Cornblath WT, Elnor V, Rolfe M. Extraocular muscle involvement in sarcoidosis. *Ophthalmology* 1993;100:501-505
5. Rootman J. Pathophysiologic patterns of orbital disease. In: *Diseases of the Orbit - a multidisciplinary approach*. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1988. pp 51-67
6. Biswas J, Krishnakumar S, Raghavendran R, Mahesh L. Lid swelling and diplopia as presenting features of orbital sarcoid. *Indian J Ophthalmology* 2000;48:231-233

Dr. Sarah E. Coupland
Institut für Allgemeine Pathologie,
Charité Universitätsmedizin, Campus Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30, D-12200 Berlin
Tel: 8445-3077;
Fax: 8445-4473
E-mail: sarah.coupland@charite.de

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



XXXII. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen in Bern

Patient DW, geb. 25.01.1992
1 HE-Schnitt

Dr. P. Charbel Issa
Augenklinik der Julius-Maximilians-
Universität Würzburg
97080 Würzburg

Rezidiv eines embryonalen Rhabdomyosarkoms der Orbita

Anamnese, klinischer Befund und Verlauf

Die damals 7-jährige Patientin stellte sich mit seit 3 Wochen bestehenden progredienten Doppelbildern und Schielen in unserer Ambulanz vor. Am linken Auges fand sich bei einem Visus von 0,4 ein Tieferstand, eine Protrusio bulbi und ein relativer afferenter Pupillendefekt. Im Ultraschall konnte ein 18x21mm großer Tumor nasal oberhalb des Bulbus dargestellt werden. Bei ophthalmologisch unauffälliger Anamnese war der übrige Augenbefund bei rechtsseitigem Visus von 1,0 regelrecht.

Bei Verdacht auf Rhabdomyosarkom wurde eine mediale Orbitotomie und Tumor-Exzision durchgeführt. Intraoperativ zeigte sich der Tumor mit dem M. obliquus sup. verwachsen. Nach histologischer Diagnosesicherung wurde eine perkutane Radiotherapie (30,4 Gray) und eine Chemotherapie (CWS-96 Protokoll: Vincristin, Dactinomycin, Ifosfamid) durchgeführt. Nach zunächst rehabilitiertem Visus und orthoptischem Status wurde nach 34 Monaten bei Verdacht auf ein Tumorrezidiv eine erneute mediale Orbitotomie mit Tumorreduktion durchgeführt. Nach histologischer Bestätigung des diffus infiltrierenden Rezidivs wurde eine erneute Chemotherapie (Topotecan, Cyclophosphamid), sowie eine Afterloading-Brachytherapie (12 Gray) und perkutane Radiotherapie (27 Gray) durchgeführt. Über eine Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten fanden sich keine weiteren Tumormanifestationen. Metastasen wurden zu keinem Zeitpunkt beobachtet.

Pathologisch-anatomische Begutachtung

Makroskopischer Befund

Außen rot-bräunliches, festes Gewebe mit heller Schnittfläche.

Histopathologischer Befund

Man erkennt einen zellreichen pleomorphen Tumor mit herdförmigen Nekrosen. Die gering differenzierten überwiegend rundlichen Zellen liegen dicht und diffus angeordnet und haben variable Zytoplasmaanteile. Die teils hyperchromatischen und pleomorphen Zellkerne mit vermehrten Mitosen zeigen z.T. feingranuläres Chromatin und teils kleine und mittelgroße Nukleolen. Eingestreut finden sich im Primärtumor seltener als im Rezidiv Zellen mit eosinophilem Zytoplasma und teils länglichen Kernen (Rhabdomyoblasten entsprechend).

Immunhistochemie

In den Zellkernen zeigt sich eine Positivität für Myogenin und Ki67, sowie im Zytoplasma für Desmin und Vimentin. Keine Reaktivität ergab sich für A1/3, S-100, MIC-2 und das Panleukozyten-Antigen.

Kommentar

Rhabdomyosarkome (RMS) sind die häufigsten primären malignen Tumore der Orbita im Kindesalter und stellen 2,5-7,1% aller orbitalen Raumforderungen im Kindesalter dar^{2,4}.

Die häufigsten Erstsymptome sind eine Proptosis (80-100%) und ein Strabismus (80%) gefolgt von Lidschwellung und Chemosis, Blepharoptosis und Schmerz. Klinisch ist vor allem eine Verwechslung mit orbitalen entzündlichen Prozessen (Zellulitis, idiopathische orbitale Entzündung), Lymphangiom oder kapillärem Hämangiom möglich. In der Bildgebung zeigt sich ein solider, Kontrastmittel-anreichernder Tumor. Eine Metastasierung tritt meist erst bei Lid- oder die Bindehautbeteiligung auf, dann oft in Lunge, Knochen und Gehirn⁴⁻⁶.

RMS zeigen eine starke Tendenz zur lokalen Invasion, zu Rezidiven und Metastasierung. Deshalb beinhalten die Therapieprotokolle sowohl Chemo- als auch Radiotherapie, worauf die Tumoren gut ansprechen. Rezidive werden v.a. innerhalb der ersten 2 Jahre beobachtet. Nach Behandlung orbitaler RMS wurde eine Rezidivrate von 18% und eine Metastasierung in 6% beschrieben. 3-7% der Patienten starben am RMS und 2-3% an Therapiefolgen (sekundäre Tumore)^{1,5}.

Die häufigsten ophthalmologischen Komplikationen der Behandlung sind Cataract-Entwicklung, Visusabnahme, orbitale Hypoplasie, Sicca-Symptomatik und Strahlenretinopathie. Die 5-Jahres Überlebenszeit (80-90%) ist besser als bei anderen Lokalisationen (70%).

Es wird vermutet, daß RMS aus primär pluripotenten mesenchymalen Zellen mit der Neigung zur Differenzierung in Muskelzellen hervorgehen. Das histologische Erscheinungsbild wird zur Differenzierung der RMS herangezogen. Es lassen sich 3 Formen abgrenzen⁵: embryonale (häufigste orbitale Form, 80-90%), alveoläre (~10%) und pleomorphe. Die beste Prognose hat die embryonale Form (94% 5-Jahres Überlebensrate), die schlechteste die alveoläre.

RMS haben die gleichen mit histopathologischen Eigenschaften wie quergestreifte Muskelzellen verschiedener Stadien der Embryogenese. Die differenziertesten Zellen haben ein eosinophiles Zytoplasma und teils erkennbare Querstreifung.

Neben der Morphologie sind die immunhistochemischen Marker der Skelettmuskel-Differenzierung (Myogenin hochspezifisch und sensitiv, Desmin hochsensitiv, muskelspezifisches Actin und Myoglobin in 60% pos.) für die Differentialdiagnose wegweisend. Das Vorhandensein der Marker korreliert mit dem Grad der Zell-Differenzierung. Vimentin (in 94% pos.) ist schon in sehr primitiven Zellen angelegt. Die Immunhistochemie hilft v.a. in der Differenzierung von anderen rundzelligen wenig differenzierten Tumoren. Abzugrenzen sind z.B. neuroektodermale Tumore, Neuroblastom oder Lymphome³.

Litteratur:

1. Crist WM et al. Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: results for patients with nonmetastatic disease. J Clin Oncol. 2001 Jun 15;19(12):3091-102.
2. Kodosi SR et al. A review of 340 orbital tumors in children during a 60-year period. Am J Ophthalmol. 1994 15;117(2):177-82.
3. Parham DM, Barr FG: Embryonal rhabdomyosarcoma. In: WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Soft Tissue and Bone. IARC Press: Lyon:146-149, 2002.
4. Shields JA, Shields CL. Rhabdomyosarcoma: review for the ophthalmologist. Surv Ophthalmol. 2003 Jan-Feb;48(1):39-57.
5. Shields CL et al. Primary orbital rhabdomyosarcoma in 33 patients. Trans Am Ophthalmol Soc. 2001;99:133-42
6. Shields CL et al. Clinical spectrum of primary orbital rhabdomyosarcoma. Ophthalmology. 2001 Dec;108(12):2284-92.



XXXII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)
Bern, 17. – 18.9.2004

Pat. W.S., geb. 01.09.1930
Unsere Ophth.Path. Nr. 38757
1 PAS-Schnitt, 3 Diapositive

Ralph Meiller
Erlangen

Intrakonaler Orbitatumor: Schwannom (= Neurinom)

Klinik:

Die 73 jährige Patientin stellte sich in unserer Klinik wegen seit etwa drei Monaten bestehendem Druckgefühl des rechten Auges und vermehrtem Tränenfluss vor. Sehverschlechterung oder Auftreten von Doppelbildern wurden verneint.

Fernvisus: R 0,8pp, L 0,5p. Augeninnendruck: R 10 mmHg, L 10 mmHg. Relative afferente Pupillenstörung re. (+). Hornhaut-Sensibilität bds. reduziert (Aesthesiometer von Luneau: R 2, L 3). Rechts zeigt sich ein Exophthalmus von 4mm sowie ein Bulbustiefstand von 2mm. In der Goldmann-Perimetrie bds. altersentsprechend regelgerechter Befund. Spaltlampenmikroskopisch findet sich außer einer bds. Cat. corticalis cuneiformis et nuclearis ein unauffälliger Vorder- und Hinterabschnitt.

Echografie: Retrobulbär intrakonal gelegener, solider gekapselter niedrig-reflektiver (3,5 %) Tumor der Maße 14,1 x 16,5 x 13,7 mm.

Dünnschicht-CT der Orbita: Rechts zwischen M. rectus lateralis und N. opticus gelegene intrakonale Raumforderung mit glatter Konturierung und diskret inhomogener Struktur ohne Verkalkungen. Im MRT ist der Tumor vom Signalverhalten her nicht eindeutig ätiologisch zuordenbar.

Aufgrund der klinisch und mittels Bildgebung nicht sicher auszuschließenden Malignität erfolgte zur eindeutigen (histopathologischen) diagnostischen Einordnung eine laterale transossäre Orbitotomie und Tumorexzision.

Makroskopischer Befund:

Ca. 30 x 15 x 15 mm großer Tumor mit Pseudokapsel und derber, weißlich-gelblicher Schnittfläche.

Mikroskopischer Befund:

Es finden sich Anteile eines mäßig zellreichen, spindelzelligen Tumors, dessen Zellen überwiegend ovale bis länglich ausgezogene Kerne mit aufgelockerter Chromatinstruktur ohne Mitosefiguren aufweisen. Die Tumorzellen sind zum Teil in Zügen angeordnet; daneben erkennt man zahlreiche regressiv veränderte Abschnitte mit mikrozystischer Matrixdegeneration und lymphoidzelligen Infiltraten.

Immunhistochemisch sind die Tumorzellen positiv für S100-Protein und Vimentin. Die Proliferationsaktivität, gemessen mit dem Antikörper MIB-1 ist niedrig (< 5% der Tumorzellen). Die Färbungen gegen Desmin und Aktin sind negativ.

Kommentar:

Schwannome sind langsam und nichtinvasiv-verdrängend wachsende Tumore, die aus den Schwannschen-Zellen peripherer Nerven hervorgehen. Sie treten bevorzugt zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr auf und machen nur 1 – 2% aller Orbitatumoren aus. In der Regel findet sich ein intra- oder extrakonal gelegener, gut abgrenzbarer rundlich-kugeliger Tumor mit Pseudokapsel. Seltener zeigt sich ein mehr längliches Wachstum mit Ausdehnung über die Fissura orbitalis superior bis zum Sinus cavernosus und Ganglion Gasseri.

In der Histologie findet man klassischerweise neben Abschnitten mit Bündeln dicht gepackter spindeliger Schwann-Zellen (Antoni A) auch Areale mit lockerem myxoidem Gewebe (Antoni B). Ältere Schwannome zeigen oft degenerative Veränderungen mit zystischen Umwandlungen, Verkalkungen, Hämatomen und Einwanderung von Siderophagen. Dann finden sich auch Zelltypen mit großen hyperchromatischen polymorphen Kernen, allerdings ohne Mitosen.

Die Differentialdiagnose des Schwannoms umfaßt u.a. Neurofibrome, kavernöse Hämangiome, fibröse Histiocytozytome, Hämangioperizytome sowie solitäre fibröse Tumore der Orbita. Eine maligne Entartung ist – insbesondere wenn das Schwannom nicht im Zusammenhang mit einer Neurofibromatose v. Recklinghausen auftritt – eine Rarität.

Literatur:

- Holbach LM, Colombo F, Schlötzer-Schrehardt U, Kirchner T. Solitary fibrous tumor of the orbit presenting 20 years after Hodgkin's disease. *Orbit.* 2002; 21: 49-54
- Khwarg SI, Lucarelli MJ, Lemke BN, Smith ME, Albert DM. Ancient schwannoma of the orbit. *Arch Ophthalmol.* 1999;117: 262-264
- Konrad EA, Thiel HJ. Schwannoma of the orbit. *Ophthalmologica.* 1984; 188: 118-127
- Kottler UB, Conway RM, Schlötzer-Schrehardt U, Holbach LM. Isolated neurofibroma of the orbit with extensive myxoid changes: A clinicopathologic study including MRI and electron microscopic findings. *Orbit.* 2004; 23: 59-64
- Lam DS, NG JS, To KF, Abdulah V, Liew CT, Tso MO. Cystic schwannoma of the orbit. *Eye.* 1997; 11: 798-800
- Nieuwenhuis I, Witschel H. Das benigne und das maligne Schwannom der Orbita – Klinisches Bild und histopathologische Diagnose. *Fortschr Ophthalmol.* 1988; 85: 782-785
- Rootman J, Goldberg C, Robertson W. Primary orbital schwannomas. *Br J Ophthalmol.* 1982; 66:194-204.
- Rose GE, Wright JE. Isolated peripheral nerve sheath tumours of the orbit. *Eye.* 1991; 5: 668-673
- Shields JA, Kapustiak J, Arbizo V, Augsburger JJ, Schnitzer RE. Orbital neurilemoma with extension through the superior orbital fissure. *Arch Ophthalmol.* 1986; 104: 871-873



XXXII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP) 17. und 18. September 2004 in Bern Riesenzellangioblastom der Orbita

Anamnese und Klinik

Ein 38-jähriger Patient stellte sich im November 2001 erstmals aufgrund eines linksseitig bestehenden Exophthalmus vor. Der sonst gesunde Patient hatte selber keinerlei Beeinträchtigungen bemerkt, lediglich den Familienangehörigen war etwa vier Wochen zuvor ein verändertes Aussehen aufgefallen.

Zur Erstvorstellung legte der Patient extern gefertigte MRT-Bilder vor, auf denen ein extrakonal in der lateralen linken Orbita gelegener 34x23x26 mm großer, ovalärer und scharf abgegrenzter Tumor zu erkennen war, dieser drängte den Musculus rectus lateralis nach medial ab und führte zu einem Exophthalmus. Die Raumforderung zeigte T1-gewichtet ein deutlich ausgeprägtes diffuses Kontrastmittelenhancement, in T2-gewichteten Aufnahmen und in der Fettunterdrückung war der Herdbefund inhomogen signalangehoben. Der Tumorprozeß stellte sich gut vom Bulbus abgrenzbar dar, der Sehnerv, die knöchernen Strukturen und das übrige retroorbitale Fettgewebe zeigten weder Infiltrations- noch Destruktionszeichen.

Die Sehschärfe betrug beidseits ohne Korrektur 1,25, die Tensio applanatorisch R 14 und L 15 mmHg. Die vorderen und hinteren Augenabschnitte, die Lichtreaktion, die Goldmann-Gesichtsfelduntersuchung, die Binokularfunktion und das Farbsehen waren unauffällig. Bei paralleler Augenstellung zeigte sich ein linksseitiger Exophthalmus von 5-6 mm im Hertel-Test, eine um 2-4 mm vergrößerte Lidspaltenweite bei intaktem Lidschluß sowie Bell-Phänomen und eine ab 25°-30° über Mittellinie eingeschränkte Abduktionsfähigkeit des linken Auges.

Es erfolgte eine transkonjunctivale Probeexcision, in einem Zweiteingriff wurde die Raumforderung über eine laterale Orbitotomie vollständig unter Schonung der Augenmuskeln und des Sehnerven entfernt.

Im Kontroll-MRT konnten keine Tumorreste mehr nachgewiesen werden. Der Patient ist bei einer Follow-up-Zeit von fast drei Jahren rezidivfrei.

Ophthalmopathologischer Befund

Makroskopie

Das Präparat der Probeexcision (ausgeteiltes Präparat) war von derber Konsistenz, die Maße betragen 10x10x5 mm. Bei der vollständigen Excision wurde ein 30x25x20 mm messender, kapselartig begrenzter, grau-weißlich gefärbter und gefäßreicher Tumor gewonnen.

Mikroskopie

Man sieht Anteile eines mesenchymalen Tumors. Dieser ist in größeren Abschnitten vergleichsweise zellreich und besteht aus ovalären Tumorzellen mit ovalären großenvariablen Zellkernen und gelegentlich abgrenzbaren Nukleolen, teils aus plump spindelig ausgezogenen Tumorzellen mit länglichen Zellkernen und einem zart ausgezogenen, blaß-eosinophilen Zytoplasmasaum. Zum Teil sind gleichartige Tumorzellen in myxoid aufgelockerte Grundsubstanz eingebettet. Auch zwischen den Tumorzellen finden sich verbreiterte, zellarm hyalinisierte kollagene Faserbündel. Neben zahlreichen unterschiedlich großen Blutgefäßen mit deutlicher perivaskulärer Hyalinose finden sich pseudovaskuläre Räume. Im Gewebe verstreut finden sich ein- und mehrkernige Riesenzellen. Die Mitoserate ist mit bis zu 2 Kernteilungsfiguren im hohen Gesichtsfeld niedrig. Die Ki-67 Proliferationsrate beträgt etwa 1-2%.

Immunhistochemie

Die ein- und mehrkernigen Tumorzellen zeigen eine starke und homogene Expression von CD 34. Die Zellen sind Vimentin-, bcl-2- sowie CD 99-positiv. Es zeigte sich eine schwache fokale Reaktivität für EMA. Eine negative Reaktion ergab sich für Desmin, HF 35 (Muskelaktin), KL1, AE 1+3 (Cytokeratin), CD117 (c-kit), CD 31, Faktor VIII und S-100-Protein.

Diskussion

Das Riesenzellangioblastom ist ein seltener Tumor, der 1995 von Dei Tos et al. (2) erstmals beschrieben wurde. Die ophthalmologische Manifestation findet sich in der Literatur bisher in 15 Fällen, hiervon in 3 Fällen im

Bereich der tiefen Orbita, in 10 Fällen im Lidbereich und je in einem Fall im Bereich der Bindehaut und der Tränendrüse (2,5,6,7,9). Neben der ophthalmologischen Manifestation konnte der Tumor im Bereich der Hüfte, der Leiste, des Rückens, des Schulterblattes, des Mediastinums, der Achseln, der Vulva sowie im Kopf-Hals-Gebiet (nasolacrimal, retroauriculär, occipital, submandibulär, nucheal, parotidal, buccinal) in insgesamt 25 Fällen nachgewiesen werden (2,4,6,8,11,13,14). Das Riesenzellangiofibrom ist gutartig, lediglich in einem Fall rezidierte der Tumor nach unvollständiger operativer Entfernung (2). Die Geschlechter scheinen gleich verteilt zu sein, die ophthalmologische Manifestation fand sich bei 11 Männern und 4 Frauen, bei den anderen Manifestationen waren 18 Frauen und 7 Männer betroffen. Das Alter bei Diagnosestellung unterliegt großen Schwankungen zwischen dem 18. und dem 81. Lebensjahr und beträgt im Mittel 48 Jahre.

Das Riesenzellangiofibrom ist scharf, teilweise mit Kapsel begrenzt. Die Histomorphologie ist in der Erstbeschreibung durch eine gut vaskularisierte, ungeordnete Spindelzellproliferation mit pseudovaskulären Räumen und mehrkernige Riesenzellen gekennzeichnet (2). Immunhistochemisch sind die Tumorzellen intensiv-diffus positiv für CD 34 und Vimentin, diese Tatsache wird als Hinweis für den mesenchymalen Ursprung des Tumors gesehen. Die starke Exprimierung von CD 34, einem Marker für Endothelzellen und Vorläuferzellen der Hämatopoese, ist für differentialdiagnostische Fragestellungen bedeutsam. Weiterhin wird vom Tumor CD 99 und meistens bcl-2 exprimiert. Selten werden fokale positive Reaktionen auf SMA, S-100, EMA und Keratin beobachtet, die Färbungen für MSA, Desmin, CD 31, CD 117 (c-kit) und Inhibin sind negativ (6,13).

Wichtige Differentialdiagnosen sind der Solitäre Fibröse Tumor, das Riesenzellfibroblastom und das Hämangiopericytom. Da die immunhistochemischen Befunde des Solitären Fibrösen Tumors und des Riesenzellangiofibroms identisch sind (6), soll die Unterscheidung durch das Vorhandensein von kollagenisierten hypozellulären Arealen mit pseudovaskulären Räumen sowie ein- und mehrkernigen Riesenzellen als typische Merkmale des Riesenzellangiofibroms gelingen (7,13). Die in der Literatur beschriebene Histomorphologie der mehrkernigen Riesenzellen, deren Zellkerne vornehmlich am Zellrand angeordnet sein sollen (flore-type), findet sich in unserem Tumor nicht. Das in der Probeexcision gewonnene Gewebe wurde zunächst als Solitärer Fibröser Tumor klassifiziert, Gewebsaspekte des Gesamtumors sprachen in erster Linie für das Vorliegen des Riesenzellangiofibroms. Es wird in der Literatur die Abgrenzbarkeit beider Tumoren in Frage gestellt und vorgeschlagen, das Riesenzellangiofibrom als Variante des Solitären Fibrösen Tumors zu sehen (6). Das ebenfalls CD 34-positive Riesenzellfibroblastom ist ein Tumor des frühen Kindesalters, der bisher nicht im periorbitalen Gewebe beschrieben worden ist. Dieser Tumor ist weniger stark vaskularisiert, wächst eher invasiv und hat eine hohe Rezidivrate. Es wird eine enge Verwandtschaft dieser beiden Tumoren sowie mit dem Dermatofibrosarcoma protuberans gesehen (12). Das Riesenzellangiofibrom besitzt teilweise morphologische Ähnlichkeiten mit dem Hämangiopericytom, läßt sich aber durch den intensiven CD 34 und bcl-2 positiven Befund abgrenzen (1,3,5,10).

Literatur

1. Chilosi M, Facchetti F, Dei Tos AP et al. Bcl-2 expression in pleural and extrapleural solitary fibrous tumors. *J Pathol.* 1997; 181(4): 362-7
2. Dei Tos AP, Seregard S, Calonje E et al. Giant cell angiofibroma. A distinctive orbital tumor in adults. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 1286-93
3. Epat NJ, Lewis JJ, Leung D et al. Conventional Haemangiopericytoma. Modern analysis of outcome. *Cancer* 2002; 95: 1746-51
4. Fukunaga M, Ushigome S. Giant cell angiofibroma of the mediastinum. *Histopathology* 1998; 32: 187-9
5. Ganesan, R, Hammond R, van der Walt JD. Giant cell angiofibroma of the orbit. *Histopathology* 1997; 30: 93-6
6. Guillou L, Gebhard S, Coindre J-M. Orbital and extraorbital Giant cell angiofibroma: A Giant Cell-Rich Variant of Solitary Fibrous Tumor? *Am J Surg Pathol* 2000; 24(7): 971-9
7. Hayashi N, Borodic G, Karesh JW et al. Giant cell angiofibroma of the Orbit and eyelid. *Ophthalmology* 1999; 106: 1223-9
8. Husek K, Vesely K. Extraorbital giant cell angiofibroma. *Histopathology* 2001; 39(4): 390-6
9. Mestak J, Urban K, Ondrejka P. Giant cell angiofibroma of the lower eyelid. *Cesk Slov Oftalmol.* 2002;58(6): 393-5
10. O'Donovan DA, Bibao JM, Fazl M, Antonyshyn O. Solitary Fibrous Tumor of the Orbit. *J Craniofac Surg*; 13(5): 641-4
11. Sigel JE, Fisher C, Vogt D, Goldblum JR. Giant cell angiofibroma of the inguinal region. *Ann Diagn Pathol.* 2000; 4: 240-4
12. Silverman JS, Tamsen A. Acutaneous case of giant cell angiofibroma occurring with dermatofibrosarcoma protuberans and showing bimodal CD34+ fibroblastic and FXIIIa+ histiocytic immunophenotype. *J. Cutan Pathol.* 1998; 25: 265-70
13. Thomas R, Barnerjee SS, Eyden BP et al. A study of four cases of extra-orbital giant cell angiofibroma with documentation of some unusual features. *Histopathology* 2001; 39: 390-6
14. Yacici B, Setzen G, Meyer DR et al. Giant cell angiofibroma of the nasolacrimal duct. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2001; 17(3): 202-6

Dr. Julia Herrmann
Universitäts-Augenklinik
Killianstr. 5, 79106 Freiburg
Tel. 0761-2704001, Fax: 0761-2704063
email: herrmann@aug.ukl.uni-freiburg.de

Patient: M-C.R., geb.15.7.1954
Histologienr.: 040240/040340

Hämangioperizytom mit überraschendem Verlauf

Vorgeschichte

Anfang diesen Jahres stellte sich eine 60-jährige Patientin erstmals in unserer Ambulanz vor. Vor ca. 24 Jahren wurde aufgrund rezidivierender Dakryzystitis eine Dacryozystorhinostomie durchgeführt. Dennoch seien immer wieder rezidivierende Infektionen und Schwellungen im Bereich des medialen Lidwinkels aufgetreten. Seit 9/03 bestehe eine Zunahme der Schwellung, Epiphora und ein leichter Druckschmerz.

Im Februar 2004 stellten wir eine gut abgrenzbare prallelastische Verdickung im Bereich des rechten Epikanthus fest. Wir stellten die Verdachtsdiagnose einer Zyste, die sich intraoperativ jedoch nicht bestätigen ließ. Die Tumoren waren zwar zystenartig, jedoch relativ derb und wurden im Rahmen einer Re-Dakryozystorhinostomie entfernt. Der histologische Befund unserer „Zyste“ ergab erstaunlicherweise die Diagnose eines Hämangioperizytoms. Im postoperativen Verlauf bildete sich erneut eine zunehmende und schmerzhafte, rote Schwellung im Bereich des medialen Epikanthus, welche, noch in Unkenntnis der Diagnose und nach klinischer Beurteilung, mit dem Verdacht auf ein postoperatives infektiöses Geschehen mit der systemischen Gabe von Antibiotika behandelt wurde. Durch diese Therapie erfolgte ein Rückgang der Schmerzen aber die Schwellung persistierte, mit fluktuierendem und teils soliden Anteil in abgeschwächter Form. Nach Sicherung der primären Diagnose und Persistenz der Symptome erfolgte erneut eine operative Exploration. Es stellte sich ein eindeutiges Rezidiv des Hämangioperizytoms heraus. Eine weitere Nachresektion war erforderlich um den Tumor vollständig zu entfernen. Bisher zeigte sich kein erneutes Rezidiv.

Histologischer Befund

Makroskopischer Befund: 040240: 3 Gewebstücke mit den maximalen Maßen von 14x16x10mm.

040340: 3 feste Gewebstücke der Größe 33x17x16; 17x7x7; 5x4x4mm.

040240/340: Histologisch liegen fokale Proliferate von gleichartigen spindelförmigen Zellen mit leicht gebuchteten ovalären Zellkernen welche sich radiär um Kapillaren anordnen. Das Gewebe ist sehr kapillarenreich mit dichten hyalinisierten kollagenen Faserzügen zwischen den Tumorzellen. Malignitätskriterien sind nicht zu erkennen.

Immunhistochemisch lässt sich eine deutliche Expression von Vimentin (Intermediärfilament) und CD34 (v.a. in der 2. Biopsie) in den Tumorzellen nachweisen. Der Ki67 Index liegt unter 5%. Glattemuskuläres Alpha-Aktin, Desmin, CD117, CD34, GFAP, Protein-S100, CD20, CD3, EMA und CD68 sind negativ. In der Gomori Versilberung sind die Zellen mit einem feinen Gitterfasernetz umspinnen. Zu finden sind außerdem vermehrt chronisch entzündliche Infiltrate.

Diskussion

Hämangioperizytome sind sehr seltene Tumoren, welche erstmals von Stout und Murray 1942 beschrieben wurden. Sie bilden mit den extrapleurale solitären fibrösen Tumoren nach WHO eine Tumorgruppe. und bestehen aus proliferierenden Perizyten, die sich typischerweise um Kapillaren lagern. Die histologische Diagnose ist an üblich ge-

färbten Schnitten nur schwer zu stellen. Das immunhistochemische Verhalten der Tumorzellen mit Expression von Vimentin, Aktin sowie von CD34, welches auch von Gefäßendothelzellen exprimiert wird, ist schließlich ausschlaggebend für die Diagnosestellung. Die Tumorzellen weisen meist nur eine minimale Kernatypie und eine geringe bis mittlere Mitoserate auf, mehr als 14 Mitosefiguren pro 40 High Power Fields sprechen eher für eine maligne Variante des Tumors.

Am häufigsten sind Patienten in der 4.-5.Lebensdekade, Männer etwas mehr als Frauen betroffen. Weniger als 5 von 100 Hämangioperizytomen treten in der Orbita auf, üblicherweise werden sie in den Weichteilen, besonders der unteren Extremitäten diagnostiziert. Ungewöhnlich ist in unserem Fall die Hauptlokalisation des Tumors im Bereich des Tränensacks, die Orbita selbst war nicht betroffen.

Bei unserer Patientin zeigte sich ein erstaunlich schnelles, aggressives Rezidiv schon nach wenigen Tagen postoperativ. Eine ganz genaue zeitliche Zuordnung war wegen der postoperativen entzündlichen Schwellung nicht genau vorzunehmen. Aber schon nach einem Monat konnte im Bereich des alten Operations situs erneut ein solider Tumor von ähnlichem Ausmaß entfernt werden.

Trotz benigner histologischer Merkmale verhält sich das Hämangioperizytom nicht selten wie ein maligner Tumor. Auch ein niedriger initialer Proliferationsindex von unter 5% hinderte den Tumor unserer Patientin nicht, sehr schnell zu rezidivieren. Es könnte vermutet werden, dass der Operationsreiz das Tumorstadium induziert hat. Mitoserate, Nekrosen und Hämorrhagien sollen eher bei den malignen Formen zu finden sein. Die Schwierigkeit beim Hämangioperizytom besteht darin, dass man keine harten, verlässlichen Kriterien hat, die den klinischen Verlauf vorhersagen. In der Literatur wird angegeben, dass mehr als 30% der Tumoren eine maligne Transformation aufweisen. Nach inkompletter Entfernung des Tumors zeigt sich zudem eine hohe Rezidivrate von bis zu 50%. Im Mittel treten die Rezidive allerdings erst nach ca 3 Jahren, in Einzelfällen auch noch nach 33 Jahren auf.

Es ist deshalb unbedingt auf eine komplette Tumorentfernung zu achten. Die Therapieoptionen bei metastasiertem oder rezidivierendem Hämangioperizytom sind begrenzt. Beschrieben sind eine palliative Radiatio oder auch Chemotherapie.

Literatur

1. Cascone P et al: Orbital hemangiopericytoma: case report of a long-term recurrency. J Craniofac Surg. 9 (1): 55-9 (1998)
2. Croxatto, JO, Font, RL: Hemangiopericytoma- An analysis of 106 cases. Hum Pathol, 7 (1): 61-82 (1976)
3. Karcioğlu ZA, Nasr AM, Haik BG: Orbital hemangiopericytoma: Clinical and morphologic features. Am J Ophthal 124:661-672 (1997)
4. Rice CD et al: An orbital hemangiopericytoma recurrent after 33 years. Arch Ophthalmol. 107 (4): 552-6 (1989)
5. Riede, Schäfer. Allgemeine und spezielle Pathologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart 466 (1995)
6. Stout AP, Murray MR: Hemangiopericytoma: A vascular tumor featuring Zimmermann's pericytes. Ann Surg 116: 26-33 (1942)
7. Tjil JW et al: Recurrent hemangiopericytoma and brachytherapy. Doc Ophthalmol. 82 (1-2): 103-7 (1992)
8. Valentini V et al: Surgical treatment of recurrent orbital hemangiopericytoma. J Craniofac Surg. 15 (1): 106-13 (2004)
9. William H. Spencer, MD. Ophthalmic Pathology: An Atlas and Textbook W.B. Saunders Company 2545-2549 (1996)

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



X

XXXII. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen in Bern

Patient RE, 19.03.1929
1 HE-Schnitt, 362/01, 363/01

Dr. R. Guthoff
Augenklinik der Julius-Maximilians-
Universität Würzburg
97080 Würzburg
r.guthoff@mail.uni-wuerzburg.de

Hämangioperizyтом der Orbita

Klinischer Befund und Verlauf

Eine 72-jährige Patientin wurde mit einem durch zweimalige transkonjunktivale Biopsie nachgewiesenem Hämangioperizyтом der linken Orbita zu uns überwiesen. Klinisch zeigte das pseudophake, linke Auge bei einem Visus von 0,6 eine Hypertropie sowie Netzhaut- und Aderhautfalten in der unteren Peripherie. Im MRT bzw. CT fand sich eine 4 x 3 x 2 cm große, vom M.rect. inferior nicht abgrenzbare Raumforderung am medialen Orbitaboden mit Verlagerung des Bulbus nach temporal oben. Hinweise auf Lymphknoten- oder Fernmetastasierung bestanden nicht. Nach medialer unterer Orbitotomie mit makroskopisch vollständiger Tumorexzision wurde das Tumorbett perkutan und mittels Afterloadingtechnik bestrahlt. In der Folgezeit von 1,5 Jahren bestanden bis auf eine diskrete Bulbushypotropie links ohne Doppelbilder regelrechte Befunde ohne Hinweis auf ein Lokalrezidiv oder Metastasen.

Makroskopischer Befund

Eingesandt wurde ein 2x1x1 cm großes, helles, teilweise umkapseltes Gewebstück mit weißlich-knotiger Schnittfläche.

Mikroskopischer Befund

Histologisch zeigt sich ein zellreicher Tumor mit spindeligen, zum Teil ovalen Zellen. Diese weisen mittelgroße längsovale, vereinzelt rundliche, gering polymorphe Kerne mit aufgelockertem Chromatin und nur teilweise erkennbaren Nukleolen auf. Dazwischen finden sich unterschiedlich größere, meist dünnwandige Gefäße, die häufig mehrfach verzweigt sind. Viele der Tumorzellen werden von einem Retikulinfasergerüst (Versilberung nach Gomori) umgeben. Mitosen zeigen sich vereinzelt. Immunhistochemisch sind die Tumorzellen CD34- und Vimentin-positiv. Die glatten Muskelzellen der Gefäßwände sind Aktin-positiv. Eine geringe unspezifische Positivität besteht perivaskulär für EMA und fokal für CD117-, S100 und Desmin. Panzytokeratin AE1/3, HMB45 und GFAP sind nicht reaktiv. Der Proliferationsindex in der MIB1-Färbung liegt unter 5%.

Diagnose: Hämangioperizyтом

Diskussion

Hämangioperizyтome sind seltene mesenchymale Tumoren, die 1942 von Stout und Murray erstbeschrieben wurden und von Kapillarwand-Perizyten oder von pluripotenten perivaskulären mesenchymalen Zellen ausgehen. Wichtigste Lokalisationen sind Haut, Leber, Lunge und Knochen. Orbitale Hämangioperizyтome, zuerst 1955 von Goodman beschrieben, sind die 4. häufigsten vaskulären Orbitatumoren nach kapillären und kavernösen Hämangiomen und Lymphangiomen. Das mittlere Patientenalter beträgt bei Diagnosestellung 42 Jahre, jedoch ist ein Vorkommen in praktisch jedem Lebensalter beschrieben. Männer sind doppelt so häufig wie Frauen betroffen. Bei einer

durchschnittlichen Symptombdauer von 3 Jahren sind die häufigsten Beschwerden Exophthalmus, tastbarer Tumor, Schmerzen, Doppelbilder und Visusminderung.

Im CT stellen sich Hämangioperizytome als rundliche, gut abgekapselte und sehr schnell intensiv Kontrastmittel aufnehmende Läsionen dar. Hämangioperizytome sind vorzugsweise in der oberen Orbita lokalisiert und haben eine mittleren Größe von 3 cm.

Hämangioperizytome sind potentiell maligne. Lokalrezidive bis hin zu intrakranieller Invasion treten mit 22 bis 50% häufig im Mittel 3 bis 33 Jahre nach unkompletter Resektion auf. Metastasen in Lunge, Knochen oder Leber kommen durchschnittlich 6 bis 32 Jahre nach Symptombeginn vor. In größeren Studien lag die Mortalitätsrate nach Metastasierung bei 15%.

Bei Verdacht auf ein Hämangioperizytom ist die komplette Exzision anzustreben. Nach histologischer Diagnosesicherung ist ein Staging mit Röntgen-Thorax, CT-Abdomen, Skelettszintigraphie und Lumbalpunktion erforderlich. Eine Exenteratio orbitae ist bei möglicher Tumordissemination nach Biopsie, bei Orbitarezidiven oder sehr aggressivem Wachstum zu erwägen. Bestrahlung und Chemotherapie zeigten in kleineren Studien Erfolge.

Die Diagnose eines Hämangioperizytoms ist histologisch zu stellen. Lichtmikroskopisch bestehen die Hämangioperizytome aus dicht angeordneten, ovalen oder spindelförmigen Zellen mit unscharfen Zellgrenzen sowie runden oder ovalen Zellkernen. Die Tumorzellen gruppieren sich radiär um verzweigte Kapillaren mit sinusoidalen Räumen (Hirschgeweih-Muster). Die Hämangioperizyten zeigen eine starke Reaktion gegen Vimentin und CD34. Daneben zeigt sich oft eine Positivität für Faktor VIIIa. Typisch ist ein mittels Versilberung darstellbares ausgeprägtes Retikulingerüst, das aus Kollagenvorstufen und Basalmembranmaterial zusammengesetzt ist und in dem die Tumorzellen eingebettet sind. Weiterhin weisen Hämangioperizytome eine Pseudokapsel auf und zeigen Hyalinablagerungen.

Man unterscheidet benigne, maligne und Borderline-Hämangioperizytome. Histologisch benigne Hämangioperizytome sind durch ≤ 4 Mitosefiguren auf 40 High Power Fields (HPF), Borderline-Hämangioperizytome bis zu 14 atypischen Mitosen und maligne Hämangioperizytome durch ≥ 35 atypische Mitosen pro 40 HPF gekennzeichnet. Die malignen Hämangioperizytome zeigen oft Kernpolymorphien, komprimierte Gefäßräume, Blutungen und unscharfe Tumorränder. Ein Rückschluß vom histologischen Bild auf das biologische Verhalten und damit die Prognose quoad vitam ist nicht möglich, da auch histologisch benigne Hämangioperizytome metastasieren können. Differentialdiagnosen sind das fibröse Histiozytom, das kavernöse und das kapilläre Hämangiom, das Schwannom, das Neurofibrom und das Leiomyom, ferner das mesenchymale Chondrosarkom und das angioblastische Meningeom. Hämangioperizytome unterscheiden sich vom kavernösem Hämangiom in einer kürzeren Symptombdauer sowie orbitaler und konjunktivaler Gefäßstauung. Weiterhin rezidivieren Hämangioperizytome im Gegensatz zu kavernösen Hämangiomen bei inkompletter Resektion.

Das histologische Bild eines solitären fibrösen Histiozytoms wird von geringerer Vaskularisation, ausgeprägteren Kollagen- und Hyalinablagerungen und nur geringen Retikulinanteilen bestimmt und es besteht eine stärkere CD34-Immunreaktivität. Die Abgrenzung kann jedoch schwierig sein und wird kontrovers diskutiert (Goldsmith, 2001). Das kapilläre Hämangiom weist kein Retikulin auf und in mesenchymalen Chondrosarkom findet sich Knorpel. Das angioblastische Meningeom zeigt ebenfalls nur geringe Retikulinanteile auf, ist S100 positiv und kommt nicht in der Orbita vor.

- Stout AP, Murray MR. Hemangiopericytoma: a vascular tumor featuring Zimmermann's pericytes. *Ann Surg* 1942;116:26-33
- Goodman SA. Hemangiopericytoma of the orbit. *Am J Ophthalmol* 1955 Aug;40(2):237-43
- Croxatto JO, Font RL. Hemangiopericytoma of the orbit: a clinicopathologic study of 30 cases. *Hum Pathol* 1982 Mar;13(3):210-8
- Karcioğlu ZA, Nasr AM, Haik BG. Orbital hemangiopericytoma: clinical and morphologic features. *Am J Ophthalmol* 1997 Nov;124(5):661-72
- Watanabe K, Saito A, Suzuki M, Yamanobe S, Suzuki T. True hemangiopericytoma of the nasal cavity. *Arch Pathol Lab Med* 2001 May;125(5):686-90
- Goldsmith JD, van de Rijn M, Syed N. Orbital hemangiopericytoma and solitary fibrous tumor: a morphologic continuum. *Int J Surg Pathol* 2001 Oct;9(4):295-302
- Tihan T, Viglione M, Rosenblum MK, Olivi A, Burger PC. Solitary fibrous tumors in the central nervous system. A clinicopathologic review of 18 cases and comparison to meningeal hemangiopericytomas. *Arch Pathol Lab Med* 2003 Apr;127(4):432-9



Fall 19:

Hämangioperizytom der Orbita

H. Schäfer

(Institut für Pathologie)

Patient: T.S. geb.: 21.4.1960 Histologie-Nr. 25147/01 Schnitt und 2 Dias: Tumor aus linker Orbita

Anamnese

41-jähriger Mann. Vor 6 Jahren sei eine Nasennebenhöhlen-Op. durchgeführt worden.

Seit 3 Wochen vertikale Doppelbilder und linksseitig Epiphora, Lidödem, Chemosis und schmerzlose Protrusio bulbi.

Klinischer Befund: Visus R/L 1.0. Tensio 15/16.

Hertel-Exophthalmometrie: Rechts: 14; links: 21; Basis: 116; d.h. Exophthalmus links von 7 mm.

Ultraschall-Untersuchung: Auf der linken Seite retrobulbär und inferior gelegen eine ca 16 mm durchmessende niedrig-reflektive, relativ Struktur-homogene und scharfbegrenzte Raumforderung. Diese den Bulbus eindellend und bis zum Orbitalrand reichend. Musculus rectus inferior verdrängt (*s. Dia 1*).

CT: Bestätigung eines 2x3x3 cm durchmessenden intraorbital extrakonalen Tumors (s.o.) ohne randliche Destruktionszeichen.

Augenhintergrund: Auf der linken Seite großflächige Prominenz der Netzhaut-Oberfläche (Impressionsstelle durch den retrobulbären Tumor).

Nebenbefunde: Kleiner Naevus der linken Iris.

Fundus-Fluoreszenzangiographie: kleine paramakuläre gut durchblutete Prominenz (wohl kleines Angiom).

Klinischer Verlauf: Im Dezember 2001 operative Entfernung des orbitalen Tumors über transkonjunktivalen Zugang. Tumor gut begrenzt, ohne Komplikationen vollständig entfernbar. Bei letzter bekannter klinischer Kontrolle im August 2003 keine Tumormanifestationen. Patient zu weiteren Kontrollen nicht erschienen.

Histopathologischer Befund:

Makroskopisch: 3,2 x 2,2 x 1,7 cm großer scharf begrenzter graurötliches, weicher homogener Gewebeknoten.

Konventionell-histologisch (*s. beiliegendes Schnittpräparat*): Zellreicher Tumor mit einem dichten Netz verzweigter kapillärer Blutgefäße. Diese mit flachem Endothel. Zwischen den Kapillaren Nester größerer, überwiegend rundlicher Zellen mit relativ breitem hellem Zytoplasma und gegenüber den Endothelzellen größeren ovalen, teilweise gering eingebuchteten Zellkernen mit mäßig prominenten Nukleolen. Fast keine Mitosen erkennbar. Eine Zellatypien. Beschriebene interkapilläre Zellen in der Gomori-Färbung (*s. Dia 2*) meist einzeln von Gitterfasern umspinnen.

Immunhistochemische Befunde: Reaktionsausfall in interkapillären Tumorzellen:

- | | |
|--|---|
| • CD 31 (<i>s. Dia 2</i>): Positivität nur in Kapillaren; interkapilläre Tumorzellen negativ | • Panzytokeratin (AE3/AE): - |
| • CD 34 (<i>s. Dia</i>): Positivität der Kapillaren und interkapillären Tumorzellen | • EMA: - |
| • Muskel-Aktin: - | • Bcl-2: stark positiv |
| • Desmin: - | • CD68: - |
| • Vimentin: überall stark positiv | • Proliferationsmarker (MIB-1): weniger als 5% |
| • Synaptophysin: - | • P53: wenige Zellen schwach + |
| • Chromogranin: - | • Telomerase (hTERT): mäßig stark positiv |
| • MIC2 (CD99): fokal positiv | • CD117 = c-kit = Stammzellfaktor-Rezeptor: bei ungereinigtem Antikörper ++; bei nachgereinigtem Antikörper negativ |
| • S100: - | |

Elektronenmikroskopie: Interkapilläre Tumorzellen mit großen blasigen Zellkernen und prominenten Nukleolen. Zytoplasma breit, locker. In einigen Zellen aktiviertes rauhes endoplasmatisches Retikulum, teilweise in konzentrischen ringförmigen Lagen angeordnet. Keine Zell-Linien-spezifischen Zellorganellen (z.B. Myofilamente, submembranösen Vakuolen, Sekretgranula, Zellmembranfortsätze). Keine Desmosomen. Extrazellulär Gitterfasern und diskontinuierliche Basalmembran-

Histopathologische Diagnose: Hämangioperizytom

Diskussion:

Bezüglich der allgemeinen Eigenschaften des Hämangioperizytoms, der Häufigkeiten und der Malignitätsraten der orbitalen und extraorbitalen Hämangioperizytome wird auf die Diskussion der vorangegangenen Fälle 17 und 18 verwiesen. Im vorliegenden Fall belegen bei vorhandenem Gefäßreichtum und Fehlen einer wesentlichen kollagenen Faserbildung besonders das Gitterfaserbild und die Positivität auf CD34 bei Negativität auf CD31 die Diagnose eines Hämangioperizytoms. Die *Histogenese* des Hämangioperizytoms ist noch umstritten, ist jedoch bei den genannten Eigenschaften am ehesten den Perizyten zuzuordnen. Auch die am vorliegenden Fall erhobenen elektronenmikroskopischen Befunde mit dem Nachweis von perizellulären Basalmembranrudimenten und dem Fehlen endothelialer (Weibel-Palade-Körper), muskulärer (Myofilamente), und endokriner (Sekretgranula) Stigmata passen gut zu neoplastischen Perizyten.

Bezüglich der *Differentialdiagnose* sind ähnlich und vom Hämangioperizyтом abzugrenzen besonders folgende Tumoren: die *Hämangioendotheliome* sind positiv auf CD31 und CD34. Der auch in einer malignen Variante vorkommende *Glomustumor* zeigt meist myogene und vaskuläre Marker. Das *synoviale Sarkom* ist meist durch eine Positivität von EMA und durch spezifische genetische Translokationen [z.B. t(X;18)(p11;q11)] charakterisiert. Das *benigne fibröse Histiozytom* weist meist histiozytäre Marker (CD68) und eine stärkere Faserbildung auf. Das *mesenchymale Chondrosarkom* zeigt meist fokale chondroide Differenzierungen sowie Positivität auf S100 und CD99 (MIC2). Wichtig ist der *sog. solitäre fibröse Tumor*, der auch in der Orbita vorkommt, dessen Abgrenzung vom Hämangioperizyтом z.Zt. aber noch umstritten ist. Die Rolle der auch im vorliegenden Tumor beobachteten bcl2-Expression für die Abgrenzung ist noch unklar, da bcl-2 in der Literatur beim Hämangioperizyтом teils als negativ, teils als positiv beschrieben wird. Eine klinische Relevanz hat die Abgrenzung angeblich ohnehin nicht. Das *sog. infantile Hämangioperizyтом* wird heute mit dem Myofibrom gleichgesetzt und kann durch eine deutlich Aktin-Expression und durch das Vorkommen im Kleinkindesalter vom Hämangioperizyтом abgegrenzt werden. Das *Leiomyosarkom* zeigt immunhistochemisch und ultrastrukturell eine eindeutig glattmuskuläre Differenzierung, das *infantile Fibrosarkom* eine starke Faserbildung und eine spezifische molekularbiologische Konstellation. Auch für das Hämangioperizyтом wurden gehäuft vorkommende molekularbiologische Veränderungen an der 13-15 Region des Chromosom 12 [z.B. t(12;19)] beschrieben. Schließlich ist das *sinusoidale Hämangioperizyтом* abzugrenzen, das als benigne angesehen wird und eine deutlich myogene Differenzierung (z.B. Aktin-Positivität) aufweist.

Die *Dignitätsaussage* ist beim Hämangioperizyтом bekanntlich schwer. Auch histologisch benigne erscheinende Tumoren können rezidivieren bzw. metastasieren. Risiko-Kriterien sind Größe über 5 cm, Tumorzellnekrosen (teils mit Einblutungen) und Mitoseraten über 4 Mitosen pro 10 starker Vergrößerungsfelder. Am vorliegenden Fall wurden einige weitere potentiell prognostisch relevante Marker untersucht. Die nachgewiesene Erhöhung der *p53-Expression* war für eine prognostische Aussage zu gering. In der Literatur war bei einem meningealen Hämangioperizyтом eine Zunahme der p53-Expression im Verlaufe mehrerer Tumorrezidive als Zeichen einer zunehmenden Malignisierung beschrieben worden. Die m.E. erstmalig beim Hämangioperizyтом nachgewiesene Erhöhung der *hTERT-Expression* (einer funktionell wichtigen Komponente der Telomerase) war erheblich, jedoch ebenfalls nicht für Malignität beweisend, da bisher zu wenige Erfahrungen vorliegen. Der Apoptose-Hemmer *bcl2* könnte prinzipiell prognostische Bedeutung besitzen; auch hierzu fehlen bisher Erfahrungen.

Der Nachweis einer *Expression von CD117 (c-kit)* kann für die *Therapie* relevant sein, da eine medikamentöse Hemmung dieses Stammzellfaktor-Rezeptors zur Tumorbehandlung möglich ist. Am vorliegenden Fall konnte gezeigt werden, dass die Wahl eines adäquaten Antikörpers für die Qualität des Nachweises von CD117 entscheidend wichtig ist. Bei Verwendung eines kommerziell erhältlichen Antikörpers (Santa Cruz, Cat# sc-168) ergab der vorliegende Tumor einen kräftig positiven Befund, während die immunhistochemische Reaktion bei Verwendung eines teureren, hochspezifisch gereinigten Antikörpers negativ ausfiel. Für therapeutische Entscheidungen ist nur ein hochgereinigter Antikörper (z.B. Dako, A4502) geeignet.

Literatur zum Thema:

1. Kempson RL et al: Tumors of the Soft Tissues. AFIP Atlas of Tumor Pathology, vol 30, p 371 ff, 2001
2. McLean IW et al: Tumors of The Eye and ocular adnexa. AFIP Atlas of Tumor Pathology, vol 12, p240 ff, 1993
3. Miettinen M et al: Cell-type- and tumour-type-related patterns of bcl-2 reactivity in mesenchymal cells and soft tissue tumours. Virchows Arch 1998; 433(3):225-60
4. O'Donovan DA et al: Solitary fibrous tumor of the orbit. J Craniofac Surg 2002;13(5):641-4
5. Coffin CM et al: Pediatric soft tissue tumors, p 136ff. Williams & Wilkins, 1997
6. Goldsmith JD et al: Orbital hemangiopericytoma and solitary fibrous tumor: a morphologic continuum. Int J Surg Pathol 2001;9(4):295-302
7. Hara et al: recurrence in meningeal hemangiopericytoma. Surg Neurol 1998;50(6):586-91

Dr. Thomas Kube
Universitäts-Augenklinik
Killianstr. 5, 79106 Freiburg
Tel. 0761-2704001, Fax: 0761-2704063
email: kube@aug.ukl.uni-freiburg.de

Patient: W.K., geb.19.09.1943
Histologienr.: 031044

Follikuläre Konjunktivitis

Vorgeschichte

Im August 2003 suchte uns der 61 jährige Patient wegen seit zwei Monaten bestehendem Augenbrennen und massiver Schwellung der Bindehaut des rechten Auge auf. Wegen eines Glaukoms tropfte der Patient seit Jahren lokal β -Blocker und Xalatan AT. Vom behandelnden Augenarzt wurde seit dieser Zeit das rechte Auge zusätzlich mit steroidhaltigen und benetzenden Augensalben behandelt, was aber nicht zu einer Besserung führte. Bei Erstuntersuchung fand sich eine massive, mit Follikeln durchsetzte Schwellung des unteren Fornix. Subtarsal waren einige Papillen sichtbar, eine Hornhaubeteiligung bestand nicht. Bei Verdacht auf eine chlamydienassoziierte Konjunktivitis begannen wir sofort mit einer lokalen und systemischen antibiotischen Therapie mit, wobei der Chlamydienachweis durch Kultur jedoch nicht gelang. Auch das Absetzen aller lokalen Augentropfen bei Verdacht auf einer Konservierungsmittelallergie führte ebenfalls zu keiner Befundbesserung.

Da nun auch am linken Auge eine gleichgeartete konjunktivale gigantopapilläre Schwellung beobachtet wurde, erfolgte eine exzisionale Biopsie von zwei Bindehautwülsten im unteren Fornix des rechten Auges. Die histologische Untersuchung ergab ein kleinzelliges extranodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom der Konjunktiva. Zwischenzeitlich erfolgte die Bestrahlung und der klinische Befund ist deutlich rückläufig. Eine systemische Manifestation ergab sich bisher nicht.

Histologischer Befund 031044

Makroskopischer Befund: 031044: 2 Bindehautpräparate, maximale Maße von 4x3x2mm.

Mikroskopischer Befund: Unter einem nicht verhornenden Plattenepithel findet sich eine hohe und dichte Ansammlung kleiner, lymphoider Zellen mit wenig Zytoplasma, ovalen Zellkernen und dichtem Chromatin. Nur wenige Mitosen sind zu sehen. Dieser dichte Zellkomplex ist von Granulozyten, Mast- und Plasmazellen durchsetzt. Das Epithel war an mehreren Stelle infiltriert.

Immunhistochemisch ist der Proliferationsmarker Ki67 im Vergleich zur Norm nur gering exprimiert(10%) . Die lymphoiden Zellen sind deutlich positiv für bcl2, CD20, CD43, kappa- und CD79a. Eine Koexpression von Cyclin D1 oder CD5 findet sich nicht. Ebenso sind die Zellen negativ für CD10, bcl6, lambda, CD3 und CD21.

In der molekulargenetischen Analyse: lässt sich durch eine IgH-PCR eine klonale B-Zell-Population mit einer VH1-69/JH5-IgH-Genumlagerung nachweisen

Diskussion

Das kleinzellige extranodale Marginalzonen-B-Zell-Lymphom der Konjunktiva ist der häufigste lymphoproliferative Tumor der Bindehaut[4]. Es tritt im mittleren bis höheren Lebensalter auf und zeigt eine geringe Prädominanz des weiblichen Geschlechtes. Die Abgrenzung gegenüber einer reaktiven lymphoiden Hyperplasie ist, so auch in diesem Fall zunächst nicht einfach und sollte durch eine immunhistochemische und molekulargenetische Analyse

versucht werden[1, 7, 8]. Typischerweise sind die Zellen CD20, CD79a, CD43 sowie BCL-2 positiv. Auch findet sich häufig eine Reaktion gegen IgM, jedoch seltener IgG oder IgA. Negativ sollten die Färbungen gegen CD10., CD23., CD5., und Cyclin D1 sein. Genetisch findet sich eine klonale Umlagerung der IgH- und IgL-Gene sowie somatische Mutationen in den umgelagerten IgH-Genen, oft mit Zeichen der Antigenselektion. In einigen Fällen kann eine geringe intraklonale Diversität beobachtet werden. Translokation des bcl-2-Gens sind untypisch, aber eine Translokation t(11;18)(q21;q21) findet sich in 50% und Trisomie 3 in 60% der beobachteten Fälle[3, 5]. Da bis zu 40% der Patienten bereits bei Erstdiagnose eine systemische Beteiligung vorweisen können, ist eine frühe onkologische Abklärung sowie ggf. eine lokale Strahlentherapie notwendig[2].

Die Differentialdiagnose der chronischen folliculären Konjunktivitis umfasst zunächst die häufige und durch Chlamydia trachomatis Serotyp D-K hervorgerufene Einschlußkörperchenkonjunktivitis des Erwachsenen. Hier sind anders als in diesem Fall mucopurulenten Sekret und eine späte Beteiligung der Hornhaut typisch. Der Nachweis des Erregers gelingt zudem nur bei 8-40% der Fälle. Desweiteren ist an das Trachom, durch Chlamydia trachomatis Serotyp A-C verursacht, zu denken, was in der Regel zu einer Hornhautbeteiligung und zu sub tarsalen Narben führt. Auch seltener Erreger wie Chlamydia psittaci und pneumoniae sollten in Betracht gezogen werden[6]. Die ebenfalls häufige toxische folliculäre Konjunktivitis bildet sich nach Absetzen des Agens in frühen Stadien wieder komplett zurück. In diesem Fall führte ein Auslassversuch jedoch nicht zu einer Besserung.

Literatur

1. Akpek EK, Polcharoen W, Ferry JA, Foster CS Conjunctival lymphoma masquerading as chronic conjunctivitis (1999) Ophthalmology 106(4):757-60
2. Auw-Haedrich C, Coupland SE, Kapp A, Schmitt-Gräff A, Buchen R, Witschel H Long term outcome of ocular adnexal lymphoma subtyped according to the REAL classification. Revised European and American Lymphoma (2001) Br J Ophthalmol 85(1):63-9
3. Coupland SE Lymphoproliferative Läsionen der okulären Adnexe. Differenzialdiagnostische Leitlinien (2004) Ophthalmologie 101(2):197-215; quiz 216-7
4. Coupland SE, Dallenbach FE, Stein H Kleinzellige B-Zell-Lymphome: Differentialdiagnostische Leitlinien (2000) Pathologie 21(2):147-61
5. Dallenbach FE, Coupland SE, Stein H Marginalzonenlymphome:extranodale vom MALT-Typ,nodale und splenische (2000) Pathologie 21(2):162-77
6. Lietman T, Brooks D, Moncada J, Schachter J, Dawson C, Dean D Chronic follicular conjunctivitis associated with Chlamydia psittaci or Chlamydia pneumoniae (1998) Clin Infect Dis 26(6):1335-40
7. Strauss EC, Warren JF, Margolis TP, Holsclaw DS Diagnosis of conjunctival B-cell lymphoma by polymerase chain reaction heteroduplex analysis (2003) Am J Ophthalmol 136(1):207-9
8. Yeung L, Tsao YP, Chen PY, Kuo TT, Lin KK, Lai LJ Combination of adult inclusion conjunctivitis and mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma in a young adult (2004) Cornea 23(1):71-5

XXXII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP) in Bern: 17.-18.09.2004

Histologie-Nr.: O2003.1496, Patient: E. W., 20.08.1972

Dr. Mona Pache^{1,2},

1 Universitäts-Augenklinik Basel, Postfach, CH-4012 Basel

2 Universitäts-Augenklinik Freiburg, Killianstr. 5, 79106 Freiburg

Konjunktivitis lignosa

Klinik: Wir berichten von einer 32jährigen Patientin, die der Universitäts-Augenklinik Basel im September 2002 mit der Frage der IOD-Regulation bei weit fortgeschrittenem Sekundärglaukom zugewiesen wurde. Bei der Patientin lag eine beidseitige Aphakie bei Z. n. kongenitaler Katarakt und mehreren auswärtig durchgeführten Linsen- und Nachstaroperationen vor. Der Visus lag rechts mit +7.25 sph bei 0,05, links mit +6.25/-0.5/65° bei 0,1. Des weiteren lag ein Nystagmus vor, in der Kindheit war eine Strabismus-Operation durchgeführt worden. Wiederholte Zyklokryokoagulationen hatten in der Vergangenheit nicht zur gewünschten Drucksenkung geführt. Aufgrund der trotz maximaler Lokalthherapie unzureichend einstellbaren Drucksituation führten wir im Oktober 2002 eine Trabekulektomie mit Mitomycin C am rechten Auge, im Januar 2003 dann auch am linken Auge durch. Beide Eingriffe verliefen komplikationslos.

Durch diese Ergebnisse ermutigt, stellte sich die Patientin im Juli 2003 mit der Frage nach einer sekundären IOL-Implantation vor. Wir implantierten daraufhin rechts eine +13.0 D Hinterkammerlinse mit Nahtfixation im Sulkus. Wenige Wochen nach der Operation entwickelte sich eine chronische Entzündung am rechten Oberlid. Es stellte sich eine membranartige Platte der Bindehaut/Tarsusregion dar, welche an ein pyogenes Granulom erinnerte und zahlreiche Kontrakturen aufwies. Bei unzureichendem Ansprechen auf die Lokalthherapie mit Spersadex und Lacrinorm Gel trugen wir den Tumor am 21.11.2003 ab und behandelten die darunterliegende Bindehaut mit Kryokoagulation. Dabei fiel eine ausgeprägte Vaskularisation der Läsion auf. Das gewonnene Material wurde histopathologisch aufgearbeitet. Es wurde die Verdachtsdiagnose einer Konjunktivitis lignosa gestellt. Die Gerinnungsabklärung zeigte eine Verminderung des Plasminogen-Antigens sowie von dessen Aktivität auf 17% (Referenz: 70-120%). Daneben fiel ein reduzierter Faktor XII-Spiegel (37%, Referenz: 50-120%) auf. Damit besteht eine Kombination von (quantitativem) Plasminogen-Mangel Typ 1 sowie leichtem FaktorXII-Mangel, wie es für das Krankheitsbild der Lignosa typisch ist. Eine Assoziation von Konjunktivitis lignosa und okklusivem Hydrocephalus sowie juvenilen kolloidalen Milien ist beschrieben, beides hatte aber bei der Patientin nicht vorgelegen. Lediglich ein congenitaler Torticollis links, welcher 1983 mit einer Tenotomie des M sternocleidomastoideus behandelt wurde, war bekannt.

Mit einer therapeutischen Kontaktlinse und Lokalthherapie mit Hylocomod AT ist die Patientin aktuell nahezu beschwerdefrei.

Histologischer Befund: O2003.1496

Makroskopische Beschreibung:

Das Präparat besteht aus einem membranartigen, grauweissen Gewebstück und misst 7x3x2 mm.

Mikroskopische Beschreibung:

Histologisch liegt ein Stück lockeres bis mitteldichtes, fibroblastenreiches Gewebe vor. Dieses enthält multiple Kapillaren mit unterschiedlich großen Lumina. Dazwischen findet man multiple Lymphozyten, polymorphkernige Leukozyten sowie stellenweise Histiocyten. Auf einer Seite des Gewebstückes findet man eine massive Ablagerung von Fibrin. Daneben finden sich auch makrophagenreiche Areale. Die Kongorotfärbung ist negativ.

Histologische Diagnose: O2003.1496: Der Befund ist vereinbar mit Conjunctivitis lignosa

Kommentar: Die Konjunktivitis lignosa stellt eine sehr seltene Form der chronische membranösen Konjunktivitis dar, die am häufigsten Kinder betrifft, aber in jedem Lebensalter auftreten kann⁶. Charakteristisch sind fibrinreiche Läsionen der tarsalen Konjunktiva, welche in etwa 50% der Fälle bilateral, am häufigsten im Bereich des Oberlids auftreten. Der Erkrankung liegt eine Störung der plasmininduzierten extrazellulären Fibrinolyse zugrunde. Neben der Konjunktiva können auch andere Schleimhäute betroffen sein, so z.B. die Mundschleimhaut, das Mittelohr, der Respirationstrakt, der weibliche Genitaltrakt sowie die renalen Sammelkanäle⁶. Es ist auch eine Assoziation von Konjunktivitis lignosa und okklusivem Hydrocephalus sowie juvenilen kolloidalen Milien beschrieben, der pathogenetische Zusammenhang ist bisher jedoch nicht geklärt. Auslösende Faktoren sind Mikrotraumen (Fremdkörper, Reiben etc.), Infekte bzw. herabgesetzte Abwehrlage, aber auch, wie in unserem Fall, ein vorausgegangener intraokularer Eingriff. Die Konjunktivitis lignosa tritt am häufigsten sporadisch auf, es ist aber auch ein autosomal-rezessives Vererbungsmuster beschrieben^{5, 7}. Dennoch sind Frauen bzw. Mädchen etwas häufiger betroffen, die Ursache hierfür (Hormone?) ist noch ungeklärt. Die Therapie gestaltet sich oftmals langwierig und schwierig. Aufgrund der bisherigen Datenlage wird empfohlen, das Gewebe zunächst mit Plasminogenkonzentrat oder Plasminogenaktivatoren vorzubehandeln und dann zu exzidieren. Eine Nachbehandlung mit Heparin und Steroiden erscheint unerlässlich, um das Nachwachsen der Membranen zu verhindern¹. Bei Beschwerdepersistenz hat sich die langfristige topische Gabe von Cyclosporin A, kombiniert mit einem Steroid, als sinnvoll erwiesen. Aussichtsreich erscheinen in besonders schweren Fällen die ersten Versuche mit i.v. gegebenem lys-Plasminogen, welches aber aktuell nicht auf dem Markt erhältlich ist⁶. Eine Spontanheilung ist selten^{2, 4}; es wird angenommen, daß dies auf eine gesteigerte Aktivität von gewissen Metalloproteinasen (MMP-9, -2, und -7) zurückzuführen ist^{3, 8}.

Interessant an unserem Fall ist, daß die Konjunktivitis lignosa trotz multipler Voroperationen, von denen viele im typischen Manifestationalter der Erkrankung, nämlich in der Kindheit, durchgeführt wurden, erst sehr spät manifest geworden ist.

Literatur

1. De Cock R, Ficker LA, Dart JG, et al: Topical heparin in the treatment of ligneous conjunctivitis. *Ophthalmology* 102: 1654-9, 1995
2. Hidayat AA, Riddle PJ: Ligneous conjunctivitis. A clinicopathologic study of 17 cases. *Ophthalmology* 94: 949-59, 1987
3. Lund LR, Romer J, Bugge TH, et al: Functional overlap between two classes of matrix-degrading proteases in wound healing. *Embo J* 18: 4645-56, 1999
4. McGrand JC, Rees DM, Harry J: Ligneous conjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 53: 373-81, 1969
5. Schuster V, Seidenspinner S, Zeitler P, et al: Compound-heterozygous mutations in the plasminogen gene predispose to the development of ligneous conjunctivitis. *Blood* 93: 3457-66, 1999
6. Schuster V, Seregard S: Ligneous conjunctivitis. *Surv Ophthalmol* 48: 369-88, 2003
7. Schuster V, Zeitler P, Seregard S, et al: Homozygous and compound-heterozygous type I plasminogen deficiency is a common cause of ligneous conjunctivitis. *Thromb Haemost* 85: 1004-10, 2001
8. Smith VA, Rishmawi H, Hussein H, Easty DL: Tear film MMP accumulation and corneal disease. *Br J Ophthalmol* 85: 147-53, 2001



Universitätsklinikum Ulm, Augenklinik
Prittwitzstraße 43, 89075 Ulm

Universitäts-Augenklinik und Poliklinik

Prittwitzstr. 43, 89075 Ulm

Direktor: Prof. Dr. Gerhard K. Lang

Telefon: (0731) 500-27551

Telefax: (0731) 500-27549

**Sektion: Konservative Retinologie
und Laserchirurgie**

Leiterin: Prof. Dr. Gabriele E. Lang

Telefon: (0731) 500-27554

Ulm, den 25.07.2004

XXXII Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmo-Pathologen (DOP) in Bern (Schweiz) vom 17.09.-18.09.2004

Invasives Keratoakanthom der Bindehaut

Fall: 22

W. J. geb. 10.04.1937
Histo.-Nr.: 5678

Prof. Dr. C. W. Spraul
Universitäts-Augenklinik
Prittwitzstr. 43
89075 Ulm
Email: christoph.spraul@medizin.uni-ulm.de

Anamnese:

Eine 67-jähriger Patient stellte sich im Januar 2004 erstmalig in der Augenklinik vor. Er hatte eine weißlich gelbliche Veränderung im Bereich des linken Auges seit mehreren Wochen bemerkt.

Befund:

Bei der Spaltlampenuntersuchung zeigte sich am linken Auge bei 3 Uhr, angrenzend an den Limbus eine weißliche, leicht höckerige Raumforderung, welche teilweise auf die Hornhaut aufgewachsen und dort zu Benetzungsstörungen geführt hatte. Die Bindehaut wies eine gemischte Injektion mit deutlich dilatierten Gefäßen auf und war leicht chemotisch. Die Vorderkammer war tief und reizfrei, die Linse klar. Die Untersuchung des Augenhintergrundes war völlig regelrecht. Das rechte Auge war in allen Abschnitten unauffällig.

Termine für Privatpatienten:

Tel.: 0731-500-27551

Fax: 0731-500-27549

- ambulante und stationäre Operationen
- ambulante Sprechstunde Prof. Dr. G. K. Lang (Mo, Di, Fr)

eMail: Uni.Augenklinik@medizin.uni-ulm.de

Internet: <http://www.uni-ulm.de/klinik/augenklinik/>

A:\DOP2004_Keratoakanthom.doc

Stationäre Termine (operative und konservative Direkteinweisungen)

Tel.: 0731-500-27554

Fax: 0731-500-26769

Ambulante Operationen (Tagesklinik)

Tel.: 0731-500-27554

Fax: 0731-500-26769

Ambulante Termine (Augenambulanz)

Tel.: 0731-500-27544

Fax: 0731-500-25955

Sehschule: Tel.: 0731-500-27566

1/2

Verlauf:

Es erfolgte eine komplette Exzision des Tumors mit Bindehautplastik. Der postoperative Heilungsverlauf war regelrecht.

Mikroskopischer Befund:

Es zeigte sich ein verhornendes Plattenepithel mit assoziiertem fibrovaskulärem Gewebe. Das Zentrum der Läsion zeigt multiple Keratozyten mit blanden Zellkernen und einem unauffälligen eosinophilem Zytoplasma. Die Basis der Veränderung weist viele atypische Keratozyten mit runden bis ovalären Zellkernen und hoher Kern-Zytoplasma-Relation auf.

Hauptdiagnose:

Invasives Keratoakanthom der Bindehaut

Diskussion:

Keratoakanthome sind schnell wachsende Veränderungen, die klassischerweise einen zentralen Krater aufweisen. Histologisch findet man akanthotische Keratozyten mit einem eosinophilen Zytoplasma und einer variierenden entzündlichen Infiltration. Es wurde postuliert, dass der Tumor seinen Ausgang von Epithelzellen der Haarfollikel nimmt. Das Vorkommen im Bereich der Schleimhaut wird kontrovers diskutiert. Das Wachstum dieser Tumore wird generell in drei Phasen aufgeteilt. In der ersten Phase (Proliferationsphase) kommt es zu einem schnellen Wachstum ohne signifikante entzündliche Reaktion. In der zweiten Phase (Symbiotische Phase) kommt es zu einer deutlichen Entzündungsreaktion insbesondere im Bereich der Basis des Tumors. In der dritten Phase (Desmoplastische Phase) kommt es zur Regression durch eine zellvermittelte Lyse der Keratinozyten mit einer ausgeprägten stromalen desmoplastischen Reaktion.

Es ist allgemein akzeptiert, dass Keratoakanthome ein gewisses Maß an zellulärer Pleomorphie aufweisen dürfen solange der typische makroskopische Aufbau eingehalten wird. Manche Keratoakanthome zeigen jedoch eine Invasion der Dermis im Bereich der Tumorbasis. Diese werden gemeinhin als invasive Keratoakanthome klassifiziert und repräsentieren deshalb im Grunde genommen ein Plattenepithelkarzinom.

Literatur:

- 1.) Grossniklaus HE, Martin DF, Solomon AR. Invasive conjunctival tumor with keratoacanthoma features. Am J Ophthalmol 1990, 109:736-8
- 2.) Grossniklaus HE, Wojno TH, Yanoff M, Font RL. Invasive keratoacanthoma of the eyelid and ocular adnexa. Ophthalmol 1996, 103:937-941
- 3.) Bellamy ED, Allen JH, Hart NL. Keratoacanthoma bulbar conjunctiva. Arch Ophthalmol 1963; 70:512-515
- 4.) Roth AM Solitary keratoacanthoma of the conjunctiva. Am J Ophthalmol 1978; 85: 647-650
- 5.) Freeman RG, Cloud TM, Knox JM. Keratoacanthoma of the conjunctiva. A case report. Arch Ophthalmol 1961; 65: 817-819
- 6.) Boniuk M, Zimmerman LE Eyelid tumors with reference to lesions confused with squamous cell carcinoma. III Keratoacanthoma. Arch Ophthalmol 1967; 77:29-40

XXXII. Jahrestagung der DOP 2004 in Bern, 17./18. September

3. Sitzung: Konjunktiva, Sklera, Hornhaut, Vorderkammer, Linse
- Carcinoma in situ der Konjunktiva in ungewöhnlicher Ausdehnung -

Dr. med. Eckart Bertelmann
Augenlinik Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Aktuelle Anamnese (8/2003):

Der Patient E.F. wird im August 2003 vorgestellt mit der Diagnose "therapierefraktäre Konjunktivitis seit 3 Jahren LA".

Augenanamnese:

Früher bds. gutes Sehen, bds. Pseudophakie, bds. AMD.

Aufnahmebefund:

Visus R 0,5, L 0,3, Tensio R/L 14 mmHg, Vorderabschnittsbefund: R reizfreie Pseudophakie, L Tumor mit "knotiger" Oberfläche der gesamten tarsalen Konjunktiva vom medialen bis zum lateralen Lidwinkel reichend und den oberen Fornix vollständig ausfüllend, i.o. reizfreie Pseudophakie, Motilität frei, Lidschluß vollständig.

Therapie:

Biopsie zur Sicherung der Diagnose, Resektion des Tumors in toto, Nachresektate von medial, lateral, im oberen Fornix und nach basal. Deckung des Defektes durch Mundschleimhauttransplantat aus der Unterlippe.

Histologischer Befund:

Flächenhaft über das Resektat ausgedehnt teils exophytisch teils plump basal vorwachsende plattenepitheliale Neoplasie. Epithel stark akanthotisch verbreitert teils noch angedeutete Schichtung, vielfach vollkommene Aufhebung der Schichtung und Auftreten basal lokalisierter Hornkugeln. Deutlich verschobene Kern-Plasma-Relation zugunsten der Kerne bei mäßiger bis erheblicher Dysplasie, gehäufte teils atypische Mitosen. Überwiegend scharfe Epithel-Stroma-Grenze, an der Epithelbasis dichte lympho- plasmazelluläre Infiltrate, kein Nachweis ins Stroma invadierender Zellverbände, keine stromale Desmoplasie.

Diagnose:

Flächenhaftes, verrukös wachsendes Carcinoma in situ des Plattenepithels der Konjunktiva.

Verlauf:

Reizloses Einheilen des Schleimhauttransplantats, reizloses Abheilen der Entnahmestelle an der Lippe, in 12 monatiger Nachbeobachtungszeit kein Hinweis auf Rezidiv. Dennoch komplizierter Verlauf: 6 Wochen postoperativ Sepsis mit Endokarditis durch Streptokokkus bovis, Eintrittsquelle unklar, Transplantatentnahmestelle möglich, trotz peri- und postoperativer antibiotischer Therapie mit Cefuroxim über 14 Tage. Entropiumentwicklung, weitere Eingriffe zur Stellungskorrektur des Oberlides erforderlich, Verschiebung der anterioren Lamelle und Wimpernepilationen.

Diskussion:

Das Carcinoma in situ stellt eine gängige Präkanzerose im Bereich der Konjunktiva dar. Man vermutet eine Assoziation mit UV B Strahlenexposition, demzufolge treten diese Läsionen am häufigsten im Bereich der interpalpebralen und perilimbalen Bindehaut auf (1). In Regionen mit erhöhter UV-Belastung wurde eine Inzidenz von 1 –2,8 auf 100000 Einwohner angegeben (2). Das primäre Auftreten im Bereich der palpebralen Bindehaut ist eine Seltenheit (1). Sicherlich erklärt die Lokalisation zumindest teilweise den späten Zeitpunkt der Diagnosestellung. Die Mißdeutung eines Carcinoma in situ der Konjunktiva als chronische Konjunktivitis wie im hier vorgestellten Fall geschehen ist auch in der Literatur mehrfach beschrieben (3). Der hier dargestellte Verlauf unterstreicht die Forderung an den Behandelnden einer „chronischen Konjunktivitis“ zumindest einmal ein Ektropionieren des Oberlids vorzunehmen.

Als therapeutische Alternativen zur lokalen chirurgischen Resektion wurden Radiatio (4), topische Chemotherapie mit Cytostatika (Mitomycin C oder 5-FU) (5) auch in Kombination mit Interferon $\alpha 2b$ (6), sowie topische Virustatika (Cidofovir) (7) eingesetzt, z.T. liegen für diese Therapiealternativen jedoch nur Einzelfallberichte vor.

Ungewöhnlich im vorgestellten Fall ist insbesondere die außerordentliche Ausdehnung des Befundes, der die gesamte palpebrale Konjunktiva umfaßte. Der Fall zeigt, daß das Risiko eines komplizierten Verlaufs durch die massive Ausdehnung der Läsion erhöht ist.

Literatur:

1. Tunc M, Char DH, Crawford B, Miller T: Intraepithelial and invasive squamous cell carcinoma of the conjunctiva: analysis of 60 cases. Br J Ophthalmol 1999;83:98-103.
2. Lee GA, Hirst LW: Incidence of ocular surface epithelial dysplasia in metropolitan Brisbane. Arch Ophthalmol 1992;110:525-527.
3. Akpek EK, Polcharoen W, Chan F, Foster CS: Ocular surface neoplasia masquerading as chronic blepharoconjunctivitis. Cornea 1999;18:282-288.
4. Lommatzsch P: Beta-ray treatment of malignant epithelial tumours of the conjunctiva. Am J Ophthalmol 1976;81:198-206.
5. Wilson MW, Hungerford JL, George SM et al.: Topical mitomycin C for the treatment of conjunctival and corneal epithelial neoplasia with topical mitomycin C. Am J Ophthalmol 1997;124:303-311.
6. Di Pascuale MA, Espana EM, Tseng SCG: A case of conjunctiva-cornea intraepithelial neoplasia successfully treated with topical mitomycin C and interferon $\alpha 2b$ in cycles. Cornea 2004;23:89-92.
7. Sherman Md, Feldman KA, Farahmand SM, Margolis TD: Treatment of conjunctivla squamous cell carcinoma with topical cidofovir. Am J Ophthalmol 2002;134:432-433.

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



XXXII. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen in Bern

Patient GJ, 04.09.1919
1 HE-Schnitt, Histologie Nr. 1/97

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

Skleritis bei rheumatoider Arthritis

Anamnese, klinischer Befund und Verlauf

Eine 78-jährige Patientin mit langjähriger rheumatoider Arthritis wurde zu uns wegen Rötung und Schmerzen am rechten Auge überwiesen. Ein Jahr zuvor war am selben Auge eine Katarakt-Operation durchgeführt worden.

Klinisch zeigten sich am rechten Auge bei Visus von 0,1 tiefe Bindehautulcera und Bereiche blauer Sklera nasal oben, sowie ein Randulcus. Eine begleitende Uveitis anterior oder Hinweise auf eine posteriore Skleritis fanden sich nicht. Am linken Auge bestand eine Keratokonjunktivitis sicca, die mit oberflächenbenetzender Therapie behandelt wurde.

Von internistischer Seite wurde ein Endstadium einer rheumatoiden Arthritis mit ausgebrannten arthritischen sowie sekundär arthrotischen Gelenkveränderungen diagnostiziert. Eine Basismedikation bzgl. der rheumatoiden Arthritis war nie erfolgt.

Trotz Fehlen einer serologisch eindeutigen akuten Entzündungskonstellation wurde zur Skleritis-Therapie eine intravenöse Steroid- sowie eine oberflächenpflegende Therapie begonnen, woraufhin eine Besserung des Befundes eintrat.

Die Steroidmedikation mit einer Erhaltungsdosis von 10 mg/d erfolgte über ein Jahr. Ein Monat nach Absetzen der Steroide durch die Patientin stellte sie sich erneut mit Schmerzen am rechten Auge vor. Die Untersuchung ergab eine Zunahme der Hornhautvaskularisation und lokalen Entzündung sowie eine Ablatio totalis. Aufgrund der stark verdünnten Sklera war eine operative Sanierung nicht erfolgsversprechend.

Weitere 6 Monate später wurde bei Perforation der Hinterkammerlinsen-Haptik durch die ausgedünnte Sklera das rechte Auge enukleiert.

Makroskopischer Befund

Rechter Bulbus (26,5x18,5x21,5mm) mit fokal nekrotisierender Entzündung, die teilweise die Sklera sowie vollständig die periphere Hornhaut und die Iris betrifft.

Mikroskopischer Befund

Die zentrale Hornhaut zeigt fokale Epithelverluste mit entzündlicher Reaktion des vorderen Stromas und Verlust der Bowmannlamelle. In der Hornhautperipherie finden sich massive entzündliche Infiltrate, die sich in tiefe Schichten des Kammerwinkels fortsetzen. Es zeigt sich eine Hornhautvaskularisation des vorderen und mittleren Stromas. In der Vorderkammer stellen sich Fibrinmassen und Erythrozytenkonglomerate dar.

Das Irisstroma ist stark verbreitet und vollständig mit Entzündungszellen durchsetzt. Es zeigen sich vermehrt Gefäße im Sinne einer Rubeosis iridis. Der Ziliarkörper zeigt ebenfalls eine entzündliche Infiltration mit umgebendem fibrovaskulärem Gewebe. Die Sklera ist entzündungszellig durchsetzt, des Weiteren finden sich multiple, teilweise größere Gefäße in den vorderen Skleraabschnitten. Die Skleralamellen sind stellenweise unregelmäßig angeordnet und destruiert. Es besteht eine Ablatio totalis.

Immunhistochemisch finden sich ringförmig um Nekrosezonen angeordnete CD68-positive Makrophagen, sowie locker im Entzündungsgebiet verteilt. CD20-positive B-Lymphozyten sind in Follikeln angeordnet; CD3/CD4-positive T-Zellen stellen sich nur vereinzelt dar.

Diagnose: Granulomatöse, nekrotisierende Skleritis

Diskussion:

Die Ätiologie der Skleritis kann idiopathisch bedingt sein (45%), im Rahmen einer Autoimmunerkrankung (45%) oder Infektion auftreten. Des Weiteren sind Skleritiden bei metabolischen Erkrankungen (Gicht), dermatologischen Erkrankungen (Rosazea), posttraumatisch (Fremdkörper, Chemikalien), sowie nach chirurgischen Eingriffen beschrieben.

Klinisch differenziert man die vordere von der hinteren Skleritis. Die vordere Skleritis wird weiter in eine diffuse, eine noduläre oder nekrotisierende Verlaufsform eingeteilt. Frauen sind häufiger betroffen als Männer (ca. 2:1). Es treten sowohl einseitige (30-50%), beidseitige sowie wechselseitige Verlaufsformen auf. Komplikationen umfassen Visusverschlechterung, anteriore Uveitis (40%), periphere ulzerierende Keratitis (20%), sekundär Glaukom (15%), Katarakt (10-25%), Netzhautablösung und Perforation (3-20%).

Die nekrotisierende Verlaufsform, die mit einer schlechten okulären Prognose verbunden ist, unterteilt man in zwei Unterformen: die nekrotisierende Skleritis mit Entzündungszeichen (23% aller Skleritiden) sowie die Skleromalazia perforans (3%), die klinisch mit nur wenig Entzündungszeichen assoziiert ist. Patienten mit Skleraperforation waren häufig pseudophak am selbigen Auge (bis zu 80% bei Patienten mit zugrunde liegender systemischer Vaskulitis)⁴.

Die nekrotisierende Skleritis tritt insbesondere bei Patienten mit systemischer Vaskulitis auf (36% aller Skleritiden bei Patienten mit Vaskulitis gegenüber 11% bei Patienten ohne Vaskulitis)². Als Grunderkrankung für die Vaskulitis findet man am häufigsten eine rheumatoide Arthritis – es folgen Wegenersche Granulomatose, rezidivierende Polychondritis, entzündliche Darmerkrankungen, Lupus erythematodes, sowie HLA-B27-assoziierte Spondylarthropathien. Patienten mit einer Wegenerschen Granulomatose zeigen den schwersten Skleritis-Verlauf, Patienten mit rheumatoider Arthritis oder rezidivierender Polychondritis einen mittelschweren Verlauf, während bei Spondylarthropathien oder Lupus erythematodes von einem leichtem, selbstlimitierendem Skleritis-Verlauf auszugehen ist.

Die histopathologische Skleritis Einteilung nach Riono versucht, eine Korrelation zwischen Histologie und Ätiologie herzustellen, wengleich dies kontrovers diskutiert wird. Sie unterscheidet 4 Varianten:

- (1) fokal nekrotisierende granulomatöse Skleritis
- (2) diffuse Skleritis mit oder ohne Granulomen
- (3) nekrotisierende Skleritis mit Mikroabszessen
- (4) Granulome vom Sarkoidose-Typ

Nach Riono ist Variante 1 mit systemischen Vaskulitiden assoziiert. Bei idiopathischer Skleritis findet sich Variante 2 mit Zeichen der chronischen Entzündung, Riesenzellen sowie Skleraverdickungen (Brawny Scleritis). Variante 3 ist mit infektiöser Genese assoziiert, Variante 4 mit Sarkoidose.

Anderes als im vorliegenden Präparat konnte Bernauer immunhistochemisch in einer Studie v.a. T-Zellen abgrenzen (>90%), weiterhin B-Lymphozyten, Makrophagen, Plasma- und Riesenzellen. Anzeichen einer primären Vaskulitis mit Infiltration der Gefäßwände durch Neutrophile im Rahmen einer Immunkomplex vermittelten Typ III-Reaktion fanden Bernauer et al. nicht. Vielmehr zeigte sich eine Perivaskulitis mit T-Zell Prädominanz, hinweisend auf eine Typ IV-Reaktion um die Gefäße. Hierzu passend fanden sich aktivierte Makrophagen (Epitheloid- und Riesenzellen). Ob es sich hierbei um die ursprüngliche pathogenetische Reaktion oder eher um ein Sekundärphänomen handelt, ist nicht sicher zu entscheiden. Therapeutisch ist der Einsatz von T-Zell-hemmenden Immunsuppressiva wie Cyclosporin A oder FK506 zu erwägen.

Literatur:

1. Bernauer et al. Celles perpetuating the inflammatory response in scleritis. *Brit J Ophthal* 1994;78:381-385
2. Watson PG, Heyreh SS. Scleritis and episcleritis. *Brit J Ophthal* 1976; 60: 163-91
3. Rao NA et al, Necrotizing scleritis. A clinico-pathologic study of 41 cases. *Ophthalmology* 1985;92:1542-9.
4. Riono WP et al. Scleritis - A Clinicopathologic Study of 55 Cases. *Ophthalmology* 1999; 106:1328-33.
5. Sainz de la Maza M, Foster CS et al. Skleritis associated with systemic vasculitic diseases. *Ophthalmology* 1995; 102:687-92.

Dr. Claudia Auw-Hädrich
Universitäts-Augenklinik
Killianstr. 5, 79106 Freiburg
Tel. 0761-2704001, Fax: 0761-2704057
email: auw@aug.ukl.uni-freiburg.de

Patient: CW geb. 12.2.1925
Histologienr.: 115-02 und 914-02

Amyloidhaltige chronisch granulomatöse Keratitis

Vorgeschichte

Die 76-jährige Patientin stellte sich im November 2001 erstmals in der Univ.-Augenklinik Düsseldorf vor mit einer beidseitigen Sehschärfe von Handbewegungswahrnehmung. Bereits in der Kindheit sei eine Hornhautdystrophie festgestellt worden, wobei sie früher auch habe lesen können. Die Sehschärfe habe sich Anfang 2001 erheblich verschlechtert, und seit September 2001 habe sie nur noch „Dunst“ gesehen, verbunden mit einer deutlich erhöhten Lichtscheu. Bei der Tochter liegt eine gittrige Hornhautdystrophie vor, der Vater hätte eine ähnliche Erkrankung gehabt. An Allgemeinerkrankungen wurden eine medikamentös eingestellte arterielle Hypertonie, eine Hypothyreose und eine Polyneuropathie unklarer Genese genannt. Das klinische Bild der beidseits ausgeprägten Hornhautverdichtungen mit tiefer Vaskularisation war schwer einzuordnen und wurde als eine Limbusstammzellinsuffizienz unklarer Genese gedeutet. An beiden Augen wurde eine perforierende Keratoplastik durchgeführt, zunächst am linken, dann am rechten Auge im Februar bzw. Dezember 2002.

Histologischer Befund

Histologienummer 115-02:

Makroskopischer Befund: milchig getrübbes Hornhautscheibchen mit 9 mm Durchmesser.

Mikroskopischer Befund: Ödematös verändertes Epithel. Die Bowmansche Schicht ist nur noch in den Randbereichen zu identifizieren, sonst fehlt sie vollständig. Im vorderen Stroma sind riesenzellhaltige chronisch granulomatöse Entzündungsherde zu sehen, teilweise um subepithelial gelegenen Fettröpfchen, im mittleren Stroma finden sich Nekroseareale. Vereinzelt sind unregelmäßig begrenzte Amyloidablagerungen anzutreffen. Zum hinteren Stroma hin lichten sich die Entzündungsinfiltrate, die Descemet Membran ist unauffällig, die Anzahl der Endothelzellen ist leicht reduziert.

Histologienummer 914-02:

Makroskopischer Befund: milchig getrübbes Hornhautscheibchen mit stärkster Ausprägung der Trübung im Zentrum, 9mm Durchmesser.

Mikroskopischer Befund: ähnlich wie 115-02, außer daß direkt oberhalb der Descemet Membran ein riesenzellhaltiges Granulom zu sehen ist.

HSV1-Immunhistochemie und –PCR: In beiden Präparaten färben sich sowohl Keratozyten als auch Endothelzellen mit Antikörper gegen HSV1 (Novocastra, Newcastle upon Tyne, UK) an. In 914-02 färben sich zusätzlich einige vor der Descemet Membran gelegene Riesenzellen deutlich an. Das aus beiden

paraffineingebetteten Präparaten isolierte DNA-Extrakt weist in 2 voneinander unabhängigen Messungen HSV1-Antigen auf.

Mutationsanalyse des BIGH3-Gens (Blut): R124C-Mutation im Exon 4

Diskussion

Unser Fall stellt eine ungewöhnliche klinische als auch histologische beidseitige Manifestation einer Herpeskeratitis bei gittriger Hornhautdystrophie dar. Solch eine Kombination ist unseres Wissens bislang nicht in der Literatur beschrieben. Das klinische Bild wies nicht auf eine Herpeskeratitis hin und ließ eher an eine Limbusstammzellinsuffizienz denken. Dies zeigt, dass bei unklaren Hornhautbefunden an eine Herpeskeratitis gedacht werden muß. In unserem Fall liegt ein seltener, beidseitiger Befall der Hornhäute vor, welcher in einer Serie von 53 Hornhäuten, die aufgrund einer Herpeskeratitis entfernt wurden, mit einer Häufigkeit von 3,8% beschrieben wurde ¹.

Granulomatöse Entzündungen im Bereich der Bowmanschen Schicht, welche in unserem Fall an beiden Augen durch die Entzündungsinfiltrate stark zerstört wurde, werden in erster Linie durch den Herpesvirus verursacht, sind ansonsten bei degenerativem Pannus mit Verkalkung der Bowmanschen Schicht beschrieben ². An der Descemet Membran kommen außer HSV Pilze oder Akanthamoeben als Ursache in Frage ³.

Granulomatöse Entzündungsinfiltrate bei einer Herpeskeratitis sind meistens im Bereich des Stroma bzw. der Descemet Membran zu erkennen. Seltener treten sie an der Bowmanschen Schicht auf ^{2,4,5}. Es wird vermutet, dass in diesen Fällen die Antigeneigenschaften der Bowmanschen Schicht verändert sind ². In unserem Fall war am linken Auge der Patientin hauptsächlich das vordere Stroma und die Bowman-sche Schicht entzündet, am rechten Auge jedoch auch das hintere Stroma mit einem relativ großen Granulom direkt an die Descemet Membran angrenzend. Holbach et al. fanden in 15 der 53 (28%) der untersuchten Hornhautpräparate mit Herpeskeratitis einen gleichzeitigen Befall von Descemet Membran, Stroma und/oder Bowmanscher Schicht ¹.

Unsere Patientin wies eine für die gittrige Hornhautdystrophie typische Mutation (Typ Biber-Haab) auf. Es sind Amyloidablagerungen im Stroma zu sehen, allerdings viel unregelmäßiger begrenzt, als es für eine gittrige Hornhautdystrophie typisch wäre, möglicherweise durch die begleitende Entzündung bedingt. In der Nähe der Bowmanschen Schicht sind keine Amyloidablagerungen zu sehen bei Destruktion dieser Region durch die entzündliche Infiltration. Es stellt sich die Frage, ob die gleichzeitig vorhandene Dystrophie das ungewöhnliche klinische Bild vorgetäuscht haben könnte.

Literatur

1. Holbach LM, Font R: Herpes simplex stromal and endothelial keratitis. Granulomatous cell reactions at the level of Descemet's membrane, the stroma and Bowman's layer. *Ophthalmology*: 97:722-728 (1990)
2. Mauriello JA Jr, McLean IW, Riddle PJ: Granulomatous reaction to Bowman's layer in herpetic keratitis and band keratopathy. *Can J Ophthalmol* 30(4):203-7 (1995)
3. Mietz H, Font RL: Acanthamoeba keratitis with granulomatous reaction involving the stroma and anterior chamber. *Arch Ophthalmol* 115(2):259-63 (1997)
4. Teitelbaum CS, Streeten BW, Dawson CR: Histopathology of herpes simplex virus keratouveitis. *Curr Eye Res* 6(1):189-94 (1987)
5. Weiner JM, Carroll N, Robertson IF: The granulomatous reaction in herpetic stromal keratitis: immunohistological and ultrastructural findings. *Aust N Z J Ophthalmol* 13(4):365-72 (1985)

XXXII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)

17.09. und 18.09.2004 in Bern (Schweiz)

Dr. Tina Dietrich
Augenklinik mit Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg

Patient L. S., geb. 13.04.35
Ophth. Path. Nr. 37636, Nr. 38904, GIEMSA

Borrelien-assoziierte kristalline Keratopathie

Klinik

Klinisch zeigte sich bei einem 67-jährigen Patienten eine asymmetrische bilaterale progrediente kristalline Keratopathie im peripheren Stroma. Anamnestisch waren rezidivierende Iridozyklitiden und Polyarthritiden bekannt; der Patient stand unter immunsuppressiver Therapie. Nach Ausschluß einer Paraproteinämie und bei zunehmender Visusverschlechterung am rechten Auge auf 0,1 wurde eine Triple-Prozedur durchgeführt. Im postoperativen Verlauf kam es nach zwei Monaten zu einem Rezidiv zunächst auf dem peripheren Transplantat in Form von tiefstromalen kristallinen Einlagerungen. Nach sechs Monaten zeigte sich eine diffuse Transplantateintrübung. Ein Jahr nach perforierender Keratoplastik stellte sich der Patient mit einer hyperakuten stromalen Transplantatreaktion vor, so dass eine Re-Keratoplastik à chaud durchgeführt wurde. Unter systemischer und lokaler Antibiose, lokalen Steroiden und systemischer Immunsuppression zeigte der Patient drei Monate nach Re-Keratoplastik ein klares Transplantat.

Histopathologie

Im gewonnenen Hornhautgewebe zeigten sich licht- und elektronenmikroskopisch Spirochäten. In den histopathologischen Schnitten sind sie im Längs- und im Queranschnitt zu sehen. Mittels PCR war der Nachweis bakterieller Nukleinsäure (16S-rDNA) aus dem Hornhautgewebe möglich. Durch Sequenzanalyse konnte das Amplifikat der Spezies *Borrelia burgdorferi*, Subspezies *Borrelia garinii*, zugeordnet werden.

Kommentar

Kristalline Keratopathien können bei Paraproteinämie auftreten oder durch Erreger hervorgerufen werden. Bei therapieresistenter bilateraler peripher betonter ringförmiger kristalliner Keratopathie kann auch eine Borrelien-assoziierte interstitielle Keratitis zugrunde liegen, welche im Hornhautgewebe nachgewiesen werden kann. Eine antibiotische Therapie mit Cephalosporinen oder Tetrazyklinen kann möglicherweise eine Progredienz oder ein Rezidiv nach Keratoplastik verhindern.

Literatur

1. James CB, McDonnell PJ, Falcon MG. Infectious crystalline keratopathy. Br J Ophthalmol. 1988 Aug; 72(8): 628-30.
2. Baum J, Barza M, Weinstein P, Groden J, Aswas M. Bilateral keratitis as a manifestation of Lyme disease. Am J Ophthalmol 1988, 105: 75.

Elisabeth M. Messmer

Augenklinik der Universität
Mathildenstr. 8
80336 München
Tel.: 089/5160-3811
FAX: 089/5160-5160
e-mail: emessmer@med.uni-muenchen.de

Korneales Keloid bei Lowe Syndrom

Fallbeschreibung

- Dystropher 18-jähriger männlicher Patient mit ausgeprägtem psychomentalen Defizit, extremem Kleinwuchs, fehlender Sprachfähigkeit und nahezu terminaler Niereninsuffizienz.
- Beidseits Mikrophthalmus, Z.n. ICCE und multiplen Glaukomoperationen bei kongenitaler Katarakt und kongenitalem Glaukom
- Beidseits Lichtscheinlokalisierung und unsicheres Greifen nach Objekten, Tensio reguliert mit Trusopt 2x/d
- Subjektiv LA starkes Fremdkörpergefühl, Epiphora, Lidschlussdefizit
- Narkoseuntersuchung vom 05.12.03:
RA: Reizfreie VAA, bandförmige Keratopathie ohne Epitheldefekt, Iridektomie, Aphakie
LA: Bindehaut ++ injiziert, nahezu pancornealer prominenter vaskularisierter Tumor der Hornhautoberfläche, kein weiterer Einblick
Ultraschallbiomikroskopie: Abgrenzung der Läsion zur Hornhaut möglich
→ Exzision des kornealen Tumors, Amniontransplantation und temporale Tarsorrhaphie am 05.12.03
- Molekulargenetische Analyse: Missense-Mutation in Exon 15 des OCRL1-Gens mit einer Basenänderung von G nach A in Position 1676 mit Substitution von Arginin durch Glutamin in Position 483 (R483Q)

Histologie (Färbungen: HE-, PAS, Kolloidale Eisenfärbung, Gomorri-Versilberung, Toluidin-Blau, v. Gieson)

Makroskopisch: 8x2 mm großes rundes Exzidat

Mikroskopisch: Exzidat bedeckt mit nicht verhornendem, mehrschichtigem Plattenepithel. Vor allem subepithelial, aber auch im tieferen Stroma multiple kleine Gefäßanschnitte umgeben von Rundzellularinfiltraten. Stroma vorwiegend bestehend aus azellulärem Bindegewebe, das in der Peripherie von Fibrozyten/Fibroblasten durchsetzt ist.

Kolloidale Eisenfärbung negativ. In der Gomorri-Versilberung vereinzelte retikuläre Fasern subepithelial im Bereich der Gefäße. Toluidin-Blau-Färbung: mäßige Basophilie der Fibrozyten. V. Gieson-Färbung negativ.

Immunhistochemie für Actin, Faktor 8, S-100, CD3, CD68 steht aus
Elektronenmikroskopie steht aus

Diagnose: Korneales Keloid bei Lowe Syndrom

Diskussion

Lowe Syndrom

okulozerebrorenales Syndrom, X-chromosomale Multisystemerkrankung

- Kongenitale Katarakt, kindliches Glaukom, Hornhautnarben,- vaskularisation, bandförmige Keratopathie (8,9)
- Mentale Retardierung, renaltubuläre Dysfunktion, charakteristische Facies

Keloide der Haut

Proliferation von Fibroblasten und Blutgefäßen, Persistenz mit Ausbildung von Wirbeln und Knoten. Evtl. Überschreiten des ursprünglichen Traumaareals (12,13)
Entzündliches Stadium → Fibroblastenstadium → Fibrosestadium → Hyalines Stadium (11,12)

Keloide der Hornhaut

Erstbeschreibung 1865 durch Szokalski (1)

In der Regel posttraumatische oder postentzündliche Veränderung (2,3,4).

Selten bei Z.n. Rubellainfektion oder im Rahmen eines Lowe Syndroms (7,10)

Ursachen bei Lowe Syndrom: Vermehrte Ablagerung von Aminosäuren?(6)
Leckage aus neugebildeten Gefäßen?
Allergische/entzündliche Genese? (10)

Literatur

1. Szokalski MJ.
Hyperplasie de la Cornée. Ann Ocul 1865; 54:209
2. Smith HC.
Keloid of the cornea. Trans Am Ophthalmol Soc 1940; 38:519-538
3. O'Grady RB, Kirk HQ
Corneal Keloids. Am J Ophthalmol 1972; 73:206-213
4. Farkas TG, Znajda JP
Keloid of the cornea. Am J Ophthalmol 1968; 66:319-323
5. Fenton RH, Tredici TJ
Hypertrophic corneal scars (keloids). Surv Ophthalmol 1964; 9:561-566
6. Cotlier E
Birth Defects. In: The eye and inborn errors of metabolism 1976; 12:593-595
7. McElvanney AM, Adhikary HP
Corneal keloid: Aetiology and management in Lowe's syndrome, Eye 1995; 9:375-376
8. Johnson BL, Hiles DA
Ocular Pathology of Lowe's syndrome in a female infant. J Ped Ophthalmology 1976; 13:204-210
9. Tripathi RC, Cibis GW, Tripathi BJ
Symposium on ocular pathology: Lowe's syndrome. Trans Ophthalmol Soc UK 1980; 100:132-139
10. Cibis GW, Tripathi RC, Tripathi BJ, Harris DJ
Corneal keloid in Lowe's syndrome. Arch Ophthalmol 1982; 100:1795-1799
11. Shoukrey NM, Tabbara KF
Ultrastructural study of a corneal keloid. Eye 1993; 7:379-387
12. Mancini RE, Quaife JV
Histogenesis of experimentally produced keloids. J Invest Dermatol 1962; 38:143-181
13. Linares HA, Kischer CW, Dobrovsky M, Larson DL
The histotypic organization of the hypertrophic scar in humans. J Invest Dermatol 1972; 59:323-331

XXXII. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen in Bern

Patientin NB, geb. 24.7.18
1 HE-Schnitt, 1 Semidünnschnitt

Dr. M. Chammartin
Vortragsnummer: 29

Osteo-Odonto-Keratoprothese nach Strampelli bei okulärem Pemphigoid

Kasuistik

Bei unserer 86-jährigen Patientin wurde im Jahre 1995 ein Aderhautmelanom im nasalen Quadranten des linken Bulbus diagnostiziert, welches mittels Kobaltbestrahlung behandelt wurde. Bis zur Entwicklung einer Glaskörperblutung im Jahre 2000, erbrachten die sonographischen Untersuchungen stabile Verhältnisse. Im April 2004 wurde sonographisch der Verdacht auf ein Tumorrezidiv oder Tumorrestvergrößerung gestellt, worauf das amaurotische Auge enukleiert wurde.

Ihre okuläre Anamnese beginnt jedoch schon viel früher. Vor mehr als 30 Jahren trat ein okuläres Pemphigoid auf, welches aufgrund massiver Oberflächenvernarbungen 1969 erstmals mittels perforierender Keratoplastik rechts behandelt wurde. Infolge eines raschen Transplantatversagens und der ungünstigen Prognose für eine Reoperation wurde 1970 eine Keratoprothese durch Prof. Strampelli in Rom beidseits implantiert.

Makroskopie

Zur Einsendung kommt ein Bulbus mit den Massen 26 x 24.5 x 22mm (ap, horizontal, vertikal). Die Cornea ist nicht zu erkennen, da sie mit Schleimhaut völlig bedeckt ist. Zu sehen ist ein zentraler PMMA-Zylinder mit einem Durchmesser von 2.5mm. Der Optikus-stumpf misst 6.5mm in der Länge und 3.4mm im Durchmesser. In der Diaphanoskopie fällt eine vollständige Verschattung auf. Die sagittale Eröffnung zeigt eine ausgeprägte Pannusbildung um das Zylinder-Implantat mit Nachweis von Fettgewebe. Das vordere Segment wird abgetrennt und zur weiteren Verarbeitung dem Histologie-Labor des Zahnärztlichen Instituts zugeführt.

Der Glaskörperraum ist massiv eingeblutet und es finden sich makroskopisch keine eindeutigen Hinweise für einen soliden Tumor.

Mikroskopie

Vorderes Segment. Der Sagittalschnitt zeigt lateral der Prothese einen oberflächlichen Pannus mit keratinisierter, becherzelloser Schleimhaut. Subepithelial findet sich eine ausgeprägte fibrosierte, chronische Entzündung mit mononukleären Zellen, Mastzellen sowie Lymphfollikeln. In den frontalen Stufen durch das Implantat sind Zahnanteile vorhanden. Ganz dicht am Zylinder ist ein fibrovaskulärer Pannus mit einzelnen chronischen Entzündungszellen erkennbar. Peripher besteht das meiste Gewebe aus mineralisiertem Dentin mit multiplen Lakunen. Zement erscheint hier als ein mineralisiertes, azelluläres Gewebe, das um der Dentin liegt. Fokal um das Dentin ist ein knochen-ähnliches Reparaturgewebe sichtbar.

Der Glaskörperraum zeigt eine organisierte Blutung mit Nachweis von Siderophagen. Die Netzhaut ist in der Peripherie stark degeneriert und atroph mit Nachweis von fokalen Cholesteringranulomen. Nur im posterioren Bereich lassen sich Bipolarzellen und Photorezeptoren erkennen. Das Pigmentepithel ist reaktiv verändert im Sinne einer Hyperplasie bzw. - trophie. Die Aderhaut ist fokal atroph. Die

sklerale Hülle regelrecht, der Nervus opticus ist deutlich atrophiert mit glialer Hypertrophie. Tumorgewebe lässt sich auch mit HMB-45 bzw. S-100 Antikörpern nicht nachweisen.

Diagnose

Osteo-Odonto-Keratoprothese nach Strampelli bei okulärem Pemphigoid, z.T. organisierte Glaskörperblutung, kein Hinweis für Tumorgewebe bei St. n Kobaltbestrahlung eines Aderhautmelanoms 1995.

Diskussion

Das okuläre Narbenpemphigoid ist eine seltene, chronisch-progressive Autoimmunerkrankung, die in ihrem Endstadium zu subepithelialer Fibrose mit konjunktivaler Schrumpfung, Becherzellverlust und Narbenbildung führt. Die resultierende, schwere Benetzungsstörung, Symblepharonbildung und Lidfehlstellungen führen zu einer Hornhautvaskularisation mit Vernarbung. Bei Versagen einer antiinflammatorischen Therapie besteht die Option einer Keratoplastik, welche jedoch wegen des Grundleidens keine gute Prognose hat. Als letzte Möglichkeit bietet sich in solchen Fällen eine Keratoprothese an. Diese besteht aus einem optischen Zylinder (aus Polymethylmethacrylat), der in der Hornhaut fixiert wird. Kunststoff-Keratoprothesen werden jedoch in einem hohen Prozentsatz wieder abgestossen, oder prädisponieren zu intraokulären Infektionen, da eine spaltförmige offene Verbindung zwischen Vorderkammer und Tränenfilm existiert.

Die Osteo-odonto-Keratoprothese nach der Technik von Strampelli (erste Beschreibung in 1964) ist als beste und stabilste Lösung einer Keratoprothese anerkannt. Obgenannte Komplikationen sind seltener, da der körpereigene Zahn/Knochen fest mit der transplantierten Lippenschleimhaut verwächst. Dadurch wird ein besserer Wundverschluss zwischen Vorderkammer und Oberfläche geschaffen. Benutzt wird ein Zahn mit solitärer Wurzel (zB Eckzähne). Der Zylinderdurchmesser ist von der Grösse der Zahnwurzel abhängig. Durch die Keratoprothese kommt es zu einer deutlichen Einschränkung des Gesichtsfeldes in Abhängigkeit des Zylinderdurchmessers (grosse Länge, kleiner Durchmesser → kleineres Gesichtsfeld). Unsere Patientin blieb trotz beidseitiger Keratoprothese in den letzten 35 Jahren selbstständig und verzeichnet nach wie vor einen korrigierten Fernvisus von 0.7 rechts.

Literatur:

- 1) Messmer EM, Hintschich CR, Partscht K, Messer G, Kampik A (2000) Okuläres vernarbendes Pemphigoid. Retrospektive Analyse von Risikofaktoren und Komplikationen. *Ophthalmologie* 97: 113-120
- 2) Sanfilippo P, Graham L (2003) Ocular cicatricial pemphigoid. *Clin Exp Optom* 86: 47-50
- 3) Kanski JJ. Lehrbuch der klinischen Ophthalmologie. Thieme Verlag. S.82-84
- 4) Strampelli B, Marchi V (1970) Osteo-odonto-keratoprosthesis. *Ann. Ottal. Clin. Ocul.* 1
- 5) Hille K (2002) Keratoprothesen. Historischer Überblick, Materialien und Stand der gegenwärtigen Forschung. *Ophthalmologie* 99: 513-522
- 6) Hille K (2002) Keratoprothesen. Klinische Aspekte. *Ophthalmologie* 99:523-531
- 7) Hille K, Landau H, Ruprecht KW (1999) Improvement of the Osteo-odonto-Keratoprosthesis according to Strampelli: influence of diameter of PMMA cylinder on visual field. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 237:308-312
- 8) Hull CC, Liu CSC, Sciscio A, Eleftheriadis H, Herold J (2000) Optical cylinder designs to increase the field of vision in the osteo-odonto-keratoprosthesis. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 238: 1002-1008
- 9) Hoffmann F, Harnisch JP, Strunz V, Bunte M, Gross UM, Männer K, Brömer H, Deutscher K (1978) Osteo-Keramo-Keratoprothese. Eine Modifikation der Osteo-Odont-Keratoprothese nach Strampelli. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 173: 747-755



Spontane korneale Neovaskularisation bei CORN 1 Mäusen

Priv.-Doz. Dr. med. Claus Cursiefen
Augenklinik mit Poliklinik
Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg
Email: claus.cursiefen@augen.imed.uni-erlangen.de

Hintergrund

Die normale Hornhaut ist frei von Blut- und Lymphgefäßen und reagiert auch auf viele milde Entzündungsreize (z.B. im Rahmen der Refraktivchirurgie) – anders als andere Gewebe – *nicht* mit einer Neovaskularisation. Dieses Phänomen wird als „angiogenes Privileg“ der Hornhaut beschrieben.¹ Nichtsdestotrotz kann es bei verstärkten Entzündungsreizen, Trauma und Hypoxie zu einer kombinierten Einsprossung von Blutgefäßen (Angiogenese) und Lymphgefäßen (Lymphangiogenese) in die Hornhaut kommen.^{2,3} Die Mechanismen die für die Aufrechterhaltung des kornealen angiogenen Privileges verantwortlich sind, sind bisher nur unzureichend verstanden.⁴

Smith et al. beschrieben einen Mäusestamm mit einer Spontanmutation im Destrin Gen.^{5,6} Destrin ist ein Aktin-depolymerisierender Faktor und Teil des zytoskeletalen Apparates. Der Phänotyp dieser Mäuse ist bis auf den Augenbefund einer spontanen kornealen Neovaskularisation unauffällig.^{5,6}

Makroskopie

Ab ca. 4 Wochen postnatal findet sich eine konzentrische korneale Neovaskularisation in die klare Hornhaut. Bis etwa zum 3. Monat postnatal ist die komplette Hornhaut stromal vaskularisiert. Die verbleibenden Stromanteile sind klar. Daneben imponiert eine – parallel zur Hornhautneovaskularisation – fortschreitenden Linsentrübung. Der restliche okuläre Befund ist unauffällig.

Mikroskopie

Im Hornhautquerschnitt imponieren eine deutliche Verdickung des Hornhautepithels sowie vereinzelte Gefäßanschnitte im Stroma. Es fehlt ein massives entzündliches Infiltrat im Hornhautstroma. Das Hornhautepithel zeigt in Phosphor-Markierungsexperimenten einen signifikant verstärkten Turnover.^{5,6} Es findet sich keine Metaplasie oder Konjunktivalisation des Hornhautepithels.

Immunhistochemie

1. Die Destrin Immunhistochemie zeigt eine starke Reaktion im Hornhautepithel, vereinzelt positive Anfärbungen von Keratozyten und (in der Doppelimmunhistochemie mit CD31) eine fehlende Anfärbung der limbalen Gefäße.
2. Die Hornhautflächpräparatimmunhistochemie mit LYVE-1 als Lymphendothel- und CD31 als Panendothelmarker zeigt eine mit leichter Verzögerung der Hämangiogenese folgende Lymphangiogenese in CORN1 Mäusen.
3. Die Quantifizierung von CD45+, F4/80+ und CD11b+ Zellen zeigt nur eine gering gradig erhöhte Entzündungszellzahl im Stroma von CORN1 Mäusen zum prävasculären Zeitpunkt von 3 Wochen Alter im Vergleich zu Wildtyp Mäusen; insgesamt aber signifikant weniger als in Positivkontrollen (Mausmodell der entzündlichen kornealen Neovaskularisation).

Diagnosen

1. Spontane korneale Häm- und Lymphangiogenese in CORN 1 Mäusen mit einer Mutation des Aktin- depolymerisierenden Faktors Destrin im Hornhautepithel.
2. Hornhautepithelhyperplasie

Conclusio

Die Destrin-mutante CORN 1 Maus stellt ein interessantes Modell zum Studium der Mechanismen der kornealen Avaskularität sowie auch zum Austesten von potentiell antiangiogenen und antilymphangiogenen Substanzen dar.⁷ Die spontane Neovaskularisation scheint auf die verstärkte Proliferation des Hornhautepithels zurückzuführen zu sein und nicht auf einen direkten Effekt des Fehlens von Destrin auf vaskulären Endothelzellen zu beruhen. Die spontane Neovaskularisation ist wenig entzündlicher Genese. Der genaue Mechanismus bleibt zu untersuchen. Das Hornhautepithel scheint eine wichtige Rolle zur Aufrechterhaltung des kornealen angiogenen Privileges zu spielen.

Literatur

1. Cursiefen C, Chen L, Dana MR, Streilein JW. Corneal lymphangiogenesis: evidence, mechanisms, and implications for corneal transplant immunology. *Cornea*. 2003;22:273-81.
2. Cursiefen C, Schlötzer-Schrehardt U, Kuchle M, Sorokin L, Breiteneder-Geleff S, Alitalo K, Jackson D. Lymphatic vessels in vascularized human corneas: immunohistochemical investigation using LYVE-1 and podoplanin. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:2127-35.
3. Cursiefen C, Chen L, Borges LP, Jackson D, Cao J, Radziejewski C, D'Amore PA, Dana MR, Wiegand SJ, Streilein JW. VEGF-A stimulates lymphangiogenesis and hemangiogenesis in inflammatory neovascularization via macrophage recruitment. *J Clin Invest*. 2004;113:1040-50.
4. Cursiefen C, Masli S, Ng TF, Dana MR, Bornstein P, Lawler J, Streilein JW. Roles of thrombospondin-1 and -2 in regulating corneal and iris angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:1117-24.
5. Smith RS, Hawes NL, Kuhlmann SD, Heckenlively JR, Chang B, Roderick TH, Sundberg JP. Corn1: a mouse model for corneal surface disease and neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996, 37:397-404
6. Ikeda S, Cunningham LA, Boggess D, Hawes N, Hobson CD, Sundberg JP, Naggert JK, Smith RS, Nishina PM. Aberrant actin cytoskeleton leads to accelerated proliferation of corneal epithelial cells in mice deficient for destrin (actin depolymerizing factor). *Hum Mol Genet* 2003, 12:1029-37
7. Chen L, Hamrah P, Cursiefen C, Zhang Q, Pytowski B, Streilein JW, Dana MR. Vascular endothelial growth factor receptor-3 mediates induction of corneal alloimmunity. *Nature Med*. 2004;10:813-5

Unterstützung: DFG (Cu 47/1-1; Cu 47/1-2; Cu 47/2-1); IZKF Erlangen (A9), ELAN Fonds

XXXII. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen in Bern

Patientin HH, geb. 4.04.1937
1 HE-Schnitt

Dr. G.-M. Sarra, Oberarzt
Vortragsnummer: 32

Bilaterale diffuse uveale melanozytäre Proliferation (BDUMP)

Kasuistik

Die 61-jährige Patientin wurde uns wegen Visusverlust an ihrem funktionell einzigen linken Auge zugewiesen. Rechts bestand eine Amaurose in Folge einer perforierenden Verletzung im Kleinkindesalter. Die Sehschärfe lag initial bei 0.5. Es fanden sich ein Vorderkammerreizzustand mit Zellen ++ und retrocornealen Präzipitaten sowie eine beginnende Cataracta complicata. Im Fundus zeigte sich eine flache, exsudative Amotio unten. In der mittleren Peripherie kamen multiple, plakoide, teilweise konfluierende, pigmentierte und nicht-pigmentierte Flecken zur Darstellung. Daneben fanden sich Areale mit diffuser Aderhaut-Verdickung.

Die Patientin gab an gesund zu sein und es lagen keine nennenswerten Erkrankungen in ihrer persönlichen Anamnese vor. Eine internmedizinische Durchuntersuchung förderte jedoch ein fortgeschrittenes, multifokales Krebsleiden zu Tage (Urothel-Carcinom im Peritoneum, teilweise papillomatöses Adeno-Ca der Portio und unklare Raumforderungen in der rechten Mamma). Die Patientin lehnte jede Intervention zur Behandlung ihres Tumorleidens ab. Ihr Allgemeinzustand verschlechterte sich rasch. Auch der Visus fiel zwischenzeitlich auf 0.25 ab bei zunehmender Cataract und diffuser Aderhautverdickung sowie progredienter exsudativer Amotio. Zur Stabilisierung wurde am LA eine Cerclage mit Vitrektomie und Silikonölfüllung durchgeführt, 6 Wochen später erfolgte die Cararact-Operation. Danach stabilisierte sich die Sehschärfe bei 0.05. Die Patientin verstarb 6 Monate nach der ersten Vorstellung an den Folgen einer Lungenembolie. Eine Autopsie (Ausnahme Bulbusentnahme) wurde von den Angehörigen verweigert.

Pathologie

Es kamen zwei postmortal entnommene Bulbi zur Einsendung. Der linke Bulbus zeigt eine äquatoriale Einschnürung in Folge der Cerclage-Operation. Auf einem Transversalschnitt findet sich ein pigmentierter Tumor, der die Iris vor allem im Basisbereich und die gesamte Aderhaut infiltriert. Der Kammerwinkel ist offen, der Ziliarmuskel vollständig durchwachsen. Grössere Aderhautgefässe sind gestaut, die Choriocapillaris scheint teilweise noch durchblutet. Der Tumor infiltriert weder Sklera noch Netzhaut. Die nävoid bis spindelförmigen Tumorzellen haben homogene ovalär bis länglich geformte Kerne mit kleinen aber prominenten Nukleolen. Das Zytoplasma ist schlecht abgrenzbar und enthält variable Mengen an Pigmentgranula. Die Mitoserate ist gering, Nekroseareale kommen keine zur Darstellung. Immunhistochemisch sind die Tumor-Zellen positiv für HMB-45 und S-100, MIB-1 ist nicht verwertbar. Das RPE ist desorganisiert und zeigt sowohl Proliferationen als auch Atrophiezonen. Es liegt eine flache exsudative Amotio vor. Die Netzhaut zeigt einen Zellverlust vor allem in den äussersten Schichten. Der rechte Bulbus weist eine Phthise mit Desorganisation und Degeneration der intraokulären Strukturen, inklusive ossärer Metaplasie des RPE. Uveale Überreste zeigen eine Tumordinfiltration mit denselben zytologischen und immunhistochemischen Charakteristika, wie auf der linken Seite.

Diagnose

Bilaterale diffuse uveale melanozytäre Proliferation (BDUMP)

Diskussion

BDUMP ist ein sehr seltenes paraneoplastisches Syndrom, welches durch eine bilaterale diffuse Proliferation melanozytärer Zellelemente in der Uvea charakterisiert ist und gewöhnlich mit einem bilateralen schmerzlosen Visusverlust einhergeht. Verursacht wird es durch extraokuläre Malignome mit dem Potential einer endokrinen Sekretion. Machemer berichtete 1966 erstmalig über einen Fall mit bilateralem flächenhaftem „Melanom“ und Pankreas-Carcinom¹. Seither wurden 28 Fälle in der Literatur beschrieben². Gelegentlich (26%) wurde auch über einen gleichzeitigen Befall von Haut bzw. Schleimhaut berichtet³. Die mukokutane Manifestation gleicht den histopathologischen Befunden in der Uvea, welche diffus infiltriert wird durch gutartig erscheinende Melanozyten. In einzelnen Fällen wurde ein erhöhter Grad an Polymorphie beschrieben. Das durchschnittliche Manifestationsalter ist 63 Jahre und Frauen sind etwas häufiger betroffen als Männer. In ca. der Hälfte der Fälle manifestieren sich die okulären Symptome vor denjenigen des assoziierten Tumorleidens. Die am häufigsten zugrunde liegenden Malignome sind bei Frauen schlecht differenzierte Ovarial-Carcinome, bei Männern Lungen und Pankreas-Ca. Daneben kann eine Vielzahl anderer Tumoren zu BDUMP führen; Colon, Gallenblase, Mamma, Ösophagus u.a. Die Patienten versterben in der Regel innerhalb 12 Monaten nach Entwicklung dieses paraneoplastischen Syndroms.

Über die Pathogenese herrscht nach wie vor Unklarheit. Die häufig verursachenden Tumoren sind dafür bekannt, Faktoren zu produzieren, die ein paraneoplastisches Syndrom auslösen können. Dementsprechend fusst die allgemein akzeptierte Hypothese auf der Annahme eines sezernierten Faktors, welcher uveale und systemische Melanozyten zum Wachstum anregt. Fibroblasten-Wachstumsfaktor (bFGF), ein bekanntes Mitogen für uveale Melanome, konnte jedoch in allen untersuchten Fällen nicht nachgewiesen werden⁴. Barr et al postulierten einen anderen Mechanismus: ein unbekannter onkogener Stimulus könnte sowohl das systemische Malignom, als auch die uveale Proliferation auslösen⁵. Gewisse Autoren sprechen auf Grund elektronenoptischer sowie immunologischer Charakteristika auch von einem low-grade Melanom⁶. Dass in den bis dato beschriebenen Fällen keine Melanom-Metastasen nachgewiesen werden konnten, könnte auch mit der kurzen Überlebensrate in Zusammenhang stehen. Die Bilateralität spricht jedoch eher gegen diese These.

Die hyperfluoreszenten plakoiden Läsionen des RPEs werden vermutlich nicht nur durch die melanozytäre Infiltration der Aderhaut selbst, die gemäss verschiedener Berichte die Choriocapillaris relativ ausspart, sondern auch durch toxische Wirkungen des systemischen Malignoms verursacht. Dafür spricht auch die rasche Entwicklung einer Cataract⁷. Der progressive Sehverlust ist letztlich durch mehrere Faktoren bedingt, darunter Induktion einer Hyperopie, RPE und Netzhautläsionen sowie die rasch sich entwickelnde Linsentrübung. Therapeutisch steht die Behandlung des Grundleidens im Vordergrund, bei progressivem Visusverlust infolge exsudativer Amotio kann eine Vitrektomie mit Silikonölfüllung kurzfristig zu einer Stabilisierung führen.

Literatur

1. Machemer R: [On the pathogenesis of the flat malignant melanoma]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1966, 148:641-652.
2. O'Neal KD, Butnor KJ, Perkinson KR, Proia AD: Bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation associated with pancreatic carcinoma: a case report and literature review of this paraneoplastic syndrome. *Surv Ophthalmol* 2003, 48:613-625.
3. Singh AD, Rundle PA, Slater DN, Rennie IG, Parsons A, McDonagh AJ: Uveal and cutaneous involvement in paraneoplastic melanocytic proliferation. *Arch Ophthalmol* 2003, 121:1637-1640.
4. Chahud F, Young RH, Remulla JF, Khadem JJ, Dryja TP: Bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation associated with extraocular cancers: review of a process particularly associated with gynecologic cancers. *Am J Surg Pathol* 2001, 25:212-218.
5. Barr CC, Zimmerman LE, Curtin VT, Font RL: Bilateral diffuse melanocytic uveal tumors associated with systemic malignant neoplasms. A recently recognized syndrome. *Arch Ophthalmol* 1982, 100:249-255.
6. Rohrbach JM, Roggendorf W, Thanos S, Steuhl KP, Thiel HJ: Simultaneous bilateral diffuse melanocytic uveal hyperplasia. *Am J Ophthalmol* 1990, 110:49-56.
7. Gass JD, Gieser RG, Wilkinson CP, Beahm DE, Pautler SE: Bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation in patients with occult carcinoma. *Arch Ophthalmol* 1990, 108:527-533.

XXXII Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen Bern/Schweiz, 17.-18. September 2004

A. Assadoullina, Wien/Atlanta

Emory Eye Center, Atlanta, USA
L.F. Montgomery Laboratory
(Chairman: Prof. Dr. H. Grossniklaus)

Ludwig Boltzmann Insitut für Retinologie, Wien
(Leiter: Prof. Dr. S. Binder)
Institut für Pathologie, KA Rudolfstiftung, Wien
(Leiter: Prof. Dr. H. Feichtinger)

Fall 33

Choroidale Metastase eines Prostatakarzinoms

Anamnese und klinischer Befund

Ein 68-jähriger afroamerikanischer Patient mit bekannter Diagnose eines Prostatakarzinoms, der sich vor ca. 3 Wochen einer Chemotherapie untergezogen hatte, stellte sich in der Augenklinik der University of Emory (Atlanta, USA) vor. Er berichtet über eine progrediente Sehverschlechterung des schmerzfreien rechten Auges über die letzten 2 Monate; das linke Auge zeigt keine Beschwerden. Die Sehschärfe rechts lag bei Lichtprojektion, links bei 20/30. Der intraokulare Druck erreichte 30 mmHg am rechten Auge und 16 mmHg am linken Auge. Lichtmikroskopisch zeigten sich rechts eine Abflachung der Vorderkammer, hintere Irissynechien und eine fortgeschrittene Linsentrübung. Bei der Fundus-Untersuchung des rechten Auges kam eine totale exudative Amotio retinae mit subretinalen Massen zur Darstellung, die durch eine Ultraschall-Untersuchung bestätigt wurde. Im linken Auge stellte sich eine kleine subretinale Läsion in der unteren Peripherie ohne Exsudation dar. Mit der Diagnose: „Choroidale Metastase des bekannten Prostatakarzinoms OD>OS, totale exsudative Amotio retinae OD und sekundäre Hypertension OD“ wurde die Enukleation des rechten Auges durchgeführt.

Makroskopischer Befund

Die Transillumination des rechten Bulbus ist total blockiert. Bei der Eröffnung des Auges stellen sich eine totale Trichter-Amotio mit dem subretinalem Exsudat und weiß-graue choroidale Massen im hinteren Pol mit einer Größe von 20x5 mm dar. Ein kleiner Teil des Tumors wird für die Elektronenmikroskopie entnommen.

Mikroskopischer Befund (HE)

Einige Teile der Iris sind ischämisch und adhärent mit der hinteren Hornhaut-Oberfläche mit Okklusion des Trabekelwerkes; in der Vorderkammer befindet sich ein proteinreiches Exsudat. Der Ziliarkörper ist atroph. Weiters besteht eine totale trichterförmige Amotio retinae assoziiert mit subretinalen Erythrozytenextravasaten und proteinöses Material. Die Pigmentepithelzellen sind ebenfalls atroph, in der Choroidea des hinteren Pols befindet sich eine Tumorfiltration bestehend aus Inseln von Zellen mit runden, vesikulären Kernen und prominenten Nukleolen. Die Zellen zeigen teilweise ein klares, teilweise fein granuläres Zytoplasma und sind teils solid, teils in mikroazinären Strukturen mit abortiver Lumenbildung und Muzinbildung angeordnet. Vereinzelt finden sich auch Mitosen. Der Tumor sitzt der Bruch'schen Membran auf. Der Sehnerv und die Sclera sind unauffällig.

Andere Färbungen:

- Eisen – negativ
- Cytokeratin AE1/3, MaK6, PSA, PAP - positiv

Elektronenmikroskopie

Die Tumorzellen sind zum Teil um kleine drüsige Lumina gruppiert und zeigen Mikrovilli an ihrer luminalen Oberfläche, gelegentlich finden sich auch intrazytoplasmatische Einschlüsse von unterschiedlicher Dichte.

Diskussion

Choroidale Metastasen sind die häufigsten intraokularen malignen Tumor. Der Primärtumor ist in 80 % der Fälle ein Bronchial- oder Mammakarzinom. Aderhautabsiedelungen eines Prostatakarzinoms machen nur ca. 2% aller chorioidalen Metastasen aus, sie stehen aber bei Männern nach dem Bronchuskarzinom an zweiter Stelle. Die Metastasierung in die Choroidea erfolgt zumeist im Rahmen einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung im Rahmen einer allgemeinen hämatogenen Metastasierung

Das Prostatakarzinom ist die zweithäufigste krebisbedingte Todesursache bei Männern in den Industrieländern. Die höchste Erkrankungsrate wird in den USA berichtet, gefolgt von europäischen Ländern, die niedrigsten Inzidenzraten liegen im asiatischen Raum. Afroamerikaner haben eine mehr als um 50% erhöhte Inzidenz und zeigen auch einen aggressiveren Verlauf dieser Erkrankung, wobei als eine der Ursachen dafür ein um 10-15% erhöhter Testosteron/Androgen-Level bei den Vertretern dieser Rasse postuliert wird. Die lokalisierte Form kann chirurgisch oder strahlentherapeutisch behandelt werden, die Metastasen dagegen sind meistens inkurabel. Derzeit laufen in vielen Ländern PSA-Screening-Programme mit konsekutiver Biopsie bei erhöhten PSA-Werten zur Früherkennung des Prostatakarzinoms, die nach rezenten Untersuchungen sowohl die Rate an organbeschränkten Tumoren und somit chirurgisch therapierbaren Tumoren erhöhen als auch zur Senkung der Mortalität beitragen. Mehrere genetische, epigenetische und Umweltfaktoren inklusive diätetischer Faktoren (Phytoöstrogene, Vitamin D, Omega-Fettsäure) werden als mögliche wichtige Komponenten in der Entwicklung des Prostatakarzinoms diskutiert.

Klinisch-pathologisch wesentlicher Parameter in der Beurteilung eines Prostatakarzinoms ist der Gleason Score basierend auf den architektonischen Veränderungen der neoplastischen Drüsen. Als Biomarker in der serologischen Diagnostik findet vor allem das PSA-Molekül – als gebundene und freie Fraktion – in der Primärdiagnostik und im Monitoring von Patienten mit bekanntem Karzinom Verwendung. An biotischem Material werden bei Minimalinfiltration Antikörper gegen die Basalzellen unter Verwendung von Antikörpern gegen hochmolekulare Zytokeratine bzw. das nukleäre p63-Molekül zur Sicherung der Diagnose verwendet – bei Karzinomen geht die Basalzellschicht verloren. Ebenfalls Diagnose sichernd ist der immunhistochemische Einsatz von Antikörpern gegen A-Methylacyl-Coenzym A Racemase – dieses Enzym wird fast ausschließlich von Prostatakarzinomzellen exprimiert. Zur Diagnose von Metastasen können Antikörper gegen PSA und den Androgenrezeptor verwendet werden.

Literatur

- Keizur JJ, Kane CJ, North R, Leidich RB. Adenocarcinoma of the prostate metastatic to the choroid of the eye. *Prostate*. 1995 Dec;27(6):336-9.
- Dieckert JP, Berger BB. Prostatic carcinoma metastatic to choroid. *Br J Ophthalmol*. 1982 Apr;66(4):234-9.
- Liu S, Christmas TJ, Kirby RS. Combined scleroidal and choroidal metastasis from prostatic carcinoma. *Br J Urol*. 1992 Dec;70(6):689-90.
- Kreusel KM, Bechrakis N, Wiegel T, Emmerlich T, Foerster MH. Clinical characteristics of choroidal metastasis *Ophthalmologie*. 2003 Aug;100(8):618-22.
- Schields CL, Schields JA, Gross NE, Schwartz GP, Lally SE. Survey of 520 eyes with uveal metastases. *Ophthalmology* 1997;104:1265
- Deutsch E, Maggiorella L, Eschwege P, Bourhis J, Soria JC, Abdulkarim B. Environmental, genetic, and molecular features of prostate cancer. *The lancet Oncology* 2004;5:303-13

DOP 2004

UVEA- METASTASE EINES KLEINZELLIGEN KARZINOMS

Alexandre P. Moulin
 Institut Universitaire de Pathologie
 Chemin du Bugnon 21
 1000 Lausanne

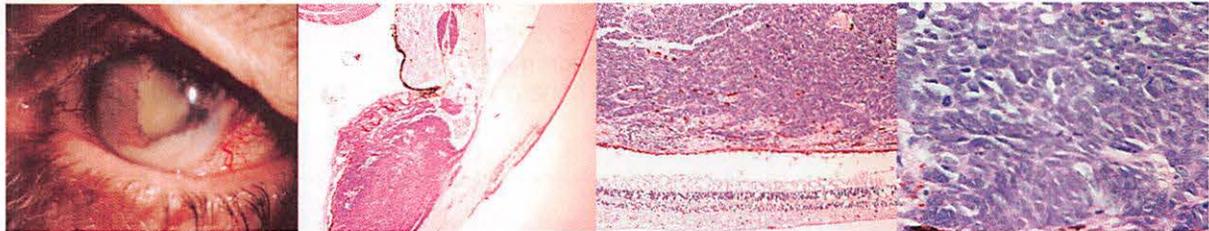
KLINIK

Ein 58 jähriger Mann, seit einem Jahr bekannt für Hirnmetastasen eines wenig differenzierten Karzinoms ohne Identifikation des primären Tumor, konsultiert seinen Hausarzt notfallmässig wegen Schmerzen und Rötung des rechten Auges.

Im Status des rechten Auges zeigte sich eine Iris rubeosis, eine entrundete Pupille, sowie eine Masse temporal in der Iris. Der Augeninnendruck war mit 38 mmHg erhöht. Visus von 20/20. Eine granulomatöse Uveitis wurde ausgeschlossen. Die Histologie mehrerer Punktionen der Iris ergab keinen Hinweis für neoplastisches Gewebe, lediglich nekrotisches Material liess sich nachweisen.

Im weiteren Verlauf kam es zur Exazerbation der Augenschmerzen und zur Verminderung der Sehschärfe rechts bis zur Erblindung bedingt durch ein neovaskuläres Glaukom und ein Katarakt. Die Folge war eine Enukleation des rechten Auges.

Unter einer adjuvanten Strahlentherapie (30 Gy) war die Hirnmetastase radiologisch nicht mehr nachweisbar. Wenige Monate später erhob man den Befund eines apikalen Lungenknötchens, welcher für eine Punktion unerreichbar war.



PATHOLOGIE

MAKROSKOPIE

Auge rechts : 24 mm x 24mm x 24mm, 59Pseudohypopion, Entrundung der Pupille, schlecht begrenzte Masse, im inferioren Teil der Iris, die teilweise atrophisch ist, infiltriert. In der vorderen Augenkammer sind gelben Knötchen nachweisbar. Eine weisslich-gelbliche Masse befindet sich im Vorderteil der Uvea mit annulären Infiltration der Iris und des Ziliärkörpers. Temporal findet man auch die Masse in der posterioren Aderhaut.

MIKROSKOPIE

Wenig nekrotische Tumormasse, die sich am äquatorialen Teil der Aderhaut ansiedelt und den vorderen Teil der Aderhaut, den Ziliärkörper und die Iris infiltriert. Dieser Tumor besteht zum Teil aus runden grossen Zellen mit wenigem Zytoplasma und leicht hyperchromatischen, gekanteten Kernen ohne Nucleoli, die dicht gepackt sind. Mehr als 20 Mitosen/10 HPF (0,221 mm²) wurden gezählt. In der vorderen Augenkammer findet man eine Verringerung des Kammerwinkels. Einige Tumorzellen wurden im Schlemm'schen Kanal gefunden und auch im posterior Stroma der Hornhaut. Posterior ist die Iris teils nekrotik.

Die inneren Schichten der Netzhaut sind atrophisch. Eine mikro-zystoidische Entartung der Netzhaut ist peripher auch sichtbar.

IMMUNOHISTOCHEMIE

Die Tumorzellen zeigen eine zytoplasmatische Reaktivität mit dem Panzytokeratin Antikörper C11 (dot like Positivität). Desweiteren exprimieren die Tumorzellen Synaptophysin, Chromogranin und NSE. Eine nukleare Expression der TTF1 wurde ebenfalls gefunden. Keine Expression der S100 Protein, und MelanA sowie keine Reaktivität mit HMB45 Antikörper liess sich nachweisen.

Differentielle Diagnose : metastatisches Merkel-Zell Karzinom (TTF1 – und Cytokeratin 20 +).

TTF1, Transcription faktor in Thyroid und Lungeneithellzellen ausgedrückt.

TTF1 Reaktivität in primären LungenKZ. Karzinom	TTF1 Reaktivität in primären nonLungenKZ. Karzinom	TTF1 Reaktivität in metastischen LungenKZ. Karzinom	Ref.
96% (27/28)	7% (4/54)		[1]
87% (20/23)			[2]
89% (16/18)			[3]
		86% (7/8)	[4]
82% (42/52)	42% (21/50)		[5]

DIAGNOSE

Uvea-Metastase eines kleinzelligen Karzinoms, wahrscheinlich pulmonaler primärtumor.

DISKUSSION

Uvea Metastasen aus Lungenkarzinom sind nicht selten und wurden in mehreren Studien über Uvea-metastasen zu verschiedenen Anteilen (29%, 66/227 [6]; 21%, 90/420 [7]; 18% 11/106 [8]) beschrieben. In einer Studie [9] des Wilmer Instituts, hatten 9 von 147 (6,1%) an Lungenkarzinom verstorbenen Patienten Augenmetastasen. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in anderen Berichten gefunden (5,7%, 3/53 [7]; 6,7% 6/89 [10]). Die richtige Anzahl von Kleinzelligen Karzinomen mit Uveametastasen ist schwer zu erfassen, weil mehrere grosse Studien die Histologie des Lungenkarzinoms nicht klar beurteilen [6-8]. Ungefähr 10 Uvea-Metastasen eines kleinzelligen Luangenkarzinoms wurden in den 25 letzten Jahren berichtet [11-20].

Kleinzelligen Karzinome sind aggressive Tumoren mit kurzer Überlebenszeit. Die Latenz zwischen der Diagnose des primärtumors und der Diagnose der Aderhaut Metastasen ist ebenfalls kurz (mittel 6 Monate, [14]) und in 55% [7] bis 65% [6] der Patienten wurden die Augenzeichen der Metastasen vor dem primären Lungentumor bedeckt.

In kleinzelligen Lungenkarzinomen wurden Allelverluste häufig im 3p-Bereich (3p12, 3p14,2, 3p21.3, 3p24, 3p25) berichtet [23]. BCL2 Expression wurde oft (75%-95%) gefunden [24]. Myc-Amplifikation wurde in 15-30% der Tumoren beschrieben [25]. In über 75% der Tumoren war p53 durch Mutationen inaktiviert [23]. Abnormale Rb-Expression oder fehlende Rb-Expression wurden in über 90 % der Kleinzelligen Karzinomen gefunden [23]. Mehrere Tumor-Suppressor-Gene (FIHT, RASSF1a, RARb2, CDH1) wurden epigenetisch durch Promoter Hypermethylation inaktiviert [26]

Karzinom Uvea-metastasen sind ungefähr 10 mal häufiger als uveal Melanome und wurden bei 4,6 % bis 12,6% der Patienten mit Karzinomen gefunden [8,11,21-22]. Für Uveametastasen ist das Mammakarzinom der häufigste Primärtumor. Die Latenz zwischen der Diagnose des primären Tumors und die Aderhautmetastasen ist ungefähr 46 Monate in Patienten mit Burst Karzinom.

Uvea-metastasen befinden sich häufiger in der posterioren Aderhaut (50%-73% [6-8]). Ursache dafür könnte eine Tumorzellverschleppung bedingt durch die höhere Anzahl der Ziliärgefässe im posterioren Teil Anteil sein.[27].

1. Ordonez, N.G., *Value of thyroid transcription factor-1 immunostaining in distinguishing small cell lung carcinomas from other small cell carcinomas.* Am J Surg Pathol, 2000. 24(9): p. 1217-23.
2. Wu, M., et al., *p63 and TTF-1 immunostaining. A useful marker panel for distinguishing small cell carcinoma of lung from poorly differentiated squamous cell carcinoma of lung.* Am J Clin Pathol, 2003. 119(5): p. 696-702.
3. Nakamura, N., et al., *Expression of thyroid transcription factor-1 in normal and neoplastic lung tissues.* Mod Pathol, 2002. 15(10): p. 1058-67.
4. Srodon, M. and W.H. Westra, *Immunohistochemical staining for thyroid transcription factor-1: a helpful aid in discerning primary site of tumor origin in patients with brain metastases.* Hum Pathol, 2002. 33(6): p. 642-5.
5. Cheuk, W. and J.K. Chan, *Thyroid transcription factor-1 is of limited value in practical distinction between pulmonary and extrapulmonary small cell carcinomas.* Am J Surg Pathol, 2001. 25(4): p. 545-6.
6. Ferry, A.P. and R.L. Font, *Carcinoma metastatic to the eye and orbit I. A clinicopathological study of 227 cases.* Arch Ophthalmol, 1974. 92(10): p. 276-86.
7. Shields, C.L., et al., *Survey of 520 eyes with uveal metastases.* Ophthalmology, 1997. 104(8): p. 1265-76.
8. Jeddi A. et al., *les métastase choroidiennes requery of ocular metastases in patients dying of cancer in eye bank populations.* J. Fr. Ophthalmol, 1994. 17(11): p. 657-663.
9. Eliassi-Rad, B., D.M. Albert, and W.R. Green, *Frequency of ocular metastases in patients dying of cancer in eye bank populations.* Br J Ophthalmol, 1996. 80(2): p. 125-8.
10. Nelson CC., et al., *A histopathologic study of 716 unselected eyes in patients with cance at the time of death.* Am J Ophthalmol, 1983. 95 p. 788-793.
11. Gupta M. et al. *Retinochoroidal mass: a presenting feature of metastatic oat cell carcinoma of the lung* european journal of ophthalmology 2002 12(6), 550
12. Mikelberg FS, et al., *Metastatic small-cell carcinoma of the lung. A photo essay.* Can J Ophthalmol, 1994. 29(3): p. 141-2.
13. Teague BL, et al. *Ocular metastasis of pulmonary oat cell carcinoma.* J Am Optom Assoc. 1991. 60(2): p. 124-130.
14. Stoffelns BM, Dick B. *Ciliary body metastasis as the first sign of small-cell bronchial carcinoma.* Klin. Monatsbl Augenheilkd., 2000. 216(5): p. 339-341.
15. Allaire GS, et al. *Metastasis to the optic nerve : clinicopathological correlations.* Can J Ophthalmol, 1995. 30(6): p. 306-11.
16. Leys AM., et al., *Metastatic carcinoma to the retina. Clinicopathologic findings of two cases.* Arch Ophthalmol, 1990. 108 (10) p. 1448-1452.
17. Scholz, R., et al., *Metastatic carcinoma to the iris. Diagnosis by aqueous paracentesis and response to irradiation and chemotherapy.* Ophthalmology, 1983. 90(12): p. 1524-7.
18. Furuichi S., et al., *Relapse of small cell carcinoma of the lung with metastasis to the eye* Nihon Kokyuchi Gakkai Zasshi , 2000. 38(5): p. 417-20 (abstract only).
19. Leys A., *Choroidal metastasis and retinal pigment epithelial tear in a patient with small cell lung carcinoma.* Retina, 2000. 20(2): p. 216-7.
20. Tomoko G., *Indocyanine green iris angiography of lung carcinoma metastatic to the iris* Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol, 1999. 237: p. 787-789.
21. Albert DM, et al. *Tumor metastasis to the eye, Part I. Incidence in 213 patients with generalized malignancy.* Am J Ophthalmol, 1967. 63, 732-726.
22. Bloch RS, et al. *The incidence of ocular metastatic carcinoma.* Arch ophthal 1971, 85,673-75.
23. Forgacs E, et al. *Molecular genetic abnormalities in the pathogenesis of human lung cancer.* Path. Research ol. Oncol 2001. 7(1) 6-12.
24. Kaiser U, et al. *Expression of Bcl2-proetin in small cell lung cancer.* Lung Cancer 1996. 15.31-40.
25. Richardson GE, et al. *The biology of lung cancer.* Semin Oncol.1993 20. 105-127
26. Toyooka S., et al. *DNA methylation profiles of lung tumors.* Mol Cancer Ther. 2001 Nov;1(1):61-7.
27. Ferry, A.P. and R.L. Font, *Carcinoma metastatic to the eye and orbit II. A clinicopathological study of 26 patients with carcinoma metastatic to the anterior segment of the eye.* Arch. Oph. 1975, 93. 472-482.

XXXII. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmo-Pathologen

(Bern, 17.-18.9.2004)

Ph. de Gottrau, A. Sutter

Patient C.K.. geb. 1948
1 Schnitt

Melanom der Karunkel (24)

Vorgeschichte

Seit ungefähr 20 Jahren hat ein 46-jähriger gesunder Patient einen schwarzen Punkt in der nasalen Ecke des rechten Auges bemerkt. Für eine Routine Untersuchung besucht er seine Augenärztin, die eine oberflächliche Veränderung dieser Karunkel verdächtigt. Nach einem Trauma vor mehr als 20 Jahren hat der Patient sein rechtes Auge verloren. Sonst ist der Status unauffällig. Die Augenärztin schickt den Patient ins Spital, um diesen Tumor zu entfernen. Eine lokale « in toto » Exzision wurde durchgeführt und das Stück histopathologisch untersucht.

Makroskopischer Befund

Dunkel-braunes Gewebstück mit einer Grösse von 6 x 4 x 2 mm.

Histopathologischer Befund

Unter einem mehrschichtigen, nicht keratinisierten Plattenepithel mit zahlreichen Becherzellen liegt ein diffus begrenzter Tumor mit zahlreichen grossen, teils pigmentierten Zellen. Diesen Zellen fehlt eine richtige Struktur; zusätzlich weisen sie einige Atypien und wenige Mitosen auf. Die Kerne sind ovoid und ziemlich basophil. Es ist eine Anisokaryose feststellbar. In der Tiefe und am Rande des Tumores entdeckt man kleinere und normale Zellen in netzartiger Konfiguration. In der Peripherie des Gewebes sind einige normale Fettdrüsen der Karunkel erkennbar. Immun-histochemisch sind die Tumorzellen für Melan A und S-100 stark positiv, für HMB 45 fokal positiv und negativ für CD 68.

Diagnose

Melanom der Karunkel des rechten Auges

Diskussion

Das Melanom der Karunkel ist eine sehr seltene Läsion, die man in weniger als 2% der biopsierten Läsionen der Karunkel findet. Viel häufiger werden Nevi (mehr als 40%), Papilloma (13%) und Talgdrüsenhyperplasien (8%) nachgewiesen.

Der Tumor findet man fast immer bei Kaukasiern; Männer und Frauen werden zu gleichem Verhältnis mit einem Häufigkeitsgipfel in der 5.-6. Lebensdekade betroffen. Das Melanom der Karunkel und die Haut-Melanoma ähneln sich sowie histopathologisch wie auch in ihrer Malignität. Im Gegensatz dazu ist das Melanoma der Uvea weniger gefährlich wegen der Möglichkeit der frühen Metastasierung der Melanoma der Karunkel und der Bindehaut. Der erste Ort der Metastasierung sind am häufigsten die benachbarten Lymphknoten.

Die Karunkel-Melanoma haben drei mögliche Aetiologien: sie können de novo auftreten (zwischen 30-50% der Fälle), aus einem Naevus (15-46%) oder im Bereich einer PAM (primary acquired melanosis) entstehen. Obwohl diese Tumore in der Regel ziemlich früh entdeckt werden, weil sie sehr sichtbar sind, ist die Prognose trotzdem mit einer Mortalität von 10-30% nach 10 Jahren nicht sehr gut.

Literatur

1. Iwamoto S et al. Immunophenotype of conjunctival melanomas. *Arch Ophthalmol* 120:1625-1629, 2002
2. Kodjikian L et al. Tumeurs pigmentées caronculaires : revue de la littérature. *J Fr ophtalmol* 22 :688-699, 1999
3. Luthra CL et al. Lesions of the caruncle : a clinicohistopathologic study. *Surv Ophthalmol* 23:183-195, 1978
4. Schields CL et al. Type and frequency of lesions of the caruncle. *Am J Ophthalmol* 102:771-778, 1986



XXXII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)
17. und 18. September 2004 in Bern

Orbitale Metastase eines kutanen malignen Melanoms

Anamnese und Symptomatik

Ein 67-jähriger Patient stellte sich mit zweiwöchig bestehender Doppelbildwahrnehmung und mit einem linksseitigen Exophthalmus von 8 mm im Februar 2004 vor, subjektiv ohne Schmerzen oder Sehverschlechterung. Der korrigierte Visus betrug beidseits 0,8. Es zeigte sich eine massive Bindehautchemosis, desweiteren lag ein Strabismus divergens sinister und eine Motilitätseinschränkung in alle Richtungen vor, weitere morphologische Auffälligkeiten fanden sich nicht. Auf Nachfrage berichtete der Patient, daß bereits 1987 ein kutanes malignes Melanom am Rücken diagnostiziert und entfernt worden sei (Tumordicke nach Breslow 2,96 mm, Clark Level III). Im April 2002 fanden sich Lymphknotenmetastasen in der rechten Axilla, die exzidiert worden waren. Im CT vom Juli 2003 wurden Milz- und Lebermetastasen, sowie Metastasen im oberen Mediastinum praetracheal diagnostiziert. Im Rahmen einer Multicenterstudie folgte eine Immuntherapie mit IL-2 und Histamin-Dihydrochlorid. Das cerebrale MRT mit Kontrastmittel vom November 2003 war altersentsprechend, insbesondere mit unauffälliger Darstellung der Orbitae, während die Milz-, Leber- und mediastinalen Metastasen trotz Therapie progredient waren.

Neuroradiologische Befunde

Das CCT des Schädels inclusive Orbita zeigte einen retrobulbären in der linken Orbita liegenden runden, weichteildichten Tumor, der den Bulbus nach vorne und den Sehnerv nach lateral verdrängte. Der Sehnerv und die Augenmuskeln ließen sich vom Tumor gut differenzieren, so daß ein infiltrierendes Wachstum weniger wahrscheinlich war. Im MRT hatte die Raumforderung eine Ausdehnung von 25x28x35 mm. Im Vergleich zum Bulbus zeigte sie in der T1 gewichteten Aufnahme ein diskret hyperintensives Signal, in der T2 gewichteten Aufnahme ein hypointenses Signal. Es kam zu einer kräftigen Kontrastmittelaufnahme, der Bulbus war intakt, die Augenmuskulatur abgrenzbar, der N. opticus wurde nach unten und lateral verlagert. Differentialdiagnostisch in Betracht kamen ein Lymphom und eine Metastase.

Verlauf

Im Februar 2004 wurde der Tumor partiell exzidiert zur definitiven Diagnosestellung und zur Verkleinerung der zu bestrahlenden Masse bei geplanter Radiatio. Eine komplette Exzision war nicht möglich. Wenige Tage nach der Operation verschlechterte sich der Allgemeinzustand des Patienten akut und er verstarb im März 2004 infolge einer respiratorischen Globalinsuffizienz.

Histopathologie

Die makroskopische Beurteilung zeigte ein ca. 12x14x20 mm messendes, unregelmäßig konfiguriertes, weißlich-gelbliches, teils fettartiges, tumoröses Gewebe mit zentral derber Struktur. Die Färbung erfolgte nach HE und PAS sowie später mit S100, Melan A, MITF und HMB 45. Histologisch fand sich ein gefäßführendes univakuoläres Fettgewebe unter Einschluß eines solide gebauten, nicht-pigmentierten Tumors aus dicht beieinander liegenden mittelgroßen anisomorphen globoiden (bzw. epitheloidartigen) Tumorzellen mit vesikulären Zellkernen und prominenten, z.T. eosinophilen Nukleoli sowie leicht eosinophilem Zytoplasma mit unscharfen Zellgrenzen. Mikroskopisch handelte es sich um die Manifestation eines solide gebauten Malignoms. Der histomorphologische Aspekt war gut vereinbar mit einer Metastase eines im vorliegenden Material amelanotischen Melanoms. In der immunhistologischen Zusatzuntersuchung war die Färbung nach HMB 45 nur spärlich positiv, die Tumorzellen exprimierten jedoch deutlich Melan A sowie MITF und S100. Somit bestätigte das immunhistologische Profil den histomorphologischen Aspekt eines malignen Melanoms. Der histomorphologische Aspekt der axillären Lymphknoten und die immunhistochemischen Zusatzuntersuchungen erbrachten ebenfalls die Diagnose einer amelanotischen Metastase eines Melanoms.

Kommentar

Die Ursache einer orbitalen Raumforderung ist in ca. 7% der Fälle eine Metastase (14). Nach Tumoren der Brust, der Lunge und der Prostata sind maligne Melanome die häufigsten Primärtumoren orbitaler Metastasen (6). Je nach Studie findet sich in 5,3% -15% der orbitalen Metastasen ein kutanes malignes Melanom als Ursache (15).

Das mittlere Lebensalter von Patienten mit orbitalen Metastasen bei malignem Melanom liegt bei 54,2 (15)- 61 Jahren (11), Patienten mit orbitalen Metastasen bei kutanem malignem Melanom sind tendenziell etwas jünger (8,15), hier liegt das mittlere Lebensalter bei ca. 45 Jahren (6).

Zwischen 11,6% und 35% ist der Primärtumor bei Diagnosestellung der orbitalen Metastase unbekannt (2,4,5). In etwa einem Viertel der Fälle konnte weder durch das CT noch durch das MRT die richtige Diagnose gestellt werden (2). Orbitale Metastasen bei kutanem malignem Melanom werden selten klinisch manifest, intraokuläre Metastasen treten sogar noch etwas seltener auf (15). Im Gegensatz zu der seltenen klinischen Manifestation steht, daß bei Autopsien bei bis zu 33% der Patienten mit metastasierendem kutanem malignem Melanom histologisch okuläre Metastasen nachgewiesen werden können (3). Dieser Unterschied erklärt sich zumindest teilweise dadurch, daß okuläre und orbitale Metastasen erst in der terminalen Phase der Erkrankung auftreten (11,13,15). Bei den immer besseren Behandlungsmöglichkeiten könnte es jedoch sein, daß orbitale Metastasen zunehmend klinisch in Erscheinung treten und an Bedeutung gewinnen.

Das Melanom metastasiert innerhalb der Orbita bevorzugt in die extraokulären Muskeln und ins Fettgewebe, seltener wird der Knochen befallen (6,7,11,15). Neben Brusttumoren ist das kutane maligne Melanom der häufigste Tumor, dessen Metastasen die extraokulären Muskeln befallen (1,6). Mitunter deshalb ist eines der häufigsten Symptome die Diplopie und Motilitätsstörung (7,11), desweiteren treten häufig Exophthalmus, Schmerzen, Visusverlust und konjunktivale Hyperämie bzw. Chemosis auf (7,8,11). Die orbitale Metastase eines Melanoms stellt diagnostisch auch insofern eine Herausforderung dar, da sie oft erst sehr lange nach Erstdiagnose des Primärtumors in Erscheinung tritt, beim o.g. Patienten waren es fast 17 Jahre. Bei Goldberg liegt die Latenzzeit im Mittel bei ca. 2 Jahren (6), bei Zografos et al. liegt sie zwischen 21 und 106 Monaten, im Mittel bei 65,5 Monaten (15). Die maximal beschriebene Latenzzeit beim Melanom bis zur ersten Metastasierung liegt bei 46 Jahren (12).

In den wenigen beschriebenen Fällen einer orbitalen Metastase eines kutanen malignen Melanoms liegen meist epitheloidzellige Tumoren vor (4,8). Zur Diagnosesicherung bietet sich eine Färbung mit MITF an, die generell eine hohe Spezifität für metastasierende maligne Melanome hat und, wie in unserem Fall, auch positiv sein kann, wenn HMB 45 nur spärlich positiv ist bzw. sogar negativ ausfällt (10). Die Färbung mit MITF ist spezifischer als mit S100, allerdings weniger sensitiv (10). Beim metastasierenden malignen Melanom spielen diese beiden Färbungen gewissermaßen eine komplementäre Rolle und sind insbesondere in Kombination geeignet.

Diagnostisch sollte bei entsprechender Anamnese, insbesondere bei histologisch amelanotischen malignen Melanomen, an eine Metastase eines kutanen malignen Melanoms gedacht werden (4,6,9).

Literatur

1. Capone A, Slomovits TL: Discrete metastasis of solid tumors to extraocular muscles. *Arch Ophthalmol* 1990; 108; 237-243
2. Char DH, Miller T, Kroll S: Orbital metastases: diagnosis and course. *Br J Ophthalmol* 1997; 81; 386-390
3. Fishman ML, Tomaszewski MM, Kuwabara T: Malignant melanoma of the skin metastatic to the eye. Frequency in autopsy series. *Arch Ophthalmol* 1976; 94; 1309-1311
4. Font RL, Naumann G, Zimmermann LE: Primary malignant melanoma of the skin metastatic to the eye and orbit: report of ten cases and review of the literature. *Am J Ophthalmol* 1967; 63; 738-754
5. Freedman MK, Folk JC: Metastatic tumors to the eye and orbit. Patient survival and clinical characteristics. *Arch Ophthalmol* 1987; 1215-1219
6. Goldberg RA, Rootman J, Cline RA: Tumors metastatic to the orbit: A changing picture. *Surv Ophthalmol* 1990; 35; 1-24
7. Goldberg RA, Rootman J: Clinical characteristics of metastatic orbital tumors. *Ophthalmology* 1990; 97; 620-624
8. Hotz I: Zur Kenntnis metastatischer Orbitaltumoren: Orbitale Metastase bei primärem malignem Hautmelanom. *KI Mbl Augenheilk.* 1975; 166; 176-185
9. Jakobiec FA, Font RL: Orbital metastasis, In Spencer WH, (ed): *Ophthalmic Pathology*, Vol. 3, Philadelphia, Saunders, 2749-2765, 1986
10. Miettinen M, Fernandez M, Franssila K, Gatalica Z, Lasota J, Sarlomo-Rikala M: Microphthalmia transcription factor in the immunohistochemical diagnosis of metastatic melanoma: Comparison with four other melanoma markers. *Am J Surg Pathol* 2001; 25; 205-211
11. Orcutt JC, Char DH: Melanoma metastatic to the orbit. *Ophthalmology* 1988; 95; 1033-103
12. Rosenkranz L, Schroeder C: Recurrent malignant melanoma following a 46-year disease-free interval. *NY State J Med* 1985; 85; 95
13. Ruusuvaara P, Setälä K, Tarkkanen A: Orbital metastasis from cutaneous malignant melanoma. *Acta Ophthalmol* 1989; 67; 325-328
14. Shields JA, Shields CL, Scartozzi R: Survey of 1264 patients with orbital tumors and simulating lesions. The 2002 Montgomery Lecture, Part 1. *Ophthalmology* 2004; 111; 997-1008
15. Zografos L, Ducrey N, Beati D, Schalenbourg A, Spahn B, Balmer A, Othenin-Girard CB, Chamot L, Egger E: Metastatic melanoma in the eye and orbit. *Ophthalmology* 2003; 110; 2245-2256



XXXII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmo-Pathologen

Bern, 17. und 18. September 2004

Beitragender : Nikolaos E. Bechrakis
 Augenklinik der Charité, Campus Benjamin Franklin
 Universitätsmedizin Berlin
 nikolaos.bechrakis@charite.de

„RETINOINVASIVES MELANOM“

Klinik

Eine 74-jährige Patientin wurde wegen eines pigmentierten Ziliarkörpertumors am rechten Auge in unsere Augenklinik überwiesen. Der Visus war 0,1 und der IOD betrug 16 mmHg. Aufgrund der Biomikroskopie und der Ultraschalldiagnostik konnte ein Ziliarkörpermelanom diagnostiziert werden, das den Äquator der Linse bei 12:00 berührte und dort eine Katarakt induziert hat. Der Kammerwinkel war bei 12:00 vermehrt pigmentiert mit einem hochgradigen V.a. Tumorzellinfiltration. Die Tumorprominenz betrug 6,5 mm und die Tumorbasis 13,0 x 11,0 mm. Der sonstige ophthalmologische Befund war unauffällig. Es wurde eine Ruthenium-106 Brachytherapie durchgeführt mit Einbezug des vermehrt pigmentierten Kammerwinkels. Die Sklerakontaktdosis betrug 1500 Gy und die Tumorspitzendosis 100 Gy. Sechs Monate postoperativ fand sich eine Tumorregression auf 5,2 mm. Wegen der zunehmenden Katarakt und des stark reduzierten Funduseinblickes wurde eine Phakoemulsifikation des Linse und Implantation einer intrakapsulären Hinterklammer-Linse mit konsekutiver Visusverbesserung auf 0,2 durchgeführt. 1 Jahr nach der Bestrahlung konnte eine weitere Regression und die Ausbildung einer guten Strahlennarbe um den Tumor beobachtet werden, es fanden sich jedoch disseminierte Pigmentbeschläge auf der gesamten Netzhautoberfläche. Wegen der guten Regression des Primärtumors bei 12:00 wurden diese Pigmentierungen als Ansammlungen von Melanomakrophagen interpretiert und die Patientin für weitere 18 Monate halbjährlich nachkontrolliert. Trotz allmählicher Zunahme der Pigmentierungen blieb der Visus auf 0,2 stabil. 36 Monate nach der Primärbehandlung zeigten sich trotz weiterer Tumorregression auf 2,9 mm, Glaskörpertrübungen, Zunahme der Pigmentierungen, die nun auch die Makula betrafen und eine Visusminderung auf 1/20. Es erfolgte daraufhin eine chorioretinale Biopsie mittels Vitrektomie, die eine aktive Infiltration von Melanomzellen innerhalb der Retina ergab. Die Biopsie aus dem bestrahlten Primärtumor ergab nur Melanomakrophagen und Tumornekrose. Wenige Tage später wurde das Auge enukleiert.

Histopathologische Untersuchung

1. Biopsie des Primärtumors:

Es zeigt sich eine Ansammlung von nur Melanomakrophagen und nekrotischen Tumorzellen (CD 68 Positivität).

2. Chorioretinale Biopsie (mittlere Peripherie):

Es zeigt sich eine intraretinale Infiltration von Melanomzellen, die eine Besondere Affinität um retinale Gefäße aufweisen. Beigemischt finden sich ebenfalls Melanomakrophagen. (HMB45, Melan A, CD 68 Positivität).

3. Enukleation

Makroskopisch:

Der rechte Bulbus ist 20x18x20 mm groß, der horizontale Hornhautdurchmesser beträgt 11,0 x 10,0 mm. Der Nervus opticus ist 7 mm lang. Um das Auge findet sich eine quatoriale Cerclage. Der Bulbus wird vertikal eröffnet. Es besteht Pseudophakie und ein tief pigmentierter Resttumor bei 12:00 mit umgebener Strahlennarbe. Die Retina ist in mehreren Bereichen deutlich verdickt und zum Teil gleichmäßig pigmentiert. Es findet sich eine im Durchmesser 3,0 mm breite runde Retinektomie die mit einer Koagulationsnarbe umstellt ist.

Mikroskopisch:

Das Hornhautepithel und Stroma sind unauffällig. Bei 12:00 findet sich eine Hornhaut-Narbe nach kornealem Schnitt. Im Bereich des Kammerwinkels finden sich pigmentierte Zellen und spindelzellförmige Tumorzellen. Die Iris ist prominent vaskularisiert. Ebenso findet sich auf der Vorderfläche der Iris vereinzelt pigmentierte Pigmentgranula und pigmenthaltige nicht atypische Zellen. Im Bereich des Ziliarkörpers bei 12:00 bis an den Äquator findet sich ein nekrotisches Ziliarkörper-Aderhautmelanom mit Ansammlungen von Cholesterinkristallen, ohne Anhalt für vitale Tumorzellen. Die Netzhaut ist teilweise artefaktbedingt abgelöst. In der Netzhautoberfläche finden sich teilweise auf der Oberfläche aber auch in allen Netzhautschichten, knochenförmige Ansammlungen von Tumorzellen, die sich auch perivaskulär ausbreiten. Diese sind hauptsächlich auf der Oberfläche der Netzhaut zu sehen und brechen am hinteren Pol, vermutlich im Bereich der Makula, auch bis unter die Ganglienzellschicht ein. Ebenso finden sich Tumorzellenansammlungen epipapillär und im Glaskörper. Die Aderhaut ist selber nicht infiltriert. Es findet sich eine Drusenpapille. Eine tiefe Infiltration des Sehnerven ist nicht vorhanden.

Diagnosen

Aderhaut-Ziliarkörpermelanom, Z. n. Ruth.-Appl., Z. n. Phako+IOL, epiretinale sowie intraretinale Tumorausbreitung, Tumornekrose nur im bestrahlten Areal, Drusenpapille

Kommentar

Aderhaut- und Ziliarkörpermelanome infiltrieren normalerweise streng innerhalb des uvealn Kompartimentes des Auges, führen bei fortschreitendem Tumorwachstum zu Infiltration der darüber liegenden Netzhaut und infiltrieren die Sklera in der Regel entlang vorgegebener Leitstrukturen wie den Vortexvenen/Emissarien oder Ziliarnerven. Ein flächiges retinoinvasives Wachstum mit Glaskörperaussaat ähnlich wie beim Retinoblastom ist beim Melanom extrem selten.¹ Ein potentieller Grund für ein solches Wachstum ist eine chirurgische Intervention am Tumor, wie z.B. eine Biopsie, oder eine Vitrektomie wegen Netzhautablösung auf Grund eines unerkannten Aderhautmelanoms. Auch strahlentherapeutische Maßnahmen die evtl. nicht zur kompletten Tumorerstörung geführt haben könnten ein solches Wachstum induzieren.² Ein seltene Variante eines Aderhautmelanoms mit Tumorzeldessimation in den Glaskörper ist der Knapp-Rønne-Typ.³ Außer der Enukleation besteht bei retinoinvasiven Melanomen keine weitere Behandlungsmöglichkeit.

Literatur

1. Kivela T, Summanen P. Retinoinvasive malignant melanoma of the uvea. Br J Ophthalmol 1997; 81: 691-7
2. Daicker B. Retinal and papillary melanosis caused by a malignant choroidal melanoma bursting the retina into the vitreous body. Ophthalmologica 1973; 166: 460-71
3. Jensen OA. The "Knapp-Rønne" type of malignant melanoma of the choroid. A haemangioma-like melanoma with a typical clinical picture. So-called "preretinal malignant choroidal melanoma". Acta Ophthalmol (Copenh) 1976; 54: 41-54

XXXII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)

Bern, 17./18. September 2004

Dr. Daniela Süsskind
Univ.-Augenklinik, Abt. I
72076 Tübingen

Tagungsprogramm-Nr. 37
Patient: K., A., geb. 26.01.1924
Histologie-Nr. 31765

Extrem diffuses Aderhautmelanom nach Endoresektion

Vorgeschichte:

Die 76jährige Patientin stellte sich erstmalig im Januar 2001 bei Z.n. Cataract-Operation am linken Auge im November 2000 zur Untersuchung in unserer Klinik vor. Sie klagte über einen Schatten links außen am linken Auge. Wir sahen bei einem Visus von 0,2 eine Ablatio retinae zwischen 5 und 9h mit einer darunterliegenden bräunlichen Prominenz. Die Sonographie erhärtete den V.a. ein malignes Aderhautmelanom mit einer Prominenz im A-Bild von 6,83mm und einer Begleitablatio. Noch im gleichen Monat wurde eine ppV mit Endoresektion des Tumors und Silikonöleinfüllung durchgeführt. Die histologische Untersuchung einer Suspension der Tumorzellen ließ auf ein spindelzelliges AH-Melanom schließen. Eine anschließende Brachytherapie mit einem Ruthenium-Plaques war vorgesehen, konnte jedoch nicht zeitnah durchgeführt werden, da keine Applikatoren lieferbar waren. Die Patientin wurde im März 2002 schließlich zur Ölablassung und Aufnähung eines Ruthenium-Plaques links erneut stationär aufgenommen. Im Rahmen der Nachuntersuchungen bis September 2002 zeigte sich ein reizfreier Befund ohne Hinweis auf ein Tumorrezidiv.

Schließlich wurde die Patientin vom betreuenden Augenarzt im Juni 2003 mit einem Sekundärglaukom bei Tumorrezidiv im Kammerwinkel notfallmäßig wieder vorgestellt. Gonioskopisch war zirkulär Tumor im Kammerwinkel sichtbar. Es folgte eine Enukleation des linken Auges.

Die Patientin ist bis zum jetzigen Zeitpunkt metastasenfrei.

Makroskopischer Befund:

Fester linker Bulbus mit den Ausmaßen 24x23x23mm. Hornhaut mit den Maßen 12x11mm leicht eingesunken. Nervus opticus kurz abgetrennt. Unauffällige Durchleuchtbarkeit am hinteren Pol. Zahlreiche Pigmentepitheldefekte der Iris. Nach vertikaler Eröffnung erkennt man einen ausgedehnten Pigmentepitheldefekt, der etwa 50% der gesamten Netzhautfläche ausmacht. V.a. diffuse Tumorzellaussaat. Schwärzlicher Knoten im Bereich des Ziliarkörpers, Tumorzeldissemination in die Vorderkammer. Die Linse fehlt, man sieht keine Kunstlinse. Die Netzhaut ist stellenweise blasig abgehoben.

Mikroskopischer Befund:

Hornhaut im wesentlichen unauffällig, kein Nachweis von Linsenanteilen. Es finden sich prominentere Tumorzellknoten zu beiden Seiten im Kammerwinkel sowie im Bereich des Ziliarkörpers. Im Kammerwinkel ist es zu einer Infiltration der Iriswurzel, des Trabekelmaschenwerkes sowie auch des Schlemm'schen Kanals gekommen. Die Tumorzellen zeigen eine diffuse Disseminierung. Ein ein- bis fünfschichtiger Tumorzellrasen findet sich auf der gesamten Netzhautoberfläche, der Pars plana, zwischen und auf den Ziliarkörperzotten, der Irisrückfläche, der Irisvorderfläche, im Kammerwinkel sowie an der

Hornhau rückfläche. Das gesamte Augennere ist praktisch tapetenartig von Tumorzellen ausgekleidet. Tumorzellen finden sich auch intraskleral, lassen sich aber nicht eindeutig extraskleral nachweisen. Am hinteren Pol fehlen Netzhaut und Aderhaut längerstreckig. Hier sind die Tumorzellen über die „nackte“ Sklera gewachsen. Außerhalb des Resektionsareals weist die Netzhaut noch eine normale Schichtung auf. Stellenweise finden sich vakuolige Veränderungen, wobei es sich am ehesten um eine Silikonölinkorporation handeln dürfte. Papille nicht angeschnitten.

Diagnosen:

- 1) Diffuse Tumorzell dissemination bei Z.n. Endoresektion und Brachytherapie eines malignen Aderhautmelanoms vom Spindelzelltyp. Durch Knotenbildung im Bereich des Kammerwinkels und des Ziliarkörpers induziertes sekundäres Winkelblockglaukom. Tumorinfiltration der Iriswurzel, des Trabekelwerkes sowie von Emissarien im anterioren Bereich.
- 2) Aphakie (operativ)
- 3) Umschriebene Silikonölinkorporation in die Netzhaut.

Diskussion:

Seit der ersten wissenschaftlichen Beschreibung des Aderhautmelanoms im frühen 19. Jahrhundert haben sich die Ansichten bezüglich der Tumorbehandlung immer wieder geändert. Galt früher die Enukleation des tumorbefallenen Auges als Therapie der ersten Wahl, stehen heute bulb- und visuserhaltene Behandlungsformen (Strahlentherapie, Transpupillare Thermotherapie (1), transsklerale oder transretinale Chirurgie (2,3)), wenn möglich, an erster Stelle. Jedoch hat sich trotz enormer Fortschritte in der lokalen Tumorkontrolle mit Funktion- und Organerhalt an der tumorbezogenen Mortalität nichts geändert. Das bedeutet jedoch auch, dass eine bulbuserhaltende Therapie für den Patienten kein erhöhtes Mortalitätsrisiko beinhaltet (4).

Im vorliegenden Fall wurde die Endoresektion mit nachfolgender Brachytherapie als therapeutisches Vorgehen gewählt. Im Rahmen der Entfernung des Tumors „ab interno“, welche schon 1986 von Peyman (5) beschrieben wurde, gab es immer wieder Bedenken bezüglich einer intraoperativen Tumorzell dissemination (3) und nach Endoresektion verbliebener Tumorzellen in der Sklera aufgrund einer häufigen intraskleralen Invasion mit der Gefahr eines intraskleralen Rezidives (6,7). Daher wird heute die Endoresektion maligner uvealer Melanome mit einer adjuvanten Therapie kombiniert, z.B. einer vorherigen Bestrahlung und einer postoperativen Brachytherapie mittels Ruthenium-Applikators, um die angesprochenen Risiken zu vermeiden. Im beschriebenen Fall hat die Endoresektion zu einer Tumorzell dissemination geführt, welche schließlich mit einer Tensioerhöhung bei sekundärem Winkelblockglaukom durch Infiltration des Kammerwinkels symptomatisch geworden war. Es ist zwar eine postoperative Brachytherapie durchgeführt worden, jedoch betrug der Zeitraum zwischen Endoresektion und Plaqueaufnahme 14 Monate, da passager keine Applikatoren zur Verfügung standen.

Der vorliegende Fall unterstreicht die Bedeutung einer zeitnahen adjuvanten Therapie bei Durchführung einer Endoresektion maligner uvealer Melanome.

1. Shields CL, Shields JA, Perez N, et al. Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma in 256 consecutive cases: outcomes and limitations. *Ophthalmology* 2002; 109: 225-34.
2. Damato BE, Groenewald C, McGaillard J, Wong D. Endoresection of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 213-218.
3. Robertson DM. Melanoma endoresection: a perspective. *Retina* 2001; 21: 403-407.
4. Sieving PA. Fifteen years of work: the COMS outcomes for medium-sized choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1067-8.
5. Peyman GA., Cohen SB. Ab interno resection of uveal melanoma. *Int Ophthalmol* 1986; 9: 29-36.
6. Damato B, Wong D, Green FD, Mackenzie JM. Intrasclearal recurrence of uveal melanoma after transretinal "endoresection". *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 114-115.
7. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Histopathologic characteristics of uveal melanomas in eyes enucleated from the Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS report no. 6. *Am J Ophthalmol* 1998; 125: 745-766.



Universitätsklinikum Ulm, Augenklinik
Prittwitzstraße 43, 89075 Ulm

Universitäts-Augenklinik und Poliklinik

Prittwitzstr. 43, 89075 Ulm

Direktor: Prof. Dr. Gerhard K. Lang

Telefon: (0731) 500-27551

Telefax: (0731) 500-27549

**Sektion: Konservative Retinologie
und Laserchirurgie**

Leiterin: Prof. Dr. Gabriele E. Lang

Telefon: (0731) 500-27554

Ulm, den 01.08.2004

XXXII Jahrestagung der Deutschsprachigen- Ophthalmo-Pathologen (DOP) in Bern (Schweiz) vom 17.09.-18.09.2004

Exsudative Amotio retinae nach Exokryokoagulation bei Ziliarkörpertumor

Fall: 38

Z. B. geb. 16.11.1928
Histo.-Nr.: 5857

Dr. S. Schäfer
Universitäts-Augenklinik
Prittwitzstr. 43
89075 Ulm
Email: sabine.schaefer@medizin.uni-ulm.de

Anamnese:

Eine 75-jährige Patientin stellte sich im November 2003 erstmalig in unserer Klinik vor. Anamnestisch war durch den niedergelassenen Augenarzt eine Größenzunahme eines melanozytären Prozesses der Iris und des Ziliarkörpers festgestellt worden. Der Prozess war seit 1981 bekannt und wurde seither regelmäßig im Verlauf kontrolliert. Es hatte sich bislang im Rahmen der verschiedensten diagnostischen Maßnahmen ein stabiler Befund gezeigt.

Befund:

Bei der Spaltlampenuntersuchung zeigte sich am rechten Auge temporal ein melanozytärer, prominenter Prozess der Iris. Gonioskopisch fand sich eine Beteiligung des Kammerwinkels. Die Diasphanoskopie ergab eine deutliche Verschattung im Bereich des Ziliarkörperbandes

Termine für Privatpatienten:

Tel.: 0731-500-27551

Fax: 0731-500-27549

- ambulante und stationäre Operationen
- ambulante Sprechstunde Prof. Dr. G. K. Lang (Mo, Di, Fr)

eMail: Uni.Augenklinik@medizin.uni-ulm.de

Internet: <http://www.uni-ulm.de/klinik/augenklinik/>

A:\DOP2004.DOC

Stationäre Termine (operative und konservative Direkteinweisungen)

Tel.: 0731-500-27554

Fax: 0731-500-26769

Ambulante Operationen (Tagesklinik)

Tel.: 0731-500-27554

Fax: 0731-500-26769

Ambulante Termine (Augenambulanz)

Tel.: 0731-500-27544

Fax: 0731-500-25955

Sehschule:

Tel.: 0731-500-27566

1/3

von 9-10.30h. Bei der Ultraschall-Biomikroskopischen-Untersuchung zeigte sich ein niedrig reflektiver Tumor mit einer Prominenz von 2,28 mm und einer Basis von 4,01 mm. Im durchgeführten Laserflare ergab sich am rechten Auge ein Durchschnittswert von 13,3 im Vergleich zum linken Auge von 5,0. Die Netzhaut lag zirkulär an. Aufgrund der nur sektorförmigen Ausdehnung war bei unserer Patientin die Durchführung einer transsklerale Blockresektion geplant. Im Vorfeld wurde eine periphere Netzhautkryokoagulation in diesem Bereich durchgeführt. Nach der peripheren Kryokoagulation kam es im Verlauf zur Entstehung einer subtotalen PVR-Amotio. Aufgrund des vorliegenden Befundes erfolgte eine Enucleatio bulbi.

Mikroskopischer Befund:

Im Bereich des Kammerwinkels zeigte sich eine tumoröse Infiltration. Die Tumorzellen ziehen zum einen bis ins Irisstroma, zum anderen beginnend auch unter die Descemet'sche Membran des Hornhautstromas. Es zeigen sich pleomorphe zum Teil auch spindelförmige Zellen des Tumors. Der Tumor zieht vor allem in die Ziliarkörperbasis. Die Ziliarkörperzotten scheinen nicht infiltriert.

Hauptdiagnose:

Malignes Melanom des Ziliarkörpers mit Kammerwinkel und Trabekelwerkinfiltration und Ausdehnung auf die Iris

Diskussion:

Das Melanom ist der häufigste intraokulare maligne Tumor des Erwachsenenalters. Die Inzidenz der Uveamelanome beträgt 6-7 neue Fälle pro 1 Millionen Einwohner pro Jahr. Ungefähr 10 % der Uveamelanome haben ihren Ursprung im Ziliarkörper. Der Tumor tritt meistens in der 6. Lebensdekade auf. Maligne uveale Melanome treten signifikant häufiger bei weißen Menschen auf, als bei Farbigen (2). Histologisch wird ein spindelzellförmiger von einem epitheloiden Zelltyp unterschieden. Bei der Spaltlampenuntersuchung können dilatierte episklerale Venen auffallen, was in unserem Fall jedoch nicht zu beobachten war. Bereits initial 1981 war eine sektorförmige Katarakt im Bereich des Tumors aufgefallen, die durch Druck des Tumors auf die Linse entstehen kann. Bei Kammerwinkel- und Irisinfiltration kann es zu einem sekundären Glaukom kommen, dies war bei unserer Patientin ebenfalls nicht der Fall (1,2). In der Behandlung der uvealen Melanome wird in der Regel eine bulbuserhaltende Therapie angestrebt, da in Studien kein Einfluss der Therapieform auf die Überlebenschancen nachgewiesen werden konnte (3). Bei nur sektorförmiger Ausdehnung der Ziliarkörpermelanome ist die Durchführung einer transskleralen Blockexzision am ehesten angeraten, da eine lokale Strahlentherapie meist nicht sicher durchführbar ist und eine hohe Komplikationsrate aufweist (2).

Literatur:

1. Naumann GOH, *Pathologie des Auges*, Band 12/I 1997; 748-749,766-774
2. Schüler AO, Bornfeld N, *Aktuelle Therapieaspekte intraokularer Tumoren*, Ophthalmologie 2000 März;97:207-222
3. Seddon JM, Gragoudas ES, Egan KM, Glynn RJ, Howard S, Fante RG, Albert DM, *Relative survival rates after alternative therapies for uveal melanoma*, Ophthalmology 97:769-777

XXXII. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen in Bern

Patient GS, geb. 28.7.1990
1 HE-Schnitt

Dr. S. Estermann
Vortragsnummer: 39

Morbus Coats

Kasuistik

Der 12-jährige Knabe wurde uns mit einer seit 2 Wochen bestehenden Visusverschlechterung links zugewiesen. Die Untersuchung ergab einen exzentrischen Visus von 0.03, funduskopisch zeigten sich eine exsudative Retinopathie mit flacher Amotio am hinteren Pol sowie peripher angiomatös veränderte Gebiete mit Tortuositas, aneurysmatischen Erweiterungen und retinale Hämorrhagien. Das rechte Auge präsentierte sich als unauffällig.

Die Ultrasonographie zeigte keine Verkalkungen als Hinweise für ein Retinoblastom. Ein durchgeführtes Schädel- und Nieren-MR zum Ausschluss weiterer vaskulärer Anomalien ergab einen Normalbefund.

Es erfolgten in kurzem Abstand zwei transsklerale Kryokoagulationen im Bereiche der angiomatös veränderten Gebiete, welche jedoch eine Progredienz der Befunde mit Ausbildung einer Glaskörper-Hämorrhagie nicht verhindern konnte. Vier Monate nach Erstvorstellung erfolgte eine Vitrektomie mit gleichzeitiger Cerclage. Intraoperativ misslang der Versuch, das subretinal bereits organisierte Exsudat zu drainieren. Zwei Monate später manifestierte sich eine ausgeprägte fibrinöse Reaktion mit extremer Membran-Bildung. Bei einem erneuten Eingriff in Bulbus-erhaltender Absicht musste infolge Inoperabilität bei völlig zerfallener und partiell nekrotischer Retina auf die geplante Silikonöl-Füllung verzichtet werden. Im Verlauf entwickelte sich eine schmerzhaft Phthisis bulbi mit Amaurose, so dass knapp zwei Jahre nach klinischer Manifestation eine Enukleation unumgänglich wurde.

Pathologie

Makroskopie: Zur Einsendung kommt ein phthisischer Bulbus mit den Massen 19 x 22 x 20 mm (ap, horizontal, vertikal). Er weist eine äquatoriale Einschnürung bei Status nach Cerclage-Operation auf. Die Cornea misst 12 x 11,5 mm, der Optikus-Stumpf 3mm. In der Diaphonoskopie fällt eine grossflächige Verschattung auf. Die sagitale Eröffnung zeigt aufgehobene intraokuläre Kompartimente. Sklera und Cornea sind verdickt. Sowohl von der Iris als auch Linse sind nur noch Reststrukturen vorhanden. Ein eigentlicher Kammerwinkel stellt sich nicht dar. Im Glaskörperaum findet sich eine tumoröse, grünlich-weiße Masse, die bis nach anterior reicht. Im ehemaligen Subretinal-Raum zeigt sich ein hämorrhagisches Exsudat.

Mikroskopie:

Die Hornhaut weist eine stromale Verdichtung, tiefe periphere Vaskularisation und eine Endothel-Rarefizierung auf. Narbig umgebaute Reststrukturen von Iris und Linse sind in die hinten angrenzende, tumoröse Masse eingebacken. Der Kammerwinkel ist durch vordere Synechien verschlossen und rubeotisch. Die einst abgehobene Retina formt einen fibroglialen Tumor, der reichlich vaskularisiert ist und kaum mehr Strukturen der Retina erkennen lässt. Immunhistochemisch sind die Zellen positiv für GFAP. Es fallen viele grosslumige, mit Plasma und Erythrozyten gefüllte Gefässe und Gefässknäuel auf. Einige zeigen eine ausgesprochene hyaline Gefässwandverdickung, andere umgebendes Fibrin oder ein entzündliches Infiltrat im Sinne einer Vaskulitis. Immunhistochemische Färbungen (CD31) sind vereinbar mit einer diffusen

Kapillaropathie, wobei eine Endothel-Rarefizierung als wahrscheinlich erscheint. Diffus im Gewebe verteilt finden sich fettbeladenen Makrophagen (Schaumzellen). Der Subretinalraum weist ein hämorrhagisch durchsetztes Exsudat auf.

Diagnose

Morbus Coats, Endstadium

Diskussion

1908 beschrieb George Coats erstmals eine Erkrankung, die bevorzugt junge Männer befiel und klinisch durch das Auftreten von vaskulären Anomalien und einer exsudativen Retinopathie charakterisiert war¹. 1912 berichtete Theodor Leber von einem ähnlichem Krankheitsbild, dessen Merkmal hauptsächlich multiple retinale Aneurysmen und weniger die Exsudation war². Algernon Reese legte 1956 die Grundlage für das bis heute gültige Verständnis, wonach die Leber-Miliaraneurysmen einer Frühform der von Coats beschriebenen exsudativen Retinopathie entspricht. Definitionsgemäss handelt es sich beim Morbus Coats um eine nicht-hereditäre, idiopathische Erkrankung mit teleangiektatischen und aneurysmatischen retinalen Gefässen, die zu massiver intra- und subretinaler Exsudation und Amotio retinae führt³. Man unterscheidet eine adoleszente von einer adulten Form, wobei erstere einen schnelleren und aggressiveren Verlauf nimmt. In über 90% der Fälle manifestiert sich die Krankheit unilateral und weist mit über 75% eine Prädilektion für das männliche Geschlecht auf⁴. Meist handelt es sich um eine isolierte Erkrankung, obwohl auch Berichte über Assoziationen mit Retinitis pigmentosa, Turner-Syndrom oder fazioscapulohumeraler Muskeldystrophie existieren. Eine genetische Grundlage postuliert auch eine Arbeitsgruppe um G. Black aus Manchester, deren Hypothese auf den molekulargenetischen Resultaten einer Mutter mit Morbus Coats und ihrem Sohn mit Norrie Disease sowie den Analysen 9 weiterer Fälle mit Morbus Coats beruht. Dabei zeigte sich eine Mutation/Defekt im NDP-Gen auf Chromosom Xp11.2, wodurch ein Mangel an Norrin, dem für eine normale retinale Vaskulogenese verantwortlichen Genprodukt zustande kommt⁵.

Pathophysiologische Grundlage ist eine Kapillaro-(Vaskulo-)pathie, die charakterisiert ist durch einen Verlust von Endothelzellen und Perizyten, wodurch es zu einem Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke und zur Exsudation kommt. Die Mehrheit der Fälle wird in den ersten zwei Lebensdekaden manifest mit einem Höhepunkt im Alter von 10 Jahren und fällt klinisch in 80% der Fälle durch einen Strabismus oder eine Leukokorie auf⁶. Differentialdiagnostisch auszuschliessen ist neben der ROP und dem PHPV vor allem das exophytisch wachsende Retinoblastom, dessen Hauptunterscheidungsmerkmal die echographisch nachweisbaren Verkalkungen sind. Der klinische Verlauf ist mehrheitlich geprägt durch eine Progression, wobei der exsudativen Amotio sekundäre Komplikationen wie Iris-Rubeose, Neovaskularisationsglaukom und schliesslich Phthisis bulbi folgen. Es gibt Berichte von Einzelfällen mit Spontanremission.

Therapeutische Grundlage in frühen Krankheitsstadien ist der Verschluss retinaler Vaskulopathien mittels Photo- oder Kryokoagulation. Für fortgeschrittene Fälle bleibt neben der Enukleation die komplexe Netzhaut-Chirurgie in Kombination mit Sklera-Eindellung. Eine Klassifikation bzw. Stadien-Einteilung liefert Richtlinien für die Behandlung und ermöglicht prognostische Aussagen betreffend zu erwartender Funktion und Anatomie⁷.

¹ Coats G: Forms of retinal disease with massive exudation. Roy Lond Ophthalmol. Hosp. Rep. 1908, 17:440-552

² Leber T: Ueber eine durch Vorkommen multipler Miliaraneurysmen charakterisierte Form von Retinal-Degeneration. Albrecht von Graefes. Arch Klin Ophthalmol 1912, 81:1-14

³ Shields JA, Shields CL, Honavar SG, Demicri H: Clinical variations and complications of Coats disease in 150 cases: the 2000 Sanford Gifford Memorial Lecture. Am J Ophthalmol 2001, 131:561-71

⁴ Char DH. Coats syndrome: long term follow up. Br J Ophthalmol 2000, 84:37-39

⁵ Black GCM, Perveen R, Bonshek R, Cahill M, Clayton-Smith J, Lloyd IC, McLeod IC, McLeod D: Coats disease of the retina (unilateral retinal telangiectasis) caused by somatic mutation in the NDP gene: a role for norrin in retinal angiogenesis. Hum Mol Genet 1999, 8:2031-2035

⁶ Chang M, McLean IW, Merritt JC: Coats Disease. A study of 62 histopathologically confirmed cases. J Ped Ophthalmol & Strab 1984, 21(5):163-168

⁷ Shields JA, Shields CL, Honavar SG, Demirci H, Cater J: Classification and management of Coats disease: the 2000 Proctor Lecture. Am J of Ophthalmol 2001, 131:572-583

KLINIKUM

der Philipps-Universität Marburg

Anstalt des öffentlichen Rechts, Sitz Marburg



Klinik für Augenheilkunde

Funktionsbereich Ophthalmopathologie

Klinik für Augenheilkunde, FB Ophthalmopathologie, 35033 Marburg

Leiterin:

Prof. Dr. med. I. Stempel

Hausanschrift: Robert-Koch-Str. 4, 35037 Marburg

Postanschrift: 35033 Marburg

Telefon (06421) 286 2635/2647

Telefax (06421) 286 2647

Internet: www.med.uni-marburg.de/augen

E-Mail: stempel@med.uni-marburg.de

Aktenzeichen:

Datum:

Beidseitige plasmozytäre Panophthalmie oder primäres beidseitiges okuläres

Plasmozytom?

I. Stempel

Fallgeschichte:

80-jährige Patientin, wurde vor einem Jahr mehrere Wochen vom niedergelassenen Augenarzt wegen beidseitiger Skleritis mit lokalen Steroiden behandelt. Keine Besserung des Befundes. Schließlich wegen akuter Verschlechterung beider Augen Einweisung in unsere Klinik. Bei Aufnahme Visus rechts Lichtschein, links 0,1. Tensio rechts 11 mm Hg, links 31 mm Hg. Vorderabschnitte bds.: Episklerale Gefäßstauung, bds. Iritis, bds. IOL (4 Jahre zuvor auswärts operiert), bds. massive Glaskörperinfiltrate. Bds. im Ultraschall Tumormassen und exsudative Begleitablatio.

Wegen des klinischen Verdachtes auf ein PIOL (primäres intraokuläres Lymphom; Retikulumzellsarkom), wurde die Patientin in allen Kliniken durchgecheckt. Außer einem Altersdiabetes und einer Niereninsuffizienz aufgrund von Analgetikaabusus konnte kein pathologischer Befund festgestellt werden. Wegen Erblindung des rechten Auges Enukleation.

Makroskopischer Befund (s. Dia):

Normal großes Auge, das nach horizontaler Eröffnung eine diffuse Verdickung der Aderhaut vom Ziliarkörper bis zum hinteren Pol reichend aufweist.

Mikroskopischer Befund:

Nekrotisierende Entzündung im Bereich der Irisbasis und des Ziliarkörpers mit reichlich Entzündungszellen und mehrkernigen Riesenzellen. Im Bereich der verdickten tumorösen Aderhaut riesige Plasmazellansammlungen, ansonsten das Bild einer Panophthalmie.

Immunhistochemie:

Vs 38 c positiv (Marker für Plasmazellen); CD₂₀ negativ (B-Zell-Marker für B-Zell-Lymphom), CD₃₀ negativ, CD₂₀ positiv (aber nur im entzündlichen Begleitinfiltat), BCL-2 negativ! (dieses spricht gegen ein PIOL), Kappa leicht kettenreduziert, Lambda leicht kettenvermehrt exprimiert.

Diskussion zum histologischen Befund:

Die immunhistochemischen Untersuchungen zeigen, dass überwiegend eine plasmazelluläre massive tumoröse Verdickung der Aderhauthaut vorliegt mit Vs 38c positiven Zellen gegenüber B-Lymphozyten überwiegen. Es ergibt sich daraus die Frage, ob es sich um ein primäres beidseitiges, intraokuläres Lymphom handelt mit ausgeprägter plasmazellulärer Differenzierung oder um die extrem seltene Variante des primären beiderseitigen, extramedullären intraokulären Plasmozytoms (mit begleitender lymphozytärer Reaktion) im Sinne eines lymphoplasmozytischen Lymphoms (Immunozytom), welches allerdings eher in den okulären Adnexen vorkommt.

Für die Annahme, dass es sich um ein primäres Plasmozytom handelt, spricht unseres Erachtens die Immunhistochemie, besonders die Negativität des B-Zell Markers CD₂₀ und die Positivität des Plasmazellmarkers Vs 38 c. Auch die PCR-Ergebnisse mit reduzierten Kappa Leichtketten und vermehrt exprimierten Lambda Leichtketten scheinen dafür zu sprechen.

Bei der Literatursuche auf intraokuläres Plasmozytom stießen wir nur auf eine Darstellung von Spencer (1986) der ein solitäres Plasmozytom in seinem Kapitel über „intraocular inflammatory lesions“ darstellt. Als Abgrenzung gegenüber einem entzündlichen plasmazellulären Prozess erwähnt er die „Dutcher bodies“, die für Entzündungen eher gegen ein tumoröses Geschehen sprechen. „Dutcher bodies“ sind bei uns jedoch allerdings praktisch nicht zu finden.

Die Zusammenschau dieser Ergebnisse lässt spricht am ehesten dafür, dass es sich hier um die extrem seltene Variante eines beidseitigen solitären okulären Plasmozytoms handelt.

Auführliche Literatur in:

Coupland, S. E.: Lymphoproliferative Läsionen der okulären Adnexe
Der Ophthalmologe Bds. 101, Heft 2, 2004, 197-215

Coupland, S.E., Heimann, H.: Primäres intraoculäres Lymphom
Der Ophthalmologe Bd. 1, Heft 1, 2004, 87-99