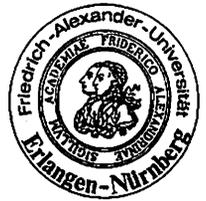


AUGENKLINIK MIT POLIKLINIK der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg



Univ.-Augenlinik mit Poliklinik D-91054 Erlangen, Schwabachanlage 6

TEILNAHMEBESTÄTIGUNG



Herr/Frau Prof. PD Dr. med.

hat an der XXXI. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen vom 19.-20. Septmeber 2003 in Erlangen teilgenommen.

Prof. Dr. med. L. Holbach
Oberarzt der Klinik

Vorstand der Klinik

Prof. Dr. Dr. h.c. mult. G.O.H. Naumann
Telefon: 09131 / 853 44 77
FAX: 09131 / 853 64 35
Vorstandssekretariat 44 78
Privatsprechstunde 43 62

Leitender Oberarzt

Prof. Dr. Kühle
Sekretariat 43 79

Oberärzte/Forschungsstab

Fr. PD Dr. Gusek-Schneider 44 89
Prof. Dr. Holbach 43 47
PD Dr. Jünemann 45 19
Dr. Knorr 45 87
Prof. Dr. Korth 45 95
PD Dr. Langenbacher 40 52
PD Dr. Mardin 44 91
Prof. Dr. Michelson 44 94
Fr. PD Dr. Nguyen 42 74
Fr. PD Dr. Schlötzer-Schrehardt 44 33
Prof. Dr. Seitz 43 76
PD Dr. Wenkel 44 96

Poliklinik und

Spezialsprechstunden

Oberarzt: 43 48
Terminvergabe: 44 64
Glaukomsprechstunde
Hornhautsprechstunde
Refraktive Chirurgie
Konsiliardienst
Lid-Orbita-Tränenwegssprechst.
(Okuloplastische Chirurgie)
Netzhaut-Glaskörperchirurgie
Onkologische Sprechstunde
Sehhilfensprechstunde
(Fr. Prof. Mayer)
„Tageschirurgie“
Traumatologie
Uveitissprechstunde
Sehschule und 45 53
Kontaktlinsensprechstunde
Fluoreszenzangiographie und 45 52
Lasersprechstunde

Diagnostische Laboratorien

Echographie / Biometrie 44 62
Elektronenmikroskopie 44 33
ERG-Labor 45 21
Hornhautbank/Zellkultur 44 35
Hornhautdiagnostik 59 85
Laser-Tyndallometrie 45 02
Okuläre Perfusion 44 58
Ophthalmopathologie 45 18
Papillometrie 40 08

Forschungsverbände

DFG – SFB 539:
„Glaukome einschließl. Pseudo-
Exfoliations-Syndrom“
Sekretär: Prof. Korth 45 95
Sekretariat 45 67
Stellv. Sprecher: Prof. Michelson

IZKF 42 74
Akkommodative Kunstlinse 42 73

Qualitätsmanagement
Fr. Händel 44 59
Klinikdezernent
Dipl.-Kfm. Stawitzki 59 23
Sekretariat 43 30
Pflegedienstleitung
Hr. Gubo 41 35



Allgemeine Poliklinik und Spezialsprechstunden

Terminvergabe: ambulant / stationär 4464 Befundanfragen 4460 Privatsprechstunde: 4362
E-mail: termin@augen.imed.uni-erlangen.de Ambulante Chirurgie 4464 E-mail: privat.termin@augen.imed.uni-erlangen.de
Schwabachanlage 6 (Kopfkl.ikum); 91054 Erlangen; Tel.: 09131 / 853-3001 (Pforte); FAX: 09131 / 853-4605
Internet: http://www.augenklinik.med.uni-erlangen.de E-mail: klinik@augen.imed.uni-erlangen.de

**XXXI. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen
Erlangen, 19. - 20. September 2003**

Frank Tost, Greifswald

Trisomie – Modell der Maus: erste Hinweise auf Brushfield – Flecken ?

Die Ursache von Entwicklungsstörungen des menschlichen Auges konnte in der Vergangenheit allenfalls vermutet werden. Einen wesentlichen Fortschritt für die Klärung der pathogenetischen Prozesse ermöglichen Tiermodelle, die bei kritischer Interpretation einen Vergleich zulassen.

Demonstriert werden histopathologische Befunde von Mäusefeteten mit einer induzierten Trisomie 16. Die Entwicklungsstörungen bei der Trisomie 16 der Maus entsprechen in wichtigen Befunden dem klinischen Bild des Down-Syndroms, der häufigsten numerischen Chromosomenabberation beim Menschen (Trisomie 21).

Zu den bekannten klinischen Manifestationen gehören am Sehorgan folgende spezifische okuläre Störungen: Keratokonus, Katarakt, Irishyoplasie und Brushfield – Flecken. Die Pathogenese der Brushfield – Flecken ist bislang ungeklärt. Am Tiermodell wurden die Veränderungen an der Iris noch nicht beobachtet.

**Ophthalmopathologischer Befund eines Mäusefeteten mit einer Trisomie 16
(18. Tag der Gravidität)**

Makroskopischer Befund:

Scheitel - Steißlänge 16 mm, Lidhypoplasie, fehlender transitorischer Lidschluß, Ohrdysplasie, Ringelschwanz.

Mikroskopischer Befund seitens der Augen:

Schädelbasisparalleler Schnitt, Augenanlage nahezu von normaler Form und Größe. Asymmetrische Unterdrückung der Lidentwicklung: Rostral Ausbildung eines schmalen Bindehautsackes und spitzen Lidstumpfes, kaudal ringwulstartige Lidanlage. Die Hornhaut wird von mehrschichtigem, nicht verhornendem Plattenepithel überzogen. Die Substantia propria besteht aus dichten Keratozytenlagen. Es ist ein einschichtiges Hornhautendothel vorhanden.

Die Iris imponiert einerseits mit feinen diffusen Pigmentierungen im Irisstroma, andererseits sind auch gut abgegrenzte teilweise runde, konzentrisch aufgebaute Pigmentansammlungen im angrenzenden Irisstroma sichtbar. Hinweise auf eine Verdichtung der anterioren stromalen Zelllagen fehlen ebenso, wie Zeichen einer peripheren Hypoplasie des iridalen Gewebes.

Die Linse ist schätzungsweise normal groß, vorn von kubischem Epithel bedeckt, daß zum Äquator hin zylindrisch wird und dann in den Kernbogen der Linsenfasern übergeht. Die Linsenfasern sind teilweise zerfallen. Es zeigen sich subkapsuläre Vakuolen und abschnittsweise eine Lakunenbildung mit feinkörnigen bis amorphen Linsenfasermaterial. Anliegend an die hintere Linsenmembran sieht man Gefäßquerschnitte der Membrana capsularis lentis. Die Netzhautschichtung ist nicht altersentsprechend entwickelt. Das innere Augenbecherblatt läßt eine differenzierte Ausbildung der Ganglienzellschicht vermissen. Im Bereich der primitiven Körnerschicht ist die Ausbildung des ersten und zweiten Neurons noch nicht abgeschlossen.

Entsprechend der Netzhautentwicklung ist der Grad der Neurotisation des Fasciculus opticus.

Beurteilung:

Pigmentanomalie der Iris (beg. Manifestation von Brushfield – Flecken?)
Hypoplasie der Lider, Cataracta progrediens, Störungen im Bereich des inneren Augenbecherblattes bei Trisomie 16 der Maus.

Kommentar:

Mäusefeten mit einer Trisomie 16 weisen neben systemischen Entwicklungsstörungen auch Fehlbildungen des Sehorgans mit einer hohen Expressivität auf. Besonders häufig sind die Hypoplasie der Augenlider (ca. 92 % aller Feten) sowie Störungen der Linsenentwicklung zu beobachten. Mit geringer Expressivität manifestieren sich als Minorstörungen Wölbungsanomalien der Hornhaut, die bei einem späteren Überleben der Tiere zu einem Keratokonus hätten führen können. In diesen Zusammenhang sind vermutlich auch die beobachteten Pigmentanomalien der Iris bei Trisomie 16 Feten einzuordnen. Da über die Pathogenese der Brushfield - Flecken und deren morphologische Befunde namentlich zu Beginn ihrer Manifestation bislang noch keine Berichte vorliegen, können nur weiterführende histopathologische Untersuchungen endgültigen Aufschluss geben.

Literatur:

Saroux, H., P. Dhermy: Trisomie 21 et taches de Brushfield dans l'iris. Archives d'Ophtalmologie 12 (1971) 923

Shapiro, MB., TD France: The ocular features of Down's Syndrome. Am J Ophthalmol 99 (1985) 659-663

Brooke W.: Brushfield spots and Wolfflin nodules in the iris. Developmental Medicine and Child Neurology 23 (1981) 646- 650.

Lipski, D. A., Bersu, E. T.: Examination of the eyelid closure defect in trisomy 16 mice. Teratology 42 (1990) 301-308

Purtscher, E.: Knotenförmige Verdichtungen im Irisstroma bei Mongolismus. Graefes Arch Ophthal 160 (1958) 200 - 215

**XXXI. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen
Erlangen, 19. - 20. September 2003**

Frank Tost, Greifswald

Trisomie – Modell der Maus: erste Hinweise auf Brushfield – Flecken ?

Die Ursache von Entwicklungsstörungen des menschlichen Auges konnte in der Vergangenheit allenfalls vermutet werden. Einen wesentlichen Fortschritt für die Klärung der pathogenetischen Prozesse ermöglichen Tiermodelle, die bei kritischer Interpretation einen Vergleich zulassen.

Demonstriert werden histopathologische Befunde von Mäusefeten mit einer induzierten Trisomie 16. Die Entwicklungsstörungen bei der Trisomie 16 der Maus entsprechen in wichtigen Befunden dem klinischen Bild des Down-Syndroms, der häufigsten numerischen Chromosomenabberation beim Menschen (Trisomie 21).

Zu den bekannten klinischen Manifestationen gehören am Sehorgan folgende spezifische okuläre Störungen: Keratokonus, Katarakt, Irishypoplasie und Brushfield – Flecken. Die Pathogenese der Brushfield – Flecken ist bislang ungeklärt. Am Tiermodell wurden die Veränderungen an der Iris noch nicht beobachtet.

**Ophthalmopathologischer Befund eines Mäusefeten mit einer Trisomie 16
(18. Tag der Gravidität)**

Makroskopischer Befund:

Scheitel - Steißlänge 16 mm, Lidhypoplasie, fehlender transitorischer Lidschluß, Ohrdysplasie, Ringelschwanz.

Mikroskopischer Befund seitens der Augen:

Schädelbasisparalleler Schnitt, Augenanlage nahezu von normaler Form und Größe. Asymmetrische Unterdrückung der Lidentwicklung: Rostral Ausbildung eines schmalen Bindehautsackes und spitzen Lidstumpfes, kaudal ringwulstartige Lidanlage. Die Hornhaut wird von mehrschichtigem, nicht verhornendem Plattenepithel überzogen. Die Substantia propria besteht aus dichten Keratozytenlagen. Es ist ein einschichtiges Hornhautendothel vorhanden.

Die Iris imponiert einerseits mit feinen diffusen Pigmentierungen im Irisstroma, andererseits sind auch gut abgegrenzte teilweise runde, konzentrisch aufgebaute Pigmentansammlungen im angrenzenden Irisstroma sichtbar. Hinweise auf eine Verdichtung der anterioren stromalen Zellschichten fehlen ebenso, wie Zeichen einer peripheren Hypoplasie des iridalen Gewebes.

Die Linse ist schätzungsweise normal groß, vorn von kubischem Epithel bedeckt, daß zum Äquator hin zylindrisch wird und dann in den Kernbogen der Linsenfasern übergeht. Die Linsenfasern sind teilweise zerfallen. Es zeigen sich subkapsuläre Vakuolen und abschnittsweise eine Lakunenbildung mit feinkörnigen bis amorphen Linsenfasermaterial. Anliegend an die hintere Linsenmembran sieht man Gefäßquerschnitte der Membrana capsularis lentis. Die Netzhautschichtung ist nicht altersentsprechend entwickelt. Das innere Augenbecherblatt läßt eine differenzierte Ausbildung der Ganglienzellschicht vermissen. Im Bereich der primitiven Körnerschicht ist die Ausbildung des ersten und zweiten Neurons noch nicht abgeschlossen.

Entsprechend der Netzhautentwicklung ist der Grad der Neurotisation des Fasciculus opticus.

Beurteilung:

Pigmentanomalie der Iris (beg. Manifestation von Brushfield – Flecken?)

Hypoplasie der Lider, Cataracta progrediens, Störungen im Bereich des inneren Augenbecherblattes bei Trisomie 16 der Maus.

Kommentar:

Mäusefeten mit einer Trisomie 16 weisen neben systemischen Entwicklungsstörungen auch Fehlbildungen des Sehorgans mit einer hohen Expressivität auf. Besonders häufig sind die Hypoplasie der Augenlider (ca. 92 % aller Feten) sowie Störungen der Linsenentwicklung zu beobachten. Mit geringer Expressivität manifestieren sich als Minorstörungen Wölbungsanomalien der Hornhaut, die bei einem späteren Überleben der Tiere zu einem Keratokonus hätten führen können. In diesen Zusammenhang sind vermutlich auch die beobachteten Pigmentanomalien der Iris bei Trisomie 16 Feten einzuordnen. Da über die Pathogenese der Brushfield - Flecken und deren morphologische Befunde namentlich zu Beginn ihrer Manifestation bislang noch keine Berichte vorliegen, können nur weiterführende histopathologische Untersuchungen endgültigen Aufschluss geben.

Literatur:

Saroux, H., P. Dhermy: Trisomie 21 et taches de Brushfield dans l'iris. Archives d'Ophtalmologie 12 (1971) 923

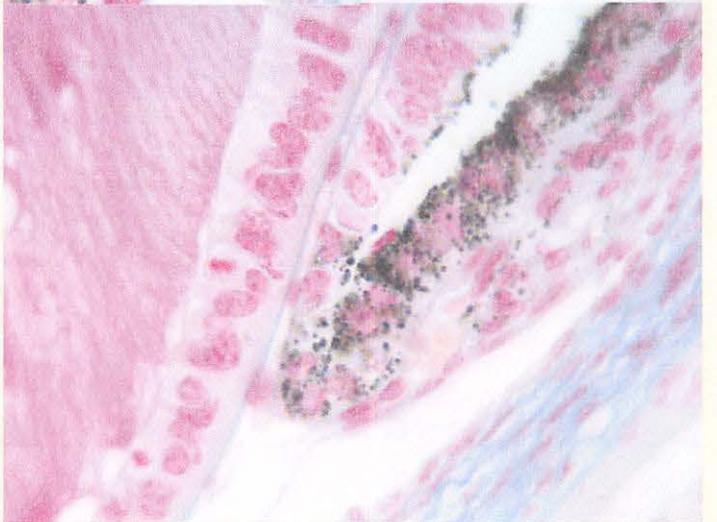
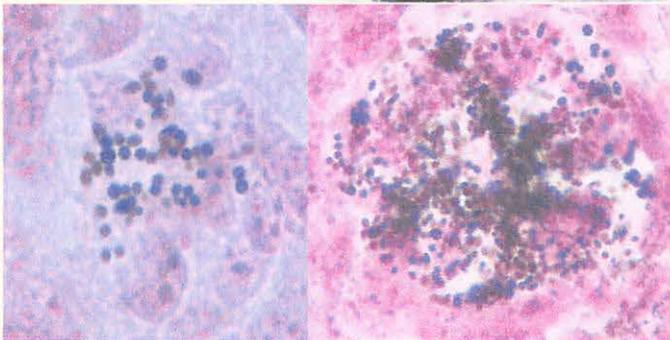
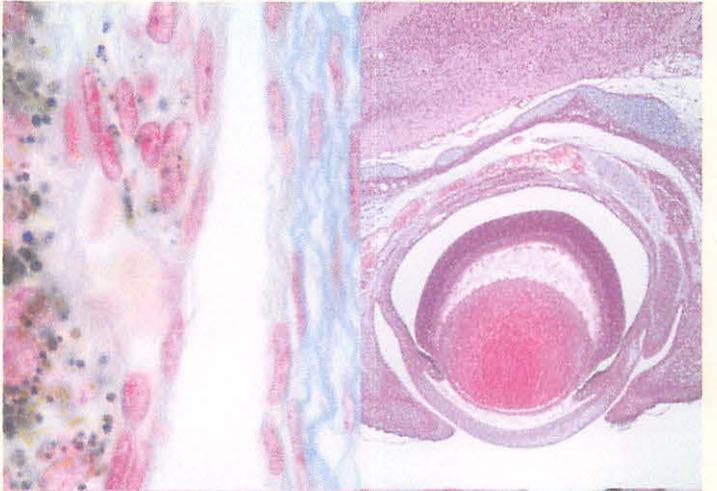
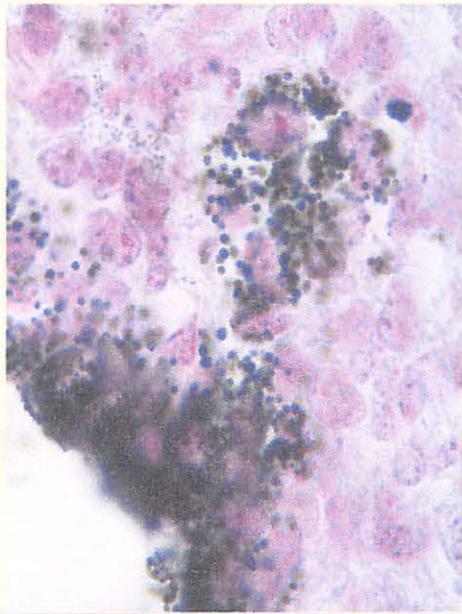
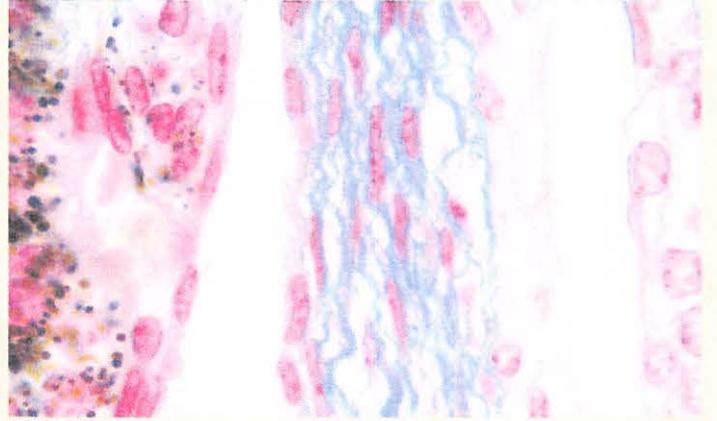
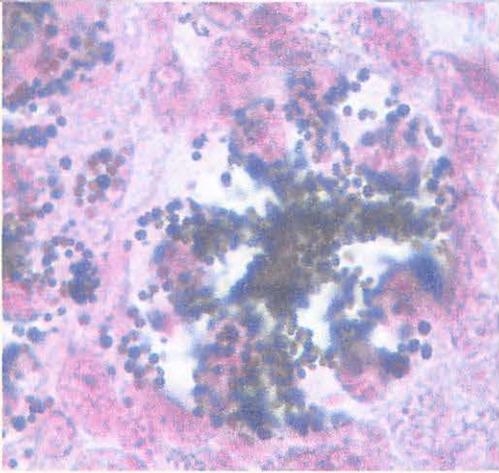
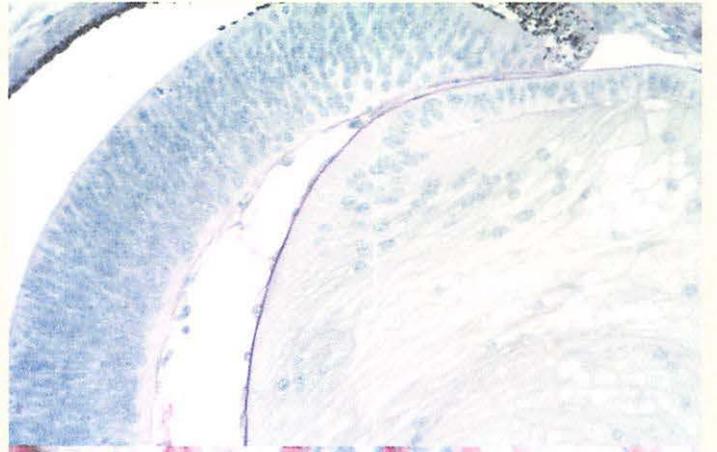
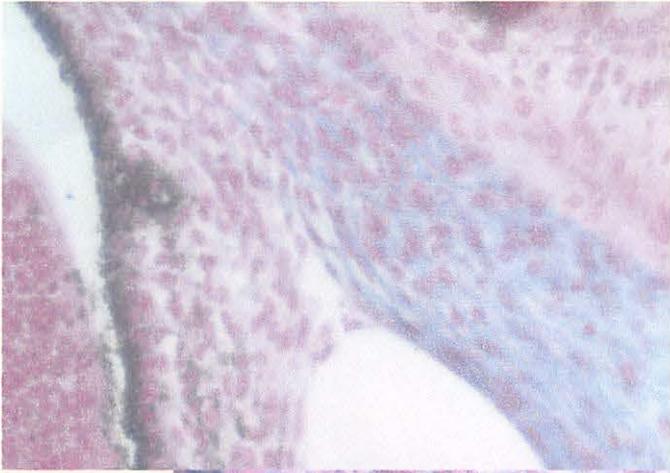
Shapiro, MB., TD France: The ocular features of Down's Syndrome. Am J Ophthalmol 99 (1985) 659-663

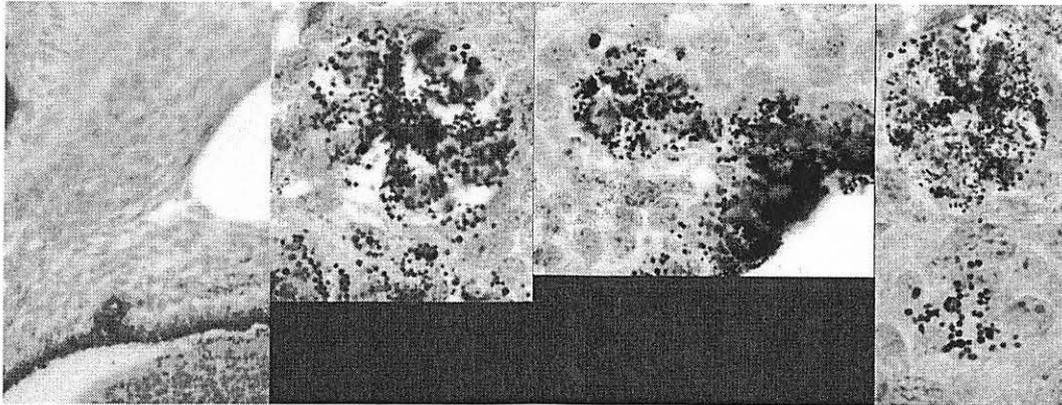
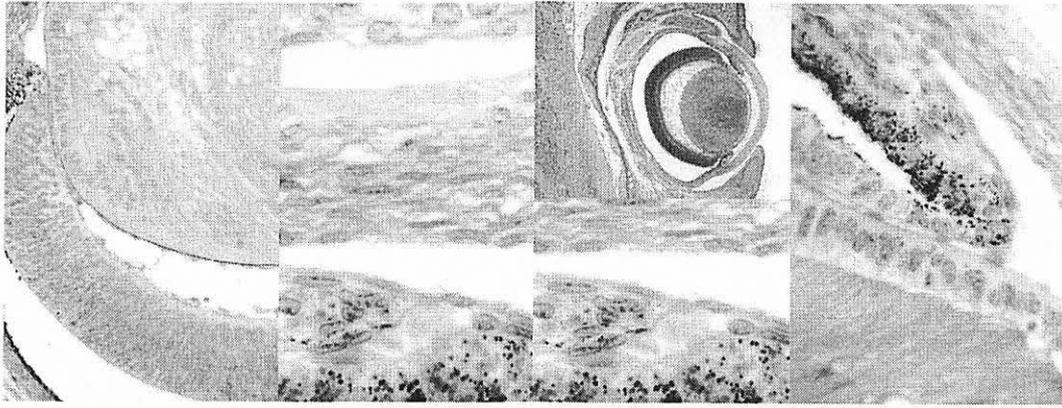
Brooke W.: Brushfield spots and Wolfflin nodules in the iris. Developmental Medicine and Child Neurology 23 (1981) 646- 650.

Lipski, D. A., Bersu, E. T.: Examination of the eyelid closure defect in trisomy 16 mice. Teratology 42 (1990) 301-308

Purtscher, E.: Knotenförmige Verdichtungen im Irisstroma bei Mongolismus. Graefes Arch Ophthal 160 (1958) 200 - 215

*Prof. Dr. Frank Tost
Augenklinik der Ernst-Moritz-Arndt Universität
Rubenow Str. 2
17487 Greifswald
Tel. 03834 – 86 5923
Fax 03834 – 86 5950
E-Mail: Tost@uni-greifswald.de*





*Prof. Dr. Frank Tost
Augenlinik der Ernst-Moritz-Armdt Universität
Rubenow Str. 2
17487 Greifswald
Tel. 03834 – 86 5923
Fax 03834 – 86 5950
E-Mail: Tost@uni-greifswald.de*

XXXI. Jahrestagung der deutschsprachigen
Ophthalmopathologen (DOP 2003)
Erlangen am 19. und 20. September

Patient U.W., geb. am 27.08.1975
Histologie-Nr. 39/03

Dr. H. Agostini
Univ.-Augenklinik
Killianstraße 5
79106 Freiburg

Malignes ekkrines Akrospirom

Vorgeschichte

Der Patient bemerkte im Alter von 14 Jahren zum ersten Mal einen Tumor im Bereich der linken Augenbraue, welcher entfernt wurde. Hierzu liegen keine histologischen Untersuchungsergebnisse vor. Neun Jahre später bildete sich erneut ein Tumor im selben Bereich. Histologisch fand sich damals lediglich eine Talgdrüsenretention. Zwei Jahre danach kam es hier erneut zum Gewebswachstum. Es wurde nochmals operiert. Die feingewebliche Untersuchung ergab nun ein Basaliom mit Anteilen eines Trichoepithelioms, das bereits einen Durchmesser von knapp 11 mm erreicht hatte. Der Tumor konnte bei diesem Eingriff nicht im Gesunden entfernt werden. Im Alter von 28 Jahren stellte sich der Patient erstmals in unserer Ambulanz mit einer Geschwulst der lateralen Augenbraue vor. Nach seinen Angaben war an dieser Stelle sechs Monate zuvor lediglich eine Narbe zu sehen gewesen. Jetzt sei sein Gesichtsfeld eingeschränkt, der Tumor drücke auf das Auge und jucke gelegentlich.

Bei der Untersuchung zeigte sich ein taubeneigroßer, knolliger derber Tumor, der zentral ulzeriert war. Palpatorisch fanden sich vergrößerte präaurikuläre und submandibuläre Lymphknoten, die von internistischer Seite als fraglich entzündlich eingestuft wurden. Fernmetastasen wurden keine gefunden. Nachdem es bei der ersten Operation nicht gelang den Tumor im Orbitabereich komplett zu entfernen, wurde ein zweiter Eingriff notwendig, bei dem die laterale Orbitawand entfernt wurde.

Darüberhinaus fielen bei dem Patienten ein erhöhter Antikörpertiter gegen *Mycoplasma pneumoniae* und *Bartonella henselae* auf. Eine Erhöhung des Gesamtbilirubins im Serum wurde auf ein Gilbert-Meulengracht-Syndrom zurückgeführt. Ein Zusammenhang dieser Befunde mit dem Auftreten des Tumors ist jedoch nicht anzunehmen.

Befunde

Haut- und Orbitatumor (39-03)

- a.) *Makroskopisch*: Oberflächlich glatt begrenzter, knolliger Hauttumor mit zentraler Ulzeration, 3x4x4 cm.
- b.) *Lichtmikroskopisch*: Die Oberfläche des Präparates wird durch leicht hyperkeratotisches Plattenepithel der Haut gebildet. In der Subkutis ist ein in Zapfen und Strängen wachsender epithelialer Tumor zu sehen, der immunhistochemisch Antikörper gegen Zytokeratin (AE1-AE3) bindet. Er ist in kollagenfaserreiches Bindegewebe eingebettet, das in einigen Bereichen von Lymphozyten infiltriert wird. Das Tumorgewebe ist nur wenig vaskularisiert und ist überwiegend aus basaloiden Zellen mit eosinophilem Zytoplasma aufgebaut. In einigen Anteilen weisen rundliche Zellen mit exzentrisch

gelegentlichem Kern ein klares Zytoplasma auf. Insgesamt erscheint der Tumor gut differenziert. Vereinzelt sind in den Tumorzapfen zystische Auflockerungen oder tubuläre Strukturen zu sehen. Man trifft auf Einzelzellverhornung und Hornperlen. Die größeren Tumorzapfen zeigen ausgeprägte zentrale Nekrosen. Zur Tiefe hin wird jedoch angrenzendes Muskelgewebe infiltriert. Die Mitoserate ist hoch, die Kernteilungsfiguren sind jedoch überwiegend regelrecht. Entsprechend ist der Anteil Mib-1 (Ki-67) positiver Zellen erhöht. Auf einigen Schnitten sind Anteile der Tränendrüse zu sehen, deren Ausführungsgänge infolge der Tumorkompression gestaut sind.

Diskussion

Das ekkrine Akrospirom ist in der Regel ein gutartiger Tumor der Schweißdrüsen, der in 10% der Fälle im Kopfbereich auftreten kann und nur sehr selten entartet. Im Durchschnitt erreicht das benigne Akrospirom einen Durchmesser von 1 cm bis zur Diagnosestellung. Das langsame Wachstum führt dazu, dass die Patienten in der Regel erst nach 1-2 Jahren ihren Arzt aufsuchen (1). Ekkrine Akrospirome können am Lid als rot-bräunlicher Knoten oder bläuliche Zyste wachsen und gelegentlich ulzerieren. Dann ist das Akrospirom klinisch leicht mit einem Keratoakanthom zu verwechseln.

In dem hier geschilderten Fall besteht eine lange Vorgeschichte über mindestens drei Jahre. Histologische Nachuntersuchungen des als Basaliom/Trichoepitheliom diagnostizierten Gewebes, das drei Jahre vor dem raschen Tumorwachstum gewonnen wurde, zeigen wie schwierig die Abgrenzung des Akrospiroms von diesen Tumoren ist. Insbesondere der Nachweis von Hornperlen und kleineren Hornseen ließen an ein Trichoepitheliom denken. Dagegen sprach jedoch das Vorhandensein von tubulären, z.T. dilatierten Strukturen in den Vorpräparaten.

Das Bild maligner Schweißdrüsentumore variiert und reicht von der lokal rezidivierenden Geschwulst bis hin zum metastasierenden, aggressiv wachsenden Tumor (2). Bei einem kleinen Primärtumor können Metastasen des malignen ekkrinen Akrospiroms zu den ersten Befunden zählen (3). Lokale Rezidive bei aggressiven Varianten können in bis zu 50% auftreten, Metastasen in 60%. Die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs innerhalb von 5 Jahren liegt bei etwa 70% (4). Obwohl im vorliegenden Fall noch keine eindeutigen Fernmetastasen nachgewiesen wurden, spricht das lokal infiltrative Wachstum für eine maligne Variante des ekkrinen Akrospiroms. Therapeutisch wird in diesen Fällen eine vollständige chirurgische Entfernung empfohlen (2).

Literatur

1. Johnson BL, Helwig EB. Eccrine Acrospiroma. A clinicopathologic study. *Cancer* (1969) 23, 641-657.
2. Wang TY et al. Clear cell carcinomas of the skin. A clinicopathologic study of nine patients. *Cancer* (1994) 73, 1631-1643.
3. Gortler I et al. Metastatic malignant acrospiroma of the hand. *European Journal of Surgical Oncology* (2001) 27, 431-435.
4. Wilson KM et al. Sweat gland carcinoma of the hand (malignant acrospiroma). *Journal of Hand Surgery* (1989) 14, 531-535.



**XXXI Jahrestagung des deutschsprachigen Ophthalmopathologen in Erlangen
Zu Ehren von Prof. Dr. Dr. h. c. mult. G.O.H. NAUMANN**

Dr Pierre-Yves ROBERT
Service d'ophtalmologie
Laboratoire d'anatomo-pathologie
CHU DUPUYTREN
2 av Martin Luther King
87042 LIMOGES Cedex
France

FIBROSARCOM DES AUGENLIDES

Klinischer Befund :

Herr D., 72 Jahre, befindet sich, wegen eines seit 6 Monaten bestehenden Innenwinkeltumors des rechten Augenlides, in Betreuung der ophthalmologischen Abteilung.

Die Untersuchung ergab einen Tumor der Länge 3 cm, der Breite 2 cm. Er entwickelt sich vorwiegend vom unteren Augenlid, bedeckt den Augapfel partiell ständig und ist sehr entzündlich.

Das CT ergab eine nach hinten begrenzte Ausdehnung. Der Tumor überschreitet den Orbitaseptum nicht. Der Tumor wurde vollständig extrahiert, er wurde sofort ins Labor geschickt, und der Operationsherd für eine Rekonstruktion in 2 Schritten offen gelassen. Die Analyse der Läsion zeigt keine Infiltration der Schnittgrenzen. Die Rekonstruktion kann fünf Tage später durch geführt werden. Unter Berücksichtigung des bedeutenden Substanzverlustes wird entschieden eine Rekonstruktion mit einem *Köllner-flap* durchzuführen. Der, dem Oberlid entnommene *flap* besteht aus Tarsus und Konjunktiva. Er ist in den Substanzverlust des Unterlides eingelassen, wo er einen Monat verbleibt. Der Patient hat also das Auge für einen Monat mit dem *flap* bedeckt. Am Ende eines Monats wird der *flap* sektioniert, der Augapfel enthüllt und der Lidrand rekonstruiert. Der patient wurde 2 Monate nach Narbenbildung mit einer Strahlentherapie (60 Gy) des Tumorgebietes behandelt. Die Operationsfolgen sind diskret, der Patient war bei Wiedervorstellung 6 Monate später rezidivfrei.

Makroskopischer Befund:

Die Messung des Tumors ergab eine Breite von 1.7 cm, eine Länge von 1.3 cm.

Mikroskopischer Befund :

Es wird sichtbar, dass der Tumor aus fusiformen, in Reihen organisierten Tumorzellen besteht. Die Reihen kreuzen sich im rechten Winkel und scheinen gut organisiert zu sein. Sie sind von konjunktivalen Gewebe umgeben. Es gibt zahlreiche Mitosen. Der Tumor umschließt zahlreiche Überreste von untergegangenen striatischem Muskelgewebe, das wahrscheinlich Fragmenten des Orbikularis Muskels oder des musculus oculomotorius entspricht, die durch den Tumor zerstört wurden. Der Tumor ist von vielen Blutgefäßen durchzogen, stellenweise sind zahlreiche multinucleide Riesenzellen zu beobachten. Der mikroskopische Befund lässt ein Leiomyosarkom vermuten.

Immunhistochemie :

Wir haben alle muskulären Marker untersucht: Actin, Myogenin, Desmin. Alle angewandten zeigten eine starke Markierung auf den glatten Muskelzellen der Blutgefäße. Der Tumor selbst zeigt keine Markierung. EMA, PS100, CD 34, HHF 35, waren auch negativ.

Diagnose :

Die Diagnose eines Leiomyosarkoms konnte, trotz eines mikroskopisch ähnelnden Aspekts nicht festgehalten werden. Die Diagnose ist die eines fusiformzellulären Sarkoms. Genauer, die beiden wahrscheinlichsten Diagnosen sind ein Fibrosarkom oder ein malignes Histiozytofibrom.

Diskussion :

Die mesenchymatösen Tumoren sind ein Komplex von Tumoren beschrieben durch die gleiche mesenchymatöse Zellfamilie. Die Tumorzellen verbleiben in unterschiedlichen Reifungsstadien, was eine Differenzierung erlaubt. So definiert man Fibrosarkome, Liposarkome, Osteosarkome, Chondrosarkome, Rhabdomyosarkome, Leiomyosarkome. Das maligne Histiozytofibrom ist ein anders klassiger, viel seltenerer, zellen des monocytären-makrophagischen Systems zusammenschließender Tumor. Die Prognose dieser Tumore, ist generell sehr schlecht und hängt größtenteils vom histologischen Typ ab. In einigen Tumoren gibt es eine Coexistenz von unterschiedliche histologische Typen innerhalb des gleichen Tumors. Die mesenchymatösen Tumoren sind generell sehr entzündlich und von einer schnellen Entwicklung, differentialdiagnostisch können Sie eine Orbitaentzündung oder eine Zellulitis ergeben.

Die Struktur erlaubt eine diagnostische Orientierung, aber die genaue Typisierung ist von der Immunhistochemie durch Markersuche der muskulären, knöchernen oder histiocytären Differenzierung abhängig. Im vorliegenden Fall erlaubte die Immunhistochemie trotz ähnlicher Struktur den Ausschluss eines Leiomyosarkoms.

Die Diagnostik mesenchymatöser Tumoren ist immer schwierig und kontrovers.

Literatur :

Rootman J, Lapointe JS. Mesenchymatous tumors. In Rootman J, diseases of the orbit. Lippincott, Philadelphia, 1988:334-383.



XXXI. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen in Erlangen

Patient LW, geb. 1. 3. 1998
Histologie 618/02

Dr. T. Dintelmann
Augenklinik der Julius-Maximilians-
Universität Würzburg
97080 Würzburg

Pilomatrixom

Anamnese, klinischer Befund und Verlauf

Ein 4-jähriges Mädchen stellte sich mit einer seit dem ersten Lebensjahr aufgefallenen Schwellung der linken Schläfenregion, die sich im letzten Jahr vergrößert habe, im November 2002 erstmalig bei uns vor. Die sonstige Augen- und Allgemeinanamnese war unauffällig. Die Untersuchung ergab einen prall elastischen verschieblichen Tumor mit höckriger Oberfläche temporal der linken Augenbraue. Übrige vordere und hintere Augenabschnitte sowie das rechte Auge waren bei einem Visus von 1,0 bds. regelrecht.

Die Verdachtsdiagnose lautete Dermoid, sodass eine vordere transkutane Orbitotomie zur Tumorexzision vorgenommen wurde. Die Patientin ist seitdem rezidiv- und beschwerdefrei.

Pathologisch-anatomische Begutachtung

Makroskopischer Befund

Es zeigt sich ein 12 x 7,5 x 6 mm großer derber gut abgrenzbarer Tumor mit heller Schnittfläche.

Histopathologischer Befund

Histologisch erkennt man einen lobulär aufgebauten Tumor. Die Lobuli bestehen im Randbereich aus wenigen uniformen basophilen Zellen mit rundem Zellkern und spärlichem Zytoplasma. Im Zentrum der Lobuli finden sich nach einer schmalen Übergangszone zahlreiche eosinophile Zellen mit fehlendem Zellkern (Schattenzellen). Die bindegewebigen interlobulären Septen weisen eine geringe Vaskularisation auf. Verkalkungen und mehrkernige Riesenzellen finden sich nicht. Der Tumor ist von einer bindegewebigen Pseudokapsel umgeben.

Diagnose: Pilomatrixom

Kommentar

1880 beschrieben Malherbe und Chenantois diese gutartige Neubildung der Haut, die sie Epithelioma calcificans nannten. Forbis und Helwig (1961) prägten den Begriff Pilomatrixom (Pilomatrikom) in Hinblick auf den histogenetischen Ursprung von den Haarmatrixzellen.

Pilomatrixome sind mit 1% aller benignen Lidtumoren nicht selten, werden aber wegen ihres variablen Erscheinungsbildes klinisch kaum diagnostiziert (Fehldiagnoserate bis zu 80%). Die häufigsten Fehldiagnosen sind Epidermoid, Dermoid- oder Talgretentionszyste, sowie Hämangiom.

Das Manifestationsalter liegt in 50-70% vor dem 20. Lebensjahr. Häufigste Lokalisationen des meist solitären, derben prall-elastischen, hautfarbenen bis rötlich-bläulichen Tumors sind Hals, Arme und Gesicht, in 10-30% sind Oberlid und Braue betroffen.

Die Lage ist typischerweise subkutan, die Epidermis ist intakt. Histologisch findet man Lobuli bestehend aus zwei verschiedenen Zellsorten: basophile Zellen und Schattenzellen. Die basophilen Zellen liegen im Randbereich der Lobuli und ähneln den Basalzellen des Epithels. Auffällig ist ein schmaler Zytoplasmasaum, dicht zusammen liegende hyperchromatische Kerne mit Mitosen und unscharfe Zellgrenzen.

Die Schattenzellen liegen im Zentrum der Läsion und haben ein gut abgrenzbares Zytoplasma mit nukleinsäurearmen Kernen (Kernschatten). Sie entstehen aus basophilen Zellen durch „Verdämmern“, hier wird Apoptose als Hauptentstehungsmechanismus angesehen. Zwischen den beiden Zelltypen liegt die in ihrer Breite variable Übergangszone, in der sich Zellen mit graduellern Kernverlust finden. Der Übergang kann graduell oder abrupt erscheinen. Bei langbestehenden Läsionen verschmälert sich die basophile Zone zugunsten der Schattenzellen.

In 70-95% sind Kalzifikationen, in 10% Verknöcherungen im Bereich der Übergangszone sichtbar. Sekundär können stromale Fremdkörperriesenzellen im Rahmen einer chronisch-granulomatösen Entzündung auftreten.

Die genaue Tumorgenese ist unbekannt, jedoch wurden in 75% aktivierende Mutationen im β -Catherin-Gen gefunden, einem Gen, das sowohl in der interzellulären Adhäsion wie auch in Transkriptionsregulation eine Rolle spielt.

In 3,5% aller Fälle treten Pilomatrixome multipel auf, hier besteht nicht selten eine Assoziation mit einer myotonen Dystrophie, Sarkoidose oder Gardner- Syndrom. Rezidive finden sich in 2-3%.

Abgegrenzt werden muss das in etwa 70 Fallberichten beschriebene Pilomatrixkarzinom. Hier hilft nur das morphologische Erscheinungsbild weiter (Kernpolymorphismus, häufige und atypische Mitosen, zentrale Nekrosen, Ulzeration und Infiltration), immunhistochemische Untersuchungen zur Differenzierung blieben bisher erfolglos.

Literatur

- Farrier S, Morgan M. bcl-2 expression in pilomatricoma. *Am J Dermatopathol* 1997 19(3):254-7
- Hardison D, Linares D, Cuevas-Santos J, Contreras F. Pilomatrix carcinoma. *Am J Dermatopathol* 2001 23:394-401
- Julian C, Bowers PW. A clinical review of 209 pilomatricomas. *J Am Acad Dermatol* 1998 39:191
- Kaddu S, Soyer HP, Cerroni L, Salmhofer W., Hödl S. Clinical and histopathologic spectrum of Pilomatricomas in adults. *Int J Dermatol* 1994 33(10):705-8
- Malherbe A, Chenantois J. Note sur l'epitheliome calcifié des glandes sebacées. *Prog Med* 1880 8:826
- Seitz B, Holbach LM, Naumann GOH. Pilomatrixome der Lider- klinische Differentialdiagnose und Verlauf. *Ophthalmologie* 1993 90:746-9
- Tsuji H, Ishida-Yamamoto A, Takahashi H, Iizuka H. Nuclear localization of β -Catherin in the hair matrix cells and differentiated keratinocytes. *J Derm Sci* 2001 72:170-7
- Wang J, Cobb CJ, Martin SE, Venegas R, Wu N, Greaves TS. Pilomatrixoma: clinicopathologic study of 51 cases with emphasis on cytologic features. *Diagn Cytopathol* 2002 27(3):167-72
- Watanabe S, Wagatsuma K, Takahashi H. Immunohistochemical localization of cytokeratins and involucrin in calcifying epithelioma: comparative studies with normal skin. *Br J Dermatol* 1994 131(4):506-13.



Merkel-Zell-Karzinom des Lides

H. Schäfer

(Institut für Pathologie)

Patient: S.G. geb.: 21.2.1922 Histologie-Nr. 21639 Schnitte: Tumor vom linken Oberlid

Fallbericht:

Erstvorstellung in der dermatologischen Klinik im Alter von 81 Jahren wegen eines flachen Tumors am rechten Oberlid. Nach Biopsie: Weiterleitung in die Augenklinik zur Lid-erhaltenden Therapie.

Anamnese und allgemeiner Untersuchungsbefund: Tumorwachstum über einen Zeitraum von wenigen Monaten. Hysterektomie im Jahr zuvor. Hepatitis A vor 40 Jahren. Sonst gesunde, rüstige Dame ohne weitere systemische Erkrankungen. Keine tastbaren Lymphknoten.

Klinischer Befund: Visus cc OD 1,0, OS 0,8. Re Oberlid: flache, unauffällige Narbe. Conjunctiva und intraokularer Befund unauffällig. Am linken Oberlid „entzündlicher“ Tumor des Lidrandes. Hier nach eigenen Angaben Behandlung eines „Hagelkorns“.

Klinischer Verlauf: Nachexcision der Narbe am rechten Oberlid in örtlicher Betäubung. Im Narbengewebe des rechten Oberlides finden sich noch Anteile des Merkel-Zell-Karzinom, der Tumor ist im Gesunden excidiert. In gleicher Sitzung wird der Befund der Gegenseite biopsiert. Das wenige Material zeigt nur entzündliche Veränderungen, keine Malignität.

Nach geringfügiger Besserung entwickelt sich aus dem Tumor des linken Oberlides in den folgenden 6 Wochen ein ausgedehnter Tumor des gesamten Oberlides. Die Patientin stellt sich 8 Wochen später erneut in der Klinik vor. Das gesamte Oberlid ist nun von einem entzündlich imponierenden Tumor infiltriert. Bei klinisch eindeutigem Verdacht auf eine Metastase des Merkel-Zell-Karzinoms erfolgt die Lidresektion, bei der das gesamte Oberlid geopfert werden muss. Die Rekonstruktion erfolgt mit einem Unterlid-Brückenlappen nach Cutler-Beard. Der Lappenstiel wird nach unkomplizierter Einheilung nach 10 Wochen durchtrennt. Eine Nachkorrektur wegen Unterlid-Entropion wird 4 Wochen später durchgeführt.

Eine Sonographie der Halslymphknoten ist unauffällig. Zum weiteren Staging wird ein Octreotid-Scan veranlasst, dessen Ergebnis zum Zeitpunkt der Manuskripterstellung noch nicht vorliegt.

Histopathologischer Befund:

Schnitt für DOP-Sammlung vom linken Oberlid: HE

Lidhaut intakt, jedoch vorgewölbt durch zellreichen soliden, randlich uncharf begrenzten Tumor. Tumorzellen mittelgroß mit schmalem undeutlichem blassem, teils feingranuliertem Zytoplasmasaum. PAS-Färbung negativ. Zellkerne relativ groß, rund, mit deutlicher Kernmembran und lockerem Zentrum. Nur kleine Nukleolen. Deutliche Kernatypien. Erheblich vermehrte teils atypische Mitosen. Apoptosefiguren. Nur wenige kleinherdige Nekrosen. Ortständige Gewebsstrukturen durch Tumordinfiltrat auseinandergedrängt, wenig destruiert. Geringe überwiegend rundzellige entzündliche Begleitreaktion.

Immunhistochemische Befunde: Die Tumorzellen zeigten folgendes Reaktionsmuster:

- | | |
|---|--|
| • Zytokeratin 20 (CK20): teils ringförmig, überwiegend punktförmig paranukleär ++ | • Thyroid Transcription Factor (TTF-1): - |
| • Panzytokeratin (KL1, AE1/AE3): schwächer, punktförmig + | • Tyrosinhydroxylase: - |
| • Zytokeratin 7 (CK7): - | • Bombesin: - |
| • Neurofilamente: punktförmig + | • Calcitonin: - |
| • Vimentin: - | • Calcitonin-Gen-related Peptide (CGRP): - |
| • Synaptophysin: ++ ; NSE: + ; CD56 (NCAM): + | • Vasointestinales Peptid: - |
| • Chromogranin A: + | • Proliferationsmarker (MIB-1): ca. 50% |
| • MIC2 (CD99): - | • CD117 = c-kit = Stammzellfaktor-Rezeptor: ++ |
| • S100: - | • Somatostatin-Rezeptor (SSTR) 2A: + |

In-situ-Hybridisierung (ISH): Normale Anzahl der Chromosomen 1, 6 und 11 (Typisch: Trisomie 6 oder 11)

Histopathologische Diagnose: Merkel-Zell-Karzinom

Chirurgische Notiz: Der Brückenlappen nach Cutler-Beard zur Rekonstruktion des linken Oberlides wurde gewählt, weil zum Totalersatz des Lides mit Tarsomarginaltransplantaten nach dem Eingriff am rechten Oberlid nur noch zwei Lider zur Verfügung standen. Der Erhalt von ausreichend Muskulatur des Levator palpebrae erbrachte einen Rest an Motilität; am Unterlid kam es zu der bei diesem Verfahren bekannten Fehlstellung. Hier wird wahrscheinlich ein weiterer rekonstruktiver Eingriff notwendig sein.

Diskussion:

Das Merkel-Zell-Karzinom (=neuroendokrines Karzinom der Haut) leitet sich von den 1875 von Merkel beschriebenen, zum APUD-System gehörenden Merkel-Zellen in der Basalzellschicht der Epidermis ab. Diese stehen mit kleinen afferenten Nerven in Kontakt und dienen als Tast- und Druck-Rezeptoren. Transformierte Stammzellen nehmen in dem Tumor offensichtlich eine neuroendokrine Differenzierungsrichtung mit dem im vorliegenden Fall sehr typischen rundkernigen Zellbild und charakteristischen immunhistochemischen Markerspektrum (CK20+, Synaptophysin und andere neurale Marker +; MIC2-). Die punktförmige paranukleäre Intermediärfilament-Anfärbung entspricht elektronenmikroskopisch charakteristischen paranukleären globulären Intermediärfilament-Aggregaten². Der elektronenmikroskopisch und in der Chromogranin-Färbung erkennbare relativ spärliche Sekretgranulumbesatz der Tumorzellen induziert die Frage nach dem Sekretprodukt der Tumorzellen. Die von uns untersuchten, in der Literatur in Merkelzellen beschriebenen Sekretprodukte (VIP, Calcitonin, CGRP, Bombesin) [4] waren im vorliegenden Fall negativ. Das ebenfalls beschriebene Metenkephalin wurde hier nicht untersucht. Die Frage nach dem Sekretprodukt muss im vorliegenden Fall also offen bleiben. 3 histologische Subtypen des Merkel-Zell-Karzinoms werden unterschieden: der intermediäre, der trabekuläre und der kleinzellige Subtyp. Der vorliegende Tumor entspricht dem intermediären Subtyp. Vom rundzelligen Tumoraspekt her differentialdiagnostisch abzugrenzen sind u.a.: die Metastase eines kleinzelligen Bronchialcarcinomes (TTF1+; CK20-; CK7+), andere neuroendokrine Carcinome (CK20-; CK7+); Metastase eines Neuroblastoms (jugendliches Alter; Tyrosinhydroxylase +); PNET (MIC2+; Vimentin+; Glykogen+); malignes Lymphom (Lymphom-Marker+); malignes Melanom (S100+; HMB-45+; Vimentin+; Zytokeratine-); niedrig differenziertes Plattenepithelcarcinom (CK20-; höhermolekulare Zytokeratine+). Zur Differentialdiagnose herangezogen werden kann auch der beim Merkel-Zell-Karzinom beschriebene Nachweis einer Trisomie 6 (in 47% der Fälle) [5], einer Trisomie 11 oder von Anomalien des Chromosoms 1. Die am vorliegenden Fall durchgeführte in-situ-Hybridisierung ergab allerdings keinen Hinweis auf eine numerische Anomalie dieser Chromosomen.

Die im vorliegenden Merkel-Zell-Karzinom vorhandene kräftige Expression von CD117 (c-kit = Stammzellfaktor-Rezeptor) ermöglicht prinzipiell - analog zum gastrointestinalen Stromatumor - einen Therapieansatz über eine medikamentöse Rezeptorhemmung. Die schwache Expression auch des Somatostatin-Rezeptors 2A durch die Tumorzellen eröffnet außerdem einen Ansatz für eine verfügbare, diesen Rezeptor blockierende Therapie. Merkel-Zell-Karzinome kommen bevorzugt im höheren Lebensalter (mittleres Lebensalter 65-70 Jahre) vor mit den häufigsten Lokalisationen am Kopf (besonders Gesicht), Nacken und den Extremitäten (z.B. Schulterregion). Sonnenexposition fördert die Entstehung [3]. In ca. 10% der Fälle betrifft der Tumor Augenlider (besonders Oberlid), Orbita oder Augenbulbus. Merkel-Zell-Karzinome bilden ca. 2,9% der primären malignen Tumoren der Augenlider (außer Basaliomen und Plattenepithelcarcinomen). Sie wachsen sehr schnell. Bei ca. 2/3 der Merkel-Zell-Karzinome des Lides und der Periorbitalregion bestehen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Lymphknotenmetastasen [2]. Bevorzugte hämatogene Metastasenorte (meist innerhalb von 2 Jahren) sind Hirn, Knochen, Gehirn, Leber, Lunge. Die 5-Jahres-Überlebensrate des Merkel-Zell-Karzinoms ist relativ schlecht (25-77%). Eine aggressive Therapie (z.B. weite Exzision unter Schnellschnittkontrolle, rechtzeitige Untersuchung der regionären Lymphknoten, intensive Überwachung) kann die Prognose jedoch bessern.

Ein mit dem primär subepithelialen Wachstum des Merkelzell-Karzinoms zusammenhängendes Problem ist die frühzeitige Erkennung. Leider ist auch die im vorliegenden Fall aufgetretene initiale Fehldiagnose der Läsion an der Gegenseite nicht untypisch. Im Gegensatz zu anderen malignen Tumoren bleiben die Zilien erhalten, was zur Fehldiagnose eines benignen Tumors führen kann. (Zitat aus Rohrbach/Lieb: „Klinisches Bild und Anamnese erlauben die Verdachtsdiagnose, wenn nur an das Merkel-Zell-Karzinom gedacht wird.“ [1])

Literatur zum Thema:

1. Rohrbach, Lieb: Tumoren des Auges und seiner Adnexe, Schattauer Verlag 1998
2. Colombo F, Holbach LM, Jünemann GM, Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GOH: Merkel cell carcinoma: Clinicopathologic correlation, management, and follow-up in five patients. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2000;16(6): 453-458
3. Schmack I: XXX. Jahrestagung der DOP 2002
4. Kerl H, Garbe C, Cerroni L, Wolff HH: Histopathologie der Haut. Springer Verlag 2003
5. Gancberg D et al: Trisomy 6 in Merkel cell carcinoma: a recurrent chromosome aberration. *Histopathology* 2000; 37(7):445-451

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:

XXXI. DOP Erlangen 2003

Nr. 5 OBERLIDTUMOR

I. Stempel

Fallgeschichte:

Ein 24-jähriger Malergeselle klagte seit ca. 1 Jahr über einen schmerzhaften derben Knoten am linken nasalen Oberlid nahe der Orbitakante. Anamnestisch waren schon verschiedene Knoten an verschiedenen Körperteilen, der größte 25 x 14 x 7 cm am Oberschenkel, entfernt worden. Histologisch handelte es sich jeweils um Lipome. Sonst ist der junge Mann gesund. Ein Unfallgeschehen (z.B. Stichverletzung) war ihm retrospektiv nicht erinnerlich, Reisen in exotische Länder wurden verneint.

Der Tumor wurde ambulant operativ teilentfernt, nach Vorliegen des histologischen Befundes nachoperiert.

Makroskopischer Befund:

9 x 5 mm großes gräulich-bräunliches Gewebstück mit unregelmäßiger Oberfläche und von harter Konsistenz.

Mikroskopischer Befund:

Klassisches Fremdkörpergranulom mit Riesenzellen, Epitheloidzellen, Lymphozyten und Leukozyten um eigentümliches Fremdkörpermaterial.

Per Amtshilfe erbaten wir vom Botanikern und Zoologen eine Stellungnahme zum Fremdkörpermaterial ob pflanzlichen oder tierischen Ursprungs. Man konnte uns aber bedauerlicherweise nicht weiterhelfen.....

Erst jetzt hat ein Biologe am pathologischen Institut der Universität Marburg den Fremdkörper erkannt. Der konzentrische Aufbau des pflanzlichen Materials zeigt eindeutig, dass es sich um Teile von Monokotyledonen (Kakteen, Stechpalme et al.) handelt.

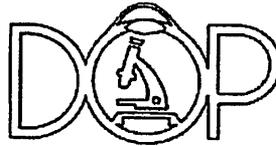
Diagnose: Monokotyledonengranulom.

XXXI. Jahrestagung der Vereinigung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen

19./20. September 2003 in Erlangen zu Ehren von Herrn Prof.Dr.Dr.h.c.mult.G.O.H. Naumann

(6) Morbus Bowen des Augenlides

Susanne Pitz



Univ.-Augenklinik Mainz
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz

pitz@augen.klinik.uni-mainz.de

Ophthamo-Pathologie-Nr. 10989/03
Anlage: 2 Dias

Kasuistik

Eine 68 jährige Patientin wurde bei histologisch gesicherter aktinischer Keratose des linken Unterlides seit 3 Jahren auswärts mehrfacher Laserbehandlung unterzogen. Ebenfalls vor 3 Jahren war ein Melanom im Kinnbereich in sano exzidiert worden. Der klinische Befund (Dia 1) zeigte eine umschriebene Rötung mit Verkrustung im Lidkantenbereich ohne Wimpernverlust sowie eine Rötung an der korrespondierenden Konjunktiva tarsi. Die hinzugezogene Dermatologin veranlasste eine Biopsie, die die Diagnose einer intraepithelialen Neoplasie/M. Bowen erbrachte. Daraufhin wurde uns die Patienten zur vollständigen Exzision zugewiesen.

Ophthalmopathologischer Befund

Das verhornende Plattenepithel der Lidhaut zeigt über die gesamte Epithelbreite schwere Atypien und einen Verlust der orthograden Epithelausreifung. Es imponieren neben Pyknosen deutliche Kernpymorphismen und multiple Nukleoli sowie Mitosen (Dia 2).

Diagnose: M. Bowen des Unterlides

Kommentar

Die intraepitheliale Neoplasie/M. Bowen ist nach der aktinischen Keratose die zweithäufigste Präkanzerose des Lides. In etwa 3-5% geht er in ein Plattenepithel-Karzinom über.^{1,2,3}

Obwohl in 40% der Fälle von M. Bowen andere Präkanzerosen oder maligne Hauttumoren bestehen,² scheint in diesem Fall bemerkenswert, dass beide Läsionen am selben Ort auftraten. Deshalb wäre zu diskutieren, ob der M. Bowen als reaktive Veränderung auf die vorangegangene Laserbehandlung der aktinischen Keratose anzusehen ist. Bisher in der Literatur beschrieben sind derartige Übergänge nicht.

Ob das Vorliegen eines M. Bowen tatsächlich einen „Vorhersagewert“ für das Auftreten weiterer maligner Erkrankungen hat,² wird durch die neuere Literatur kritisch in Frage gestellt.³

Literatur

1. Reifler DM, Hornblase A: Squamous cell carcinoma of the eyelid. Survey of Ophthalmology (1986) 30:349-365.
2. Font RL: Tumors of the eyelids and lacrimal drainage system. In: Spencer W. H., Ophthalmic Pathology, 4. Ausgabe W. B. Saunders, Philadelphia (1990) 2226-2332.
3. Scott KR, Kronish JW: Premalignant Lesions and squamous cell carcinoma. In: Albert & Jakobiec, Principles and Practice of Ophthalmology, 2. Ausgabe W. B. Saunders, Philadelphia(2000), 3369-3381.



XXXI. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen in Erlangen

Patient GM, geb. 25.07.1932
Histologie 209/02

Dr. R. Guthoff
Augenklinik der Julius-
Maximilians-Universität Würzburg
97080 Würzburg

Beidseitiger Lidtumor

Anamnese

Der Patient wurde aus der dermatologischen Hautklinik zur Mitbeurteilung von Lidtumoren zu uns überwiesen.

Anamnestisch bestanden seit 1999 multiple Hautläsionen im Bereich der Unterarme, des Rumpfes und des Halses. In auswärtigen Hautkliniken wurden Probeexzisionen durchgeführt. Von therapeutischen Maßnahmen wurde abgesehen. Seit 2001 zeigten sich an Größe zunehmende Papeln beider Unterlider und des rechten Oberlides, sowie im Bereich des Nasenschleimhaut. Es bestanden keine Hinweise auf Schleimhautbeteiligung und anamnestisch keine Polyurie oder Polydipsie. Eine Fettstoffwechselstörung war ausgeschlossen worden.

Klinischer Befund und Verlauf

Die Untersuchung zeigte an den mittleren bis lateralen Unterlidern multiple, derbe, elastische, rundliche, rötliche Tumoren. Übrige vordere Augenabschnitte, Fundus sowie Visus und Tensio waren beidseits altersentsprechend regelrecht. Aufgrund des zunehmenden Leidensdruckes resezierten wir im Mai 2002 die größten störenden Tumoren. Die plastische Rekonstruktion erfolgte mittels freiem Hauttransplantat von retroaurikulär.

Im Verlauf des Nachbeobachtungszeitraums von 14 Monate kam es zu keinem Rezidiv oder Größenzunahme der verbliebenen Läsionen. Der Patient war beschwerdefrei, so dass von einer operativen Entfernung der noch bestehenden Papeln abgesehen wurde.

Histopathologischer Befund

Mehrschichtiges verhornendes Plattenepithel zeigt sich an der Tumoroberfläche. Subepithelial finden sich Infiltrate aus überwiegend mononukleären Histiozyten mit spindelförmigen oder sternförmig-zipfligen Zytoplasma-Ausläufern oder Schaumzellen. Eingestreut sind vereinzelt mehrkernige Riesenzellen vom Touton-Typ. Weiterhin erkennt man Areale mit Lymphozyten sowie einzelnen eosinophilen Granulozyten.

Immunhistochemie

CD68, Lysozym, Faktor XIIIa werden exprimiert, S100 wird gering exprimiert, CD1 ist negativ.

Diagnose: Xanthoma disseminatum

Kommentar

Xanthoma disseminatum (XD) ist eine seltene chronisch-benigne Non-Langerhans-Zell-Histiozytose (NLZH) der Haut- und Schleimhäute mit typischem klinischen Bild bezüglich der Verteilung und Lokalisation der Läsionen. XD wurde erstmalig 1938 als eigene Entität von Montgomery und Osterberg beschrieben. Das Erstmanifestationsalter liegt meist um das 40. Lebensjahr. Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Die kutanen Knoten von XD sind orange-bräunlich, treten anfangs isoliert auf und können im Verlauf von Monaten bis Jahren konfluieren. Die Verteilung der Läsionen auf der Haut ist symmetrisch und betrifft nach abnehmender Häufigkeit Achseln, Lider, Leiste, Nacken, Stamm und übriges Gesicht, wo die Papeln neben der Analregion besonders prominent wachsen können. Auch Mundschleimhaut oder Bindehaut können betroffen sein. Der Befall des oberen Atemtraktes kann eine Tracheostomie erfordern. Ein milder Diabetes insipidus bei Infiltration der Hypophyse tritt in 40% auf, ist oft Erstsymptom und mit Schleimhautbefall assoziiert.

Eine Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie oder Xanthomatosis besteht typischerweise nicht. Die häufigste der 3 klinischen Verlaufsformen ist die persistierende Form mit meist lebenslang diskreten mukokutanen Läsionen. Der Hautbefall kann gelegentlich ästhetisch entstellen und Schleimhautbeteiligung zu schweren Komplikationen führen.

Bei der sehr seltenen selbstlimitierenden Form kommt es nach Jahren zur Spontanheilung. Die dritte, ebenfalls sehr rare progrediente Form zeigt systemische Manifestation einschließlich ZNS-Befall.

Histologisch zeigt XD im Frühstadium sternförmig ausgezipfelte Histiozyten, später zahlreiche Schaumzellen. Lipidvakuolen, Phagosomen und Cholesterolkristalle können zu finden sein.

Birbeckgranula sind im Gegensatz zur Langerhans-Zell-Histiozytose im Zytoplasma sind ultrastrukturell nicht nachzuweisen.

Immunhistochemisch werden FXIIIa, HAM56, Ki-M1p und CD68 exprimiert und es findet sich keine Reaktion gegen CD1a, SM Aktin und S100.

Elektronenmikroskopisch erkennt man dichte myeloide Körperchen, im Spätstadium Fetttropfchen.

XD ist von verwandten Nicht-Langerhans-Zell-Histiozytosen, dem papulösen und dem progressiv nodulärem Histiozytom, durch die charakteristische Klinik zu unterscheiden. Bei Vorherrschen von Schaumzellen müssen Stoffwechselstörungen ausgeschlossen werden. Von Langerhans-Zell-Histiozytosen unterscheidet es sich durch negatives S100, CD1a und fehlende Birbeck-Granula.

Die Therapie von XD ist oft unbefriedigend. Kutane Läsionen wurden durch chirurgisch, mittels CO₂-Laser oder Elektrokoagulation entfernt. Zur Rezidivprophylaxe wurden orale Kortikosteroide eingesetzt, die aber keinen Effekt auf Progredienz von Haut- oder Schleimhautläsionen zeigten. Schleimhautbefall kann durch Cyclophosphamid kontrolliert werden. Bei ZNS-Befall wurde Radiotherapie angewandt.

Literatur

- Altman J, Winkelmann RK (1962) Xanthoma disseminatum. Arch Dermatol 86:582-596
- Burgdorf WH, Zelger B (1998) Non-Langerhans-cell histiocytosis. Hautarzt 49(7):600-13
- Caputo R, Veraldi S, Grimalt R, Gianotti R, Tosti A, Varotti C, de Kaminsky AR (1995) The various clinical patterns of xanthoma disseminatum. Considerations on seven cases and review of the literature. Dermatology 190(1):19-24
- Carpo BG, Grevelink SV, Brady S, Gellis S, Grevelink JM (1999) Treatment of cutaneous lesions of xanthoma disseminatum with a CO₂ laser. Dermatol Surg 25(10):751-4
- Hammond RR, Mackenzie IR (1995) Xanthoma disseminatum with massive intracranial involvement. Clin Neuropathol 14(6):314-21
- Liebman SD, Crocker AC, Geiser CF (1966) Corneal xanthomas in childhood. Arch Ophthalmol 76(2):221-9
- Winkelmann RK (1981) Cutaneous syndromes of non-X histiocytosis. A review of the macrophage-histiocyte diseases of the skin. Arch Dermatol 117(10):667-72

Policlinique d'Ophtalmologie
Hôpital Cantonal Universitaire
Direktor: Prof. Dr. med. A.B. Safran
22 rue Alcide Jentzer
CH-1211 Genf 14

XXXI. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmo-Pathologen (Erlangen, 19.-20.9.2003)

Ph. de Gottrau, S. Taylor, C. Brozou, E. Baglivo

Patient A.F. geb. 1931
1 Schnitt, 1 Dia

Primäre okuläre Amyloidose (8)

Vorgeschichte

Seit fast einem Jahr beklagte sich ein 69-jähriger gesunder Patient über rezidivierende schmerzlose subconjunktivale Blutungen am rechten Auge. Die erste ophtalmologische Untersuchung war unauffällig ausser der Ablagerung eines gelblichen Materials unter der Bindehaut. Ohne klinische Verbesserung wurde eine Bindehaut Biopsie durchgeführt. Die histologische Diagnose war eine Amyloidose der Bindehaut. Systemische Untersuchungen haben keine anderen Krankheiten wie Schilddrüsenpathologie, Leberpathologie, Lymphom oder Myelom ergeben. Die familiäre Anamnese war ebenfalls negativ. In den nächsten Jahren entwickelt der Patient langsam eine Rubeosis iridis mit sekundärem Kammerwinkelblock und absoluter Glaukome. Wegen Schmerzen, Amaurose und unesthetischem Aussehen wurde das Auge enukleiert.

Makroskopischer Befund

Rechtes Auge mit den Messungen 23X23x24 mm. Um das Auge, hinten der Aequator, dicke Ablagerungen eines granulomatösen Materials. Horizontale Eröffnung. Starke Verdickung der Lederhaut und der Aderhaut. Aphakie.

Histopathologische Befunde

Der ganze Bulbus, insbesondere die Lederhaut, die Aderhaut und der Ziliarkörper zeigten dichte und ausgeprägte Ablagerungen eines amorphen eosinophilen Materials. Die Aderhaut zeigte ebenfalls mehrere breite Blutungen. Dieses Material war positiv mit Kongorot-Färbung und zeigte gelb-grüne Aufhellungen mit polarisierender Mikroskopie. Diese Reaktion war nicht mehr anwesend nach der Bearbeitung der Schnitte mit KMnO₄. Das Hornhautepithel war dünner. Der Kammerwinkel ist teilweise zu und die Iris zeigt eine leichte Rubeosis iridis. Die Ganglienzellschicht ist nicht mehr voracement.

Diagnose

Primäres okuläre Amyloidose Typ AA

Diskussion

Primäre okuläre Amyloidose der Augen, insbesondere die Konjunktivale Amyloidose, ist eine seltene klinische Erkrankung die vor allem histopathologisch diagnostiziert wird.

Moormann et al. Berrichonne über 3 Fälle mit konjunktivaler Amyloidose. Alle Patienten hatten eine schmerzlose Schwellung der inferioren Fornix welche bis zur bulbären und palpebralen Konjunktiva mit gelblichen Ablagerungen sich ausbreitete. In allen Fällen wurde die Diagnose mittels histopathologischer Untersuchung und Biopsie gestellt.

In diesen Fall machte sich die Amyloidose des Auges durch eine schmerzlose sich wiederholende konjunktivale Blutung bemerkbar, welche ebenfalls mittels Biopsie diagnostiziert werden konnte. Abklärungen bezüglich systemischer Erkrankungen zeigten keinerlei Amyloidablagerungen in einem anderen Organ, und die histopathologische Untersuchung bestätigte eine lokalisierte Amyloidose des Typ AA.

Die konjunktivalen Blutungen treten wahrscheinlich aufgrund der Amyloidablagerung in den Blutgefäßwänden auf. Durch diese eben genannten Ablagerung welche eine lokalisierte schmerzlose Rötung des Auges auslösen, ist eine Erkennung der Erkrankung in seinem Frühstadium erschwert. Die gelblichen Ablagerungen welche leicht zu Blutung führen, kann man zwar diagnostizieren, ist jedoch im Anfangsstadium der Krankheit nur schwer möglich. Die lachsfarbene Färbung der Konjunktiva suggeriert differentialdiagnostisch ebenso ein Lymphom oder eine Leukämie. Da nur eine histopathologische Untersuchung Amyloidmaterial im Gewebe nachweisen kann, ist eine schlüssige Diagnose zu stellen. Steht die Diagnose einer Amyloidose fest, sollten in diesen Zusammenhang Systemerkrankungen ausgeschlossen werden.

Demzufolge sollte der Kliniker bei rezidivierenden chronischen Hyposphagmas das Vorliegen von okulärer Amyloidose ausschliessen. Ebenso sollte eine erweiterte Diagnostik im Hinblick auf mögliche Systemerkrankungen durchgeführt werden.

Literatur

1. Lee H-M, Naor J, de Angelis D, Rootman DS. Primary localised conjunctival Amyloidosis printing with recurrence of subconjunctival haemorrhage. *Am J of Ophthalmol* 129:245-247, 2000
2. Laouissi N et al. Amylose palpébro-conjonctivale primitive et isolée. *J Fr ophtalmol* 21 :152-155, 1998
3. Gorevic PD, Rodriguez MM. Ocular Amyloidosis. *Am J Ophthalmol* 117:529-532, 1994
4. Paton D, Duke JR. Primary familial amyloidosis. *Am J Ophthalmol* 6:736-747, 1966
5. Moormann CM, McDonald B. Primary (localised non-familial) conjunctival amyloidosis : three case reports. *Eye* 11 :603-606, 1997
6. Shields JA et al. Systemic amyloidosis presenting as a mass of the conjunctival semilunar fold. *Am J Ophthalmol* 130 :523-525, 2000
7. Nelson G et al. Ocular amyloidosis and secondary glaucoma. *Ophthalmology* 106 :1363-1366, 1999
8. Bene C, Cranias G. Ocular amyloidosis : clinical points learned from one case. *Ann Ophthalmol* 22 :101-102, 1990
9. O'Donnell B et al. Amyloidosis of the conjunctiva. *Aust N Z J Ophthalmol* 23 :207-212, 1995
10. Pirouzmand F et al. Primary localised bilatéral conjunctival amyloidosis and epiphora. *Orbit* 21 :139-144, 2002



Universitäts-Augenklinik Freiburg
Abteilung Allgemeine Augenheilkunde mit Poliklinik
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. T. Reinhard

DOP 2003

Lymphangitis bei Melkersson-Rosenthal Syndrom

Philip Maier, Universitäts Augenklinik Freiburg, Killianstr. 5, 79106 Freiburg

Patientin: S.B., 11.05.1964
Histologienummer: 030298

Manuskript Nr.: 9

Vorgeschichte

Die 39 jährige Patientin entwickelte erstmals 1987 während ihrer zweiten Schwangerschaft ein leichtes Ekzem am rechten Mundwinkel. Nach der Entbindung kam es zu einer anhaltenden schmerzlosen Rötung und Schwellung im Bereich beider Mundwinkel. Zwei Jahre später erfolgte eine Biopsie aus dem Bereich der Oberlippe. Es zeigte sich eine nicht nekrotisierende granulomatöse Entzündung um erweiterte Lymphgefäße, weshalb die Diagnose eines Melkersson-Rosenthal Syndroms gestellt wurde. Etwa 1 Jahr später kam es zu ähnlichen Veränderungen an beiden Lidern des linken Auges. Mehrere Therapieversuche mit systemischen Steroiden blieben erfolglos. 1997 wurde das ödematöse Gewebe um das linke Auge operativ entfernt. Histologisch zeigten sich erneut zahlreiche nicht nekrotisierende, epitheloidzellige Granulome sowie dilatierte Lymphgefäße. Mit Spezialfärbungen konnten weder Fremdkörper, noch Pilze, Bakterien, säurefeste Stäbchen oder Mycobacterium leprae nachgewiesen werden. Im gesamten Verlauf hatte die Patientin keine gastrointestinalen, dermatologischen oder rheumatologischen Beschwerden; auch hatte sie nie Probleme beim Schlucken oder Sprechen und der Zungenbefund war unauffällig. Ebenso waren sämtliche Laboruntersuchungen normal. Eine MRT-Untersuchung zeigte lediglich eine isolierte linksseitige periorbitale Schwellung. Die Patientin stellte sich erstmals im Dezember 2000 an unserer Klinik vor, weil es erneut zu einer derben Lidschwellung links gekommen war. Nach erfolgloser konservativer Therapie mit Lymphdrainagen wurde das ödematöse Gewebe im Juli 2001 im Bereich des linken Unterlides und im April 2003 im Bereich des linken Oberlides erneut chirurgisch entfernt.

Befunde

Makroskopisch:

Hautpräparat der Größe 21 x 2 x 2 mm aus dem linken Oberlid

Mikroskopisch:

Es zeigt sich ein großes, vorwiegend bindegewebiges Hautpräparat mit deutlicher Vaskularisation. Innerhalb der Dermis ist eine granulomatöse Entzündung erkennen. Die einzelnen nicht-nekrotisierenden Granulome werden von Epitheloidzellen gebildet und finden sich vorwiegend in der Nähe von Lymphgefäßen, die zum großen Teil deutlich dilatiert sind. Daneben befinden sich vereinzelt auch Granulome innerhalb der erweiterten Lymphgefäße und füllen diese nahezu vollständig aus.

Diskussion:

Das Melkersson-Rosenthal Syndrom tritt meist im Alter zwischen 20-30 Jahren auf, wobei Männer und Frauen gleich häufig betroffen sind [3]. Es scheint eine familiäre Disposition zu bestehen [4]. Zum vollständigen klinischen Bild gehört neben ödematösen Schwellungen im Gesichtsbereich und einer Fazialisparese, wie erstmals von Melkersson 1928 beschrieben [1], auch das Vorliegen einer Lingua plicata, was 1931 von Rosenthal ergänzt wurde [2]. Nicht selten jedoch -wie in diesem Fall- werden mono- bzw. oligosymptomatische Formen beobachtet [5]. Die lokalen Veränderungen im Gesicht führen typischerweise nicht zu Schmerzen oder Juckreiz, jedoch können vereinzelt migräneartige Kopfschmerzen auftreten [6]. Über die Ätiologie dieser Erkrankung ist bisher nur wenig bekannt, so wurden sowohl infektiöse Erreger (z.B. Borrelien, Herpes-Viren, Mycobakterien) als auch Autoimmunerkrankungen (z.B. M. Crohn) mit dem Melkersson-Rosenthal Syndrom in Verbindung gebracht. Differentialdiagnostisch kommen zahlreiche Erkrankungen mit ähnlichem Erscheinungsbild in Betracht. Hierzu zählen das hereditäre Angioödem, das Lymphangiom, die idiopathische Fazialisparese, die Sarkoidose oder die Urikaria. Die Behandlung des Melkersson-Rosenthal Syndroms ist schwierig, da es bisher keine generell wirksamen Maßnahmen gibt. So kommen neben der lokalen intraläsionalen [7] und der systemischen Steroidtherapie [8] auch Immunsuppressiva oder antiepileptische Wirkstoffe [9] zum Einsatz. Ebenso kommen chirurgische Maßnahmen zur Dekompression des N. facialis oder die Ausräumung des entzündeten Gewebes in Frage. Der hier geschilderte Fall zeigt das monosymptomatische Bild eines Melkersson-Rosenthal-Syndroms mit weiteren Besonderheiten. So ist die Lokalisation der Veränderungen an den Augenlidern selten und auch das Vorliegen der Granulome innerhalb der erweiterten Lymphgefäße wird nur vereinzelt beschrieben [10]. Da die Diagnose besonders in solchen Fällen vorwiegend histologisch gestellt wird, sollte man rechtzeitig eine Biopsie der entsprechenden Veränderung durchführen.

1. Melkersson, E., *Ett fall av recidivirende facialispares i samband med angioneurotisk edem*. Hygeia (Stockh.), 1928. 90: p. 737.
2. Rosenthal, C., *Klinisch Erbbiologischer beitrage zur konstitutionspathologie. Gemeinsames auftreten von facialislähmung, angioneurotischem gesichtödem und lingua plicata in arthritismus-familien*. Neurol Psychiatr., 1931. 131: p. 475-479.
3. Pisanty, S. and Y. Sharav, *The Melkersson-Rosenthal syndrome*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1969. 27(6): p. 729-33.
4. Carr, R.D., *Is the Melkersson-Rosenthal syndrome hereditary?* Arch Dermatol, 1966. 93(4): p. 426-7.
5. Worsaae, N., et al., *Melkersson-Rosenthal syndrome and cheilitis granulomatosa. A clinicopathological study of thirty-three patients with special reference to their oral lesions*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1982. 54(4): p. 404-13.
6. Scott, G.A., *Observations on Melkersson's syndrome*. Postgrad Med J, 1968. 44(512): p. 447-52.
7. Krutchkoff, D. and R. James, *Cheilitis granulomatosa. Successful treatment with combined local triamcinolone injections and surgery*. Arch Dermatol, 1978. 114(8): p. 1203-6.
8. Kesler, A., G. Vainstein, and N. Gadoth, *Melkersson-Rosenthal syndrome treated by methylprednisolone*. Neurology, 1998. 51(5): p. 1440-1.
9. Podmore, P. and D. Burrows, *Clofazimine--an effective treatment for Melkersson-Rosenthal syndrome or Miescher's cheilitis*. Clin Exp Dermatol, 1986. 11(2): p. 173-8.
10. Cockerham, K.P., et al., *Melkersson-Rosenthal syndrome: new clinicopathologic findings in 4 cases*. Arch Ophthalmol, 2000. 118(2): p. 227-32.



**XXXI. Jahrestagung
Deutschsprachiger Ophthalmopathologen
Erlangen, 2003**

**Demodex folliculorum und Demodex brevis bei chronischer
Blepharoconjunktivitis**

A. Assadoullina

Ludwig Boltzmann Institut für Retinologie und
biomikroskopische Laserchirurgie, Wien
(Vorstand: Frau Prof. Dr. S. Binder)

Demodex folliculorum und *Demodex brevis* sind zwei Spezies der Haarbalgmilbe *Demodex hominis*, welche als obligater Ektoparasit beim Menschen bekannt ist. Die größte Konzentration dieser Milbe, die sich von Talg und Zellen der Talgdrüsen und der Haarfollikeln ernährt, findet man in den talgdrüsenreichen Arealen wie Wangen, Nase und Augenlider. Obwohl diese Parasiten bei 20 – 100% von gesunden Individuen vorkommen, liegt die Morbidität nur bei maximal 2.1%. Obwohl die entscheidende Rolle vom Demodex bei der Entstehung dermatologischer Erkrankungen wie Rosacea zum größten Teil bewiesen ist, bleibt die Frage seiner Pathogenität im Rahmen einer chronischen Blepharitis immer noch offen.

Man unterscheidet 2 Spezies der Parasiten. *Demodex folliculorum* ist eine ca. 0,3-mm-lange transparente Milbe mit einer gerundeten Opisthosoma, die in den Haarbalgfollikeln parasitiert und häufig bei der Wimpernuntersuchung der Blepharitispatienten zu diagnostizieren ist. *Demodex brevis* ist wesentlich kürzer, hat eine gespitzte Opisthosoma und befindet sich in den Tiefen der Talgdrüsen und ist dadurch schwer zu beobachten. Der Lebenszyklus der Parasiten beträgt 15 Tage, sein Überleben wird auch durch hohe Temperatur und trockenes Milieu nicht besonders beeinträchtigt. Klinische Symptome sind Rötung der Augenlidränder, Brennen- und Juckgefühl, visköses Sekret und typische, ca 1 mm lange zylinderförmige zelluläre Mäntel um die Wimpernbasis.

Zur Behandlung der Demodex-Blepharitis wurde lange die 2%-ige Quecksilbersalbe verwendet, diese Therapie war allerdings häufig von allergischen Erscheinungen begleitet und stellte ein Risiko wegen der toxischen Wirkung auf die Hornhaut dar. Das Auftragen eines 2%-igen Metronidazol-Gels gilt inzwischen als effiziente Therapie dieser sonst hartnäckigen und meist langandauernden Krankheitsform. Als Ergänzung bewähren sich Behandlungsschemata, die in erster Linie spezielle hygienische Maßnahmen beinhalten. In der Behandlung von Demodex-assoziierten dermatologischen Erkrankungen haben sich inzwischen die antiparasitären Präparate wie z.B. Ivermectin als hochwirksam gezeigt.

Dermatologisch ist nachgewiesen, dass Demodexbefall zu einer seboglandulären Hyperplasie und Dehnung des Haarfollikels führen kann. Auch in klinisch unveränderter Haut findet man immer ein geringgradiges perifollikuläres Infiltrat bestehend aus Lymphozyten, die in das aufgelockerte follikuläre Epithel einwandern. Die Zahl der Milben und das Ausmaß der Hautschädigung sind bei den meisten affizierten Individuen minimal. Die genauen Gründe für eine manifeste Erkrankung sind unbekannt. Diskutiert werden sowohl exogene als auch

endogene Pathogenitätsfaktoren. Eine besondere Rolle scheint dabei dem Immunsystem zuzukommen. In diesem Zusammenhang ist interessant, dass die Parasiten offensichtlich einen humoralen Faktor produzieren, der in der Lage ist, die lokale Immunreaktion durch eine selektive Suppression von T-Lymphozyten zu unterdrücken. Weiters werden auch andere Mechanismen diskutiert, wie etwa eine genetische Prädisposition, die in spezifischen HLA-Phänotypen begründet ist, welche die manifeste Erkrankung begünstigen bzw. verhindern können. Dafür spricht, dass das relative Erkrankungsrisiko bei Individuen mit einem HLA A2 Phänotyp gegenüber anderen um den Faktor 2.9 erniedrigt ist, was darauf schliessen lässt, dass dieser Haplotyp einen Resistenzmarker für die Entwicklung einer Demodikose darstellt. Manche Autoren machen dafür komplexe Wechselwirkungen zwischen bestimmten Haplotypen und der lokalen Immunreaktion verantwortlich und verweisen auf einen Zusammenhang mit natürlichen Killerzellen und einer pro- bzw. anti-inflammatorischen T-Helferzellreaktion.

Literatur:

Rufli T, Mumcuoglu Y. The hair follicle mites *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis*: biology and medical importance. A review. *Dermatologica* 1981;162(1):1-11

Rufli T, Mumcuoglu Y, Cajacob A, Buchner S. *Demodex folliculorum*: aetiopathogenesis and therapy of rosacea and perioral dermatitis. *Dermatologica*. 1981;162(1):12-26

Demmler M, de Kaspar HM, Mohring C, Klauss V. Blepharitis. *Demodex folliculorum*, associated pathogen spectrum and specific therapy. *Ophthalmologie* 1997;94(3):191-6

Junk AK, Lukacs A, Kampik A. Topical administration of metronidazole gel as an effective therapy alternative in chronic *Demodex* blepharitis - a case report. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1998;213(1):48-50

Jünemann A. *Demodex folliculorum* in chronic blepharitis. *Online Journal of Ophthalmology*

Kamoun B, Fourati M, Feki J, Mlik M, Karray F, Trigui A, Ellouze S, Hammami B, Chaabouni M, Ayadi A. Blepharitis due to *Demodex*: myth or reality? *J Fr Ophtalmol*. 1999;22(5):525-7

Akilov OE, Mumcuoglu KY. Association between human demodicosis and HLA class I. *Clin Exp Dermatol* 2003;28(1):70-3

Akilov OE, Kazanceva SV, Vlasova IA. Particular Features of Immune Response after Invasion of Different Species of Human *Demodex* Mites. *Russ J Immunol*. 2001;6(4):399-404.

Hoekzema R, Hulsebosch HJ, Bos JD. Demodicidosis or rosacea: what did we treat? *Br J Dermatol*. 1995;133(2):294-9.

Kairinen EO, Kaszynski E. Scanning electron microscopy of skin replicas showing demodectic infestation of the pilosebaceous follicle. *J Cutan Pathol*. 1984 Apr;11(2):103-6.

Bernstein EO, Jones CB. Skin replication procedure for the scanning electron microscope. *Science* 1969; 10;166(902):252-3.



Orbitatumor mit vernarbender Vaskulitis U. Schaudig, Hamburg

Patient: M.L. geb.: 18.10.1967 Histologie-Nr. 21294 Schnitte: Tumor der rechten Orbita

Fallbericht:

Erstvorstellung im Alter von 35 Jahren wegen zunehmender Doppelbilder, Protrusio des rechten Auges.

Anamnese: Über einen Zeitraum von 5 Monaten zunehmende einseitige schmerzlose und entzündungsfreie Proptosis und Doppelbilder. Neigung zur arteriellen Hypotonie. Schwangerschaft (bei Erstvorstellung 28 SSW). Appendektomie vor 4 Jahren, Cholecystektomie vor 5 Jahren. Bei Routineuntersuchung während der Schwangerschaft Verdacht auf eine autoimmunhämolytische Anämie vom Wärmetyp.

Allgemeine internistische Untersuchungsbefunde: 35jährige, 161cm große, 73kg schwere Patientin in der 28 SSW, außer der Protrusio keine auffälligen Untersuchungsbefunde. Insbesondere keine Ödeme, keine Zeichen einer Synovitis.

Klinischer Befund: Visus sc OD 1,2; OS 1,0; Exophthalmometrie: OD 22 OS 20 Basis 113. Tensio 18/14 mm Hg. In Primärposition keine DB; Bei Aufblick und in Adduktion über 10° Doppelbilder. Endgradige Motilitätseinschränkung bei Elevation und Adduktion.

Laborbefunde: BSG 93/104; Hb 10,5, HKT 31, Ery 3,18, MCV 97, MCH 33,1, MCHC 34,1, Leu 9,2, Thromb. 118. C3, C4, ANA, c-ANCA, PR3 AK, p-ANCA, MPO Ak: sämtlich im Normbereich bzw. negativ.

Echographie: Mittelhochreflektierende Raumforderung ohne Kontinuität zum Bulbus oder den Augenmuskeln. Kein pathognomonisches Bild.

Kernspintomographie: Auftreibung der Mm. rect. lat. und sup.; geringe Prominenz der Tränendrüse, die von der Muskulatur abgegrenzt ist. Laterale Verdichtung des orbitalen Fettgewebes. Kein Kontrastmittel wegen Gravidität.

Radiologische Diagnose: Verdachtsdiagnose!: Pseudotumor orbitae mit begleitender Myositis; Verdacht auf Dacryoadenitis nicht sicher auszuschließen.

Klinische Diagnose: Orbitatumor unklarer Genese. V.a. Wegener'sche Granulomatose

Operation: Transpalpebrale Orbitabiopsie. Intraoperativ zeigt sich ein derber, gelblich verfärbter aber nicht fettiger sondern fibröser Tumor mit einer glatten Abgrenzung und Oberfläche zu den Lidstrukturen hin und diffuser Ausbreitung nach dorsal.

Klinischer Verlauf: Der postoperative Verlauf war unauffällig. Die Patientin gebar ein gesundes Kind und entzog sich für 6 Monate einer weiteren Kontrolle. Bei Wiedervorstellung berichtete sie von einer Besserung, die Doppelbilder waren fast vollständig verschwunden. Der Visus blieb unverändert. Die Patientin war erneut in der 16. Woche schwanger. Während der Schwangerschaft nahmen die Doppelbilder erneut zu ohne Zeichen einer okulären Beteiligung. Die Patientin wurde per sectio caesarea in der 39. Woche von einem gesunden Kind entbunden. Anschließend erneut Besserung. Bei Wiedervorstellung, nun 15 Monate nach der Erstvorstellung keine Doppelbilder. Eine erneute Biopsie oder eine chirurgische Intervention zur Tumorentfernung wurden abgelehnt.

Aktueller NMR-Befund: Signalabsenkung des Keilbeines, Verdickung der lateralen Orbitawand. Auftreibung der Tränendrüse. **Beurteilung:** Chronisch-entzündlicher Prozess, DD fibröse Dysplasie.

Histopathologischer Befund: Färbungen: HE, PAS.

Ausgeprägte Infiltration mit Granulozyten und Lymphozyten sowie Plasmazellen, Thrombosen insbesondere der kleinen Venen und Venolen mit Gefäßwandproliferaten. Keine Nekrosen,

keine epitheloidzelligen Granulome. Größere Arterien nicht betroffen. Die Immunhistologie zeigt das gemischte Bild der entzündlichen Infiltration. CD 68: Diffuse Verteilung von Histiozyten und Makrophagen. CD 20: Diffuse Verteilung von B-Zellen, einige in Zellhaufen. CD 3 (Pan-T-Zell markierung) und CD 8 (zytotoxische T-Zellen): Dichtere aber ebenfalls diffuse Verteilung von T-Lymphozyten und in geringerer Dichte von zytotoxischen T-Zellen. Die Färbung auf Aktin zeigt eine unregelmäßiges Signal in einigen Blutgefäßen während in den deutlich von der Vaskulitis betroffenen Gefäßen das Signal teilweise vollständig fehlt. Die Myeloperoxidase-färbung zur Darstellung der Granulozyten zeigt die Anhäufung in und an den betroffenen Gefäßen und Gefäßwänden mit Fragmentierung. Bakterienfärbungen (PAS, Gram, Fite) negativ, ebenso Färbungen auf Hormonrezeptoren. Kein Hinweis auf Fremdkörper. Keine Zeichen einer Neoplasie.

Histopathologische Diagnose: Leukozytoklastische Vaskulitis

Histopathologische Differentialdiagnose, Diskussion:

Der Fall ist ätiologisch bislang nicht geklärt.

Im Vordergrund steht die Vaskulitis, die im wesentlichen die kleineren Venen und Venolen betrifft, die arteriellen Gefäße und insbesondere die größeren Arterien aber ausspart. Gegen eine *Wegener'sche Granulomatose* spricht das Fehlen der typischen granulomatösen Entzündung mit Langhans'schen Riesenzellen und fibrinoiden Nekrosen. Auch passt das Fehlen von anti-neutrophilen zytoplasmatischen Antikörpern nicht dazu. Bei einer chronischen orbitalen Entzündungen im Sinne eines „*Pseudotumor orbitae*“ würde man eine stärkere Fibrose erwarten mit geringerer zellulärer Reaktion. Auch zeigen diese Fälle meist ein stärkeres Ödem. Für eine *Arteriitis temporalis* oder *Polyarteriitis nodosa* gibt es nicht genügend Hinweise (keine Muskularis-nekrosen, keine Riesenzellen). Histologisch ausgeschlossen werden konnten die initial erwogenen Diagnosen *Lymphom* und *Metastase*. Die *idiopathische Thrombophlebitis* der Orbita scheidet aufgrund der Anamnese (rasche Entwicklung) und der fehlenden klinischen Symptomatik aus. Eine *bakterielle* oder *parasitäre Infektionserkrankung* ließ sich histologisch nicht sichern und wurde aufgrund des klinischen Bildes auch nicht vermutet. Die bei der aktuellen Bildgebung geäußerte Diagnose einer *fibrösen Dysplasie* passt histologisch überhaupt nicht.

Letztlich bleibt die morphologische Diagnose einer *leukozytoklastischen Vaskulitis* stehen, deren systematische Einordnung im vorliegenden Fall noch nicht gelungen ist. Zwar wurden bei der Patientin unspezifische irreguläre Antikörper im indirekten Coombstest nachgewiesen, eine genauere Spezifizierung gelang hier aber nicht. Eine Hepatitis C, die mit einer essentiellen kryoglobulinämischen Vaskulitis einhergehen kann, wurde nicht nachgewiesen.

Für die Vaskulitiden wurde in der Chapel-Hill-Consensus Conference 1992 eine standardisierte morphologische (nicht ätiologische!) Nomenklatur definiert, die sich nach Gefäßgröße, Entzündungsmuster und Immunpathologie richtet. Demnach werden nekrotisierende, granulomatöse und leukozytoklastische Vaskulitiden unterschieden. Bei dieser Patientin liegt demnach eine leukozytoklastische Kleingefäß-Vaskulitis vor. Die klinische Differentialdiagnose dieser morphologischen Entität umfasst: *Wegener'sche Granulomatose*, *Churg-Strauss-Syndrom*, *Mikroskopische Polyangiitis*, *Purpura Schönlein-Henoch*, *Essentielle kryoglobulinämische Vaskulitis*, *Isolierte Leukozytoklastische Hautvaskulitis*. Keine dieser Diagnosen passt hinsichtlich des klinischen Bildes zum präsentierten Fall. Möglicherweise werden erst erneute Biopsien und der klinische Verlauf eine Diagnose erlauben.

Literatur zum Thema:

1. Jennette JC et al. (1994) Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 37: 137-192
2. Holl-Ulrich K.(2002) *Verh. Dtsch. Ges. Path.* 86: 83-90
3. Shields JA (1989) *Diagnosis and Managment of ofbital tumors.* Saunders, Philadelphia
4. Hoffman GS, Specks U (1998) Antineutrophil cytoplasmatic antibodies: Diagnostic value in systemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 41: 1521-1537

Dr. med. Ulrich Schaudig Universitäts-Klinikum Eppendorf, Martinistr. 52, D-20246 Hamburg
Tel.: 040 42803 2328 Fax: 040 42803 6419 eMail: schaudig@uke.uni-hamburg.de

XXXI. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP) in Erlangen: 19.-20.9.03

Patient: A.L.G, 11.12.52

Histologie-Nr.: O2003.108

PD Dr. P. Meyer, Universitäts-Augenklinik Basel, Postfach, 4012 Basel

Eosinophile angiozentrische Fibrose

Klinik:

Ein 50 jähriger Patient wurde uns zur Reoperation eines seit 14 Jahren bekannten Tumors der linken Kiefer- und Nasenhöhle sowie beider Orbitae medial zugewiesen. 1988 und 1995 war bereits eine Teilresektion des Tumors aus der Kieferregion erfolgt. Er wurde damals als Schwannom differentialdiagnostisch als atypisches Fibrom beurteilt. Seit der letzten Operation war wieder eine Grössenzunahme des Prozesses in beiden Orbitae zu beobachten gewesen.

Bei der Untersuchung im April 2002 litt der Patient unter einer starken Protrusio links mehr als rechts und klagte über Epiphora. Bei der Untersuchung zeigte sich ein Exophthalmus des linken Auges (LA) von 8-9 mm Differenz zum rechten Auge (RA) (Hertel: RA: 32 mm LA: 40 mm bei Basis 120 mm). Der Fernvisus betrug für beide Augen 0.8-0.9; im Gesichtsfeld zeigten sich keine gravierende Ausfälle. Im Abblick gab der Patient Doppelbilder an. Die vorderen Augenabschnitte und die brechenden Medien waren ansonsten unauffällig.

Im CT der Schädelbasis und des Mittelgesichtes wurde ein grosser Tumor im medialen Bereich beider Orbitae links ausgeprägter als rechts mit Verdrängung der Augen nach lateral und ventral gefunden. Linksseitig erreicht der Tumor den Canalis opticus, die Musculi recti medialis, inferior und obliquus inferior waren nicht mehr abgrenzbar. Tumorgewebe konnte auch im Bereich der Ethmoidalzellen links und im Sinus maxillaris nachgewiesen werden

Im Juni 2002 erfolgte eine Tumorsektion der linken Orbita mittels koronarem Zugang und eine Orbitarekonstruktion. Wegen starker Verwachsungen des Tumors mit der Periorbita war der Eingriff schwierig. Postoperativ zeigte sich eine stark eingeschränkte Augenmotilität mit Doppelbildern in Primärposition (Exo- und Hypotropie LA) sowie ein deutlicher Enophthalmus mit Okulomotorius-, Abduzens- und Trochlearisparese.

Vier Monate später bei vollem Visus nahm die Diplopie ab mit kleinem Fusionsblickfeld am LA.

Im Januar 2003 erfolgte eine erneute Tumorsektion der rechten Orbita mittels koronarem Zugang.

Zwei Monate später: RA: Leichte Hebung- und Abduktionseinschränkung; LA: Leichte Motilitätseinschränkungen in allen Blickrichtungen am stärksten im Abblick und in Adduktion. Eine erneute Tumorsektion ist geplant.

Histopathologischer Befund (Januar 2003)

Makroskopisch: Allseits von zarter Kapsel bedeckter, dunkelbraun-grauer Knoten misst 39x25x9mm. Auf Schnitt grau gelb, prall elastisch, leicht derb.

Mikroskopisch:

Histologisch erkennt man einen schlecht abgrenzbaren, bindegewebigen Prozess. Er zeigt eine ausgeprägte Kollagenisierung mit zwiebelschalenartiger Anordnung von Kollagenfasern um verschlossene Gefässe sowie eine gemischtzellige, entzündliche Begleitreaktion mit eosinophilen Granulozyten.

Immunhistochemie:

Ein entzündlicher myofibroblastischer Tumor konnte ausgeschlossen werden (ALK, Anaplastic Lymphoma Kinase negativ).

Histologische Diagnose:

Eosinophile angiozentrische Fibrose der Orbitae bds

Diskussion

Die eosinophile angiozentrische Fibrose (EAF) ist eine aussergewöhnlich seltene Erkrankung und wurde erstmals von *Robert, 1985* als eine spezifische entzündliche Läsion der Nasenregion und der oberen Luftwege beschrieben [1]. Seither wurden in der Literatur 15 Fälle veröffentlicht, davon waren 9 weiblich, 6 männlich bei einem Durchschnittsalter von 49 Jahren (Range: 25-79 Jahre) [2]. Unser Fall zeigt erstmalig den Befall beider Orbitae ausgehend von der Nasennebenhöhlenregion. Die EAF ist durch einen geringen Anteil von Entzündungszellen gegen einen hohen Anteil von Bindegewebe - in Form von Fibrose - gekennzeichnet. Zwiebelschalenförmig umgeben verdickte und vermehrte Kollagenfasern kleine obliterierte Gefässe. Die chronischen Entzündungszellen finden sich perivaskulär. Ein weiteres Merkmal ist das Vorkommen eosinophiler Granulozyten.

Differentialdiagnostisch muss bei der EAF eine Infektion (chronische granulomatöse Entzündung), eine andere entzündliche Erkrankungen (Sarkoidose, Morbus Wegener, Kimura-Erkrankung, Sjögren Syndrom, Churg-Strauss Syndrom, kollagene Gefässerkrankungen) wie auch ein tumoröser Prozess (neurogene vaskuläre oder mesenchymale Tumoren, wie z.B. entzündlicher, myofibroblastischer Tumor) in Betracht gezogen werden. Sowohl morphologisch, färberisch als auch immunhistochemisch konnten diese Erkrankungen ausgeschlossen werden.

Die Ätiologie der EAF ist unbekannt. Verschiedene Arbeiten haben eine Beziehung zum Granuloma faciale, zum Morbus Wegener und zur Atopie gefunden [3]. Ein kausaler Zusammenhang scheint jedoch nicht vorzuliegen. Der progressive Verlauf dieser Erkrankung spontan oder nach einem chirurgischen Eingriff, wie bei unserem Fall, spricht für eine ungewöhnliche heftige Entzündungsreaktion mit massiver Fibrose.

Die Erkrankung ist äusserst therapieresistent. Behandlungen mit Steroiden oder Immunsuppressiva führten laut Literaturangaben zu keinem Erfolg. Nur mittels operativen Massnahmen kann versucht werden, die Erkrankung zu beherrschen. Bei zwei der in der Literatur beschriebenen Fällen wurde dadurch eine komplette Heilung erlangt [1,4].

Literatur

1. Roberts PF, McCann BG. Eosinophilic angiocentric fibrosis of the upper respiratory tract. A mucosal variant of granuloma faciale? A report of three cases. *Histopathol* 1985;9:1217-25.
2. Tabae A, Zadeh MH, Proytcheva M, LaBruna A. Eosinophilic angiocentric fibrosis. *J of Laryngology & Otology* 2003;117:410-13.
3. Loane J, Jaramillo M, Young HA, Kerr KM. Eosinophilic angiocentric fibrosis and Wegener's granulomatosis: a case report and literature review. *J Clin Pathol* 2001;54:640-41.
4. Fageeh NA, Mai KT, Odell PF. Eosinophilic angiocentric fibrosis of the subglottic region of the larynx and upper trachea. *J Otolaryngol* 1996;25:276-78.
5. Pereira EM, Millas I, Reis-Filho JS, Maeda SA, Franco M. Eosinophilic angiocentric fibrosis of the sinonasal tract: report on the clinicopathologic features of a case and review of the literature. *Head Neck* 2002;224:307

AUGENKLINIK MIT POLIKLINIK

UNIVERSITÄT ERLANGEN-NÜRNBERG

Vorstand: PROF. DR. DR. h. c. mult. G. O. H. NAUMANN

Schwabachanlage 6 (Kopfkränkung)

D-91054 ERLANGEN**XXXI. JAHRESTAGUNG DEUTSCHSPRACHIGER OPHTHALMOPATHOLOGEN (D.O.P.)**

Zu Ehren von Prof. Dr. Dr. h.c. mult. G.O.H. Naumann
Erlangen, 19.-20.9.2003

Beidseitiger Orbitatumor

Holbach L, Kühnel B, Viestenz A, Kirchner T

Patient A. Andrea, geb. 9.9.1971
Ophth.Path. Nr. 37431 und
2 HE Schnitte, 3 Diapositive

Leonard Holbach
email: Leonard.holbach@augen.imed.uni-erlangen.de

Klinik**Augenanamnese**

Die 32-jährige Patientin stellt sich vor wegen einer seit 4 Jahren bestehenden, langsam progredienten periokulären Schwellung, die seit 2 Jahren nicht mehr größer geworden sei.

Durch die überweisenden Ärzte wurde um Ausschluß einer Sarkoidose, endokrinen Orbitopathie, Kollagenose, Vaskulitis, Lymphoms und Pseudotumors gebeten.

Allgemeinanamnese

1995 wurde eine Ovarexzision links wegen eines Dermoids durchgeführt, 1998 eine Strumektomie wegen Schilddrüsenadenoms. Sie nimmt Euthyrox 75 täglich ein. Wegen eines allergischen Asthma bronchiale werden Medikamente (Atemur und Apsonal Spray) bei Bedarf eingenommen. Eine endonasale Nasennebenhöhlensanierung im April 2002 habe zur Verminderung der Atembeschwerden infolge einer polypös-hyperplastischen Rhinitis und Sinusitis ethmoidalis/frontalis geführt. Heuschnupfen sowie Allergien auf Hausstaub und Kaninchenhaare seien bekannt.

Augenbefunde

Beide Ober- und Unterlider zeigen neben einer deutlichen Schwellung und geringgradigen Rötung gelbliche, xanthelasmaähnliche Einlagerungen. Die Untersuchungsergebnisse für den Lipidstatus (Cholesterin, LDL, VLDL, HDL) und die Apolipoproteine lieferten normale Befunde mit normalem atherogenem Risiko. Palpatorisch sind die Tränendrüsenanteile verdickt. Visus R/L 0.8-1.0, Motilität allseits frei, keine relative afferente Pupillenstörung, Augeninnendruck R/L 20 mmHg, übrige Augenabschnitte, Hornhautsensibilität R/L seitengleich. Hertel Exophthalmometrie 23-116-23. Papillen bds. vital, randscharf begrenzt. Goldmann Gesichtsfeldperimetrie bds. regelrecht. Im Blutbild ist eine Eosinophilie von 8.5% (normal:1-4%) nachweisbar.

Echografisch findet sich eine extrakonal gelegene orbitale Raumforderung mit niedriger Reflektivität. Computertomographisch (5453/02) zeigen sich infiltrierende Weichteilformationen bevorzugt in den oberen und äußeren Orbitaquadranten unter besonderer Einbeziehung der Tränendrüsen und des orbitalen Fettgewebes. Weichteildichte Formationen sind ebenso nachweisbar im Sinus ethmoidalis sowie wandständig teilweise im Sinus sphenoidalis, frontalis und maxillaris. Destruktionen im Bereich der knöchernen Strukturen sind nicht nachweisbar.

Therapie

Über eine vordere transkutane transeptale Orbitotomie wurde eine inzisionale Biopsie des infiltrativ verhärteten Prozesses im Bereich des orbitalen Fettgewebes durchgeführt. Gleichzeitig wurden die gelblichen Hauteinlagerungen im Lidbereich biopsiert. Postoperativ erhielt die Patientin eine systemische immunsuppressive Therapie mit Steroiden. Darunter kam es zur nahezu kompletten Rückbildung der periokulären und orbitalen Schwellungen sowie der Atembeschwerden.

Mikroskopie

Orbitaexzizat: chronische reaktive lymphofollikuläre Hyperplasie (RLH) der Orbita mit Eosinophilen bei allergischem Asthma bronchiale und polypös-hyperplastischer Rhinosinusitis. Immunhistochemisch waren die lymphoidzelligen Infiltrate positiv für CD20. Zusätzlich war eine Koexpression von Kappa und Lambda nachweisbar. In der Klonalitätsanalyse für IgH fand sich ein polyklonales Bandenmuster (Prof. T. Kirchner, Pathologisches Institut der FAU).

Lidexzizat: Xanthelasma mit überwiegend nicht - granulomatöser Entzündung und Eosinophilen. Neben lipidbeladenen Histiocyten findet sich eine entzündliche Zellinfiltration, die sich überwiegend aus Lymphozyten zusammensetzt. Nur ganz vereinzelt sind Toutonsche Riesenzellen nachweisbar.

Kommentar

Infiltrative Raumforderungen der Orbita können zu ähnlichen klinischen Symptomen und Befunden führen.

Am häufigsten ist die endokrine Orbitopathie. Der entzündliche Prozeß betrifft in variabler Ausprägung in erster Linie die extraokularen Muskeln und/oder das Fettgewebe.

Danach folgen die idiopathischen nicht-spezifischen orbitalen Entzündungen (Pseudotumor orbitae), die je nach Lokalisation (Tränendrüse, Muskeln, anterior, diffus, Orbitaspitze) variable Befunde im akuten, subakuten oder chronischen Stadium liefern können.

Spezifische orbitale Entzündungen umfassen infektiöse Prozesse (bakteriell, Tuberkulose, Syphilis, mykotisch und parasitär), systemische Vaskulitiden (Wegenersche Granulomatose, Polyarteritis nodosa, Churg-Strauss Syndrom oder eosinophile angiozentrische Fibrose u.a.), Fremdkörpergranulome, Sarkoidose und ähnliche Reaktionen, Xanthogranulome (juvenile, Erwachsene), Erdheim-Chester-Erkrankung, Melkersson-Rosenthal Syndrom, Kimura-Erkrankung, Sjögren-Syndrom, Sinus Histiozytose mit massiver Lymphadenopathie (Rosai-Dorfman).

Nicht zuletzt sind lymphoproliferative, leukämische, histiozytäre Prozesse sowie Neoplasmen auszuschließen. Bei letzteren sind insbesondere Metastasen zu nennen, die in der Orbita auch häufig die Erstmanifestation der Grunderkrankung darstellen können.

Die reaktive lymphofollikuläre Hyperplasie ist histopathologisch charakterisiert durch ein polyklonales Infiltrat mit Lymphfollikel. Die klinischen Befunde betreffen häufiger die vordere Orbita, können zu einem indolenten, schmerzlosen Verlauf ohne größere funktionelle Ausfälle führen und mit umschriebenen oder diffusen Infiltraten einhergehen häufig einseitig, seltener beidseitig. Häufig ist die reaktive lymphofollikuläre Hyperplasie lokalisiert, seltener zeigt sich eine Mitbeteiligung mehrerer Organe. Die Anzahl von Patienten mit Rezidiven oder Übergang in ein Lymphom ist gering. Risikofaktoren bei der Entstehung der RLH sind wenig bekannt, obwohl Autoimmunerkrankungen wie z. B. das Sjögren Syndrom diskutiert werden.

Bei unserer Patientin ging die RLH einher mit einem allergischen Asthma bronchiale, einer Polyposis nasi und entzündlich infiltrierten Xanthelasma. Ähnliche Befunde sind in der Literatur kaum dokumentiert (Rootman 2003). Das prompte Ansprechen auf eine systemische Steroidtherapie ist ein weiterer Hinweis auf die reaktive und polyklonale Natur des Prozesses. Bei seiner Entstehung scheinen Eosinophile eine Rolle zu spielen. Zusätzlich konnte bei der Patientin eine Salizylatintoleranz diagnostiziert werden. Differentialdiagnostisch ist deshalb auch eine Samter-Trias zu erwägen (Polyposis nasi, Salizylatintoleranz und allergisches Asthma bronchiale). Bei Rezidivbildung ist je nach Befundausrprägung eine kurzfristige systemische Steroidbehandlung oder alternativ eine nochmalige endoskopische Pansinusoperation mit anschließender Desaktivierungstherapie (Aspirin 300) zu erwägen.

Literatur:

Coupland SE, Krause L, Delecluse HJ et al. Lymphoproliferative lesions of the ocular adnexa. *Ophthalmology* 1998;105:1430-1441

Medeiros LJ, Harmon NDC Longgood RM et al. Immunohistologic features predict clinical behavior of orbital and conjunctival lymphoid infiltrates. *Blood* 1989;74:2121-9

Rootman, J. *Diseases of the orbit*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2003, p. 494.

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



XXXI. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen in Erlangen

Patient DW, geb. 24.02.1941
 Histologie 600/02

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

„Karunkeltumor“

Anamnese, klinischer Befund und Verlauf

Der 61-jährige Patient stellte sich mit einem schmerzlosen Karunkeltumor des linken Auges in unserer Ambulanz vor. Der gelblich-rote Tumor war über die vergangenen 4 Wochen schnell gewachsen, hatte krustige Auflagerungen, war gut vaskularisiert und hatte wiederholt geblutet. Lokal war mit Posiform 2% behandelt worden. Die ophthalmologische Anamnese war unauffällig. Bei einem Visus von R/L 0,8/1,0 waren bei klaren optischen Medien die vorderen und hinteren Augenabschnitte reizfrei und alterentsprechend regelrecht.

Allgemeinanamnestisch: Hypertonie, Z.n. Myokardinfarkt und Bypass-OP 1985, coronare Stenteinlage 1991, Struma, Z.n. Sigmoidpolypen-Exzision.

Der 6x6x7mm große Tumor des linken Auges wurde mit der gesamten Karunkel unter Schonung der Kanalikuli exzidiert.

Klinische Verdachtsdiagnose: „Onkozytom“, DD: „pyogenes Granulom“.

Acht Monate postoperativ ist der Patient rezidiv- und beschwerdefrei.

Pathologisch-anatomische Begutachtung

Makroskopischer Befund

8 x 5,5 x 5 mm messender, grosser derber gut abgrenzbarer Tumor mit heller Schnittfläche und spärlich anhängendem Weichteilgewebe.

Histopathologischer Befund

Man erkennt einen polypösen Prozeß mit intaktem mehrschichtigen, gering verhornendem Plattenepithel als oberflächliche Struktur. Eine Abkapselung oder Septierung findet sich nicht. Die den Tumor aufbauenden teils länglichen Zellen haben eine unregelmäßige Begrenzung. Im Tumorrinnern findet sich eine Vielzahl kleiner Lumina, teils mit Erythrozyten. Subepithelial sind Gefäßstrukturen mit Erythrozyten zu erkennen. Es präsentiert sich eine mäßige Kernpolymorphie. Keine entzündliche Reaktion.

Immunhistochemie

CD34-positive Zellen zeigen einen kapillären verzweigten Aspekt. Immunhistologisch zeigt sich Positivität für Aktin im Bereich größerer Gefäße, für AE1/AE3 und EMA im Bereich des mehrschichtigen Plattenepithels. CAM5.2- und Desmin-Marker negativ. Ki 67 positiv in der Basalzellschicht, sonst nur vereinzelt positive Reaktion.

Diagnose: „Juveniles kapilläres Hämangiom der Karunkel“

Kommentar

Kapilläre Hämangiome im Lidbereich werden vorwiegend bei Kleinkindern gesehen. Im Erwachsenenalter wurden unseres Wissens nach bisher nur 3 Fälle beschrieben^{1,5,6}. Karunkeltumore sind selten und werden in bis zu 50% präoperativ fehldiagnostiziert⁷. 4 Untersuchung mit zusammen 347 Karunkeltumoren^{2,4,7,8} zeigten 2 kapilläre Hämangiome - beide bei jugendlichen Patienten⁴.

Das meist bei Kindern im Kopf-Hals-Bereich vorkommende juvenile kapilläre Hämangiom ist ein zur Blutung neigender gutartiger Tumor des Blutgefäßendothels mit oft spontaner Rückbildung³. Kapilläre Hämangiome haben auf Grund ihres Gefäßreichtums eine rötliche Farbe und können wenige Millimeter, aber auch mehrere Zentimeter groß sein. In Abhängigkeit von der Größe zeigt sich ein meist asymptomatischer, lediglich ästhetisch störender Befund. Histopathologisch präsentieren sich englumige gewucherte Kapillaren, die dicht zusammen liegen und von einem feinen Retikulinfasernetz umgeben sind. Die Morphologie sowie die immunhistologische Darstellung mit Endothelmarkern (Faktor VIII, CD34) ist diagnostisch wegweisend. Neben endothelialen Zellen finden sich v.a. Perizyten, aber auch Fibroblasten, Mastzellen, Makrophagen und Interstitiumzellen. Es läßt sich eine Proliferations- von einer Involutionsphase abgrenzen, die sich in Mitoserate, Differenzierung, Gefäßlumina und Zell-Gewebzusammensetzung unterscheiden³.

Klinisch ist vor allem eine Verwechslung mit pyogenen Granulomen (bei rezidivierenden Blutungen) oder einem Onkozytom möglich. Die Karunkel enthält sowohl Haut- wie auch Schleimhautgewebe. Somit sind in der Karunkelregion zudem differentialdiagnostisch zu erwägen^{2,4,7,8}: Nävi (24-45%), Papillome (13-32%), Pyogenes Granulom (2-9%), Epitheliale Einschlußzysten (4-12%), Chronische Entzündungen (1-7%), Onkozytome (0-4%), Talgdrüsenhyperplasien (2-8%) u.a. (kavernöses Hämangiom, Epidermoidzysten, Basaliome, Plattenepithelkarzinom, Talgdrüsenadenom, malignes Melanom u.a. seltene Tumore).

Die Behandlung besteht nicht zuletzt zur Diagnosesicherung in der exzisionellen Biopsie. Da auch bösartige Tumoren vorkommen, erscheint eine histologische Aufarbeitung von Karunkeltumoren sinnvoll. Berichte über alternative Behandlungen bei Erwachsenen (Cortisoninjektion, Bestrahlung etc.) fehlen bisher.

Litteratur:

1. Brannan S, Reuser TQ, Crocker J: Acquired capillary haemangioma of the eyelid in an adult treated with cutting diathermy. Br J Ophthalmol. 2000 Nov;84(11):1322.
2. Hirsch C, Holz FG, Tetz M, Völcker HE: Klinik und Histopathologie von Karunkeltumoren. Klin Monatsbl Augenheilkd. 1997 Mar;210(3):153-7.
3. Lieb W, von Scheven A: Hämangiome im Lidbereich. Ophthalmologe. 2001 Dec;98(12):1209-23; 1224-5.
4. Luthra CL, Doxanas MT, Green WR: Lesions of the caruncle: a clinicohistopathologic study. Surv Ophthalmol. 1978 Nov-Dec;23(3):183-95.
5. Murphy BA, Dawood GS, Margo CE: Acquired capillary hemangioma of the eyelid in an adult. Am J Ophthalmol. 1997 Sep;124(3):403-4.
6. Pau H: Hyperplasien von Schleimdrüsen, Talgdrüsen, Tränendrüsen und Blutgefäßen im Bereich der Caruncula lacrimalis. Klin Monatsbl Augenheilkd. 1981 Jan;178(1):2-5.
7. Santos A, Gomez-Leal A: Lesions of the lacrimal caruncle. Clinicopathologic features. Ophthalmology. 1994 May;101(5):943-9.
8. Shields CL, Shields JA, White D, Augsburger JJ: Types and frequency of lesions of the caruncle. Am J Ophthalmol. 1986 Dec 15;102(6):771-8.

Plattenepithelkarzinom der Bindehaut

Nr. 15

Dr. Andrea Bauer



Universitäts-Augenklinik
Im Neuenheimer Feld 400

D-69120 Heidelberg

Histo.Nr.: 26378

1 HE Schnitt
4 klinische Bilder

Anamnese und Befund:

Ein 34-jähriger Patient stellte sich aufgrund eines Hornhautulkus am linken Auge vor. Anamnestisch bestanden seit früher Jugend rezidivierende Blepharokonjunktivitiden bei bekannter Neurodermitis. Bei Erstvorstellung fand sich im Bereich des unteren Hornhautdrittels ein tiefes, bis in die hinteren Stromaschichten reichendes Ulkus. Des Weiteren zeigte sich im unteren Fornix ein prominenter tumoröser Prozess. Eine bereits extern erfolgte lokale und systemische antibiotische Therapie des Hornhautulkus hatte keine Befundbesserung ergeben. Es zeigte sich, dass der verruköse Bindehauttumor eine mechanische Irritation im Bereich des Hornhautulkus verursachte. Eine diagnostische Bindehautbiopsie wurde durchgeführt. Die histologische Aufarbeitung erbrachte die Diagnose eines verrukösen, verhornenden Plattenepithelkarzinoms. Der Tumor wurde komplett exzediert, und der Defekt mittels Amnionmembran gedeckt.

Ein Tumor-Staging (Rö-Thorax, MRT-Orbita, Positronen-Emissions-Tomographie) konnte eine Fernmetastasierung ausschließen. Nach der Bindehauttumorresektion und der dadurch erfolgten Behebung der mechanischen Hornhautirritation kam es zu einem raschen Abheilen des Hornhautulkus.

Histologischer Befund:

Die makroskopische Beurteilung zeigte einen 9 x 5 x 3mm messenden Tumor. Das Gewebe wurde halbiert, die Schnittfläche hatte ein weiß-graues Aussehen. Das Präparat wurde auf die Schnittkanten eingebettet.

Im Schnitt zeigt sich mehrschichtiges verhornendes Plattenepithel von unterschiedlicher Dicke. Es zeigt sich eine deutliche Dyskeratose, Hyperkeratose und Parakeratose. Es besteht ein ausgeprägter Zellpolymorphismus mit pleomorph-atypischen Tumorzellen. Das Nucleoplasma ist grob- bis feinschichtig mit prominenten Nucleoli. Die Mitoserate liegt durchschnittlich bei 4 Mitosen pro 40x Mikroskopierfeld.

Im subepithelialen lockeren Bindegewebe befindet sich eine massive, überwiegend lymphozytäre Entzündungsreaktion. Es handelt sich um ein gut differenziertes Plattenepithelkarzinom.

Beurteilung:

Das Plattenepithel-Karzinom der Bindehaut (SCCC) wurde erstmals 1860 von von Graefe unter der Bezeichnung „Epitheliom“ beschrieben (1). Das klinische Bild der SCCC ist sehr vielgestaltig. Vom makroskopischen Aspekt können sie ein gelatineartiges, samtiges oder papilliformes, flach superfiziell leukoplakisches, noduläres und diffuses Erscheinungsmuster aufweisen. Die größte Gruppe bilden dabei die gelatineartigen Läsionen mit typischen prominenten feeder-vessels.

Nach dem Melanom und dem Lymphom zählt das SCCC mit einem Anteil von 4-29% zum dritthäufigsten okulo-orbitalen Tumor (2). Unter den primär malignen Entartungen der Bindehaut steht

es an erster Stelle (3). Die Inzidenz schwankt zwischen 0,03 (USA) und 1,9 bis 3,5 (Afrika und Australien) pro 100.000 Einwohner pro Jahr (4). Betroffen sind überwiegend Männer mit einem Durchschnittsalter von 60 Jahren. In tropischen Klimaregionen ist das Manifestationsalter meist geringer.

Neben der Bedeutung aktinischer Zellschäden (5) scheint ein reduzierter Immunstatus prädisponierend zu sein. Insbesondere junge Patienten mit SCCCs weisen häufig eine Assoziation auf zu Erkrankungen wie Xeroderma pigmentosum oder einer HIV-Infektion (6), welche bei unserem Patienten nicht vorlagen.

Unser Patient litt anamnestisch seit Jugend unter chronisch rezidivierenden Blepharokonjunktividen bei Neurodermitis. Heinz und Mitarbeiter berichten in einer aktuellen Publikation ebenfalls über das gemeinsame Auftreten von SCCC und atopischen Ekzem (7). Die Dysregulation von T-Lymphozyten, die sich sowohl bei atopischem Ekzem als auch bei AIDS zeigt, scheint eine entscheidende Rolle bei der malignen Transformation zu spielen (7). Eine ähnliche Assoziation ist für die Haut nicht bekannt, allerdings zeigte sich ein statistisch nicht signifikanter Zusammenhang zwischen atopischem Ekzem und dem Basalzellkarzinom der Haut (8).

SCCC treten überwiegend im Bereich der perilimbären Bindehautregion des nasalen und temporalen Lidspaltenbereich im Bereich aktinischer Zellschäden auf. Die untere Umschlagsfalte ist wie bei unserem Patienten mit 12% eher selten betroffen (9). Möglicherweise spricht diese Lokalisation für einen ätiologischen Zusammenhang mit den abgelaufenen chronisch-rezidivierenden Konjunktividen im Rahmen der Neurodermitis.

Im Allgemeinen haben die SCCC einen verhältnismäßig guten klinischen Verlauf. Eine mögliche Tumorausbreitung erfolgt in der Regel lymphogen. Die Rate der regionalen Metastasierungen liegt zwischen 0-8% (10). Todesfälle infolge einer generalisierten Metastasierung sind eine Rarität (11). Der vorgestellte Patient ist bei einem Nachbeobachtungsintervall von 4 Monaten rezidivfrei.

Literatur

- (1) Akpek EK, Polcharoen W, Chan R, Foster CS. Ocular surface neoplasia masquerading as chronic blepharconjunctivitis. *Cornea* 1999;18(3):282-8
- (2) Lee GA, Hirst LW. Ocular surface squamous neoplasia. *Surv Ophthalmol* 1995;39:429-50
- (3) Grossniklaus HE, Green RW, Luckenbach M, Chan CC. Conjunctival lesions in adults: a clinical and histopathologic review. *Cornea* 1987;6(2):78-116
- (4) Lee GA, Hirst LW. Incidence of ocular surface epithelial dysplasia in metropolitan Brisbane. A 10-year survey. *Arch Ophthalmol* 1992;110:525-7
- (5) Kearsley JH, Fitchew RS, Taylor RGS. Adjuvantive radiotherapy with strontium-90 in the treatment of conjunctival squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;14:435-43
- (6) Gaasterland DE, Rodrigues MM. Ocular involvement in xeroderma pigmentosa. *Ophthalmology* 1982;89:980-6
- (7) Heinz C, Fanihagh F, Steuhl KP. Squamous cell carcinoma of the conjunctiva in patients with atopic eczema. *Cornea* 2003;22(2):135-7
- (8) Milan T, Verkasalo PK, Kaprio J, Koskenvuo M. Lifestyle differences in twin pairs discordant for basal cell carcinoma of the skin. *Br J Dermatol* 2003;49(1):115-23
- (9) Wiechens B, Swensson B. Fernmetastasen durch Plattenepithelkarzinom der Bindehaut. *Klein Monatsbl Augenheilkd* 2002;219:813-6
- (10) McKelvie PA, Daniell M, McNab A, Loughnan M, Santamaria JD. Squamous cell carcinoma of the conjunctiva: a series of 26 cases. *Br J Ophthalmol* 2002;86:168-73
- (11) Iliff WJ, Marback R, Green WR. Invasive squamous cell carcinoma of the conjunctiva. *Arch Ophthalmol* 1975;93:119-22

XXXI. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)**Erlangen 19. – 20. 9. 2003**Prof. Dr. Martin Vogel
Universitäts-Augenklinik GöttingenPatient K. B.
Fall Nr. 9635/02**INVASIV WACHSENDES PLATTENEPITHEL-CARCINOM DER BINDEHAUT.****Klinischer Befund**

Der 66jährige Patient hatte an der Bindehaut des rechten Auges am Limbus bei 7 Uhr eine tumoröse Schwellung und Rötung beobachtet. Die Untersuchung am 3. 8. 01 führte zu der Diagnose: „Entzündete Pinguecula oder Bindehauttumor.“ Der Tumor wurde durch eine Excision mit lamellierender Präparation der Sklera entfernt. Die histologische Untersuchung ergab ein Plattenepithelcarcinom der Bindehaut. Daraufhin wurde eine plastische Deckung des Bindehautdefektes vorgenommen. Am 1.7.02 trat ein Rezidiv auf. Dieses mal wurde eine Blockexcision von 8 mm Durchmesser mit Entfernung eines Teils der Iris, des Ciliarkörpers und der Hornhaut durchgeführt. Der Defekt wurde mit einer Spenderhornhaut gedeckt, die mit Amnionmembran überzogen wurde. Das histologische Präparat dieser Operation ist das hier gezeigte. Am 26.6.03 bestand eine gemischte Injektion der BH und ein granulomartiger Wulst der BH. Das screening ergab keinen Anhalt für Metastasierung.

Makroskop. Beschreibung:

Zur Untersuchung kam ein rundes Sklera-Hornhautpräparat von 8 mm Durchmesser. An der Innenseite erkennt man Ciliarkörper.

Mikroskop. Beschreibung:

Neben regelrechtem Bindehautgewebe befindet sich in der Nähe des Limbus ein Tumor, der sich aus unregelmäßig geformten und unregelmäßig großen Epithelzellkomplexen zusammensetzt. Die Zellen zeigen große, blasige Kerne mit prominenten Nukleoli und eine deutliche Polymorphie. An einer Stelle dringt der Tumor durch eine Axenfeld'sche Nervenschleife in das Bulbusinnere vor. Die gesamte Iriswurzel und der vordere Anteil des Ciliarkörpers, einschließlich der Ciliarkörperzotten wird von den Tumorzellen infiltriert. Selbst das Hornhautstroma wird in gänsemarschähnlichen Formationen durchsetzt. Dabei werden die

Tumorzellen von Blutgefäßen begleitet. Der Tumor bildet cystoide Hohlräume, die Sekret der Becherzellen enthalten.

Diagnose:

Invasiv wachsendes Plattenepithelcarcinom der Bindehaut mit Infiltration der Iris, des Ciliarkörpers und der Hornhaut.

Kommentar:

Das Plattenepithelcarcinom der Bindehaut ist in unseren Breiten ein recht seltener Tumor. Er ist in der Regel am Limbus im Bereich der Lidspalte lokalisiert. Die intraokulare Invasion eines solchen Tumors kommt nur bei etwa 5 % der Fälle vor (1). Allem Anschein nach ist dieses Vorkommen bei den mucoepidermoiden Varianten des Tumors häufiger und bei solchen Tumoren, bei denen die primäre Excision nicht vollständig war. Der Zusammenhang zwischen der Entstehung des Plattenepithelcarcinoms mit gleichzeitig bestehender AIDS Erkrankung wird diskutiert. Da bei der klinischen Untersuchung eine intraokulare Invasion nicht immer sichtbar ist, ist die Anwendung der Ultraschalluntersuchung mit 20 Mhz eine geeignete Methode, den Tumor darzustellen. Abgesehen von der chirurgischen Entfernung des epibulbären Tumors hat sich die Anwendung von Mitomycin C 0,04 % für ausgedehnte Bindehautcarcinome bewährt (2). Shields et al. berichten über gute Ergebnisse bei 4maligem Tropfen/Tag über 7 Tage und dann 1 Woche ohne Behandlung. Dieser Zyklus wird wiederholt, bis der Tumor zerstört ist. Unser Fall gehört in die Gruppe, bei der die erste Resektion nicht ausreichend war. Durch die lamellierende Präparation der Sklera wird sozusagen das Tor geöffnet, durch das der Tumor in das Auge vordringen kann. Ist der Tumor noch nicht zu ausgedehnt, kann mit einer Blockexcision der Versuch unternommen werden, den Tumor zu entfernen. Wegen der sehr feinen Ausläufer des Tumors ist die Rezidivgefahr groß. Die Prognose quo ad vitam ist allerdings gut. Metastasen sind auch bei ausgedehnten Tumoren selten (2).

Literatur:

- 1 Char DH, Kundert G, Bove R, Crawford J B. 20 Mhz high frequency ultrasound assessment of scleral and intraocular conjunctival squamous cell carcinoma. Brit J. Ophthalmol. **86**, 632-635, 2002.
- 2 Shields C L, Masood Naseripour, Shields J A. Topical Mitomycin C for extensive, recurrent conjunctival-corneal squamous cell carcinoma. American J. Ophthalmol. **133**, 601-606, 2002

MARTIN-LUTHER-UNIVERSITÄT HALLE



Universitätsklinik und Poliklinik für Augenheilkunde
Direktor: Prof. Dr. G.I.W. Duncker



XXX. Jahrestagung der Deutschsprachigen
Ophthalmopathologen (DOP)
Erlangen, 19./20. September 2003

Patientin: C.S..
geb. 24.12.1934
OP-Datum: 23.07.97, 27.10.02
Histo-Nr.: 51863-97, 27179-02
3 Diapositive,
1 histologisches Doppelschnittpräparat (HE-Färbung)

Cornelia Werschnik
Universitätsklinik u. Poliklinik für
Augenheilkunde Halle
Martin-Luther-Universität
Magdeburger Straße 8
06097 HALLE

Metastasiertes Bindehautmelanom

Anamnese:

Eine 62-jähriger Patientin wurde seit 4 Wochen wegen Rötung des linken Auges bei Verdacht auf Bindehautentzündung konservativ und zuletzt durch subkonjunktivale Injektionen im Heimatort behandelt. Es zeigte sich keine Besserung, so dass die Patientin Prof. Lommatzsch in Leipzig vorgestellt wurde

Ophthalmologischer Befund:

Es fand sich links im temporalen Lidspaltenbereich ein im Durchmesser 5 mm großer prominenter depigmentierter Tumor der Conjunctiva bulbi.

Klinische Verdachtsdiagnose:

Bindehautmelanom

Operation:

Am 23.07.1997 wurde eine Tumorexzision mit Kryotherapie des Exzisionsgebietes in Lokalanästhesie durchgeführt. Anschließend erfolgten zwei Tropfbehandlungsserien mit Mitomycin C.

Histologische Beurteilung:

Makroskopisch ist ein 1,7 x 0,6 x 0,4 cm großes Bindehautpräparat mit einem 0,5 x 0,4 x 0,4 cm messenden nodulären Tumoranteil erkennbar.

Mikroskopisch zeigten sich zahlreiche überwiegend spindelförmige Melanozyten in nodulärer Anordnung und randlich Neigung zu Riesenzellbildung. Außerdem sind ein unterschiedlich verteilter Pigmentgehalt, Blutungen, kleine Nekrosen mit Entzündung und eindeutig invasives Wachstum erkennbar. Am Rand sieht man noch Anteile der Bindehaut in regulärem Bau.

Immunhistochemisch ergab sich ein ausgeprägter und stark positiver Befund mit dem Melanommarker Melan A und HMB 45. Die Reaktion mit dem Marker NKIC 3 und Zytokeratin 116 war nur herdförmig positiv. Der Proliferationsmarker Ki-67 zeigte eine Positivität in etwa 30 %.

Diagnose: Noduläres, überwiegend spindelzelliges Melanom der Bindehaut sowie im Randgebiet erworbene Melanose mit geringer junktionaler Aktivität (pT1)

Weiterer Verlauf:

- 1 /1999 Ru-Applikator-Therapie, PE, UL-Plastik wegen 1. Rezidiv der temporalen Conjunctiva bulbi und des UL
- 8 /1999 Exenteratio orbitae nach Biopsie wegen 2.Rezidiv
- 9 /2002 Erkältung mit Schwellung präauriculär und am Kieferwinkel
- 10/2002 Partielle Parotidektomie links

Histologie: Makroskopisch fand sich eine 40 cm große Speicheldrüse mit 12 mm großen zystischen mit gelblich-bröckeligen Material gefüllten Tumor.

Mikroskopisch ausgedehnte nekrotische LK-Metastase vom Typ eines malignen Melanoms.

Diagnose: LK-Metastase eines malignen Melanoms in der Parotis, Entfernung im Gesunden

- Weiteres Staging ergab keinen Anhalt für andere Metastasen

Kommentar:

Das Bindehautmelanom ist mit einer Inzidenz von 0,03-0,08 eine seltene Erkrankung [1]. Nicht immer werden diese Läsionen gleich als maligne angesehen und als therapieresistente Bindehautentzündung oder Episkleritis behandelt. Therapeutisch kommen die Tumorexzision mit nachfolgender Kryobehandlung der umgebenden Konjunktiva oder postoperativer Bestrahlung oder lokaler Chemotherapie infrage [2,5,6]. Auch bei ausgedehnten nicht resezierbaren Befunden stellt die Irradiation mit Strontium-Applikatoren eine Alternative der primären Behandlung dar [6]. Trotzdem ist die lokale Rezidivrate relativ hoch (50 % nach 10 Jahren) [7,9,10]. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Metastasen wird in der Literatur mit 15-20 % nach 5 Jahren und 25-30 % nach 10 Jahren postoperativ angegeben [3,7,8,9]. Hauptmetastasierungsweg ist lymphogen in die regionären Lymphknoten. [1,4]. Auch bei unserer Patientin kam es 3 Jahre nach Exenteratio orbitae zu Lymphknotenmetastasen im Bereich der Parotis. Fernmetastasierung ist in alle Organe möglich [1].

Bei jeder pigmentierten Läsion der Bindehaut muß ein Melanom ausgeschlossen werden. Wichtig für die Überlebensprognose der Patienten sind die frühzeitige Diagnosestellung, Vermeidung von Fehlbehandlungen und Therapieverzögerung sowie eine radikale Tumorexzision mit adjuvanter Kryotherapie [1,2]. Lebenslange Nachkontrollen und Fotodokumentation sind erforderlich.

Literatur:

1. Lommatzsch PK, Werschnik C: Das maligne Melanom der Bindehaut. Klin Monatsbl Augenheilkd 2002, 219:710-721.
2. Jakobiec FA, Rini FJ, Fraunfelder FT, Brownstein S: Cryotherapy for conjunctival primary acquired melanosis and malignant melanoma. Experience with 62 cases. Ophthalmology 1988, 95:1058-1070.
3. Anastassiou G Heiligenhaus A, Bechrakis N, Bader E, Bornfeld N, Steuhl KP: Prognostic value of clinical and histopathological parameters in conjunctival melanomas: a retrospective study. Br J Ophthalmol 2002, 86:163-167.
4. De Wolff-Rouendaal D: Melanozytäre Tumoren der Bindehaut. In: Lommatzsch PK(ed): Ophthalmologische Onkologie. Stuttgart: Enke, 1999, 81-95.
5. Frucht-Pery J Peer J: Use of mitomycin in the treatment of conjunctival primary acquired melanosis with atypia. Arch Ophthalmol 1996, 114:1261-1264.
6. Lommatzsch PK: Beta irradiation of conjunctival melanomas. Trans ophthalm Soc UK 1977, 97:378-380.
7. Shields CL, Shields JA, Gündüz K, Cater J, Mercado GV, Gross N, Lally B: Risk factors for recurrence, exenteration, metastases, and death in 150 consecutive patients. Arch Ophthalmol 2000, 118:1497-1507.
8. Shields CL: Conjunctival melanoma. Clinical and histopathological prognostic parameters. Br J Ophthalmol 2002, 86:127.
9. Werschnik C, Lommatzsch PK: Long-term follow-up of patients with conjunctival melanoma. Am J Clin Oncol 2002, 25(3):248-255.
10. Stefani FH: Das maligne Melanom der Bindehaut – Klinischer Verlauf und histopathologischer Befund. Fortschr Ophthalmol 2000, 83:141-145.

Danksagung:

Für die klinische und histologische Mitbeurteilung bedanke ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. P.K. Lommatzsch (Leipzig), Dr. Rosenkranz (Institut für Pathologie, Leipzig) und PD Dr. Haberbeck (Chemnitz).



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 15.05.2003

XXXI Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmo- Pathologen (DOP) in Erlangen vom 19.09.-20.09.2003

Plattenepithelkarzinom der Bindehaut bei HIV-Positivität

Fall: 19

B.-R., J. geb. 04.04.1966
Histo.-Nr.: 4944

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

Anamnese:

Eine 37 jährige Patientin stellte sich im September 2002 erstmalig in unserer Klinik vor. Anamnestisch gab sie ein seit ca. 6 Monaten bestehendes Fremdkörpergefühl und Epiphora am rechten Auge an. Allgemein anamnestisch war bei der Patientin seit November 2001 eine HIV-Infektion Stadium C3 bekannt, welche mit einer hochaktiven antiretroviralen Therapie behandelt wurde.

Befund:

Am rechten Auge zeigte sich im Bereich der Bindehaut, medial am Limbus gelegen, ein verschieblicher Tumor. Außerdem zeigte sich an beiden Augen im Limbusbereich eine Melanosis conjunctivae. Ansonsten lagen regelrechte, reizfreie vordere Augenabschnitte vor.

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:1DOP2003.doc

Stationäre Termine (operative und konservative Direktanweisungen)

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

Mikroskopischer Befund:

Es zeigt sich ein Gewebestückchen das durch ein mehrschichtiges verhorntes Plattenepithel begrenzt ist. Es findet sich eine Akantose, eine Parakeratose und eine Proliferation atypischer Keratinozyten. Diese Zellen haben pleomorphe Nuclei und prominente Nucleoli. Man sieht eine Invasion dieser pleomorphen atypischen Tumorzellen über die Basalmembran hinaus in das darunter gelegene subepitheliale Bindegewebe. Im fibroplastischen Bindegewebe zeigen sich vereinzelt Hornperlen. Es findet sich eine ausgeprägte elastotische Degeneration im Sinne einer Pinguacula.

Hauptdiagnose:

Plattenepithelkarzinom der Bindehaut, gut differenziert, bei HIV-Positivität

Diskussion:

Gut differenzierte Plattenepithelkarzinome wachsen eher langsam und zeigen durch verhornende Oberflächenzellen ein leukoplakieähnliches Erscheinungsbild. Die invasive Tendenz des Plattenepithelkarzinoms der Bindehaut ist gering ausgeprägt, aber vorhanden. Die Plattenepithelkarzinome der Bindehaut haben eine gute Prognose, da Metastasierungen selten sind, sie sollten jedoch immer ausgeschlossen werden. Aufgrund dessen ist eine exzisionelle Therapie wie sie bei dieser Patientin durchgeführt wurde gerechtfertigt (6).

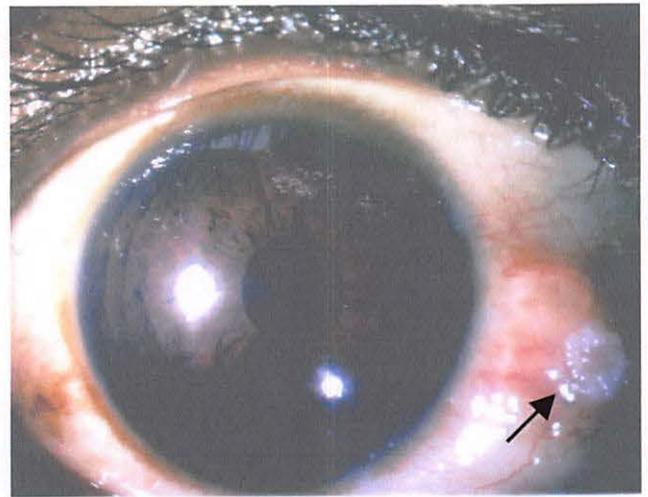
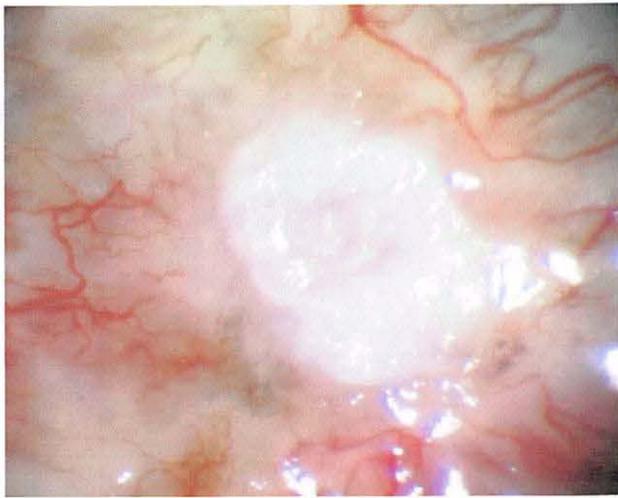
In einer in Afrika durchgeführten Studie zeigte sich eine signifikant hohe Rate an HIV Positivität bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Bindehaut verglichen mit einer Kontrollgruppe mit benignen Bindehautveränderungen (1,3,4).

Andere Studien zeigten als weiteren Risikofaktor für die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen der Bindehaut, eine durch UV-Strahlung bedingte Elastose auf (1,5). Desweiteren können chronische konjunktivale Entzündungen und eine Exposition mit humanem Papillomavirus eine Rolle bei der Entstehung eines Plattenepithelkarzinomes der Bindehaut spielen (2).

Literatur:

1. Newton R, Ziegler J, Ateanyi-Agaba C, Bousarghin L, Casabonne D, Beral V, Mbidde E, Carpenter L, Reeves G, Parkin DM, Wabinga H, Mbulaitye S, Jaffe H, Bourboullia D, Boshoff C, Touze A, Coursaget P, Uganda Kaposi's Sarcoma Study Group, *The epidemiology of conjunctival squamous cell carcinoma in Uganda*, Br J Cancer 2002 Jul 29;87(3):301-8
2. Poole TR, *Conjunctival squamous cell carcinoma in Tanzania*, Br J Ophthalmol 1999 Feb;83(2):177-9
3. Porges Y, Groisman GM, *Prevalence of HIV with conjunctival squamous cell neoplasia in an African provincial hospital*, Cornea 2003 Jan;22(1):1-4
4. Spraul CW, Grossniklaus HE, *Tumors of the cornea and conjunctiva*, Curr Opin Ophthalmol 1996 Aug;7(4):28-34
5. Tulvatana W, Bhattarakosol P, Sansopha L, Sipiyrak W, Kowitdamrong E, Paisuntornsug T, Kamsawai S, *Risk factors for conjunctival squamous cell neoplasia: a matched case-control study*, Br J Ophthalmol 2003 Apr;87(4):396-8
6. Wiechens B, Swensson B, *General metastases in squamous cell carcinoma of the conjunctiva*, Klin Monatsbl Augenheilkd 2002 Nov;219(11):813-6





**XXXI. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)
Erlangen, 19./20. September 2003**

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

2. Sitzung: Konjunktiva (20)
Patient: S., Wladimir, geb. 17.10.34

Subtarsaler Tumor unklarer Genese

Vorgeschichte

Herr S. wurde uns mit Bitte um Exzision eines subtarsalen Tumors am linken Auge vorgestellt.

Es bestand bereits seit vier Monaten ein Fremdkörpergefühl an diesem Auge. Über weitere Beschwerden wurde nicht geklagt. Die ophthalmologische Anamnese war bis zu diesem Zeitpunkt unauffällig. Es bestand keine Augenoperation in der Vorgeschichte. Die Möglichkeit einer vorausgegangenen Verletzung wurde vom Patienten verneint.

Es erfolgte kurzfristig eine komplikationslose Exzision des Tumors und anschließende histologische Aufarbeitung.

Histopathologischer Befund (02-472)

Makroskopisch: ca. 9x9x3 mm großer, glatt begrenzter, gelblicher Tumor von fester Konsistenz; von Bindehaut bedeckt

Mikroskopisch: kompaktes, relativ zellarmes, wirbelartig angeordnetes Bindegewebe; überzogen von weitgehend unauffälligem Bindehautepithel; kein Hinweis auf persistierende Entzündung, kein Hinweis auf Malignität

Immunhistochemie: Tumorzellen deutlich positiv für Vimentin, negativ für alpha smooth muscle actin und CD 68, vereinzelt fraglich positiv für S 100 (möglicherweise Artefakt)

Histopathologische Diagnose:

Keloid der Bindehaut

Diskussion

Bei dem Keloid der Bindehaut handelt es sich um einen sehr seltenen Tumor, der bisher nur als vereinzelte Fallbeschreibung in der Literatur vorkommt.

Die übliche Lokalisation des Keloids ist die Haut, an der es nach Verletzungen, Infektionen oder spontan zu einer lokalen Bindegewebsbildungsstörung kommt. Fibroblasten differenzieren sich nicht zu Fibrozyten und proliferieren länger. Es kommt zu Vernetzungsstörungen der Kollagenfasern. Ein erhöhter Anteil von Typ-III-Kollagen wird

ungeordnet oder wirbelartig abgelagert und durch erhöhten Proteoglykanteil verkittet. Bei „einfachen hypertrophen“ Narben beginnt anschließend die knotige vorgewölbte Struktur abzuflachen und die Kollagenbündel richten sich parallel zur Oberfläche aus. Dies unterbleibt beim Keloid. Vielmehr entsteht ein gutartiger Tumor, der sich auf gesunde Hautbereiche ausbreitet.

Letztendlich ist die genaue Pathogenese der Keloide in vielen Bereichen noch unklar. Fibroblasten, die durch Wachstumsfaktoren beeinflusst werden (z.B. basic fibroblast growth factor [bFGF], transforming growth factor-beta1 [TGF-beta1]), scheinen eine bedeutende Rolle bei der Wundheilung und der Narbenbildung zu spielen. Da Keloide eine familiäre Häufung zeigen, sind auch genetische Faktoren Gegenstand aktueller Forschung. So wurden in Fibroblasten aus Keloiden Mutationen des p53-Gens nachgewiesen, nicht jedoch in „normalen“ Fibroblasten.

Wesentlich seltener als an der Haut kommen Keloide an Schleimhäuten vor. Hier sind die am häufigsten dokumentierten Fälle Keloide der Mundschleimhaut, aber auch Lokalisationen an Nasenschleimhaut und Trachea sind beschrieben.

Generell existieren Unterschiede zwischen den Fibroblasten der Haut und der Schleimhäute. Bei gleicher basaler Syntheserate produzieren Fibroblasten der Mukosa nach Stimulation mit TGF-beta1 mehr Kollagen als dermale Fibroblasten. Dies spiegelt die unterschiedliche Regenerationsfähigkeit der Gewebetypen wider. Die Ursache für die unterschiedliche Häufigkeit der Keloidbildung bleibt offen.

Im ophthalmologischen Bereich ist weiterhin die Existenz kornealer Keloide zu erwähnen. Betroffen sind überwiegend jüngere Patienten nach Verletzungen oder Entzündungen im Bereich der Hornhaut. Es kommen jedoch auch korneale Keloide ohne nachweisbare Ursache vor.

Auch im hier beschriebenen Fall des Bindehautkeloides ist eine traumatische oder entzündliche Ursache nicht bekannt oder nachweisbar. Möglicherweise ging der Veränderung ein vom Patienten unbemerkt verlaufendes Mikrotrauma der Bindehaut voraus.

Die histopathologische Diagnose erscheint jedoch eindeutig und unter Berücksichtigung der immunhistochemischen Untersuchungen sehen wir keine nennenswerte Differentialdiagnose.

Literatur

1. Akimoto S et al. Expression of basic fibroblast growth factor and its receptor by fibroblast, macrophages and mast cells in hypertrophic scar. *Eur J Dermatol*; 1999; Jul-Aug; 9(5):357-62
2. Bock O, Mrowietz U. Keloid. A fibroproliferative disorder of unknown etiology. *Hautarzt*; 2002; Aug; 53(8):515-23
3. Elsas FJ, Green WR. Epibulbar tumors in childhood. *Am J Ophthalmology*; 1975; June; 79(6):1001-7
4. Kamath NV et al. A light microscopic and immunohistochemical evaluation of scars. *J Cutan Pathol*; 2002; Jan; 29(1):27-32
5. Lee HG, Eun HC. Differences between fibroblasts cultured from oral mucosa and normal skin: implication to wound healing. *J Dermatol Sci*. 1999; Nov; 21(3):176-82
6. Lever WF, Schaumburg-Lever G. Tumors of fibrous tissue. in *Histopathology of the skin*, 5. Edition J.B. Lippincott Company, Philadelphia, Toronto; 1975; 570-9079(6):1001-7
7. Ow RK. A keloid scar of the floor of the mouth and its associations. Case report. *Aust Dent J*, 1989; Dec; 34(6):522-3
8. Saed GM et al. Analysis of p53 genen mutations in keloids using polymerase chain reaction-based single-strand conformational polymorphism and DNA sequencing. *Arch Dermatol*. 1998; Aug; 134(8):963-7
9. Weidauer H. Tracheal stenosis and keloid disposition (author's transl). *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)*; 1980; Nov; 59(11):743-8

Erlangen am 19./20. September 2003

Patient: H. D., geb. 11/1969
Histologie-Nr. 82/2003
Akten-Nr: Z 30103

Prof. Dr. H. Mietz
Universitäts-Augenklinik Köln

Filterzone nach Trabekulektomie mit Mitomycin

Vorgeschichte: Bei einem 33-jährigen Patienten südländischer Abstammung wurde am rechten Auge wegen eines dysgenetischen Glaukoms zweimal eine Trabekulektomie durchgeführt. Danach erfolgte im Alter von 29 Jahren eine Wiederholungs-Trabekulektomie mit Mitomycin (0,2mg/ml). Nach zwei Jahren sank der Augeninnendruck an dem Auge auf Werte unter 5mmHg und es kam dadurch zu einer Sehverschlechterung von 0,7 auf 0,3. Zunächst wurde zweimalig Healon in die Vorderkammer injiziert, einmal wurde Eigenblut neben die Filterzone injiziert. Danach wurde eine Filterkissenausschneidung und Transplantation durchgeführt (Präparat wird im Vortrag gezeigt), gefolgt von einer zweimaligen Injektion von Healon in die Vorderkammer. Darunter waren die Augeninnendruckwerte etwas stabilisiert. Drei Jahre später waren die Augeninnendruckwerte wieder niedrig, und beim Seidel-Test zeigte sich jetzt, daß durch die avaskuläre Bindehaut eine Leckage bestand. Daher wurde jetzt der Bereich der Bindehaut operativ entfernt und die Bindehaut von oben her mobilisiert und nach unten gezogen zur Defektdeckung. Von diesem Eingriff her stammt das vorliegende Gewebe. Nur 6 Wochen später waren die Druckwerte wieder so hoch (bis 50mmHg), daß an einer anderen Stelle erneut eine Trabekulektomie mit Mitomycin durchgeführt wurde.

Makroskopischer Befund: Das flache Gewebstück maß etwa 6 x 8 x 1,5 mm und wurde auf die Kante eingebettet. Es erfolgten dann Serienschnitte.

Mikroskopischer Befund: Die Untersuchung zeigt unterschiedliche Anteile der Bindehaut. In einem Randbereich zeigt sich ein leicht verdicktes, aber unregelmäßiges Epithel mit Becherzellen und einer angedeuteten epithelialen Basalmembran. Darunter finden sich zum Teil dicke Gefäße und ein verdichtetes Bindegewebe der Substantia propria. Mehr zentral und im anderen Randbereich ist das Epithel unregelmäßig und dünner, es finden sich keine Becherzellen. Eine epitheliale Basalmembran findet sich höchstens diskontinuierlich. Gefäße sind hier nicht zu sehen. Die Substantia propria zeigt hier eine lockere Anordnung der Kollagenfasern. Tiefer schließt sich dann eine Zone von dichtem und mehr hypozellulärem Bindegewebe an.

Diskussion: Klinisch sind die Filterzonen nach Trabekulektomie mit mitomycin meist scharf begrenzt und avaskulär, in Abhängigkeit von der Menge des benutzten Mitomycins. Dabei schließt sich nach einer scharfen Begrenzung eine normal vaskularisierte Zone an. In seltenen Fällen kann man klinisch ein positives Seidel-Phänomen beobachten bei dann meistens niedrigen Augeninnendruckwerten. In der Situation ist die Komplikation der Blebitis und möglicherweise Endophthalmitis gegeben. Es kann spekuliert werden, daß mit zunehmendem zeitlichen Abstand zur Operation diese Probleme häufiger auftreten werden.

Histologisch lassen sich die beiden Bereiche des hypozellulären, dichten Kollagens und der Bereiche mit lockerem Bindegewebe abgrenzen. Das Epithel ist in den avaskulären Bereichen sehr unregelmäßig und ohne erkennbare Basalmembran. Dies könnte das morphologische Korrelat des positiven Seidel-Phänomens sein.

Literatur

- Nuyts RM, et al. Am J Ophthalmol 1994; 118: 225-237
- Hutchinson AK, et al. Arch Ophthalmol 1994; 112: 74-79
- Shields MB, et al. Am J Ophthalmol 1993; 116: 673-683
- Mietz H, et al. Ophthalmic Surgery 1994

1944
[Faint, illegible text]

[Faint, illegible text]

CONFIDENTIAL - SECURITY INFORMATION
[Faint, illegible text]

XXXI. Jahrestagung der DOP, Erlangen, 19./20. September, 2003

Elisabeth M. Messmer

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

Komplexes epibulbäres Choristom

Fallbeschreibung

Erstvorstellung eines männlichen Patienten am 27.03.03 im Alter von 3 Tagen aufgrund einer weißlichen, vaskularisierten Bindehaut-Hornhautläsion des linken Auges, die ca. 2 mm dick ist und vom Ansatz des M. rectus lateralis subkonjunktival bis auf die parazentrale Hornhaut reicht. Das rechte Auge ist unauffällig. Bei Befundkontrolle 14 Tage später erreicht die Läsion des linken Auges die optische Achse, sodass die operative Entfernung geplant wird. Ein präoperativer Ultraschall zeigt eine regelrechte Bulbuslänge mit einer bei 10 Uhr mittelperipher gelegenen, flachen, hochreflektiven Raumforderung der Aderhaut mit Schallschatten.

Am 23.04.03 erfolgt zunächst eine Narkoseuntersuchung mit Ultraschallbiomikroskopie. Im Ultraschallbiomikroskop ist ein dünner Hornhautrest unter der Bindehaut-Hornhautläsion darstellbar. Die Sklera ist nicht sicher von der Läsion abgrenzbar. Die klinische Untersuchung zeigt die eine zweite epibulbäre, ca. 2mm große limbusnahe Läsion bei 12 Uhr. In derselben Narkose erfolgt die komplikationslose Exzision des größeren temporal gelegenen epibulbären Tumors, der kleine Tumor bei 12 Uhr wird belassen.

Histologie (HE-, PAS-Färbung)

Makroskopisch: 9x9x2 mm großes Exzidat

Mikroskopisch: Exzidat mit nicht verhornendem mehrschichtigem Plattenepithel bedeckt. In vaskularisiertem Bindegewebe liegen Anteile von Tränendrüsen- und hyalines Knorpelgewebe mit reifen Chondrozyten.

Diagnose: Epibulbäres komplexes Choristom mit Knorpel- und Tränendrüsen- und Knorpelgewebe

Diskussion

Choristome sind die häufigsten epibulbären und orbitalen Tumoren im Kindesalter. Sie enthalten nicht ortsständiges epitheliales und dermales Gewebe können histopathologisch in vier Hauptgruppen eingeteilt werden: Dermoid, Lipodermoid, einfaches Choristom (aus einem einzigen Gewebe aufgebaut) und komplexes Choristom (1).

Die Inzidenz von epibulbären Choristomen wird mit 1/10.000 bis 3/10.000 angegeben. Epibulbäre Choristome finden sich typischerweise superotemporal und können mit verknöcherten Choristomen der Aderhaut vergesellschaftet sein, wie möglicherweise bei unserem Patienten (2,3). Assoziationen bestehen zum Goldenhar Syndrom und zum epidermalen Nävus Syndrom. Choristome wachsen typischerweise in der Pubertät, frühes Wachstum wie in unserem Fall ist eher selten (1).

In Choristomen werden histologisch epidermale Anhangsgebilde, Fett- und Tränendrüsenewebe, Knorpel, Knochen, Zähne und Hirngewebe gefunden. In 13 komplexen Choristomen fanden sich Tränendrüsenewebe in 9, Fettgewebe in 6, glatte Muskulatur in 5, quergestreifte Muskulatur in 1, Knorpel in 3 und Knochen in einem Fall (1). Für die Entstehung von komplexen Choristomen mit Knorpel und Knochen wurden mehrere Hypothesen postuliert.

1. Choristome entstehen aufgrund einer Entwicklungsanomalie mit **metaplastischer Transformation** aus undifferenziertem Mesoblast. Santora und Mitarbeiter konnten in einem komplexen Choristom Knorpel- und Knochengewebe nebeneinander nachweisen, sodass die Entwicklung des Knochens aus Knorpelgewebe anzunehmen ist (4).
2. Die Vorstellung, dass es sich beim epibulbären komplexen Choristom mit Knorpel oder Knochen um ein Überbleibsel aus der Phylogenese handeln könnte, wurde erstmals von Schiek 1913 geäußert (5). Skleraler Knorpel und Knochen kamen in der Vorzeit bei fast allen Wirbeltierklassen vor und sind heute noch bei vielen Vögeln und einigen Fischen zu finden. Zusammen mit dem Knorpel gestattet die knöcherne Unterstützung der Sklera den Fischen und Vögeln, eine nicht sphärische Bulbusform aufrecht zu erhalten (6). Bei den Vögeln stammen die intraskleralen Knochenplättchen vom periorbitalen Knochen ab. Es würde sich damit beim komplexen Choristom mit Knochen oder Knorpel um einen **Atavismus** handeln.

Literatur

1. Mansour AM, Barber JC, Reinecke RD, Wang FM
Ocular Choristomas
Surv Ophthalmol 1989; 33:339-358
2. Lambert HM, Sipperley JO, Shore JW et al.
Linear nevus sebaceous syndrome
Ophthalmology 1987; 94:278-282
3. Mansour AM, Laibson PD, Reinecke RD et al
Bilateral total corneal and conjunctival choristomas associated with epidermal nevus
Arch Ophthalmol 1986; 104: 245-248
4. Santora DC, Biglan AW, Johnson BL
Episcleral osteocartilaginous choristoma
Am J Ophthalmol 1995; 119:654-655
5. Bujara K, Stefani FH, Stempel I, Witschel H.
Epibulbäre Osteome
Klin Mbl Augenheilk 1980; 176:398-401
6. Duke-Elder S.
The chondrosteal eye
In: System of Ophthalmology Bd. 1, S. 315-320, Kimpton, London, 1958

Erlangen, 19.9./20.9.2003



Intraokuläre Lymphangiogenese

Priv.-Doz. Dr. med. Claus Cursiefen

Augenklinik mit Poliklinik

Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg

Email: cursiefen@vision.eri.harvard.edu

Hintergrund

Das Auge gilt wie das Gehirn als Lymphgefäßfreies Organ. Ausnahmen sind die angrenzende Konjunktiva, die physiologischerweise Blut- und Lymphgefäße enthält,¹ und die Hornhaut, die zwar normalerweise frei von beiden Gefäßstypen ist, sekundär aber sowohl von Blut- wie Lymphgefäßen invadiert werden kann.²

Lymphangiogenese, also die Aussprossung neuer aus bereits bestehenden Lymphgefäßen, wird durch VEGF C und D Bindung an den VEGF Rezeptor 3/flt-4 mediiert.³ In verschiedensten Tumoren (u.a. malignes Melanom der Haut) exprimieren sowohl Tumorzellen als auch peritumorale Makrophagen diese lymphangiogenen Wachstumsfaktoren.⁴ Da die Lymphgefäßinvasion ein wichtiger initialer Schritt in der Metastasierung verschiedener Tumortypen darstellt, ist die intra-/peritumorale Lymphangiogenese inzwischen sowohl im Tiermodell als auch für verschiedene humane Tumoren als unabhängiger Risikofaktor etabliert.⁵

Eine rezente Studie an malignen Melanomen der Aderhaut konnte zwar eine starke Expression des lymphangiogenen Wachstumsfaktors VEGF C sowie des korrespondierenden VEGF Rezeptors 3 nachweisen, jedoch keine intraokulären Lymphgefäße.⁶ Die naheliegende Erklärung war, dass lymphangiogene Wachstumsfaktoren in Abwesenheit zugänglicher Lymphgefäße (also z.B. intraokulär; im Gegensatz zur Hornhaut mit limbalen Lymphgefäßen) keine Lymphangiogenese induzieren können.⁶

Wir waren daher interessiert, ob es bei malignen Melanomen des Ziliarkörpers mit extraskleraler Ausdehnung, also mit Zugang zu konjunktivalen Lymphgefäßen, zu einer sekundären intraokulären Lymphangiogenese – in das eigentlich Lymphgefäßfreie Auge – kommt.

Kasuistik

Bei einer zu der Zeit 75-jährigen Patientin wurde 1985 ein melanozytärer Tumor des Ziliarkörpers mit extraskleraler Ausdehnung am rechten Auge bei 3 Uhr entdeckt. Der Tumor wurde nach Kryoabriegelung mittels Blockexzision und anschließender tektonischer Sklerakorneoplastik entfernt (Durchmesser: 7.5/8 mm). Der initiale postoperative Heilungsverlauf war unkompliziert mit Visus rechts cc=0.8.

Makroskopie

Blockexzisiat mit den Ausmassen 8x7x6 mm. Maximale Tumorprominenz 3 mm.

Mikroskopie

Gemischtzelliges, überwiegend spindelzelliges malignes Melanom des Ziliarkörpers mit extraskleraler Ausdehnung. Der Tumor reicht bis an die histologischen Schnittträger.

Immunhistochemie

Indirekte Immunhistochemie mit spezifischen Markern lymphatischen Endothels (LYVE-1, Podoplanin)^{2,7} zeigt keine Reaktion in Erythrozyten-gefüllten Blutgefässen. Es finden sich jedoch LYVE-1⁺/Podoplanin⁺ Lymphgefässe am Tumorrand subskleral/intraokulär. Lymphgefässe finden sich auch intraskleral und subkonjunktival im Bereich der extraskleralen Tumorausdehnung.

Diagnose

Spindelzelliges *malignes Melanom des Ziliarkörpers* mit extraskleraler Ausdehnung und sekundärer intraokulärer Lymphangiogenese.

Conclusio

1. Das primär alymphatische Auge kann nicht nur in der Hornhaut, sondern auch im Bereich des Ziliarkörpers sekundär von Lymphgefässen invadiert werden.
2. Proof of principle: Sekundäre Lymphangiogenese in primär Lymphgefässfreie Organe ist möglich.
3. Pathophysiologische Erklärung von Lymphknotenmetastasen bei malignen Melanomen des Ziliarkörpers mit extraskleraler Ausdehnung.⁸

Literatur

1. Kruse F. Konjunktiva. In: Naumann GOH: Pathologie des Auges. Berlin: Springer, 1997.
2. Cursiefen C, Schlotzer-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. Karkkainen MJ, Petrova TV. Vascular endothelial growth factor receptors in the regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. Oncogene. 2000;19:5598-605.
4. Schoppmann SF, Birner P, Stockl J, Kalt R, Ullrich R, Caucig C, Kriehuber E, Nagy K, Alitalo K, Kerjaschki D. Tumor-associated macrophages express lymphatic endothelial growth factors and are related to peritumoral lymphangiogenesis. Am. J. Pathol. 2002;161:947-56.
5. Stacker SA, Achen MG, Jussila L, Baldwin ME, Alitalo K. Lymphangiogenesis and cancer metastasis. Nat. Rev. Cancer. 2002;2:573-83.
6. Clarijs R, Schalkwijk L, Ruiters DJ, de Waal RM. Lack of lymphangiogenesis despite coexpression of VEGF-C and its receptor Flt-4 in uveal melanoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001;42:1422-8.
7. Cursiefen C, Chen L, Dana MR, Streilein JW. Corneal lymphangiogenesis: evidence, mechanisms, and implications for corneal transplant immunology. Cornea. 2003;22:273-81.
8. Dithmar S, Diaz CE, Grossniklaus HE. Intraocular melanoma spread to regional lymph nodes: report of two cases. Retina. 2000;20:76-9

Unterstützung: DFG (Cu 47/1-1; 1-2); IZKF Erlangen

XXXI. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)
19. und 20. September 2003 in Erlangen

Zentrales korneales Dermoid

Fall Nr. 24

Priv.Do. Dr. Stefan Dithmar



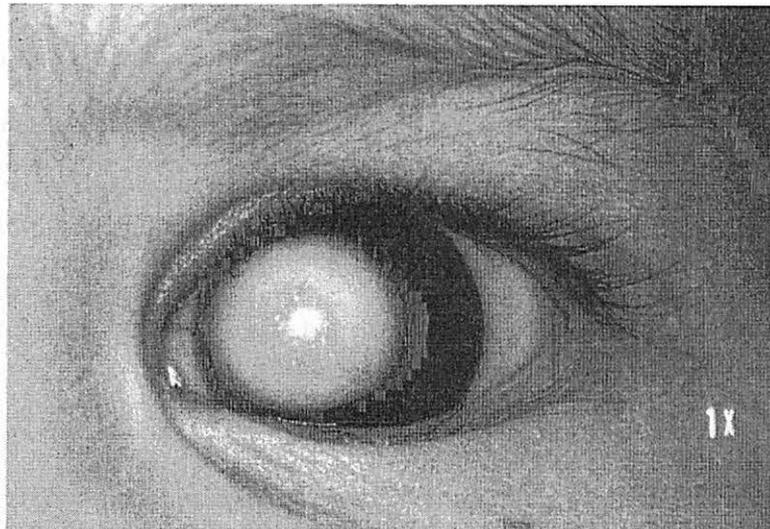
Universitäts-Augenklinik
Im Neuenheimer Feld 400

D-69120 Heidelberg

Histo.Nr. 25180

1 HE Schnitt, klinische Bilder

Ein 3 Monate alter Junge wurde aufgrund einer linksseitigen kongenitalen weißlich-gelben prominenten Läsion der zentralen Hornhaut vorgestellt, welche die Pupille komplett verdeckte. Die kreisrunde Veränderung war etwas ekzentrisch nach nasal versetzt und durch eine klare Zone vom Limbus abgegrenzt. Zu dem nasalen Rand der Läsion zogen vom Limbus ausgehende Gefäße. Der Lidschluss war durch die Läsion nicht beeinträchtigt. Der Tumor wurde im Rahmen einer lamellären Keratoplastik exzidiert. Der sonstige morphologische Befund war regelrecht.



Histologie

Histologisch zeigt sich anstelle von normalem Hornhautgewebe dichtes vaskularisiertes Bindegewebe mit Hautanhangsgebilden, welches von einem mehrschichtigen verhornendem Plattenepithel bedeckt wird. Fokal ist das Epithel ödematös und weist eine Pigmentierung der basalen Zellschichten auf. Die Bowmansche Membran fehlt.

Kommentar

Dermoide sind Choristome, die sich nicht selten in der okulären Region manifestieren. Dermoide der Orbita sind gewöhnlich zystisch, Dermoide der Bindehaut und Hornhaut solide. Dermoide, die die Hornhaut mit einbeziehen, sind meist am Limbus lokalisiert und können in Form von Syndromen, wie bspw. dem Goldenhar-Syndrom, auftreten. Dermoide der zentralen Hornhaut sind sehr selten und aufgrund der Amblyopieentwicklung therapeutisch problematisch. Sie sind meist gelblich-weiße runde bis ovale Veränderungen, die so prominent sein können, dass der Lidschluss behindert wird. Sehr selten können zentrale korneale Dermoide auch bilateral auftreten. Der bei dem vorgestellten Patienten vorliegende histologische Befund entspricht einem typischen Dermoid. Korneale Dermoide können sich bis auf die Descemet Membran ausdehnen. Bereits 1957 unterteilte I. Mann epibulbäre Dermoide in drei Schweregrade. Demnach sind limbale Dermoide Grad I, große korneale Dermoide mit Ausdehnung bis zur Descemet Membran Grad II und Dermoide, die sich tief bis zum Pigmentblatt der Iris ausdehnen Grad III.

Literatur

Ash JE. Epibulbar tumors. Am J Ophthalmol 1950;33:1203-19

Burillon C, Durand L. Solid dermoids of the limbus and the cornea. Ophthalmologica 1997;211:367-372

Golubovic S, Latkovic Z, Horvatic-Obradovic M. Surgica treatment of large corneal dermoid. Doc Ophthalmologica 1995;91:25-32

Henkind P, Marinoff G, Manas A, Friedman A. Bilateral corneal dermoids. Am J Ophthalmol 1973;76:972-7

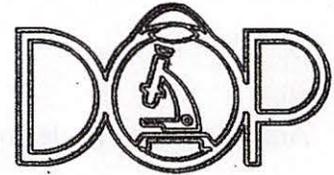
Leung AT, Young AL, Fan DS, Joan S, Lam DS. Isolated pedunculated congenital corneal dermoid. Am J Ophthalmol 1999;128:756-7

Mann I. Developmental abnormalities of the eye. Philadelphia: Lippincott, 1957:357-364

Oakman JH, Lambert SR, Grossniklaus HE. Corneal dermoid: case report and review of classification. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1993;30:388-391

Shields JA, Laibson PR, Augsburger JJ, Michon CA. Central corneal dermoid: a clinicopathologic correlation and review of the literature. Can J Ophthalmol 1986;21:23-6

Zaidman GW, Johnson B, Brown SI. Corneal transplantation in an infant with corneal dermoid. Am J Ophthalmol 1982;93:78-83



XXXI Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen
Erlangen 19. und 20. September 2003

Kongenitales Hornhautstaphylom mit retinaler Dysplasie
Carsten Heinz, Harald Schilling, Klaus-Peter Steuhl

Direkt nach der Geburt fiel bei einem weiblichem Neugeborenen ein kompletter Anophthalmus links, sowie eine vollständige Hornhauttrübung rechts auf. In der Ultraschallechographie zeigte sich eine retrolentale Membran, so dass der Verdacht auf einen primären hyperplastischen Glaskörper gestellt wurde. Die Vorstellung der nun fast fünfjährigen Patientin erfolgte in unserer Klinik mit einer zunehmenden Vorwölbung des rechten Auge. Es fand sich eine zweifelhafte Lichtscheinwahrnehmung. Neben der okulären Symptomatik bestanden eine Choanalatresie und zwei hämodynamisch nicht relevante Ventrikelseptumdefekte. Da die Hornhaut teilweise sehr dünn war und Perforationsgefahr bestand, wurde bei fehlender Visusprognose eine Enukleation durchgeführt.

Histologie:

Zur Einsendung gelangt ein 19 x 18 x 22 mm messender Bulbus. Die Hornhaut ist eingefallen, ragt aber bis zu 6 mm über den Limbus hervor. Nach Eröffnen des Auges zeigt sich keine eindeutige Vorderkammer, im Glaskörperraum findet sich eine retrolentale Membran. Die Papille ist weder sichtbar, noch lässt sich ein Netzhauttrichter erkennen.

Mikroskopie:

- Mikrophthalmus
- verdünnte Hornhaut ohne Descemet- oder Bowmanmembran
- ausgeprägte Vaskularisation der Hornhaut
- Anlagerung eines pigmentierten Epithels auf der Hornhaurückseite
- hyperplastische Iris und Ziliarkörper
- retrolentale Membran mit neuronalen Zellen ohne Netzhautdifferenzierung
- vaskularisierte Verbindung zur Papille

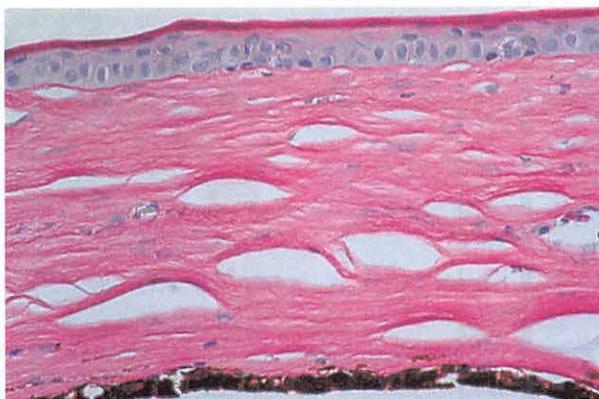
Diskussion:

In dem vorgestellten Fall findet sich eine Kombination eines kongenitalen Hornhautstaphyloms mit einer retinalen Dysplasie. Am Partnerauge besteht ein

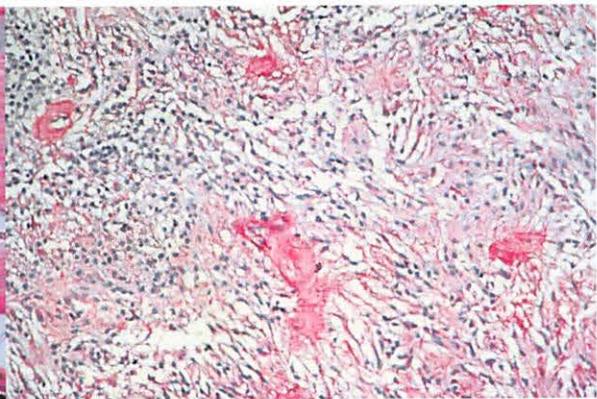
Anophthalmus. In der molekulargenetischen Untersuchung findet sich kein Hinweis auf eine strukturelle oder numerische Chromosomenabberation. Das Hornhautstaphylom wird mittlerweile als eine ausgeprägtere Variante der Peterschen Anomalie angesehen [1, 2]. Als Ursache wird heute vornehmlich eine Störung in der Migration des Neuralleistenmesenchyms in der 4. bis 7 Embryonalwoche oder eine unvollständige Trennung der Linsenblase vom Oberflächenektoderm angesehen [3, 4]. Insbesondere bei einseitigen Erkrankungen werden auch intrauterine Entzündungen bis zu einer Perforation diskutiert [5]. Fehlbildungen des hinteren Augensegments bei einem Hornhautstaphylom finden sich in der Literatur in Form einer präretinalen Gliose, eines PHPV oder einer retinalen Neovaskularisation [3, 5, 6]. Eine retinale Dysplasie, wie in unserem Fall, tritt bei einer Reihe von Syndromen auf [7]. Es handelt sich dabei um eine unspezifische Antwort auf eine Störung der embryonalen Netzhautentwicklung. Die okulären und extraokulären Symptome unserer Patientin lassen aber sich keinem übergeordnetem bekannten Syndrom zuordnen.

Literatur:

1. Leff, S.R., *et al.*, *Congenital corneal staphyloma: clinical, radiological, and pathological correlation*. Br J Ophthalmol, 1986. **70**(6): p. 427-30.
2. Waring, G.O., 3rd, M.M. Rodrigues, and P.R. Laibson, *Anterior chamber cleavage syndrome. A stepladder classification*. Surv Ophthalmol, 1975. **20**(1): p. 3-27.
3. Matsubara, A., *et al.*, *Histopathological examination of two cases of anterior staphyloma associated with Peters' anomaly and persistent hyperplastic primary vitreous*. Br J Ophthalmol, 2001. **85**(12): p. 1421-5.
4. Schanzlin, D.J., *et al.*, *Histopathologic and ultrastructural analysis of congenital corneal staphyloma*. Am J Ophthalmol, 1983. **95**(4): p. 506-14.
5. Loeffler, K.U., *Unilateral congenital corneal staphyloma with retinal neovascularization. A case report*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1992. **230**(4): p. 318-23.
6. Hamburg, A., *Incomplete separation of the lens and related malformations*. Am J Ophthalmol, 1967. **64**(4): p. 729-33.
7. Naumann, G.O.H., *Pathologie des Auges*, in *Spezielle anatomische Pathologie*, W. Doerr and G. Seifert, Editors. 1997, Springer: Berlin. p. 995-6.



Hornhaut PAS (Original x100)



retrolentales neuronales Gewebe HE (Original x 100)



**XXXI. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen,
19. und 20. September 2003 in Erlangen**



Hornhautinfiltrat mit überraschender Erregerherkunft

Th. Hammer

Patient: B., J.; 05.11.1968
1 HE-Schnitt, 1 Diapositiv

Dr. Thomas Hammer
Universitätsaugenklinik und Poliklinik
Magdeburger Str. 8; 06097 Halle (Saale)
thomas.hammer@medizin.uni-halle.de

Anamnese:

Eine damals 33jährige Patientin stellte sich wegen bereits 2 Tage andauernder Schmerzen und Rötung des linken Auges in der Ambulanz unserer Klinik vor. Aufgrund einer Myopie trug die Patientin seit mehreren Jahren weiche Kontaktlinsen im monatlichen Wechsel (Focus® 30-Tageslinsen). Der letzte Linsenwechsel lag 2 Tage zurück.

Klinischer Befund und Verlauf:

Visus: rechts: 1/24; -4,5 = 1,0

links: Lux proj. recta, Handbewegungen, Gläser bessern nicht

Linkes Auge:

- Aufnahmebefund: weißes, tief stromales Hornhautringinfiltrat mit Vorderkammerreizzustand und Fibrinbildung; kein Nachweis eines Hypopyon

Therapie: Systemische Antibiose mit Vancomycin 2x1g i.v.; Fortum 3x2g i.v.

Lokale Antibiose mit Polyspectran-AT und Floxal-AT im 10-minütlichen Wechsel, zusätzlich 40mg Refobacin subkonjunktival

- 4 Stunden später: beginnendes Hypopyon deshalb perforierende Keratoplastik a chaud

- 6 Monate postop.: -3,25 s -4,0 c 160° = 0,32; Transplantat klar, keine Vaskularisationen

Rechtes Auge: reizfreier, regelrechter und altersentsprechender Befund

Makroskopischer Befund:

Hälfte eines Hornhautscheibchens von 8 mm Durchmesser

Mikroskopischer Befund:

Das mehrreihig unverhornte Plattenepithel der Hornhaut ist nur noch peripher nachweisbar. Zentral weist die Bowman'sche Lamelle einen Substanzdefekt auf. Das gesamte zentrale Stroma ist von einem entzündlichen Infiltrat aus Leukozyten und Lymphozyten durchsetzt. Eine Verdichtung der Infiltrationen im vorderen Hornhautstroma ist erkennbar. Die Descemet'sche Membran ist intakt. Dem Endothel aufgelagert finden sich stellenweise Entzündungszellen.

Mikrobiologischer Befund:

Sowohl im Bindehautabstrich sowie in der Kontaktlinsenflüssigkeit konnten *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen werden. Das Antibiogramm wies eine Resistenz auf Mezlocillin und eine intermediäre Resistenz auf Gentamycin auf.

Diagnose:

Hornhautinfiltrat mit beginnendem Hornhautulcus bei *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion

Diskussion:

Der verbreitete Einsatz weicher Kontaktlinsenmaterialien (Silikonkautschuke und Hydrogele) führt auch zu einem Ansteigen von Infektionen durch *Pseudomonas aeruginosa* [1,2,5,6]. Bei bis zu 50% aller Kontaktlinsen-assoziierten Keratitiden konnte eine *Pseudomonas aeruginosa*-Beteiligung nachgewiesen werden [3,4]. Durch Adhäsion und Invasion kann *Pseudomonas aeruginosa* als pathogener gramnegativer Bakterienstamm intaktes Hornhautepithel schädigen und zu schweren stromalen Infektionen führen [8]. Zytotoxische Stämme von *Pseudomonas aeruginosa* sind herkömmlichen Kontaktlinsenreinigern nicht zugänglich und können sich an der Kontaktlinse oder in der Aufbewahrungslösung vermehren [4]. Häufige bisher diskutierte Ursachen sind: verlängerte Tragedauer, unzureichender Linsenwechsel oder ungenügende Kontaktlinsenhygiene [1,2,5,7].

Pseudomonaden sind bekannte nosokomiale Erreger. Das Resistogramm des bei unserer Patientin diagnostizierten Stammes ist recht markant. Da die Kontaktlinse erst seit zwei Tagen getragen und vor Beginn der Beschwerden aus der Originalverpackung genommen wurde, untersuchten wir das häusliche Umfeld nach einer möglichen Infektionsquelle. Da der Ehepartner der Patientin auf einer Intensivstation arbeitet, verglichen wir die dort gefundenen Stämme mit dem im Bindehautabstrich festgestellten Erreger. Dabei zeigte sich, dass in den mehr als 30 verschiedenen auf dieser Station nachgewiesenen *Pseudomonas aeruginosa*-Stämmen 2000 und 2001 kein Stamm mit einem solchen Resistenzmuster auftauchte. Dagegen wurden 2002 5 Stämme mit diesem markanten Resistenzmuster nachgewiesen. Das Vorkommen eines Erregerstammes mit diesem typischen Resistenzmuster bei nicht im Krankenhaus Beschäftigten lässt mit großer Wahrscheinlichkeit darauf schließen, dass eine Übertragung dieses *Pseudomonas aeruginosa*-Stammes von der Hautflora des Partners auf die Patientin oder auf die Linsenverpackung stattgefunden hat.

Diese unerwartete Erregerherkunft zeigt die Notwendigkeit, Angehörige von ärztlichem und Pflegepersonal (insbesondere von Intensivstationen) auf die erhöhten Hygieneanforderungen beim Tragen von Kontaktlinsen hinzuweisen.

Literatur:

1. Bruinsma GM, van der Mei HC, Busscher HJ: Bacterial adhesion to surface hydrophilic and hydrophobic contact lenses. *Biomaterials* 22 (2001), 3217-3224
2. Bruinsma GM, Rustema-Abbing M, de Vries M, Stegenga B, van der Mei HC, van der Linden ML, Hooymans JM, Busscher HJ: Influence of wear and overwear on surface properties of etafilon A contact lenses and adhesion of *Pseudomonas aeruginosa*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43 (2002), 3646-3653
3. Cheng KH, Leung SL, Hoekman HW, Beekhuis WH, Mulder PGH, Geerards AJM, Kijlstra A: Incidence of contact-lens-associated microbial keratitis and its related morbidity. *Lancet* 354 (1999), 181-185
4. Lakkis C, Fleiszig SM: Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolates to hydrogel contact lens disinfection correlates with cytotoxic activity. *J Clin Microbiol* 39 (2001), 1477-1486
5. Lipener C, Ribeiro AL: Bilateral *Pseudomonas* corneal ulcer in a disposable contact lens wearer. *CLAO* 25 (1999), 123-124
6. Milauskas AT: *Pseudomonas aeruginosa* contamination of hydrophilic contact lenses and solutions. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 76 (1972), 511-516
7. Tabbara KF, El-Sheik HF, Aabed B: Extended wear contact lens related bacterial keratitis. *Br J Ophthalmol* 84 (2000), 327-328
8. Vallas V, Stapleton F, Willcox, MD: Bacterial invasion of corneal epithelial cells. *Aust N Z J Ophthalmol* 27 (1999), 228-230

XXXI. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)

Erlangen, 19./20. September 2003

Daniela Süsskind
Univ.-Augenklinik, Venusberg
D-53105 Bonn

Tagungsprogramm-Nr. 27
Patient: F., Glykeria, geb. 19.05.1943
Histologie-Nr. 03-15

Hornhaut mit Amyloid

Vorgeschichte

Im November letzten Jahres stellte sich die aus Griechenland stammende Patientin erstmalig zur Mitbeurteilung und Behandlungsempfehlung bei beidseitiger Hornhauttrübung vor. Anamnestisch bestünden „Hornhautnarben“ schon seit Jahrzehnten. Die Trübungen seien langsam immer weiter fortgeschritten und die Sehschärfe habe entsprechend abgenommen. Die Sehschärfe betrug bei stationärer Aufnahme am rechten Auge mit bester Korrektur 1/35 und am linken Auge 0,1. An der Spaltlampe zeigte sich rechts eine zentral großflächig getrübe und blasig verdickte Hornhaut mit Hornhautepithelödem und eine Cornea guttata. Am linken Auge waren die Veränderungen ähnlich, aber nicht so ausgeprägt vorhanden. Ein ausreichender Funduseinblick zur Beurteilung der Netzhautanlage war bei den vorliegenden Trübungen nicht möglich, sonographisch ergab sich jedoch ein unauffälliger Befund mit anliegender Netzhaut. Wir führten daraufhin am schlechteren rechten Auge komplikationslos eine perforierende Keratoplastik durch. Bei der letzten ambulanten Nachuntersuchung im April diesen Jahres sahen wir einen stabilen und reizfreien Befund mit einem sc Visus von 0,1.

Histopathologischer Befund (03-15)

Makroskopisch: Hornhautscheibchen mit einem Durchmesser von 8,0 mm mit zentraler Trübung und Verdickung

Mikroskopisch: Der histologische Schnitt zeigt ein Hornhautpräparat mit abgeflachtem, z.T. ödematös verändertem Epithel. Es finden sich subepithelial Ablagerungen eines homogenen eosinophilen azellulären Materials, welches sich mit Kongorot anfärbt und bei Verwendung eines Polarisationsfilters eine Doppelbrechung und Dichroismus zeigt (Amyloid). Die Bowmansche Schicht ist weitgehend erhalten und weist nur kleine Defekte auf. Die Descemetmembran ist verdickt und lässt kleine Wärzchen erkennen. Das Endothel ist zellarm.

Histologische Diagnose

Fuchs'sche Endotheldystrophie mit wahrscheinlich reaktiver subepithelialer Amyloideinlagerung

Diskussion

Die Fuchs'sche Endotheldystrophie führt durch einen progredienten Verlust der Endothelzellen zu einer Hornhautdekomensation, die sich in einem Stroma- und auch in einem Epithelödem ausdrückt. Bei fortgeschrittener Erkrankung trübt das Stroma ein und kann vaskularisiert werden, es kommt zu rezidivierenden Erosionen und die Bowman-Lamelle wird allmählich durch degenerativen Pannus ersetzt. In einen solchen lange bestehenden Pannus kann sich sekundär Amyloid einlagern.

Amyloid ist ein kongophiles hyalines Material mit Glykoproteincharakter und einer speziellen Mikrofibrillenstruktur, welches systemisch oder lokal im Extrazellulärraum abgelagert wird. Es verleiht den betroffenen Geweben eine glasig-wachsartige Beschaffenheit. Man unterscheidet systemische Amyloidosen, bei denen sich Amyloid in mehreren Organen oder Gewebssystemen findet, und lokale Amyloidosen, bei denen das Material nur in einem Organ oder Gewebe abgelagert wird.

Bei unserer Patientin gehen wir von einer lokalisierten sekundären Amyloidablagerung aus. Die Abklärung einer systemischen Amyloidose wurde empfohlen, ist jedoch bis heute noch nicht durchgeführt worden.

Amyloideinlagerungen in der Kornea finden sich auch im Rahmen weiterer Hornhauterkrankungen:

Bei der gittrigen Hornhautdystrophie Typ I findet sich ein Netzwerk verzweigter, spinnenartiger Ablagerungen von Amyloid im vorderen und mittleren Stroma.

Die gittrige Hornhautdystrophie Typ II (Meretoja-Syndrom) tritt bei systemischer Amyloidose auf. Neben den cornealen Veränderungen, radiären Gitterlinien, bestehen progressive kraniale und periphere Nervenlähmungen, eine trockene und juckende Haut, Blepharochalasis, vorstehende Lippen und ein maskenartiger Gesichtsausdruck.

Auch bei der gittrigen Hornhautdystrophie Typ III treten Amyloideablagerungen auf. Die gelatinöse Tropfendystrophie zeigt zentral liegende erhabene subepitheliale Amyloidknötchen.

Daneben kommen Amyloidablagerungen auch bei kombinierten Formen von gittriger und granulärer Hornhautdystrophie (Avellino-Dystrophie) und der polymorphen stromalen Amyloid-Degeneration der Kornea vor.

Grundlage der Amyloidablagerungen im Rahmen der Hornhautdystrophien sind Mutationen in verschiedenen Genen auf den Chromosomen 1, 5 und 9, die zur Expression von veränderten Proteinen führen, die aufgrund ihrer Betafaltblattstruktur Amyloid-Eigenschaft bekommen.

Literatur

1. François J, Feher J. Light microscopical and polarisation optical study of the lattice dystrophy of the cornea. *Ophthalmologica* (Switzerland) 1972; 164: 1-18
2. Meretoja J. comparative histopathological and clinical findings in eyes with lattice corneal dystrophy of two different types. *Ophthalmologica* (Switzerland) 1972; 165: 15-37
3. Hida T, Proia AD, Kigasawa K, et al. Histopathologic and immunochemical features of lattice corneal dystrophy type III. *Am J Ophthalmol* (United States) 1987; 104: 249-54
4. Akiya S, Furukawa H, Sakamoto H, Takahashi H, Sakka Y. Histopathologic and immunohistochemical findings in gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Ophthalmic Res* 1990; 22: 371-6
5. Mannis MJ, Krachmer JH, Rodrigues MM, Pardos GJ. Polymorphic amyloid degeneration of the cornea. A clinical and histopathologic study. *Arch Ophthalmol* 1981; 99: 1217-23
6. Folberg R, Stone EM, Sheffield VC, Mathers WD. The relationship between granular, lattice type 1, and Avellino corneal dystrophies. A Histopathologic study. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 1980-5
7. Ferry AP, Benson WH, Weinberg RS. Combined granular-lattice (Avellino) corneal dystrophy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1997; 95:61-77
8. Auw-Hädrich C, Witschel H. Hornhautdystrophien im Licht moderner molekulargenetischer Forschung. *Der Ophthalmologe* 2002; 99:418-426
9. Klintworth G, The molecular genetics of the corneal dystrophies – current status. *Front Biosci* 2003; 8: D687-713



**XXXI. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)
Erlangen, 19.-20.09.2003**

Dr. Jens Martin Rohrbach
Universitäts-Augenklinik
Schleichstr. 12
D-72076 Tübingen
jmrohrba@med.uni-tuebingen.de

Exzessive Verdickung der epithelialen Basalmembran bei Keratokonus

Vorgeschichte: Eine 62-jährige Patientin wurde zur perforierenden Keratoplastik am linken Auge eingewiesen. Klinisch fand sich beidseits ein seit mehr als 10 Jahren bekannter, typischer Keratokonus mit zentraler, avaskulärer Narbenbildung, die links stärker ausgeprägt war als rechts. Die Sehschärfe betrug rechts 0,25, links Fingerzählen. Der Augeninnendruck lag beidseits im Normbereich. Intraokular zeigten sich myope Dehnungsherde am Fundus bei sonst unauffälligen Verhältnissen.

Pathologisch-anatomischer Befund des entnommenen Hornhautscheibchens:

Hornhautepithel peripher normal geschichtet, zentral verdünnt. Epitheliale Basalmembran peripher leicht verdickt. Richtung Zentrum weitere, aber gleichmäßige Verdickung der Membran. Im Zentrum PAS-positive, Kongorot-negative, regelmäßig wiederkehrende, warzenförmige Prominenzen, die in das Epithel hineinragen. Bowmansche Schicht zentral mit diskreten, fokalen Destruktionen. Stroma zentral deutlich verdünnt, etwas ungleichmäßige Keratozytenverteilung (Narbenbildung), keine Gefäßanschnitte. Descemetische Membran altersentsprechend kalibriert, keine Guttata-Veränderungen, kein Hinweis auf Descemetriß. Endothel unauffällig.

Diagnose: Exzessive, lineare und warzenförmige Verdickung der parazentralen und zentralen Basalmembran des Hornhautepithels bei Keratokonus.

Zusatzuntersuchungen: Um der Frage nach der Häufigkeit der Basalmembranverdickung nachzugehen wurden 33 Hornhautscheibchen mit der Diagnose "Keratokonus" lichtmikroskopisch nachuntersucht (PAS-Schnitte). Patientencharakteristika: Altersspanne 22 bis 75 Jahre, Median: 37 Jahre, Durchschnitt: 39,4 Jahre, m:w=21:12. Eine eher diskrete Verdickung der Basalmembran in der Peripherie war bei einer 60-jährigen Patientin festzustellen. Eine mit der beschriebenen vergleichbare Basalmembranverdickung wurde bei nur einem 49-jährigen Patienten gefunden. Die Häufigkeit der lichtmikroskopisch sichtbaren, exzessiven Basalmembranverdickung bei Keratokonus ist damit auf etwa 3% zu schätzen.

Diskussion: Obwohl der Keratokonus mittlerweile die häufigste Indikation zur perforierenden Keratoplastik darstellt, sind seine Ursachen nach wie vor im wesentlichen ungeklärt (3,6). Histopathologisch gelten Veränderungen im Bereich der Bowmanschen Schicht (fokale Destruktionen) und im Stroma (Verdünnung und Narbenbildung) als typisch (3,6,9,12,13). Einzelne Autoren grenzen histologisch einen typischen Keratokonus mit Destruktion der Bowman-Schicht von einer atypischen Variante mit intakter Bowman-Schicht und geringerer Verdünnung des Epithels ab (10). Bis heute ist nicht klar, ob die Lücken in der Bowmanschen Schicht Auslöser des Keratokonus oder nur Folge der eintretenden Vernarbung sind (12). Meist lassen sich intraepitheliale Eisenablagerungen (Fleischer-Ring) nachweisen (6,13). Das Endothel ist gewöhnlich unauffällig (6). Der akute Keratokonus hinterlässt einen Descemetriß, welcher mit der Zeit neu endothelialisiert und so schließlich von einer dünnen Neo-Descemet Membran überbrückt wird.

Veränderungen im Bereich der epithelialen Basalmembran beim Keratokonus sind seit längerem bekannt (1,3). Elektronenmikroskopische Untersuchungen legen nahe, dass die Basalmembran beim Keratokonus meist (in lichtmikroskopisch allerdings nicht sichtbarer Weise) verbreitert ist (1). Wo die Bowmansche Schicht defekt ist, fehlt aber auch die Basalmembran (2). Bei der Basalmembranverdickung handelt es sich möglicherweise um eine überschießende Deposition bestimmter Kollagene und Fibronektin, welche jedoch nicht gleichmäßig ist und teilweise auch in die Bowmansche Schicht und das vordere Stroma hinein stattfindet (5,11). Manche Proteine wie z.B. Kollagen Typ XII scheinen beim Keratokonus im Basalmembranbereich aber auch vermindert zu sein (2). Insgesamt jedoch sind die immunhistochemischen Untersuchungsbefunde bezüglich der epithelialen

Basalmembran und der Extrazellulärmatrix beim Keratokonus (und z.T. auch in der normalen Hornhaut) inhomogen (4,12). Wahrscheinlich differiert die Verteilung der verschiedenen Kollagentypen beim Keratokonus zwischen vernarbten und nicht vernarbten Arealen (4).

Die Ursache der epithelialen Basalmembranverdickung ist letztendlich in einer abnormen Epithel-Stroma-Interaktion zu suchen (1,2). Einige Autoren fanden beim Keratokonus eine gegenüber normalen Hornhäuten teilweise veränderte Expression von Wachstumsfaktoren (8). Zum gegenwärtigen Zeitpunkt kann aber nur darüber spekuliert werden, wie und ob überhaupt Wachstumsfaktoren in den Prozess der Basalmembranverdickung involviert sind.

Es gibt Arbeitsgruppen, welche dem Epithel eine große pathogenetische Bedeutung beimessen, da von diesen Zellen über eine Aktivierung von Proteinase oder eine Hemmung von Proteinase-Inhibitoren eine verstärkte Degradation von Makromolekülen, welche für die Entstehung des Keratokonus vielleicht von entscheidender Bedeutung ist, ausgehen könnte (2,9,13). Dieser Ansicht steht allerdings entgegen, dass es nach Keratoplastik trotz des vom Wirt regenerierten (krankhaften?) Epithels nur sehr selten zum Rezidiv kommt (4). Unterstellt man dem Epithel eine primäre Bedeutung für die Entwicklung des Keratokonus, so könnten auch die Basalmembranveränderungen Teil der krankheitsauslösenden Kaskade sein. Wahrscheinlicher stellen sie aber eher ein Sekundärphänomen dar. Die Hemidesmosomen im Basalmembranbereich scheinen beim Keratokonus nicht verändert zu sein (2).

Mit zunehmendem Lebensalter verdickt sich die epitheliale Basalmembran (7). Insofern ist auch eine beschleunigte, pathologische Alterung der Basalmembran bei bestimmten Fällen von Keratokonus denkbar. Für diese Annahme spricht, dass unsere beiden Patienten mit massiver Verdickung der epithelialen Basalmembran überdurchschnittlich alt waren.

Literatur:

- 1) Brewitt H, Reale E. The basement membrane complex of the human corneal epithelium. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1981; 215: 223-231
- 2) Cheng EL, Maruyama I, SundarRaj N, Sugar J, Feder RS, Yue BYJT. Expression of type XII collagen and hemidesmosome-associated proteins in keratoconus corneas. *Current Eye Res* 2001; 22: 333-340
- 3) Holbach LM, Hinzpeter EN, Naumann GOH, Thiel H-J. Kornea und Sklera. In: Naumann GOH. *Pathologie des Auges*, 2. Auflage. Springer Verlag Berlin, Heidelberg. 1997, p 507-692
- 4) Kenney MC, Nesburn AB, Burgeson RE, Butkowski RJ, Ljubimov AV. Abnormalities of the extracellular matrix in keratoconus corneas. *Cornea* 1997; 16: 345-351
- 5) Nakayasu K, Tanaka M, Konomi H, Hayashi T. Distribution of types I, II, III, IV and V collagen in normal and keratoconus corneas. *Ophthalmic Res* 1986; 18: 1-10
- 6) Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol* 1998; 42: 297-319
- 7) Rohrbach JM, Krebs S, Thiel H-J. Die Hornhaut: Alterung und Alterungsmodell. *Aktuel Augenheilkd* 1994; 19: 51-58
- 8) Saghizadeh M, Chwa M, Aoki A, Lin B, Pirouzmanesh A, Brown DJ, Ljubimov AV, Kenney MC. Altered expression of growth factors and cytokines in keratoconus, bullous keratopathy and diabetic human corneas. *Exp Eye Res* 2001; 73: 179-189
- 9) Sawaguchi S, Fukuchi T, Abe H, Kaiya T, Sugar J, Yue BYJT. Three-dimensional scanning electron microscopic study of keratoconus corneas. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 62-68
- 10) Scroggs MW, Proia AD. Histopathological variation in keratoconus. *Cornea* 1992; 11: 553-559
- 11) Tsuchiya S, Tanaka M, Konomi H, Hayashi T. Distribution of specific collagen types and fibronectin in normal and keratoconus corneas. *Jpn J Ophthalmol* 1986; 30: 14-31
- 12) Tuori AJ, Virtanen I, Aine E, Kalluri R, Miner JH, Uusitalo HM. The immunohistochemical composition of corneal basement membrane in keratoconus. *Current Eye Res* 1997; 16: 792-801
- 13) Zhou L, Sawaguchi S, Twining SS, Sugar J, Feder RS, Yue BYJT. Expression of degradative enzymes and protease inhibitors in corneas with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 1117-1124

Sklerokeratoplastik

Gregor Wollensak¹; Dag-Daniel Dittert²

¹Berlin/Moskau

²Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus

Ophthalmologische Vorgeschichte:

32-j. männl. P. mit schwerer Laugenverätzung am RA 3/00. Mehrfach Nekrosenabtragung und Tenonplastik, trotzdem zunehmende Hornhauteintrübung, Symblepharon, Ober- und Unterlidnarbenentropium, Trichiasis, wiederholt Amniondeckung. Unterlidentropium-OP nach Wies 9/00, Elektroepilation der Wimpern und Mundschleimhautplastik 11/00. 1/01 Entfernung der eingetrübten Linse. 11/01 Sklerokeratoplastik (SKP) nach Panda (1). 6/02 Vitrektomie und Silikonölauffüllung bei Ablatio retinae und Bulbushypotonie. 10/02 Pilznachweis in entferntem Amnion. E nukleatio bulbi dextri 10/02, ein Jahr nach SKP.

Makroskopischer Befund:

1. ein 21x 22 x22 mm Stück weißlich eingetrübten Amnions (10/02)
2. 20 x17x15 mm großer, phthisischer Bulbus mit eingetrübtem corneo-skleralem Transplantat (10/02)

Mikroskopischer Befund:

1. *Amnionpräparat*: Massive Besiedlung mit zahlreichen kugeligen Pilzhyphen, welche in der Gomori-Silberfärbung schwarz gefärbt sind.
2. *Bulbuspräparat*: Entzündlich infiltrierte, partiell vaskularisierte und vernarbte Hornhaut bei Abstoßung, welche von mehrschichtigem, z. T. verhornendem Plattenepithel aus dem Mundschleimhaut-TP überzogen ist. Fast vollständiger Verlust der Bowman- Membran. Wunddehiszenz im Bereich des skleralen Transplantatrandes der SKP mit Epithelinvasion in die Vorderkammer, wobei mehrschichtiges Plattenepithel entlang der Deszemet-Membran wächst. Herdförmige Ansammlung von neutrophilen Granulozyten und Reste von monofilem Faden mit Fremdkörperriesenzellreaktion im Bereich der Dehiszenz. Ausgedehnte vordere Synechien der insgesamt atrophisch-vernarbten Iris mit fast vollständiger Verlegung des Kammerwinkels. Reste der dicken PAS-positiven Linsenkapsel und Reste von Glaskörper im Bereich der entfernten Linse. Totale Windenblütenablatio mit Verlust der retinalen Photorezeptoren und z. T. eingelagerten Silikonölbläschen. Sehnerv nicht exkaviert.

Diskussion:

Im vorliegenden Fall wurde wegen schwerer Laugenverätzung neben der Akutversorgung durch Spülung und Peritomie die ischämische Sklera durch vitales Gewebe mittels Tenonplastik gedeckt. Trotzdem kam es zur corneoskleralen Einschmelzung, welche eine Sklerokeratoplastik erforderlich machte. Um den Kammerwinkel zu erhalten, wurde dabei die Empfängersklera über dem Kammerwinkel lamellierend erhalten (1). Oberflächenprobleme wurden mit Mundschleimhautplastik, Amnion-TP und Lidstellungs-OP angegangen. Das Transplantat konnte letztlich wegen *TP-Abstoßung* mit Nekrose des Transplantates, Wunddehiszenz und Epithelinvasion in die Vorderkammer langfristig nicht erhalten werden.

Ganz allgemein wurde die Sklerokeratoplastik (SKP) oder auch totale Keratoplastik zum ersten Mal durch Barraquer 1961 beschrieben. Die SKP ist eine sehr seltene Maßnahme in verzweifelten Fällen und dient in erster Linie als *tektonische* Maßnahme zur Bulbuserhaltung (2). Nur wenige Fälle mit zumeist nur kurzer Nachbeobachtungszeit über wenige Monate oder Jahre wurden bisher berichtet, die größte Serie umfaßte 23 Augen (1-4). Indikationen sind limbusüberschreitende oder den Hornhautrand einbeziehende schwere Infektionen (z. B. Akanthamöben), Verätzungen, rheumatisches Randulcus, anteriores Staphyloem, großflächiges corneales Keloid und Histiocytom sowie Epithelinvasion der Vorderkammer. An Komplikationen sind persistierende Epitheldefekte, Übergreifen des Bindehautepithels auf das TP, TP-Vaskularisierung, TP-Abstoßung, Katarakt, flache Vorderkammer, Hypotonie, Glaukom oder Ablatio retinae bekannt.

Der *langfristige* visuelle Erfolg einer Sklerokeratoplastik ist zumeist sehr bescheiden und auch noch wenig untersucht. Die meisten Transplantate trüben bereits innerhalb der ersten zwei Jahre ein und werden bindegewebig umgebaut (2), in wenigen Einzelfällen wurde über partiell klare SKP-TP über mehrere Jahre mit Visus bis zu 0,5 berichtet (2, 4). Manchmal wird nach Eintrübung des Transplantats eine weitere zentrale Keratoplastik oder noch seltener eine Keratoprothese zur zumindest vorübergehenden Verbesserung des Visus durchgeführt (2,4). Die SKP dient also in erster Linie als tektonische Maßnahme zur Erhaltung des Bulbus und kann jedoch durch nachfolgende Keratoplastiken auch langfristig einen nutzbaren Visus ermöglichen.

Zytologisch gesehen stellt sich im übrigen ganz allgemein die Frage, ob das Sklerocornea-TP im Regelfall überhaupt langfristig überlebt oder ähnlich der Keratoplastik allmählicher Zellersatz durch die Empfängerzellen erfolgt, der aber im Gegensatz zum Keratoplastik wegen dem Fehlen von gleichartig differenzierten Empfängerzellen (5) wahrscheinlich nur im Sinne eines bindegewebigen Umbaus des Transplantates als Narbe oder Bindegewebsmatrix erfolgen kann. Mehrjähriges Überleben eines klaren SK-TP mit Überleben der Spenderzellen scheint daher bei Allotransplantaten nur in Ausnahmefällen möglich zu sein. Zu dieser These paßt auch der bemerkenswerte Bericht über ein 18 Jahre klar gebliebenes corneosklerales *Autotransplantat* mit Visus 0,6 (6), bei dem offensichtlich die Spenderzellen überlebt, da sie vom kontralateralen wegen einer alten Netzhautablösung blinden Auge des Empfängers stammten. Dieser Fall würde auch dafür sprechen, daß die Zellen im Transplantat in erster Linie durch chronische Abstoßung zugrunde gehen.

Literatur:

1. Panda A, Sharma N, Angra SK, Singh R. Sclerokeratoplasty versus penetrating keratoplasty in anterior staphyloma. *Ophthalmic Surg Lasers* 1999;30:31-36.
2. Redbrake C, Buchal V. Keratoplastik mit Skleraring nach schwersten Verätzungen des vorderen Augenabschnittes. *Klin Mbl Augenheilkd* 1996; 208:145-151.
3. Hirst LW, Lee GA. Corneoscleral transplantation for end stage corneal disease. *Brit J Ophthalmol* 1998;82:1276-1279.
4. Cobo M, Ortiz JR, Safran SG. Sclerokeratoplasty with maintenance of the angle. *Am J Ophthalmol* 1992;113:533-537
5. Wollensak G, Green WR. Analysis of sex-mismatched human corneal transplants by fluorescence in situ hybridization of the sex-chromosomes. *Exp Eye Res* 1999;68: 341-346.
6. Lustbader JM, Barraquer J, Green WR. Corneoscleral autotransplant. *Arch Ophthalmol* 1988;106:953-957.

**XXXI. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)
Erlangen, 19.-20.09.2003**

Dr. Ulrike Schneider
Universitäts-Augenklinik
Schleichstr. 12
D-72076 Tübingen
ulrike.schneider@med.uni-tuebingen.de

31 - Intracornealer regenerativer Nachstar

Vorgeschichte:

Ein 14-jähriger albanischer Junge wurde 1 Jahr nach einer Minenverletzung beider Augen stationär aufgenommen. Zusätzlich bestanden eine Unterarmamputation beidseits und Verbrennungen 3. Grades der vorderen Rumpfwand, des Halses und des Gesichts. Der Visus war beidseits auf Lichtscheinprojektion reduziert. Das rechte Auge zeigte nach primärer Wundversorgung vor Ort eine starke Tonisierung, die Hornhaut war vollständig mit Bindehaut bedeckt. Echographisch lag die Netzhaut an.

Es wurde eine perforierende Keratoplastik, eine pars plana Vitrektomie mit Silikonölinstillation sowie eine Endozyklophotokoagulation durchgeführt. Intraoperativ zeigte sich eine Aphakie mit Glaskörperprolaps in den ehemaligen cornealen Wundspalt und über den gesamten Fundus intraretinale Hämorrhagien mit Dilatation und Tortuositas der venösen Gefäße und einem zentralen Netzhautödem. Postoperativ stieg der Visus am rechten Auge auf Handbewegungen an, das Transplantat war gut adaptiert.

Pathologisch-anatomischer Befund:

Makroskopisch zeigte sich eine derbe, weißlich getrübe und massiv verdickte Hornhaut. Mikroskopisch ist die Bowmansche Membran vollständig destruiert, und die Keratozyten sind ungleichmäßig verteilt mit fokalen Vermehrungen (Narbenbildung). Es finden sich Gefäßanschnitte subepithelial sowie im mittleren und tiefen Stroma und innerhalb des Stromas auch Fadenmaterial mit umgebender Entzündungsreaktion. Die Descemet'sche Membran ist unterbrochen, aufgeknäult und größtenteils in Hornhautgewebe inkorporiert aufgrund einer massiven Proliferation von Keratozyten auf die Rückfläche der Descemet'schen Membran und Bildung einer retrokornealen Membran. Interessanterweise umschließt diese retrokorneale Membran adhärenzte Anteile eines regenerativen Nachstars (Wedl'sche Blasen-zellen).

Diagnose:

Retrokorneale Membran mit Einschluß von Anteilen eines regenerativen Nachstars bei Aphakie

Massive Hornhautvernarbung und -vaskularisation bei anamnestischer Explosionsverletzung Zustand nach primärer Wundversorgung

Diskussion:

Mit einem Intervall von 1 Jahr wurde nach Explosionsverletzung und primärer Wundversorgung bei Aphakie ein quasi intrakorneal gelegener regenerativer Nachstar beobachtet. Der kuriose, klinisch eher weniger bedeutsame Befund zeigt, daß verbliebenes Linsenepithel an ortsfremder Stelle im Auge proliferieren kann.

Vergleichbare Fälle sind unseres Wissens bisher nicht beschrieben worden (Holbach).

Literatur :

Holbach L.M., Hinzpeter E.N., Naumann G.O.H: Kornea und Sklera. G.O.H. Naumann:
Pathologie des Auges I: 507 – 692.

Schlötzer-Schrehardt U., Naumann G.O.H: Linse. G.O.H. Naumann: Pathologie des Auges II:
845 -954.

XXX. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)

Erlangen, 19./20. September 2003

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

Tagungsprogramm-Nr. 32
Patient: H., Frank, geb. 19.11.1968
Histologie-Nr. 02-131

Epitheleinwachsung

Vorgeschichte

Ein 31-jähriger Patient wurde uns im Juli 2000 zur Primärversorgung einer limbusnahen perforierenden Hornhaut-Verletzung am LA durch einen – noch steckenden – Stahlnagel zugewiesen. Nach Entfernung des Fremdkörpers erfolgte eine Hornhautnaht, eine Linsenentfernung und eine vordere Vitrektomie. Die Iris fehlte weitgehend. Zwei Wochen später wurden verbliebene Linsenreste (bei deutlicher Glaskörperreaktion) in einem zweiten Eingriff mit pars-plana-Vitrektomie beseitigt. Im Verlauf war eine erneute Vitrektomie mit Silikonölauffüllung erforderlich, und etwa ein halbes Jahr nach dem Unfall erfolgte noch eine retinale Laser-Abriegelung im Bereich der Fremdkörper-Aufschlagstelle. Nach Entfernung des Silikonöls zeigte sich ein ruhiger Fundusbefund mit anliegender Netzhaut, und zu diesem Zeitpunkt fand sich auch der beste postoperative Visus (0.2 bis 0.3). Es wurde jetzt erwogen, den Patienten mit einer Keratoplastik und Irisprintlinse zu versorgen, zum vereinbarten Termin war der Patient jedoch erkältet, und der in Narkose geplante Eingriff wurde verschoben. Bei der Wiedervorstellung im Februar 2002 fiel im Bereich der Hornhaut eine diffuse horizontal von oben kommende endotheliale Trübung auf. Außerdem fand sich mittlerweile ein erhöhter Augendruck, der weder auf lokale Antiglaukomatosa noch auf eine anti-entzündliche Therapie zuverlässig ansprach, so dass eine Zyklphotokoagulation (21 Herde über 9 Uhrzeiten, 2250 microW, 3500msec) durchgeführt wurde. Leider war die Drucksenkung so erheblich, daß sich bereits im Laufe der nächsten Wochen eine Phthisis entwickelte und man sich gut 4 Monate später zu einer Enukleation entschloß.

Histopathologischer Befund

Makroskopisch: deformierter linker Bulbus 23x21x18 mm mit 3mm NO, Hornhaut mit Trübung bei 12 Uhr, nach innen verzogen bei aufgehobener Vorderkammer, sichelförmige Irisreste von 2 bis 10 Uhr; vertikale Eröffnung; oben limbusnahe Perforationsstelle mit retrocornealer bindegewebiger Membran, Netzhaut flach abgehoben, Glaskörperaum mit gelblichem Material gefüllt; keine Linse.

Mikroskopisch: Es findet sich eine parazentrale Hornhautperforation mit einer ausgedehnten retrocornealen Membran. Diese Membran wird hauptsächlich gebildet von z.T. mehrschichtigem Plattenepithel und überzieht den gesamten vorderen Augenabschnitt einschließlich verbliebener Iris- und Linsenkapselreste sowie ausgedehnter Anteile des teilweise nekrotischen Ziliarkörpers. Nach hinten dehnt sich das Epithel bis auf die Netzhaut jenseits des Äquators aus und ist mit einer PVR-Membran verwachsen. Die inneren Netzhautschichten sowie der Nervus opticus sind atrophisch.

Histologische Diagnose

Massive posttraumatische Epitheleinwachsung

Diskussion

Eine Epithel-Einwachsung findet man nicht nur nach Traumen, sondern auch nach operativen Eingriffen wie einer Glaukomoperation, einer Kataraktextraktion oder einer Keratoplastik. Selbst nach einer Enukleation (mit Implantat) sind Fälle beschrieben. Klinisch lassen sich 3 Formen unterscheiden: Epithel-Absiedelungen auf der Iris werden als Iris-„Perlen“ beschrieben, die (typischere) Epithelzyste stellt sich als durchsichtige nicht-vaskularisierte Struktur in der Vorderkammer dar, und die flächige Epitheleinwachsung erscheint als graue membran-artige Schicht auf der Hornhaut-Rückfläche, im Kammerwinkel, auf der Iris und über dem Ziliarkörper. - Als Risikofaktoren für die Entstehung einer Epitheleinwachsung gelten insbesondere eine verzögerte Wundheilung oder eine Wunddehiszenz bzw. ein verspäteter Wundverschluß, aber auch eine primäre Erkrankung des Endothels und verunreinigte Instrumente können eine Rolle spielen. Die Diagnostik einer Epitheleinwachsung erfolgt mit Hilfe der Spaltlampe oder besonderer Mikroskope, und in Einzelfällen auch durch eine Laserkoagulation des Epithels z.B. auf der Irisvorderfläche, durch die sich eine Weißfärbung erzielen läßt.

Die Therapie der Epitheleinwachsung ist problematisch. Umschriebene Veränderungen kann man chirurgisch entfernen, die diffuse Epitheleinwachsung aber führt in den allermeisten Fällen – wie auch bei unserem Patienten – aufgrund einer filtrationsresistenten Auskleidung des Kammerwinkels zu einem therapierefraktären Glaukom. Daß es in unserem Fall bereits nach einer einmaligen zyklodestruktiven Maßnahme zu einer Phthisis kam, liegt möglicherweise an einem durch die Epithelüberwachsung bedingten vollständigen Funktionsverlust des noch verbliebenen vitalen Ziliarkörpers.

Literatur

1. Chen S, Pineda II R (2002) Epithelial and fibrous downgrowth: mechanisms of disease. *Ophthalmol Clin N Am* 15, 41-48
2. Haller JA, Stark WJ, Azab A, Thomsen RW, Gottsch JD (2002) Surgical management of anterior chamber epithelial cysts. *Am J Ophthalmol* 135, 309-313
3. Jewelewicz DA, Rosenfeld SI, Litinsky SM (2003) Epithelial downgrowth following insertion of an ahmed glaucoma implant. *Arch Ophthalmol* 121, 285-6
4. Nagra PK, Raber IM (2003) Epithelial ingrowth in a phakic corneal transplant patient after traumatic wound dehiscence. *Cornea* 22, 184-6
5. Rummelt V, Naumann GOH (1997) Blockexzision mit tektonischer Korneoskleralplastik wegen zystischer und/oder diffuser Epithelinvasion des vorderen Augenabschnitts. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 211, 312-323
6. Shaikh AA, Damji KF, Mintsoulis G, Gupta SK, Kertes PJ (2002) Bilateral epithelial downgrowth managed in one eye with intraocular 5-fluorouracil. *Arch Ophthalmol* 120, 1396-8
7. Vargas LG, Vroman DT, Solomon KD, Holzer MP, Gomez M, Schmidbauer JM, Apple DJ (2002) Epithelial downgrowth after clear cornea phacoemulsification: report of two cases and review of the literature. *Review. Ophthalmology* 109, 2331-5
8. Weiner MJ, Trentacoste J, Pon DM, Albert DM (1989) Epithelial downgrowth: a 30-year clinicopathological review. *Brit J Ophthalmol* 73, 6-11

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

XXXI. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmo- Pathologen (DOP) in Erlangen am 19.-20. September 2003

**Sektion: Konservative Retinologie
und Laserchirurgie**

Leiterin: Prof. Dr. Gabriele E. Lang

Telefon: (0731) 500-27554

Datum: 27. August 2003

Cataracta polaris anterior

Fall: 33

M., C.N., geb. 18.01.2000
Histo.-Nr.: 5104

Dr. S. Eckert
Universitäts-Augenklinik
Prittwitzstrasse: 43
89075 ULM
Email: stephan.eckert@medizin.uni-ulm.de

Anamnese:

Ein 2 ½ Jahre altes Mädchen wurde in der Universitäts-Augenklinik mit der Frage der Kataraktoperation vorgestellt. Seit Geburt war eine Linsentrübung links deutlich mehr als rechts bekannt, die nach Angaben des niedergelassenen Augenarztes im Verlauf des letzten halben Jahres deutlich zugenommen hatte. Die Allgemeinanamnese war unauffällig, Schwangerschaft und Geburt waren regelrecht verlaufen.

Befund:

Der Sehschulbefund zeigte bei sehr schlechter Compliance eine Fixationsaufnahme rechts mehr als links, einen dezenten Strabismus divergens links, sowie einen horizontalen Pendelnystagmus. Aufgrund der schwierigen Untersuchungsbedingungen wurde eine Narkoseuntersuchung durchgeführt. Dabei ergab sich am rechten Auge eine sehr dezente Cataracta polaris anterior, sowie eine Irisatrophie im Bereich des vorderen Irisblattes und eine persistierende Pupillarmembran. Die übrigen Augenabschnitte waren regelrecht.

Am linken Auge fand sich eine ausgeprägte Cataracta polaris anterior und ein inkomplettes Iriskolobom, die übrigen Abschnitte waren ebenfalls unauffällig.

Skioskopisch wurde am rechten Auge eine Refraktion von +2,0 -5,0/0° ermittelt, am linken Auge war eine Bestimmung wegen des schlechten Einblicks nicht möglich.

Aufgrund der festgestellten Befunde wurde am linken Auge in gleicher Sitzung eine Phakoemulsifikation mit Hinterkammerlinsen-Implantation, sowie eine hintere Kapsulotomie kombiniert mit einer vorderen Vitrektomie durchgeführt.

Makroskopischer Befund:

Es zeigte sich ein Gewebestück der Abmessungen 4 x 1 x 1 mm.

Mikroskopischer Befund:

Es zeigte sich ein Schnitt durch eine fragmentierte Linse mit Anschnitten einer inkomplett dargestellten PAS-positiven Basalmembran (Linsenkapsel). Subkapsulär

findet sich stellenweise eine Epithelproliferation mit hyperplastischen, spindelförmigen Zellen. Diese Zellen bilden plaqueähnliche Areale und werden dabei von einer Basalmembranschicht umgeben.

Hauptdiagnose:

Cataracta polaris anterior mit fibröser Pseudometaplasie bei kongenitaler Katarakt

Diskussion:

Der kongenitale vordere Polstar ist eine seltene fokale Linsen trübung, die in der Regel auf Rückbildungsstörungen der Pupillarmembran zurückgeht. Aber auch Defekte während der Ablösung des Linsenbläschens vom Oberflächenektoderm, Keratitiden und chromosomale Veränderungen als Auslöser sind möglich (3,11).

Die Trübung kann sich in die Vorderkammer in Form einer Cataracta pyramidalis vorwölben (12). Häufig ist ein bilateralsymmetrisches Auftreten, wobei im Normalfall nur wenig Einfluß auf die Sehschärfe ausgeübt wird (3). Das Fortschreiten der Linsen trübung wie im hier vorliegenden Fall wird in der Literatur eher selten beschrieben (5,9). Wegen der Gefahr der Ausbildung einer schweren Deprivationsamblyopie, insbesondere bei einseitigem Auftreten und manifestem Strabismus, ist dann jedoch ein baldiges operatives Vorgehen indiziert (5,8).

Die hier gezeigte Assoziation zu persistierender Pupillarmembran und Astigmatismus wurde bereits von mehreren Autoren berichtet (2,8). Aber auch Cornea guttata, Aniridie und Retinoblastom sind beschrieben (1,3).

Das histologische Korrelat der Linsen trübung besteht in einer Proliferation des subkapsulären Epithels zu einem mehrschichtigen Gewebe. Dabei kommt es zur pseudometaplastischen Umwandlung der Linsenepithelzellen hin zu spindelförmigen, Fibroblasten-ähnlichen Zellen (3,6,7,10). Diese Zellen bewahren ihre epithelialen Eigenschaften und produzieren eine neue Basalmembranschicht die sie dann umgibt. Gleichzeitig erwerben sie andere neue Fähigkeiten, wie z.B. die Bildung von Kollagenfibrillen (4).

Literatur:

1. *Brown GC, Shields JA, Oglesby RB.* Anterior polar cataracts associated with bilateral retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 1979;87:276
2. *Bouzas A.* Anterior Polar Congenital Cataract and Corneal Astigmatism. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1992;29:210-212
3. *Duke-Elder S.* Systems of Ophthalmology: Normal and abnormal development: congenital deformities. St Louis, CV Mosby Co 1964;717-723
4. *Ghosh M, McCulloch C.* Anterior subcapsular cataract an electron microscopic study. *Can J Ophthalmol* 1975;10:502-510
5. *Jafaar MS, Robb RM.* Congenital anterior polar cataract: a review of 63 cases. *Ophthalmology* 1984;91:249-254
6. *Joo CK, Lee EH, Kim JC, Lee JH, Kim JT, Chung KH, Kim J.* Degeneration and transdifferentiation of human lens epithelial cells in nuclear and anterior polar cataracts. *J Cataract Refract Surg* 1999;25:652-8
7. *Majima K, Majima Y.* Histopathological and cell biological analyses of the formation mechanism of anterior polar cataract. *Ophthalmologica* 1999;213:34-39
8. *Meier P, Gütz U, Wiedemann P.* Hyperplastisch persistierende Pupillarmembran- Chirurgisches Vorgehen. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1999;214:255-257
9. *Nelson LB, Calhoun JH, Simon JH, Harley RD.* *Arch Ophthalmol* 1985;103:1842- 1843
10. *Pau H, Novotny GEK.* Zur Metaplasie von Linsenepithelien in Fibroblasten. *Fortschr Ophthalmol* 1985;82:132-138
11. *Rubin SE, Nelson LB, Pletcher BA.* Anterior Polar Cataract in two sisters with unbalanced 3 ;18 chromosomal translocation. *Am J Ophthalmol* 1994;117:512-515
12. *Wheeler DT, Mullaney PB, Awad A, Zwaan J.* Pyramidal Anterior Polar Cataracts. *Ophthalmology* 1999;106:2362-2367

XXXI. Jahrestagung der Vereinigung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen

19./20. September 2003 in Erlangen zu Ehren von Herrn Prof.Dr.Dr.h.c.mult.G.O.H. Naumann

Kongenitale Katarakt bei Pena-Shokeir-Phänotyp

Ulrike Kottler



Univ.-Augenklinik Mainz
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz

kottler@augen.klinik.uni-mainz.de

Ophthalmopathologie-Nr. 10749
Anlage: 1 PAS-Schnitt

Kasuistik

Eine 18-jährige I.-Gravida erleidet eine spontane Totgeburt in der rechnerischen 31.+ 6. Schwangerschaftswoche. Seit etwa drei Wochen fehlten Kindsbewegungen bei Vorliegen eines silenten CTGs. Sonographisch fand sich eine normale Fruchtwassermenge bei Wachstumsretardierung. Es wurden ein beidseitiger Pleuraerguß, ein Pericarderguß sowie ein ausgeprägtes Hautödem des Feten festgestellt. In der humangenetischen Untersuchung nativer Amnionzellen war ein weiblicher Chromosomensatz ohne Hinweis auf eine numerische Chromosomenanomalie der Chromosomen 13, 18 und 21 dokumentiert worden. Klinisch bestand der Verdacht auf einen hirntoten Fetus bei **Pena-Shokeir-Syndrom**. Die Serologie der Mutter und des Feten auf Erreger intrauteriner Infektionen ist unbekannt.

Das totgeborene Kind (2400g, 44 cm) weist Mazerationen der Haut mit zum Teil geöffneten epidermalen Blasen, Beugekontrakturen der Mittel- und Endphalangen beider Hände und eine Klumpfußstellung rechts auf. Im Bereich des rechten Unterarmes und der Interdigitalhaut finden sich leukoplakische Veränderungen im Sinne von Hautnarben. Auffallend ist ein ausgeprägtes Hautödem. Beidseits besteht ein massiver Pleuraerguß mit Kompressionsatelektase beider Lungen (komplette Apnoematose). Fehlbildungen innerer Organe liegen nicht vor; Myocard, Niere, Nebenniere, Leber, Lunge, Schilddrüse und Thymus sind bei einer allgemeinen Hyperämie dem Gestationsalter entsprechend, das Neuralrohr ist geschlossen. Schon makroskopisch erweist sich das Gehirn als zu klein (Gehirngewicht 131 g - Normgewicht 198 g) mit unvollständiger Gyrierung als Zeichen der Unreife. Verschiedenste Abschnitte des zentralen Nervensystems weisen ausgeprägte hypoxische Schädigungen mit ausge dehnten, zumindest Wochen alten Nekrosen, reaktiven Gliosen und massiven Verkalkungen auf. Es besteht ein massiver Nervenzellverlust in der Großhirnrinde und in den Vorderhörnern des Rückenmarkes. Durch diese Läsionen lässt sich die intrauterine Krankheitssymptomatik mit im Vordergrund stehender Akinesie erklären. Ätiologisch erscheint aufgrund des Verteilungsmusters und der Art der reaktiven Gliose eine **intrauterine Virusinfektion** wahrscheinlich. Eine metabolische oder auch toxische Schädigung kann allerdings allein aufgrund des neuropathologischen Befundes nicht sicher ausgeschlossen werden.

Ophthalmopathologische Befunde

Rechtes Auge (15,5x16x16mm), Augenlänge dem Gestationsalter entsprechend¹. Makroskopisch weist die Linse zentrale Trübungen auf. Histopathologische Befunde:

Hornhaut	flaches Epithel mit unterschiedlicher Größe und Chromatindichte der Epithelzellkerne; fibroblastenreiches Stroma; dünne und kontinuierlich verlaufende Desemetmembran; ca. 56 Endothelzellen pro 400-facher Vergrößerung; im Vergleich zur ebenfalls fibroblastenreichen Sklera insgesamt ödematös verdickt
Kammerwinkel	offen; Anlage des Schlemm'schen Kanals vorhanden; beginnende Ausdifferenzierung des Trabekelmaschenwerkes
Iris	schmal, zellreich; Pupillarmembran
Ziliarkörper	Epithel voll ausgebildet; Pars muscularis noch zart
Linse	vakuolige Blaszellen des Kortex; artifizielle und degenerative Spaltbildungen
Glaskörper	zarte Grenzmembran bis an die Linse heranreichend; keine Arteria hyaloidea
Netzhaut	regelrechte Schichtung; artifiziell abgelöst; regelrechte Ganglienzellen; vakuolige Veränderungen der inneren Netzhautschichten im Sinne von autolytischen Veränderungen
Nervus opticus	v.a. retrolaminär vakuolige Veränderungen i.S. autolytischer Veränderungen

Diagnose: Kongenitale Katarakt

Kommentar

Heutzutage wird der Begriff „Pena-Shokeir“ nicht im Sinne eines spezifischen Syndroms, sondern eher zur Deskription eines klinischen Phänotypes verwendet, der sich durch reduzierte oder fehlende intrauterine Kindsbewegungen auszeichnet. Die Begriffe „Pena-Shokeir-Phänotyp“, „Fetale Akinesie/Hypokinesie-Sequenz“ oder „Pseudo-Pena-Shokeir-Syndrom“ werden synonym verwendet. Dazu gehören neben der Hypo-/Akinesie Symptome wie Polyhydramnion durch reduzierte Schluckaktivität, intrauterine Wachstumsretardierung, pulmonale Hypoplasie, kraniofaziale Anomalien, Anomalien der Gliedmaßen, angeborene Kontrakturen, neurogene Muskelatrophie, Letalität². Nach der Erstbeschreibung 1974 (Mikrocephalie, Hypotonie, Schluckunfähigkeit, Beugekontrakturen, Hypertelorismus, Katarakte, Blepharophimose, prominente Nasenwurzel, tiefsitzende Ohren, Osteoporose)^{3,4} wurde die Entität später in zwei Typen unterteilt⁵. So beinhaltet das Pena-Shokeir-Syndrom Typ I multiple Ankylosen, faziale Anomalien und eine pulmonale Hypoplasie, das Pena-Shokeir-Syndrom Typ II (Synonym COFS = cerebro-oculo-fazio-skeletales Syndrom) eine Mikrocephalie, kongenitale Katarakte, Nystagmus, Beugekontrakturen insbesondere der Fingergelenke und intrakranielle Verkalkungen)^{6,7}.

Kongenitale Katarakte sind relativ häufig (Anfang der 60er Jahre etwa 0,4% aller Neugeborenen) und meist mit Allgemeinerkrankungen oder generalisierten Syndromen verknüpft. Neben primären Störungen (PHPV, persistierende Tunica vasculosa lentis) spielen sekundäre Faktoren mütterlicherseits (genetisch, infektiös [Röteln, Varizellen, Zoster, Toxoplasmose, Mumps, CMV, HSV], medikamentös-toxisch, traumatisch, metabolisch) eine wichtige Rolle⁸. Leider ließ sich die Ätiologie bei diesem Kind nicht sicher klären, die histologischen Veränderungen des zentralen Nervensystems weisen am ehesten auf eine virale Genese hin.

Literatur

1. Achiron R, Kreiser D, Achiron A: Axial growth of the fetal eye and evaluation of the hyaloid artery: in utero ultrasonographic study. *Prenat Diagn* 2000;20:894-899.
2. Hall JG: Analysis of Pena Shokeir phenotype. *Am J Med Genet* 1986; 25(1):99-117.
3. Pena SDJ, Shokeir MHK: Syndrome of camptodactyly, multiple ankylosis, facial anomalies and pulmonary hypoplasia: a lethal condition. *J Pediatr* 1974;85:373-375.
4. Pena SDJ, Shokeir MHK: Autosomal recessive cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome. *Clin Genet* 1974;5:285-293.
5. Shokeir MHK: Cerebro-oculo-facioskeletal (COFS) syndrome (Pena-Shokeir syndrome). In: Vinken PJ, Bruyn GW: *Handbook of Clinical Neurology. Neurogenetic Directory*. North Holland (pub.), Amsterdam 1982, Part II, pp.341-343.
6. Tentamy SA, Meguid NA et al.: COFS syndrome with familial 1;16 translocation. *Clin Genet* 1996;50:240-243.
7. Meira LB, Graham JM Jr, Greenberg CR et al.: Manitoba aboriginal kindred with original cerebro-oculo-facial-skeletal syndrome has a mutation in the Cockayne syndrome group B (CSB) gene. *Am J Hum Genet* 2000;66:1221-1228.
8. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GOH: Linse. In: Naumann GOH: *Pathologie des Auges*. Springer Verlag Berlin, Heidelberg. 2. Auflage 1997, S.845 ff.



Akanthamöbenkeratitis

W.Kulnig

Anamnese

Vor etwa zweieinhalb Jahren bemerkt eine 1977 geborene Kontaktlinsenträgerin nach einem Badeurlaub in Tunesien eine schmerzhafte Rötung des linken Auges. Die vom Augenarzt verordnete Therapie bringt nur eine vorübergehende Linderung, jedoch keine dauerhafte Besserung. Im weiteren Verlauf dieser Erkrankung wird sie an die Augenklinik in Graz überwiesen. Dort wird bei der stationären Aufnahme eine Akanthamöbeninfektion vom Hygieneinstitut bestätigt. Nach einer intensiven Therapie mit Brolene, Chlorhexidin und Baneocin über mehrere Monate kommt der Prozess zwar zum Stillstand, die Sehleistung sinkt aber auf 0.25 ab. Im November 2002 wird sie schließlich an die Augenklinik in Wien zugewiesen, wo am 14.11.02 eine lamelläre Keratoplastik erfolgt.

Befunde

Makroskopisch kommt ein Hornhautscheibchen mit einer diffusen, überwiegend zentralen Trübung zur Ansicht. *Mikroskopisch* (Färbung Hämatoxylin/Eosin) ist das inhomogen konfigurierte, unterschiedlich dicke Hornhautepithel auffällig. Zelllagen von 3 bis zu 9 Schichten kommen vor. An einigen Stellen fehlt die Deckzellschicht. Die Epithelzellen weisen nebeneinander sowohl ein regelmäßiges Muster, als auch einen unregelmäßigen Verband auf. Sporadisch finden sich apoptotische Zellen eingelagert. Die Bowman'sche Membran fehlt teilweise und ist an einigen Stellen durch eine irreguläre, gefaltete, hyperchrome Basallamina ersetzt. Das Stroma erscheint mäßiggradig ödematös. Vereinzelt kommen kleine Gefäße zur Ansicht, in deren Nachbarschaft fibrinoide Ablagerungen zu beobachten sind. Im superfiziellen Stroma finden sich an mehreren Stellen vom Epithel ausgehende, verzweigte ektopische Zellstränge. Diese stellen sich anschnittsbedingt auch als isolierte Zellinseln dar. Trotz gründlicher Suche konnten mit einer einzigen Ausnahme an den vorliegenden Schnitten keine Amöben nachgewiesen werden. Nur in einem Gefäß des oberflächlichen Hornhautstromas finden sich 2 protozoenähnliche Mikroorganismen als Cysten wieder. Eine verbindliche Differentialdiagnose ist anhand dieser Einzelbefunde nicht möglich. Es darf aufgrund der ursprünglichen Diagnosesicherung durch das Hygieneinstitut in Graz aber angenommen werden, dass es sich dabei um Ruheformen der Akanthamöben handelt. *Klinisch* weist der Keratometerwert 3 Monate postoperativ noch einen deutlichen Astigmatismus nach der Regel von knapp 2.5 dpt auf. Bei der zuletzt vor einer Woche durchgeführten Kontrolluntersuchung ist dieser Wert bereits auf 1.5dpt reduziert. Das Transplantat ist bis jetzt klar und gut eingeeilt. Der Visus beträgt mit Brillenkorrektur (-9.25 sph +1.25 cyl 135°) 0.7p., Jg 2 Zahlen.

Historia

Die erste Beschreibung von Amöben in der medizinischen Literatur geht auf Johann August Rösel von Rosenhof zurück (Nürnberg, 1755). Schon damals berichtet er recht detailliert über den Formenreichtum und die Wandlungsfähigkeit der Spezies. Er nennt diese Einzeller, analog zu einer Gestalt aus der griechischen Mythologie, in seiner als „Insectenbelustigung“ erscheinenden Publikation, den „kleinen Proteus“. Linné rechnet 1758 die Protozoen noch zu den Würmern. Erst Lamarck erstellt für sie 1809 eine eigene Klasse der Infusorien oder

„Aufgußtierchen“. 1822 führt Bory de St.Vincent den Begriff „Amiba“ ein. 1875 entdeckt Lösch den Zusammenhang zwischen chronischen Durchfällen und *Amoeba coli*, seit Schaudinn 1903 „*Entamoeba histolytica*“ genannt. 1931 wird von Volkonsky der Begriff *Akanthamoeba* aus der Gattung *Hartmanella* herausgelöst und 1967 von Page weiter differenziert. Nagington beschreibt erstmals 1974 eine Akanthamöbenkeratitis. Stefani berichtet darüber 1978 erstmals im deutschen Sprachraum. In unserem Auditorium trägt zuletzt 1996 Gäckle im Rahmen der XXIV.DOP-Tagung in Frankfurt einen solchen Fall vor.

Diskussion

In der Zusammenfassung von Page und Siemensma (1991) werden bereits 165 Amöbenarten erwähnt, davon allein 17 verschiedene Akanthamöbenformen, sowie 2 Subtypen. Weltweit wurden seit 1974 mehr als 1500 Fälle von Akanthamöbenkeratitis publiziert, Tendenz steigend (Walochnik und Aspöck, 2002). Das wesentliche Kontingent dieser Erkrankungen ist in Nordamerika und Europa lokalisiert. Bei etwa 85% aller Fälle ist das Tragen von Kontaktlinsen als Ursache nachgewiesen, oft in Verbindung mit unzureichenden hygienischen Maßnahmen der Reinigung u./o. Aufbewahrung, aber auch in Kombination mit Bagatellverletzungen der Hornhaut oder aus unterschiedlichsten Gründen einer verminderten Immunabwehr. Akanthamöben kommen aber auch als Erreger der granulomatösen Akanthamöbenencephalitis (GAE), oft mit letalem Ausgang vor. Bei unserer Patientin haben wir den Versuch einer lamellären Keratoplastik gewagt, weil die Ultraschallbiomikroskopie die Trübungen nur auf die oberflächliche und mittlere Stromazone begrenzt zeigt; das endothelnahe Stroma war jedoch frei. Als Schnitttiefe wurden am Keratom 350 µm eingestellt; an den histologischen Schnitten variiert die Präparatdicke jedoch bis zu 440 µm. Es bleibt unklar, ob hier quellende Präparationsartefakte oder eine zu große Toleranz der vorgewählten Schnitttiefe am abtragenden Instrument eine Rolle spielt. Vereinfacht könnte man den vorgestellten Fall als wiederholten, jedoch insuffizienten Autoreparationsversuch des Hornhautgewebes nach Akanthamöbeninfektion interpretieren.

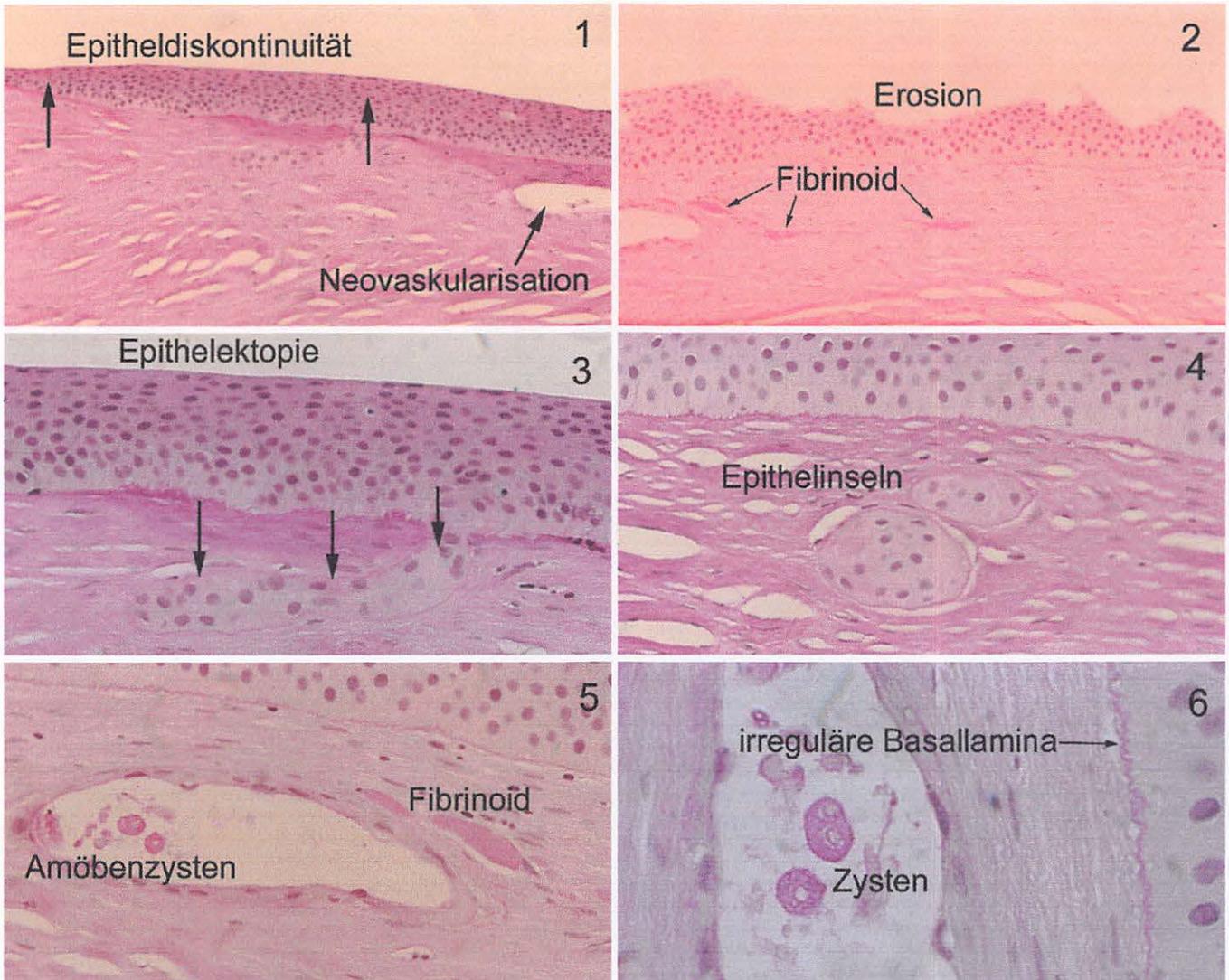
Conclusio

Als augenärztliche Konsequenz sollte man bei allen schmerzhaften Formen von therapieresistenter Keratitis, insbesondere bei Kontaktlinsenpatienten *rechtzeitig* an die Möglichkeit einer solchen Infektion denken und noch vor der Entstehung massiver, den Visus beeinträchtigender Narbenbildungen, einen entsprechenden Nachweis der Hygieniker anfordern. So könnte man den Patienten einen unnötigen Leidensweg ersparen und wäre nicht auf aufwendige mikrochirurgische Therapien mit langen Rekonvaleszenzphasen wie sie eine Keratoplastik nach sich zieht, angewiesen.

Literatur (auszugsweise):

- Rösel von Rosenhof A.J. (1755): Der monatlich herausgegebenen Insectenbelustigung dritter Theil ; J.J.Fleischmann, Nürnberg
- Volkonsky M. (1931): *Hartmanella castellani* Douglas et classification des Hartmanelles ; Arch.Zool.Exp.Gen. 72 :317-339
- Nagington F. et al. (1974): Amoebic infection of the eye ; Lancet 2 : 1537-1540
- Page F.C., Siemensma F.J. (1991): Nackte Rhizopoda und Heliozoa; G.Fischer, Stuttgart u. N.Y., 114-121
- Walochnik J., Aspöck H.(2002): Amöben und Amöbosen: Gefährliche biologische und medizinische Sammelsurien ; Denisia 6, Nr. 184: 229-263

W. Kulnig: Akanthamöben-Keratit (49), Ordinariat Histologie II & Augenklinik Wien





XXXI. JAHRESTAGUNG DER DEUTSCHSPRACHIGEN OPHTHALMOPATHOLOGEN
(DOP)

Erlangen, 19.-20.09.2003

Patient David S., geb. 18.01.1981
Ophth.Path. Nr. 20274, PAS

Ursula Schlötzer-Schrehardt
Erlangen

**Diffuse Iris-Melanome mit sekundärem Offenwinkelglaukom
als Modell für chronische Glaukome beim Menschen**

Klinik

Im Archiv unserer ophthalmopathologischen Abteilung fanden sich im Zeitraum von 1985-2003 23 enukleierte Augen (Alter 10-78 Jahre; 15 männlich, 8 weiblich) mit diffusem Iris-Melanom und Zellaussaat in die Vorderkammer sowie extraskleraler Ausbreitung in 3 Fällen. 9 der Augen waren mit einem reinen Offenwinkelglaukom, verursacht durch Aussaat von Tumorzellen in den Kammerwinkel, und 14 Augen mit einem partiellen Winkelblock durch Verlegung des Kammerwinkels durch den Tumor assoziiert. Alle Augen wiesen präoperativ einen erhöhten Augeninnendruck (30 ± 12 mm Hg) und verschiedene Stadien einer glaukomatösen Optikusatrophie auf und wurden z.T. antiglaukomatös behandelt.

Bei vorliegendem Casus handelt es sich um das rechte Auge eines 10-jährigen Jungen mit einem gering pigmentierten diffusen Irismelanom bei 6 h und sekundärem Offenwinkelglaukom durch diffuse Zellaussaat in die Vorderkammer ohne Verlegung des Kammerwinkels (Visus 0,8; Tensio 27-40 mm Hg; Papille: geringgradige Optikusatrophie, Stadium I-II; keine Gesichtsfelddefekte). Aufgrund der, trotz dreifacher antiglaukomatöser Therapie, nicht regulierten Drucklage und der Bestätigung der klinischen Verdachtsdiagnose durch eine transcorneale exzisionelle Irisbiopsie wurde das Auge enukleiert.

Histopathologie

Histopathologisch konnte in allen Fällen ein malignes Melanom der Iris, mit oder ohne Beteiligung des Ziliarkörpers, vom Spindelzelltyp (7), vom gemischtzelligen Typ (14) oder vom Epitheloidzelltyp (2) mit Infiltration der Kammerwasserabfluss-Strukturen bestätigt werden.

Der histopathologische Befund vorliegenden Casus zeigt ein weitgehend amelanotisches malignes Melanom der Iris vom gemischtzelligen Typ mit Ausbreitung auf der Irisvorderfläche und geringer Kohäsivität der Tumorzellen, sowie diffuser Zellaussaat in den Kammerwinkel mit Infiltration des Schlemm-Kanals und der Kammerwasser-Sammelkanäle. Weiterhin zeigt sich eine durchgreifende Hornhautnarbe, ein Irisdefekt in der Sphinkterregion, und eine beginnende glaukomatöse Papillenexkavation.

Modellsystem für chronische Glaukome

Basierend auf Tiermodellen erfolgt der Untergang retinaler Ganglienzellen bei chronischen Glaukomen durch den Mechanismus der Apoptose. Zur Evaluierung der Studienaugen als potentielles humanes Glaukom-Modell führten wir verschiedene experimentelle Ansätze (TUNEL-Assay, Immunhistochemie mit Antikörpern gegen aktive Caspase-3 und PARP-Fragment) zum Nachweis der Apoptose retinaler Ganglienzellen durch. Im Vergleich zu Kontrollaugen (uveale Melanome ohne sekundäre Drucksteigerung) fanden sich in den Studienaugen einzelne retinale Ganglienzellen mit TUNEL-positiven Zellkernen. Die Verwendung Apoptose-spezifischer Antikörper ergab ebenfalls eine positive Markierung einzelner Ganglienzellen und ermöglichte eine Unterscheidung zwischen Apoptose und Nekrose.

Kommentar

Histopathologische Analysen von Glaukomschäden beruhen bislang fast ausnahmslos auf der Untersuchung von Tiermodellen. Die beiden einzigen, bislang an menschlichen Glaukomaugen vorgenommenen Studien wurden an Spenderaugen mit teilweise sehr langen post-mortem Zeiten und unter Verwendung des unspezifischen TUNEL-Assays durchgeführt^{1,2}. Aufgrund des spezifischen Nachweises der Apoptose retinaler Ganglienzellen erscheinen daher Augen mit diffusem Iris-Melanom und sekundärem Offenwinkelglaukom als erstes Modellsystem für chronische Glaukome beim Menschen durchaus geeignet.

Literatur

1. Kerrigan LA, Zack DJ, Quigley HA, Smith SD, Pease ME. TUNEL-positive ganglion cells in human primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol. 1997; 115: 1031-1035
2. Tatton NA, Tezel G, Insolia SA, Nandor SA, Edward PD, Wax MB. In situ detection of apoptosis in normal pressure glaucoma: a preliminary examination. Surv Ophthalmol. 2001; 45(Suppl 3): 268-272

Dear Mr. [Name],

I have your letter of [Date] regarding [Subject].

[Detailed body text, mostly illegible due to low contrast and scan quality.]

Very truly yours,

[Illegible signature and address block]

[Illegible text at the bottom of the page, possibly a footer or additional notes.]



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

XXXI. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophtho- Pathologen (DOP) in Erlangen am 19.-20. September 2003

Datum: 18. August 2003/CWS

Irismelanom

Fall: 37

G., J., geb. 23.02.1951
Histo.-Nr.: 5247

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

Anamnese: Ein 52-jähriger Patient stellt sich an der Universitäts-Augenklinik zur Abklärung eines Iristumors vor. Er hatte am Tag der Vorstellung eine passagere Visusminderung erlitten: „Beim Betrachten im Spiegel hätte er eine Blutung der Regenbogenhaut entdeckt“. Die ophthalmologische Anamnese war ansonsten unauffällig. Auch die Allgemeinanamnese war bis dato leer.

Befund: Die bestkorrigierte Sehkraft betrug an beiden Augen 1,0. Der intraokulare Druck lag beiderseits bei 15 mmHg. Die Untersuchung der vorderen Augenabschnitte zeigte am rechten Auge nasal unten einen prominenten gräulichen Iristumor mit multiplen rötlichen Flecken. Die Läsion reichte zentral bis zum Pupillarsaum, ließ jedoch peripher den Kammerwinkel frei. Der Tumor maß im Ultraschallbiomikroskop 3,5 x 3,5 x 1,7 mm. Die Irisfluoreszenzangiographie zeigte Eigenvaskularisationen mit später Fluoreszeinleckage. Die übrigen vorderen Augenabschnitte waren regelrecht und reizfrei. Am linken Auge zeigte sich ebenfalls ein regelrecher und reizfreier Befund. Unter der Verdachtsdiagnose eines Irismelanoms erfolgte die Exzision durch Quadranteniridektomie.

Makroskopischer Befund: Es zeigte sich ein Iris mit aufgelagertem gräulichen Tumor der Abmessungen 4 x 3 x 2 mm.

Mikroskopischer Befund: Die Iris zeigt eine Raumforderung, die aus spindelförmigen Zellen mit fusiformen Zellkernen und gelegentlich runde Zellen mit runden Zellkernen besteht. Ein Großteil der Zellen weist unauffälliges Chromatin und vesikuläre Nuklei auf. Gelegentlich finden sich jedoch Zellen mit prominenten Nukleoli und randständigem Chromatin. Mitosen können nicht identifiziert werden. Die übrige Iris ist unauffällig.

Hauptdiagnosen: Irismelanom . TNM: pT1a

Diskussion: Die Differentialdiagnose von pigmentierten Iristumoren ist vielfach sehr schwierig. In einer klinischen Studie zeigte Shields et al, dass von 200 Patienten, welche mit der Verdachtsdiagnose eines Irismelanoms zur zweiten Meinung überwiesen worden waren, nur bei 24 % diese Verdachtsdiagnose untermauert werden konnte. Die häufigsten Fehldiagnosen (Pseudomelanome) waren Iriszysten (38 %), Irisnaevi (31 %), essentielle Irisatrophie (5,7 %), Irisfremdkörper (4,5 %) und iridale Metastasen (2,5 %). Die Situation wird dadurch weiter kompliziert, dass Irismelanome vom Spindel A Typ zunehmend als Naevi reklassifiziert werden.

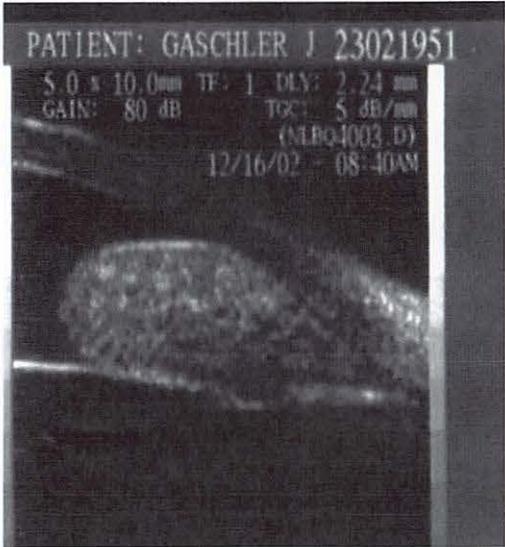
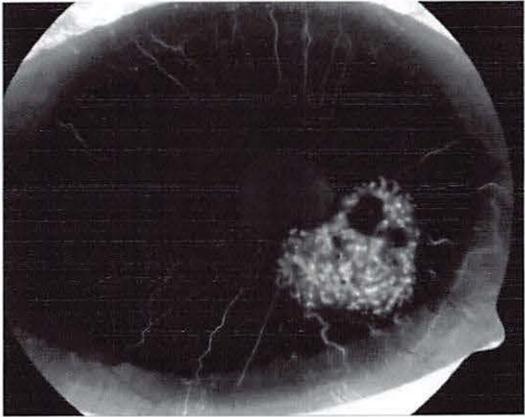
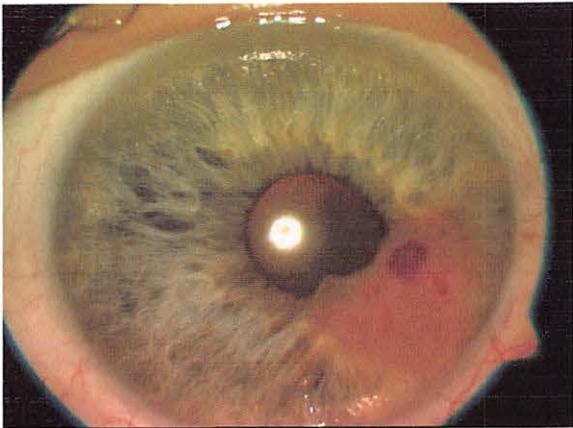
Im vorliegenden Fall gibt es jedoch keine diagnostische Zweifel an dem Vorliegen eines malignen Melanoms der Iris. Iridale Melanome haben insgesamt eine bessere Prognose als andere uveale Melanome. Dies liegt zum einen an der früheren Diagnosestellung und zum anderen an dem anderen immunologischen Milieu im Bereich der vorderen Augenkammer (ACAID).

Irismelanome können Gefäße mit weitem Lumen aufweisen und können dann klinisch seltener aber auch histologisch als Hämangiome fehldiagnostiziert werden. Auch bei unserem Patienten konnte man an der Spaltlampe dilatierte Blutgefäße identifizieren. In der Anamnese war es bereits rezidivierend zu Blutungen gekommen.

Literatur:

1. *Abramson DH, Lewis J, Rubman R.* Iris melanoma. *Ann Ophthalmol.* 1979;11:1399
2. *Batioglu F, Gunalp I.* Malignant melanomas of the iris. *Jpn J Ophthalmol.* 1998;42:281-5
3. *Bechrakis NE, Lee WR.* Dedifferentiation potential of iris melanomas. *Fortschr Ophthalmol.* 1991;88:651-6
4. *Cardina S, Labetoulle M, Kirsch O, Di Nolfo M, Offret H, Frau E.* [Iris melanomas. A retrospective study of 11 patients treated by surgical excision]. *J Fr Ophtalmol.* 2003;26:31-7
5. *Char DH, Crawford JB, Kroll S.* Iris melanomas. Diagnostic problems. *Ophthalmology.* 1996;103:251-5
6. *Charteris DG.* Progression of an iris melanoma over 41 years. *Br J Ophthalmol.* 1990;74:566-7
7. *Chowers I, Folberg R, Livni N, Pe'er J.* Comparison of microcirculation patterns and MIB-1 immunoreactivity in iris and posterior uveal melanoma. *Ophthalmology.* 2001;108:367-71
8. *Conway RM, Chua WC, Qureshi C, Billson FA.* Primary iris melanoma: diagnostic features and outcome of conservative surgical treatment. *Br J Ophthalmol.* 2001;85:848-54
9. *Davidorf FH.* The melanoma controversy. A comparison of choroidal, cutaneous, and iris melanomas. *Surv Ophthalmol.* 1981;25:373-7
10. *Davidorf J, Davidorf F.* Treatment of iris melanoma with photodynamic therapy. *Ophthalmic Surg.* 1992;23:522-7
11. *Feldman SD, Shields JA, Shields CL, dePotter P.* Iris melanoma. *J Ophthalmic Nurs Technol.* 1992;11:226, 231
12. *Galloud C, Zografos L, Uffer S, Felgenhauer WR, Jeanneret M, Schlappy P.* [Conservative treatment of a malignant melanoma of the iris in a 4-year-old child]. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1990;196:411-4
13. *Hamburg A.* Iris melanoma; with vascular proliferation simulating a hemangioma. *Arch Ophthalmol.* 1969;82:72-6
14. *Heegård S, Jensen OA, Prause JU.* Immunohistochemical diagnosis of malignant melanoma of the conjunctiva and uvea: comparison of the novel antibody against melan-A with S100 protein and HMB-45. *Melanoma Res.* 2000;10:350-4
15. *Kersten RC, Tse DT, Anderson R.* Iris melanoma. Nevus or malignancy? *Surv Ophthalmol.* 1985;29:423-33
16. *Marigo FA, Finger PT, McCormick SA, et al.* Iris and ciliary body melanomas: ultrasound biomicroscopy with histopathologic correlation. *Arch Ophthalmol.* 2000;118:1515-21
17. *McGalliard JN, Johnston PB.* A study of iris melanoma in Northern Ireland. *Br J Ophthalmol.* 1989;73:591-5
18. *Nordlund JR, Robertson DM, Herman DC.* Ultrasound biomicroscopy in management of malignant iris melanoma. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:725-7
19. *Pane AR, Hirst LW.* Ultraviolet light exposure as a risk factor for ocular melanoma in Queensland, Australia. *Ophthalmic Epidemiol.* 2000;7:159-67
20. *Pe'er J.* Photo essay: iris melanoma in a 6-year-old girl. *Arch Ophthalmol.* 2001;119:780-1
21. *Rootman J, Gallagher RP.* Color as a risk factor in iris melanoma. *Am J Ophthalmol.* 1984;98:558-61
22. *Shields CL, Shields JA, Materin M, Gershenbaum E, Singh AD, Smith A.* Iris melanoma: risk factors for metastasis in 169 consecutive patients. *Ophthalmology.* 2001;108:172-8
23. *Shields JA, Sanborn GE, Augsburger JJ.* The differential diagnosis of malignant melanoma of the iris. A clinical study of 200 patients. *Ophthalmology.* 1983;90:716-20
24. *Sisley K, Brand C, Parsons MA, Maltby E, Rees RC, Rennie IG.* Cytogenetics of iris melanomas: disparity with other uveal tract melanomas. *Cancer Genet Cytogenet.* 1998;101:128-33
25. *Ursea R, Coleman DJ, Silverman RH, Lizzi FL, Daly SM, Harrison W.* Correlation of high-frequency ultrasound backscatter with tumor microstructure in iris melanoma. *Ophthalmology.* 1998;105:906-12
26. *Walton W, Von Hagen S, Grigorian R, Zarbin M.* Management of traumatic hyphema. *Surv Ophthalmol.* 2002;47:297-334
27. *Walton W, Von Hagen S, Grigorian R, Zarbin M.* Management of traumatic hyphema.[comment]. *Surv Ophthalmol.* 2002;47:297-334
28. *Wolter JR.* [Peripheral tumor iridectomy: in the treatment of an iris melanoma (author's transl)]. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1977;171:407-10

Fall Nr. 37



Ernst R. Büchi, Rue du Lac 39, CH – 1800 Vevey

XXXI. JAHRESTAGUNG DER
DEUTSCHSPRACHIGEN OPHTHALMO-PATHOLOGEN (DOP)

Erlangen, 19.-20. September 2003

RINGMELANOM DER UVEA

Zu Verfügung gestellt von Dr. Sylvie Uffer,
Hôpital Ophtalmique Jules Gonin, CH – 1004 Lausanne

ANAMNESE

Männlicher, 67-jähriger Patient (in 2003).

1997 wird eine „seit Kindheit bestehende“ Hyperpigmentation der Iris links festgehalten.

Januar 2001: diagnostische Irisbiopsie : spindelzellige melanozytäre Proliferation unklarer Dignität. Abwartendes Verhalten bei vollständig erhaltenem Visus.

Februar 2001: TE, da Drucksteigerung nach Biopsie. Vier Wochen später Revision mit Mitomycin. Fundus unauffällig.

Februar 2002 : erneuter Druckerhöhung, Irisbefund unverändert, Linsentrübung, kein Funduseinblick. Der Patient lehnt eine neue Hospitalisation oder Reoperation ab, deshalb Zyklphotokoagulation YAG.

Dezember 2002 : sklerale Hyperpigmentation am Limbus bei 1h.
Echographie : solider Tumor temporal oben, Verdacht auf Sklerainfiltration.
Keine Lungen-, Mediastinal- oder Lebermetastasen.

Januar 2003: Lichtperzeption, Athalamie, Fibrin in der VK. UBM : ringförmige Invasion des Ziliarkörpers, diffuse Infiltration der Choroidea bis zur Papille. Probebiopsie.

Februar 2003 : Exenteratio der Orbita links.

PATHOLOGIE

Ringförmiges und diffuses Melanom der Uvea, gemischtzellig, vorwiegend epithelioid.
Invasion der Hornhaut, der Vorderkammer, des Kammerwinkels, der Hinterkammer, des Glaskörpers, der parapapillären Netzhaut, der Papille und des N. opticus, sowie Exteriorisation in die Sklera und Bindehaut.

(Immunohisto: Melan-A, HMB45 und S100 positiv.)

Subtotale Amotie retinae mit Atrophie der inneren Netzhautschichten.

Sekundäre Katarakt mit Ruptur der Kapsel.

KOMMENTAR

Ringmelanome sind eine seltene Variante der Uveamelanome, gekennzeichnet durch eine diffuse Invasion des Ziliarkörpers, sektoriell oder in seinem ganzen Umfang (1 (Wills Studie),

2). Diese Tumoren nehmen meistens ihren Ursprung in einem kleinen, nodulären Melanom des Ziliarkörpers oder an der Iriswurzel (2). Ihre Häufigkeit beträgt ca. 0.3% der uvealen Melanome in den USA (1); andererseits waren 40% von dänischen Iris melanomen Ringmelanome (3).

Klinisch verursachen Ringmelanome manchmal eine Heterochromie der Iris, oder auch ein therapieresistentes Sekundärglaukom, z.B. durch die Invasion des Kammerwinkels (4,5). Die Wills Studie erwähnt auch episklerale „sentinel“-Gefäße (74%) und eine multilobuläre Masse (83%) (1).

Begleitbefunde waren eine seichte VK (48%), Katarakt (39%), Indentation der Linse (35%), VK-Entzündung (22%), Subluxation der Linse (13%), Irisneovaskularisation (4%, 1 Fall). Ringmelanome können mehrere extrasklerale Ausdehnungen präsentieren. Diese Knötchen sind dann kreisförmig verteilt, knapp ausserhalb des Limbus gelegen (2).

Anfangsdiagnosen waren Melanom (57%), Glaukom (13%), Irisnaevus, oder Katarakt (1).

Die Diagnostik beruht hauptsächlich auf der Gonioskopie und wird durch UBM bestätigt. Die Diagnose wird oft spät gestellt, nach mehreren Filteroperationen, bei einem bereits weit fortgeschrittenen Glaukomschaden. Diese Situation erhöht das Risiko eines Orbitarezidivs nach Eukleation.

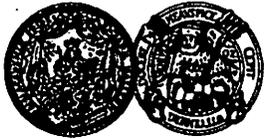
Das mittlere Alter der Patienten ist 59 Jahre (1).

Ringmelanome entwickeln sich langsam, und die Histopathologie gleicht den anderen Melanomen der Uvea (2). Häufigkeit in der Wills Studie: gemischtzellig 74%, spindelzellig 17%; extraokuläre Extension in 35% (1). In der dänischen Studie, 50% spindelzellig (3). In der Wills Studie zeigten nur 30% eine voll ringförmige Infiltration; in 70% war sie unvollständig, aber mehr als 180° (1). Der Mechanismus der ringförmigen Ausdehnung im Ziliarkörper ist nicht bekannt (2).

Die Behandlung besteht aus der Eukleation (alle 23 Patienten des Wills Hospital(1)), oder einer Exenteration bei extraokulärer Ausdehnung, wie beim vorgestellten Fall. Bei der Protonenbestrahlung besteht Rezidivgefahr (6). Die Prognose ist eher schlecht, mit 52% Metastasen nach einem mittleren Follow-up von 55 Monaten (1).

REFERENZEN

1. Demirci H, et al. Ring melanoma of the ciliary body: report on twenty-three patients. *Retina* 2002; 22(6): 698-706.
2. Zografos L. Présentation clinique des mélanomes de la choroïde et du corps ciliaire. In : Zografos L, ed. *Tumeurs intraoculaires*. Société Française d'Ophtalmologie et Masson, 2002 ; chap. 3.V., 120-148.
3. Jensen OA. Malignant melanoma of the iris. A 25-year analysis of Danish cases. *Eur J Ophthalmol* 1993; 3(4): 181-8.
4. Lee V, et al. Ring melanoma – a rare cause of refractory glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1999; 83(2): 194-8.
5. Allaire GS, et al. Ring melanoma of the anterior uvea presenting as unilateral neovascular glaucoma. *Can J Ophthalmol* 1997; 32(5): 338-41.
6. Gragoudas ES, et al. Long-term risk of local failure after proton therapy for choroidal/ciliary body melanoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2002; 100: 43-8.



**XXXI. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen,
19. und 20. September 2003 in Erlangen**



**Unerwartetes malignes Melanom der Aderhaut nach pars plana
Vitrektomie**

A. Petzold

Patient: H.R.; 28.01.1936
1 HE-Schnitt, 1 Diapositiv

A. Petzold
Universitätsaugenklinik und Poliklinik
Magdeburger Str. 8; 06097 Halle (Saale)
alexander.petzold@medizin.uni-halle.de

Anamnese und klinischer Befund:

Eine 66jährige Patientin stellte sich wegen einer seit vier Tagen bestehenden akuten Sehverschlechterung auf dem linken Auge vor. Es wurde eine frische ausgedehnte subretinale Blutung bei der wegen eines Aortenklappenersatzes markumarierten Patientin diagnostiziert. Die Beurteilung des Fundes war jedoch aufgrund einer Glaskörpereinblutung erheblich erschwert. Eine mittels Ultraschall gemessene Prominenz im Bereich des oberen Gefäßbogens wurde als nicht typisch für ein malignes Melanom der Aderhaut eingeschätzt. Eine vorherige Betreuung bei einem Augenarzt war nicht erfolgt. Der Visus auf dem betroffenen Auge betrug Lichtschein ohne Projektionsangabe.

Verlauf:

Die Patientin unterzog sich einem glaskörperchirurgischen Eingriff. Während der Operation wurde eine riesige subretinale Blutung mit der höchsten Prominenz oberhalb der Makula beschrieben sowie asteroide kristalline Strukturen auf der freiliegenden Aderhaut unter der in diesem Areal durchbrochenen Netzhaut. Der Befund wurde als ausgedehnte, teilweise organisierte Blutung bewertet. Es erfolgte eine Silikonöltamponade. Bei den postoperativen Kontrolluntersuchungen zeigte sich eine große dunkelbraune Prominenz mit harten Exsudaten auf der Oberfläche sowie Blutungen im Randbereich. Fotografisch sowie echosonographisch konnte eine Befundprogredienz nachgewiesen werden. Der nun geäußerte Verdacht auf ein Aderhautmelanom wurde fluoreszenzangiographisch durch den Nachweis eines tumoreigenen Gefäßnetzes erhärtet. Da es innerhalb kürzester Zeit zur Entwicklung eines schmerzhaften Sekundärglaukoms kam und die Funktion nur noch Lichtschein betrug, ist, im Konsens mit der Patientin, eine Enukleation dieses Auges durchgeführt worden.

Makroskopischer Befund:

Bulbus mit einem am N. opticus Ansatz liegendem 6x5x5 mm großem Tumor.

Mikroskopischer Befund:

Ein an der Sehnervenpapille liegender Tumor welcher aus dicht aneinander liegenden epitheloiden Zellen mit mäßig eosinophilem Zytoplasma besteht. Es liegen große vesikuläre Kerne mit distinkten Nukleolen vor. Teilweise ist ein Kohäsionsverlust zwischen den Kernen erkennbar. Nur ganz vereinzelt gelangen Mitosen zur Ansicht. Eine Infiltration von Bruchscher Membran, Sklera, Corpus ciliare, Iris und Nervus opticus ist nicht nachweisbar.

Diagnose:

Melanom der Choroidea vom epitheloiden Typ (pT2a).

Diskussion:

Hämorrhagische Läsionen gehören zu den differentialdiagnostischen Überlegungen des malignen Melanoms der Aderhaut und können zuweilen schwierig vom Melanom unterschieden werden. Die Ultraschalluntersuchung nimmt insbesondere bei trüben optischen Medien wie Glaskörpereinblutungen oder einer dichten Katarakt eine wichtige Rolle bei der Diagnosefindung ein (1, 6).

Patienten mit einer exsudativen hämorrhagischen Chorioretinopathie im Rahmen einer proliferativen altersbedingten Makuladegeneration werden des öfteren zum Tumorauschluss in entsprechende Zentren überwiesen (3). Bei den sog. „Pseudotumoren der Makula“ kommt es im Gegensatz zum Melanom häufiger zu ausgedehnten Blutungen (4). Eine solche Läsion zeigt bei der echographischen Untersuchung eine hohe Reflektivität. Kommt es zu einer Organisation der Blutungen so ändert sich dies jedoch und es resultiert eine geringe Reflektivität mit choroidaler Exkavation, wie sie auch für ein Melanom typisch ist (5).

Blutungen können jedoch auch sekundär bei einem Melanom entstehen und dadurch das innere Echo eines solchen Tumors verändern und verwirren, was wiederum zu Schwierigkeiten bei der Interpretation eines Ultraschallbefundes führen kann (2).

In dem hier geschilderten Fall kam noch eine für die Diagnosefindung erschwerende ausgeprägte Glaskörpereinblutung hinzu, welche eine funduskopische Berteilung erheblich beeinträchtigte.

Literatur:

1. Char, D.H., Howes, E.L., Jr., Fries, P.D., Stone, R.D. und Barr, G.R.(1988): Uveal melanoma with opaque media: absence of definitive diagnosis before enucleation. *Can J Ophthalmol* 23(1): 22-26.
2. Coleman, D.J., Silverman, R.H., Daly, S.M., Lloyd, H.O.: Sonographie des Aderhautmelanoms. In: Lommatzsch, P.K.: *Ophthalmologische Onkologie*. Enke. Stuttgart 1999, 231-239.
3. Elman, M.J., Fine, S.L.: Exudative age-related macular degeneration. In: Schachat, A.P., Murphy, R.B. (eds.): *Retina*. Vol. 2. Mosby Year Book, St Louis 1994, pp. 1103-1141.
4. Junius, P., Kuhnt, H.: Die scheibenförmige Entartung der Netzhautmitte. S. Karger, Berlin 1926.
5. Lommatzsch, P.K.: Differentialdiagnose der Aderhautmelanoms. In: Lommatzsch, P.K.: *Ophthalmologische Onkologie*. Enke. Stuttgart 1999, 249-251.
6. O'Leary, S.W. und Ramsey, M.S.(1990): Unsuspected uveal melanoma diagnosed after cataract extraction. *Can J Ophthalmol* 25(7): 333-335.

XXXI. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP) in Erlangen: 19.-20.09.2003

Histologie-Nr.: O2002.332
Patient: L.-K., S., 08.10.1941

Manuskript-Nr. 40

Dr. Mona Pache, Universitäts-Augenklinik Basel, Postfach, CH-4012 Basel

Glivec®-Therapie bei metastasiertem Ziliarkörpermelanom

Klinik: Eine 58jährige Patientin wurde uns im August 2000 wegen einer Raumforderung im Bereich der Ora serrata des rechten Auges zugewiesen. Die Patientin klagte seit einigen Wochen über Verschwommensehen, gelegentliche Photopsien und ein rechtsseitiges Druckgefühl. Wir diagnostizierten ein malignes Ziliarkörpermelanom mit Kammerwinkelbeteiligung. Die internistische Abklärung ergab keinen Anhalt für eine Metastasierung. Die Patientin wurde daraufhin zur Protonenbestrahlung nach Lausanne/Villingen überwiesen. Initial schien der Tumor gut auf die Therapie anzusprechen, im März 2002 zeigte sich jedoch ein lokales Tumorzidiv mit Einbruch in die Vorderkammer. Das Auge wurde daraufhin enukleiert und histologisch aufgearbeitet. Im Rahmen der folgenden, regelmäßigen internistischen Kontrolluntersuchungen zeigte sich im August 2002 eine Lebermetastasierung. Um die Möglichkeit einer Therapie mit Glivec® (Imatinib Mesylat; STI-571; Novartis, Basel, Schweiz) zu prüfen, wurden Schnittpräparate des Aderhautmelanoms immunhistochemisch auf eine CD117(cKIT)-Expression untersucht. Der Fall erfüllte die Kriterien für einen Einschluss in die B2225-Studie der Novartis, woraufhin die Patientin 2x400 mg/d Glivec® über 4 Wochen erhielt (Novartis-Protokoll STI571). Eine anschließende Computertomographie zeigte eine deutliche Progredienz der Lebermetastasierung, woraufhin die Dosis auf 2x500mg/d Glivec® erhöht wurde. Eine Woche nach der Dosiserhöhung brach die Patientin die Therapie wegen schwerer Nebenwirkungen des Medikaments ab. Bereits kurz nach Behandlungsbeginn hatte sie unter generalisierter Dermatitis, Diarrhoe und massiven, therapierefraktären Ödemen gelitten, neu kam es nun zu unstillbarem Erbrechen. Angesichts der schweren Nebenwirkungen und der trotz Therapie deutlichen Befundprogression wurde auf die Wiederaufnahme der Therapie verzichtet. Eine Woche nach dem Absetzen von Glivec® ging es der Patientin wieder etwas besser. Übelkeit und Erbrechen waren nun medikamentös kontrollierbar, die Diarrhoe und der quälende Juckreiz gingen spontan zurück. Als therapeutische Alternative wurde nun die intraarterielle Applikation von Fotemustin in die A. hepatica diskutiert. Angesichts des fulminanten Fortschritts der Erkrankung und zunehmender Verschlechterung der Leberfunktion wurde, in Absprache mit der Patientin, von dieser Option abgesehen und lediglich eine symptomatische Therapie durchgeführt. Die Patientin verstarb am 10. Dezember 2002.

Histologischer Befund:

O2002.332

Makroskopische Beschreibung: Bulbus (24.5 x 23 x 23 mm), Hornhautdurchmesser 10.5x10.5mm. Markierung der Tumorausfläche mit 3 Tantalscheibchen. Diaphanoskopisch stellt sich eine vom Limbus reichende, 12x10.5mm große Verschattung dar. Von außen erkennt man zwischen 5:30 und 8:00 Uhr ca. 2mm hohe Tumoranteile im Kammerwinkel. Nach Kalottierung sieht man im nasalen Ziliarkörper und subretinal bis zum Äquator einen braunen Tumor von 9mm Durchmesser und ca. 3.2mm Höhe. Nach vom überwächst der Tumor die peripheren Linsenanteile, nach hinten nimmt er keilförmig gegen den Äquator ab. Es besteht eine dichte sekundäre Katarakt.

Mikroskopische Beschreibung: Im nasalen oberen Sektor des Ziliarkörpers und in der nasalen oberen Aderhaut findet sich ein unterschiedlich pigmentierter Tumor mit Ausläufern zum Kammerwinkel und zum äußeren Teil der Iriswurzel. Der Kammerwinkel ist allseits von Tumorzellen durchsetzt, welche das Trabekelmaschenwerk bis zum Schlemm'schen Kanal durchwachsen und sich nach vorn über die Descemet'sche Membran ausweiten. Der Tumor hat die vorderen Ziliarfortsätze gegen vorne innen gedrängt, stellenweise hat er das Ziliarepithel durchwachsen und abgelöst und wächst in die Hinterkammer hinein. Das pigmentierte Ziliarepithel und das retinale Pigmentepithel sind vom Tumor durchwachsen und streckenweise mehrschichtig proliferiert. Entlang eines kleinen Emissargefäßes sind Tumorzellen bis in die Episklera zu verfolgen. Der Tumor selbst besteht aus vitalen Anteilen ohne nekrotische Areale. Die Tumorzellen sind allgemein stark pigmentiert, sehr pleomorph, ovalär bis spindelzellig, dendritisch bi- bis multipolar und weisen ausgesprochene Kempolymorphie auf. Die Kerne der Spindelzellen sind ovalär, heterochromatisch und besitzen einen deutlichen Nukleolus. Auch finden sich Kernriesen mit scholligem oder vakuolärem Chromatin, z.T. auch mit Kernvakuolen. Es finden sich Übergänge von kleineren Tumorzellen zu schaumigen Blaszellen und von wenig pigmentierten zu massiv schollig pigmentierten, wohl degenerierten Zellriesen. Mitosen liegen nur vereinzelt vor. Das Bindegewebsstroma des Tumors ist spärlich und zeigt nur wenige, teils nekrotische Blutgefäße. Bezüglich einer möglichen Therapie mit Glivec® wurden Schnittpräparate des Tumors immunhistochemisch auf eine CD117-Expression untersucht. Bei

intakter interner Positivkontrolle in Gewebsmastzellen zeigten Verwendung des polyklonalen DAKO-Antikörpers A4502 in einer Verdünnung von 1:100 nach Dampfdruckgewebsvorbehandlung über 90% der Tumorzellen eine kräftige membranöse Färbereaktion. In der Spezifitätskontrolle (Antikörper-Präabsorption) war die Reaktion vollständig negativ. Als externe Positivkontrolle diente ein GIST.

Histologische Diagnose:

O2002.332: 1. Malignes Melanom des Ziliarkörpers, vorwiegend epitheloidzellig, pT2, G2, S1, mit Einbruch in die Sklera, den Kammerwinkel, die Hinterkammer und die Iriswurzel. Partielle Tumorüberwachung der äquatorialen Linsenregion.

2. Zustand nach Tantalmarkierung des Tumors und Protonenbestrahlung vor einem Jahr. Ausgedehnte degenerative Veränderungen im Tumor ohne relevanten Volumenverlust. Pleomorphie, degenerative Umwandlung von Tumorzellen, wenig Gefäßnekrosen. Neues Tumorwachstum nach der Bestrahlung, besonders in Richtung Vorderkammer bei weitgehend amitotischem Kernbild.

3. Erfüllung der Kriterien für einen Einschluss in die B2225-Studie hinsichtlich der CD117-Expression (mehr als 50% spezifisch positive Tumorzellen).

Kommentar: Das Aderhautmelanom ist mit einer Inzidenz von 0.1-1.5 der häufigste maligne intraokulare Tumor des Erwachsenen. Die Häufigkeit der Erkrankung steigt mit zunehmendem Alter, das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung liegt ca. zwischen 55 und 60 Jahren[6]. Die Metastasierungsrate des Tumors liegt bei etwa 35% innerhalb von 10 Jahren nach Diagnosestellung. Hauptmetastasierungsart ist die Leber[7]. Zwar stehen heute verschiedene Möglichkeiten zur lokalen Tumorbehandlung zur Verfügung (Enukleation, Bestrahlung, Photokoagulation, mikrochirurgische Resektion, Transpupilläre Thermotherapie), jedoch bietet keine einen sicheren Schutz vor Metastasierung[6].

Glivec[®] ist ein kleines Molekül, welches spezifisch verschiedene Proteinkinasen, darunter die BCR-ABL Tyrosine Kinase, CD117 und PDGFR, inhibiert. Aufgrund seiner blockierenden Wirkung auf die BCR-ABL-Tyrosinkinase wird Glivec[®] seit 2001 erfolgreich zur Behandlung der CML eingesetzt[1]. Als Inhibitor von CD117 stellt Glivec[®] auch eine Behandlungsmöglichkeit bei den CD117-positiven gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) dar[8], und es besteht Anlaß zur Hoffnung, das Glivec[®] auch bei anderen CD117-exprimierenden Tumoren eingesetzt werden kann. Wir konnten zeigen, daß Aderhautmelanome zu einem hohen Prozentsatz CD117 exprimieren[5]. Einschränkend ist allerdings zu bemerken, daß CD117 auch von gesunden Melanozyten exprimiert wird. Daher wäre es denkbar, dass die CD117-Expression beim Aderhautmelanom keine "Überexpression", sondern vielmehr eine erhaltene normale Proteinexpression darstellt. Bisher konnten wir auch keine CD117-Mutationen beim Aderhautmelanom nachweisen[5]. Es wird angenommen, daß das Ansprechen auf Glivec[®] vom Vorhandensein bestimmter CD117-Mutationen eines Tumors abhängig sein könnte[3]. Wenn dies so wäre, wäre die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolges beim Aderhautmelanom vermutlich gering. Andererseits gibt es auch Berichte über ein positives Ansprechen von CD117-positiven Tumoren, die den Wildtypen des Proteins exprimieren[2,4]. Vor diesem Hintergrund und in Anbetracht der schlechten Prognose erscheint ein Therapieversuch bei metastasiertem Aderhautmelanom mit Glivec[®] gerechtfertigt. Der Primärtumor unserer Patientin zeigte immunhistochemisch eine hohe CD117-Expression, woraufhin sie in die B2225-Studie der Novartis aufgenommen und mit Glivec[®] behandelt wurde. Leider zeigte sich keine Befundregression, sondern ein zunehmendes Wachstum. Weiterhin litt die Patientin stark unter den Nebenwirkungen des Medikamentes. Das fehlende Ansprechen der Patientin auf das Medikament könnte einerseits auf dessen vorzeitiges Absetzen zurückzuführen sein, denkbar wäre aber auch, daß die CD117-Expression für das Überleben der Melanomzellen nicht von essentieller Bedeutung ist. Ob dies der Fall ist, müssen zukünftige Studien zeigen.

Literatur

1. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, Resta DJ, Reese SF, Ford JM, Capdeville R, Talpaz M (2001) Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 344:1038-1042.
2. Heinrich MC, Griffith DJ, Druker BJ, Wait CL, Ott KA, Ziegler AJ (2000) Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor. *Blood* 96:925-932.
3. Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silberman S, Roberts P, Demetri G (2002) Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *Lancet Oncol* 3:655-664.
4. Ma Y, Zeng S, Metcalfe DD, Akin C, Dimitrijevic S, Butterfield JH, McMahon G, Longley BJ (2002) The c-KIT mutation causing human mastocytosis is resistant to STI571 and other KIT kinase inhibitors; kinases with enzymatic site mutations show different inhibitor sensitivity profiles than wild-type kinases and those with regulatory-type mutations. *Blood* 99:1741-1744.
5. Pache M, Glatz K, Bösch D, Dirnhofer S, Mirlacher M, Simon R, Schraml P, Rufe A, Flammer R, Sauter G, Meyer P. Sequence analysis and high-throughput immunohistochemical profiling of KIT (CD 117) expression in uveal melanoma using Tissue Microarrays (TMAs). *in print*
6. Shields JA, Shields CL, Donoso LA (1991) Management of posterior uveal melanoma. *Surv Ophthalmol* 36:161-195.
7. Singh A, Shields C, Shields J (2001) Prognostic factors in uveal melanoma. *Melanoma Res*:255-263.
8. van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, Donato di Paola E, Dimitrijevic S, Martens M, Webb A, Scot R, Van Glabbeke M, Silberman S, Nielsen OS (2001) Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet* 358:1421-1423.

31. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)

zu Ehren von Prof.Dr.Dr.h.c.mult.G.O.H.Naumann

Erlangen, 19.-20. September 2003

Patient:

B.Kühnel, Erlangen

J.N., geb.am 04.02.1983

Ophth.Path.Nr.:35266

1 PAS Schnitt

Tagungsnummer 41

Adenokarzinom des Nichtpigmentierten Ziliarepithels (NPCE)

Anamnese

Eine 20-jährige Patientin stellte sich mit einem hinter der Iris gelegenen Tumorrezidiv am rechten Auge vor. Dieses war zwischen 1 und 5 Uhr lokalisiert, rund, solide, nichtpigmentiert und von unregelmäßiger Oberfläche. Ein Jahr zuvor wurde an gleicher Stelle ein Iris-Ziliarkörper Tumor entfernt, sowie eine segmental getrübe Linse durch eine Hinterkammerlinse ersetzt. Die histopathologische Diagnose lautete Hyperplasie des NPZE.

Befunde

Die Sehschärfe am RA lag bei 0,5 und am LA bei 1,0. Der Augeninnendruck sowie die Lasertyndallometrie zeigten seitengleiche, im Normbereich liegende Werte. Gonioscopisch zeigte sich eine Verlegung des Kammerwinkels durch den Prozeß zwischen 1 und 5 Uhr. Sonographisch wurde eine Basis von 7,3mm zu 7,7mm und eine Prominenz von 6,8mm gemessen, wobei der Tumor auf den Ziliarkörper begrenzt erschien und sich mittelreflektiv darstellte.

Verlauf

Nach retinaler Kälteabriegelung des Prozesses wurde eine Blockexzision mit tektonischer Korneoscleralplastik durchgeführt. Die postoperative Kontrolle 10 Monate später ließ kein Rezidiv erkennen, die Wundheilung war gut und die Sehschärfe am RA betrug 0,5.

Histologische Befunde

Makroskopisch zeigte sich ein gelblicher, solider, rundlicher Tumor mit unregelmäßiger glatter Oberfläche. Die Maße betragen 9mm x 7mm mit einer Prominenz von 6mm.

Mikroskopisch zeigte sich ein vom NPZE ausgehender, überwiegend nichtpigmentierter Tumor mit Ausbreitung in die Vorderkammer und Verlegung des Kammerwinkels. Desweiteren befanden sich Tumorzellen im Trabekelwerk und im peripheren Hornhautstroma. Der Tumor bestand aus gut differenzierten, dem NPZE ähnelnden Zellen mit rundlich bis ovalen bläschenförmigen Kern und eosinophilem Zytoplasma. Bindegewebe trennte die Tumorzellstränge. Desweiteren fand man viele zystische Vakuolen, gefüllt mit PAS positivem basalmembranähnlichen und AMP positivem Material. Kapillaranschnitte waren zu finden.

Elektronenmikroskopisch waren die Tumorzellen von dicken Basalmembranen umgeben und untereinander durch Desmosomen verbunden. Im breiten Zytoplasma befanden sich Mitochondrien, rauhes endoplasmatisches Retikulum und vereinzelte Melaningranula. Die rundlich ovalen Kerne enthielten verstreutes Chromatin. Teilweise ragten Mikrovilli in die Lumina der Pseudodrüsen.

Diskussion

Adenokarzinome des NPZE sind klinisch nicht zu unterscheiden von Adenomen, amelanotischen Maligenen Melanomen oder Metastasen. Auch die histologische Diagnosestellung kann Schwierigkeiten bereiten und bedarf immunhistochemischer und histochemischer Hilfe. Adenome und Adenokarzinome des NPZE blockieren nicht die Transillumination, zeigen hohe bis mittlere innere Reflektivität im Ultraschall und ragen direkt in den Glaskörperraum ohne überlappendes Gewebe. Adenokarzinome des NPZE sind selten. Sie bestehen aus gut bis weniger gut differenzierten kubischen bis säulenartigen nichtpigmentierten Zellen, welche sich strangförmig oder tubulär formatieren und runde bis ovale Zellkernen besitzen. Adenokarzinome wachsen infiltrativ und weisen Malignitätskriterien wie Pleomorphie, erhöhte Mitoserate oder schlechte Zelldifferenzierung auf. Zwischen den Tumorzellen befindet sich ein deutlich PAS-positives, muköses und basalmembranartiges Material. In primären Tumoren ist die saure Mukopolysaccharidase Hyaluronidase positiv (Adenome, Medulloepitheliome) wohingegen sie sich resistent in Metastatischen Tumoren zeigt. Zu einer positive AMP-Färbung kommt es bei Adenomen, Adenokarzinomen und Metastasen, nicht aber bei pseudoadenomatöser Hyperplasie. Die Herkunft vom NPZE läßt sich durch den immunchemischen Nachweis von Vimentin, einem Wachstumsfaktor für Gefäßendothelien , und dem S-100 Protein erbringen. Das HMB-45 spezifische Antigen für Melanome ist negativ.

Für umschriebene Adenokarzinome des NPZE, welche den Kammerwinkel nicht mehr als 150° Cirkumferenz verlegen, ist eine Blockexzision mit tektonischer Korneoskleralplastik die Methode der Wahl um die Diagnose zu sichern und eine Blockexzision zu vermeiden. Eine Metastasierung oder tödliche Folge kommen sogut wie nicht vor, sodaß die Prognose trotz Malignität eher gut ist.

References

- 1) Cursiefen C, Schlötzer-Schrehardt U, Holbach LM, Naumann GOH. Adenoma of the nonpigmented ciliary epithelium mimicking a malignant melanoma of the iris. *Arch Ophthalmol* 1999, 117: 113-116
- 2) Grossniklaus HE, Lim JJ. Adenoma of the nonpigmented ciliary epithelium. *Retina* 1994, 14: 452-456
- 3) Naumann GOH. Blockexcisionen intraokularer Prozesse. I.Tumoren der vorderen Uvea. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1975, 166: 436-448
- 4) Naumann GOH, Rummelt V. Blockexcision of tumors of the anterior uvea. *Ophthalmology* 1996, 103: 2017-2028
- 5) Remky E. Spontane Zysten der Irishinterfläche und des Corpus ciliare. *Klimo* 1923, 70: 347-350.
- 6) Rohrbach JM, Steuhl KP, Thiel HJ. Zysten und Fuchs'sche Adenome der pp corporis ciliaris. *Klimo* 1991, 198: 195-200
- 7) Rummelt V, Naumann GOH. Uvea. In: Naumann GOH. *Pathology of the eye.* NY Springer-Verlag Ny Inc, 1997: 821-823
- 8) Shields JA, Augsburger JJ, Wallar PH, Shah. Adenoma of the Nonpigmented Epithelium of the Ciliary Body. *Ophthalmology* 1983, 90: 1528-1530
- 9) Shields JA, Eagle RC, Shields CL, De Potter P. Acquired neoplasms of the nonpigmented ciliary epithelium (adenoma and adenocarcinoma). *Ophthalmology* 1996, 103: 2007-2016
- 10) Shields JA, Shields CL. *Intraocular Tumors. A Text and Atlas.* Philadelphia: WB Saunders, 1992, 461-487
- 11) Zimmermann LE. The remarkable polymorphism of tumors of the ciliary epithelium. The Norman McAlister Gregg Lecture. *Trans Aust Coll Ophthalmol* 1970, 2: 114-125

XXXI. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)

19. und 20. September 2003 in Erlangen

Non-Hodgkin-Lymphom der Iris

Nr. 42

Dr. F. Mackensen



Universitäts-Augenklinik
Im Neuenheimer Feld 400

D-69120 Heidelberg

Histo.Nr.: 25358

1 HE Schnitt
3 klinische Bilder

Ein 84 Jahre alter Mann stellte sich aufgrund einer seit zwei Wochen bemerkten Sehverschlechterung des linken Auges vor. Eine vier Wochen zuvor erfolgte augenärztliche Untersuchung war unauffällig gewesen. Der Visus des linken Auges betrug 0,125, die Tensio 8 mmHg. Es zeigte sich eine diffus-verdickte, weißlich ödematöse Iris mit deutlich vergrößerten Gefäßen und ein Vorderkammerreizzustand. Glaskörper und Fundus waren nicht einsehbar, die Pupille ließ sich nicht erweitern. Die Ultraschallbiomikroskopie (UBM) zeigte eine Verdickung der gesamten Iris, der Kammerwinkel war frei abgrenzbar.

Aktuell befand sich der Patient in Behandlung der Hautklinik wegen Hautveränderungen präaurikulär und am Ohr, diese wurden histologisch als Carcinoma spinocellulare u. Plattenepithelcarcinom identifiziert. In den letzten 6 Monaten gab der Patient an 20 kg Gewicht verloren zu haben, der Allgemeinzustand war vor allem durch eine bekannte Herzinsuffizienz reduziert. Bei V.a. Irismetastase wurde die Primärtumorsuche eingeleitet, blieb jedoch ohne Ergebnis. Im CCT zeigte sich keine zerebrale Raumforderung. Ein stationärer Aufenthalt bei uns zur Therapieplanung musste aufgrund kardialer und respiratorischer Dekompensation abgebrochen werden.

Eine Operation konnte erst nach Stabilisierung des Allgemeinzustandes zwei Monate nach Erstvorstellung erfolgen. Die Funktion war nun nur noch Lichtscheinprojektion, der Druck lag bei 10 mmHg, im UBM zeigte sich eine Größenzunahme des Prozesses mit Kammerwinkelinfiltration. Auf Grund der schlechten Funktion entschieden wir uns für die Enukleation des Auges. Der postoperative Verlauf gestaltete sich unauffällig.

Histologie

Die makroskopische Beurteilung zeigte einen ant-post 23,5 mm, vertikal 23,5 und horizontal 24 mm messenden Bulbus. Dieser wurde horizontal eröffnet, die Iris zeigte durchgreifend und fast zirkulär mit einem Maximum bei 9 Uhr eine weißliche Auftreibung. Anstelle der natürlichen Linse fand sich eine Hinterkammerlinse, der Glaskörper war verflüssigt und klar, die Netzhaut anliegend. Das Präparat wurde auf die Schnittkanten in Paraffin eingebettet und nach HE, sowie später mit S100, AE1+3, KL-1 und Melan A gefärbt.

Histologisch zeigten sich im Bereich der Iris solide Formationen unterschiedlich großer atypischer Lymphozyten mit einem oder mehreren Nukleolen, LCR- und CD20 positiv, eingebettet in einem kapillarreichen und z.T. faservermehrten Stroma, am Tumorrand Irispigment. Zusätzlich zeigte sich eine kleine EMA- und CD30-positive Subpopulation. Eine Expression von Zytokeratinen (AE1+3, KL-1) oder Melan A sowie S100 fand sich nicht. Die Proliferationsaktivität war mit ca. 75 % Ki67-positiven Tumorzellen deutlich erhöht. Weder im Glaskörper, noch im subretinalen Raum noch am Sehnerven fanden sich weitere Lymphominfiltrate.

Es wurde die Diagnose eines diffus großzelligen Non-Hodgkin-Lymphoms der B-Zellreihe gestellt.

Staging

Der Patient wurde an die hämatologische Ambulanz überwiesen, hier wurde aus klinischer Untersuchung, Labor (u.a. DiffBB und LDH unauffällig), Röntgen Thorax und Sonographie Abdomen das Krankheitsstadium IEB (Befall eines extralymphatischen Organs mit B-Symptomatik) mit am ehesten isolierten Befall des linken Auges festgestellt. Von weiteren Staginguntersuchungen (Knochenmarkspunktion, CT) wurde angesichts des fortgeschrittenen Alters und stark reduziertem Allgemeinzustand bei kardialen Begleiterkrankungen abgesehen, ebenso von einer Radiatio der Orbita. In bislang einem Jahr Nachbeobachtungszeitraum kam es laut behandelndem Ophthalmologen zu keinem Rezdiv im Bereich der Orbita, systemisch fanden sich keine Anzeichen für die Entwicklung eines

Lymphoms. Allerdings wurde weiterhin auf Grund der kritischen kardialen Situation auf invasive Untersuchungen verzichtet.

Kommentar

Ein intraokuläres Lymphom, damals noch Retikulumzellkarzinom genannt, wurde wohl erstmals 1922 von Hartshorne beschrieben (12), McGavic berichtete 1943 über ein Lymphosarkom der Iris (13), Cooper und Riker beschrieben 1951 einen intraokulären Befall mit Irisbeteiligung bei einem systemischen NHL (5). Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) können sich am Auge klinisch in zwei verschiedenen Formen präsentieren: 1. im Rahmen eines ZNS-NHL, hierzu werden auch die primären intraokulären Lymphome (PIOL) gezählt, 2. als Metastase eines systemischen NHLs (2). PIOL wird definiert als Infiltration intraokulärer Anteile durch maligne lymphoide Zellen, mit oder ohne ZNS-Beteiligung jedoch in Abwesenheit systemischer Manifestation (7).

Char et al fanden bei 80% ihrer Patienten mit PIOL bilaterale Symptome (9), jedoch häufig asymmetrisch, das Durchschnittsalter beträgt 62,5 Jahre (7). In der immunhistochemischen Differenzierung finden sich in 70% Lymphome der B-Zellreihe, 20% T-Zell- und 10% Histiozyten (2). Die Tumoren zeichnen sich histologisch durch enggepackte, große, lymphoide Zellen mit ausfüllenden gelappten Kernen, z.T. multiplen Nukleoli mit fingerförmigen Ausbuchtungen und wenig basophilem Zytoplasma aus (2, 4, 5, 10, 14, 18). Vor allem fanden sich CD 19/20 positive B-zell Lymphome mit κ -leichtketten Expression (1,2). Hauptsächlich zeigt sich das intraokuläre Lymphom als Vitritis (66%/90%/100%) mit subretinalen Infiltraten (41%/20%), bzw. als Pseudouveitis anterior (43%/30%)(17/9).

Klinge und Hogan (6) stellten die Hypothese auf, dass bei systemischem NHL ein uvealer Befall am Auge auftrete, bei ZNS-NHL ein Befall der Retina. Neuere Fallbeschreibungen und Literaturübersichten können dies nicht bestätigen, so finden Hoffman und andere bei ZNS-NHL in 20% eine Beteiligung retinaler und in 40% uvealer Strukturen(7, 16). Allerdings fanden diese Autoren bei systemischem NHL keine Infiltration der Retina. Ein Mausmodell zeigte primär den Befall zerebraler Strukturen und später Ausbreitung des Lymphoms über den N. Opticus, folgend fanden sich Lymphomzellen in der Uvea, noch später in der Vorderkammer (8). Bei den von Velez et al zusammengefassten 163 Beschreibungen eines PIOL war nur in 5 Fällen die Iris betroffen, 2 eigene Fallbeschreibungen fügten die Autoren hinzu (1). In der Tabelle (s. Anhang) sind die in der Literatursuche gefundenen Beschreibungen eines PIOL mit Irisbeteiligung aufgeführt.

Literatur

1. Velez G, de Smet M, Whitcup SM, Robinson M, Nussenblatt RB, Chan CC: Iris Involvement in Primary Intraocular Lymphoma: Report of two Cases and Review of the Literature. *Surv Ophthalmol* 2000;44:518-26
2. Yanoff M, Fine BS: *Ocular Pathology*. Mosby, 2002, ed. 5, pp20,332-33, 557-58
3. Siegel MJ, Dalton J, Friedman AH, Strauchen J, Watson C : Ten-year experience with primary ocular « reticulum cell sarcoma » (large cell non-Hodgkin's lymphoma). *Br J Ophthalmol* 1989;73:342-46
4. Vogel MH, Font RL, Zimmermann LE, Levine RA: Reticulum Cell Sarcoma of the Retina and Uvea. *Am J Ophthalmol* 1968;66:205-15
5. Cooper EL, Riker JL: Malignant Lymphoma of the Uveal Tract. *Am J Ophthalmol* 1951;34:1153
6. Klinge TG, Hogan MJ: Ocular Reticulum Cell Sarkoma. *Am J Ophthalmol* 1975; 79:39-47
7. Hoffman PM, McKelvie P, Hall AJ, Stawell RJ, Santamaria JD: Intraocular Lymphoma: a series of 14 Patients with clinicopathological features and treatment outcomes. *Eye* 2003;17:513-21
8. Hochmann J, Assaf N, Deckert-Schlüter M, Wiestler OD, Pe'er J: Entry Routes of Malignant Lymphoma into the Brain and Eyes in a Mouse Model. *Cancer Research* 2001;61:5242-47
9. Char DH, Ljung BM, Miller T, Phillips T: Primary intraocular lymphoma (ocular reticulum cell sarcoma). Diagnosis and management. *Ophthalmology* 1988;95:625-30
10. Raju VK, Green WR: Reticulum Cell Sarcoma of the Uvea. *Ann Ophthalmol* 1982;14:555-60
11. Coriveau C, Easterbrook M, Payne D: Lymphoma simulating uveitis (masquerade syndrome). *Can J Ophthalmol* 1986;21:144-49
12. Hartshorne I: Lymphosarcoma of the orbit probably arising in the choroid. *Am J Ophthalmol* 1922;5:604-8
13. McGavic JS: Lymphomatoid diseases involving the eye and its adnexa. *Arch Ophthalmol* 1943;30:179-93
14. Whitcup SM, de Smet MD, Rubin BI et al: Intraocular lymphoma: clinical and histopathologic diagnosis. *Ophthalmology* 1993;100:1399-406
15. Yamada K, Hirata A, Kimura A, Tanihara H: A Case of Primary B-cell Type Non-Hodgkin Lymphoma Originating in the Iris. *Am J Ophthalmol* 2003;136(2):380-82
16. Völcker HE, Naumann GOH, Rentsch F, Wollensak J: "Primäres" Retikulumzellsarkom der Retina. *Klin Mon Augenhkd* 1977;171:489-99
17. Naumann GOH, Völcker HE: "Primäres" Retikulumzellsarkom der Retina II.. *Klin Mon Augenhkd* 1977;171:499-506
18. Reese, AB: *Tumors of the Eye*. 3. Aufl. Harper and Row, New York 1976

Anhang: Tabelle 1: Primär intraokuläre Non-Hodgkin-Lymphome (früher Reticulum Cell Sarcoma) mit Irisbeteiligung

Autor	Betroffenes Auge	Irisveränderung klinisch	Irisveränderung histologisch/ Zelltyp	VK	GK	Rubeosis	IR/SR-Infiltrate	ZNS-Beteiligung
Vogel 1968 (4) Pat. 1	unilateral	-	RCS	+	-	?	+	-
Vogel 1968 (4) Pat. 4	bilateral, asymmetrisch	-	RCS	+	-	+	+	+
Raju 1982 (10)	unilateral	Knoten, Hypopyon	RCS	+	+	-	-	+
Corriveau 1986 (11)	bilateral, asymmetrisch	Irisverdickung echographisch	60% IgM κ = B-Zell	+	+	-	+	+
Siegel 1989 (3)	bilateral	Knotige Veränderung	(nicht untersucht)	-	+	-	+	-
Velez 2000 (1) Pat 1	bilateral	-	CD 19, CD20 κ -Leichtketten	+	+	-	+	-
Velez 2000 (1) Pat 2	unilateral	Verdickte Iris, gelbliche Infiltrate	CD 19, CD20 κ -Leichtketten	+	+	+	+	+
Yamada 2003 (15)	unilateral	Gelbliche Masse an der Iris	CD20, CD79a	+	+	-	-	-
Eigener Bericht	unilateral	Verdickte, weißliche Iris	CD 20, CD 30	+	-	+	-	-

Dr. Claudia Auw-Hädrich
Universitäts-Augenklinik
Killianstr. 5, 79106 Freiburg
Tel. 0761-2704001, Fax: 0761-2704063
email: auw@aug.ukl.uni-freiburg.de

Patient: R.H.
Histologienr.: 020559

Primäres intraokuläres Lymphom

Manuskript Nr.: 43

Vorgeschichte

Im November 2001 bemerkte der damals 72-jährige Patient eine Sehverschlechterung seines rechten Auges. Bei deutlich erhöhten HSV1- und HSV2-IgG-Titer im Serum wurde in einem auswärtigen Krankenhaus die Diagnose eines akuten Retinaneurose-Syndroms gestellt. Trotz entsprechender Behandlung einschließlich einer Vitrektomie mit Ölfüllung in den Glaskörperraum erblindete dieses Auge. Wir sahen den Patienten erstmals im Juli 2002 unter einer immunsuppressiven Therapie mit 50 mg Decortin H und 150 mg Sandimmun. Am erblindeten rechten Auge zeigten sich Endothelbeschläge, ein leichter Lichtweg in der Vorderkammer und flächige Blutungen, subretinale Exsudate sowie Ödeme am Augenhintergrund. Der Glaskörper des linken Auges war mäßiggradig zellig infiltriert. Der Augenhintergrund zeigte nasal oben ein eingescheidetes Gefäß, im temporalen Bereich subretinales Exsudat und eine seröse Abhebung der unteren Hälfte bei einer Sehschärfe von 0,6. Zunächst erfolgte eine immunologische Abklärung einschliesslich einer Kernspintomographie des Schädels, die keine diagnostischen Hinweise erbrachte, außer einem deutlich erhöhtem Ige-Titer im Serum von 1220 IE/ml (N 10-100). Unter intravenöser Gabe von Aciclovir bzw. Ganciclovir besserte sich der Befund jedoch nicht, woraufhin eine Vorderkammerpunktion des rechten Auges, folgte. HSV1, HSV2 oder VZV konnten jedoch nicht gefunden werden. Die Glaskörper- und Netzhautinfiltrate sowie die seröse Amotio nahmen zu und die Sehschärfe des linken Auges sank auf 1/10 ab, woraufhin an diesem Auge eine Vitrektomie erfolgte. Die histologische Untersuchung des Vitrektomiematerials offenbarte schliesslich die Diagnose: es handelte sich um ein diffuses grosszelliges B-Zell-Lymphom. In den folgenden Tagen sank die Sehschärfe bis auf Handbewegungswahrnehmung ab, der Patient wurde von unserer Medizinischen Klinik übernommen. Unter einer Chemotherapie mit Methotrexat, Procarbazin, Lomustin und Calciumfolinat kam es initial zu einem Visusanstieg, am Ende des ersten Zyklus sank die Sehschärfe jedoch vorübergehend auf Handbewegungswahrnehmung ab, möglicherweise durch eine Glaskörperblutung bedingt. Zu Beginn des 2. Chemozyklus betrug die Sehschärfe erfreulicherweise wieder 0,5. Im Laufe dieses, von dem Patienten nicht mehr gut vertragenen Zyklus (Leukopenie, Niereninsuffizienz) sank die Sehschärfe erneut auf Handbewegungswahrnehmung mit defekter Lichtscheinprojektion ab. Interessanterweise konnten wir kein morphologisches Korrelat – weder am Fundus noch am Sehnerven mittels Kernspintomographie – feststellen und entschlossen uns dennoch zur Bestrahlung mit insgesamt 36 Gy. Das Ergebnis war ein überraschend erfreulicher Visusanstieg auf 0,3.

Im Mai 2003 traten leider multiple mediastinale, pulmonale und intraabdominelle Lymphome auf, die mit einer COP-Chemotherapie behandelt wurden.

Histologischer Befund

020559: Mikroskopischer Befund: Herdförmig angeordnete Tumorzellen mit prominenten teils solitären, teils multiplen Nukleolen und einem schmalen bis mässig breiten Zytoplasma. Es kommen ausgedehnte Apoptosen und Mitosen vor. Die Tumorzellen exprimieren CD20, bcl-6 und besitzen einen hohen Ki67-Index von 95%. Beigemischt sind CD3-positive T-Lymphozyten.

Diskussion

Unser Fall zeigt ein nicht ungewöhnlich langes Intervall von 9 Monaten zwischen den ersten Symptomen und der Diagnosestellung eines primären intraokulären Lymphoms, das in 60-85% in ein okulozerebrales Lymphom übergeht. Die durchschnittliche Dauer beträgt laut Angaben der Literatur 21 Monate. In unserem Fall täuschte das intraokuläre Lymphom bei ungewöhnlich hohen HSV-IgG-Titer und ungewöhnlich großen Infiltraten ein akutes Retinaneurose Syndrom vor.

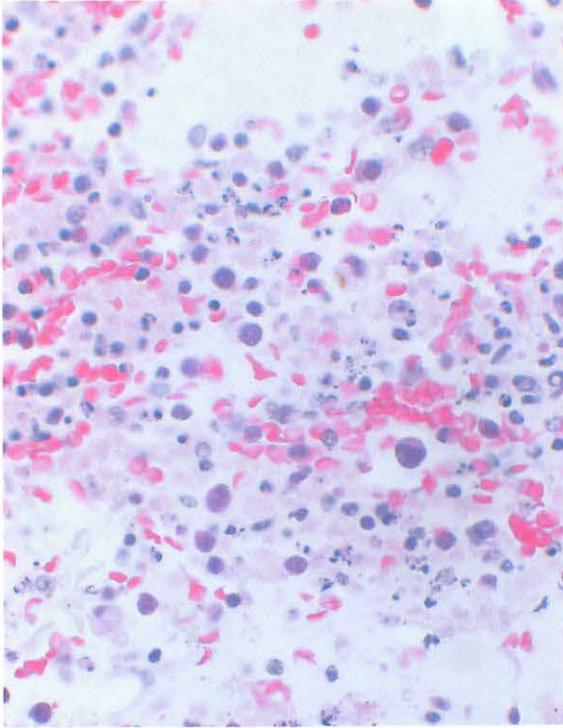
Die histologische Diagnose konnte erfreulicherweise eindeutig gestellt werden, obwohl unser Patient über mehrere Wochen systemisch Cortison erhielt. In solch einem Fall sinkt die Chance der histologischen Diagnosestellung, die Tumorzellen können dann in über 2/3 der Fälle nicht mehr nachgewiesen werden. Der histologische Befund mit großen Lymphoblasten, Apoptosen, Monoklonalität für einen Abschnitt des für das IgH kodierende Gen, hoher Proliferationsrate ist für das okulozerebrale Lymphom typisch, welches in der WHO-Klassifikation für Lymphome dem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom entspricht. Ungewöhnlich ist allerdings der weitere Verlauf mit Beteiligung von peripheren Lymphknoten, die jedoch bei relativ schlechtem Allgemeinzustand des Patienten nicht biopsiert wurden. Somit kann leider keine Korrelation zwischen dem histologischen Befund des Glaskörpermaterials und der Lymphknoten hergestellt werden.

Während der Chemotherapie schwankte die Sehschärfe des einzigen Auges nach initialer Besserung erheblich, um schließlich während des 2. Chemotherapiezyklus massiv auf Handbewegungswahrnehmung mit defekter Lichtscheinprojektion abzufallen. Dies ließ uns bei nur mäßig ausgeprägten subretinalen Infiltraten und praktisch klarem Glaskörper an eine Sehnervenbeteiligung denken, die kernspintomographisch jedoch nicht bestätigt werden konnte. Am ehesten war dann doch der relativ unscheinbare intraokulare Befund für die Funktionsstörung verantwortlich. Eine Intensivierung der Chemotherapie kam bei Leukopenie und Niereninsuffizienz nicht in Frage, so dass eine Radiatio eingeleitet wurde. Das Ergebnis eines Sehschärfenanstiegs auf 0,3 war ausgesprochen erfreulich, ein umschriebener Gesichtsfeldausfall blieb jedoch bestehen.

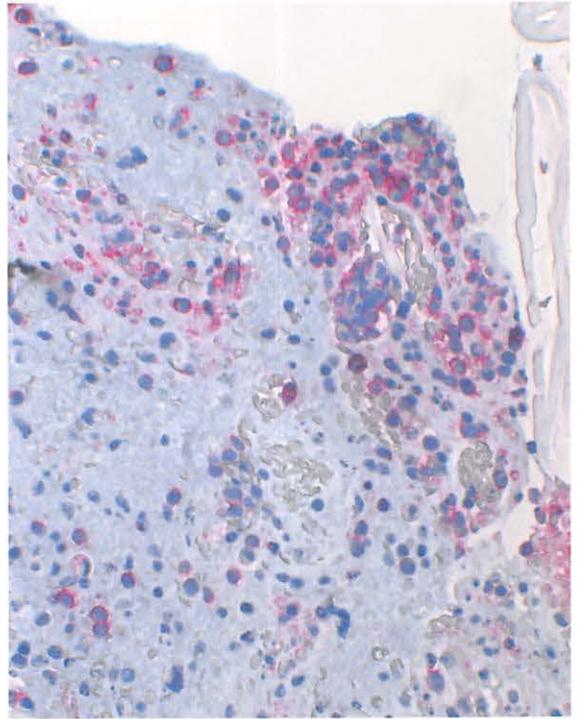
Unser Fall zeigt, dass die Radiatio des okulozerebralen Lymphoms auch bei massiven Funktionsverlusten unbedingt (frühzeitig) eingesetzt werden sollte. Bei der insgesamt schlechten Überlebensprognose spielen Überlegungen bezüglich potentieller Nebenwirkungen meistens eine untergeordnete Rolle.

Literatur

1. Char DH, Ljung BM, Deschenes J, Miller TR. Intraocular lymphoma: immunological and cytological analysis. Br J Ophthalmol 72:905-11 (1988)
2. Rohrbach JM, Zierhut M. Intraokuläres (okulozerebrales) Non-Hodgkin-Lymphom. Ophthalmologe 98:495-505 (2001)
3. Read RW, Zamir E, Rao NA. Neoplastic masquerade syndromes. Surv Ophthalmol 47:81-124 (2002)

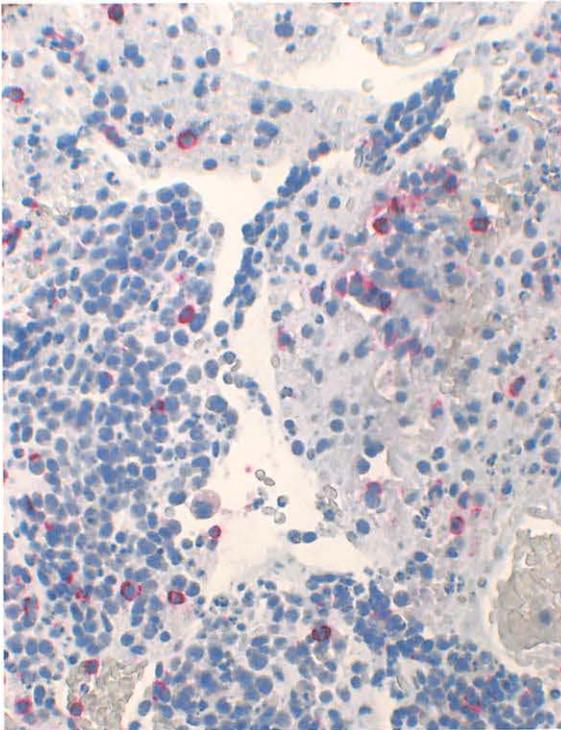


HE

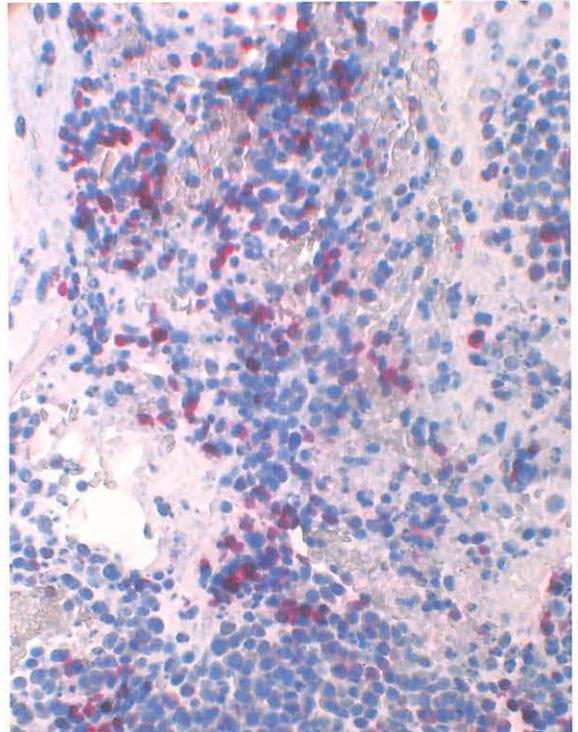


CD20

Primäres intraokuläres Lymphom #43

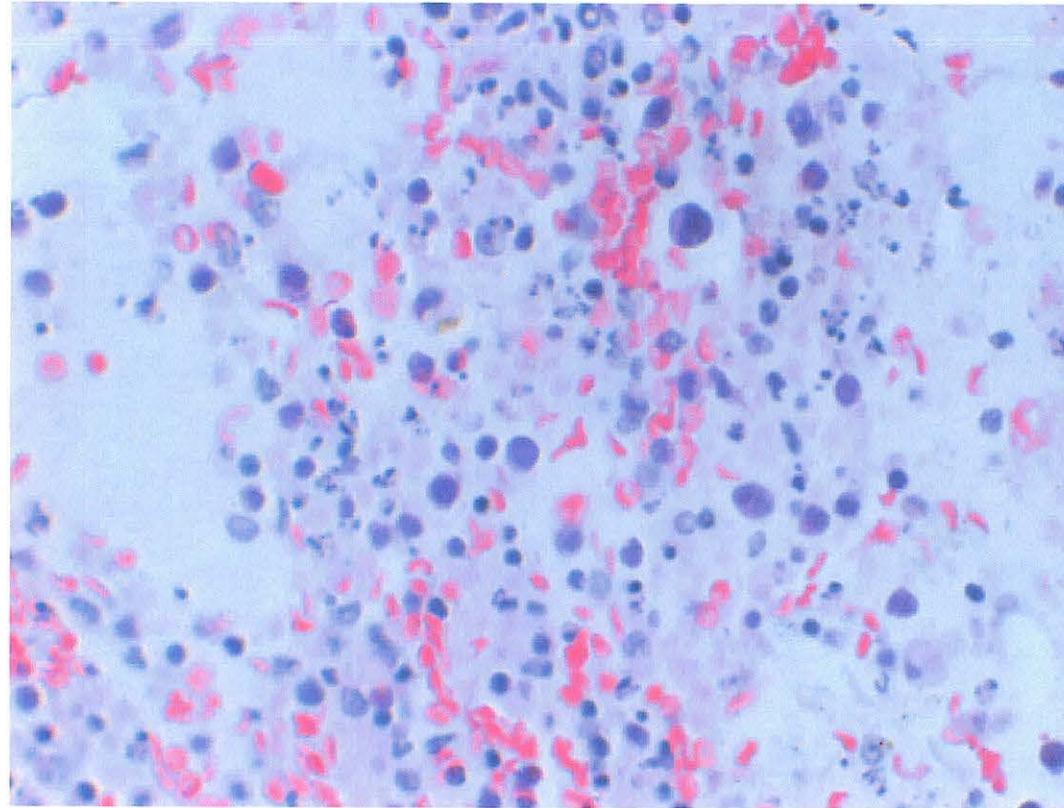


CD45



Ki67

DOP 2003 Auw-Haedrich



DEUTSCHSPRACHIGE OPHTHALMO-PATHOLOGEN, XXXI. JAHRESTAGUNG,
ERLANGEN, SEPTEMBER 2003

Primäres intraokuläres T-Zell-Lymphom.

Dr. Sarah E. Coupland
Institut für Allgemeine Pathologie, UKBF
Hindenburgdamm 30, D-12200 Berlin

Tel: 030-8445-3077; Fax: 030-8445-4473
E-mail: secoupland@yahoo.de

Anamnese.

Eine 50-jährige Patientin wurde mit der Diagnose eines unklaren intraokularen Tumors des linken Auges in die Universitäts-Augenklinik Essen überwiesen. Bei Erstuntersuchung im Dezember 2000 klagte sie über ein relatives Skotom des zentralen Gesichtsfeldes des linken Auges. In der Allgemein- und ophthalmologischen Anamnese waren keine auffälligen Erkrankungen bekannt.

Bei Erstuntersuchung lag der Visus beidseits bei 1,0, der intraokulare Druck war beidseits im Normbereich; Motilität und Lichtreaktion wiesen keine Auffälligkeiten auf. Spaltlampenmikroskopisch zeigten sich beidseits keine Auffälligkeiten. Funduskopisch konnte ein Normalbefund des rechten Auges erhoben werden. Am linken Auge fielen multiple gelbliche, intra- bzw. subretinale Infiltrate in der mittleren Netzhautperipherie, insbesondere temporal-inferior und nasal-superior, auf. Diese wurden von Netzhautexsudationen umgeben. Die Papille zeigte keine Besonderheiten. Es bestand kein Anhalt für entzündliche Veränderungen der Netzhautgefäße; über den Infiltraten zeigten sich jedoch entzündliche Reaktionen im Glaskörper. Die Fluoreszeinangiographie zeigte eine umschriebene Hyperfluoreszenz temporal der Fovea mit vereinzelt hypofluoreszenten Arealen und einer diffusen Leakage; ein tumoreigenes Gefäßnetz konnte nicht abgegrenzt werden. Die Ultraschallechografie zeigte eine flache, im Netzhautniveau gelegene tumoröse Raumforderung ohne Ausdehnung in die Orbita oder eine sklerale Infiltration mit einer maximalen Prominenz von 1,9mm und niedrig-reflektiven Binnenechos. Die initiale Differentialdiagnose beinhaltete eine Metastase eines unbekanntes Primärtumors oder eine entzündliche Aderhauterkrankung. Die serologischen Untersuchungen zeigten keine Auffälligkeiten (Blutbild, Leberenzyme, DRP, Rheumafaktor, TPHA-Test, ACE, HSV, Herpes zoster, CMV, EBV, Toxoplasmose). Die veranlassten radiologischen Untersuchungen (CT-Cranium und -Orbita, MRT-Orbita, Röntgen-Thorax, Mammographie, Ultraschall Abdomen) ergaben keinen Anhalt für eine orbitale Ausdehnung oder einen möglichen extraokulären Primärtumor. Die veranlassten Konsiliaruntersuchungen (HNO, Dermatologie, Gynäkologie und Rheumatologie) ergaben ebenfalls keinen Anhalt für eine entzündliche Erkrankung oder einen anderweitigen Tumor. Auf der Basis dieser Ergebnisse bestand die Verdachtsdiagnose eines intraokularen Lymphoms; zur Diagnosesicherung wurde eine Vitrektomie des linken Auges mit intraokularer Biopsie der Glaskörperinfiltrate im Januar 2001 vorgenommen. Die Präparate wurden zytologisch mit konventionellen histologischen und immunhistochemischen Methoden untersucht. Die zellarmen Glaskörperproben enthielten jedoch lediglich einige Lymphozyten, Makrophagen und vereinzelt Glaskörperstränge.

Da die Biopsie keinen Nachweis eines intraokularen Lymphoms ergab, wurde keine spezifische Therapie eingeleitet. Im November 2001 lag der Visus des rechten Auges bei 1,0, der des linken Auges bei 0,2. Die vorderen Augenabschnitte zeigten weiterhin keine Auffälligkeiten. Funduskopisch zeigte sich am rechten Auge ein altersentsprechender Normalbefund. Am linken Auge konnten im Bereich der zuvor nachgewiesenen Infiltrate chorioretinale Narben beobachtet werden; es zeigte sich kein Anzeichen einer aktiven Erkrankung. Die Patientin hatte darüber hinaus in der Zwischenzeit keine zusätzlichen Allgemeinsymptome entwickelt.

Fünfzehn Monate später wurde die Patientin im Januar 2003 mit einer akuten Uveitis des rechten Auges erneut überwiesen. Sie hatte eine Visusminderung innerhalb von 2 Wochen bemerkt, die Symptome waren der vorherigen Episode des linken Auges vergleichbar. Die Untersuchung ergab einen Visus von OD 0,6 und OS 0,4. Intraokularer Druck, Motilität und Pupillenreaktion wiesen beidseits keine Besonderheiten auf. Spaltlampenmikroskopisch bestand am rechten Auge ein positives Tyndallphänomen, die Vorderkammer des linken Auges war reizfrei. Funduskopisch zeigte sich am rechten Auge eine deutliche zellige Glaskörperinfiltration; darüber hinaus konnte eine große Raumforderung in der Choroidea nasal oben in der mittleren Fundusperipherie mit mehreren kleinen Satellitenläsionen beobachtet werden. Im linken Auge liessen sich keine neuen Läsionen, die auf eine erneute Aktivität der Erkrankung hingedeutet hätten, beobachten. Ultraschallechografisch wies die Raumforderung des rechten Auges eine maximale Prominenz von 3,2mm bei niedriger Binnenreflektivität auf. Es bestand kein Anhalt für eine Ausdehnung in die Orbita. Klinischer Befund und Verlauf führten zur Verdachtsdiagnose eines intraokularen Lymphoms. Zur weiteren Diagnostik wurden eine Vitrektomie und eine chorioretinale Biopsie des rechten Auges durchgeführt.

Die zytologische Untersuchung der Glaskörperproben zeigte eine geringe zelluläre Infiltration des Glaskörpers. Das Infiltrat bestand aus kleinen Lymphozyten und weiteren Zellen von mittlerer Größe mit einem mittelgradigen Zytoplasmaanteil und ovalen, gelegentlich pleomorphen Zellkernen. Immunzytologisch liess sich in nahezu allen Zellen das T-Zellantigen CD3 nachweisen. Die chorioretinale Biopsie zeigte eine große Anzahl nekrotischer Zellen mit vereinzelt retinalen Pigmentepithelzellen und kleinen mittelgroßen, atypischen Lymphozyten. Diese wiesen nur einen minimalen Zytoplasmasaum sowie große Zellkerne mit dichtem Chromatin auf. Immunhistochemisch zeigten diese Zellen eine Expression von CD3, CD4, BCL-2 und CD30 bei Negativität für CD4, CD56, CD57, anaplastische Lymphomkinase-1 und CD20.

Die molekularbiologischen Untersuchungen mit IgH-PCR und TCR- γ -PCR ergaben die folgenden Befunde: In der IgH-PCR ergab sich ein ausgeprägtes oligoklonales B-Zell-Umlagerungsmuster, in denen sich keine klonale B-Zellpopulation nachweisen ließ. In Gegensatz dazu konnte in TCR-PCR ein deutliches monoklonales Amplifikationsprodukt festgestellt werden. Nach einer DNA-Sequenzierung und dem Vergleich mit der Vgamma-Keimbahnsegmentdatenbank zeigte sich eine V-gamma 4/J2 Umlagerung.

Nach der Diagnose einer intraokularen Manifestation eines T-Zelllymphoms musste zunächst die Möglichkeit einer systemischen- oder ZNS-Beteiligung beurteilt werden. Die radiologischen Untersuchungen (CT-Cranium, -Hals, -Thorax und -Abdomen und Knochenszintigraphie) konnten keinen Anhalt für einer derartige Beteiligung erbringen. Ein T-Zelllymphom der Haut wurde bei der ausführlichen dermatologischen Untersuchung nicht gefunden. Die Knochenmarksbiopsie zeigte keinen Hinweis auf eine Knochenmarksinfiltration oder eine anderweitige systemische hämatologische Erkrankung. Auf der Basis dieser Befunde wurde die Diagnose eine primär intraokularen, rezidivierenden T-Zelllymphoms gestellt und zur Behandlung eine perkutane Strahlentherapie anstelle einer systemischen Chemotherapie eingeleitet. Die Behandlung wurde im April und Mai 2003 vorgenommen.

Diskussion.

Das primäre intraokuläre Lymphom (PIOL) ist ein seltenes Non-Hodgkin-Lymphom, das die Netzhaut, den Glaskörper und / oder den Nervus opticus befallen kann^{1, 2}. Die Erkrankung kann auf die okulären Strukturen beschränkt sein oder in Verbindung mit einem primären Lymphom des Zentralnervensystems (PZNSL) auftreten. Die Erstbeschreibung des PIOL wurde 1951 von Cooper und Riker unter der Bezeichnung "Retikulumzellsarkom" publiziert³. Seit 1951 wurden etwa 200 Fälle von PIOL publiziert^{1, 2, 4-13}. PIOL müssen von a) einem primären uvealen Lymphom¹⁴⁻¹⁸, und b) sekundärer Augenbeteiligung bei Vorliegen eines systemischen Lymphoms^{1, 19, 20} unterschieden werden. Während primäre Aderhautlymphome überwiegend niedrig-maligne B-Zell Non-Hodgkin-Lymphome sind, fällt die Mehrheit der PIOL/PZNSL, basierend auf der aktualisierten Klassifikation der „World Health Organisation“ (WHO)²¹, in die Gruppe der diffusen großzelligen B-Zelllymphome und gehört somit zu den hochgradig malignen Lymphomen mit einer schlechten Prognose²².

Primäre intraokuläre Lymphome vom T-Zelltyp sind in Europa und in den USA sehr selten anzutreffen; der Großteil der Nicht-B-Zelllymphome stellt eine Ausdehnung der Neoplasie bei einer Mycosis fungoides (primäres kutanes T-Zelllymphom) oder eine sekundäre Manifestation eines systemischen T-Zelllymphoms dar. Die Inzidenz der T-Zell-Lymphome in anderen Regionen, etwa Japan und den Inseln der Karibik, ist vergleichsweise höher, welches auf eine Assoziation dieser Erkrankungen mit dem humanen T-lymphotropen Virus Typ I zurückgeführt wird^{23, 24}. Das Verhältnis männlich zu weiblich beträgt 2:1. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei Männern bei 46 Jahren, bei Frauen bei 59 Jahren.

Bisher wurden 29 Fälle von intraokulären T-Zelllymphomen publiziert^{6, 7, 23, 25-43}. Neun der Fälle (31%) waren mit einer Mycosis fungoides assoziiert, vierzehn (48%) mit einem systemischen Lymphom, drei (10,5%) mit einem ZNS-Lymphom und lediglich drei (10,5%) zeigten einen isolierten Augenbefall. Insgesamt wurde eine systemische Beteiligung bei 82% der Patienten gefunden.

Die Patienten mit einer Mycosis fungoides wiesen in der Regel eine längerdauernde Anamnese einer Hautbeteiligung zwischen 2 und 30 Jahren (Median 7 Jahre) auf und verstarben in der Mehrzahl der Fälle innerhalb einiger Wochen bis Monate nach Beginn der Augenbeteiligung. Bei den Patienten mit einem systemischen (nicht-mycoiden) Befall verstarben zwei Drittel der Patienten mit einem Median von 8 Monaten nach Diagnosestellung der intraokularen Beteiligung. Allerdings wurden auch Fälle mit einer längeren Überlebenszeit von 60 bzw. 95 Monaten veröffentlicht. Zwei der drei Patienten mit einem isolierten okulären Befall eines T-Zelllymphoms waren bei Publikation mit einem relativ kurzen „Follow-up“ von 6 und 18 Monaten nicht verstorben. Der dritte publizierte Patient³⁶ zeigte eine Aderhautverdickung und ein Pseudohypopyon. Bei Erstdiagnose konnte keine systemische Beteiligung beobachtet werden. Erst fünf Jahre später wurde ein T-Zelllymphom der Tonsillen entdeckt, der Patient verstarb kurze Zeit später. Informationen zum weiteren Verlauf der 3 Fälle T-Zell-PCNSL mit Augenbeteiligung ist begrenzt: nur von einem Fall liegen Follow-up-Data vor (nicht-verstorben bei einer Nachbeobachtungszeit von 27 Monaten).

Die optimale Therapie eines intraokularen Lymphoms ist aufgrund der Seltenheit des Krankheitsbildes schwer zu definieren. In der Regel wird eine Kombination von Chemo- und Strahlentherapie vorgenommen; in letzter Zeit wird versucht, den Anteil der Strahlentherapie zu reduzieren, um eine beobachtete Neurotoxizität insbesondere bei älteren Patienten vermeiden zu können. Eine intravitreale Methotrexatinjektion stellt eine weitere

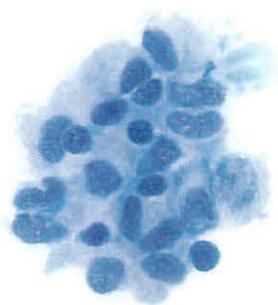
Behandlungsoption zur Reduktion der intraokulären Beteiligung nach erfolgter Chemotherapie mit oder ohne lokaler Bestrahlung dar, die in einigen Fällen einen Funktionserhalt ermöglicht^{44,45}. Die verbesserte Prognose der Patienten mit einem intraokularen Lymphom wird auf die verbesserte Diagnostik, frühere Erkennung der Erkrankung und schnellere Therapieeinleitung zurückgeführt. Dennoch ist auch heutzutage die Prognose quod vitam bei betroffenen Patienten als eher schlecht einzustufen.

Der demonstrierte Fall stellt einen sehr seltenes Krankheitsbild eines primär intraokularen T-Zelllymphoms mit ungewöhnlichen klinischen Charakteristika dar. Die Tumorzellen exprimierten CD3, es liess sich ein monoklonales Rearrangement der Gamma-T-Zellrezeptorengene nachweisen. Es handelt sich somit um die Diagnose eines sehr selten vorkommendes primäres intraokuläres T-Zelllymphoms.

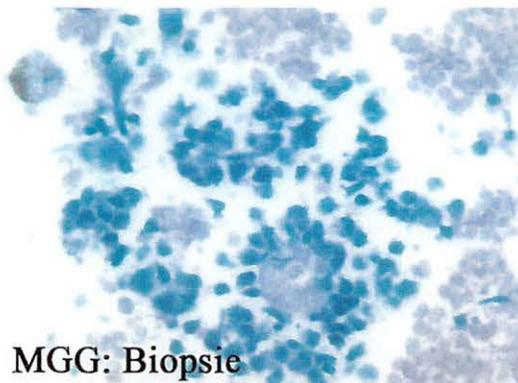
REFERENCES.

- 1 Qualman SJ, Mendelsohn G, Mann RB, Green WR. Intraocular lymphomas. Natural history based on a clinicopathologic study of eight cases and review of the literature. *Cancer* 1983; **52**: 878-86 .
- 2 Whitcup SM, de Smet MD, Rubin BI, et al. Intraocular lymphoma. Clinical and histopathologic diagnosis. *Ophthalmology* 1993; **100**: 1399-406.
- 3 Cooper EL, Riker JL. Malignant lymphoma of the uveal tract. *Am J Ophthalmol* 1951; **34**: 1153-1158.
- 4 Cassoux N, Merle-Beral H, Leblond V, et al. Ocular and central nervous system lymphoma: clinical features and diagnosis. *Ocul Immunol Inflamm* 2000; **8**: 243-50.
- 5 Char DH, Ljung BM, Miller T, Phillips T. Primary intraocular lymphoma (ocular reticulum cell sarcoma) diagnosis and management. *Ophthalmology* 1988; **95**: 625-30.
- 6 Char DH, Ljung BM, Deschenes J, Miller TR. Intraocular lymphoma: immunological and cytological analysis. *Br J Ophthalmol* 1988; **72**: 905-11.
- 7 Davis JL, Viciano AL, Ruiz P. Diagnosis of intraocular lymphoma by flow cytometry. *Am J Ophthalmol* 1997; **124**: 362-72.
- 8 Freeman LN, Schachat AP, Knox DL, et al. Clinical features, laboratory investigations, and survival in ocular reticulum cell sarcoma. *Ophthalmology* 1987; **94**: 1631-9.
- 9 Kaplan HJ, Meredith TA, Aaberg TM, Keller RH. Reclassification of intraocular reticulum cell sarcoma (histiocytic lymphoma). Immunologic characterization of vitreous cells. *Arch Ophthalmol* 1980; **98**: 707-10.
- 10 Peterson K, Gordon KB, Heinemann MH, DeAngelis LM. The clinical spectrum of ocular lymphoma. *Cancer* 1993; **72**: 843-9 .
- 11 Rockwood EJ, Zakov ZN, Bay JW. Combined malignant lymphoma of the eye and CNS (reticulum-cell sarcoma). Report of three cases. *J Neurosurg* 1984; **61**: 369-74 .
- 12 Read RW, Zamir E, Rao NA. Neoplastic masquerade syndromes. *Surv Ophthalmol* 2002; **47**: 81-124.
- 13 Rothova A, Ooljman F, Kerkhoff F, et al. Uveitis masquerade syndromes. *Ophthalmology* 2001; **108**: 386-99.
- 14 Ben-Ezra D, Sahel JA, Harris NL, et al. Uveal lymphoid infiltrates: immunohistochemical evidence for a lymphoid neoplasia. *Br J Ophthalmol* 1989; **73**: 846-51.
- 15 Ciulla TA, Bains RA, Jakobiec FA, et al. Uveal lymphoid neoplasia: a clinical-pathologic correlation and review of the early form. *Surv Ophthalmol* 1997; **41**: 467-76.
- 16 Cockerham GC, Hidayat AA, Bijwaard KE, Sheng ZM. Re-evaluation of "reactive lymphoid hyperplasia of the uvea": an immunohistochemical and molecular analysis of 10 cases. *Ophthalmology* 2000 Jan; **107**: 151-8.
- 17 Coupland SE, Foss HD, Hidayat AA, et al. Extranodal marginal zone B cell lymphomas of the uvea: an analysis of 13 cases. *J Pathol* 2002; **197**: 333-40.
- 18 Grossniklaus HE, Martin DF, Avery R, et al. Uveal lymphoid infiltration. Report of four cases and clinicopathologic review. *Ophthalmology* 1998; **105**: 1265-73.
- 19 Coupland SE, Foss HD, Bechrakis NE, et al. Secondary ocular involvement in systemic "memory" B-cell lymphocytic leukemia. *Ophthalmology* 2001; **108**: 1289-95.
- 20 Kincaid ME, Green WR. Ocular and orbital involvement in leukemia. *Survey Ophthalmology* 1983; **27**: 211-232.
- 21 Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. World Health Organization Classification of Tumours. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Pathology and Genetics. 2001; IARC Press: Lyon.
- 22 Abrey LE, DeAngelis LM, Yahalom J. Long-term survival in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 1998; **16**: 859-63.
- 23 Kohno T, Uchida H, Inomata H, et al. Ocular manifestations of adult T-cell leukemia/lymphoma. A clinicopathologic study. *Ophthalmology* 1993; **100**: 1794-9.
- 24 Kumar SR, Gill PS, Wagner DG, et al. Human T-cell lymphotropic virus type I-associated retinal lymphoma. A clinicopathologic report. *Arch Ophthalmol* 1994; **112**: 954-9.
- 25 Brown SM, Jampol LM, Cantrill HL. Intraocular lymphoma presenting as retinal vasculitis. *Surv Ophthalmol* 1994; **39**: 133-40.
- 26 Coupland SE, Foss HD, Assaf C, et al. T-cell and T/natural killer-cell lymphomas involving ocular and ocular adnexal tissues: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of seven cases. *Ophthalmology* 1999; **106**: 2109-20.
- 27 Emy BC, Egbert PR, Peat IM, et al. Intraocular involvement with subretinal pigment epithelium infiltrates by mycosis fungoides. *Br J Ophthalmol* 1991; **75**: 698-701.
- 28 Foerster H. Mycosis fungoides with intraocular involvement. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1960; **64**: 308-314.
- 29 Gärtner J. Mycosis fungoides mit Beteiligung der Aderhaut. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1989; **131**: 61-69.
- 30 Goeminne JC, Brouillard A, Jaumain P, et al. Bilateral granulomatous panuveitis as initial presentation of diffuse systemic T cell lymphoma. *Ophthalmologica* 1999; **213**: 323-6.
- 31 Goldey SH, Stern GA, Oblon DJ, et al. Immunophenotypic characterization of an unusual T-cell lymphoma presenting as anterior uveitis. A clinicopathologic case report. *Arch Ophthalmol* 1989; **107**: 1349-53 .
- 32 Hoffman PM, McKelvie P, Hall AJ, et al. Intraocular lymphoma: a series of 14 patients with clinicopathological features and treatment outcomes. *Eye* 2003; **17**: 513-21.

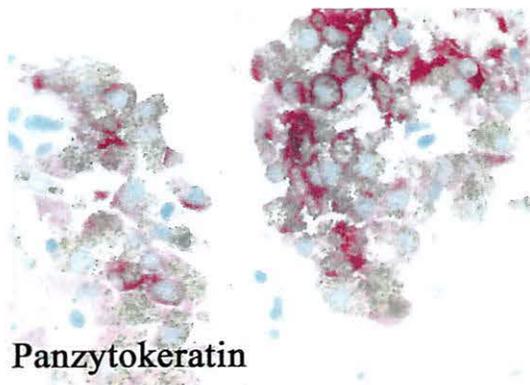
- 33 Jensen OA, Johansen S, Kiss K. Intraocular T-cell lymphoma mimicking a ring melanoma. First manifestation of systemic disease. Report of a case and survey of the literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994; **232**: 148-52.
- 34 Keltner JL, Fritsch E, Cykiert RC, Albert DM. Mycosis fungoides. Intraocular and central nervous system involvement. *Arch Ophthalmol* 1977; **95**: 645-50.
- 35 Leitch RJ, Rennie IG, Parsons MA. Ocular involvement in mycosis fungoides. *Br J Ophthalmol* 1993; **77**: 126-7.
- 36 Lobo A, Larkin G, Clark BJ, et al. Pseudo-hypopyon as the presenting feature in B-cell and T-cell intraocular lymphoma. *Clin Experiment Ophthalmol* 2003; **31**: 155-8.
- 37 Lois N, Hiscott PS, Nash J, Wong D. Immunophenotypic shift in a case of mycosis fungoides with vitreous invasion. *Arch Ophthalmol* 2000; **118**: 1692-4.
- 38 Reim H, Dieler R, Wessing A. [Non-Hodgkin's lymphoma simulating chorioretinitis]. *Fortschr Ophthalmol* 1990; **87**: 557-9.
- 39 Ridley ME, McDonald HR, Sternberg P, Jr. et al. Retinal manifestations of ocular lymphoma (reticulum cell sarcoma). *Ophthalmology* 1992; **99**: 1153-60; discussion 1160-1.
- 40 Saga T, Ohno S, Matsuda H, et al. Ocular involvement by a peripheral T-cell lymphoma. *Arch Ophthalmol* 1984; **102**: 399-402.
- 41 Wolter J, Leenhouts T, Hendrix R. Corneal involvement in mycosis fungoides. *Am J Ophthalmol* 1963; **55**: 315-322.
- 42 Williams GC, Holz E, Lee AG, Font RL. T-cell lymphoproliferative disorder of vitreous associated with mycosis fungoides. *Arch Ophthalmol* 2000; **118**: 278-80.
- 43 Yahalom C, Cohen Y, Averbukh E, et al. Bilateral iridociliary T-cell lymphoma. *Arch Ophthalmol* 2002; **120**: 204-7.
- 44 Fishburne BC, Wilson DJ, Rosenbaum JT, Neuwelt EA. Intravitreal methotrexate as an adjunctive treatment of intraocular lymphoma. *Arch Ophthalmol* 1997; **115**: 1152-6.
- 45 Helbig H, Cerny T, De Smet MD. [Intravitreal chemotherapy for intraocular lymphoma]. *Ophthalmologe* 2003; **100**: 145-9.



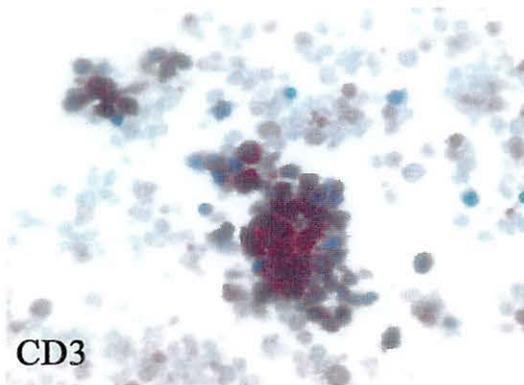
MGG:Zytologie



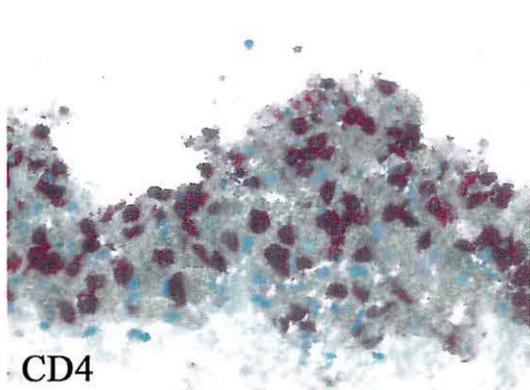
MGG: Biopsie



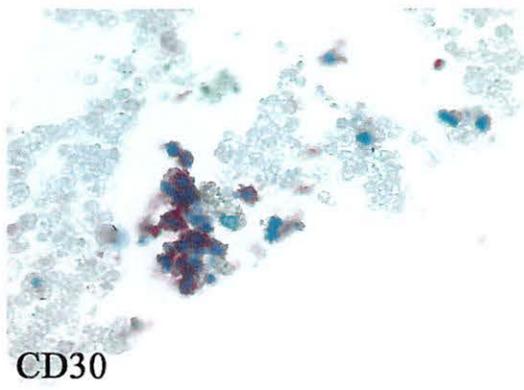
Panzytokeratin



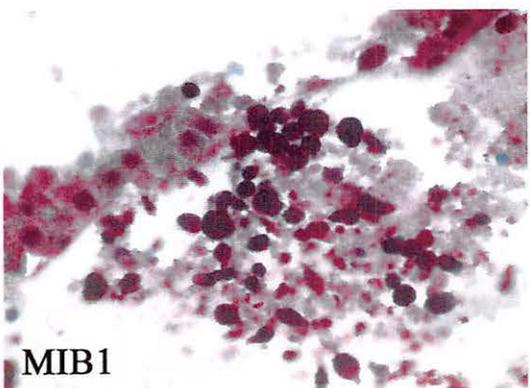
CD3



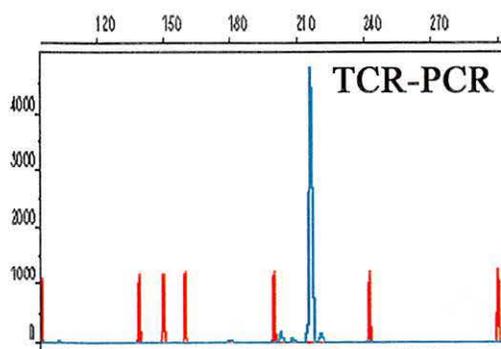
CD4



CD30



MIB1





XXXI. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmo-Pathologen
Erlangen-Nürnberg, 19. und 20. September 2003

Miriam Richter, Augenklinik, Campus Benjamin Franklin, Universitätsmedizin Berlin
miriam.richter@medizin.fu-berlin.de

Angiomatosis retinae

Klinik

Es handelt sich um eine 50jährige Patientin, die sich erstmalig 1995 vorstellte. Am rechten Auge sei seit 1988 eine Visusminderung aufgetreten, die dann 1990 zur Amaurose geführt hatte. Anlässlich der Diagnosestellung eines von Hippel-Lindau-Syndroms bei einer Tochter sei dann auch bei ihr eine Angiomatosis retinae festgestellt worden und am linken Auge seit 1990 mehrfach Laserkoagulationen kleinerer Angiome durchgeführt worden. 1995 bestand rechts eine Amaurose. Bei zirkulär hinteren Synechien sowie Katarakta matura war ein Funduseinblick nicht mehr möglich. Es bestand ein Sekundärglaukom bei massiver Rubeosis iridis, sonographisch eine Totalablatio retinae. Angiome liessen sich nicht darstellen. 1995 erfolgte eine Ciliarkörperkryokoagulation und bei anschließender komplizierter Iris bombata mehrfach eine Yag Iridotomie. Auf Grund schmerzhafter Phtisis bulbi wurde das rechte Auge der Patientin im November 2002 enukleiert. Das linke Auge war seitdem reizfrei und unauffällig mit vernarbten Angiomen, der Visus ist stabil 0,6.

Weitere Organbeteiligung bei der Patientin:

Nierenzysten.

Familienanamnese:

Es konnte eine Mutation im von Hippel Lindau Gen bei der Patientin (für das Nukleotid 665 die Mutation T/C dadurch Substitution Isoleucin durch Threonin) festgestellt werden, ebenso bei den drei Töchtern der Patientin. Eine ausführliche Familienanamnese sowie funduskopische und internistische Untersuchungen bei den lebenden Verwandten zeigten Hinweise auf Erkrankung bei der Mutter und 2 Stiefschwestern der Patientin, sowie den Töchtern. Die Söhne der Patientin waren gesund.

Pathologie

Makroskopisch:

Es findet sich ein Auge, welches 26 x 24 x 24 mm misst. Der Nervus opticus ist 7 mm lang. Die Hornhaut misst 12 x 11,5 mm. Das Auge wird horizontal eröffnet: Es findet sich eine verkalkte Linse sowie eine totale Ablatio als auch harte weisse Kalkveränderungen am hinteren Pol.

Histologisch:

Das Epithel ist deutlich abgeflacht. Es finden sich kaum Endothelzellen. Es bestehen vordere Synechien mit der prominent vaskularisierten Iris und der Hornhaut, der Kammerwinkel ist verlegt, dazwischen exsudative Flüssigkeit. Das Pigmentepithel der Iris ist von Stroma abgelöst, dazwischen findet sich ebenfalls Flüssigkeit. Der Ziliarkörper ist

insgesamt atrophisch und sehr dünn. Die Linse zeigt deutliche Verkalkungen und kataraktogene Veränderungen sowie Blaszellen am hinteren Pol, dahinter findet sich eine zylitische Membran, sowie ein trichterförmiges Konglomerat aus einem Angiom, Verkalkungen, degenerierter, zystisch veränderter und teilweise fibrosierter abgelöster Netzhaut. Die Aderhaut ist unterschiedlich dick, jedoch unauffällig, eine zelluläre Infiltration ist nicht vorhanden. Die Papille ist exkaviert und der N. opticus fibroglotisch verändert. Das Angiom ist gut vaskularisiert, CD 31 negativ, CD 34 positiv, NSE negativ, GFAP positiv und VEGF bis auf einzelne Stromazellen negativ.

Diagnose

Retinales Angiom mit sekundärer Ablatio retinae, Verkalkungen, und Sekundärglaukom bei Rubeosis iridis im Rahmen eines von Hippel-Lindau Syndroms

Kommentar

Angiome treten meistens im Rahmen eines von Hippel-Lindau Syndroms (vHL) auf, selten sporadisch. Neben den zentralnervösen Hämgioblastomen stellen sie die häufigsten Manifestationen dieser Erkrankung dar und sind histologisch kaum von letzteren zu unterscheiden. Die diagnostischen Kriterien für vHL sind erfüllt, wenn neben einer retinalen oder cerebralen Läsion bei dem Patienten oder einem Verwandten ersten Grades ein weiter Befund wie Nierentumoren, -zysten, Pankreaszysten, ein Phäochromozytom, oder Nebenhodenzystadenome gefunden werden. Die Tumoren im Auge werden als Angiom, kapilläres Angiom oder auch retinales Hämangioblastom bezeichnet. Die Prävalenz der Erkrankung beträgt 1:40000 in der Gesamtbevölkerung, ursächlich ist eine Mutation auf Chromosom 3 (3p25-p26). Der Vererbungsgang ist autosomal dominant. Das vHL Gen ist ein Tumorsuppressorgen, welches über „Hypoxia inducible factors“ die VEGF Produktion reguliert. Im Falle einer Mutation kommt es zu einer übermäßigen Ansammlung von VEGF mit Gefäßneubildungen. Histologisch besteht das Angiom aus Endothelzellen und Pericyten sowie stromalen „foamy“ Zellen Gliazellursprungs, welche VEGF positiv sind. In unserem Fall ist zu vermuten, daß das Angiom nicht mehr so aktiv war, und daher auch die Färbung mit VEGF sehr schwach ausfiel. Angiome beschränken sich auf die Netzhaut, können endophytisches, exophytisches oder auch intraretinales Wachstum zeigen und infiltrieren nicht in umliegendes Gewebe. Unbehandelt kann es wie bei unserer Patientin langfristig zu Blutungen, Gefäßleckagen, Traktionsmembranen, Netzhautablösungen und sekundären Verkalkungen kommen.

Literatur:

- Joussen A. et al: Solitary peripapillary hemangioblastoma. Acta Ophthalmol. Scand. 2001, 79: 83-87
Kreusel et al: Kapilläres retinales Angiom. Klinische und molekulargenetische Untersuchungen. Ophthalmologe 1999, 96: 71-76
Kreusel et al: A sporadic case of von Hippel-Lindau disease with a secondary maculopathy as the presenting sign. Acta Ophthalmol. Scand. 2003, 81: 309-310
Singh et al: von Hippel Lindau Disease. Surv Ophthalmol. 2001, 45(2),117-142

XXXI. Jahrestagung der Vereinigung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen

19./20. September 2003 in Erlangen zu Ehren von Herrn Prof.Dr.Dr.h.c.mult.G.O.H. Naumann

Endogene Aspergillus-Endophthalmitis

Martine Frising



Univ.-Augenklinik Mainz
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz

frising@augen.klinik.uni-mainz.de

Ophthalmopathologie-Nr. 10767
Anlage: 1 PAS-Schnitt

Vorgeschichte

60-jähriger Patient mit Organversagen bei primärer Amyloidose

09/2002	Herztransplantation; postoperative Immunsuppression mit Cyclosporin A, Mycophenolat-mofetil und Prednisolon.
Anfang 11/2002	RA: rasch progrediente Visusminderung auf Handbewegungen bei Panuveitis mit dichter, diffuser Glaskörperinfiltration, Hypopyon. LA: o. B. Infiltrate im linken Lungenflügel; bronchoalveoläre Lavage: Aspergillus-Spezies. Da entsprechend der EORTC/MSG -Kriterien ¹ von einer wahrscheinlichen, invasiven Aspergillose auszugehen war: orale Therapie mit Voriconazol.
Mitte 11/2002	RA: Vorderkammerspülung, pars plana Vitrektomie, Gasendotamponade, intraokulare Antibiotikagabe. Die Untersuchung des Glaskörperaspirates zeigte Aspergillus-Spezies.
Anfang 12/2002	RA: Phakoemulsifikation mit Hinterkammerlinsen-Implantation, Vervollständigung der Vitrektomie, Entfernung von ausgedehnten präretinalen Membranen im Bereich von retinalen Infiltraten, Endolaserkoagulation und Ölentamponade
Ende 12/2002	RA: Vorderkammer und Glaskörperraum reizfrei, retinale Infiltrate rückläufig unter Weiterführung der systemischen Therapie mit Voriconazol. AZ-Verschlechterung mit schwerer Abstossungsreaktion und zunehmender hepatischer Dysfunktion. Wegen geplanter Lebertransplantation erfolgte die Eukleation des rechten Auges, da die unvollständig zurückgebildete Endophthalmitis als Quelle einer persistierenden hämatogenen Aspergillus-Dissemination eingeschätzt wurde.

Histologischer Befund:

MAKROSKOPISCH:

24 x23 x25 mm messender rechter Bulbus.

Nach vertikaler Eröffnung findet sich im Äquatorbereich von 8 bis 10 Uhr eine weißliche, leicht prominente Struktur von 7 x3 mm mit weißlichen satellitenartigen Strukturen am hinteren Pol. Weiterhin findet sich eine Kunstlinse am Ort, die Netzhaut ist anliegend. Die Kalotte mit der weißlich prominenten Struktur wird halbiert.

MIKROSKOPISCH:

In der Kalotte (verteilte Schnitte) imponiert ein präretinales, prominentes Infiltrat aus zerfallenen Granulozyten, welches besonders auf der Oberfläche eine Vielzahl septierter, teilweise verzweigter PAS-positiver Pilzhyphen enthält. Die Netzhaut ist durch eine umschriebene, narbige Destruktion gekennzeichnet. Am Übergang zum präretinalen Abszess finden sich Ansammlungen mehrkerniger Langerhans-Riesenzellen. Es ist zu einer fibrotischen Metaplasie des retinalen Pigmentepithels gekommen. Die Bruch'sche Membran zeigt eine ausgedehnte Unterbrechung. Die Aderhaut ist ödematös erweitert und zeigt begrenzte, narbige Veränderungen mit fokal-betonten Zellinfiltraten vom chronisch-entzündlichen Typ. In den vorliegenden Schnitten sind die retinalen und chorioidalen Gefäße frei von Pilzhyphen. Im Mittelstück ist die Netzhaut artifiziell abgelöst. Es findet sich eine epiretinale Gliose neben Corpora amylacea der inneren Netzhautschichten und einzelnen ballonierten Zellen. Es ist eine Vielzahl von retinalen Ganglienzellen erhalten. Der Netzhaut aufgelagert ist eine Vielzahl rundlicher, zum Teil pigmentbeladener Zellen. Die Aderhaut ist peripher dünn und weist besonders zentral dilatierte Gefäße auf. Auffallend ist eine starke Pigmentierung der Aderhaut. Auch die inneren Skleraschichten enthalten pigmentbeladene Zellen. Im Nervus opticus fallen im Bereich der Lamina cribrosa eine Vielzahl runder, optisch-leerer Räume auf. Im vorderen Augenabschnitt sind keine entzündlichen Veränderungen zu erkennen.

Diskussion

Aspergillen sind ubiquitäre Fadenpilze. Bei herabgesetzter Immunabwehr, wie bei unserem Patienten, kann es zu einer invasiven Aspergillose mit hoher Letalität kommen. Diese kann im Rahmen der hämatogenen Dissemination² eine endogene Endophthalmitis aufweisen.

Die Aspergillusendophthalmitis wird in der Literatur als fulminanter und sehr destruktiver Prozess beschrieben, der nur in seltenen Fällen mit frühzeitiger Diagnose und aggressiver Behandlung verhindert werden kann³. Die meisten Berichte beschreiben Pilzhyphen in Lumen und Wand von chorioidalen und/oder retinalen Gefäßen, ausgedehnte Nekrosen von Netzhaut und/oder Aderhaut sowie Ansammlungen von Pilzhyphen unterhalb der neurosensorischen Netzhaut und unterhalb des retinalen Pigmentepithels^{2,3,4}.

Diese Veränderungen sind trotz einer vorangegangenen Behandlung mit Amphotericin B (systemisch oder intravitreal) als Therapie der Wahl beschrieben^{2,3,4}. Die intravenöse Administration von Amphotericin B hat den Nachteil zahlreicher Nebenwirkungen (insbesondere Nephrotoxizität) sowie einer schlechten intraokularen Penetration. Bei der alternativen intravitrealen Applikation hingegen wurde über einen Fall mit Erblindung durch Toxizität berichtet⁵.

Zu den neuen Antimykotika zählt Voriconazol. Eine offene, randomisierte Multicenterstudie über 12 Wochen bei 277 immunbeeinträchtigten Patienten mit einer akuten, invasiven Aspergillose zeigte eine bessere Wirksamkeit und eine geringere Nebenwirkungsrate von Voriconazol im Vergleich zu Amphotericin B⁶. Über die Anwendung von Voriconazol bei okulären Infektionen gibt es bisher 4 Fallberichte⁷⁻¹⁰, die alle über einen Therapieerfolg berichten. In einem dieser Fälle wurde ausserdem erstmals nachgewiesen, dass die intraokulare Konzentration von Voriconazol bei oraler Gabe für Aspergillus therapeutisch wirksam ist⁷.

Unseres Wissens beschreibt der vorliegende Fall erstmals die Anwendung von Voriconazol im Falle einer Aspergillusendophthalmitis. Der histologische Befund und der klinische Verlauf sprechen für eine gute Wirksamkeit. Allerdings konnte eine vollständige Rückbildung der retinalen Infiltrate aufgrund einer potentiellen Streuquelle für Pilze mit möglicherweise letalen Folgen nicht abgewartet werden. Dennoch spricht dieser Fall für den Einsatz von Voriconazol als Therapie der Wahl bei Aspergillusendophthalmitis.

Literatur

1. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B et al.: Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34:7-14
2. Hunt KE, Glasgow BJ: Aspergillus Endophthalmitis. An unrecognized endemic disease in orthoptic liver transplantation. *Ophthalmology* 1996; 103: 757-767
3. Bodoia RD, Kinyoun JL, Qingli L et al.: Aspergillus necrotizing retinitis: a clinicopathologic study and review. *Retina* 1989; 9: 226-231
4. Rao NA, Hidayat AA: Endogenous mycotic endophthalmitis: variations in clinical and histopathologic changes in Candidiasis compared with Aspergillosis. *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 244-251
5. Open group discussion. *Retina* 1981; 1: 183-185
6. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF et al.: Voriconazole versus Amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 408-415
7. Kim JE, Perkins SL, Harris G et al.: Voriconazole treatment of fungal scleritis and epibulbar abscess resulting from scleral buckle infection. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 735-737
8. Reis A, Sundmacher R, Tintelnot K et al.: Successful treatment of ocular invasive mould infection (fusariosis) with the new antifungal agent voriconazole. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 932-933
9. Borkowski LM, Lyon AT, Jampol LM et al.: Endogenous Fusarium endophthalmitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: S353
10. Garbino J, Ondrusova A, Baglivo E et al.: Successful treatment of Paecilomyces lilacinus endophthalmitis with voriconazole. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 701-703



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

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

Martinstraße 52
20246 Hamburg

K. Al-Samir
Assistenzarzt
Histologie

Tel: (040) 42803-2328

Fax (040) 42803-6491



XXXI. Jahrestagung in Erlangen vom 19.–20.09.2003

(47) Okuläre Ochronose (Alkaptonurie) – Bulbusperforation nach stumpfen Trauma

Zur Vorgeschichte: Ein 78 jähriger, männlicher Patient, stellt sich als Notfall in unserer Poliklinik vor, nachdem ihm bei der Gartenarbeit der Stiel einer Harke gegen das rechte Auge geprallt war. Anamnestisch ec Katarakt-Operation mit HKL Implantation R/L vor 11 Jahren sowie ein bekanntes Offenwinkelglaukom. Bekannte Pigmentierungen der Bindehaut, laut Patient seit Jahren unverändert. Damalige Diagnose: Melanosis conjunctivae et sclerae, Fotodokumentation liegt vor. M. Bechterew, Knie- und Hüftprothese sowie Nierensteine. Bei der letzten Kniegelenksoperation soll dem Operateur etwas „Besonderes“ an dem Knorpel aufgefallen sein.

Visus R: Hbw, L sc: 0,8; Tensio R: 0 mmHg, L: 18 mmHg.

Vorderer Augenabschnitt R: Bindehaut mit Hyposphagma, Hornhaut glatt/ klar/ spiegelnd, Hyphäma, kein weiterer Einblick.

Vorderer Augenabschnitt L: Bindehaut mit umschriebener dunklen Pigmentierung, im Bereich der Ansätze der geraden Augenmuskeln. Sonst altersentsprechende, reizfreie Pseudophakie.

Fundus R: nicht einsehbar, L: Papille vital, randscharf im Niveau, Makula stumpf.

Sonographisch R keine Skleraperforation nachweisbar jedoch Verdacht der Linsenluxation. Dringender Verdacht auf Bulbusruptur R bei nicht tonisierten Bulbus.

Bei der explorativen Operation fand sich subkonjunktival eine luxierte IOL. Die bereits vermutete Skleraruptur zeigte sich nasal am Ansatz des M. rectus medialis. Der angrenzende stark pigmentierte Bereich mit plaqueartiger Struktur war ebenfalls eingerissen. Hier Entnahme von Präparat 1. und 2.

Klinischer Verlauf: Es erfolgte die Primärversorgung mit einer Skleranaht und IOL-Entfernung. Postoperativ kam es zu einer ausgeprägten Aderhautamotio, die sich nach Steroidbehandlung besserte. Der Patient wurde anschließend mit einer Kontaktlinse versorgt.

Makroskopischer Befund: 1. Ein dunkel pigmentiertes Gewebstück von 4 mm Größe.
2. Dunkel pigmentiertes etwa 2 mm großes Gewebstück.

Mikroskopischer Befund: Präparat 1. HE; Bindehaut: Mehrschichtiges unverhorntes Plattenepithel, subepithelial Bindegewebe und Fettgewebe, Gefäße. Subepithelial an Kollagen gelagerte extrazelluläre rundliche feingranuläre Pigmentansammlungen. Teilweise auch perikapillär. Wenige tafelartige bis rundliche große Pigmentansammlungen ohne feine Granulierung.

Präparat 2. HE; Sklera: Ohne natürliche Oberfläche, kollagenes Bindegewebe, im Anschnitt auch wenige elastische Fasern. Vornehmlich extrazellulär gelegen feine Granulierung ohne besondere Gruppierung.

Portraitaufnahmen:

Dia I (postoperativ 2002): Auffällige knotig imponierende Pigmentierung im Bereich der Ansätze der Mm. recti am linken Auge. Rechts nahezu zirkuläre Pigmentierung mit Aussparung des Limbusbereiches.

Dia II: Ein Bild 11 Jahre zuvor (1991), der Befund ist nicht so stark ausgeprägt.

Dia III : Portrait des Patienten.

Dia IV Detail des Ohres mit auffälliger Dunkelfärbung.

Kommentar: Der Patient zeigt alle klassischen Merkmale der Alkaptonurie (Synonyme: Schwarzharnkrankheit oder Ochronose). Die Ursache liegt in einem Enzymdefekt des Phenylalanin und Tyrosin-Stoffwechsels. Durch den Defekt der Homogentisinsäure-1,2-dioxygenase kommt es zur Akkumulation der Homogentisinsäure. Im Körper bildet sich mittels p-Diphenoloxidase ein polymerer chinoider Farbstoff, der bräunlich-schwarz erscheint. Er diffundiert v.a. in kollagenfaserreiches Bindegewebe. Neben den Skleren sind Gefäße, Sehnen und besonders das Knorpelgewebe betroffen. Das Knorpelgewebe erscheint tiefschwarz, regelhaft leiden die Patienten unter Arthrosen.

Homogentisinsäure kann ebenso durch die Niere ausgeschieden werden. Oxidation des Urins, v.a. im alkalischen Bereich, führt zur charakteristischen Schwarzfärbung des Urins („Blickdiagnose“ schwarze Urinflecken in der Unterwäsche).

Mehrere Mutationen des Genlocus 3q21-q23 sind beschrieben worden. Die Erkrankung wird autosomal rezessiv vererbt und findet sich gehäuft in Gebieten mit Verwandtenehen. Derzeit existieren nur Therapieversuche, eine allgemein anerkannte Therapie besteht nach kurzer Durchsicht der medline nicht.

Obwohl der Patient bereits im Jahre 1991 alle Stigmata der Erkrankung Alkaptonurie zeigte (Gelenkersatz, dunkle Ohren, Nierensteine, M. Bechterew) sind die Pigmentierungen an Sklera und Bindehaut als Melanosis fehlgedeutet worden. So wurde der Patient wiederholt einer Fotodokumentation unterzogen, um ein „Wachstum“ im Verlauf zu sichern, obwohl eine ausführlichere Anamnese und korrekte Einordnung der Befunde zur richtigen Diagnose geführt hätte.

Die Erkrankung gehört differentialdiagnostisch zu den übrigen Pigmentierungsveränderungen (Nävus, Melanom etc.) Die Erkrankung führt zu Degenerationen des betroffenen Bindegewebes, die vermutlich die Ausprägung der Skleraruptur bei stumpfem Trauma begünstigt haben.

Schnitte: Präparat 1. HE – Konjunktiva; Präparat 2. HE – Sklera

Dias: I postoperativ 2002; II aus dem Jahre 1991, Dia III und IV aus dem Jahre 2002

Literatur:

Felbor U, Mutsch Y, Grehn F, Müller CR, Kress W. Ocular Ochronosis in alkaptonuria patients carrying mutations in the homogentisate 1,2-dioxygenase gene. Br J Ophthalmology 1999;83:680-683

Kampik A, Sani JN, Green WR. Ocular Ochronosis. Arch Ophthalmol-Vol98, Aug 1980:1441-1447

Phornphutkul C, Introne WJ, Perry MB, Bernardini I, Murphey MD, Fitzpatrick DL, Anderson PD, Huizing M, Anikster Y, Gerber LH, Gahl WA. Natural history of alkaptonuria. N Engl J Med. 2002 Dec 26;347(26):2111-21



**XXXI. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmo-Pathologen
Erlangen, 19. und 20. September 2003**

Beitragender : Nikolaos E. Bechrakis
Augenklinik der Charité
Universitätsmedizin Berlin
nikolaos.bechrakis@medizin.fu-berlin.de

„PHTHISIS BULBI“

Klinik

Durch einen Sturz erlitt die 48-jährige Patientin eine stumpfe Bulbusruptur entlang des Limbus mit Verlust der Iris und der Linse des linken Auges. Nach der Primärversorgung durch Wundnaht, Cerclage und pars plana Vitrektomie (ppV) in einer externen Klinik, erfolgte eine ppV-Revision mit Daunomycin-Spülung und Silikon-Füllung wegen einer kompletten PVR-Ablatio (Grad C). Von defekter Lichtprojektion konnte der Visus auf 1/25 angehoben werden. 9 Monate später wurde das Silikonöl bei persistierendem Endothelkontakt in der oberen Hornhauthälfte entfernt. Wegen Bulbushypotonie, Glaskörperraum-Blutung, diffuser flacher Aderhautamotio wurde eine weitere ppV-Revision mit Silikonfüllung und Einnähung eines Iris-Linsendiaphragmas durchgeführt. 4 Monate später erfolgte wegen persistierender Hypotonie, Funktionslosigkeit und rezidivierenden Schmerzen die Enukleation des linken Auges.

Histopathologische Untersuchung

Makroskopisch:

Der linke 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 äquatoriale Cerclage. Der Bulbus wird horizontal eröffnet. Im vorderen Augenabschnitt besteht Aniridie und es findet sich ein im Sulcus ciliaris eingenähtes Irislinsendiaphragma, dass von einer zyklitischen Membran ummauert ist. Im hinteren Augenabschnitt ist die allseits anliegende Netzhaut zystisch verdickt. Die Papille ist unscharf begrenzt.

Mikroskopisch:

Das Hornhautepithel und Stroma sind unauffällig, die Endothelzellzahl ist jedoch deutlich reduziert. Es besteht eine traumatische Aniridie und Aphakie mit Vernarbungen im Bereich des Kammerwinkels. Dort finden sich auch fibrovaskuläre Proliferationen, die die noch vorhandenen Iriswurzelreste nach posterior verlagern. Weiterhin findet sich eine zyklitische Membran, die über den Ziliarkörper zirkulär hinweg zieht und die Irisreste umfasst und sich mit den anterioren fibrovaskulären Proliferationen verbindet und eine Pupillarmembran gebildet hat. Die Ziliarkörperzotten sind deutlich atrophiert und von dem genannten Membranen überwuchert. Innerhalb dieser Membranen finden sich die Reste des eingenähten Iris-Linsen-Diaphragmas. Die Netzhaut ist zystisch und gliotisch verändert. Äquatorial findet sich eine vernarbte Retinektomiekannte mit zum teil sub- aber auch epiretinalen Membranen. Am hinteren Pol besteht ein ausgeprägtes zystoides Makulaödem, als auch subretinale Exsudation. An einzelnen Stellen finden sich epi- und subretinale Silikonölreste innerhalb von Makrophagen. Die Aderhaut ist prominent vaskularisiert, gefältelt und verdickt. Die Sklera ist ebenfalls verdickt und die Skleralamellen ausgeprägt wellig. Äquatorial findet sich eine Cerclage, etwa in Höhe der Retinektomiekannten, mit einer dezenten chronisch

lymphozytären Reaktion und ebenfalls Fadenresten. Der Nervus opticus beinhaltet gliotisch Veränderungen, es sind jedoch noch multiple weitestgehend intakte Nervenfaserbündel vorhanden.

Diagnosen

Irreversible persistierende okuläre Hypotonie mit beginnender „Phthisis bulbi“, zyklitische Membran, Aniridie, Aphakie, zystoides Makulaödem, beginnende Optikusatrophie.

Kommentar

Die Folgen einer schweren Augenverletzung mit konsekutiver Aniridie, Aphakie und Netzhautablösung, sowie deren operativer Sanierung mit ausgedehnten Manipulationen am vorderen und hinteren Augenabschnitt sind an diesem Präparat sichtbar. Klinisch resultierte eine persistierende Bulbushypotonie durch eine Ziliarkörper-Insuffizienz wegen der zirkulären Proliferation einer ausgedehnten zyklitischen Membran die den gesamten vorderen Augenabschnitt bis an die Hornhautrückfläche auskleidete. Auch die Silikonöltamponade war nicht imstande den Augendruck aufrecht zu erhalten und durch die fehlende Kammerwasserproduktion und Zirkulation durch die Ausbreitung der zyklitischen Membran, ist es zusätzlich zu einem Silikonölprolaps in die Vorderkammer gekommen mit den entsprechenden Komplikationen am Hornhautendothel.

Die Bildung einer zyklitischen Membran resultiert aufgrund einer fibrösen Metaplasie des pigmentierten und nicht pigmentierten Ziliarkörperepithels. Dies führt zu einer Reduktion der Kammerwasserproduktion, bis hin zum kompletten Sistieren der Kammerwasserzirkulation. Es resultiert eine zunehmende Verdickung der Netzhaut durch ein zystoides Ödem (nicht nur in der Makula), der Aderhaut durch Aderhautfalten und Hyperämie und der Sklera durch Kontraktion der Skleralamellen. In fortgeschrittenen Fällen kann es zur intraokularen Knochenbildung kommen, sowohl im hinteren Augenabschnitt im Bereich der retinalen Pigmentepithels und der Aderhaut, als auch im vorderen Augenabschnitt, im Bereich der Ziliarkörperepithels. Sowohl das retinale als auch das Ziliarkörperepithel haben im Gegensatz zu ihrem extrem geringen malignen Transformationspotential, eine ausgesprochene reaktive Proliferations- und Transformationsfähigkeit. Die Ausbildung einer zyklitischen Membran kann weiterhin durch anteriore Traktion an die periphere Netzhaut zu einer Traktionsablatio führen, die wiederum die Bulbushypotonie weiter begünstigt.

Aus dem klinischen Standpunkt ist sehr schwer zu entscheiden, wann eine okuläre Hypotonie, noch vor dem Auftreten einer „Phthisis bulbi“ zu einer irreversiblen oder bzw. therapeutisch irreparablen Schädigung des Auges geführt hat. Selektive zyklodestruktive Eingriffe, bzw. interne Tamponaden mit Gas oder Silikon des abgelösten Ziliarkörpers im Falle von Zyklodialysen können den sonst fast immer schlechten Verlauf in einigen Fällen positiv beeinflussen. Im Falle von zusätzlichen komplizierten Netzhautablösungen, die eine Silikonöltamponade benötigen, ist es erforderlich ein adäquates Iris-Linsen-Diaphragma zu konstruieren, um das Risiko des sonst unvermeidlichen Silikonölprolaps zu reduzieren und somit weitere Komplikationen im vorderen Augenabschnitt zu minimieren.

Literatur

Stefani FH (1985) Phthisis bulbi-an intraocular fluoride proliferative reaction DEV Ophthalmol 10: 78-160 (1985)

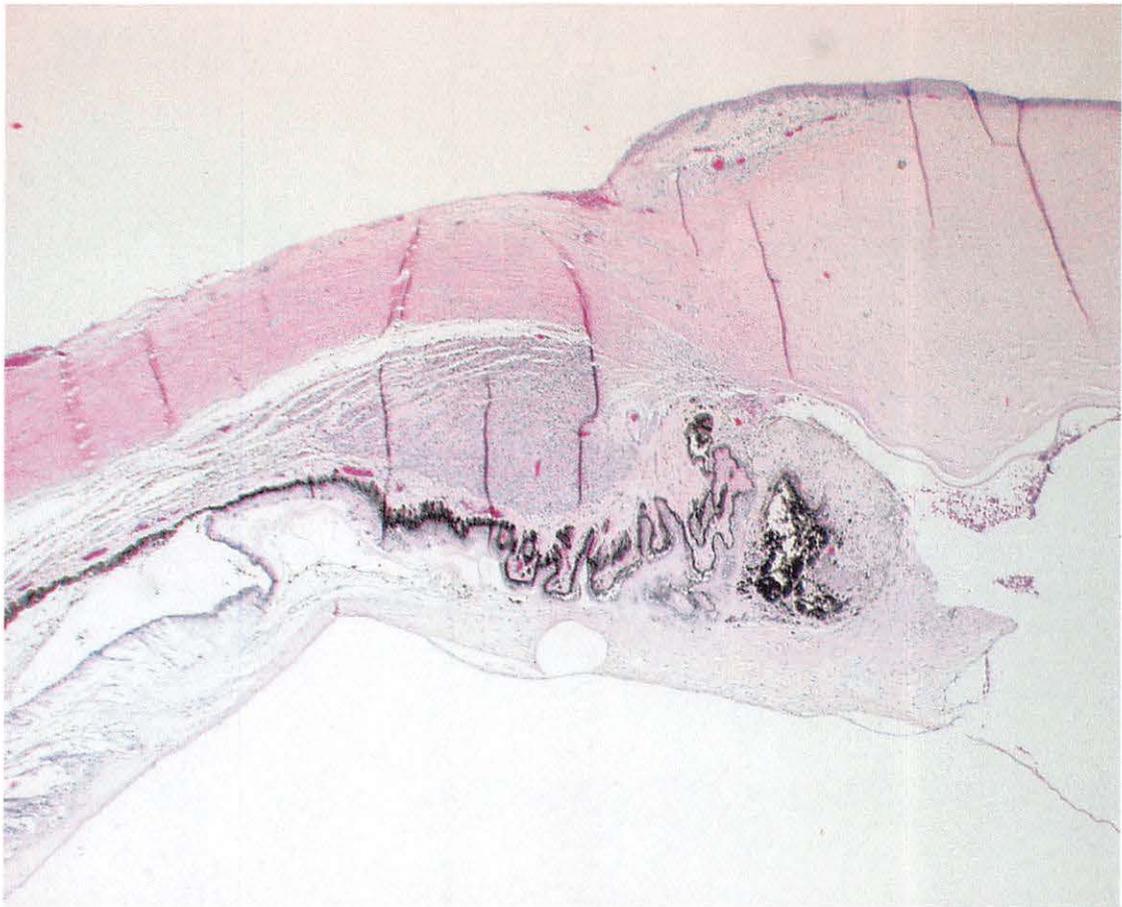
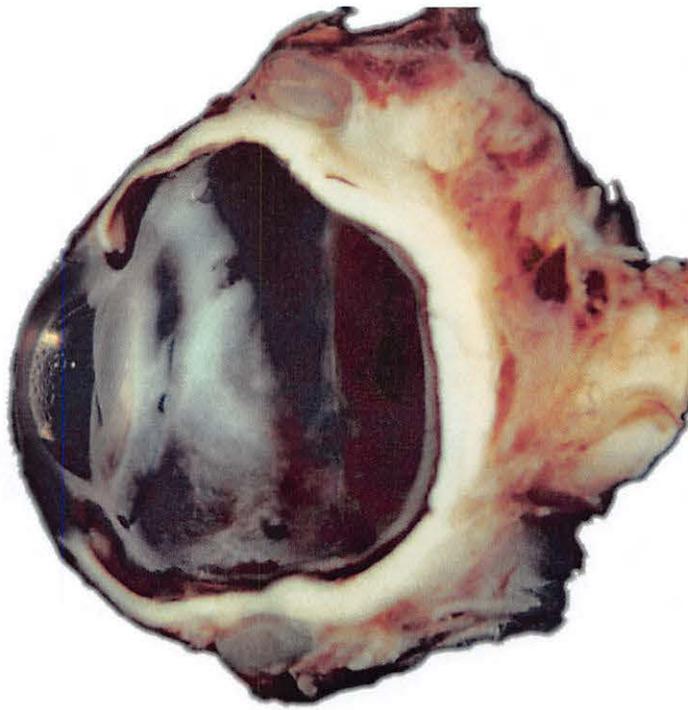
Keller GK1 et al Klinische Erfahrungen bei der Verwendung eines Irisdiaphragmas. Ophthalmologe 100:203-208 (2003)

Lee WR (2002) Ophthalmic Histopathology. 2nd Edition, Springer; p: 54-61

Mastrobattista JM, Luntz M (1996) Ciliary body ablation: where are we and how did we get there? Surv Ophthalmol 41:193-213

Naumann GOH (1997) Pathologie des Auges, 2. Auflage, Springer; p: 1346-1348

Schubert HD (1996) Postsurgical hypotony: relationship to fistulization, inflammation, chorioretinal lesions and the vitreous. Surv Ophthalmol 41:97-125



T. Kirchner

Pathologisch-Anatomisches Institut der Universität Erlangen-Nürnberg

Der Pathologe als Musterfinder

Perspektiven der morphologischen Krankheitssicht

Pathologie ist die Lehre von den Krankheiten. Ihr Ziel ist der Erkenntnisgewinn aus und das Verständnis von Krankheitsprozessen. In diesem Bestreben unterscheidet sich die Pathologie von anderen Fächern der Medizin durch eine ihr eigene Methode. Diese Methode ist die Morphologie, also die Analyse von Gestalt und damit die Suche nach und die Erkennung von Mustern in erkrankten Organen und Geweben. Der Pathologe war und ist somit Mustersucher und Musterfinder. Nun stellt sich die Frage, ob diese Art der Krankheitssicht im Zeitalter der Molekularbiologie und nach Abschluss des humanen Genomprojekts noch eine Perspektive besitzt oder schon bald durch eine molekulare und genetische Analytik entbehrlich wird.

Die Frage wäre berechtigt, wenn man davon ausgehen könnte, dass klare lineare Beziehungen zwischen einzelnen Genen, ihren Effekten und der Ausprägung von Krankheit bestehen. Tatsächlich sind solche lineare Gen-Effekt-Beziehungen jedoch nur für weniger als 2% der Erkrankungen, beispielsweise einige seltene Erbkrankheiten wie die Bluterkrankheit oder die Muskeldystrophie, zu erwarten. Für die Mehrzahl der Erkrankungen gilt hingegen, dass sie von vielen Genen gleichzeitig bestimmt werden und dass sich die Effekte dieser Gene wechselseitig beeinflussen. Krankheit ist damit meist eine Folge hochkomplexer und schwer durchschaubarer Interaktionen von Genen (Abb. 1; [8]).

Wesentlich für das Verständnis dieser Interaktionen ist, dass die Gene im Kern einer Zelle lediglich ein Programm – ähnlich einer Software – sind, das nicht aus sich selbst heraus, sondern durch Steuerung von außen wirksam wird. Erst Signale, die auf die Zelle einwirken, aktivieren das Programm und rufen Effekte hervor, die wiederum die Signale beeinflussen. Wie beim Computer ist die Programmsteuerung interaktiv und umfasst Signaleffektket-

ten, die man auch als Epigenetik bezeichnet (Abb. 2).

Signale und Steuerung resultieren aus dem Umfeld oder – besser gesagt – aus dem Kontext, in dem sich eine Zelle – beispielsweise eine Tumorzelle – befindet. Die Funktion und Differenzierung jeder Zelle – auch der Tumorzelle – ist damit abhängig und bestimmt durch den Verbund, den sie mit anderen Zellen und extrazellulären Matrixbestandteilen im Körper eingeht. Die Betrachtung und Analyse isolierter Tumorzellen, wie sie in zahlreichen zell- und molekularbiologischen Analysen in der Krebsforschung erfolgt, liefert zwar wichtige und wertvolle Informationen, aber kein umfassendes und wirkliches Tumorverständnis. Aus diesem Grund stellen derzeit Übersichten und Review-Serien in führenden Wissenschaftszeit-schriften die Bedeutung von Epigenetik und kontextabhängiger transkriptioneller Regulation immer mehr in den Vordergrund [1, 3, 9]. Nach der Entzifferung des genetischen Codes zeichnet sich hier die neue Aufgabe ab, nun die epigenetische Kodierung der Zellen zu entschlüsseln. In einem Millennium-Review von D. Hanahan und R.A. Weinberg in der Zeitschrift *Cell* wurde folgerichtig im Januar dieses Jahres gefor-

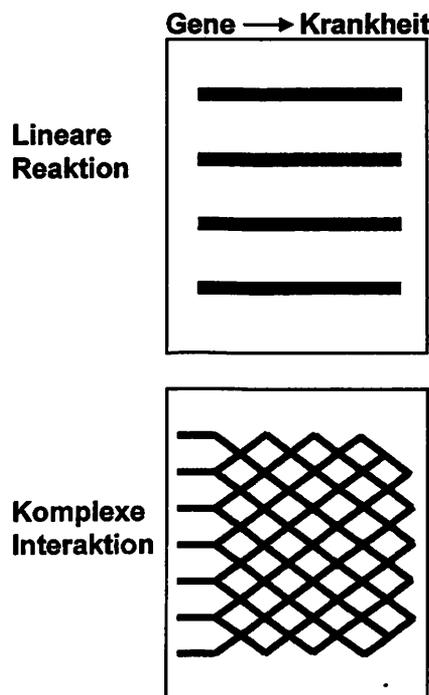


Abb. 1 ▲ Lineare und komplexe Beziehungen zwischen Genen und Krankheit. (Mod. nach [8])

Prof. Dr. Thomas Kirchner
Pathologisch-Anatomisches Institut
der Universität Erlangen-Nürnberg,
Krankenhausstraße 8–10, 91054 Erlangen,
E-Mail: sekretariat@patho.med.uni-erlangen.de

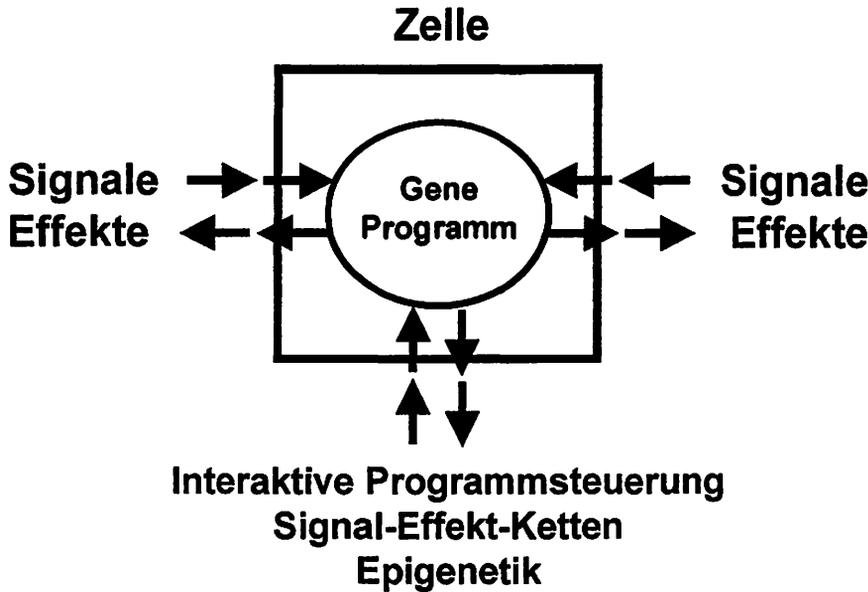


Abb. 2 ▲ Programm (Gene) und Steuerung (Epigenetik) bestimmen interaktiv Differenzierung und Funktion von Zellen

dert, dass in der Krebsforschung die lange vorherrschende reduktionistische Sicht auf die Tumorzellen zunehmend durch eine komplexe Analyse des Tumorzellkontextes ergänzt werden müsse (Abb. 3; [4]). Eine solche differenzierende und zugleich integrierende Kontextbewertung ist methodisch äußerst schwierig. Einen möglichen Zugang gewährt die Musteranalyse, also die Suche nach einer Gesetzmäßigkeit der Zellanordnung im Bezug zueinander – und damit die Morphologie.

Ganz allgemein versucht das Gehirn bei der Betrachtung eines Bildes Muster zu finden, um eine Ordnung zu erkennen. Bilder werden durch diesen Prozess der Musterfindung rekognostizierbar, d. h. wieder erkennbar und damit überhaupt erst bewusst wahrnehm-

bar. Die Muster sind fassbarer Ausdruck einer (An-)Ordnung – beispielsweise von Zellen im Gewebe – nach einem Programm und einer Steuerung dieses Programms [2]. Für die biomedizinische Forschung kann man den Begriff des Musters durch Morphologie, den Begriff des Programms durch Gene und den Begriff der Steuerung durch Epigenetik ersetzen (Abb. 4). Gene und Epigenetik bestimmen letztlich die Ordnung in einem Krankheitsbild, und diese Ordnung wird reflektiert und sichtbar durch die Morphologie. Bei richtiger Bewertung der Muster lässt sich über reine Morphologie die Ordnung in Krankheitsbildern auch ohne genaue Kenntnis von Genen und Epigenetik entdecken. Tatsächlich wurde dieser Weg in der Vergangenheit bei der Un-

terscheidung und Klassifikation von Krankheitsbildern immer wieder beschritten. Die Mehrzahl der Einteilungen und Systematiken in der Krankheitslehre beruht daher ganz wesentlich auf der Morphologie. Dies hat die große Bedeutung der Pathologie für die Unterscheidung und Zuordnung von Krankheiten begründet und gilt bis in die heutige Zeit, da nach wie vor nur ein Bruchteil der krankheitswirksamen Gene bekannt und die Epigenetik nur sehr lückenhaft verstanden ist. Beispielsweise geht die Einteilung der vielen Tumorformen bis heute im Wesentlichen auf die Morphologie, d. h. die Erfassung von Tumorzellform und -anordnung zurück.

Probleme machen dabei mehrdeutige Muster. Man kennt dies von Vexierbildern, bei denen unterschiedliche Betrachter oder der gleiche Betrachter zu unterschiedlichen Zeitpunkten andere Inhalte – z. B. mal eine Maus, mal ein menschliches Gesicht – wahrnehmen (Abb. 5). Einen ähnlichen Effekt gibt es auch im Gewebe, und nicht immer lassen sich aus der aktuellen Kenntnis der Zusammenhänge die relevanten Muster trennscharf definieren. Die Folge sind Musterunschärfen, die auch in der Morphologie vorkommen. Sie bedingen in der Diagnostik eine Variabilität der Bewertung zwischen verschiedenen Beobachtern (Interobserver-Variabilität) oder auch zu unterschiedlichen Zeitpunkten durch den gleichen Beobachter (Intraobserver-Variabilität). Mit statistischen Methoden – etwa der Kappa-Statistik – hat man derartige Variabilitäten bereits mehrfach gemessen und damit ungenügende oder fehlerhafte Musterdefinitionen in Klassifikationen

Reduktionistisch

Tumorzellen

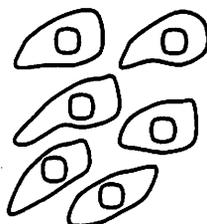
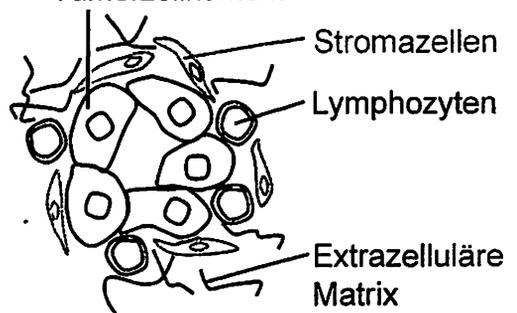


Abb. 3 ► Reduktionistische auf die Tumorzellen limitierte und komplexe den Tumorzellkontext erfassende Tumorbetrachtung. (Mod. nach [4])

Komplex

Tumorzellkontext



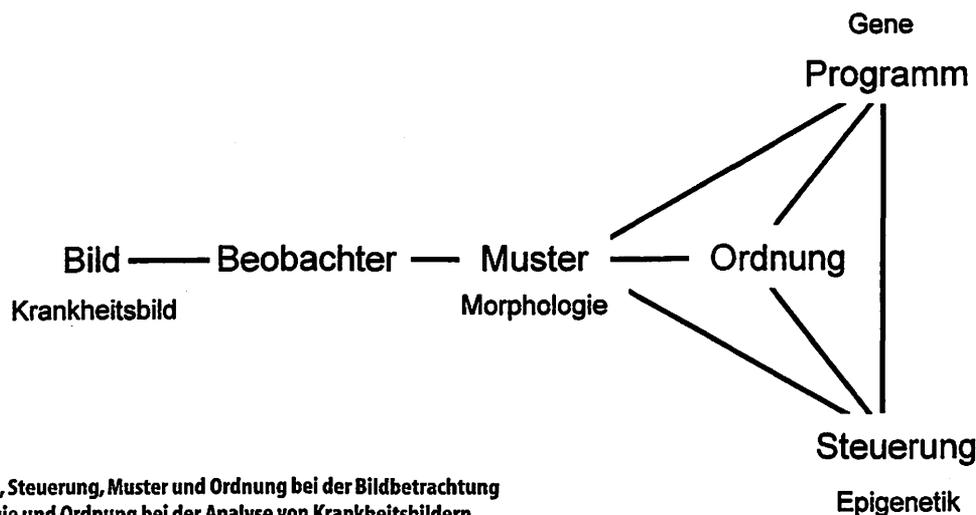


Abb. 4 ► Zusammenhang von Programm, Steuerung, Muster und Ordnung bei der Bildbetrachtung sowie von Genen, Epigenetik, Morphologie und Ordnung bei der Analyse von Krankheitsbildern

kennlich gemacht. Erschwert wird die Aufdeckung von Musterfehlern allerdings dadurch, dass Wahrnehmung auch vom Vorwissen mitbestimmt wird. Man sieht nur das, was man kennt. Oder ein Zweitbeobachter erkennt häufig nur das, was ein Erstbeobachter als Muster vordefiniert hat. Die Sicht des Zweitbeobachters hängt damit vom Erstbeobachter ab und wird evtl. entscheidend durch das vorgedachte Muster geprägt. Falsche Musterdefinitionen in Klassifikationen können damit kollektives Fehlsehen und langfristige Nichtbeachtung der eigentlich richtigen Muster bewirken.

Kenntnis der Gene und der Epigenetik eröffnet in der Zukunft die Chance, derartige Musterfehler und Musterunschärfen mit der Folge von Fehlsehen und Beobachtersvariabilitäten zu reduzieren. Die Voraussetzung ist, dass wir Morphologie mit und aus der Kenntnis

der Genanalysen sowie der Epigenetik betreiben und in diesem Bezug die Muster für die Diagnostik und die Krankheitsanalyse neu zentrieren und definieren. Schon heute typisieren wir Lymphome aus einer Zusammenschau des morphologisch erkennbaren Zell- und Gewebemusters, der molekularpathologisch fassbaren genetischen Ausstattung und der immunhistochemisch nachweisbaren Rezeptorsignalausprägung. Völlig zu Recht spricht man in der REAL- und zukünftigen WHO-Klassifikation der Lymphome von einer homogenen Krankheitsentität nur dann, wenn die morphologischen, molekularpathologischen und immunhistochemischen Befunde trennscharf sind, miteinander im Einklang stehen und ein klinisch relevantes Bild wiedergeben (Abb. 6; [7]). Natürlich ist es vorstellbar, dass bei einigen wenigen Tumoren – z. B. den Leukämien – aufgrund relativ linearer Beziehungen zwischen Genen und Verhalten sogar eine rein molekulargenetische Diagnostik möglich sein wird. Für die meisten Tumoren bestehen jedoch

derart komplexe Interaktionen von Genen und Epigenetik – also Programm und Steuerung –, dass für eine Einordnung der Befunde und eine diagnostische Systematik Musteranalysen und damit die Morphologie unverzichtbar bleiben werden.

Einen interessanten Aspekt eröffnet die Zusammenschau von Genen, Epigenetik und Morphologie für eine Entdeckung der Grundprozesse oder Basisprogramme einer Musterbildung in den Tumoren. Das genetische Programm eines Organismus ist die Summe einer geschichtlichen Entwicklung [6], die die Bewährungen der Gene aller Vorfahren in sich birgt, wie es Max Delbrück ausgedrückt hat. Dies ist der Grund, warum – wie Ernst Haeckel erkannte – Muster aus der Phylogenese in der Ontogenese wiederkehren oder sich widerspiegeln. Es gibt bereits erste Hinweise, dass die Grundmusterbildung des Tubulus in der Adenom-Karzinom-Sequenz der üblichen Dickdarmtumoren dem Prozess der ersten Musterbildung eines Tubulus während der Gastrulation und

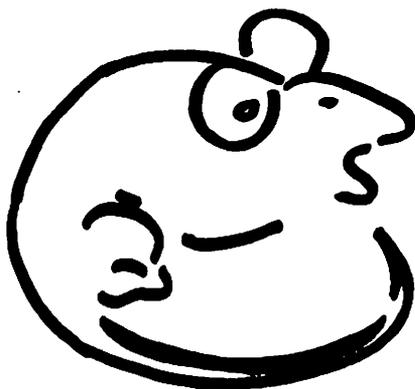


Abb. 5 ▲ Vexierbild (Maus oder Gesicht) als Beispiel einer Musterunschärfe

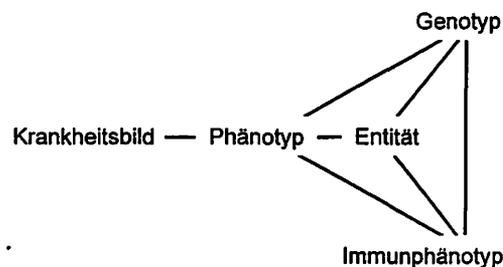


Abb. 6 ▲ Prinzip der Krankheitsentität mit Einklang von Genotyp, Immunphänotyp und Phänotyp als Reflexion des klinischen Krankheitsbildes in der Lymphomklassifikation

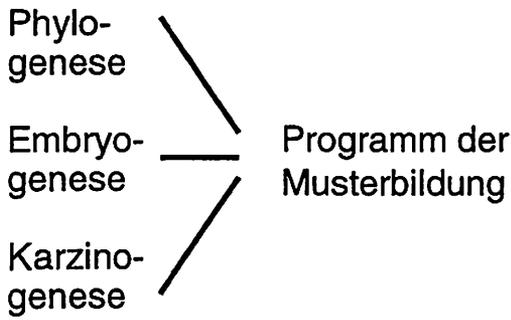


Abb. 7 ◀ **Gemeinsame Grundprogramme der Musterbildung in Phylogenese, Embryogenese und Karzinogenese**

Urdarmentstehung in der Embryogenese folgt [5]. Dies deutet an, dass die Musterbildung in der Morphogenese von Tumoren nichts anderes als eine Reaktivierung basaler Musterbildungsprogramme aus Embryogenese und Phylogenese sein kann (Abb. 7). Die Entschlüsselung derartiger hochkomplexer Prozesse aus einer Analyse von Genen und Epigenetik ist zz. auch durch modernste DNA-Chip- und Array-Analysen wegen der Fülle genetischer und molekularer Interaktionen und der Begrenzung von Software und Rechnerkapazität nicht darstellbar. Sie wird jedoch bereits möglich, wenn man das Muster und die zugänglichen Daten aus Genomik und Epigenetik zusammen sieht. Die erfolgreiche Untersuchung der Funktion und Steuerung einzelner Gene in transgenen und Knock-out-Mäusen ist nichts anderes als Morphologie bei Programmfehlern und abnormer Genregulation.

Es spricht also einiges dafür, dass man nach der Entzifferung des genetischen Kodes durch das humane Genomprojekt die nun anstehende Entschlüsselung der epigenetischen Kodierung nur schaffen wird, wenn man die Gewebemuster beachtet und zu Hilfe nimmt. Dabei sind die statischen Muster der histologischen Schnitte als Momentaufnahmen zu sehen, deren Variabilität Bewegungen widerspiegelt, die vor dem geistigen Auge in eine folgerichtige Sequenz gebracht werden müssen. Nur aus der Bewegung lassen sich Migration, Identität und Positionierung der Zellen – in Tumoren wie in der Entwicklungsbiologie – als Folge von Programm und Steuerung richtig verstehen und als Ordnung begreifen. Gelingt die dynamische Sicht der Musterbildung, dann erkennen wir Morphogenese als Grundlage von Morphologie. Dies eröffnet wegweisende Perspektiven für die biomedizinische Forschung sowie Diagnostik – und für den Pathologen als Musterfinder.

Literatur

1. Bissell MJ, Weaver VM, Lelivre SA, Wang F, Petersen OW, Schmeichel KL (1999) Tissue structure, nuclear organization, and gene expression in normal and malignant breast. *Cancer Res* 59 [Suppl]:1757–1763
2. Edelman GM (1988) *Topobiology. An introduction to molecular embryology*. Basic Books, A Subsidiary of Perseus Books, L.L.C., New York
3. Frey CJ, Farnham PJ (1999) Context-dependent transcriptional regulation. *J Biol Chem* 274:29.583–29.586
4. Hanahan D, Weinberg RA (2000) The hallmarks of cancer. *Cell* 100:57–70
5. Kirchner T, Brabletz T (in press) Patterning and nuclear β -catenin expression in the colonic adenoma-carcinoma sequence: Analogies with embryonic gastrulation. *Am J Pathol*
6. Mayr E (1991) *Eine neue Philosophie der Biologie*. Piper, München Zürich
7. Müller-Hermelink HK (1999) Weltweiter Konsens: Von der Kiel-Klassifikation über die REAL-Klassifikation zur WHO-Klassifikation. *Verh Dtsch Ges Pathol* 83:155–161
8. Strohmman RC (1995) Genetic simplicity, epigenetic complexity. Limits of molecular reductionism in disease prediction. In: Fischer EP, Klose S (eds) *The diagnostic challenge. The human genome*. Piper, München Zürich, pp 147–191
9. Tycko B (2000) Epigenetic gene silencing in cancer. *J Clin Invest* 105:401–407

Neue Konzepte in der Pathogenese der Proliferativen Vitreoretinopathie.

Paul Hiscott, Liverpool.

Proliferative vitreoretinopathy (PVR) is manifest by the formation of retinal pigment epithelial (RPE) cell-rich, contractile membranes on the surfaces of a detached retina: a process considered to be an anomalous repair response. As PVR is the most serious complication of retinal detachment (RD), there is considerable pressure to improve our understanding of the condition. Indeed, in recent years there have been important advances in our knowledge of PVR pathology. This new information has led to novel approaches both in the surgical management of complex RD and in pharmacological PVR prevention,¹⁻³ approaches that have resulted in improved clinical outcomes. Nevertheless, even with these advances, the incidence of PVR in high-risk RD is still about 12.5%.³

The principal targets for pharmacological PVR intervention include inflammation (inflammation is associated with intraocular repair), cell proliferation and early extracellular matrix (ECM) formation. Targeting early ECM may permit the inhibition of multiple ECM-dependent cellular activities that are crucial to PVR pathobiology such as cell proliferation, membrane contraction and cell recruitment. Recruitment of RPE cells to the membranes is an especially suitable target because of the key role of these cells in PVR.

Before RPE cells can begin their journey to the membranes they must first leave their normal monolayer on Bruch's membrane. And for this initial pathological step to occur, the RPE cells must separate from adjacent cells and from their basement membrane. A candidate for initiating RPE cell-cell separation is the family of growth factors known as Scatter Factor or Hepatocyte Growth Factor (HGF/SF), which causes junctional breakdown and dissociation of epithelial sheets.⁴ Conversely, a variety of factors could be involved in the dissolution of cell-matrix attachments. These factors include proteins with counter-adhesive properties such as the matricellular proteins (e.g. the thrombospondins), enzymes capable of lysing ECM (e.g. the matrix metalloproteases) and peptides/proteins that contain regions with homology to snake venom anti-adhesion proteins known as disintegrins. It has recently been shown that RPE cells synthesise several members of one such disintegrin region-containing family known as ADAMTS. Interestingly, ADAMTS proteins not only contain a disintegrin domain but they also contain a thrombospondin and a metalloprotease sequence that gives them the name ADAMTS (A Disintegrin And Metalloproteinase with ThromboSpondin repeats).⁵ Like the metalloproteases and thrombospondins, and possibly HGF/SF, ADAMTSs are secreted by RPE cells *in vitro* and this secretion can be modulated by various means. For example, ADAMTS can be regulated by several inflammatory mediators.⁶ Thus it can be envisaged that RPE cells have the ability to produce a mixture of peptides and proteins that might allow the cells to leave Bruch's membrane in early PVR.⁷ By elucidating the role of such a mixture in PVR pathology we may be able to design therapeutic regimes that prevent the disease at this very early stage.

References:

1. Wolf S, Schon V, Meier P, Wiedemann P. Silicone oil-RMN3 mixture ("heavy silicone oil") as internal tamponade for complicated retinal detachment. *Retina*. 2003;23:335-42.
2. Colthurst MJ, Williams RL, Hiscott PS, Grierson I. Biomaterials used in the posterior segment of the eye. *Biomaterials*. 2000;21:649-65.
3. Asaria RH, Kon CH, Bunce C, Charteris DG, Wong D, Khaw PT, Aylward GW. Adjuvant 5-fluorouracil and heparin prevents proliferative vitreoretinopathy : Results from a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Ophthalmology*. 2001;108:1179-83.
4. Trusolino L, Pugliese L, Comoglio PM. Interactions between scatter factors and their receptors: hints for therapeutic applications. *FASEB J*. 1998;12:1267-80.
5. Kaushal GP, Shah SV. The new kids on the block: ADAMTSs, potentially multifunctional metalloproteinases of the ADAM family. *J Clin Invest*. 2000;105:1335-7.
6. Bevitt DJ, Mohamed J, Catterall JB, Li Z, Arris CE, Hiscott P, Sheridan C, Langton KP, Barker MD, Clarke MP, McKie N. Expression of ADAMTS metalloproteinases in the retinal pigment epithelium derived cell line ARPE-19: transcriptional regulation by TNFalpha. *Biochim Biophys Acta*. 2003;1626:83-91.
7. Hiscott P, Hagan S, Heathcote L, Sheridan CM, Groenewald CP, Grierson I, Wong D, Paroan L. Pathobiology of epiretinal and subretinal membranes: possible roles for the matricellular proteins thrombospondin 1 and osteonectin (SPARC). *Eye*. 2002 Jul;16(4):393-403.