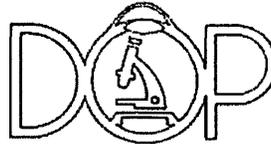


Einfache Xanthelasmen?

Susanne Pitz



Univ.-Augenklinik Mainz
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz

pitz@augen.klinik.uni-mainz.de

Ophthalmopathologie-Nr. 10949 der Univ.-Augenklinik Mainz
Anlage: 1 Dia, 1 PAS-Schnitt

Kasuistik

Ein 45 jähriger, gesunder türkischer Patient stellte sich zur ambulanten Exzision kosmetisch störender Ober- und Unterlidxanthelasmen beider Augen vor.

Histologischer Befund

Neben den zu erwartenden Xanthomzellen findet sich eine auffällige Infiltration des dermalen Gewebes mit zahlreichen Toutonschen Riesenzellen, einer deutlichen lymphozytären Entzündungsreaktion sowie mäßigen Fibrose des Bindegewebes.

Kommentar

Die vorliegenden histologischen Veränderungen sind durchaus auch für Krankheitsbilder aus dem xanthogranulomatösen Formenkreis typisch. Differenzialdiagnostisch kommen neben dem tuberösen Xanthom ein Xanthogranulom, das nekrotische Xanthogranulom bei Paraproteinämie sowie die Erdheim-Chester-Erkrankung in Betracht.

Tuberöse Xanthome des Lides weisen im Gegensatz zu Xanthelasmen eine größere Tiefenausdehnung, reichlichere Riesenzellen sowie eine stärkere Begleitentzündung und Fibrose auf. Klinisch kennzeichnend ist der knollige Aspekt¹.

Das Xanthogranulom existiert in unterschiedlichen klinischen Formen: einmal als juvenile Form – entweder mit intraokularer Manifestation (meist ist die Iris betroffen; klinisch: Sekundärglaukom bei rezidivierendem Hyphäma) oder als kutane Form mit selbstlimitierendem Verlauf. Obwohl diese kutane Form ganz überwiegend Kinder unter 2 Jahren betrifft, sind Manifestationen bis zum 30 Lebensjahr beschrieben.²

Das adulte periokuläre Xanthogranulom ist demgegenüber immer durch ein im Erwachsenenalter erstmals auftretendes Asthma bronchiale gekennzeichnet.³

Histologisch hiervon durch ausgeprägte Nekrosezonen zu unterscheiden ist das nekrobiotische Xanthogranulom. Die betroffenen Patienten befinden sich meist im 6. Lebensjahrzehnt und leiden zusätzlich an einer Paraproteinämie mit äußerst variabler klinischer Ausprägung.^{4, 5}

Schließlich kann die Erdheim-Chester-Erkrankung ein histologisch praktisch identisches Bild zeigen. Richtungsweisend sind die Beteiligung innerer Organe wie Herz, Knochen, Lunge, Retroperitoneum und Niere. Ein Teil der Patienten weist Xanthelasma-artige Lidveränderungen auf, klassisch und für die überwiegend infauste Visus-Prognose entscheidend sind aber die beidseitigen retrobulbären Infiltrationen, die mit einer progredienten Optikuskompression einhergehen.

Fazit

Trotz der histologischen Überlappung der erwähnten Krankheitsbilder erfolgte die abschließende Einordnung des vorliegenden Falles als Xanthelasma. Zwar sprechen Tiefenausdehnung, die ausgeprägte entzündliche Begleitreaktion und Fibrose sowie die Häufigkeit von Riesenzellen mehr für ein tuberöses Xanthom des Lides, die Veränderung wies aber nicht den typischen „knolligen“ Aspekt auf.

Das histologische Kriterium, den Fall nicht einer Erkrankung aus dem xanthogranulomatösen Formenkreis zuzuordnen, war das einerseits das Fehlen von Nekrosezonen (wie sie für das nekrobiotische Xanthogranulom klassisch sind) sowie die Abwesenheit von Granulomen. Dies gilt besonders für die Abgrenzung zum periokulären adulten Xanthogranulom, dass ansonsten histologisch identisch sein kann. Der in der Diskussion vorgestellte Fall von Erdheim-Chester-Erkrankung zeigt allerdings, dass solch klassische Granulomformationen auch in klinisch eindeutigen Fällen durchaus fehlen können. Deshalb war neben histologischen Kriterien der Umstand ausschlaggebend, dass es sich um einen **gesunden** Patienten ohne Hinweis auf eine der erwähnten assoziierten Erkrankungen handelte.

Literatur

1. Tucker SM. Xanthomas. In: Mannis MJ, Macsai MS, Huntley AC: Eye and skin disease. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996, Seite 909-107
2. Zimmerman LE: Ocular lesions of juvenile xanthogranuloma. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1965;69:412-439
3. Jakobiec FA, Mills MD, Hidayat AA, Dallow RL, Townsend DJ, Ault Brinker EA, Charles NC: Periocular xanthogranulomas associated with severe adult-onset asthma. Trans Am Ophthalmol Soc 1993;91:99-129
4. Robertston DM, Winkelmann RK: Ophthalmic features of necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. Am J Ophthalmol 1984;97:173-183
5. Cornblath WT, Dotan SA, Trobe JD, Headington JT: Varied clinical spectrum of necrobiotic xanthogranuloma. Ophthalmology 1992;99:103-107

XXX. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP) 25. und 26. September 2002 in Freiburg im Breisgau

Progredienter Naevuszellnaevus des Punctum lacrimale im Erwachsenenalter

Dr.med.Inez Frisch



Universitäts-Augenklinik
Im Neuenheimer Feld 400

D-69120 Heidelberg

Histo.Nr. 25139, Anlage: 1 HE-Schnitt, 1 Dia

Vorgeschichte

Im Januar 2002 stellte sich in unserer Klinik eine 70-jährige Patientin vor, die seit Oktober 2001 eine schmerzlose Prominenz am rechten unteren medialen Lidrand bemerkt hatte. Epiphora oder andere Beschwerden wurden seitens der Patientin nicht beklagt. Durch die behandelnde Augenärztin wurde zur Exzision geraten. Bei Erstvorstellung in unserer Klinik fand sich ein gut vaskularisierter, nicht pigmentierter Tumor mit glatter, glänzender Oberfläche im Bereich des rechten unteren Tränenpünktchens. Die Tränenwege waren frei spülbar. Der Bulbus erschien unbeteiligt. Die Sehschärfe betrug 1,0 bds, der Augeninnendruck 12 mmHg bds. Weitere ophthalmologische Erkrankungen waren nicht bekannt. Allgemein bestand eine medikamentös eingestellte Hypothyreose sowie ein gut regulierter arterieller Hypertonus. Ein Tumorleiden war anamnestisch nicht bekannt. Seitens der kurzen zeitlichen Anamnese sowie vom klinischen Aspekt her wurde die Verdachtsdiagnose eines Papilloms gestellt. Es erfolgte eine Exzision des zirkulär um das untere Tränenpünktchen gelegenen Tumors. Anschließend wurden die Tränenwege mittels Ringintubation mit einem Silikonschlauch geschient. Der Heilungsprozeß verlief unkompliziert.

Histologischer Befund

Zur Einsendung gelangt ein kugeliges Tumor der Ausmaße 3,5x3,0x3,0 mm. Das Präparat wird geteilt und auf die Schnittflächen eingebettet, sowie nach HE, PAS und S100 gefärbt.

Das Präparat wird von einem mehrschichtigen, nicht verhornenden Plattenepithel bedeckt. Im subepithelialen Bindegewebe findet sich eine Zellpopulation, welche aus kleinen runden bis ovalen Zellen besteht, die insbesondere in den oberen Schichten eine nestförmige Anordnung zeigt. Zur Tiefe hin geht diese Konfiguration verloren. In der S100-Färbung konnte Melanin nachgewiesen werden. Reaktionen mit monoklonalen MIB-1-Antikörpern verliefen negativ. Hierbei handelt es sich um einen Marker zur Ermittlung des Proliferationsindex von Tumoren. Die Veränderung erscheint auf den vorliegenden Schnitten komplett entfernt. Auch in den angefertigten Serienschnitten findet sich kein Anhalt für Malignität.

Kommentar

Entsprechend einer dänischen Studie kam es in den Jahren 1960-1980 zu einer Zunahme an exzidierten konjunktivalen Naevi, was auf eine erhöhte aktinische Bestrahlung zurückgeführt wird. Prädispositionsstellen waren die bulbäre Konjunktiva (bevorzugt juxtalimbal), Plica und Karunkel sowie der Lidrand. Histopathologisch handelte es sich in 6% der Fälle um junctionale, in 78% um Compound, in 15% um intrastromale und in >1% um blaue Naevi. Bei einem Patienten kam es nach inkompletter Exzision zu einer maligne Transformation. Melanin war in 2,4% nachweisbar, andere Studien beschreiben einen Melaningehalt in 30% der Fälle.¹ Ätiologisch wandern Melanozyten von der Neuralleiste in Epithelien (Epidermis oder Schleimhaut, wie z.B. Konjunktiva) oder in benachbarte Gewebe wie die Dermis der Haut, in den subepithelialen Bereich der Konjunktiva oder in die Sklera bzw. Choroidea.² Nach intraepithelialer Nestbildung kommt es zur Abtropfung in die Substantia propria, was mit einer Verdickung des Gewebes verbunden ist. Bei diesem, auch als Naevusreifung bezeichneten Vorgang reduziert sich im allgemeinen der Pigmentgehalt der Naevi. Je differenzierter und somit tiefer der Naevus im Gewebe ist, um so amelanotischer ist er. Allgemein findet sich eine Pigmentierung in 71%, eine lymphozelluläre Infiltration in 25% der konjunktivalen Naevi.^{3,4} Epitheliale zystische oder solide Einschlüsse sind in 66% der Naevi zu finden.

Naevi werden in einzelnen Quellen nach dem Alter des ersten Erscheinens in kongenitale (bei Geburt vorhandene oder innerhalb der ersten sechs Lebensmonate erschienene) und erworbene Naevi unterteilt.⁵ Manche Autoren hingegen schließen die Möglichkeit des erworbenen Naevus prinzipiell aus.⁶ Insgesamt wird nur selten ein Wachstum dermalen Naevi allgemein beobachtet.^{7,8} Es wird insgesamt mit 5,3% angegeben, wobei sich das

Wachstumsverhalten in inverser Relation zum Alter verhält. Eine Größenzunahme der Naevi fand sich meistens bei Patienten die jünger als 20 Jahre alt waren.⁹ Es wird diskutiert, ob eine Dickenzunahme des Naevus auf eine zunehmende entzündliche Begleitreaktion oder eine Fibrose zurückzuführen ist. In Einzelfällen liegt aber wahrscheinlich ein tatsächliches Wachstum vor.² Da ein erneutes Wachstum bei inkompletter Exzision der Naevi meistens bei Frauen vorkommen, wird ein hormoneller Einfluß auf das Wachstum diskutiert.^{1,10} Auch UV-Strahlung hat einen Einfluß auf die Progression.¹¹ Hierbei spielt die habituelle Sonnenexposition eine größere Rolle als einzelne Perioden konzentrierter Strahlung.¹² Weiterhin wurde eine gesteigerte S-100 Protein Expression in Naevuszellen mit gesteigertem Metabolismus gezeigt.¹³ Auch GPR (gastrin releasing peptide) konnte als autokriner Wachstumsfaktor für Naevuszellen und normale Melanozyten nachgewiesen werden.¹⁴ Die Angaben der Melanomentwicklung aus kleineren kutanen Naevi allgemein wird innerhalb der ersten 60 Lebensjahre mit 0,8 bis 4,9% angegeben.^{15,16}

Naevi im Bereich des Lidrandes, insbesondere am Tränenpünktchen, wie in dem hier dargestellten Fall, sind selten. Die Fallvorstellung eines Naevus im Bereich des Punctum lacrimale wurde in der Literatur erstmalig 1931 veröffentlicht.¹⁷ Seitdem wurden 10 weitere Fälle beschrieben.^{18,19,20} Hierbei war die Lokalisation des Tumors meist zirkulär um das untere Tränenpünktchen, wobei nur bei zwei Patienten der Naevus amelanotisch war. Es wird vermutet, daß diese bevorzugte Lokalisation am unteren Tränenpünktchen mit der höheren UV-Bestrahlung des Unterlides zusammenhängt.² Das Alter der Betroffenen lag zwischen 12 und 76 Jahren, wobei die Läsion bei allen Patienten bereits über mehrere Jahre bekannt war. Eine Progression wurde nur bei einem 12-jährigen Patienten beschrieben, hingegen wurde der Tumor bei der hier dargestellten Patientin erst im höheren Lebensalter bemerkt. Da diese unübliche Lokalisation häufig nicht bekannt ist, kann fälschlicherweise die Diagnose malignes Melanom, Basalzellkarzinom, Zyste oder Papillom gestellt werden. Im vorliegenden Fall wurde klinisch zunächst ein Papillom vermutet. Im Unterschied zum Papillom ist jedoch beim Naevus die Oberfläche glatt, weich und an dieser Lokalisation in der Regel nicht papillär. Ein Papillom würde in das Punctum lacrimale hineinwachsen, während ein Naevus es typischerweise 360° umringt.^{21,22,23} Er erscheint daher geschwollen und weist feine Teleangiektasien auf. Die Öffnung des Punctum lacrimale ist offen. Epiphora wird seitens des Patienten nicht beklagt. In der Literatur wird in solchen besonderen Fällen ein histologischer Malignitätsausschluß empfohlen.²⁴

¹ Gerner N, Norregaard JC, Jensen OA, Prause JU. Conjunctival naevi in Denmark 1960-1980. A 21-year follow-up study. *Acta Ophthalmol Scand* 1996;74:334-37

² Folberg R, Jakobiec FA, Bernardino VB, Iwamoto T. Benign conjunctival melanocytic lesions: clinicopathologic features. *Ophthalmology* 1989;96:436-61

³ Folberg R, McLean IW, Zimmermann LE. Primary acquired melanosis of the conjunctiva. *Hum Pathol* 1985;16:129-35

⁴ Jakobiec FA, Folberg R, Iwamoto T. Clinicopathologic characteristics of premalignant and malignant melanocytic lesions of the conjunctiva. *Ophthalmology* 1989;96:147-66

⁵ Rhodes AR, Silverman RA, Harnist TJ, Melski JW. A histologic comparison of congenital and acquired nevocellular nevi. *Arch Dermatol* 1985;121:1266-73

⁶ Zimmerman LE. The histogenesis of conjunctival melanomas: The first Algon B. Reese Lecture. In: Jakobiec FA, ed. *Ocular and Adnexal tumors*. Birmingham, AL: Aesculap Publishing CO. 1978;600-30

⁷ Jay B. Naevi and melanomata in the conjunctiva. *Br J Ophthalmol* 1965;49:169-204

⁸ Reese AB. Precancerous and cancerous melanosis. *Am J Ophthalmol* 1966;61:1272-77

⁹ Kittler H, Seltenheim M, Dawid M, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Frequency and characteristics of enlarging common melanocytic nevi. *Arch Dermatol* 2000;136:316-320

¹⁰ Lee HJ, Ha SJ, Lee SJ, Kim JW. Melanocytic nevus with pregnancy-related changes in size accompanied by apoptosis of nevus cells: a case report. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:936-38

¹¹ Volokhofskaia ZP, Amansakhatov SA, Redzhepova AS, Kurtov B, Bairammuradov RA. Morphology of conjunctival progressive nevus. *Vestn Oftalmol* 1999;115:20-23

¹² Darlington BD, Siskind V, Green L, Green A. Longitudinal study of melanocytic nevi in adolescence. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:715-22

¹³ Paul E, Wen DR, Cochran AJ. Variations in S-100 protein expression in naevocellular naevi may be related to metabolic activity. *Br J Dermatol* 1987;116:371-378

¹⁴ Terashi H, Itami S, Tadakoro T, Takeyama M, Katagiri K, Takayasu S. Growth stimulation of normal melanocytes and naevocellular nevus cells by gastrin releasing peptide (GPR). *J Dermatol Sci* 1998;17:93-100

¹⁵ Rhodes AR, Melski JW. Small congenital naevocellular nevi and the risk of cutaneous melanoma. *J Pediatr* 1982;100:219-24

¹⁶ Schmid-Wendter MH, Berking C, Baumert J, Schmidt M, Sander CA, Pöewig G, Volkenandt M. Cutaneous melanoma in childhood and adolescence. Analysis of 36 patients. *J Am Acad Dermatol* 2002;46: 874-879

¹⁷ Annual Report of the Giza Memorial Ophthalmic Laboratory. Cairo Egypt (1930): Schindler's Press, 1931; 35. (Annual report;5)

¹⁸ Moro F. Nevo papillomatoso della papilla lacrimale. *Ann d Ottalmol e Clin Ocul* 1947;73:608-22

¹⁹ Vrabcic J. Naevus puncti lacrimalis: *Sb Lek* 1966;68:274-78

²⁰ Scott KR, Jakobiec FA, Font RL. Peripunctal Melanocytic Nevi. Distinctive Clinical Findings and Differential Diagnosis. *Ophthalmology* 1989;96:994-98

²¹ Anderson DR. Unilateral epiphora caused by a papilloma of the lower canaliculus. *Arch Ophthalmol* 1967;78:618-20

²² Aubineau PE. Polypes du canaliculé lacrymal supérieur. *Ann Ophthal* 1923;40:228-32

²³ Hornblass A, Jakobiec FA, Bosniak S, Flanagan J. The diagnosis and management of epithelial tumors of the lacrimal sac. *Ophthalmology* 1980;87:476-90

²⁴ Buckmann K, Jakobiec FA, Folberg R, McNally LM. Melanocytic naevi of the palpebral conjunctiva. An extremely rare location usually signifying melanoma. *Ophthalmology* 1988;95:1053-57

XXX. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)
24. und 25. September 2002 in Freiburg

**Phakomatöses Choristom des Lides
(Zimmerman-Tumor)**

Priv.Do. Dr. Stefan Dithmar



Universitäts-Augenklinik
Im Neuenheimer Feld 400

D-69120 Heidelberg

1 HE Schnitt, 1 PAS Schnitt
1 klin. Bild

Histo.Nr. 25244

Ein 12-Monate altes Mädchen wurde aufgrund eines Tumors im Bereich des linken medialen Unterlides vorgestellt. Es handelte sich um einen seit Geburt bekannten subepidermal gelegenen, palpatorisch derben, gut abgrenzbaren Tumor. Die darüber liegende Epidermis war unauffällig. Der Tumor war nicht an knöchernen Orbitastrukturen adhären und hatte seit Geburt lt. Aussage der Eltern nicht an Größe zugenommen. Auf Wunsch der Eltern erfolgte unter der klinischen Verdachtsdiagnose eines nasalen Dermoids die totale Exzision des Tumors unter Schonung der Tränenwege. Intraoperativ zeigte sich ein großer Tumor der Verwachsungen mit unteren Tarsusanteilen aufwies und bis in den unmittelbaren subkonjunktivalen Raum hineinreichte. Der postoperative Verlauf gestaltete sich unauffällig,

Histologie

Die makroskopische Beurteilung zeigte einen 13 x 10 x 5mm messenden Tumor. Das Gewebe wurde halbiert, die Schnittfläche hatte ein weiß-graues Aussehen, die Konsistenz war fest. Das Präparat wurde auf die Schnittkanten eingebettet.

Histologisch zeigt sich dichtes kollagenes Bindegewebe mit irregulären Nestern und Strängen von z. T. großen epithelialen Zellen, die von dicken PAS-positiven Membran umgeben sind. Die Zellen sind überwiegend kubisch und weisen runde, zentral-gelegene Zellkerne auf. Mitosen sind nicht erkennbar. Die Zellnester sind in der Weise organisiert, dass sie von einer PAS-positiven Membran umgeben sind, der eine einschichtige Epithelschicht aufsitzt. Zum Zentrum hin finden sich vereinzelt größere, sich blässelhaft anfärbende Zellen mit vesikulärem Zytoplasma, welche an Wedelzellen erinnern wie sie bei der Cataract gefunden werden. Immunhistochemische Untersuchungen zeigen eine Anfärbbarkeit der Zellen für S100 und Vimentin und keine Immunreaktivität für Cytokeratin (AE1/AE3).

Es wurde die Diagnose eines phakomatösen Choristoms gestellt.

Kommentar

1971 beschrieb Zimmerman erstmals einen kongenitalen Lidtumor, welcher sich histologisch aus Linsengewebe zusammensetzte. Zimmerman nannte diesen Tumor „phakomatous choristoma“. Seit der Erstbeschreibung sind wenige weitere Kasuistiken bekannt geworden. Von den bislang 18 berichteten Fällen eines phakomatösen Choristoms waren bei allen Patienten das nasale Unterlid betroffen (bei 9 Pat. das rechte, bei den anderen 9 Pat. das linke Unterlid, s.Tab.). Bei fast allen Patienten wurde der Tumor im ersten Lebensjahr entfernt. Die Tumoren maßen im Durchmesser 1-2 cm.

Die Tumoren zeichneten sich durch die oben beschriebenen typischen histologischen Aspekte aus, die denen von Linsenepithelzellen ähneln. Die PAS-positiven Basalmembranen entsprechen der Linsenkapsel. Diese Charakteristika und das Vorkommen von Wedel-Zellen entsprechen Veränderungen wie sie bei Cataract zu finden sind. Mitunter können auch umschriebene Kalzifizierungen wie in langbestehenden Cataracten gefunden werden.

Bei der embryologischen Entwicklung der Linse kommt es in der 4.Woche zu einer umschriebenen Verdickung des Oberflächenektoderms und hierdurch zur Bildung der Linsenplakode (*gr. plakos*: Platte). Diese stülpt sich ein, bildet das Linsenbläschen und verliert dann die Verbindung zum Oberflächenektoderm. Schließlich schiebt sich Mesenchym zwischen Linsenbläschen und Oberflächenektoderm. Bei der Entstehung eines phakomatösen Choristoms ist davon auszugehen, dass Zellen der Linsenplakode außerhalb des Augenbeckens persistieren, sich rudimentär differenzieren und schließlich proliferieren. Die bislang bekannt gewordenen wenigen phakomatösen Choristomen waren fast ausschließlich inferior-nasal lokalisiert mit gelegentlicher Ausdehnung posterior in die Orbita. Diese

Lokalisation phakomatöser Choristome ist möglicherweise durch die Lage der fetalen Augenbecherspalte vorgegeben.

Phakomatöse Choristome können wachsen, da die ektopen Zellen den frustranen Versuch unternehmen, eine Linse auszubilden. Der Tumor ist gutartig und bislang wurde auch nach incompletter Resektion (Zimmerman 1971) kein erneutes Tumorwachstum festgestellt.

Autor	Patientenalter	Geschlecht	Lokalisation	Tumorgroße
Zimmerman 1971	10 Wochen	M	Rechtes mediales Unterlid	Nicht angegeben
Zimmerman 1971	6 Monate	M	Rechtes mediales Unterlid	10 mm
Zimmerman 1971	2 Wochen	M	Rechtes mediales Unterlid	12x7 mm
Filipic 1972	5 Monate	F	Rechtes mediales Unterlid	16x6 mm
Greer 1975	4 Monate	M	Linkes mediales Unterlid	12x10x6 mm
McMahon 1976	4 Monate	M	Linkes mediales Unterlid	12x10x7 mm
Baggesen 1977	5 Monate	F	Linkes mediales Unterlid	Nicht angegeben
Tripathi 1981	5 Monate	M	Linkes mediales Unterlid	Nicht angegeben
Sinclair-Smith 1989	4 Monate	M	Linkes mediales Unterlid	15x10x10 mm
Eustis 1990	4 Monate	M	Rechtes mediales Unterlid	14x11x7 mm
Leatherbarrow 1992	3 Monate	F	Rechte mediale vordere Orbita	10x8x4 mm
Rosenbaum 1992	13 Monate	M	Rechtes mediales Unterlid	17x15x9 mm
Ellis 1993	10 Wochen	M	Rechtes mediales Unterlid	13x13 mm
Peres 1998	3 Monate	M	Linke mediale vordere Orbita	Ca. 20 mm
Kamada 1998	2 Wochen	M	Linkes mediales Unterlid	12x7 mm
Seregard 1999	1 Monat	F	Linke mediale vordere Orbita	13x11x8 mm
Shin 1999	2 Monate	M	Linkes mediales Unterlid	12x10 mm
Blenc 2000	2 Monate	M	Rechtes mediales Unterlid	15x12x2 mm

Literatur

- Baggesen LH, Jensen OA. Phakomatous choristoma of lower eyelid; a lenticular anlage tumour. *Ophthalmologica* 1977;175:231-5
- Blenc AM, Gomez JA, Lee MW, et al. Phakomatous Choristoma. *Am J Dermatol* 2000;22:55-9
- De Vincentiis M. Sur les propriétés morphogénétiques et organisatrices de la vésicule optique humaine à la lumière d'un cas particulier de tératologie oculaire. *Acta Ophthalmol* 1952;30:255-79
- Ellis FJ, Eagle RC Jr, Shields JA, et al. Phakomatous Choristoma. Immunohistochemical confirmation of lens-specific proteins. *Ophthalmology* 1993;100:955-60
- Eustis HS, Karcioğlu ZA, Dharma S, Hoda S. Phakomatous choristoma: clinical histopathologic and ultrastructural findings in a 4-month-old boy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1990;27:208-11
- Filipic M, Silvia M. Phakomatous choristoma of the eyelid: a tumor of lenticular anlage. *Arch Ophthalmol* 1972;88:172-5
- Greer CH. Phakomatous choristoma in the eyelid. *Aust J Ophthalmol* 1975;3:106-7
- Kamada Y, Skata A, Nakadomari S, Takehana M. Phakomatous Choristoma of the eyelid: immunohistochemical observation. *Jpn J Ophthalmol* 1998;42:41-45
- Leatherbarrow B, Nerad JA, Carter KD, Pe'er J, Spencer J. Phakomatous choristoma of the orbit: a case report. *Br J Ophthalmol* 1992;76:507-8
- McMahon RT, Font RL, McLean IW. Phakomatous choristoma of eyelid; electron microscopic confirmation of lenticular derivation. *Arch Ophthalmol* 1976;94:1778-81
- Peres LC, da Silva AR, Belluci AD, Cruz AA. Phakomatous choristoma of the orbit. *Orbit* 1998;17:47-53
- Rosenbaum PS, Kress Y, Slamovits TL, Font RL. Phakomatous choristoma of the eyelid. *Ophthalmology* 1992;99:1779-1784
- Seregard S. Phakomatous choristoma may be located in the eyelid or orbit or both. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77:343-6
- Sinclair-Smith CC, Emms M, Morris HB. Phakomatous choristoma of the lower eyelid. A light and ultrastructural study. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113:1175-7
- Shin HM, Song HG, Choi MY. Phakomatous Choristoma of the eyelid. *Korean J Ophthalmol* 1999;13:133-7
- Tripathi RC, Tripathi BJ, Ringus J. Phakomatous choristoma of the lower eyelid with psammoma body formation. *Ophthalmology* 1981;88:1198-1206
- Zimmerman LE. Phakomatous choristoma of the eyelid. A tumor of lenticular anlage. *Am J Ophthalmol* 1971;71:169-177

Alter ab. Beim „Floppy eyelid“-Syndrom ist die Dichte des Elastins erheblich vermindert. Elektronenmikroskopisch lassen sich zwei Formen des Elastins darstellen: fibrillär und amorph. Beim „Floppy eyelid“-Syndrom finden sich keine signifikanten Unterschiede.

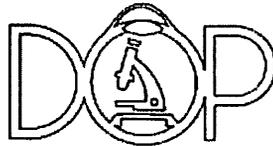
Schlussfolgerung: Die Rolle des Elastins beim „Floppy eyelid“-Syndrom wurde bereits beschrieben (4). Diese Studie bestätigt, dass die Dichte des Elastins im Tarsus bei Patienten mit „Floppy eyelid“-Syndrom vermindert ist. Die Verteilung des Elastins im Tarsus (in der Umgebung der Meibom-Drüsen und konjunktiva-assoziiert) lässt auf eine Bedeutung des Elastins für die Tränensekretion schließen. In einer früheren Studie wurde bereits angenommen, dass eine Dysfunktion der Meibom-Drüsen mit dem „Floppy eyelid“-Syndrom assoziiert sein könnte (5). Wir vermuten, dass die Bindehautirritationen bei Patienten mit „Floppy eyelid“-Syndrom eher auf eine Störung des Tränenfilms als auf eine Lidversion während der Nacht zurückzuführen sind.

Literatur:

1. Dufek MA, Shechtman DL: Floppy eyelid syndrome: a diagnostic dilemma. J Am Optom Assoc 1999;70:450-454.
2. Robert PY, Adenis JP, Tapie P, Melloni B: Eyelid hyperlaxity and obstructive sleep apnea (O.S.A.) syndrome. Eur J Ophthalmol 1997;7:211-215.
3. McNab AA: Floppy eyelid syndrome and obstructive sleep apnea. Ophthal Plast Reconstr Surg 1997;13:98-114.
4. Netland PA, Sugrue SP, Albert DA, Shore JW: Histopathologic features of the floppy eyelid syndrome. Involvement of tarsal elastin. Ophthalmology 1994;101:174-181.
5. Gonnering RS, Sonneland PR: Meibomian gland dysfunction in floppy eyelid syndrome. Ophthal Plast Reconstr Surg 1987;3:99-103.

Onkozytom des Tränensackes

Dr. Ulrike Kottler



Univ.-Augenklinik Mainz
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz

kottler@augen.klinik.uni-mainz.de

Ophthalmopathologie-Nr. 36641 der Univ.-Augenklinik Erlangen
Anlage: 1 Dia, 1 PAS-Schnitt

Kasuistik

Eine 66-jährige Patientin berichtet über rezidivierende Entzündungen mit Epiphora des linken Auges seit 6 Jahren und Lidschwellung links seit 1½ Jahren. Im Alter von 24 Jahren wurde eine kongenitale Ptosis des linken Oberlides operativ korrigiert. Inspektorisch fällt neben einer deutlichen Konjunktivitis links eine Lidschwellung mit reduzierter Lidspaltenweite auf, es besteht im Seitenvergleich kein En- oder Exophthalmus.

Ein koronares Dünnschicht-CT zeigt eine weichteildichte Raumforderung im Bereich der linken Tränenwege mit einem Durchmesser von 1 cm, die den Tränenkanal deutlich aufgeweitet hat. Verkalkungen sind in diesem Bereich nicht nachweisbar; der Knochen ist aufgeweitet, aber nicht destruiert.

Die intraoperative Gefrierschnittkontrolle im Rahmen der exzisionellen Biopsie ergibt das Vorliegen eines Onkozytoms des Tränensackes. Es erfolgt eine Dakryozystektomie mit makroskopisch vollständiger Tumorexzision.

Bei der Kontrolluntersuchung einen Monat später klagt die Patientin nicht mehr über Epiphora.

Histologische Befunde

Histopathologisch erkennt man solides, zellreiches Tumorgewebe mit einer Vielzahl zystischer Hohlräume, welche mit einem PAS-positiven amorphen Material ausgefüllt sind. Der Tumor selbst besteht aus Strängen und Rosetten proliferierender Epithelzellen mit granulärem eosinophilem Zytoplasma und rundem kompaktem Zellkern. Die grossen Zellen weisen teilweise eine kubische, teilweise eine polymorphe Form auf und sind einschichtig auf ihrer Basalmembran angeordnet. Das Tumorgewebe ist reich vaskularisiert, das Gewebe wird streckenweise von einem hochprismatischen Epithel und teilweise von einem mehrschichtigen, nicht verhornenden Plattenepithel mit Becherzellen bedeckt. Abschnittsweise findet sich eine Pseudokapsel, teilweise fehlt eine natürliche Oberfläche. Elektronenmikroskopisch finden sich vermehrt abnorme Mitochondrien.

Kommentar

Tumoren des Tränensackes sind im Gegensatz zur primären chronischen Dakryozystitis nur äusserst selten Ursache einer erworbenen Tränenwegsstenose. In einer Serie von 150 konsekutiven Dakryozystorhinostomie-Präparaten fanden Tucker und Mitarbeiter ein Onkozytom [28]; unter Tumoren des Tränensackes sind Onkozytome mit einer Häufigkeit von 3,5% beschrieben worden [25]. In der Literatur werden synonym zum Begriff Onkozytom auch die Bezeichnungen oxyphiles Adenom, adenolymphomatöser Tumor oder papilläres/eosinophiles Zystadenom verwendet. Die Erstbeschreibung eines Onkozytoms (Speicheldrüsen) stammt von Hamperl 1931 [9]. Pathogenetisch handelt es sich bei Onkozyten (griech. „massige Zellen“) um transformierte Epithelzellen [11], deren Zytoplasma ausgefüllt ist von Mitochondrien variabler Form und Grösse mit einem nach peripher verlagertem Nukleus [18]. Am häufigsten sind Onkozytome der okulären Adnexe an der Karunkel lokalisiert, beschrieben wurden aber auch Onkozytome der Lider [7,12,22,26], der Konjunktiva [20,22] und der Tränendrüse [20]. Betroffen sind vorwiegend ältere Patienten in einem Durchschnittsalter von 73 Jahren mit einer deutlichen Prädilektion für Frauen [3]. Typische Symptome sind Epiphora und Konjunktivitis, Blutungen sind eher mit malignen Tumoren assoziiert [6].

Literaturübersicht Onkozytische Tumoren des Tränensackes (erweitert nach Domanski)

Autoren	Schlagworte	Anzahl beschriebener Patienten	Anzahl der onkozytischen Tumoren
Tucker et al. 1997	Erworbene Tränenwegsstenosen	150	1
Stefanyszyn et al. 1994	Tumoren des Tränensackes	115	4
Pe'er et al. 1996	Glanduläre Tumoren des Tränensackes	14	4
Ryan & Font 1973	Epith. Tumoren des Tränensackes (onkoz. Adeno-Ca.)	27	1
Hornblass et al. 1980	Epitheliale Tumoren des Tränensackes	5	1
Biggs & Font 1977	Onkozytische Veränderungen der okulären Adnexe	18	2
Lamping et al. 1984	Kasuistische Beschreibungen oxyphiler Adenome	3	2
Robert et al. 1982	Ungewöhnliche Befunde bei Tränenwegsoperationen	3	1
Chow et al. 1996	Kasuistik Onkozytom		1
Domanski et al. 1994	Kasuistik und Literaturübersicht		1
Daus 1983	Kasuistik Onkozytom des Tränensackes		1
Ni et al. 1982	Kasuistik Onkozytom		1
Aurora 1973	Kasuistik Onkoz. Metaplasie eines Tränensackpapilloms		1
Barca 1971	Kasuistik Onkozytom		1
Greer 1969	Onkoz. Transformation des Epithels einer Mukozele		1
Ostachowicz & Meyer 1963	Kasuistik Onkozytom		1
Ormos & Csillag 1956	Kasuistik Onkozytische adenomatöse Hyperplasie		1
Radnot 1941	Kasuistik Onkozytische adenomatöse Hyperplasie		1
Peretz et al. 1973	Kasuistik Onkozytisches Adenokarzinom		1
Tomic et al. 1995	Kasuistik Malignes Onkozytom		1

Literatur

- Aurora AL: Oncocytic metaplasia in a lacrimal sac papilloma. Am J Ophthalmol 1973;75:466-468.
- Barca L: Adenoma ad oncociti del sacco lacrimale. Ann Ottalmol Clin Ocul 1971;97:233-244.
- Biggs SL, Font RL: Oncocytic lesions of the caruncle and other ocular adnexa. Arch Ophthalmol 1977;95:474-478.
- Chow DR, Brownstein S, Codère F: Oncocytoma of the lacrimal sac assoc. with chronic dacryocystitis. Can J Ophthalmol 1996;31:249-251.
- Daus: Onkozytom des Tränensackes. DOP 1983.
- Domanski H, Ljungberg O, Andersson LO, Schele B: Oxyphil cell adenoma of the lacrimal sac. Acta Ophthalmologica 1994;72:393-396.
- Fukuo Y, Hirata H, Takeda N, Hayami H, Katayama T: A case of oncocytoma in the eyelid. Ophthalmologica 1994;208:54-57.
- Greer CH: Oxyphil cell adenoma of the lacrimal sac. Br J Ophthalmol 1969;53:198-202.
- Hamperl H: Onkocyten und Geschwülste der Speicheldrüsen. Virchows Arch Pathol Anat 1931; 282:724-736.
- Hornblass A, Jakobiec FA, Bosniak S, Flanagan J: The diagnosis and management of epithelial tumors of the lacrimal sac. Ophthalmology 1980;87:476-490.
- Lamping CA, Albert DM, Ni C, Fournier G: Oxyphil cell adenomas. Ophthalmology 1984;102:263-265.
- Morgan MB, Truitt CA, Romer C, Somach S, Pitha JV: Ocular adnexal oncocytoma. Am J Dermatopathol 1998;20:487-490.
- Ni C, D'Amico DJ, Fan CQ, Kuo PK: Tumors of the lacrimal sac. Int Ophthalmol Clin 1982;22:121-140.
- Ormos P, Csillag F: Oncocytic lesions of the lacrimal sac. Zentralbl Allg Pathol 1956;95:441-447.
- Ostachowicz M, Meyer J: Adenoma oxyphilicum granulocellulare sacci lacrimalis. Klin Oczna 1963;33:197-202.
- Pe'er J, Hidayat AA, Ilisar M, Landau L, Stefanyszyn MA: Glandular tumors of the lacrimal sac. Ophthalmology 1996;103:1601-1605.
- Peretz WL, Etinghausen SE, Gray GF: Oncocytic adenocarcinoma of the lacrimal sac. Arch Ophthalmol 1978;96:303-304.
- Radnót M, Lapis K: Ultrastructure of the caruncular oncocytoma. Ophthalmologica 1970;161:63-77.
- Radnót M: Aus Onkozyten bestehende adenomatige Hyperplasie in der Tränensackwand. Ophthalmologica 1941;101:95-100.
- Riedel K, Stefani FH, Kampik A: Onkozytome der okulären Adnexe. Klin Mbl Augenheilk 1983;182:544-548.
- Robert Y, Baumann H, Daicker B et al.: Ungewöhnliche Befunde bei Tränenwegsoperationen. Klin Monatsbl Augenheilk 1982;180:377-378.
- Rodgers B, Jakobiec FA, Krebs W, Hornblass A, Gingold MP: Papillary oncocytoma of the eyelid. Ophthalmology 1988;95:1071-1076.
- Ryan SJ, Font RL: Primary epithelial neoplasms of the lacrimal sac. Am J Ophthalmol 1973;76:73-88.
- Spraul CW, Lang GK: Onkozytom der Bindehaut. Klin Monatsbl Augenheilk 1996;209:176-177.
- Stefanyszyn MA, Hidayat AA, Pe'er JJ, Flanagan JC: Lacrimal sac tumors. Ophthal Plast Reconstr Surg 1994;10:169-184.
- Thaller VT, Collin JR, McCartney ACE: Oncocytoma of the eyelid: a case report. Br J Ophthalmol 1987;71:753-756.
- Tomic E, Warner TF, Brandenburg JH: Malignant oncocytoma of the lacrimal sac. Ear Nose Throat J 1995;74:717-720.
- Tucker N, Chow D, Stockl F, Codere F, Burnier M. Clinically suspected primary acquired nasolacrimal duct obstruction: clinicopathologic review of 150 patients. Ophthalmology 1997;104:1882-1886.



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

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

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

XXX. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmo-Pathologen (DOP)
Freiburg am 24. und 25. September 2002

„Inflammatorisch“ wachsendes malignes Melanom im Lidbereich
H. Schäfer

Anamnese: Bei einer 44-jährigen, aus dem Ausland zugereisten Patientin seit einigen Jahren Bestehen einer langsam an Größe zunehmenden unklaren Schwellung des linken Oberlids. Seit wenigen Monaten zusätzlich Auftreten einer Raumforderung an der linken Glandula parotis (*Dia 1*). Nach stationärer Aufnahme Durchführung einer offenen PE, welche die u.a. Tumordiagnose ergab. Bei ausgiebiger weiterer Diagnostik (u.a. MRT des Kopfes, CT des Halses, Röntgen-Thorax, Oberbauch-Sonographie, PET, CT des Oberbauches) keine weiteren Tumormanifestationen.

Operationen: 1 Monat nach der PE Total-Entfernung des Oberlid-Tumors und der Raumforderung der Parotisregion durch partiell-radikale Parotidektomie. Eine zusätzlich durchgeführte radikale Neck-Dissection links war tumorfrei. Am Augenlid Rekonstruktion durch Unterlid-Brückenlappen nach Cutler-Beard. In der bisher 4-monatigen Nachbeobachtungszeit Patientin tumorfrei.

Makroskopischer Befund der OP-Präparate:

1. **PE aus dem Oberlid (*Schnitt a*):** 0,5 cm durchmessendes grauweisses Gewebstück
2. **Hauptexzidat des linken Oberlides (*Schnitt b*):** 3,5 cm durchmessendes Lidpräparat mit Auftreibung durch einen bis 2,7 cm durchmessenden, grauweißen, unscharf begrenzten Knoten. Haut an der Oberfläche intakt (*Dia 2*).
3. **Parotis mit Lymphknoten:** In einem kraniofaszialen und medialen sowie einem kaudalen Anteil eingesandtes Parotisgewebe mit bis 6 mm großen Lymphknoten.
4. **Neck-Dissection-Präparat** mit bis 0,9 cm durchmessenden Knoten

Histologischer Befund:

PE (*Schnitt a*) vollständig bestehend aus einem zellreichen Infiltrat aus gemischtzelliger Entzündung und disseminierten unterschiedlich dicht gelagerten Zellen mit starken Kernatypien und teils polygonalem, teils länglich ausgezogenem Zytoplasma. Nukleolen teilweise stark vergrößert. Kein Pigment. Mittlerer Mitosegehalt. Einzelne bizarre Mitosefiguren. In dem **Hauptpräparat des Oberlides (*Schnitt b*)** eine starke Auftreibung des Oberlides durch ein im Lidinnern gelegenes ausgedehntes knotiges Infiltrat s. *Schnitt a*. Hier neben disseminierten Tumorzellen auch einige Areale mit dichteren kompakten Tumorzellansammlungen. Haut über dem Tumor überall intakt. Konjunktiva jenseits der Lidumschlagfalte jedoch fokal von dem Tumor destruiert. In den **kaudalen Anteilen der Parotis** ausgedehnte Lymphknotenmetastasen des o.a. Tumors mit Tumordinfiltration auch des umgebenden Bindegewebes. Parotisgewebe selbst tumorfrei. **Neck-Dissection-Präparat** tumorfrei.

Immunhistochemie: In allen Tumorzellen eine Positivität auf Vimentin und S100, in ca. 50% der Tumorzellen eine Positivität auf HMB-45 (*Dia 3*). Fokale schwache Positivität auf NSE. Negativität auf Pan-Zytokeratin (AE1/AE3; KL1), Desmin, Muskel-Aktin, CD 45, CD 31, CD34, CD 30, CD 3, CD 20, PM80ALK, EBV-LMP und c-kit. Über 50% der Tumorzellkerne markiert mit dem Proliferationsantikörper MIB-1. Positivität fast aller Tumorzellkerne auf p53 (Ab-6) (*Dia 4*). In der Reaktion auf die Telomerase-Komponente hTERT eine Positivität der Nukleolen fast aller Tumor- und Nichttumorzellen. In den Tumorzellen kräftige Positivität der besonders großen und zahlreichen Nukleolen und teilweise auch in extranukleolären Kernarealen.

Diagnose: „Inflammatorisch“ wachsendes amelanotisches malignes Melanom des Lides mit Metastasierung in die regionären Lymphknoten

Kommentar: Bei einer Analyse von 3510 Lidtumoren (1) unter den malignen Tumoren folgende Diagnoseverteilung: Basaliom (37,6%), Talgdrüsen-Carcinom (31,7%), Plattenepithelcarcinom (18,9%), Melanom (4,9%), malignes Lymphom (1,8%), sonstige (5,1%). Zu den sonstigen Tumoren gehören u.a. Adenocarcinome, Merkelzellcarcinome, Liposarkome, Rhabdomyosarkome, maligne fibröse Histiocytozytome und maligne Schwannome. Wegen des besonders in der initialen PE in ausgedehnten Arealen disseminiert „inflammatorischen“, an anderen Stellen des Hauptresektates auch nodulären uncharakteristischen Zellbildes war die *morphologische Differentialdiagnose* schwierig und nur immunhisto-

chemisch zu entscheiden. Die großen Nukleolen der Tumorzellen ließen unter den malignen Lymphomen vor allem an die Möglichkeit eines M. Hodgkin, die spindelige Form mancher Tumorzellen auch an ein Sarkom denken. Alle lymphozytären Marker (CD3, CD20, CD45, CD30), das bei großzellig-anaplastischen Lymphomen positive PM80ALK und das in einem Teil der Hodgkinzellen positive EBV-LMP waren jedoch negativ, desgleichen die muskulären Marker Aktin und Desmin sowie die für Carcinome typischen Breitband-Zytokeratin-Antikörper (KL1 und AE1/AE3). Das Vorliegen eines amelanotischen Melanoms dagegen konnte durch die Positivität auf S100 und HMB-45 eindeutig bewiesen werden.

Als *Ausgangspunkt des Melanoms* ergibt sich für die Lidhaut kein Anhalt. Sie war über dem Tumor intakt und von dem Tumor klar getrennt. Die Haupttumormasse saß im Innern des Lides, allerdings mit einer fokalen Destruktion des Bindehaut, so dass die Bindehaut als Ausgangspunkt eher in Frage kommt.

Bezüglich *prognostische Parameter* für das maligne Melanom der Lidhaut ist zu erwähnen, dass Alter, Geschlecht, Lokalisation und histologischer Typ des Melanoms keinen Einfluss auf das Überleben haben (2). Dagegen gehen ein Clark-Level > oder =IV oder ein Breslow-Index > oder = 1,5 mit einer erhöhtem Mortalität einher. Bei den Bindehautmelanomen sind palpebrale Melanome prognostisch ungünstiger als epibulbare, gemischtzellige 3-fach ungünstiger als spindelzellige. Eine histologisch erkennbare Lymphgefäßinvasion erhöht die Todesrate 4-fach, eine initiale Tumordicke von mehr als 4 mm verschlechtert die Prognose ebenfalls signifikant (3).

4 weitere mit der *Tumorprogression potentiell verbundene immunhistochemische Zusatzparameter* wurden am vorliegenden Fall untersucht. Der *Proliferationsantikörper MIB-1* ergab eine Markierungsrate von über 50% der Tumorzellkerne. Diese hohe proliferative Aktivität kontrastiert mit dem lt. Anamnese über mehrere Jahre gehenden, relativ langen klinischen Verlauf. Dieses ist möglicherweise durch eine bei der Patientin kräftig entwickelte, gegen den Tumor gerichtete und mit dem beschriebenen „inflammatorischen“ Zellbild korrelierende immunologische Abwehr zu erklären. Über das immunhistochemische Verhalten des *Tumorsuppressorprotein p53* beim Melanom bestehen in der Literatur widersprüchliche Angaben. Eine stark vermehrte Anfärbung kann auf eine mit funktioneller Inaktivierung des Proteins einhergehende Mutation hindeuten. Im Gegensatz zu zahlreichen anderen von uns untersuchten okulären und konjunktivalen Melanomen (4) fanden wir im vorliegenden Fall eine ungewöhnlich kräftige p53-Vermehrung in den Tumorzellkernen, was verdächtig für ein defektes Tumorsuppressor-Molekül ist. Interessant, aber noch nicht abschließend beurteilbar sind unsere Befunde zur immunhistochemischen Darstellung der *Telomerase-Komponente hTERT*. hTERT ist die für enzymatisch aktive Telomerase essentielle regulatorische Untereinheit des Telomerase-Moleküls (5). Eine Aktivierung der Telomerase ist für das unbegrenzte Wachstum maligner Tumorzellen wichtig. Der von uns durchgeführte immunhistochemische Nachweis von hTERT ergab eine gesteigerte Anfärbung der Tumorzellkerne, die besonders die stark vergrößerten Nukleolen und teilweise auch den extranukleolären Zellkern betraf. Allerdings war die Anfärbung nicht auf die Tumorzellkerne beschränkt, so dass eine selektive Darstellung der Tumorzellen über hTERT nicht gelingt. Die immunhistochemische Färbung auf das bei einigen Melanomen als positiv beschriebene *c-kit* (6) schließlich erbrachte in den vorliegenden Tumorzellen einen negativen Befund, so dass eine Behandlung mit selektiven Tyrosinkinase-Inhibitoren (wie STI571) im vorliegenden Fall nicht sinnvoll erscheint.

Die *Besonderheit des vorliegenden Falles* liegt zusammengefasst im der relativ seltenen Beobachtung eines nicht-kutanen amelanotischen Melanoms des Lides, das auf Grund seines uncharakteristischen „inflammatorischen“ Zellbildes erst immunhistochemisch identifiziert werden konnte. Trotz des fortgeschrittenen Stadiums mit Lymphknotenmetastasen und hoher proliferativer Aktivität weist der Tumor einen bemerkenswert langen klinischen Verlauf auf bei bisher erfolgreicher chirurgischer Therapie.

Literatur:

1. Ni Z: Histopathological classification of 3,510 cases with eyelid tumor. *Chung Hua Yen Tsa Chih* 1996;32(6):435-7
2. Esmaeli B, Wang B, Deavers M, Gillenwater A, Goepfert H, Diaz E, Eicher S: Prognostic factors for survival in malignant melanoma of the eyelid skin. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2000;16(4):250-7
3. Paridaens AD, Minassian DC, McCartney AC, Hungerfort JL: Prognostic factors in primary malignant melanoma of the conjunctiva: a clinicopathological study of 256 cases. *Br J Ophthalmol* 1994;78(4):252-9
4. Shim S: Die Expression von p53 Protein in okulären malignen Melanomen und Naevi. Diss. Hamburg, 2002
5. Biroccio A, Amodei S, Benassi B, Scarsella M, Cianciulli A, Mottolese M, Del Bufalo D, Legnetti C, Zupi G: Reconstitution of hTERT restores tumorigenicity in melanoma-derived c-Myc low-expressing clones. *Oncogene* 2002;21(19):3011-9
6. Hornick JL, Fletcher CD: Immunohistochemical staining for KIT (CD117) in soft tissue sarcomas is very limited in distribution. *Am J Clin Pathol* 2002;117(2):183-5

XXX. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)

24. und 25. September 2002 in Freiburg

Merkel-Zellkarzinom des Oberlides

Dr. Ingo Schmack



Universitäts-Augenklinik
Im Neuenheimer Feld 400

D-69120 Heidelberg

Histo.Nr.: E-31907/01

Anamnese und Befund:

Eine 69jährige Patientin wurde uns aufgrund einer seit 3 Wochen bestehenden Rötung und Schwellung des rechten Oberlides mit rascher Wachstumsprogredienz zur weiteren Abklärung überwiesen. Bei initialem V.a. ein Hordeolum externum wurde lokal antiinflammatorisch anbehandelt.

Bei der Erstuntersuchung zeigte sich ein derber, etwa 1 cm großer rötlich-livider Hauttumor, der sich von der Mitte des Oberlides bis zum lateralen Lidwinkel hin erstreckte. Er wies eine knotige, beerenartige erscheinende, glatt-begrenzte Oberfläche auf und reichte nach inferior bis an die Oberlidkante heran. Es bestand ein umschriebener Zilienverlust im Bereich des Tumors. Palpatorisch war das Oberlid deutlich induriert und gering druckschmerzhaft. Der übrige ophthalmologische Befund gestaltete sich altersentsprechend und unauffällig. Zur differentialdiagnostischen Abklärung führten wir eine lokale Probiopsie durch. Die histologische Aufarbeitung erbrachte bei anfänglichem V.a. ein Lymphom nach Hinzuziehung immunhistochemischer Zusatzfärbungen die Diagnose eines Merkel-Zellkarzinoms. In Zusammenarbeit mit den Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen wurde daraufhin eine komplette Tumoresektion unter subtotaler Oberlidexzision mit partieller Entfernung der angrenzenden Strukturen des Unterlides und lateralen Augenwinkels vorgenommen. Die primäre Defektdeckung erfolgte über eine fronto-temporale Verschiebeplastik und Verwendung einer Aminionmembran als Konjunktivalersatz. Das Tumor-Staging (Rö-Thorax, CT-Schädel, MRT-Schädel, SD-, OB-, Hals-Sonographie, Positronen-Emissions-Tomographie, Skelett-Szintigraphie, Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie) sowie die weiteren Nachkontrollen fielen negativ aus, Hinweise auf lokale oder disseminierte Filiae fanden sich nicht (pT1, pNx, pMx, R0).

Histologischer Befund:

Histologisch zeichnet sich das subepidermal, unter einem regelrecht konfiguriertem Plattenepithel, gelegene Tumorgewebe durch trabekulär angeordnete kleine, relativ monomorphe, rundliche Zellen mit spärlichem Zytoplasmasaum aus. Die Zellkerne sind rundlich bis ovalär und besitzen ein dichtes Chromatingerüst. Darüber hinaus finden sich zahlreiche Mitosefiguren. Die immunhistochemische Aufarbeitung erbrachte eine positive Reaktion der Tumorzellen mit Antikörpern gegen Zytokeratin 20, Zytokeratin KL1, AE1+3 und Chromogranin. Eine Expression von LCA, L26, UCHL1, Protein-S100 und HMB-45 konnte nicht nachgewiesen werden.

Kommentar:

Beim Merckellkarzinom (Synonym: kutanes neuroendokrines Karzinom) handelt es sich um einen hochmalignen primären Hauttumor, der von epidermalemem Gewebe ausgeht.¹ Erstmals wurde es 1972 durch Toker unter der Bezeichnung eines „trabekulären“ Karzinoms beschrieben. Wenngleich Merkel-Zellkarzinome (MZKs) auch im Kindesalter auftreten können², gelten sie als Tumoren des höheren Lebensalters mit einem Altersgipfel zwischen dem 6. und 7. Lebensjahrzehnt.¹ Die jährliche Inzidenzrate bei Kaukasieren beläuft sich auf 0,2-0,3/100.000.³ In der dunkelhäutigen Bevölkerung finden sich MZKs demgegenüber extrem selten.⁴ Eine geschlechtsspezifische Prädisposition scheint nicht zu bestehen.⁵ Die Läsionen sind vorwiegend im Bereich sonnenexponierter Hautareale des Kopfes, Halses, Körperstammes und der Extremitäten lokalisiert.⁵ Eine Beteiligung der Augenlider, des Augapfels (Choroidea, Corpus ciliaris)^{6,7} und der Periorbitalregion⁸ sind in bis zu 10% der Fälle nachweisbar.¹ Das Oberlid ist wie auch im vorliegenden Fall am häufigsten betroffen. Als Risikofaktoren werden eine erhöhte UV-Exposition, eine systemische medikamentöse Immunsuppression sowie maligne Lymphome angeführt.^{3,9} Chronische Arsen-Intoxikationen werden gleichfalls diskutiert.⁶

Die genauen Entstehungsmechanismen sind bis heute nicht eindeutig geklärt. MZKs können sich in chronisch lichtgeschädigter Haut innerhalb von Wochen bis Monaten entwickeln. Charakteristisch ist eine extrem hohe Wachstumsgeschwindigkeit. Klinisch imponieren die Tumoren als schmerzlose rötlich-livide derbe Konten von halbkugelig bis kugelig, selten plaqueartiger Gestalt. Die Oberfläche weist mitunter ein beerenartiges Aussehen auf. Nachdem die MZKs anfänglich noch von einer intakten Epidermis bedeckt sind, können sekundär Teleangiektasien,

Erosionen, Ulzerationen, Hämorrhagien, Verkrustungen und bakterielle Superinfektionen auftreten. MZKs neigen zu einem infiltrativen Wachstum mit früher Ausbildung von Satellitenfiliae.

Ultrastrukturell und biochemisch finden sich Gemeinsamkeiten zwischen dem MZK mit den Merkelzellen (MZs) der Haut.¹⁰ Diese 1875 von Friedrich Merkel definierte Zellpopulation¹¹ findet sich in den basalen Schichten des verhornenden Plattenepithels der Epidermis. Zusammen mit den Langerhans-Zellen und den Melanozyten bilden sie die dendritische Zellpopulation der Epidermis.¹² Aufgrund ihres neuroendokrinen Charakters werden sie auch zum APUD-System (*amine precursor uptake and decarboxylation system*) gezählt. Man nimmt an, daß sich MZKs sowohl von Merkelzellen der Epidermis¹³ als auch von pluripotenten Stammzellen mit neuronaler Differenzierung ableiten.¹⁴

MZKs zeichnen sich histologisch durch hell-kernige rundliche Tumorzellen mit schmalen Zytoplasmasaum aus. Perinukleär finden sich argyrophile Granula. Apoptosen und atypische Mitosen sind wesentliches Merkmal.¹⁵ Histopathologisch werden drei Typen mit abnehmendem Differenzierungsgrad unterschieden (trabekulärer, intermediärer, kleinzelliger Typ).¹⁶ Aufgrund differentialdiagnostischer Abgrenzungsschwierigkeiten (kleinzelliges Bronchial-Ca, malignes Lymphom / Melanom) bedient man sich immunhistochemischer Spezialfärbungen. Besonders haben sich hierbei Kombinationen von niedermolekularen Cytokeratinen der Nummern 8, 18, 20, neuronenspezifischer Enolase, „leucocyte common antigen“ und Vimentin mit Neurofilament, Synaptophysin oder Chromogranin A bewährt.^{17,18,19} Während sich Zytokeratin 20 in der Haut ausschließlich bei Merkelzellen findet¹⁹, konnten die beiden übrigen Cytokeratine auch bei sekretorischen Zellen von ekkrinen Schweißdrüsen nachgewiesen werden.¹⁸

Als weiteres diagnostisches Hilfsmittel verwendet man häufig die Transmissionselektronenmikroskopie. Es lassen sich charakteristische elektronendichte intrazelluläre Granula sowie quirlartig konfigurierte Intermediärfilamente darstellen.²⁰

Die therapeutischen Optionen richten sich nach dem Krankheitsstadium sowie dem Alter und Allgemeinzustand des Patienten. Während operative Maßnahmen häufig in Kombination mit einer Bestrahlungsbehandlung im wesentlichen den Stadien I (Primärtumor) und II (locoregionale Metastasen der Lymphknoten der Lymphabstromgebiete) vorbehalten sind, kommen systemische Therapieoptionen im Stadium III (Fernmetastasen) zur Anwendung. Bei letzteren werden verschiedene Chemotherapieschemata, Octreotid sowie immuntherapeutische Ansätze (ITF α , TNF) versucht.¹⁷

Die Prognose des MZK mit einer 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 25-77% ist insgesamt schlecht.^{21,22} Postoperativ findet man häufig Lokalrezidive (1/3 d.F.) sowie eine ausgeprägte Tendenz zu lymphogener (2/3) und hämatogener (1/2) Metastasierung.^{4,21,22} Obwohl sich Fernmetastasen meist in einem Zeitraum von bis zu 18 Monaten ausbilden, können sie sich auch noch mit einer zeitlichen Verzögerung von mehreren Jahren auftreten.²³

Literatur:

1. Kivela T, Tarkkanen A. The Merkel cell and associated neoplasms in the eyelids and periocular region. *Surv Ophthalmol* 1990; 35:171-187.
2. Meland NB, Jackson IT. Merkel cell tumor: diagnosis, prognosis, and management. *Plast Reconstr Surg* 1986;77:632-638.
3. Miller RW, Rabkin CS. Merkel cell carcinoma and melanoma: etiological similarities and differences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:153.
4. Goepfert H, Remmier D, Silva E, Weehler B. Merkel cell carcinoma (endocrine carcinoma of the skin) of the head and neck. *Arch Otolaryngol* 1984; 110:707-712.
5. Hitchcock CL, Bland KI, Laney RG, et al. Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin. Its natural history, diagnosis, and treatment. *Ann Surg* 1988;207:201-207.
6. Small KW, Rosenwasser GO, Alexander E, Rossitch G, Dutton JJ. Presumed choroideal metastasis of Merkel cell carcinoma. *Ann Ophthalmol* 1990;22:187-190.
7. Purgason PA, Hornblass A, Harrison W. Metastatic Merkel cell carcinoma to the eye. *Ophthalmology* 1991;98:1432-1434.
8. Rubsamen PE, Tanenbaum M, Grove AS, Gould E. Merkel cell carcinoma of the eyelid and periocular tissues. *Am J Ophthalmol* 1992;113:674-680.
9. Penn I, First MR. Merkel's cell carcinoma in organ recipients: report of 41 cases. *Transplantation* 1999;68:1717.
10. Merkel F. Tastzellen und Tastkörperchen bei den Haustieren und beim Menschen. *Arch Mikrosk Anat* 1875;11:636-652.
11. Moll I. Die Merkelzelle. *Hautarzt* 1994;45:352
12. Breathnach AS. Branched cells in the epidermis: an overview. *J Invest Dermatol* 1980;75:6-11.
13. LeBoit PE, Crutcher WA, Shapiro PE. Pagetoid intraepidermal spread in Merkel cell (primary neuroendocrine) carcinoma of the skin. *Am J Surg Pathol* 1992;16:584.
14. Alegre M, Puig L, Carreno R, Baiget M, et al. Primary neuroendocrine carcinoma of the skin expresses tyrosinase mRNA: detection by a specific nested PCR technique. *Dermatology* 1997;194:334.
15. Moll R, Waltering S, Gillardon F, Krause U, et al. bcl-2-Genfamilie in Merkelzellkarzinomen. *Verh Dtsch Ges Path* 1997;81:171.
16. Gould VE, Dardi LE, Memoli VA, Johannessen JV. Neuroendocrine carcinomas of the skin: light microscopic, ultrastructural, and immunohistochemical analysis. *Ultrastruct Pathol* 1980;1:499-509.
17. Helmbold P, Schröter S, Holzhausen H-J, Hartschuh W, Marsch WCh. Das Merkelzellcarcinom: eine diagnostische und therapeutische Herausforderung. *Der Chirurg* 2001;72:396-401.
18. Moll R, Moll I, Franke WW. Identification of Merkel cells in the human skin by specific cytokeratin antibodies: changes of the cell density and distribution in fetal and adult plantar epidermis. *Differentiatin* 1984;28:136.
19. Moll I, Kuhn C, Moll R. Cytokeratin 20 is a general marker of cutaneous Merkel cells while certain neuronal proteins are absent. *J Invest Dermatol* 1995;104:910.
20. Haneke E. Electron microscopy of Merkel cell carcinoma from formalin-fixed tissue. *J Am Acad Dermatol* 1985;12:487.
21. Boyle F, Pendlebury S, Bell D. Further insights into the natural history and management of primary cutaneous neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:315.
22. Suntharalingam M, Rudoltz MS, Mendenhall WM, Parsons JT, et al. Radiotherapy for Merkel cell carcinoma of the skin of the head and neck. *Head Neck* 1995;17:96.
23. Pilotti S, Rilke F, Bartoli C, Grisotti A. Clinicopathologic correlations of cutaneous neuroendocrine Merkel cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1988;6:3263-3273.

**XXIX. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)
Freiburg, 24./25. September 2002**

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

Tagungsprogramm-Nr.9
Patient: S., Harald, geb. 03.03.52
Histologie-Nr. 01-433

Malignes Melanom

Vorgeschichte

Im Januar 2001 wurde uns der Patient erstmals konsiliarisch von der Dermatologie vorgestellt. Es bestand der hochgradige V.a. ein malignes Melanom links axillär mit multiplen kutanen Metastasen an Kopf, Hals, Brust und Armen (ED 01/2001). Ein möglicher okulärer Primärtumor sollte ausgeschlossen werden. Zu diesem Zeitpunkt zeigte sich ein unauffälliger ophthalmologischer Befund.

Die nächste Wiedervorstellung erfolgte am 04.12.2001 mit Bitte um Entfernung eines pigmentierten Hauttumors am rechten Oberlid. Es bestand die Verdachtsdiagnose einer Lidmetastase des zu diesem Zeitpunkt histologisch gesicherten Primärtumors (noduläres malignes Melanom links axillär) mit weit fortgeschrittener kutaner und abdomineller Metastasierung. Eine palliative Chemotherapie war bereits eingeleitet worden.

Am 12.12.01 führten wir komplikationslos eine Exzision des Oberlidtumors in lokaler Anästhesie durch. Es zeigte sich ein regelrechter postoperativer Verlauf.

Histopathologischer Befund (01-433)

Makroskopisch: Lidkantenkeil, 11x7x6,5 mm, mit dunkel pigmentierter papillomatöser Läsion im Bereich der inneren Lidkante und diffuser Pigmentierung der Bindehaut; Präparat mit Schnittführung senkrecht zur Lidkante halbiert, dabei zeigt sich ein vollständig vom Tumor durchsetzter Tarsus

Mikroskopisch: Lidkantenpräparat mit ausgedehntem Tumor; Tarsus größtenteils destruiert und infiltriert; im Bereich der Bindehaut lidkantennah eher verdrängendes, lidkantenfern eher infiltrierendes Wachstum; Tumorzellen mit ausgeprägter Polymorphie, teilweise prominenten Nucleoli, teilweise Pigmentierung und Mitosefiguren; insgesamt epitheloidzelliges Erscheinungsbild

Histopathologische Diagnose

Lidmetastase eines kutanen nodulären malignen Melanoms

Diskussion

Gewöhnlich kommt es bei malignen Melanomen der Haut primär zur lymphatischen Metastasierung. Hämatogene Metastasen entstehen später und sind – wenn sie auftreten – in der Regel weit gestreut. Leber, Lunge und Haut sind meist mitbetroffen, die 10-Jahres-Überlebensrate beträgt in diesem Fall 0%. Lidmetastasen und Bindehautmetastasen eines malignen Melanoms sind jedoch auch dann äußerst selten. Insgesamt sind nur ca. 0,2% aller malignen Lidtumore Metastasen.

Primär maligne Melanome im Lidbereich sind mit einem Anteil von 1-2% aller malignen Lidtumore bereits etwas häufiger anzutreffen. Sie finden sich fast ausschließlich bei hellhäutigen Patienten, meist an sonnenexponierten Arealen. Sie sind sessil oder gestielt, ihre Pigmentierung variiert; Blutungen und Ulzerationen können vorkommen. Im allgemeinen gehen sie von einem vorbestehenden Nävus aus. Wie bei kutanen Melanomen werden drei Typen unterschieden: 1. das Lentigo-maligna Melanom, 2. das superfiziell spreitende Melanom und 3. das noduläre Melanom.

Generell ist eine makroskopische Unterscheidung zwischen primärem Melanom und Melanommetastase schwierig. Mikroskopisch zeigen sich bei Melanommetastasen in der Regel kein Entzündungszellinfiltrat und keine junctionale Aktivität. Dieses sind jedoch unzuverlässige Parameter, da sowohl primäre Melanome frei von Entzündung sein können als auch Metastasen durch Kontakt zur darüberliegenden Epidermis eine junctionale Aktivität vortäuschen können.

Im Gegensatz zum primären Melanom ist die Therapie einer Melanommetase – wie sie im hier beschriebenen Fall vorliegt – prinzipiell palliativer Natur. Dies erfordert bei einer operativen Intervention die gründliche Abwägung von Belastung des Patienten zum individuellen Nutzen der Therapie.

Die Indikation zur Tumorexzision in dem vorliegenden Fall wurde trotz infauster Prognose für sinnvoll erachtet. Der Patient befand sich am geplanten OP-Termin (elf Monate nach Erstdiagnose) in verhältnismäßig gutem Allgemein- und Ernährungszustand und die bis dahin erfolgte palliative Therapie zeigte zufriedenstellende Ergebnisse. Durch die Lidmetastasenentfernung konnte eine weitere Destruktion der okulären Strukturen verhindert werden. Bis zum jetzigen Zeitpunkt (neun Monate post-OP) entwickelten sich keine weiteren okulären Probleme, so dass sich die operative Intervention nachträglich als sinnvolle und richtige Entscheidung herausgestellt hat.

Literatur

1. Heenan PJ, Clay CD. Epidermotropic metastatic melanoma simulating multiple primary melanomas. *Am J Dermatopathol*; 1991; Aug; 13(4):396-402
2. Holbach L et al. Differentialdiagnose bei Lidtumoren. *Ophthalmologe*; 2002; 99:394-413
3. Lever WF. Melanocytic Nevi and Malignant Melanoma. in *Histopathology of the skin*, 5. Edition J.B. Lippincott Company, Philadelphia, Toronto; 1975; 646-681
4. Vaziri M et al. Clinicopathologic features and behavior of cutaneous eyelid melanoma. *Ophthalmology*; 2002; May; 109(5):901-8

**DEUTSCHSPRACHIGE OPHTHALMO-PATHOLOGEN, XXIV. JAHRESTAGUNG,
FREIBURG, SEPTEMBER 2002**

Solitärer fibröser Tumor der Orbita.
(Histologie- Nummer:5640-01)
(FALL 10)

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

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

Anamnese.

Im Februar 2001 bemerkte ein 42-jähriger Mann eine Schwellung im Bereich der rechten Tränendrüse mit einem zunehmenden Tiefstand des rechten Auges. Die Kernspintomographie zeigte eine homogene hyperdense Raumforderung in der oberen und vordern rechten Orbita mit einer craniocaudalen Ausdehnung von 2,5 cm im vorwiegend extrakonalen Kompartiment zwischen Orbitadach, M. rectus superior und M. rectus lateralis. Der maximale Sagittaldurchmesser betrug ca. 3,5 cm. Der weichteildichte Prozeß führte zu einer Dislokation des Bulbus okuli nach caudal sowie zu einer geringen Protrusio bulbi rechts. Bei der Verdachtsdiagnose eines pleomorphen Adenoms der Tränendrüse mit der Differentialdiagnose Sarkoidose oder Lymphom wurde im März 2001 eine exzisionale Probebiopsie vorgenommen. Bei der OP zeigte sich ein hervorquellender, glatt abgegrenzter, gut perfundierter Tumor, der sich unter ständiger Blutstillung aus dem Orbitainhalt freipräparieren ließ. Der postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos. Eine Kontrolluntersuchung 3 Monate postoperativ zeigte eine bds. Sehschärfe von 0,9 mit einer normalen Stellung und Motilität des rechten Auges. Bei einem deutlichen Tränenmangel (Schirmertest 0 mm) wurde eine Substitutionstherapie mit Tränenersatzmitteln ordiniert. Eine kernspintomografische Kontrolle ergab keinen Anhalt für ein Tumorrezidiv.

Pathologie.

Ein 30 x 22 x 18mm großes knotiges Exzissat, zentral bereits eröffnet, wurde in das Institut für Allgemeine Pathologie UKBF eingeschendet. Auf der Schnittfläche fand sich ein bräunlicher, wachstartig glänzender, grob lobulierter Tumor, mit einer Ausdehnung bis in die Abtragungsebene. Die Probe wurde von A-E fortlaufend lamelliert und vollständig eingebettet.

Konventionell histologisch handelt es sich hierbei um ein ganz überwiegend spindelzelligen Tumor mit vorherrschend zeldichten Arealen und dazwischen kleineren, zellärmeren Abschnitten mit zum Teil myxoid aufgelockertem Stroma. Die Spindelzellen sind in kleinen, kurzen Zügen angeordnet, die von zahlreichen Kapillaren getrennt werden. Außerdem finden sich in unterschiedlicher Dichte etwas größere, aber dünnwandige, starr imponierende Gefäße mit fokal stärker ausgeprägter Fibrose und Hyalinose der Wand bzw. perivaskulär.

Immunhistologisch exprimieren die Tumorzellen CD34, BCL-2 und Vimentin. Myoepitheliale Marker wie glattmuskuläres Aktin und S100P werden nicht exprimiert. Darüber hinaus zeigt sich eine Negativität der Spindelzellen für Panzytokeratin, Desmin, GFAP und für den Endothelmarker CD31. Der Tumor ist in dem angrenzenden Drüsengewebe weitgehend scharf abgegrenzt. Es finden sich einzelne Stellen in der Peripherie mit duktilären Strukturen, die möglicherweise übriggebliebene präexistente Ausführungsgänge der Drüsen darstellen. Sehr vereinzelt finden sich solche Tubuli mitten im Tumor. Es sind keine Mitosen oder Nekrosen nachweisbar. Die Befundkombination passt zu einem solitären fibrösen Tumor, der in die Abtragungsebene reicht.

Diskussion.

Solitäre fibröse Tumoren (SFT) stellen seltene, überwiegend in der Pleura vorkommende Tumoren dar¹⁻⁷. Bekannte extrapleurale Manifestationsorte sind das Mediastinum^{5,8,9}, das Perikard⁴, die oberen Atemwege, die

Nasenhöhlen¹⁰⁻¹², das Lungenparenchym¹³, das Peritoneum^{4,14}, die Tunica vaginalis der Hoden¹⁵, die Leber, die Schilddrüse und die Speicheldrüsen. Ein SFT der Orbita wurde erstmals 1994 beschrieben^{16,17}.

Die Erstbeschreibung eines SFT der Pleura wurde 1931 von Klemperer und Rabin publiziert¹; die Autoren vermuteten, daß sich der Tumor aus subpleuralem, mesenchymalen Gewebe bildete. Die danach angenommene Abstammung aus mesotheliale Gewebe komplizierte die Diskussion über die Entstehung der SFT und konnte mit immunhistologischen und elektronenmikroskopischen Untersuchungen widerlegt werden^{4,10}. Das extrapleurale Auftreten der SFT wurde erst in den vergangenen Jahren beschrieben – ein weiteres Argument gegen den mesothelialen Ursprung der Tumoren.

Der klinische Verlauf der SFT variiert. Der Großteil der Tumoren wird als benigne eingestuft. Allerdings wurden auch lokale Tumordinfiltrationen und Fernmetastasen beschrieben^{5,8,10}. Eine langfristige Nachbeobachtung dieser Patienten ist daher von äußerster Wichtigkeit. Die vollständige chirurgische Exzision der pleuralen SFT erzielt gute Ergebnisse⁵. Ein Teil der Tumoren mit einer lokalen Gewebeeinfiltration zeigten ein gutes Ansprechen auf eine Exzision oder eine Exzision in Kombination mit einer Chemotherapie oder Strahlentherapie⁵.

Orbitale SFT scheinen, in Analogie zu SFT in anderen Lokalisationen des Kopfes, überwiegend ein mäßig aggressives Wachstumsverhalten aufzuweisen^{10,11}. Bisher wurden 31 Fälle orbitaler SFT mit einem Patientenalter zwischen 14 und 75 Jahren in der Literatur publiziert¹⁶⁻³⁷. Die bisher am häufigsten zu beobachtenden Lokalisationen lagen in den medialen und superomedialen Weichteilgeweben der Orbita; in der Fossa lacrimalis wurden bisher 6 Tumoren beschrieben. Die mit Abstand am häufigsten zu beobachtenden klinischen Zeichen waren eine Proptosis und eine Schwellung der Lider bzw. der orbitalen Gewebe. Aufgrund der insgesamt geringen Anzahl bisher bekannter orbitaler SFT ist eine sichere Einschätzung, ob sich die SFT in dieser Lokalisation in ihrem Verhalten von den deutlich häufiger vorkommenden pleuralen SFT unterscheiden, nicht möglich. Bisher wurden 6 Rezidive sowie eine Fernmetastasierung bei orbitalen SFT beobachtet^{16,18,19,25,27,34}.

In dem vorliegenden Fall konnten keine Malignitätszeichen wie eine hohe Zellularität, eine hohe mitotische Aktivität, eine Anaplasie oder Zellnekrosen beobachtet werden. Der Tumor wurde jedoch nicht vollständig exzidiert; eine engmaschigen Nachkontrolle ist in diesem Fall daher indiziert.

In der Differentialdiagnose ist in diesem Fall vorwiegend an mesenchymale Tumoren, z.B. fibröse Histiozytome, Hämangioperizytome, Meningiome und Tumoren der Nervenscheide zu denken. SFT entstehen wahrscheinlich aus mesenchymalen Zellen oder Fibroblasten und weisen oft Spindelzellen und sklerosierende Wachstumsmuster ähnlich Hämangioperizytomen auf. Die Immunhistochemie zeigt eine große Spannweite negativer Marker. Diese beinhalten epitheliale Marker wie Keratin, Epithelmembranantigen, neuroektodermale Marker wie S100P, Marker für eine Muskeldifferenzierung wie Desmin und „glatter Muskel“ Aktin und Endothelmarker wie Faktor VIII und CD31. Allerdings zeigen die Zellen eine starke Expressierung von CD34, ein transmembranales Einzelkettenglykoprotein und Marker für Endothelzellen und Vorläuferzellen der Hämatopoese. Eine starker CD34-Nachweis ist typisch für SFT⁷. In ihrer Ultrastruktur sind die Zellen der SFT eher „blande“ und umgeben von einer extrazellulären Matrix, welches auf eine mesenchymale Differenzierung hindeutet. Obwohl kürzlich die genetische translokation t(9;22)(q31;p13) bei einem orbitalen SFT beschrieben worden ist²⁶, bleibt die Pathogenese diesen Tumoren unklar.

References.

- 1 Klemperer P, Rabin C. Primary neoplasms of the pleura: a report of 5 cases. *Arch Pathol* 1931; 11: 385-412.
- 2 Dalton WT, Zolliker AS, McCaughey WT, et al. Localized primary tumors of the pleura: an analysis of 40 cases. *Cancer* 1979; 44: 1465-75.
- 3 Briselli M, Mark EJ, Dickersin GR. Solitary fibrous tumors of the pleura: eight new cases and review of 360 cases in the literature. *Cancer* 1981; 47: 2678-89.
- 4 el-Naggar AK, Ro JY, Ayala AG, et al. Localized fibrous tumor of the serosal cavities. Immunohistochemical, electron-microscopic, and flow-cytometric DNA study. *Am J Clin Pathol* 1989; 92: 561-5.
- 5 England DM, Hochholzer L, McCarthy MJ. Localized benign and malignant fibrous tumors of the pleura. A clinicopathologic review of 223 cases. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 640-58.
- 6 Moran CA, Suster S, Koss MN. The spectrum of histologic growth patterns in benign and malignant fibrous tumors of the pleura. *Semin Diagn Pathol* 1992; 9: 169-80.
- 7 Van de Rijn M, Lombard C, Rouse R. Expression of CD34 by solitary fibrous tumors of the pleura, mediastinum and lung. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 814-820.
- 8 Witkin GB, Rosai J. Solitary fibrous tumor of the mediastinum. A report of 14 cases. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 547-57.
- 9 Goodlad J, Fletcher C. Solitary fibrous tumors arising at unusual sites: analysis of a series. *Histopathology* 1991; 19: 515-22.
- 10 Zukerberg LR, Rosenberg AE, Randolph G, et al. Solitary fibrous tumor of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 126-30.
- 11 Witkin GB, Rosai J. Solitary fibrous tumor of the upper respiratory tract. A report of six cases. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 842-8.
- 12 Batsakis JG, Hybels RD, el-Naggar AK. Solitary fibrous tumor. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993; 102: 74-6.
- 13 Yousem SA, Flynn SD. Intrapulmonary localized fibrous tumor. Intraparenchymal so-called localized fibrous mesothelioma. *Am J Clin Pathol* 1988; 89: 365-9.
- 14 Young RH, Clement PB, McCaughey WT. Solitary fibrous tumors ('fibrous mesotheliomas') of the peritoneum. A report of three cases and a review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114: 493-5.
- 15 Parveen T, Fleischmann J, Petrelli M. Benign fibrous tumor of the tunica vaginalis testis. Report of a case with light, electron microscopic, and immunocytochemical study, and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1992; 116: 277-80.
- 16 Dorfman DM, To K, Dickersin GR, et al. Solitary fibrous tumor of the orbit. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 281-7.
- 17 Westra WH, Gerald WL, Rosai J. Solitary fibrous tumor. Consistent CD34 immunoreactivity and occurrence in the orbit. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 992-8.
- 18 Alexandrakis G, Johnson T. Recurrent orbital solitary fibrous tumor in a 14-year old girl. *Am J Ophthalmol* 2000; 373-376.
- 19 Carrera M, Prat J, Quintana M. Malignant solitary fibrous tumour of the orbit: report of a case with 8 years follow-up. *Eye* 2001; 15: 102-4.
- 20 DeBacker CM, Bodker F, Putterman AM, Beckmann E. Solitary fibrous tumor of the orbit. *Am J Ophthalmol* 1996; 121: 447-9.
- 21 Fenton S, Moriarty P, Kennedy S. Solitary fibrous tumour of the orbit. *Eye* 2001; 15: 124-6.
- 22 Festa S, Lee HJ, Langer P, Klein KM. Solitary fibrous tumor of the orbit: CT and pathologic correlation. *Neuroradiology* 1999; 41: 52-4.
- 23 Fukunaga M, Ushigome S, Nomura K, Ishikawa E. Solitary fibrous tumor of the nasal cavity and orbit. *Pathol Int* 1995; 45: 952-7.
- 24 Fukunaga M, Naganuma H, Nikaido T, et al. Extrapleural solitary fibrous tumor: a report of seven cases. *Mod Pathol* 1997; 10: 443-50.
- 25 Hasegawa T, Matsuno Y, Shimoda T, et al. Extrathoracic solitary fibrous tumors: their histological variability and potentially aggressive behavior. *Hum Pathol* 1999; 30: 1464-73.
- 26 Havlik DM, Farnath DA, Bocklage T. Solitary fibrous tumor of the orbit with a t(9;22)(q31;p13). *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 756-8.
- 27 Ing EB, Kennerdell JS, Olson PR, et al. Solitary fibrous tumor of the orbit. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1998; 14: 57-61.
- 28 Kim HY, Lee SY, Kang SJ, Kim HJ. Solitary fibrous tumor of the orbit: a poorly-recognized orbital lesion. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77: 704-8.
- 29 Lanuza A, Lazaro R, Salvador M, et al. Solitary fibrous tumour of the orbit. Report of a new case. *Int Ophthalmol* 1998; 22: 265-8.
- 30 Lucas D, Campbell R, Fletcher C, et al. Solitary fibrous tumor of the orbit. *Int J Surg Pathol* 1995; 2: 193-5.
- 31 McElvanney AM, Noble JL, O'Donovan DG, et al. Solitary fibrous tumour: an atypical presentation within the orbit. *Eye* 1996; 10: 396-9.
- 32 Polito E, Tosi M, Toti P, et al. Orbital solitary fibrous tumor with aggressive behavior. Three cases and review of the literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240: 570-4.
- 33 Ramdial PK, Nadvi S. An unusual cause of proptosis: orbital solitary fibrous tumor: case report. *Neurosurgery* 1996; 38: 1040-3.
- 34 Ruska KM, Westra WH. Pathologic quiz case 1. Solitary fibrous tumor (SFT) of the orbit. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122: 1130, 1132.
- 35 Sciort R, Goffin J, Fossion E, et al. Solitary fibrous tumour of the orbit. *Histopathology* 1996; 28: 188-91.
- 36 Scott IU, Tanenbaum M, Rubin D, Lores E. Solitary fibrous tumor of the lacrimal gland fossa. *Ophthalmology* 1996; 103: 1613-8.
- 37 Takamura H, Kanno M, Yamashita H, Maeda K. A case of orbital solitary fibrous tumor. *Jpn J Ophthalmol* 2001; 45: 412-9.

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



XXX. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen in Freiburg

Patient AB, geb. 09.08.1942
Histologie 9/01

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

„Sklerosiertes Angiofibrom der Orbita“

Anamnese, klinischer Befund und Verlauf

Ein 58-jähriger Patient türkischer Abstammung stellte sich mit einer seit einem Jahr langsam zunehmenden Protrusio bulbi links im Oktober 2000 erstmalig bei uns vor. Er litt unter unspezifischen Schmerzen des linken Auges. Die übrigen Augen- und Allgemeinanamnese war unauffällig. Die Untersuchung ergab am linken Auge einen Exophthalmus von 4 mm mit diskret vermehrter konjunktivaler Injektion. Übrige vordere und hintere Augenabschnitte sowie das rechte Auge waren bei einem Visus von 1,0 bds. unauffällig.

Im Ultraschall zeigte sich retrobulbär eine 10x15x9 mm große, niedrigreflektive, homogene, gut abgrenzbare Raumforderung der linken temporal oberen Orbita. CT und MRT ergaben eine weichteildichte, gut abgrenzbare, randständig kontrastmittelaufnehmende Läsion ohne intraläsionale Verkalkungen, die intrakonal zwischen M. rectus superior und M. rectus lateralis lokalisiert war.

Im Januar 2001 erfolgte eine laterale Orbitotomie nach Krönlein mit kompletter Tumorexzision. Der Patient ist seit 16 Monaten rezidiv- und beschwerdefrei.

Pathologisch-anatomische Begutachtung

Makroskopischer Befund

1,5 x 1,2 x 1,5 cm grosser derber gut abgrenzbarer Tumor mit heller Schnittfläche und spärlich anhängendem Weichteilgewebe.

Histopathologischer Befund

Histologisch erkennt man einen relativ gut abgrenzbaren, bindegewebigen Prozess mit zahlreichen kleinen Gefäßen. Diese sind im Zentrum des Tumors größtenteils obliteriert und weisen stark verdickte, hyalinisierte Gefäßwände auf. Die Gefäße sind in einer kollagenreichen Matrix eingebaut, die relativ fibroblastenarm ist. Zum Rand hin finden sich teilweise intakte Gefäße, in deren Lumina sich Erythrozyten zeigen. In diesem Bereich erkennt man eine begleitende Entzündungsreaktion mit zahlreichen eosinophilen Granulozyten, Lymphozyten und Plasmazellen und einzelne Lymphfollikel. Weiterhin zeigen sich randständig Fettvakuolen. Der Tumor ist von einer bindegewebigen Pseudokapsel umgeben.

Immunhistochemie

CD34 wird von den Endothelzellen der überwiegend sklerosierten Gefäße exprimiert. Die direkt perivaskulären Zellen zeigen eine Positivität für Aktin. Neuronspezifische Enolase ist mäßig stark positiv. HMB45, S100, CD30, NF, EMA, lambda, kappa und Synaptophysin werden nicht exprimiert. Die Proliferationsfraktion gemessen an MIB1-positiven Zellen liegt unter 5% und nur in den Keimzentren der Lymphfollikel hoch.

Diagnose: „sklerisiertes Angiofibrom der Orbita“

Kommentar

Für diesen schwierig einzuordnenden, angiomatös-sklerisierten Prozess kommen differenzialdiagnostisch entzündliche Veränderungen und Weichteiltumore der Orbita in Betracht.

Die idiopathische sklerosierende Entzündung der Orbita (sklerosierender orbitaler Pseudotumor) ist im Gegensatz zu anderen Formen des idiopathischen Entzündungssyndroms der Orbita gekennzeichnet durch einen geringen Anteil Entzündungszellen vs. einem hohen Anteil Bindegewebe, das als Zeichen der Sklerose vorwiegend hyalinisiert ist und nur wenige Fibroblasten zeigt. (1) Das hyalinisierte Gewebe ist dabei unterschiedlich stark konzentrisch-mäanderförmig um untergegangene oder absterbende Gefäße angeordnet. Verkalkungen sind möglich. (2) Die chronischen Entzündungszellen finden sich meist perivaskulär. Ein weiteres Merkmal ist das Vorkommen eosinophiler Granulozyten. (1) Rootman et al. bewerteten diese nicht-spezifische sklerosierende Entzündung als eigene Entität. (3) Sie postulierten, dass der Prozess der Fibrose durch die Entzündung vermittelt wird und Symptombdauer nicht mit der Stärke der Fibrose korrelieren. (3) Möglicherweise spielen toxische Produkte von degranulierten Eosinophilen bei der fibrotischen Antwort eine Rolle. (4) Klinisch unterscheidet sich die idiopathische sklerosierende Entzündung der Orbita von den anderen Formen idiopathischen entzündlichen Formen durch einen langsameren Beginn von Schmerzen, Exophthalmus und Schwellung. Bei ausgeprägter Symptomatik kann jedoch ein maligner Prozess vorgetäuscht werden. (5) Während Klinik und histopathologisches Bild des vorgestellten Falles weitgehend der idiopathischen sklerisierten Entzündung entsprechen, ist die relativ gute Abgrenzbarkeit der Läsion im Vergleich zu den infiltrativen Pseudotumoren untypisch.

Die idiopathische sklerosierende Entzündung der Orbita ist assoziiert mit multifokaler Fibrosklerose. (6) Manifestationen, wie zB. sklerosierende Cholangitis, retroperitoneale und mediastinale Fibrose, lagen bei unserem Patienten nicht vor. Histologisch ist die multifokale Fibrosklerose nicht von der häufiger vorkommenden solitären idiopathischen sklerosierenden Entzündung der Orbita zu unterscheiden. (6)

Erstmalig vor kurzem beschriebene Riesenzellangiofibrome der Orbita zeigen ebenfalls häufig zahlreiche sklerosierte Gefäße, bieten aber mit ihren spindelförmige Vimentin- und CD34-positive Stromazellen und den namensgebenden Riesenzellen ein anderes Bild (7,8). Meningoepitheliomatöse Prozesse wurden im vorgestellten Fall bei negativem epithelialen Membranantigen ausgeschlossen. Weiterhin lassen die ausgeprägte Entzündungsreaktion im Randbereich des Tumors an sklerosierende Lymphome denken. Die Lymphozyten und Plasmazellen stellten sich immunhistochemisch jedoch polyklonal dar.

Eine exakte Einordnung des benignen Prozesses war aufgrund des histologisch nicht eindeutigen Bildes schwierig, so daß die deskriptive Diagnose „sklerisiertes Angiofibrom der Orbita“ gestellt wurde.

Literatur

- 1 Mombaerts I, Goldschmeding R, Schlingemann RO, Koornneef L. What is orbital pseudotumor? *Surv Ophthalmol.* 1996 Jul-Aug;41(1):66-78. Review
- 2 Zakir R, Manners RM, Ellison D, Barker S, Crick M. Idiopathic sclerosing inflammation of the orbit: a new finding of calcification. *Br J Ophthalmol.* 2000 Nov;84(11):1322-4
- 3 Rootman J, McCarthy M, White V, Harris G, Kennerdell J. Idiopathic sclerosing inflammation of the orbit. A distinct clinicopathologic entity. *Ophthalmology.* 1994 Mar;101(3):570-84. Review
- 4 Noguchi H, Kephart GM, Campbell RJ, Li JT, Leiferman KM, Trocme SD, Gleich GJ. Tissue eosinophilia and eosinophil degranulation in orbital pseudotumor. *Ophthalmology.* 1991 Jun;98(6):928-32.
- 5 Thorne JE, Volpe NJ, Wulc AE, Galetta SL. Caught by a masquerade: sclerosing orbital inflammation. *Surv Ophthalmol.* 2002 Jan-Feb;47(1):50-4
- 6 Aylward GW, Sullivan TJ, Gamer A, Moseley I, Wright JE. Orbital involvement in multifocal fibrosclerosis. *Br J Ophthalmol.* 1995 Mar;79(3):246-9
- 7 Dei Tos AP, Seregard S, Calonje E, Chan JK, Fletcher CD. Giant cell angiofibroma. A distinctive orbital tumor in adults. *Am J Surg Pathol.* 1995 Nov;19(11):1286-93
- 8 Ganesan R, Hammond CJ, van der Walt JD. Giant cell angiofibroma of the orbit. *Histopathology.* 1997 Jan;30(1):93-6

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



XXX. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen in Freiburg

Patient F.H., geb. 03.04.1955
Histologie: 331/00

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

Morbus Kimura der Orbita

Anamnese:

Ein 45-jähriger Patient europäischer Abstammung stellte sich erstmals im August 2000 mit einer seit 6 Monaten bestehenden beidseitigen derben, schmerzlosen Schwellung im Bereich der temporalen Oberlider vor.

Klinischer Befund und Verlauf:

Visus: RA: cc 1,0, LA: cc 1,0 ;

Vordere Augenabschnitte : beidseitige Schwellung im Bereich der temporalen Oberlider, erbsgroßer, harter, verschieblicher Tumor im Bereich des rechten temporal-oberen Orbitarandes, sonst regelrecht;

Schirmer-Test: bds. deutlich reduzierte Tränenproduktion;

Fundus: bds. zentrale Aderhautfalten, RA: kleine parapapilläre Narbe;

Allgemeinzustand: seit 2 Wochen reduziert, zervikale Lymphknoten vergrößert tastbar, im Serum erhöhte Werte für BSG, CRP, Alpha-1, Alpha-2 und polyklonale Gammaglobulinämie, Differentialblutbild normal;

US: bds. im Bereich der temporal oberen Orbita bis in die Oberlider reichende Raumforderung mit mittel- bis niedrigreflektive homogener Echobinnenstruktur;

CT der Orbita: Weichteilformation im Bereich der Tränendrüse beider Orbitae, bis in die Oberlider reichend, bds. keine weitere intraconale Raumforderung darstellbar;

Therapie: am 24.8.2000 Biopsie der rechten Tränendrüse bei V.a. Lymphom;

Weiterer Verlauf: Verlegung in die medizinische Klinik wegen Pneumonie, unter Therapie mit Breitbandantibiotika keine Besserung, Mykoplasmen serologie positiv, Beginn einer Steroidtherapie (80 mg/d), Besserung der Pneumonie und der Augenbefunde;

Letzte WV am 18.04.02: keine Oberlidschwellung, keine tastbare Raumforderung.

Makroskopischer Befund:

9x4,5x2,5 mm großes und mehrere kleine, auf der Schnittfläche homogen hellfarbige Gewebestückchen.

Mikroskopischer Befund:

Histologisch sieht man Tränendrüsenewebe mit einer ausgeprägten polymorphen Infiltration aus lymphatischem Gewebe, das z. T. Castleman-artige Veränderungen der Follikel und Keimzentren erkennen lässt. Des Weiteren sieht man perifollikulär eine ausgeprägte Stromasklerose mit dichter plasmazellulärer Infiltration, eosinophilen Granulozyten und einer Kapillar- und Venolenproliferation, aber keine eindeutigen Zeichen einer vaskulitischen Veränderung. Das erwähnte fibröse Stroma ist durch eine Fibroblastenproliferation gekennzeichnet. Lymphoepitheliale Läsionen oder eine Vermehrung von zentrozytoiden und monozytoiden Zellen, wie man sie bei einem MALT-Lymphom erwartet, sieht man hier nicht, ebenso keine Blastenvermehrung.

Immunhistochemie:

Für ein klinischerseits erwogenes Lymphom ist der histologische Befund nicht typisch, sicherheitshalber erfolgte jedoch eine immunhistochemische Analyse, die ebenfalls für einen inflammatorischen Pseudotumor der Tränendrüse sprach. Für Malignität insbesondere für eine Lymphominfiltration ergab sich kein Anhalt.

Diagnose:

Die histologische Befundkonstellation spricht für das Vorliegen einer idiopathischen orbitalen Entzündung der Orbita, bei erheblicher Eosinophilie speziell für das Vorliegen einer Kimura-Erkrankung.

Kommentar:

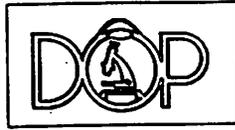
Die Kimura-Erkrankung ist eine chronisch entzündliche Erkrankung, die v. a. junge Männer asiatischer Herkunft betrifft, selten Menschen kaukasischer Herkunft. Sie ist gekennzeichnet durch solitäre oder multiple, schmerzlose, teils juckende, subkutane Knoten, die v. a. in der Kopf- und Halsregion vorkommen, hier meist periaurikulär oder submandibulär. Eine orbitale Beteiligung ist selten, eine bilaterale Manifestation nur in Einzelfällen beschrieben. Meist findet sich die Läsion in der temporal oberen Orbita, weshalb man eine Beteiligung der Tränendrüse annimmt. Die Histologie ist gekennzeichnet durch chronisch entzündliche Infiltration mit Lymphfollikeln mit Keimzentren (B- und T-Zell). Daneben sieht man eine Proliferation von Kapillaren und Venolen sowie eine Stromafibrose. Typisch ist eine deutliche Eosinophilie des Gewebes. Charakteristisch ist außerdem eine Bluteosinophilie und, seltener, eine Erhöhung des Serum IgE. Eine Beteiligung regionaler Lymphknoten kommt in bis zu 75% der Fälle vor. Als assoziierte systemische Erkrankungen wurden Asthma, nephrotisches Syndrom, Tuberkulose und das Loeffler-Syndrom beschrieben. Die Erkrankung beginnt meist plötzlich, der Verlauf ist variabel. Häufig schreitet die Erkrankung langsam fort und heilt erst nach Jahren aus, aber auch spontane Remissionen kommen vor. Die Ätiologie der Erkrankung ist bisher nicht geklärt. Diskutiert werden eine autoimmune Genese oder eine allergische Reaktion. Maligne Entartungen wurden nicht beschrieben. Die Läsionen sprechen auf eine systemische Steroidtherapie gut an, jedoch kommt es nach Absetzen meist zu einem Rezidiv. Therapie der Wahl ist eine komplette chirurgische Entfernung, die bei ausgedehnten Läsionen im Orbitabereich nicht immer möglich ist. Die Rezidivrate ist mit 15-40% jedoch hoch.

Literaturverzeichnis:

- Baracova D, Sach J, Kuchynka P, Redinova M, Kocur I (2002): Angiolymphoide Hyperplasie mit bilateralem Befall der Tränendrüsen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 219: 376-379
- Buggage RR, Spraul CW, Wojno TH, Grossniklaus HE (1999): Kimura Disease of the Orbit and Ocular Adnexa. *Surv Ophthalmol* 44: 79-91
- Kennedy SM, Pitts JF, Lee WR, Gibbons DC (1992): Bilateral Kimura's disease of the eyelids. *Br J Ophthalmol* 76: 755-757
- Kodama T, Kawamoto K (1998): Kimura's disease of the lacrimal gland. *Acta Ophthalmol Scand* 76: 374-377
- Moroz I, Rosen N, Rosner M (1998): Bilateral Kimura's disease with devastating visual outcome. *Eye* 12: 102-103

XXX. Jahrestagung der (DOP) in Freiburg i. Br. vom 24.-25. September 2002

Universitätsaugenklinik Dresden



Eingetrübte Intraokularlinse

Gregor Wollensak

Ophthalmologische Anamnese: Patient, P.W., 87 J. alt, bds. fortgeschrittenes PEX-Glaukom, am linken Auge wurde 1998 eine ECCE mit Implantation einer Hydroxyethylmethacrylat(HEMA)-Faltlinse (SC60B-OUV, Fa. MDR) durchgeführt. Februar 2001 wurde die HKL wegen zentraler Eintrübung und Dezentrierung mittels kornealem Tunnel explantiert, der Nachstar entfernt und eine VKL implantiert. Der korrigierte Visus war präop. und postop. 1/15.

Makroskopischer Befund: Die explantierte faltbaren Intraokularlinse (SC60B-OUV, Fa. MDR, Clearwater, Fla, USA) zeigte zentral eine weißlich-milchige Trübung unter Aussparung des Randes der Optik und der Haptik (siehe verteiltes Dia).

Mikroskopischer Befund : Die IOL wurde in Formalin gelegt, Paraffin eingebettet, geschnitten und mit der Silbermethode von v. Kossa zum Nachweis von Kalzium gefärbt. Es fanden sich knapp unterhalb der Oberfläche granuläre und schollige Kalziumablagerungen (siehe Präparat).

Diskussion: Schon im 18. Jhdt. versuchte Casaamata in Dresden, Glaslinsen einzusetzen. 1949 gelang es Ridley, die erste PMMA-Hinterkammerlinse zu implantieren. Daher ist es eigentlich erstaunlich, daß jetzt bei diesem modernen Linsentyp noch Materialprobleme aufgetreten sind. Die Eintrübung des Linsentypes SC60B-OUV der Fa. MDR wurde erstmals 1999 beschrieben (1) und inzwischen bei mehreren Hundert Linsen beobachtet (insgesamt ca. 3% aller Linsen). Die Trübungen traten typischerweise ca. 1-2 Jahre nach Implantation auf (2). Mögliche Symptome waren Doppelbilder und Schleiersehen. Die Linse wurde seit 1997 hergestellt, nur außerhalb der USA vertrieben (3) und 2001, nachdem es auch Aufregung in der Laienpresse gegeben hatte, vom Markt genommen. Als Ursache der

Trübung wurden zunächst ein Alterungsprozeß des beigemischten UV-Blockers angenommen (3). Lichtmikroskopische und rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen zeigten dann jedoch, daß die granulären „subkortikalen“ Trübungen Kalziumablagerungen sind, was auch durch Untersuchungen mit dem Röntgenspektroskop bestätigt wurde (2,4). Ähnliche Ablagerungen findet man z. B. auch bei bandförmiger Keratopathie oder bei weichen Kontaktlinsen (5). Mehr oberflächliche Kalziumablagerungen wurden bei der faltbaren Hydrogellinse Hydroview von Bausch und Lomb (6) und bei der faltbaren HEMA-IOL von Alcon (7) gefunden. Andere beschriebene IOL-Trübungen sind Hohlräume („snowflakes“) durch Stickstoffreisetzung bei der PMMA-Linse BUV 2020 von Ioptex und „glistenings“ durch Vakuolenbildung mit Wassereinstrom bei der faltbaren AcrySof-Linse von Alcon (2).

Literatur:

1. BYP Chang, KG Davey, M Gupta, C Hutchinson (1999) Late clouding of an acrylic intraocular lens following routine phacoemulsification. Eye 13: 807-808.
2. JM Schmidbauer, L Werner, DJ Apple, SK Pandey, AM Izak, RH Trivedi, TA Macky, GU Auffarth, Qun Peng, SN Arthur, M Escobar-Gomez, L Ma, LG Vargas (2001) Postoperative Trübung von Hinterkammerlinsen—eine Übersicht. Klin Mbl Augenheilkd 218: 586-594.
3. A Frohn, HB Dick, AJ Augustin, F Grus (2000) Eintrübungen bei Acryl-Linsen MDR SC60B-OUV. 14. Kongreß der Deutschsprachigen Gesellschaft für Intraokularlinsen-Implantation und refraktive Chirurgie. S. 161-168, Biermann-Verlag, eds. Wenzel, Kohnen, Blumer
4. L Werner, DJ Apple, M Kaskaloglu, SK Pandey. (2001) Dense opacification of the optical component of a hydrophilic acrylic lens. J Cataract Refract Surg 27: 1485-1492.
5. M Ruben, RC Tripathi, AF Winder (1975) Calcium deposition as a cause of spoilation of hydrophilic soft contact lenses. Br J Ophthalmol 59: 141-148.
6. AKF Yu, KYW Kwan, DHY Chan (2001) Clinical features of 46 eyes with calcified hydrogel intraocular lenses. J Cataract Refract Surg 27:1596-1606.
7. Bucher PJM, Büchi ER, Daicker BC (1995) Dystrophic calcification of an implanted hydroxyethylmethacrylate intraocular lens. Arch Ophthalmol 113: 1431-1435.

XXX. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP) Freiburg, 24./25.09.2002

Dr. Jens Martin Rohrbach

Universitäts-Augenklinik
Schleichstr. 12
D-72076 Tübingen

Eintrübung einer hydrophilen Intraokularlinse

Vorgeschichte: Im Mai 2001 wurde bei der damals 74-jährigen Patientin am rechten Auge eine Phakoemulsifikation in lokaler Anästhesie durchgeführt. Wegen sehr enger Pupille und massiver Vis a tergo mußte die Operation abgebrochen und am folgenden Tag in ITN zu Ende geführt werden. Es wurde eine hydrophile IOL* mit +26,5D implantiert. Postoperativ entwickelte sich eine Fibrinreaktion mit hinterer Synechierung, so daß 10 Tage später eine Injektion von 0,05 ml (50µg) Actilyse® in die Vorderkammer vorgenommen wurde. Der weitere Verlauf war zunächst komplikationsfrei.

Neun Monate später wurde die Patientin erneut vorgestellt, da der Visus abgefallen und die Kunstlinse getrübt war. Diese wurde deshalb nach intraokularer Halbierung samt Kapselsack extrahiert. Nach Pars plana-Vitrektomie erfolgte die Implantation einer sklerafixierten PMMA-IOL.

Seit 30 Jahren ist ein Diabetes mellitus bekannt, der seit 12 Jahren insulinpflichtig ist und zu einer generalisierten Mikroangiopathie und Polyneuropathie geführt hat. Beide Augen wurden 1998/99 bei proliferativer diabetischer Retinopathie mittels Panlaserkoagulation behandelt. Das hier beschriebene rechte Auge litt zudem unter einem Offenwinkelglaukom. Nach einer Zyklphotokoagulation ist der intraokulare Druck reguliert. Die Funktion am linken Partnerauge ist nach Kataraktextraktion mit Implantation einer PMMA-Linse, Zyklorkryo- und Zyklphotokoagulation bei neovaskulärem Glaukom, wiederholter Glaskörperblutung und traktiver Ablatio auf Lichtscheinwahrnehmung reduziert.

* Bei der implantierten hydrophilen Kunstlinse handelt es sich um ein ca. 3 Jahre auf dem Markt befindliches Produkt eines namhaften Herstellers. Dieser versichert, daß eine Trübung des hier behandelten Linsentyps bisher nicht bekannt geworden ist, mithin im Augenblick von einem Einzelfall auszugehen ist. Die 2. Hälfte der IOL wird derzeit noch vom Hersteller untersucht. Wir respektieren dessen Wunsch, daß bis zum Abschluß dieser Untersuchungen auf eine Nennung von Hersteller und Linsentyp verzichtet wird.

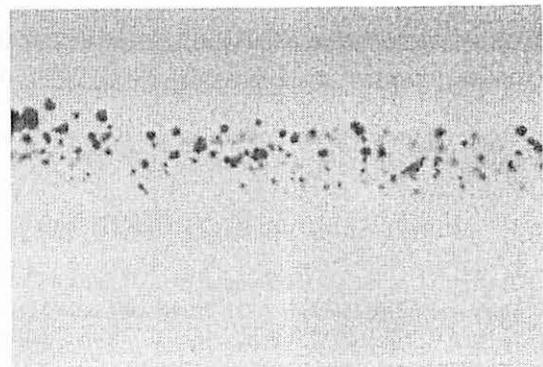
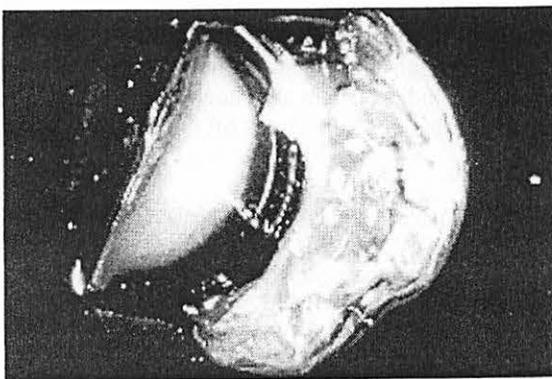


Abb.1 (links): Explantierte hydrophile IOL mit Kapselsackanteilen (rechter Bildrand) nach Halbierung. Weißliche, scheibenförmige Trübung des Linsenkörpers bei erhaltener Transparenz in der Peripherie.

Abb.2 (rechts): Granuläre Kalkeinlagerungen unterhalb der Linsenoberfläche (oberer Bildrand) (von Kossa-Färbung).

Morphologischer Befund: Die an das ophthalmopathologische Labor gesandte, halbierte Kunstlinse wies noch Reste des Kapselsackes auf. Die Optik zeigte zentral eine weißliche, scheibenförmige Trübung, während die Transparenz in der (dünnen) Peripherie erhalten war (Abb.1). Die Hälfte der Linse wurde in üblicher Weise in Paraffin eingebettet, geschnitten und gefärbt. HE und PAS führten zu keiner Anfärbung. In der von Kossa-Färbung stellten sich allerdings schwarze, granuläre Ablagerungen dicht unterhalb der Linsenoberfläche dar (Abb.2). Weiterführende, aufwendige Untersuchungen wie REM, TEM oder Spektroskopie wurden unsererseits nicht durchgeführt.

Ophthalmopathologische Diagnose: Eintrübung einer hydrophilen Acryl-Intraokularlinse durch Kalzium-Einlagerungen unterhalb der Oberfläche (Erstbeobachtung bei diesem Linsentyp).

Diskussion: Berichte über die Trübung von Kunstlinsen - eine sehr schöne Übersicht findet sich bei Schmidbauer et al. (4) - mehrten sich und umfassen bisher

* hydrophobe Acryllinsen. Es finden sich in der Regel nicht Visus-relevante, aber evtl. das Kontrastsehen beeinträchtigende „Glistenings“, die wasserhaltigen Vakuolen innerhalb der Kunstlinse entsprechen und wahrscheinlich durch Temperatur-Schwankungen zustandekommen (3,6).

* hydrophile Acryllinsen (1,6).

* Hydrogellinsen. Die Trübungen beruhen auf Kalzium- und Phosphatablagerungen, die auf (4) oder unter (2) der Linsenoberfläche gefunden wurden.

* starre PMMA-Linsen. Hier entwickeln sich die als „snowflakes“ (Schneeflocken) bezeichneten Trübungen, die rundlich sind und eine Art „Pseudokapsel“ besitzen, bevorzugt zentral und unterhalb der (vorderen) Oberfläche. Als Ursache werden Probleme im Herstellungsprozeß einzelner Linsentypen angenommen (5).

Das zeitliche Intervall zwischen Implantation und Trübung der IOL ist sehr variabel und liegt zwischen weniger als 2 Monaten und vielen Jahren, wobei PMMA-Linsen sehr viel später (und damit seltener) eintrüben als weiche Intraokularlinsen (1,2,4,5,6). „Glistenings“ wurden schon wenige Tage nach der Implantation beobachtet (4). Der Befund an der von uns explantierten Linse mit scheibenförmiger Trübung der zentralen Optik, freier Optikperipherie, freien Haptiken und sich in der von Kossa-Färbung darstellenden, sub-superfiziellen, granulären Kalziumablagerungen entspricht den Erfahrungen anderer Autoren mit einer anderen hydrophilen Acryl-IOL (MDR, SC60B-OUV) (1,4,6).

Als Ursachen des Transparenzverlustes hydrophiler Acrylatlinsen wurde außer dem Einstrom von Kalzium (und Phosphat) auch eine vorzeitige Alterung des UV-Absorbers postuliert (1,4,6), wofür die Aussparung der Peripherie (UV-protective Wirkung der Iris) sprechen könnte. Letztendlich können wahrscheinlich verschiedene Substanzen insbesondere in hydrophile Kunstlinsen hineindiffundieren und sich unter bestimmten Umständen unter Minderung der Transparenz ablagern. Kalzium scheint dabei von besonderer Bedeutung zu sein. Möglicherweise, wenn nicht gar wahrscheinlich spielen für die Diffusionsvorgänge Veränderungen des Kammerwassermilieus durch intraokulare Entzündungen (4) oder Allgemeinerkrankungen wie z.B. Diabetes mellitus eine Rolle (2). Ob die Injektion von Actilyse® in die Vorderkammer bei unserer Patientin ein ursächlicher Faktor war bleibt spekulativ.

Es steht zu befürchten, daß prinzipiell jede IOL ihre Transparenz verlieren kann und wir in unseren ophthalmopathologischen Labors immer öfter mit diesem Problem konfrontiert sein werden. Wünschenswert wären daher Untersuchungstechniken, die einfach und praktikabel sind, trotzdem aber noch eine Ursachenforschung erlauben. Ist ein IOL-Austausch erforderlich, kann der Kapselsack oft erhalten werden (2).

Literatur:

- 1) Frohn A, Dick HB, Augustin AJ, Grus FH. Late opacification of the foldable hydrophilic acrylic lens SC60B-OUV. *Ophthalmology* 2001; 108: 1999-2004
- 2) Groh MJM, Schlötzer-Schrehardt U, Rummelt C, v Below H, Kühle M. Postoperative Kunstlinsen-Eintrübungen bei 12 Hydrogel-Intraokularlinsen (Hydroview®). *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2001; 218: 645-648
- 3) Kato K, Nishida M, Yamane H et al. Glistening formation in an AcrySof lens initiated by spinodal decomposition of the polymer network by temperature change. *J Cataract Refract Surg* 2001; 27: 1493-1498
- 4) Schmidbauer JM, Werner L, Apple DJ et al. Postoperative Trübung von Hinterkammerlinsen – eine Übersicht. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2001; 218: 586-594
- 5) Schmidbauer JM, Apple DJ, Peng Q, Arthur SN, Vargas LG. Trübung einer PMMA-Intraokularlinse. *Ophthalmologie* 2002; 99: 306-307
- 6) Werner L, Apple DJ, Kaskaloglu M, Pandey SK. Dense opacification of the optical component of a hydrophilic acrylic intraocular lens. A clinicopathological analysis of 9 explanted lenses. *J Cataract Refract Surg* 2001; 27: 1485-1492

Klinik und Poliklinik für Ophthalmologie im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Leitung: Prof. Dr. G. Richard

“Augenbefunde bei Pierre-Robin-Sequenz”

Roswitha-S. Gordes

Nr. 15.

Familienanamnese: gesunde Eltern

Klinische und ophthalmologische Anamnese:

Geburt 24.2.00 bei Oligohydramnion mit multiplem Fehlbildungssyndrom
Pierre-Robin Sequenz
Balancierte Chromosomen-Dislokation 4/13
Hydronephrose beidseits bei Stenose am pyelouretralen Übergang mit funktionsloser Niere rechts
Kompensierte Niereninsuffizienz, Anlage einer Nierenbeckenfistel 2/00
Renaler Hypertonus
Ohrmuscheldysplasie
Hexadaktylie links, Z. n. Fingerresektion 12/00
Mikrognathie, Laryngomalazie
Postpartale Adaptationsstörung
Reifungsverzögerung der Hüften bds.
Buphthalmus rechts, Petersanomalie links

1. Narkoseuntersuchung 29.2.00: R: Buphthalmus,
L: Peter'sche Anomalie mit V.a. systemische Beteiligung, keine Therapieoption
2. Narkoseuntersuchung 10.5.01: R: Buphthalmus mit schwerster Missbildung, Megalocornea, kaum Sklera
Glaskörper frei, Netzhaut zirkulär anliegend.
L: Linse am Hornhautendothel festgewachsen, Iris zirkulär mit vorderer
Synechie, im Bereich der *Synechie* zentrale Gefäße, Irilstroma destruiert,
unten und temporal Netzhaut schemenhaft einsehbar, hier anliegend, zentral
keine weiteren Details

Tensio: L 5 mm HG

B-Echographie: R: Großer Bulbus, keine Sklera mit Echo darstellbar. Die Augenmuskeln liegen direkt
auf der Aderhaut an, keine Anhalt für Amotio retinae
L: Mikrophthalmus, leichte Glaskörpertrübungen, echographisch kein Anhalt für Amotio
retinae

Bulbuslänge: R: 29,5 – 30,0 mm
L: 19.0 mm

11.1.02 Blutung in das rechte Auge hinein

13.1.02 E nukleation des rechten Auges, dabei 3. Narkoseuntersuchung

R: Vorderabschnitte rechts: spontan perforierte Hornhaut in der unteren Circumferenz, bei 6 h
mit Gewebeprolaps. Vorderkammer komplett mit Sanguis tamponiert, keine Beurteilung der
dahinterliegenden Strukturen. Angrenzende Sklera bis in den Fornix conjunctivae blau gefärbt.
Aspekt eines massiven Buphthalmus.

L: Mikroophthalmus, Hornhaut mit zirkulär und betont medialer Trübung, dort vor allem
Verbindung zur Augenlinse, Iris zirkulär mit anteriorer Synechie, Pupillarsaumdefekte,
Irisstromadestruktion Linse mit vorderem Polstar Schemenhaft Fundusrot, keine weiteren
Details.

Echographie: Achsenlänge L: 20,25mm (B-Bild)

Narkose-ERG: gut reproduzierbare Potentiale

Makroskopischer Befund:

30 mm Bulbuslänge, großes etwas deformiertes Auge, blaue durchscheinende Sklera, Megalocornea, Hornhaut unregelmäßig, wie Hämatocornea imponierend, zentrale Hornhautperforation

Mikroskopischer Befund: Mehrreihiges Epithel mit unregelmäßigen Schichten. Über weite Strecken fehlende Bowmansche Membran, ausgedehnte Gefäßeinsprossung subepithelial und tiefer. Stroma mit irregulären Kollagenfasern, streckenweise verdickt, insgesamt dickenunregelmäßig. Descemetmembran, wo vorhanden, abgelöst. Endothel nicht sicher nachweisbar. Vorderkammer praktisch aufgehoben. Kammerwinkel über weite Strecken nicht nachweisbar. Iris nur in einigen Anteilen nachweisbar, hier grobfaserig aufgelockertes Stroma mit nahezu fehlendem Pigmentepithel. Ziliarkörper rarifiziert, nahezu keine Zottenbildung. Sklera im anterioren Bereich verdünnt, mit Gefäßvermehrung. Einige grobschollige knotchenartige Konglomerate, Sehnerv bindegewebig eingebettet mit rarifiziertem axonalen Gewebe. Netzhaut total abgelöst, und nach vorn in die Vorderkammer verlegt, z. T. mit cornealem Kontakt. Streckenweise zerstörte oder deutlich destruierte Körnerschichten und plexiforme Schichten. Photorezeptorschicht rudimentär bis nicht nachweisbar. Aderhaut sehr gefäßreich. Hinterer Bulbus mit ausgedehnten Einblutungen in das Lumen, z. T. bereits organisiert mit bindegewebigen, z.T. Pigmentepithelzellen enthaltenden Septen.

Kommentar: Die Erstbeschreibung des Pierre-Robin-Syndroms erfolgte 1923 durch den Zahnarzt Pierre Robin, 1867-1950, in Paris. Er wies auf das kombinierte Vorkommen von Mikrogenie, Glossoptose und Gaumenspalte hin. Inzwischen unterscheidet man diagnostisch sechs weitere Symptomengruppen:

- Diagnostische Kriterien :
1. Mikrogenie, Glossoptose, Gaumenspalte als Folge früher mandibulärer Hypoplasie
 2. Einengung der Atemwege, Stridor, hypoxische Attacken
 3. Herzfehler (offener Ductus Botalle, offenes Foramen ovale, ASD, VSD, Cor triiloculare, Coarctatio aortae, Dextrokardie
 4. angeborene Extremitätenamputationen (oroakrales Syndrom), Hüftluxationen, beidseitige Klumpfüße, Syndaktolien, Sternalanomalien
 5. Strabismus, Glaukome, Mikrophthalmie
 6. in einzelfällen Hydrocephalus, Mikrozephalie, kortikale Atrophien, schwere Hirnfehlbildungen komplexer Natur
 7. über 20% sind geistig schwer behindert

(aus Leiber: Die klinischen Syndrome, 7. Auflage, Urban und Schwarzenberg Verlag)

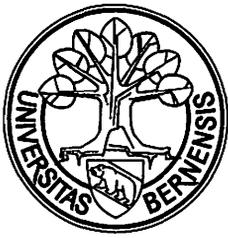
Ophthalmologischerseits sind zusätzlich Lidkolobome (mediales und temporales Oberlid) sowie im Rahmen der kongenitalen Glaukome das Auftreten eines Buphthalmus bekannt. Kongenitale Kataraktformen, eine hohe Myopie (Pseudoexophthalmus) und Motilitätsstörungen wurden ebenso beschrieben. Es gibt einen kasuistischen Bericht über eine Makulopathie.

Es werden sowohl rezessive als auch dominante Erbgänge beschrieben. Ätiologisch liegt eine Heterogenie vor. Der primäre Defekt ist wahrscheinlich eine ausgeprägte Hypoplasie der Mandibula bzw. eine Mißbildung des 1. und 2. Kiemenbogens. Bei Patienten mit einem Stickler-Syndrom, das ja ophthalmologischerseits durch eine Myopie, Netzhautablösungen und Glaskörperdegenerationen charakterisiert wird, ist mehrfach zusätzlich eine Pierre-Robin-Sequenz beschrieben worden, so dass differentialdiagnostisch hier eine Abgrenzung erforderlich ist bzw. eine Überlappung möglich ist.

Es kommt zu Respirations- und Ernährungsstörungen bei schwerer Mikrognathie, Glossoptosis und Gaumenspalten. Die letztere Trias bereitet insbesondere auch den Anästhesisten bei der Intubation erhebliche Schwierigkeiten und ist Gegenstand zahlreicher diesbezüglicher Publikationen.

Literatur:

- Francomano C.A., Liberfarb R. M., Hirose T., Maumenee I.H., Streeten, E.A., Pyeritz R.E.: The Stickler syndrome: evidence for close linkage to the structural gene for type II collagen. *Genomics* 1987 Dec; 1(4): 293-6
- Fryns J.P., Timmermans J., Hoedemaekers J., Emmery L., Van den Berghe H.: Pierre-Robin anomalad, moderate mental retardation and distal 4 q deletion. *Ann-Genet.* 1981; 24(3): 187-8
- Kanai A., Kaufmann H.E.: Electron microscopic studies of primary band-shaped keratopathy and gelatinous, drop-like corneal dystrophy in two brothers. *Ann Ophthalmol.* 1982 Jun, 14:6, 535-9
- Leiber (Hrsg.): Die klinischen Syndrome, Urban und Schwarzenberg, 7. Auflage
- Naumann G.O.H.: Pathologie des Auges
- Robin, Pierre: Glossoptosis due to atresia and hypotrophy of the mandible. *Am J Dis Child*, 1934, 48: 541
- Strehle E.M., Ahmed O.A., Hameed M., Russell A.: The 4q-Syndrome. *Genet-Couns.* 2001; 12(4): 327-39 u.v.m.



MINSELSPITAL
HOPITAL DE L'ILE

Universitätsspital Bern
Hôpital universitaire de Berne

Augenklinik

Direktor: Prof. Dr. med. F. Kömer

Histologisches Labor

Leiter: Dr.med. G.-M. Sarra, Oberarzt

Telefon 0041 31 632 04 56

Fax 0041 31 382 47 79

email sarragianmarco@operamail.com

XXX. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen Freiburg im Br., 24. und 25. September 2002

Myxoides Fibrom Unterlid rechts bei Carney Komplex (Anlage 4 Diapositive)

Klinik

58-jähriger männlicher Patient stellt sich vor mit störendem Unterlidtumor rechts. Status nach Lidmyxom-Exzision 1983 bzw. 1993 Ober- und Unterlid bds. Anamnestisch autosomal dominanter Carney Komplex mit Epheliden, Endokrinopathie, rezidivierende Myxome mukokutan

Persönliche Anamnese

1955: Abklärung wegen Adipositas per magna

1961: M. Cushing mit Osteoporose und Wirbelfrakturen

1962: Hypophysenbestrahlung, Adrenalektomie links

1964: Adrenalektomie rechts

1968: Auftreten multipler va kutaner Fibrome: Dx M. Recklinghausen

1992: Revision der Dx: Carney Komplex

1998: Eisenmangelanämie → endoskopische Entfernung von 4 Magenpolypen (Myxome?)

1992; 2000: Herzecho ohne Hinweise für Vorhofsmyxome

Familienanamnese

Eltern nicht betroffen (Angaben des Patienten)

3 Geschwister

- ein Bruder im Alter von 4 Jahren an Vorhofsmyxom gestorben
- eine Schwester in Kindheit adrenaletomiert, Hemisyndrom wegen CVI (Tumorembolien?), verstorben mit 36; autoptisch lag ein Vorhofsmyxom vor
- eine weitere Schwester, geistig behindert, kein Vorhofsmyxom, keine Fibrome

Makroskopische Untersuchung

Polypoides Haut- oder Schleimhautexzizat von 0,5cm Durchmesser, Schnittfläche glasig

Histopathologische Untersuchung

Mikroskopisch kommt ein polypoides Hautexzizat zur Darstellung mit regelrechtem epidermalem Überzug. Das subkutane Gewebe zeigt eine myxomatöse Auftreibung assoziiert mit sternförmigen Fibroblasten, reichlich Kapillaren, vereinzelt mononukleären Entzündungszellen, Kollagen- und Retikulinfasern. Keine Hinweise für spezifisch entzündliche bzw. neoplastische Veränderungen.

Diagnose

Kutanes myxoides Fibrom, knapp im Gesunden entfernt. Keine AP für Malignität

Diskussion

Der Carney-Symptomenkomplex stellt ein seltenes, autosomal-dominant vererbtes Syndrom mit variabler Penetranz dar und wird der Gruppe der multiplen endokrinen Neoplasien zugerechnet (MEN). Es ist charakterisiert durch das Auftreten von multiplen Neoplasien, typischerweise Lentiginos an Haut- und Schleimhäuten (Gesicht, Stamm, Lippen und Sklera), kardiale bzw. mukokutane Myxome sowie endokrine Tumoren. Das Syndrom ist vor allem in kardiologischen Kreisen bekannt, da ca 7% aller kardialen Myxome diesem Syndrom zugeordnet werden können. Erstmals 1985 von J.A. Carney beschrieben, wurden bisher über 50 weitere Fälle bei mehr als 30 betroffenen Familien publiziert.

Der primär betroffene Zelltyp der Myxome ist nicht bekannt. Histologisch bestehen sie aus sternförmigen bis globulären Myxomzellen, Endothelzellen, Makrophagen, reifen oder unreifen, glatten Muskelzellen, eingebettet in eine reichlich saure Mukopolysaccharide enthaltende Grundsubstanz. Alle enthaltenden Zelltypen entsprechen vermutlich unterschiedlich differenzierten primitiven Mesenchymzellen. Die Patienten können ein breites Spektrum von endokriner Überaktivität aufweisen, eingeschlossen Cushing Syndrom infolge primär pigmentierter adrenokortikaler Hyperplasie, aber auch Schilddrüsen und Hypophysen Dysfunktionen. Daneben treten gelegentlich systemische Symptome wie Fieber, Arthralgie, erhöhte BSR sowie lupusartige Ausschläge auf, welche durch Interleukin 6 produzierende Myxomazellen verursacht werden können.

Erste genetische Kopplungsstudien lokalisierten den Gendefekt auf Chromosom 2p. Neuere Untersuchungen an vier nicht verwandten Sippschaften zeigten eine Mutatio im PRKAR1A Gen auf Chromosom 17q2, welches für eine regulatorische Untereinheit (R1a) der Protein-Kinase A kodiert. Wahrscheinlich handelt es sich um ein Tumorsuppressor Gen, welches in Folge einer Haploinsuffizienz zur Induktion dieser endokriner Tumoren führt. MEN Typ I (Zollinger-Ellison-Syndrom eingeschlossen), ist charakterisiert durch Tumoren der Hypophyse, Pankreas und der Nebenschilddrüsen, wird durch eine Mutation im Menin-Gen (Tumorsuppressor-Gen) auf 11q13 verursacht. Diese Tumoren sezernieren vorwiegend PTH oder Gastrin. Dem MEN Typ II (medulläres Schilddrüsen-Ca, Nebenschilddrüse, Nebennierenmark) liegt ein Defekt im RET Onkogen zu Grunde (10q11.2), und es wurde früher als Sipple Syndrom bezeichnet. Diese Tumoren sezernieren vorwiegend Calcitonin oder Katecholamine.

Obwohl Myxome gewöhnlich benigne sind, werden sie mit einer erheblichen kardialen Morbidität infolge Tumorembolisation oder Herzversagen durch intrakardiale Klappenobstruktion assoziiert.

Der erste Schritt im Management dieser Patienten liegt in der Erhebung der Familien-Anamnese zum Festlegen, ob es sich um eine vererbte Erkrankung oder um eine sporadischen Mutation handelt. Dann müssen diese Patienten spezialärztlichen Untersuchungen (Kardiologie, Endokrinologie) und einer genetischen Beratung zugeführt werden.

Literatur

- Basson CT, MacRae CA, Korf B: Genetic heterogeneity of familial atrial myxoma syndromes (Carney complex). *Am J Cardiol* 1997 Apr 1; 79(7): 994-5
- Carney JA, Gordon H, Carpenter PC: The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine (Baltimore)* 1985 Jul; 64(4): 270-83
- Casey M, Mah C, Merliss AD: Identification of a novel genetic locus for familial cardiac myxomas and Carney complex. *Circulation* 1998 Dec 8; 98(23): 2560-6
- Casey M, Vaughan CJ, He J: Mutations in the protein kinase A R1alpha regulatory subunit cause familial cardiac myxomas and Carney complex. *J Clin Invest* 2000 Sep; 106(5): R31-8
- Goldstein MM, Casey M, Carney JA: Molecular genetic diagnosis of the familial myxoma syndrome (Carney complex). *Am J Med Genet* 1999 Sep 3; 86(1): 62-5
- Kanda T, Umeyama S, Sasaki A: Interleukin-6 and cardiac myxoma. *Am J Cardiol* 1994 Nov 1; 74(9): 965-7
- Reynen K: Cardiac myxomas. *N Engl J Med* 1995 Dec 14; 333(24): 1610-7
- Stratakis CA, Carney JA, Lin JP: Carney complex, a familial multiple neoplasia and lentiginosis syndrome. Analysis of 11 kindreds and linkage to the short arm of chromosome 2. *J Clin Invest* 1996 Feb 1; 97(3): 699-705
- Stratakis CA: Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-alpha regulatory subunit (PRKAR1A) in patients with the "complex of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity, and schwannomas" (Carney complex). *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Jun;968:3-21. Review.

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

XXX. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmo-Pathologen

(Freiburg im Breisgau, 24.-25.9.2002)

Ph. de Gottrau, J.-F. Egger, B. Borisch

Patientin P.V. geb. 1931
Ophthalmopath. Nr. H02003947
1 Schnitt, 1 Dia

Lymphom der Bindehaut

Vorgeschichte

Seit einigen Monaten beklagte sich eine 70-jährige gesunde Patientin über einseitiger Rötung der oberen bulbären Bindehaut. Sie wurde erstens durch ihren Augenarzt konservativ behandelt, aber ohne Erfolg. Die Rötung blieb lokal und die Dicke der Bindehaut wurde grösser. Sonst war der ophthalmologische Status unauffällig. Ein Eingriff wurde geplant, um zu wissen was unter der Bindehaut lag. Während der Operation konnte eine Masse entdeckt und entfernt werden. Die Schnitte wurden mit Immunohistochemie und Molekularbiologie bearbeitet.

Makroskopischer Befund

Graues hell-bräunliches Gewebstück mit Dimensionen von 8x6x2 mm

Histopathologische Befunde

Das Gewebstück zeigt kein oberflächliches Epithel und besteht aus zahlreichen Zellen, die sehr homogen aussehen und keine Architektur zeigen. Dieses lymphoide Infiltrat besteht einerseits aus kleinen reifen runden lymphoiden Zellen mit wenig Zytoplasma und andererseits aus grösseren runden lymphoiden Zellen mit plasmocytären Veränderungen. Dank immunohistochemischen Untersuchungen wurden klonale B Zellen mit zytoplasmischem Ig L Ausdruck entdeckt. PCR mit high resolution electrophorese konnte diese Monoklonalität nicht nachweisen aber, obwohl die Sensibilität des Testes sehr hoch ist, liegt die Spezifität nur bei 60%.

Diagnose

Immunozytom (Kiel)
Lymphoplasmozytisches Lymphom (OMS)
Low Grade B Cell Bindehautlymphom

Nachgeschichte

Nach der Diagnose wurde die Patientin mit 30 Gy in 15 Sitzungen bestrahlt. Bis jetzt ist die Bindehaut rezidivfrei.

Diskussion

Einzig im Bereich des Auges sind lymphoide Infiltrate nicht selten (Bindehaut, Lid, Tränendrüsen, Orbita). Viele verschiedene Diagnosen sind möglich, sie gehen von gutartigen lymphoiden reaktiven Infiltraten bis zu Lymphomen. Aber oft ist es schwer nur an Hand des klinischen Bildes und der Routinehistologie zu unterscheiden welches der Infiltrate gut- oder bösartig ist. Dank der Immunohistochemie und der Molekularbiologie (PCR) ist dies einfacher geworden und die Histopathogenese dieser Krankheit kann ebenfalls besser verstanden werden.

Literatur

1. Ellis JH et al. Lymphoid tumors of the ocular adnexa. Clinical correlation with the working formulation classification and immunoperoxidase staining of paraffin sections. *Ophthalmology* 92 :1311-1318, 1985
2. Ferry et al. Ocular adnexal lymphoma : a study of 157 cases with high frequency of marginal zone B-cell lymphoma. *Mod pathol.* 8 :109A, 1995 (abstract 634)
3. Jack AS et al. The detection and clinical significance of monoclonality in lymphoproliferative disorders. *Curr Diagn pathol.* 62 :181-194, 1995
4. Knowles DM et al. Extranodal noncutaneous lymphoid hyperplasias represent a continuous spectrum of B-cell neoplasia : demonstration by molecular genetic analysis. *Blood* 73 :1635-1645, 1989
5. Knowles DM et al. The immunologic characterisation of 40 extranodal lymphoid infiltrates. Usefulness in distinguishing between benign pseudolymphoma and malignant lymphoma. *Cancer* 49 :2321-2335, 1982
6. Neri A et al. Immunoglobulin and T cell receptor B chain gene rearrangement analysis of ocular adnexal lymphoid neoplasms : clinical and biologic implications. *Blood* 70 :1519-1529, 1987
7. Ohshima K et al. Clonality of benign lymphoid hyperplasia in orbit and conjunctiva. *pathol. Res Pract* 190 :436-443, 1994
8. White VA et al. Histopathological findings and frequency of clonality detected by the polymerase chain reaction in ocular adnexal lymphoproliferative lesions. *Mod pathol.* 99 :1052-1059,

XXX. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (D.O.P.) in Freiburg: 24. und 25.09.2002

Patientin: F.-N., S. R., 04.04.1932

Histologie-Nr.: O2002.79

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

Lymphoplasmozytisches Lymphom der Bindehaut

Klinik: Eine 70jährige Patientin stellte sich mit seit 10 Tagen bestehendem Fremdkörpergefühl und Epiphora am linken Auge in unserer Poliklinik vor. Im linken unteren Fornix fand sich ein an ein abgeheiltes Chalazion erinnernder Tumor, der nach typischer Manier ab interno entfernt und anschließend histologisch aufgearbeitet wurde.

Überraschenderweise wurde ein lymphoplasmozytisches Lymphom diagnostiziert. Das Tumorstaging (inkl. MRT des Neurokraniums, Thorax- und Abdomen-CT, Ausschluß einer Makroglobulinämie/Kryoglobulinämie) ergab keinen Hinweis auf Metastasierung oder systemischen Befall. Auf eine Radiotherapie wurde verzichtet. Die Patientin befindet sich derzeit in regelmäßiger Kontrolle.

Histologischer Befund: Histologisch lagen mehrere Gewebstücke aus kollagenem Binde- und Fettgewebe sowie mit dichtem, homogenen Zellinfiltrat durchsetzte Bindehaut der Lidregion vor (5x2x1 mm). Das Zellinfiltrat bestand aus kleinen, lymphoiden Zellen und war mit plasmazytoiden Zellen und Plasmazellen, gelegentlich auch Mastzellen, durchsetzt. Einige Zellkerne enthielten PAS-positive Einschlüsse (Dutcher-Körperchen). An der Oberfläche war das Lymphozyteninfiltrat von Resten des Konjunktivalepithels überzogen, wobei die Tumorzellen die epitheliale Basalmembran zwar erreichten, das Epithel jedoch nicht infiltrierten.

Das Präparat wurde immunhistochemisch aufgearbeitet. Die Tumorzellen waren überwiegend CD20-positiv und CD23-negativ. Vereinzelt fanden sich im Infiltrat auch CD3- und CD5-positiv T-Zellen. Die Immunreaktion mit dem Antikörper bcl-2 war stark positiv, der Proliferationsmarker MIB-1 lag unter 5%. Cyclin D1 war negativ. Die plasmazellulär differenzierten Tumorzellen exprimierten vorwiegend Kappa -Leichtketten. Weiterhin fand sich monoklonal eine IgM-Schwerkettenrestriktion bei intakten internen Kontrollen (Index IgM > IgA und IgG lag über 10:1).

Histologische Diagnose: Bindehautinfiltration durch B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom, morphologisch und immunphänotypisch lymphoplasmozytisches Lymphom (WHO-Klassifikation; nach Kieler Klassifikation: Immunozytom).

Kommentar: Lymphatische Neoplasien der Bindehaut stellen ein seltenes Krankheitsbild dar. Es wird geschätzt, dass nur etwa 8% aller extranodalen Lymphome das Auge betreffen. Bei den lymphoiden Bindehauttumoren stellen die niedrig-maligen B-Zell-Lymphome den größten Anteil.

Beim dem hier vorliegenden lymphoplasmozytischen Lymphom finden sich vermehrt kleine B-Zellen, plasmazytoide B-Zellen und gelegentlich auch Plasmazellen. Die Zellkerne, aber auch das Zytoplasma, weisen nicht selten PAS-positive Kerneinschlüsse (Dutcher-Körperchen) auf. Immunphänotypisch sind die nicht plasmazellulär differenzierten Zellen CD20-positiv. Die plasmazellulär differenzierten Tumorzellen exprimieren monotypisches intrazytoplasmatisches Immunglobulin. Anders als bei der chronischen lymphatischen Leukämie vom B-Zell-Typ mit plasmazellulärer Differenzierung sind die Tumorzellen CD5- und CD23-negativ. Die Differentialdiagnose zum extranodalen Marginalzonen-B-Zell-Lymphom vom MALT-Typ ist, bedingt durch die Größe der Biopsie, schwierig. Die eindeutige lymphoplasmozelluläre Differenzierung, das Fehlen von lymphoepithelialen Läsionen und reaktiven Follikeln sowie die klonale IgM-Produktion sprechen in diesem Fall jedoch eher für ein lymphoplasmozytisches Lymphom.

Dieser Fall zeigt, daß bei einem atypischen Chalazion differentialdiagnostisch auch maligne Tumoren wie Lymphome, Talgdrüsenkarzinome, Merkel-Zell-Karzinome und Metastasen in Betracht gezogen werden müssen und unterstreicht zugleich die Forderung, jedes entfernte Gewebstück zu dokumentieren und histologisch aufzuarbeiten.

Literatur

- Freeman, C., Berg, J.W., Cutler, S.J.: Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972; 29: 252-260
- Stein, H.: Die neue WHO Klassifikation der malignen Lymphome. *Pathologe* 2000; 21: 101-105
- Harris, N.L., Jaffe, E.S., Stein, H. et al.: A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994: 1848-1854
- Coupland, S.E., Dallenbach, F.E., Stein, H.: Kleinzellige B-Zell-Lymphome: Differentialdiagnostische Leitlinien. *Pathologe* 2000; 21: 147-161
- Meyer, P., Gudat, F.: Das Non-Hodgkin-Lymphom der Conjunctiva (MALT-Lymphom) – Klinische und pathologische Merkmale. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1998; 212: 407-409
- Dallenbach, F.E., Coupland, S.E., Stein, H.: Marginalzonenlymphome: extranodale vom MALT-Typ, nodale und splenische. *Pathologe* 2000; 21: 162-177

30. Jahrestagung der Deutschsprachige Ophthalmopathologen, Freiburg, September 2002

Patient: T.K., geb. 17.10.1958
Histologie-Nr.: 365-02
DOP-Nummer: 20

Dr. Nicolas Feltgen
Universitäts-Augenklinik
Killianstr. 5, 79106 Freiburg
Tel. 0761-2704001, Fax: 0761-2704057

Ungewöhnlicher Karunkeltumor beim Atopiker

Vorgeschichte

Im Januar 2002 stellte sich der 44-jähriger Mann mit einem fleischfarbenen und schmerzlosen Knotens der Karunkel des linken Auges bei seinem Augenarzt vor. Dieser vermutete eine Talgdrüsenhyperplasie und empfahl keine weitere Therapie.

Da der Knoten wuchs, kam der Patient 4 Monate später in unsere Ambulanz. Wir fanden einen auf den Bereich der Karunkel beschränkten derben, kirschkerngroßen und papillomatösen Tumor, der mit der Unterlage verbacken war. Die Augapfelbeweglichkeit war normal. Der Patient leidet seit seiner Kindheit an einer Neurodermitis, ist sonst aber gesund. Eine vermehrte Sonnenexposition hatte nicht bestanden.

Wir vermuteten ein Plattenepithelkarzinom. Differentialdiagnostisch kam aufgrund der Schleimproduktion auch ein Mukoepidermoidkarzinom in Frage.

Der Tumor wurde entfernt und erwies sich histologisch als ein invasives und wenig differenziertes Plattenepithelkarzinom. Eine Nachresektion war nötig wodurch der Tumor komplett entfernt werden konnte. Bei dieser Nachoperation musste das Gewebe bis zur Hülle des M. rectus medialis abgetragen werden, wodurch ein Einwärtsschielen entstand. Zusätzlich wurde eine lokale Behandlung mit Mitomycin C 0,02% 4 x täglich über 3 Monate eingeleitet. Die Halslymphknoten der linken Seite waren leicht vergrößert, eine Biopsie wurde von den zu Rate gezogenen HNO-Ärzten jedoch noch nicht empfohlen.

Histologischer Befund

a) *Makroskopisch*: 17x11x8 mm messendes knotiges Bindehautpräparat.

b) *Mikroskopisch*: Das unverhornende Plattenepithel der Bindehaut weist nur im Randbereich des Präparates eine normale Schichtung mit wenig Becherzellen auf. Zum Zentrum des Präparates ähneln die Epithelzellen Stachelzellen und werden plumper. Schließlich geht das Epithel in einem zentral liegenden, nekrotischen Krater unter. Im direkten Anschluß an diesen Krater findet sich ein ausgedehnter unregelmäßig aufgebauter epithelialer Tumor, der in die Tiefe drängt und die Basalmembran auf weiten Strecken durchbrochen hat. Er wächst zum größten Teil infiltrierend, stellenweise aber auch verdrängend. Er ist zentral in Nestern, zum Rand hin aber auch in feinen Strängen angeordnet. Der polymorphkernige Tumor ist wenig differenziert und weist viele Einzelzellverhornungen, Hornperlen und einige atypische Mitosefiguren auf. Bemerkenswert sind die vielen eosinophilen Granulozyten im umgebenden Bindegewebe, aber auch in dem von einem dichten Saum von Entzündungszellen umgebenen Tumor. Dabei handelt es sich neben Granulozyten vor allem um Lymphozyten. Die Mucicarminfärbung ist negativ, ein Mukoepidermoidkarzinom konnte somit ausgeschlossen werden.

Untersuchung auf Human Papilloma Virus (HPV) mittels Polymerase Chain Reaction (PCR):
Kein Nachweis von HPV-DNA.

Diskussion

Die Karunkel stellt ein Übergangsgewebe zwischen Bindehaut und Dermis dar. Ihr Epithel ist zwar der Bindehaut vergleichbar, andererseits besitzt sie aber auch Haarfollikel, Talg- und Schweißdrüsen, und ähnelt somit der normalen Haut. Papillome stellen die häufigsten Karunkeltumoren dar, höchstens 5% davon sind maligne [1, 2]. Das Plattenepithelkarzinom ist extrem selten an der Karunkel zu finden, wie Seitz und Mitarbeiter anhand der Untersuchung von 112 epithelialen Bindehauttumoren belegen konnten. Bei 61 dieser Präparate handelte es sich um eine conjunctivale intraepitheliale Neoplasie (CIN) oder um Karzinome, wobei keiner dieser Tumoren an der Karunkel vorkam. Dagegen lagen 25 gutartige Papillome im Bereich der Karunkel. Allgemein gilt das Plattenepithelkarzinom der Bindehaut bei uns als selten. Der Häufigkeitsgipfel liegt bei 60 Jahren, Männer sind häufiger betroffen als Frauen [1]. Ultraviolettes Licht (UV-B) gilt als Hauptrisikofaktor. Die Prädilektionsstelle dieses typischerweise exophytisch wachsenden Tumors ist der Limbus [3-8].

Im vorliegenden Fall sind sowohl das Alter des Patienten als auch die Tumorlokalisation ungewöhnlich. In einem solchen Fall sollte nach Begleiterkrankungen gesucht werden, welche möglicherweise das Auftreten des Bindehautkarzinoms begünstigen. Ein Zusammenhang mit einer generalisierten Abwehrschwäche (z.B. AIDS oder immunsuppressive Therapie) ist bekannt [3, 9]. Bei unserem Patienten war die HIV Serologie negativ. Auch eine lokale Virusinfektion wird als Ursache diskutiert. In den letzten Jahren konnte zunehmend HPV Typ 16 und 18 in Plattenepithelkarzinomen der Bindehaut nachgewiesen werden [10-12]. Die viralen Onkoproteine E6 und E7 verursachen eine genetische Instabilität infizierter Zellen und wirken damit karzinogen [13-16]. Die HPV-Typen 16 und 18 gelten als Risikofaktoren einer malignen epithelialen Veränderung, die Typen 6 und 11 sind häufiger mit gutartigen Tumoren assoziiert. Da diese Virustypen aber auch in unveränderter Bindehaut gefunden wurden, ist deren Rolle bei der Entstehung epithelialer Tumoren nicht geklärt. Vermutlich bewirkt erst der zusätzliche Einfluß anderer karzinogener Stoffe die Entstehung maligner Tumoren [17].

Unseres Erachtens stellt die Neurodermitis unseres Patientin einen wesentlichen Risikofaktor für die Entwicklung des Karunkeltumors dar. Die Entstehung solcher Tumoren könnte durch die geänderte Immunitätslage bei Atopikern bedingt sein. [18, 19].

Im klinischen Alltag sollte bei Atopikern mit Bindehautreizung besonders gründlich nach tumorverdächtigen Veränderungen gefahndet werden. Neben der radikalen Entfernung hat sich die lokale Behandlung mit Mitomycin C AT 0,02% oder 0,04% bewährt. Über die Dauer der Therapie gibt es unterschiedliche Angaben [20, 21]. Wir haben bei unserem Patienten die Therapie über einen längeren Zeitraum empfohlen, da der ursprüngliche Tumor eine beträchtliche Größe hatte und auch in die Tiefe gewachsen war.

Literatur

1. Seitz, B., et al., [Differential diagnosis and prognosis of 112 excised epibulbar epithelial tumors]. [German]. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, 1995. 207(4): p. 239-46.
2. Shields, C.L. and J.A. Shields, Tumors of the caruncle. [Review] [28 refs]. International Ophthalmology Clinics, 1993. 33(3): p. 31-6.
3. Lee, G. and L. Hirst, Ocular Surface Squamous Neoplasia. Survey of Ophthalmology, 1995. 39(6): p. 429-450.
4. Naumann, G., Pathologie des Auges. 2 ed. Konjunktiva. Vol. 1. 1997, Berlin: Springer-Verlag.
5. Rohrbach, J. and W. Lieb, Tumoren des Auges und seiner Adnexe. 1998: Schattauer Verlag. 74-77.
6. Spencer, W., Ophthalmic Pathology: an Atlas and Textbook. 4 ed. Conjunctiva, ed. W. Spencer. Vol. 1. 1996, Philadelphia: Saunders Company.
7. Sun, E.C., T.R. Fears, and J.J. Goedert, Epidemiology of squamous cell conjunctival cancer. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 1997. 6(2): p. 73-7.
8. Zimmerman, L., Squamous cell carcinoma and related lesions of the bulbar conjunctiva, in Ocular and adnexal tumors, B. M., Editor. 1964, The C.V. Mosby Company: Saint Louis. p. 49 - 74.
9. Waddell, K.M., et al., Carcinoma of the conjunctiva and HIV infection in Uganda and Malawi. [see comments]. Comment in: Br J Ophthalmol. 1996 Jun;80(6):496-7. British Journal of Ophthalmology, 1996. 80(6): p. 503-8.
10. Dithmar, S., F. Schutt, and H.E. Volcker, [Papillary plica/caruncle tumor. Squamous epithelial carcinoma of the conjunctiva associated with human papillomavirus type 16]. [German]. Ophthalmologie, 2002. 99(2): p. 118-9.
11. McDonnell, J., A. Mayr, and W. Martin, DNA of human papillomavirus type 16 in dysplastic and malignant lesions of the conjunctiva and cornea. New England Journal of Medicine, 1989. 320(22): p. 1442-6.
12. McDonnell, J.M., P.J. McDonnell, and Y.Y. Sun, Human papillomavirus DNA in tissues and ocular surface swabs of patients with conjunctival epithelial neoplasia. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 1992. 33(1): p. 184-9.
13. Capone, R.B., et al., Detection and quantitation of human papillomavirus (HPV) DNA in the sera of patients with HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma. Clinical Cancer Research, 2000. 6(11): p. 4171-5.
14. Gillison, M.L., W.M. Koch, and K.V. Shah, Human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinoma: are some head and neck cancers a sexually transmitted disease?. [Review] [110 refs]. Current Opinion in Oncology, 1999. 11(3): p. 191-9.
15. Gillison, M.L., et al., Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. [see comments]. Comment in: J Natl Cancer Inst. 2000 May 3;92(9):675-7 ; 10793095. Journal of the National Cancer Institute, 2000. 92(9): p. 709-20.
16. Gillison, M.L. and K.V. Shah, 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. [Review] [40 refs]. Current Opinion in Oncology, 2001. 13(3): p. 183-8.
17. Tabrizi, S.N., et al., Human papillomavirus in corneal and conjunctival carcinoma. Australian & New Zealand Journal of Ophthalmology, 1997. 25(3): p. 211-5.
18. Favre, M., et al., Psoriasis: A possible reservoir for human papillomavirus type 5, the virus associated with skin carcinomas of epidermodysplasia verruciformis. [see comments]. Comment in: J Invest Dermatol. 1998 Nov;111(5):912-3 ; 9804361. Journal of Investigative Dermatology, 1998. 110(4): p. 311-7.
19. Kallen, C., et al., Ist eine atopische Keratokonjunktivitis ein Risikofaktor für Bindehautkarzinome? Ophthalmologie (DOG 2001), 2001.
20. Frucht-Pery, J., Y. Rozenman, and J. Pe'er, Topical mitomycin-C for partially excised conjunctival squamous cell carcinoma. Ophthalmology, 2002. 109(3): p. 548-52.
21. Shields, C.L., M. Naseripour, and J.A. Shields, Topical mitomycin C for extensive, recurrent conjunctival-corneal squamous cell carcinoma. American Journal of Ophthalmology, 2002. 133(5): p. 601-6.

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

XXX Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmo- Pathologen (DOP) in Freiburg am 24.-25. September 2002

Hornhautulcus bei Morbus Crohn assoziiert mit Epidermolysis bullosa acquisita

M. A., geb. 14.02.1974
Histo.-Nr.: 4584

Dr. B. M. Moch
Universitäts-Augenklinik
Prittwitzstrasse: 43
89075 Ulm
Email: beate.moch@web.de

Anamnese: Ein 26-jähriger Patient stellte sich im Januar 2001 erstmalig in der Universitäts-Augenklinik in Ulm vor. Er berichtete damals über eine seit 3 Wochen bestehende Schwellung und Rötung im Bereich des rechten Auges.

Die Allgemeinanamnese ergab einen seit 3 Jahren gesicherten Morbus Crohn und Hautveränderungen im Rahmen einer Epidermolysis bullosa acquisita.

Befund: In der ophthalmoskopischen Untersuchung des rechten Auges fand sich eine Ober- und Unterlidschwellung, eine Chemosis und gemischte Injektion der Bindehaut sowie ein Hornhautrandulcus von 4-6 Uhr. Die Vorderkammer war tief und reizfrei. Es zeigte sich eine klare Linse. Die Fundusuntersuchung war regelrecht. Die Abstriche auf Erreger vom Ulcusgrund zeigten kein Keimwachstum. Der Visus betrug 0,8. Das linke Auge hatte einen Visus von 1,0 und war regelrecht. Weiterhin zeigten sich bullöse Hautveränderungen im Rahmen einer histologisch gesicherten Epidermolysis bullosa acquisita im Bereich der Arme und Beine.

Verlauf: Trotz lokaler Antibiotikatherapie und systemischer immunsuppressiver Therapie mit Tacrolimus, Azathioprin und Methylprednisolon kam es zu deutlicher Verschlechterung des Hornhautbefundes. Daher wurde das Hornhautulcus operativ mit einer Amnionmembran gedeckt, welche jedoch innerhalb von wenigen Tagen einschmolz. Es wurden weitere Therapieversuche mit zunächst Amnionmembrandeckung und später mit Bindehautdeckung vorgenommen. Jedesmal kam es zur raschen Einschmelzung und Vergrößerung des Ulcus mit Sklerabeteiligung, so daß eine tektonische Sklerokeratoplastik erforderlich wurde.

Makroskopischer Befund:

I Die makroskopische Untersuchung zeigte ein Hornhautsklerascheibchen mit einem Durchmesser von 13 mm. Das Hornhautsklerascheibchen war durchgetrübt und zeigte oberflächliche Blutgefäße.
II Weiterhin wurden gräulich-bräunliche Gewebestücke der Abmessung 1x1x10 mm und 8x4x3 mm untersucht.

Mikroskopischer Befund:

I Die mikroskopische Untersuchung zeigt ein Hornhautsklerascheibchen ohne epitheliale Begrenzung. Die Bowman-Lamelle ist nur noch fokal vorhanden. Das Hornhautstroma zeigt einen irregulären Verlauf der Kollagenlamellen. Das Hornhautstroma ist verdünnt. Hier finden sich Gefäßanschnitte sowie Entzündungsinfiltrate. Die Descemet-Membran ist unauffällig mit einem

regelrechten Endothelzellbesatz. In der Peripherie geht das Hornhautstroma in sklerales Bindegewebe über.

II Die mikroskopische Untersuchung der gräulich-bräunlichen Gewebestücke zeigt Gewebe, das von einem mehrschichtigen, nicht verhornenden Plattenepithel mit teilweisem Becherzellbesatz begrenzt wird. Subepithelial kommt fibrovaskuläres Bindegewebe mit ausgeprägter entzündlicher Infiltration zur Darstellung.

Hauptdiagnose:

Hornhautulcus bei Morbus Crohn assoziiert mit Epidermolysis bullosa acquisita.

Diskussion: Der Morbus Crohn ist eine chronisch entzündliche Darmerkrankung, welche in 4-8% der Patienten zu Augenveränderungen führt (Greenstein et al. 1976, Hopkins et al. 1974).

Am häufigsten kommt es hierbei zu einer anterioren Uveitis, Hornhautkomplikationen sind im Gegensatz hierzu selten (Hopkins et al. 1974). Da es bereits vor Auftreten von gastrointestinalen Symptomen zu einer Augenbeteiligung kommen kann, nimmt der Augenarzt in der differentialdiagnostischen Frühdiagnose des Morbus Crohn eine besondere Rolle ein (Macoul 1970, Petrelli et al. 1982). Welchen Einfluß der Schweregrad der intestinalen Entzündungsaktivität auf das Auftreten und den Verlauf von okulären Manifestationen hat, ist bislang noch nicht eindeutig geklärt. Hopkins et al. (1974) und Greenstein et al. (1976) beobachteten in ihrer an 332 Patienten durchgeführten Studie mit ansteigender Entzündungsaktivität der Darmerkrankung eine Zunahme der okulären Komplikationen, dahingegen berichteten Geerards et al. (1997), Schulmann MF und Sugar (1981) über das Auftreten von Augenbeteiligungen im inaktivem Stadium der Darmerkrankung.

Als weitere extraintestinale Manifestation bei Morbus Crohn wird die Epidermolysis bullosa acquisita beschrieben (Labeille B et al. 1988, Raab et al. 1983, Schattenkirchner et al. 1996). Es handelt sich hierbei um eine Autoimmunkrankheit, die durch Autoantikörper gegen Typ-VII-Kollagen in der dermalen Basalmembranzzone der Haut hervorgerufen wird. Im Rahmen einer Epidermolysis bullosa acquisita kann es ebenfalls zu Hornhautkomplikationen kommen (Dantas et al. 2001, Zierhut et al. 1989).

Unseres Wissens ist dies der erste Patient mit Morbus Crohn und Epidermolysis bullosa acquisita bei dem es zu einem progredienten Hornhautulcus kam. Aufgrund der sekundären Veränderungen infolge mehrmaliger Amnionmembran- und Bindehautdeckung ist die Interpretation des primären Pathomechanismus problematisch. In wieweit ein vermuteter Autoimmunprozeß im Bereich der Hornhaut in direktem Zusammenhang zum Morbus Crohn oder zur Epidermolysis bullosa acquisita steht, bleibt unklar.

Literatur:

1. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB (1976) The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 Patients. *Medicine* 55:401-412
2. Hopkins DJ, Horan E, Burton IL, Clamp SE, de Dombal FT, Goligher JC (1974) Ocular disorders in a series of 332 patients with Crohn's disease. *Br J Ophthalmol* 58:732-737
3. Macoul KL (1970) Ocular changes in granulomatous ileocolitis. *Arch Ophthalmol* 84:95-97
4. Petrelli EA, McKinley M, Troncale FJ (1982) Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Ann Ophthalmol* 14:356-360
5. Geerards AJ, Beekhuis WH, Remeyer L, Rijneveld AJ, Vreugdenhil W (1997) Crohn's colitis and the cornea. *Cornea* 16:227-231
6. Schulmann MF, Sugar A (1981) Peripheral Corneal infiltrates in inflammatory bowel disease. *Ann ophthalmol* 13:109-111
7. Labeille B, Gineston JL, Denoeux JP, Capron JP (1988) Epidermolysis bullosa acquisita and Crohn's disease. A case report with immunological and electron microscopic studies. *Arch Intern Med* 148:1457-1459
8. Raab B, Fretzin DF, Bronson DM, Scott MJ, Roegnik HH, Medenica M (1983) Epidermolysis bullosa acquisita and inflammatory bowel disease. *JAMA* 250:1746-1748
9. Schattenkirchner S, Lemann M, Prost C, Caux F, Guigui B, Cadot M, Bertheau P, Grateau C, Heller M (1996) Localized epidermolysis bullosa acquisita of the esophagus in a patient with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 91: 1657-1659
10. Dantas PE, Nishiwaki-Dantas MC, Seguin MH, Cursino JW (2001) Bilateral corneal involvement in epidermolysis bullosa acquisita. *Cornea* 20:664-667
11. Zierhut M, Thiel HJ, Weidle EG, Steuhl KP, Sonnichsen K, Schaumburg LG (1989) Ocular involvement in epidermolysis bullosa acquisita. *Arch Ophthalmol* 107:398-401

AUGENKLINIK MIT POLIKLINIK

UNIVERSITÄT ERLANGEN-NÜRNBERG
Direktor: PROF. DR. DR. h.c. mult. G. O. H. NAUMANN
Schwabachanlage 6 (Kopfkrinikum)
D-91054 ERLANGEN



XXX. Jahrestagung der Deutschen Ophthalmopathologen (DOP) zu Ehren von Herrn Professor H. Witschel Freiburg, 24.-25.9.2002

Patient: M.G., geb. am 3.11.1938
Unsere Ophthalmopathologie-Nr. 36037
1 Schnitt (PAS)

B. Link, Erlangen

Orbitametastase als Erstbefund bei Mamma-Karzinom

Anamnese:

Eine 63-jährige Patientin stellte sich in unserer Ambulanz mit einer seit einem halben Jahr links mehr als rechts bestehenden Lidschwellung und Bindehaut-Chemosis unklarer Genese vor. Desweiteren wurden zeitweise auftretende vertikale Doppelbilder von der Patientin beklagt. Die Allgemeinanamnese ergab, abgesehen von einer Strumektomie, keinen Hinweis auf eine mögliche Ursache der von der Patientin beschriebenen Symptome. Die Schilddrüsenhormonwerte lagen im Normbereich.

Klinischer Befund:

Bei der klinischen Untersuchung wurden folgende Befunde erhoben: Die Sehschärfe betrug auf dem rechten Auge sc 0,5p (G.b.n.), auf dem linken Auge cc +1,0 sph = 0,25. Der Augeninnendruck lag mit rechts 16 mmHg, links 17mmHg im Normbereich. Palpatorisch fielen in Projektion auf beide Unterlider wenig abgegrenzte Verhärtungen auf. Die Lidspaltenweite betrug rechts 6 mm, links 7 mm. Es konnte kein Exophthalmus nachgewiesen werden. Links mehr als rechts war die Bulbusmotilität vor allem im Aufblick eingeschränkt, beidseits zeigten sich deutliche Defizite auch in Ab- und Adduktion, das Bell'sche Phänomen war nicht auslösbar. Auf dem rechten Auge fielen weiterhin eine Iris bicolor und eine episklerale Melanose auf.

Weiterführende Diagnostik:

Im CT (Orbita Dünnschicht, Schädel) zeigte sich beiderseits eine retrobulbäre Infiltration mit Einbeziehung der Musculi recti mediales und inferiores, der Nervus opticus war nicht in allen Schichten sicher abgrenzbar, eine intrakranielle Beteiligung konnte nicht nachgewiesen werden.

Weiteres Prozedere:

Zur genaueren Abklärung des infiltrativen Prozesses führten wir bei der Patientin eine vordere transkonjunktivale Orbitotomie, inzisionale Biopsie und Tumorvolumenreduktion durch. Dabei fiel intraoperativ narbig verändertes orbitales Fettgewebe auf. Aus diesen Bereichen wurden die Biopsien entnommen.

Histologischer Befund:

Histologisch zeigten sich in einem Orbita-Weichteilbiopsat fokale Infiltrate eines verstreuzellig wachsenden, relativ kleinzelligen malignen Tumors epithelialer Herkunft. Teilweise zeigten die Tumorzellen eine Gänsemarschformation, einige Tumorzellen enthielten PAS-positive Schleimvakuolen. Der histologische Befund ist vereinbar mit dem eines diffus wachsenden Adeno-Karzinoms. Immunhistochemisch zeigte sich eine starke Expression von Östrogen-, aber keine Expression der Progesteronrezeptoren.

Diagnose:

Da der histologische Befund vereinbar ist mit dem eines invasiv lobulären Mamma-Karzinoms, stellten wir die Patientin in der Gynäkologischen Klinik vor. Dort wurde ein bis dahin weder mammographisch noch sonographisch aufgefallener Tumor im temporal oberen Quadranten der rechten Mamma entdeckt, der als Primärherd der orbitalen Metastase eingestuft wurde.

Verlauf:

Acht Monate nach Einleitung der Chemotherapie kam es zu einer klinisch nachweisbaren Rückbildung der orbitalen Metastasen.

Diskussion:

Differentialdiagnostisch müssen Ursachen infiltrativer Raumforderungen der Orbita in Erwägung gezogen werden, von denen im Erwachsenenalter lymphoide Tumore (24%), vaskuläre Tumore (16%), entzündliche Prozesse (9%) und Tränendrüsentumore (9%) die häufigsten sind. Erst an 5. Stelle stehen sekundäre Tumore (8%) [1]. Orbitale Metastasen sind bei verschiedenen Malignomen (Karzinome und Melanome) beschrieben, an erster Stelle stehen Primärtumoren in Mamma (53%), gefolgt von Prostata (12%), Lunge (8%), Haut (6%), Niere (5%), Gastrointestinaltrakt (5%) und anderen [2]. Initialsymptome orbitaler Metastasen sind zum Beispiel eingeschränkte Bulbusmotilität, Exophthalmus, Ptosis, Diplopie, rotes Auge, Photophobie [3]. Während in der Literatur zahlreiche Berichte über orbitale Metastasen zu finden sind, sind jedoch nur vereinzelt Berichte über Orbitametastasen als Primärmanifestation des Tumorleidens zu finden [4,5].

Schlußfolgerung:

Aufgrund der Wichtigkeit der frühzeitigen Diagnosestellung möchten wir anhand dieser Fallbeschreibung darauf hinweisen, daß bei entsprechender Klinik auch ohne die entsprechende Allgemeinanamnese frühzeitig an das Vorliegen einer orbitalen Metastase gedacht, und die entsprechende Diagnostik eingeleitet werden sollte.

Literatur:

- [1] Garner A, Klintworth GK (ed): Pathobiology of ocular disease, 2nd edn, Basel: Marcel Dekker 1994
- [2] Shields JA et al., Cancer metastatic to the Orbit, The 2000 Robert M. Curts Lecture, Ophthal Plast Reconstr Surg. 2001 Sep; 17(5):346-354
- [3] Char DH et al, Orbital metastases: diagnosis and course, Br. J. Ophthalmol. 1997; 81:386-390
- [4] Toller KK et al., Bilateral Orbital Metastasis from Breast Carcinoma. A case of false pseudotumor, Ophthalmology 1998 Oct; 105(10):1897-901
- [5] Glazer LC et al., Orbital metastasis as the presenting sign of adenocarcinoma of the breast, Ophthal Plast Reconstr Surg. 1991; 7(4):252-5



30. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen 24. und 25. September 2002 in Freiburg i.Br.

Nr. 23

Bulbus bei Mordopfer

Umstände

Der 28 Jahre alte, aus Weissrussland stammende Mann wurde Ende April 2002 nach 23 Uhr bewusstlos in Weesen am Ufer des Walensees aufgefunden. Er starb Stunden später im Kantonsspital St.Gallen an seinen Kopfverletzungen. Er wurde gemäss Ermittlungen von zwei in etwa gleichaltrigen Tätern durch Fusstritte getötet.

Rechtsmedizinische Beurteilung

Tötung durch Fusstritte:

Atemlähmung bei ausgeprägtem allgemeinem Hirnödem (Hirngewicht 1640g). Subdurale Blutung links (30ml). Ausgedehnte traumatische Zerrungsblutungen im Zwischenhirn und im Pons. Einblutungen beider Schläfenmuskeln. Linienförmige Epidermiseinblutungen mit der Form von Schuhsohlenprofilen, vorwiegend an der linken Kopfseite und am Unterarm rechts. Ungeformte Hautabschürfungen an der Stirn. Hautunterblutungen in beiden Augenoberlidern, am Nasensattel sowie an den Lippen. Hautabschürfungen am Kinn, an beiden Ohrmuscheln sowie an den Lippeninnenseiten.

Zahlreiche weitere Hautunterblutungen und Hautabschürfungen an Thorax / Rücken und Extremitäten..

Die chemische Untersuchung ergibt einen positiven Nachweis von Cannabis, Benzodiazepinen und LSD im Urin sowie einen Wert von 0.38 Promille Ethanol im Subduralblut.

Makroskopische Beschreibung der Bulbi

2.7 x 2.7cm grosse Bulbi rechts und links. Unauffällige Corneae. Kein Nachweis von Bindehauteinblutungen. Diffus verteilte, kleinflächige Einblutungen (Durchmesser bis 4mm) in den Netzhäuten und im Bereich der Nervenscheide des Nervus opticus beider Augen. Keine Glaskörpereinblutung. Linsen regelrecht gelegen und unauffällig. Umschriebene, intramurale, kleinflächige Blutung (Durchmesser 2mm) in der temporalen Sklera des linken Auges.

Mikroskopische Befunde der Bulbi

Histologisch finden sich mehrere, bis maximal 4mm im Durchmesser grosse intraretinale frische Rhexisblutungen, welche sich von posterior zentral bis nahe an die Pars plana verteilen. Die Hämorrhagien liegen in allen Retinaschichten und sind besonders ausgeprägt in der äusseren plexiformen Schicht, sowie in allen Schichten der Macula lutea links. Fragliche beginnende Fragmentierung der Rezeptorenaussenglieder. Ausgedehnte subarachnoidale Hämorrhagien beider Optikusnerven. Kein Nachweis von Nervenzellnekrosen, Retinaeinrissen, Glaskörpereinblutung oder Cyclodialyse.

In der peripheren Retina Nachweis von fokalen mikrozystoiden Degenerationsherden.

Diagnose

Somit handelt es sich um ganz frische, erst wenige Stunden alte traumatische oculäre Veränderungen mit bilateralen frischen Retinablutungen und subarachnoidalen Blutungen des Nervus optikus bei stumpfer Kontusion beider Bulbi.

Kommentar:

Trotz der massiven Gewaltanwendung mittels Fusstritten an den Kopf des Mordopfers, welche via ausgedehnte Zerrungsblutungen in Dienzephalon und Hirnstamm sowie schwerem Hirnödem innert wenigen Stunden zum Tode geführt hat, finden sich intraoculär verhältnismässig weniger ausgeprägte Blutungen und (noch?) kein nennenswertes postcommotielles Oedem der Retina. Dies weist darauf hin, dass die Bulbi nicht direkt (bzw. gezielt) getroffen worden sind und dass die Schläge durch das relativ weiche Material der von den Mördern getragenen Turnschuhe (im Sinne eines Effektes ähnlich Boxhandschuhen) eher breitflächig gedämpft wurde. Dies im Gegensatz zum *Shaken Baby Effekt*, wo nach heftigem Schütteln äusserlich oft kaum traumatische Schäden erkennbar sind und dennoch ausgeprägtere retinale Blutungen vorliegen, als bei reinem stumpfem Trauma. (1,2).

Die vorliegenden Befunde mit retinalen Hämorrhagien und subarachnoidalen Hämorrhagien des Sehnerven sowie den schweren traumatischen Hirnveränderungen und der intacraniellen Drucksteigerung bei schwerem Hirnödem erinnern an das Bild des *Terson Syndroms* (3), wobei in diesem Fall keine Subarachnoidalblutung des Gehirns nachweisbar ist und die retinalen Hämorrhagien direkt traumatisch entstanden sein könnten. Hinweis dafür ist das vorliegende Verletzungsmuster mit der umschriebenen Skleraeinblutung.

Literaturangaben

- 1 Gilliland MG, Folberg R: Shaken babies - some have no impact injuries. J Forensic Sci 1996; 41 (1) 114-116
- 2 Lancon JA, Haines DE, Parent AD: Anatomy of the shaken baby syndrome. Anat Rec 1998; 253 (1) 13-18
- 3 Medele RJ, Stummer W ca.: Terson's Syndrome in subarachnoid hemorrhage and severe brain injury accompanied by acutely raised intracranial pressure. J Neurosurg 1998; 88 (5) 851-854
- 4 Kivlin JD: Manifestations of the shaken baby syndrome. Curr Opin Ophthalmol 2001; 12 (3) 158-163
- 5 Viestenz A, Kuchle M: Eine retrospektive Analyse von 417 Kontusionen und Bulbusrupturen ..: Das Erlanger Okulare Contusions Register 1985-1995. Klin Monatsbl Augenheilkd, 2001; 218 (10) 662-669
- 6 Plunkett J: Shaken baby syndrome: a forensic pathologists response. Am J Forensic Med Pathol 1999; 20 (03) 301-302
- 7 Budenz DL, Farber MG, Mirchandani HG, Park H, Rorke LB: Ocular and optic nerve hemorrhages in abused infants with intracranial injuries. Ophthalmology 1994; 101:559
- 8 Wilkinson WS, Han DP, Rappley MD, et al.: Retinal hemorrhage predicts neurologic injury in the shaken baby syndrome. Arch Ophthalmol 1989; 107:1472-1474
- 9 Spencer WH, Ophthalmic Pathology; Traumatic lesions and conditions of the retina. Saunders 1996; (2): 866-869
- 10 Naumann GOH et al.: Pathologie des Auges; Contusio bulbi und ihre Folgen. Springer 1997; (2) 327-368



MZ f. Augenheilkunde, FB Ophthalmopathologie, 35033 Marburg

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

Postanschrift: 35033 Marburg

Telefon: (06421) 28 2600

Durchwahl: (06421) 28 2635

Telefax: (06421) 28 5678

Aktenzeichen:

(in der Antwort bitte angeben)

Datum:

XXX. DOP Freiburg 2002

Mimikry-Tumor der Bindehaut

von

I. Stempel

Zur Darstellung kommen 2 parallele Fälle

1. Fall:

Jetzt 41 jähriger männlicher Patient, ist bei uns seit ca. 20 Jahren bekannt, leidet an schwerer Neurodermitis. Vor einem Jahr bei uns Exzision weißer Plaques auf der Konjunktiva tarsi rechtes und linkes Auge, die sich in den letzten 2 Jahren entwickelt hatten.

Therapie mit Cyclosporin 2 %ig, Dexasine SE, künstlichen Tränen usw.

Visus voll, schwere Keratokonjunktivis sicca.

Histologische Probeexzision aus 2001: Epithel mit Hyperkeratose und schwerer Spongiose, Basalzellschicht verbreitert mit durchwandernden lymphoiden Zellen, lichenoides Rundzellinfiltrat bei exzematöser Bindehaut auf dem Boden einer Neurodermitis (Befund wurde von der Pathologie bestätigt).

Jetzt 1 Jahr später sehr deutliche Zunahme der Plaques, die klinisch wie ein Bindehautkarzinom aussehen. Exzision der tumorösen Veränderungen musste wegen schwerer bakterieller Superinfektion verschoben werden, so dass die zugehörige Histologie erst am 25.09. auf der XXX. DOP direkt vermittelt werden kann.

2. Fall:

Jetzt 39 jährige Neurodermitikerin, seit 3 Jahren rezidivierende Bindehauttumoren. Augenbefund bis auf Madarosis und Distichiasis sowie ausgeprägter Keratokonjunktivis sicca unauffällig. Vor 3 Jahren hatten sich erstmals tumoröse Bindehautveränderungen bemerkbar gemacht, die am linken Auge fünfmal mit rezidivierenden Tumoren entfernt wurden. Diese hatten klinisch ein sehr unterschiedliches Aussehen, z.T. fleischfarbener Karunkel-Tumor, z.T. papillomatöse Proliferationen, z. T. hyperkeratotische weiße Plaques („mimikry“).

Anschließend traten auch am rechten Auge ähnliche Veränderungen auf, allerdings nicht so stark. Trotz subtotaler Exzision war nach einem Kuraufenthalt auf der Nordseeklinik kein Tumorgeschehen mehr nachweisbar. Jetzt nach einem Jahr absoluter Ruhe erneut wieder kleine wachsende Rezidive unterschiedlichen und wechselnden Aussehens.

Histologischer Befund: Einige Bindehautstückchen zeigten eine pseudokarzinomatöse Hyperplasie, einige aber auch ein manifestes Bindehautkarzinom mit guter Differenzierung.

Immunhistochemie: Zytokeratin 5/6 und 10/13 positiv, Zytokeratin 7/18 negativ, CEA keine spezifische Reaktion, Mib-1-reaktive Tumorzellen 20 %, CMV, EBV, HPV 16 u. 33, HSV 1 u. 2 negativ.

Diskussion:

In den letzten Jahren häufen sich die Berichte über den Zusammenhang von Bindehautkarzinom bei Atopikern. Dabei wird diskutiert, ob die Anfälligkeit dieser Patienten gegenüber Papillomaviren und anderen Viren sowie ihrer Allergiedisposition einen Einfluss auf diese spezielle Art von Karzinom hat. Klinische Besonderheit dieser Veränderung ist, dass die Karzinome nicht wie üblich am Limbus entstehen, sondern auf der Plica, Karunkel oder Konjunktiva tarsi. Die sehr schnell wachsenden Rezidive, ihr unterschiedliches Aussehen, das gelegentliche spontane Verschwinden („mimikry“) sind klinisch und histopathologisch nicht zu erklären.

Literatur:

Naumann, G.O.H.: Pathologie des Auges. Band 1 Springer Verlag 1997, S. 464 – 467

Spencer, W.H.: Ophthalmic Pathology, 3. Ed. Vol. 1, 183 – 187, W.B. Saunders Comp. 1985

Kallen, Ch.: Der Ophthalmologe. Suppl. 1, 2001, S. 83

Dittmar, S., Schütt, F., Völcker, H.E.: Papillärer Plica / Karunkeltumor, Der Ophthalmologe 2 – 2002, S. 118 - 119



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: 23. September 2002/CWS

XXX. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmo-Pathologen (DOP) in Freiburg am 24.-25. September 2002

Exenteratio bei konjunktivalem Melanom

E.R., geb. 23.10.1932
Histo.-Nr.: 4576

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

Eigenanamnese: Erneute Vorstellung der 65-jährigen Patientin im März 1998 in der Universitäts-Augenklinik in Ulm vor. Es wurde über eine Zunahme der bräunlichen Bindehautpigmentierungen insbesondere seit 2 Jahren berichtet. Die Pigmentierungen seien schon viele Jahre bekannt gewesen. Es zeigten sich damals eine Bindehautmelanose am rechten Auge insbesondere nasal und pigmentierte Läsionen im Bereich des rechten Oberlids. Daneben fand sich eine Oberlidtrichiasis am rechten Auge. Der übrige ophthalmologische Befund war damals regelrecht. Die histologische Aufarbeitung der Bindehautbiopsien ergab die Diagnose eines Malignen Melanoms der Bindehaut (Stadium IIB nach Zimmermann). Die vorgeschlagene Exenteration orbitae wurde von der Patientin abgelehnt. Stattdessen wurden mehrfache Kryokoagulationsbehandlungen der pigmentierten Veränderungen, Mitomycin-C-Therapie und auch Elektroepilationen (wegen der Trichiasis) durchgeführt. Wegen Zunahme des Lokalbefundes und Auftreten subjektiver Beschwerdesymptomatik mit Fremdkörpergefühl, Brennen und Lichtempfindlichkeit und erneuter Probenbiopsie, die eindeutig erneut ein malignes Melanom diagnostizierte, konnte sich die Patientin im Dezember 2001 zur Exenteratio orbitae am rechten Auge entschließen.

Befund (Dezember 2001): Am rechten Auge zeigte sich ein bester korrigierter Visus von 0,2 und am linken Auge von 1,0. Der Augeninnendruck lag am rechten Auge bei 20 mmHg und am linken Auge bei 18 mmHg. Bei der Untersuchung der vorderen Augenabschnitte zeigte sich eine fortgeschrittene Bindehautmelanosis, Pigmentierung der Karunkel, der Ober- und Unterlid des rechten Auges, daneben eine Symblepharonbildung des Oberlides mit Oberlidschwellung, oberflächliche Hornhautvaskularisationen (nahezu zirkulär) und ein Übergreifen der Bindehautmelanosis auf die Hornhaut. Intraokular zeigte sich bei reizfreiem Befund beginnende Linsentrübungen und soweit einsehbar eine regelrechte Netzhaut. Am linken Auge zeigte sich bis auf eine kleine Unterlidpigmentierung morphologisch ein Normalbefund der vorderen und hinteren Augenabschnitte.

Makroskopischer Befund: Es zeigte sich ein Exenteration-Präparat aus der rechten Orbita. Es finden sich Oberlid, Unterlid, Bulbus einschließlich Sehnerv (ca. 1cm lang), extraokuläre Muskeln sowie Orbitafettgewebe. Es erfolgte eine Dreiteilung des Gewebes parallel zu einer sagitalen Ebene. Es zeigt sich im Bereich des Oberlides nah des oberen Fornix ein bräunlich-pigmentierter Tumor mit unscharfer Begrenzung zum

Termine für Privatpatienten:

Tel.: 0731-500-27551

Fax: 0731-500-27549

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

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

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

C:\WINNT\Profies\weingaer\Desktop\Aktenkoffer\DOP2002_Dr.Weingaertner.doc

Stationäre Termine (operative und konservative Direktweisungen)

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

umgebenden Gewebe, mit einem Durchmesser von ca. 12 mm. Die übrigen Befunde erscheinen regelrecht. Es zeigt sich eine regelrechte Hornhaut (11-12mm), tiefe Vorderkammer, regelrechte Iris sowie Linse. Die Netzhaut liegt an, der Glaskörper ist inkomplett verflüssigt.

Mikroskopischer Befund: Die Lider zeigen eine anatomisch regelrechte Struktur mit einem bedeckenden verhornenden Plattenepithel, muskulärer Schicht, sowie Tarsus mit Meibomschen Drüsen. Im Bereich des Oberlides findet sich jedoch sub tarsal mit Ausdehnung in den Bereich des Fornix ein solider, teilweise pigmentierter Tumor. Im Zentrum des Prozesses haben die Zellen einen großen, runden, teilweise ovalären Zellkern mit deutlich sichtbaren Nukleolen. Im peripheren Bereich sind die Tumorzellen mehr spindelförmig konfiguriert. Es finden sich 7 Mitosen pro 40 high power field. Insgesamt zeigt sich ein variierender Grad von intrazellulären Pigmentgranula. Weiterhin finden sich auch Tumorzellen im Bereich des inferioren Fornix. Der Tumor zeigt eine unterschiedlich stark ausgeprägte entzündliche Begleitinfiltation. Die tarsale sowie die bulbäre Bindehaut zeigen deutlich ausgeprägte sekundäre Veränderungen. Die Hornhaut zeigt ein artifizielles verändertes Epithel. Die Bowmannsche Lamelle, das Stroma, die Descemetische Membran sowie der Endothelzellbesatz sind regelrecht. Der Kammerwinkel ist unauffällig. Die Iris ist regelrecht. Der Ziliarkörper zeigt eine geringgradige hyaline Degeneration. Die Linse ist unauffällig. Die Netzhaut zeigt typische periphere zystoide Degenerationen und ist ansonsten unauffällig. Die Aderhaut ist unauffällig. Der Sehnerv ist regelrecht. Das übrige periokuläre Gewebe zeigt Muskulatur sowie Fettgewebe und ist unauffällig.

Hauptdiagnosen:

Malignes Melanom der Konjunktiva mit solider Infiltration im Bereich des Oberlides sowie diffuse Infiltration des tarsalen subkonjunktivalen Bindegewebes bis in die Fornix.

Diskussion: Das primär maligne Melanom der Bindehaut macht weniger als 2% aller okulären Melanome aus und auf die Gesamtheit der malignen Tumore des Auges bezogen sind 1% primär maligne Melanome der Bindehaut. Konjunktivale Melanome sind um den Faktor 40 seltener als uveale Melanome (Grossniklaus et al. 1987). Ätiologisch kann es sowohl aus einer primären erworbenen Melanose (56%), aus einem Nävus (26%) oder de novo entstehen. Am häufigsten sind Patienten zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr betroffen ohne Bevorzugung eines Geschlechtes. Auch Kinder und Farbige können jedoch betroffen sein (DePotter et al. 1993). Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Exposition zu UV-B-Strahlung konnte bisher nicht belegt werden (Pane et Hirst 2000). Klinisch tritt ein pigmentierter, selten amelanotischer Tumor auf. Häufig finden sich zusätzlich Areale einer erworbenen epithelialen Melanose. Differentialdiagnostisch müssen an eine erworbene epitheliale Melanose, Nävus, rassistische Melanose (Bilateralität), Metastase eines kutanen Melanoms (selten), Adrenochromzysten, Plattenepithelkarzinom, Pterygium oder Hämatomzyste gedacht werden. Für die Histologie existiert keine spezielle Zellklassifikation. Charakteristisch für das Zellbild ist eine ausgeprägte Pleomorphie insgesamt epitheloid erscheinender Zellen in einem sehr lockeren Zellverband. Immunhistochemische Diagnoshilfen sind der Nachweis von S100-Protein und HMB-45; Die HMB-45-Immunhistologie vermag zwar nicht eindeutig zwischen benignen und malignen Läsionen zu unterscheiden, hilft jedoch beim Festlegen der Tumordinvasionsfront (Heegaard et al 2000). Prognostisch ungünstige Faktoren für eine Metastasierung sind eine Tumordicke über 0,8 mm, eine Mitoserate über 5/10. Eine Mitbeteiligung von Conjunctiva palpebrae und der Karunkel und das Fehlen von Entzündungsreaktionen im und um das Tumorgewebe (Anastassiou et al. 2002). Die 5-Jahres-Überlebensrate wird auf 82,9 % und die 10-Jahres-Überlebensrate auf 69,3% geschätzt (Paridaens et al. 1994). Trotz therapeutische Optionen wie der exzisionelle Biopsie, gegebenenfalls kombiniert mit einer Kryotherapie und/oder einer Vor- und/oder Nachbestrahlung, lokale Applikation von Mitomycin-C machen eine prognostische Abschätzung sehr schwierig. Die primäre Exenteration verbessert die Prognose nicht. Inwieweit eine die Augenlider aussparende Operationstechnik die Metastasierungsrate beeinflusst, ist bisher noch ungeklärt (Shields et al 2001).

Literatur:

1. Anastassiou G, Heiligenhaus A, Bechrakis N, Bader E, Bornfeld N, Steuhl KP. Prognostic value of clinical and histopathological parameters in conjunctival melanomas: a retrospective study. *Br J Ophthalmol* 2002; 86(2):163-167
2. Heegaard S, Jensen OA, Prause JU. Immunohistochemical diagnosis of malignant melanoma of the conjunctiva and uvea: comparison of the novel antibody against melan-A with 2100 protein and HMB-45. *Melanoma Res* 2000; 10(4):350-354
3. DePotter P, Shields CL, Shields JA. Malignant Melanoma of the Conjunctiva. *Int Ophthalmol Clin* 1993; 33:3
4. Grossniklaus HE, Green WR, Luckenbach M, Chan CC. Conjunctival lesions in adults. A clinical and histopathological review. *Cornea* 1987;6:78
5. Pane AR, Hirst LW. Ultraviolet light exposure as a risk factor for ocular melanoma in Queensland, Australia. *Ophthalmic Epidemiol* 2000;7(3):159-167
6. Paridaens AD, Minassian DC, McCartney AC, Hungerford JL. Prognostic factors in primary malignant melanoma of the conjunctiva: a clinicopathological study of 256 cases. *Br J Ophthalmol* 1994;78:252
7. Shields JA, Shields CL, Demirci H, Honavar SG, Singh AD. Experience with eyelid-sparing orbital exenteration: the 2000 Tullio O. Coston Lecture. *Ophthalmol Plat Reconstr Surg* 2001; 17(5):355-361
8. Spraul CW, Grossniklaus HE. Analysis of 24,444 surgical specimens accessioned over 55 years in an ophthalmic pathology laboratory. *Int Ophthalmol* 21;282:304(1997-1998)
9. Werschnik C, Lommatzsch PK. Long-term Follow-up of Patients with Conjunctival Melanoma. *Am J Clin Oncol* 2002;25(3):248-255

Augenklinik und Poliklinik¹
Institut für Pathologie²
Charité Campus Virchow
Humboldt Universität zu Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin



Charité



Universitäts Augenklinik
Campus Virchow-Klinikum

**XXX. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen
am 24. und 25. September 2002 in Freiburg i. Br.**



Invasiv wachsender Tumor der Kornea und Konjunktiva einer farbigen Patientin

Meike Schellenbeck¹, Veit Krenn², Lars Morawietz², Uwe Pleyer¹

Patient: C.T., geb. 16.11.1967
Histo-Nr. 527599-02

Fotodokumentation
Histologie
Immunhistologie

Klinische Angaben: Eine 34 jährige Kenianerin stellte sich im April 2002 erstmalig in der „Light House Eye Clinic“ der Christian Mission in Mombasa vor. Anamnestisch bestand seit ca. 1 Jahr ein progredienter, exophytisch wachsender Tumor im Bereich der superioren und temporalen bulbären Bindehaut, der mit einem chronischen Reizzustand, einer Hyperämie, Epiphora und binokularen Doppelbildern assoziiert war. Die übrige Augen- und Allgemeinanamnese der Patientin war unauffällig. Die Patientin gab an, mehrfach serologisch als HIV negativ getestet worden zu sein. Die Untersuchung erbrachte den Befund eines massiven, breitbasigen Tumors der superioren und temporalen Augenoberfläche, der sich von der Konjunktiva in Richtung Kornea ausdehnte. Aufgrund der Prominenz des Tumors war es bereits zu einem Lidschlussdefekt und einer deutlichen Benetzungstörung gekommen. Funktionelle Beeinträchtigungen bestanden in einer Motilitätsstörung und in einer Reduktion der Sehschärfe auf 0,3. Das breitbasige Abtragen des Tumors gelang problemlos, so dass eine in toto Exzision erfolgen konnte.

Makroskopie: Der Tumor ist 1,2 x 0,75 x 0,6 cm groß. Die Struktur erscheint läppchenartig, die Farbe ist blaß-grau, die Konsistenz mittelhart. Makroskopisch sind sowohl Vaskularisation als auch vereinzelte Hyperpigmentierungen erkennbar.

Mikroskopie: Es kommen kleinere Anteile der Konjunktiva zur Darstellung mit einem geschichteten, nicht verhornendes Plattenepithel und einzelnen Becherzellen. Ebenfalls kleinherdig findet sich ein dysplastisches Plattenepithel mit Stratifizierungsverlust, welches aus locker angeordneten und invasiv wachsenden Tumorzellen besteht. Sie weisen mäßig große, hyperchromatische Kerne auf. Tumorroiesenzellen sind nur vereinzelt erkennbar. Kleinherdig sind feintrabekuläre Abschnitte in ein faserreiches Stroma eingebettet. Vereinzelt finden sich konzentrische Ansammlungen von verhornten Zellen in Form von Hornperlen sowie atypische Mitosefiguren. Die makroskopisch sichtbare Pigmentierung ist im histologischen Präparat nur gering ausgeprägt.

Immunhistologie: Der Proliferationsindex (MIB-1) beträgt in den basalen Abschnitten etwa 10%. Erwartungsgemäß findet sich eine kräftige Expression der Zytokeratine CK5/6, die den Verdacht auf einen epithelialen Tumor bestätigt. Human Papilloma Virus (HPV) lässt sich immunhistochemisch nicht nachweisen.

Molekularbiologische Analyse: In der molekularbiologischen Analyse ergibt sich für die Kontroll-PCR (β -Globulin-DNA; 268 bp) kein spezifisches Amplifikat, so dass hier von einer denaturierten DNA bei zu langer Formalinfixierung auszugehen ist. Ein molekularbiologischer Nachweis von HPV und Human Immunodeficiency Virus (HIV) ist somit nicht möglich.

Diagnose: Es handelt sich um ein nur fokal (gering) verhorntes Plattenepithelkarzinom der Konjunktiva (Differenzierungsrate: G2).

Diskussion: Das invasive Plattenepithelkarzinom der Bindehaut ist der häufigste maligne Tumor der Konjunktiva [1][2]. Seine Inzidenz variiert in Abhängigkeit von der geographischen Lage und liegt bei 1 bis 3 Fällen im Jahr pro 100.000 Einwohner [3]. Als Prädilektionsstelle gilt der lichtexponierte Hornhautlimbus und die bulbäre Konjunktiva. Von dort breitet sich der Tumor im Bereich der Lidspalte typischerweise nach kornealwärts aus. Das invasive Plattenepithelkarzinom betrifft bevorzugt Männer des fortgeschrittenen Lebensalters, es kommt jedoch auch gelegentlich bei jüngeren Patienten mit Grunderkrankungen wie Neurodermitis oder Xeroderma pigmentosum vor [4-6]. Als pathogenetisch bedeutsam werden eine vermehrte UV(B)-Exposition, eine lokale oder systemische Immundefizienz und die virale Infektion mit HPV oder HIV angesehen [1, 7-10]. Seit einigen Jahren vermehren sich Berichte aus Afrika, in denen eine deutliche Zunahme der Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen bei Patienten mit AIDS beschrieben werden [9-11]. Das Plattenepithelkarzinom der Konjunktiva zählt dort zu den häufigsten extraokulären Manifestationen von AIDS. Obwohl die Pathogenese noch nicht hinreichend geklärt ist, scheint die HIV-Infektion auch die Aggressivität des Tumors bezüglich Wachstum, Infiltration und Rezidivrate zu erhöhen [12,13]. Anamnestisch war die hier beschriebene Patientin serologisch als HIV negativ getestet worden. Ein molekularbiologischer Nachweis von HPV oder HIV war aufgrund der denaturierten DNA nicht möglich. Bei länger bestehenden extraokulären Reizzuständen, „chronischer Bindehautentzündung“ oder einer konjunktivalen Raumforderung sollte auch in unserer täglichen Routine bei der ophthalmologischen Kontrolle von Patienten mit AIDS das Vorliegen eines Plattenepithelkarzinoms bedacht werden. Umgekehrt sollte man bei jüngeren Patienten mit „atypischen“ Bindehauttumoren an die mögliche Manifestation einer HIV-Infektion denken.

1. Shields JA, Shields CL. *Atlas of eyelid and conjunctival tumors*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999; part 2:p234-236.
2. Naumann GOH. *Pathologie des Auges*. Berlin-Heidelberg: Springer Verlag, 1997; Band I: S. 465-466.
3. Tunc M, Char DH, Crawford B, Miller T. Intraepithelial and invasive squamous cell carcinoma of the conjunctiva: analysis of 60 cases. *Br J Ophthalmol*, 1999; 83:98-103.
4. Cervantes G, Rodríguez AA, Leal AG. Squamous cell carcinoma of the conjunctiva: clinicopathological features in 287 cases. *Can J Ophthalmol*, 2002; 37:14-20.
5. Schlote T, Mielke J, Rohrbach JM. Ulcus rodens: Ein Plattenepithelkarzinom der Bindehaut mit massiver intraokularer Invasion. *Klin Monatsbl Augenheilk* 2001; 218:518-21.
6. Kallen C, Reinhard T, Carlsburg O, Böcking A, Sundmacher R. Ist eine atopische Keratokonjunktivitis ein Risikofaktor für Bindehautkarzinome? 99. *Jahrestagung der DOG*, 2001, Poster 142.
7. Karcioğlu Z, Issa TM. Human papilloma virus in neoplastic and non-neoplastic conditions of the external eye. *Br J Ophthalmol*, 1997; 81:595-598.
8. Nakamura Y, Mashima Y, Kameyama K, Mukai M, Oguchi Y. Detection of human papillomavirus infection in squamous tumors of the conjunctiva. *Br J Ophthalmol*, 1997; 81:308-313.
9. Kaimbo Wa Kaimbo D, Parys van Ginderdeuren R, Missotten L. Conjunctival squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia in AIDS patients in Congo Kinshasa. *Bull Soc Belge Ophthalmol*, 1998; 268:135-141.
10. Lewallen S, Courtwright P. HIV and AIDS and the eye in developing countries. *Arch Ophthalmol*, 1997; 115: 1291-5.
11. Folga R, Bisas J, Kumar SK, Madhavan HN, Kumarasamy N, Suniti Solomon. Squamous cell carcinoma of the conjunctiva as a initial presenting sign in a patient with AIDS. *Eye*, 2000; 14: 246-247.
12. Ateenyi-Agaba C. Conjunctival squamous cell carcinoma associated with HIV infection in Kampala, Uganda. *Lancet*, 1990; 336:51-52.
13. Lewallen S, Kenneth R, Shroyer R, Keyser RB, Liomba G. Aggressive conjunctival squamous cell carcinoma in three young Africans. *Arch Ophthalmol*, 1996; 114: 215-218.

Patient: M. A.-L., geb. 1941
Histologie-Nr. 9838

Prof. Dr. H. Mietz
Universitäts-Augenklinik Köln

Agenesie der Bowmann'schen Schicht mit Keratokonus und/oder makulärer Dystrophie der Hornhaut

Vorgeschichte: Eine 61-jährige Patientin stellte sich vor mit einer beidseitigen zentralen Hornhauttrübung. Der Visus betrug 0,3 am rechten Auge und 0,4 am linken Auge. Es zeigte sich beidseits eine umschriebene, unregelmäßig begrenzte Trübung im Bereich des vorderen Hornhautstromas. Über die genaue Dauer der Erkrankung konnte die Patientin keine verwertbaren Angaben machen. Die Patientin konnte nur angeben, daß sich das Sehen in der letzten Zeit vor allem mit dem rechten Auge verschlechtert habe. Die durchgeführte Hornhaut-Topographie zeigte einen hohen exzentrischen Astigmatismus beidseits. Klinisch bestand daher auch ein Verdacht auf das Vorliegen eines Keratokonus. Es wurde eine Keratoplastik durchgeführt. Da zunächst ein primäres Transplantatversagen auftrat, wurde das erste Hornhaut-Scheibchen während der ersten Woche gegen ein anderes getauscht werden. Derzeit ist die Patientin 4 Monate nach den Operationen und der s.c. Visus an dem Auge beträgt 0,4. Die Patientin ist mit dem bisherigen Erfolg der Operation sehr zufrieden.

Makroskopischer Befund: Es wurde ein Hornhautscheibchen erhalten mit einem Durchmesser von etwa 7mm. Es zeigte sich eine zentrale, umschriebene, weißliche Trübungszone. Das Scheibchen wurde mit einem zentralen Schnitt geteilt und die eine Hälfte aufbereitet zur elektronenmikroskopischen Untersuchung.

Mikroskopischer Befund: Die Untersuchung zeigt ein intaktes Hornhautepithel. Die Bowmann'sche Schicht ist über die gesamte Länge der Hornhaut nicht vorhanden. Lichtmikroskopisch zeigt sich direkt subepithelial keine Vernarbung. Zentral im vorderen Drittel des Stromas findet sich ein Vernarbungsareal mit deutlicher Vakuolenbildung. Ansonsten ist das Stroma unauffällig und nicht verdünnt. Die Descemet'sche Membran ist intakt und nicht verdickt, das Endothel ist nicht reduziert. In Spezialfärbungen zeigen sich keine Ablagerungen von Amyloid oder sauren Mucopolysacchariden. Bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung des subepithelialen Bereiches zeigt sich von der Kollagenstruktur her ein normales Stroma und kein Anhalt für eine Narbenbildung.

Diskussion: Aufgrund der histologischen Untersuchung fällt die Diagnose des Keratokonus weg. Ebenso zeigt sich bei der Histochemie keine für eine Dystrophie typische Anfärbung. Vorläufig war an eine Kombination aus Keratokonus und makulärer Dystrophie gedacht worden. Die Kombinationen aus Keratokonus und granulärer oder hinterer polymorpher Dystrophie sind vereinzelt in der Literatur beschrieben worden. Die Wiederholung der Histochemie zeigte jedoch keinen positiven Befund in der Richtung. Abschließend ist daher die Narbe im Stroma als alter Prozeß zu werten, was allerdings mit der Anamnese nicht übereinstimmt. Das Fehlen der Bowmann'schen Schicht ist ein Nebenbefund ohne funktionelle Bedeutung. Die Elektronenmikroskopie wurde durchgeführt, um eine mögliche ältere Vernarbung subepithelial auszuschließen. Bisher gibt es zum Fehlen der Bowmann'schen Schicht nur Kasuistiken. Es kann spekuliert werden, daß die Schicht häufiger fehlt, als möglicherweise bemerkt wird.

Literatur

- Kasner et al. Cornea 1993; 12: 163-170.
- Vajpayee et al. Aust N Z J Ophthalmol 1996; 24: 369-371
- Driver et al. Am J Ophthalmol 1994; 118: 256-257.



**XXX. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmo-Pathologen
Freiburg, 24. und 25. September 2002**

Miriam Richter, Augenklinik, Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Berlin

Keratokonus

Klinik

Die 62-jährige Patientin stellte sich erstmalig 1995 vor. 1951 war an beiden Augen ein Keratokonus diagnostiziert worden, seit 1958 hatte sie harte Kontaktlinsen getragen. Ein akuter Keratokonus war rechts 1963 und links 1967 aufgetreten. Am rechten Auge war 1967 in Greifswald eine Hornhauttransplantation durchgeführt worden. Histologisch wurde ein hyperplastisches Epithel, eine rupturierte Bowmann'sche Schicht und das Stroma mit Kavernen beschrieben. Die klinische Diagnose eines Keratokonus wurde histopathologisch bestätigt. Bei Erstvorstellung in unserer Klinik 1995 betrug der Visus rechts HBW (bei inzwischen eingetrübtem Transplantat) und links 0,16. Am linken Auge zeigte sich ein Keratokonus mit zentraler Narbe. Es wurde in Abstand von 4 Jahren am rechten Auge eine Re-Keratoplastik und am linken Auge eine primäre Keratoplastik durchgeführt. Letztere wird im folgenden diskutiert. Bis auf einen eingestellten Bluthochdruck ist die Patientin gesund.

Histopathologie

Mikroskopisch

Es findet sich eine Hornhaut, welche zentral verdickt ist. Das Epithel ist unregelmäßig. Die Basalmembran des Epithels ist intakt. Die Bowmann'sche Schicht weist vereinzelt Brüche auf, ist jedoch im Zentrum weitgehend erhalten. Das Stroma ist deutlich verdünnt. Es findet sich zentral eine Ansammlung von amorphem Material, welches das gesamte zentrale Stroma umfasst und bis an die Descemet'sche Membran reicht. Im polarisierten Licht zeigt sich eine Lichtbrechung und die typische apfelgrüne Farbe in diesem Bereich. Das periphere Stroma ist unauffällig. Die Descemet'sche Membran ist regelrecht, die Endothelzellzahl ist leicht reduziert.

Histochemie:

Das amorphe Material ist deutlich Kongo Rot und Masson-Goldner positiv. Mit der Berliner Blau Färbung lässt sich Eisen im Bereich des Epithels jeweils in einem kurzen Areal in der Peripherie der Hornhaut nachweisen (Fleischer Ring).

Immunhistochemie: AL-Amyloid negativ

Diagnose

Linkes Auge: Sekundäre Amyloidose der Hornhaut bei Zustand nach akutem Keratokonus vor 35 Jahren

Kommentar

Bei Amyloid handelt es sich um amorphes extrazelluläres kongophiles Material bestehend aus den sogenannten β -Fibrillen, welche für das typische Färbeverhalten verantwortlich sind. Die einzelnen Fibrillen setzen sich aus einem jeweils variierenden fibrillären Protein, einer konstanten Amyloid-P-Komponente und Heparansulfat-Proteoglykanen zusammen. Es gibt verschiedene Amyloidtypen (Gelsolin und Transthyretin bei Hornhautdystrophien, AA, AL, AE, A- Präalbumin etc) entsprechend dem jeweiligen fibrillären Protein-Anteil. Primäre Amyloidablagerungen in der Hornhaut können lokalisiert (Hornhautdystrophien) oder im Rahmen von systemischer Amyloidosen (Meretoja's Syndrom) auftreten. Sekundäre Amyloidablagerungen der Hornhaut sind bei unter anderem bei chronischen Entzündungen, Glaukom, Traumata, Trichiasis etc beschrieben. Die Anamnese und der gute Gesundheitszustand der Patientin, der histologische Befund, und die Negativität von AL-Amyloid weisen auf eine sekundäre Amyloidose hin. Sekundäre Amyloidosen der Hornhaut in Verbindung mit einem Keratokonus sind selten. Es gibt Einzelfallbeschreibungen (Stern), McPherson et al haben bei 3 von 17 Hornhäuten mit der Diagnose Keratokonus vereinzelt Amyloid im Stroma gefunden. Die Pathogenese des Amyloids in der Hornhaut ist noch unklar. Diskutiert wird die Ursprung durch Epithelzellen, Fibroblasten oder Diffusion aus dem Plasma. Die Bowmann'sche Schicht war weitgehend in diesem Fall intakt, so dass der Ursprung des Amyloids in den Fibroblasten zu vermuten wäre, im Rahmen einer Narbenbildung als Folge des akuten Keratokonus vor 35 Jahren. Im Lehrbuch der Augenheilkunde von Fuchs von 1910 steht bereits geschrieben: „In alten dichten Narben entstehen zuweilen gelbe Flecken, bedingt durch die Ablagerung von Konkrementen hyaliner oder amyloider Substanz in der Narbe“.

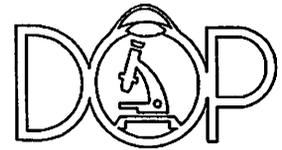
Literatur:

- Stern G.A. et al: Corneal amyloidosis associated with keratokonus. Ophthalmology 1988 (95,1) 52-55
- McPherson S.D. et al: Some histological findings in Keratokonus. Archives of Ophthalmology 1968 (79) 669-673
- Allgemeine und Spezielle Pathologie. Riede und Schäfer. Thieme Verlag 1993.
- Auw-Hädrich C., H. Witschel: Hornhautdystrophien im Licht moderner molekulargenetischer Forschung. Der Ophthalmologe 2002 (99) 418-426
- Gorevic P.D. et al : Ocular Amyloidosis. American Journal of Ophthalmology 1994 (117,4) 529-534
- Yamada M. et al; Secondary Amyloidosis in a corneal graft. Japanese Journal of Ophthalmology 2002 (46) 305-307



MARTIN-LUTHER-UNIVERSITÄT HALLE-WITTENBERG
 Universitätsaugenklinik mit Poliklinik
 Direktor: Prof. Dr. med. G. I. W. Duncker

**XXX. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen,
 24. und 25. September 2002 in Freiburg**



Photorefraktive Keratektomie bei Keratokonus

Patient: T. B., geb. 27.02.1963
 1 HE-Schnitt, 1 Diapositiv

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

Anamnese:

Im Dezember 2000 stellte sich ein 37-jähriger Patient wegen „zunehmender Kurzsichtigkeit“ auf dem rechten Auge in der Ambulanz unserer Klinik vor. Bei ihm war 1997 eine Photorefraktive Keratektomie (PRK) mit dem Excimer-Laser in einer auswärtigen Klinik bei seit über 10 Jahren bekannter Hornhautverkrümmung durchgeführt worden. Laut Angabe des Patienten betragen die Werte der sphäro-zylindrischen Korrektur des rechten Auges $-3,0s - 5,0c 168^\circ$. Damit sollte der Astigmatismus des rechten Auges der Situation am linken Auge angepasst werden. Nach dieser Behandlung korrigierte der Patient seinen Refraktionsfehler mit einer Brille. Seit zwei Jahren sei es dann wieder zur Zunahme der Kurzsichtigkeit gekommen, welche weder mit Brille noch mit speziellen Keratokonus-Kontaktlinsen ausgeglichen werden konnte.

Klinischer Befund:

Visus: rechts: 1/20; $-3,0s - 8,5c 150^\circ = 0,1$ stenop. 0,2
 links: 1/10; $-5,5s - 7,5c 140^\circ = 0,32$ stenop. 0,5

Beidseits zeigte sich eine bereits spaltlampenmikroskopisch deutlich erkennbare Vorwölbung der Hornhaut mit positivem Munson-Zeichen. Auf dem rechten Auge ließ sich eine zarte subepitheliale Narbe im Sinne eines „Haze“ erkennen. Im zentralen Anteil der Hornhaut waren beidseits im Bereich der Descemet-Membran sog. „Glasleisten“ zu erkennen. In der unteren Hornhauthälfte war parazentral eine bogenförmige Eisenlinie sichtbar. Die Pachymetrie zeigte eine minimale Dicke von $450 \mu m$. Die übrigen optischen Medien waren klar. Die Netzhautperipherie wies mit pigmentierten Laserherden ausreichend umstellte Foramina auf.

Im Februar 2002 führten wir eine perforierende Keratoplastik unter Nutzung des Geführten Trepannsystems (GTS) nach Krumeich durch.

Visus: August 2002 rechts: 0,2 Gläser bessern nicht.

Makroskopischer Befund:

Hornhautscheibchen mit 8 mm Durchmesser des rechten Auges

Mikroskopischer Befund:

Das Hornhautepithel weist eine unregelmäßige Dicke auf. Im zentralen Anteil der Hornhaut ist das Epithel bis auf 7-8 Schichten verdickt. Die Kontinuität der Bowman-Lamelle endet parazentral. Sie fehlt im zentralen und parazentralen Bereich der Hornhaut. Das Stroma erscheint im Zentrum etwas verdünnt. Wobei keine so starke Verschmälerung wie es üblicher Weise bei anderen Keratokonus-Hornhäuten auftritt nachweisbar ist. Die Descemet-Membran ist intakt. Das Hornhautendothel weist eine Zelldichte von 15-18 Zellen pro Blickfeld bei 400facher Vergrößerung auf.

Diagnose:

Keratokonus mit ausgedehnten Defekten der Bowman-Lamelle nach PRK

Diskussion:

Unter der Bezeichnung des Keratokonus wird ein Spektrum kornealer Ektasien erfasst, welche alle konusartige Vorwölbungen des Hornhautzentrums aufweisen. Die jeweiligen Ausprägungen können in Form und Größe der Vorwölbungen sehr variabel sein. Der Keratokonus manifestiert sich meist zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr (1). Da eine familiäre Häufung nachweisbar ist, wurden verschiedene Untersuchungen zu einem möglichen Vererbungsmodus durchgeführt. Wahrscheinlich ist aber von einem multifaktoriellen Erbgang auszugehen (2, 3).

Der Einsatz von refraktiv-chirurgischen Verfahren mit dem Excimer-Laser hat in den letzten Jahren stark zugenommen. Seitens der Kommission für refraktive Chirurgie (KRC) sind klare Indikationen und Kontraindikationen festgelegt worden. Die Durchführung einer PRK wird heute nur noch in einem Bereich bis -5,0 D als geeignetes Verfahren angesehen. Bei höheren Myopien und Astigmatismen sind die Korrekturergebnisse unsicherer, und die Gefahr einer zentralen Narbenbildung (Haze) steigen deutlich an (4). Im Falle des hier vorgestellten Patienten wurde eine Excimer-Laserkorrektur trotz vorbestehendem Keratokonus durchgeführt. Davon ist insbesondere deshalb auszugehen, da auch auf dem nichtoperierten linken Auge eine zentrale Hornhautverdünnung mit nach unten dezentrierter Vorwölbung bei Aufsteilung des inferioren Hornhautbereiches erkennbar ist. In Deutschland ist der Keratokonus eine Kontraindikation für die Durchführung einer PRK. Andere Autoren beschrieben aber auch geplante PRK bei Keratokonus zur Reduktion der Myopie und des Astigmatismus (5, 6).

Die beschriebene Kasuistik dieses Patienten weist noch einmal deutlich darauf hin, dass neben einer Hornhauttopographie auch eine Pachymetrie durchgeführt werden muss. Im vorliegenden Fall ist vor dem refraktiven Eingriff nur eine Topographie durchgeführt worden. Nicht immer ist dabei ein Keratokonus zu erkennen. Diese Befundkonstellation von regulärem Astigmatismus der Hornhaut-Vorderfläche bei zentraler Stromaverdünnung und unregelmäßiger Hornhaurückfläche wird auch als „posteriorer Keratokonus“ bezeichnet. Um diese diagnostische Lücke zu schließen, empfiehlt sich z.B. der Einsatz des Orbscan-Systems. Dabei werden videokeratoskopisch die korneale Vorder- und Rückfläche, die Pachymetrie und die Brechkraft im Sinne einer Keratometrie erfasst. Somit ist es dann auch möglich Unterschiede in der Konfiguration der Rückfläche zu erfassen und in Beziehung zur Hornhautdicke zu setzen, um einen Keratokonus diagnostizieren zu können.

Eine neue und interessante Technik zur Erfassung der optischen Situation in einem Keratokonusauge ist die Aberrometrie (7).

Literatur:

1. Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA: 48-year clinical and epidemiologic study of keratokonus. *Am J Ophthalmol* 1986 (101) 267
2. Hallermann W, Wilson EJ: Genetische Betrachtungen über den Keratokonus. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1977 (179) 906
3. Holbach LM, Hinzpeter EN, Naumann GOH: Kornea und Sklera. In Naumann GOH (Hrsg): *Pathologie des Auges*. 2. Auflage Springer Verlag Berlin Heidelberg 1997
4. Homepage der Kommission Refraktive Chirurgie: www.augeninfo.de/krc/qualit.htm
5. Mortensen J, Carlsson K, Ohrstrom A: Excimer laser surgery for keratokonus. *J Cataract Refract Surg* 1998 (24) 893-898
6. Bilgihan K, Ozdek SC, Konuk O, Akata F, Hasanreisoglu B: Results of photorefractive keratectomy in keratokonus suspects at 4 years. *J Refract Surg* 2000 (16) 438-443
7. Barbero S, Marcos S, Merayo-Llodes J, Moreno-Barriuso E: Validation of the estimation of corneal aberrations from videokeratography in keratokonus. *J Refract Surg* 2002 (18) 263-270



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: 27. August 2002/CWS

XXX Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmo-Pathologen (DOP) in Freiburg am 24.- 25. September 2002

Primäre Lipidkeratopathie

L. B., geb. 24.12.1927
Histo.-Nr.: 4474

Priv-Doz. Dr. C. W. Spraul
Universitäts-Augenklinik
Prittwitzstrasse: 43
89075 ULM

Email: christoph.spraul@medizin.uni-ulm.de

Anamnese: Ein 73-jähriger Patient stellt sich an der Universitäts-Augenklinik mit der Frage der perforierenden Keratoplastik vor. Er hatte seit ca. 20 Jahre eine allmählich schleichende Sehkraftreduktion durchgemacht. Diese war am linken Auge stärker als am rechten Auge ausgeprägt. Die ophthalmologische Anamnese war ansonsten unauffällig. Die Allgemeinanamnese war bis auf eine Polioinfektion in der Kindheit und einen medikamentös behandelten Hypertonus leer.

Befund: Die bestkorrigierte Sehkraft betrug am rechten Auge 0,4 und am linken Auge 0,05. Der intraokulare Druck lag beiderseits bei 18 mmHg. Die Untersuchung der vorderen Augenabschnitte zeigte beiderseits (links > rechts) eine zentral betonte fleckförmige stromale Hornhauttrübung. Daneben bestand eine Cataracta corticonuclearis provecta. Die hinteren Augenabschnitte waren beiderseits bis auf hypertensive Gefäßveränderungen sowie deutliche Hyper- und Atrophien des retinalen Pigmentepithels im Sinne einer altersbezogenen Makuladegeneration unauffällig.

Termine für Privatpatienten:

Tel.: 0731-500-27551

Fax: 0731-500-27549

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

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

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

A:\DOP2002_Lipid.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

Makroskopischer Befund: Es zeigte sich ein stark getrübtes Hornhautscheibchen mit einem Durchmesser von 7,5 mm

Mikroskopischer Befund: Die Hornhaut ist von einem mehrschichtigen nicht verhornendem Plattenepithel bedeckt. Die Bowmannsche Lamelle ist teilweise frakturiert. Es finden sich fokale Verkalkungen im Bereich der Bowmannschen Lamelle sowie anterior derselben. Das Hornhautstroma zeigt teilweise einen irregulären Verlauf der Kollagenlamellen sowie multiple Vakuolen. Die Descemetische Membran erscheint regelrecht mit ca. 5 Endothezellen pro „high power field“. Die Färbungen auf kolloidales Eisen und Alcianblau sind positiv. Die Masson-Trichrom- und Kongorotfärbung sind negativ. Die elektronenmikroskopische Untersuchung zeigte im Bereich der Bowmannschen Membran elektronendichte Partikel. Im Stroma fanden sich multiple extrazelluläre Vakuolen, die zum Teil optisch leer erscheinen, zum Teil Membranreste enthalten bzw. amorphes, feingranuläres Material. Vakuolige Einschlüsse lassen sich vereinzelt auch in den Keratozyten beobachten.

Hauptdiagnosen:

Primäre Lipidkeratopathie

Diskussion: Unser Patient wies eine bilaterale Lipidkeratopathie ohne assoziierte Vaskularisation oder Entzündung auf. Bei normalen Werten für Cholesterin und Triglyceriden konnte eine systemische Störung des Lipidmetabolismus einschliesslich eines LCAT-Mangels ebenfalls ausgeschlossen werden. Es ist deshalb von einer primären Lipidkeratopathie auszugehen. Der zugrunde liegende Pathomechanismus ist gegenwärtig unklar, es muessen aber auf die Keratozyten begrenzte Funktionsstörungen postuliert werden.

Literatur:

1. Alfonso E, Arrellanes L, Boruchoff SA, Ormerod LD, Albert DM (1988) Idiopathic bilateral lipid keratopathy. Br J Ophthalmol 72:338-43.
2. Barishak YR, Stein R (1974) Lipid keratopathy. Ann Ophthalmol 6:377-80.
3. Garibaldi BA, Goad ME (1988) Lipid keratopathy in the Watanabe (WHHL) rabbit. Vet Pathol 25:173-4.
4. Hutchinson AK, Palay DA, Grossniklaus HE (1996) Familial bilateral perilimbal cystic benign melanosis with lipid keratopathy—a new entity? Cornea 15:427-30.
5. Jack RL, Luse SA (1970) Lipid keratopathy. An electron microscopic study. Arch Ophthalmol 83:678-91.
6. Marsh RJ (1982) Lasering of lipid keratopathy. Trans Ophthalmol Soc U K 102:154-6.
7. Marsh RJ (1988) Argon laser treatment of lipid keratopathy. Br J Ophthalmol 72:900-4.
8. Marsh RJ, Marshall J (1982) Treatment of lipid keratopathy with the argon laser. Br J Ophthalmol 66:127-35.
9. Mendelsohn AD, Stock EL, Lo GG, Schneck GL (1986) Laser photocoagulation of feeder vessels in lipid keratopathy. Ophthalmic Surg 17:502-8.
10. Mendelsohn AD, Watson BD, Alfonso EC, et al. (1987) Amelioration of experimental lipid keratopathy by photochemically induced thrombosis of feeder vessels. Arch Ophthalmol 105:983-8.
11. Ormerod LD (1987) Bilateral idiopathic lipid keratopathy. Cornea 6:313-4.
12. Reddy C, Stock EL, Mendelsohn AD, Nguyen HS, Roth SI, Ghosh S (1987) Pathogenesis of experimental lipid keratopathy: corneal and plasma lipids. Invest Ophthalmol Vis Sci 28:1492-6.
13. Roth SI, Stock EL, Siel JM, et al. (1988) Pathogenesis of experimental lipid keratopathy. An ultrastructural study of an animal model system. Invest Ophthalmol Vis Sci 29:1544-51.
14. Sah WJ, Myoung YW, Hahn TW, Kim JH (1997) Rotational autokeratoplasty in advanced lipid keratopathy. Ophthalmic Surg Lasers 28:1020-4.
15. Sah WJ, Myoung YW, Hahn TW, Kim JH (1998) Rotational autokeratoplasty in advanced lipid keratopathy. J Ophthalmic Nurs Technol 17:77-81.
16. Sebesteny A, Sheraidah GA, Trevan DJ, Alexander RA, Ahmed AI (1985) Lipid keratopathy and atheromatosis in an SPF laboratory rabbit colony attributable to diet. Lab Anim 19:180-8.
17. Shapiro LA, Farkas TG (1977) Lipid keratopathy following corneal hydrops. Arch Ophthalmol 95:456-8.
18. Silva-Araujo A, Tavares MA, Lemos MM, Soares MI, Castro-Correia J, Salgado-Borges J (1993) Primary lipid keratopathy: a morphological and biochemical assessment. Br J Ophthalmol 77:248-50.
19. Stock EL, Mendelsohn AD, Lo GG, Ghosh S, RB OG (1985) Lipid keratopathy in rabbits. An animal model system. Arch Ophthalmol 103:726-30.
20. Tremblay M, Dube I (1975) [Lipid keratopathy]. Union Med Can 104:1383-5.

XXX. Jahrestagung der DOP, Freiburg, 24./25. September 2002

Dr. A. Assadoullina

Ludwig Boltzmann Institut für Retinologie und
biomikroskopische Laserchirurgie
Augenklinik KA Rudolfstiftung
Juchgasse 25, A-1030 Wien
e-mail: adele.assadoullina@kar.magwien.gv.at

Lokalisierte Amyloidose der Hornhaut

Patient E.P.
2 Diapositiven
Histologie-Nr. 8805/2002

Fall 32

Klinik

Ein 79 Jahre alter Patient stellte sich wegen zunehmender Sehverschlechterung des rechten Auges in Ambulanz der Augenklinik KAR in Wien am 15.05.02 vor. Das Auge wurde operiert vor ca. 30 Jahren wegen Glaukom (die Unterlagen liegen nicht vor). Die Untersuchung zeigte am rechten Auge eine zentrale, oberflächlich liegende hell-gelbliche Hornhauttrübung und einen Pannus cornea. Das Visus präoperativ = cc 0.01. Linkes Auge – Amaurose, St.p. Ablatio retinae, vorderer Abschnitt o.B. Allgemeinzustand altersentsprechend, Familienanamnese bezüglich Augenkrankheiten ist unauffällig.

Am rechten Auge erfolgte eine perforierende Keratoplastik.
Visus post-OP betrug 0.1 cc, postoperativer Verlauf unauffällig.

Histopathologischer Befund (Nr. 8805/2002)

Makroskopischer Befund: Hornhautscheibchen mit 8 mm Durchmesser, in der Mitte getrübt.

Mikroskopischer Befund: Hornhaut mit teils verdünntem, teils reaktiv-hyperplastischem Hornhautepithel mit unregelmäßig gewellter Oberfläche. Zwischen Epithel und teilweise defekter Bowman'scher Membran Ablagerungen von amorphem, eosinophilem, in der Kongorot Reaktion positiven und in der Polarisation apfelgrün doppeltbrechenden Material mit Fibrosierungs- und Vaskularisationsarealen und einem umschriebenen entzündlichen Infiltrat mit spärlichen neutrophilen Granulozyten.

Diagnose:

Pannus corneae, sekundäre lokalisierte Amyloidose der Hornhaut

Kommentar:

Die Klassifikation okulärer Amyloidosen folgt der klassischen Einteilung der Amyloidosen in primär und sekundär bzw. Beteiligung bei generalisierten Amyloidoseformen und lokalisierte Varianten. Die sekundäre lokalisierte Amyloidose tritt u.a. bei folgenden okulären bzw. kornealen Erkrankungen auf: kongenitales Glaukom, Trichiasis / Trachom, interstitielle Keratitis, Keratokonus und nach Hornhauttransplantation (1-7).

Im Falle unseres Patienten handelt es sich um Amyloid-Ablagerungen zwischen Epithel und Bowman-Lamelle in einem lange bestehenden Pannus corneae (8).

Literatur:

1. Vemuganti GK, Mandal AK. Subepithelial corneal amyloid deposits in a case of congenital glaucoma: a case report. *Cornea* 2002;21(3):315-7
2. Kigasawa K, Mashima Y, Ogata T, Tashiro Y. A histopathological study of corneal amyloidosis secondary to trichiasis. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1996;100(5):394-400
3. Hidayat RR, Risco JM. Amyloidosis of corneal stroma in patients with trachoma. A clinicopathologic study of 62 cases. *Ophthalmology* 1989;96(8):1203-11
4. Dutt S, Elner VM, Soong HK, Meyer RF, Sugar A. Sekondary localized amyloidosis in interstitial keratitis. Clinicopathologic findings. *Ophthalmology* 1992;99(5):817-23
5. Hill JC, Maske R, Bowen RM. Secondary localised amyloidosis of the cornea associated with tertiary syphilis. *Cornea* 1990;9(2):98-101
6. Stern GA, Knapp A, Hood CI. Corneal amyloidosis associated with keratoconus. *Ophthalmology* 1988;95(1):52-5
7. Yamada M, Nishiyama T, Konishi M, Mashima Y. Secondary amyloidosis in a corneal graft. *Jpn J Ophthalmol* 2002;46(3):305-7
8. Naumann GOH. *Pathologie des Auges: mit differentialdiagnostischen Tabellen.* Springer Verlag Berlin Heidelberg, 1997; S.1511

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

Abstoßungsreaktion nach Limbustransplantat

Fallbeschreibung

65-jähriger Patient mit atopischer Dermatitis, schwerer atopischer Keratokonjunktivitis mit persistierendem flachen HH-Ulcus in der unteren mittleren Peripherie bei Limbusinsuffizienz. Keine Abheilung des Hornhautbefundes unter lokaler und systemischer antiinflammatorischer und antiallergischer Therapie sowie Hornhautpflege.

Operation (19.07.00): Superfizielle Keratektomie, allogene Limbustransplantation 180° unten, Amniontransplantation. Postoperativ immunsuppressive Therapie mit Ciclosporin A und oralen Kortikosteroiden zusätzlich zur Lokalthherapie.

Vier Wochen später zunehmende Dickenzunahme des Limbustransplantats, Persistenz des Epitheldefektes bei partiell in loco befindlichem Amniontransplantat und Entwicklung eines Hypopyon [4].

Rückbildung der intraokularen Entzündung unter lokaler Kortikosteroidtherapie und Antibiose sowie chirurgischer Entfernung des ödematösen Limbustransplantats bei V.a. auf Abstoßung.

Histologie (HE-, PAS-Färbung, Immunhistochemie)

Kollagenes Faserstroma mit teils dichter Durchsetzung durch schmale Kapillaren, die immunhistochemisch von CD31- und CD34-positivem Endothel ausgekleidet sind.

Herdförmig betont zeigt sich eine mäßig dichte Infiltration durch lymphozytäre Zellen mit Beteiligung einiger Plasmazellen (CD 138 positiv). Bei den Lymphozyten handelt es sich um B- und T-Lymphozyten mit einem etwas größeren Anteil an T-Zellen. CD8-positive Zellen überwiegen CD4-positive Lymphozyten. Stellenweise sind oberflächlich kleine Anteile eines keratinisierten Epithels ohne Becherzellen erkennbar. Ein eindeutiges Übergreifen des lymphozytären Infiltrats auf das Epithel findet sich nicht. In einigen Schnittstufen befindet sich ein Fadenrest.

Die immunhistologischen Färbungen mit Antikörpern gegen Cytokeratin 3 und CK19 stehen noch aus.

Diskussion

Die autologe Limbustransplantation wurde von Kenyon und Tseng 1989 als aussichtsreiche Operation für verschiedene Krankheitsbilder mit Limbusinsuffizienz beschrieben [1]. Bei Erkrankung beider Augen ist nur die allogene Limbustransplantation mit postoperativer Immunsuppression und deutlich schlechterer Prognose durchführbar [2].

Unser 4 Wochen postoperativ entnommenes allogenes Limbustransplantat zeigt eine auffällige Gefäßneubildung mit herdförmig betonter gemischt-lymphozytärer Infiltration. Der vorliegende Befund kann im Sinne einer zellulären Abstoßungsreaktion gedeutet werden, es kann sich jedoch auch um eine uncharakteristische Entzündungsreaktion handeln.

Daya et al. beschreiben die klinischen und pathologischen Befunde von vier abgestossenen Limbustransplantaten [3]. Klinisch bestanden eine sektorenförmige, diffuse oder perilimbale Bindehautinjektion, ein Ödem und Infiltration des Limbustransplantats mit Epitheldefekten und Keratinisierung der Transplantatoberfläche. Es zeigte sich eine ausgeprägte lymphozytäre Reaktion mit einer CD4:CD8 Ratio von 2:1 und einer deutlichen Positivität für HLA-DR. Das Epithel des Transplantates war hauptsächlich positiv für CK19, ein Marker für Bindehaut- und HH-Epithelzellen.

Literatur

1. Kenyon K, Tseng SCG. Limbal autograft transplantation for ocular surface disorders. *Ophthalmology* 1989; 96: 709-723.
2. Tsai RJF, Tseng SCG. Human allograft limbal transplantation for corneal surface reconstruction. *Cornea* 1994; 5: 389-400.
3. Daya SM, Bell RED, Habib NE, Powell-Richards A, Dua HS. Clinical and Pathologic Findings in human keratolimbal allograft rejection. *Cornea* 2000; 19: 443-450.
4. Messmer EM. Hypopyon after amniotic membrane transplantation. *Ophthalmology* 2001; 108:1714

**XXX. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)
Freiburg i. Br., 24.-25. September 2002**

Dr. med. Anja Silvia Hoff
Johanniter-Krankenhaus/
Univ.-Augenklinik Bonn

Tagungsprogramm-Nr. 34
Patient: P., Peter *18.2.1954
Histologie Nr.: 02-083 (I)

Infektiöse kristalline Keratopathie

Vorgeschichte:

Der Patient stellte sich erstmals Ende Januar 2002 mit Druckgefühl am linken Auge, bestehend seit 2 Tagen, in unserem Notdienst vor. Anamnestisch lag ein Sturz vor 7 Tagen (fraglich unter Alkoholeinfluß) vor. Der Allgemeinzustand des Patienten war relativ schlecht, es bestand der Verdacht auf chronischen Alkoholabusus, was jedoch von Seiten des Patienten verneint wurde. Der Patient hatte zum Zeitpunkt des stationären Aufenthaltes keinen festen Wohnsitz.

Der Visus am LA betrug Fingerzählen und Lichtschein mit intakter Projektion. Es bestand eine sehr ausgeprägte konjunktivale Injektion. Die Hornhaut zeigte ein zentral gelegenes dichtes, tiefes Infiltrat, umgeben von einer größeren Erosio mit zahlreichen feinen, weiter oberflächlich gelegenen Infiltraten. Außerdem bestand eine periphere Hornhaut-Vaskularisation von 5 bis 7 Uhr, ein Hypopyon von ca. 2,5mm sowie eine Reizmiosis. Die vorderen Augenabschnitte des rechten Auges waren reizfrei.

Der Patient wurde stationär aufgenommen und erhielt eine intensive lokale und systemische Antibiotika- sowie Antimykotikatherapie. Ein durchgeführter Hornhaut Abstrich blieb ohne Ergebnis. Bei ausbleibendem Therapieerfolg erfolgte nun eine zweimalige Vorderkammer-Punktion im Abstand von 12 Tagen. Hierbei wurde Material für die Mikrobiologie entnommen und eine antibiotische und antimykotische Spülung durchgeführt. Bei beiden Eingriffen blieb die Mikrobiologie jedoch wiederum ohne Ergebnis; es zeigte sich kein Bakterien- oder Pilzwachstum. Bei weiterhin therapieresistentem Hornhaut-Ulcus mit drohender Perforation wurde schließlich eine Keratoplastik à chaud durchgeführt.

Histopathologischer Befund

Mikroskopisch: Hornhautpräparat mit zentralem Epitheldefekt, an den Defekt angrenzend unregelmäßiges Epithel; im Bereich des Defektes im vorderen Stroma sowie in der Bowmanschicht „kristalline“ fein-granuläre Ablagerungen; im übrigen Stroma disseminiert ringartige PAS-positive Strukturen; im gesamten Stroma mäßig viele Entzündungszellen, vermehrt im Bereich des Epitheldefektes; Gram-Färbung negativ

Transmissions-Elektronenmikroskopie: Die lichtmikroskopisch auffälligen fein-granulären Ablagerungen im vorderen Stroma entsprechen Bakterienkolonien (Kokken); eine genauere Einordnung ist nicht möglich. Für die intrastromalen ringförmigen Strukturen findet sich kein ultrastrukturelles Korrelat.

Histologische Diagnose:

Infektiöse kristalline Keratopathie

Diskussion:

Typisch für die infektiöse kristalline Keratopathie sind diskrete weißliche, verzweigte Ablagerungen im vorderen Hornhautstroma mit nur geringer assoziierter Entzündungsreaktion. Die Trübungen entsprechen Ansammlungen von Erregern.

In Frage kommen sowohl gram-positive und gram-negative Bakterien (insbes. Strep. viridans, Staph. epidermidis) als auch Pilze (Candida spec.), Herpes-simplex Viren und Akanthamoeben. Prädisponierende Faktoren für die Entwicklung einer kristallinen Keratopathie umfassen eine längerfristige topische Kortikosteroidgabe, eine allgemeine Immunsuppression, eine Hornhauttransplantation bzw. refraktive Chirurgie und das Tragen von weichen Kontaktlinsen. Eine Besonderheit unseres Falles ist das Fehlen von typischen Risikofaktoren. Der relativ schlechte Allgemeinzustand aufgrund des Alkoholabusus mit einhergehender Schwächung des Immunsystems könnte jedoch die Grundlage für eine Infektion bilden.

Oft ist eine aggressive antibiotische oder antimykotische Therapie erfolgreich, daher ist die Suche nach dem auslösenden Erreger von großer Bedeutung, um eine spezifische Therapie einleiten zu können. Weiter bestehende Infektion, Vaskularisation oder Narbenbildung trotz intensiver Therapie können eine perforierende Keratoplastik erforderlich machen.

Probleme bei Therapie und Diagnostik ergeben sich durch die speziellen Eigenschaften insbesondere der Streptokokken, welche als häufigster Erreger der infektiösen kristallinen Keratopathie gelten. Unter nährstoffarmen Bedingungen bilden die Erreger eine Polysaccharidkapsel durch die sie, trotz nachgewiesener in-vitro Sensitivität, einer antibiotischen Therapie nur schwer zugänglich sein können. Weiterhin gibt es Varianten, die nur unter ganz speziellen Bedingungen kultivierbar sind und somit eine negative Mikrobiologie vortäuschen. Interessant ist, dass diese speziellen Gruppen auch für Infektionen in anderen avaskulären Geweben im Körper verantwortlich sind (z.B. Herzklappen).

Bei negativer Mikrobiologie kann durch das typische histologische Bild und die Elektronenmikroskopie die Diagnose gesichert werden.

Literatur:

1. Infectious crystalline keratopathy. Sharma N, Vajpayee RB, Pushker N, Vajpayee M. CLAO J 2000, Jan;26(1):40-3
2. Infectious crystalline keratopathy caused by candida albicans. Wilhelmus KR, Robinson NM. AM J Ophthalmol 1991 Sep 15; 112(3):322-5
3. Infectious crystalline keratopathy: a case report. Terrier JP, Calvet P et al. Ann Pathol 2001 Aug 21(4):337-9
4. Infectious crystalline keratopathy caused by gram-negative bacteria. Khater TT, Jones DB, Wilhelmus KR. Am J Ophthalmol 1997 Jul; 124(1):19-23
5. Infectious crystalline keratopathy in an immunosuppressed patient. Sridhar MS, Laibson PR et al. CLAO J 2001 Apr, 27(2):108-10
6. Infectious crystalline keratopathy. Reiss GR, Campbell RJ, Bourne WM. Surv Ophthalmol 1986 Jul-Aug;31(1):69-72
7. Acanthamoeba keratitis and infectious crystalline keratopathy. Davis RM, Schroeder RP, Rowsey JJ, Jensen HG, Tripathi RC. Arch Ophthalmol 1987 Nov;105(11):1524-7
8. Whitish crystalloid corneal deposits. Infectious crystalline keratopathy in amoebic keratitis. Löffler KU, Witschel H. Ophthalmologie 1998 Aug;95(8):576-7
9. Infectious post-Lasik crystalline keratopathy caused by non-tuberculous Mycobacteria. Alvarenga L; Freitas D et al. Cornea 2002 May;21(4):426-9
10. Infectious crystalline keratopathy. Role of nutritionally variant streptococci and other bacterial factors. Omerod LD, Ruoff KL et al. Ophthalmology 1991 Feb;98(2): 159-69
11. Demonstration of biofilm in infectious crystalline keratopathy using ruthenium red and electron microscopy. Fulcher TP, Dart JK et al. Ophthalmology 2001 Jun;108(6):1088-92

30. Deutschsprachige Ophthalmopathologen Jahrestagung, Freiburg, September 2002

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

Patient: W.S., geb. 4.3.1930
Histologienr.: 134-02

„Schneeflockenkeratitis“

Vorgeschichte

Der 72-jährige Patient erlitt vor über 30 Jahren eine tiefe Fremdkörperverletzung der linken Hornhaut mit Descemetruptur und nachfolgender Endotheldekompensation. Im Mai 1999 betrug die Sehschärfe des linken Auges noch 0,4, zwei Jahre später nur noch 0,2 bei zunehmendem Hornhautödem, woraufhin im August 2000 eine perforierende Keratoplastik durchgeführt wurde. Bereits am 5. postoperativen Tag traten Endothelbeschläge und Ödem des Transplantates auf. Das Ödem besserte sich trotz wochenlanger lokaler und teilweise systemischer Steroidgabe kaum. Im November 2000 wurde der 1. fortlaufende Faden entfernt, dabei betrug die Sehschärfe immerhin 0,4. Zwei Monate später stellte sich der Patient mit einer erneuten Sehverschlechterung bei zunehmendem Transplantatödem vor, die Sehschärfe war auf 0,1p abgesunken. Trotz fehlender Endothelbeschläge hatten wir den dringenden Verdacht auf eine wiederholte Transplantatabstoßungsreaktion, woraufhin erneut lokal und systemisch Steroide sowie Diamox zur Endothelentlastung gegeben wurden. Im Februar 2001 betrug die Sehschärfe bei persistierendem Ödem 0,3. Einen Monat später erhielt der Patient Gentamycin-Augentropfen wegen V.a. Konjunktivitis. Steroidhaltige Augentropfen wurden in niedriger Dosierung über mindestens 8 Monate weitergegeben (Dexa sine 1-2x/d). Anfang dieses Jahres war die Sehschärfe bei ausgeprägtem bullösem Ödem auf 1/15 abgesunken, 5 Wochen später stellte sich der Patient mit dem Bild einer schneeflockenartigen Keratitis vor. Keime konnten mittels des üblichen Bindehautabstrichs nicht isoliert werden. Am nächsten Tag erfolgte eine erneute Keratoplastik, da wir keine Hoffnung hatten, daß sich das chronisch geschädigte und nun infizierte Transplantat erholen würde.

Histologischer Befund: 134-02

Makroskopischer Befund:

Hornhautpräparat mit 8 mm Durchmesser. Die Oberfläche zeigt eine zentrale, schneeflockenförmige Trübung.

Mikroskopischer Befund:

Lichtmikroskopisch sind im vorderen Stroma Bakterienhaufen erkennbar, die sich in der Gram-Färbung positiv darstellen. Es ist keinerlei entzündliche Reaktion des an die Bakterien angrenzenden Gewebes sichtbar. Elektronenmikroskopisch zeigen sich die Bakterien ein- bis dreikammerig.

Diskussion

Bei dem oben beschriebenen Krankheitsbild handelt es sich um die sogenannte infektiöse kristalline Keratopathie, die erstmals von Gorovoy et al. 1983 beschrieben wurde [6]. Diese tritt bevorzugt in Hornhauttransplantaten auf, insbesondere wenn, wie in unserem Fall, eine langanhaltende Steroidtherapie erforderlich war. Die infektiöse kristalline Keratopathie wird meistens durch *Streptococcus viridans* verursacht [10]. Andere beschriebene Keime sind *Haemophilus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Mycobacterium*, *Enterococcus*, Pneumokokken, *Pseudomonas* und *Candida* [5]. Das besondere ist, daß es zu einer Keimvermehrung mit Ausbildung entsprechender Trübungen der Hornhaut kommt, praktisch ohne begleitende entzündliche Reaktion.

Es gibt verschiedene Erklärungen hierfür:

1. Spezielle antigene Polysaccharide in der Bakterienkapsel

Matoba et al. [8] isolierten Pneumokokken Serotyp 11F als Ursache der Erkrankung bei einem ihrer Patienten. Dieselben Keime, in Kaninchenhornhaut angebracht, erzeugten exakt dasselbe klinische Bild. Dagegen führten Pneumokokken Serotyp 9 und 15 zu einer eitrigen Keratitis. Die Autoren meinen, daß die unterschiedlichen antigenen Polysaccharide in der Bakterienkapsel die unterschiedliche Reaktion des Wirtsgewebes auf die Keime erklären.

2. Unterdrückung der entzündlichen Antwort bei langanhaltender Steroidgabe

Auffallend ist, daß die meisten Fälle nach chronischer Steroidgabe aufgetreten sind. Die geringe entzündliche Reaktion auf die Bakterienvermehrung ist sicherlich teilweise darauf zurückzuführen. Es sind allerdings auch Fälle ohne vorausgegangene Keratoplastik und Steroidbehandlung beschrieben worden, z.B. in Zusammenhang mit Herpes simplex [9]-, Zoster [11]- oder Acanthamöbeninfektionen [3] sowie nach Lokalanästhetikumabusus [7].

3. Biofilmbildung

Bei der infektiösen kristallinen Keratopathie kann mit spezieller Fixierungsmethode ein sogenannter Biofilm nachgewiesen werden, in welchem die Mikroorganismen in einer Polysaccharid-reichen extrazellulären polymeren Matrix (Glycocalyx) eingebettet sind. Solch ein Biofilm wird von manchen Mikroorganismen unter suboptimalen Wachstumsbedingungen gebildet, z.B. von *Streptococcus viridans* [5].

4. Beschaffenheit des Hornhautgewebes

Butler et al. [1] schließen aus ihren Inokulationsversuchen mit *Streptococcus viridans* und *Klebsiella oxytoca* an explantierten menschlichen Hornhäuten mit und ohne Schwellung, daß die Gewebebeschaffenheit das Ausbreitungsmuster der Keime erheblich beeinflußt. An den Hornhäuten ohne Schwellung konnte das charakteristische Muster der infektiösen kristallinen Keratopathie erzeugt werden, während geschwollene Hornhäute ein „globuläres“ Muster der Bakterienausbreitung zeigten. Dies würde aber in unserem Fall mit deutlich geschwollener Hornhaut nicht zutreffen.

Die antibiotische Behandlung der infektiösen kristallinen Keratopathie, z.B. mit Cefazolin, ist in der Regel langwierig und häufig erfolglos. Es wird angenommen, daß der Biofilm nicht nur die geringe entzündliche Reaktion sondern auch die schlechte Ansprechbarkeit auf Antibiotika bedingt [10]. Es wurde gezeigt, daß unter in vitro-Bedingungen die Antibiotikakonzentration 20-1000 mal höher sein muß um Bakterienwachstum innerhalb eines Biofilms zu unterdrücken als unter planktonischen Bedingungen [4]. Der Biofilm bindet vermutlich eine erhebliche Menge an Antibiotikamolekülen, und durch die Glycocalyx ist die metabolische Aktivität der Bakterien und damit auch ihre Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika reduziert [5]. Es wurde berichtet, daß eine Nd:YAG Laserbehandlung die Wirksamkeit der Antibiotika deutlich verbessert, entweder durch Zerstörung der schützenden Glycocalyx oder durch Steigerung des Bakterienmetabolismus [2].

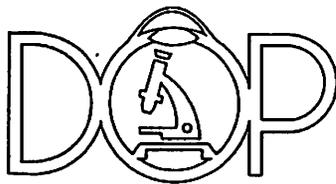
Literatur

1. Butler TK, Dua HS, Edwards R, Lowe JS (2001) In vitro model of infectious crystalline keratopathy: tissue architecture determines pattern of microbial spread. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 42:1243-6
2. Daneshvar H, MacInnis B, Hodge WG (2000) Nd:YAG laser corneal disruption as adjuvant treatment for infectious crystalline keratopathy. *American Journal of Ophthalmology* 129:800-1
3. Davis RM, Schroeder RP, Rowsey JJ, Jensen HG, Tripathi RC (1987) Acanthamoeba keratitis and infectious crystalline keratopathy. *Archives of Ophthalmology* 105:1524-7
4. Elder MJ, Stapleton F, Evans E, Dart JK (1995) Biofilm-related infections in ophthalmology. *Eye* 9:102-9
5. Fulcher TP, Dart JK, McLaughlin-Borlace L, Howes R, Matheson M, Cree I (2001) Demonstration of biofilm in infectious crystalline keratopathy using ruthenium red and electron microscopy. *Ophthalmology* 108:1088-92
6. Gorovoy MS, Stern GA, Hood CI, Allen C (1983) Intrastromal noninflammatory bacterial colonization of a corneal graft. *Archives of Ophthalmology* 101:1749-52
7. Kintner JC, Grossniklaus HE, Lass JH, Jacobs G (1990) Infectious crystalline keratopathy associated with topical anesthetic abuse. *Cornea* 9:77-80
8. Matoba AY, O'Brien TP, Wilhelmus KR, Jones DB (1994) Infectious crystalline keratopathy due to *Streptococcus pneumoniae*. Possible association with serotype. *Ophthalmology* 101:1000-4
9. Meisler DM, Langston RH, Naab TJ, Aaby AA, McMahon JT, Tubbs RR (1984) Infectious crystalline keratopathy. *American Journal of Ophthalmology* 97:337-43
10. Ormerod LD, Ruoff KL, Meisler DM, Wasson PJ, Kintner JC, Dunn SP, Lass JH, van de Rijn I (1991) Infectious crystalline keratopathy. Role of nutritionally variant streptococci and other bacterial factors. *Ophthalmology* 98:159-69
11. Zabel RW, Mintsoulis G, MacDonald I, Tuft S (1988) Infectious crystalline keratopathy. *Canadian Journal of Ophthalmology* 23:311-4

MARTIN-LUTHER-UNIVERSITÄT HALLE



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



*XXX. Jahrestagung der Deutschsprachigen
Ophthalmologen (DOP)
Freiburg, 24./25. September 2002*

Patient: R.; geb.: 12.05.1983
OP-Datum: März 2002
Histo-Nr.: 6160/02
Diapositive (klinischer Befund),
histologisches Schnittpräparate (HE-/PAS-/
Grocott's Methenamine Silber Färbung)

Alexander Petzold
Klinik u. Poliklinik f. Augenheilkunde
Martin-Luther-Universität
Magdeburger Straße 14
06097 HALLE
e-mail: alexanderpetzold@web.de

Mykotisches Hornhautulkus

Vorgeschichte: Im Rahmen eines augenärztlichen Einsatzes unserer Klinik in Kamerun wurden unter anderem 6 Keratoplastiken durchgeführt. Die in Zentralafrika erstmals durchgeführten Hornhauttransplantationen hatten folgende Indikationen: Keratokonus (4x), bullöse Keratopathie (1x) sowie ein persistierendes Hornhautulkus. Bei dem letztgenannten Fall handelte es sich um eine 27jährige Frau mit einem anamnestisch seit 6 Wochen bestehenden Geschwür der Hornhaut ohne Besserung nach Applikation antibiotischer Augentropfen. Die Patientin konnte Lichtschein mit richtiger Projektion wahrnehmen. HIV oder andere Systemerkrankungen bestanden nicht.

Die spaltlampenmikroskopische Untersuchung zeigte ein zentrales, geringfügig erhabenes, unscharf begrenztes Infiltrat mit strahlenförmigen Ausläufern ohne Anzeichen eines Hypopyons. Im März diesen Jahres wurde eine perforierende Keratoplastik (8.2/8.0) mit 16 Einzelknopfnähten durchgeführt. Die entnommene Hornhaut wurde in fünfprozentige Formaldehydlösung gebracht und schließlich im pathologischen Institut der medizinischen Fakultät der MLU Halle histologisch aufgearbeitet.

Die Nachbehandlung erfolgte mit antibiotischen und kortisonhaltigen Augentropfen. Der postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos. Das Transplantat war 10 Tage nach Durchführung der Keratoplastik vollständig epithelialisiert und zentral klar. Bisher sind keine Anzeichen einer Abstoßungsreaktion zu erkennen. Die Sehschärfe beträgt nach drei Monaten unkorrigiert 20 Prozent.

Mikroskopischer Befund: Im histologischen Schnitt ist das fehlende äußere Epithel sowie eine Desintegration der Struktur der Kollagenfasern der vorderen Hälfte der Hornhaut erkennbar. Die Schichtung der Hornhautstrukturen ist sonst regelrecht, die Descemetsche Membran ist intakt. In der gesamten Hornhautdicke ist eine ausgeprägte Infiltration vorwiegend mit neutrophilen Granulozyten

nachweisbar. Im vorderen Drittel der Cornea ist im Defektbereich eine deutliche Pilzbesiedlung zu erkennen. Der Nachweis der Pilzstrukturen erfolgte mit der PAS-Reaktion sowie mit der Silberimprägnation nach Grocott. Kein Nachweis viraler Einschlüsse. Keine Hinweise auf eine vorbestehende Keratitis herpetica.

Diagnose: Mykotisches Hornhautulkus.

Kommentar: Der histologische Befund bestätigte die anhand des klinischen Befundes vermutete Diagnose einer mykotisch ulzerierenden Keratitis.

Risikofaktoren für die Entwicklung einer mykotischen Keratitis umfassen Hornhautverletzungen an denen meistens organisches Material, wie z.B. Holz, beteiligt ist, persistierende Epitheldefekte, Kontaktlinsen, eine vorausgegangene Keratoplastik und die Behandlung mit Steroiden (1). Die Candida Keratitis entwickelt sich gewöhnlich bei immungeschwächten oder entkräfteten Patienten (6). Da sich die Pilze im Hornhautstroma befinden, ist ein einfacher Bindehautabstrich oft negativ, weshalb eine Abrasio corneae erforderlich ist (2). Gelegentlich gelingt der Nachweis von Pilzelementen erst durch ein Keratektomie (5).

Biomikroskopische Leitbefunde der Keratomykose können sein (4): 1. Granulozytäre Infiltrate im Hornhautepithel und oberflächlichen Stroma mit minimalen entzündlichen Infiltraten bei häufig intaktem Epithel. 2. Unschärfe Begrenzung der Hornhautstromainfiltration mit fadenartigen Ausläufern insbesondere bei Hyphen. 3. Multifokale eitrige Mikroabszesse oder Satellitenphänome. 4. Ringinfiltrate (sog. Immunring nach Wessely) meist ohne Erreger. 5. Geringe Iritis, nach einigen Tagen fibrinöse Endothelplaques.

Die Identifikation von Pilzelementen gelingt am besten mit der PAS-Reaktion (periodic-acid-schiff-reaction) (6) oder mit Versilberungen wie z.B. der Grocott's Methenamine Silber Methode (GMS) (3). Außerdem ist die Anwendung fluoreszierender Farbstoffe (z.B. Calcofluor, Uvitex-2B) sowie die Anfärbung mit Tinte oder Lactophenolblau möglich.

Der histologische Befund einer mykotischen Keratitis unterscheidet sich aber auch ohne Darstellung der Pilzhyphen von dem einer bakteriellen Infiltration durch eine meist geringer ausgeprägte, fokal akzentuierte granulozytäre Infiltration, nicht selten auch mit eosinophilen Granulozyten (7). Des weiteren durch die Ausbildung von Satellitenphänomenen, erzeugt durch multiple Mikroabszesse um Pilzelemente. Die granulomatöse Reaktion, welche in ca. 10% auftritt, kann auch an der Descemet-schen Membran vorkommen. Die parallel zu den Stromalamellen gelegenen Pilzhyphen reichen weiter vom Ulkuskrazer in das Stroma als bei entzündlichen Infiltraten und durchbohren die Descemet-schen Membran. Wie bei bakteriellen Keratitiden ist die Ausbildung eines pyramidenförmigen sterilen Hypopyons möglich. Immunringe und Ringabszesse sind häufig.

Falls die medikamentöse Behandlung der Keratomykose nicht erfolgreich oder der Hornhautprozess zu weit fortgeschritten ist, sollte frühzeitig eine perforierende Keratoplastik durchgeführt werden. Unter bestimmten Voraussetzungen und der Einhaltung grundsätzlicher Hygienestandards sind diese Eingriffe auch in Ländern der dritten Welt mit guten Ergebnissen durchführbar.

Literatur:

1. Behrens-Baumann, W.: Zur Diagnostik und Therapie der Pilzkeratitis - Eine Übersicht. *Klin.Monatsbl.Augenheilkd.* (1997) 210:aA10-aA13
2. Dieckhues, B.: Die Behandlung der Keratomykose mit Nystatin und Pimaricin. *Klin.Monatsbl.Augenheilkd.* (1966) 148:895-896
3. Forster, R.K., Wirta, M.G., Solis, M., Rebell, G.: Methenamine-silver-stained corneal scrapings in keratomycosis. *Am.J.Ophthalmol.* (1976) 82:261-265
4. Holbach, L., Hinzpeter, E.N., Naumann, G. (1997): Mykotische Keratitis. In: Naumann, G. (ed) *Pathologie des Auges.* Berlin, 614-617
5. Ishibashi, Y., Kaufman, H.E.: Corneal biopsy in the diagnosis of keratomycosis. *Am.J.Ophthalmol.* (1986) 101:288-293
6. Liesegang, T.J. (1998): Fungal Keratitis. In: Kaufman, H.E., Barron, B.A., McDonald, M.B. (eds) *The Cornea.* Boston, 219-245
7. Naumann, G., Green, W.R., Zimmerman, L.E.: A histopathologic study of 73 cases. *Am.J.Ophthalmol.* (1967) 64:668-682

XXIX. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)

Freiburg, 24./25. September 2002

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

Tagungsprogramm-Nr. 37
Patient: Al-G., Salem, geb. 14.10.1966
Histologie-Nr. 02-131

Unklare beidseitige Hornhauterkrankung

Vorgeschichte

Im März dieses Jahres stellte sich der aus Saudi-Arabien stammende 35-jährige Patient erstmals zur Einholung einer 2. Meinung in unserer Klinik vor: er leide seit 5 Jahren beidseits an einer langsam fortschreitenden Hornhauttrübung und sei nun seit etwa 2 Wochen nahezu völlig blind. Das Sehvermögen betrug zu diesem Zeitpunkt an beiden Augen lediglich noch Lichtschein. Ein Unfall in der Anamnese oder andere besondere Ereignisse (einschließlich cornealer Applikation spezieller „Heilmittel“) werden verneint; lediglich ein tumoröser Prozess unklarer Genese im Bereich der Sella sei bekannt. – Bei der Untersuchung fand sich beidseits eine von unregelmäßig begrenzten dichten gelblichen Massen durchsetzte, mäßig vaskularisierte Hornhaut; die Bindehaut war (auch subtarsal) reizfrei und unauffällig. Eine Beurteilung der intraokularen Strukturen war nur mittels Ultraschall möglich; hierbei ließen sich keine eindeutig pathologischen Veränderungen erkennen. Ein hochauflösender Ultraschall der Hornhaut hingegen zeigte eine erhebliche Verdickung des gesamten Stromas, am RA sogar mit fraglichem Durchbruch durch die Descemet.

Nach sorgfältigem Abwägen bei unklarer Prognose führten wir dann eine Keratoplastik zunächst am LA durch. Diese gelang trotz der schwierigen intraoperativen Verhältnisse komplikationslos und verbesserte das Sehvermögen bereits unmittelbar nach dem Eingriff auf 0.1.

Eine internistisch-rheumatologische sowie eine neurologisch-neurochirurgische Abklärung ergaben eine ausgeprägte Hypophysen-Insuffizienz, eine Hypertriglyceridämie, aber keine weiteren diagnostisch wegweisenden Befunde.

Histopathologischer Befund

Makroskopisch: gelbliches, vaskularisiertes, auf ca. 4mm verdicktes Hornhautsegment (Hornhaut-Durchmesser ca. 7.5 mm); ein Teil bereits für die Elektronenmikroskopie fixiert, ein weiterer Anteil tiefgefroren.

Mikroskopisch: Der histologische Schnitt zeigt ein Hornhautpräparat, das von einem dichten xanthogranulomatösen Entzündungszellinfiltrat durchsetzt ist. Es finden sich sowohl subepithelial Entzündungsherde, größtenteils mit Zerstörung der Bowmanschen Schicht, als auch stromal bis hin zur

Descemet. Man erkennt zahlreiche Schaumzellen und vereinzelt auch mehrkernige Riesenzellen sowie pigmenthaltige Makrophagen. Dieses Pigment reagiert positiv in der Berliner-Blau-Reaktion für Eisen; eine Ziehl-Neelsen-Färbung hingegen ist negativ.

Immunhistochemie: Eine Anfärbung mit CD-68-Antikörper weist zahlreiche positive Zellen nach, und das Gewebe reagiert an manchen Stellen ebenfalls positiv mit anti-S-100. Erstaunlicherweise führen auch Antikörper gegen PGP 9.5 und gegen GFAP zu einer positiven Reaktion. Mit Anti-HMB-45 kommt hingegen keine eindeutige Zellmarkierung zustande.

Elektronenmikroskopie: Die Morphologie der zur Darstellung kommenden Zellen erlaubt keine eindeutige Zuordnung. Auffällig sind die erheblich ineinander verzahnten Zellen, eigentliche Zellverbindungen sind jedoch außerhalb des Epithelverbandes nicht nachweisbar. Zahlreiche Zellen enthalten Lipid-Tröpfchen, und vereinzelt erkennt man auch die für Mastzellen typischen Granula. Kollagenfibrillen finden sich nur noch spärlich. – Unter rein ultrastrukturellen Gesichtspunkten ähnelt das Zellbild an den untersuchten Stellen am ehesten einem Hodgkin-Lymphom.

Histologische Diagnose

Xanthogranulomatöse Keratitis unklarer Ätiologie (idiopathische Lipidkeratopathie?)

Diskussion

Bei den Lipidkeratopathien kann man primäre und sekundäre Erkrankungen unterscheiden. Die beidseitige und nahezu symmetrische Lokalisation der Hornhauterkrankung sowie der – leider unklare – intracerebrale Tumor legen den Verdacht auf eine Systemerkrankung (wie z.B. eine Sarkoidose) nahe. In den durchgeführten Untersuchungen ließ sich allerdings kein konkreter Hinweis für eine solche Erkrankung finden. Eine infektiöse Genese erscheint unter Berücksichtigung des klinischen und histologischen Bildes ebenfalls unwahrscheinlich. Denkbar wäre vielleicht die unkontrollierte Selbstapplikation von „exotischen“ Augentropfen; dies wurde von unserem Patienten jedoch verneint.

Die genaue Ursache und Pathogenese der vorliegenden Hornhauterkrankung bleiben weiterhin unklar. In der Literatur sind vereinzelt Fälle dokumentiert, die eine große Ähnlichkeit mit dem hier vorliegenden Befund aufweisen. Möglicherweise handelt es sich demnach um ein zwar äußerst seltenes, aber doch eigenständiges Krankheitsbild.

Literatur

1. Alfonso E, Arrelanes L, Boruchoff SA, Ormerod LD, Albert DM. Idiopathic bilateral lipid keratopathy. *Brit J Ophthalmol* 1988; 72: 338-343
2. Brederhorn T, Gorsira MC, Volker-Dieben HJ. Post-corneal transplant tumors of nondonor origin in the anterior chamber of the eye: a case report. *Cornea* 1998; 17: 212-214
3. Croxatto JO, Dodds C, Dodds R. Bilateral and massive lipoidal infiltration of the cornea. *Ophthalmology* 1985; 92: 1686-1690
4. Fine BS, Townsend WM, Zimmerman LE, Lashkari MH. Primary lipoidal degeneration of the cornea. *Am J Ophthalmol* 1974; 78: 12-23
5. Friedlaender MH, Cavanagh HD, Sullivan WR, Gallagher MJ, Dickersin GR. Bilateral central lipid infiltrates of the cornea. *Am J Ophthalmol* 1977; 84: 781-787
6. Hegab SM, al Mutawa SA, Sheriff SM. Sarcoidosis presenting as multilobular limbal corneal nodules. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 199; 35: 323-6
7. Meyer-Riemann W, Quentin CD, Vogel M. Granulomatöse Entzündung der Hornhaut. *Ophthalmologe* 2001; 98: 203-206

AUGENKLINIK MIT POLIKLINIK

UNIVERSITÄT ERLANGEN-NÜRNBERG

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

Schwabachanlage 6 (Kopfkrinikum)

D-91054 ERLANGEN



XXX. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)

Freiburg im Breisgau 24. und 25. September 2002
zu Ehren von Prof. Dr. Heinrich Witschel

Unsere Ophthalmopathologie-Nr.: 36575

1 PAS-Schnitt

2 Diapositive

Dr. Arne Viestenz

Univ. Augenkrinik

Erlangen

Malignes Melanom der Aderhaut bei Okulärer Melanose

Klinik

Eine 73-jährige Patientin stellte sich nach über 50 Jahren erstmals beim Augenarzt zur Frage der Katarakt-OP am schlechteren rechten Auge vor. Bei der gründlichen ophthalmologischen Untersuchung wurde ein Aderhauttumor links diagnostiziert. Die Patientin wurde in unsere Klinik zur Frage der Brachytherapie am linken Auge eingewiesen. Visus OD 0,3; OS 1,0p. Tensio OD 14 mmHg; OS 17 mmHg. Es fand sich eine Cataracta corticalis et nuclearis mit sonst unauffälligem vorderen und hinteren Augenabschnitt rechts, Bindehaut und Lider waren regelrecht. Im Bereich der gesamten Episklera und Sklera des linken Auges imponierten perivaskulär vermehrte Melanozyten. Die Iris war dunkler pigmentiert als am rechten Auge. Es bestand eine Cataracta nuclearis incipiens. Der Glaskörper war durch bräunlich pigmentierte Zellen getrübt. Von 11 über 12 bis 1 Uhr erhob sich ein braun pigmentierter Tumor aus dem Aderhautniveau mit Durchbruch durch die Netzhaut und kollateraler Netzhautablösung. Die Makula war unauffällig.

Anamnestisch wurde die Patientin extern vor über 40 Jahren über eine „harmloses Muttermal der Bindehaut“ aufgeklärt. Echographisch fand sich ein Tumor mit einer Basis von 11x11 mm, einer Prominenz von 9,5 mm und einer Binnenreflektivität von 27%.

Das linke Auge wurde umgehend enukleiert. Anschließend erfolgte rechts die extrakapsuläre Kataraktextraktion mit Implantation einer Hinterkammerlinse.

Makroskopie und Lichtmikroskopie

Am vertikal eröffneten Auge bestätigte sich makroskopisch der Tumordurchbruch durch Bruch'sche Membran und Netzhaut mit kollateraler Amotio retinae. Der hintere Glaskörper war kollabiert, an der Rückfläche zog bei 12 Uhr ein ca. 5 mm langer Tumorstrang nach unten. Basal, bei 6 Uhr zeigten sich der Netzhaut aufgelagerte, braun pigmentierte Zellen. Histologisch fand sich ein malignes Melanom der Aderhaut mit überwiegend Epitheloidzellen. Die Bruch'sche Membran war durchbrochen (Knapp-Rønne-Typ), die Netzhaut exsudativ abgehoben und zystoid degeneriert. Tumorzellen durchbrachen ebenfalls die Netzhaut, hier waren die Tumorgefäße besonders dilatiert. Tumorzellen infiltrierten die inneren Skleraschichten ohne extrasklerales Wachstum. Sowohl in der Iris, im Trabekelmaschenwerk und der Aderhaut waren die Melanozyten massiv vermehrt. Es imponierte die betont perivaskuläre Anordnung skleraler Melanozyten.

Diagnose

Malignes Melanom der Aderhaut vom überwiegend epitheloidzelligen Typ mit kollateraler Amotio retinae und sowie Durchbruch durch die Bruch'sche Membran (Knapp-Rønne-Typ) bei Melanosis oculi congenita.

Kommentar

Die kongenitale Melanosis oculi stellt eine sehr seltene Entität dar. Sie ist gekennzeichnet durch eine meist unilaterale okuläre Hyperpigmentierung und findet ihr morphologisches Korrelat in einer erhöhten Anzahl uvealer Melanozyten. Episklera, Sklera und Iris erscheinen neben der Uvea dunkler pigmentiert als auf der kontralateralen Seite. Die klinische Abgrenzung zur primär erworbenen Melanose der Bindehaut (PEM) ist einfach: Bei der PEM lassen sich die im Bindehautniveau liegenden, dunkler pigmentierten Massen verschieben, bei der okulären Melanose nicht, ebenso fällt bei letzterer die betont perivaskuläre Pigmentierung auf.

Es handelt sich nach Benson und Rennie (1992) ätiopathogenetisch um eine Neurokrestopathie, bei der die Melanozyten im Verlauf ihrer embryonalen Wanderung gehindert werden, ihren Bestimmungsort zu erreichen und so nur bis in das Neuroektoderm, Mesenchym und seltener Ektoderm gelangen. Die Melanozyten verbleiben in großer Menge z.B. in der Episklera und Sklera, anstatt in die Bindehaut auszuwandern. Es wurde über die Assoziation einer okulären Melanozytose mit einem intrakraniellen Melanom berichtet. In etwa 10% kann die vermehrte Ansammlung von Melanozyten im Trabekelmaschenwerk zu einem sekundären Offenwinkelglaukom führen.

Differentialdiagnostisch kommt neben Einlagerungen (Argyrosis, Mercurialismus oder Adrenochromen) auch der Naevus von Ota (okulodermale Melanosis) in Betracht, bei dem zusätzlich zur Melanosis oculi das ipsilaterale periokuläre Gewebe beteiligt ist. Der Naevus von Ito grenzt sich durch die vorrangige Beteiligung der Mundschleimhaut ab. Häufig werden die o.g., meist unilaterale Neavi bei dunkler pigmentierten Individuen beobachtet. Über die Möglichkeit der malignen Entartung einer Melanosis oculi im Kindesalter wurde berichtet.

Bei Europäern ist die Prävalenz der okulären Melanose gering (0,038%). Im Kontrast zu Schwarzafrikanern (1% Risiko) und Asiaten (0,5% Risiko) haben Kaukasier ein deutlich erhöhtes Risiko (25-29%) auf dem Boden einer Melanosis oculi ein malignes Melanom der Aderhaut zu entwickeln. Etwa 2 bis 5% der wegen eines malignen Melanoms der Aderhaut enukleierten Augen hatten zusätzlich eine okuläre Melanose. Im Falle bilateraler uvealer Melanome ist auch das Auftreten einer bilateralen okulären Melanozytose gehäuft (25%). Bei einem Nävus von Ota wurde das Auftreten eines malignen Melanoms der Aderhaut deutlich seltener beschrieben (0,026%).

Patienten mit einer okulären Melanose bedürfen mindestens einmal jährlich der augenärztlichen Kontrolle. Sie haben ein erhöhtes Risiko von fast 30%, an einem Aderhautmelanom zu erkranken. Nur bei frühzeitiger Diagnosestellung sind noch bulbuserhaltende Maßnahmen möglich.

Literatur

1. Fleischer B. Zwei Fälle von einseitiger Melanosis der Sklera, der Iris und des Augenhintergrundes mit warzenförmigen, kleinen Erhebungen an der Irisvorderfläche. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1913;51:170-174
2. Dutton JJ, Anderson RL, Schelper RL, Purcell JJ, Tse DT. Orbital malignant melanoma and oculodermal melanocytosis: report of two cases and review of the literature. *Ophthalmology* 1984;91:497-507
3. Brons H. Zur Klinik der Melanosis bulbi congenita. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1940;105:55-78
4. Doherty WB. Cases of melanosis oculi with microscopic findings. *Am J Ophthalmol* 1927;10:1
5. Blody FC. Ocular melanocytosis and melanoma. *Am J Ophthalmol* 1975;80:389-395
6. Singh AD, Shields CL, Shields JA, DePotter P. Bilateral primary uveal melanoma. Bad luck or bad genes? *Ophthalmology* 1996;103:256-262
7. Yanoff M, Zimmerman LE. Histogenesis of malignant melanomas of the uvea. III. The relationship of congenital ocular melanocytosis and neurofibromatosis to uveal melanomas. *Arch Ophthalmol* 1967;77:331-336
8. Rummelt V, Naumann GOH. Uvea. In: Naumann GOH (Hrsg.) *Pathologie des Auges*, 2. Auflage, Springer, Heidelberg, 1997;722-725
9. Singh AD, DePotter P, Fijal BA, Shields CL, Shields JA, Elston RC. Lifetime prevalence of uveal melanoma in white patients with ocular (dermal) melanocytosis. *Ophthalmology* 1998;105:195-198
10. Kiratli H, Bilgic S, Satilmis M. Ocular melanocytosis with intracranial melanoma. *Br J Ophthalmol* 1996;80:1025

AUGENKLINIK MIT POLIKLINIK

UNIVERSITÄT ERLANGEN-NÜRNBERG
Direktor: Prof. Dr. Dres. h.c. mult. G.O.H. NAUMANN
Schwabachanlage 6 (Kopfkrinikum)
D-91054 ERLANGEN



XXX. Jahrestreffen der Deutschsprachigen Ophthalmo-Pathologen (DOP), Freiburg, 24. - 25. September 2002

Patient A.B., geb. 06.07.1981
Unsere Ophthalmopath.-Nr.: 36244
1 Schnitt (PAS)
2 Diapositive

M. Küchle, Erlangen

Tapioca-Melanom der Iris

Anamnese:

- 20jähriger gesunder Marineangehöriger mit rotblondem Haar und blauen Irides
- seit 13. Lebensjahr Irisprozeß links bekannt, während der letzten Jahre geringe Größenzunahme
- im September 2001 erste Vorstellung an unserer Klinik: Visus 1,0, Tensio 13 mm Hg, biomikroskopisch nasal nichtpigmentierter prominenter Iristumor von 8 - 10 h, 5 x 4 mm groß, gelb-rosa gefärbt, mit sagokornartiger papillomatöser Oberfläche und deutlicher Vaskularisation. Gonioskopisch keine Kammerwinkelbeteiligung. Papille vital.
- Lasertyndallometrie: 2,5 Photon Counts/ms (intakte Blut-Kammerwasser-Schranke)
- bei der Kontrolluntersuchung im Dezember 2001 unveränderter Irisbefund, aber jetzt gonioskopisch unten bei 6 Uhr zwei winzige lockere rundliche Tumorknötchen im Kammerwinkel
- Operation 20. 12. 2001: basal angelegte Sektoriridektomie von 1/2 7 bis 1/2 10 Uhr über corneoskleralen Schnitt, Absaugen der beiden Tumorknötchen bei 6 mit mit Charleux-Kanüle.
- postoperativ Visus 1,0, Linse klar, bis Juli 2002 biomikroskopisch und gonioskopisch keine Tumorresiduen oder Rezidiv.

Makroskopischer Ophthalmo-Pathologischer Befund:

Bläulich-bräunliches Irisexzistat der Abmessungen 6 x 5 x 10 mm, mit sagokornartiger Oberfläche. Radiäre Halbierung.

Mikroskopischer Ophthalmo-Pathologischer Befund:

Die Iris ist in fast ihrer gesamten Dicke vom M. dilatator pupillae bis zur Iriswurzel von einem nichtpigmentierten melanozytären Tumor durchsetzt. Der Tumor sitzt teilweise der Irisoberfläche plaqueartig bzw. kappenartig auf und ragt hier in die Vorderkammer vor. Der Tumor besteht aus spindeligen Zellen mit geringen bis mäßiggradigen Kernpolymorphismen, Verschiebung der Kern-Plasma-Relation und prominenten Nukleoli. Keine Mitosen. Die Tumorzellen sind z.T. S-100- und HMB-45-positiv. Zwischen den Tumorzellen imponieren zahlreiche größere Blutgefäße. An der Oberfläche zeigen die Tumorzellen eine deutlich reduzierte Kohärenz. Basal sind zum Teil Anschnitte von Ziliarzotten erkennbar. Die beiden aus dem Kammerwinkel unten abgesaugten Knötchen waren nach Fixierung leider nicht mehr nachweisbar.

Histopathologische Diagnose:

Nichtpigmentiertes spindelzelliges malignes Melanom der Iris (Tapioca-Melanom)

Kommentar:

Der Begriff „Tapioca-Melanom“ wurde 1972 von Algernon Reese eingeführt, da ihn die Tumoroberfläche mit hellen Knötchen an Tapioca-Pudding erinnert (1,2). Die erste histopathologische Einordnung als atypisches diffuses malignes Melanom der Iris war bereits 1959 durch Lorenz E. Zimmerman erfolgt (1). Der Begriff Tapioca stammt aus der Sprache brasilianischer Indianer und bezeichnet aus Maniok-Knollen gewonnene Stärkeprodukte. Seit 1972 sind mehrere Kasuistiken von Tapioca-Melanomen der Iris publiziert worden (3-7). Tapioca-Melanome betreffen typischerweise jüngeren Patienten als nicht oder wenig pigmentierte Iris tumoren mit einzelnen oder mehreren prominenten Irisknötchen. Das histopathologische Korrelat sind wenig pigmentierte, meist diffus wachsende spindelzellige maligne Melanome der Iris. Tapioca-Melanome scheinen sich in klinischem Verlauf, Prognose, Histopathologie, Elektronenmikroskopie und Immunhistochemie nicht wesentlich von anderen malignen Iris melanomen zu unterscheiden. Sie stellen wahrscheinlich kein eigenständiges Krankheitsbild dar, sondern sind offensichtlich nur durch ein besonders eindrucksvolles klinisches Erscheinungsbild mit fließendem Übergang zu „normalen“ Iris melanomen charakterisiert.

Bei unserem Patienten imponierte biomikroskopisch eine ausgeprägt papillomatöse Tumoroberfläche mit gut sichtbaren zentralen Blutgefäßen („Pseudopapillom der Iris“). Zudem war bemerkenswert, daß sich innerhalb von 3 Monaten von der Tumoroberfläche nasal 2 kleine Tumorknötchen ablösten und unten auf dem Kammerwinkel zu liegen kamen, von wo sie intraoperativ ohne Schwierigkeiten mit einer Kanüle aspiriert und aus der Vorderkammer entfernt werden konnten.

Differentialdiagnostisch muß das gesamte Spektrum kongenitalen, entzündlichen, vaskulären und neoplastischen Irisprozesse abgegrenzt werden (8). Bei der Patientenbetreuung hängt die Prognose entscheidend von der genauen biomikroskopischen Untersuchung einschließlich Gonioskopie, von engmaschigen Verlauf und – bei nachgewiesener Progredienz – der vollständigen mikrochirurgischen Tumorexzision ab. Nur bei fehlender Tumorinvasion im Kammerwinkels ist eine kurative Sektoriridektomie möglich, ansonsten ist bei Kammerwinkelbeteiligung von bis zu 5 Stunden die Blockexzision Therapie der Wahl.

Literatur:

- (1) Reese AB, Mund ML, Iwamoto T. Tapioca melanoma of the iris. Part 1. Clinical and light microscopy studies. *Am J Ophthalmol* 1972; 74:840-850.
- (2) Iwamoto T, Reese AB, Mund ML. Tapioca melanoma of the iris. Part 2. Electron microscopy of the melanoma cells compared with normal iris melanocytes. *Am J Ophthalmol* 1972; 74: 851-561.
- (3) Wilson RS, Fraunfelder FT, Hanna C. Recurrent Tapioca melanoma of the iris and ciliary body treated with the argon laser. *Am J Ophthalmol* 1976; 82:213-217.
- (4) Zakka KA, Foos RY, Sulit H. Metastatic tapioca iris melanoma. *Br J Ophthalmol* 1979; 63:744-749.
- (5) Vittone P, Traverso C, Zingirian M, Bertagno R. Tapioca melanoma of the iris: A contribution to the fine structure and its significance. *Ophthalmologica* 1983; 186:125-135.
- (6) Haddad R, Konrad K, Stur M. Fine structure of tapioca melanoma of the iris. *Doc Ophthalmol* 1985; 61:157-165.
- (7) Hassenstein A, Bialasiewicz AA, von Domarus D, Schäfer H, Richard G. Tapioca melanomas of the iris: Immunohistochemistry and report on two cases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999; 237:424-428.
- (8) Kühle M, Naumann GOH. Varixknoten der Iris mit Spontan-Regression. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1992; 200:233-236.

MARTIN-LUTHER-UNIVERSITÄT HALLE



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



**XXX. Jahrestagung der Deutschsprachigen
Ophthalmopathologen (DOP)
Freiburg, 24./25. September 2002**

Patient: K.L.
geb. 30.04.1959
OP-Datum: 19.07.1985
Histo-Nr.: 162/85
3 Diapositive,
1 histologisches Schnittpräparat (HE-Färbung)

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

Metastasiertes Aderhautmelanom

Anamnese:

Ein 26-jähriger Patient gab seit 2/85 Flimmern und Sehverschlechterung des rechten bereits seit Kindheit dunkler aussehenden Auges an. Seit Anfang 7/85 sah er rechts nichts mehr und es kam zur Rötung und Schmerzen am Auge, so dass er erstmals den Augenarzt aufsuchte.

Ophthalmologischer Befund:

Es fand sich rechts ein Visus von nulla lux, Tensio 46 mmHg und bei 5 und 6 Uhr an der Bindehaut sowie an den Emissarien eine geringe Pigmentierung. Außerdem war die Iris rechts gegenüber links stärker pigmentiert. Ophthalmoskopisch zeigte sich rechts eine hochblasige totale Ablatio retinae und sonographisch bestätigte sich der Verdacht auf eine solide Läsion unter der Netzhaut.

Klinische Verdachtsdiagnose:

Doloröses Sekundärglaukom bei Tumorablatio retinae bei Heterochromia simplex

Operation:

Am 19.07.1985 wurde die Enucleatio bulbi mit zu kurzem Optikusstumpf durchgeführt, so dass eine Optikusnachresektion erfolgte.

Histologische Beurteilung:

Makroskopisch ist ein ca. 6 mm im Durchmesser und 2,5 mm prominenter am Schnitt ausgemessener Tumorknoten erkennbar.

Mikroskopisch zeigt sich eine von der Aderhaut ausgehende spindelzellige melanozytäre Neubildung. Die Tumorzellen bilden eine dichte faszikuläre Struktur. Eingestreut sind einzelne Pigmentmakrophagen. Die Spindelzellen besitzen längs-ovale Kerne mit kleinen distinkten Nukleoli. Es besteht eine Sklerainfiltration, jedoch keine extraokulare Tumorausbreitung. Der Nervus opticus zeigt keine Tumordinfiltration.

Das Melanom läßt sich einem Spindelzelltyp A zuordnen.

**Diagnose: Intraokulares malignes Melanom der Chorioidea vom Spindelzelltyp A;
pT1b, S1**

Weiterer Verlauf:

- Im Februar 1986 erfolgte die Exzision eines kirschkerngroßen Tumors aus der rechten Orbita bei Verdacht auf Fadengranulom. Histologisch fand sich unspezifisches Granulationsgewebe.
- Die nachfolgenden Kontrolluntersuchungen bis 1990 waren unauffällig.
- Im Januar 2002 lag der Patient wegen Thoraxschmerzen zur Abklärung stationär in der Inneren Klinik. Das Thorax-CT zeigte multifokale weichteildichte Raumforderungen mit Kontakt zur rechten Pulmonalarterie, Mittellappenbronchuseinengung und Pleuraerguß rechts. Bei der Bronchoskopie wurde ein kugeliges Tumor von S6 entfernt. Klinisch bestand der Verdacht auf Lymphangiosis carcinomatosa rechts.

Histologie: Makroskopisch fand sich ein erbsgroßes grau-braunes Gewebstück.

Mikroskopisch zeigte sich ein Gewebefragment mit Anschnitten größerer Gefäße. Dazwischen sieht man ein zeldichtes Tumoinfiltrat aus polygonalen und spindeligen mäßig zytoplasmareichen Tumorzellen, die solide z. T. strangförmige Formationen mit Einschluß von Gefäßanschnitten bilden. Die Tumorzellen besitzen vergrößerte polymorphe Kerne mit aufgelockerter Chromatinstruktur und prominenten Nukleoli. Disseminiert ist zwischen den Zellen, auch im Zytoplasma ein bräunliches granuläres Pigment, das Fontana-positiv ist, zu erkennen.

Diagnose: Metastase eines malignen Melanoms in der Lunge

- Weiteres Staging ergab keinen Anhalt für andere Metastasen- bzw. Primärtumorlokalisationen, so dass das uveale Melanom als Ausgangsneoplasie angenommen wurde. Es erfolgte eine Polychemotherapie mit Gemcitabine und Treosulfan in Berlin.

Kommentar:

Das Aderhautmelanom ist der häufigste maligne introkulare Tumor beim Erwachsenen [1]. Hauptmetastasierungsart ist die Leber. 40% der Patienten mit einem posteriorem Melanom der Uvea entwickeln Lebermetastasen innerhalb von 10 Jahren nach Diagnosestellung [3]. In der Literatur in der Studie der COMS wurden Metastasen in der Leber bei 93% und in der Lunge bei nur 24% der 435 am Tumor Verstorbenen mit großem Aderhautmelanom gefunden., wobei 87% multiple Metastasen in mehreren Organen zeigten [2]. Isolierte extrahepatische Metastasen, wie in diesem Fall nur in der Lunge, sind selten [4,5,6]. In bisherigen Veröffentlichungen verstarben diese Patienten meist innerhalb von 6 Monaten [4]. Auffallend beim chorioidalen Melanom ist das Auftreten von Spätmetastasen viele Jahre nach der Primärtumorentfernung [1], auch hier nach 17 Jahren. Man geht davon aus, dass bereits subklinische Mikrometastasen vor der Enukleation vorhanden sind und über Jahre ruhen können und später aktiviert werden. Andere Meinungen beruhen auf einer möglichen Tumorzellausbreitung durch die Manipulation bei der Enukleation [1]. Die bisher erzielten Behandlungsergebnisse durch Chemotherapien bei Metastasierung sind nicht sehr befriedigend. Neue Therapieansätze basierend auf immunologischen Angriffspunkten erscheinen vielversprechend [7,8]. Aufgrund der bekannten Spätmetastasierung ist eine lebenslange Nachbeobachtung der Patienten notwendig.

Literatur:

1. Lommatzsch PK (Hrsg.): Ophthalmologische Onkologie. Enke Verlag Stuttgart, 1999; 207-310.
2. Assessment of metastatic disease status at death in 435 patients with large choroidal melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS): COMS report no. 15. Arch Ophthalmol 2001 May;119(5):670-676.
3. Singh AD, Shields CL, Shields JA: Prognostic factors in uveal melanoma. Melanoma Res 2001 Jun;11(3):255-263.
4. Midena E, de Belvis V, Dei Tos AP, Antonini C: Isolated brain metastasis of malignant choroidal melanoma 27 years after enucleation. Arch Ophthalmol 1999 Nov;117(11): 1553-1556.
5. Keller H, Hacker R, Stolte M: Simultaneous enucleation of a pulmonary melanoma metastasis and myocardial revascularisation. Med Klin 1997 Nov; 92 (11):683-685.
6. Harada S, Kawahara T, Kido M, Kajiki A, Ishikura Y, Koide O: Solitary pulmonary metastasis of choroidal malignant melanoma: report of an unusual case. Endoscopy 1983 Nov;15(6):363-364.
7. Nathan FE, Berd D, Sato T, Shields JA, Shields CL, de Potter P, Mastrecangelo MJ: BOLD + interferon in the treatment of metastatic uveal melanoma: first report of active systemic therapy. J Exp Clin Cancer Res 1997 Jun;16(2):201-208.
8. De Vries TJ, Trancikova D, Ruiter DJ, van Muijen GN: High expression of immunotherapy candidate proteins gp100, MART-1, tyrosinase and TRP-1 in uveal melanoma. Br J Cancer 1998 Nov; 78(9):1156-1161.

Danksagung:

Für die histologische Mitbeurteilung der Präparate bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. habil. Holzhausen (Institut für Pathologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg).

DOP - XXX. Jahrestagung, Freiburg, 24.-25.09.2002

Fall 40

H.Feichtinger
Pathologisch-Bakteriologisches Institut
KA Rudolfstiftung
Juchgasse 25
A-1030 Wien

Aderhaut-Metastase eines kleinzelligen Katzinoms

Klinik:

66-jähriger Patient; Aufnahme wegen rezidivierender okulärer Schmerzattacken über knapp ein Jahr - klinische Verdachtsdiagnose "cluster headache", DD Neuralgie des N.nasociliaris; symptomatische Therapie; bei neuerlicher ophtalmologischer Untersuchung Feststellung eines Tumors; ENUKLEATION wegen dringendem V.a. Aderhautmelanom links;

Ophtalmologischer Status

Deutlich erweiterte Emissarvenen links temporal; hohe solide Amotio temporal; in der Echographie ein temporaler Tumor, Tumorbasis ca. 15 mm, maximale Tumordicke ca.8 mm;

Makroskopie:

Formalinfixierter Bulbus mit links temporal gelegenen 1cm großen, kugeligen Tumor; die Schnittfläche grauweiß-rötlich;

Histologie:

Solider, zellreicher, undifferenzierter Tumor; Tumorzellen mit kleinen, polymorphen, hyperchromatischen Zellkernen mit grober Chromatinstruktur und wenig prominenten Nukleolen; kaum erkennbare Zytoplasmen; hohe mitotische Aktivität und Einzelzellnekrosen; teils intratumorale Blutungen; keine Pigmentierung;

DD: kleinzelliges Melanom, Aderhautmetastase eines kleinzellig anaplastischen Karzinoms; (Lymphom)

Positive Immunreaktivität mit Antikörpern gegen pan-CK, CK20, NSE, Synaptophysin, Chromogranin A; keine Immunreaktivität mit Antikörpern gegen Vimentin, S-100, HMB45, Melan A;

Diagnose:

Aderhautmetastase eines kleinzellig anaplastischen Karzinoms, wahrscheinlich pulmonaler Primärtumor;

Verlauf:

Im Thorax-CT V.a.zentrales Bronchuskarzinom rechter Lungenoberlappen; Bronchoskopie mit histologischer und zytologischer Abklärung ergibt ein kleinzelliges Bronchuskarzinom; Stadium IV mit Leber-, Nebennieren- und okulärer Metastasierung; Einleitung einer systemischen Chemotherapie mit Cisplatin/Etoposid- weiterer Verlauf nicht bekannt;

Okuläre Metastasen:

Epidemiologie:

Vorkommen in allen Lebensaltern, hauptsächlich 4. – 7.LJZ; in den meisten Serien besteht eine leichte Prädominanz von Frauen, bedingt durch die Metastasierung des Mammakarzinoms;

Klinik:

Variabel und abhängig von Größe, Lokalisation und sekundären Tumorauswirkungen; meistens bestehen Visuseinschränkungen und okuläre Schmerzen; Ophthalmologische Symptomatik vor Detektion des Primärtumors bei 31 bzw. 46% der Patienten, aber stark abhängig von der Lokalisation des Primärtumors (13% bei primären Mammakarzinomen, 70% bei primären Bronchuskarzinomen); Prognose okulär metastasierender Karzinome: schlecht

Lokalisation und Topographie:

Bulbär >>> orbital > N.opticus (88% vs. 11% vs. 1%)
Posteriorer >> anteriorer Segment (49,3% vs. 11,4%);
Chorioidea >>> Iris > Ziliarkörper (93% vs. 4% vs. 1%);
Unilaterale Multifokalität (13%);
Unilaterale Multifokalität und/oder bilaterale Metastasen (21%);

Lokalisation der Primärtumoren (mehrere Serien):

Mamma	47%
Lunge	25%
Niere:	3%
GIT:	3%
Hoden:	2%
Pankreas:	1%
Schilddrüse:	1%
Unbekannt:	15%

Histologische Diagnostik:

Klassische Histologie mit Sonderfärbungen

Immunhistochemie/Antikörper-Panel:

Intermediärfilamente: panCK, CK-Subtypen – 7, 8, 18, 20, VIM

melanozytäre Marker: Melan A, S-100, HMB45

neuroendokrine Marker: Syn, pgp9.5, Chr A, NSE

organspezifische Marker: PSA, TG

lymphozytäre Marker: common leucocyte antigen, pan-B (CD20), pan-T (CD3)

Literatur:

- 1) Ferry AP, Font RL: Carcinoma metastatic to the eye and orbit. I: A clinicopathologic study of 227 cases. Arch Ophthalmol 1974; 92: 276-286
- 2) Ferry AP, Font RL: Carcinoma metastatic to the eye and orbit. II: A clinicopathologic study of 26 patients with carcinoma metastatic to the anterior segment of the eye. Arch Ophthalmol 1975; 93: 472 - 482
- 3) Stephens RF, Shields JA: Diagnosis and management of cancer metastatic to the uvea: a study of 70 cases. Ophthalmology 1979; 86: 1336 - 1349
- 4) Merrill CF, Kaufman DI, Dimitrov NV: Breast cancer metastatic to the eye is a common entity. Cancer 1991; 68: 623-627
- 5) Freedman MI, Folk RL: Metastatic tumors to the eye and orbit. Patient survival and clinical characteristics. Arch Ophthalmol 1987; 105: 1215-1219

XXX. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen
Freiburg im Breisgau
September 2002

MÜLLER ZELL SCHADEN DURCH INDOZYANINGRÜN

Arnd Gandorfer, Christos Haritoglou, Anselm Kampik
Augenklinik der Ludwig Maximilians Universität
Mathildenstraße 8, 80336 München

Indozyaninrön (ICG) hat sich in den letzten Jahren in der Makulachirurgie etabliert, da es eine selektive Anfärbung der Membrana / Lamina limitans interna (ILM) der Netzhaut gestattet. Dies erleichtert deutlich die Entfernung der ILM und reduziert theoretisch das Risiko iatrogenen Netzhautschäden.¹⁻⁴

Die initiale Euphorie versiegte, als wir bei unseren Patienten mit Makulaforamen, die unter Zuhilfenahme von ICG operiert wurden, Gesichtsfelddefekte und Visusverschlechterungen beobachteten, die wir vor der Verwendung von ICG nachweislich nicht kannten.^{5,6} Die ultrasstrukturelle Analyse der unter ICG entfernten ILM Präparate zeigte zellulären Debris auf der **retinalen** Seite der ILM in einer Weise und Ausprägung, wie es bei Präparaten ohne Anfärbung mit ICG nicht zu beobachten ist.⁷

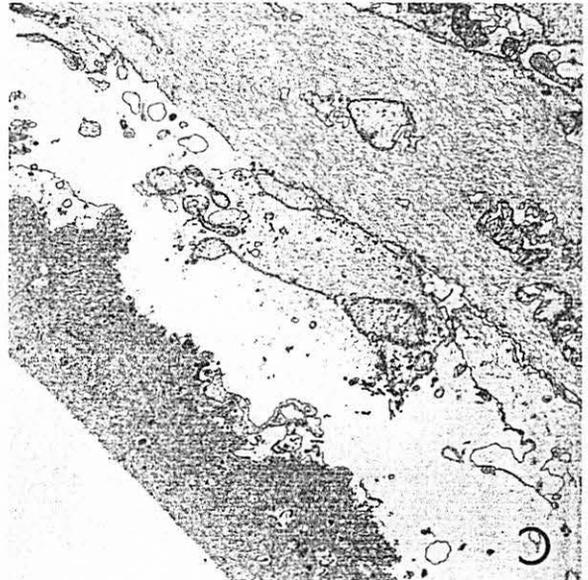
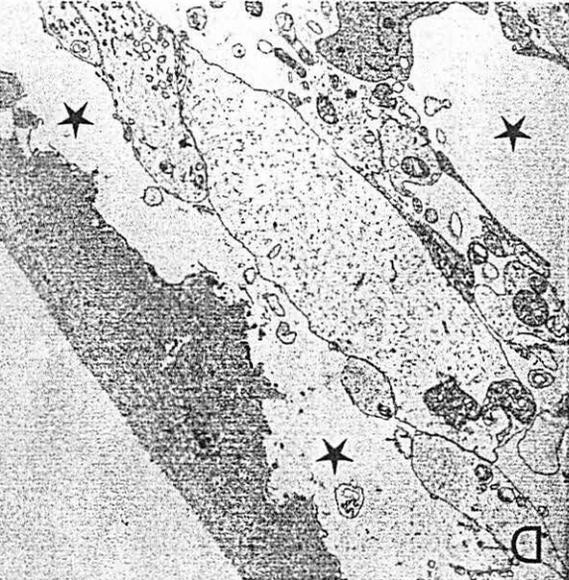
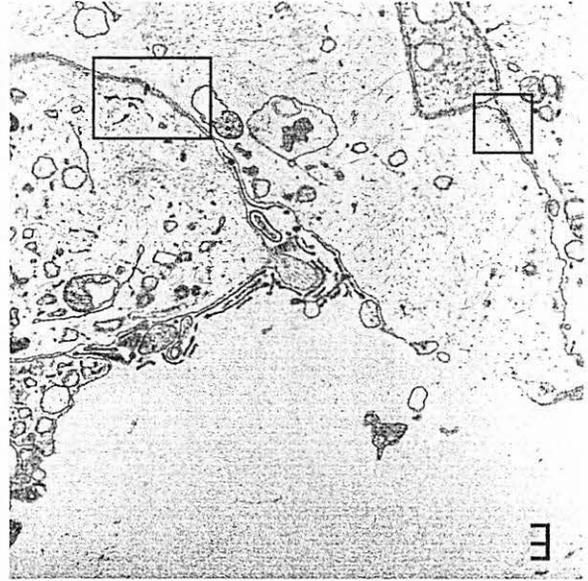
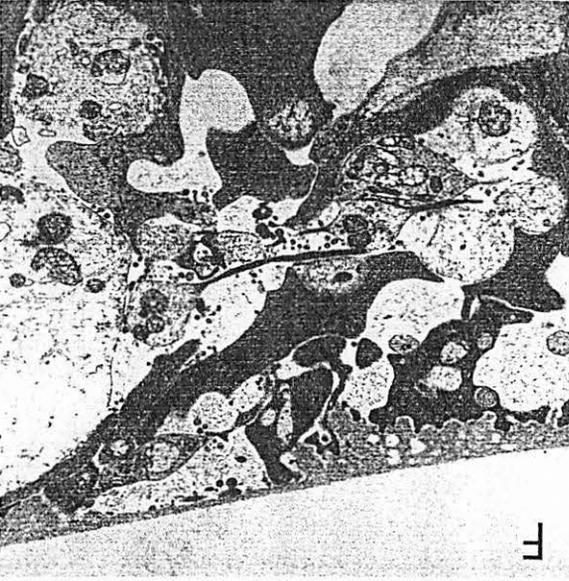
Wir wollten nun die Frage erörtern, ob ICG auch ohne mechanische Manipulation an der Makula die Struktur der inneren Netzhaut verändern kann. Vier Augenpaare gesunder Hornhautspender im Alter von 17 bis 62 Jahren wurden 16 bis 30 Stunden post mortem vitrektomiert und die Makula mit einem 12 mm durchmessenden Hornhauttrepan ausgestanzt. 0,05 ml einer 0,05%igen Lösung ICG (Pulsion, München) wurde in den mit 1 ml gefüllten Trepan über die Makula appliziert. Dies entspricht 0,2 ml ICG (0,05%) im Glaskörperraum mit einem durchschnittlichen Volumen von 4 ml, wie es in der Makulachirurgie Verwendung findet. Nach drei Minuten Einwirkzeit entnahmen wir Netzhautstanzen von 4 mm Durchmesser von der ICG behandelten Makula und von der angrenzenden unbehandelten Netzhaut und bereiteten sie zur Transmissionselektronenmikroskopie auf.

Lichtmikroskopisch zeigte sich eine Abhebung der ILM von der mit ICG behandelten Makula bei allen Augen (hier nicht gezeigt). Ultrastrukturell bestätigte sich die Abhebung der ILM (A und B). Auf der retinale Seite der ILM fanden sich zelluläre Strukturen und Fragmente der Endplatten der Müllerzellen (B und C). Die Müllerzellen waren basalseits rupturiert (A und B). Es fanden sich „optisch leere“ Räume (Sterne in D). Die zonulae occludentes zwischen den Müllerzellen waren erhalten (E). Alle Präparate ohne Anfärbung mit ICG zeigten eine regelrechte Morphologie (F). (A,F: 1800 x; B,C,D: 4800 x; E: 9600 x)

ICG induzierte in diesem experimentellen Modell eine Schädigung der Müllerzellen. Der zelluläre Debris an der retinalen Seite der abgehobenen ILM entspricht exakt unseren Befunden, die wir an operativ entfernten ILM Präparaten nach Anfärbung mit ICG beschrieben haben.⁷ Was letztlich zur Abhebung der ILM auch ohne mechanische Manipulation führt, ist unklar. Marmor und Mitarbeiter berichteten 1979 über Veränderungen der inneren Netzhaut nach Anwendung hyperosmolarer Lösungen im Kaninchenaugen. Sie beschrieben eine innerhalb von Sekunden bis einer Minute auftretende Weißfärbung der vitreoretinalen Grenzschicht mit konsekutiver Abhebung. Ultrastrukturell fanden sie geschwollene und rupturierte Zellen, deren Interzellularverbindungen jedoch erhalten waren.⁸ Unsere ultrastrukturellen Ergebnisse könnten somit auf einen hyperosmolaren Schaden der Müllerzellen durch ICG hinweisen. Welche Rolle dabei die Akkumulation des Farbstoffs an der ILM spielt, ist Gegenstand laufender Untersuchungen.

Literatur

1. Burk SE, Da Mata AP, Snyder ME, Rosa RH, Jr., Foster RE. Indocyanine green-assisted peeling of the retinal internal limiting membrane. *Ophthalmology* 2000;107:2010-4.
2. Da Mata AP, Burk SE, Riemann CD, Rosa RH, Jr., Snyder ME, Petersen MR et al. Indocyanine green-assisted peeling of the retinal internal limiting membrane during vitrectomy surgery for macular hole repair. *Ophthalmology* 2001;108:1187-92.
3. Gandorfer A, Messmer EM, Ulbig MW, Kampik A. Indocyanine green selectively stains the internal limiting membrane. *Am.J.Ophthalmol.* 2001;131:387-8.
4. Kadonosono K, Itoh N, Uchio E, Nakamura S, Ohno S. Staining of internal limiting membrane in macular hole surgery. *Arch.Ophthalmol* 2000;118:1116-8.
5. Haritoglou C, Gass CA, Schaumberger M, Ehart O, Gandorfer A, Kampik A. Macular changes after peeling of the internal limiting membrane in macular hole surgery. *Am.J.Ophthalmol* 2001;132:363-8.
6. Haritoglou C, Gandorfer A, Gass CA, Kampik A. Indocyanine green staining and removal of internal limiting membrane in macular hole surgery: histology and outcome. *Am.J.Ophthalmol* 2002;133:587-8.
7. Gandorfer A, Haritoglou C, Gass CA, Ulbig MW, Kampik A. Indocyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane may cause retinal damage. *Am.J.Ophthalmol* 2001;132:431-3.
8. Marmor MF. Retinal detachment from hyperosmotic intravitreal injection. *Invest Ophthalmol Vis.Sci.* 1979;18:1237-44.





Dr. F. Sens, Universitäts-Augenklinik Basel, Postfach, 4012 Basel

Endoskopische Aufnahmen aus den Optikusscheiden

Einleitung

Gehirn, Rückenmark und Sehnerven sind von einem bindegewebigen Hüllensystem (Meningen) umgeben. Dura mater, Arachnoidea und Pia mater gehen kontinuierlich vom Gehirn auf den Optikus über. Die Meningen gewähren mechanischen Schutz, ermöglichen aber auch die Ausbreitung von Entzündungen und Blutungen auf den Sehnerven, ebenso die Ausdehnung intrakranieller Drucksteigerung. Der histologische Aufbau der Sehnervenhüllen und die ultrastrukturelle Zusammensetzung dieser Gewebe sind den Ophthalmopathologen bekannt. Um die räumliche Struktur der Zwischenscheidenräume besser darzustellen, wurden 7 Autopsiepräparate (Sehnerv bis zum Chiasma opticum) endoskopisch untersucht.

Methode

Die Untersuchung erfolgte mit einem GRIN (Gradienten Index – Endoskop) von der Firma Fa. Volpi Schlieren, Schweiz, welche üblicherweise für die Untersuchung der Tränenwege und intraokular angewendet wird. Das Endoskop weist einen kleinen Aussendurchmesser von 0.89 mm auf und gewährt uns eine optimale Abbildungsqualität. Im Endoskop befindet sich eine Optik von 0.5 mm Durchmesser und ein integrierter Spülkanal von 0.2 mm Durchmesser. Eine wichtige Voraussetzung zur Endoskopie anatomischer Strukturen ist ein präformierter Raum, der bei Bedarf mit Luft oder Spülflüssigkeit (NaCl 0.9%) erweitert werden kann.

Das Endoskop wurde in die Zwischenscheidenräume eingeführt und von distal nach proximal bis zum blindsackartigen Ende der Zwischenscheidenräume an der Sklera gespiegelt. Die Endoskopie erfolgte in den verschiedenen Räumen der Optikusscheiden. Die Innenfläche der Dura mater, die Arachnoidea und die Oberfläche der Pia mater konnten im Detail beobachtet werden.

Primär wurde das Endoskop über den Subduralraum eingeführt. Dieser wurde mit der Spülflüssigkeit artifiziell erweitert. Dann erfolgte die Spiegelung des Subarachnoidalraumes. Zwischen Pia mater und dem Sehnerven konnte nicht gespiegelt werden, da sich die anatomischen Strukturen nicht trennen liessen.

Zur Verifizierung der verschiedenen Zwischenscheidenräume wurde Tintenfarbstoff sowohl in den subduralen als auch subarachnoidalen Raum eingebracht. Anhand histologischer Querschnitte des Nervus opticus mit seinen Scheiden liessen sich die Räume genau identifizieren.

Ergebnisse

In den beiden Zwischenscheidenräumen (Subdural- und Subarachnoidalraum) waren folgende Strukturen zu beobachten:

Die Innenseite der Dura mater wies gewölbte, längs- und querliegende Stränge auf, die je nach Bewegung des Nervus opticus mehr oder weniger hervortraten.



Daneben zogen durch den subduralen Raum feine Trabekel und Septen. Diese waren von unterschiedlichem Durchmesser und unter Belastung dehnbar. Bei zu starker mechanischer Belastung durch Auffüllung der Subduralräume mit Spülflüssigkeit rissen einige dieser Trabekel. In einigen Trabekeln waren Gefäße erkennbar.

Bei allen untersuchten Präparaten fanden wir zum Teil in Haufen angeordnete Corpora amylacea. Vorwiegend fanden sich diese an der Dura Innenfläche jedoch auch an den Trabekeln oder auf der Arachnoidea. Auf der Oberfläche der Arachnoidea konnten einzelne weissliche, scharf begrenzte Bindegewebsplaques gefunden werden. Unter der Arachnoidea sahen wir keine Corpora amylacea.

Die Arachnoidea selbst – gespiegelt vom Subduralraum aus – besteht aus einer feinen Bindegewebshülle, die mit einem Trabekelmaschenwerk mit der Pia mater in Verbindung steht. Ihre Oberfläche ist glatt und nahezu durchsichtig. Bei Spülungen des Subduralraumes oder bei Bewegungen des Sehnerven, lassen sich wellenförmige Bewegungen der Arachnoidea erzeugen. Inwieweit diese Bewegungen auch physiologisch vorhanden sind und sogar bei der Liquorzirkulation eine Rolle spielen, können wir derzeit nicht beurteilen.

Im Subarachnoidalraum liess sich das Endoskop mit Widerstand hineinführen. Das spinnenartige Geflecht des Trabekelmaschenwerkes konnte auch bei naher Betrachtung gut dargestellt werden.

Zusammenfassung und offene Fragen

Mit Hilfe spezieller GRIN-Endoskopsonden war es uns möglich, die Zwischenscheidenräume des Sehnerven mit Darstellung der Innen- und Oberflächen der Sehnervenhüllen zu spiegeln. Sowohl die Innenstruktur des subduralen als auch subarachnoidalen Raumes liessen sich endoskopisch gut darstellen und eröffnen eine ganz andere neue Art von dreidimensionaler Beobachtungsweise.

Durch die endoskopische Untersuchung stellten sich uns folgende Fragen:

1. Welche physiologische/pathologische Bedeutung haben die untersuchten Räume (Untersuchung krankhafter Prozesse)?
2. Welchen Einfluss haben die untersuchten Zwischenscheidenräume auf die Liquorzirkulation insbesondere bei krankhaften Prozessen wie Glaukomen, Pseudotumoren mit erhöhtem Hirndruck, Terson-Syndrom, Retrobulbärneuritis und weitere?
3. Gibt es möglicherweise eine Art Kompartmentsyndrom im Bereich des Nervus opticus durch Abflussbehinderung des Liquors im Sehnerv?

Anhand von Autopsien mit krankhaften Prozessen des Sehnerven werden wir künftig vor der histologischen Aufarbeitung weitere Untersuchungen mit dem Endoskop durchführen. Dadurch erwarten wir, durch eine räumliche Betrachtungsweise mehr Informationen über den pathophysiologischen Mechanismus zu gewinnen. Ebenfalls lassen sich gezielter die verschiedenen Kompartimente histologisch aufarbeiten.



XXX. JAHRESTAGUNG DER DEUTSCHSPRACHIGEN OPHTHALMOPATHOLOGEN
(DOP)

Freiburg, 24.-25.09.2002

Patientin Marion S., geb. 05.06.1974
Ophth.Path. Nr. 35817, PAS, HE

Ursula Schlötzer-Schrehardt
Erlangen

Dysgenetisches juveniles Offenwinkelglaukom

Anamnese und Klinik

Die 27-jährige Patientin stellte sich erstmals im September 1999 in unserer Klinik mit folgenden Befunden vor: RA: fere totale glaukomatöse Optikusatrophie bei dysgenetischem juvenilem Offenwinkelglaukom, Pseudophakie nach ECCE und HKL-Implantation (1994), Z. n. Zyklorkryoagulation (1998), sekund. Strabismus divergens. LA: fortgeschrittene glaukomatöse Optikusatrophie bei dysgenetischem juvenilem Offenwinkelglaukom (MD = 6,8), Cataracta subcapsularis posterior et nuclearis. RA/LA: Myopia magna, Heterochromie. Visus RA: LSDP, LA: 0,6. Tensio RA: 21 mm Hg (T_{\max} 36 mm Hg), LA: 16 mm Hg (T_{\max} 25 mm Hg). Allgemeinerkrankungen: kongenitale valvuläre Pulmonalstenose und Vorhofseptumdefekt, Z.n. 2-maliger Herzoperation.

Die klinische Untersuchung zeigte eine Makropapille und einen Fundus myopicus bei anliegender Netzhaut beidseits. Das rechte Auge zeigte weiterhin retrokorneale Präzipitate, erhöhte Laser-Flare-Werte, eine Iridysplasie mit undeutlicher Iriskrause, diffuse Irisstromadefekte und Busacca-Knötchen auf der Irisoberfläche. Gonioskopisch fand sich rechts ein offener, undifferenzierter Kammerwinkel mit abnormalen Iriswurzelgefäßen, aber keine iridokornealen Adhäsionen, links jedoch Goniosynechien mit Brückengefäßen.

Aufgrund der im weiteren klinischen Verlauf dekompensierten Drucklage wurde am rechten Auge eine 2-malige Zyklorkryoagulation (7/00 und 8/01) und am linken Auge eine 2-malige Trabekulektomie (1/01 und 5/01) durchgeführt. Im September 2001 war die Drucklage des rechten Auges auch unter maximaler Glaukomtherapie nicht reguliert (Tensio RA: 42 mm Hg, Visus RA: nulla lux). Aufgrund dauerhafter Schmerzen entschied sich die Patientin im September 2001 für eine Enukleation des rechten Auges.

Histopathologie

Makroskopie: Bulbus (37,5 x 25,5 x 22 mm) mit insgesamt sehr guter Durchleuchtbarkeit, Hornhaut-Durchmesser 11 x 12 mm. Nach horizontaler Eröffnung zeigte sich eine Intraokularlinse in loco, eine anliegende Netzhaut und eine exkavierte Papille, umgeben von einem Staphyloem; in der unteren Hemisphäre imponierten alte Zyklorkryoagulations-Herde.

Lichtmikroskopie: Die Hornhaut zeigt eine variierende Dicke des Epithels mit intrazellulärem Ödem der Basalzellen; die Bowman-Lamelle ist peripher unterbrochen; parazentral fokale Einlagerungen eines feinkörnigen basophilen Materials in der Bowman-Lamelle und im oberflächlichen Stroma im Sinne einer Hornhaut-Banddegeneration; Gefäßanschnitte im peripheren oberflächlichen Hornhautstroma; die Descemet-Membran ist peripher unterbrochen und diffus verdickt, ein prominenter Schwalbe-Grenzring fehlt; Endothel teilweise vakuolig degeneriert. Die Sklera ist deutlich verdünnt.

Der Kammerwinkel ist offen; der innere Anteil des Trabekelmaschenwerks zeigt einige Lagen gut entwickelter Trabekelbalken, der äussere Anteil kompaktes Gewebe aus fusionierten Trabekelbalken; der Schlemm-Kanal scheint zu fehlen, in manchen Schnitten findet sich an seiner Stelle ein Gefäßplexus; kleinere Gefäßanschnitte finden sich auch im Bereich des Trabekelmaschenwerks; ein Skleralsporn ist ebenfalls nicht ausgebildet, so dass die Muskelfasern des Ziliarmuskels direkt in die hintere Trabekelregion einstrahlen.

Die Iris inseriert mit flacher Basis direkt am Trabekelwerk ohne Ausbildung einer Fuchsschen Rolle oder einer Kammerbucht; das Irisstroma erscheint atrophisch und enthält kaum Melanozyten, aber ein entzündliches Infiltrat aus Lymphozyten und Plasmazellen; grosse dilatierte Gefäße mit degenerierten Muskelzellen imponieren vor allem im Iriswurzelbereich; Ektropium uveae; das Iripigmentepithel, insbesondere die innere Schicht, ist fokal vakuolig degeneriert; der M. dilatator erscheint atrophisch und diskontinuierlich mit Melaningranula in den Muskelzellfortsätzen; im Bereich der Iriswurzel finden sich fokale noduläre Aggregate aus versprengten Dilatatormuskelzellen. Der Ziliarkörper zeigt auf einer Seite eine deutlich atrophisierte Pars muscularis, v.a. im radiären und zirkulären Anteil, ein lymphozytäres Infiltrat und Spaltbildung zwischen beiden Epithellagen; das Ziliarepithel erscheint ausserhalb der Kryokoagulationsherde normal.

Die *Netzhaut* ist artifiziell abgehoben und zeigt einen Ganglienzellverlust; parazentral am hinteren Pol chorio-retinitische Narben mit Ausbildung von Staphylomen; der *N. optikus* zeigt eine totale fibrös-gliöse Optikusatrophie.

Elektronenmikroskopie: *Hornhaut:* Das Hornhautendothel erscheint nicht ausreichend differenziert, wobei sich die Endothelzellen unter Ausbildung überlappender Zellfortsätze und interzellulärer Vakuolen teils mehrschichtig überlagern; in der Hornhautperipherie kommt es zur Ausbildung trabekelbalken-ähnlicher Strukturen auf der Oberfläche der Descemet-Membran. Die Descemet-Membran zeigt einzelne Brüche und Leistenformationen in der mittleren Peripherie, einen stark variierenden Durchmesser (1,5-15,0 µm) und eine abnormale Ultrastruktur. Die in der Peripherie diffus verdickte Descemet zeigt bei fehlendem Schwalbe-Grenzring einen kontinuierlichen Übergang in die Matrix des Trabekelwerks. Im prädescemetalen Hornhautstroma fallen abnormale Keratozyten, z.T. mit Melaningranula, irreguläre Kollagenlamellen und Ablagerungen abnormaler extrazellulärer Matrixkomponenten auf. *Trabekelwerk:* Eine weitgehend reguläre Balkenstruktur, allerdings mit abnormaler Matrixzusammensetzung, findet sich, zusammen mit kleineren Gefäßstrukturen, nur im inneren Anteil des Trabekelwerks, während der äussere Anteil aus einem kompakten, überwiegend azellulären Bindegewebe aus fusionierten Trabekelbalken besteht; Rudimente eines Schlemm-Kanals oder Skleralsporns lassen sich auch elektronenmikroskopisch nicht nachweisen. *Iris:* Ultrastrukturelle Anomalien des Irispigmentepithels umfassen eine unregelmässige Zellform, ein vakuoliges Zytoplasma und viele unreife Melanosomen, die auf eine Melaningranula-Reifungsstörung hinweisen; insbesondere das innere Blatt des Pigmentepithels ist weitgehend vakuolig degeneriert und von der äusseren Epithelschicht dissoziiert; der *M. dilatator* erscheint unterentwickelt mit zahlreichen Unterbrechungen und Melaningranula in den Muskelzellfortsätzen. Das atrophische Irisstroma enthält wenig Kollagen, aber umfangreiche elastische Mikro-fibrillenbündel; die spärlich vorhandenen stromalen Melanozyten enthalten nur vereinzelt winzige Melaningranula. Die stromalen Gefässe imponieren mit völlig intakter Endothelbegrenzung, aber degenerativ veränderten Perizyten und Muskelzellen, die auch Melaningranula enthalten können.

Diagnose

Absolutes juveniles dysgenetisches Offenwinkelglaukom mit ausgeprägten Differenzierungsstörungen im Bereich der Kammerwinkelstrukturen, der posterioren Hornhaut und der Iris.

Kommentar

Juvenile Offenwinkelglaukome, die zwischen dem 10. und 35. Lebensjahr manifest werden, lassen sich in Formen mit und ohne dysgenetische Kammerwinkelveränderungen einteilen. Eine gründliche gonioskopische Nachuntersuchung von 200 Patienten, bei denen vor dem 40. Lebensjahr ein primäres Offenwinkelglaukom diagnostiziert wurde, ergab bei 77% der Patienten dysgenetische Kammerwinkelveränderungen (1), so dass man von einem hohen Anteil dysgenetischer Veränderungen bei juvenilen Glaukomen ausgehen muss. Goniodysgenetische Veränderungen manifestieren sich klinisch u.a. in einem undifferenzierten Kammerwinkel, einem prominenten Schwalbe-Grenzring, einer hohen Irisinsertion, einem stark exponierten Circulus arteriosus iridis major, einer Irisstromahypoplasie und Iridogoniosynechien. Juvenile dysgenetische Glaukome können mit verschiedenen entwicklungsbedingten Anomalien des vorderen Augensegments, z.B. Axenfeld-Anomalie, Rieger-Syndrom, Peters-Anomalie, Iris-Hypoplasie, Iridogoniodysgenesis, assoziiert sein. Dabei handelt es sich um ein Spektrum von Erkrankungen, die aus einer Migrations- und Differenzierungsstörung von Neuralleistenzellen während der Embryonalentwicklung resultieren und mit variierender Beteiligung von Hornhaut, Iris und Kammerwinkelstrukturen einhergehen (2). Von der Neuralleiste (Ektomesenchym) abstammende Gewebe des vorderen Augensegments umfassen Sklera, Hornhautstroma und -endothel, Trabekelwerk mit Schlemm-Kanal und Skleralsporn, Irisstroma und Irismuskeln, Ziliarkörperstroma und Ziliarmuskel, uveale Melanozyten, vaskuläre Muskelzellen und Perizyten.

Histopathologische Untersuchungen juveniler dysgenetischer Veränderungen sind selten und beschränken sich auf Tiermodelle und Trabekulektomie-Gewebe (3,4). Unsere Untersuchungen zeigten neben unspezifischen Veränderungen (aufgrund Myopie, hohem Augeninnendruck, entzündlicher Prozesse und früherer intraokularer Eingriffe) auch spezifische dysgenetische Veränderungen im Bereich der Hornhaut (abnormales Endothel, Descemet-Membran und posteriores Stroma), des Kammerwinkels (unterentwickeltes Trabekelwerk, fehlender Schlemm-Kanal, Skleralsporn und Schwalbe-Grenzring), der Iris (Stroma-Hypoplasie, Melanozyten-Reduktion, Dilatator-Atrophie, Gefäss-Anomalien), und des Ziliarkörpers (partielle Atrophie des Ziliarmuskels), die mit o.g. Differenzierungsstörungen des Ektomesenchyms vereinbar sind. Aufgrund seiner bekannten Rolle bei der Entwicklung des vorderen Augensegments (5) bildet das FOXC1-Gen auf Chromosom 6 (6p25) einen vielversprechenden Kandidaten für den hier zugrundeliegenden Gendefekt. Bisher konnten Mutationen in den potentiell involvierten Genen MYOC/TIGR und CYP1B1 (6) ausgeschlossen werden. Die fortgesetzte molekulargenetische Analyse wird zum Verständnis der Zusammenhänge zwischen Phänotyp und Genotyp beitragen.

Literatur

1. Kniestedt C, Kammann MTT, Stürmer J, Gloor B. Dysgenetische Kammerwinkelveränderungen bei Patienten mit Glaukom oder Verdacht auf Glaukom aufgetreten vor dem 40. Lebensjahr. *Klein Monatsbl Augenheilkd* 2000;216:377-387
2. Kupfer C, Kaiser-Kupfer MI. New hypothesis of developmental anomalies of the anterior chamber associated with glaucoma. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1978;98:213
3. Tawara A, Inomata H. Developmental immaturity of the trabecular meshwork in juvenile glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1984;98:82-97
4. Furuyoshi N, Furuyoshi M, Futa R, Gottanka J, Lütjen-Drecoll E. Ultrastructural changes in the trabecular meshwork of juvenile glaucoma. *Ophthalmologica* 1997;211:140-146
5. Kidson SH, Kume T, Deng K, Winfrey V, Hogan BL. The forkhead/winged-helix gene, Mf1, is necessary for the normal development of the cornea and formation of the anterior chamber in the mouse eye. *Dev Biol* 1999;211:306-322
6. WuDunn D. Genetic basis of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2002;13:55-60

XXX. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)

24. und 25. September 2002 in Freiburg i. Br.

Optikusneuropathie durch Silikonöl

Dr. A. Unsöld

Patient: W.B., geb. 10.3.1922

Histologie-Nr.: 617-01



Vorgeschichte:

Bei einem 79-jährigen macularisierten Patienten mit Pseudoexfoliationsglaukom und Linsentrübung wurde am rechten Auge eine Phakoemulsifikation in Kombination mit einer Trabekulektomie vorgenommen. Zwei Tage postoperativ sank der Augendruck auf 4 mmHg ab, begleitet von einer hohen Aderhautblutung. Diese ließen wir 9 Tage postoperativ ab, da sie sich unter konservativer Therapie nicht zurückbildete. Am Tag darauf zeigte sich jedoch erneut eine Aderhautblutung, so dass eine umfangreichere Operation mit Vitrektomie und Silikonöltamponade (1000 cs) erforderlich wurde. Postoperativ stieg der Augendruck für mehrere Stunden auf 60 mmHg an und blieb ca. 10 Tage auf erhöhten Werten von 30-40 mmHg. Danach entwickelte sich eine Phtisis; die Funktion war auf Lichtscheinwahrnehmung herabgesetzt. Fünf Monate nach der Öleinfüllung wurde der Bulbus wegen Schmerzen entfernt.

Histologischer Befund:

Bei der horizontalen Eröffnung des Bulbus entleert sich Silikonöl; die Netzhaut ist vollständig abgehoben, die Intraokularlinse in situ.

Mikroskopisch zeigt sich eine vordere Synechierung mit Verschluss des Kammerwinkels bei Rubeosis iridis. Auf den Zonulafasern und den Ziliarkörperzotten ist Pseudoexfoliationsmaterial zu erkennen. Die Netzhaut ist vollständig abgehoben und teils über eine PVR-Membran mit der Pars plana des Ziliarkörpers verklebt. An wenigen Stellen erkennt man Vakuolen in der Nervenfaserschicht. Die Aderhaut ist ödematös verdickt und weist einen großen Hohlraum mit Hämosiderinablagerungen auf, dessen Wand von verdichtetem Bindegewebe gebildet wird. Der Sehnerv ist von zystoiden Hohlräumen durchsetzt, welche teilweise von Riesenzellen umlagert sind.

Kommentar

Die zystoiden Hohlräume in Retina und Sehnerv sind in unserem Fall sehr wahrscheinlich durch Silikonöleinlagerungen entstanden, wobei das Silikonöl vermutlich durch den vorübergehend hohen Augendruck in den Sehnerven gepresst wurde. Die Ansammlungen von Riesenzellen im Nervus opticus sehen wir als Ausdruck einer granulomatösen Fremdkörperreaktion auf das Öl.

Silikonöl wird seit über 40 Jahren für die Behandlung komplizierter Netzhautoperationen eingesetzt. Schon lange bekannte Spät komplikationen des intravitrealen Silikonöls sind bandförmige Keratopathie, Katarakt und Glaukom. Watzke stellte 1967 in einem silikonölgefüllten Auge Ölkügelchen im Kammerwinkel, in der Irisbasis, sowie prä- und subretinal fest¹. In 5 nachfolgenden Studien²⁻⁶ wurde Öl in verschiedenen Strukturen des Auges nachgewiesen, jedoch nicht im Nervus opticus. 1981 und 83 wurden in silikonölgefüllten Augen mit erhöhtem Augendruck Ölkügelchen in anterioren Optikusanteilen gefunden^{7,8}. Diese können weiter als 9 mm in den Sehnerven hineinreichen^{9,11}.

Das „Schweizerkäse-artige“ Aussehen des Nervus opticus erinnert sehr an die Schnabelsche Optikusdegeneration. Dabei kommt es infolge eines akuten Druckanstiegs zu einem Infarkt des Sehnerven auf Höhe der Lamina cribrosa. Es bilden sich Brüche in der Membrana limitans der Papille, und durch den hohen intraokularen Druck wird Glaskörper in den Sehnerven gepresst,

wodurch hyaluronsäuregefüllte Kavernen entstehen. Ein ähnlicher Mechanismus wird bei der Optikusneuropathie durch Silikonöl vermutet^{9,11}. In einer im Jahr 2001 veröffentlichten Studie von Budde et al.¹² wurden 74 Augen nach Silikonöltamponade histologisch untersucht. 24% wiesen eine Optikusneuropathie durch Silikonöl auf, die nur in 13% von einer granulomatösen Entzündungsreaktion begleitet war. Die Kavernenbildung wurde gleichermaßen in Verbindung mit beiden üblicherweise verwendeten Silikonölypen (1000 und 5000 cs) beobachtet. In allen Augen mit Silikonöloptikusneuropathie war der Augendruck seit der Öleinfüllung erhöht; die Öltamponade bestand seit durchschnittlich 3,5 Jahren. Selten sind Ölablagerungen im Sehnerven bereits nach deutlich kürzerer Verweildauer des Öls – frühestens nach 1 Monat – nachweisbar⁸⁻¹².

In unserem Fall entwickelte sich eine Silikonöloptikus-Neuropathie nach nur 5 Monaten. Erwähnenswert ist außerdem, dass der Augendruck nur über wenige Tage stark erhöht war.

Literatur

1. Watzke RC (1967) Silicone retinopexis for retinal detachment: a pathologic report. *Surv Ophthalmol* 12:333-337
2. Blodi FC (1971) Injection and impregnation of liquid silicone intraocular tissues. *Am J Ophthalmol* 71:1044-1051
3. Sugar HS (1976) Ocular findings six years after intravitreal silicone injection. *Arch Ophthalmol* 94:612-615
4. Leaver PK, Grey RH, Garner A (1979) Silicone oil injection in the treatment of massive preretinal retraction, II: late complications in 93 eyes. *Br J Ophthalmol* 63:361-366
5. Laroche L, Pavlakis C, Saraux H, Orsel L (1983) Ocular findings following intravitreal silicone injection. *Arch Ophthalmol* 101:1422-1425
6. Parmley VC, Barishak YR, Howes EL, Crawford JB (1986) Foreign body giant cell reaction to liquid silicone. *Am J Ophthalmol* 101:680-683
7. Rentsch FJ, in discussion: Scott JD (1981) Use of liquid silicone in vitrectomised eyes. *Dev Ophthalmol* 2:189
8. Ni C, Wang WH, Albert DM, Schepens CL (1983) Intravitreal silicone injection: histopathologic findings in a human eye after 12 years. *Arch Ophthalmol* 101:1399-1401
9. Shields CL, Eagle RC Jr (1989) Pseudo-Schnabel's cavernous degeneration of the optic nerve secondary to intraocular silicone oil. *Arch Ophthalmol* 107:714-7
10. Knorr HLJ, Seltsam A, Holbach LM, Naumann GOH (1996) Intraokulare Silikonöltamponade. Eine klinisch-pathologische Studie an 36 enukleierten Augen. *Ophthalmologie* 93:130-138
11. Wenkel H, Naumann GOH (1999) Retrolaminäre Infiltration des Nervus opticus durch als intraokulare Tamponade verwendetes Silikonöl. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 214:120-2
12. Budde M, Cursiefen C, Holbach LM, Naumann GOH (2001) Silicone oil-associated optic nerve degeneration. *Am J Ophthalmol* 131:392-4