

**XXIX. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen  
Essen, 27. - 28. September 2001**

## **Lidkolobom mit Dermoidzyste**

Frank Tost<sup>1</sup>, B. Kleist<sup>2</sup> und R. Warzok<sup>2</sup>  
Augenklinik<sup>1</sup> und Pathologisches Institut<sup>2</sup> der Ernst-Moritz-Armdt-Universität  
Greifswald

### **Zur Vorgeschichte:**

6 – jährige Patientin mit einer seit der Geburt bekannten isolierten unilateralen Lidveränderung.

### **Befund der klinischen Erstuntersuchung in unserer Klinik 2000**

**Rechtes Auge:** Unterbrechung der Wimpernreihe im Bereich des Überganges vom nasalen zum medialen Lidtritt. Umschriebener Substanzdefekt des Oberlides. Das Gewebedefizit wird teilweise ausgeglichen durch einen hautfarbenen, nodulären Tumor mit einer Größe von 3 x 4 mm. Augenbraue und Liddeckfalte erscheinen unauffällig. Das hintere Lidblatt zeigt im Bereich der Conjunctiva tarsi eine strangförmige Verdickung. Der Tarsus ist nach proximal verlagert.

**Klinische Diagnose:** Lidkolobom in Kombination mit einem kongenitalen Tumor

### **Ophthalmopathologische Untersuchungsbefunde**

**Rechtes Auge:** kompletter Lidanteil im Querschnitt, in den Stufenschnitten zeigen sich zunächst normale morphologische Lidstrukturen mit quergestreifter Muskulatur, Anteilen des Lidtarsus und einem flachen mehrschichtigen, gering endophytisch proliferierenden Epithel, das in ein nichtverhornendes mehrschichtiges Schleimhautepithel allmählich übergeht. Es sind einzelne hyperplastische Talgdrüsen mit ektatischen Ausführungsgängen erkennbar. Unter der Dermis stellt sich eine Zyste dar. Die Zystenwandung wird von einem mehrschichtigen Epithel gebildet. Anteile von Drüsen, teilweise mit rupturierter Wandung sind sichtbar. Das Lumen ist mit wenig Zelldetritus gefüllt. Einzelne Riesenzellen vom Fremdkörpertyp sind zu beobachten.

**Beurteilung:** - inkomplettes Lidkolobom mit kleiner Dermoidzyste, rechts

## **Diskussion**

- *Isolierte Lidkolobome gehören zu den seltenen Fehlbildungen.*
- *Lidkolobome sind nicht selten kombiniert mit weiteren Fehlbildungen bspw. Bindehautfalten, Strängen, Dermoiden oder Schädelanomalien.*
- *Die typische Lokalisation ist das Oberlid im Übergang vom nasalen zum medialen Liddrittel.*
- *Differentialdiagnostisch abzugrenzen sind die Lidkerben im äußeren Liddrittel bei syndromalen Störungen z.B. der Dysostosis mandibulo-facialis.*
- *Die nicht seltene Kombination von Dermoidzysten mit embryonalen Spaltbildungen lässt uns aufgrund der morphologischen Kriterien von einer Dermoidzyste ausgehen. Hierzu gehören: die Lokalisation unter der Dermis, das Auftreten von Schweißdrüsen in der epithelialen Wandung. Das Vorkommen von Fremdkörperriesenzellen ist als Abräumreaktion zu interpretieren. Oft anzutreffende ausdifferenzierte Haarfollikel o. ä. waren in den beurteilten Stufenschnitten nicht zu beobachten.*
- *Die histopathologische Differentialdiagnose umfasst neben der Dermoidzyste folgende Zysten oder zystische Tumoren: Pilomatrixom, Tricholemmzyste, Epidermoidzyste, Steatocystoma multiplex.*
- *Tricholemmzyste, Epidermoidzyste, Steatocystoma multiplex liegen gewöhnlicherweise in der Dermis.*
- *Nur bei isolierter Beurteilung der mehrschichtigen Epithelwandung mit Talgdrüsenläppchen wäre die Diagnose Steatocystoma multiplex daher zu erwägen gewesen. Typische klinische Befunde sind hierbei multiple Knötchen im Brust- oder Axillarbereich.*
- *Fehlende „Schattenzellen“ schließen das Vorliegen eines Pilomatrixomes aus.*

## **Literatur:**

1. *Doerr, W. (Hrsg.): Spezielle pathologische Anatomie. Histopathologie der Haut, Bd. 7. Springer, Berlin Heidelberg New York 1979*
2. *Neubauer, H.: Atypische Lidplastiken im Kindesalter. Klin. Mbl. Augenheilkd. 167 (1975) 199 - 206*
3. *Meythaler, H. u. G. Koniszewski: Kolobome der Lider. Fortschr. Ophthalmol. 82 (1985) 391 - 392*
4. *Tost, F.: Therapiemanagement bei kongenitalen Lidanomalien. Klin. Mbl. Augenheilkd. 217 (2000) S8, 13 - 14*

## **Korrespondenzadresse:**

*Prof. Dr. Frank Tost  
Augenlinik der Ernst-Moritz-Armdt-Universität  
Rubenowstraße 2  
D - 17487 Greifswald*

*Tel. 03834 – 865923  
Fax 03834 - 865950  
eMail: Tost@mail.uni-greifswald.de*



XXIX Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen DOP am 27. und 28. September 2001, Essen

---

Gian-Marco Sarra+, Clare Daniels, \* und Brian J Clark\*

+Augenklinik, Kantonsspital Winterthur, CH-8400 Winterthur

\*Department of Pathology, Institute of Ophthalmology, London, UK

## **Epithelioma sebaceum**

### Klinik und Verlauf:

Eine 76-jährige Patientin stellt sich erstmalig mit einer seit 9 Jahren bestehenden, langsam wachsenden Läsion am linken Unterlid im Moorfields Eye Hospital vor. Ihre ophthalmologische Anamnese ist bland und systemisch besteht einzig eine milde arterielle Hypertonie, welche mit Amlopidine 5mg (Kalziumantagonist) gut eingestellt ist. Weder bei der Patientin selbst noch in ihrer Familien-Anamnese ist ein gehäuftes Auftreten von intestinalen Karzinomen bekannt.

Die ophthalmologische Untersuchung ergibt einen korrigierten Fernvisus von 6/9 ou. Am linken unteren Lid zeigt sich eine gestielte Läsion mit einer maximalen Ausdehnung von 8mm, welche im mittleren Drittel lidkantennah entspringt und eine mechanische Ektropionierung des Unterlides verursacht. Makroskopisch erscheint die Läsion zystisch und gut vaskularisiert.

Der Tumor wird in Infiltrationsanästhesie unter Mitnahme von 3mm Lidkante exzidiert und zur histologischen Aufarbeitung eingesandt. Der post-operative Verlauf ist unauffällig. Eine Routine Nachsorge-Untersuchung ist für Ende September 2001 geplant.

### Histopathologische Untersuchung:

Die histologische Untersuchung zeigt einen nodulären Tumor mit Talgdrüsen-Differenzierung und läppchenförmiger Architektur. Einzelne Läppchen bestehen vorwiegend aus zentralen reifen Sebocyten, die von wenigen basaloiden Zellen umgeben werden. Andere Lobuli hingegen weisen überwiegend basaloide Zellelemente mit eingestreuten Sebozyten auf, wobei eine Abgrenzung dieser basaloiden Zellen von den reifen Sebozyten weniger klar definierbar ist. Zusätzlich besteht eine relative hohe mitotische Aktivität in einzelnen Arealen dieser basaloiden Zellverbände sowie eine milde Kernpolymorphie. Fokal finden sich zystische Erweiterungen in Folge degenerierter reifer Sebozyten (Involution) und eine squamöse Metaplasie. Die Läsion bildet einen abgerundeten proximalen Rand ohne Hinweise für infiltratives oder pagetoides Wachstum - weder in die darübergelegene Epidermis noch in das konjunktivale Epithel. Mikroskopisch ist die Exzision in allen untersuchten Schnittebenen vollständig.

Die vorliegende benigne sebaceöse Proliferation liegt innerhalb des Spektrums *SEBACEÖSES ADENOM* - *SEBACEÖSES EPITHELIOM*. Obwohl verschiedene Kriterien die Diagnose eines sebaceösen Adenoms unterstützen, lassen die relativ hohe mitotische Aktivität, die Nekrosen- und die degenerative Zystenbildung eher an das Vorliegen eines sebaceösen Epithelioms denken.

## Kommentar:

Das sebaceöse Adenom und das sebaceöse Epitheliom sind vermutlich nicht eindeutig abgrenzbare nosologische Entitäten sondern bilden Extreme im Spektrum einer benignen Talgdrüsen-Neoplasie. Diese Hypothese wird durch das gelegentlich gleichzeitige Vorkommen von Adenom und Epitheliom in derselben Läsion unterstützt. Ein pragmatischer Versuch diese Läsionen zu differenzieren, ist die jeweilige Zuordnung anhand des Verhältnisses reifer Sebozyten zu basaloiden Zellelementen. Bei Vorliegen von 50% oder weniger germinativer bzw. transitioneller Zellen wird die Läsion als Adenom bezeichnet, andererseits als Epitheliom. Letzlich ist eine Differenzierung nicht wirklich kritisch, solange die Läsion als Talgdrüsen-Neoplasie erkannt und an die Assoziation mit dem **Muir-Torre-Syndrom** (siehe unten) gedacht wird. Das Basalzell-Carcinom mit Talgdrüsen-Differenzierung kann von gutartigen sebaceösen Neoplasien anhand vorliegender Einzelzell-Nekrosen, muzinösen Stromas, charakteristischen Spaltungs-Artefakten sowie der palisadenförmig aufgereiten Nuclei abgegrenzt werden.

Das Muir-Torre-Syndrom bildet eine Untergruppe des hereditären nicht-polypösen colorectalen Carcinom Syndroms (HNPCC) und weist einen autosomal dominanten Erbgang auf. Klinisch wird es durch das Vorhandensein kutaner Talgdrüsen-Neoplasien (sebaceöse Hyperplasie, sebaceöses Adenom, sebaceöses Epitheliom oder sebaceöses Karzinom), gelegentlich Keratoakanthomen und mindestens einem - häufig mehreren - „low-grade“ Adenokarzinomen definiert (Colon, Magen, Duodenum, Urogenital Trakt, Mamma, Larynx etc.), und zwar in abnehmender Häufigkeit der Aufzählung. Die Hautveränderungen können das erste Anzeichen dieses Syndroms sein, obwohl häufiger bereits eine intestinale Neoplasie bei Diagnosestellung vorliegt.

Eine Keimlinien-Mutation eines Allels des DNA mismatch repair systems (MMR) ist verantwortlich für die Disposition dieser Patienten zur Entwicklung von Tumoren. Eine spätere somatische Mutation des anderen Allels führt zum Zusammenbruch des MMR in einer individuellen Zelle und gegebenenfalls zur Bildung einer klonalen Proliferation. Mutationen des MSH2, MLH1, PMS1, PMS2, und MSH6 Genes, welche alle für Komponenten des MMR-Systems kodieren, konnten bei Patienten mit diesem Syndrom bisher gefunden werden. In einer signifikanten Anzahl zeigen die Hautneoplasien eine Mikrosatelliten-Instabilität, charakteristisch für das hereditäre nicht-polypöse colorectale Carcinom Syndrom (HNPCC) und nützlich für Screening-Untersuchungen.

- Jakobiec FA: Sebaceous adenoma of the eyelid and visceral malignancy. *Am J Ophthalmol* 1974;78:952-960.
- Finan MC, Connolly SM: Sebaceous gland tumors and systemic disease: A clinopathologic analysis. *Medicine* 1984;63:232-242.
- Charpentier P, Bloch-Michel E, Caillou B, et al: Meibomian carcinoma associated to a caecal tumor. A case of Torre's syndrome. *J Fr Ophtalmol (Paris)* 1985;8:479-485.
- Tillawi I, Katz R, Pelletiere EV: Solitary tumors of meibomian gland origin and Torre's syndrome. *Am J Ophthalmol* 1987;104:179-182.
- Jakobiec FA, Zimmerman LE, LaPiana F, et al: Unusual eyelid tumors with sebaceous differentiation in the Muir-Torre syndrome. *Ophthalmology* 1988;95:1543-1548.
- Schwartz RA, Torre DP.: The Muir-Torre syndrome: a 25-year retrospect. *J Am Acad Dermatol* 1995 Jul;33(1):90-104
- Spraul CW, Jakobczyk-Zmija MJ, Lang GK.: Sebaceous hyperplasia of the lower eyelid. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1999 Nov;215(5):319-20
- Swale VJ, Quinn AG, Wheeler JM, Beck NE, Dove-Edwin I, Thomas HJ, Bodmer WF, Bataille VA.: Microsatellite instability in benign skin lesions in hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome. *J Invest Dermatol* 1999 Dec;113(6):901-5
- Entius MM, Keller JJ, Drillenbug P, Kuypers KC, Giardiello FM, Offerhaus GJ. : Microsatellite instability and expression of hMLH-1 and hMSH-2 in sebaceous gland carcinomas as markers for Muir-Torre syndrome. *Clin Cancer Res* 2000 May;6(5):1784-9

# Pyogenes Granulom des Tränensackes

Christos Haritoglou

\_\_\_\_\_ LMU  
Ludwig—  
Maximilians—  
Universität—  
München—

Material: 1 HE-Schnitt

## Vorgeschichte:

Eine 86jährige Patientin beklagte eine druckschmerzhafte, rötliche Schwellung im Bereich des nasalen Lidwinkels am linken Auge. Bei der Anamneseerhebung berichtete sie über rezidivierende Entzündungen in diesem Bereich in den vergangenen Jahren. Es zeigte sich eine spontane Fistulierung nach außen. Auf Druck konnte reichlich Pus entleert werden. Die bestkorrigierte Sehschärfe betrug 0,6 auf beiden Augen, der weitere ophthalmologische Befund war altersentsprechend.

Zunächst wurden der Patientin zur Drainage des eitrigen Sekretes über mehrere Tage Leukasekegel in die Wunde eingelegt. Unter gleichzeitiger systemischer Antibiose kam es im Verlauf zu einer deutlichen Besserung des klinischen Bildes. Aufgrund des häufig rezidivierenden Befundes wurde der Patientin zur Tränensackextirpation geraten. Der Eingriff wurde schließlich in Intubationsnarkose durchgeführt.

## Pathologischer Befund:

**Makroskopischer Befund:** Vorgelegt wird ein etwa 0,5 x 0,5 x 0,5 cm messendes Gewebestück.

**Mikroskopie:** Das Gewebestück wird auf einer Seite durch ein zweireihiges kubisches Epithel, teilweise mit Becherzellen, begrenzt. Subepithelial zeigt sich eine ausgeprägte plasmalymphozytäre Infiltration, daran angrenzend faserreiches Bindegewebe, quergestreifte Muskulatur und einzelne Fettzellen.

Das kubische Epithel bricht an einer Stelle abrupt ab. Hier findet sich ein pilzförmig vorgewölbter Tumor bestehend aus lockerem Bindegewebe, zahlreichen Kapillaren und einem gemischtzelligen Entzündungsinfiltrat. An der Oberfläche dieser Raumforderung, die sich in das Lumen des Tränensackes vorwölbt, zeigt sich keine epitheliale Bedeckung, sondern eine Ansammlung von Fibrin und Erythrozyten.

**Histopathologische Diagnose:** Pyogenes Granulom des Tränensackes bei gleichzeitiger chronischer Dakryozytitis.

## Diskussion:

Pyogene Granulome gehören zur Gruppe der entzündlichen Pseudotumore und können im Regelfall dann beobachtet werden, wenn im Rahmen einer chronischen Entzündung der Meibom- oder der Zeiss-Drüsen (Chalazion bzw. Lipogranulom) die Konjunktiva tarsi durchbrochen wird. Andere mögliche Ursachen sind z.B. Bagateltraumen mit nachfolgender Entzündung oder auch operative Eingriffe (1, 2). Sie entstehen durch die Ausbildung und das Wachstum von Granulationsgewebe, das sich aus Fibroblasten, Kapillaren, polymorphkernigen und eosinophilen Granulozyten, Lymphozyten und Plasmazellen zusammensetzt. Oft kann ein Verlust des oberflächlichen Epithels beobachtet werden (3). Schnelles Wachstum ist typisch für diese glatten, rötlich gefärbten, gelappten Tumore. Bei der klinischen Untersuchung kann das pyogene Granulom mit einem Hämangioperizytom, malignen Melanom oder Plattenepithelkarzinom verwechselt werden.

Neben der Bindehaut können pyogene Granulome auch im Bereich der Hornhaut, z.B. nach Trauma mit konsekutiver Vaskularisation (4) oder im Rahmen persistierender Epitheldefekte

(5) gefunden werden. Die Ausbildung eines pyogenen Granuloms in das Lumen des Tränensackes ist selten und kann teilweise im Rahmen obstruktiver Erkrankungen des Tränensackes, die sich als chronische Dakryozystitiden manifestieren, beobachtet werden (6). Sie können ferner posttraumatisch, z.B. als Folge einer Tränenwegssondierung (7) bzw. -intubation (8, 9) oder nach operativen Eingriffen (10) auftreten. Außerdem sind pyogene Granulome in der Literatur im Nasen-Rachen-Raum (11) sowie als intravenöse Manifestation beschrieben (12).

#### **Literatur:**

1. Schwarwey K, Krzizok T, Hinrichs B. Pyogenic granuloma following eye muscle surgery. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1999; 214: aA 7-9
2. Soll SM, Lisman RD, Charles NC, Palu RN. Pyogenic granuloma after transconjunctival blepharoplasty: a case report. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1993; 9: 298-301
3. Naumann GOH. *Pathologie des Auges*. Band I. Springer Verlag, 2. Auflage 1996, Seite 494
4. Mietz H, Arnold G, Kirchhof B, Kriegelstein GK. Pyogenic granuloma of the cornea: report of a case and review of the literature.
5. Cameron JA, Mahmoud MA. Pyogenic granulomas of the cornea. *Ophthalmology* 1995; 102: 1681-7
6. Asiy MN, Stefani FH. Pyogenic granulomas of the lacrimal sac. *Eye*, 1992; 6: 97-101
7. Bouzas A. polyps of the lacrimal sac. *Arch Ophthalmol* 1961; 66: 236-40
8. Dresner SC, Codere F, Brownstein S, Jouve P. Lacrimal drainage system inflammatory masses from retained silicone tubing. *Am J ophthalmol* 1984; 98: 609-13
9. Allen K, Berlin AJ. Dacryozystorhinostomy failure: association with nasolacrimal silicone intubation. *Ophthalmic Surg* 1989, 7: 486-489
10. Ardenghy M, Hochberg J, De Sordi G. Granuloma of the lacrimal sac. *W V Med J* 1996; 92: 92-93
11. Bhattacharyya N, Wenokur RK, Goodman ML. Endoscopic excision of a giant pyogenic granuloma of the nasal cavity by nasal packing. *Rhinology* 1997; 35: 44-5
12. Truong L, Font RL. Intravenous pyogenic granuloma of the ocular adnexa. Report of two cases and review of the literature. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 1364-7

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



**XXIX. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen in Essen**

Patient OP, geb. 29.08.1953  
Histologie 10/01

A. E. Schneeberg  
Augenlinik der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
97080 Würzburg

**Onkozytom der Tränendrüse**

**Anamnese:**

Bei einem 47-jährigen Patienten wurde im November 2000 die Diagnose einer bis dahin symptomlosen Schwellung im Bereich der linken Tränendrüse unklarer Genese gestellt. Außer einer arteriellen Hypertonie sowie einer Hypercholesterinämie bestanden keine Allgemeinerkrankungen.

**Klinischer Befund und Verlauf:**

Visus: RA: cc 0.9, LA: cc 1.0

Tensio : RA: 10 mmHg, LA: 11 mmHg

Vordere Augenabschnitte und Fundus: ca. 11 x 17 mm große, subdermal gelegene, verschiebliche, schmerzlose Schwellung im Bereich der linken Tränendrüse, sonst altersentsprechend

Schirmertest: RA: 6 mm, LA: 14 mm

Ultraschalluntersuchung der Orbita: im Bereich der linken Tränendrüse gelegene, mittelreflektive solide Läsion mit echoärmeren Lakunen, ca. 10,7 x 17,6 x 9,1 mm

Axiales CT der Orbita: 1 cm große, weichteildichte Raumforderung, die an die Tränendrüsensregion nach kaudal und lateral anschließt, ohne Verkalkungen, ohne knöcherne Destruktion.

Therapie: Am 10.01.2001 wurde eine transkutane vordere Orbitotomie und Tumorentfernung durchgeführt. Intraoperativ stellt sich ein fleischfarbener bis rötlicher Tumor dar. Der Tumor wird nach allen Seiten freipräpariert und in toto exzidiert.

**Makroskopischer Befund:**

10 x 8 x 6 mm großer, kapselartig begrenzter Knoten mit spärlich anhaftendem Weichgewebe

**Mikroskopischer Befund:**

Es stellt sich ein glatter, von einer Pseudokapsel begrenzter Tumor dar. Die Tumorzellen selbst sind in soliden Strängen angeordnete, onkozytäre Zellen mit breitem, feingranuliertem Zytoplasma und rundovalären, gering großen- und formvariablen Kernen, oft mit Nukleolus. Zwischen den Tumorzellverbänden findet sich ein feines, fibrovaskuläres Stroma. Keine wesentliche mitotische Aktivität.

### **Immunhistochemie:**

Immunhistochemisch zeigt sich eine kräftige Restaktivität für das Panzytokeratin AE1/AE3 bei partieller Koexpression für das Intermediärfilament Vimentin und herdförmig schwacher zytoplasmatischer Positivität für Protein S100. Das fibrovaskuläre Stroma weist für Actin eine kräftige Anfärbung im Bereich kleiner Gefäße auf. Es zeigen sich keine Reaktivitäten für Chromogaphin, Synaptophysin oder NSE. Niedriger Proliferationsindex mit Ki67 deutlich unter 5%.

### **Diagnose:**

Onkozytom der Tränendrüse

### **Kommentar**

Onkozytome sind insgesamt seltene Tumore, die vor allem in Speicheldrüsen vorkommen, aber auch, allerdings seltener, in der anatomisch ähnlich gebauten Tränendrüse und in den akzessorischen Tränendrüsen. In den okulären Adnexen kommen Onkozytome am häufigsten in der Karunkel vor (3,75 – 10% der Karunkeltumore), in der Tränendrüse sind sie äußerst selten. Man nimmt an, dass das Onkozytom (oxyphiles Adenom) vom Epithel der Drüsenausführungsgänge ausgeht. Onkozytome bestehen aus onkozytär transformierten (Schaltstück-) Epithelzellen in solider, trabekulärer oder tubulärer Anordnung. Die Tumorzellen imponieren als „geschwollene Zellen“ (griech. Onko = Volumen) mit feingranulärem oxyphilem Zytoplasma. Über die Hälfte des Zellvolumens ist von Mitochondrien ausgefüllt, deren mt-DNS zu über 70 % aus zirkulären Dimerformen besteht. Aufgrund seines Mitochondrienreichtums erscheint der Tumor makroskopisch braun. Insgesamt ist die onkozytäre Transformation ein unspezifisches Phänomen. Man beobachtet eine Zunahme von Onkozyten und Onkozytomen mit steigendem Lebensalter auch in anderen epithelialen Strukturen in Schilddrüse, Speicheldrüsen, Hypophyse und Niere und vermutet pathogenetisch eine Metaplasie und granuläre Degeneration von Acini und interlobulären Drüsenausführungsgängen. Ein gehäuftes Auftreten von Onkozyten geht nicht zwingend mit der Diagnose eines Onkozytoms einher.

In der Tränendrüse führt das langsame Wachstum der Onkozytome erst sehr spät und sehr selten zu klinischen Symptomen. In der überwiegenden Zahl der Fälle verhalten sich Onkozytome klinisch benigne; in der Literatur sind nur in Einzelfällen Metastasierungen beschrieben. Das Auftreten multipler Onkozytome ist für die Parotis und die Niere beschrieben, an okulären Adnexen aber bisher nur in einem Fall dokumentiert (DOP 1999, A. Brandis: Bilaterales Onkozytom der Karunkel). Aufgrund der Rezidivrate ist eine komplette chirurgische Entfernung die Therapie der Wahl.

### **Literaturverzeichnis:**

**Böck J, Schlagenhauff K (1938):** Über das Vorkommen von Onkozyten in der menschlichen Tränendrüse.

*Z Augenheilk* 94: 244-252

**Biggs SL, Font RL (1977):** Oncocytic Lesions of the Caruncle and Other Ocular Adnexes.

*Arch Ophthalmol* 95: 474-478

**Dechet CB, Bostwick DG, Blute ML et al. (1999):** Renal Oncocytoma: multifocality, bilateralism, metachronous tumor development and coexistent renal cell carcinoma.

*J Urol* 162: 40-42

**Freddo TF, Leibowitz MD (1991):** Oncocytoma of the Caruncle: A Case Report and Ultrastructural Study.

*Cornea* 10(2): 175-182

**Morgan MB, Truitt CA, Romer C et al. (1998) :** Ocular adnexal Oncocytoma : A Case Series and Clinicopathological Review of the Literature.

*Am J Dermatopathol* 20: 487-490

**Pecorella I, Garner A (1997):** Osteosensible oncocytoma of accessory lacrimal glands.

*Histopathology* 30: 164-270

**Riedel K, Stefani FH, Kampik A (1983):** Onkozytome der okulären Adnexe.

*Klin Mb Augenheilk* 182: 544-548

**Shields CL, Shields JA, Arbizo V, Augsburger JJ (1986):** Oncocytoma of the Caruncle.

*Am J Ophthalmol* 102: 315-319



## 29. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen 27. und 28. September 2001 in Essen

Nr. 06

### Maligner peripherer Nervenscheidentumor (MPNST) in Augenlid und Orbita

#### Anamnese / Klinik

44 jährige Patientin mit bekannter Neurofibromatose Recklinghausen Typ 1 (siehe auch Kurzüberblick im Kommentar). Sie weist massenhaft kutane, teils plexiforme Neurofibrome am ganzen Körper auf sowie vereinzelte Café-au-lait Flecken. Seit Jahren langsam progredientes Wachstum eines (histologisch bereits vor 22 Jahren an selber Stelle verifizierten) Neurofibroms im Bereiche des Augenlider / Orbita und Wange rechts mit deutlicher Grössenzunahme in den letzten Wochen und Monaten. In CT und MRI zeigt sich eine tumoröse Ummauerung des rechten Bulbus oculi . Die Irisvorderfläche des linken Auges zeigt multiple gelbliche Knötchen (vereinbar mit sog. Lisch Knötchen).

#### Makroskopische Beschreibung

Der Tumor im Bereiche Unterlid/Wange rechts wird von den Gesichtschirurgen (ORL) exzidiert und wir erhalten ein kugeliges 5.5x5.5x5.5cm grosses Operationspräparat, bedeckt von einer 6x5.5cm grossen Hautspindel. Darin lässt sich ein 4.5x4.5x3.5 cm grosser weich-elastischer, zentral zystischer Knoten mit glasiger weisser, teils angedeutet faseriger Schnittfläche abgrenzen. Dieser zeigt sich allseits von einer zarten kapselartigen Membran umgeben.

#### Mikroskopische Befunde

Histologisch findet sich ein zellreicher spindelzelliger Tumor mit zeldichten, neben lockerer gebauten, myxoid anmutenden Anteilen sowie ausgedehnten, teils "landkartenartigen" Nekrosen und zentraler Nekrohöhle. Nachweis von zahlreichen Mitosen. Die Zell- und Zellkernpolymorphie ist mässig ausgeprägt. Die Zellkerne sind elongiert mit abgerundeten Enden, und teils leicht hyperchromatisch mit meist wenig auffälligen Nukleolen. Immunhistochemisches Markerprofil: Panzytokeratinmarker LU5 +, Vimentin +++, S-100 Protein (+), CD117 (+), GFAP +, Neurofilamente +. Der Proliferationsindex (MIB-1) ist mit ca. 70% der Tumorzellen sehr hoch. Der Tumor reicht abschnittsweise bis sehr nahe an die subkutanen Resektionsflächen heran und wird nur von einer mikroskopisch dünnen fibrösen Pseudokapsel bedeckt. Daneben findet sich ein randständiger, mitotisch nicht aktiver, deutlich zellärmerer Tumoranteil, aufgebaut aus etwas wellenförmig angeordnet, lockeren Verbänden spindeliger Zellen, welche in einer myxoiden Matrix liegen.

#### Diagnose

Somit handelt es sich beim vorliegenden Haut/Subkutangewebeexzizat (Orbita, Wange rechts) um einen malignen peripheren Nervenscheidentumor (MPNST) mit perifokalen Restanteilen eines Neurofibroms.

## Kommentar:

Auf Grund der Tatsache, dass an der Stelle wo jetzt der MPNST auftritt, bereits Jahre zuvor ein Neurofibrom im Rahmen einer Neurofibromatose Recklinghausen histologisch verifiziert wurde und nun noch Neurofibromreste im Randbereich des MPNST nachgewiesen werden können, handelt es sich am ehesten um eine maligne Transformation des Neurofibroms in ein MPNST, einer bekannten Komplikation dieser Erkrankung. Gemäss Literaturangaben entsteht die Hälfte aller MPNST im Rahmen einer Neurofibromatose 1 (1,2,5,6,8). Ein anderer Teil kann nach Bestrahlung oder de novo entstehen (4,5,9).

Die Unsicherheit über die Herkunft der Tumorzellen spiegelt sich in den verschiedenen Bezeichnungen die anstelle des MPNST verwendet worden sind (neurogenes Sarkom, malignes Schwannom, Neurofibrosarkom). Man geht heute davon aus, dass die MPNST Tumorzellen sich von den Schwannschen Zellen ableiten (3,5,8).

Die meisten MPNSTs entstehen im peripheren Nervensystem von Erwachsenen, in den Stämmen und Verzweigungen mittlerer-grösserer Nerven, in unserem Falle wahrscheinlich ua. Äste des N.Trigeminus.

In MPNST werden gelegentlich auch epithelial differenzierte Anteile gefunden (siehe LU5 Positivität in unserem Fall) ebenso wie Melanin Pigment (in unserem Fall nicht beobachtet) und mesenchymale Differenzierungen (siehe Vimentin Positivität in unserem Fall). (5,6)

Differentialdiagnostisch muss aufgrund der Morphologie in erster Linie das sogenannte „zellreiche“ Schwannom ausgeschlossen werden. Dieses zeigt aber im Gegensatz zum MPNST keine derart hohe mitotische Aktivität und zeichnet sich meist durch zumindest fokale Ausbildung von lockeren sog. Antoni B- und dichten sog. Antoni-A Feldern mit Bildung von kugeligen, dichten Zellnestern sog. Verrocay bodies, hyalinisierten Blutgefässwänden und gleichmässiger immunhistochemischer S-100 Reaktivität aus. Zudem werden hier die bei MPNST recht typischen landkartenartigen Nekrosen nicht beobachtet. (5,6)

Meist ist eine vollständige Tumoresektion nicht möglich, mit entsprechender Verminderung der Prognose. Die 5-Jahresüberlebensrate liegt bei ca. 40%, die 10-Jahresüberlebensrate bei ca. 29%

Bei NF1 assoziierten MPNST treten in ca. 35% der Fälle innert 2 Jahren Metastasen auf, vor allem in Lunge, Knochen, Weichteile, Leber und Gehirn (5, 7). Bei unserer Patientin sind noch keine bekannt.

### Kurzer Überblick über die Neurofibromatose von Recklinghausen:

Diese genetisch bedingte Erkrankung tritt einerseits als häufigere periphere Variante, mit bezeichnet als Neurofibromatose 1 und als seltenere zentrale Variante, bezeichnet als Neurofibromatose 2 auf.

Bei der Neurofibromatose 1 wie in unserem vorliegenden Fall handelt es sich um eine autosomal dominante Mutation des Chromosoms 17, mit Ausbildung multiplen Neurofibromen in Haut, Subkutis und spinalen Nervenwurzeln, Café-au-lait Flecken der Haut, pigmentierten Hamartomen der Iris (Lisch Knötchen) und verschiedenen Gliomen in ZNS, Augen und Orbita.

Die Neurofibromatose 2, ausgelöst durch einen autosomal dominant vererbten Defekt am Chromosom 22, zeichnet sich durch multiple Schwannome in ZNS und PNS aus, begleitet von multiplen intrakraniellen Meningeomen und Ependymomen des Rückenmarks.

## Literaturangaben

- 1 Ducatman BS, Scheithauer BW, Piegras DG, Reiman HM, Ilstrup DM. Malignant peripheral nerve sheath tumor. A clinicopathologic study of 120 cases. *Cancer* 1986; 57: 2006-21
- 2 Leslie MD, Cheung KY. Malignant transformation of neurofibromas at multiple sites in a case of neurofibromatosis. *Postgrad Med J* 1987; 63: 131-3
- 3 Woodruff JM, Selig AM, Crowley K, Allen PW. Schwannoma with malignant transformation. A rare, distinctive peripheral nerve tumor. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 882-95
- 4 Jurgens H, Bier V, Harms D, et al.. Malignant peripheral neuroectodermal tumors. A retrospective analysis of 42 patients. *Cancer* 1988; 61: 349-57
- 5 Scheithauer BW, Woodruff JM, Erlandson RA. Tumors of the peripheral nervous system. In *Atlas of tumor pathology*. AFIP 1999;303-411
- 6 Burger PC, Scheithauer BW. Tumors of the central nervous system. In *Atlas of tumor pathology*. AFIP 1994; 339-341
- 7 Ramanathan RC, Thomas JM. Malignant peripheral nerve sheath tumours associated with von recklinghausen's neurofibromatosis. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25(2): 190-3
- 8 Woodruff JM. Pathology of tumors of the peripheral nerve sheath in type 1 neurofibromatosis. *Am J Med Genet* 1999; 89(1): 23-30
- 9 Dini M, et al.. Malignant tumors of the peripheral nerve sheath (MPNST) after irradiation. *Pathologica* 1997; 89 (4): 441-5



**XIX. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmo-Pathologen  
Essen, 27. Und 28. September 2001**

Patient: P.M.; geb.: 11.09.1935  
Histologie-Nr.: H 696/01

Bölöni, R.  
Univ.-Augenklinik  
Hufelandstr. 55  
45122 Essen

**Inflammatorischer Pseudotumor Orbitae**

**Klinische Anamnese:**

- 40-jährige Patientin
  - Diabetes mellitus, Hypercholesterolämie, Leichtgradige Adipositas
  - Operationen: Appendektomie, Cholezystektomie, Uterusexstirpation, Venenstripping bds.
- 1/95 Vorstellung in der Hals-Nasen-Ohrenklinik in Dortmund mit zunehmender Rhinorrhoe links, chronisch rezidivierenden starken Schmerzen in der linken Augenhöhle, zunehmenden mechanischen Augenbewegungsstörungen und zunehmender Protrusio bulbi
- 10/95 Im CT Nachweis einer Weichteilformation unklarer Dignität im Bereich des linken Siebbeinzellsystems und der linken Kieferhöhle  
Daher endonasale Biopsie des linken Siebbeins → *mäßig- bis stärkergradige, chronisch granulierende Sinusitis ethmoidalis*
- 11/95 Siebbeinzellausräumung links von extranasal → *mäßig- bis stärkergradige, chronisch rezidivierende, granulierende und sklerosierende unspezifische Sinusitis ethmoidalis*  
Augenärztliches Konsil unauffällig
- 3/96 Extranasale Siebbein- und Orbitarevision bei erneut aufgetretenen periorbitalen starken Schmerzen → *unveränderter histologischer Befund*
- 11/97 Extranasale Siebbeinoperation, Orbitotomie und Totioperation  
Augenärztliches Konsil unauffällig bis auf den Exophthalmus, MRT unverändert mit tumoröser Formation in der medialen caudalen Orbita
- 8/98 Vorstellung in Münster: Interdisziplinär (Hals-Nasen-Ohren-Klinik und Augenklinik) Orbitaprobeexzision, Eröffnung und Entfernen eines Orbitaabszesses → *unveränderter histologischer Befund*  
Anschließend perkutane Radiatio mit 20 Gy
- 12/98 Erstvorstellung in Essen: **Diagnose Pseudotumor orbitae mit Myositis**  
gutem Ansprechen auf eine Cortisonstoßtherapie
- 4/99 Myositisrezidiv - Ansprechen auf eine Cortisonstoßtherapie, jedoch persistierende Doppelbilder
- 7/99 Myositisrezidiv mäßiges Ansprechen auf Cortison, Entgleisen des Diabetes mellitus, persistierende Schmerzen  
MRT: Raumforderung an medialer Orbitawand mit Einbeziehung der Musculi rectus medialis und inferior, Fortsetzung in das Augenlid bis dorsal an den canalis nervi optici, vaskuläre Leukencephalie
- 10/99 und 11/99 Imurek-Therapie, Abbruch bei stark erhöhten Leberwerten
- 1/00 Schieloperation und Probeexzision bei persistierender Doppelbildwahrnehmung → *unveränderter histologischer Befund*
- 3/00 Versuch einer immunsuppressiven Therapie mit Cell Cept bei erneutem Entzündungsschub mit starken Schmerzen
- 3/00 bis 5/00 Zunehmende Visusminderung von 0,6 auf 0,3p durch zunehmende Ummauerung des Nervus opticus, ausgeprägte Leitungsstörung im VEP, Motilitätseinschränkung fortschreitend, beginnende Gesichtsfeldausfälle, Papillenhyperämie und Venenstauung
- 5/00 Probenentnahme über anteriore, inferiore Orbitotomie in Zusammenarbeit mit der Klinik für Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie → *inflammatorischer Pseudotumor*
- Ende 5/00 Versuch der maximalen Tumorsektion über Bügelschnitt nicht möglich wegen eventueller Optikus-schädigung

**Makroskopischer Befund:**

1. Gewebe aus dem Orbitatrichter, dem Siebbeinzellbereich und oberen Nasenbereich: graubraun  
Durchschnittlicher Durchmesser ca. 1,5-2 cm
2. Orbitainhalt mit Bulbus: grauweiß-derb; maximale Ausdehnung ca. 5,0 cm

**Mikroskopischer Befund:**

1. Fibrös, narbiges Gewebe mit Infiltration durch Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen. Keine Granulome, keine Atypien. Von Narbengewebe durchzogene quer gestreifte Muskulatur.  
→ Chronische, unspezifische Entzündung
2. Entzündliche Infiltrate mit Lymphozyten, teils Plasmazellen und Makrophagen. Stellenweise Lymphfollikel. Zellärmere Areale mit ausgeprägter Fibrosierung und Fibroblastenproliferation; großflächige Nekrosen mit Zelldetritus und granulozytärer Reaktion.  
Perivaskuläre konzentrische Fibrose, stellenweise Wandhyalinose, Intimaprolierationen und vaskulitische Veränderungen.  
In einzelnen Präparaten eingelagerter Nervus opticus (ausgeteilter Schnitt) mit entzündlichen Infiltraten übergreifend auf das Nervengewebe.  
In zusätzlich angefertigten Spezialfärbungen kein Erregernachweis.  
Immunhistochemisch kein Nachweis einer Monoklonalität.  
→ Inflammatorischer Pseudotumor der Orbita im Bereich des retrobulbären Weichteilgewebes mit Ummauerung des Nervus opticus und Übergreifen der entzündlichen Infiltration auf den Nervus opticus.

**Kommentar:**

Der Begriff Pseudotumor orbitae (PTO) beschreibt eine idiopathische Entzündung einzelner oder aller Orbitastrukturen. Bezüglich der Ätiologie gibt es mehrere Hypothesen. Einerseits wird eine immunallergische Ursache angenommen, da häufig ein gemeinsames Auftreten mit einer Riedel-Thyreoiditis, einer mediastinalen und retroperitonealen Fibrose, einer sklerosierenden Cholangitis und einer allergisch-granulomatösen Angiitis (Churg-Strauss) beobachtet wird. Andererseits werden entzündliche Erkrankungen des angrenzenden Nasennebenhöhlensystems mit dem PTO in Zusammenhang gebracht. 7-16% aller primären Orbitatumoren sind Pseudotumoren. Männer und Frauen sind vermutlich gleichermaßen betroffen mit Bevorzugung des frühen bis mittleren Erwachsenenalters. Die Erkrankung ist meist einseitig.

Zur diagnostischen Abklärung gehören unter anderem eine Echographie, CT und MRT, sowie eine Biopsie.

Differentialdiagnostisch auszuschließen sind vor allem granulomatöse Infektionen wie Sarkoidose, Wegener-Granulomatose, Tuberkulose, Syphilis, Mykosen, Parasiten oder rupturierte Dermoidzysten, Fremdkörperreaktionen, sowie ein stumpfes Orbitatrauma. Weiterhin sollten hämatologische Erkrankungen wie die lymphatische Leukämie, Lymphome und das Plasmozytom in Betracht gezogen werden.

Um eine adäquate Therapie einleiten zu können, ist nicht selten eine Probeexzision notwendig.

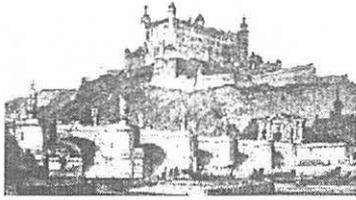
Histologisch werden die Pseudotumore nach Fujii et al. in drei Gruppen eingeteilt:

1. Lymphoider Typ mit zellreichem, reifem lymphatischem Gewebe und häufiger Ausbildung keimzentrumartiger Lymphfollikel. Dieser Typ ist besonders strahlensensibel.
2. Granulomatöser Typ mit lockerem, relativ zellreichem Granulationsgewebe mit proliferierenden Fibroblasten, Kapillaren und einem gemischt entzündlichen Infiltrat aus Plasmazellen, Lymphozyten, Histiocyten und Eosinophilen, sowie epitheloidzelligen Granulomen. Besonders Corticosteroidempfindlich.
3. Sklerosierender Typ mit zellarmem, kollagenfaserigem Bindegewebe; fibrohyaline, narbenartige Faserdegenerationen und dystrophe Verkalkungen, sowie heterotope Ossifikation. Fokale, perikapillär angeordnete lymphoplasmazelluläre Infiltrate hinweisend auf eine inflammatorische Genese. Nur Tumorverkleinerung oder vollständige Entfernung sinnvoll, da kaum Ansprechen auf konservative Therapien.

Eine Therapie sollte so früh wie möglich einsetzen, da der lymphoide und granulomatöse Typ langfristig in den sklerosierenden Typ übergehen können.

**Literatur:**

1. Fujii H., Fujisada H., Kondo T., Takahashi T., Okada S.; Orbital Pseudotumor: Histopathological Classification and Treatment; Ophthalmologica, Basel 190:230-242 (1985)
2. Steinert R., Bullinger G.; Der Pseudotumor orbitae; HNO 37:128-132 (1989)
3. Constantinidis J., Zenk J., Steinhart H., Schmidbauer J., Pahl S., Iro H.; Diagnostik und Therapie von Pseudotumoren; HNO 48:665-670 (2000)
4. Cervellini P., Volpin L., Curri D., Pedrotti M., Benedetti A.; Sclerosing Orbital Pseudotumor; Ophthalmologica, Basel 193:39-44 (1986)
5. Uy Harvey S. et al.; Sclerosing Inflammatory Pseudotumor of the Eye; Arch Ophthalmol.; 119:603-607 (2001)



## XXIX. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen in Essen

G.M., geb. 31.07.1990  
Hist.-Nr.: 399+400/2000

B. Stehberger  
Univ.-Augenklinik  
Josef-Schneider Str. 11  
97080 Würzburg

### Exophthalmus und Optikusatrophie bei orbitalem Meningeom

#### Vorgeschichte, klinischer Befund und Verlauf:

Ein dreijähriges Kind wurde 1993 wegen einer Protrusio des rechten Auges bei leichter Gesichtsymmetrie vorgestellt, die nach einem Bagateltrauma mit Hämatom aufgefallen war. CT- und MRT- Untersuchungen zeigten eine frontobasale Raumforderung mit Ausdehnung entlang von Nerven- und Gefäßbahnen in Orbita und mittlere Nasenmuschel. Bei Verdacht auf ein Olfaktoriusneuroblastom erfolgten eine Probepiopsie/Tumorteilresektion aus der Orbita mit der Diagnose eines endotheliomatösen Meningeoms mit Infiltration der Muskulatur und des Knochens. Im Verlauf zeigten sich ein weiteres Tumorwachstum, das 1994 eine erneute Nachresektion erforderlich machte, und ab 1995 mehrere intrazerebrale, inoperable Meningeome, die mit Chemotherapie und Teilembolisation behandelt wurden. Ab 1998 dann erneute Progression des von intrakraniell wachsenden orbitalen Meningeoms. Bei nicht möglichem neurochirurgischem Zugang wurden 10/2000 eine Teilresektion des Tumors von vorne und die Enucleatio des funktionslosen Auges vorgenommen.

Ophthalmologisch bestanden ab 1995 eine Amaurose des rechten Auges, seit 1996 eine totale Optikusatrophie, keine optikoziliären Shuntgefäße, weiterhin bildeten sich eine Ptosis, ein Bulbustiefstand sowie ein Strabismus divergens aus.

Ophthalmologischer Befund des anderen Auges: hinterer punktförmiger Polstar seit 1998.

Allgemeiner Befund: 1 Café-au-lait-Fleck rechts lumbal seit 1996.

#### Makroskopischer Befund:

Präparat 1: stark deformierter Bulbus (22x25x26mm), N. opticus abgetrennt.

Präparat 2: mehrere, zusammen maximal 16x10x9 mm große große, mäßig derbe, teils hellfarbene, teils bräunliche Gewebstücke mit homogen hellfarbener Schnittfläche.

#### Mikroskopischer Befund:

##### Präparat 1:

Histopathologisch erkennt man im Bereich der Retina eine Degeneration der inneren Körnerschicht mit einem subtotalen Verlust von Ganglienzellen bei weitgehender Intaktheit der äußeren Netzhautschichten. Im retrolaminären Bereich des N. opticus zeigen sich regellos angeordnete Astrozyten und ein Verlust der parallelen Anordnung der „oligodendroglialen Säulen“. Weiterhin zeigt sich eine Erweiterung des supialen Raumes trotz Verdickung der pialen Septen und Astrogliaproliferation. Keine Sklerapenetration des Meningeoms.

### Präparat 2:

Histopathologisch erkennt man Anteile eines mäßig zellreichen Tumors mit überwiegend rundlich-ovalen, wenig pleomorphen Kernen mittlerer Chromatindichte und zahlreichen prominenten Nukleoli. Vereinzelt sieht man „Lochkerne“. Keine Vermehrung von Mitosen. Die Tumorzellen besitzen ein schwach eosinophiles Zytoplasma mit zumeist nicht abgrenzbarer Zytoplasmamembran. Sie ordnen sich vielfach in pseudosynzytialen Gewebsverbänden an. Zwischen den Zellverbänden findet sich zartes fibröses Stroma. Nur vereinzelt kommen Psammkörper sowie konzentrische Formationen vor. Stellenweise sieht man Anschnitte von Nervenfaszikeln sowie eine Durchsetzung des Tumors mit univakuolärem Fettgewebe.

Die Retikulinfasern sind im wesentlichen auf das gefäßführende Bindegewebe beschränkt.

Immunhistochemie: Expression von S100-Antigen nur im Bereich der Nervenfaszikel, kräftige Expression von Vimentin, schwache fleckförmige Expression von epitheliale Membranantigen (EMA). In der Ki-67-Reaktion zeigen <5% der Zellen eine positive nukleäre Immunantwort.

**Diagnose: endotheliomatöses Meningeom; biologische Wertigkeit: benigne (WHO Grad I)**

### Kommentar:

Bei Schädigung des N. opticus durch einen raumfordernden, retrolaminären Prozess in der Orbita handelt es sich pathogenetisch um eine deszendierende Optikusatrophie. Konsekutiv kommt es zum Untergang der Axone und der retinalen Ganglienzellen; die äußeren Netzhautschichten, deren Versorgung unabhängig von den Zentralgefäßen ist, bleiben vom pathologischen Prozeß weitgehend verschont (5). Da der schädigende Prozeß hinter der Papille liegt, zeigt sich hier lediglich eine einfache Atrophie mit leichter Abflachung der Papillenoberfläche. Eine Astrogliaproliferation wäre nur bei einem Prozeß im Papillengewebe selbst zu erwarten (1).

Die häufigsten histologischen Subtypen des Meningeoms sind das endotheliomatöse und das transitionelle Meningeom, die auch bei primär intraorbitalem Vorkommen dominieren.

Andere Varianten wie das fibroblastische oder psammomatöse Meningeom sind seltener. Die überwiegende Mehrzahl der Meningeome ist als benigne (WHO-Grad I) zu klassifizieren. Für das endotheliomatöse Meningeom typisch ist die Anordnung der Tumorzellen in solide Zellschichten sowie ein weitgehendes Fehlen von Psammkörpern oder wirbelartigen Formationen. Wie bei allen Subtypen sind auch hier die sog. „Lochkerne“-durch Zytoplasma-invasion ausgestanzte Kerne diagnostisch wegweisend (4).

Orbitale Meningeome machen ca. 1% aller Meningeome aus (7) und sind häufig für einen einseitigen Exophthalmus verantwortlich (6). Sie gehen am häufigsten vom Kranium aus und reichen erst sekundär in die Orbita. Primär orbitale Meningeome sind dagegen seltener (3). Primär intraorbital befällt der Tumor nicht selten Kinder. Intrakranielle Meningeome dagegen sind in dieser Altersgruppe sehr selten und sollten v.a. bei multiplem Auftreten an eine Neurofibromatose Typ II denken lassen (2).

Im vorliegenden Fall steht der molekulargenetische Nachweis noch aus.

### Literaturauswahl:

1. Anderson DR. Ascending and descending optic atrophy produced experimentally in squirrel monkeys. *Am J Ophthalmol* 1973;76:693-711
2. Evans DG, Birch JM. Paediatric presentation of type II neurofibromatosis. *Archives of Disease in Childhood* 1999 Dec;81(6):496-9
3. Karp LA, Zimmermann LE, Borit A, Spencer W. Primary intraorbital meningiomas. *Arch Ophthalmol* 1974;91:24-28
4. Kleihues P, Cavenee WK. Pathology and genetics of tumours of the nervous system. International Agency for Research on Cancer. 1998, Lyon
5. Leuenberger P. Modifications ultrastructurales de la rétine consécutives à une atrophie par compression du nerf optique. *Ophthalmologica* 1970;161:157-165
6. Lieb WE, Rochels R, Wallenfang T, Ahl G. Ophthalmologische Symptomatik bei Meningeomen in der Orbita und in der vorderen und mittleren Schädelgrube. *Ophthalmologie* 1994;91: 41-45
7. Wilson WB. Meningiomas of the anterior visual system. *Surv Ophthalmol* 1981;26:109-127

**XXIX. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen  
Essen, 27./28.9.2001**

Dr. Gesa-Astrid Hahn

Universitäts-Augenklinik  
Schleichstr.12  
D-72076 Tübingen

### **Neuromyelitis optica**

**Klinik:** In der Anamnese eines 11 jährigen Jungen bestand seit 1998 eine längere Periode mit Übelkeit, Erbrechen und Gewichtsabnahme. Eine kernspintomographische Untersuchung 3/98 ergab einen unauffälligen Befund. Seit Ende 1998 entwickelte sich eine rasche Progredienz der Beschwerden mit Ausbildung einer Quadriparese im Januar 1999. Kernspintomographisch wurde eine intramedulläre Raumforderung im Bereich C2-C4 nachgewiesen. Am 08.01.99 erfolgte die Entfernung dieses Prozesses jedoch ohne Radikalität. Initial wurde ein pilozytisches Astrozytom Grad I diagnostiziert. Der postoperative Verlauf war unkompliziert mit weitgehender Rückbildung der neurologischen Symptomatik.

Im Januar 2000 entwickelte sich eine Visusreduktion auf 0.08 am rechten Auge ohne begleitende neurologische Symptome. Im Liquor fand sich weder eine Pleozytose noch konnten eine intrathekale Immunglobulinsynthese oder oligoklonale Banden nachgewiesen werden.

Primär wurde eine Steroidtherapie, welche später durch Azathioprin ergänzt wurde, durchgeführt, ohne dass eine Visusbesserung erreicht werden konnte. Die zuletzt im Juli 2000 durchgeführte kernspintomographische Untersuchung ergab keine Parenchymläsionen und keine Demyelinisierungsherde. Im Vergleich zu den Voruntersuchungen fand sich eine unveränderte Konfiguration der Myelonveränderung zervikal mit segmentaler Erweiterung des Zentralkanals im Sinne einer Hydromyelia.

**Mikroskopisch:** In den HE-Färbungen des Exzidats fand sich eine reaktive Astrozytose durchsetzt von entzündlichen Infiltraten. Immunhistochemisch ließ sich eine vaskuläre Akzentuierung der lymphozytären Infiltrate nachweisen. Als Hinweis auf unspezifische reaktive Veränderungen ließen sich mittels PGM 1 Makrophagen diffus im Gewebe darstellen. Mit der Luxol fast blue Färbung gelang kein Nachweis regelhafter Markscheiden. Markscheidenhaltige Makrophagen konnten ebenso nicht dargestellt werden - entsprechend einer fast vollständigen Zerstörung des Gewebes, welche auch die Axone einschloss. **Diagnose: Neuromyelitis optica - Devic Myelitis**

**Zusammenfassung:** Allbutt beschrieb erstmals 1870 das assoziierte Auftreten einer Sehverschlechterung (Neuritis nervi optici) und einer Erkrankung des Spinalmarks (Myelitis). 1894 arbeitete Devic 16 bereits beschriebene Fälle mit Neuromyelitis optica (NMO) auf, was zum Eponym Devic Myelitis führte. Es herrscht Uneinigkeit, ob die Devic Myelitis eine Unterform der Multiplen Sklerose (MS) oder ein eigenständiges Krankheitsbild ist. Baudoin et al. (1998) beschreiben auf dem Boden pathologischer Untersuchungen die Devic Myelitis als eine sich von einer MS unterscheidende nosologischen Einheit.

Die Definition der Devic Myelitis schließt eine ein- oder beidseitige Neuritis nervi optici und eine transverse Myelitis ein. Andere Läsionslokalisationen bestehen - anders als bei einer MS - in der Regel nicht. Auch Liquor- und kernspintomographische Befunde unterscheiden die NMO von einer MS: Neutrophile Pleozytose oder mehr als 50 Zellen/mm<sup>3</sup> Liquor wird häufig bei der NMO, jedoch selten bei einer MS gefunden (25). Der Nachweis oligoklonaler Banden im Liquor, die sich in 90% der Fälle mit MS nachweisen lassen, ist für eine NMO ungewöhnlich (15, 19, 20). In kernspintomographischen Untersuchungen werden bei einer NMO initial zumeist normale bzw. unspezifische Befunde dokumentiert (11, 15, 19, 10). Bisweilen können Läsionen in der weißen Substanz nachgewiesen werden ohne jedoch den radiologischen Kriterien einer MS zu entsprechen. Bei einer MS finden sich nur in 1% der Fälle normale Untersuchungsergebnisse. Ausgedehnte Läsionen im Spinalmark finden sich bei der NMO, während sich Spinalmarksläsionen beim Vorliegen einer MS selten über mehr als ein Vertebralsegment erstrecken (15, 19, 23, 24, 13). Die aufgeführten Liquor- und kernspintomographischen Befunde untermauern die Diagnose. Fehlen sie, ist die Diagnose einer NMO jedoch nicht ausgeschlossen.

Seit der Erstbeschreibung der Neuromyelitis optica wurde die Ätiologie ausgiebig diskutiert. In den seltensten Fällen konnte eine Ursache gefunden werden. Ursächlich wird eine durch eine virale Erkrankung getriggerte autoimmune Demyelinisierung angenommen (5, 12, 21, 17, 7, 3, 9). Eine Devic-Myelitis wird selten auch in

Zusammenhang mit anderen immunologischen Krankheitsbildern z. B. eines Lupus erythematoses beschrieben (16, 6, 18).

Es werden eine monophasische und eine rekurrende Verlaufsform unterschieden. Das Intervall, innerhalb dessen eine Neuritis nervi optici (NNO) oder eine Myelitis auftreten, hilft eine Aussage darüber zu treffen, in welcher Verlaufsform sich die Krankheit entwickeln wird. Bilaterales Auftreten der NNO und Auftreten einer Myelitis innerhalb eines Monats lässt in der Regel einen monophasischen Verlauf vermuten. In den meisten Fällen mit Wiederauftreten der Erkrankung lag primär eine isolierte NNO oder Myelitis vor, die nach einem mehr als 3 Monate betragenden Intervall von einem zweiten Schub gefolgt war. Weitere Charakteristika, die mit dieser Verlaufsform einhergehen sind weibliches Geschlecht, höheres Alter bei Erstmanifestation und autoimmune Disposition. Die Aussagen hinsichtlich der Prognose sind uneinheitlich. Sebastian De La Cruz und Lopez-Dolado (1999) sprechen von einer üblicherweise schlechten Prognose. Bencherif et al. (2000) betonen, dass im Kindesalter ein anderer klinischer Verlauf anzunehmen ist. Es wird eine verhältnismäßig gute Prognose sowohl hinsichtlich des neurologischen Verlaufs als auch der visuellen Entwicklung sowohl in Bezug auf die langfristige Rezidivwahrscheinlichkeit als auch das Auftreten von Dauerschäden beschrieben (12). Wingerchuck et al. (1999) bewerten die Prognose in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf: In der retrospektiv ausgewerteten Gruppe von 71 Patienten unterschieden sie Verläufe mit einmaligem von solchen mit zum Teil in Clustern auftretenden Rezidiven. Die rezidivgefährdeten Patienten zeigten typischerweise ein langes Intervall zwischen der Manifestation einer Neuritis nervi optici bzw. einer (zervikalen) Myelitis. Der klinische Verlauf bei dieser Gruppe ist mit einer entsprechend schlechten Prognose behaftet. Der größte Teil dieser Patienten erlitt einen kompletten Sehverlust (zumindest eines Auges) und eine Mobilitätseinschränkung. In einem Drittel der Fälle ist ein Versagen der Atmung die Todesursache. Auch diese Exazerbation ist im Verlauf einer Multiplen Sklerose eher untypisch.

Es finden sich keine standardisierten Therapieregime für die Erkrankung. Mandler et al. 1998 verweisen auf eine Reduktion der Rückfallrate nach Verabreichen einer Kombinationstherapie aus Prednison und Azathioprin. Eine betroffene schwangere Patientin wurde erfolgreich mittels Lymphocytaplasmapherese therapiert. (1).

- 1 Aguilera AJ, Carlow TJ, Smith KJ, Simon TL. Lymphocytaplasmapherese in Devic's Syndrome. *Transfusion* 1985;25:54-6
- 2 Allbutt TC. On the ophthalmoscopic signs of spinal disease. *Lancet* 1870;1:76-8
- 3 Ahsan HA, Rafiqueuddin AK, Chowdhury MA, Azhar MA, Kabir F. Neuromyelitis optica following chicken Pox. *Trop Doct* 1994;24:75-6
- 4 Baudoïn D, Gambarelli D, Gayraud D, Bensa P, Nicoli F, Sudan N, Gastaut JL, Viallet F. Devic's neuromyelitis optica: a clinicopathological review of the literature in connection with a case showing fatal dysautonomia. *Clin Neuropathol* 1998;17:175-83
- 5 Bencherif MZ, Karib H, Tachfouti S, Guedira K, Mohcine Z. Devic's neuromyelitis optica. A childhood case and review of the literature. *J Fr Ophthalmol* 2000 ;23:488-90
- 6 Bonnet F, Mercie P, Morlat P, Hocke C, Vergnes C, Ellie E, Viallard JF, Faure J, Pellegrin JL, Beylot J, Leng B. Devic's neuromyelitis optica during pregnancy in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1999;8:244-7
- 7 Chusid MJ, Williamson SJ, Murphy JV, Ramey LS. Neuromyelitis optica following varicella infection. *J. Pediatr* 1979;95:737-8
- 8 Devic E. Myélite subaiguë compliquée de neurite optique. *Bull Med* 1894;8:1033-4
- 9 Dubreuil F, Cabre P, Smadja D, Quist D, Arfi S. Acute disseminated encephalomyelitis preceding cutaneous lupus. *Rev Med Interne* 1998;19:128-30
- 10 Fazekas F, Offenbacher H, Strasser-Fuchs S. MRI of neuromyelitis optica: evidence for a distinct entity. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;59:1140-2
- 11 Gil Neciga E, Salinas E, Arenas C. Devic's optic neuromyelitis. Follow up of the evolution of the medullary lesions using magnetic resonance. *Rev Neurol* 1997;25:241-4
- 12 Jeffery AR, Buncic JR. Pediatric Devic's neuromyelitis optica. *J. Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1996;33:223-9
- 13 Kidd D, Thorpe JW, Thompson AJ, Kendall BE, Moseley IF, MacManus DG, McDonald WI, Miller DH. Spinal cord MRI using multi-array coils and fast spin echo II. Findings in multiple sclerosis. *Neurology* 1993;43:2632-7
- 14 Mandler RN, Ahmed W, Denocoff JE. Devic's myelitis optica: a prospective study of seven Patients with prednisone and azathioprine. *Neurology* 1998;51:1219-20
- 15 Mandler RN, Davis LE, Jeffery DR, Kornfeld MK. Devic's neuromyelitis optica: a clinicopathological study of 8 patients. *Ann Neurol* 1993;34:162-8
- 16 Margaux J, Hayem G, Meyer O, Kahn MF. Systemic lupus erythematosus with optical neuromyelitis (Devic's Syndrome). A case with 35-year follow-up. *Rev Rhum Engl Ed* 1999;66:102-5
- 17 Merle H, Smadja D, Cordoba A. Optic neuromyelitis and bilateral acute retinal necrosis due to varicella zoster in a Patient with AIDS. *J Fr Ophthalmol* 1998;21:381-6
- 18 Mochizuki A, Hayashi A, Hisahara S, Shoji S. Steroid responsive Devic's variant in Sjogrens Syndrome. *Neurology* 2000;54:11391-2
- 19 O'Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ, Howard RS, Kingsley DP, Thompson EJ, McDonald WI, Miller DH. Clinical CSF and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:382-7
- 20 Paty DW, Oger JF, Kastrukoff LF. MRI in the Diagnosis of multiple sclerosis: prospective comparison of clinical evaluation, EP's, oligoclonal banding and CT. *Neurology* 1988;38:180-85
- 21 Perez Garcia C, Maravi Petri E, Goni Iturralde R, Garcia Iturralde R, Garcia Bragado F, Tellez Urech E, Iragui Madoz M, Rivero Puente A. Devic's Syndrome complicating a Mycoplasma Pneumoniae infection. *Rev Clin Esp* 1987;181:29-31
- 22 Sebastian de la Cruz F, Lopez-Dolado E. Devic's optic neuromyelitis: analysis of 7 cases. *Rev Neurol* 1999;28:476-82
- 23 Tashiro K, Ito K, Maruo Y, Homma S, Yamada T, Fujiki N, Moriwaka F. MR imaging of spinal cord in Devic disease. *J Comput Assist Tomogr* 1987;11:516-7
- 24 Thielen KR, Miller GM. Multiple Sclerosis of the spinal cord: magnetic resonance appearance. *J Comput Assist Tomogr* 1996;20:434-8
- 25 Tourtelotte WW, Staugaitis SM, Walsh MJ, Shapshak P, Baumhoffer RW, Potvin AR, Syndulko K. The basis of intra-blood-brain-barrier IgG-Synthesis. *Ann Neurol* 1985;17:21-27
- 26 Wingerchuck DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinschenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's Syndrome). *Neurology* 1999;53:1107-14

**XXIX. Jahrestagung der deutschsprachigen  
Ophthalmopathologen (DOP 2001)  
Essen am 27./28. September**

Patient W.M., geb. am 20.9.38  
Histologie-Nr. 504-2000

Dr. F. Staubach, Univ-Augenklinik  
Killianstraße 5, 79106 Freiburg

## **Melanom oder maligner peripherer Nervenscheidentumor?**

### **Vorgeschichte**

Die Krankengeschichte des heute 63-jährigen Patienten beginnt vor 5 Jahren (Monat [Mo] „0“ in der folgenden Chronologie):

- |          |  |
|----------|--|
| Mo 0     | In einer auswärtigen Hautklinik wird ein unpigmentierter subkutaner Knoten von der rechten Schläfe entfernt und histologisch als Malignes Melanom (MM) klassifiziert.  |
| Mo 0-24  | „Ruhe“   |
| Mo 24-42 | Wiederholt Resektionen lokaler Rezidive - weiterhin Einschätzung als MM.   |
| Mo 42-48 | Im Dez. 99 fallen Augenmuskelparesen rechts auf. Ursächlich erscheint eine im MR nachgewiesene Raumforderung im Sinus cavernosus rechts. Behandlung mittels stereotaktischer Radiochirurgie. Verkleinerung des Tumors. 1/2 Jahr später Zunahme der Paresen und Auftreten von Gesichtstaubheit sowie Kauschwäche rechts durch Ausbreitung des Tumors entlang V1 und V2. |
| Mo 48    | In unserer Klinik Nachweis und Teilentfernung einer <b>orbitalen Raumforderung</b> rechts.   |
| Mo 53    | Entfernung eines Tumors der Bauchwand; angesichts übereinstimmenden histologischen Aussehens mit den zuvor entfernten Tumoren Einstufung als Metastase. Erneutes Lokalrezidiv an der Schläfe.  |
| Mo 59    | Rezidiv in der rechten Orbita mit Arrosion des Orbitadaches und Ausdehnung in den Sinus frontalis. Keratopathie, Sekundärglaukom, Erblindung des rechten Auges. Daher Enukleation, Verfolgung des Tumors bis in den Sinus frontalis und Resektion.   |

Das erste Präparat, das in unserem Labor untersucht wurde, ist der teilweise entfernte Orbitatumor (Monat 48); es liegt Ihnen vor.

### **Befund**

*Makroskopisch:* Orbitagewebe. 2 knotige, kompakte, unpigmentierte Tumorstücke, 14x12x10 und 8x5x5 mm.

*Lichtmikroskopisch:* Man erkennt knotige Formationen eines soliden Tumors, der aus teils gänsemarschartig angeordneten, teils epitheloiden Zellen mit mittelgroßen Kernen und deutlichen Nukleoli aufgebaut ist. Typische und atypische Kernteilungsfiguren sind reichlich vorhanden. Es kommen auch Nekrosen vor. Am Rand ist der Tumor teilweise von einer Kapsel umgeben, die jedoch von Tumorzapfen durchsetzt ist. Melaninpigment ist nicht vorhanden. Die Versilberung nach Gomori ist positiv für Retikulinfasern. Immunhistochemisch reagiert der größte Teil der Tumorzellen positiv für S100, jedoch negativ für HMB45 und MelanA.

### **Diskussion**

Die Befunde sprechen nicht eindeutig für ein MM, wie die ursprüngliche Diagnose des Ersttumors und der bisherigen Lokalrezidive lautete. Denkbar ist auch ein Maligner peripherer Nervenscheidentumor (MPNST). MM und MPNST sind beide Abkömmlinge der Neuralleiste und damit - insbesondere bei geringer Differenzierung - zuweilen schwer zu unterscheiden. Folgende differentialdiagnostische Kriterien wurden herangezogen:

	MM	MPNST
<b>Häufigkeit:</b> MM sind deutlich häufiger als MPNST. 50% der MPNST kommen bei Patienten mit Neurofibromatose 1 vor, woran unser Patienten aber nicht litt. Epitheloide MPNST sind allerdings nicht mit NF assoziiert.	+	
<b>Sitz des Primärtumors:</b> MPNST kommen typischerweise an großen, tiefen Nerven in Gesäß- und Oberschenkelgegend vor, weniger im Hals-Kopfbereich. MM hingegen kommen oft dort vor, insbesondere das <i>desmoplastische</i> MM findet sich zu 90% im Gesicht.	++	
<b>Lokale Ausbreitung:</b> Lokalrezidive sind für beide Tumoren typisch. Es fällt auf, daß sich der Tumor an das Ausbreitungsgebiet des Trigeminus gehalten hat. Dies spricht zunächst für MPNST. Desmoplastische MM allerdings können auch neurotrop sein <sup>4</sup> .	+	++
<b>Metastasen:</b> Es ließ sich bei unserem Patienten bislang <i>kein Lymphknotenbefall</i> nachweisen. Dies spricht für MPNST, denn MPNST zeigen typischerweise keine lymphogene Metastasierung <sup>2</sup> , und gegen MM, da dieser Tumor <del>jet</del> typischerweise erst Lymphmetastasen und dann Fernmetastasen zeigt. Aus der Literatur geht allerdings nicht hervor, ob dies auch für desmoplastische MM zutrifft. Das Auftreten einer Bauchwandmetastase ist prinzipiell mit beiden Tumoren vereinbar.		+
<b>Junktionale Aktivität:</b> <i>Fehlen junktionaler Aktivität</i> spricht gegen MM <sup>3</sup> , wenn man den Ersttumor beurteilt. Dieser liegt uns aber leider nicht vor. Für Lokalrezidive und Metastasen ist das Fehlen junktionaler Aktivität ohne Aussagekraft.	?	(+)
<b>Pigment:</b> Die <i>Abwesenheit von Pigment</i> spricht eher gegen MM, wenn auch amelanotische Melanome nicht allzu selten sind <sup>3</sup> . Desmoplastische MM sind sogar meist unpigmentiert. Umgekehrt schliesse Pigment ein MPNST nicht aus, denn es gibt auch melanotische MPNST.		+
<b>Versilberung nach Gomori:</b> Der Nachweis von Retikulinfasern ist typisch für neurales Gewebe (z.B. ein MPNST), allerdings bilden auch MM Retikulin. Der differentialdiagnostische Wert der Gomori-Färbung ist hier also gering.	+	+
<b>HMB45 und MelanA:</b> Negativität spricht üblicherweise gegen MM <sup>3</sup> und für MPNST. Desmoplastische MM sind allerdings oft HMB45-neg, oder es können in einem Tumor negative und positive Bereiche vorkommen. Über das Färbeverhalten mit MelanA ist nicht viel bekannt. Eines der Präparate war positiv. Dies spräche wieder eher für ein desmoplastisches MM.	+	+
<b>S100:</b> Positivität spricht sowohl für MM als auch MPNST. Eine Anfärbung von nahezu 100% der Zellen, wie in unserem Fall, spricht allerdings für MM: Für MPNST dagegen wäre eine nur fokale Anfärbung typisch <sup>1</sup> . Eine Ausnahme bildet jedoch das <i>epitheloide</i> MPNST (und das vorliegende Präparat zeigt epithelo-ide Zellmorphologie): sie können diffus S100-positiv sein <sup>1</sup> .	+	(+)
<b>Elektronenmikroskopie:</b> Typisch für MPNST wären lange, verzweigte Zellfortsätze, die laminae Basalmembranen ablegen; typisch für MM wären Melanosomen oder Glykogen. Nichts von alledem konnten wir elektronenmikroskopisch nachweisen. Der diagnostische Wert der Elektronenmikroskopie bei MPNST wird angesichts des meist niedrigen Differenzierungsgrades dieser Tumoren in der Literatur als gering eingestuft <sup>2</sup> .	-	-

Wir können nicht sicher sagen, ob es sich um ein epitheloides neurotropes desmoplastisches MM oder einen epitheloiden MPNST handelt. Wir tendieren jedoch, v.a. wegen des Primärtumorsitzes im Gesicht, zum Melanom.

**Literatur**

- 1) F.M. Enzinger & S.W. Weiss: „Soft Tissue Tumors“ (S. 889-913), 3<sup>rd</sup> edition, Mosby 1995, St. Louis.
- 2) J.M. Woodruff et al.: „Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST)“ (s. 172-4) aus WHO Classification: Tumours of the Nervous System, ed. P. Kleinhues & W.K. Cavence, IARC Press, Lyon, 2000
- 3) Lever & Schaumburg-Lever: „Histopathology of the Skin“ 7<sup>th</sup> ed, chapter 33, Lippincott, 1990
- 4) S. Jain & P.W. Allen: „Desmoplastic Malignant Melanoma and its variants“ Am J Surg Path 13(5): 358-73, 1989

# XXIX. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)

27. und 28. September 2001 in Essen

## Orbitametastase eines lobulär invasiven Mammakarzinoms

Dr.med.Inez Frisch



Universitäts-Augenklinik  
Im Neuenheimer Feld 400

D-69120 Heidelberg

Histo.Nr. 24191, Anlage: 1 HE-Schnitt

### Vorgeschichte

Im Oktober 2000 stellte sich eine 51 jährige Patientin in unserer Klinik vor, die vier Monate zuvor während des Schminkens eine derbe, schmerzlose Schwellung im Bereich der rechten Orbita durch das Oberlid palpiert hatte. Die Schwellung habe im Verlauf langsam an Größe zugenommen. Eine Visusminderung, Motilitätseinschränkung oder die Wahrnehmung von Doppelbildern wurden von der Patientin nicht beschrieben. Lediglich ein leichtes Druckgefühl im Bereich der Schwellung sei zu verzeichnen. In der Vorgeschichte bestand im Mai 1999 ein Ileus nach vorangegangenen Durchfällen, abdominellen Krämpfen und Gewichtsabnahme. Die daraufhin durchgeführte Darmresektion mit anschließender histologischer Untersuchung ergab die Diagnose einer intramural gelegenen Metastase eines Östrogenrezeptor-positiven Mamma-Karzinoms. Die weiterführende Diagnostik mit anschließender Segmentresektion der linken Brust ergab die histologische Diagnose eines lobulär-invasiven Karzinoms (T2,N1,M1). Anschließend erfolgte eine Tamoxifen-Therapie, sowie eine Chemotherapie kombiniert mit einer intermittierenden Strahlenbehandlung. Diese war im November 1999 abgeschlossen.

Der Visus betrug bds. 1,0. Tensio, vordere Augenabschnitte und Fundus waren bds. unauffällig. Insbesondere bestanden weder eine Ptosis noch ein Exophthalmus. Unterhalb der nasalen oberen Orbitakante des rechten Auges war zwischen Bulbus und Orbitadach ein etwa kirschkernegroßer, nicht verschieblicher, derber, rundlicher, palpatorisch gut abgrenzbarer Tumor tastbar. In der hochauflösenden Ultraschallmikroskopie, fand sich eine 3.4mm x 2.2 mm messende Struktur mit echoarmen Innenreflex. Die kraniale Magnetresonanztomographie zeigte nach Kontrastmittelgabe ein Enhancement des medialen Oberlides mit Verdickung desselben, sowie eine Vergrößerung der Tränendrüse, welche klinisch unauffällig war. Der palpatorisch gut abgrenzbare Tumor war im MRT nicht darstellbar. Radiologisch wurde die Verdachtsdiagnose einer entzündlichen Veränderung des Oberlides und der Tränendrüse des rechten Auges, DD Tumorinfiltration gestellt. Wir entschlossen uns zu einer transkutanen Biopsie durch das Septum orbitale. Intraoperativ fand sich ein infiltrierend wachsender weißlich derber Tumor, der sich bis zum M. levator palpebrae fortsetzte und fest mit dem knöchernen oberen Orbitadach verwachsen war. Der Tumor ließ sich bis zum inneren Lidbändchen verfolgen. Die ursprünglich geplante Entfernung des Tumors in toto war nicht möglich.

### Histologischer Befund

Zur histologischen Untersuchung gelangten drei Präparate der Ausmaße 0,5x0,5mm, 1,2x1,2mm, sowie 7,0x5,0x2,5mm. Die Präparate wurden zusammen eingebettet und nach HE und PAS gefärbt. Im Schnitt findet sich gefäßführendes kollagenes Bindegewebe ohne natürliche Oberflächendeckung. Es handelt sich um orbitales Fettgewebe sowie Anschnitte von quergestreifter Muskulatur. Auffallend sind Anteile eines malignen epithelialen Tumors, bestehend aus überwiegend soliden und z.T. kettenartig (Indian file pattern) gruppierten mittelgroßen Zellen mit hyperchromatischen Zellkernen, die abschnittsweise siegelringzellartig differenziert sind und die quergestreifte Muskulatur infiltrieren.

Es handelt sich somit um Anteile eines solide gebauten und teils siegelringzellartig differenzierten Karzinoms, am ehesten passend zu Metastasen des klinisch bekannten lobulär invasiven Mammakarzinoms. Immunhistochemisch zeigten die Tumorzellen eine positive Reaktion auf Östrogen- und Progesteron-Antikörper. Reaktionen mit mono- und polyklonalen HER/2-neu-Antikörpern verliefen negativ. Hierbei handelt es sich um die semiquantitativ immunhistochemische Bestimmung der Expression eines speziellen Onkogens im Brustgewebe. Histologisch liegen also metastatische Absiedelungen eines Hormonrezeptor-positiven und HER/2-neu-negativen lobulär invasiven Mammakarzinoms des rechtsseitigen Orbitadaches vor. Die Histologie des Orbitagewebes entspricht dem histologischen Befund des Mammagewebes und des Darmes.

## Kommentar

Orbitale Metastasen werden in der Literatur als selten angesehen. Nach Char et al. zeigen lediglich 6% (36 von 612) der orbitalen Biopsien bei Patienten mit Verdacht auf ein Neoplasma einen Tumor metastatischen Ursprungs.<sup>1</sup> Metastasen müssen dennoch als Differentialdiagnose bei Patienten mit Orbitaaffektion herangezogen werden. In einer Studie mit 35 Patienten mit orbitalen Metastasen bestand bei 18 Patienten ein Mammakarzinom als Primärtumor.<sup>2</sup> Die am häufigsten beschriebenen Symptome orbitaler Metastasen sind Diplopie und Exophthalmus, gefolgt von Schmerzen, Blepharoptosis, konjunktivaler Injektion, Lidödem, Epiphora und Visusminderung.<sup>3</sup> Eine lediglich tastbare Resistenz ohne weitere Symptome wie bei der vorgestellten Patientin ist eine verhältnismäßig untypische Erstmanifestation einer Metastase. Bei unklaren Orbitaprozessen und Verdacht auf Neoplasma muß eine Biopsie erfolgen, da die histopathologische Untersuchung von orbitalem Gewebe der einzige Weg ist, die definitive Diagnose zu stellen. Diagnostisch hilfreich sind zusätzlich Ultraschall, MRT und CT.<sup>4</sup> Die Angaben bezüglich der Inzidenz von Orbitametastasen sind schwankend, zumal die Diagnose einer orbitalen Metastase in 26-50% der Fälle unerwartet ist.<sup>5</sup> Autopsiestudien von Patienten mit bekanntem Brustkrebs ergaben eine Inzidenz bezüglich einer Augenbeteiligung von 8-34%<sup>6,7</sup>, wobei die Inzidenz einer bilateralen Beteiligung bei 8-30% liegt.<sup>8,9</sup> Entsprechend den Veröffentlichungen der American Cancer Society (1988) waren in den USA etwa 11000 Frauen im Jahr 1988 von okulären Metastasen bei Mammacarcinom betroffen.<sup>10</sup> Hierbei handelte es sich überwiegend um Aderhautmetastasen. Das Verhältnis choroidaler zu orbitalen Metastasen wird mit 8:1 angegeben.<sup>11</sup> Allgemein sind metastasierende Adenokarzinome die häufigsten malignen Tumoren, die intraokular bzw. in die Orbita metastasieren. Häufigster Primärtumor hierbei ist das Mammakarzinom gefolgt von Lungen- und kolorektalen Karzinomen.<sup>12</sup>

Mammakarzinome werden nach Ackermann unterteilt in duktale, lobuläre, gemischte, unbestimmbare und andere sehr seltene Formen.<sup>13</sup> Toller faßte mehrere Studien und Fallbeschreibungen mit insgesamt 180 Patienten mit Orbitametastasen eines Mammakarzinoms zusammen. Von diesen Patienten wurde bei lediglich 54 entweder der orbitale oder der Mammabefund histologisch subtypisiert. Von 54 Patienten hatten neun ein invasiv duktales, fünf ein invasiv lobuläres, fünf ein szirrhöses und 35 ein anaplastisches Mammakarzinom.<sup>4</sup> Das hier vorliegende lobulär invasive Siegelringkarzinom ist entsprechend als selten anzusehen.<sup>14</sup> Die histologische Präsentation des Tumors in der Orbita entspricht dem Primärtumor und der bereits bekannten Darm-Metastase.

Allgemein gilt die Prognose bei orbitalen oder choroidalen Metastasen als schlecht. Die mittlere Überlebenszeit nach Diagnosestellung bezüglich der okulären Metastase beträgt nach Freedman et al. 21-26 Monate. In Einzelfällen beträgt der Nachbeobachtungszeitraum sogar 10 Jahre.<sup>12</sup> Nach Char et al. liegt die mittlere Überlebenszeit bei orbitalen Metastasen allgemein bei 1,3 Jahren, 27% der Patienten haben eine Überlebenszeit von zwei Jahren, unabhängig davon, ob ein Primärtumor gefunden wurde oder nicht.<sup>1</sup> Nach Ratanatharathorn et al. beträgt die mittlere Überlebenszeit nur zwei Monate (0 bis 29 Monate) bei einem Kollektiv von elf Patienten. Hierbei überleben Patienten mit choroidalen Metastase in der Regel länger als Patienten mit orbitalen Metastasen.<sup>11</sup> Im Gegensatz hierzu beschreiben Font et al. eine längere Überlebenszeit bei orbitalen Metastasen.<sup>3</sup>

Die Therapie orbitaler Mammakarzinom-Metastasen ist schwierig. Bei einem lobulär invasiven Mammakarzinom und seinen Metastasen gibt es im Prinzip folgende Therapiemöglichkeiten: Eine operative Entfernung des Tumors, eine Chemotherapie, sowie die Bestrahlung.

Bei der Patientin wurden im Rahmen des Staging keine weiteren Metastasen gefunden. Daher kam eine Radiatio der Orbita in Frage. Die Patientin entschied sich in dieser speziellen Situation letztlich für die erneute Chemotherapie.

## Literatur

<sup>1</sup> Char DH, Miller T, Kroll S. Orbital metastases: diagnosis and course. *Br J Ophthalmol* 1997; 81:386-90

<sup>2</sup> Shields CL, Shields JA, Peggs M. Metastatic tumors to the orbit. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 1988;4:73-80

<sup>3</sup> Font RL, Ferry AP. Carcinoma metastatic to the eye and orbit III. A clinicopathologic study of 28 cases metastatic to the orbit. *Cancer* 1976;38:1326-1335

<sup>4</sup> Toller KK, Gigantelli JW, Spalding MJ. Bilateral Orbital metastasis from Breast Carcinoma. A case of false pseudotumor. *Ophthalmology* 1998;105:1887-1901

<sup>5</sup> Tjil J, Koorneef L, Eijpe A, et al. Metastatic tumors to the orbit - management and prognosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1992;230:527-30

<sup>6</sup> Bloch R, Gartner S. The incidence of ocular metastatic carcinoma. *Arch Ophthalmol* 1971;85:673-675

<sup>7</sup> Nelson C, Hertzberg B, Klintworth G. A histopathologic study of 716 unselected eyes in patients with cancer at time of death. *Am J Ophthalmol* 1983;95:788-93

<sup>8</sup> Merrill C, Kaufman D, Dimitrov N. Breast Cancer metastatic to the eye is a common entity. *Cancer* 1991;68:623-27

<sup>9</sup> Mombaerts I, Goldschmeding R, Schlingemann RO, Koorneef L. What is orbital pseudotumor? *Surv Ophthalmol* 1996;41:66-78

<sup>10</sup> American Cancer Society Cancer facts and figures: 1988. New York: American Cancer Society, 1988:6-10

<sup>11</sup> Ratanatharathorn V, Powers WE, Grimm J, et al. Eye metastasis from carcinoma of the breast diagnosis radiation treatment and results. *Cancer treat Rev* 1991;18:261-76

<sup>12</sup> Freedman MI, Folk JC. Metastatic tumors to the eye and orbit. *Arch Ophthalmol*. 1987;105:1215-19

<sup>13</sup> Rosai J, Ackerman's Surgical Pathology, 8<sup>th</sup> ed. St. Louis: Mosby, 1996; v.2, chap.20

<sup>14</sup> Furuno K, Asaga T, Uchiyama M, Shimizu A, Ueda A, Wakakura M. Orbital and stomach metastasis from invasive lobular breast carcinoma. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1998;102:135-41

**DEUTSCHSPRACHIGE OPHTHALMO-PATHOLOGEN, XXVI. JAHRESTAGUNG,  
ESSEN, SEPTEMBER 2001**

„Sporadisches“ Burkitt-Lymphom der Orbita.

Nummer 14

Dr. Sarah Coupland  
Institut für Pathologie, UKBF  
Hindenburgdamm 30, D-12200 Berlin  
Tel: 8445-3077  
Fax: 8445-4473  
E-Mail: secoupland@yahoo.de

**Anamnese**

Eine 84-jährige Patientin bemerkte im September 1999 neu aufgetretene Doppelbilder. Die Untersuchung in einer anderen Klinik zeigte eine linksseitige intraorbitale Schwellung. Die histopathologische Untersuchung der dort durchgeführten orbitalen Biopsie ergab die Diagnose einer Myositis und führte zu einer 14-tägigen Steroidtherapie, worunter sich die Beschwerden der Patientin zunächst besserten. Zwei Monate nach Beendigung der Steroidbehandlung konnte jedoch ein erneutes Auftreten der Beschwerden beobachtet werden. In der Allgemeinanamnese lagen ein Diabetes mellitus und eine Refluxösophagitis bei Hiatushernie vor. Zusätzlich erlitt die Patientin 1994 eine Lungenembolie nach einer tiefen Beinvenenthrombose, weswegen ein Vena cava Schirm eingesetzt und die Patientin markumariert worden war.

Bei erstmaliger Untersuchung in unserer Klinik zeigte sich eine Proptosis des linken Auges, der Visus war bds. 0,6 mit Korrektur. Am rechten Auge zeigte sich ein unauffälliger Befund in allen Augenabschnitten. Am linken Auge fielen eine Abduktionseinschränkung und ein extrakaleraler, anterior palpabler Tumor medial des Bulbus auf, der weitere Untersuchungsbefund war unauffällig. Die klinische Untersuchung konnte keinen Anhalt für Lymphknotenschwellungen oder eine Leber- oder Milzvergrößerung erbringen. Mit bildgebenden Verfahren ließ sich ein 35x25x12mm großer orbitaler Tumor im Bereich des M. rectus medialis darstellen. Die durchgeführte Probebiopsie ergab auf der Basis der histopathologischen und immunhistologischen Untersuchungsbefunde die Diagnose eines Burkitt-Lymphoms.

Die Staging-Untersuchungen zeigten vergrößerte paravertebrale und hiläre Lymphknoten im Thorakalbereich mit Verdickung der Pleura visceralis laterobasal linksseitig, des Diaphragmas und des Perikards. Darüber hinaus bestanden eine Atelektase des linken unteren Lungenflügels und ein Pleuraerguss. Im peripheren Blutbild fiel eine geringgradige Leukozytose auf, die Knochenmarksbiopsie zeigte eine lymphomatöse Infiltration des Knochenmarks (klinisches Stadium Grad IV nach Murphy und Magrath)<sup>1,2</sup>. Eine HIV-Infektion ließ sich nicht nachweisen. Zur Behandlung wurde eine Chemotherapie, bestehend aus 4 Zyklen Cyclophosphamid, Adriamycin, Vincristin, und Prednison (CHOP) und 2 Zyklen Cyclophosphamid, Vincristin, Methotrexat und Prednison (COMP) zwischen Dezember 1999 und April 2000 durchgeführt. Die bisher letzte Untersuchung im März 2001 zeigte eine vollständige Regression des orbitalen Tumors, eine deutliche Regression der Knochenmarks- und intrapulmonalen Infiltrationen mit einer Verbesserung der kardiopulmonalen Funktion, jedoch ebenfalls eine Persistenz der mediastinalen Lymphadenopathie.

## HISTOLOGIE

In der konventionellen Histologie konnte eine dichte Infiltration des orbitalen Weichgewebes mit kleinen bis mittelgroßen, dicht gepackten Lymphozyten, durchsetzt mit phagozytierenden Histiozyten, beobachtet werden, die ein typisches „Sternenhimmel“ Bild ergaben. Die Tumorzellen waren durch ovale und runde Zellkerne mit einen oder mehreren basophilen Nukleoli und umgeben von einem dünnen basophilen Zytoplasmasaum charakterisiert. Zahlreiche Mitosen und apoptotische Zellen konnten beobachtet werden. Die Immunphänotypisierung der Tumorzellen zeigte einen positiven Nachweis von CD79a, CD20, CD10, CD43 und BCL-6 mit zytoplasmatischen Expression von der Immunglobulinkette Kappa bei fehlender Expression von Tdt, CD34 und BCL-2. Die Wachstumsfraktion der Zellen lag bei 100%. Aufgrund der morphologischen und immunphänotypischen Befunde wurde die Diagnose eines Burkitt-Lymphoms mit plasmazellulärer Differenzierung gestellt. Die Untersuchung mit der IgH-PCR Methode zeigte eine monoklonale Tumorzellpopulation mit einer PCR-Amplifizierung von 276 bp.

## DISKUSSION

Das Burkitt-Lymphom (BL) ist ein hochgradig malignes Non-Hodgkin-Lymphom von B-Zell-Typ<sup>3</sup>. Es gibt drei Arten des BLs.

1. Der „African“ (endemische) - Typ: diese Form kommt in Zentralafrika und Papua-Neu Guinea vor. Es handelt sich um ein extranodales Lymphom, das meistens die Kieferknochen und die Bauchorgane, insbesondere die Nieren und retroperitonealen Strukturen, betrifft. Die Beteiligung von Knochenmark und Lymphknoten ist selten. Bei 50% der Patienten ist die Orbita primär oder sekundär mitbeteiligt. Das Durchschnittsalter bei afrikanischen Patienten ist 7 Jahre. Bei 80-90% der Patienten enthält der Tumor multiple Kopien des Epstein-Barr-Virus DNS-Genoms. Der EBV infiziert selektiv B-Lymphozyten, die einen spezifischen Rezeptor haben, den „complement-C3d“-Rezeptor.
2. Der „Non-African“ („Western“ oder sporadische) – Typ: dieser Tumor zeigt keine geographische Präferenz und kommt überwiegend bei Erwachsenen vor. Der Dünndarm, insbesondere das distale Ileum, ist meistens vom Tumor befallen, und somit präsentiert sich diese Form des BL oft als intraabdominaler Tumor. Häufig sind auch das Knochenmark und die peripheren Lymphknoten befallen. Eine Mitbeteiligung des Kiefers und okulärer Gewebe ist selten beschrieben worden. Eine Assoziation mit dem EBV hat man in 15-20% der Fälle beobachtet.
3. Der AIDS-bezogene Typ: Kommt am häufigsten bei Männern mit HIV-Infektion vor, wobei die peripheren Lymphknoten typischerweise befallen sind. Eine primäre Mitbeteiligung des zentralen Nervensystems ist häufiger als bei den beiden anderen Formen. Bei fast allen AIDS-Patienten kann man eine vorherige EBV-Infektion nachweisen.

Unser Fall ist sehr ungewöhnlich, da der Tumor ein sporadisches BL bei einer immunkompetenten Frau darstellt. Die Mehrheit der sporadischen BL, die die okulären Adnexen infiltriert haben, sind bisher bei Kindern beobachtet worden<sup>4, 5</sup>. Sehr selten wurde ein BL bei immunkompetenten Erwachsenen beschrieben worden<sup>6, 7</sup>.

Histopathologisch wurden BL zuvor in die Gruppe der lymphoblastischen Lymphome einbezogen. Heute jedoch bilden sie eine eigenständige Gruppe der Lymphome, die spezifische morphologische, immunhistologische und molekularbiologische Kriterien erfüllen<sup>3</sup>. Morphologisch besteht ein „klassisches“ BL aus monomorphen mittelgroßen Zellen mit basophilem Zytoplasma und zahlreichen Mitosen. Varianten des „klassischen“ BLs zeigen entweder eine plasmazelluläre oder eine zentroblastische Differenzierung. Immunhistologisch weisen BLs eine Positivität für B-Zell-Marker (CD19, CD20, CD22) bei *fehlender* Expression für BCL-2 auf. Wichtig für die Diagnose ist die Wachstumsfraktion von 100%. Genetisch zeigen die meisten Fälle eine Translokation vom 8-q- (*c-myc*) auf das 14-q-Chromosom (Schwerketten des Immunglobulinmoleküls). Weniger häufige sind t(2;8) oder t(8;22) Translokationen zu beobachten.

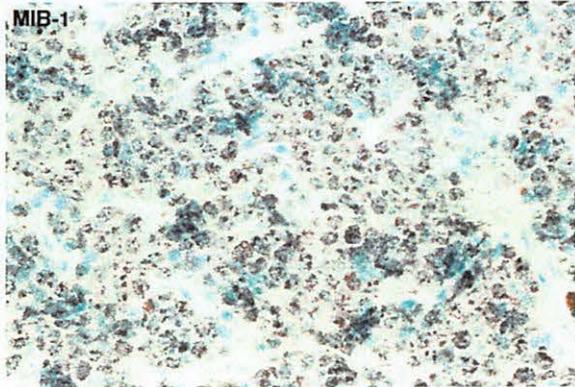
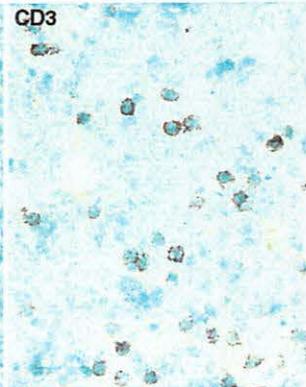
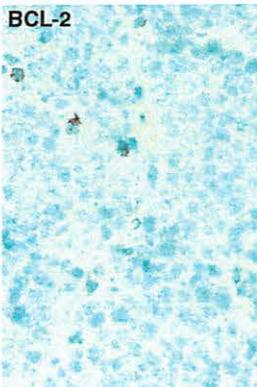
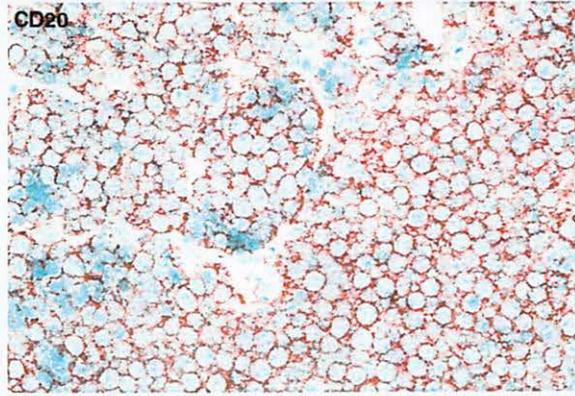
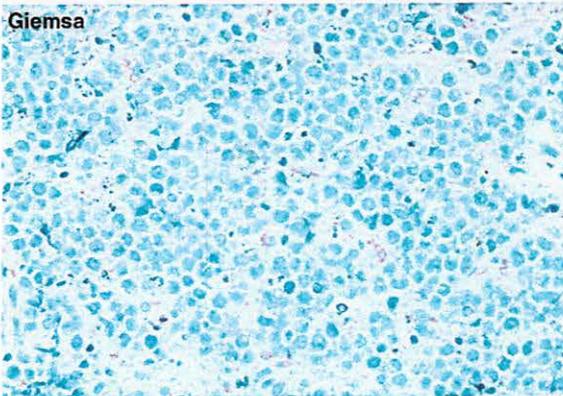
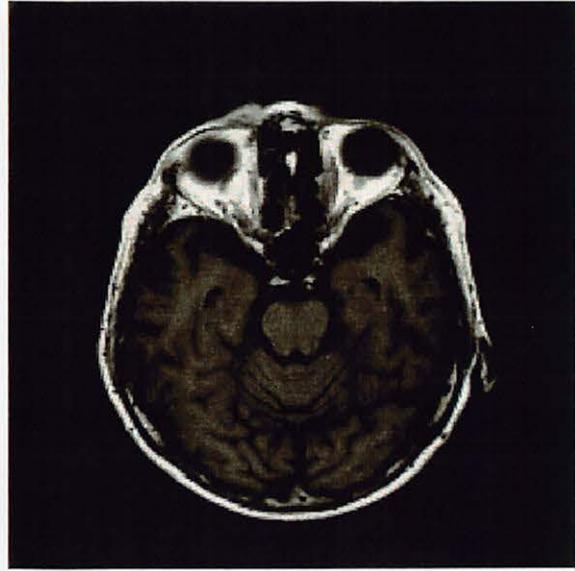
Bei endemischen und sporadischen BL ist der Tumor als sehr aggressiv einzustufen, theoretisch jedoch heilbar. Aufgrund der kurzen Verdoppelungszeit der Tumorzellen sollte die Behandlung der Patienten möglichst früh anfangen. Das klinische Stadium wurde nach Murphy und Magrath definiert<sup>1, 2</sup>. Die meisten Patienten werden mit einer Polychemotherapie behandelt. Sollte eine ZNS-Beteiligung vorliegen, wäre eine intrathekale Gabe der Chemotherapie zusätzlich notwendig. Chirurgische Resektion und Chemotherapie können bei größeren Tumormassen notwendig sein. Verschiedene prognostische Faktoren wurden in Studien eruiert: Patienten mit Knochenmarks- oder ZNS-Beteiligung, ein nicht voroperierter Tumor größer als 10cm oder eine erhöhte LDH-Spiegel sprechen für eine schlechtere Prognose.

## References

- 1 Murphy SB, Hustu HO. A randomized trial of combined modality therapy of childhood non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1980; 45: 630-7.
- 2 Magrath IT, Janus C, Edwards BK, et al. An effective therapy for both undifferentiated (including Burkitt's) lymphomas and lymphoblastic lymphomas in children and young adults. *Blood* 1984; 63: 1102-11.
- 3 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.
- 4 Edelstein C, Shields JA, Shields CL, et al. Non-African Burkitt lymphoma presenting with oral thrush and an orbital mass in a child. *Am J Ophthalmol* 1997; 124: 859-61.
- 5 Weisenthal RW, Streeten BW, Dubansky AS, et al. Burkitt lymphoma presenting as a conjunctival mass. *Ophthalmology* 1995; 102: 129-34.
- 6 Wegner A, Schmidt T, Fellbaum C. [Primary manifestation of Burkitt's lymphoma of the non-African type in the orbits]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1993; 203: 128-31.
- 7 Knieper P. Lymphoblastic lymphoma of the orbit. *Orbit* 1982; 1: 235-240.



"Sporadisches" Burkitt Lymphom der Orbita





Universitätsklinikum Ulm, Augenklinik  
Prittwitzstraße 43, 89075 Ulm

## Universitäts-Augenklinik und Poliklinik

Prittwitzstr. 43, 89075 Ulm  
Direktor: Prof. Dr. Gerhard K. Lang  
Telefon: (0731) 500-27551  
Telefax: (0731) 500-27549

Sektion: Konservative Retinologie  
und Laserchirurgie

Leiterin: Prof. Dr. Gabriele E. Lang  
Telefon: (0731) 500-27554

Datum: 18. April 2001/CWS

## XXIX Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmo-Pathologen (DOP) in Essen am 27.-28. September 2001

### Nekrobiotisches Xanthogranulom

K. E., geb. 31.10.1951  
Histo.-Nr.: 2928

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

**Anamnese:** Eine 46jährige Patientin stellte sich im August 1998 erstmalig in der Universitäts-Augenklinik in Ulm vor. Sie berichtete damals über Schwellungen, Rötungen sowie Schmerzen im Bereich des linken Auges. Damals wurde eine Episkleritis diagnostiziert. Ein Jahr später entwickelte die Patienten beiderseits Xanthelasmen. Diese zeigten in der Folgezeit eine zunehmende Vergrößerung sowie Induration und führten zu einer symmetrischen tumorösen Ober- und Unterlidschwellung.

**Befund:** Die Ober- und Unterlider weisen eine gelbliche, derbe monströse Schwellung auf. Die Bindehaut zeigt eine leichte Injektion. Die Hornhaut ist regelrecht. Die intraokularen Strukturen sind regelrecht und reizfrei. Die Computertomographie zeigte, dass der Prozess auf die Lider begrenzt war ohne Hinweis auf Infiltration der Orbita oder der Knochen. Es erfolgte eine Probiopsie aus dem rechten Unterlid

**Makroskopischer Befund:** Die makroskopische Untersuchung zeigte ein gelblichgraues derbes Gewebestück.

#### 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](mailto:Uni.Augenklinik@medizin.uni-ulm.de)

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

C:\Eigene Dateien\MeineBriefe\ABSTRACTDOP2001\_1.doc

#### Stationäre Termine (operative und konservative Direkteinweisungen)

Tel.: 0731-500-27554

Fax: 0731-500-26769

#### Ambulante Operationen (Tagesklinik)

Tel.: 0731-500-27554

Fax: 0731-500-26769

#### Ambulante Termine (Augenambulanz)

Tel.: 0731-500-27544

Fax: 0731-500-25955

#### Sehschule:

Tel.: 0731-500-27566

1/2

**Mikroskopischer Befund:** Die mikroskopische Untersuchung zeigt dichte granulomartige histiozytäre und epitheloidzellige Entzündungsinfiltrate mit einzelnen eingestreuten T-Zellen sowie auch einzelne Schaumzellen. Daneben finden sich immer wieder kleinherdige Nekrosen, gelegentlich mit Einlagerungen von Cholesterinkristallspalten. Einzelne mehrkernige Riesenzellen vom Touton-Typ sowie Fremdkörper-Typ werden ebenfalls gefunden. Die Entzündungsreaktion führt zur Infiltration des Musculus orbicularis oculi.

## Hauptdiagnosen:

### **Nekrobiotisches Xanthogranulom mit Paraproteinämie.**

**Diskussion:** Das nekrobiotische Xanthogranulom mit assoziierter Paraproteinämie ist eine seltene Veränderung, die erstmals im Jahre 1980 von Kossard und Winkelmann beschrieben wurde. Klinisch findet man gelbliche indurierte Hautveränderungen mit Bevorzugung der periorbitalen Region sowie des Gesichts, der proximalen Extremitäten und des Stammes. Zudem könne die Patienten auch eine Bindehautbeteiligung sowie eine Keratitis, Skleritis oder anteriore Uveitis entwickeln. Das Durchschnittsalter der Patienten liegt bei 53 Jahren. Neben der Paraproteinämie zeigt sich häufig eine Kryoglobulinämie, Anämie, Leukopenie und Hyperlipidämie. Die BKS ist meist erhöht. Viele Patienten haben eine lymphoproliferative Erkrankung.

Histologisch ist die Läsion durch eine eosinophile Degeneration bzw. Nekrobiose von Kollagen assoziiert mit Granulombildung gekennzeichnet. Es finden sich neben S-100 negativen Histiozyten mehrkernige Riesenzellen (Fremdkörper- sowie Touton-Typ) sowie Schaumzellen. Weiterhin kommen Lymphfollikel sowie Plasmazellen und Cholesterinspalten zur Darstellung. Differentialdiagnostisch sind folgende Krankheitsbilder auszuschließen: Xantheleasmen, tuberöse Xanthome, generalisierte plane Xanthome, Xanthome bei Hyperlipidämie, Xanthoma disseminatum, Erdheim-Chester-Erkrankung, juveniles Xanthogranulom, Necrobiosis lipoidica, pseudorheumatoide Knötchen und das Granuloma annulare. Der klinische Verlauf ist gekennzeichnet durch eine progressive lokale Destruktion, wobei es selten zu einer Spontanremission kommt. Die systemischen Begleiterkrankungen sind mit einer 50 % Mortalität verbunden. Therapeutisch wurden Erfolge bei lokaler Bestrahlung sowie insbesondere bei einer systemischen niedrig dosierten Chemotherapie berichtet.

## Literatur:

1. Bullock JD, Bartley GB, Campbell RJ, Yanes B, Connelly PJ, Funkhouser JW. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. Case report and a pathogenetic theory. *Ophthalmology*. 1986;93:1233-6.
2. Char DH, LeBoit PE, Ljung BM, Wara W. Radiation therapy for ocular necrobiotic xanthogranuloma [letter]. *Archives of Ophthalmology*. 1987;105:174-5.
3. Codere F, Lee RD, Anderson RL. Necrobiotic xanthogranuloma of the eyelid. *Archives of Ophthalmology*. 1983;101:60-3.
4. Cornblath WT, Dotan SA, Trobe JD, Headington JT. Varied clinical spectrum of necrobiotic xanthogranuloma. *Ophthalmology*. 1992;99:103-7.
5. Finan MC, Winkelmann RK. Histopathology of necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. *Journal of Cutaneous Pathology*. 1987;14:92-9.
6. Gibson LE, Reizner GT, Winkelmann RK. Necrobiosis lipoidica diabetorum with cholesterol clefts in the differential diagnosis of necrobiotic xanthogranuloma. *Journal of Cutaneous Pathology*. 1988;15:18-21.
7. Hohenleutner S, Hohenleutner U, Stolz W, Landthaler M. Necrobiotic xanthogranuloma with eye involvement. Overview and case report. *Hautarzt*. 1995;46:330-4.
8. Jakobiec FA, Mills MD, Hidayat AA et al. Periocular xanthogranulomas associated with severe adult-onset asthma. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1993;91:99-125.
9. Lebey PB, Determer I, Bazex J, el Sayed F, Marguery MC. Periorbital papules and nodules. Necrobiotic xanthogranuloma. *Archives of Dermatology*. 1997;133:99, 102.
10. Luck J, Layton A, Noble BA. Necrobiotic xanthogranuloma with orbital involvement. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1992;85:357-8.
11. Mehregan DA, Winkelmann RK. Necrobiotic xanthogranuloma [published erratum appears in Arch Dermatol 1992 May;128(5):632]. *Archives of Dermatology*. 1992;128:94-100.
12. Pfennigsdorf S, Lieb WE. [Papular xanthoma of the eyelids]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 1997;210:113-5.
13. Plotnick H, Taniguchi Y, Hashimoto K, Negendank W, Tranchida L. Periorbital necrobiotic xanthogranuloma and stage I multiple myeloma. Ultrastructure and response to pulsed dexamethasone documented by magnetic resonance imaging. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1991;25:373-7.
14. Robertson DM, Winkelmann RK. Ophthalmic features of necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. *American Journal of Ophthalmology*. 1984;97:173-83.
15. Scupham RK, Fretzin DF. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 1989;113:1389-91.
16. Spraul CW, Wojno T, Grossniklaus HE. Bilateral periocular actinic granuloma in a patient with renal failure: a clinicopathologic study. *Graefes Archive for Clinical & Experimental Ophthalmology*. 1998;236:646-51.
17. Ugurlu S, Bartley GB, Gibson LE. Necrobiotic xanthogranuloma: long-term outcome of ocular and systemic involvement. *American Journal of Ophthalmology*. 2000;129:651-7.
18. Umberto I, Winkelmann RK. Necrobiotic xanthogranuloma with cardiac involvement. *British Journal of Dermatology*. 1995;133:438-43.
19. Valentine EA, Friedman HD, Zamkoff KW, Streeten BW. Necrobiotic xanthogranuloma with IgA multiple myeloma: a case report and literature review. *American Journal of Hematology*. 1990;35:283-5.
20. Winkelmann RK, Litzow MR, Umberto II, Lie JT. Giant cell granulomatous pulmonary and myocardial lesions in necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. *Mayo Clinic Proceedings*. 1997;72:1028-33.

**XXIX. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)**  
27. und 28. September 2001 in Essen

**Unilaterale Ptosis bei lokalisierter Amyloidose**

Priv.Doz. Dr. Stefan Dithmar



Universitäts-Augenklinik  
Im Neuenheimer Feld 400

D-69120 Heidelberg

1 Schnitt (Kongorot)

Histo.Nr. 23381

Eine damals 32-jährige Patientin stellte sich wegen einer rechtsseitigen neu aufgetretenen Ptosis bei ihrem Augenarzt vor. Es bestand bds. ein voller Visus, der ophthalmologische Befund war abgesehen von der Ptosis unauffällig. Eine neurologische Abklärung incl. Myastheniediagnostik war o.B., ebenso auch ein cerebrales CT. Die Patientin war ansonsten gesund. Ein Jahr später erfolgte die Vorstellung an einer Univ.-Augenklinik bei gleichbleibender Symptomatik. Die Lidspaltenweite wurde wie folgt angegeben: Primärposition R 5mm, L 8mm; Aufblick R 8, L 10mm; Abblick R 1, L 2mm. Levatorfunktion: R14, L13mm. Die Diagnose lautete erworbene Ptosis unklarer Genese. 2 Jahre später erfolgte die Vorstellung an einer weiteren Univ.-Augenklinik bei persistierender Ptosis rechts. Der übrige ophthalmologische Befund war unverändert unauffällig, ebenso auch eine erneute neurologische Abklärung. An dieser Klinik erfolgte ein weiteres Jahr später eine Ptosis-Operation (OP nach Vasanella verva mit Tarsusstück-, Muskel- und Bindehautexzision). Eine histologische Untersuchung des exzidierten Gewebes erfolgte nicht. 4 Monate später kam es zu einem Ptosisrezidiv, mit einem erneuten operativen Eingriff wollte man noch abwarten. Die Patientin stellte sich ein halbes Jahr später, also 4 Jahre nach Erkrankungsbeginn, an einer dritten Univ.-Augenklinik vor, die Ätiologie der Ptosis blieb unklar, eine operative Therapie wurde der Patientin angeboten, zu diesem Zeitpunkt von ihr aber nicht wahrgenommen.

Im Januar 2000, 7 Jahre nach Erkrankungsbeginn, stellte sich die Patientin an der Univ.-Augenklinik Heidelberg vor. Es bestand eine rechtsseitige Ptosis, die Lidspalte maß in Primärposition R 4mm, L 8mm, bei Aufblick R: 5mm, L 10mm, bei Abblick R 1mm, L 3mm. Die Levatorfunktion betrug R 14mm, L 13mm. Der sonstige ophthalmologische Befund war unauffällig, jedoch fiel zu diesem Zeitpunkt eine rechtsseitige Bindehautveränderung auf. Die Bindehaut war verdickt und glänzend. Es erfolgte eine Bindehautbiopsie, durch welche die Diagnose einer Amyloidose gestellt werden konnte. Eine Ptosisoperation mit Resektion des M.levator wurde durchgeführt.

### Histologie

Bindehautbiopsie: unauffälliges Konjunktivalepithel. Subepithelial umschriebene, Kongorot-positive Einlagerungen, perivaskulär akzentuiert und depolarisationsoptisch doppelbrechend.

M.levator-Resektat (ausgeteilter Schnitt): Locker aufgebautes Bindegewebe unter Einschluß zahlreicher hyperämischer Gefäße, die von einem homogenen eosinophilem Material umgeben werden. Nur wenig Muskelgewebe erkennbar (Muskelaktin positiv), welches massiv mit Amyloidablagerungen durchsetzt ist. Positive Reaktion in der Kongorot-Färbung, depolarisationsoptisch doppelbrechend.

Immunhistochemische Klassifizierung (Prof. Linke, Max-Planck-Institut für Biochemie München):

$\Lambda\lambda$ -Amyloidose (alle anderen immunhistochemischen Reaktionen negativ, insbesondere AA, Ak, ATTR und  $A\beta_2m$ ).

### Kommentar

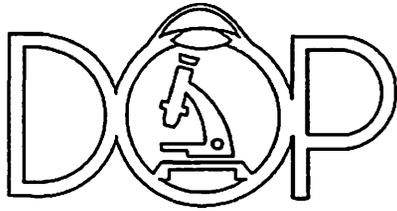
„Amyloidose“ ist wie „Rheuma“ oder „Uveitis“ keine diagnostische Entität. Es handelt sich um überwiegend extrazelluläre Proteinablagerungen, die mit oder ohne Systemerkrankung entstehen können. Die Gemeinsamkeiten dieses Erkrankungskomplexes sind histopathologische und elektronenmikroskopische Merkmale. Amyloid ist durch spezifische Färbeeigenschaften charakterisiert. Amyloidablagerungen lassen sich mit Kongorot anfärben und zeigen dann eine grüne Anisotropie unter polarisiertem Licht.

Die Amyloidosen werden heutzutage unterteilt in systemische und lokalisierte Formen, wobei diese wiederum in primäre und sekundäre Formen unterschieden werden können<sup>1</sup>. Die systemische Amyloidose manifestiert sich meist an mehreren Organen, u.a. können Herz, Niere, Gelenke, Nerven und die Haut betroffen sein. Bei der primären Form ist die Ursache entweder unbekannt, oder aber es handelt sich um heredofamiliäre Formen. Zu den sekundären Amyloidosen gehören die Fälle, bei denen zur Amyloidablagerung prädisponierende Grunderkrankungen, wie z.B. rheumatoide Arthritis oder Tuberkulose vorliegen. Amyloideinlagerungen können auch auf ein Organsystem begrenzt sein, was mit dem Begriff lokalisierte Amyloidose bezeichnet wird. Fast alle okulären Gewebe können von einer Amyloidose betroffen werden: Hornhaut<sup>2</sup>, Uvea<sup>3</sup>, Glaskörper<sup>4</sup>, Netzhaut, N.optikus, extraokuläre Muskeln<sup>5</sup>, Orbita<sup>6</sup> und Tränendrüse<sup>7,8</sup>. Eine Amyloidose der Bindehaut ist selten und tritt dann meist als isolierte lokalisierte Amyloidoseform auf<sup>9-12</sup>. In den Jahren von 1945 bis 1987 wurden 22 Patienten mit konjunktivaler Amyloidose in der Literatur bekannt<sup>13</sup>. Ein Viertel dieser Patienten hatte wahrscheinlich eine sekundäre Amyloidose bedingt durch Trachom, Plasmozytom oder chronische Infektionen<sup>13</sup>.

Eine gleichzeitigige Beteiligung des M.levator ist nur sehr selten beschrieben worden<sup>14-17</sup>. Bei der primären lokalisierten Bindehautamyloidose kann es zu einer diffusen Verdickung des Oberlides kommen, wenn die Tarsusplatte, die benachbarte Muskulatur und das subkutane Gewebe mit Amyloid infiltriert sind. Durch das Gewicht des Amyloids und durch Infiltration und Dehnung des M. levator kann eine Ptosis entstehen. Bei der vorgestellten Patientin fällt auf, daß der resezierte M.levator histologisch massiv mit Amyloidablagerungen durchsetzt ist. Auch mit Hilfe der Muskelaktinfärbung zeigt sich, daß nur noch spärlich Muskelgewebe vorhanden ist. Die klinisch erkennbaren konjunktivalen Amyloidablagerungen waren dagegen vergleichsweise dezent. Immunhistochemische Amyloidklassifizierungen bei Lidamyloidosen wurden bislang nur selten durchgeführt. Die hier vorliegende  $\Lambda$ -Amyloidose spricht dafür, daß Immunglobulin-Leichtketten von einem B-Zell-Klon produziert werden. Diese  $\lambda$ -Leichtkette kann nicht normal abgebaut werden und polymerisiert zu Fibrillen mit den bekannten Eigenschaften von Amyloid. Die vorgestellte Patientin ist abgesehen von dem Lidbefund gesund. Sämtliche Blutuntersuchungen waren unauffällig. Eine Rektumbiopsie bzw. eine subkutane Fettgewebsaspiration wurde von der Patientin nicht gewünscht.

Die operative Behandlung der Ptosis ist u.U. schwer, da insbesondere starke Hämorrhagien aufgrund der fragilen Gefäße drohen<sup>16</sup>. Ein mögliches Verfahren ist die Abtragung des Amyloids und die Levatorresektion<sup>16</sup>. Die Rezidivrate nach operativer Amyloidresektion ist hoch<sup>10,12</sup>. Meist sind mehrere operative Eingriffe erforderlich, bei denen Amyloidmaterial exzidiert wird bzw. eine Ptosis- oder sonstige Lidfehlstellungen korrigiert werden müssen. Die vorgestellte Patientin ist seit einem Jahr rezidivfrei.

1. Husby G, Sletten K. Chemical and clinical classification of amyloidosis. *Scand J Immunol* 1986;23:253
2. Starck T, Kenyon KR, Hanninen LA, et al. Clinical and histopathological studies of two families with lattice corneal dystrophy and familial systemic amyloidosis (Meretoja syndrome). *Ophthalmology* 1991;98:1197
3. Schwartz MF, Green WR, Michels RG, et al. An usual case of ocular involvement in primary systemic nonfamilial amyloidosis. *Ophthalmology* 1982;89:394
4. Hamburg A. Unusual cause of vitreous opacities. Primary familial amyloidosis. *Ophthalmologica* 1971;162:173
5. Witschel H, Möbius W. Augenveränderungen bei generalisierter Amyloidose. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1974;165:610-616
6. Nehen J. Primary localized orbital amyloidosis. *Acta Ophthalmol* 1979;57:287
7. Conlon MR, Chapman WB, Burt WL, et al. Primary localized amyloidosis of the lacrimal glands. *Ophthalmology* 1991;98:1556
8. Schäfer H. Amyloidose der Tränendrüse. XXVIII. Tagung der DOP Berlin 2000
9. Moorman CM, McDonald B. Primary (localised non-familial) conjunctival amyloidosis: three case reports. *Eye* 1997;11:603-6
10. O'Donnell B, Wuebbolt G, Collin R. Amyloidosis of the conjunctiva. *Aust N Z J Ophthalmol* 1995;23:207-12
11. Auw-Hädrich C, Witschel H. Rezidivierende bilaterale papillomatöse Bindehauttumoren. *Ophthalmologe* 1997;94:832-3
12. Kosch G, Meyer-Rusenberg HW. Die primäre lokalisierte Amyloidose der Lid- und Bindehaut. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1993;202:56-9
13. Rosenblatt M, Spitz GF, Friedman AH, Kazman ES. Localised conjunctival amyloidosis: case reports and review of literature. *Ophthalmologica* 1986;192:238-45
14. Knowles DM 2d, Jakobiec FA, Rosen M, Howard G. Amyloidosis of the orbit and adnexae. *Surv Ophthalmol* 1975;19:367-384
15. Liesegang TJ. Amyloid infiltration of the levator palpebrae superioris muscle: Case report. *Ann Ophthalmol* 15:610-613, 1983.
16. Hubbard AD, Brown A, Bonshek RE, Leatherbarrow B. Surgical management of primary localised conjunctival amyloidosis causing ptosis. *Br J Ophthalmol* 1995;79:707
17. Hill VE, Brownstein S, Jordan DR. Ptosis secondary to amyloidosis of the tarsal conjunctiva and tarsus. *Am J Ophthalmol* 1997;123:852-4



## XXIX. Jahrestagung Essen 2001

Universitätsaugenklinik Charité  
Campus Virchow-Klinikum  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin  
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Dr. Chr. Hartmann

### Epidermolysis bullosa hereditaria generalisata atrophicans

Dr. Sibylle Lechner, Berlin

Patient: M.C., 26.10.90

Schnitte: Konjunktiva rechtes und linkes Auge, Epidermis Unterarm

#### Anamnese und Verlauf:

Seit Geburt leidet das jetzt 11 jährige Kind an Blasenbildung mit Erosiones des gesamten Integuments mit Verlust der Fingernägel sowie Fußnägel, Synechienbildung der Konjunktiven bds. mit Betonung des linken Auges. Mund- und Nasenschleimhaut sind unauffällig, Nephrostoma bds. Das Kind wird interdisziplinär von Pädiatern und Dermatologen betreut. Zur Diagnosesicherung wurde mehrfach eine Stanzbiopsie der Haut entnommen, wodurch letztendlich die Diagnose der Epidermolysis bullosa hereditaria generalisata atrophicans gestellt werden konnte. Bei Erstvorstellung des damals fast dreijährigen Kindes in unserer Augenklinik 1993 zeigte sich am rechten Auge, wenig später auch am linken Auge, erhebliche konjunktivale Injektionen, beginnende Symblephara und zuerst am rechten Auge eine beginnende Bindehauthyperplasie auf die Hornhaut übergreifend, dann das linke Auge folgend. Der erste operative Eingriff zur Symblepharonlösung wurde 1993 durchgeführt. Es folgten weitere Symblepharalösungen und eine Deckung mit Nasenschleimhaut, sowie Mundschleimhauttransplantationen. In den Jahren 1993 bis 2001 wurden 5 Revisionsoperationen an beiden Augen durchgeführt, die aber immer nur einen kurzzeitigen Erfolg ergaben. Auch eine Amnionmembranauffñähung brachte keinen langfristig stabilen Befund. Der beste Visus lag 1994 bds bei 0,5. Jedoch ist der Visus aufgrund der massiven sekundären Hornhautalterationen am rechten Auge auf 0,3, am linken Auge auf 1/20 abgefallen.

#### Konjunktiva:

**Makroskopie:** bds Bindehaut-Hornhaut-Tumorentfernung, 2-5 mm große, bräunlich unregelmäßige Gewebstücke des rechten Auges, sowie 9x3x2 mm großes, unregelmäßiges Gewebstück des linken Auges.

**Mikroskopie:** Schleimhautfragmente, deren Stroma größtenteils von ungeordneten narbenartigen kollagenfaserigem Bindehautgewebe mit reichlich kapillären Gefäßsprossen und geringer, überwiegend chronischer Entzündungszellinfiltration eingenommen ist. Kleine Lamellen eines in orthograden Schnitten normal breiten, nicht verhornenden, regelhaft geschichteten Plattenepithel mit monomorphen Kernen liegen isoliert im Material. Zellatypien fehlen.

Desweiteren zeigt sich die Konjunktiva mit hohem Bindegewebsgehalt und reichlich kapillären Gefäßen im Stroma. Die Oberfläche ist nur teilweise von intaktem, schmalen Plattenepithel mit eingestreuten Becherzellen gesäumt. Herdförmig ein größerer Epitheldefekt, aus dem polypenartig

junges Granulationsgewebe mit hohem Gehalt an Entzündungszellen, Kapillaren und großen, aktiven Fibroblasten hervorragt. Das erhaltene Stroma ist regelrecht strukturiert.

Beurteilung: Konjunktiva mit herdförmiger, unspezifischer Narbenbildung und fraglich artifiziell von der Oberfläche abgelöstem Plattenepithel

Die oben beschriebenen Veränderungen können als Sekundärphänomene im Rahmen einer Schleimhautbeteiligung der klinisch angegebenen Epidermolysis bullosa auftreten.

#### Epidermis:

Histologie: Die Epidermis ist von der Unterlage fast vollständig abgehoben. Am Blasengrund befindet sich eine weitgehend unauffällige PAS-positive Basalmembran, im Blasendach eine Basalzelle ohne Basalmembran. Subepidermal lockere lymphohistiozytäre Infiltrate mit Beteiligung von Neutrophilen Granulozyten.

#### Diskussion:

Die Epidermolysis bullosa ist eine Dermatose, die auf geringfügige mechanische Reize und Traumata zur Blasenbildung an Haut und Schleimhaut neigt. Es gibt für die verschiedenen Subtypen autosomal dominante, sowie rezessive Vererbungsmuster (1). Mutationen in Keratingenen oder im Plecin-Gen führen zum Zusammenfall des Keratin-Zytoskeletts (betroffene Genloci KRT 5, KRT14, PLEC 1, LAMB3, LAMC2, LAMA3, COL17A1, ITGA6, ITGB4, COL7A1) (5). Die Diagnostik stützt sich auf klinische, genetische und ultrastrukturelle Merkmale. Die Einteilung in die Subtypen beruht auf dem Niveau der Blasenbildung in der Haut. Im Falle unseren Patienten handelt es sich um eine Epidermolysis bullosa junctionalis d.h. die Blasenbildung erfolgt zwischen Basallamina und Plasmamembran der Basalzellen. Die Hemidesmosomen sind vermindert oder abnorm strukturiert. Die Symptome der okulären Beteiligung sind mehrfach, meist in Fallbeispielen beschrieben: Konjunktivitis, Blepharitis, HH-Ulzera, Symblepharonbildung (2,3,4). Die Prognose einer solchen Erkrankung hängt von dem klinischen Schweregrad der Erkrankung ab. Die Prognose bei der Epidermolysis bullosa junctionalis vom Herlitztyp ist infaust, da es durch die massive Blasenbildung mit schlecht heilenden Erosionen, durch Flüssigkeitsverlust und Proteinverlust zu systemischen Infektionen kommt, die meist in den ersten Lebensjahren letal enden.

Bei unserem Patienten liegt glücklicherweise eine benigne Form der Epidermis bullosa junctionalis vor. Die derzeitige Therapie aus ophthalmologischer Sicht besteht aus der Lösung der Symblephara und regelmäßigen Abtragen der Bindehautwucherungen. In diesem Fall wurde schon im Rahmen der Amblyopieprophylaxe früh begonnen. Einen therapeutischer Ausblick stellt vielleicht die Gentherapie dar, d.h. eine Transduktion normal funktionierender Proteine in eine Epidermiszelle (6). Aufgrund der Komplexität des Krankheitsbildes ist eine intensive interdisziplinäre Zusammenarbeit von Ophthalmologen, Pädiatern, Dermatologen aber auch Zahnärzten, Krankengymnasten und Psychosomatiker nötig.

#### Literatur:

- 1) Fine JD, Eady RA, Bauer EA: Revised classification system for inherited epidermolysis bullosa: Report of the second international consensus meeting on diagnosis of epidermolysis bullosa. J Am Acad Dermatol 2000 Jun.; 42(6):1051-1066
- 2) Granek H., Baden H.P.: Corneal Involvement in Epidermolysis Bullosa Simplex, Arch Ophthalmol-Vol 98, March 1980 469-472
- 3) Lin A.N, Murphy F., Brodie S.E, Carter D.M : Review of ophthalmic findings in 204 patients with Epidermolysis Bullosa: Am J Ophthalmol. 1994 (9),Vol 118, No3, 384-399

4) McDonnell P.J., Spalton D.J.: The ocular signs and complications of epidermolysis bullosa; Journ. of the Royal Society of Medicine , Oct 1988, Vol.81, 576-578

5) Pulkkinen L, Uitto J: Mutation analysis and molecular genetics of epidermolysis bullosa. Matrix Biol 1999; 18(1):29-42

6) Vassar R, Coulombe PA, Degenstein L: Mutant keratin expression in transgenic mice causes marked abnormalities resembling a human genetic skin disease. Cell.1991 64:365-380.

# AUGENKLINIK MIT POLIKLINIK

UNIVERSITÄT ERLANGEN-NÜRNBERG

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. G.O.H. NAUMANN

Schwabachanlage 6 (Kopfkrinikum)

D-91054 ERLANGEN



17

## XXIX. Tagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP) Essen 27. und 28. September 2001

Unsere Ophthalmopathologie-Nr.: 33925

1 PAS-Schnitt

1 Diapositiv

Dr. Arne Viestenz

Univ. Augenklinik

Erlangen

### Korneale Manifestation bei LCAT-Mangel

#### Klinik

Ein 66 Jahre alter Patient stellte sich wegen zunehmender Sehverschlechterung in unserer Ambulanz vor. Der Visus betrug rechts 0,3 und links 0,5. Spaltlampenmikroskopisch fielen neben der nukleären Katarakt feine, diffus nebelige stromale Hornhauttrübungen auf, die aus winzigen, weißen, punktförmigen Einzeltrübungen bestanden, welche die gesamte Hornhaut betrafen und peripher wie bei einem Arcus lipoides verdichtet waren. In der Pachymetrie war die Hornhaut verdickt (RA 0,62 mm, LA = 0,63 mm). Das Gesichtsfeld war R/L regelrecht.

Anamnestisch hatten der Patient, sein Großvater, sein Bruder und seine Schwester seit mehreren Jahren „weiße, trübe Augen“.

Das HDL war erniedrigt (2 mg/dl), LDL (168 mg/dl) und Triglyceridkonzentration (204 mg/dl) waren normwertig. In der Serumeiweißelektrophorese zeigte sich ein Albuminmangel (51,5% Gesamtprotein). Die Untersuchung der Erythrozyten zeigte Target-Zellen.

Am rechten Auge wurde eine kombinierte perforierende Keratoplastik mit e.c. Kataraktextraktion und HKL-Implantation durchgeführt.

#### Lichtmikroskopie

Das Hornhautexzizat (7,0 mm Durchmesser) zeigt in der PAS-Färbung ein unregelmäßiges, stellenweise verdünntes Epithel, die Bowman-Lamelle ist in ihrer Kontinuität stellenweise unterbrochen. In dem geringgradig verdickten Hornhautstroma imponieren bis zu 12 µm große Vakuolen. Über das gesamte Stroma finden sich vermehrt PAS-positive, spindelförmige Verdichtungen von bis zu 50 µm Durchmesser. Die Descemetsche Membran ist unauffällig, das Hornhautendothel ist rarefiziert. Die Ränder der stromalen Vakuolen sind AMP-positiv. Die spindelförmigen Verdichtungen weisen ein wirbelförmiges, polarisationsmikroskopisch doppelbrechendes Zentrum auf, welches von Masson-positiven Fasern umgeben ist.

#### Elektronenmikroskopie

Das Epithel erscheint unauffällig. Die Bowman'sche Lamelle ist mit Vakuolen und Granula mit elektronendichtem Inhalt durchsetzt. Das Hornhautstroma ist mit extrazellulären Vakuolen durchsetzt, die zum Teil optisch leer erscheinen, zum Teil Membranreste enthalten bzw. amorphes, feingranuläres Material enthalten. Vakuolige Einschlüsse lassen sich vereinzelt auch in den Keratozyten beobachten. Die Keratozyten erscheinen fadenförmig und sehr schlank mit dünnen Fortsätzen, die gelegentlich Fragmentierungen aufweisen. Amyloid-Plaques sind im mittleren und tiefen Stroma zu finden. Die Descemet erscheint regelrecht ohne Einlagerungen. Das Endothel ist weitgehend normal und nur zum Teil degeneriert. Direkt über der Descemet zeigt sich eine bandförmige Zone aus Amyloid und vakuoligem Material.

## Diagnose

Bilaterale stromale Hornhauttrübung bei familiärem LCAT-Mangel.

## Kommentar

LCAT (Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase, EC 2.3.1.43) ist verantwortlich für die Veresterung des freien Cholesterins durch ungesättigte Fettsäuren des Lysolecithins. Der Vererbungsmodus ist autosomal rezessiv. Eine Minderung der Enzymaktivität geht einher mit einem Mangel an verestertem Cholesterin und Lysolecithin. Lecithin und unverestertes Cholesterin im Plasma sind erhöht. Die klassischen Befunde des LCAT-Mangels umfassen eine deutliche reduzierte HDL-Fraktion im Serum, Proteinurie, Anämie, trübes Plasma, Hyperlipidämie und die typische beidseitige Hornhauttrübung.

Die Eintrübung der Hornhaut wird gewöhnlich im Jugendalter festgestellt, beginnend mit einem Arcus lipoides. Die Erkrankung kann einhergehen mit vorzeitiger Arteriosklerose und Nierenerkrankung durch Fettablagerungen in den Glomeruli.

Die Erstbeschreibung der Erkrankung geht auf Torsvik et al. (1968) zurück. Die genauere Beschreibung der kornealen Veränderungen beim LCAT-Mangel erfolgte durch Gjone und Bergaust (1969): Die Krümmung und Dicke der Hornhaut waren normal, in drei Zonen des Stromas wurden kleine, graue punktförmige Einlagerungen beobachtet (zentral in allen Stromaschichten, in der intermediären Zone oberflächlich und peripher im vorderen Stroma, wo sie ein dichtes Band bildeten). Der Arcus wurde durch eine relativ klare Zone vom Limbus abgegrenzt. Vrabec et al. (1988) beschrieben bei einer Familie zusätzlich zu den o.g. Manifestationen eine vordere und hintere Crocodile-Chagrin-artige Veränderung.

Bethell et al. (1975) versuchten, die Ursache der Hornhauttrübung an lamellären Hornhautexzisten histologisch zu klären. Sie fanden normales Epithel, eine verdickte Bowman, die Vakuolen mit elektronendichtem Material enthielt. Das untersuchte oberflächliche Stroma enthielt ähnliche, größere Vakuolen. Die von uns gefundenen Veränderungen im mittleren und tiefen Stroma wurden bisher noch nicht untersucht oder beschrieben. Abgegrenzt werden muß die Hornhauttrübung beim LCAT-Mangel von der Schnyder'schen kristallinen Hornhautdystrophie, Mukopolysaccharidosen, Zystinose, Tangier-Krankheit und der Fischeaugen-Krankheit

Weidle und Lisch (1987) analysierten die Häufigkeit der typischen Manifestationen beim LCAT-Mangel bei den in der Literatur beschriebenen Patienten: Hornhauttrübungen (100%), Anämie (92%), Proteinurie (72%).

In Deutschland wurden bisher nur zwei Familien mit stromaler Hornhauttrübung bei LCAT-Mangel beschrieben. Die assoziierten Befunde können variabel ausgeprägt sein. Somit stellt beim LCAT-Mangel die vom Augenarzt spaltlampenbiomikroskopisch diagnostizierte Hornhauttrübung das einzige obligate diagnostische Kriterium dar und kann dem Patienten weiterführende invasive Verfahren ersparen.

## Literatur

1. Bethell W, McCulloch C, Ghosh M. Lecithin cholesterol acyltransferase deficiency: Light and electron microscopic findings from two corneas. *Can J Ophthalmol* 1975; 10:494-501
2. Bron AJ Corneal changes in the Dislipoproteinaemias. *Cornea* 1989; 8(2): 135-140
3. Chu FC, Kuwabara T, Cogan DG, Schaefer EJ, Brewer HB. Ocular manifestations of familial high-density lipoprotein deficiency (Tangier disease). *Arch Ophthalmol* 1979; 97:1926-1928
4. Gjone E, Bergaust B. Corneal opacity in familial cholesterol ester deficiency. *Acta Ophthalmol* 1969; 47:222-227
5. Funke H, von Eckardstein A, Pritchard PH, Albers JJ, Kastelei JJP, Droste K, Assmann G. A molecular defect causing fish eye disease: An amino acid exchange in lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT) leads to the selective loss of  $\alpha$ -LCAT activity. *Proc Natl Acad Sci* 1991; 88:4855-4859
6. Hesterberg R, Tredici T. Corneal opacification and lecithin cholesterol acyltransferase deficiency: A case report. *Ann Ophthalmol* 1984; 16:616-621
7. Horven I, Egge K, Gjone E. Corneal and fundus changes in familial LCAT-deficiency. *Acta Ophthalmol* 1974; 52:201-210
8. Torsvik H, Gjone E, Norum K. Familial plasma cholesterol ester deficiency: Clinical studies of a family. *Acta Med Scand* 1968; 183:387-391
9. Vrabec MP, Shapiro MB, Koller E, Wiebe DA, Hendricks J, Albers JJ. Ophthalmic observations in lecithin cholesterol acyltransferase deficiency. *Arch Ophthalmol* 1988; 106:225-229
10. Weidle EG, Lisch W. Hornhauttrübungen als Leitsymptom des hereditären Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase-(LCAT)-Mangels: Fallbericht und Literaturübersicht. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1987; 190:182-187
11. Weidle EG, Lisch W. Recognizing familial lecithin cholesterol acyltransferase deficiency at the slit lamp. *Arch Ophthalmol* 1988; 106:1164



# Wölbungsanomalie der Hornhaut

U. Kottler, S. Pitz



Universitäts-Augenklinik der  
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

## Kasuistik

Im Dezember '99 stellte sich eine knapp 30jährige Patientin mit Down-Syndrom vor. Bereits 1995 war die Diagnose „Keratokonus“ (R>L) gestellt worden, bei Myopia media trug die Patientin seit dem 6. Lebensjahr eine Brille. Die Patientin hatte rechts (-7,75/-0,50/87°) einen Visus von 1/40 Tafelvisus, links (-6,75/-0,75/43°) erreichte sie einen Visus von 0,2.

Der Erstuntersucher beschreibt einen rechts mehr als links ausgeprägten Keratokonus mit positivem Munson-Zeichen, eine beginnende Cataracta coerulea und einen schrägen Sehnerveneintritt.

Der Versuch einer Anpassung formstabiler Kontaktlinsen scheiterte daran, dass „bei weit fortgeschrittenem Keratokonus beidseits der Apex corneae extrem nach unten dezentriert“ war.

Im März 2000 kam es am rechten Auge zu einem akuten Hydrops corneae mit konsekutiver zentraler Narbenbildung; die dünnste Stelle der Hornhaut befand sich unterhalb der Narbe. Auch auf dem linken Auge wurde die Ausdünnung als asymmetrisch nach unten gelegen beschrieben.

Im Dezember 2000 erfolgte am rechten Auge die perforierende Keratoplastik. Auffallend war eine extreme Verdünnung der peripheren Hornhaut insbesondere in der unteren Hälfte, weswegen ein großes, nach unten exzentrisches Transplantat im Durchmesser 9,2 mm erforderlich wurde; die Fäden der unteren Zirkumferenz wurden transskleral / transkonjunktival ausgestochen. Eine radiäre Naht bei 12 Uhr durch die praktisch normal dicke Hornhaut dient als Spannungsausgleich.

Bei dieser extremen stromalen Verdünnung erschien die Gefahr einer Abstoßungsreaktion erhöht und es wurde zusätzlich zur lokalen Steroid-Therapie eine orale Medikation mit Sandimmun für 1 Jahr begonnen.

Bei der Kontrolluntersuchung im März 2001 lag der Visus rechts bei 0,07; um die Knoten der Hornhaut-Nähte bei 11 und 1/2 12 Uhr hatten sich oberflächliche Vaskularisationen ausgebildet.

## Histologie

Zur Einsendung kam das Hornhautscheibchen in gefaltetem Zustand mit der klinischen Angabe „ausgeprägte Hornhautektasie nach unten, ausgeprägte Hornhautverdünnung bis in die äußere Peripherie im Sinne eines Keratoglobus“.

Das Hornhautstroma erweist sich als insgesamt verdünnt, wobei diese Verdünnung besonders eine Hälfte der Hornhaut betrifft und bis kurz vor die peripheren Anteile des Präparates sehr ausgeprägt ist.

Das Hornhautepithel erscheint oberhalb dieser Areale von unregelmäßiger Dicke ohne ödematöse Veränderungen. Die Eisen-Färbung ist basal fokal schwach positiv. In den Bereichen der ausgeprägten Hornhautverdünnung ist die Bowmansche Schicht unregelmäßig gestaltet, zeigt einige fokale Unterbrechungen sowie zahlreiche Vorwölbungen in die epithelialen Zelllagen.

Das Hornhautstroma ist in dem weiten Bereich der ausgeprägten Verdünnung durch eine unregelmäßige Anordnung der Kollagenlamellen sowie durch zahlreiche Fibroblasten gekennzeichnet im Sinne einer stromalen Vernarbung. Die Descemet-Membran erscheint soweit kontinuierlich. Das Hornhautendothel zeigt keine wesentlichen pathologischen Veränderungen.

Insgesamt besteht eine ausgeprägte und ausgedehnte Hornhautverdünnung mit stromaler Vernarbung, vereinbar mit der klinischen Diagnose Keratoglobus. Die positive Eisenfärbung spricht eher für das Vorliegen eines Keratokonus, die Scheimpflugaufnahme des Partnerauges weist Kriterien einer pelluciden marginalen Hornhautdegeneration auf.

## Diskussion

- Um welche Form einer Wölbungsanomalie handelt es sich Ihres Erachtens in diesem Fall?
- Sind der Keratoglobus und die pellucide marginale Hornhautdegeneration nur eine Variante des Keratokonus oder handelt es sich bei den o.g. Wölbungsanomalien um unterschiedliche Manifestationen gemeinsamer Ätiologie?

## Differenzialdiagnose der Hornhautverdünnungen und Wölbungsanomalien

(nach G.O.H. Naumann, erweitert nach W. Spencer und H. Laqua)

	<b>Keratokonus</b>	<b>Keratoglobus</b>	<b>Pellucide MHD</b>
<b>Synonyme</b>			Keratotorus, Keratokonus marginalis
<b>Ausprägung</b>	Ein- oder beidseits	beidseits	beidseits
<b>Manifestationsalter</b>	15.-30. Lebensjahr	Schon im Kindesalter	2. bis 5. Dekade
<b>Morphologie</b>	Konusartige Vorwölbung des Hornhautzentrums im Bereich der optischen Achse oder unterhalb davon (häufiger nach nasal unten).	Klare Hornhaut ist insgesamt diffus verdünnt auf bis zu 20% der normalen Dicke. Stärkste Ausprägung in der Peripherie möglich	Bandförmige, 1-2mm breite, limbusparallele, klare Ausdünnung der peripheren unteren Kornea, meist zwischen 4 und 8 Uhr.
<b>Ausdehnung</b>	Axial parazentral	Gesamte HH diffus	Limbusparallel unten
<b>Vorwölbung</b>	Innerhalb des ausgedünnten Areals	insgesamt	Oberhalb des ausgedünnten Areals
<b>Eisenlinie</b>	Eisenlinie (Fleischer-Ring)	Keine Eisenlinie	Keine Eisenlinie
<b>Perforationsgefahr</b>	Perforation selten	Ruptur und Perforation nach (Minimal-) Trauma	Perforation selten
<b>Histologie</b>	Epithel in variabler Dicke mit Eisenansammlungen. Spaltbildungen der Bowman-Lamelle. Reduktion der stromalen Kollagenlamellen, geringere Zahl an Keratinozyten. Nach Ruptur Unterbrechungen der Descemet-Membran	Epithel mit intrazellulärem Ödem, teilweise verdünnt. Unterbrechungen der Bowman-Membran. Zentrale Anteile des Stromas verdünnt, Peripherie normal dick. Unterbrechungen der Descemet-Membran nach Rupturen bei akutem Hydrops	Epithel intakt, Defekte der Bowman-Lamelle im Bereich der Verdünnung durch oberflächliche Narbenbildungen; Hornhaut zentral normal dick, Verdünnung nur in der Peripherie. Descemet-Membran und Endothel unauffällig
<b>Gemeinsame Kriterien</b>	Schmerzlosigkeit, irregulärer Astigmatismus, keine Entzündungszeichen, akutes Hornhautödem (Hydrops) nach Defekten der Descemet-Membran, keine Geschlechtsbevorzugung		
<b>Assoziation des Keratokonus mit okulären Veränderungen</b>			
Aniridie, Ectopia lentis, Retinitis pigmentosa, Leber'sche tapetoretinale Degeneration, Riegers-Anomalie, kongenitale Maculadegeneration, Hornhautdystrophie, Blaue-Skleren-Syndrom			
<b>Assoziation des Keratokonus mit systemischen Erkrankungen</b>			
Down-Syndrom, Marfan-Syndrom, Neurofibromatose, neurokutane Angiomatose, Ehlers-Danlos-Syndrom, Osteogenesis imperfecta, Dysostosis craniofacialis (M. Crouzon), Turricephalus, Atopische Dermatitis			

In Einzelfällen wurde die Assoziation von Pelluzider Marginaler Hornhautdegeneration mit Atopie und Trisomie 21 beschrieben.

### Literatur

- Cameron, J.A. (1992) Results of Lamellar Crescentic Resection for Pellucid Marginal Corneal Degeneration. *American Journal of Ophthalmology* 113: 296-302
- Cullen, J.F. (1963) Blindness in Mongolism (Down's Syndrome). *British Journal of Ophthalmology* 47: 331-333
- Cullen, J.F., Butler, H.G. (1963) Mongolism (Down's Syndrome) and Keratoconus. *British J of Ophthalmology* 47: 321-330
- Frantz, J.M., Insler, M.S., Hagenah, M., McDonald, M.B., Kaufman, H.E. (1990) Penetrating Keratoplasty for Keratoconus in Down's Syndrome. *American Journal of Ophthalmology* 109: 143-147
- Gardiner, P.A. (1967) Visual defects in cases of Down's Syndrome and in other mentally handicapped children. *British Journal of Ophthalmology* 51: 469-474
- Hofmann, H. (1956) Akuter Keratokonus bei mongoloider Idiotie. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 129, 756-762
- Kayazawa, F., Nishimura, K., Kodama, Y., Tsuji, T., Itoi, M. (1984) Keratoconus With Pellucid Marginal Corneal Degeneration. *Archives of Ophthalmology* 102: 895-896
- Küchle, M., Naumann, G.O.H. (1992) Perforierende Keratoplastik wegen Keratokonus bei Trisomie 21. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 200: 228-230
- Lang, G.K., Holbach, L., Schlötzer, U. (1989) Pseudokeratokonus bei Trisomie 21 und hinterer polymorpher Hornhautdystrophie (HPHD). *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 195: 95-99
- Laqua, H. (1971) Hereditäre Erkrankungen beim Keratokonus. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 159: 609-618
- Leffertstra, L.J. (1959) „Acute Keratoconus“ in the Presence of Mongoloid Idiocy. *Ophthalmologica* 137: 432-435
- Naumann, G.O.H.: Pathologie des Auges. 2. Auflage. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1997
- Pierse, D., Eustace P. (1971) Acute keratoconus in mongols. *British Journal of Ophthalmology* 55: 50-54
- Rados, A. (1948) Conical cornea and mongolism. *Archives of Ophthalmology* 40, 454-478
- Rochels, R. (1979) Akuter Keratokonus beim Down-Syndrom. *Albrecht v. Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie* 212: 117-128
- Slusher, M.M., Laibson, P.R., Mulberger, R.D. (1968) Acute keratoconus in Down's Syndrome. *American Journal of Ophthalmology* 66: 1137-1143
- Spencer, W.H. (Ed.): *Ophthalmic pathology: an atlas and textbook*. 4<sup>th</sup> Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia 1996
- Varley, G.A., Macsai, M.S., Drachmer, J.H. (1990) The Results of Penetrating Keratoplasty for Pellucid Marginal Corneal Degeneration. *American Journal of Ophthalmology* 110:149-152

**XXVIII. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)  
Essen, 27.-28.9.2001**

Antje Vogel  
Universitäts-Augenklinik Bonn  
D- 53105 Bonn

Tagungsprogramm-Nr.  
Patient: F.E.; \*19.02.1935  
Histologie-Nr. 99-367

Lidbeteiligung bei Neurofibromatose

*Vorgeschichte:* Die 64-jährige Patientin wurde wegen eines Unterlidtumors rechts in unserer Klinik vorgestellt. Es zeigte sich neben multiplen disseminierten Hauttumoren (knötchenförmig, teils gestielt) am rechten Unterlid ein hautfarbener Lidkantentumor mit gering erweiterten Gefäßen und beginnendem Ektropium. An beiden Augen fielen multiple Irisnaevi auf. Die weitere ophthalmologische Untersuchung war bis auf eine beidseitige Katarakt unauffällig. Bei der Goldmann-Perimetrie konnte Kooperationsbedingt kein verwertbarer Befund erhoben werden.

Wichtig in der allgemeinen Vorgeschichte war eine seit dem 25. Lebensjahr bekannte Neurofibromatose Typ I (M. v. Recklinghausen). Eine Tochter der Patientin war ebenfalls erkrankt.

Der Unterlidtumor wurde mittels Keilexzision entfernt und der histopathologischen Untersuchung zugeführt.

*Histopathologischer Befund (99-367)*

*makroskopisch:* 10 x 6 mm messendes Lidkantenpräparat mit bräunlichem Tumor. Schnittfläche imponiert homogen gelblich.

*mikroskopisch:* Lidkantenpräparat mit subepidermal gelegenen nodulären Tumor ohne Kapsel. Der Tumor besteht aus einem locker-welligen Faserfilz mit darin eingebetteten ovalären und spindelförmigen Schwannzellen; deren Zellkerne sind länglich und spitzzulaufend; ganz vereinzelt erkennt man Mastzellen; es besteht kein Anhalt für Malignität.

*Histologische Diagnose:* Neurofibrom

*Diskussion:* Neurofibrome können als solitäre Tumoren im Erwachsenenalter auftreten oder disseminiert im Rahmen einer Neurofibromatose (NF). Die Neurofibromatose gehört zur Gruppe der Phakomatosen. Dies sind autosomal vererbte Syndrome mit variabler Penetranz. Sie gehen mit Tumoren oder tumorartigen Fehlbildungen (Hamartomen) des Nervensystems, der Haut, der Gefäße und der inneren Organe einher. [3,4]

Bei der Neurofibromatose unterscheidet man eine zentrale Form (Typ II, Inzidenz 1: 40000-50000) von der sehr viel häufigeren peripheren Form (Typ I, M. v. Recklinghausen, Inzidenz 1: 3500-4000). Beiden Formen liegt ein autosomal dominanter Erbgang zugrunde (Typ I – Chromosom 17; Typ II – Chromosom 22). Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen. [1,3,4,5]

Diagnostische Kriterien für eine NF II sind entweder ein bilaterales Akustikusneurinom oder, wenn ein Verwandter 1. Grades ebenfalls an einer NF II erkrankt ist, ein unilaterales Akustikusneurinom. Auch wenn zwei der folgenden Kriterien erfüllt sind, kann eine NF II diagnostiziert werden: Meningeom, Gliom, Schwannom, juvenile posteriore subkapsuläre oder kortikale Katarakt und kombinierte retinale Hamartome. [1]

Die kutanen Neurofibrome sind typisch für eine NF I und treten meist im Jugendalter auf. Sie können gestielt, knötchenförmig oder gelappt sein. Charakteristische Café-au-lait-Flecken (erhöhter Melanin Gehalt der Melano-

zyten und Keratinozyten, Riesenmelanosomen, erhöhte Melanozytenaktivität) finden sich oft schon in der frühen Kindheit (bei 80% der Typ I-Patienten und bei 40% der Typ II-Patienten) und kündigen somit die Erkrankung an. Mindestens 6 solcher Café-au-lait-Flecken größer als 15 mm gelten als pathognomonisch. [2,3] Auch ein Optikusgliom, Knochenläsionen (Os sphenoidale, Dysplasie der langen Röhrenknochen), multiple Ephelidenartige Pigmentflecken im Bereich von Leiste oder Axilla und Lisch-Knötchen der Iris sind diagnostisch wegweisend. [1]

Im Augenbereich manifestiert sich die NF I mit den genannten Neurofibromen und Café-au-lait-Flecken der Lidhaut sowie selten Neurofibromen der Bindehaut. Die knöchernen Orbitaanteile können Defekte aufweisen. In der Hornhaut und der Netzhaut können myelinisierte Nervenfasern vorkommen. Oben genannte multiple melanozytäre Irisnaevi sind pathognomonisch (Häufigkeit > 95%). Häufig ist ein kongenitales Glaukom assoziiert. Die Aderhaut kann durch Schwann-Zellen oder Fibroblasten verdickt erscheinen. Auch maligne Melanome der Aderhaut und Optikusgliome (10-15%) kommen gehäuft vor. [1]

Die kutanen Neurofibrome entarten selten maligne (ca. 4%). Es finden sich jedoch insgesamt vermehrt assoziierte Tumoren bei der Neurofibromatose wie z.B. Neuroblastom, Wilms-Tumor, Phäochromozytom, Kleinhirnstrozytom und Meningeom. Morbidität und Mortalität sind wegen des verschieden ausgeprägten Phänotyps sehr variabel. Im Vergleich zur Normalpopulation besteht eine herabgesetzte Lebenserwartung aufgrund von assoziierten Malignomen, arterieller Hypertonie (NF II) und Komplikationen durch benigne Raumforderungen im zentralen Nervensystem (NF I und II). [1,3,4]

#### *Literatur:*

- [1] Augsburger JJ und Bolling JP: Phakomatoses Syndromes. In Yanoff M, Duker JS: Ophthalmology. Mosby London Philadelphia 1999 (p 15.1-15.3)
- [2] Lever W und Schaumburg-Lever G: Tumors of Neural Tissue. In Lever W und Schaumburg-Lever G: Histopathology of the skin. Lippincott Company, Philadelphia 1975 (p 632-645)
- [3] Masuhr KF: Phakomatosen. In Masuhr KF: Neurologie. Hippokrates Verl. Stuttgart (Duale Reihe) 1989 (p. 145-147)
- [4] Rupprecht KW und Naumann GOH: Phakomatosen. In Naumann GOH: Pathologie des Auges. Springer Verlag Berlin Heidelberg 1997 (p 1528-1530)
- [5] Schlote W, Riede UN und Wiestler OD: Nervensystem. In Riede U-N und Schäfer H-E: Allgemeine und Spezielle Pathologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1993 (p 1084-1094)



Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf

Institut für Pathologie  
Kerninstitut  
Prof. Dr. Hansjörg Schäfer  
Ltd. Oberarzt

Martinstraße 52  
20246 Hamburg  
Telefon: (040) 42803-2858  
Telefax: (040) 42803-6409  
schaefer@uke.uni-hamburg.de  
www.uke.uni-hamburg.de

**XXIX. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmo-Pathologen (DOP)  
Essen am 27. und 28. September 2001**

### *Neurofibromatose der Orbita* H. Schäfer

**Anamnese:** 5 ½ Jahre alter Junge. Unauffällige Familienanamnese. Auf der Basis folgender Stigmata Diagnose einer Neurofibromatose Typ 1: Mehrere Café-au-lait-Flecken. Ausgedehnte Neurofibrome periorbital, intraorbital und temporal rechts (s. Dia 1). Z.n. 5maliger Lasertherapie. 3/2000: Z.n. Exzision von Neurofibromanteilen aus rechtem Oberlid. Neurofibrome über der Lendenwirbelsäule (Z.n. Neurofibromentfernung links gluteal).

**Ophthalmologisch:** Buphthalmus und Glaukom rechts (Z.n. Glaukom-Op. 2/2000). Einzelne Iris-Hamartome (Lisch-Knötchen).

**Jetzt:** 6/2001 in der MKG-Chirurgie der Univ. Hamburg ausgedehnte Tumorexcision aus dem temporalen Bereich der lateralen, superioren und inferioren Orbita sowie aus Unter- und Oberlid über lateralen Zugang (vorliegendes Material). Nach den Operationen immer wieder schnelle Größenzunahme der verbliebenen Tumoren. Weitere Nachresektate geplant.

**Histologischer Befund:** Wie im beiliegenden Schnittpräparate ersichtlich, Weichteilgewebe des Lides und der Orbita durchsetzt von zahlreichen unterschiedlich großen Knoten bzw. groben Strängen. Diese bestehend aus stark aufgetriebenen Nervenfaserbündeln. Im Zentrum der Stränge verdichtete zwiebelschalenartige Nervenreste mit zahlreichen Axonen. Äußere Nervenschichten und Perineurium hochgradig verbreitert und aufgelockert. Perineurium randlich überwiegend scharf begrenzt. In den aufgelockerten Arealen wellig verlaufende Kollagenfaserbündel und locker gelagerte Schwann'sche Zellen, außerdem vermehrte Gefäße, Fibroblasten, Perineuralzellen und Mastzellen. Keine rhythmische Anordnung der Zellkerne. Zwischen den Zellen und Bindegewebsfasern reichliches Astrablau-positives schleimiges Material. Zernkerne ohne Atypien. Nur äußerst spärliche Mitosen. Fast keine normalen Nerven erkennbar. Ortständige Strukturen einschließlich Tränendrüsen auseinandergedrängt.

Neben den Nerven-orientierten Knotenbildungen diffuse indurierte Areale mit wellig angeordneten bzw. filzig verflochtenen Schwann'schen Zellen und kollagenen Fasern. Diese Areale unscharf begrenzt. Eingestreut Mastzellen und Makrophagen. Außerdem kleinknotige faserige Verdichtungsbezirke (sog. Wagner-Meissner-Körper).

**Immunhistochemie:** Sowohl in den knotig aufgetriebenen, als auch in den diffus indurierten Arealen deutlich vermehrte S100-positiv elongierte Zellen (s. Dia 2). Deutlich seltener spindelige Zellen auch positiv auf GFAP (besonders in den verdichteten nervalen Zentren der Knoten). Zwischen den S100-positiven Schwann'schen Zellen Vimentin-positiv Fibroblasten und Perineuralzellen. Auffällig ist auch die in einem hohen Prozentsatz der Zellen positive Reaktion auf CD34. In den Reaktionen auf Neurofilamente (200kD, phosphoryliert, s. Dia 3) und auf Synaptophysin Anfärbung von Nervenaxonen. Diese besonders in den verdichteten Zentren der Knoten massiert, in geringem Ausmaß aber auch in den breiten lockeren peripheren Zonen der Knoten. In der Reaktion mit dem Proliferationsantikörper MIB-1 nur minimale proliferative Aktivität.

**Diagnose:** multiple plexiforme und diffuse Neurofibrome

**Kommentar:** Folgende Subtypen der Neurofibrome werden unterschieden: (1) lokalisierte bzw. solitäre (2) plexiforme (3) diffuse und (3) pigmentierte. Die im vorliegenden Fall vorliegenden, meist in früher Kindheit auftretenden plexiformen und diffusen Neurofibrome sind pathognomonisch

für die Neurofibromatose Typ 1 (NF1). Lokalisierte bzw. solitäre Neurofibrome sind am häufigsten, bezüglich einer Assoziation mit NF1 jedoch uncharakteristisch.

Die *NF1* ist autosomal erblich, kann aber auch durch Neumutation (u.a. auch fokal unter Mosaikbildung der Mutation) entstehen (Häufigkeit ca. 1:3000 Lebendgeborene). Der Locus des *NF1*-Gens ist 17q11, wobei etwa 200 verschiedene Mutationen (bei Neumutationen meist paternal), Insertionen oder Deletionen bekannt sind. Durch das *NF1*-Gen kodiert wird das Neurofibromin, eine GTPase, die normalerweise einen Abbau der durch *ras*-Onkogen vermittelten Mitosestimulation bewirkt. Neurofibromin ist also ein Tumorsuppressor, der durch den genetischen Defekt bei NF1 inaktiviert wird mit dem Ergebnis einer gesteigerten Proliferation der Nervenscheidenzellen und der Ausbildung von Neurofibromen und Schwannomen. Von der NF1 histologisch und genetisch abzugrenzen sind NF2 mit der Ausbildung von Schwannomen und die multiple endokrine Neoplasie (MEN) Typ 2b mit der Ausbildung von Neuomen bzw. Ganglioneuomen.

Typische orbitale bzw. *okuläre Manifestationen der NF1* sind multiple Neurofibrome und Schwannome der Orbita und der Aderhaut. Das – wie beim vorliegenden Fall – häufig beobachtete Glaukom wird durch Kammerwinkelbeteiligung erklärt. Charakteristisch sind auch pigmentierte Irishamartome (Lisch-Knötchen), Optikus-Gliome und Aderhaut-Naevi (eine Häufung von Aderhautmelanomen wurde zeitweilig diskutiert, jedoch nicht bestätigt).

Das im vorliegenden Fall sehr typische *histologische Bild* der plexiformen Neurofibrome zeigt die charakteristische Akzentuierung der Raumforderung in der Peripherie der betroffenen Nerven. Für das Zellbild ist typisch ein Gemisch aus in myxoider Matrix locker gelagerten Schwann'schen Zellen, Fibroblasten, Perineuralzellen, Gefäßen und Entzündungszellen. Beim Schwannom dominieren die Schwann'schen Zellen stärker. Beim Neurom (Ganglioneurom) besteht eine Mischung aus Schwann'schen Zellen und reichlicheren Axonen und Ganglienzellen. Beim Optikusgliom herrschen astrozytäre Gliazellen vor, die zwar ähnlich aussehen können, jedoch eine kräftigere Positivität auf GFAP aufweisen.

Für die *Beurteilung der Dignität und Prognose* ist folgendes wichtig: die klinische Beobachtung schneller und häufiger Rezidive der Neurofibrome ist oft nicht durch echte Malignität bedingt. Durch die schlecht begrenzte, nahezu „systemische“ Alteration der Nerven ist eine vollständige Entfernung nahezu unmöglich. Außerdem kann durch die lockere Struktur der plexiformen Neurofibrome durch Einlagerung von Flüssigkeit und Vermehrung der myxoiden Matrix ein rasch proliferierender rezidivierender Tumor vorgetäuscht werden. Auch im vorliegenden Fall sind wiederholte Operationen notwendig geworden bzw. geplant ohne Hinweise auf Malignität.

Ein *Übergang der Neurofibrome in echt maligne periphere Nervenscheidentumoren* ist möglich, jedoch selten. Aderhautmelanome und maligne Schwannome haben bei Patienten mit NF1 keine schlechtere Prognose als ohne NF1. Kernpolymorphien und fokale Proliferationssteigerungen kommen auch in benignen Neurofibromen und Schwannomen vor. Erst das kombinierte gesteigerte Auftreten von Zellularität, mitotischer Aktivität und Kernatypien kann als Malignitätszeichen gewertet werden. Dabei wird von *Weiss (2001)* eine Graduierung von benignen Nervenscheidentumoren, über solche mit sog. atypischen Zeichen, zu niedrigmalignen und schließlich hochmalignen Nervenscheidentumoren angegeben. Am Augenlid und in der Orbita ist beim NF1 ein Übergang benigner Neurofibrome zu einem hochmalignen Nervenscheidentumor extrem selten. Zellbiologisch interessant ist, daß die Transformation in einen malignen Nervenscheidentumor offenbar mit einer Inaktivierung des *CDKKN2A (=INK4A)* – Gens einhergeht. Dieses führt zu einer nachweisbaren Reduktion der Mitose-hemmenden Proteine p16 und p19 im malignen Tumorgewebe.

#### Literatur:

1. Weiss SW, Goldblum JR: Soft tissue tumors. 4<sup>th</sup> edition, Mosby, 2001-09-27
2. Korf BR: Plexiform neurofibromas. Am J Med Gen 89:31, 1999
3. Kourea HP, Orlow I, Scheithauer BW et al: Deletions of the INK4A gene occur in malignant peripheral nerve sheath tumors but not in neurofibromas. Am J Pathol 155:1855,1999
4. Spencer WH: Ophthalmic Pathology, WB Saunders, 1996
5. Jacobiec FA, Font RL, Zimmerman LE: Malignant peripheral nerve sheath tumors of the orbit. A clinicopathologic study of 8 cases. Trans Am Ophthalmol Soc 83:17-35, 1985



**XXIX. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmo-Pathologen  
Essen, 27. und 28. September 2001**

Beitragender : Nikolaos E. Bechrakis  
Augenklinik, Universitätsklinikum Benjamin Franklin  
Freie Universität Berlin  
nikolaos.bechrakis@medizin.fu-berlin.de

**DIFFUSE OKULÄRE MELANOSE MIT MALIGNER TRANSFORMATION**

***Klinik***

Es handelt sich um eine 49-jährige Frau bei der seit der frühen Kindheit pigmentierte Läsionen an mehreren Körperstellen aufgetreten sind (Kopf, Oberschenkel). Insbesondere an ihrem rechten Auge fanden sich seit der Geburt multiple Pigmentierungen, welche zuletzt vor 10 Jahren von einem Augenarzt untersucht wurden. Die jetzige augenärztliche Untersuchung erfolgte wegen einer in den letzten Jahren langsam zunehmenden Visusminderung am rechten Auge. Der Visus war am rechten Auge auf sc 0,2 reduziert (OS: cc 1,0), der intraokulare Druck betrug 12 mmHg (OS: 16 mmHg). Spaltlampenmikroskopisch fand sich am rechten Auge eine ausgeprägte Melanosis oculi, mit einzelnen konfluenten prominenten epibulbären Pigmentierungen, welche sich teilweise bis an den Fornix conjunctivae ausbreiteten. Es fand sich eine ausgeprägte diffuse dunkel braune Pigmentierung und unregelmäßige Verdickung der Iris. Weiterhin fand sich eine Entrundung und Verziehung der lichtstarren engen Pupille nach oben. Gonioskopisch fand sich eine durchgehende dichte Pigmentierung des Trabekelwerks, sowie eine tumoröse Infiltration im Bereich des Kammerwinkels temporal unten. Es bestand eine mature Cataracta nuclearis, welche keinen Funduseinblick ermöglichte. Das linke Auge war in allen Abschnitten altersentsprechend unauffällig. Echographisch fand sich rechts ein ca. 5 mm prominenter Ziliarkörpertumor temporal unten mit Einbruch in den Kammerwinkel. Im hinteren Augenabschnitt fanden sich nasal oben ein 7,0 mm prominenter und ein 2,8 mm prominenter epipapillärer Tumor. Wegen des hochgradigen Verdachtes einer malignen Transformation einer okulären Melanose wurde eine episkleare und zwei Biopsien der Iris durchgeführt. Aufgrund des histologischen Ergebnisses der Biopsate wurde nach 1 Woche eine Enukleation des betroffenen Auges durchgeführt. Wegen des Nachweises eines diffusen extraokularen Wachstums an mehreren Stellen des Bulbus wurde anschließend eine adjuvante perkutane Bestrahlung der Orbita veranlasst.

***Histopathologische Untersuchung***

**Biopsien:**

Episklerales Gewebe: Es fand sich ein epitheloidzelliges dicht pigmentiertes Melanom

Iris: Im einen Biopsat ließ sich ein spindelzelliges Melanom in der zweiten Biopsie nur eine Vermehrung dicht pigmentierter Melanozyten nachweisen.

**Bulbus:**

Makroskopisch:

Der Bulbus ist 23x24x24 mm groß, der horizontale Hornhautdurchmesser beträgt 11,5 mm. Der Nervus opticus ist 10 mm lang. Der Bulbus hat eine diffuse episklerale dunkelbraune bis schwarze Pigmentierung mit mehreren rundlichen Verdickungen in der unteren Zirkumferenz, die bis an den Optikus reichen, eine Transillumination ist nicht möglich. Der Bulbus wird vertikal eröffnet. Es besteht eine dunkle Verdichtung und Verdickung der gesamten Aderhaut. Am hinteren Pol findet sich ein epipapillärer pigmentierter Tumor. Die distale Optikus-abtragungsebene ist unauffällig

Mikroskopisch:

Die Hornhaut ist unauffällig und beinhaltet eine gute Endothelzellichte. Es besteht eine mitteltiefe Vorderkammer, das Trabekelwerk beinhaltet eine starke Ansammlung spindelförmiger stark pigmentierter Melanozyten, ebenso die gesamte Iris. In der unteren

Bulbushälfte findet sich vom Ziliarkörper ausgehend ein dicht pigmentiertes Melanom, das die gesamte Aderhaut diffus infiltriert und bis bis an den N. opticus reicht. Der Tumor ist stark vaskularisiert und besteht zytologisch im wesentlichen aus Spindelzellen, die jedoch erst nach einer Bleichung mit  $H_2O_2$  eindeutig sichtbar werden. Beigemischt finden sich ebenfalls Epitheloidzellen. Die Sklera ist diffus in allen Abschnitten sowohl durch nicht atypische Melanozyten, als auch durch atypisch pigmentierte Spindel- und Epitheloidzellen durchsetzt. Es bestehen mehrere sklerale prominent vaskularisierte Tumordurchbrüche, welche sich episkleral in Tumorzellnester anhäufen. Mitosen finden sich nur vereinzelt. Am hinteren Pol findet sich ein epipapilläres Melanom, welches durch die Lamina cribrosa hindurch in den Nervus opticus, jedoch nicht bis zur Abtragungsebene infiltriert.

### **Immunhistochemie:**

Der Tumor ist positiv für HMB-45 und Melan-A. Es findet sich nur eine geringe Expression des Proliferationsmarkers MIB-1. Vereinzelt Melanomakrophagen werden durch PGM-1 (CD68) angefärbt.

### **Diagnose**

Aderhaut-Ziliarkörpermelanom auf dem Boden einer Melanosis oculi, mit extraokularem Tumorwachstum und Optikusinfiltration.

### **Kommentar**

Die oculäre Melanose ist ein kongenitales melanozytäres Hamartom welches sich auf das intraokulare und epibulbäre Gewebe beschränkt. Bei der okulodermalen Melano(zyto)se (Naevus Ota) findet sich zusätzlich eine Beteiligung der Lider, Orbita und der periokulären Haut. In der Literatur finden sich mehrere Berichte über den Zusammenhang einer oculären Melano(zyto)se und der Entstehung von uvealen Melanomen, welche in bis zu 4,6% aller Fälle auftreten soll, bei Kaukasierern jedoch noch häufiger auftreten soll.<sup>1-5</sup> Diese Theorie ist jedoch von Blodi bezweifelt worden.<sup>6</sup> Eine genaue epidemiologische Analyse der Inzidenz der malignen Transformation ist wegen der vielen unkomplizierten und nicht veröffentlichten Fälle jedoch nur schwer möglich. Eine neuere epidemiologische Studie ergab eine Prävalenz von Melanomen bei Patienten mit oculärer Melanose von 2,6 %.<sup>7</sup> Bemerkenswert in diesem Fall ist die postlaminaire Infiltration des Melanoms in den Nervus opticus (ähnlich wie bei einem fortgeschrittenem Retinoblastom), welches ein extrem ungewöhnliches Wachstumsmuster bei einem Aderhautmelanom ist.

### **Literatur**

1. Makley TA, Jr., King CM. Malignant melanoma in melanosis oculi. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1967; 71: 638-41
2. Straatsma BR, Duffin RM, Foos RY, Kreiger AE. Melanosis oculi, small choroidal melanoma, and extraocular extension. Dev Ophthalmol 1981; 2: 92-104
3. Gonder JR, Shields JA, Albert DM, et al. Uveal malignant melanoma associated with ocular and oculodermal melanocytosis. Ophthalmology 1982; 89: 953-60
4. Dutton JJ, Anderson RL, Schelper RL, et al. Orbital malignant melanoma and oculodermal melanocytosis: report of two cases and review of the literature. Ophthalmology 1984; 91: 497-507
5. Völcker HE. Dysontogenetic and melanotic tumors of the conjunctiva. Fortschr Ophthalmol 1986; 83: 163-71
6. Blodi FC. Ocular melanocytosis and melanoma. Am J Ophthalmol 1975; 80: 389-95
7. Singh AD, De Potter P, Fijal BA, et al. Lifetime prevalence of uveal melanoma in white patients with oculo(dermal) melanocytosis. Ophthalmology 1998; 105: 195-8

Patient: T. H., geb. 6/1967  
Histologie-Nr. 9528

PD Dr. H. Mietz  
Universitäts-Augenklinik Köln

### Sympathische Ophthalmie

**Vorgeschichte:** Ein 33-jähriger Patient stellte sich mit einer Anamnese einer Sehverschlechterung des rechten Auges seit 4 Monaten auf Visus=0,5 erstmals vor. 21 Jahre vorher war das linke Auge von einer Holzlatte getroffen worden, so daß eine Verletzung von Hornhaut, Iris und Linse entstand. Es erfolgten auswärts mehrere Operationen. Am rechten Auge war vor etwa einem Jahr eine periphere Netzhaut-Degeneration gelasert worden. Bei der Untersuchung zeigte das rechte Auge Zellen in der Vorderkammer ++, Tyndall+, sowie Hornhaut-Endothelbeschläge +. Die Linse war klar, es bestand nur ein schemenhafter Einblick auf die Netzhaut wegen einer deutlichen Glaskörper-Trübung mit Zellen ++. Der Fundus war fleckförmig depigmentiert und es zeigten sich diffus perivaskuläre Infiltrate. Das linke Auge war palpatorisch weich, es zeigte sich eine weißlich getrübe und vaskularisierte Hornhaut, die den Einblick auf tiefere Strukturen verhinderte. Am nächsten Tag erfolgte die Enukleation des linken Auges unter Therapie mit Cortison hochdosiert. Danach wurde eine immunsuppressive Behandlung mit Cyclosporin eingeleitet mit Serum-Spiegeln von angestrebt knapp 200µg/l. Diese wurde mit der Cortison-Behandlung weitergeführt. Innerhalb von 6 Wochen verschlechterte sich der Visus des rechten Auges auf 0,03, so daß daraufhin zusätzlich eine Behandlung mit anti-TNF (Remicade) erfolgte. Diese wird seitdem alle 4 Wochen durchgeführt. Nach nunmehr 5 Monaten nach der Enukleation des linken Auges beträgt der Visus am rechten Auge 0,05, das Sehen ist subjektiv heller geworden, das Gesichtsfeld ist fortschreitend konzentrisch eingengt. EOG und ERG sind erloschen.

**Makroskopischer Befund:** Das intakte linke Auge maß 22x22x21mm. Eine 2mm Cerclage war in loco. Sklera und Aderhaut waren deutlich verdickt. Eine geheilte Perforationsverletzung der Sklera war nicht sichtbar.

**Mikroskopischer Befund:** Das Hornhautstroma zeigt sich vernarbt und vaskularisiert. Retrocorenal befindet sich eine Membran im Bereich der Vorderkammer, in die auf der Rückseite auch Reste der Netzhaut integriert sind. Es findet sich eine komplette Netzhautablösung in Form eines offenen Trichters. Die Aderhaut ist deutlich verdickt mit Arealen von chronischen Entzündungszellen und auch mehrkernigen Riesenzellen. Immunhistochemisch sind sowohl Marker für kappa und lambda-Ketten positiv als auch Marker für B- und T-Lymphozyten. Der Proliferationsmarker Ki67 ist ebenfalls positiv.

**Diskussion:** Es handelt sich um ein Entzündung beider Augen nach traumatischer /iatrogener Eröffnung des einen. Das Auftreten ist extrem selten. Nach Einsetzen der Entzündung soll die kurzfristige Entfernung des verletzten Auges die Prognose des unverletzten Auges verbessern. Die Pathogenese ist unklar, auto-Antigene können gegen uveales Melanin oder retinale Strukturen gerichtet sein. Durch eine immunsuppressive Behandlung soll etwa in 2/3 der Fälle eine weitere Verschlechterung aufzuhalten sein. Vermehrt wird über das Auftreten einer sympathischen Ophthalmie nach unkomplizierten Vitrektomien, aber auch nach Eingriffen wie einer Cyclophotokoagulation berichtet.

### Literatur

- Greenwood AJ, et al. Eye 1998; 12: 783-788.
- Bernasconi O, et al. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1998; 236: 635-638.
- Bilyk JR. Curr Opin Ophthalmol 2000; 11: 372-386.
- Pollack AL, et al. Retina 2001; 21: 146-154.
- Kilmartin DJ, et al. Br J Ophthalmol 2001; 85: 281-286.

**Invasives Plattenepithelcarcinom der Bindehaut bei Neurodermitis**  
**C. Heinz, F. Fanihagh, K.-P. Steuhl**  
**Universitätsaugenklinik Essen**

**Anamnese:**

Ein 59jähriger Patient stellte sich in unserer Klinik mit einer chronischen Konjunktivitis an beiden Augen vor, nachdem sich innerhalb weniger Wochen der Befund mit einer therapieresistenten, zähflüssigen Sekretion verschlechtert hatte. Das geringer beeinträchtigte linke Auge war schielamblyop, ophthalmologische Vorerkrankungen bestanden ansonsten nicht. Allgemeinanamnestisch bestand lediglich seit dem neunten Lebensmonat eine ausgeprägte Neurodermitis. Spaltlampenmikroskopisch fand sich an beiden Augen eine fornixständige Verdickung der Konjunktiva, die rechts (Abb.1) stärker als links ausgebildet war, sowie eine beginnende Symblepharonbildung am rechten Auge. Wir führten daher an beiden Augen eine diagnostische Biopsie durch.

**Makroskopischer Befund:**

RA: 1,4x0,5x0,4 cm messendes rötliches Gewebestück.

LA: 1,2x0,5x0,3 cm messendes rötliches Gewebestück.

**Mikroskopischer Befund:**

RA: Mikroskopisch findet sich ein geschichtetes, deutlich verbreitertes Plattenepithel mit Interzellularbrücken. Intraepithelial fallen Dyskeratosen auf, basal finden sich Epithelien mit vergrößerten Zellkernen sowie vermehrt Mitosen. Die Basalmembran durchbrechend zeigt sich ein beginnend infiltrierendes Wachstum der atypischen Plattenepithelverbände (Abb. 2).

LA: Mikroskopisch findet sich ein deutlich verbreitertes Plattenepithel. Die Basalmembran ist intakt ohne Hinweis auf ein infiltrierendes Wachstum. Dyskeratosen sind jedoch zuerkennen. Weiterhin fallen Schichtungsunruhen des Epithels und vergrößerte Zellkerne auf.

**Mikroskopische Diagnose:**

RA: invasives, gut differenziertes, nicht-verhornendes Plattenepithelcarcinom

LA: Plattenepitheldysplasie

**Kommentar:**

Das Plattenepithelcarcinom der Bindehaut ist der häufigste maligne konjunktivale Tumor [1] meistens in der Lidspalte lokalisiert [2]. Es finden sich dagegen nur wenige Berichte über einen palpebralen konjunktivalen Ursprung [3, 4]. Als Ursache werden UV Strahlung, Nikotinabusus, helles Haar, okuläre Pigmentierung sowie Infektionen mit humanem Papillomavirus (HPV) insbesondere mit HPV 16 und 18, angesehen [5-7]. Ebenfalls findet sich eine Infektion mit HPV 16 und 18 gehäuft bei Patienten mit AIDS, bei denen auch eine vermehrtes Auftreten von konjunktivalen Plattenepithelcarcinomen beschrieben ist [8]. Zwei Fälle eines Plattenepithelcarcinoms sind in der Literatur unter Immunsuppression mit Cyclosporin A bei erfolgter Nierentransplantation beschrieben worden [5]. Beschreibungen im Zusammenhang mit einer Neurodermitis lassen sich nicht finden. Dieser Fall zeigt, dass bei länger bestehenden therapieresistenten konjunktivalen Veränderungen eine Biopsie zur diagnostischen Klärung beiträgt [9].

Literatur:

1. Grossniklaus, H.E., *et al.*, *Conjunctival lesions in adults. A clinical and histopathologic review.* Cornea, 1987. 6(2): p. 78-116.
2. McLean, I.W., M.N. Burnier, and L.E. Zimmerman, *Tumors of the eye and ocular adnexa*, . 1994, Armed Forces Institute of Pathology: Washington DC. p. 60-5.
3. Goldberg, S.H., D.K. Riedy, and J.H. Lanzillo, *Invasive squamous cell carcinoma of the palpebral conjunctiva.* Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1993. 231(4): p. 246-8.
4. Blodi, F.C., *Squamous cell carcinoma of the conjunctiva.* Doc Ophthalmol, 1973. 34(1): p. 93-108.
5. Macarez, R., *et al.*, *Conjunctival epithelial neoplasias in organ transplant patients receiving cyclosporine therapy.* Cornea, 1999. 18(4): p. 495-7.
6. Odrich, M.G., *et al.*, *A spectrum of bilateral squamous conjunctival tumors associated with human papillomavirus type 16.* Ophthalmology, 1991. 98(5): p. 628-35.
7. Lauer, S.A., J.S. Malter, and J.R. Meier, *Human papillomavirus type 18 in conjunctival intraepithelial neoplasia.* Am J Ophthalmol, 1990. 110(1): p. 23-7.
8. Newton, R., *et al.*, *A case-control study of human immunodeficiency virus infection and cancer in adults and children residing in Kampala, Uganda.* Int J Cancer, 2001. 92(5): p. 622-7.
9. Tunc, M., *et al.*, *Intraepithelial and invasive squamous cell carcinoma of the conjunctiva: analysis of 60 cases.* Br J Ophthalmol, 1999. 83(1): p. 98-103.

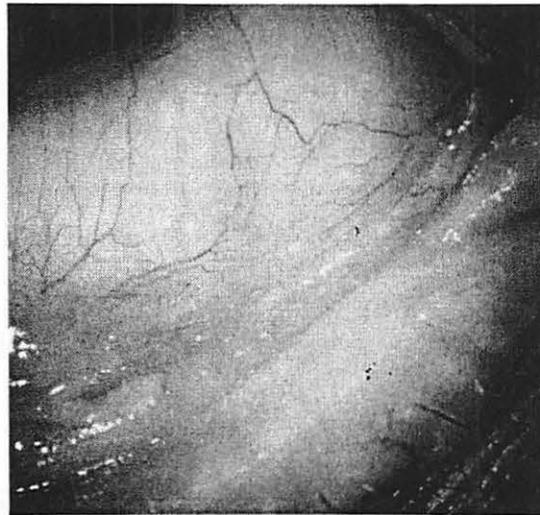


Abb.1

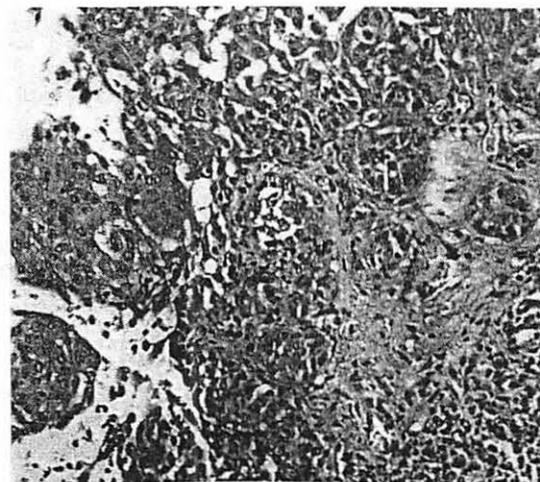


Abb.2

Patient: C.G., geb. 12.05.1972  
Histologienr.: 252-01

Dr. Nicolas Feltgen  
Universitäts-Augenklinik  
Killianstr. 5, 79106 Freiburg

Tel. 0761-2704001, Fax: 0761-2704063  
email: feltgen@aug.ukl.freiburg.de

### *Plattenepithelkarzinom der Bindehaut bei Neurodermitis*

#### **Vorgeschichte**

Im April 2001 stellte sich die 28-jährige Patientin wegen eines Knotens der bulbären Bindehaut am linken Auges vor. Dieser sei ihr 4 Wochen zuvor erstmals aufgefallen und recht rasch gewachsen. Sie habe ein Fremdkörpergefühl und das Auge sei ständig gerötet.

Der nasal unten gelegene Tumor war erbsengroß, breitbasig mit der Tenon verwachsen und nur wenig verschieblich. Das gegenüberliegende Lid war dadurch nach vorne gedrängt. Die umgebende Bindehaut war hyperämisch und verdickt. Nach chirurgischer Abtragung des Tumors diagnostizierten wir histologisch ein invasives Plattenepithelkarzinom der Bindehaut. Wegen unzureichender Exzision folgte eine Nachresektion und lokale Behandlung mit Mitomycin C 0,02% über 3 Monate. Anzeichen für ein intraokulares Wachstum bestanden nicht. Die Biopsie eines vergrößerten Halslymphknotens links ergab lediglich eine chronische Entzündung ohne Nachweis von Tumorzellen.

Die Patientin leidet an Neurodermitis und allergischem Asthma. Eine besondere UV-Exposition habe nicht bestanden.

#### **Histologischer Befund:**

##### **252-01: (Probebiopsie der Bindehaut)**

a) *Makroskopisch:* 6x6x8 mm messendes knotiges und vaskularisiertes Bindehautpräparat.

b) *Mikroskopisch:* Das Epithel ist deutlich hyperplastisch und hat seine normale Schichtung verloren. Die Tumorzellen sind locker angeordnet, teils in Strängen, teils in Nestern und wachsen invasiv. Becherzellen sind nicht zu sehen, Einzelzellverhornungen und pathologische Mitosen ergänzen das Bild. Es besteht eine mäßiggradige Polymorphie der noch relativ gut differenzierten Zellen mit zytoplasmatischen Vakuolen und hyperchromatischen, prominenten Nukleoli. Eine lymphozytäre Begleitreaktion findet sich besonders in der basalen Schicht.

#### **Untersuchung auf Human Papilloma Virus (HPV) mittels Polymerase Chain Reaction (PCR):**

Kein Nachweis von HPV.

## Diskussion

Das Plattenepithelkarzinom der Bindehaut ist in unseren Breiten ein seltener Tumor mit einem Häufigkeitsgipfel bei 60 Jahren. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Ultravioletes Licht (UV-B) gilt als Hauptrisikofaktor. Die Prädilektionsstelle ist der Limbus [8] [3] [7] [11] [9] [6].

Bei jungen Patienten ist dieser Tumor sehr ungewöhnlich, daher muß nach Begleiterkrankungen gesucht werden, die das Auftreten des Bindehautkarzinoms begünstigen. Ein Zusammenhang mit einer generalisierten Abwehrschwäche (z.B. AIDS oder immunsuppressive Therapie) ist bekannt [3] [10]. Aber auch eine lokale Virusinfektion wird als Ursache diskutiert. In den letzten Jahren konnte zunehmend Human Papilloma Virus (HPV 16 und 18) in Plattenepithelkarzinomen der Bindehaut nachgewiesen werden [4] [5]. Die viralen Onkoproteine E6 und E7 verursachen eine genetische Instabilität infizierter Zellen und wirken damit karzinogen [1].

Bei unserer Patientin waren sowohl HIV als auch HPV negativ.

Unseres Erachtens stellt die Neurodermitis unserer jungen Patientin einen wesentlichen Risikofaktor für die Entwicklung der malignen Bindehautveränderung dar. Die Entstehung solcher Tumoren könnte durch die geänderte Immunitätslage bei Atopikern bedingt sein. Kallen und Mitarbeiter konnten an klinisch auffälligen Bindehautarealen von Atopikern ebenfalls gehäuft ein invasives Plattenepithelkarzinom nachweisen [2].

Im klinischen Alltag sollte bei Atopikern mit Bindehautreizung deshalb besonders gründlich nach tumorverdächtigen Veränderungen gefahndet werden. Obwohl das Plattenepithelkarzinom der Bindehaut selten ins Augeninnere vorwächst oder metastasiert [3], sollten verdächtige Stellen frühzeitig entfernt werden.

## Literatur

1. Gillison ML, Keerti VS (2001) Human papillomavirus associated head and neck squamous cell carcinoma: mounting evidence for an etiologic role for human papillomavirus in a subset of head and neck cancers. *Current Opinion in Oncology* 13;183-88
2. Kallen C, Reinhard T, Carlsburg O, Böcking A, Sundmacher R (2001) Ist eine atopische Keratokonjunktivitis ein Risikofaktor für Bindehautkarzinome? *Ophthalmologe* (Abstrakt auf der DOG 2001)
3. Lee G, Hirst L (1995) Ocular Surface Squamous Neoplasia. *Surv Ophthalmology* 39:429-450
4. McDonnell J, Mayr A, Martin W (1989) DNA of human papillomavirus type 16 in dysplastic and malignant lesions of the conjunctiva and cornea. *New Engl J Med* 320:1442-6
5. McDonnell JM, McDonnell PJ, Sun YY (1992) Human papillomavirus DNA in tissues and ocular surface swabs of patients with conjunctival epithelial neoplasia. *Invest Ophthalmol* 33:184-9
6. Naumann G (1997) *Pathologie des Auges*. Springer-Verlag, Berlin
7. Rohrbach J, Lieb W (1998) *Tumoren des Auges und seiner Adnexe*. Schattauer Verlag,
8. Spencer W (1996) *Ophthalmic Pathology: an Atlas and Textbook*. Saunders Company, Philadelphia
9. Sun EC, Fears TR, Goedert JJ (1997) Epidemiology of squamous cell conjunctival cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 6:73-7
10. Waddell KM, Lewallen S, Lucas SB, Atenyi-Agaba C, Herrington CS, Liomba G (1996) Carcinoma of the conjunctiva and HIV infection in Uganda and Malawi. [see comments]. *Comment in: Br J Ophthalmol.* 1996 Jun;80(6):496-7. *Br J Ophthalmol* 80:503-8
11. Zimmerman L (1964) Squamous cell carcinoma and related lesions of the bulbar conjunctiva. In: M B (eds) *Ocular and adnexal tumors*. The C.V. Mosby Company, Saint Louis, pp 49 - 74



**XXIX. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP),  
Essen, 27.-28.9.2001**

Pat. G.C., geb. 11.02.1931  
Ophth.Path. Nr. 34967  
1 PAS Schnitt, 1 Diapositiv

Leonard Holbach  
Erlangen

**Diffuses mukoeidermoides Karzinom der Konjunktiva mit Bulbusinvasion**

**Klinik**

Die 69-jährige Patientin stellte sich vor in unserer Klinik wegen eines seit zwei Jahren anhaltenden Fremdkörpergefühls am rechten Auge. Vor einem und zwei Jahren seien wegen „Rissbildung“ bereits zwei Operationen an der Bindehaut (extern) durchgeführt worden. 1990 erfolgte wegen eines viszeralen Non-Hodgkin-Lymphoms eine Chemotherapie, 1996 eine Strahlentherapie bei Mamma-Karzinom. Dermatologischerseits waren im Gesicht multiple aktinische Präkanzerosen nachweisbar. In der Beugeseite des rechten Unterarms wurde ein Plattenepithelkarzinom exzidiert.

Visus R +0.5-2.0/155=0.5, L +0.5=0.8. Augeninnendruck R 19 mmHg, L 15 mmHg. Spaltlampenmikroskopisch zeigt die Conjunctiva bulbi rechts eine diffuse Verdickung und Hyperämie, insbesondere zwischen 2, 6 und 10 Uhr. Die limbusnahe Konjunktiva war zwischen 2 und 6 Uhr an drei Stellen ausgedünnt. In diesem Bereich zeigte die periphere Kornea eine Gefäßsprossung und deutliche Verdünnung. Vorderkammer allseits tief, Zellen und Tyndall (+). Laser-Tyndallometrie am RA mit 11.2 counts/0.5 sec sowie 6 Zellen /0.075 mm<sup>3</sup> leicht erhöht. Die Werte am LA lagen im Normalbereich. Gonioskopisch waren im Kammerwinkel zwischen 3 und 5 Uhr Gefäße und umschriebene Infiltrate erkennbar. Die Sklera war im UBM bis auf 0.3 mm verdünnt. Die Untersuchungsergebnisse des LA waren unauffällig.

Aufgrund der klinischen Verdachtsdiagnose eines diffus wachsenden Malignoms mit Bulbusinvasion erfolgten 7 inzisionale Biopsien zirkulär an der Conjunctiva bulbi sowie im Ansatzbereich des M. rectus medialis. Nach histopathologischer Untersuchung der Biopsate unterzog sich die Patientin einer lidaussparenden Exenteratio orbitae mit epithetischer Versorgung.

**Mikroskopie**

Unter mehrschichtigem nicht verhornenden Plattenepithel mit Becherzellen finden sich verzweigende Tumorzellstränge, die charakterisiert sind durch gut differenzierte epitheliale Zellen mit teils epidermoidem Charakter. Schleimbildende Elemente zeigen eine positive Reaktion in der Mucicarmin-Färbung. Diese Anteile eines gut differenzierten mukoeidermoiden Karzinoms sind nachweisbar in Biopsaten der limbusnahen

Conjunctiva bulbi zwischen 2 über 6 bis 10 Uhr, episkleral sowie bis hinter den Ansatz des M. rectus medialis. Im enukleierten Auge war eine limbusnahe Bulbusinvasion nachweisbar mit diffuser Infiltration des Kammerwinkels.

### **Kommentar**

Mukoepidermoide Karzinome sind selten. Seitz und Mitarbeiter beobachteten unter 112 exzidierten epithelialen Tumoren der Konjunktiva und Kornea ein mukoepidermoides Karzinom. Mukoepidermoide Karzinome können nicht nur im Bereich der Konjunktiva lokalisiert sein, sondern auch im Bereich von Tränendrüse oder Tränensack. Sekundär kann es zu einer Invasion des Auges, der Orbita oder Nasennebenhöhlen kommen. In der Konjunktiva sind sie am häufigsten limbusnah lokalisiert. Der Tumor neigt zu infiltrativem Wachstum und Tiefeninvasion. Die klinischen Zeichen werden häufig zu spät erkannt. Therapeutisch wesentlich sind eine frühzeitige Diagnose und chirurgische Exzision im Gesunden. Zu anderen Therapieformen liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen vor.

### **Literatur**

Brownstein S: Mucoepidermoid carcinoma of the conjunctiva with intraocular invasion. *Ophthalmology* 1981;88:1226-1230

Domarus von D. Mukoepidermoides Karzinom der Konjunktiva. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1978;173:845-849

Gamel JW, Eiferman RA, Guibor P. Mucoepidermoid carcinoma of the conjunctiva. *Arch Ophthalmol* 1984;102:730-731

Lacour S, Legeais JM, D'Hermies F, Abenhaim A, Renard G, Pouliquen Y. Carcinome mucoépidermoide de la conjonctive avec invasion intraoculaire. *J Fr Ophtalmol* 1991;14:349-352

Margo CE, Weitzenkorn DE. Mucoepidermoid carcinoma of conjunctiva: Report of a case in a 36-year-old with paranasal sinus invasion. *Ophthalmic Surg* 1986;17:151-154

Rao NA, Font RL: Mucoepidermoid carcinoma of the conjunctiva. *Cancer* 1976;38:1699-1709

Searl SS, Krigstein HJ, Albert DM, Grove AS Jr. Invasive squamous cell carcinoma with intraocular mucoepidermoid features. *Arch Ophthalmol* 1982;100:109-111

Seitz B, Fischer M, Holbach LM, Naumann GOH. Differentialdiagnose und Prognose bei 112 exzidierten epibulbären epithelialen Tumoren. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1995;207:239-246

Seitz B, Henke V. Mukoepidermoides Karzinom der Conjunctiva bulbi mit diffuser intraokularer Epithelinvasion. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1995;207:264

Ullmann S, Augsburg JJ, Brady LW: Fractionated epibulbar J-125 plaque radiotherapy for recurrent mucoepidermoid carcinoma of the bulbar conjunctiva. *Am J Ophthalmol* 1995;119:102-103

**XXIX. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen, DOP  
27. / 28. September, Essen**

Dr. Torsten Schlote

Universitäts-Augenklinik  
Schleichstr. 12  
D-72076 Tübingen  
Torsten.Schlote@med.uni-tuebingen.de

Patient E., P., 89 Jahre  
Histologie-Nr. 30067

**Plattenepithelkarzinom der Bindehaut mit  
massiver intraokularer Invasion**

**Anamnese** Im März 2000 wurde eine 89jährige Patientin unter der Verdachtsdiagnose eines Ulkus rodens mit Bulbuspenetration des rechten Auges vorstellig. Die Patientin war unmittelbar zuvor in einer chirurgischen Klinik wegen einer Femurfraktur links operativ versorgt und von dort überwiesen worden. Seit einem Jahr wurden Symptome eines trockenen Auges bzw. eine Konjunktivitis rechts beklagt und diese wiederholt mit Tränenersatzmitteln und Antibiotika behandelt. Allgemein bestand ein nicht insulinpflichtiger Diabetes mellitus Typ II und eine nicht progrediente, chronisch lymphatische Leukämie.

**Untersuchungsbefund / Therapie** Der Visus betrug rechts fraglich Lichtscheinwahrnehmung, links 0,4. Die Lidränder des rechten Auges zeigten sich gerötet, die Wimpern mit eitrigem Sekret belegt. Die Konjunktiva tarsi war gerötet. Die Konjunktiva bulbi zeigte deutliche Auflagerungen eitrigem Sekrets und war im übrigen nekrotisch. Die Hornhaut zeigte sich getrübt bzw. infiltriert mit ausgedehnter, limbusnaher Perforation im unteren Bereich. Die Beurteilung intraokularer Strukturen war nicht möglich. Am linken Auge bestand ein altersentsprechender Befund. Es erfolgte die stationäre Aufnahme der Patientin, die Entnahme eines Bindehautabstriches und die lokale und systemische, antibiotische Abdeckung. Der Bindehautabstrich ergab später den Nachweis von Staphylococcus aureus. Wegen des massiven Befundes bei praktisch erloschender visueller Funktion wurde eine Enukleation des rechten Auges durchgeführt.

**Histopathologischer Befund** Die histologische Untersuchung des enukleierten Auges ergab das Vorliegen eines verhornenden Plattenepithelkarzinoms, wahrscheinlich ausgehend von der Bindehaut mit nachfolgender intraokularer Invasion. Es bestand eine weitreichende Infiltration des Augeninneren unter Beteiligung der vorderen und hinteren Augenabschnitte. Die Vorderkammer war abgeflacht und wies eine rundzellige Entzündungsreaktion und ausgeprägte Ablagerungen von Keratin auf. Die Choroidea war massiv verdickt und zeigte eine ausgeprägte tumoröse Infiltration und lymphozytäre Begleitreaktion. Der Tumor hatte in posteriorer Richtung den Äquator intrachoroidal überschritten. Der Tumor selbst imponierte in Form einer teils pseudoglandulären Anordnung mit Ablagerung von Keratin (Hornperlen). Es zeigte sich ein deutlich pleomorphes Erscheinungsbild der Tumorzellen, begleitet von einer teilweise ausgeprägten Hyperchromasie der Zellkerne. Die Anfärbbarkeit der Tumorzellen auf die Zytokeratine 1, 6, und 13 bestätigte den Verdacht auf einen epithelialen Tumor. Zusätzlich bestand eine totale Netzhautablösung mit degenerativen und teils entzündlichen retinalen Veränderungen. Opticus und Sklera zeigten sich nicht infiltriert.

Mittels Alcianblau bei pH 2,5 (mit und ohne Vorbehandlung mit Hyaluronidase) und PAS-Färbung ließen sich keine schleimsezernierenden Tumoranteile nachweisen.

Der anschließend durch den Hausarzt eingeleitete Ausschluß eines augenfernen Primärtumors bzw. von Metastasen (Lunge, Mammae, Abdomen, Endometrium, Lymphknoten) ergab keinen pathologischen Befund.

**Diagnose** Primär verhornendes Plattenepithelkarzinom der bulbären Bindehaut mit massiver intraokularer Ausdehnung

### **Diskussion**

Das Plattenepithelkarzinom (intraepithelial und invasiv) der Bindehaut ist zwar selten, jedoch der häufigste maligne Tumor der Konjunktiva (1). Bevorzugt betroffen sind männliche, weiße Patienten um das 60. Lebensjahr, wenngleich der Tumor auch im Kindesalter (v.a. assoziiert mit Xeroderma pigmentosum) auftritt. Die Ätiologie ist weitgehend ungeklärt. Als sicherer Risikofaktor gilt die erhöhte Exposition gegenüber UV-B-Strahlung (höhere Inzidenz des Tumors in Äquatornähe).

Das Plattenepithelkarzinom der Bindehaut ist typischerweise im Bereich des Limbus und der bulbären Konjunktiva der Lidspaltenregion lokalisiert (3). Der klinische Befund kann im übrigen variabel sein, wenngleich zumeist das solitäre Wachstum eines scharf begrenzten, leicht erhabenen, gräulich bis rötlichen Tumors mit prominenten Tumorgefäßen zu beobachten ist.

Die in unserem Fall anamnestisch vorausgegangene chronische Konjunktivitis muß aus der Retrospektive als Erstsymptom des Tumors interpretiert werden. Bei etwa 50-70% der Patienten sind eine chronische Konjunktivitis und subjektive Beschwerden wie Fremdkörpergefühl und Tränenlaufen Erstsymptome des Bindehautkarzinoms (3) ! Bei der hier geschilderten Patientin war zusätzlich durch eine Superinfektion eine massive bakterielle Keratokonjunktivitis mit praktisch zirkulärer Nekrose der Bindehaut (diffuses Tumorwachstum) entstanden.

Über das intraokulare Wachstum von Bindehautkarzinomen ist verschiedentlich berichtet worden. Es ist schätzungsweise bei 10% aller invasiven Bindehautkarzinome zu beobachten (3). Typischerweise wächst der Tumor in der Limbusregion in die Vorderkammer ein (2, 3). Die intraokulare Beteiligung äußert sich zumeist in Form einer granulomatösen Iridozyklitis, eines Sekundärglaukoms, Pupillenverziehungen und einer sichtbaren weißen bis grauen Tumormasse in der Vorderkammer.

Wie histopathologische Untersuchungen enukleierter Augen mit intraokularer Ausdehnung des Bindehautkarzinoms zeigten, war diese zumeist auf das vordere Augensegment begrenzt (2, 3). Ein Fortschreiten des Tumorwachstums mit Infiltration der peripheren Choroidea ist dagegen äußerst selten.

Die Prognose quoad vitam darf als gut bezeichnet werden (2, 3). Bindehautkarzinome metastasieren selbst bei fortgeschrittenem Befund nur selten. Zu achten ist auf das erhöhte Risiko maligner Hauttumoren. Möglicherweise besteht auch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung viszeraler und lymphatischer Zweittumoren (Leukämie, Lymphom).

### **Literatur**

1. Lee GA, Hirst LW. Ocular surface squamous neoplasia. *Surv Ophthalmol* 1995; 39: 429-9
2. Shields JA, Shields CL, Gunduz K, Eagle RC Jr. The 1998 Pan American Lecture. Intraocular invasion of conjunctival squamous cell carcinoma in five patients. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 1999; 15: 153-60
3. Tunc M, Char DH, Crawford B, Miller T. Intraepithelial and invasive squamous cell carcinoma of the conjunctiva: an analysis of 60 cases. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 98-103

# MARTIN-LUTHER-UNIVERSITÄT HALLE



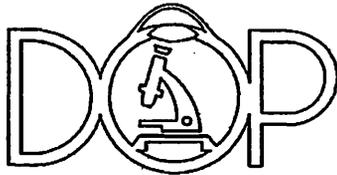
Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde

Direktor: Prof. Dr. G.I.W. Duncker

&

Acha Augenklinik Bafoussam (Kamerun)

Leiterin: Dr. Elisabeth Herz



*XXIX. Jahrestagung der Deutschsprachigen  
Ophthalmologen (DOP)  
Essen, 27./28. September 2001*

Patient: A.M.  
geb. 14.03.63  
OP-Datum: 14.04.01  
Histo Nr. 7054/01  
2 Diapositive,  
1 histologisches Schnittpräparat (HE-Färbung)

Frank Wilhelm  
Klinik u. Poliklinik f. Augenheilkunde  
Martin-Luther-Universität  
Magdeburger Straße 14  
06097 HALLE  
e-mail. frank.wilhelm@medizin.uni-halle.de

## **Bindehauttumor bei AIDS**

**Ophthalmologische Anamnese:** Im April 2001 stellte sich die 38-jährige Patientin erstmalig vor in der Augenklinik von Bafoussam (Kamerun). Sie hatte seit einigen Wochen nach eigenen Angaben im nasalen Lidspaltenbereich beidseits braune Knötchen bemerkt. Ansonsten war die ophthalmologische Anamnese völlig unauffällig.

**Allgemeine Anamnese:** HIV-Positiv, sonst unauffällig- keine Infektionen oder Tumoren

### **Ophthalmologischer Befund:**

**Beidseits:** nasaler Lidspaltenbereich am Limbus ein ca. 8x 8 mm großer Tumor von etwa 3mm Prominenz, derbe Konsistenz, auf der Unterlage gut verschieblich, kaum vaskularisiert aber stark pigmentiert,

**OP:** 14.04.01: Die Entfernung der Tumors gelingt unter dem OP-Mikroskop problemlos, wobei eine biomikroskopisch nicht zum Tumor gehörende freie Gewebezone zirkulär von ca. 2 mm Breite im Bindehautbereich und biomikroskopisch sicher bis in das freie Hornhautepithel reichendes tumorfreies Gewebe mit entfernt wird. In der Tiefe läßt sich der

Tumor nach erfolgter Injektion von Lokalanästhetika gut entfernen, es kommt auch zu keiner stärkeren Blutung. Bei geringerer Mobilisierung kann die Bindehaut gut adaptiert werden.

### **Histologischer Befund:**

Es kommen Anteile der Konjunktiva zur Darstellung. Es besteht eine flächenhafte umschriebene Plattenepithelhyperplasie mit Zeichen einer Parakerathose. Die klinisch starke Pigmentierung ist im histologischen Präparat nur zart nachweisbar. Kernatypien sind fokal und Mitosen vereinzelt zu finden. Teilweise imponiert eine wirbelartige Anordnung von Zellen mit Ausreifung der Zellen und Verhornung. Eine mäßiggradige, fokal betonte Dysplasie besteht. Zum regelrechten Bindehautepithel wird der Tumor durch einen schmalen Lymphozytensaum abgegrenzt. Einzelne Gefäße sind vorhanden, wobei keine vermehrte Vaskularisation besteht.

### **Immunhistochemie:**

*MIB 1* - erhöhte Markierungsrate für den Proliferationsmarker  
*p53* - deutlich erhöhte Expression

### **Diagnose:**

Hypertrophe Variante einer aktinischen Keratose mit Dysplasie

### **Kommentar:**

Der Befund entspricht einer hypertrophen Variante einer aktinischen Keratose. Die klinisch als rassistische Besonderheit anzusehende ausgeprägte Pigmentierung verfälscht das Bild einer Leukoplakie. Anhand der Befunde ist hier von einer präkanzerösen Läsion auszugehen. Neben opportunistischen Infektionen ist das vermehrte Auftreten von malignen Tumoren bei HIV-positiven Patienten bekannt. Am häufigsten wurde in der Augenheilkunde bisher über Karposi-Sarkome im Lidbereich berichtet. Gerade in Afrika wurden auch Plattenepithelkarzinome und Präkanzerosen wie die aktinische Keratose beobachtet. In diesem Zusammenhang ist die Läsion bei dieser Patientin in der besonders lichtexponierten Lokalisation der Lidspalte einzuordnen. Bei einer HIV-Infektionsrate von ca. 20 Prozent in der sexuell aktiven Bevölkerung in Kamerun ist daher die serologische Diagnostik und bei Berücksichtigung der diagnostischen Lücke bis zur serologischen Antwort ebenso wie das besonders umsichtige Vorgehen bei der Therapie dieser Patientengruppe dringend zu empfehlen.

**Fazit für die Praxis:** Bei jungen Patienten mit für die Altersgruppe untypischen Tumoren muß auch an das Vorliegen einer HIV-Infektion gedacht werden!

### **Literatur:**

- Ash JE; Wilder HC. Epithelial tumors of the limbus. Am J Ophthalmol 1942; 25 : 926  
Holbach L., Hofmann C, Völcker HE, Naumann GOH. Immunzytochemischer Nachweis von Involucrin in präkarzinomatösen und karzinomatösen nicht-pigmentierten Bindehauttumoren. KlinMonatsbl Augenheilkd 1986; 189 : 128  
Pierce D, Steele AD, Garner A, Tripathi RC. Intraepithelial carcinoma ("Bowen's disease") of the cornea. Br J Ophthalmol 1971; 55 : 664  
Shields CI, Shields JA. Tumors of the caruncle. Int Ophthalmol Clin 1993;3 (3); 31  
TripathiRC, Garner A. The ultrastructure of preinvasive cancer of the corneal epithelium. Cancer Res 1972; 32 : 90  
Völcker HE, Naumann GOH. Conjunctivale und corneale Augenveränderungen bei Xeroderma pigmentosum. Hautarzt 1974; 25 : 561  
Zimmermann LE. The cancerous, precancerous and pseudocancerous lesions of the cornea and conjunctiva (The Pocklington Memorial Lecture). Proceedings of the Second Int. Corneo-Plastic Conference, London 1967, p 547. Oxford New York: Pergamon Press 1969



Universitätsklinikum Ulm, Augenklinik  
Prittwitzstraße 43, 89075 Ulm

## Universitäts-Augenklinik und Poliklinik

Prittwitzstr. 43, 89075 Ulm

**Direktor: Prof. Dr. Gerhard K. Lang**

Telefon: (0731) 500-27551

Telefax: (0731) 500-27549

**Sektion: Konservative Retinologie  
und Laserchirurgie**

**Leiterin: Prof. Dr. Gabriele E. Lang**

Telefon: (0731) 500-27554

Datum: 2. August 2001/WEW

## XXIX Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmo- Pathologen (DOP) in Essen am 27.-28. September 2001

### Basalzellkarzinom der Konjunktiva

C. B., geb. 26.10.1912  
Histo.-Nr.: 3325

Dr. W. E. Weingärtner  
Universitäts-Augenklinik  
Prittwitzstrasse: 43  
89075 ULM  
Email:ecki\_doc@yahoo.com

**Anamnese:** Eine 88jährige Patientin stellte sich im März 2001 erstmalig in der Universitäts-Augenklinik in Ulm vor. Seit Oktober 2000 sei es zu einer zunehmenden Schwellung im Bereich des rechten Unterlids gekommen. In der Vorgeschichte war im Mai 1999 eine Tumorexzision am rechten Unterlid durchgeführt worden. Eine Histologie wurde auswärtig durchgeführt.

**Befund:** Im Bereich des rechten Unterlides fand sich ein Tumor im Bereich der Konjunktiva tarsi. Die Lidspalte war eingeengt. In der durchgeführten Kernspinuntersuchung demarkierte sich ein relativ gut abgrenzbarer dorsokaudal des rechten Unterlides gelegener Tumor (Durchmesser maximal 1,9x1,8cm). In der T1-Wichtung stellte sich der Tumor hypointens und relativ gut abgrenzbar dar, wobei er eine mäßige Kontrastmittelaufnahme zeigte. Der Tumor lag dem Bulbus kaudal unmittelbar an, ohne diesen jedoch zu infiltrieren. Auch eine Infiltration des Musculus rectus inferior lag noch nicht vor. Es erfolgte eine exzisionelle Biopsie des Tumors mit freiem Bindehauttransplantat und eine Kryokoagulation der Lidränder.

**Makroskopischer Befund:** Die makroskopische Untersuchung zeigte einen blumenkohlartig zerklüfteten Tumor der Abmessung 2,0 x 1,9 x 2,1 cm von bräunlicher Farbe und mittelharter Konsistenz.

#### Termine für Privatpatienten:

Tel.: 0731-500-27551

Fax: 0731-500-27549

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

eMail: [Uni.Augenklinik@medizin.uni-ulm.de](mailto:Uni.Augenklinik@medizin.uni-ulm.de)

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

A:\DOP2001\_1BasaliomderBindehaut.doc

#### Stationäre Termine (operative und konservative Direkteinweisungen)

Tel.: 0731-500-27554

Fax: 0731-500-26769

#### Ambulante Operationen (Tagesklinik)

Tel.: 0731-500-27554

Fax: 0731-500-26769

#### Ambulante Termine (Augenambulanz)

Tel.: 0731-500-27544

Fax: 0731-500-25955

Seherschule: Tel.: 0731-500-27566

1/2

**Mikroskopischer Befund:** In der mikroskopischen Untersuchung zeigen sich klassische Basaliomverbände dar. Man sieht in der Peripherie der Proliferate eine palisadenartige Aufstellung und manchmal spaltenartige Artefakte an den Rändern. Stellenweise Übergang zu normalem Epithel. Oft ist eine plattenepitheliale Differenzierung, entsprechend der keratotischen Variante des Basalioms zu sehen, sowie zahlreiche Mitosen. Die Basaliomverbände erreichen die Schnittländer des Präparates.

### Hauptdiagnosen:

#### **Basalzellkarzinom der Konjunktiva, Rezidiv**

**Diskussion:** Basalzellkarzinome der Bindehaut sind sehr selten (Lang und Maize 1991, Spraul und Grossniklaus 1997). Faktoren, die für die Entstehung von Basaliomen eine Rolle spielen, sollen UV-Strahlen, ionisierende Strahlung, chemische Substanzen prädisponierende genetische Faktoren und möglicherweise eine Infektion mit dem humanen Papillomviren (HPV) sein (Stahle-Backdahl 1995). Gewöhnlicherweise entwickeln sich Basaliome in Bezirken mit längerer vorausgegangener Sonnenlichtexposition. Im Bereich des Auges sind die Bereiche des medialen und lateralen Lidbändchens und das untere Augenlid meistens betroffen. Basaliome sind langsam wachsende Tumore, die nur selten metastasieren, jedoch lokal eine ausgiebige Gewebedestruktion verursachen können (Arlette et al 1998).

Die Histogenese von Basalzellkarzinomen ist letztlich unklar. Inwieweit primäre Basalzellkarzinome im Bereich der Konjunktiva oder anderer Schleimhäute überhaupt entstehen können, ist umstritten, da es Hinweise darauf gibt, dass die Basalzellkarzinome von Basalzellen von pilosebaceous Strukturen stammen, und daher, da die Schleimhaut diese Strukturen nicht aufweisen, gar nicht von diesen ausgehen können (Reese 1956, Robbins und Kumar 1987). Andere Autoren nehmen an, dass persistierende pluripotente Stammzellen in den tiefen Schichten der Haut in irgendeiner Form aktiviert werden und sich dann ein Karzinom entwickeln kann (Lang und Maize 1991). In unserem Fall liegt ein Rezidiv vor. 2 Jahre zuvor war bereits auswärtig eine chirurgische Exzision durchgeführt worden. In der Literatur gibt es nur wenige Beschreibungen von Basalzellkarzinomen der Bindehaut. So wurde in einer Serie von 93 corneoscleralen epithelialen Tumoren, die von Ash und Wilder (1942) beschrieben wurden, nur ein Basalzellkarzinom beschrieben. In einer später publizierten Serie von Ash (1950) fanden sich unter 1120 epibulbären Tumoren 32 Basaliome. Andere Autoren beschrieben das Auftreten im Bereich der nasalen Bindehaut interpalpebral (Aftab und Percival 1973, Apte et al 1974, Husain et al 1993).

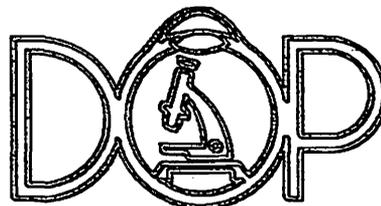
### **Literatur:**

1. Stahle-Backdahl, M. *Basal cell carcinoma: current research sheds new light*. Nord Med 1995;110:82-84
2. Arlette, JP, Carruthers, A, Threlfall, WJ, Warshawik, CM. *Basal cell carcinoma of the periocular region*. J Cutan Med Surg. 1998;2:205-208
3. Lang, PG Jr, Maize, JC. *Basal cell carcinoma*. In: Friedmann, R, Rigel, DS, Kopf, AW, Harris, MN, Baker, D, eds. *Cancer of the Skin*. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1991:35-67
4. Reese, AB. IN: *Tumors of the Eye*. 2<sup>nd</sup> ed. New York, NY: Harper & Row; 1963:23
5. Ash, JE, Wilder, HC: *Epithelial tumors of the limbus*. Am J Ophthalmol. 1942;25:925-932
6. Reese, AB. 1956 *Tumors of the eye and adnexa*. IN: Atlas of Tumor Pathology. Washington, DC: 1956;2<sup>nd</sup> ser, 38 7Hohenleutner S, Hohenleutner
7. Robbins, SL, Kumar, V. In: *Basic Pathology*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1987:229-230
8. Ash, JE. *Epibulbar tumors*. Am J Ophthalmol. 1950;33:1203-1219
9. Aftab, M., Percival, SPB. *Basal cell carcinoma of the conjunctiva*. Br J Ophthalmol. 1973;57:836-837
10. Apte, PV, Talib, VH, Patil, SD. *Basal cell carcinoma of the conjunctiva*. Indian j Ophthalmol. 1975;23:33-34
11. Husain, SE, Patrinely, JR, Zimmermann, LE, Font, RF. *Primary basal cell carcinoma of the limbal conjunctiva*. Ophthalmology 1993;100:1720-1722
12. Shields, JA, Shields, CI, Gunduz, K, Eagle, RC Jr. *The 1998 Pan American lecture: intraocular invasion of conjunctival squamous cell carcinoma in five patients*. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 1999;15:153-160
13. Cable, MM, Lyon, DB, Rupani, M, Camille, S, Hidayat, AA. *Primary basal cell carcinoma of the conjunctiva with intraocular invasion*. Arch Ophthalmol 2000; 118 (9):1296-1298
14. Spraul, CW, Grossniklaus, HE: *Analysis of 24,444 Surgical Specimens Accessioned over 55 Years in an Ophthalmic Pathology Laboratory*. International Ophthalmology (1997-1998); 21: 283-304

## XXIX Jahrestagung der DOP 2001 in Essen, 27./28. September

### 3. Sitzung: Bindehaut, Hornhaut Nr. 31 –Malignes Melanom der Konjunktiva?-

Dr. med. Valeska Müller  
Augenklinik Charite, Campus Virchow Klinikum  
Medizinische Fakultät der Humboldt Universität Berlin  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin



Anlagen: 2 Präparate von 1979, Färbung: HE & Masson-Fontana (Dias)  
2 Präparate von 2001, Färbung: HE & Immunhistochemisch (Dias)  
1 klinisches Bild von 2001 (Dia)

#### Aktuelle Anamnese

Im Juli 2001 stellte sich Herr J. geb. 21.10.38 in unserer Poliklinik mit einer melanozytären Veränderung der perlimbalen Konjunktiva seines linken Auges (LA) vor. Das linke Auge sei seit ca. zwei Jahren chronisch immer wieder gerötet gewesen und diese Rötung habe auf keine Lokalthherapie angesprochen (Steroide, Antibiotika).

#### Weitere Anamnese

Bei Herrn J. wurde 1979 an gleicher Lokalisation (unten bis temporal unten) bereits einmal eine melanozytäre Veränderung der bulbären Konjunktiva des LA entfernt, die damals neu aufgetreten war. In den Folgejahren (bis 1989) wurde der Befund engmaschig in der Augenklinik der Charite kontrolliert; ein Rezidiv wurde nicht festgestellt.

Eigenanamnestisch, sowie nach Angaben der behandelnden Augenärztin war eine zarte Rest (?) -Pigmentierung in diesem Bereich nie gänzlich verschwunden. Lediglich innerhalb der letzten zwei Jahre sei eine verstärkte Rötung mit Fremdkörpergefühl hinzugekommen.

#### Ophthalmologischer Befund (2001)

Am linken Auge zeigte sich eine ca. 15 x 3 mm messende hyperpigmentierte, flache Läsion der Bindehaut im Bereich des inferioren Hornhautlimbus und z.Teil auf die HH übergreifend. Die Bindehaut war frei verschieblich, die fornixale Bindehaut nicht betroffen. Visus bds.: ccs 1,0 ; Tensio bds.: 15mmHg. Der übrige ophthalmologische Befund war unauffällig.

#### Histologie (2001)

In der histologischen Aufarbeitung des Excidates (15,0 x 3,0 x 0,6 mm) zeigen sich polymorphe, atypische, polygonale Tumorzellen; diese sind in der Übergangszone zwischen Epithel und Substantia propria bandförmig angeordnet (melanozytäre Hyperplasie), zum Teil aber auch in Nestern angeordnet zu finden. Ferner zeigt sich ein infiltratives Wachstum dieser Proliferate nach subepithelial, dort von Lymphozyten umringt. Die Zellen zeigen sich pleomorphkernig mit deutlich eosinophilem Nukleolus. In der immun-histochemischen Färbung exprimieren die Zellen S-100 und HMB 45.

Wir stellten die Diagnose eines malignen Melanoms der Konjunktiva auf dem Boden einer primär erworbenen Melanose (PAM).

#### Histologie (1979)

Das Bindehautepithel wies in der Tiefe einen konfluierenden Saum nestförmig angeordneter konzentrischer, regelmäßiger, melaninbildender, kleiner, polygonaler Zellen auf; in einem Bereich lies sich ein darunterliegendes lymphozytäres Infiltrat finden, an das sich unmittelbar ein Herd spindeliger, melaninbildender, polymorpher Tumorzellen anschloß. Die Diagnose der damaligen Histologie war ebenfalls ein malignes Melanom der Konjunktiva auf dem Boden einer PAM.

Die Läsion wurde damals in toto excidiert (Tumordicke ist nicht vermerkt) und mittels eines Beta-Applikators nachbestrahlt.

Diagnose: Malignes konjunktivales Melanom. (am ehesten lokales Rezidiv nach einer Latenz von 22 Jahren.)

## Diskussion

Rezidive eines malignen konjunktivalen Melanoms sind in der Literatur mit ca. 56% angegeben (6), Rezidive an gleicher Stelle mit 27% (5).

Das Zeitintervall zwischen Entfernung der Primärläsion und Rezidiv wird mit im Mittel 2,5 Jahren angegeben, wobei das Intervall zw. 0,4 und 14 Jahren betragen kann (6).

Bei dem vorgestellten Patienten zeigte sich hinsichtlich des Zeitintervalls zw. Primärläsion und Rezidiv damit ein ungewöhnlicher Verlauf. Auch erscheint die gleiche Lokalisation eher ungewöhnlich.

Beim konjunktivalen Melanom wird die 5- Jahres Überlebensrate mit ca. 82% angegeben (1,5,6).

Bei der Subgruppenanalyse hat die Gruppe der epibulbären, perilibalen Melanome eine bessere Prognose (ca. 92% 5-Jahres Ü-Rate) als die Gruppe mit anderer Lokalisation.

Dieser im Vergleich zu cutanen Melanomen „benigne“ Verlauf von konjunktivalen malignen Melanomen spricht für die Möglichkeit, das ein Rezidiv nach einer so langen Latenz auftreten kann.

Als Risikofaktor für eine Metastasierung finden sich in der Literatur folgende Kriterien:

- a) Ausgangsläsion: bei PAM ist Prognose mit 2,1 fach höherem Mortalitätsrisiko verbunden (5). Sie ist nach Literaturangaben mit 56% (6) bis 79% (4) die häufigste Ausgangsläsion für das MM der Konjunktiva.
- b) Tumordicke: es wird angenommen, dass das Risiko einer lymphogenen Metastasierung mit steigender Tumordicke zunimmt, wobei die Grenze zw. *high risk und low risk tumors* bei 0,8mm (1) bzw. bei 1,8mm (Breslow et al.) liegen soll. Leider liegt keine Angabe zur Dicke der Primärläsion vor; im neuen Excisat ist Tm. Dicke ca. 0,6mm d.h. günstige Prognose.
- c) Tumorfläche: es ist beschrieben das neben der Tm.- Dicke auch die Fläche des Tumors einen Einfluss auf die Metastasierungsneigung hat. Ab einer Fläche von ca. 100-200mm<sup>2</sup> wird eine ungünstigere Prognose angenommen (7). Bei dem Excisat von 1979 war klinisch eine Tm.- Größe von ca. 16mm<sup>2</sup> beschrieben; dies beinhaltet eine günstigere Prognose. Die Größe der aktuellen Läsion misst ca. 45mm<sup>2</sup> (Melanose & Melanom) und zählt somit auch nicht zu einer Hochrisikoläsion.
- d) Lokalisation: epibulbäre Tumoren haben eine deutlich bessere Prognose als Tumoren der palpebralen bzw. fornicalen Konjunktiva. Dies spricht für und erklärt den günstigen Verlauf der primären Läsion.
- e) Zytologische Kriterien: mit einer deutlich höheren Mortalitätsrate (2,91 fach) behaftet sind Tumoren die aus vorwiegend epitheloiden oder gemischten Zelltypen bestehen, wohingegen ein spindelzellartiges Melanom eine bessere Prognose haben soll. Noch wichtiger ist nach Folberg et al.(1,4) das Wachstumsverhalten der Tumorzellen für die Prognose. Liegt ein „pagetoides“ Wachstumsverhalten vor, ist dies ein sensitiver Marker für Metastasen. Ferner sind fehlende Entzündungszellen in der subepithelialen Komponente ein eher ungünstiges Zeichen. In dem Excisat von 1979 sind spindelförmige Tm.-Zellen zu sehen. Es ist kein intraepitheliales Wachstum von Tumornestern (pagetoid) beschrieben; zudem weist das spindelzellige Tumorfiltrat in die Substantia propria einen Saum von Lymphozyten auf. Diese histologischen Kriterien können den günstigen Verlauf dieser Erkrankung erklären.

Abschließend lässt sich also sagen, das ein Rezidiv eines malignen konjunktivalen Melanoms mit einer mehr als 20-jährigen Latenz zwar sehr ungewöhnlich und bislang nicht beschrieben ist, aber der protrahierte günstige Verlauf durch die oben erörterten Kriterien nachzuvollziehen ist.

Als Differentialdiagnose kommt für die primäre (1979) Läsion möglicherweise ein „pigmentierter Spindelzelltumor des Limbus“ (beschrieben bei Folberg et al. 1988) bestehend aus spindelzelligen Melanozyten in Betracht.

## Literatur:

- 1) R. Folberg, et al., 1985 : Malignant Melanoma of the Conjunctiva. Human Pathol 16: 136-143.
- 2) R. Folberg, et al., 1985 : Primary Acquired Melanosis of the Conjunctiva. Human Pathol 16: 129-135
- 3) R. Folberg, et al., 1988 : Benign Conjunctival Melanocytic Lesions. Ophthalmology 96 : 436-461
- 4) F. Jacobiec, et al., 1988: Premalignant and Malignant Melanocytic Lesions of the Conjunctiva. Ophthalmol. 96: 147-166.
- 5) ADA Pariaens, et. al., 1994: Prognostic factors in primary malignant melanoma of the conjunctiva: a clinicopathological study of 256 cases. Br J Ophthalmol 1994,78: 252-259.
- 6) P. De Potter, et al., 1993 : Clinical predictive factors for development of recurrence and metastasis in conjunctival melanoma: a review of 68 cases. Br J Ophthalmol 77: 624-630.
- 7) M. Tetz et al., 1994 : Pigmented conjunctival Tumors : Clinical Course and Histopathologic findings in 278 Consecutive Lesions. Posterpräsentation (AAO).

## XXIX. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen

A. Assadoulina, M. Wirth, S. Binder, H. Feichtinger

### **Ophthalmologischer Befund:**

89-jährige Patientin; Keratopathie bei Vorderkammerlinse links; therapieresistenter Tumor an der linken Oberlidkante, weich, gut beweglich, Verdachtsdiagnose chronisches Chalazion oder Atherom.

### **Pathologischer Befund:**

Makroskopie: ca. 9:5mm großer Tumor

Histologie und Immunhistochemie: überwiegend diffuses, manchmal angedeutet noduläres Infiltrat kleiner bis mittelgroßer lymphatischer Zellen mit monomorphen, leicht irregulären und gekerbten Zellkernen; infiltratives Wachstum in das angrenzende Bindegewebe; Immunphänotyp der neoplastischen Zellen: CD5+, CD20+, bcl-2+, Cyclin D1+, p27+, CD 10-, CD21-, CD23-;

Molekularbiologie: klonales Ig-Schwerkettenrearrangement, Translokation t(11;14);

### **Diagnose:**

Mantelzell-Lymphom der Konjunktiva (REAL-Klassifikation)

### **Verlauf:**

lokales Tumorrezidiv mit Infiltration der linken Orbita 6 Monate nach der operativen Entfernung des Ersttumors mit lokaler palliativer Bestrahlung; derzeit rezidivfrei. Klinisch kein eindeutiger Hinweis für systemisches Lymphom.

### **Diskussion und Zusammenfassung:**

Die Anwendung der REAL-Klassifikation auf primäre okuläre Lymphome weist überwiegend Marginalzonenlymphome vom Typ des MALT-Lymphoms aus (ca. 80%); primäre Mantelzell-Lymphome der Konjunktiva sind selten (<5%), sie können aber auf Grund des distinkten Tumorzellphänotyps und der spezifischen Translokation t(11;14) von anderen niedrig malignen B-Zell-Lymphomen unterschieden werden.



Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
Universitätsklinik und Poliklinik für Augenheilkunde  
Magdeburger Str. 8, 06097 Halle/Saale  
Direktor: Prof. Dr. med. G.I.W. Duncker

**XXIX. JAHRESTAGUNG DER DEUTSCHSPRACHIGEN  
OPHTHALMOPATHOLOGEN, DOP  
Essen, 27. / 28. September 2001**

**Morbus Bowen an Bindehaut und Hornhaut**

Cornelia Werschnik

**Patient:** P.B., geb.:22.07.1927

**Anamnese:**

Ein 71jähriger Mann stellte sich erstmals im Mai 1998 wegen einer seit 1997 bestehenden Rötung der Bindehaut rechts bei Zustand nach Metallspanentfernung aus der nasalen Bindehaut 1973 in unserer Ambulanz vor. Lokale antientzündliche und steroidhaltige Therapie brachte keine Befundbesserung. Die Bindehaut war wulstartig verdickt, so dass bei Verdacht auf ein Schleimhautpapillom am 07.10.1998 der konjunktivale Tumor exzidiert wurde. Histologisch fanden sich Plattenepithelhyperplasien mit mittelgradigen Dysplasien ohne Invasivität und eine Pinguecula.

Im April 2000 stellte sich der Patient wegen eines seit einem Monat erneut wachsenden Bindehauttumors nasal unten am rechten Auge nochmals vor.

**Ophthalmologischer Befund (4/00):**

Es zeigte sich nasal unten am Limbus von 3.00 - 6.30 Uhr ein gering erhabener gräulich-weißer Bindehaut-Hornhauttumor mit feinsten Ausläufern bei 3.00 Uhr bis zur parazentralen Hornhautregion mit deutlicher Vaskularisation. Augenvorderabschnitte und Augenhintergrund waren sonst unauffällig.

**Klinische Verdachtsdiagnose:** Morbus Bowen der Bindehaut und Hornhaut

**Operation:**

Am 11.05.2000 erfolgte die Tumorexzision und Defektdeckung mit einer Amnionmembran.

**Histologische Beurteilung:**

Makroskopisch lag ein 1,2 x 1,0 x 0,2 cm großes, einseitig von einer grau weißen, glatten Oberfläche überzogenes, mäßig derbes Präparat vor.

Mikroskopisch zeigte sich ein deutlich verbreitertes Epithel mit Aufhebung der Schichtung und starken Dysplasien der Epithelzellen ohne infiltratives Wachstum. Der Übergang zum normalen Epithel ist abrupt. An der konjunktivalen Seite erfolgte die Entfernung im Gesunden, an der Gegenseite nicht eindeutig im Gesunden.

## **Histologische Diagnose: Carcinoma in situ der Conjunctiva und Cornea i. S. eines M. Bowen**

### **Diskussion:**

Carcinoma in situ oder korneale und konjunktivale intraepitheliale Neoplasie oder intraepitheliales Karzinom oder in Anlehnung an die Dermatologie häufig als M. Bowen bezeichneter Tumor zählt zu den Präkanzerosen und tritt sehr selten auf [3]. UV-Belastung und Viren werden als ätiologische Faktoren diskutiert. Klinisch handelt es sich um eine langsam wachsende, leicht erhabene, auch multipel auftretende, vaskularisierte, gräuliche, gelatinöse, meist am Limbus lokalisierte Neubildung, die sich oft nur schwer demarkieren läßt. Rezidive, maligne Entartung und frühe Metastasierung wurden beobachtet [5].

Tumorexzision, auch zur Diagnosesicherung, stellt die Standardtherapie dar [2,4]. Kryotherapie oder Nachbestrahlung mit Betastrahlen werden als adjuvante Verfahren empfohlen [1]. Bei Rezidiven oder adjuvant bei Residualtumoren wurden mit Mitomycin C lokaltherapeutisch gute Ergebnisse erzielt [3,6].

Histologisch sieht man einen abrupten Übergang vom gesunden zum pathologischen Epithel. Es handelt sich um eine intraepitheliale Hyperplasie des Epithels. Die Epithelzellveränderungen umfassen Hyperkeratosis, Dysplasie, Vermehrung der Zellkerne, Polymorphie, Mitosenvermehrung und Vakuolisierung des Zytoplasmas. Die Basalmembran ist noch erhalten [5].

Eine Abgrenzung zu malignen epithelialen Tumoren ist klinisch nicht immer eindeutig, so dass die Tumorexzision im Gesunden mit histologischer Diagnosesicherung unerlässlich ist.

### **Danksagung:**

Für die Überlassung der histologischen Schnitte bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. habil. Rath (Institut für Pathologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg).

### **Literatur:**

1. Takahashi T: Bowen's disease at the limbus. Acta Ophthalmol (Copenh) 1982 Feb;60(1):147-155.
2. Fanta H: Epibulbar tumors. Klin Monatsbl Augenheilkd 1979 Mar;174(3):411-420.
3. Tseng S-H, Tsai Y-Y and Chen F K: Successful treatment of recurrent corneal intraepithelial neoplasia with topical mitomycin C. Cornea 1997 16(5):595-597.
4. Naumann GOH: Pathologie des Auges (1997), 2. Aufl., Springer Verlag, Berlin, pp 464-465.
5. Günther G: Erkrankungen der Hornhaut In: Velhagen K. Der Augenarzt (1975), Bd. III, 2.Aufl., Georg Thieme Verlag Leipzig, pp1976-1977.
6. Cruess AF, Wasan SM, Willis WE: Corneal epithelial dysplasia and carcinoma in situ. Can J Ophthalmol 1981 16(4):171-175

# XXIX. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)

Essen 27./28. September 2001

---

Dr. med. Jan P. Hoops

Augenklinik der Universität  
Mathildenstraße 8  
80336 München  
Tel.: 089 - 5160 3811  
Fax: 089 - 5160 5160  
jhoops@ak-i.med.uni-muenchen.de

## Hornhaut nach PRK

Material: 1 PAS-Schnitt

### Vorgeschichte:

Bei dem damals 31-jährigen Patienten wurde auswärts 1998 beidseits eine Excimerlaser-PRK bei ca. 5 dpt. Hyperopie vorgenommen. Am linken Auge war eine Amblyopie bei Esotropie bekannt. Die allgemeine Anamnese war unauffällig bis auf eine Hausstaub-/Milbenallergie und Asthma. Bei irregulärem Hornhautastigmatismus wurde im März 2000 am linken Auge eine perforierende Keratoplastik durchgeführt.

Im April 2001 erfolgte die Vorstellung zur perforierenden Keratoplastik am rechten Auge bei Anisometropie und irregulärem Hornhautastigmatismus nach exzentrischer Excimerlaser-PRK. Multiple Versuche der Kontaktlinsenanpassung waren nicht erfolgreich. Der Visus betrug rechts 0,4 mit +5,75/-0,5 130°, links 0,5 mit +0,5/-0,75 129°. Die Hornhauttopographie zeigte rechts eine nach oben dezentrierte kleine Vollkorrekturzone. Spaltlampenmikroskopisch bestand am rechten Auge eine zarte subepitheliale Narbe parazentral sowie eine bogenförmige Eisenlinie in der unteren Hornhauthälfte. Der sonstige Untersuchungsbefund war unauffällig.

### Pathologischer Befund (M-Nr. 288/01):

Makroskopischer Befund: Hornhauttrepanat 7,5 mm des rechten Auges

Mikroskopie: In der HE- bzw. PAS-Färbung zeigt sich eine stellenweise unregelmäßige Epithelzellschichtung mit Unregelmäßigkeiten der epithelialen Basalmembran. Das Epithel ist im Zentrum etwas dünner als am Rand. Insgesamt liegt jedoch keine Verdickung des Epithels vor. Im Zentrum des Trepanats scheint noch ein kleiner Rest der Bowmanschen Membran vorhanden zu sein, ansonsten besteht ein vollständiger Verlust. Subepithelial zeigt sich parazentral eine Narbe. Das Hornhautstroma ist ansonsten unauffällig, insbesondere besteht keine entzündliche Infiltration und keine Stromavaskularisation. Die Descemetische Membran ist von normaler Dicke, das Endothel allenfalls gering rarefiziert. In der Berliner Blau-Färbung gelingt parazentral an einer Seite lokalisiert der Nachweis von Eisen in den basalen Epithelzellschichten.

## Diskussion:

Histopathologische Berichte nach Excimerlaser-PRK beim Menschen sind selten (1-4). Lohmann berichtete in der größten Serie von 20 Augen mit starkem Haze und ausgeprägter myoper Regression über Mechanismen der Wundheilung und Kollagenveränderungen (2). Die vier Hornhäute in der Mitteilung von Balestrazzi hatten alle ein Leukom postoperativ (1). Seiler konnte ein Auge mit einer gitterförmigen Excimerlaser-Keratektomie untersuchen, das drei Monate nach der Behandlung wegen eines Aderhautmelanoms enukleiert wurde (3). Taylor behandelte ebenfalls blinde Augen (4). Über Augen nach PTK (5;6) bzw. ein Auge nach transverser Keratektomie mit dem Excimerlaser zur Astigmatismuskorrektur (7) wurde berichtet.

Dagegen handelt es sich im vorliegenden Fall um eine klare Hornhaut nach hyperoper PRK mit nur geringer lokalisierter subepithelialer Vernarbung. Die perforierende Keratoplastik wurde bei irregulärem Hornhautastigmatismus aus refraktiven Gründen durchgeführt, da eine exzentrische Ablation mit nur kleiner Vollkorrekturzone vorlag. Daher sind lichtmikroskopisch als wesentliche Befunde der Verlust der Bowmanschen Membran mit kleinem zentralem Rest und der histologische Nachweis einer Eisenlinie erwähnenswert.

Korneale Eisenablagerungen (8) nach myoper PRK wurden erstmals von Seiler beschrieben (9). Diese treten 6 bis 12 Monate nach der Behandlung auf. Inzidenz und Intensität korrelieren mit der Höhe der Korrektur. Auch nach hyperoper PRK (10) und nach hyperoper LASIK (11) wurden korneale Eisenlinien gesehen, die klinisch Hinweise auf die Zentrierung der Ablation geben. Pathogenetisch wird vermutet, dass das Eisen in Arealen mit relativem „Tränenfilm-pooling“ infolge von Oberflächenirregularitäten aus der Tränenflüssigkeit in die Epithelzellen wandert (12).

## Literatur:

- (1) Balestrazzi E, De M, V, Spadea L, Vinciguerra P, Palmieri G, Santeusano G et al. Histological, immunohistochemical, and ultrastructural findings in human corneas after photorefractive keratectomy. *J Refract Surg* 1995; 11(3):181-187.
- (2) Lohmann CP, Patmore A, O'Brart D, Reischl U, Winkler MC, Marshall J. Regression and wound healing after excimer laser PRK: a histopathological study on human corneas. *Eur J Ophthalmol* 1997; 7(2):130-138.
- (3) Seiler T, Kahle G, Wollensak J. Zur Narbenbildung der Hornhaut nach photorefraktiver Keratektomie. *Der Ophthalmologe* 1995; 92:492-495.
- (4) Taylor D, L'Esperance FJ, Del Pero R, Roberts A, Gigstad J, Klintworth G et al. Human excimer laser lamellar keratectomy. A clinical study. *Ophthalmology* 1989; 96:654-664.
- (5) Lee YC, Wang IJ, Hu FR, Kao WW. Immunohistochemical study of subepithelial haze after phototherapeutic keratectomy. *J Refract Surg* 2001; 17(3):334-341.
- (6) Wu W, Stark W, Green WR. Corneal wound healing after 193-nm excimer laser keratectomy. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:1426-1432.
- (7) Winter M, Behrendt S, Binder PS, Duncker GI. Ultrastructural and immunohistochemical findings after linear excimer laser keratectomy. *J Refract Surg* 1997; 13(1):60-68.
- (8) Rohrbach JM, Nolle B, Amm M, Lisch W. Ringförmige Hornhauttrübungen. *Ophthalmologe* 2001; 98(7):674-696.
- (9) Seiler T, Holschbach A. Central corneal iron deposit after photorefractive keratectomy. *Ger J Ophthalmol* 1993; 2(3):143-145.
- (10) Bilgihan K, Akata F, Gurelik G, Adiguzel U, Akpınar M, Hasanreisoglu B. Corneal iron ring after hyperopic photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 1999; 25(5):685-687.
- (11) Ozdamar A, Aras C, Sener B, Karacorlu M. Corneal iron ring after hyperopic laser-assisted in situ keratomileusis. *Cornea* 1999; 18(2):243-245.
- (12) Barraquer-Somers E, Chan CC, Green WR. Corneal epithelial iron deposition. *Ophthalmology* 1983; 90(6):729-734.

## **XXIX. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (D.O.P.) in Essen: 27. und 28.09.2001**

Patientin: M. K.-E., 06.07.1963  
Histologie-Nr.: 02001.221  
02001.375

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

### **Unilaterale fungale und mycobakterielle Keratitis nach beidseitiger LASIK**

#### **Klinik:**

Bei der 37jährigen Patientin war im August 2000 auswärts eine bilaterale Laser in situ Keratomileusis (LASIK) zur Korrektur einer Myopie von -6 dpt. durchgeführt worden. Drei Wochen später bemerkte die Patientin eine relativ rasch zunehmende Visusverschlechterung links. Biomikroskopisch zeigten sich weiße Herde im vorderen Stromabereich des linken Auges. Die daraufhin eingeleitete Therapie mit diversen Antibiotika und Antimykotika blieb, ebenso wie eine einmalige Spülung und mechanische Reinigung, ohne Erfolg. Auf hochdosierte lokale Steroide zeigte sich lediglich eine vorübergehende Besserung. Mikrobiologisch war kein Bakterienwachstum nachweisbar.

Aufgrund der Befundprogredienz wurde bei der durch die Narbenbildung deutlich gestörten Patientin im Februar 2001 eine lamellierende Keratoplastik vorgenommen. Bei der anschließenden histologischen Untersuchung des entnommenen Hornhautmaterials an unserer Klinik konnten Pilzhyphen nachgewiesen werden (Nr. 02001.221).

Bei zunächst unkompliziertem intra- und postoperativem Verlauf traten seit Anfang April 2001 erneut frische weiße, relativ scharf begrenzte Infiltrate im vorderen Stromabereich auf. Aufgrund des histologischen Befundes wurde systemisch Diflucan verabreicht, worunter es allerdings zu einer weiteren Zunahme der Herde kam. Daraufhin wurde am 19. April 2001 eine perforierende Keratoplastik (8.25/8.5mm) durchgeführt. Eine Hälfte des Hornhautmaterials wurde von uns histologisch aufgearbeitet (Nr. 02001.375), die andere Hälfte wurde mikrobiologisch untersucht. Dabei wurde *Mycobacterium chelonae* nachgewiesen, die Pilzkultur hingegen war negativ.

#### **Histologischer Befund:**

**02001.221:** Lichtmikroskopisch zeigte sich eine stark eingerollte Hornhautlamelle mit unterschiedlich dickem Oberflächenepithel sowie eine weitere Lamelle der tiefen Region. Der Epithelaufbau erschien zum Teil unruhig, stellenweise war das Epithel stark abgeplattet. Das Epithel lag auf einer leicht verdickten Bowman'schen Schicht. Die vorderen Stromalamellen waren ödematös gequollen.

An einer Stelle fand sich unter der Bowman'schen Membran ein unscharf begrenzter, feinfädiger, leicht PAS-positiver Herd ohne begleitende Entzündungszellen. Mittels Grocott-Färbung ließen sich septierte, verzweigte Pilzhyphen darstellen. Eine weitere Typisierung (EM-Untersuchung) war aufgrund des spärlich vorhandenen Materials nicht möglich.

**02001.375:** Es zeigte sich eine zentral gelegene tiefe Hornhautnarbe mit vermehrten Keratozyten. Die periphere Stromaregion schien auf einer Seite ödematös verquollen. Weiterhin war eine Hornhautendotheldegeneration sichtbar. Es zeigte sich kein Hinweis auf ein akut entzündliches Geschehen, färberisch war kein Erregernachweis möglich (Ziehl-Neelsen).

#### **Histologische Diagnose:**

**02001.221:** Intrastromal gelegener Pilzherd ohne Entzündungsinfiltration und chronisches Hornhautstromaödem nach LASIK-Behandlung

**02001.375:** Hornhautendotheldegeneration und Hornhautnarbe bei Zustand nach Keratoplastik ohne histologischen Erregernachweis

**Kommentar:**

Die LASIK hat sich in den letzten Jahren als Verfahren zur Korrektur mittlerer und höherer Myopien zunehmend etabliert. Mikrobielle Infektionen als Ursache postoperativer Komplikationen sind selten. Bisher konnten u.a. *Staphylococcus aureus*, *Nocardia asteroides*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycobacterium chelonae* und *Streptococcus viridans* als Erreger nachgewiesen werden<sup>1</sup>. Pilze stellen im Erregerspektrum eine Rarität dar; in der Literatur sind nur wenige Pilzkeratitiden nach LASIK beschrieben. Bislang konnten u.a. *Acremonium atrogriseum*<sup>2</sup>, *Aspergillus flavus*<sup>3</sup>, *Aspergillus fumigatus*<sup>4</sup>, *Curvularia sp.*<sup>5</sup> und *Scedosporium apiospermum*<sup>6</sup> identifiziert werden.

Als mögliche Ursache werden, insbesondere bei bilateralen Infektionen nach simultaner beidseitiger LASIK, verunreinigte Instrumente diskutiert. Lider bzw. Lidränder, Conjunctiva, und Raumluft stellen weitere mögliche Infektionsquellen dar. Oftmals ist der Kontaminationsweg, wie bei der von uns vorgestellten Patientin, unklar. In unserem Fall zeigte sich nach der lamellierenden Keratoplastik zunächst ein kleiner, mikrobiologisch nicht mehr bestimmbarer Pilzherd am inneren Rand der Lamelle. Trotz antimykotischer Therapie ließ sich der Verlauf nicht positiv beeinflussen, so dass eine perforierende Keratoplastik notwendig wurde. In dem hierbei entnommenen Hornhautmaterial wurde *Mycobacterium chelonae* nachgewiesen, die Pilzkultur war negativ. Unklar ist, ob die Infektion mit dem Mycobakterium schon initial bestanden hat und dem Nachweis entgangen ist, oder, ob sie erst im Rahmen der lamellierenden Keratoplastik auftrat.

Dieser Fall verdeutlicht, dass eine mikrobielle Infektion nach LASIK zu schwerwiegenden Komplikationen führen kann. Zugleich zeigt er, wie wichtig es ist, auch seltene Erreger wie Mycobakterien und Pilze in die Differentialdiagnose der Keratitiden nach LASIK-Behandlung einzubeziehen.

**Literatur**

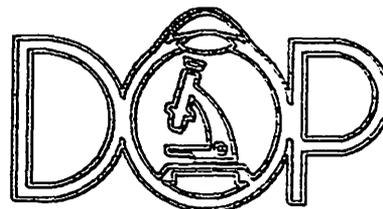
1. Garg P, Bansal AK, Sharma S, Vemuganti GK. Bilateral infectious keratitis after laser in situ keratomileusis: a case report and review of the literature. *Ophthalmology* 2001;108:121-5.
2. Read RW, Chuck RS, Rao NA, Smith RE. Traumatic *Acremonium atrogriseum* keratitis following laser-assisted in situ keratomileusis. *Arch Ophthalmol* 2000;118:418-21.
3. Sridhar MS, Garg P, Bansal AK, Gopinathan U. *Aspergillus flavus* keratitis after laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 2000;129:802-4.
4. Kuo IC, Margolis TP, Cevallos V, Hwang DG. *Aspergillus fumigatus* keratitis after laser in situ keratomileusis. *Cornea* 2001;20:342-4.
5. Chung MS, Goldstein MH, Driebe WT, Jr., Schwartz B. Fungal keratitis after laser in situ keratomileusis: a case report. *Cornea* 2000;19:236-7.
6. Sridhar MS, Garg P, Bansal AK, Sharma S. Fungal keratitis after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2000;26:613-5.

## XXIX. Jahrestagung der DOP 2001 in Essen, 27./28. September

3. Sitzung: Bindehaut, Hornhaut

Nr 35: - Ungewöhnlicher Verlauf einer Epithelimplantationszyste -

Dr. med. Eckart Bertelmann  
Augenlinik Charité, Campus Virchow Klinikum  
Medizinische Fakultät der Humboldt Universität Berlin  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin



Anlagen: 1 histologisches Präparat von 2000

### Aktuelle Anamnese (11/2000):

Die Patientin L.K. stellte sich im November 2000 mit Sehverschlechterung und seit wenigen Wochen bestehenden, zunehmenden Schmerzen auf dem linken Auge in unserer Ambulanz vor. 2 ½ Jahre zuvor war eine Katarakt Operation mit HKL-Implantation an diesem Auge auswärts laut Op-Bericht ohne Komplikationen durchgeführt worden.

### Augenanamnese:

Die Patientin hatte früher bds. gut gesehen, 1. Brille mit 45 Jahren, seit mehreren Jahren war bds. eine ausgeprägte AMD mit subretinaler Membran bekannt.

### Aufnahmebefund:

Visus am RA 0,2, am LA Handbewegungen, Tensio R/L 18 mmHg, Vorderabschnittsbefund: LA konj. Injektion, zystische Struktur in der Vorderkammer mit Kontakt zur Iris von ½ 10 bis 3 Uhr und Hornhautendothelkontakt bei 12 Uhr. HKL nach nasal disloziert und gekippt, Pupille stark verzogen, RA ohne weitere Auffälligkeiten; Fundusbefund R/L: Papille vital, feuchte AMD.

### Therapie:

Unter der Verdachtsdiagnose einer Epithelimplantationszyste über 6 Uhrzeiten nach vorausgegangener komplizierter Katarakt-Operation wurde eine korneosklерale Blockexzision mit korneosklерalem Übergangstransplantat durchgeführt. Dabei gelingt die vollständige Resektion der zystischen Struktur bei einem Blockresektat von 11 mm Sekantendurchmesser limbusparallel, nach hinten Resektion entlang der Irisbasis; Resektion von Iris über 5 Uhrzeiten, von Ziliarkörperzotten über ½ Uhrzeit, Explantation der HKL, die der Zystenwand fest anhaftet. Vorderkammerschutz mit Healon 5, keine intraoperative Blutung, kein intraoperativer Glaskörpervorfall.

Am Folgetag wurde eine Vorderkammerspülung bei leichter postoperativer Nachblutung durchgeführt.

### Histologischer Befund:

Das Blockresektat wird geteilt und senkrecht zum Limbus geschnitten. Ein Schnitt aus dem Bereich bei etwa 1 Uhr klinisch zeigt einen Hornhautanteil regelrechter Dicke. Epithel 3-5 lagig; Stroma mit regulär geschichteten Fasern und normalem Zellgehalt. Descemet-Membran unauffällig, Endothelzellen nur vereinzelt vorhanden. Etwa 2 mm vor der Schwalbe'schen Linie ansetzende membranartige Struktur mit Auskleidung aus ein- bis dreischichtigem nichtverhornendem Plattenepithel. Becherzellen sind in der Struktur nahezu nicht erkennbar. Fortsetzung der einschichtigen Epithellage an der Rückfläche der Descemetmembran und über den Kammerwinkelstrukturen. Die Fortsetzung der Epithelzellschicht ziliarkörperwärts ist nur teilweise im Präparat dargestellt, Iriswurzel Sklera und Ziliarkörper liegen im Bereich der Schnittkanten des Präparats. Zur Pupille hin sind an der Membran bindegewebige Strukturen mit Gefäßanschnitten und Melanozyten adhärent; vereinbar mit Anteilen von Irisstroma.

### Diagnose:

Epithelimplantationszyste mit ein- bis dreischichtigem Plattenepithel

### Diskussion:

Epithelimplantationszysten werden seit der Mitte des letzten Jahrhunderts als Komplikationen der Kataraktchirurgie beschrieben (1). Während sie in früheren Jahrzehnten des öfteren Grund für eine Enuklation nach Kataraktextraktion waren, ist ihre Inzidenz in den letzten Jahren zum einen erheblich seltener geworden, zum anderen sind sie durch verbesserte Therapiemöglichkeiten auch beherrschbar geworden. In der Vergangenheit sind sowohl konservative, als auch laserchirurgische und operative Verfahren zur Therapie der Implantationszysten vorgeschlagen worden. Instillation von proliferationshemmenden Substanzen, Röntgenbestrahlung oder laserchirurgische Eingriffe zur Eröffnung der Zysten und Koagulation der Zellschicht der Zystenwand waren in der Vergangenheit wenig erfolgreich (Übersicht bei 2). Aufgrund der Rezidivneigung der proliferierenden Epithelzellen sind nur radikale operative Verfahren mit vollständiger chirurgischer Entfernung der involvierten Epithelzellen erfolgversprechend. Sugar schlug 1962 ein operatives Verfahren zur Behandlung einer Implantationszyste vor: die posteriore lamellierende Resektion (3). In den letzten Jahren erkannte man die Vorteile der Blockexzision mit Ersatz durch ein homologes korneosklerales Transplantat. Bei diesem Verfahren wird das Prinzip der sicheren vollständigen Entfernung des Zystenmaterials am besten realisiert. Insbesondere da der ursächliche Invasionskanal klinisch oft nicht mehr erkennbar ist. In der größten Studie (2) zu diesem Verfahren ist bei 51 Operationen in keinem Fall ein Rezidiv beschrieben worden. Ein weiterer Vorteil dieses Verfahrens liegt darin, daß auch sehr große Zysten auf diese Weise behandelt werden können.

Ungewöhnlich erscheint bei der vorgestellten Patientin die ausgeprägte Schmerzsymptomatik trotz normalem i.o. Druck. Inwieweit hier eine relative Aufdehnung der Iris mit Zugwirkung auf Irisbasis und Ziliarkörper eine Rolle spielt, ist nicht ganz sicher zu klären. Es gelang die erfolgreiche Behandlung einer sehr großen, über 6 Uhrzeiten reichenden Zyste mit Iris und Ziliarkörperteilresektion und HKL-Explantation, die mit einem Transplantat von 11 mm Durchmesser versorgt werden mußte. Trotz der Ausdehnung eignete sich dieses chirurgische „Maximalverfahren“ zur Behandlung der zystischen Epithelinvasion mit funktionellem Bulbuserhalt.

### Literatur:

1. Maumenee AE, Shannon CR: Epithelial invasion of the anterior chamber. Am J Ophthalmol 1956;41:929.
2. Rummelt V, Naumann GOH: Blockexzision mit tektonischer Korneoskleralplastik wegen zystischer und/oder diffuser Epithelinvasion des vorderen uagenabschnitts. Klin Monatsbl Augenheilk 1997;211:312-323.
3. Sugar HS, Willenz AL: Posterior lamellar resection of the cornea for epithelial implantation cyst in the anterior chamber. Am J Ophthalmol 1962;54:800.

**DOP XXIX. Jahrestagung**  
**Essen, 27./28. September 2001**

Dr. E. Jakobs  
Univ.-Augenklinik, Venusberg  
D-53105 Bonn

Tagungsprogramm Nr.  
Histologie- Nr. 99-423

## **Hornhaut-Tätowierung**

### Vorgeschichte

Ein 22jähriger Patient stellte sich bei uns mit der Frage einer kosmetischen Maßnahme bei Hornhautleukom rechts nach Glassplitterverletzung im Alter von zwei Jahren vor. Seit langem war dieses Auge amaurotisch, jedoch reiz- und schmerzfrei. Der Patient gab an, daß ihn die Entstellung durch sein rechtes Auge zunehmend belastete und er alles tun wolle, um sein Aussehen zu verbessern.

Die klinische Untersuchung zeigte ein blindes Auge in Außenschielstellung. Die Hornhaut wies eine Bandkeratopathie auf, weiterhin bestand eine tiefe zentrale Hornhautnarbe sowie oberflächliche und tiefe Neovaskularisationen. Bei sehr reduziertem Einblick auf die tieferen Augenstrukturen erschien die Vorderkammer aufgehoben und es bestand der Verdacht auf vordere Synechien. Palpatorisch waren beide Bulbi seitengleich tonisiert. Sonographisch zeigte sich eine anliegende Netzhaut bei fehlendem Anhalt für Aderhautverdickung oder fortgeschrittene Phthisis bulbi. Das linke Auge war bei vollem Visus völlig unauffällig. Da der Versuch einer Iriskontaktlinse aus Verträglichkeitsgründen scheiterte, empfahlen wir dem jungen Patienten zur Verbesserung der kosmetischen Situation eine Hornhauttätowierung mit nachfolgender Schieloperation. Die Hornhauttätowierung wurde in Tropfanästhesie mittels mehrmaliger intrastromaler Injektionen durchgeführt. Verwendet wurde eine 27G-Kanüle, sowie 2 ml sterile Tusche vom Typ A Pelikan Nr.17 schwarz. Ziel der Behandlung war eine Rekonstruktion der Pupille, und dies wurde mit mehrmaligen intrastromalen Injektionen durchgeführt. Der intra- und postoperative Verlauf waren regelrecht, allerdings war der junge Mann mit dem postoperativen kosmetischen Ergebnis unzufrieden, so daß drei Monate nach erfolgter Hornhauttätowierung dann doch eine Enukleation des rechten Auges durchgeführt wurde.

### Histopathologischer Befund

- *Makroskopisch*: Rechter Bulbus, 21x24x24 mm mit 9 mm Nervus opticus. Die Hornhaut ist eingedellt und hat einen Durchmesser von 12 mm. In ihrem Zentrum zeigt sich eine andeutungsweise runde, schwarze, stromale Pigmentierung; die Peripherie ist getrübt. Die Bulbuseröffnung erfolgt horizontal. Die Vorderkammer ist aufgehoben infolge von ausgedehnten vorderen Synechien. Die Netzhaut wirkt insgesamt atrophisch. Die Papille ist excaviert, die retinalen Gefäße erscheinen größtenteils obliteriert.

- *Lichtmikroskopisch*: Die Hornhaut zeigt ausgeprägte pathologische Veränderungen: Es findet sich im gesamten subepithelialen Bereich ein ausgeprägter fibrovaskulärer Pannus mit dezente Kalkablagerungen. Im zentralen Bereich erkennt man intrazellulär gelegene Pigmenteinlagerungen, die bis in das mittlere Stroma reichen. Die Descemetmembran ist verdünnt und das Endothel atrophisch. Die Vorderkammer ist aufgehoben und die atrophische Iris, die fast nur noch aus Pigmentepithelblatt und dem M. dilatator pupillae besteht, ist am gesamten Hornhautendothel adhärent. Durch die ausgedehnten vorderen Synechien ist der Kammerwinkel vollständig verlegt und das Trabekelwerk degeneriert. Der Ziliarkörper ist nach vorne verlagert und sein Epithel weist metaplastische Veränderungen auf. Die gesamte Netzhaut ist atrophisch und gliotisch umstrukturiert. Es finden sich vereinzelte chorioretinale Narben. Im Bereich der Aderhaut und der Sklera erkennt man vermehrt

Melanozyten. Die Papille ist bis zur Lamina cribrosa excaviert, der atrophische N. opticus besteht vorwiegend nur noch aus Gliagewebe. Im gesamten Hornhautbereich findet man praktisch keine Entzündungszelle.

- *Elektronenmikroskopisch*: Die elektronenmikroskopischen Aufnahmen sind aufgrund ungünstiger Fixationsverfahren nur eingeschränkt verwertbar, aber man erkennt im zentralen Hornhautbereich intrazellulär gelegene Pigmentgranula. Die runden bis ovalen, gut abgegrenzten Partikel sind mehr oder weniger elektronendicht und sind in Gruppen oder Inseln innerhalb des Zytoplasmas der Keratozyten angeordnet. An einigen Stellen kann man eine membranöse Struktur identifizieren, die die Pigmentgranula umgibt. Den meisten Pigmentinseln fehlt diese Membran, allerdings kann man aufgrund ihrer scharfen Abgrenzung vermuten, daß diese zwar existierte, aber aufgrund unzureichender Fixierung zerstört wurde. Die Größe der Pigmentgranula mißt zwischen 20-54 nm. Die pigmentbeladenen Keratozyten sind bis ins mittlere Stroma zu finden. Unterhalb des Epithels ist die reguläre Anordnung der Kollagenlamellen aufgehoben und es findet sich ein fibrovaskulärer Pannus.

### Diskussion

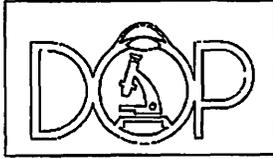
Die Indikation zur Hornhauttätowierung stellt sich heute aufgrund zahlreicher fortgeschrittener Operationsverfahren nur noch für eine kleine, ausgewählte Patientengruppe. Sie verspricht jedoch andererseits diesen Patienten einen wenig belastenden Eingriff zur kosmetischen und manchmal auch geringfügig funktionellen Rehabilitation bei gleichzeitigem Organerhalt. Nachteil des Verfahrens ist das erschwerte Monitoring tieferliegender Augenstrukturen durch den permanent reduzierten Einblick. Zur Auswahl steht eine Vielzahl von Farbstoffen, wobei die Anwendung von Zeichentusche -wie in unserem Fall- eine lange Tradition hat und bislang klinisch keine schwerwiegenden Nebenwirkungen erkennen ließ. Exakte toxikologische Daten hierzu sind nicht verfügbar, allgemein wird jedoch die Verwendung von schwarzer, brauner oder blauer Tusche empfohlen, da andere Farbtöne potentiell schädliche Schwermetalle enthalten könnten (3). Folgt man diesem Unterscheidungskriterium, so fällt auf, daß sich histologisch bei Verwendung metallhaltiger Farbstoffe sowohl intra- als auch extrazelluläre Partikel nachweisen lassen (2), während für nicht-metallische Substanzen nur eine intrazelluläre Anreicherung gefunden wird (1). Man nimmt an, daß in beiden Fällen eine primäre Phagozytose der Fremdkörperpartikel durch die Keratozyten erfolgt, die sich nicht wesentlich voneinander unterscheidet und am ehesten dem Schutz und der Säuberung der Hornhaut dient. Im Unterschied zu den nicht-metallhaltigen Farbstoffen, die den Ergebnissen von Sekundo et al. über Jahrzehnte unverändert intrazellulär gespeichert werden (1), scheint sich jedoch nach Phagozytose metallhaltiger Farbstoffpartikel im Laufe der Zeit der toxische Effekt durchzusetzen, mit dem Ergebnis einer fortschreitenden Zerstörung und konsekutiver Ablagerung des Zelldebris in der extrazellulären Matrix. Diese unterschiedlichen Speichermodalitäten erklären möglicherweise, warum eine Tätowierung mit metallischen Farbstoffen zeitlich schneller verblasst als eine solche mit nicht-metallischen. Nach unserem Kenntnisstand gibt es in der Literatur keine Information über histologische und ultrastrukturelle Untersuchungen nach kurzfristiger Hornhaut-Tätowierung mit nicht-metallischem Farbstoff. Vergleicht man die o.g. Ergebnisse drei Monate nach Hornhauttätowierung mit den Langzeitergebnissen von Sekundo et al (1), so sind sie weitgehend identisch. Wir schließen, daß nicht-metallische Farbstoffpartikel unabhängig von der Zeit von Keratozyten phagozytiert werden, ohne eine zytopathologische Begleitreaktion hervorzurufen.

### Literatur

1. W. Sekundo et al.: Long term ultrastructural changes in human corneas after tattooing with non-metallic substances. Br J Ophthalmol 1999, 83:219-24
2. K. Olander et al.: An analytical electron microscopic study of a corneal tattoo. Ann Ophthalmol 1983, 15:1046-49
3. S. Pitz et al.: Hornhaut-Tätowierung. Ophthalmologie 2000, 97:147-51

# XXIX. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen

Essen, 27./28. September 2001



M. Frising<sup>1</sup>, G. Wildhardt<sup>2</sup>, S. Pitz<sup>1</sup>

Augenklinik<sup>1</sup> (Direktor: Prof. Dr. med. N. Pfeiffer)  
und molekularbiologische Abteilung der Kinderklinik<sup>2</sup>  
der Johannes-Gutenberg Universität Mainz

## Rezidivierende granuläre Hornhautdystrophie

**Patient:** U.M., geb. 27.12.1947

**Anlage:** 2 Dias (klinisches Bild und HE Schnitt)

### **Vorgeschichte und klinischer Befund:**

Der inzwischen 53-jährige Patient stellte sich mit der Frage einer erneuten Keratoplastik bei bekannter granulärer Hornhautdystrophie vor. Vorangegangen waren am rechten Auge eine lamelläre Keratoplastik im Alter von 22 Jahren, eine Schieloperation im Alter von 25 Jahren und eine perforierende Keratoplastik im Alter von 38 Jahren. Am linken Auge wurde eine perforierende Keratoplastik mit 23 Jahren durchgeführt. Die Hornhauttrübungen seien erstmals im Alter von etwa 5 Jahren aufgefallen, eine Visusminderung bestünde beidseits seit dem 6. Lebensjahr. Seit etwa dem 17. Lebensjahr beeinträchtigte ihn zusätzlich eine Blendungsempfindlichkeit beider Augen. Jeweils etwa 5 Jahre nach den bisherigen Keratoplastiken seien rezidivierende Ablagerungen im Transplantat festgestellt worden. Ähnliche Hornhauttrübungen seien bei der Mutter, der Grossmutter mütterlicherseits sowie einer Grosstante bestätigt worden, hätten jedoch selbst in höherem Lebensalter nicht zu einer wesentlichen Funktionsbeeinträchtigung geführt. Sowohl sein Bruder als auch sein Sohn hätten keine Hornhautveränderungen.

Klinisch zeigten sich in den Hornhauttransplantaten an beiden Augen massenhaft weissliche, kleine, scharf begrenzte, körnelige, subepitheliale und anterior stromal gelegene Trübungen, die durch klares Stroma voneinander getrennt waren und zum Teil konfluieren. Besonders ausgeprägt waren die Veränderungen im zentralen Hornhauttransplantat, an der Grenzfläche zur Empfängerhornhaut sowie am rechten Auge im Bereich ehemaliger Einzelknüpfnähte. Die periphere Empfängerhornhaut war beidseits frei von Trübungen. Bis auf einen konkomittanten Strabismus convergens war der übrige ophthalmologische Befund unauffällig. Bei erheblich reduziertem Sehvermögen am rechten Auge

(cc 0.07) wurde im Januar diesen Jahres eine perforierende Keratoplastik durchgeführt.

### **Histopathologischer Befund:**

Mikroskopisch: Das Hornhautepithel erscheint bis auf stellenweise ausgeprägte Verdünnungen unauffällig. Das gesamte Transplantat zeigt granuläre Ablagerungen vorwiegend im subepithelialen Bereich, inmitten eines degenerativen Pannus. Außerdem finden sie sich auf Ebene der ehemaligen und jetzt stellenweise destruierten Bowman'schen Schicht sowie vereinzelt im anterioren Hornhautstroma. Tiefe stromale Ablagerungen befinden sich ausschliesslich an der Grenzfläche zwischen Empfänger- und Spenderhornhaut sowie besonders eindrucksvoll im Bereich ehemaliger Einstichkanäle, in Verbindung mit einer epithelialen Invasion. Die Ablagerungen erscheinen ausschliesslich extrazellulär. Sie sind ausgeprägt eosinophil in der Hämatoxylin-Eosin Färbung, rot in der Masson-Trichrom Färbung, erscheinen negativ in der PAS- und Kongorot- Färbung und zeigen keine Doppelbrechung im polarisierten Licht.

Immunhistochemie: Wir untersuchten das Vorkommen von immunhistochemischen Markern des Hornhautepithels in den granulären Ablagerungen. Geprüft wurde das Vorliegen der Zytokeratine 8, 13, 17, 18 und 19 sowie von Vimentin. Bei regelrechten Positiv-Kontrollen sowie dem Nachweis des klassischen Musters dieser Marker in der Hornhaut erschienen sämtliche granuläre Ablagerungen negativ für diese Intermediärfilamente.

**Diskussion:** Die granuläre Hornhautdystrophie wird zunehmend auf eine (zumindest partielle) epitheliale Genese zurückgeführt. Ein wichtiges Argument für diesen Ursprung ist die Tatsache, dass die rezidivierenden Ablagerungen im Hornhauttransplantat nahezu ausschliesslich im Epithel oder wie in diesem Fall im subepithelialen Bereich gefunden werden<sup>1,5,8,17</sup>, analog zum Frühbefund<sup>14</sup>. Tiefe stromale Ablagerungen befinden sich wie bei diesem Patienten bevorzugt im Verlauf ehemaliger Einstichkanäle<sup>10</sup> oder an der Grenzfläche zwischen Empfänger- und Spendergewebe<sup>8,10</sup>, so dass eine progrediente und an diesen Stellen erleichterte Migration der Ablagerungen vom Epithel in das Stroma wahrscheinlich erscheint. Das von Wollensak und Witschel nachgewiesene Vorkommen von Zytokeratin 18 und von Vimentin in diesen Ablagerungen als weiteres Argument für eine epitheliale Genese hingegen konnten wir nicht bestätigen<sup>18</sup>.

Der beschriebene Fall entspricht aufgrund des spaltlampe-mikroskopischen<sup>6,7,14</sup> und des histologischen Befundes<sup>14</sup> sowie des Vererbungsmodus (autosomal dominant mit kompletter Penetranz<sup>13</sup>) einer klassischen granulären Hornhautdystrophie. Ungewöhnlich hingegen ist der früh ausgeprägte Befund. Klassischerweise gilt die granuläre Hornhautdystrophie nämlich als eine Erkrankung, die erst im späteren Lebensalter zu einer Visusbeeinträchtigung führt und die nur in wenigen Fällen und selten vor der fünften Dekade eine Behandlung durch eine Keratoplastik benötigt<sup>6-8,11,13</sup>. Einen etwas früheren Zeitpunkt der symptomatischen Beeinträchtigung erwähnte Lyons in einer retrospektiven Studie von 31 Augen mit Keratoplastik wegen granulärer Hornhautdystrophie (mittleres Alter der beginnenden Symptomatik von 15.8 Jahren und mittleres Alter der ersten Keratoplastik von 39 Jahren)<sup>8</sup>. Atypisch erscheint in diesem Fall weiterhin die intrafamiliäre Variation des Phänotyps<sup>6,12</sup> (weniger ausgeprägte Visusminderung bei den Vorfahren).

Ähnlich ausgeprägte Fälle von granulärer Hornhautdystrophie konnten gelegentlich aufgrund der Familienanamnese auf einen homozygoten Mutationsstatus zurückgeführt werden<sup>10</sup>. Wie in diesem Fall war dann ein Elternteil weniger betroffen als das Kind. Die übrigen Fälle werden als atypische Formen oder Sonderformen der granulären Hornhautdystrophie bezeichnet<sup>4,16</sup>. Inzwischen weiss man, dass die klassische granuläre Hornhautdystrophie auf einen bestimmten molekulargenetischen Defekt im Gen BIGH3 (oder TGFBI) des Chromosoms 5q31 zurückzuführen ist, dessen Folge ein mutiertes Keratoepithelinprotein ist (R555W)<sup>13</sup>. In Exon 4 Codon 124 und in Exon 12 Codon 555 sind sogenannte hot spots für Mutationen. In diesem Bereich befinden sich auch Mutationen von anderen 5q31 gekoppelten Hornhautdystrophien, und zwar die der Reis-Bücklers Dystrophie, der Thiel-Benke Dystrophie, der Avellino-Dystrophie und der gittrigen Dystrophie Typ 1<sup>9,13</sup>.

Basierend auf diese neuen molekulargenetischen Erkenntnisse wurden bei einigen der sogenannten atypischen granulären Hornhautdystrophien neue Mutationen des Gens BIGH3 nachgewiesen<sup>2,15</sup>. Wie bei den bekannten 5q31 gekoppelten Hornhautdystrophien befinden sich auch hier die Mutationen vorwiegend in den Exonen 4 und 12 dieses Gens. Bei atypischen Hornhautdystrophien wird zunehmend eine Analyse des Gens BIGH3 empfohlen, da selbst eine geringfügige Veränderung des Phänotyps eine Veränderung des Genotyps im BIGH3 Gen bedeuten kann<sup>2,3</sup>. Auch bei unserem Patienten ist das Vorliegen einer neuen Mutation denkbar. Eine entsprechende molekulargenetische Untersuchung wurde veranlasst (sequenzierte Analyse von PCR-Produkten der Exone 4 und 12 des BIGH3 Gens).

#### Literatur:

1. Akhtar S., Meek K.M., Ridgway A.E.A. et al.: Deposits and proteoglycan changes in primary and recurrent granular dystrophy of the cornea. *Arch Ophthalmol.* 1999; 117: 310-321
2. Dighiero P. et al.: A novel variant of granular corneal dystrophy caused by association of 2 mutations in the TGFBI gene -R124L and  $\Delta$ T125- $\Delta$ E126. *Arch Ophthalmol.* 2000; 118: 814-818
3. Dighiero P., Valleix S., D' Hermies F. et al.: Clinical, histologic and ultrastructural features of the corneal dystrophy caused by the R124L mutation of the BIGH3 gene. *Ophthalmology* 2000; 107: 1353-1357
4. Haddad R., Font R.L., Fine B.S.: Unusual superficial variant of granular dystrophy of the cornea. *Am J Ophthalmol.* 1977; 83:213
5. Johnson B.L., Brown S.I., Zaidman G.W.: A light and electron microscopic study of recurrent granular dystrophy of the cornea. *Am J Ophthalmol.* 1981; 92: 49-58
6. Miller C.A., Krachmer J.H.: Epithelial and stromal dystrophies. In: Kaufman H.E., Barron B.A., Mc Donald M.B.: *The Cornea*, Second Edition, Butterworth-Heinemann, S. 423-427
7. Mannis M.J., De Sousa L.B., Gross R.H.: The Stromal Dystrophies. In: Krachmer, Mannis, Holland: *Cornea (Volume II)*, Mosby (1997), S. 1043-1045
8. Lyons Ch. J., McCartney A.C., Kirkness C.M. et al.: Granular corneal dystrophy. Visual results and pattern of recurrence after lamellar or penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1994; 101: 1812-1817
9. Mashima Y, Nakamura Y, Noda K et al.: A novel mutation at codon 124 (R124L) in the BIGH3 gene is associated with a superficial variant of granular corneal dystrophy. *Arch Ophthalmol.* 1999; 117: 90-93
10. Møller H.U., Ridgway A.E.A.: Granular corneal dystrophy Groenouw type 1. A report of a probable homozygous patient. *Acta Ophthal.* 1990; 68: 97-101
11. Møller H.U.: Granular corneal dystrophy Groenouw type I. Clinical aspects and treatment. *Acta Ophthal.* 1990; 68: 384-389
12. Møller H.U.: Inter-familial variability and intra-familial similarities of granular corneal dystrophy Groenouw type I with respect to biomicroscopical appearance and symptomatology. *Acta Ophthal.* 1989; 67: 669-677
13. Munier F.L., Korvatska E., Djemal A. et al.: Kerato-epithelin mutations in four 5q31-linked corneal dystrophies. *Nature Genetics* 1997; 15: 247-251
14. Naumann G.O.H.: *Pathologie des Auges*. 2. Auflage. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1997: 560-563
15. Rozzo C., Fossarello M., Galleri G. et al.: A common BIGH3 gene mutation ( $\Delta$ F540) in a large cohort of Sardinian Reis-Bücklers' corneal dystrophy patients. *Hum Mutat.* 1998; 12: 215-216
16. Sajjadi S.H., Javadi M.A.: Superficial juvenile granular dystrophy. *Ophthalmology* 1992; 99:95-102
17. Witschel H., Sundmacher R.: Bilateral recurrence of granular corneal dystrophy in the grafts. A clinico-pathologic study. *Albrecht v. Graefes Arch klin exp Ophthal.* 1979; 209: 179-188
18. Wollensak G., Witschel H.: Vimentin and cytokeratin pattern in granular corneal dystrophy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996; 234: 110-114

**XXIX. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen, DOP,  
27. und 28. Oktober 2001 in Essen****Verdacht auf noduläre Salzmann-Degeneration der Hornhaut**

Th. Hammer

Patient: D. B., geb. 29.10.1939

**Anamnese:** Im Januar 2000 stellte sich ein 60jähriger Patient in unserer Augenklinik mit zunehmender Visusminderung auf dem rechten Auge vor. Anamnestisch gab er eine Hornhauttrübung rechts mehr als links seit den 60er Jahren an. 1999 sei er wegen einer Keratitis auf dem rechten Auge behandelt worden.

**Klinischer Befund:** Die Hornhaut des rechten Auges wies zentrale subepitheliale weißlich-gelbliche Massen auf. Die übrige Hornhaut erschien etwas diffus und fleckförmig getrübt. Das Hornhauttrandschlingennetz war in der oberen Zirkumferenz etwas vorgeschoben. Die Vorderkammer war insbesondere temporal flach. Soweit durch den Hornhautbefund möglich erschien es intraokular reizfrei. Der Befund auf dem linken Auge ähnelte dem des rechten, die zentralen Trübungen und die Katarakt waren jedoch weniger fortgeschritten. Der Visus betrug rechts: Handbewegungen und links: 1/18 mit Korrektur (-2,5 c A 50°) 1/12. Der Augeninnendruck war normoton. Es wurde die Verdachtsdiagnose einer nodulären Salzmann-Degeneration gestellt.

Im Februar 2001 wurde eine Triple procedure auf dem rechten Auge durchgeführt. Das entnommene Hornhautscheibchen wurde histologisch aufgearbeitet. Der postoperative Visus betrug nach vier Monaten 0,2.

**Makroskopischer Befund:** Hornhautscheibchen mit 8 mm Durchmesser und zentraler scharf begrenzter 5 x 2 mm großer weißlicher Trübung.

**Mikroskopischer Befund:** Das Hornhautepithel ist unregelmäßig verdickt und verdünnt. Im zentralen Anteil der Hornhaut ist unmittelbar subepithelial eine amorphe eosinophile Masse erkennbar mit stellenweisen basophilen Anteilen. Eine Bowman-Lamelle ist nicht erkennbar. Zwischen den Hornhautlamellen des Stromas sind sowohl zentral als auch peripher, oberflächlich und tief gelegene schwach basophile Ablagerungen erkennbar, welche PAS positiv reagieren. Dieses intrastromalen Ablagerungen lassen sich auch in der Färbung auf saure Mukopolysaccharide (AMP) deutlich blau darstellen. Die subepithelialen Anteile reagieren nur schwach in der AMP-Färbung. Die Färbungen auf Masson und Kongorot zeigen keine Reaktion, die Färbung nach v. Kossa ist im Bereich der subepithelialen Ablagerungen stellenweise positiv. Die Descemet-Membran ist intakt und das Hornhautendothel weist eine Zelldichte von ca. 15 Endothelzellen / 400facher Vergrößerung auf.

**Diagnose:** Makuläre Hornhautdystrophie mit nodulärer Salzmann-Degeneration

**Diskussion:** Die makuläre Hornhautdystrophie mit dem autosomal-rezessiven Erbgang ist unter den klassischen Dystrophien der Hornhaut die wohl seltenste.<sup>1</sup> Erstmals wurde sie durch GROENOW 1890 und später dann von FUCHS 1901 beschrieben. Anfänglich sind dabei zentrale subepitheliale Hornhautpartien betroffen. Im weiteren Verlauf konfluieren die Ablagerungen

dann vorwiegend unter dem zentralen Epithel. Bereits im Jugendalter ist ein schneller Abfall der Sehschärfe zu bemerken. Insgesamt sind alle Stromaschichten bis an die Descemet-Membran heran betroffen. Das klinische Bild ist auch durch rezidivierende Epithelaufbrüche mit der klassischen Trias aus Photophobie, Epiphora, Blepharospasmus charakterisiert.

Die Therapie der Wahl stellt die perforierende Keratoplastik dar. Aber auch dabei besteht die Gefahr von Rezidiven, welche auch noch nach Jahrzehnten auftreten können.

Histologische Charakteristika sind PAS-positive Ablagerungen zwischen den Hornhautlamellen sowie die Anreicherung von Glykosaminoglykanen (anfärbbar mit PAS, Alzian-Blau, kolloidaler Eisenfärbung). Bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen sind Glykosaminoglykane innerhalb zytoplasmatischer Vakuolen erkennbar. Die Genese beruht auf der abnormen Synthese von Keratansulfatproteoglykan mit Funktionsdefizit einer Sulfotransferase, die für die Sulfatierung von Laktosaminoglykanen verantwortlich ist.<sup>2</sup>

Bei Patienten mit der klinischen Diagnose einer nodulären Salzmann-Degeneration findet sich in der Anamnese oft der Hinweis auf entzündliche Hornhautveränderungen, wie z.B. chronische Keratitis oder Keratitis phlyctaenulosa. Das durchschnittliche Alter der Patienten beträgt 38 Jahre.<sup>1</sup> Die Genese der klinisch als weißlich-gelbliche Massen imponierenden Hornhautveränderungen wird unterschiedlich diskutiert. Vannas et al. weist in Untersuchungen an insgesamt 11 Augen mit nodulärer Salzmann-Degeneration darauf hin, dass auch in Bereichen ohne darunter liegende noduläre Veränderungen das Epithel degenerative Reaktionen aufweist. Daraus wird geschlossen, dass stromale Einflüsse als alleinige Ursache eher unwahrscheinlich sind.<sup>3</sup>

Therapeutisch kommen je nach dem Grad der Ausprägung verschiedene Behandlungsoptionen in Betracht. Die oberflächlichen Veränderungen können mit dem Excimer-Laser im Rahmen einer phototherapeutischen Keratektomie (PTK) entfernt werden.<sup>4</sup> Bei weiter fortgeschrittenen Befunden ist eine lamelläre oder perforierende Keratoplastik die Therapie der Wahl. Dabei können in der postoperativen Nachbetreuung Rezidive auftreten.<sup>5,6</sup>

Unserer Meinung nach ist bei dem hier gezeigten Fall davon auszugehen, dass durch die makuläre Hornhautdystrophie und die damit einhergehenden Oberflächendefekte zur Entstehung einer nodulären Salzmann-Degeneration der Hornhaut gekommen ist. Differentialdiagnostisch wäre aufgrund der nachgewiesenen fokalen Kalzifizierungen auch eine sekundäre bandförmige Hornhautdegeneration in Erwägung zu ziehen.

#### Literatur:

1. Thiel H.-J. Hornhaut-Dystrophien. In: Holbach LM, Hinzpeter EN, Naumann GOH. Kornea und Sklera. In: Naumann GOH. Pathologie des Auges. Berlin: Springer Verlag, 1997, 2. Auflage
2. Edward DP, Thonar EJ, Srinivasan M, Yue BJ, Tso MO: Macular dystrophie of the cornea. A systemic disorder of keratan sulfate metabolism. *Ophthalmology* 1990 (97) 1194-1200
3. Vannas A, Hogan MJ, Wood I: Salzmann's nodular degeneration of the cornea. *Am J Ophthalmol* 1975 (79) 211-219
4. Zuckerman SJ, Aquavella JV, Park SB: Analysis of the efficacy and safety of excimer laser PTK in the treatment of corneal disease. *Cornea* 1996 (15) 9-14
5. Houber JP: Recurrent bilateral nodular degeneration of Salzmann after grafting of a perforated cornea. *Ophthalmologica* 1970 (161) 90-97
6. Severin M, Kirchhof B: Recurrent Salzmann's corneal degeneration. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990 (228) 101-104

**XXIX. Treffen der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen****Essen, 27.-28. 9. 2001**

Patient S.P. \*31.8.62

Claus Cursiefen, Erlangen

Ophthalmopathologie-Nummer 33543

4 Diapositive (Histologie PAS, Semidünnschnitt, Immunhistochemie [Podoplanin, LYVE-1], Elektronenmikroskopie)

**Vaskularisierte Hornhaut mit Lymphgefäßen**

**Einleitung:** Die normale humane Hornhaut ist frei von Blut- und Lymphgefäßen, kann aber bei verschiedensten kornealen Erkrankungen vaskularisiert werden.<sup>1</sup> In Granulations- und Tumorgewebe ist diese Angiogenese (Aussprossung von neuen Blutgefäßen) oft mit einer Lymphangiogenese (Aussprossung von Lymphgefäßen) assoziiert.<sup>2,3</sup> Collin et al. wiesen schon in den 70er Jahren ultrastrukturell und mittels Farbstoffinjektion in experimentell vaskularisierten Hornhäute Lymphgefäße nach.<sup>4-6</sup> Der eindeutige Nachweis von Lymphgefäßen in humanen Hornhäuten war bisher durch das Fehlen von spezifischen Immunmarkern erschwert. Dies hat sich in den letzten Jahren mit der Entdeckung der Lymphendothelmarker Podoplanin<sup>7</sup>, LYVE-1<sup>8</sup> und VEGF R3<sup>9</sup> geändert. Während VEGF R3 neben Lymphgefäßen auch mit einigen proliferierenden und fenestrierten Blutgefäßen reagiert, findet sich eine Immunreaktion mit LYVE-1 und Podoplanin nur auf Lymphgefäßen, nicht dagegen auf Blutgefäßen.<sup>7-10</sup> Es soll hier eine Patientin mit einer vaskularisierten Hornhautnarbe nach perforierender Hornhautverletzung dargestellt werden, bei der die immunhistochemischen Untersuchungen mit den o.g. Markern lymphatischen Endothels für das Vorhandensein von kornealen Blut- und Lymphgefäßen sprechen.

**Anamnese:** Bei der inzwischen 40-jährigen Patientin wurde extern im Februar 2000 am rechten Auge eine perforierende Keratoplastik kurz nach perforierender Hornhautverletzung durchgeführt (Histopatho-Nr. 33543). Anamnestisch erfolgte die Keratoplastik 2 Wochen nach der Verletzung.

**Mikroskopie:**

Es findet sich ein Hornhautscheibchen mit einem Durchmesser von 8 mm und einem peripheren Hornhautsubstanzdefekt. Die Dicke des Hornhautepithels variiert auf den vorliegenden Schnitten. Bowman Lamelle und Basalmembran sind einerseits intakt, andererseits fehlen sie jedoch peripher im Bereich eines partiell durchgreifenden Defektes. Der periphere Hornhautsubstanzdefekt wird partiell nur noch von einer dünnen Stromalage und Epithel überdeckt, das hier leicht verdickt ist. Um die im Bereich der angrenzenden Narbe akzentuierten Gefäßanschnitte finden sich perivaskulär Entzündungszellen. Die Hornhautendothelzellzahl auf der gegenüberliegenden Seite ist

25/HPF, die Descemet Membran in diesem Bereich ist ebenso wie zentral intakt. Es findet sich kein Hinweis auf eine Epithelinvasion.

### **Immunhistochemie mit Lymphendothelmarkern (LYVE-1 und Podoplanin):**

Es finden sich in der Immunhistochemie im Bereich des Hornhautdefektes mit beiden Lymphendothelmarkern (LYVE-1 und Podoplanin) sowohl dickwandigere, erythrocytengefüllte Blutgefäße, die keine Reaktion mit den Antikörpern zeigen als auch dünnwandige, nicht-erythrocytengefüllte Gefäße, die eine deutlich positive Markierung zeigen (i.e. Lymphgefäße). Letztere sind vor allem in der Nähe von Blutgefäßen und in Bereichen mit dichteren Entzündungszellinfiltrationen zu finden.

### **Ultrastruktur (Elektronenmikroskopie):**

Ultrastrukturell lassen sich sowohl typische Blutgefäße wie auch Lymphgefäße nachweisen. Erstere sind charakterisiert durch ununterbrochene, ein- bis meistens mehrlagige Basalmembranen, tight junctions zwischen den Endothelzellen, Pericyten in/um die Gefäßwand sowie durch Erythrocyten im Gefäßlumen. Bei Lymphgefäßen fehlt die durchgängige Basalmembran ebenso wie die Pericyten der Gefäßwand und tight junctions zwischen den Endothelzellen. Im Gefäßlumen finden sich keine Erythrocyten.

### **Diagnosen:**

1. Partiiell durchgreifender, peripherer Hornhautsubstanzdefekt (anamnestisch nach perforierender Verletzung 2 Wochen vor Keratoplastik) mit
2. peripherer, vaskularisierter, durchgreifender Hornhautstromanarbe

**Kommentar:** In dieser vaskularisierten Hornhaut sprechen die immunhistochemischen Befunde mit den Markern lymphatischen Endothels und auch die ultrastrukturellen Befunde für das Vorhandensein sowohl von Blut- als auch von Lymphgefäße in der Hornhaut. Letztere scheinen mit den entzündlichen Infiltrationen im Bereich der Narbe assoziiert zu sein.

Korneale Lymphgefäße könnten für die erhöhte Rate von Transplantatreaktionen in vaskularisierten Empfängerhornhäuten (Hochrisiko-Keratoplastik) mitverantwortlich sein, indem sie den Transport von Spenderantigenen und antigenpräsentierenden Zellen in die regionalen Lymphknoten ermöglichen.<sup>11</sup>

### **Literatur:**

1. Cursiefen C, Küchle M, Naumann GOH. Angiogenesis in corneal diseases: Histopathology of 254 human corneal buttons with neovascularization. *Cornea* 1998;17:611-613
2. Skobe M, Hawighorst T, Jackson DG, et al. Induction of tumor lymphangiogenesis by VEGF-C promotes breast cancer metastasis. *Nat Med* 2001;7:192-198
3. Paavonen K, Puolakkainen P, Jussila L, et al. Vascular endothelial growth factor receptor-3 in lymphangiogenesis in wound healing. *Am J Pathol* 2000;156:1499-1504
4. Collin HB, Kenyon KR, Rowsey JJ. Lymphatic vessels in chemically burned human corneas. *Cornea* 1986;5:223-228
5. Collin HB. Lymphatic drainage of 131-I-albumin from the vascularized cornea. *Invest Ophthalmol* 1970;9:146-155
6. Collin HB. A quantitative electron microscopic study of growing corneal lymphatic vessels. *Exp Eye Res* 1974;18:171-180
7. Breiteneder-Geleff S, Soleiman A, Kowalski H, et al. Angiosarcomas express mixed endothelial phenotypes of blood and lymphatic capillaries: podoplanin as a specific marker for lymphatic endothelium. *Am J Pathol* 1999;154:385-394
8. Banerji S, Ni J, Wang SX, et al. LYVE-1, a new homologue of the CD44 glycoprotein, is a lymph-specific receptor for hyaluronan. *J Cell Biol* 1999;144:789-801
9. Kaipainen A, Korhonen J, Mustonen T, et al. Expression of the fms-like tyrosine kinase 4 gene becomes restricted to lymphatic endothelium during development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:3566-3570
10. Jackson DG, Prevo R, Clasper S, et al. LYVE-1, the lymphatic system and tumor lymphangiogenesis. *Trends Immunol* 2001;22:317-321
11. Yamagami S, Dana MR. The critical role of lymph nodes in corneal alluimmunization and graft rejection. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 1293-1298

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

## Beidseitige rezidivierende Kalzifizierung der Hornhaut

### Fallbeschreibung

Patientin, 33 Jahre alt, Z.n. CML, Allogene KM-Transplantation (1997), Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung (seit 1997)

Erstvorstellung in Universitäts-Augenklinik München 03.02.99

R/L subtotale Hornhaut-Epitheldefekte, Calciumeinlagerungen des oberflächlichen Hornhautstromas

Lokalanästhesie-Abusus, ausgeprägte Keratokonjunktivitis sicca

Visus RA 0.16; LA 1/20

Trotz umfassender Lokaltherapie keine Abheilung der persistierenden HH-Epitheldefekte beidseits.

#### Rechtes Auge

3/99 RA Amnion-Tx  
4/99 RA pKp bei HH-Perforation

7/99 RA Histoacrylklebung bei Descemetocoele im TP  
11/99 RA CE+HKL bei Cat. matura

1/00 RA Re-pKp (CSA) bei Descemetocoele

3/01 RA Re-pKp (Cellcept) bei persistierendem Epitheldefekt, scharfkantigen Ca-Einlagerungen pancorneal

#### Linkes Auge

4/99 LA Amnion-Tx  
4/99 LA pKp bei HH-Perforation

11/99 LA 2. Amnion-Tx bei pers. Epitheldefekt im Transplantat  
12/99 LA CE+HKL bei Cat. matura

5/00 LA Re-pKp bei zentralem Ca-Plaque, tiefe Vaskularisation

### Histologie (HE-, PAS-, Kossa-, Alcianblau-, Colloidal Iron-Färbung)

#### 1. Rechtes Auge

##### HH-Trepanat 235/99; 11.04.99

Subtotaler Verlust des Epithels und der Bowman Lamelle. Verdünntes Hornhautstroma mit gemischtzelligem entzündlichem Infiltrat im oberen Stroma. Im oberen und mittleren Hornhautstroma auffällige Keratozytenarmut und Verklumpung der Hornhautlamellen. In diesem Bereich **schollige Calcium-Einlagerung**.

##### HH-Trepanat 57/2000; 28.01 00 (liegt Ihnen in der Kossa-Färbung vor)

Epithel unregelmäßig, teils fehlend. Entzündlicher subepithelialer Pannus. Bowman Lamelle destruiert. Zentral Hornhautperforation mit umgebendem nekrotischem Hornhautstroma, wenig umgebende entzündliche Infiltration. Im seitlichen Narbenbereich oberflächliche und tiefe Vaskularisation. Hier ausgeprägte **schollige Calciumeinlagerungen**.

##### HH-Trepanat 213/2001; 21.03.01

Epithelverlust. **Pancorneale schollige Calciumeinlagerungen**. Zentral und mittelperipher Verlust von Stromalamellen. Peripher vereinzelte Stromalamellen und Keratozyten erhalten. Fragmente der Descemet'schen Membran mit vereinzelten Endothelzellen.

## 2. Linkes Auge

### HH-Trepanat 300/99; 30.04.99

Peripher Epithel erhalten. Bowman Lamelle destruiert. Zentral Hornhautperforation mit umgebender Stromaneurose und wenig gemischtzelligem Entzündungsinfiltrat. In diesem Bereich PAS-positive dickwandige Strukturen, die wahrscheinlich *Candida albicans* entsprechen. Im tiefen Stroma bis zum Transplantatrand **schollige Calcium-Einlagerungen**. Descemet'sche Membran fragmentiert, teilweise mit segmentkernigen Leukozyten besetzt. Endothelzellverlust.

### HH-Trepanat 343/2000; 23.05.00

Verbreitetes Epithel. Verlust der Bowman Lamelle. Im oberen Stroma **schollige Calcium-Ablagerungen**. (Separat eingesandt wird eine **Kalkplatte**, die von der Oberfläche der Hornhaut entfernt wurde.) Hornhautperforation mit inkarziertem Irisgewebe. Im oberen Stroma betont Rundzellularinfiltration und oberflächliche Vaskularisation. Descemet'sche Membran fragmentiert. Endothelzellverlust.

Im **TEM** zeigen sich im Bereich der scholligen Ablagerungen extrazellulär gelegene Aggregate von feinen, nadelförmigen Kristallen.

## Diskussion

- Bandförmige Keratopathie
- Kalzifizierung der Hornhaut („calcareous corneal degeneration“)

### Ursachen

#### Primär

#### Sekundär

- Schwere Keratokonjunktivitis sicca
- Graft-versus-Host-Erkrankung
- Persistierender Epitheldefekt
- Phthisis bulbi
- Nekrotisierender intraokularer Tumor
- Extensives Trauma/multiple Augenoperationen
- Bei Aids (Pneumocystis carinii-Infektion?, Zidovudine-Therapie?)
- Erhöhtes Serum-Calcium (Hyperparathyreoidismus, Hypervitaminose D, Milch-Alkali-Syndrom, Metastasierendes Carcinom, Osteomyelitis, Sarkoidose)
- Augentropfen
  - Konservierungsmittel: Thiomersal
  - Steroid-Phosphat-Therapie

### Präzipitation durch

Systemische Erhöhung des Ca- oder P-Spiegels

Erhöhung der Konzentration von Ca oder P durch Verdunstung und pH-Erhöhung

Rolle aktivierter stromaler Keratozyten bei der Bildung Calcium-Phosphat-bindenden Materials, wie z.B. Glycosaminoglykane?

## Literatur

1. Bloomfield SE, David DS, Rubin AL  
Acute corneal calcification  
Ann Ophthalmol 1978;10:335-60
2. Freddo TF, Leibowitz HM  
Bilateral acute corneal calcification  
Ophthalmology 1985; 92:537-42
3. Lavid FJ, Herreras JM, Calonge M et al.  
Calcareous corneal degeneration: report of two cases  
Cornea 1995; 14: 97-102
4. Obenberger J, Ocumpaugh DE, Cubberty MG  
Experimental corneal calcification in animals treated with dihydrotachysterol  
Invest Ophthalmol 1969, 8: 467-474
5. Pecorella I, McCartney ACE, Lucas S et al.  
Acquired immunodeficiency syndrome and ocular calcification  
Cornea 1996; 15: 305-311
6. Schlötzer-Schrehardt U, Zagrski Z, Holbach LM et al.  
Corneal stromal calcification after topical steroid-phosphate therapy  
Arch Ophthalmol 1999; 117:1414-1418
7. Sharif KW, Casey TA, Casey R, Hoe WKC  
Penetrating keratoplasty for bilateral acute corneal calcification  
Cornea 1992; 11:155-62

## ***XXVIII. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)***

***Essen, 27./28. September 2001***

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

Tagungsprogramm-Nr.  
Patient: R., Gerda, geb. 06.05.1925  
Histologie-Nr. 00-206 und 00-286

### **Nekrotisierende Skleritis**

#### **Vorgeschichte**

Im März 1999 wurde uns die Patientin erstmals wegen einer Pseudophakie-Amotio am linken Auge vorgestellt. Die Behandlung erfolgte mittels einer intraokularen Gas-Injektion und anschließender peripherer Retinokryo- und Laserkoagulation. Eine 2 Monate später auftretende Re-Amotio wurde mit Plombe, Cerclage und erneuter Retinokryo- und Laserkoagulation erfolgreich saniert; eine postoperative Aderhautamotio bildete sich während der nachfolgenden 3 Wochen komplikationslos zurück. Etwa 7 Monate später sahen wir die Patientin dann mit einer linksseitigen Amaurose bei Optikusatrophie und Sekundärglaukom (nach Glaskörperblutung) wieder, und weitere 2 Monate später zeigte sich ein schmerzhafter Exophthalmus bei Amotio retinae et chorioideae mit – retrospektiv – Zeichen einer Skleritis posterior. Unter der Verdachtsdiagnose „okuläres Ischämiesyndrom“ oder Sekundärinfektion erfolgte – bei geplanter Cerclage-Durchtrennung – aufgrund einer völlig mazerierten Sklera lediglich eine Inspektion mit Materialgewinnung. Allerdings ließen sich keine Keime nachweisen, und auch die Schmerzsymptomatik besserte sich nur unwesentlich. Ein wegen des persistierenden Exophthalmus mit deutlichen Entzündungszeichen durchgeführtes CT blieb ebenso wie das MRT bis auf den Nachweis einer „Entzündung des Bulbus sowie unmittelbar parabolulär“ unauffällig. Schließlich entschloß man sich zur Enukleation des blinden Auges (00-206). Leider persistierten auch danach Schmerz und Entzündungszeichen (Biopsie-Präparat 00-286), und erst nach Einleitung einer systemischen Steroidtherapie kam es zum Abklingen der Beschwerden.

Eine internistisch-rheumatologische Untersuchung zum damaligen Zeitpunkt war unauffällig

#### **Histopathologischer Befund (00-206)**

*Makroskopisch:* linker Bulbus (27x26x22mm) mit eingetrübter Hornhaut und Einmauerung der hinteren Bulbusabschnitte in eine bräunliche Masse, die eine Abgrenzung der eigentlichen Sklera nicht mehr zuläßt. Etwa 9mm hinter dem Limbus zeigt sich eine zirkuläre Eindellung, ohne daß sich allerdings eine Cerclage identifizieren läßt. Der Bulbus ist diffus verschattet und wird horizontal eröffnet. Man erkennt eine Hinterkammerlinse mit Nachstar; die Netzhaut ist vollständig abgehoben und die Aderhaut am hinteren Pol etwas verdickt. Die Sklera hingegen ist vom Äquator bis nach hinten deutlich verdickt und teilweise von den umgebenden Strukturen nicht mehr abzugrenzen

**Mikroskopisch:** Der vordere Augenabschnitt weist bis auf die Intraokularlinse mit regenerativem Nachstar im peripheren Kapselsack keine nennenswerten krankhaften Veränderungen auf. Auffällig ist aber die pathologisch veränderte Sklera, die von einem dichten granulomatös-nekrotisierenden Entzündungszellinfiltrat durchsetzt ist. Erstaunlicherweise läßt sich auch mikroskopisch eine Cerclage-Höhle nicht eindeutig darstellen.

**Immunhistochemie:** Eine Anfärbung mit CD 68-Antikörper weist etliche positive Zellen nach; die Reaktion mit anti-CD 4 hingegen fällt negativ aus.

## **Histopathologischer Befund (00-286)**

**Makroskopisch:** ca. 20mm langer Gewebsstrang

**Mikroskopisch:** Das Gewebe zeigt histologisch eine homogen-eosinophile, kollagenöse, von peripher „angedaut“ erscheinende Struktur, an die zahlreiche Entzündungszellen angelagert sind. Ein zum Vergleich eingebetteter catgut-Faden zeigt eine identische Struktur (ohne Entzündungszellen).

## **Histologische Diagnose**

### **Nekrotisierende (post-chirurgische) Skleritis**

## **Diskussion**

Die nekrotisierende Skleritis nach chirurgischem Eingriff ist äußerst selten. Sie ist vorwiegend nach Katarakt-Operation beschrieben worden; nach netzhautchirurgischen Maßnahmen sind bislang nur wenige Fälle bekannt. Bei unserer Patientin wurden allerdings mehrere „stimulierende“ Eingriffe durchgeführt, und vermutlich wurde auch durch das im Rahmen der Enukleation verwendete Nahtmaterial (Catgut) der gegen das Sklera-Kollagen gerichtete Autoimmunprozess weiter gefördert. Für eine infektiöse Genese oder auch für eine bei nekrotisierender Skleritis typische Systemerkrankung wie z.B. eine rheumatoide Arthritis oder einen M. Wegener fand sich kein Anhalt, so daß wir bei unserem Fall tatsächlich von einem chirurgisch ausgelösten Autoimmunprozess ausgehen müssen. Da sich im Laufe der Zeit allerdings doch bei vielen Patienten mit post-chirurgischer nekrotisierender Skleritis eine generalisierte Vaskulitis nachweisen läßt, ist eine diesbezügliche Abklärung unbedingt durchzuführen.

## **Literatur**

1. Legmann A, Foster CS. Noninfectious necrotizing scleritis. *Int Ophthalmol Clin* 1996; 36: 73-80
2. Lyne AJ, Lloyd-Jones D. Necrotizing scleritis after ocular surgery. *Trans Ophthal Soc UK* 1979; 99: 146-149
3. Matsuo T, Eguchi K, Matsuo N. Unusual exudative retinal detachment 9 months after scleral buckling surgery. *Ophthalmologica* 1990; 201: 79-82
4. O'Donoghue E, Lightman S, Tuft S, Watson P. Surgically induced necrotising sclerokeratitis (SINS) – precipitating factors and response to treatment. *B J Ophthalmol* 1992; 76: 17-21
5. Sainz de la Maza M. Scleritis immunopathology and therapy. In: Pleyer U, Zierhut M, Behrens-Baumann W, eds. *Immunology of Ophthalmology*. Dev Ophthalmol Karger, Basel; 1990; 30: 84-90
6. Sainz de la Maza M, Foster CS. Necrotizing scleritis after ocular surgery. A clinicopathologic study. *Ophthalmology* 1991; 98: 1720-1726
7. Tucker SM, Hurwitz JJ, Pavlin CJ, Howarth DJC, Nianiaris N. Scleral melt after cryotherapy for conjunctival melanoma. *Ophthalmology* 1993; 100: 574-577



**XXIX. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmo-Pathologen**

**Essen, 27. und 28. September 2001**

Miriam Richter, Augenklinik, Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Berlin

**Episkleraler Tumor nach Vitrektomie**

**Klinik**

Die Patientin stellte sich erstmalig im Dezember 2000 in unserer Klinik zur Abklärung eines episkleralen Tumors am linken Auge vor.

Am linken Auge war auswärts im Oktober 1999 eine PPV mit Membran peeling wegen eines Macular pucker durchgeführt worden, Januar 2000 erfolgte dann eine Katarakt OP und bei rezidivierenden Glaskörperblutungen unklarer Genese im Mai 2000 eine Glaskörperlavage mit Silikonölfüllung.

Anfang November 2000 bemerkte die Patientin erstmalig einen nodulären, druckindolenten, nicht verschieblichen episkleralen Tumor temporal am linken Auge, der innerhalb von einem Tag gewachsen war, und stellte sich erneut in der auswärtigen Klinik vor. Bei Verdacht auf Skleritis wurde zunächst eine Therapie mit Inflanefran AT über 4 Wochen durchgeführt. Da es unter dieser Behandlung zu keiner Befundbesserung gekommen war, sogar inzwischen eine Rubeosis Iridis mit leichtem Vorderkammerreiz bestand, erfolgte die Aufnahme zur Tumorentfernung (Ende Nov. 2000). Intraoperativ ließ sich der Tumor, mit Ausnahme der postoperativ vernarbten Areale, gut von der Bindehaut trennen. Zur Sklera hin war der Tumor nicht abzugrenzen. Die histologische und immunhistologische Untersuchung wiesen auf ein undifferenziertes Karzinom hin. Die Abtragungsebenen verliefen durch Tumorgewebe.

Über Weihnachten 2000 entwickelte die Patienten Schmerzen am linken Auge. Im Januar 2001 erfolgte die stationäre Aufnahme im UKBF zur weiteren Abklärung. Im MRT der Orbita zeigte sich eine Raumforderung temporal mit zwei Anteilen: ein epibulbärer Anteil ca. 3,5mm prominent, ein zweiter Anteil intrabulbär vom Ziliarkörper ca. 9mm nach posterior reichend und ca. 3mm prominent. Aufgrund dieses Befundes wurde eine zweite Biopsie in retrobulbärer Betäubung im UKBF durchgeführt. Erneut zeigte die Untersuchung ein wenig differenziertes Karzinom mit Ausbreitung in alle Abtragungsebenen. KL-1 (Panzytokeratinmarker) war positiv, hingegen TTF1 (thyreoidaler Transkriptionsfaktor), Östrogen-Rezeptor, S100-Protein, Melan A und CD 31 negativ. Da als Differentialdiagnose ein Primärtumor, jedoch auch die Metastase eines niedrig differenziertem Karzinoms in Frage kamen, wurde eine gründliche systemische Tumorsuche bei der Patientin durchgeführt (CT von Becken Abdomen, Thorax, Hals, Kopf, eine Knochenszintigraphie und folgende Tumormarker: CA19-9, CA125, NSE, SCC, CEA) und ein nicht-okulärer Primärtumor ausgeschlossen.

Auf Grund dieser Befunde wurde eine Exenteratio orbitae als primär kurativer Eingriff durchgeführt.

**Histopathologische Untersuchung des Exenteratio-Präparates**

**Makroskopisch**

Es handelt sich um ein 4,5x4,0x4,0 cm großes exentriertes Orbita-Präparat, welches horizontal durchgeschnitten wird. Temporal findet sich ein heller Tumor im episkleralen Raum mit Fortsetzung nach intraokular im Bereich der pars plana bis in den Ziliarkörper und die Aderhaut. In der Hinterkammer sitzt eine Kunstlinse.

**Mikroskopisch:**

Auf der temporalen Episklera, findet sich ein undifferenziertes Karzinom welches sich bis in den Fornix unter der Bindehaut ausbreitet. Im Bereich der Bindehaut sind herdförmige dysplastische Epithelzellen nachzuweisen. In der Nähe davon wachsen Tumorzungen ins Bindehautstroma. Fadenreste sowie ein von Entzündungszellen umgebener Nerv sind zu

sehen. Der Tumor hat die vor allem im pars plana Bereich narbig veränderte Sklera durchbrochen. Er infiltriert die Aderhaut, den Ziliarkörper bis ins Ziliarkörperepithel (Erosionen in den Prozessen) den Kammerwinkel und die Irisvorderfläche. An den Resten der Linsenkapsel und im Glaskörperraum sind Tumorzellen zu finden. Nach posterior breitet sich der Tumor in der Aderhaut bis an den hinteren Pol aus und ist dort von einer lymphozytären Begleitreaktion umgeben. Ebenso findet sich in diesem Bereich eine dünne Schicht Tumorzellen auf der Netzhaut. Der Opticus ist unauffällig. Im episkleralen Bereich grenzt sich die Infiltration etwa 2 mm von der Glandula lacrimalis ab. In keiner Schnittstufe fand sich eine Verbindung zwischen dem Tumor und der Glandula lacrimalis. Nach den vorliegenden Schnittstufen ist der Tumor in toto entfernt worden.

#### Immunhistochemie:

Folgende Marker waren positiv: Zytokeratin/MNF-11b (in Aderhaut bis nach posterior, sowie oberflächlich auf der Netzhaut), Syndecan (CD138) (Epithelzellen und Plasmazellen), CK 7 (Bindegewebeepithel und Tumor). Die Wachstumsfraktion (mib-1) beträgt 40%.

Folgende Marker waren negativ: S100-Protein, Melan A, HMB 45, TTF1 (Schilddrüsenmarker, positiv bei Lungentumor), CK 20 (Dickdarm CA), Prica-Rezeptor (Progesteron), CK 18, Östrogen-Rezeptor.

Eine Schleimbildung wurde (auch nach D-PAS) nicht nachgewiesen.

#### Diagnose

Undifferenziertes pleomorphes Karzinom der Bindehaut mit spindelzelliger Komponente, Infiltration der Episklera, des Ziliarkörpers, der Aderhaut und der Retina.

#### Kommentar

Undifferenzierte Bindehautkarzinome sind sehr selten, in der Literatur findet sich ein Fall eines undifferenzierten Karzinoms der Karunkel (Lam). Die häufigsten primären malignen Bindehauttumoren sind Plattenepithelkarzinome (mit der Untergruppe Spindelzellkarzinome), gefolgt von Melanomen. Lymphoepitheliale Läsionen sowie Metastasen sind eher selten, letztere treten meist im Rahmen einer bereits generalisierten Metastasierung auf (Yoon). Die meisten epibulbären, epithelialen Tumore zeigen selten eine intraokulare Invasion oder allgemeine Metastasierung (Seitz). Das intraokulare Wachstum in unserem Fall ist wahrscheinlich nicht nur auf die Aggressivität des Tumors, sondern auch auf die vorhandenen Schwachstellen im Bereich der Sklera nach intraokularen Eingriffen zurückzuführen. Die Glaskörperblutung, die länger bestehende Rubeosis und der leichte Reizzustand intraokular können ein Hinweis auf bereits bei Erstbiopsie bestehende intraokulare Infiltration sein.

Bevor die Diagnose „undifferenziertes Bindehautkarzinom“ gestellt wird, sollte zunächst ein nicht-okulärer Primärtumor ausgeschlossen werden. Immunhistochemische Untersuchungen können die Diagnose dann ergänzen und bestätigen. Bei dieser Patientin konnte kein weiterer Primärtumor gefunden werden. Sowohl die konventionelle Histologie (Verbindung des Tumors zum Epithel an einigen Stellen) als auch die Immunhistochemischen Färbungen (hierbei vor allem die Positivität von CK 7, einem relativ spezifischen Marker, der im Bindegewebeepithel und in den Tumorzellen positiv ist) bestätigen unsere Diagnose.

#### Literatur

- Lam D.S.C., To K.F., Fan D.S.P., Cheuk W.: Un common neoplasm of the caruncle. Arch. Ophthalmol. 1998 116 374-376
- Seitz B., Fischer M., Holbach L.M., Naumann G.O.: Differential diagnosis and prognosis of 112 excised epibulbar epithelial tumors. Klin. Monatsbl. Augenheilk. 1995 207 (4) 239-246
- Yoon Y.D., Grossniklaus H.: Tumors of the cornea and conjunctiva. Curr. Opin. Ophthalmol. 1997 8(4) 55-55

## 29. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen, Essen, September 2001

Patient: P.B., geb. 21.7.1980  
Histologie-Nr.: 371-93 und 385-93

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

### „Ring“-Melanom der Iris bei einem 12-jährigen Jungen

#### Vorgeschichte

Der damals 10-jährige Junge stellte sich im Juli 1991 mit einem bei 7 Uhr gelegenen flachen, amelanotischen Iristumor des linken Auges vor, der zu einer leichten Verziehung der Pupille der blaufarbenen Iris geführt hatte. Wir vermuteten einen Irisnävus, und kontrollierten anschließend viertel- bis halbjährlich. Zwei Jahre später wies das Auge eine Vorderkammerblutung mit Sekundärglaukom auf. Über die früher blaue Iris waren pigmentierte Flecken verteilt, und verursachten das Bild einer Heterochromie. Auch die untere Hälfte des Kammerwinkels war nun pigmentiert. Da der Tumor eher gelblich aussah und es sich um einen recht jungen Patienten handelte, wurde trotz des Tumorwachstums in erster Linie an ein juveniles Xanthogranulom gedacht; die Differentialdiagnose eines malignen Melanoms stand an zweiter Stelle. Es wurde daraufhin eine Iridozyklektomie durchgeführt. Histologisch zeigte sich jedoch ein malignes Melanom. Sechs Tage nach der Iridozyklektomie enukleierten wir das linke Auge. Sechs Jahre später, im Oktober 1999, stellte sich der Patient in der Medizinischen Klinik mit Oberbauchschmerzen vor, die bereits seit 6 Monaten bestanden hatten. Einige Wochen davor hatte er 3 kg an Gewicht abgenommen. Bei der Ultraschalluntersuchung zeigte sich, daß die Leber diffus durch Metastasen durchsetzt war. Die daraufhin eingeleitete Chemotherapie nach Legha war erfolglos und der Patient verstarb im März 2000 an kardiorespiratorischen Versagen bei progredienter Tumorerkrankung.

#### Histologischer Befund

**371-93: Makroskopischer Befund:** 6 x 5 x 2 mm großes Gewebestückchen mit Skleraanteilen.

**Mikroskopischer Befund:** Erkennbar sind Iris-, Ziliarkörper- und Skleraanteile, die von einem pigmentierten Tumor durchsetzt sind, welcher vorwiegend aus spindelförmigen Zellen mit prominenten Nukleoli besteht. Am Übergang vom Ziliarkörper zur Sklera hin sind auch Epitheloidzellen mit zunehmender Polymorphie vorhanden. Die Sklera weist Koagulationsnekrosen auf.

**385-93: Makroskopischer Befund:** Linkes Auge: 24 x 25 x 26 mm mit klarer Hornhaut (12 x 11 mm) und 3 mm langem Nervus opticus. Während des Durchleuchtens des Bulbus zeigt sich ein Irisdefekt zwischen 6 und 9 Uhr mit Pigmentauflagerungen auf der Linse. Hier finden sich auch fortlaufende Nähte am Limbus und radiär nach hinten in der Sklera. Sowohl auf der Augenoberfläche, als auch nach Eröffnung des Bulbus, ist kein eindeutiger Resttumor erkennbar. Der der Iridozyklektomiestelle entgegengesetzte Kammerwinkel ist jedoch auffallend intensiv pigmentiert. Am hinteren Pol sind zahlreiche fleckförmige Netzhautblutungen zu sehen.

**Mikroskopischer Befund:**

Im Bereich der wenigen verbliebenen Trabekel und zwischen verbliebenen Zonulafasern nahe des Linsenequators um den Iridozyklektomiedefekt sind Nester aus spindelförmigen pigmentierten Tumorzellen erkennbar. Auf der Irisvorderfläche, an der Irisbasis, im Trabekelwerk und im

Schlemm'schen Kanal sind pigmentierte, größtenteils nävoide Tumorzellen nachzuweisen. Die Zellatypie nimmt von der Iris zur Sklera hin etwas zu. Die hinteren Augenabschnitte sind außer intraoperativ aufgetretenen retinalen Blutungen unauffällig,

## Diskussion

Folgende Differentialdiagnosen sollten im Falle eines blutenden Iristumors in Erwägung gezogen werden: 1. juveniles Xanthogranulom, 2. Hämangiom, 3. Leiomyom, 4. Irismelanom<sup>1</sup>. In unserem Fall gab es einige Gründe, sowohl ein juveniles Xanthogranulom als auch ein malignes Melanom anzunehmen. Letztendlich war das junge Alter des Patienten für die Entscheidung, es handele sich eher um ein juveniles Xanthogranulom, ausschlaggebend.

Intraokulare juvenile Xanthogranulome treten bevorzugt im Säuglings- und Kleinkindesalter auf, sie sind aber auch bei Erwachsenen beschrieben<sup>2</sup>. Neben einem gelblichen Tumor liegen häufig eine Vorderkammerblutung, Heterochromie und Sekundärglaukom vor<sup>3</sup>, wie auch in unserem Fall. Die vermehrte Pigmentierung, sowohl der Irisvorderfläche als auch des Kammerwinkels, sprachen jedoch für ein Melanom.

Die Häufigkeit maligner Melanome der Uvea bei Patienten unter 20 Jahre wird zwischen 0,6% und 1,6%<sup>4 5 6</sup> angegeben. Die Patienten können sehr jung sein, so war z.B. in Barr's Studie<sup>6</sup> der jüngste Patient mit einem Irismelanom gerade 1 Jahr alt. Eine Vorderkammerblutung ist bei Irismelanomen mit einer Häufigkeit von 6,9%<sup>7</sup> eher selten im Vergleich zum juvenilen Xanthogranulom.

Die Prognose der Irismelanome quoad vitam ist im allgemeinen sehr gut. Barr et al. wiesen jedoch auf verschiedene Faktoren hin, die einen fatalen Ausgang der sonst recht „gutartigen“ Irismelanome begünstigen können: diffuses Wachstum, Kammerwinkelinfiltration, Sekundärglaukom. Die Zeit zwischen Diagnose des Tumors und der Metastasierung wird mit 2 bis 12 Jahren angegeben. Zweifelsohne lagen alle genannten ungünstigen Faktoren bei unserem Patienten vor, der knapp 7 Jahre nach Diagnosestellung verstorben ist. Es ist nicht auszuschließen, daß die vorausgegangene unvollständige Tumorexzision den fatalen Ausgang begünstigt hat.

Unser Fall zeigt, daß maligne Irismelanome nicht nur Erwachsenen vorbehalten sind, und, daß sie unter bestimmten Umständen in jungem Alter durchaus einen fatalen Ausgang haben können.

## Literatur:

1. Schmidbauer JW, Burk RW, Daus W, Völcker HE: Melanom der Iris mit rezidivierenden Hyphämata – Verlauf über 32 Jahre. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 203:117-20, 1993
2. Brenkman RF, Oosterhuis JA, Manschot WA: Recurrent hemorrhage in the anterior chamber caused by a (juvenile) xanthogranuloma of the iris in an adult. *Doc Ophthalmol* 42:329-33, 1977
3. Sanders TE: Intraocular juvenile Xanthogranuloma (Nevoxanthogranuloma): a survey of 20 cases. *Trans Am Ophthalmol Soc* 58:59-74, 1960
4. Paul EV, Parnell BL, Fraker M: Prognosis of malignant melanomas of the choroid and ciliary body. *Int Ophthalmol Clin* 2:387-402, 1962
5. Shields CL, Shields JA, Milite J, De Potter P, Sabbagh R, Menduke H: Uveal melanoma in teenagers and children. A report of 40 cases. *Ophthalmology* 98:1662-6, 1991
6. Barr CC, McLean IW, Zimmerman LE: Uveal melanoma in children and adolescents. *Arch Ophthalmol* 99:2133-6, 1981
7. Arentsen JJ, Green WR: Melanoma of the iris: report of 72 cases treated surgically. *Ophthalmic Surgery* 6:23-37, 1975

# XXIX. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen

DOP

am 27. Und 28. September 2001 in Essen

## **Diffuse Irisinfiltration durch ein metastasiertes Mammacarcinom der Frau**

*Kroher G.<sup>1</sup>, Lohmann C.P.<sup>1</sup>, Knüchel R.<sup>2</sup>, Spiegel D.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der Universität Regensburg, <sup>2</sup> Institut für Pathologie der Universität Regensburg, Franz Josef Strauß Allee 11, 93042 Regensburg

**Fallbeschreibung:** Eine 67-jährige Patientin stellte sich mit seit einer Woche bestehenden Schmerzen, Druckgefühl und Sehverschlechterung am rechten Auge vor. Die ophthalmologische Untersuchung ergab einen Augeninnendruck rechts von 50mmHg, links 10mmHg. Der bestkorrigierte Visus war rechts 0.5, links aufgrund einer Amblyopie nur 0.3. Der Spaltlampenbefund zeigte rechts eine mittelweite, an mehreren Stellen verzogene Pupille, sowie atypische Irisgefäße und auffällige, weißliche Veränderungen in mehreren Bereichen der Iris. Gonioskopisch war der Kammerwinkel z.T. synechiert. Am Fundus des selben Auges war am temporal unteren Gefäßbogen ein Aderhautnaevus erkennbar. Vorder- und Hinterabschnitt links waren altersentsprechend und unauffällig.

Anamnestisch war bei der Patientin vier Jahre zuvor eine modifizierte radikale Mastektomie rechts mit Axilladisektion aufgrund eines invasiven, duktales östrogenhormonrezeptorpositiven Mammacarcinom durchgeführt worden. Im Anschluß daran erfolgte eine Chemotherapie. Nach drei Jahren traten eine Lymphangiosis carcinomatosa der Lunge sowie Metastasen in Bereich von Sternum, LWK 4 und Os sacrum auf. Durch erneute Chemotherapie und fraktionierte Bestrahlungen konnte der Zustand der Patientin stabilisiert werden und eine Dauertherapie mit Letrozol-Tabletten (Femara®) wurde eingeleitet.

Zur Diagnosesicherung des unklaren Irisbefundes wurde eine Irisbiopsie durchgeführt und ein 0.2x0.1x0.1cm großes Gewebstück entnommen. Die lichtmikroskopische Untersuchung ergab eine dichte Infiltration des Irisstroma und des M. dilatator pupillae durch polymorphe Zellen, teilweise wiesen diese Zellen ausgeprägt „schaumiges“ Zytoplasma auf. Anhand von immunhistochemischen Färbungen konnte das Vorhandensein Östrogenrezeptoren gezeigt werden. Die Proliferationsfraktion betrug ca. 5%. Die Zellen waren negativ für HMB45. Die Diagnose lautete östrogenrezeptorpositive Irismetastase bei metastasierendem Mammacarcinom.

**Verlauf:** Eine fraktionierte perkutane Radiotherapie der Iris wurde eingeleitet, nachdem zuvor durch ein ausführliches Staging weitere neue Metastasen ausgeschlossen worden waren. Trotz maximaler antiglaukomatöser Therapie war der Augeninnendruck nicht zu regulieren, der Visus verschlechterte sich auf 0.1. Nach Abschluß der Radiatio wurde eine Cyclophotokoagulation erforderlich.

Da im Verlauf der Radiatio der Irismetastase ein metastasenverdächtiges Areal in Bereich der Aderhaut auffiel, wurde die Bestrahlung entsprechend modifiziert und der hintere Augenpol mit bestrahlt.

Auch war die Patientin während der Therapie zunehmend psychisch auffällig. Der Tumormarker Ca 15-3 stieg von ursprünglich 88.8 U/ml auf 299 U/ml. Die erneute Liquorpunktion und cerebrale Kernspintomographie ergaben das Bild einer Meningiosis carcinomatosa. Eine intrathekale Methotrexattherapie wurde eingeleitet, weitere diagnostische und therapeutische Maßnahmen hat die Patientin abgelehnt.

**Diskussion:** Die Carcinommetastase ist der häufigste maligne intraokulare Tumor. Meist handelt es sich um Metastasen der Aderhaut, nur ca. 8-9% der intraokularen Metastasen sind in der Iris lokalisiert (1,2). Das Mammacarcinom der Frau ist dabei der häufigste Primärtumor, seltener sind Lungencarcinom, Carcinoidtumor und malignes Melanom der Haut. Irismetastasen des Mammacarcinoms treten überwiegend unilateral auf und können in ca. 30 bis 40% durch Infiltration des Trabekelwerkes ein Sekundärglaukom verursachen, in der überwiegenden Zahl der Fälle bleiben sie aber symptomlos (4,2). Sie sind als gelb-weißliche Knötchen auf der Iris während der Spaltlampenuntersuchung erkennbar (2), eine diffuse Infiltration an mehreren Stellen, wie in unserem Fall, ist ungewöhnlich. Irismetastasen, wie auch die Ziliarkörper- und Aderhautmetastasen treten meist auf, wenn die Mammacarcinomerkrankung bereits fortgeschritten ist und die Filialisierung schon mehrere Organsysteme betroffen hat (4). Die mediane Überlebensrate wird daher von der Grunderkrankung bestimmt. Intraokulare Metastasen können der intracerebralen Metastasierung vorausgehen.

Als Therapie der Irismetastasen steht die perkutane Strahlentherapie, eventuell kombiniert mit einer Chemotherapie zur Verfügung (1). Die Visusprognose ist im allgemeinen als gut einzustufen, in unserem Fall kam es allerdings durch das therapeutisch nicht beherrschbare Sekundärglaukom zu einer erheblichen Sehverschlechterung.

**Schlussfolgerung** Im vorgestellten Fall kam es durch die ungewöhnliche diffuse Irisinfiltration bei metastasiertem Mammacarcinom mit wahrscheinlicher Infiltration des Trabekelwerkes zu einem medikamentös nicht regulierbarem Sekundärglaukom. Bei einem erhöhten Augeninnendruck und Mammacarcinom in der Vorgeschichte muß an eine Infiltration der Iris gedacht werden.

- (1) Metastatic tumors to the iris in 40 patients. Shields JA, Shields CL, Kiratli H, de Potter P. Am J Ophthalmol 1995; 119(4):422-30
- (2) Survey of 520 eyes with uveal metastases. Shields CL, Shields JA, Gross NE, Schwartz GP, Lally SE. Ophthalmology 1997; 104(8):1265-76
- (3) Secondary glaucoma caused by iris tumor. Iris metastasis of adenocarcinoma of the breast. Hoche A, Blum M, Semenjuk C, Lorenz P, Kosmehl H, Stroebel J. Ophthalmologie 1999; 96(5):342-3
- (4) Intraokulare Metastasen bei metastasiertem Mammakarzinom der Frau. Kreusel KM, Wiegel T, Strange M, Bornfeld N, Foerster MH. Ophthalmologie 2000; 97(5):342-6



**XXIX. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen in Essen**

Patient VP, geb. 05.04.1941  
Histologie 439/00, 226/01

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

**Irismetastase eines Bronchialkarzinoms**

Anamnese, klinischer Befund und Verlauf

Bei einem 59-jährigen Patienten wurde im Juni 2000 die Diagnose eines mittelgroß- bis kleinzelligen Bronchialkarzinom am rechten Lungenoberlappen Stadium extensive Disease II gestellt und eine kombinierte Chemotherapie (Etopophos/Carboplat) eingeleitet.

Im Juli erfolgte die Erstvorstellung des Patienten zur Mitbeurteilung eines Iristumors des rechten Auges in unserer Poliklinik. Bei der Untersuchung zeigte sich am rechten Auge bei einem Visus von 1,0 ein rundlicher, wenig pigmentierter Iristumor nasal unten. Das linke Auge war unauffällig.

Nach Chemotherapie des Primärtumors erfolgte anschließend eine externe Strahlentherapie mit 53,8 Gy. Von einer Bestrahlung des Iristumors wurde bei Beschwerdefreiheit abgesehen.

Im November kam es zu einer deutlichen Größenzunahme des vaskularisierten Iristumors mit Hornhautkontakt und Vorderkammerreizzustand. Gonioskopisch und ultraschallbiomikroskopisch bestand kein Hinweis auf Kammerwinkelbeteiligung. Bei gutem Ansprechen des Primärtumors auf die Kombinationsbehandlung, ohne Nachweis weiterer Fernmetastasen und rascher Iristumorgrößenzunahme, führten wir am 22.11.00 eine Tumorresektion durch Sektoriridektomie über eine clear-cornea-Inzision mit Hornhautnaht in Intubationsnarkose komplikationslos durch.

Im März 2001 zeigte sich limbal im Sektor der clear-cornea-Naht ein granulomartiger Tumor. Im April wurde eine diffuse Hirnmetastasierung diagnostiziert und eine perkutane Radiotherapie dieser Region mit 10 x 3 Gy durchgeführt. Bei schnellem extraokularem Größenwachstum haben wir am 07.05.01 den korneo-konjunktivalen Tumor in Lokalanästhesie abgetragen. Nach histologisch bestätigtem Metastasenverdacht wurde eine Einzeldosis-Teletherapie des Bulbusvorderabschnitts vorgenommen.

Der Patient verstarb kurze Zeit nach der letzten Vorstellung bei uns.

### Befund Bronchusbiopsat

Ausgedehnte Infiltration eines mittelgroß- bis kleinzelligen Bronchialkarzinoms.

### Befund Irisblock

0,2 x 0,1 x 0,1 cm großes bräunliches Gewebstück. Histopathologisch ist das Irisgewebe teilweise sehr dicht mit überwiegend kleinen, polymorphen Zellen mit hyperchromatischen Kernen und schmalem Zytoplasmasaum diffus infiltriert. Die Irisarchitektur ist im Bereich des Tumors weitgehend zerstört und die Irisoberfläche durchbrochen.

### Befund korneo-konjunktivaler Tumor

Das 0,8 x 0,4 x 0,2 cm große Gewebstück stellt sich teilweise glatt überkleidet und stellenweise bräunlich pigmentiert dar. Histopathologisch sieht man Infiltrate pleomorpher Zellen mit großen rundlichen Nukleoli und spärlichem Zytoplasma im Sinne eines wenig differenzierten, solide wachsenden, mittelgroß bis kleinzelligen, malignen Tumors. In einzelnen Bereichen kommen spindelförmige Zellen zur Darstellung.

### Immunhistochemie

Bei beiden okulären Tumoren zeigen sich übereinstimmend folgende Befunde: Positiv für Cytokeratin AE1/3 und CD56. Die KL1-Positivität zeigt sich in perinukleärer Anordnung. Die Proliferationsfraktion gemessen an MIB1-positiven Zellen liegt bei 100%. Neuronspezifische Enolase ist mäßig stark positiv. S100 und Synaptophysin sind negativ.

**Diagnose:** Metastase eines mittelgroß- bis kleinzelligen Bronchialkarzinoms.

### Kommentar

Irismetastasen sind durch ein variables, häufig weißes oder fleischiges Erscheinungsbild gekennzeichnet. Sie können solitär oder multipel auftreten. Im Unterschied zu Melanomen sind sie häufiger im oberen Anteil der Iris zu finden und wachsen schneller als Melanome der Iris. Irismetastasen können zu Hyphäma, Pseudohypopyon, Uveitis anterior und schmerzhaftem Sekundärglaukom führen.

Im Bereich der Iris finden sich etwa 7,8% aller uvealen Metastasen. Die Primärtumoren bei Irismetastasen sind nach ihrer Häufigkeit Mammakarzinome, Bronchialkarzinome, Karzinoidtumoren, Hautmelanome und Kolonkarzinome. Seltener sind Ösophagus-, Larynx-, Prostata-, Nieren- und Schilddrüsenkarzinome zu finden. Die Art des Primärtumors und die Häufigkeit sind dabei vor allem geschlechtsabhängig. Okuläre Metastasen sind bei Männern in 40-60% pulmonalen Ursprungs, gefolgt von unbekanntem Primärtumoren (25%) und von selteneren Tumoren (10%). Bei Frauen stehen nach Mammakarzinommetastasen (70-80%) pulmonale Tumoren zusammen mit Metastasen unbekanntem Ursprungs (jeweils 10%) an zweiter Stelle. In 50% der Patienten mit Lungenkarzinomen stellt die okuläre Metastase die Erstmanifestation dar.

Differentialdiagnostisch kommen amelanotisches Melanom, Leiomyom, granulomatöse Iritis, histiozytäre Tumoren der Iris (juveniles Xanthogranulom) und Neurofibrom in Frage.

Die Prognose quoad visum ist bei Irismetastasen im allgemeinen relativ gut. Die mittlere Überlebensprognose ist bei Patienten mit Irismetastasen als Zeichen einer systemischen Filiarisierung dagegen mit 13 Monaten schlecht.

Wir führten bei diesem Patienten eine Iristumorexzision durch, weil es sich um eine solitäre Metastase mit schneller Größenzunahme eines gut auf eine kombinierte Chemo- und Strahlentherapie ansprechenden Primärtumors handelte. Eine Strahlentherapie hätte möglicherweise einen schnelleren Funktionsverlust des Auges bedeutet. Lokalrezidive nach Blockexzisionen treten in 2,9% auf. Bei unserem Patienten führte die Tumorentfernung möglicherweise zu einer lokalen Tumorzellverschleppung mit konsekutiver Rezidivbildung. Histopathologisch wurde im zweiten Befund die Diagnose eines Lokalrezidivs insbesondere aufgrund immunhistochemischer Übereinstimmung gestellt.

#### Literatur

1. de Rivas P, Marti T, Andreu D, Carreras M, Quintana M: Metastatic bronchogenic carcinoma of the iris and ciliary body. Arch Ophthalmol 1991 Apr;109(4):470
2. Ferry AP, Font RL: Carcinoma metastatic to the eye and orbit II. A clinicopathological study of 26 patients with carcinoma metastatic to the anterior segment of the eye. Arch Ophthalmol 1975 Jul;93(7):472-82
3. Freedman MI, Folk JC: Metastatic tumors to the eye and orbit. Patient survival and clinical characteristics. Arch Ophthalmol 1987 Sep;105(9):1215-9
4. Lieb WE, Shields JA, Shields CL, Spaeth GL: Mucinous adenocarcinoma metastatic to the iris, ciliary body, and choroid. Br J Ophthalmol. 1990 Jun;74(6):373-6
5. Meythaler H, Barthelmess S: Betrachtungen zu Klinik und Pathologie von Iristumoren unter besonderer Berücksichtigung einer Metastase als erstes klinisches Anzeichen eines Bronchialkarzinoms. Klin Monatsbl Augenheilkd 1980;177(2):188-92
6. Naumann GO, Rummelt V: Block excision of tumors of the anterior uvea. Report on 68 consecutive patients. Ophthalmology 1996 Dec;103(12):2017-27
7. Scholz R, Green WR, Baranano EC, Erozan YS, Montgomery BJ: Metastatic carcinoma to the iris. Diagnosis by aqueous paracentesis and response to irradiation and chemotherapy. Ophthalmology 1983 Dec;90(12):1524-7
8. Shields CL, Shields JA, Gross NE, Schwartz GP, Lally SE: Survey of 520 eyes with uveal metastases. Ophthalmology 1997 Aug;104(8):1265-76
9. Stoffelns BM, Dick B: Ziliarkörpermetastase als Ersthinweis auf ein kleinzelliges Bronchialkarzinom. Klin Monatsbl Augenheilkd 2000 May;216(5):339-41
10. Stempel I: Irismetastase eines verhornenden Plattenepithelkarzinoms der Bronchien. Ophthalmologica 1976;173(2):152-8



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

## XXIX. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP) in Essen am 27-28 September 2001.

### Posteriore Pseudometaplasie des Linsenepithels in phaken Augen nach pars-plana Vitrektomie mit Silikonölinstallation

Dr. M. J. Jakobczyk-Zmija  
Universitäts-Augenklinik  
Prittwitzstrasse 43  
D-89075 Ulm

#### Einleitung:

Heutzutage ist eine intravitreale Silikonölinstallation ein Standardverfahren in der Behandlung komplizierter Netzhautablösungen. Als Komplikation nach Silikonölinstallation wurden in der Literatur neben intraokulärer Druckerhöhung, Keratopathie und sekundären Netzhautveränderungen verschiedene Kataraktformen beschrieben. Wir berichten über eine Variante der hinteren subcapsulären Linsentrübung nach pars-plana-Vitrektomie mit Silikonölinstallation.

#### Patientendaten:

Wir untersuchten 8 Patienten. Der Durchschnittsalter lag bei 37,5 J. (25J.-78J.) Die Silikonöltamponade befand sich im Durchschnitt 13,8 Monate (11M.-24M.) im Glaskörperraum.

#### Mikroskopischer Befund:

Die chirurgisch entfernte hintere Linsenkapsel wurde lichtmikroskopisch (Hämatoxylin & Eosin, Periodic acid-Schiff, immunhistologische Untersuchung auf Kollagen I-IV und VI) und elektronenmikroskopisch untersucht. In der lichtmikroskopischen Untersuchung zeigte sich bei allen Präparaten eine PAS-positive Basalmembran (Linsenkapsel) assoziiert mit einem dichten fibrozellulären Gewebeverband. Dieser Gewebeverband bestand aus spindelförmigen Zellen, die von einer Basalmembranschicht umgeben waren. Diese Basalmembran war mit Kollagenlamellen

#### 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](mailto:Uni.Augenklinik@medizin.uni-ulm.de)

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

A:DOP2001\_Jakobczyk.doc

#### Stationäre Termine (operative und konservative Direkteinweisungen)

Tel.: 0731-500-27554

Fax: 0731-500-26769

#### Ambulante Operationen (Tagesklinik)

Tel.: 0731-500-27554

Fax: 0731-500-26769

#### Ambulante Termine (Augenambulanz)

Tel.: 0731-500-27544

Fax: 0731-500-25955

Seherschule: Tel.: 0731-500-27586

1/2

---

(Kollagen I-IV und VI) assoziiert. In der elektronenmikroskopischen Untersuchung wurden keine Desmosomen und keine andere Zellverbindungen gesehen. Um die Pseudofibroblasten herum zeigten sich zahlreiche Kollagenlamellen. In dem Zellzytoplasma sahen wir zahlreiche freie Ribosomen und rauhes endoplasmatisches Reticulum.

### **Diagnose:**

Posteriore Pseudometaplasie des Linseneithels bei Z. n. Silikonölinstillation in phaken Augen

### **Diskussion:**

Die Ursache der Linseneithelzellwanderung über den Äquator nach Silikonölinstillation und deren spätere Umwandlung in die Pseudofibroblasten ist schwierig zu erklären. Es werden mechanische, traumatische und toxische Einflüsse des Silikonöls auf die Linseneithelzellen postuliert (2,3,4,5,9,10,12,14). Klinische Untersuchungen haben gezeigt, daß Silikonölinstillation fast immer zur Kataraktbildung führt (1,2,4,8). Die Vielfalt von Kataraktformen nach Silikonölinstillation in phaken Augen erstreckt sich von Kernkatarakt bis hin zur hinteren subcapsulären Linsentrübung. Bei der letzteren Kataraktform werden verschiedene Entstehungsmechanismen postuliert. Eine Hypothese besagt, daß die veränderte Linseneithelzellmigrationsfähigkeit über den Äquator hinaus und deren Umwandlung in Pseudofibroblasten mit Fähigkeit zur Kollagenbildung mit den veränderten metabolischen Verhältnissen zusammenhängt. Ähnliches wurde vom Borislav postuliert (2). Er beschreibt die Silikonölkatarakt als eine Form der Malnutrition der Linseneithelzellen, welche dann in der anaeroben Glykolyse resultiert. Ein ähnlicher Mechanismus wird in der Entwicklung der anterioren fibrösen Pseudometaplasie, die sich unter hinteren Synechien entwickelt, postuliert. Das darunter liegende Linseneithel wird aufgrund der hinteren Synechien schlecht mit Sauerstoff und Nährstoffen bei mangelnder Zirkulation des Kammerwassers, versorgt. Dies resultiert in der Ausbildung der anterioren fibrösen Pseudometaplasie.

### **Literatur:**

1. Ando F. Usefulness and limit of silicone in management of complicated retinal detachment. *Jpn J Ophthalmol* 1987;31:138-146
2. Borislav D. Cataract after silicone oil implantation. *Doc Ophthalmol* 1993;83:79-82
3. Casswell AG, Gregor ZJ. Silicone oil removal. I The effect on the complications of silicone oil. *Br J Ophthalmol* 1987; 71:893-897
4. Chan C, Okun E. The question of ocular tolerance to intravitreal liquid silicone. *Ophthalmology* 1986;93:651-660
5. Cibis PA, Becker B, Okun E. The use of liquid silicone in retinal detachment surgery. *Arch ophthalmol* 1962;68:590-599
6. McDonnell PJ, Zarbin MA, Green WR. Posterior capsule opacification in pseudophakic eyes. *Ophthalmology*. 1984; 90:1548-1553.
7. Eshaghian J, Streeten BW. Human posterior subcapsular cataract. An ultrastructural study of the posteriorly migrated cells. *Arch Ophthalmol*. 1980; 96:134-143.
8. Federman JL, Schubert HD. Complications associated with the use of silicone oil in 150 eyes after retinal-vitreous surgery. *Ophthalmology* 1988;95:870-876
9. Laqua H, Lucke K, Förster M. Results of silicone oil surgery. *Jpn J Ophthalmol* 1987;31:124-131
10. Leaver PK, Grey RHB, Garner A. Silicone oil injection in the treatment of massive preretinal retraction: I Late complication in 93 eyes. *Br J Ophthalmol* 1979;63:361-367
11. Olivero DK, Furcht LT. Type IV collagen, laminin and fibronectin promote the adhesion and migration of rabbit lens epithelial cells in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993; 34:2825-2834
12. Scott JD. Lens changes in retinal detachment. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1979;99:241-243
13. Streeten BW, Eshaghian J. Human posterior subcapsular cataract: A gross and flat preparation study. *Arch Ophthalmol*. 1978; 96:1653-1658.
14. Yamasaki A, Nagata M, Takagi S, Tamai A. Time-course of lens opacity and morphological changes in rabbit lens epithelial cells after intravitreal silicone oil injection. *Jpn J Ophthalmol* 1994;38:116-122

## **XXIX. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen DOP, Essen, September 2001**

Beate Swensson  
Klinik für Ophthalmologie  
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
Hegewischstr. 2  
24105 Kiel

### **Vasoproliferativer Tumor der Retina**

#### **Anamnese, klinische Untersuchungsbefunde und Verlauf**

*Anamnese:* 53-jähriger Patient mit seit sechs Monaten bestehenden Metamorphopsien und einer kurzzeitig bestehenden Visusminderung rechts. Der Patient war Brillenträger seit dem 15. Lebensjahr bei beidseitiger Hyperopie. Vorerkrankungen der Augen und Allgemeinerkrankungen bestanden nicht.

*Klinik:* Visus rechts 0,125, links 1,0. Amsler Chart rechts positiv. Tensio beidseits normoton. OD: Vorderabschnitte mit beginnender Rindentrübung. Glaskörperzellbefund einfach positiv. Funduskopisch rötlich pigmentierter Tumor temporal unterhalb der Makula mit begleitender Amotio retinae und Exsudationen. OS: Altersentsprechender Normalbefund.

*Echographie:* Von der Netzhaut ausgehender Tumor mit angedeutetem Kragenknopfphänomen. Amotio retinae.

*MRT der Orbita und des Gehirns:* Intraokularer inhomogener Tumor, am ehesten einem Aderhautmelanom entsprechend.

*Verdachtsdiagnose:* Aderhautmelanom. *Differentialdiagnose:* Intraokulares Angiom.

Aufgrund der Verdachtsdiagnose eines malignen Melanoms der Aderhaut und des auf Handbewegungen reduzierten Visus wurde eine Enukleation rechts durchgeführt.

#### **Makroskopischer Befund**

24x24x24 mm messender Bulbus mit 3,5 mm langem Sehnerven. Nach horizontaler Eröffnung findet sich temporal unten ein rötlicher kugeliger Tumor mit einer Prominenz von 4mm.

#### **Mikroskopischer Befund**

Es findet sich ein von der Netzhaut ausgehender Tumor. Dieser besteht aus zwei Gewebekomponenten. Zum einen finden sich schlanke spindelförmige Zellelemente mit kleinen monomorphen Kernfiguren und eosinophilem Zytoplasma. Zum anderen finden sich vaskuläre Tumorteile bestehend aus anastomosierenden kapillären Blutgefäßen. Daneben einige dilatierte Gefäßanschnitte. Immunhistochemisch weisen die Spindelzellen eine Immunreaktivität für GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein) auf. S-100 und HMB-45 werden nicht exprimiert. Die vaskuläre Tumorkomponente ist positiv für die Endothelzellmarker CD31 und Faktor VIII. Die Proliferationsaktivität beider Tumorzellpopulationen gemessen am Ki 67-Index ist gering. Choroidea, Sklera und Nervus opticus sind tumorfrei.

## **Diagnose: Vasoproliferativer Tumor der Retina**

### **Kommentar**

Der Vasoproliferative Tumor der Retina wurde erstmalig 1995 von Shields und Mitarbeitern als eigenständige Krankheitsentität beschrieben. Es handelt sich um eine gutartige Veränderung der Retina, die sich funduskopisch typischerweise als pfirsichfarbene Prominenz in äquatorialer Lokalisation zu erkennen gibt. Weitere Krankheitszeichen sind intra- und extraretinale Exsudationen, Amotio retinae, intra- und subretinale Blutungen, Hyperpigmentierung des retinalen Pigmentepithels, Vorderkammerzellen und Glaskörper- einblutungen. Der Vasoproliferative Tumor der Retina tritt in der Regel isoliert und monokulär in Erscheinung. Gelegentlich wurden Vasoproliferative Tumoren der Retina im Rahmen von Uveitiden und Retinopathia pigmentosa beobachtet. Von prognostischer Bedeutung sind die mit einem Vasoproliferativen Tumor der Retina verbundenen Exsudationen und retinalen Blutungen, da sie nicht selten eine akute Visusminderung bis hin zum Sehverlust bedingen. Die bislang beschriebenen Behandlungsversuche beinhalten Brachytherapie, Kryotherapie und Vitrektomien. Histopathologische Untersuchungen an vasoproliferativen Tumoren der Retina wurden bislang nur in sehr begrenztem Umfang durchgeführt. Die in dem vorliegenden Fall erhobenen histologischen und immunhistochemischen Befunde dokumentieren, daß der vasoproliferative Tumor der Retina aus vaskulären und gliomatösen Gewebskomponenten mit einer geringgradigen Proliferationsaktivität besteht. Die spindelzelligen gliösen Anteile sind GFAP-positiv, während sich die vaskulären Tumoranteile mit den Endothelzellmarkern CD31 und Faktor VIII darstellen lassen. Die Differentialdiagnose des Vasoproliferierenden Tumors der Retina umfaßt intraokulare Angiome, Aderhautmelanome, Metastasen und die periphere exsudative hämorrhagische Chorioretinopathie im Rahmen eines Morbus Coats.

### **Literatur**

Heimann H, Bornfeld N, Vij O, Coupland SE, Bechrakis NE, Kellner U, Foerster MH: Vasoproliferative tumors of the retina. *Br J Ophthalmol* 84:1162-1169, 2000

Irvine F, O'Donnell N, Kemp E, Lee WR: Retinal vasoproliferative tumors: surgical management and histological findings. *Arch Ophthalmol* 118:563-569, 2000

Lafaut BA, Meire FM, Leys AM, Dralands G, De Laey JJ: Vasoproliferative retinal tumors associated with peripheral chorioretinal scars in presumed congenital toxoplasmosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 237:1033-1038, 1999

McCabe CM, Mieler WF: Six-year follow-up of an idiopathic retinal vasoproliferative tumor. *Arch Ophthalmol* 114:617, 1996

Rundle P, Shields JA, Shields CL, Singh AD, Peairs R: Vasoproliferative tumor of the ocular fundus associated with Waardenburg's syndrome. *Eye* 14:105-106, 2000

Shields CL, Shields JA, Barret J, De Potter P: Vasoproliferative tumors of the ocular fundus. Classification and clinical manifestation in 103 patients. *Arch Ophthalmol* 113:615-623, 1995

Smeets MH, Mooy CM, Baarsma GS, Mertens DE, Van Meurs JC: Histopathology of a vasoproliferative tumor of the ocular fundus. *Retina* 18:470-472, 1998



## Epitheloidzelliger granulomatöser Tumor der Chorioidea

### U. Schaudig, Hamburg

Patient: G.H. geb.: 14.12.1944 Histologie-Nr. 20434 Schnitte: rechter Bulbus; HE

#### Fallbericht:

56jähriger Mann mit Visusminderung rechts und ätiologisch unklarer intraokularer Raumforderung.

**Anamnese:** Über einen Zeitraum von 5 Monaten zunehmende einseitige Visusminderung. Biomikroskopischer Nachweis einer peripapillären Raumforderung, daraufhin Suche nach einem Primärtumor. Contusio bulbi rechts vor 3 Jahren. Keine allgemeinen Vorerkrankungen.

**Allgemeine internistische Untersuchungsbefunde:** Feinnadelbiopsie eines sonographisch auffälligen caudalen Schilddrüsenanteils: Reaktive Lymphnotenveränderung / unspezifische Lymphadenitis. CT

Abdomen: Zyste im linken Leberlappen. [...] retroperitonealer Lymphknotenmehrbesatz paraaortal infrarenal, eben bis nach links parailiacal reichend; [...] eine Lymphomerkkrankung bzw. eine Lymphknotenmetastasierung ist letztendlich nicht auszuschließen. Kein intraabdominaler Tumor.

Koloskopie und Ösophagogastroduodenoskopie: Hiatushernie; kein gastrointestinaler Tumor. Röntgen-Thoraxaufnahme: unauffällig. Mäßige PSA-Erhöpfung, sonstige Laborparameter ohne spezifische Veränderungen (inkl. Tumormarker, ACE, Serologie für Borreliose, Echinokokkose).

TINE-test: negativ

**Klinischer Befund:** OD: Visus cc 1/40 exzentrisch; Tensio 10 mmHg; VAA: Lider, Conj., HH unauffällig; VK mitteltief, leer; Irisnaevus bei 5 Uhr; Pupille bei 6 Uhr synechiert. Cat. corticonuclearis. Fundus: ca. 8 PD große weißliche, prominente peripapilläre Raumforderung mit unscharfer Begrenzung. Unterhalb der Papille Blutungen, weißliche Glaskörperinfiltrate. Die übrige Retina liegt allseitig an.

OS: Visus sc 1.0; Tensio 11mmHg; VAA und Fundus unauffällig.

**Echographie:** Peripapilläre Raumforderung von ca. 3,5 mm Prominenz und ca. 10 mm Basisausdehnung. Binnenreflektivität ca. 40%, Im Papillenbereich konvexe Oberfläche, im Randbereich eingesunken mit Glaskörperadhärenz. Echographisch nicht eindeutig einzuordnende Raumforderung der Aderhaut/Netzhaut. DD: Aderhautmetastase oder malignes Melanom, entzündlicher Tumor.

**Kernspintomographie:** Intraokuläre Raumforderung mit niedriger Signalintensität bei T2-Gewichtung. Passend zu einer eingebluteten Metastase oder einem malignen Melanom.

**Fluoreszeinangiographie:** In allen Aufnahmen schlecht abzugrenzende Papille. In den rotfreien Aufnahmen diffuse peripapilläre Aufhellung bis in die Makula und um die Gefäßbögen. In den früharteriellen Phasen unscharf begrenzte Blockierung der Aderhautfluoreszenz. Kein eigenes Gefäßnetz des tumorösen Bezirkes. Feine Neovaskularisationen. In den Spätaufnahmen diffuse Hyperfluoreszenz.

**Klinische Diagnose:** Peripapillärer Aderhauttumor unklarer Genese.

**Operation:** Enukektion mit Hydroxylapatit-Silikon-Orbitaimplantat

#### Histopathologischer Befund:

Färbungen: HE, PAS, Giemsa, Fite-Ferrano, Masson-Goldner-elastica, HMB45, S100, CD68, MiB-1, Warthin-Starry.

Vorderer Augenabschnitt ohne pathologische Veränderungen. Glaskörper: etwas Einblutung und einzelne Granulozyten an der Glaskörperbasis, auch retrolental. Netzhaut: Seichte Abhebung mit wenig

subretinalem Exsudat von der Peripherie über den Äquator bis nach posterior. Am hinteren Pol auch intraretinales Ödem und Exsudat. Subretinales tumoröses Gewebe um die Papilla nervi optici. Epitheloidzellige, granulomatöse Entzündung mit großen mehrkernigen Riesenzellen vom Langerhanstyp, Auflockerungszonen, keine verkäsenden Nekrosen. Kräftige plasmazelluläre Infiltration, daneben Randzonen mit überwiegend lymphozytärem Anteil, aber auch neutrophile und eosinophile Granulozyten. Unmittelbar papillennah breiter intraretinaler Lymphozytensaum. Keine ausgeprägte Vaskulitis. Einzelne intraretinale und viele intrasklerale Granulome. Der Befund reicht bis an die Lamina cribrosa, der Nervus opticus selbst ist aber nicht infiltriert. Kein Nachweis säurefester Stäbchen oder einer anderen bakteriellen Infektion. Warthin-Starry Färbung (zum Ausschluß von Treponema p.) negativ.

### **Histopathologische Diagnose:**

Schwere epitheloidzellige granulomatöse posteriore Uveitis und Skleritis. Der Befund paßt zur Diagnose einer chorioidalen Sarkoidose.

### **Diskussion:**

Die klinische Abklärung erbrachte keine eindeutige Diagnose. Lediglich der Verdacht auf ein malignes Melanom ließ sich durch die bildgebenden Verfahren und den biomikroskopischen Befund weitgehend ausschließen. Die Primärtumorsuche blieb ebenfalls erfolglos. Für das Vorliegen einer Metastase eines malignen Tumors gab es aufgrund der klinischen Untersuchung oder anhand der Laborparameter keinen Hinweis. Die Enukleation erfolgte letztlich bei geringem Restvisus zur Diagnosesicherung und auf Wunsch des Patienten bei erheblichem Leidensdruck. Differentialdiagnostisch ging man bis zu diesem Zeitpunkt von einer Tumormetastase oder einem lokal entzündlichen Geschehen aus.

Auffallend ist das Vorliegen einer cervikalen und retroperitonealen Lymphadenopathie. Weder Serologie noch Blutbild zeigten Hinweise auf eine Infektionskrankheit oder eine Sarkoidose.

Der histopathologische Befund schließlich zeigt eine schwere granulomatöse epitheloidzellige Entzündung. Differentialdiagnostisch kommen in Betracht: Sarkoidose, Tuberkulose, eventuell noch Lues und Wegener'sche Granulomatose, für die aber Nekrosezonen und Vaskulitis fehlen. Tbc und Lues ließen sich durch spezifische Färbungen histologisch ausschließen. Auffällig ist der isolierte Befund und das Fehlen zusätzlicher klinischer oder laborchemischer Parameter die auf die Erkrankung hinweisen (normales ACE, unauffälliger Thorax-Röntgenbefund). Lediglich die Lymphadenopathie paßt zur Diagnose Sarkoidose. Der negative Feinnadelbiopsiebefund des Halslymphknotens ist nicht richtungsweisend.

Das Auftreten einer Sarkoidose in Form eines isolierten entzündlichen Tumors der Choriodea ist selten, aber in der Literatur beschrieben. Die Uveitis ist zwar die häufigste Form der okulären Entzündung bei Sarkoidose, der vordere Augenabschnitt ist aber deutlich häufiger betroffen. Gelegentlich entstehen noduläre retinale und chorioidale Granulome (von unter 1 PD Größe) bei posteriorer Uveitis. Als typisch werden die "Kerzenwachsexsudate" angesehen, die durch irreguläre noduläre Granulome entlang der retinalen Venen entstehen. Eine retinale Periphlebitis führt zur biomikroskopisch erkennbaren Gefäßeinscheidung. Im vorliegenden Fall liegt ein primär chorioidaler Befund vor, die retinale Vaskulitis fehlt. 5 Monate nach Enukleation ist der Patient beschwerdefrei. Hinweise auf eine generalisierte Erkrankung finden sich weiterhin nicht. Bei Fehlen von Symptomen wird die Kontrolle von Röntgen-Thorax und ACE empfohlen.

### **Literatur zum Thema:**

1. Campo RV, Aaberg TM Choroidal granuloma in sarcoidosis. Am J Ophthalmol 1986 102:297-301
2. Desai UR, Tawansy KA, Jodeph BC, Schiffman RM Choroidal granulomas in systemic sarcoidosis. Retina 2001; 21(1):40-7
3. Frohman L, Grigorian R, Slamovits T Evolution of sarcoid granulomas of the retina. Am J Ophthalmol 2001 May; 131 (5) . 661-2
4. Ness T, Virchow JC Posteriore Uveitis: Sarkoidose oder Tuberkulose. Ophthalmologe 2001 Feb; 98(2):207-11
5. Tingey DP, Gonder JR Ocular sarcoidosis presenting as a solitary chorioidal mass Can J Ophthalmol 1992 Feb; 27(1):25-9
6. Green RW The uveal tract, in Spencer WH, Ophthalmic pathology 1986, Vol 3: 1966-1990 WB Saunders, Philadelphia

## XXIX. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)

Essen, 27.-28.09.2001

Dr. Jens Martin Rohrbach

Universitäts-Augenklinik

Schleichstr.12

D-72076 Tübingen

### Endoresezierte, massive, reaktive Gliose der Netzhaut

**Vorgeschichte:** Im Jahre 1981 wurde bei der seinerzeit 48-jährigen Patientin zufällig ein Netzhautforamen mit umschriebener Ablatio retinae bei 12 Uhr am linken Auge festgestellt und durch Kryopexie und (passagere) Ballonplombe versorgt. Das Auge besaß bei höherer Myopie (ca. -8,0 D) und Amblyopie eine Sehschärfe von 0,05. Der postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos, es mußten allerdings in den folgenden Wochen an beiden Augen weitere degenerative Netzhautareale mittels Laserkoagulation abgeriegelt werden. 16 Jahre später wurde die Patientin erneut vorgestellt, da nach Phakoemulsifikation mit Kunstlinsenimplantation ein „Pseudotumor“ genau im Bereich der Kryopexie-Narbe festgestellt worden war. Funduskopisch und fluoreszenzangiographisch lagen prominente Gefäße vor. Differentialdiagnostisch wurde daher neben einer massiven reaktiven Gliose und einer subretinalen Fibrose auch an einen Gefäßprozeß wie ein Hämangiom oder die erworbene periphere retinale Teleangiektasie (1), die allerdings möglicherweise einer reaktiven Gliose entspricht, gedacht. Ein Aderhautmelanom war echographisch unwahrscheinlich, so daß der Tumor mit Laserherden umstellt und zunächst nur beobachtet wurde. Ende 2000 war die (echographische) Tumorprominenz auf ca. 9 mm angestiegen, nachdem sie 1997 ca. 5 mm betragen hatte. Eine probatorische Kortikosteroidtherapie erbrachte keine Regression, so daß im Januar 2001 eine Endoresektion des Tumors vorgenommen wurde (Prof.Dr.Bartz-Schmidt). Intraoperativ ließ sich der relativ derbe Prozeß der Netzhaut zuordnen und problemlos über die Pars plana entbinden. Postoperativ kam es zu einer Binblutung in den Glaskörperraum, die einige Wochen später eine Spülung und eine Silikonöl-Endotamponade erforderte.

**Morphologie:** Eher derbes, halbkugeliges, weißlich-gelbliches Gewebsteilchen, Ausmaße ca. 9x8x5 mm.

**Histologie:** Tumorartiger Prozeß, welcher von weitgehend uniformen, großenteils fischzugartig angeordneten Zellen mit spindeligen Kernen aufgebaut wird. Keine Zeichen der Dysplasie oder der gesteigerten mitotischen Aktivität. Zahlreiche Blutleiter mit mehrheitlich dünner Wand und eosinophilem Exsudat. Keine Anteile von normaler Netzhaut, retinalem Pigmentepithel oder Aderhaut. Keine Entzündungsreaktion.

**Immunhistologie:** GFAP, Vimentin und S100 deutlich positiv.

**Ophthalmopathologische Diagnose:** Massive reaktive Gliose der Netzhaut (nach Kryo/Ballon).

**Diskussion:** Die Erstbeschreibung der massiven retinalen Gliose geht wohl auf Eugen von Hippel zurück, der bereits im Jahre 1918 die auch heute noch gültige Ansicht einer „sekundären Gliawucherung“ und nicht eines primären Gliä-Tumor vertrat (3). Es ist heute bekannt, daß eine Proliferation retinaler Gliazellen durch „Reize“ verschiedenster Art, insbesondere durch Verletzungen, operative Eingriffe, chronische Entzündungen, vaskuläre

Anomalien (z.B. M.Coats) und Fehlbildungen des Bulbus induzierbar ist (2,4). Darüberhinaus kann sie selten einmal durch ein Aderhautmelanom ausgelöst werden (4). Die Entwicklung einer ausgeprägteren retinalen Gliose, die keine Geschlechtsdisposition aufweist und in praktisch jedem Lebensalter vorkommen kann, scheint normalerweise, wie auch unsere Patientin unterstreicht, viele Jahre zu benötigen (4). Im Gegensatz zum vorgestellten Fall besitzen betroffene Augen zumeist keine nennenswerte Funktion mehr.

Die retinale Gliose ist in ihrem Ausmaß sehr variabel. Die Bandbreite reicht von umschriebenen, diffusen oder multiplen Formen bis zu solchen, die den ganzen Bulbus ausfüllen (4). Kasuistisch wurden sogar extrabulbäre Anteile bei vorhandener Hornhautperforation beobachtet (4). Dennoch fehlen stets Zeichen eines invasiven Wachstums (4). Maligne Entartung oder gar Metastasierung sind nicht bekannt.

Zytologisch weisen die proliferierenden Gliazellen uniforme, spindelige Kerne und ein schwach eosinophiles Zytoplasma auf. Die Anordnung der Zellen ist typischerweise fischzugartig, mitunter auch palisadenförmig, was dann an ein Schwannom erinnert, oder vaskulär-radiär (4). Charakteristisch sind zahlreiche, erweiterte Gefäße, welche Eugen von Hippel veranlaßten, einen Bezug zu „seiner“ retinalen Angiomatose zu diskutieren (3). Diese Gefäße besitzen nur eine dünne Wand und lassen oft ein perivaskuläres, eosinophiles Exsudat erkennen (4). Ausnahmsweise kommt es zu einem perivaskulitis-artigen Bild (4). Charakteristischerweise sind im Bereich der Gliose keine normal strukturierten Netzhautanteile erkennbar (4). Gliosen der Retina im Rahmen einer fortgeschrittenen Bulbusdegeneration sind oft fokal verkalkt und mit einer ossären Metaplasie des retinalen Pigmentepithels assoziiert (4). Diagnostisch wegweisend ist neben den zytologischen Kriterien insbesondere der immunhistologische Nachweis des sauren Gliafaserproteins (GFAP).

#### **Schlußfolgerungen:**

- \* Die retinale Glia verhält sich biologisch ähnlich wie das retinale Pigmentepithel: sie reagiert leicht auf verschiedene Stimuli, entwickelt aber praktisch keine primären Malignome.
- \* Eine umschriebene, tumorartige reaktive Gliose kann in noch funktionstüchtigen Augen auftreten und muß dann gegen eine „echte“ Neoplasie – bei Kindern in erster Linie Retinoblastom, bei Erwachsenen Aderhautmelanom - abgegrenzt werden.
- \* Prominente Gefäße sind eher typisch für die retinale Gliose und bedeuten nicht automatisch Malignität.
- \* Unter bestimmten Umständen kann eine lokal begrenzte retinale Gliose mit guten Erfolgsaussichten endoreseziert werden.

#### **Literatur:**

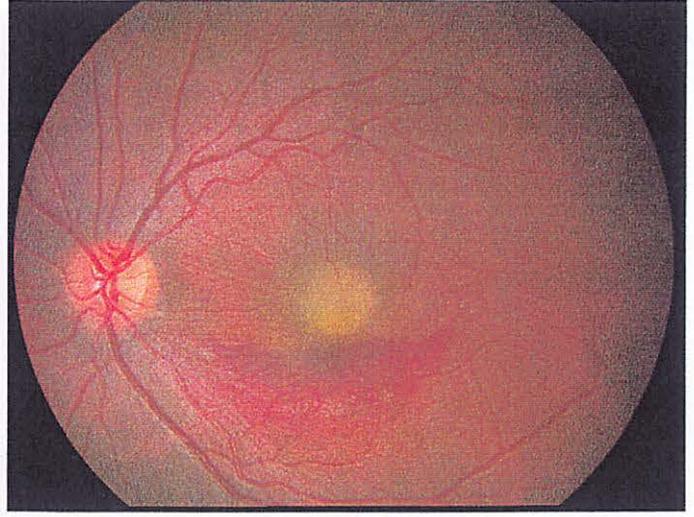
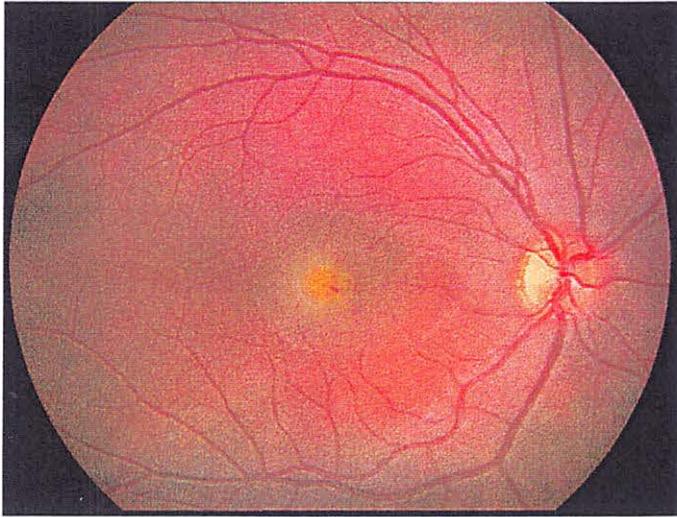
- 1) Gray RH, Gregor ZJ. Acquired peripheral retinal teleangiectasia after retinal surgery. *Retina* 1994;14:10-13
- 2) Green WR. Bilateral Coats' disease. Massive gliosis of the retina. *Arch Ophthalmol* 1967;77:378-383
- 3) v Hippel E. Über diffuse Gliose der Netzhaut und ihre Beziehungen zu der Angiomatosis retinae. *Graefe's Arch Augenheilkd* 1918;95:173-183
- 4) Yanoff M, Zimmerman LE, Davis RL. Massive gliosis of the retina. *Int Ophthalmol Clin* 1971;11/3:211-229

**XXIX Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen  
27. und 28. September 2001 in Essen**

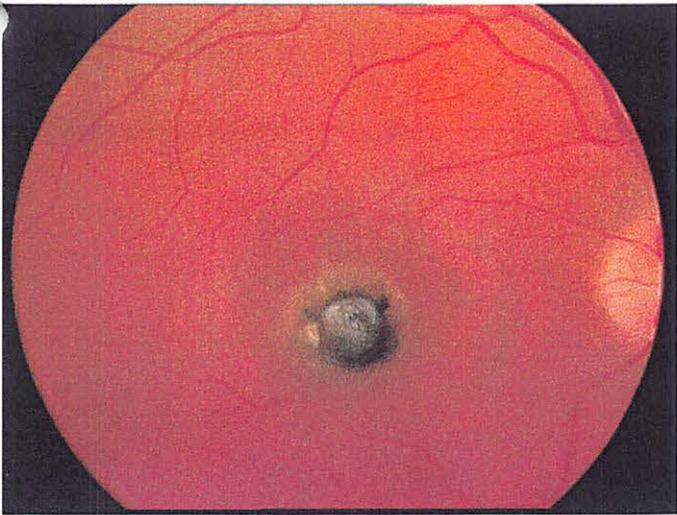
**Chorioidale Neovaskularisation bei V.a. Mb. Best**

**U. E. K. Schnurrbusch, P. Wiedemann, S. Wolf**

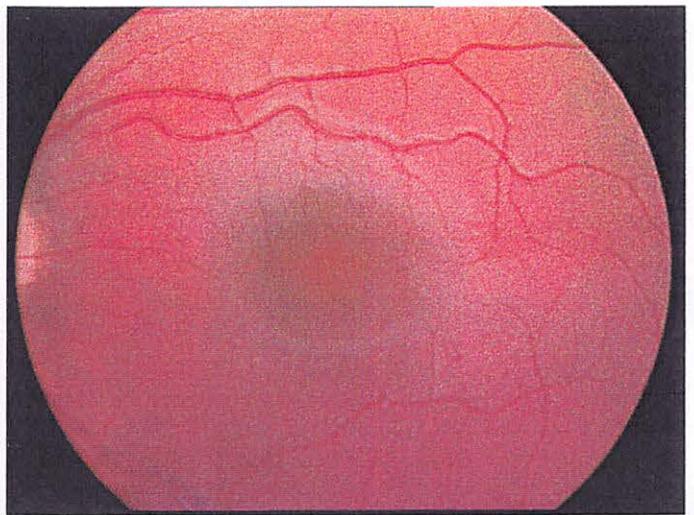
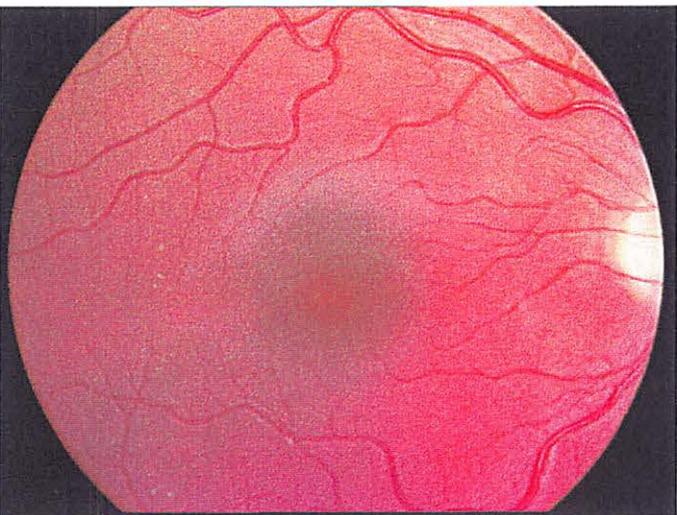
**Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde  
der Universität Leipzig,  
Liebigstr. 10-14  
04103 Leipzig**



Patientin: H., K. \*21.12.1984, w



Vater: H., A. \*20.09.1959, m



Tochter aus 2. Ehe: H., C. \*19.10.1988, w

**XXIX Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen**  
27. und 28. September 2001 in Essen  
**Chorioidale Neovaskularisation bei V. a. Mb. Best**

---

**H,K \*21.12.1984, w**

**Diagnose:**

**R/L: Chorioidale Neovaskularisation bei V. a. Mb. Best**

**Anamnese:** akuter Visusabfall mit neu aufgetretenen Metamorphopsien, seit einem Jahr schrittweise Visusreduktion R / L, kein Trauma

**Familienanamnese:** Vater „zentrale Sehdefekte“, Tochter in 2. Ehe des Vaters „gesund“

**Visus:** (3/2000) R: cc 0,63; Oc.Nr. 4

L: cc 0,04; Oc.Nr. 13

**Fundus R:** Gelb-graue runde Erhabenheit mit zeltförmig darüber gespannter Netzhaut, wenig subretinale Blutung

**Fundus L:** Gelb-graue runde Erhabenheit mit zeltförmig darüber gespannter Netzhaut

**Angiographie: Autofluoreszenz: R/L:** unauffällig

**FAG: R/L:** V.a. klassische CNV

**Elektrophysiologie: ERG:** Normbefund

**EOG:** ausgelöscht

**OP L Auge:** (3/2000) pars plana Vitrektomie mit subretinaler Chirurgie, intraoperativ rundes, festes, schlecht zu fassendes Gewebstück

**Makroskopie:** rundes derbes Gewebstück 1mm Durchmesser

**Mikroskopie:** Gewebstück mit zentralem Gefäßproliferat. Endothelien ohne wesentliche Zell- und Kernpolymorphie. Randgewebe teils fibrosiert, teils hyalinisiert. Einzelne Lymphozyten finden sich im Interstitium. Weiterhin ausgedehnte frische und auch ältere Blutungen mit Nachweis von hämosiderinbeladenen Makrophagen.

**Molekulargenetik:** Mb. Best nicht bestätigt, keine Mutation im VMD2-Gen

**Verlauf:** Visus und Befund bei Netzhautanlage und zentraler Narbe stabil

**Visus:** (5/2001) R: cc 1,0; Oc.Nr. 1

L: cc 0,16; Oc.Nr. 11

---

**Vater: H,A \*20.09.1959, m**

**Diagnose:**

**R/L: hereditäre juvenile Makuladegeneration**

**L: rezidivierendes Makulaödem;**

**Z.n. mehrfacher Argon-Lasertherapie**

**R: Narbenstadium**

**Visus:** (4/2001) R: cc 0,16, Oc.Nr. 4

L: cc 0,8; Oc.Nr. 13

**Fundus R:** prominente, dunkelbraun pigmentierte Narbe zentral

**Fundus L:** grobe Pigmentverschiebungen mit umgebenden alten Laserherden

**Angiographie: Autofluoreszenz: R/L unauffällig**

**FAG: R/L Narbe,  
R/L wenig Hyperfluoreszenz**

**Elektrophysiologie: ERG: Normalbefund**

**EOG: völlig ausgelöscht**

---

**Tochter aus 2. Ehe: H,C \*19.10.1988, w,**

**Diagnose: R/L: V. a. hereditäre juvenile Makuladegeneration**

**Visus: (5/2001) R/L: 1,25; Oc.Nr. 1**

**Fundus R/L: wenige Pigmentepithelunregelmäßigkeiten zentral**

**Angiographie: Autofluoreszenz: R/L: unauffällig**

**Elektrophysiologie: EOG: völlig ausgelöscht**

### **Diskussion**

Die vitelliforme Dystrophie der Makula (Best 1905) ist eine autosomal-dominant vererbte, retinale Erkrankung variabler Penetranz, der eine diffuse Dysfunktion des Photorezeptor/RPE-Komplexes zu Grunde liegt. Der Genlocus für diese Erkrankung liegt auf dem Chromosom 11 (11q13) [Stone et al. 1992] und ist mit einer Mutation im VMD2-Gen vergesellschaftet. Die bilateral auftretende Krankheit manifestiert sich hauptsächlich im Makulabereich kann aber auch mit exzentrischen Läsionen einhergehen [Miller et al. 1976; Schachat et al. 1985]. Ausgehend von einer gelblichen zentralen Pigmentverschiebung (prävitelliformes Stadium) entwickelt sich meist im zweiten Lebensjahrzehnt eine eigelbe und scharf begrenzte Makulaläsion. Diese charakteristische, nahezu pathognomonische Veränderung, die der Erkrankung den Namen gab, wird dem vitelliformen Stadium zugeordnet. Histologisch entsprechen die Veränderungen Lipofuszindepots, die später den progredienten RPE-Zell Untergang bedingen [O'Gorman et al 1988]. Elektrophysiologisch ist ein stark pathologisch verändertes bis ausgelöshtes EOG (auch bei asymptomatischen Genträgern) und das Vorliegen eines normalen ERGs wegweisend [Deutmann 1969].

Bei unseren Patienten ist ein autosomal-dominanter Erbgang der oben beschriebenen Makulaerkrankung, die dem klinischen Bild eines Mb. Best entspricht, nachweisbar. Auch schienen die elektrophysiologischen Befunde diese Diagnose zu erhärten. Eindeutig gegen einen Morbus Best sprechen jedoch das Nichtvorhandensein einer Autofluoreszenz sowie der histologische Befund. Die Histologie mit dem zentralen Gefäßproliferat (ohne Nachweis von Lipofuszingranula) lässt am ehesten eine ideopathische CNV vermuten, die aber wiederum nicht mit einem autosomal-dominanten Erbgang zu vereinbaren ist. Humangenetisch war keine Mutation im VMD2-Gen zu verifizieren.

### **Literatur**

- Deutmann AF. Electro-oculography in families with vitelliform dystrophy of the fovea: Detection of the carrier state: Arch ophthalmol 1969; 81:305  
Miller SA, Bresnick GH, Chandra SR. Choroidal neovascular membrane in Best's vitelliform macular dystrophy. Am J Ophthalmol 1976;82:252-255  
O'Gorman S, Flaherty WA, Fishman GA, Berson EL. Histopathologic findings in Best's vitelliform macular dystrophy. Arch Ophthalmol 1988; 106:1261-1268  
Schachat AP, de la Cruz, Green WR. Macular hole and retinal detachment in Best's disease. Retina 1985; 5:22-25  
Stone EM, Nichols BE, Streb LM, Kimura AE, Sheffield VC. Genetic linkage of vitelliform macular degeneration (Best's disease) to chromosome 11q13. Nat Genet 1992;1:246-250

**XXIX. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen  
(D.O.P.)  
in Essen: 27. und 28.9.2001**

**Patientin:** W.J., 14.2.34

**Histologie-Nr.:** 2000.921

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

**Immunhistochemische Untersuchung einer rezidivierenden  
choroidalen Neovaskularisation (CNV) nach  
photodynamischer Therapie bei AMD**

**Klinik:**

Eine 66-jährige Patientin wurde uns 1999 wegen feuchter AMD mit parazentraler CNV links und beidseitiger Drusenmakulopathie zugewiesen.

Bei Erstvorstellung betrug der bestkorrigierte Visus 0.7 am rechten und 0.5 am linken Auge. Die Fluoreszenzangiographie des linken Auges zeigte in der venösen Phase eine 1700 µm grosse CNV in der superioren Macularegion mit retinalem Begleitödem. Die Membran reichte bis 300µm an die Fovea.

Es erfolgte eine photodynamische Therapie (PDT) mit Visudyne des linken Auges. Eine Woche später zeigte die CNV kein Leakage mehr, der Visus stieg auf 0.7 an.

Elf Wochen nach der Erstbehandlung kam es zu einem Membranrezidiv. Die Patientin erlitt einen Visusabfall um 2 Zeilen. Daraufhin wurde die PDT wiederholt. Vier Wochen später betrug der Visus 1.0. Klinisch konnte ein kleines pigmentiertes Areal im Bereich der CNV beobachtet werden.

Vier Monate später zeigte sich wieder ein Rezidiv, die PDT wurde erneut wiederholt.

Weitere vier Monate später kam es zu einem weiteren Rezidiv und einem damit verbundenen Visusabfall auf 0.5. Durch Wiederholung der PDT konnte zwar der klassische Anteil der CNV reduziert werden, das Makulaödem jedoch persistierte.

Drei Wochen später kam es zu einer akuten subretinalen Hämorrhagie der gesamten Makularegion bis über die Gefässbögen, verbunden mit einem Visusabfall auf Fingerzählen. Blutung und Rezidivmembran wurden chirurgisch entfernt. Die 2 mm kleine Membran wurde histologisch und immunhistochemisch aufgearbeitet.

Bei der letzten Vorstellung der Patientin im Oktober 2000 bestand eine Narbe mit feiner epiretinale Gliose.

**Histologischer Befund:**

Lichtmikroskopisch zeigte sich eine mit wenig Fibrin und Erythrozyten durchsetzte fibrovaskuläre Membran. Die Membran enthielt Fibroblasten, fibroblastenähnliche Zellen, pigmentbeladene Zellen, Makrophagen und Lymphozyten. Etwa die Hälfte der Membran bestand aus stark vaskularisiertem Gewebe. Die dort proliferierten Kapillaren waren von aktivierten Fibroblasten, einigen Makrophagen sowie von pigmentbeladenen Zellen umgeben. Diese Gefässe waren dünnwandig und wurden von einer markanten Endothelzellschicht mit prominenten Kernen ausgekleidet. Der übrige Teil der Membran bestand aus einem avaskulären Narbenareal mit wenigen, teils dendritischen Fibroblasten. Nahezu die gesamte Membran war an der Oberfläche von einer teils degenerierten, teils mehrschichtigen RPE-Zellschicht umgeben.

### **Immunhistochemischer Befund:**

Für die immunhistochemische Charakterisierung wurden folgende Antikörper verwendet:

#### **1. Neuronale Marker:**

Die beiden Marker "Glial fibrillar acidic antigen" (GFAP) und Synaptophysin zur Darstellung der glialen bzw. neuronalen Elemente waren negativ. Mit der weniger spezifischen Neuron-spezifischen Enolase (NSE) konnten die fibroblastenähnlichen Zellen leicht markiert werden.

#### **2. Epitheliale Marker**

Bei dieser Membran liessen sich mit Cytokeratin 22 sowohl die retinalen Pigmentzellen als auch die fibroblastenähnlichen Zellen stark markieren.

#### **3. Endotheliale Marker**

Die endothelialen Marker Faktor 8, CD 31 und CD 34 stellten die Endothelzellen der proliferierten Blutgefäße eindeutig dar.

#### **4. Wundheilungsmarker**

Der Hauptanteil der Membran bestand immunhistochemisch aus kollagenem Bindegewebe vom Typ I und weniger vom Typ III. Zusätzlich konnten markant Tenascin und Fibronectin nachgewiesen werden.

#### **5. Makrophagenmarker**

Mit CD 68 konnten in der Membran einzelne Makrophagen dargestellt werden.

### **Histologische Diagnose:**

Subretinale Neovaskularisationsmembran bei Zustand nach mehrfacher PDT

### **Kommentar:**

Die PDT wird seit einiger Zeit zur Behandlung klassischer subfovealer Membranen insbesondere bei AMD eingesetzt. Erhofft werden darf der Erhalt des vorbestehenden Visus bzw. eine gegenüber dem Spontanverlauf verzögerte Progredienz (TAP-Studie)<sup>1</sup>. Die klinische Praxis zeigt jedoch, dass wegen der hohen Rate von Membranrezidiven in der Regel weitere Behandlungen notwendig sind.

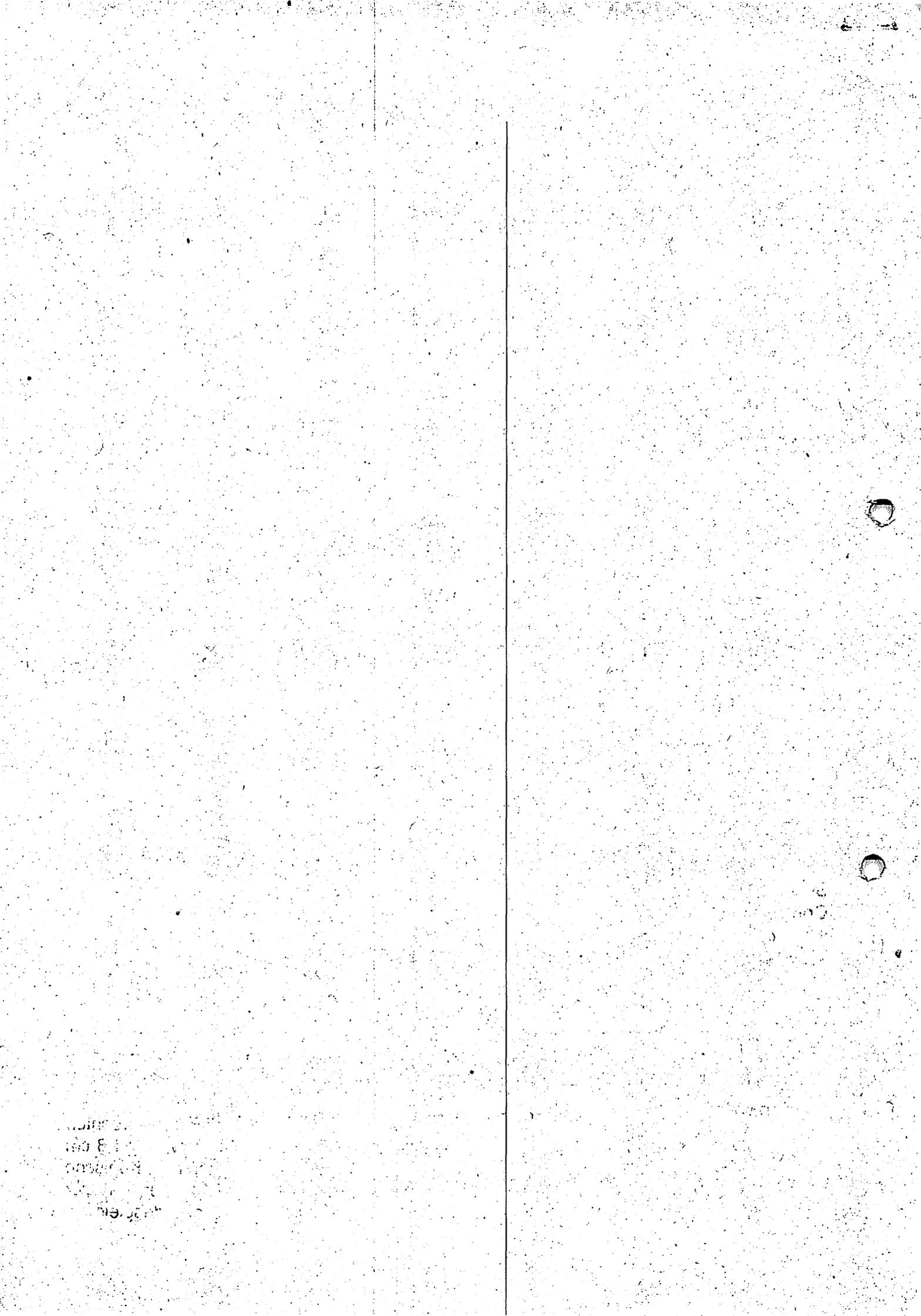
Wir hatten nun erstmals die Möglichkeit, eine solche CNV nach viermaliger PDT histologisch zu untersuchen.

Die Membran zeigte ein aktives Areal mit multiplen proliferierten Gefässen, daneben ein fibröses Vernarbungsgebiet. Im Vergleich zu chirurgisch entfernten Kontrollmembranen bei AMD ohne PDT- Behandlung liessen sich im aktiven Areal dieser Membran vermehrt fibroblastenähnliche Zellen darstellen. Diese Zellen liessen sich immunhistochemisch mit dem Panzytokeratin CK22 darstellen, was darauf hinweist, dass sie aus transformierten RPE-Zellen entstanden sind. Weitere Befunde, wie der vermehrte Nachweis von Tenascin, Fibronectin und Kollagen I/III unterstreichen, dass sich die fibrovaskuläre Membran noch in einem sehr aktiven Entwicklungsstadium befand<sup>2</sup>. Mit den Kontrollmembranen vergleichbar konnten in der untersuchten Membran Makrophagen nachgewiesen werden. Wahrscheinlich muss ein ähnlicher, leichter chronischer Entzündungsprozess pathogenetisch postuliert werden.

### **Literatur:**

1. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1999;117:1329-1345.

2. Hiscott P, Sheridan C, Magee RM, Grierson I. Matrix and the retinal pigment epithelium in proliferative retinal disease. *Prog Retin Eye Res.* 1999;18:167-190.





## Pilozytisches Astrozytom des Nervus opticus (WHO Grad I)

**Andreas Thale**

Tagungsprogrammnummer:

Patient: Benjamin S., 17 Jahre

### ***Vorgeschichte und Anamnese:***

Eingewiesen wurde ein 17 jähriger junger Mann mit der Verdachtsdiagnose einer Neuritis nervi optici. Der Patient bemerkte 2 Wochen vor Erstvorstellung bei einem niedergelassenen Augenarzt einen progredienten Visusverlust rechts sowie einen Bulbusbewegungsschmerz wechselnden Ausmaßes auf der gleichen Seite. Die sonstige Anamnese war unauffällig.

### ***Ophthalmologischer Aufnahmebefund:***

Visus: RA 1/20, LA 1,0

Tensio: Bds. 16 mm Hg applanatorisch

Spaltlampenmikroskopie: Bds reizfreie, regelrechte Vorderabschnitte

Funduskopie in Mydriasis: Bds. Papille randscharf, vital, im Niveau, keine Stauungszeichen, Makula homogen, circuläre Netzhautanlage

Swinging flashlight Test: Rechts Nachweis einer relativen afferenten Pupillenstörung

Goldmann Perimetrie: Rechts vergrößerter blinder Fleck, der nahezu an das Zentrum heranreicht, freie Gesichtsfeldaußengrenzen, links unauffällige Goldmann Perimetrie

Visuell evozierte Potentiale: P 100 links mit 105 ms unauffällig, normaler Kurvenverlauf; rechts ist die Ableitungskurve nicht sicher beurteilbar, es zeigen sich gleichmäßige Schwankungen über der Nulllinie ohne eindeutige Möglichkeit der Zuordnung von Messpunkten.

Farbensehen: Farbentsättigung rechts, insbesondere für die Farbe rot

### ***Bildgebende Diagnostik:***

Magnetresonanztomographie der Orbitae und des Cerebrums: Auftreibung des rechten Nervus opticus auf 2,3 X 1 X 1 cm mit kräftigem meningealem Enhancement über 1,3 cm und gestautem Subarachnoidalraum, in dem sich der Sehnerv gut abgrenzen läßt. Konische Auftreibung des Nerven bis in den Canalis opticus ohne wesentliches Enhancement. Der linke Nervus opticus sowie das Chiasma opticum stellen sich unauffällig dar, desgleichen das übrige Neurocranium ohne Anhalt für weitere Läsionen.

### **Verlauf:**

Der Patient wurde zur weiteren operativen Therapie in die Universitätsklinik für Neurochirurgie verlegt. Über einen fronto-orbitalen Zugang wurde der Tumor dargestellt und vollständig exstirpiert, wobei der rechtsseitige Nervus opticus distal und proximal vor dem Chiasma opticum unter Schonung der von Willebrandtschen Schleife abgesetzt wurde. Operation sowie postoperativer Verlauf gestalteten sich insgesamt komplikationslos mit primärer Wundheilung bis zur Entlassung. Bei den Nachsorgeuntersuchungen zeigte sich der Patient sehr gut von der Operation erholt, die Narbenverhältnisse waren reizfrei, das rechte Auge ist erwartungsgemäß amaurotisch mit einem funduskopischen Mischbild aus Zentralarterien- und Zentralvenenverschluss.

### **Pathologische Begutachtung:**

Die histologischen Präparate zeigen Längs- und Querschnitte des N. opticus. In zentralen Abschnitten erkennt man einen hirneigenen Tumor mit piloiden Astrozyten. Die glialen Zellen mit fibrillären Fortsätzen im Zytoplasma sind vermehrt und wahllos angeordnet. Die länglichen Kerne sind chromatindicht. Wie bei intracerebralen Astrozytomen sind mukopolysaccharid-enhaltene Mikrozysten innerhalb des Tumors nachweisbar. Stellenweise findet man Endothelproliferate, jedoch selten Mitosen von Astrozyten. Der mit MIB 1 bestimmte Proliferationsindex beträgt 1%. Die Tumordinfiltrationen im N. opticus weisen zum Teil kleine Kalkschollen auf sowie vereinzelt Rosenthal-Fasern, die als fusiforme, langgezogene, tief eosinophile Strukturen imponieren. Ein Teil der Tumorzellen exprimiert GFAP, das sich immunhistochemisch mit spezifischen Antikörpern nachweisen läßt.

**Diagnose:** Pilozytisches Astrozytom (WHO Grad I)

### **Kommentar:**

Der beschriebene Krankheitsverlauf demonstriert sehr deutlich, wie wichtig die bildgebende Diagnostik bei einem Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer Retrobulbärneuritis zum Ausschluß eines Tumors ist. Die initialen Symptome und Untersuchungsergebnisse lassen den behandelnden Augenarzt zunächst an diese Verdachtsdiagnose denken. Wird die exakte Diagnose nicht rechtzeitig gestellt, besteht die Gefahr, dass durch fortschreitendes Tumorwachstum in Richtung Chiasma opticum auch die kontralaterale Seite in Mitleidenschaft gezogen wird. Unbehandelt würde sich der Tumor dann weiter cerebral ausweiten, auch eine intraokulare Aussaat wurde beschrieben. Sind Chiasma und intracranielle Anteile des Tractus opticus betroffen, weisen klinische Symptome wie Krämpfe, Ataxie Pubertas praecox, etc. auf die cerebrale Beteiligung hin.

Astrozytome werden häufig im Rahmen von Phakomatosen wie z. B. M. Recklinghausen oder der Tuberösen Hirnsklerose beschrieben. Klinisch und familienanamnestisch ergab sich bei unserem Patienten kein Anhalt für diese Erkrankungen.

Nach der Cushing-Baily-Klassifikation glialer Tumoren des Gehirns ist das Gliom des Optikus ein Astrozytom ersten Grades. Es wird auch als juveniles pilozytisches Astrozytom bezeichnet. Diese Tumoren wachsen langsam und zeigen keine Neigung zur Metastasierung. Der immunhistochemisch bestimmte Proliferationsindex in diesem Fall beträgt 1%, es sind kaum Mitosen nachweisbar. Ein erneutes Tumorwachstum kann nach vollständiger Exstirpation des niedriggradigen Glioms nicht absolut ausgeschlossen werden, dennoch ist die Prognose als sehr günstig einzustufen.

**Literatur:** Beim Verfasser

**XXIX. Jahrestagung der  
DEUTSCHSPRACHIGEN OPHTHALMO-PATHOLOGEN  
Essen, 27./28.9.2001**

**Neurilemmom des Nervus opticus mit massiver transskleraler Invasion in  
den Glaskörperraum**

**H. Schilling**

Universitäts-Augenklinik Essen, Hufelandstr. 55, 45122 Essen

**Vorgeschichte**

Eine 20-jährige Patientin stellte sich mit einer seit sechs Monaten bestehenden Visusminderung und einer Protrusio bulbi des rechten Auges vor. Die Sehschärfe betrug 1/35, der Augeninnendruck 12 mmHg. Die Spaltlampenuntersuchung war regelrecht. Ophthalmoskopisch zeigte sich ein nicht-pigmentierter Aderhauttumor vom Maculabereich bis zu dem unteren Gefäßbogen reichend mit Optikusstauung, Tortuositas vasorum, Skleraimpression und minimaler Exsudation. Echographisch ließ sich eine intraokulare und orbitale Raumforderung von ca. 3,7 mm Höhe darstellen. Die Ausmaße der gesamten Raumforderung lagen bei 11,33 x 16,7 mm, wobei nicht eindeutig abgrenzbar war, ob ein Durchbruch *nach außen* oder *von außen* vorlag.

Anamnese, klinisches Bild und zusätzliche MRT-Aufnahmen ließen keine diagnostische Festlegung zu. Neben der Verdachtsdiagnose eines unpigmentierten Aderhautmelanoms mit extraokularem Wachstum konnten bei diesem atypischen klinischen Befund die Differentialdiagnosen eines Optikusglioms, eines Teratoms, einer Metastase oder eines Lymphoms mit transbulbärem Wachstum nicht ausgeschlossen werden. Es wurde daher eine Biopsie über eine Pars-plana-Vitrektomie aus der Tumorspitze entnommen. Die folgende zytologische Untersuchung konnte jedoch keine definitive Diagnose liefern. Insbesondere lagen keine eindeutigen Malignitätskriterien vor. Die Zellen waren mit größter Wahrscheinlichkeit neuronaler Herkunft.

Innerhalb von einer Woche nach der Biopsie kam es zu einer deutlichen Größenzunahme des Tumors, so daß die Entscheidung zur Tumorentfernung über eine laterale Orbitotomie in interdisziplinärer Zusammenarbeit mit Kollegen der Abt. für Mund-Kiefer und Gesichtschirurgie getroffen wurde. Der intraoperative Situs zeigte einen ausgeprägten Tumor des gesamten peripheren N. opticus mit Übergang in die Sklera. Eine klare Abgrenzung zwischen Augenanteilen und Tumor lag nicht vor. Schnellschnitte aus mehreren Tumoranteilen zeigten identische histologische Befunde zu denen der vorherigen Biopsie, so daß wiederum kein eindeutiger Malignitätsbeweis vorlag. Zum Ziel des Bulbuserhaltes wurde versucht, den Tumor auf Niveau der Sklera zu resezieren. Hierbei entband sich aber der intraokulare Anteil des Tumors einschließlich des N. opticus. Es zeigten sich keine Hinweise für erkennbares infiltratives Wachstum in andere orbitale Strukturen. Postoperativ kam es erwartungsgemäß zu einer Ablatio totalis mit Inkarzeration der Aderhaut. Der Bulbus ist derzeit bei gutem kosmetischen Ergebnis tonisiert. In den regelmäßigen

MRT-Kontrollen konnte bis dato (Nachbeobachtungszeit: 9 Mon.) kein Rezidiv nachgewiesen werden.

### **Histopathologischer Befund**

Makroskopisch sah man ein max. 3,5 cm durchmessendes, von einer zarten Kapsel umgebendes Gewebe. Die Schnittflächen waren scheckig, grau-braun. Histologisch erkannte man ein partiell umkapseltes Tumorgewebe, das besonders in den Randpartien aus spindelförmigen Zellkernen mit pallisadenartiger Anordnung bestand. Mitosen waren nicht auszumachen. Die Zellkerne waren von einem unscharf begrenzten fibrillären, eosinophilen Material umgeben, das einer neurogenen Grundsubstanz zu entsprechen schien. An den Tumor angrenzend war der Nervus Opticus identifizierbar. Zusammenfassend handelte es sich um ein dem Nervus opticus unmittelbar benachbartes, überwiegend zart umkapseltes Schwannom mit regressiven Veränderungen. Für Malignität oder Spezifität ergab sich kein Anhalt.

### **Diskussion**

Neurilemmome (Schwannome) sind seltene benigne Tumore, die von Zellen der Schwann-Scheide sensibler Nervenfasern ausgehen. Der Tumor wächst langsam, im Falle einer ophthalmologischen Beteiligung meist ausgehend von Ästen des Nervus supraorbitalis oder supratrochlearis. Das Erkrankungsalter liegt zwischen 20 und 70 Jahren, wobei keine Unterschiede in der Geschlechterverteilung bekannt sind. Häufig treten Neurilemmome (Schwannome) unilateral auf. Die Augenbeteiligung wurde am häufigsten in der Orbita beschrieben, jedoch ebenso an den Augenlidern, in der Umgebung des Tränenkanals, der Konjunktiva, der Karunkel, des Limbus, der Sklera, der Chorioidea und des Ziliarkörpers. Eine Assoziation mit Morbus von Recklinghausen kommt in Einzelfällen vor. Klinische Zeichen sind vor allem eine Ptosis, Sehverschlechterung oder Verschwommensehen, Schmerzen und Motilitätseinschränkungen. Die Behandlung besteht in der Regel aus der möglichst kompletten Tumorentfernung.

Histologisch treten beim benignen Schwannom typischerweise nebeneinander zwei verschiedene Areale auf: 1. Antoni A Muster (solide Fischzug-ähnliche zelluläre Areale mit pallisadenförmiger Anordnung der Zellkerne) und 2. Antoni B Muster (runde oder sternförmige Zellen, unregelmäßig verteilt in einer myxoiden oder hyalinen Matrix). Der Tumor ist umgeben vom Perineurium des Ursprungsnervs.

Wegen der Einkapselung können Schwannome einfach entfernt werden. Erfolgt die Entfernung jedoch inkomplett, besteht die Gefahr eines Rezidivs, selbst über Jahrzehnte hinweg. Eine maligne Entartung ist selten. Sind keine klinischen Symptome vorhanden, ist aufgrund der Benignität keine Therapie erforderlich.

Bei richtiger Diagnose können die Patienten einer adäquaten Therapie unterzogen werden.

Das benigne Schwannom stellt eine äußerst seltene und schwierig zu erfassende Differentialdiagnose orbitaler Tumore bzw. im Falle eines Einbruchs in den Glaskörperraum auch unpigmentierter Aderhauttumore dar. In unklaren Fällen sollten daher zur Abklärung neben bildgebenden Verfahren auch eine Tumorbiopsie erwogen werden.

### **Literatur:**

- Matsuo T., Notohara K., Choroidal schwannoma: immunohistochemical and electron-microscopic study, *Ophthalmologica* 2000; 214(2):156-160
- McLean I.W. et al., Atlas of Tumor Pathology, Tumors of the Eye and Ocular Adnexa, Armed Forces Institute of Pathology 1994
- Smith P.A. et al., Anterior uveal neurilemmoma: a rare neoplasm simulating malignant melanoma, *British Journal of Ophthalmology* 1987; 71:34-40