



42. Tagung der  
Deutschsprachigen Ophthalmopathologen  
10. - 11.10.14, Kiel



## Schnell wachsender Oberlidtumor

**Claudia Henrich**

Universitäts-Augenklinik Ulm

Direktor: Prof. Dr. G. K. Lang

### Anamnese und Befund:

Eine 53 Jahre alte Patientin stellte sich im Juli 2014 erstmalig in unserer Ambulanz mit einer Raumforderung am linken Oberlid vor. Der Befund bestünde seit 3,5 Wochen und habe im Verlauf an Größe zugenommen. Vor einer Woche sei es zu einer rötlichen Verfärbung der Schwellung gekommen. Eine Therapie war bisher nicht durchgeführt worden. Die sonstige ophthalmologische und allgemeine Anamnese war leer.

Es fand sich ein runder, verschieblicher Tumor von rötlicher Farbe mit erweiterten Gefäßen unterhalb der linken Augenbraue. Palpatorisch war die Schwellung weich und leicht schmerzhaft. Der Visus war beidseits 1,0 ohne Korrektur. Die sonstige ophthalmologische Untersuchung war unauffällig.

Der Tumor wurde unter lokaler Anästhesie in toto exzidiert.

### Histologische Beurteilung:

Makroskopisch:

10 x 5 mm großes Präparat von zystoider Erscheinung.

Mikroskopisch:

HE-Färbung: Es kommt eine zystische Struktur zur Darstellung. Das Zystenlumen ist ausgefüllt mit eiweißreicher Serosaflüssigkeit. Die Wand der Zyste besteht aus Plattenepithel, das keratotisch ausreift. Jedoch ist die Basis sehr auffällig: Die hier angesiedelten Zellen sind sehr groß, haben große Kerne mit multiplen Nukleolen sowie hellem Chromatin. Die Mitoserate ist in den äußeren Lagen der Zystenwand sehr hoch. Es finden sich Inseln von großen kernlosen Zellen, die zum Zystenlumen hin verdämmern.

### Immunhistologie:

Epitheliales Neoplasma mit schwach EpCAM-positiven basalen Zellen. Das Basalzellzytokeratin ist hier teils stärker, teils schwächer exprimiert. P53 ist in vielen Tumorzellen schwach nachweisbar. Es findet sich eine hohe Ki67 Proliferationsrate, stellenweise bei 40% mit stark positiven Mitosen.

### Diagnose:

Zystisches Pilomatrixom ohne Verkalkungstendenz.



### Diskussion:

Das Pilomatrixom ist eine gutartige dermale Neubildung ausgehend von den Matrixzellen der Haarbasis. Es wurde erstmals 1880 von Malherbe und Chénantais als „Epithelioma calcificans“ beschrieben. <sup>1</sup> Klinisch findet sich in der Regel ein solitärer subkutaner Knoten von rötlich-bläulicher Farbe oder Hauteigenfarbe und fester Konsistenz. Bevorzugt tritt das Pilomatrixom im Kopf- und Halsbereich auf <sup>2</sup>, hier vor allem an den Augenbrauen auf, manchmal auch im Bereich der Lider.

Die Hälfte der Patienten ist bei Erstmanifestation jünger als 18 Jahre, jedoch kann das Pilomatrixom in jedem Lebensalter auftreten. <sup>3</sup>

Klinisch werden Pilomatrixome meist nicht korrekt diagnostiziert. <sup>2</sup> Häufige Fehldiagnosen sind Talgdrüsenzyste, Epidermoid oder epidermale Einschlusszyste. <sup>3</sup> Eine maligne Entartung in das Pilomatrixkarzinom ist sehr selten. Hierbei ist eine Verschieblichkeit häufig nicht mehr gewährleistet und es finden sich Ulzerationen sowie eine unscharfe Abgrenzung zur Umgebung.

Während das Pilomatrixom in der Regel ein über Jahre hinweg langsames Wachstum zeigt, wurde in unserem Fall ein rasches Wachstum von nur drei Wochen beschrieben. Die hohe Proliferationsrate wird in der immunhistologischen Untersuchung bestätigt. Eine hohe Ki67-Proliferationsrate und p53-Nachweis wurde auch in einem Hybridtumor von Pilomatrixom und epidermaler Zyste von Terada beschrieben. <sup>4</sup>

Histologisch zeichnet sich das Pilomatrixom durch basaloide Zellen aus, die in sogenannte Schattenzellen übergehen. Die Schattenzellen sind Zeichen einer Nekrose. In dieser können sich Verkalkungen und Verknöcherungen finden. Die zystische Struktur mit seröser Flüssigkeit ohne jegliche Verkalkung wie in unserem Fall ist selten. <sup>5</sup>

### Fazit:

Das Pilomatrixom ist eine seltene benigne Neubildung, die bei unserer Patientin in typischer Lokalisation im Bereich des Oberlides auftrat. Jedoch fand sich ein sehr rasches Wachstum sowie histologisch eine auffallende zystische Struktur ohne die beim Pilomatrixom üblicherweise auftretenden Verkalkungen.

### Literatur:

1 Malherbe A, Chénantais (1880) Note sur l'épithélioma calcifié des glandes sébacées. Bull Soc Anat Paris 5:169-176

2 Kumaran N, Azmy A, Carachi R, et al: Pilomatrixoma - accuracy of clinical diagnosis, J Pediatr Surg. 2006 Oct;41(10):1755-8.

3: O'Connor N, Patel M, Umar T et al: Head and Neck pilomatricoma: an analysis of 201 cases, Br J Oral Maxillofac Surg. 2011 Jul;49(5):354-8.

4 Terada T: Cutaneous hybrid tumor composed of epidermal cyst and cystic pilomatricoma expressing p53 and high Ki-67 labeling, Int J Clin Exp Pathol. 2013 May 15;6(6):1187-9.

5 Rumayor A, Carlos R, Kirsch HM: Ghost cells in pilomatricoma, craniopharyngioma, and calcifying cystic odontogenic tumor: histological, immunohistochemical, and ultrastructural study, J Oral Pathol Med. 2014 Jul 22.

## 42. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen, Kiel, Oktober 2014

Olga Richter  
Klinik für Augenheilkunde, Uniklinikum Freiburg  
Killianstr. 5, 79106 Freiburg  
Tel. 0761-27040505  
email: olga.richter@uniklinik-freiburg.de

Patient: CB geb. 07.07.1964  
Histologienr.: 140557

### Ungewöhnlicher orbitaler Tumor

#### Vorgeschichte

Die 50-jährige Patientin stellte sich im Januar 2014 zur Mitbeurteilung einer seit 8 Wochen progredienten rechtsseitigen Oberlidschwellung in unserer Ambulanz vor. Zuvor sei eine Konjunktivitis aufgefallen, die sich ohne Therapie besserte. Die bestkorrigierte Sehschärfe am betroffenen Auge lag bei 0,8. Die veranlasste MRT-Untersuchung im Februar 2014 zeigte eine extrakonale Raumforderung im Bereich der rechten Tränendrüse, bildmorphologisch am ehesten passend zu einem pleomorphen Adenom mit lipomatösen Anteilen. Die kräftige Kontrastmittelaufnahme sprach gegen ein Dermoid. Die transkutane Exzision des intraoperativ dunkel imponierenden Tumors erfolgte am 11.4.2014. Die histologische Untersuchung zeigte überraschenderweise ein malignes Melanom. Die durchgeführte Screening-Untersuchung einschließlich PET-CT ergab weder einen Anhalt für einen residualen Tumor noch für Metastasen. Die Patientin wurde über die Diagnose und Notwendigkeit einer Nachbehandlung bei R1-Resektion aufgeklärt und lehnte diese jedoch ab.

#### Histologischer Befund

##### *Histologienummer 140557:*

*Makroskopischer Befund:* dunkler Knoten mit 15 mm Durchmesser.

*Mikroskopischer Befund:* Der zell- und gefäßreiche Tumor ist von einer fibrösen Kapsel umhüllt, angrenzend findet sich normales Tränendrüsenepithelgewebe. Es sind überwiegend Epitheloidzellen mit hellem Zytoplasma zu sehen, etwa 1/3 davon sind pigmentiert. An manchen Stellen sind Tumorzellen in der fibrösen Kapsel vorhanden, was auf eine Tumordinvasion hindeutet.

*Immunhistochemie:* Die Tumorzellen sind HMB45 positiv, jedoch S100 sowie Melan A negativ. Der Ki67-Index liegt knapp über 5%.

#### Diskussion

Bei unserer 50-jährigen Patientin deutete die Bildgebung mit starker Kontrastmittelaufnahme auf ein pleomorphes Adenom hin. Während der Operation überraschte uns der dunkle Aspekt der Raumforderung. Die histologische sowie immunhistochemische Untersuchung ergab die Diagnose eines malignen Melanoms. Die Staging-Untersuchung einschließlich PET-CT zeigte, dass es sich um einen Primärtumor handelt.

Das primäre orbitale maligne Melanom ist mit weniger als 1% aller orbitaler Tumoren in der Literatur beschrieben<sup>1,2</sup>. Diese wurden vereinzelt als Fallberichte publiziert. Ein malignes Melanom kommt vor allem bei prädisponierten Patienten mit kongenitaler orbitaler Melanozytose oder bei Patienten mit „blauem Nävus“ in der Orbita vor<sup>3,4</sup>. Normalerweise sind keine Melanozyten in der Orbita vorhanden. Die Genese ist daher nicht klar und aberrante embryologische Faktoren mögen eine Rolle spielen<sup>5</sup>. In unserer Literaturrecherche fanden wir ein Melanom der Tränendrüse nur einmalig publiziert<sup>5</sup>. Melanome im Bereich des Tränensackes wurden dagegen bereits über 23-mal beschrieben<sup>5</sup>. Eine radikale Resektion des Tumors sowie sorgfältige Tumornachsorge ist entscheidend für die Prognose. In einer retrospektiven Analyse von Tellado wurden 21 Patienten mit primären orbitalen Melanomen ausgewertet. In 38% der Fälle kam es zum tumorassoziierten Tod infolge von Metastasen.

Dieser Fall zeigt, dass ein malignes Melanom sehr selten auch an einer untypischen Stelle wie an einer Tränendrüse vorkommt und auch nicht prädisponierte Patienten betroffen sein können.

## Literatur

1. Tellada, M., Specht, C. S., McLean, I. W., Grossniklaus, H. E. & Zimmerman, L. E. Primary orbital melanomas. *Ophthalmology* **103**, 929–932 (1996).
2. Coppeto, J. R., Jaffe, R. & Gillies, C. G. Primary orbital melanoma. *Arch. Ophthalmol.* **96**, 2255–2258 (1978).
3. Löffler, K. U. & Witschel, H. Primary malignant melanoma of the orbit arising in a cellular blue naevus. *Br. J. Ophthalmol.* **73**, 388–393 (1989).
4. Rice, C. D. & Brown, H. H. Primary orbital melanoma associated with orbital melanocytosis. *Arch. Ophthalmol.* **108**, 1130–1134 (1990).
5. Tewari, M., Choudhary, S., Sherigar, V., Kumar, M. & Shukla, H. S. Melanoma of the lacrimal gland: A case report. *J. Surg. Oncol.* **106**, 796–797 (2012).

**Sevinj Abbasova**

Augenklinik der Universität München

Mathildenstr. 8, 80336 München

Tel.: 089/5160-3811

FAX: 089/5160-5160

[Sevinj.Abbasova@med.uni-muenchen.de](mailto:Sevinj.Abbasova@med.uni-muenchen.de)

**Kasuistik**

Ein 64-jähriger Patient wurde im Oktober 2013 mit V.a. auf Orbitaphlegmone/Erysipel und beginnender Sepsis überwiesen. Der Patient klagte über ein seit ca. 2 Tagen nach Kontakt mit Holzstaub rasch zunehmendes Ober- und Unterlidödem beidseits mit Druckgefühl und herabgesetztem Allgemeinzustand. Am Tag davor war dem Patienten vom Hausarzt Prednisolon 250mg verabreicht worden.

Der Visus bei Erstuntersuchung konnte aufgrund der kompletten Ptosis und dem schlechtem AZ nicht erhoben werden. Anamnestisch war das Sehvermögen nach einer HH-Kalkverätzung 1989 auf RA 0,9 /LA 0,5 herabgesetzt. Die axillär gemessene Körpertemperatur betrug 37,2 ° C. Die Leukozyten waren auf 27,3 g/l angestiegen, das CRP auf 10,4 mg/dl. Spaltlampenbiomikroskopisch zeigte sich R>L eine massive Ober- und Unterlidschwellung mit kompletter Ptosis RA (manuelle Lidöffnung nicht möglich) sowie ein Stirnödem. Am LA fand sich eine reizfreie Bindehaut mit Kalkeinlagerungen der Hornhaut bei Z.n. Verätzung. Die Pupillenreaktion links war regelrecht.

Der Patient wurde bei V.a. Orbitaphlegmone für weitere Diagnostik und Therapie mit Cefotaxim 1000mg/d i.v. und Soludecortin 250mg/d x 3 Tage i.v. stationär aufgenommen.

Im KM-CT fanden sich keine intrakranielle Beteiligung und kein Anhalt für eine orbitale Abszessbildung. Die mikrobiologische Untersuchung der Blutkulturen ergab grampositive Kokken bzw. Streptococcus pyogenes und Staphylococcus aureus. Klinisch entwickelte sich rasch das Bild einer beidseitigen nekrotisierenden Faszitis. Die Antibiotikatherapie wurde ersetzt durch Clindamycin und Imipenem/ Cilastatin intravenös. Im Verlauf wurde dreimalig ein Debridement mit Wasserstoffperoxid-Spülung und nachfolgender histologischer Untersuchung des entnommenen Debrismaterials durchgeführt. Nach Stabilisierung des klinischen Befundes und Normalisierung der Entzündungsparameter erfolgte am 11.11.2013 eine Wundrevision mit Oberlid- und Unterlidrekonstruktion sowie Tarsorrhaphie komplikationslos.

**Histologie**

***Makroskopischer Befund***

Präparat 1: Oberflächlicher Debris ; 20x 15x 3 mm großes Hautexzidat mit Fettanteilen

Präparat 1: Debris aus der Tiefe der Nekrose; 15x 5 x 4mm großes, längliches Exzidat mit Muskel-, Fett-, und Bindegewebeanteilen

***Lichtmikroskopie (HE-Färbung, PAS-Färbung, Gram-Färbung)***

Präparat 1: Hautexzidat bedeckt mit mehrschichtigem, verhornendem Plattenepithel.

Präparat 1&2: Dermis und Subcutis mit massiver, vorwiegend akuter Entzündungsreaktion mit großen Nekrosearealen, Infiltration in Muskelgewebe, Vaskulitis mit fibrinoider Nekrose der Gefäßwände, Gram-positive Kokken (Streptokokken, Staphylokokken), Kein Anhalt für Mykose

***Immunhistologie***

Myeloperoxidase + neutrophile Granulozyten +++, CD-68+ Makrophagen +++, CD3+T-Lymphozyten +, CD20+B-Lymphozyten +, CD138+ Plasmazellen negativ

**Diagnose: nekrotisierende Faszitis**

**Diskussion**

Wilson führte 1952 den Krankheitsbegriff der „Nekrotisierenden Faszitis“ ein [1]. Die nekrotisierende Faszitis ist eine seltene, oft foudroyant verlaufende, bakterielle Weichteilinfektion der Haut und Unterhaut, bei der die Faszie mitbetroffen und der darunterliegende Muskel ausgespart ist [2]. Die häufigsten Erreger sind Streptokokken der Gruppe A, seltener Staphylokokken, Clostridien oder Mischinfektionen [2-5]. Risikofaktoren für

die nekrosierende Faszitis sind Alkoholismus, Diabetes mellitus, rheumatologische Erkrankungen, systemische Malignome und systemische Immunsuppression [4]. Als lokal auslösende Faktoren gelten stumpfes Trauma, eine Platzwunde sowie frühere operative Eingriffe im erkrankten Areal. Im Augenbereich spielen penetrierende Lidverletzungen, Z.n. Blepharoplastik, Dakryozystorhinostomie, Karbunkel, Insektenstich, Zahnextraktionen sowie Infektionen (Herpes Zoster, Atemwegsinfektionen) eine auslösende Rolle [2,4-9].

Klinisch wird die Erkrankung in 3 Stadien eingeteilt: (1) früh: Schmerzen, Erythem, Schwellung, Überwärmung; (2) intermediär: Blasenbildung, Hautinduration; (3) spät: hämorrhagische Bullae, Hautanästhesie, Crepitus, Hautnekrose [10]. Sie kann sowohl hyperakut, akut als auch subakut verlaufen [3,9-11].

Anhand des mikrobiologischen Befundes unterscheidet man 2 Typen der nekrotisierenden Faszitis: (1): synergistisch wirkende aerob-anaerobe Mischinfektion; (2): Gruppe-A-Streptokokken als allein verursachender Keim [12].

Häufig treten bei einer nekrotisierenden Faszitis starke Schmerzen durch Ischämie (später nachlassend durch Zerstörung der Neuronen), ein unscharf begrenztes Erythem, ein ausgeprägtes - über das Erythem hinausreichendes - Ödem, eine livide, landkartenartige Hautverfärbung sowie ein herabgesetzter Allgemeinzustand auf. Die Kopf- und Nackenregion ist nur in 10% der Fälle von einer nekrotisierenden Faszitis betroffen [9,13].

Klinische Präsentationen periorbital sind sehr selten. Die Inzidenz in Großbritannien wird mit 0,24/1.000.000 Einwohner/Jahr angegeben [4]. Bei einer Lokalisation im Augenbereich zeigt sich das klinische Bild aufgrund anatomischer Besonderheiten des Orbitabereiches (dünne Haut, gute Vaskularisation, M. orbicularis oculi) häufig rasch, bevor die Infektion das tiefer liegende Gewebe erreicht. Eine Erblindung kann in Rahmen eines retinalen Gefäßverschlusses oder einer Kompression des N. opticus durch Ödem und Entzündungsreaktion des orbitalen Gewebes auftreten [15,16]. In einer Studie betrug die Mortalität nach periorbitaler nekrotisierender Faszitis 14.4%, meist verursacht durch ein Streptokokken-induziertes-Toxic Shock Syndrom [14].

Histologisch zeigt sich eine Nekrose der Faszie mit polymorphkernige Infiltration der Dermis und Faszie, die insbesondere perivaskulär fokussiert ist. In Folge thrombosieren die Faszienkapillaren der Muskelgefäße. Bakterien sind gelegentlich nachweisbar. Muskeln sind primär nicht betroffen. Im Verlauf entstehen eine Kolliquationsnekrose der Faszien sowie ein komplett destruierender Prozess in Subkutis und Kutis, so dass Gewebestrukturen nicht mehr differenzierbar sind [17].

Für die Diagnostik sind Klinik, Serologie, Histologie, mikrobiologische Diagnostik sowie bildgebende Verfahren wegweisend. Der LRINEC (laboratory risk indicator for diagnosis of necrotising) kann als Marker für die Diagnose einer frühen nekrotisierenden Faszitis herangezogen werden [9,18].

Eine kombinierte Therapie mit radikalem Debridement der Haut und systemischer Antibiose ist meist erfolgreich [4]. Die Therapie mit hyperbarem Sauerstoff und intravenösen Immunglobulinen wird diskutiert [9,19].

#### Literatur:

1. Wilson B. Necrotizing fasciitis. *Am Surg* 1952
2. Hasham S et al. Necrotising fasciitis. *BMJ* 2005;330:830-3
3. Marshall DH et al. Periocular necrotizing fasciitis. *Ophthalmology* 1997;104:1857-62
4. Flavahan PW et al. Incidence of periorbital necrotizing fasciitis in the UK population. *Br J Ophthalmol* 2014;98:1177-80
5. Rose GE et al. Periocular necrotizing fasciitis. *Eye* 1991; 5:736-40
6. Hirschbein MJ et al. Streptococcal necrotizing fasciitis complicating a conjunctival dacryocystorhinostomy. *Ophthalm Plast Reconstr. Surg* 1998;14:281-5
7. Lazzeri D et al. Eyelid and periorbital necrotizing fasciitis as an early devastating complication of blepharoplasty. *Plast Reconstr Surg* 2010; 126:1112-3
8. Fung V et al. Periocular necrotising fasciitis following cutaneous herpes zoster. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2012;65:106-9
9. Tambe K et al. Multidisciplinary management of periocular necrotizing fasciitis. *Eye* 2012;26:463-7
10. Wong CH et al. The diagnosis of necrotizing fasciitis. *Cur Opin Infect Dis* 2005;18:101-6
11. Kent D et al. Fatal bilateral necrotizing fasciitis of the eyelid. *Br J Ophthalmol* 1995; 79:95-96
12. Giuliano A et al. Bacteriology of necrotizing fasciitis. *Am J Surg* 1977;134:52-7
13. Childers BJ et al. Necrotizing fasciitis. A 14-year retrospective study of 163 consecutive patients. *Am Surg* 2002; 68:109-16
14. Lazzeri D et al. Periocular necrotizing fasciitis. *Br J Ophthalmology* 2010;94;1577-85
15. Elner V et al. Periocular necrotizing fasciitis with visual loss. *Ophthalmology* 2006; 113:2338-45
16. Shield DR et al. Periocular necrotizing fasciitis causing blindness. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:1225-7
17. Stamenkovic I et al. Early recognition of potentially fatal necrotizing fasciitis. The use of frozen-section biopsy. *N Engl J Med* 1984;310:1689-93
18. Wong CH et al. The LRINEC score. *Crit Care Med* 2004;32:1535-41
19. Lazzeri D et al. Hyperbaric Oxygen Therapy as Further Adjunctive Therapy in the Treatment of Periocular Necrotizing Fasciitis caused by Group A Streptococcus. *Ophthalm Plast Reconstr. Surg* 2010; 26:504

## **42. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)**

**Kiel, 10. und 11. Oktober 2014**

Nr. 19

### **Schneiden oder Nichtschneiden?**

Frank Tost<sup>1</sup> und Silke Vogelgesang<sup>2</sup>

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

#### **Vorgeschichte:**

Eine 69-jährige Patientin wurde aufgrund von Warzen am linken Oberlid nach vorangegangener Bindehautentzündung vom Augenarzt in die Klinik überwiesen. Die einseitige Konjunktivitis hatte über einen Zeitraum von drei Monaten keine wesentliche Befundbesserung erkennen lassen. Unter dem Verdacht auf ein ulzerierendes Basalzellkarzinom am Oberlid wurde die zweizeitige, durchgreifende Tumorexzision mit anschließender okuloplastischer Defektdeckung im Intervall nach histopathologischer Beurteilung empfohlen. Zum Zeitpunkt der geplanten Operation – zwei Monate später – imponierte ein vollkommen anderer biomikroskopischer Untersuchungsbefund. Die Differenzialdiagnose wurde neu formuliert und das operative Vorgehen angepasst. Das suspekte Areal entfernten wir im Rahmen einer exzisionalen Biopsie unter Belassung des posterioren Lidblattes.

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

Lokalbefund am linken Auge: Im Übergang vom nasalen zum mittleren Liddrittel ist eine Verdickung der Lidkante mit einer weißlichen, solide erscheinenden, infiltrativen Veränderung sichtbar. Bei stärkerer Schüppchenbildung im Rahmen einer Blepharitis squamosa ist namentlich die äußere Lidkante betroffen. Die Conjunctiva bulbi zeigt ebenfalls einen konjunktivalen Reizzustand, die Ausführungsgänge der Meibom'schen Drüsen sind nicht erweitert, zeigen lediglich die Retention von weißlichem Sekret.

#### **Klinischer Untersuchungsbefund zwei Monate später unmittelbar präoperativ**

Lokalbefund am linken Auge: Nunmehr ist das suspekte Areal am Oberlid (medial) vollkommen abgeheilt und es imponiert jetzt eine zystisch erscheinende Veränderung mit leichtem Lidödem und weißlichem Kolorit im temporalen Oberliddrittel. Zusätzlich erkennt man am Unterlid im Übergang vom nasalen in das mediale Liddrittel eine typische Dellwarze. Aufgrund des aktuellen Befundes wird die Differenzialdiagnose neu gefasst: Pseudotumore (Mollusca contagiosa), beginnendes Keratoakanthom oder Karzinom der Lidhaut (Plattenepithel, Meibom'sche Talgdrüsen. Aufgrund der breiten klinischen Differenzialdiagnose wird eine exzisionale Biopsie unter Belassung des posterioren Lidblattes vorgenommen. Schnelleinbettung des Materials und histopathologische Untersuchung.

## **Histopathologischer Untersuchungsbefund**

Histopathomorphologische Befundung: Makroskopisch imponiert ein knötchenartiges beige-weiß-rosa Gewebstück. Bei der morphologischen Untersuchung erkennt man mehrschichtiges, verhornendes Plattenepithel der Lidhaut, welches in der Mitte der Schnitte plump endophytisch proliferiert. Innerhalb dieses zentralen Bereiches sieht man große, prall mit Viruspartikeln gefüllte Zellen. Dieses Areal wird subepithelial begrenzt von Gewebe mit lympholeukoplasmazellulären Infiltraten.

**Histopathologische Beurteilung:** Riesen-Molluscum contagiosum (Dellwarze)

## **Epikritische Bewertung**

Die typische Manifestation von Mollusken findet sich bei Kindern und Jugendlichen. Erwachsene und alte Menschen sind deutlich seltener betroffen. Das sogenannte Riesen-Molluscum contagiosum weist auf Störungen der Immunkompetenz hin [3,4]. Die Mollusken finden sich dann häufig an sonst weniger typischen Manifestationsorten, z. B. der behaarten Kopfhaut oder sie sind besonders groß (Giant Molluscum contagiosum). Bei Patienten im höheren Lebensalter kann es sich um eine altersbedingte Störungen der T-Zell-Funktion handeln. Bei jüngeren Erwachsenen liegt häufiger eine Immunschwäche, z. B. durch HIV-Infektion vor. Die Übertragung der Virusinfektion durch direkten Hautkontakt unter Ringern wird auch als „Molluscum gladiatorum“ bezeichnet [7]. Mollusken-Infektionen der Haut und Schleimhaut sind an sich selbst limitierende Entzündungen, die nach zwei bis drei Monaten abheilen. In anderen Hautarealen flammt die Infektion dann erneut auf, wenn keine Behandlung erfolgt. Die Therapievorschläge lassen sich anhand der bislang publizierten Studien nachfolgenden Prinzipien zuordnen [2]:

- Physikalische Therapie: Kurrettage, Kryotherapie, Laser, PDT, Elektrotherapie 9 – 12 MeV
- Chemisch-destruktive Behandlung: Phenol-Trichloracetat
- Chemisch-nichtdestruktive Therapie, z. B. Salicylsäure-Gel
- Immunmodulatoren wie Imiquimod, Cimetidin
- Virostatika wie Cidofovir

In unserer klinischen Erfahrung hat sich die Kurrettage und Desinfektion mit Povidon-Iod bewährt. Probleme mit der Narbenbildung traten dabei im Lidbereich nicht auf. Ein Cochrane Review [8] wertete überwiegend topisch angewandte Therapiekonzepte aus. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden nicht erfasst, wesentliche statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsvarianten waren ebenso nicht verifizierbar, was jedoch auch an den eingesetzten Studiendesigns liegen könnte. Der klinische Befund imponiert typischerweise mit einer kleinen papulösen, perlenartigen, kuppelförmigen Hauterhebung mit zentraler Delle und ist für den Augenarzt eine Blickdiagnose. Komplizierter wird die klinische Differenzialdiagnose bei Riesen-Molluscum contagiosum wie im vorgestellten Krankheitsverlauf. Hier sind differenzialdiagnostisch auch das Basalzellkarzinom, Keratoakanthom, squamoses Plattenepithelkarzinom, Verruca vulgaris und warzenartige Dyskeratosen zu beachten [1,5,6]. Für die Behandlungsplanung ist es wichtig, nicht nur zwischen benignen und malignen Lidtumoren zu differenzieren, sondern es müssen auch entzündliche und pseudotumorose Prozesse Beachtung finden. Das Hagelkorn gehört zu den häufigsten entzündlichen Prozessen und zu Pseudotumoren der Augenlider, wobei hier zu beachten ist, dass sämtliche Prozesse am Lidrand zu einer Verlegung der Ausführungsgänge der Meibomdrusen und somit

sekundär ein Chalazion induzieren können. Neben pseudorheumatoiden Knötchen und rheumatoiden Granulomen sind auch die Dellwarzen durch das Molluscum-Virus bei den Pseudotumoren zu beachten. Die Molluscum-Viren stammen aus der Gruppe der Pockenviren. Morphologisch, als auch am vorgestellten Fall klinisch, imponiert der zentrale Keratinpfropf bei akanthotisch verdicktem Epithel. Die zytoplasmatischen Einschlüsse (Molluscum-Körper) färben sich basophil und ersetzen das Zytoplasma vollständig. Der Zellkern wird dabei randständig verdrängt und zusammengepresst. Im Vollbild der Infektion sind die Molluscum-Körper größer als die Wirtszelle. Die bei der Patientin initial vorhandene chronische folliculäre Konjunktivitis wird durch eine Streuung der Viren vom Lidrand auf die Augenoberfläche hervorgerufen. Der Molluscum-Körper enthält zahlreiche Virusnester mit DNS. Die Virusinfektion startet in den unteren Schichten der Epidermis. In diesem Bereich zeigen sich zunächst eosinophile, zytoplasmatische Einschlüsse (Molluscum-Körper). Wenn kein ursprüngliches Zytoplasma mehr vorhanden ist, färben sich diese Einschlüsse basophil.

#### **Literatur:**

1. Binitha MP, Sarita SP, Manju M. Photoletter to the editor: Squamous cell carcinoma associates with and masquerading as molluscum contagiosum. *J Dermatol Case Rep* 2013 Sep 30;7(3):103-5.
2. Chen X, Anstey AV, Bugert JJ. Molluscum contagiosum virus infection. *Lancet Infect Dis* 2013 Aug 21;13:877:877-888
3. Kim HK, Jang WS, Kim BJ, Kim MN. Rare Manifestation Of Giant Molluscum Contagiosum on the Scalp in Old Age. *Ann Dermatol* 2013 Feb;25(1):109-10.
4. Massa AF, Borges-Costa J, Soares-Almeida L, Sacramento-Marques M. Molluscum contagiosum eyelid lesions in an HIV-patient. *Dermtol Online J* 2013 Jan 15;19(1):10, Stand: 08.08.2014.
5. Nguyen HP, Tying SK. An Update on the Clinical Management of Cutaneous Molluscum Contagiosum. *Skin Therapy Lett* 2014 Mar-Apr;19(2):5-8
6. Nguyen HP, Franz E, Stiegel KR, Hsu S, Tying SK. Treatment of molluscum contagiosum in adult, pediatric, and immunodeficient populations. *J Cutan Med Surg.* 2014;18:1-8.
7. Thompson AJ, Matinpour K, Hardin J, Hsu S. Molluscum gladiatorum. *Dermatol Online J* 2014 Jun 15;20(6). pii: <http://www.escholarship.org/uc/item/0nj121n1>, Stand 08.08.2014.
8. van der Wouden JC, van der Sande R, van Suijlekom-Smit LW, Berger M, Butler CC, Koning S. Interventions for cutaneous molluscum contagiosum. *Cochrane Database Syst Rev*; 2009 Oct 7;(4):CD004767. doi: 10.1002/14651858.CD004767.pub3, Stand: 08.08.2014.

#### **Korrespondenzadresse:**

Prof. Dr. Frank Tost  
Arbeitsbereich Experimentelle Ophthalmologie und Telemedizin  
Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde  
Universitätsmedizin Greifswald der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, *KöR*  
Ferdinand - Sauerbruch - Straße  
D – 17475 Greifswald

Tel. ++49 – (0) 3834 – 86 5923

Fax ++49 – (0) 3834 – 86 5950

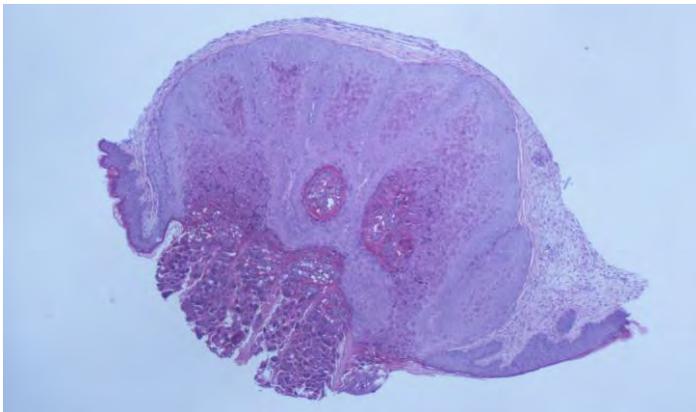
E – Mail: [tost@uni-greifswald.de](mailto:tost@uni-greifswald.de);

Web <http://www.teleaugendienst.de>;

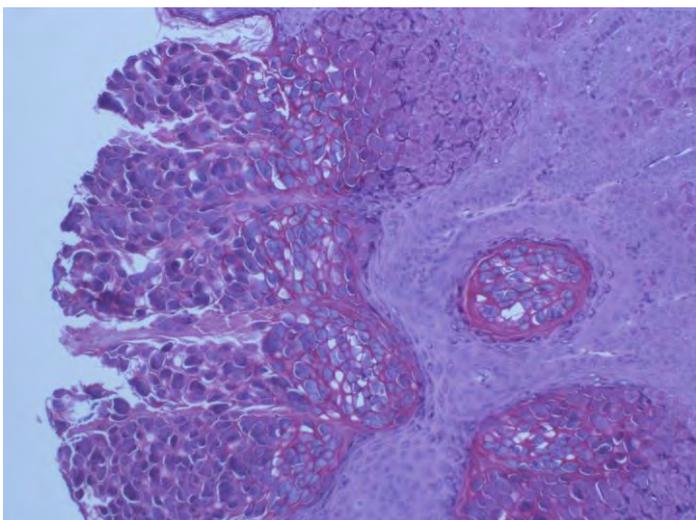
[http://www.medicin.uni-greifswald.de/augen/augen\\_mitarb.html](http://www.medicin.uni-greifswald.de/augen/augen_mitarb.html)



**Abb. 1:** Verdickung der Lidkante mit einer weißlichen, solide erscheinenden, infiltrativen Veränderung. Reizzustand der Konjunktiva.



**Abb. 2:** Mehrschichtiges, verhornendes Plattenepithel der Lidhaut, zentral plump endophytisch proliferierend. Innerhalb des zentralen Bereiches große, prall mit Viruspartikeln gefüllte Zellen. Dieses Areal wird subepithelial begrenzt von Gewebe mit lympholeukoplasmazellulären Infiltraten.



**Abb. 3:** Zytoplasmatische Einschlüsse (Molluscum-Körper) färben sich basophil und ersetzen das Zytoplasma vollständig. Der Zellkern ist randständig verdrängt. Die Virusinfektion startet in den unteren Schichten der Epidermis, hier zeigen sich zunächst eosinophile, zytoplasmatische Einschlüsse.



Dr. M. Bauer  
Klinik für Ophthalmologie  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Campus Kiel



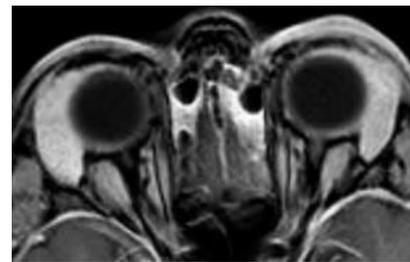
## Dick und fett - Ein chronisches Lidproblem

### Klinischer Verlauf

Eine 57 jährige Patientin wurde 2013 erstmals zur Abklärung einer chronisch rezidivierenden Oberlidswellung im Rahmen einer stationären Abklärung im interdisziplinären Vaskulitzentrum aus Bad Bramstedt bei uns vorgestellt. Die Patientin berichtete über eine seit ca. 2009 bestehende, steroidsensible, jedoch rezidivierende, schmerzlose Oberlidswellung sowie zervikale Lymphadenopathie und Reizhusten. Eine extern durchgeführte Speicheldrüsenbiopsie zeigte eine chronische Sialadenitis, passend zu einem primären Sjögren-Syndrom, sodass bereits seit 09/12 eine Therapie mit Prednisolon und Quensyl durchgeführt worden war. MRT-Untersuchungen zeigten eine beidseitig vergrößerte Tränendrüse mit Kontrastmittelaufnahme sowie eine chronische Sinusitis. Eine Speicheldrüsenzintigrafie sowie ein Schirmer-Test zeigten einen regelrechten Befund. Bei weiterhin nicht eindeutiger Befundlage erfolgte 05/2013 die Vorstellung in unserem Haus zur Tränendrüsenbiopsie. Außer einer leicht hyperplastischen Tränendrüse, Fettgewebe und einer Entzündungsreaktion zeigten sich keine spezifischen Auffälligkeiten, so dass zunächst die Diagnose einer idiopathischen Orbitaentzündung gestellt wurde. Zur Steroideinsparung wurde eine Therapie mit MTX eingeleitet. Im Verlauf kam es zu einer erneuten zunehmenden Oberlidswellung beidseits sowie einer Ptosis links, so dass im November 2013 eine Ptosis-OP links mit Resektion von subkutanem Fettgewebe beidseits und erneuter histologischer Aufarbeitung erfolgte. Die histologischen Befunde wiesen nun die Richtung zur korrekten Diagnose. Bei zunehmender Unverträglichkeit der MTX-Therapie erfolgte die Therapieumstellung auf Azathioprin. Unter der aktuellen Therapie mit Azathioprin 125mg/Tag und Prednisolon 5mg/Tag zeigte sich zuletzt im August 2014 ein stabiler Befund mit fortbestehender leichter Oberlid-Schwellung.



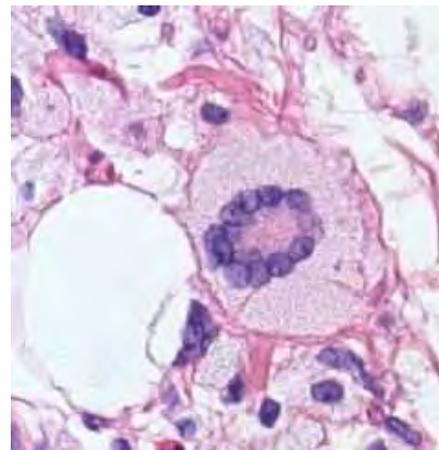
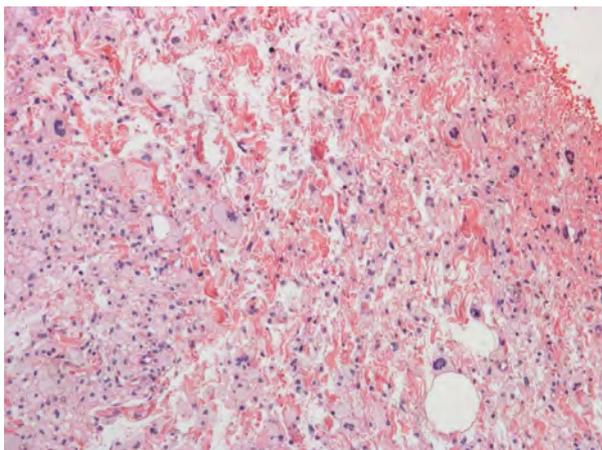
26.04.2012



27.08.2012

### Histologischer Befund

Befund vom 23.01.2014:



Die Gewebeschnitte zeigen ortsständige Muskulatur, teils Fettgewebe, teils mehrschichtig verhornendes Plattenepithel und Hautanhangsgebilde. Alle Gewebeschnitte sind dicht von einem monomorphen Infiltrat aus lipidhaltigen Makrophagen durchsetzt, welche keine Proliferationsaktivität und keine Polymorphie zeigen. Eingelagert in dieses Infiltrat finden sich typische zu Touton'schen Riesenzellen verschmolzene Lipidmakrophagen, außerdem ein fokales leichtes plasmazelluläres Entzündungsinfiltrat.

## Diagnose

### Orbitales Xanthogranulom

### Hintergrund

Orbitale Xanthogranulome können als eigenständige Erkrankung oder in Form eines Syndromes auftreten. Zu diesen Syndromen gehören das Adulte Xanthogranulom (AOX), das Nekrobiotische Xanthogranulom (NBX), das Adulte mit Asthma assoziierte periokuläre Xanthogranulom (AAPOX) und das Erdheim Chester Syndrom (ECD). Betroffene sind meist mittleren Alters ohne Geschlechterpräferenz. Histologisch zeigt sich meist eine Ansammlung aus Lymphozyten, Plasmazellen, Schaumzellen, Touton-Riesenzellen (ringförmige Ansammlung von Zellkernen umgeben von klarem, lipidhaltigem Zytoplasma) sowie gelegentlich eine Fibrose und Nekrose. Eine klare Abgrenzung der vier Syndrome ist nicht immer eindeutig möglich. Das NBX zeigt vielfach Ulzerationen sowie histologische Nekrosen und ist häufig mit einer Paraproteinämie oder einem Multiplen Myelom assoziiert. Keine dieser Begleiterscheinungen wurde bei unserer Patientin nachgewiesen. Die ECD zeigt histologisch häufig eine ausgeprägtere Fibrose, betrifft neben der Orbita auch andere Organe wie z.B. Herz, Lunge oder Knochen und kann bis zum Tod führen. Auch hierfür gab es bei unserer Patientin in der weiteren Diagnostik keine Hinweise. Das AAPOX zeigt zum Teil erhöhte IgG-Level; es treten Lymphadenopathie und Asthma auf. Für ein Asthma ergaben bei unserer Patientin zum derzeitigen Zeitpunkt weder die Lungenfunktionsuntersuchung, noch ein Röntgen-Thorax Hinweise. Allerdings sprechen ein anamnestisch bestehender steroidsensibler Reizhusten, und eine bekannte zervikale Lymphadenopathie für das Vorliegen dieses Syndroms. Ein Asthma könnte im weiteren Krankheitsverlauf auch später noch auftreten. Andere klinische Differentialdiagnosen wie Xanthelasma, endokrine Orbitopathie, Sarkoidose, Wegener-Granulomatose, IgG4 assoziierte Orbitaentzündung, Lymphome und juveniles Xanthogranulom konnten aufgrund des klinischen Verlaufs, zusätzlicher Laboruntersuchungen und des histologischen Befundes ausgeschlossen werden.

Es existieren keine evidenzbasierten Therapiekonzepte. Es wurde über die Anwendung von Glukokortikoiden (lokal und systemisch), Chemotherapeutika, Radiatio und anderen immunsuppressiven Substanzen berichtet. In unserem Fall erfolgte eine Kombinationstherapie mit Azathioprin 125mg/Tag und Prednisolon 5mg, welche bereits in anderen Fällen zu einer Stabilisierung des Krankheitsbildes geführt haben.

### Literatur

- 1 Papagoras C, Kitsos G, Voulgari PV, Zikou AK, Argyropoulou MI, Zioga A, Drosos AA.,(2010), Periocular xanthogranuloma: A forgotten entity?, Clin Ophthalmol, 4:105-10.
- 2 Sivak-Callcott JA, Rootman J, Rasmussen SL, Nugent RA, White VA, Paridaens D, Currie Z, Rose G, Clark B, McNab AA, Buffam FV, Neigel JM, Kazim M., (2006), Adult xanthogranulomatous disease of the orbit and ocular adnexa: new immunohistochemical findings and clinical review.,Br J Ophthalmol, 90(5):602-8.
- 3 Guo J, Wang J., Adult orbital xanthogranulomatous disease: review of the literature. (2009),Arch Pathol Lab Med,133(12):1994-7
- 4 Bijlsma WR, van den Bosch WA, van Daele PL, Paridaens D.,(2011), Azathioprine and prednisone combination treatment for adult periocular and orbital xanthogranulomatous disease, Acta Ophthalmol, 89(3):e278-82.

## Malignes Melanom der Konjunctiva unter BRAF Inhibitor Therapie

### Vorgeschichte

Eine 81-jährige Patientin stellte sich mit irregulär pigmentierten, hyperämen Alterationen der palpebralen Konjunctiva und Pigmentation der temporalen Bulbuskonjunctiva rechtes Auge 03/2011 in unserer Sprechstunde vor. Das linke Auge zeigte eine primary acquired melanosis (PAM) ohne Atypie.

Weitere Befunde: Bilaterale Cataracta brunescens, AMD und Fundus myopicus.

Die Patientin verneinte eine Begleitsymptomatik bei Erstvorstellung (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust). Eine lokale Resektion wurde nach Ruthenium 1227 Applikator Aufnähung 04/2011 durchgeführt. Darauf folgten multiple Excisionen bei Lokalrezidiven zwischen 04/2011-06/2014. Eine systemische BRAF Inhibitor Therapie (Vemurafenib) erfolgte von 03/2012-09/2013 nach Nachweis einer BRAF Mutation und ausgeprägtem Wunsch der Patientin, das Auge zu behalten. 06/2014 wurde eine Exenteratio orbitae bei deutlicher AZ-Verschlechterung und Perforationsgefahr des Auges durchgeführt. Eine Fernmetastasierung lag zu keinem Zeitpunkt vor.

### Histopathologischer Befund

#### **1. Resektion 04/2011**

**Makroskopie:** Bindehautexzidat temporal: 11 x 3 x 1 mm.

**Mikroskopie:** Konjunktivalschleimhautgewebe mit Nestern aus atypischen Melanozyten im Bereich des geschichteten Plattenepithels und der oberen Lamina propria. Diese weisen bläschenförmig vergrößerte Zellkerne, prominente eosinophile Nukleolen und Kerneinschlüsse auf. Pagetoide transepitheliale Zell- und Pigmentausschleusung. Kräftige chronische Begleitentzündung.

**Immunhistochemisch:** Melanozyten positiv für HMB45 (human melanoma black 45, atypische Melanozyten 96%Spezifität, 97% Sensitivität), Melan A (alle Melanozyten), S-100 (auch positiv in benignen Melanozyten, PAM ohne Atypie).

**PCR:** Mutationsnachweis im BRAF Gen V600E.

#### **Exenteratio orbitae 06/2014**

##### **Makroskopie**

Bulbus oculi mit umgebendem orbitalen Fettgewebe und Lidapparat, 40 x 40 x 35 mm. N. opticus-Stumpf 9mm lang. Auf der Schnittfläche bis auf die beschriebene flächenhafte Verdickung der Bindehaut im Bereich der Lidspalte kein Tm abgrenzbar.

##### **Mikroskopie**

Die Tumorzellformationen bestehend aus mittelgroßen ovalär bis runden, diskohäsi- gelagerten Zellen. Die Kerne mäßiggradig pleomorph mit prominenten Nukleolen. Mitosen. Keine Nekrosen. Nachweis des Tumors im Bereich der Umschlagfalte zur Lidhaut des oberen und unteren Augenlides.

### Histologische Diagnose

**Malignes Melanom der Konjunctiva**

## Diskussion

Das konjunktivale Melanom macht 2-5% aller okulären malignen Tumore und 5-7% aller primären okulären Melanome aus. Es nimmt seinen Ursprung hauptsächlich aus einer primary acquired melanosis (56-70 %), absteigend danach aus einem konjunktivalen Naevus (26 %) und de novo (18 %). 92% der Tumore finden sich in bulbären Anteile der Konjunktiva, eine zusätzliche Beteiligung der palpebralen Anteile, Fornix, Plicae semilunares und Karunkel möglich. Die Mortalität wird auf 15-30% /10 Jahre geschätzt. Die Lokalrezidivrate bei ca. 60% aller Patienten mit vorangegangener Therapie. Ein Risikofaktor sind Patienten > 60J. Die Metastasierung erfolgt primär über den lymphatischen Weg, selten hämatogen in Gehirn, Leber, Lunge.

22-50% der konjunktivalen Melanome zeigen eine V599E (V600E) BRAF Mutation.

Wirkungsmechanismus: BRAF ist ein Proto-Onkogen, welches das Protein B-RAF =Serin/Threonin Kinase codiert (Teil des Mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway): Somit werden Signale von Zytokinen, Hormonen und Wachstumsfaktoren an Zelloberfläche weitergeleitet. Durch Aktivierung von Transkriptionsfaktoren zeigt sich ein Einfluss auf Apoptose, Zellzyklusprogression und Zelldifferenzierung. Die BRAF Mutation führt zu einer andauernden Aktivierung und unregulierten Proliferation.

Der Therapie-Goldstandard eines konjunktivalen Melanoms ist eine Excision in toto: In dem Fall der Patientin eine Exenteratio orbitae. Bei ausdrücklichem Wunsch, das Auge zu erhalten und vorhandener V600 BRAF Mutation wurde eine BRAF Inhibitor Therapie eingeleitet, so dass das Auge über einen Zeitraum von 2 Jahren stabilisiert werden konnte. Bei erneuten Lokalrezidiven (+ begleitendes HH-Ulkus mit Perforationsgefahr) und AZ Verschlechterung erfolgte die Exenteratio orbitae. Eine Resistenzentwicklung der BRAF Inhibitor Therapie sollte in diesem Fall nach anfänglich sehr gutem Ansprechen mit histologisch nicht nachweisbarem Tumor und späteren, zeitnahen Lokalrezidiven in Betracht gezogen werden.

## Literatur

1. Jovanovic P, Mihajlovic M, Djordjevic-Jocic J, Vlajkovic S, Cekic S, Stefanovic V. Ocular melanoma: an overview of the current status. *International journal of clinical and experimental pathology* 2013;6:1230-44.
2. Lake SL, Jmor F, Dopierala J, Taktak AF, Coupland SE, Damato BE. Multiplex ligation-dependent probe amplification of conjunctival melanoma reveals common BRAF V600E gene mutation and gene copy number changes. *Investigative ophthalmology & visual science* 2011;52:5598-604.
3. Shields CL; Shields JA, Armstrong T: Management of conjunctival and corneal melanoma with surgical excision, amniotic membrane allograft, and topical chemotherapy. *Am J Ophthalmol.* 2001 Oct;132(4):576-8.
4. Missotten GS, Keijser S, De Keizer RJ, De Wolff-Rouendaal D. Conjunctival melanoma in the Netherlands: a nationwide study. *Investigative ophthalmology & visual science* 2005;46:75-82.
5. Griewank KG et al: Conjunctival melanomas harbor BRAF and NRAS mutations and copy number changes similar to cutaneous and mucosal melanomas. *Clin Cancer Res.* 2013;19(12):3143-52.
6. McCubrey JA, Steelman LS, Chappell WH, et al. Roles of the Raf/MEK/ERK pathway in cell growth, malignant transformation and drug resistance. *Biochimica et biophysica acta* 2007;1773:1263-84.
7. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *The New England journal of medicine* 2011;364:2507-16.

## **XLII. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP) in Kiel: 10.-11.10.2012**

Elisabeth Graeff  
Universitätsaugenklinik Basel  
Mittlere Str. 91  
4031 Basel  
elisabeth.graeff@usb.ch

Fallnummer: 014.897  
Verteiltes Material: 1 Histologischer Schnitt (HE)

### **Aderhautmetastase eines bekannten Adenocarcinoms des Colons**

#### **Klinik:**

Ein 57 jähriger Patient stellte sich aufgrund einer seit ca. drei bis vier Wochen bestehenden Gesichtsfeldeinschränkung am rechten Auge vor.

2006 wurde die Erstdiagnose eines mässig differenzierten Adenokarzinom des descendo-sigmoidalen Übergangs pT3 pN0 (0/16) M0 G2 R0 Stadium II K-RAS- Gen Sequenzierung von Exon 2 negativ gestellt. Seither wurden multiple Metastasen in der Lunge (5/09), Leber (9/08) sowie in der Fibula (1/14) diagnostiziert. Weiterhin besteht allgemeinmedizinisch ein Diabetes mellitus Typ II, drei Etagen TVT, Polyarthrose und St. n. Entfernung eines gutartigen Hirntumors 1995. Multiple Chemotherapien sowie Bestrahlungen erfolgten.

Die erste ophthalmologische Untersuchung zeigte einen Visus beidseits von 1.0. Der Intraoculardruck lag beidseits im Normbereich (OD 15 mmHg, OS 19 mmHg). Der vordere Bulbusabschnitt stellte sich altersentsprechend dar. Funduskopisch zeigte sich rechtsseitig eine choroidale, zum Teil pigmentierte, Prominenz bei 4 Uhr mit einer über 3 Stunden nach inferior reichenden Begleitamotio. Im B-Scan konnte ein Tumor mit einer basalen tangentialen Ausbreitung von maximal 13,43 mm sowie einer Prominenz von maximal 8,51 mm dokumentiert werden. Im A-Scan zeigte sich eine AVG von 62-65%. Aufgrund des hohen Verdachtes einer Aderhautmetastase initiierten wir eine Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 50 Gy (25 Sitzungen a 2 Gy). Daraufhin kam es zur leichten Regredienz der Metastase, jedoch zeigte sich eine deutliche Progredienz der Amotio mit einem Visusabfall auf 0.08. Aufgrund dieser Gegebenheiten applizierten wir Anti – VEGF. Zu diesem Zeitpunkt betrug der Visus am betroffenen Auge nur noch Lichtperzeption. In Zusammenarbeit mit unserem Retinologen im Haus und dem Patienten wurde eine mögliche ppV diskutiert, da der Patient auf jeden Fall sein Augenlicht erhalten wollte.

Nach Abwägung der Risikofaktoren und Erfolgsaussichten entschieden wir uns gemeinsam gegen diesen Eingriff. Vier Monate später stellte sich der Patient, nach

erfolgten stabilen Zwischenuntersuchungen, ausserplanmässig mit seit ein paar Tagen bestehenden Kopfschmerzen bei uns vor.

Diese Untersuchung zeigte einen massiv injizierten Bulbus mit einem IOD von 42 mmHg, der Kammerwinkel war zirkulär verschlossen, die Vorderkammer vollkommen aufgehoben. Weiterhin wurde eine Cataracta complicata beschrieben. Trotz maximaler drucksenkender Therapie lokal sowie systemisch, Pred forte und Atropin konnte der Druck nicht gesenkt werden. Aufgrund der Gesamtsituation entschieden wir uns für eine Enukeatio bulbi in ITN. Nach peri-sowie postoperativen komplikationslosen Verlauf konnten wir den Patienten am 4. Postoperativen Tag entlassen.

### **Histopathologischer Befund:**

#### **Makroskopische Beschreibung:**

Der rechte Bulbus oculi misst horizontal und vertikal je 24mm, sagittal 22mm bei einem Hornhautdurchmesser von 10x10mm. Der 3,5mm dicke Sehnerv ist 9mm hinter dem Auge abgetrennt. Von aussen erscheint der Bulbus makroskopisch unverändert.

Diaphonoskopisch stellt sich peripapillär zwischen 3 und 6 Uhr ein 12x13mm grosser, polygonal begrenzter Schatten dar.

Nach Kalottierung des Bulbus oben und unten sieht man eine total abgehobene Netzhaut mit einem subretinalen, gallertigen, braunen Exsudat. Nasal liegt der Sklerinnenfläche ein linsenförmiger Tumor von 9mm Durchmesser und 2mm Dicke auf. Auf Schnitt ist dieser Tumor grauweiss solide bis sulzig.

#### **Mikroskopische Beschreibung:**

014.897 (A): Rechtes Auge:

Die Sklera zeigt bis auf den Bereich des Tumors keine pathologischen Veränderungen. Peripapillär nasal wird die Aderhaut durch einen 2mm dicken, in der Basis 12mm messenden Tumor aufgetrieben und zerstört. Der Tumor besteht aus unregelmässigen Karzinomdrüsen, die durch ein atypisches Epithel ausgekleidet werden. Die vergrösserten, leicht abgerundeten, hyperchromatischen Kerne stehen sehr dicht beieinander. Dazwischen finden sich einzelne Mitosen. Das Epithel bildet stellenweise kleine pseudopapilläre Proliferationen ohne Stromastiel. Die Zellen enthalten wenig apikalen Schleim. Ektatische Tumordrüsen sind oft mit nekrotischem Zelldetritus gefüllt. Dichtes desmoplastisches Stroma und Entzündungszellen umgeben die Tumordrüsen. Es finden sich auch Areale, welche ausgedehnte Nekrosen aufweisen (Strahleneffekt). Der Tumor ist durch die Bruch'sche Membran und das retinale Pigmentepithel in das Bulbusinnere eingebrochen. Das Pigmentepithel ist teils stark degenerativ zugrunde gegangen, anderenorts proliferiert es mehrschichtig in das Nekrosematerial hinein. Nach aussen ist der Tumor an einer Stelle in die Sklera bis ins äussere Drittel eingebrochen.

Die Netzhaut ist total exsudativ abgehoben. Im Exsudat in kleinen Verbänden angeordnet sowie entlang der Bruch'schen Membran in ausgedehnte Nester finden sich Tumornester aufgebaut aus Karzinomdrüsen. Diese sind senkrecht zur Bruch'schen Membran angeordnet oder bilden pseudopapilläre Proliferationen. Sie breiten sich bis an

den Rand der Papillenregion aus. An einer Stelle konnte eine Infiltration in die Papillarregion von 150 Micrometer gefunden werden.

Die total abgehobene Netzhaut bildet zentral einen Stiel. Die Fotorezeptorenschicht ist atrophiert, die übrigen Netzhautschichten erscheinen noch regelrecht. Nach vorne reicht die Netzhaut bis an die Linsenrückfläche und an die vordere Glaskörpergrenzmembran. Im Netzhaut-Trichter finden sich verdichtete Glaskörpermembranen.

Im vorderen Bulbusbereich liegt die stark verdünnte Iris direkt der Rückseite der Descemet'schen Membran an, die Vorderkammer ist somit aufgehoben, das Trabekelmaschenwerk obliteriert. Im Schlemm'schen Kanal findet sich etwas Blut. Die Linsenrinde sowohl im Äquatorbereich als auch posterior zeigt beginnende kataraktöse Veränderungen, der Linsenkern erscheint verdichtet.

### **Diagnose:**

Rechtes Auge:

Aderhautmetastase eines mässig differenzierten Adenokarzinom bei bekanntem Kolonkarzinom mit Einbruch in den Subretinalraum und Ausbreitung entlang der Bruch'schen Membran im gesamten Bulbusinneren, fokaler Skleraeinbruch und fokale Infiltration in die Papillenregion.

Nekrotische Areale bei Zustand nach Strahlentherapie und Anti-VEGF Applikation. Totale, exsudative Amotio retinae mit fortgeschrittener Degeneration der Fotorezeptorenschicht.

Beginnender Sekundärkatarakt.

Verschluss des Kammerwinkels mit aufgehobener Vorderkammer, Irisatrophie

### **Kommentar:**

Uveametastasen sind die häufigsten intraokulären Tumoren und übertreffen somit nach heutiger Ansicht zahlenmäßig das Aderhautmelanom. Bloch und Gartner fanden in einem zufälligen Sektionsgut von 230 an Karzinom Verstorbenen bei knapp 10% Karzinometastasen in der Uvea.(1) Die Lebenserwartung von Karzinompatienten hat in den letzten Jahren durch bessere chirurgische, strahlentherapeutische und zytostatische Therapie zugenommen, so dass viele Patienten das Stadium einer späteren Metastasierung erleben.(2) Daher ist auch die Häufigkeit der Aderhautmetastasen ebenfalls angestiegen, die Therapie stellt daher vermehrt eine interdisziplinäre Herausforderung dar. Betrachtet man die Altersverteilung, ist der Häufigkeitsgipfel in der 6. Lebensdekade zu finden. Der häufigste Primärtumor stellt mit etwa 40-50% insgesamt und bis zu 70-85% bei Frauen das Mammakarzinom dar. Bronchialkarzinome mit insgesamt etwa 20-30% liegen an zweiter Stelle und sind bei Männern doppelt so häufig wie bei Frauen. Alle übrigen Tumoren wie gastrointestinale Tumoren, wie in unserem Fall, und Nierentumore sowie Karzinoide machen jeweils 5% oder weniger der primären Neoplasien aus. Etwa 10% der Primärtumoren bleiben unentdeckt.

In dem hier vorliegenden Fall einer choridalen Metastase bei Colonicarcinom wurde zusätzlich zu einer erneuten Chemotherapie eine Bestrahlung von insgesamt 50 Gy (2Gy a 25 Sitzungen) vorgenommen.

Dies ist damit eine sehr hohe Dosis bei sonst in der Literatur zu findenden

Empfehlungen von 35 Gy (3) - 40 Gy (4). Sonographisch zeigte sich der Befund in seiner Prominenz um 1/3 regredient.

Histologisch scheint jedoch die verwendete Strahlendosis für die hier vom Kolon her gestreuten Metastase nicht genügend zu sein und über die Hälfte des betroffenen Areals konnten noch vitale imponierende Tumorzelle gefunden werden.

Zusätzlich zeigte sich ein tiefer Einbruch in die Sklera und in die Papillenregion. Trotz maximaler systemischer und lokaler Therapie wäre eine Metastasierung per continuitatem ohne E nukleation höchstwahrscheinlich erfolgt.

Die seit Erstdiagnose der choroidalen Metastase bestehenden Begleitmotio zeigte sich jedoch unter der Therapie (systemische Chemotherapie und Radiotherapie) deutlich progredient.

Neben den klassischen Therapieoptionen werden in der Literatur mehr und mehr Fallbeispiele mit einer zusätzlichen oder alternativen Therapie mit einem Anti VEGF Medikament beschrieben. Als Ziel dieser zusätzlichen Anti-VEGF Behandlung wird angenommen, dass damit die Tumormasse der Metastase, ein strahleninduziertes Makulaödem und eine bestehende seröse Netzhautablösung reduziert werden können. Entsprechende Erfolge wurden beschrieben (3). In dem hier vorliegenden Fall liess sich kein positiver Effekt nach Applikation von 1.25 mg Bevacizumab dokumentieren.

#### **Literatur:**

- 1 Bloch RS, Gartner S. Decreased prevalence of asymptomatic choroidal metastases in disseminated breast and lung cancer: argument against screening Arch Ophthalmol 1971;85:673.
- 2 Meyer P, Arnold-Wörner N. Metastasis of the ciliary body and iris from an oropharyngeal carcinoma Ophthalmologe, 2014; 111(6):565-7.
- 3 Giuliani GP, Sadaka A, Heinkle DM et al. Current treatments for radiation retinopathy Acta Oncologica, 2011;50:6-13
- 4 Wiegel T, Kreusel KM, Schmidt S, et al. Radiotherapy of unilateral choroidal metastasis: unilateral irradiation or bilateral irradiation for sterilization of suspected contralateral disease? Radiotherapy and Oncology, 1999;53:139-141

E. Jüttner  
**Institut für Pathologie**  
**Sektion Kinderpathologie**  
**Universitätsklinikum Schleswig-Holstein**  
**Campus Kiel**

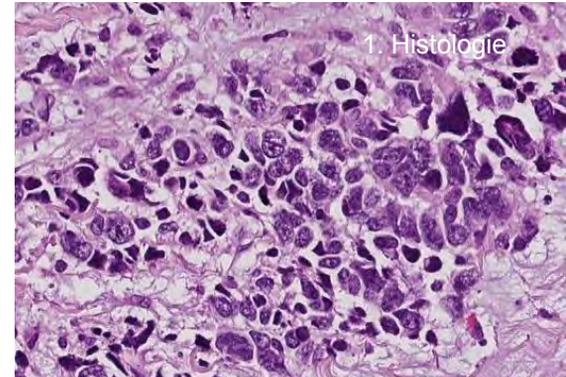
### Retinoblastom oder Medulloepitheliom?

#### **Diagnostischer Verlauf:**

Oktober 2013: konsiliarischer Eingang von Paraffinmaterial eines Tumors eines 6jährigen Mädchens. Frage: undifferenziertes Nasopharynxkarzinom?

#### **Erster histologischer Befund:**

klein-, rund-, blauzelliger Tumor.  
 DD Ästhesioneuroblastom DD Neuroblastom.  
 Kein Nasopharynxkarzinom.

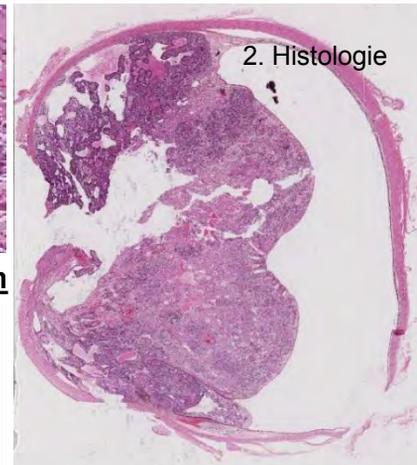
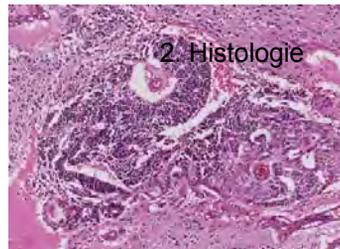


#### **Weiterer diagnostischer Verlauf:**

30.12.2013 erneute Einsendung: Bulbustumor  
 (von 2012)  
 Frage: Retinoblastom?

#### **Zweiter histologischer Befund:**

vielgestaltiger Tumor, der  
 aus neuroblastenartigen und  
 epithelartigen Zellen besteht.  
 Hohe Proliferation. Partielle  
 Gliadifferenzierung.



### Malignes intraokläres Medulloepitheliom vs Retinoblastom

	<b>intraokuläres Medulloepitheliom</b>	<b>Retinoblastom</b>
Alter	Säugl - hohes Erwachsenenalter Med: 6 Jahre	meist in den ersten 3 Lebensjahren
"Herkunft"	primitives medulläres Epithel des Augenbechers	unreifes Neuroepithel
Histologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• neuroblastenartige und epithelartige Zellen;</li> <li>• Rosetten</li> <li>• zystische Räume, mit Alzian-pos. Material gefüllt</li> <li>• ggf. heterologe Elemente (teratoid)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• neuroblastenartige Zellen</li> <li>• Rosetten</li> <li>• Alcian-pos. Material im Zentrum von Flexner-Winterstein-Rosetten</li> <li>• gelegentlich Proliferate von Ziliarepithel, Gliose, Ossifikation</li> </ul>

Quellen: Tumors of the Eye and Ocular Adnexa, AFIP Atlas of Tumor Pathology, 2006

Lee's Ophthalmic Histopathology, Springer, 2014

Intraocular Medulloepithelioma. Saunders et al. Arch Pathol Lab 2012





42. Jahrestagung der DOP

Kiel, 10./11. Oktober 2014

Gregor Willerding, Klinik für Augenheilkunde  
DRK Kliniken Westend  
g.willerding@drk-kliniken-berlin.de



### Proliferative Vitreoretinopathie bei Retinoblastom

#### **Klinische Diagnose:**

RA: Eine 1.3 Jahre alte Patientin wurde mit einer unilateralen Leukokorie rechts vorgestellt. Klinisch zeigte sich am rechten Auge eine Rubeosis iridis, Tensio 31 mmHg, funduskopisch ein fortgeschrittenes Retinoblastom, International Retinoblastoma classification ICRB D3, Reese-Ellsworth 5b.

#### **Pathologie (Histo Nr 79-12):**

Makroskopie: Es findet sich ein rechtes Auge, 21x21x21 mm, Hornhaut 11x11 mm, Nervus opticus 11 mm. Der Bulbus wird horizontal eröffnet.

Mikroskopie: Im vorderen Augenabschnitt zeigt sich eine Rubeosis iridis mit Kammerwinkelverlegung. Posterior zeigt sich eine ausgedehnte Manifestation eines exo-/endophytischen, klein- und blauzelligen, überwiegend undifferenzierten Tumors mit Nekrosen und Verkalkungen. Der posteriore Haupttumor misst etwa 7x11 mm im histologischen Schnitt. Es finden sich ausgedehnte epi- und subretinale Absiedelungen bis zur Ora serrata. Es findet sich auch eine epi-papilläre Absiedelung, die den Sehnerven bis intralaminär infiltriert. Stellenweise findet sich auch Rosettenbildung a.e. i.S. Homer Wright-Rosetten<sup>1,2</sup>. Die Tumorzellen sind Synaptophysin-positiv, MIB1-Positivität der vitalen Tumoranteile ca. 97%.

Die pathologische Schnittkante des Opticus ist frei, es findet sich kein Hinweis auf ein Extraokularwachstum. Im Bereich des Haupttumors findet sich eine deutliche, choroidale Synaptophysin-negative, lymphozytäre Infiltration. Hinweise auf eine überzeugende Aderhautinfiltration liegen nicht vor. Separate Schnitte durch den abgetrennten zentralen Optikusanteil sind tumorfrei.

Auffallend ist eine an die abgehobene hintere Glaskörperlamelle assoziierte am ehesten von der papillären Region ausgehende fibrovaskuläre Membran mit schmalen Tumoranlagerungen auf der Glaskörperabgewandten Seite.

**Pathologische Diagnose:** undifferenziertes, nodulär-diffuses Retinoblastom  
pT2aN0Mo

**Bemerkungen:**

Peer et al. vermuteten VEGF aus Tumorzellen und Retina als Ursache einer Rubeosis iridis in Augen mit Retinoblastom.<sup>3</sup> Lee et al. wiesen im Xenotransplantatmodell aus Retinoblastomzellen sezerniertes VEGF als parakrinen angiogenetischen Faktor nach.<sup>4</sup> Area'n et al. zeigten für 98% der Retinoblastome Immunreaktivität für VEGF mit einer Korrelation zu mitotischem und apoptotischem Index.<sup>5</sup> Verstärkte Immunreaktivität für VEGF und seine Rezeptoren (Flt-1, KDR) zeigte sich in einer Studie von Stitt et al. in tumorbefallenen Augen sowohl im Tumorareal als auch in disparaten intraokulären Strukturen.<sup>6</sup>

Im vorliegenden Fall folgt die Neovaskularisationsmembran der hinteren Glaskörpermembran, analog zu retinalen Gefäßerkrankungen mit extraretinaler Gefäßproliferation. Hinweise auf einen Gefäßverschluss größerer Gefäße zeigten sich nicht.

Bis zu 40% wegen Retinoblastom enuklierter Augen weisen eine Rubeosis iridis auf,<sup>7</sup> was für erhöhte VEGF-Konzentrationen –generiert aus Tumorzellen oder ischämischer Netzhaut- spricht. Demgegenüber scheinen extraretinale/vitreale Neovaskularisationsmembranen deutlich seltener aufzutreten. Shuler et al publizierten 2005 einen vergleichbaren Fall von Rubeosis und retrolentaler Neovaskularisation bei Retinoblastom.<sup>8</sup>

<sup>1</sup>James Homer Wright (1869-1928, amerik. Pathologe)

<sup>2</sup>Wright JH. Neurocytoma or neuroblastoma, a kind of tumor not generally recognized. *J Exp Med* 1910;12:556–561

<sup>3</sup>Pe'er J, Neufeld M, Baras M, Gnessin H, Itin A, Keshet E. Rubeosis iridis in retinoblastoma. Histologic findings and the possible role of vascular endothelial growth factor in its induction. *Ophthalmology* 1997;104:1251-1258.

<sup>4</sup>Lee SY, Kim DK, Cho JH, Koh JY, Yoon YH. Inhibitory effect of bevacizumab on the angiogenesis and growth of retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 2008;126 (7):953-958

<sup>5</sup>Areán C, Orellana ME, Abourbih D, Abreu C, Pifano I, Burnier MN, Jr. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor in Retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 2010;128(2):223-229

<sup>6</sup>Stitt, A. W., Simpson, D. A. C., Boocock, C., Gardiner, T. A., Murphy, G. M. and Archer, D. B. (1998), Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors is regulated in eyes with intra-ocular tumours. *J. Pathol.*, 186: 306–312

<sup>7</sup>Eagle RC, *Eye Pathology*, 2nd ed., Lippincott 2011

<sup>8</sup>Shuler RK, Jr., Hubbard GB, 3rd, Grossniklaus HE. Retinal neovascularization associated with retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 2005;139:210-212

## XCII. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)

Kiel, 10./11. Oktober 2014

Philipp Müller  
Univ.-Augenklinik Bonn  
D-53127 Bonn

Tagungsprogramm Nr. 10  
Patient: männlich, geb. 1932  
Histologie-Nr. 14-218

### Lachsfarbener Bindehauttumor mit Überraschung

#### Vorgeschichte

Der 82-jährige Patient wurde uns erstmals im Mai 2014 mit asymptomatischer Bindehautgeschwulst am linken Auge vorgestellt, die 2010 noch nicht bekannt gewesen sei. Anamnestisch beschrieb er eine konservativ behandelte, nicht näher bezeichnete blutige Läsion der Konjunktiva nach einem leichten Trauma vor ca. 50 Jahren am linken Auge. Seitdem habe er bis auf leichte intermittierende Sicca-Beschwerden und langsame Verminderung des Sehvermögens keine Veränderungen der Augen bemerkt.

Spaltlampenmikroskopisch zeigte sich am linken Auge eine lachsfarbene Bindehautschwellung mit derbem subkonjunktivalem Material im nasal superiorem Quadranten. Der verminderte Visus (RA: ccs 0,4; LA: ccs 0,1) erschien Katarakt-bedingt. Darüber hinaus wurden keine pathologischen Befunde erhoben. Wir stellten die Verdachtsdiagnose eines Bindehautlymphoms und folglich die Indikation zur Probebiopsie.

#### Histopathologischer Befund

##### **Makroskopisch**

14-218: Zwei Gewebstücke,  
1. Gewebstück: 4 x 1 x 1 mm, weißlich; 2. Gewebstück: 4 x 2 x 2 mm, rötlich

##### **Mikroskopisch:**

Das erste Gewebstück zeigt sich histologisch durchsetzt von monomorphen Infiltraten basophiler lymphoider Zellen. Die Zellen sind eher klein und nur wenig größer als Lymphozyten. Blasten finden sich kaum. Eine folliculäre Anordnung mit Keimzentren ist nicht zu finden.

Histologisch ist das zweite Gewebstück ebenfalls von monomorphen lymphoiden Zellen ohne Hinweis auf Follikel durchsetzt. Zusätzlich findet sich eosinophiles Material, welches diffus im Stroma verteilt liegt, sich aber auch um Gefäße anordnet. Außerdem erkennt man eosinophile Russel-Körperchen, die auf Ablagerungen von Immunglobulinen schließen lassen. Riesenzellen zeigten sich nicht. In der Kongorotfärbung zeigt sich diffus verteiltes Kongorot-positives Material, das doppelt-brechend ist und Dichroismus aufweist.

##### **Immunhistochemisch:**

Die immunhistochemischen Färbungen ergeben, dass die lymphoiden Zellen stark CD20 exprimieren. Locker eingestreut finden sich CD3- und CD5-positive Zellen. Negativ ist die Färbung gegen CD10. Der MIB-1-Proliferationsindex liegt bei ca. 10%. Das *MYD88*-Gen auf Exon 5 ist nicht mutiert.

#### Diagnose

**LA: CD20+Marginalzonen-Lymphom mit Amyloidproduktion**

#### Diskussion

Das Maligne Lymphom entsteht durch monoklonale Entartung und Proliferation von lymphatischen Zellen in primären und/oder sekundären lymphatischen Geweben. Sie machen 4 % aller Neoplasien in Deutschland aus mit einer Inzidenz von ca. 10/100.000. Die Subgruppe der Marginalzonenlymphome zählt zu den niedrig-

## **XLII. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP) in Kiel**

Nr. 11

Peter MEYER  
Universitäts-Augenklinik Basel  
Mittlere Strasse 91  
4056 Basel  
meyerpe@uhbs.ch

Fallnummer: O2013.176, B12.37887, D14.2048  
Verteiltes Material: 1 Histologischer Schnitt (B12.37887)

### **Sekundäres intraokuläres Lymphom der Iris im Anschluss an ein erfolgreich behandeltes diffuses grosszelliges B-Zell-Lymphom der Orbita.**

#### **Klinik:**

Ein 80-jähriger Patient stellte sich wegen einer seit einer Woche bestehenden Sehstörung mit Druckgefühl am rechten Auge vor.

Anamnestisch ist bei dem Patienten ein Adenokarzinom des Kolons und der Lunge bekannt.

Darüber hinaus war vor zwei Jahren eine ausgedehnte Raumforderung im nasalen Orbitabereich ausgehend vom Sinus maxillaris und ethmoidalis mit Verlagerung des M.mediales rechts und des Bulbus nach lateral und anterior festgestellt worden. Bioptisch liess sich ein CD5 positives diffuses grosszelliges B-Zelllymphom diagnostizieren.

Therapeutisch wurde neben dem Tumordebulking eine systemische Chemotherapie mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Vincristin (R-CHOP-Therapie) gemäss Schema durchgeführt. Nach 16 Monaten in Remission kam es am linken Unterschenkel zu einem kutanen Rezidiv dieser Lymphomproliferation.

Aktuell zeigte sich in der ophthalmologische Untersuchung am rechten Auge ein Visusabfall auf Handbewegung, am linken Auge war der Visus 0.8. Der Intraokulardruck lag am rechten Auge bei 17 mm Hg, am linken Auge bei 16 mm Hg im Normbereich. Die vorderen Augenabschnitte zeigten am linken Auge einen reizfreien Zustand nach Katarakt-Operation. Am rechten Auge liessen sich diffuse, kleine Hornhautpräzipitate mit einigen Zellen und positivem Tyndallphänomen im Kammerwasser erkennen. Von 8 bis 1 Uhr zeigte die Iris eine diffuse Verdickung und Vorwölbung in die Vorderkammer mit hyperämischen Gefässen auf der Irisoberfläche und irregulärer Pupille. Der Augenhintergrund war altersentsprechend unauffällig. Mittels Ultraschallbiomikroskopie konnte im Tangentialschnitt bei 12 h ein Iristumor mit einer Ausdehnung von 5.9 mm und einer Beteiligung des Kammerwinkels und des vorderen Teils des Ziliarkörpers gefunden werden. Eine anschliessend komplikationsfreie Aspirationsbiopsie der Vorderkammer zeigte zytologisch multiple CD 20 positive, grosse, atypische Lymphozyten, die mit dem bekannten NH-Lymphom vereinbar waren.

Beim Patienten erfolgte eine zweimalige Behandlung mit lokaler Applikation von Rituximab in die Vorderkammer. Drei Wochen später zeigte sich eine markante Abnahme des Iristumors.

Systemisch erhielt der Patient 4 Zyklen Rituximab und Bendamustin. Darunter wurde auch die Hautinfiltration am Unterschenkel kleiner. Seit 4 Monaten ist der Patient nun rezidivfrei.

### **Pathologie:**

*Nasenhaupthöhle-Biopsien rechts (B12/37887):*

Die Biopsie (Gewebefragmente 50x40x5mm) zeigt Weichteilgewebe durchsetzt von einer dichten Zellinfiltration. Diese besteht mehrheitlich aus atypischen, mittelgrossen bis grossen Zentroblasten und einer lymphoidzelligen Formationen mit Kernatypien. Immunphänotypisch zeigt sich eine überwiegende Reaktivität für CD20 und CD5. Der Proliferationsindex beträgt ca. 50%.

Cyclin D1 ist bei vorhandener interner Positiv-Kontrolle in den neoplastischen Zellen negativ. Ebenfalls findet sich keine Expression von CD23 im Bereich der Lymphomzellen.

Unter Berücksichtigung des Immunphänotyps ist somit die definitive Diagnose eines CD5-positiven und diffusen grosszelligen B-Zell-Lymphoms zu stellen. Es ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein blastäres Mantelzell-Lymphom sowie auch keine unmittelbaren Verdachtsmomente auf eine lokale Richtertransformation einer CLL, wobei hier eine Korrelation mit den Lymphozyten im peripheren Blut zwingend notwendig ist.

**Diagnose: Nasenhaupthöhle rechts (Biopsie): Infiltrate durch ein CD5-positives, diffuses grosszelliges B-Zell-Lymphom.**

*Hautbiopsie des Unterschenkels (D14.2048):*

Die Hautbiopsie (Hautstanzzyylinder, 2x2x4mm) zeigt eine atypische, mittelgrosse bis grosse lymphoidzellige, in Rasen angeordnete Zellinfiltration mit Kernatypien und blastären Zellformationen. Immunphänotypisch zeigt sich eine überwiegende Reaktivität für CD20 und CD5. Der Proliferationsindex beträgt ca. 50%. (Das beigemengte reaktive lymphozytäre Infiltrat zeigt eine relativ homogene Expression für CD2, CD3, CD4 und CD7. Keine Reaktivität für CD30.

**Diagnose: Hautinfiltration des bekannten CD5+ diffus grosszelligen B-Zell-Lymphoms (kutaner Rezidiv)**

*Rechtes Auge (Aspirationsbiopsie der Vorderkammer, O14.31):*

**Zahlreiche atypische CD20-positive lymphatische Zellen, vereinbar mit Zellen des vordiagnostizierten diffusen grosszelligen B-Zell-Lymphoms.**

Die Färbung für CD5 war leider nicht auswertbar

### **Diskussion:**

Non-Hodgkin-Lymphome können am Auge entweder als primäres intraokuläres Lymphom oder sekundär als okuläre Manifestation eines generalisierten Lymphoms vorkommen. Diese breiten sich von entfernter Lokalisation über den Blutweg hin zum Auge aus. Sie kommen in der Uvea und in den Augenadnexen wie Orbita, Tränendrüse und Bindehaut vor. Verglichen mit den primären intraokulären Tumoren ist die okuläre Manifestation bei generalisierten Lymphomen weniger häufig und hat eine bessere Prognose. Autoptisch konnten Nelson et al. bei 7% der an einer systemischen Lymphomerkrankung verstorbenen Patienten eine Beteiligung der Uvea nachweisen.

Während choroidale Lymphome häufiger beschrieben wurden, gibt es nur wenige Berichte und kleine Fallserien über die Beteiligung der Iris. Die meisten Irislymphome sind hochgradig maligne und entsprechen generell der Lymphomart des systemischen Befalls. Dies steht im Gegensatz zu den choroidalen Lymphomen, welche oft niedrig maligne B-Zelllymphome sind.

Bei unserem Fall wurde ein CD5-positives, diffuses grosszelliges B-Zell-Lymphom diagnostiziert, welches unseres Wissens noch nicht in der Literatur beschrieben wurde. Bei unklaren Raumforderungen im Bereich der Iris, als auch bei entzündlich wirkenden Prozessen im Rahmen eines Maskerade-Syndroms, ist an eine Lymphommanifestation zu denken. Hilfreich ist die ultraschallbiomikroskopische Untersuchung zur Bestimmung der Ausdehnung der Irisläsion und Feststellung eines möglichen Befalls des Ziliarkörpers. Eine Abklärung mittels Biopsie/Feinnadelpunktion bzw. mit Hilfe einer Vorderkammerpunktion, wie bei unserem Fall, kann diagnostisch wegweisend sein und prognostische Informationen liefern.

Therapie der Wahl bei sekundären hochmalignen Irislymphomen ist die meist schon eingeleitete systemische Chemotherapie. Als Therapiealternative steht die okuläre Strahlentherapie oder wie in unserem Fall die lokale Applikation von Rituximab in die Vorderkammer zur Verfügung.

#### References:

1. Mashayekhi A, Shields CL, Shields JA (2013): Iris involvement by lymphoma: a review of 13 cases. *Clin and Exp Ophthalmol* 41:19-26.
2. Nelson CC, Hertzberg BS, Klintworth GK (1983): A histopathologic study of 712 unselected eyes in patients with cancer at the time of death. *Am J Ophthalmol* 95:788-93.
3. Berthold S, Kottler U B, Frisch L, Radner H, Pfeiffer N (2005) : Sekundärglaukom bei Hyphäma, Hypopyon, Irisprominenz und Irishyperämie. *Ophthalmologie* 102 :290-292.
4. Reid JP, Puglis CL, Slagle WS (2014) : Intraocular mantle cell lymphoma of the iris. *Optom Vis Sci* 91 :S25-S29.
5. Mashayekhi A, Shukla SY, Shields JA, Shields CL (2014): Choroidal Lymphoma: Clinical features and association with systemic lymphoma. *Ophthalmology* 121:342-351.
6. Gartaganis S P, Kanellopoulou D G, Mela E K et al. (2008): Opacification of

malignen Lymphomen mit B-Zell-Ursprung. Nach der WHO-Klassifikation werden nodale, splenische und extranodale Marginalzonen-Lymphome des Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebes (MALT Lymphom) unterschieden. Erstbeschreiber waren 1983 Isaacson und Kollegen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr. In 6-13 % der Fälle manifestiert sich das extranodale Marginalzonen-Lymphom an Auge und Augenanhangsgebilden.

In der Augenregion beziffern sich Lymphome auf 10-15 % der malignen Erkrankungen. Davon machen die extranodalen Marginalzonen-Lymphome je nach Lokalisation 35-90 % aus. Das Risiko, an einem extranodalen Marginalzonen-Lymphom zu erkranken, wird vor allem durch Autoimmunerkrankungen (Sjögren-Syndrom), chronische Infektionen und genetische Aberrationen (Translokationen) erhöht. Am häufigsten sind die Orbita und die Konjunktiva befallen, gefolgt von Tränendrüse, Augenlid und selteneren Lokalisationen. Ein binokularer Befall zeigt sich in 10-20 % der Patienten. In sehr seltenen Fällen zeigte sich eine Amyloidproduktion. Es besteht die Hypothese, dass die Synthese durch neoplastische Plasmazellen erfolgt. Eine systemische Amyloidose findet sich üblicherweise nicht.

Das klinische Bild des Lymphoms ist abhängig von der Lokalisation. Bei konjunktivalen Lymphomen zeigt sich, wie in unserem Fall, typischerweise eine lachsfarbene Raumforderung. Auch ein Erythem kann vorkommen. Die Amyloidose imponiert nur sehr selten bereits präoperativ als derbe Masse und bleibt daher klinisch meist unbemerkt.

An erster Stelle der Diagnostik steht die histologische und immunhistochemische Sicherung. Die gefundenen malignen Zellen sind, wie in unserem Fall, überwiegend klein und nur wenig größer als Lymphozyten. Die Lymphomzellen weisen den Immunphänotyp reifer B-Lymphozyten auf. Das Amyloid zeigt sich als eosinophiles Material, das, wie in unserem Präparat, oft eine Kombination aus beiden, paravaskulären und interstitiellen, Verteilungsmustern zeigt. Fremdkörperriesenzellen und Russell-Körperchen, die eosinophile Ablagerungen von Immunglobulinen darstellen, wurden im Randbereich der Amyloidablagerung beschrieben. Immunhistochemisch besteht Amyloid aus monoklonalen Leichtketten der Typen lambda und kappa. Neben der Diagnosesicherung erfolgt ein systemisches Screening zur Stadieneinteilung nach der von Musshoff modifizierten Ann-Arbor-Klassifikation oder nach der TNM-Klassifikation.

75-90 % der Patienten mit extranodalem Marginalzonen-Lymphom im Augenbereich werden im Stadium I diagnostiziert. In diesen Fällen wird die Bestrahlung als Standardtherapie angesehen. Die Remissionsraten liegen über 95 %. Als Alternativen stehen Chemotherapie und Immuntherapie (z.B. Rituximab) zur Verfügung. Rituximab ist insbesondere bei beidseitigen CD20+ Lymphomen eine vielversprechende Therapieoption. Die Therapie ist unabhängig von der Amyloidproduktion, da es keine prognostischen Unterschiede zwischen MALT-Lymphomen im Bereich der Augen mit und ohne Amyloid gibt.

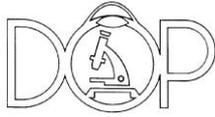
Die Prognose der Patienten mit extranodalen Marginalzonen-Lymphom im Augenbereich ist im Allgemeinen gut. Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei über 80 %. Besonders günstig zeigte sich der Primärbefall der Konjunktiva. Ein binokularer Befall ist prognostisch ungünstiger.

### **Weiterer Verlauf:**

Wir boten dem Patienten eine weitere Diagnostik und Behandlung über das Zentrum für integrierte Medizin (ZIM) am Universitätsklinikum Bonn an. Aufgrund der weiten Anreise wünschte der Patient jedoch eine heimatnahe Versorgung. Wir empfahlen daher eine systemische Abklärung inkl. Bildgebung und anschließender Behandlung über einen heimatnahen Onkologen. Bei eingeschränkter Compliance erfolgte auch ein ausführliches Gespräch mit dem Hausarzt des Patienten.

### **Literatur**

- Demirci H, Shields CL, Eagle RC et al.: Conjunctival amyloidosis: Report of six cases and review of literature. 51: 419-433, 2006.
- McKelvie P: Ocular adnexal lymphomas: a review. Adv Anat Pathol 17:251-261, 2010.
- Ryan RJH, Mark Sloan J, Collins AB et al.: Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue with amyloid deposition. Am J Clin Pathol 137:51-643, 2012.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri, SA, Stein H, Thiele J, Vardiman, JW (eds.): WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC; 2008.
- Troch M, Kiesewetter B, Raderer M: Recent Developments in nongastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Curr Hematol Malig Rep 6:216-221, 2011.



PD Dr. I. Oschlies  
Institut für Pathologie  
Sektion Hämatopathologie und Lymphknoten Register  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Campus Kiel



## Rezidivierter lymphatischer Lidtumor

### Klinischer Verlauf:

80-jähriger Patient, Vorstellung in der Augenklinik wegen Schwellung des Oberlides lateral, dort tastbarer, weicher, nicht verschieblicher Tumor am Orbita-Oberrand.  
MRT: 1 cm Raumforderung im Bereich der Tränendrüse nahe der Orbitakante, DD radiologisch: pleomorphes Adenom, inflammatorischer Pseudotumor, Sarkoidose, Lymphom.  
Biopsie 1 (08/2005): V.a. Marginalzonenlymphom, molekular aber nicht zu bestätigen. Daher weitere Beobachtung des Patienten.  
Stabiler klinischer Befund bis 08/2006, dann Doppelbilder, Visuseinschränkung, klinisch tastbare 2-3cm große prall-elastische Raumforderung in gleicher Lokalisation.  
Biopsie 2 (09/2006): Manifestes extranodales Marginalzonenlymphom mit plasmazytischer Differenzierung.  
Onkologisches Staging zeigt bilateralen, histol. gesicherten Befall der Lunge, Knochenmark frei, FACS negativ, keine Lymphadenopathie, kein Milzbefall.  
Chemotherapie: 6 Zyklen R-CHOP. CR bis 11/2011, da erneute Lidschwellung.  
Probebiopsie 3 (11/2011): Rezidiv des bekannten extranodalen Marginalzonenlymphoms. Weiteres Staging negativ. Lokale Radiatio, seither erneute CR (letztes FU 2012)

### Histologischer Befund:

Gleichartiges Bild in den Biopsaten 1-3: Infiltration der Tränendrüse sowie des orbitalen Weichgewebes durch diffuse monomorphe lymphozytäre Infiltrate. Zytologisch lymphozytenartige Zellen mit runden Kernen, kondensiertem Kernchromatin, schmalen Zytoplasmasaum und teils plasmazytoider Differenzierung, "Dutcher Bodies" (pseudointranukleäre Immunglobulineinschlüsse) sind zu erkennen, arealweise sind einzelne oder kleine Gruppen reifer Plasmazellen untermergt.  
Immunphänotyp: CD20 (B-Zellen)+, Plasmazellen monotypisch Leichtkette kappa, lambda negativ, CD23-, CD5-, Cyclin D1-, BCL6 -, CD10-, Ki67<5%.

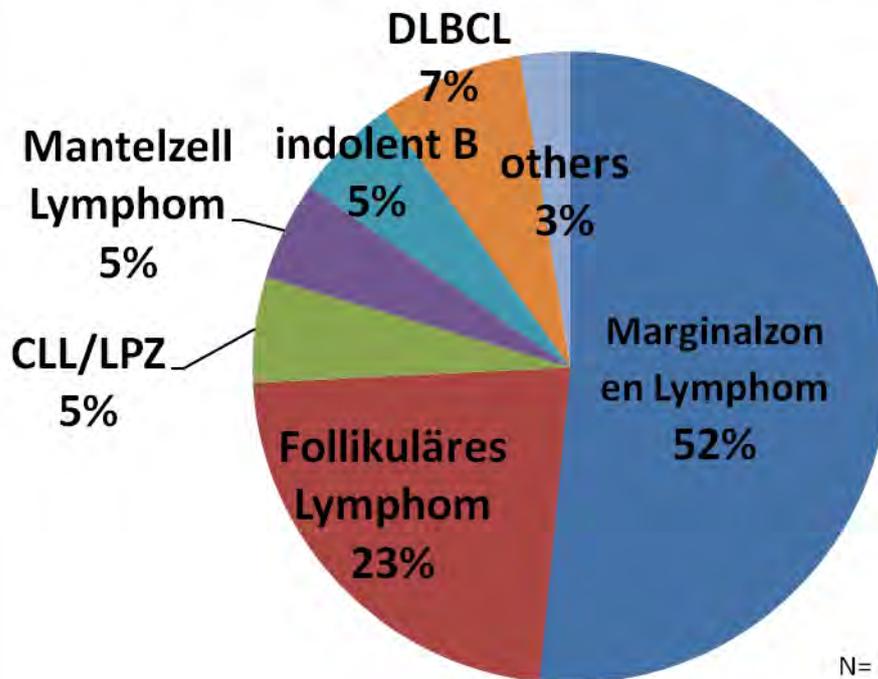
### Diagnose:

**Extranodales Marginalzonenlymphom mit plasmazytischer Differenzierung**  
**Besonderheit: Das seltene Beispiel eines Marginalzonenlymphome der okulären Adnexe mit systemischem Lymphom Befall betont die Wichtigkeit des initialen Stagings.**

### Hintergrund:

Die Abklärung lymphatischer Infiltrate in der Orbita/Tränendrüse bedarf einer zytologischen und immunhistochemischen, u.U. auch molekularen Diagnostik. Primär zu differenzieren ist zytologisch zwischen Blasten (mindestens Histiozytengröße) und kleinzelligen Infiltraten ("lymphozytären"). Auch das Wachstumsmuster (follikulär oder diffus) muss beachtet werden. Im vorliegenden Fall lag ein diffuses kleinzelliges durchgängig CD20-positives-Infiltrat vor. Alleine schon die Dichtigkeit der diffusen B-Zellinfiltrate ist hier sehr Lymphom-verdächtig.. Lymphome der okulären Adnexe (Lid, Konjunktiva, Tränendrüse, Orbitaweichgewebe) sind die häufigsten Malignome dieser Region. Die Subtypenverteilung beeinflusst die differentialdiagnostischen Erwägungen und ist in der Abbildung dargestellt.

## Lymphome der okulären Adnexe



N= 353

Ferry JA. et al, Am J Surg Path 2007

Dabei sind und bleiben fast 95% der Marginalzonenlymphome auf die okuläre Adnexe beschränkt und nur ca 5% beim weiteren Staging disseminiert wie dies im vorliegenden Fall vorlag (Ferry JA. et al, Am J Surg Path 2007).

Die Differentialdiagnostik des vorliegenden Falles spiegelt im Grunde die Differentialdiagnostik systemischer kleinzelliger B-Zell-Lymphome, zumal ja eine sekundäre Infiltration der okulären Adnexe durch ein systemisches B-Zell-Lymphom vorliegen könnte.

Liegt z.B. ein Befall der okulären Adnexe durch eine CLL oder ein Mantelzelllymphom vor, ist dies in aller Regel Ausdruck eines systemischen Lymphoms. Follikuläre Lymphome können primär im Bereich des Auges oder sekundär infiltrierend auftreten.

Die Diagnose eines Marginalzonenlymphomes mit oder ohne plasmazytischer Differenzierung ist im Grunde eine immunphänotypische Ausschlussdiagnostik, weil derzeit kein „Positivmarker“ für Marginalzonenzellen verfügbar ist.

Die fehlende Expression der Keimzentrumsmarker CD10 und BCL6 erlaubt den Ausschluss eines Follikulären Lymphoms, die fehlende Expression von Cyclin D1 schließt ein Mantelzelllymphom weitestgehend aus. Der fehlende Nachweis von CD23 und CD5 spricht gegen eine CLL. Ein sekundärer Befall eines lymphoplasmozytischen Lymphoms wäre grundsätzlich bei dem gegebenen Phänotyp möglich, da aber weder ein Knochenmarksbefall noch ein Serum-Paraprotein vorlag, ist dies hier nicht zu diagnostizieren. Unserer Erfahrung nach weist die Mehrheit aller Marginalzonenlymphome der okulären Adnexe eine plasmazytische Differenzierung auf. Die Färbungen für die Leichtketten Kappa und Lambda und die Darstellung einer leichtkettenrestringierten Plasmazellpopulation ist somit in vielen Fällen ein schnell verfügbarer Nachweis der Klonalität.

### Essentielle Schritte der Diagnostik eines Lymphoms der okulären Adnexe:

1. Biopsie bei klinischem Verdacht
2. DD Lymphom versus reaktive lymphatische Hyperplasie/autoinflammatorische Prozesse
3. Subtypisierung des Lymphoms
3. Onkologisches Staging zum Ausschluss eines systemischen Lymphoms



**Dr. med. Sandra Bajorat  
et R. Entrup, A. Caliebe, B. Nölle, J. Roeder, S. Koinzer  
Klinik für Augenheilkunde, UKSH Campus Kiel**



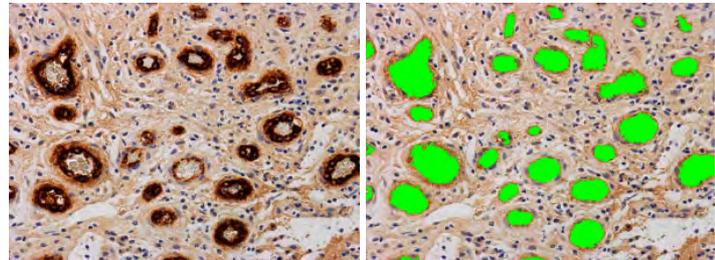
## VEGF beim pyogenen Granulom der Konjunktiva

### Einleitung:

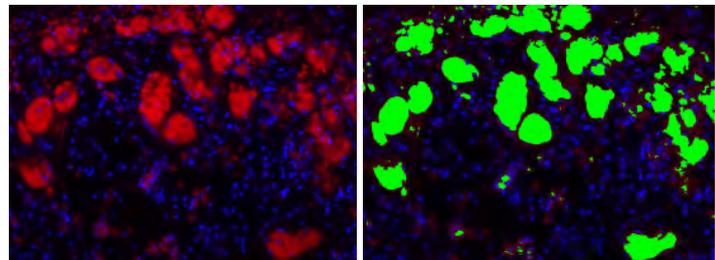
Pyogene Granulome der Bindehaut sind exophytische, leicht blutende Tumore, welche häufig auf dem Boden von Chalazien entstehen und durch Exzision behandelt werden. Pyogene Granulome weisen eine so dichte Vaskularisation auf, dass sie auch „lobuläre kapilläre Hämangiome“ genannt werden. Ätiopathogenetisch korrekter ist der Terminus des Granulationsgewebepolypen. Wir evaluierten immunhistochemisch, ob die hohe Gefäßdichte mit einer vermehrten VEGF-Expression assoziiert ist, um die Rationale einer pharmakologischen Hemmung des Vascular Endothelial Growth Factors (VEGF) als Alternative zur Exzision zu prüfen.

### Material und Methoden:

Histologische Schnitte von 22 pyogenen Granulomen, 22 Chalazien und 13 Kontrollen gesunder (Binde-)Haut aus der Periokularregion wurden immunhistochemisch gegen Von-Willebrand-Faktor (vWF, Abb. 1) als Gefäßmarker und gegen VEGF (Abb. 2) gefärbt. In semiautomatischen Bildanalysen wurden die Gefäße insgesamt und mit VEGF-Signal gezählt, ihre Flächen und Durchmesser sowie die VEGF-Gesamtexpression bestimmt (% der Fläche, Abb 1 und 2 rechts). Jeder Parameter wurde an je 3 Stellen vermessen, in pyogenen Granulomen und Kontrollen zusätzlich einmal subepithelial. Die Gruppen wurden mit dem Kruskal-Wallis-Test verglichen und p-Werte <0,05 als signifikant gewertet.



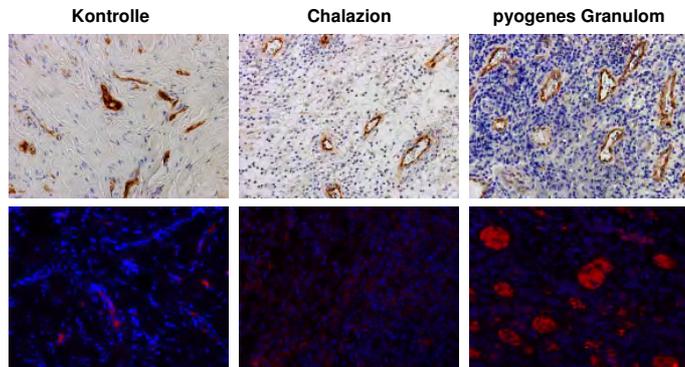
**Abb. 1: pyogenes Granulom (Tiefe), x200, vWF Färbung.** Links histologisches Foto (vWF: braun), rechts gleiches Bild nach semiautomatischer Markierung der vWF-positiven Gefäße (grün). Quantifizierung: Bildfläche 235x177 µm<sup>2</sup>, n=30 Gefäße, Gefäßgesamtfläche 14%, Fläche je Gefäß 0,46% (=191 µm<sup>2</sup>), Gefäßdurchmesser 16 µm.



**Abb. 2: pyogenes Granulom (subepithelial), x200, VEGF-Färbung.** Links fluoreszenzmikroskopisches Foto (VEGF: rot, DAPI/Zellkerne: blau), rechts gleiches Bild nach semiautomatischer Markierung VEGF-positiver Areale (grün). Quantifizierung: n=23 VEGF- positive Gefäße (manuelle Zählung, linkes Bild), VEGF-positiver Flächenanteil 26%

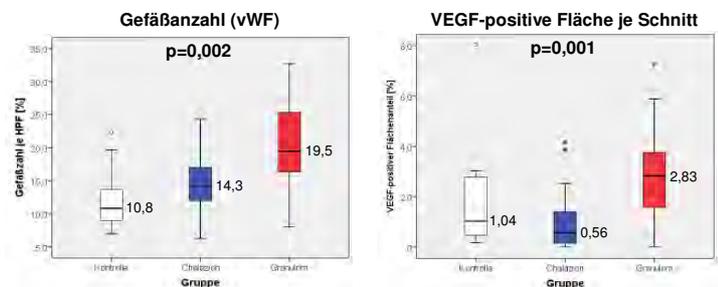
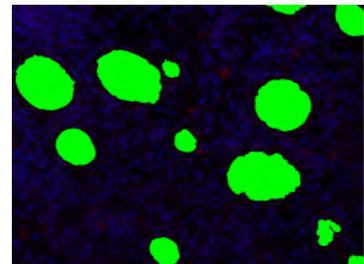
### Ergebnisse:

Pyogene Granulome weisen subepithelial im Vergleich zur Tiefe eine vermehrte VEGF-Gesamtexpression (p<0,01) und eine erhöhte Gefäßanzahl auf (p=0,04, Abb. 2 vs. 3). Im Vergleich zu Chalazien fanden sich in pyogenen Granulomen signifikant mehr Gefäße (Abb. 4, Abb. 5 links) mit einem größeren Kaliber, vermehrt VEGF-positive Gefäße und eine erhöhte VEGF-Gesamtexpression (Abb. 5 rechts). Auch im Vergleich zu Kontrollgewebe zeigen pyogene Granulome eine signifikant erhöhte Gefäßanzahl mit einem größeren VEGF-Flächenanteil.



**Abb. 4: exemplarischer Direktvergleich** einer gesunden Hautprobe, eines Chalazions und eines pyogenen Granuloms, x200. Oben vWF, unten VEGF.

**Abb. 3: pyogenes Granulom (Tiefe), x200, VEGF-Färbung, im Vergleich zu Abb. 2 rechts von subepithelial.** Quantifizierung: n=12 VEGF- positive Gefäße, VEGF-positiver Flächenanteil 15%. In der Tiefe finden sich reife, großkalibrige Gefäße mit einer geringeren VEGF-positiven Fläche als subepithelial, wo sich viele kleine Gefäße, Gefäßsprossen und VEGF- positive Einzelzellen im Stroma finden.



**Abb. 5: statistischer Gruppenvergleich** von Kontrollgewebe (weiß), Chalazien (blau) und pyogenen Granulomen (rot). Pyogene Granulome wiesen signifikant mehr Gefäße und signifikant mehr VEGF auf als die anderen Gruppen.

### Diskussion:

In pyogenen Granulomen wurden erwartungsgemäß mehr Gefäße im Vergleich zu Chalazien und Kontrollgewebe nachgewiesen. Der eigentliche Trigger für die Entstehung pyogener Granulome ist unbekannt. Wir konnten zeigen, daß VEGF in ihnen vermehrt vorhanden ist. Da VEGF und Gefäße in den pyogenen Granulomen sogar überwiegend subepithelial lokalisiert sind, erscheint eine pharmakologische Angiogenesehemmung durch Augentropfen als vielversprechender Therapieansatz, der bezüglich Komplikationsrisiko und Patientenkomfort einer chirurgischen Exzision überlegen sein könnte. Diese Hypothese sollte in einer klinischen Pilotstudie überprüft werden.

**Wir danken der Sektion DOP der DOG für die Förderung dieses Projektes.**

## 42. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmologen, Kiel, Oktober 2014

Lisa Zimmermann  
Klinik für Augenheilkunde,  
Universitätsklinikum Freiburg  
Killianstrasse 5, 79106 Freiburg  
Tel. 0761-27040010, Fax: 0761-27040750  
lisa.zimmermann@uniklinik-freiburg.de

Patient: ZK, geb. 19.12.1948  
Histologienr.: 131512

### Ungewöhnliches pyogenes Granulom: Der Wolf im Schafspelz

#### Vorgeschichte

Ein 65-jähriger, männlicher Patient stellte sich im Oktober 2013 in unserer Ambulanz vor, da ihm seit ca. 6 Monaten eine Art ‚Gelpolster‘ im Bereich des rechten Unterlides und der Bindehaut auffiel. Dies verursache ein Fremdkörpergefühl und auf Druck würde sich ein helles Sekret, gelegentlich mit Blutbeimengung entleeren. Insgesamt verursache die Veränderung keine Schmerzen und es komme dadurch auch nicht zu vermehrtem Tränenlaufen. In der Anamnese konnte kein Trauma erhoben werden, auch Fremdkörperverletzungen waren nicht rememberbar. In der Spaltlampenuntersuchung präsentierte sich im Bereich der Konjunktiva tarsi des Unterlides nasal eine fleischfarbene, teils rötliche Erhabenheit mit weißlichen Bereichen. Das untere Tränenpünktchen zeigte sich frei.

#### Histologischer Befund

##### *Histologienummer 131512:*

*Makroskopischer Befund: ein stecknadelkopfgroßes und ein reiskorngroßes Bindehautpräparat*

*Mikroskopischer Befund:*

Es zeigte sich ein Bindehautpräparat, das in der Übersichtsdarstellung deutlich vermehrte Kapillaren und eine Abgrenzung zwischen zwei Anteilen erkennen ließ.

Der größere von beiden Anteilen zeigte viele Kapillaren, eine deutliche Infiltration an Entzündungszellen - viele Lymphozyten und segmentkernige neutrophile Granulozyten, Plasmazellen - sowie ein erweitertes Lymphgefäß und lockeres Bindegewebe. Hier zeigte sich das Vollbild eines pyogenen Granuloms. Darin findet sich ein epithelialer maligner Tumor eingebettet mit charakteristischen Desmosomen und intrazellulärem Keratin. Die Zellen erschienen insgesamt sehr polymorph und einige zeigten auch pathologische Mitosen.

**Histologische Diagnose:** Plattenepithelkarzinom in pyogenem Granulom

#### Diskussion

Das pyogene Granulom wurde 1897 von Antonin Poncet und Luis Dor als Botryomycosis hominis (botrys = Traube; Mycos = Pilz) (Traubenpilzerkrankung) erstbeschrieben, in der Annahme, es sei eine vom Pferd auf den Menschen übertragene Wundinfektion [DW et al. 1932]. Sieben Jahre später nannte MB Hartzell die Gewebsveränderung ‚pyogenes Granulom‘, was sich jedoch auch als Namensirrtum aufdeckte, da es sich nicht um ein eitriges Gewebe, sondern vielmehr um lockeres Bindegewebe handelt [Hartzell MB 1904]. Das pyogene Granulom ist in der Regel eine gutartige, erworbene, vaskuläre Veränderung, meist reaktiv z.B. nach Verletzungen oder durch chronische Irritationen [Regezi JA et al. 2003] die eine reaktive Gewebsvermehrung darstellt. Es tritt nicht geschlechtsspezifisch auf, kann in jeder Lebensdekade vorkommen, jedoch gehäuft in der 2. und 3. Lebensdekade [Al-Khateeb et al. 2003]. Hellhäutige Menschen sind mit 86% deutlich häufiger betroffen als Dunkelhäutige mit 6%. Das pyogene Granulom ist ein Tumor der Haut oder Schleimhaut und tritt v.a. an den Extremitäten, im Gesicht- und Halsbereich als auch in der Mundhöhle (Granuloma gravidarum) auf, hier v.a. als Schwangerschaftstumor bekannt [Neville BW et al. 2002]. Es zeichnet sich

durch schnelles Wachstum aus, zeigt sich zur Basis hin oft abgeschnürt, weich und kugelig. Da das pyogenes Granulom kein Oberflächenepithel und viele Kapillaren besitzt, neigt es typischerweise zum Nässen oder Bluten. Patienten berichten dann oft über blutige Tränen. Die Oberfläche zeigt sich im Verlauf zunehmend zerklüftet, verkrustet, später auch mit Ulzeration [Neville BW et al. 2002]. Insgesamt ist der Befund für den Patienten eher schmerzlos. Als Therapieoptionen stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Einerseits ist die chirurgische Entfernung immer noch die am meisten durchgeführte Maßnahme (außer beim Granuloma gravidarum, das sich nach der Schwangerschaft selbst zurückbildet). Die Rezidivrate nach Exzision beträgt ca. 15%. Als Alternative zur konventionellen Entfernung steht die Laserablation zur Verfügung [Taira JW et al. 1992, Jafarzadeh H et al. 2006]. Der Tumor kann im Falle eines Rezidivs nach wenigen Tagen wieder die ursprüngliche Größe erreichen. Bei der Exzision zeigte sich das Gewebe unseres Patienten stark adhärent, breitbasig aufwachsend, eher ungewöhnlich für ein pyogenes Granulom.

Das Plattenepithelkarzinom ist ein von Epithelien ausgehender maligner Tumor, der sich durch warzenartiges Wachstum und Ulzeration auszeichnet. Histologisch zeigt sich das Zytoskelett typischerweise mit viel Keratin in der hochdifferenzierten Form. Als Therapieoption kommt die vollständige chirurgische Entfernung anzustreben [Lal S et al. 2012]. Das Plattenepithelkarzinom kann in seltenen Fällen streuen, weshalb auch ein Staging mit Lymphknoten-Sonographie erforderlich ist. Wichtig ist die vollständige Tumorentfernung, die bei unserem Patienten durch eine Nachresektion in Form einer Blockexzision der Lidkante erfolgte mit anschließender Unterlidrekonstruktion mittels Tenzellappenplastik. Als wichtiger prognostischer Faktor gilt die Tumordicke, je dicker desto höher die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs bzw. der Metastasierung [Lange C et al. 2012].

Die Kombination eines pyogenen Granuloms mit einem Plattenepithelkarzinom ist bisher in der Literatur noch nicht beschrieben. Als These der Entstehung liegt ein Plattenepithelkarzinom zugrunde, das durch Druck auf Meibomdrüsen die Entstehung eines Chalazions provoziert hat. Dies kann durch seinen induzierten Entzündungsreiz die Entstehung eines pyogenen Granuloms triggern. Ungewöhnlich ist dennoch das „in einander Verwobensein“ beider Entitäten in unserem Fall.

#### **Literatur:**

Al-Khateeb T, Ababneh K (2003) Oral pyogenic granuloma in Jordanians: a retrospective analysis of 108 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 61, 1285-1288

Godfraind C, Calicchio ML, Kozakewich H. (2013) Pyogenic granuloma, an impaired wound healing process, linked to vascular growth driven by FLT4 and the nitric oxide pathway. *Mod Pathol.* 26(2):247-55

Hartzell MB. (1904) Granuloma pyogenicum. *J Cutan Dis Syph* 22,520-525

Jafarzadeh H, Sanatkhan M, Mohtasham N (2006) Oral pyogenic granuloma: a review. *Journal of Oral Sciences* 4, 167-175

Lal S, Bain J, Singh AK, Shukla PK (2012) Saree Cancer: The Malignant Changes in Chronic Irritation. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 6, Nr. 4

Lange CA, Tisch-Rottensteiner J, Böhringer D, Martin G, Schwartzkopff J, Auw-Haedrich C. (2012). Enhanced TKTL1 expression in malignant tumors of the ocular adnexa predicts clinical outcome. *Ophthalmology.* 119(9):1924-9

Montgomery DW, Culver DG (1932) Granuloma pyogenicum. *Arch Derm Syphilol.* 26(1):131-138.

Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE (2002) *Oral & maxillofacial pathology.* 2<sup>nd</sup> ed, WB Saunders, Philadelphia, 437-495

Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK (2003) *Oral Pathology: clinical pathologic considerations.* 4<sup>th</sup> ed, WB Sanders, Philadelphia 115-116

Taira JW, Hill TL, Everett MA (1992) Lobular capillary hemangioma (pyogenic granuloma) with satellitosis. *J Am Acad Dermatol* 27, 297-300



**42. Jahrestagung der  
Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP),  
Kiel, 10. – 11. Oktober 2014**

Patientin M.M., \* 22.04.1949

Dr. Moelle  
Univ.-Augenlinik  
Erlangen. Nr. 15

***Rötlicher Tumor im unteren Fornix conjunctivae bei 65-jähriger Patientin***

**Anamnese**

Eine 65-jährige Patientin wird aufgrund eines nodulären rötlichen Tumors der Conjunctiva bulbi lateral-inferior vorstellig. Dieser bestünde seit etwa zwei Jahren; in den letzten Monaten sei eine zunehmende Rötung aufgetreten. Systemische Erkrankungen, regelmäßige Medikamenteneinnahme sowie weitere pigmentierte Veränderungen der Haut werden verneint.

**Diagnostik**

Bei der ophthalmologischen Untersuchung zeigt sich ein rötlicher nodulärer Prozeß im unteren Fornix conjunctivae rechts. Ein malignes Melanom kann klinisch nicht ausgeschlossen werden. Die übrige ophthalmologische Untersuchung ist ohne pathologischen Befund bei vollem Visus. Es erfolgt eine Exzision der Bindehaut-Veränderung.

**Makroskopischer Befund**

Ein bräunlich pigmentiertes Gewebstück, 9 x 5 x 5 mm.

**Mikroskopischer Befund**

Lichtmikroskopisch (PAS-, HE-Färbung) zeigt sich ein Gewebstück, das von einem becherzellhaltigem Schleimhautepithel bedeckt wird. Subepithelial findet sich ein gut umschriebener knotiger Tumor aus epitheloiden Tumorzellen mit blaß-eosinophil angefärbtem Zytoplasma. Die Tumorzellen weisen keine signifikant vermehrten Mitosen oder Atypien auf. Es zeigen sich im Hintergrund hämorrhagische Veränderungen mit frischen Einblutungen und Hämosiderinablagerungen. Immunhistochemisch exprimieren die Tumorzellen kräftig zytoplasmatisch und membranständig den Endothelmarker CD31. Die Marker HMB45, Pan-Keratin KL1, Protein S100 und Faktor 8 sind negativ.

**Histologische Diagnose**

Epitheloides Hämangiom der Conjunctiva

## **Diskussion**

Vaskuläre Bindehautprozeße umfassen viele verschiedene Entitäten nämlich Lymphangiome, Lymphangiektasien, kapilläre Hämangiome, pyogene Granulome, sessile Hämangiome, Varixen, kavernöse Hämangiome, Glomangiome und Hämangiopericytome [1]. Die Diagnostik bei unklaren Bindehauttumoren erfordert eine genaue Anamnese, insbesondere des zeitlichen Verlaufs der Tumorentwicklung sowie eine spaltlampenmikroskopische Untersuchung. Zur Diagnosesicherung ist eine Biopsie mit histologischer Untersuchung obligat [2].

Das epitheloide Hämangiom ist ein seltener benigner vaskulärer Tumor, der u.a. in der Orbita und okulären Adnexe auftreten kann; am häufigsten jedoch in der Subkutis oder Dermis des Kopfes und Halses [3; 6]. Synonym wird in der Literatur der Begriff *angiolymphoide Hyperplasie mit Eosinophilie (ALHE)* verwendet. Die Genese des epitheloiden Hämangioms ist nicht eindeutig geklärt, jedoch wird eine reaktive Genese vermutet [4].

Dieser vaskuläre Tumor muss anhand der Histologie und Klinik von der Kimura-Erkrankung unterschieden werden. Dabei zeigt das epitheloide Hämangiom histologisch eine Proliferation von Arteriolen, Venolen und Kapillaren; das Endothel häufig Atypien und intrazytoplasmatische Vakuolen [4,6]. Die Kimura-Erkrankung hingegen ist durch eine Proliferation von Kapillaren, Knötchen aus hyperplastischem lymphoiden Gewebe und durch ein entzündliches Infiltrat mit vielen Eosinophilen gekennzeichnet [5].

Die Prognose des epitheloiden Hämangioms ist gut. Eine spontane Regression ist möglich. Die Therapie der Wahl ist die chirurgische Exzision. Bei inkompletter Exzision können Rezidive auftreten [4,5].

## **Literatur**

[1] Shields JA, Mashayekhi A, Kligman BE, Kunz WB, Criss J, Eagle RC Jr, Shields CL. Vascular tumors of the conjunctiva in 140 cases. *Ophthalmology*. 2011 ;118(9):1747-53

[2] Holbach LM, Pogorelov P, Kruse FE. Differential diagnosis and treatment options for conjunctival tumors. *Ophthalmologie*. 2007 Jun;104(6):521-38

[3] McEachren TM, Brownstein S, Jordan DR, Montpetit VA, Font RL. Epithelioid Hemangioma of the Orbit. *Ophthalmology* 2000;107:806–810

[4] Azari AA, Kanavi MR, Lucarelli M, Lee V, Lundin AM, Potter HD, Albert DM. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia of the orbit and ocular adnexa: report of 5 cases. *JAMA Ophthalmol*. 2014 May;132(5):633-6

[5] Chong WS, Thomas A, Goh CL. Kimura's disease and angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: two disease entities in the same patient: case report and review of the literature. *Int J Dermatol*. 2006 Feb;45(2):139-45.

[6] Ueda S, Goto H, Usui Y, Nagai T, Nagao T. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia occurring in bilateral eyelids. *BMC Ophthalmology* 2013, 13(1):38

Ulrike Barbara Grenot

Augenklinik der Universität  
Mathildenstr. 8  
80336 München  
Tel.: 089/4400-5-3811  
FAX: 089/4400-5-5160  
e-mail: ugrenot@med.uni-muenchen.de

## Subkonjunktivaler Tumor bei Neurofibromatose

### Fallbeschreibung

Der vorgestellte Patient befindet sich seit seinem 5. Lebensjahr in unserer Klinik in Behandlung. Es besteht eine Neurofibromatose Typ 1 mit Beteiligung insbesondere der linksseitigen Orbita sowie der Lider mit tumorbedingter Ptosis und einem kongenitalen Glaukom mit Buphthalmus. Im jahrelangen Verlauf der Erkrankung wurde mehrfach zu operativen Eingriffen geraten, jedoch erst 1999 ein Tumordebulking mit horizontaler Lidverkürzung, Unterlidstraffung und temporaler Kanthoplastik durchgeführt. In den Jahren darauf kam es zu einer weiteren, wenn auch langsamen Progredienz des Tumors mit 2002 im CT nachgewiesener Aufweitung der knöchernen Orbita und im weiteren Verlauf einer Ausdehnung des Tumors bis hinter den Äquator des Bulbus bis zum Jahr 2008. Ein orbitales Tumordebulking war zu diesem Zeitpunkt nicht mehr möglich, andere chirurgische Eingriffe im Bereich der Lider wurden wiederholt von Seiten des Patienten verschoben. Der bereits bei Erstvorstellung schwache Visus am linken Auge von 0,1 verschlechterte sich im Zeitraum von 1999 bis 2008 auf Handbewegungen bei voll erhaltenem Visus am rechten Auge. Im Jahr 2009 stellte sich der Patient mit der Frage nach Enukleation bei massivem Buphthalmus mit vollständiger Ptosis, geringer Funktion sowie rezidivierenden Schmerzen vor. Daraufhin wurde im März 2009 eine Enukleation mit primärem Dermis-Fett-Transplantat komplikationslos durchgeführt. An dem massiv veränderten Bulbus fiel intraoperativ eine limbusnahe subkonjunktivale Raumforderung auf, die bis dato unbemerkt geblieben war. Eine Gewebeprobe dieser Läsion wurde zusammen mit dem Bulbus zur histologischen Untersuchung weitergeleitet. Im weiteren Verlauf konnte nach einem erneuten Tumordebulking mit temporaler Lidbändchenplastik und Brauenhebung im November 2009 ein zufriedenstellendes kosmetisches Ergebnis erreicht werden.

### Histologie

#### *Makroskopischer Befund*

#### **Präparat 1:**

Bulbus linkes Auge, Länge 37 mm, Breite 27 mm, Höhe 26 mm, Nervus opticus 10mm, Hornhaut 10x10 mm, massive vordere und hintere Staphylombildung, Buphthalmus

#### **Präparat 2:**

Bindehautexzidat 10 x 5 x 3 mm

#### *Lichtmikroskopie (HE, PAS, Gomori-Färbung); Immunhistochemie S-100*

#### **Präparat 1:**

Buphthalmus mit multiplen Sklerastaphylomen, wenig entwickelten Kammerwinkelstrukturen, Ziliarkörperatrophie mit elongierten Ziliarkörperzotten und Opticusatrophie.

Am Limbus intrastromal sowie subkonjunktival Infiltration durch eine gut abgrenzbare, nicht abgekapselte, bis zum Äquator reichende zellreiche Läsion vorwiegend bestehend aus länglichen Zellen mit teils kommaförmigen, teil welligen Zellkernen ohne faszikuläres Muster. Die Retikulinfärbung demonstriert multiple spiralförmige Fasern zwischen den Tumorzellen. Im Tumor teils große Gefäßanschnitte.

#### **Präparat 2:**

Bindehautexzidat mit intrastromalen und subkonjunktivalen Anteilen des vorbeschriebenen Tumors. Hier deutliche S-100 Positivität.

## **Diagnose: Buphthalmus mit isoliertem subkonjunktivalem Neurofibrom**

### **Diskussion:**

Die Neurofibromatose Typ 1 ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung mit einer Inzidenz von ca. 1 zu 3000 Geburten (Ricardi, 1981). Typisch sind orbitale, temporale und faziale Neurofibrome, was zum klinischen Begriff der „orbitotemporalen Neurofibromatose“ führte. Die Erkrankung beginnt im Kindesalter mit Schwellung des Oberlides, im weiteren Verlauf kann sich eine mechanische Ptosis mit Gefahr der Amblyopie entwickeln. Eine Infiltration subkutanen Gewebes führt zu einer Schwellung der temporalen Stirn und des Mittelgesichtes. Bei weiterer Progression kommt es zu vollständiger Ptosis, einem Absinken des temporalen Lidwinkels und einer Protrusio bulbi mit Verdrängung des Bulbus nach inferior. Im Falle der Infiltration von Augenmuskeln resultieren Bewegungsstörungen. Durch Aufweitung der fissa orbitalis superior kann es zu einem knöchernen Defekt der orbitalen Begrenzung mit Kontakt zu intrakraniellen Strukturen bis zur Herniation von cerebralen Anteilen in den Orbita-raum mit pulsierendem Exophthalmus kommen. Als intrakranielle Manifestationen sind Opticogliome sowie arachnoidale Zysten beschrieben (Jackson et al 1993). Häufig entwickelt sich ein ipsilaterales congenitales Glaukom mit Buphthalmus (Rootman, 2003)

Neurofibrome entstehen durch Proliferation multipler zellulärer Bestandteile peripherer Nerven, darunter Schwann-Zellen, Fibroblasten und fibrösem Bindegewebe. Histologisch zeigen sich spindelartige Zellen in fibromyxoider Matrix mit elongierten, kommaförmigen Nuclei, teils in Faszikeln angeordnet. Es können sich S-100 positive Nervenaxone innerhalb des Tumors finden. Der Tumor kann diffus oder lokalisiert wachsen und weist keine Kapsel auf. Ausgehend von der Innervation können verschiedenste Strukturen des Auges und der Orbita betroffen sein. Selten wird dabei eine direkte Infiltration des Bulbus, vor allem bei fortgeschrittenen Neurofibromen mit Buphthalmus berichtet (Franzco et al., 2007). Epibulbäre/subkonjunktivale Neurofibrome sind in Fallberichten zu finden, meist jedoch als isolierte Befunde ohne Assoziation zur Neurofibromatose Typ 1 (Pek-Kiang Ang et al, 1999; Kumar et al., 2005, Twai et al., 2013). Bei Lokalisation im Bereich der Konjunktiva kann differentialdiagnostisch an benigne Läsionen wie das Dermoid, ein Schwannom, Leiomyom oder auch an ein fibröses Histiozytom gedacht werden. Weiterhin können maligne Prozesse wie Metastasen oder Lymphome differentialdiagnostisch in Betracht kommen.

Eine komplette Resektion der Neurofibrome ist wegen des häufig diffusen Wachstums und der fehlenden Kapsel kaum möglich, sodass wiederholte Rezidive mit sukzessiver kosmetischer Entstellung die Folge sind. Therapeutisches Ziel ist die Erhaltung einer freien optischen Achse, gefolgt von kosmetischen Aspekten. Tumordebülking, Ptosis-Operation und Refixation des temporalen Kanthus sind die Mittel der Wahl. Bei Augen mit fehlender Funktion und Buphthalmus oder Beteiligung des Nervus opticus ist die Durchführung einer Enukleation oder Exenteratio mit dem Ziel eines befriedigendem kosmetischen Ergebnisses nach Prothesenversorgung zu erwägen (Altan-Yaycioglu, 2010).

### **Literatur:**

- Von Recklinghausen neurofibromatosis: N Engl J Med. 1981;305:1617-1627
- Orbitotemporal neurofibromatosis: Classification and treatment: Plast Reconstr Surg. 1993;92:1-11
- Orbitotemporal Neurofibromatosis: Classification and Treatment; Erb, M. et al.; Orbit, 26:223-228, 2007
- A case of episcleral neurofibroma; Pek-Kiang Ang L., Heng W.-J., Chan W.-K.; International Ophthalmology 22:207-210, 1999
- A case of episcleral cellular neurofibroma; Kumar B.V., Rennie I.G., Mudhar H.S.; International Ophthalmology 26:239-241, 2005
- Caruncular neurofibroma not associated with neurofibromatosis; Twai S., Shafi A., Marshall T., Jabir M.; BMJ Case Rep 2013 Feb 21; 2013
- Scleral infiltration in orbitotemporal plexiform neurofibromatosis; Franzco S.-Y., Journal of the Royal Australian and New Zealand College of Ophthalmologists
- Clinical Features and surgical Management of Orbitotemporal Neurofibromatosis: A Retrospective Interventional Case Series; Altan-Yaycioglu R., Hintschich Ch., Orbit 29(5):232-238, 2010
- Rootman J. Neoplasia. In: Pine J, Field C, eds. Diseases of the Orbit: A Multidisciplinary Approach. USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2003; 241-50

## 42. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP) Kiel, 10.-11. Oktober 2014

Eva J. Becker  
Univ.-Augenklinik  
D-53127 Bonn

Tagungsprogramm Nr. 17  
Patient: m, 62 Jahre  
Histologie-Nr. XXX

### Ungewöhnliches Bindehautpapillom

#### **Vorgeschichte**

Der 62-jährige Patient wurde uns im August 2013 zur Mitbeurteilung eines papillomatösen Bindehauttumors im Bereich des tarsalen temporalen Unterlides am linken Auge überwiesen. Anamnestisch berichtete der Patient, vor 3 Wochen erstmalig eine schmerzlose Schwellung des temporalen Unterlides bemerkt zu haben, woraufhin der subtarsale Tumor diagnostiziert worden sei. Im Rahmen der Untersuchung zeigte sich ein Visus von R/L 0,8. Ophthalmologische Vorerkrankungen bestanden nicht, als Allgemeinerkrankungen wurden lediglich eine Hyperurikämie sowie eine Prostatahyperplasie angegeben. Makroskopisch zeigte sich eine schmerzlose, nicht gerötete, im Tastbefund derbe Schwellung im Bereich des temporalen Unterlides. Spaltlampenmikroskopisch war nach Ektropionieren ein von der subtarsalen Bindehaut ausgehender, breitbasiger papillomatöser Tumor, welcher fast bis an die Lidkante heranreichte, darstellbar. Bei klinischem V.a. ein Bindehautpapillom stellten wir die Indikation zu einer operativen Abtragung. Diese erfolgte etwa 4 Wochen später in Lokalanästhesie. Nach Darstellung des Tumors mittels Chalazionklemme und tiefer Abtragung zeigte sich intraoperativ jedoch eine Tumorinvasion in den Tarsus, sodass bei V. a. ein malignes Geschehen die Operation im Einverständnis mit dem Patienten in eine Keilexzision erweitert wurde.

#### **Histopathologischer Befund**

##### **Makroskopisch:**

13-464: 10 x 8 x 5 mm großer papillomatöser Tumor, Schnittfläche weißlich.

##### **Mikroskopisch:**

13-464: Histologisch zeigt sich ein papillomatöser Tumor, bestehend aus schlecht differenzierten Zellen, die ein schaumiges aufgelockertes Zytoplasma mit hellen Zellkernen und zahlreichen Nukleoli aufweisen. Zudem sind eine deutliche Kernpolymorphie und zahlreiche Mitosen erkennbar. Es zeigen sich Verkalkungen, einige Riesenzellen, becherförmig angeordnete Gefäße sowie in einigen Bereichen deutliche Einlagerungen von Fetttröpfchen.

##### **Immunhistochemie:**

Adipophilin - sektoriell stark positiv (3+)  
Androgenrezeptor (AR441) - stark positiv (3+)  
Cytokeratin (CKpan, Cam5.2) - positiv (1-2+)  
Epithelial Membrane Antigen (EMA) - stark positiv (2+)

##### **Diagnose:**

Schlecht differenziertes Talgdrüsenkarzinom mit papillomatösem Wachstumsmuster

##### **Weiterer Verlauf:**

Aufgrund des histologisch diagnostizierten Talgdrüsenkarzinoms erfolgte im Verlauf eine stationäre Aufnahme zur mehrzeitigen Tumor-Nachresektion.

Im Sinne eines Tumorstagings wurde ergänzend ein Kontrastmittel-CT des Halses durchgeführt. Hier zeigte sich kein Hinweis auf pathologische metastasenverdächtige zervikale Lymphknoten.

Der Patient stellte sich zu weiteren regelmäßigen Verlaufskontrollen in unserer Klinik vor. Bisher zeigte sich kein Hinweis auf ein Rezidiv.

##### **Diskussion**

Talgdrüsenkarzinome sind seltene Malignome welche überwiegend im Bereich der okulären Adnexe und periokularen Region auftreten<sup>1</sup>. Der Altersgipfel liegt bei etwa 57-72 Jahren<sup>2</sup>. Talgdrüsenkarzinome können jedoch auch bereits als oftmals multiple Tumoren in jungem Alter bei Patienten mit Muir-Torre-Syndrom auftreten. Dies stellt eine autosomal dominant vererbte Variante des Hereditären non-polypösen kolorektalen Karzinoms (HNPCC) mit einer Mutation in

Mismatch-Repair-Genen (MSH1 oder MLH1) dar<sup>3</sup>. Ein ergänzendes Screening ist daher bei jungen Patienten mit nachgewiesenem Talgdrüsenkarzinom unerlässlich, da das Muir-Torre Syndrom mit weiteren Malignomen vergesellschaftet sein kann.<sup>3,4</sup>

Klinisch präsentieren sich Talgdrüsenkarzinome mit einem heterogenen Bild und können unter anderem als gutartige Läsionen wie Chalazien, Papillome oder eine chronische Blepharitis imponieren, aber auch malignen Tumoren wie dem Basaliom oder Plattenepithelkarzinom ähneln.

Aufgrund ihrer Aggressivität ist eine frühzeitige klinische und histologische Diagnosestellung entscheidend. Der Goldstandard zur Diagnosesicherung ist die Begutachtung von in Paraffin eingebetteten HE Schnitten. Hier imponieren Talgdrüsenkarzinome als invasive Tumoren mit basophilen pleomorphen Zellen, vakuolisiertem Zytoplasma, prominenten Nucleoli und einer erhöhten Mitoserate sowie in einigen Fällen durch eine intraepitheliale Tumorausbreitung in Form von pagetoidem Wachstum<sup>2,5</sup>. Bei undifferenzierteren Tumoren ist jedoch die Abgrenzung gegenüber Basalzell- und Plattenepithelkarzinomen oft erschwert. Wie bereits von mehreren Arbeitsgruppen gezeigt wurde, ist die Analyse von Zytokeratinmarkern nicht zielführend in der Differenzierung gegenüber Basalzell- und Plattenepithelkarzinomen<sup>6,7</sup>. Aktuelle Studien haben jedoch ergeben, dass die immunhistochemische Färbung auf Adipophilin, welches in der Lage ist, Lipidvakuolen in unreifen Talgdrüsenzellen durch ringförmiges Staining nachzuweisen, von diagnostischem Nutzen sein könnte. In Talgdrüsenkarzinomen konnte ein erhöhter Anteil eines ringförmigen Adipophilin-Färbemusters nachgewiesen werden<sup>1</sup>. Trotzdem ist eine sorgfältige Evaluation und Interpretation des Färbemusters unerlässlich, da eine weniger spezifische granuläre Adipophilinfärbung durch Anfärbung von Fetttröpfchen auch in anderen benignen und malignen Läsionen vorkommen kann. Als Ursache hierfür wird eine veränderte Lipogenese auch in anderen Malignomen angenommen<sup>8</sup>.

Die Therapie der Wahl beim Talgdrüsenkarzinom stellt die Tumorexzision mit ggf. erforderlicher Nachresektion dar. Bei Vorliegen eines intraepithelialen Ausbreitungsmusters in Form eines pagetoiden Wachstumsmusters kann eine ergänzende topische Chemotherapie mit Mitomicin C hilfreich sein<sup>9</sup>. Diese erfolgt in der Regel als lokale Tropfenapplikation in mehreren 1-2-wöchigen Zyklen. Ein erfolgreiches Ansprechen sollte durch abschließende Map-Biopsien zum Ausschluss einer Persistenz des Pagetoid Spread gesichert werden. In dieser Hinsicht kann eine immunhistochemische Färbung des Androgenrezeptors AR441 von Nutzen sein. In aktuellen Studien wurde gezeigt, dass invasive intraepitheliale Tumorzellen durch positive AR441 Färbung in erstaunlicher Regelmäßigkeit in Pagetoid Spread nachgewiesen werden können<sup>10</sup>. Trotzdem ist eine kritische Betrachtung der Ergebnisse notwendig, da auch AR441-negative Talgdrüsenkarzinome auftreten. Im Gegensatz zu AR441 werden mittels EMA, welches in Talgdrüsenkarzinomen meist exprimiert wird, sowohl die sich intraepithelial ausbreitenden Tumorzellen als auch die basale Schicht des regulären Epithels angefärbt. EMA ermöglicht jedoch eine bessere Angrenzung gegenüber Basalzellkarzinomen, die meist EMA-negativ sind.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass immunhistochemische Färbungen vor allem bei wenig differenzierten Tumoren durch Positivität auf Adipophilin oder durch Detektion von AR441 positiven Tumorzellen in Pagetoid Spread zur Diagnosesicherung beitragen können, die fundierte Auswertung von HE Schnitten bleibt jedoch weiterhin der Goldstandard in der Diagnosesicherung des Talgdrüsenkarzinoms.

#### **Literatur:**

1. Milman T, Schear MJ, Eagle RC. Diagnostic utility of adipophilin immunostain in periocular carcinomas. *Ophthalmology*. 2014;121(4):964-71. doi:10.1016/j.ophtha.2013.10.041.
2. Shields J a, Demirci H, Marr BP, Eagle RC, Shields CL. Sebaceous carcinoma of the ocular region: a review. *Surv Ophthalmol*. 2005;50(2):103-22. doi:10.1016/j.survophthal.2004.12.008.
3. Ponti G, Ponz de Leon M. Muir-Torre syndrome. *Lancet Oncol*. 2005;6(12):980-7. doi:10.1016/S1470-2045(05)70465-4.
4. Shalin SC, Lyle S, Calonje E, Lazar AJF. Sebaceous neoplasia and the Muir-Torre syndrome: important connections with clinical implications. *Histopathology*. 2010;56(1):133-47. doi:10.1111/j.1365-2559.2009.03454.x.
5. Jakobiec F a, Mendoza PR. Eyelid sebaceous carcinoma: clinicopathologic and multiparametric immunohistochemical analysis that includes adipophilin. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(1):186-208.e2. doi:10.1016/j.ajo.2013.08.015.
6. Ansai S, Arase S, Kawana S, Kimura T. Immunohistochemical findings of sebaceous carcinoma and sebaceoma: retrieval of cytokeratin expression by a panel of anti-cytokeratin monoclonal antibodies. *J Dermatol*. 2011;38(10):951-8. doi:10.1111/j.1346-8138.2011.01274.x.
7. Ansai S, Takeichi H, Arase S, Kawana S, Kimura T. Sebaceous carcinoma: an immunohistochemical reappraisal. *Am J Dermatopathol*. 2011;33(6):579-87. doi:10.1097/DAD.0b013e31820a2027.
8. Boussahmain C, Mochel MC, Hoang MP. Perilipin and adipophilin expression in sebaceous carcinoma and mimics. *Hum Pathol*. 2013;44(9):1811-6. doi:10.1016/j.humpath.2013.02.003.
9. Shields CL, Naseripour M, Shields JA, Eagle RC. Topical mitomycin-C for pagetoid invasion of the conjunctiva by eyelid sebaceous gland carcinoma. *Ophthalmology*. 2002;109(11):2129-33. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12414427>. Accessed August 27, 2014.
10. Jakobiec F a, Werdich X. Androgen receptor identification in the diagnosis of eyelid sebaceous carcinomas. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(3):687-96.e1-2. doi:10.1016/j.ajo.2013.12.009.

**XLII. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)  
Kiel, 10.-11. Oktober 2014**

Dr. med. Martina C. Herwig, FEBO  
Univ.-Augenklinik  
D-53127 Bonn

Tagungsprogramm Nr. 18  
Histologie-Nr. 14-54

**Lid- und Lippentumor bei 29-jährigem Mann**

***Vorgeschichte***

Ein 29-jähriger, leicht übergewichtiger Mann wurde zur Exzision eines Bindehautpapilloms im linken temporalen Lidwinkel überwiesen, welches ein persistierendes Fremdkörpergefühl verursachte. Zudem berichtete er, dass in der Hautklinik eine Läsion an der Unterlippe und eine Läsion an der linken Schläfe nahe der Augenbraue biopsiert worden waren. Auf Grund des histologischen Ergebnisses vermuteten die Dermatologen ein "Syndrom" und der Patient wünschte eine weitere Abklärung. Da der Patient seit der Pubertät kleine knotige Läsionen an der linken temporalen Oberlidkante aufwies, wurde gemeinsam beschlossen, diese Läsionen aus diagnostischen Gründen zu biopsieren, wenngleich der Patient über keine Beschwerden und ein ausbleibendes Größenwachstum berichtete.

In lokaler Anästhesie wurde zunächst das Bindehautpapillom abgetragen. Anschließend wurden die Lidkantentumore partiell entfernt, die sich intraoperativ als weißlich, solide und kleinknotig darstellten. Von einer kompletten Entfernung wurde abgesehen, da die Läsionen recht diffus verteilt waren und auch die Muskelfasern des M. orbicularis "infiltrierten". Da von einer benignen Läsion ausgegangen wurde, erschien eine komplette Exzision mit Oberlidkeilexzision nicht gerechtfertigt.

Das entnommene Material wurde in 4% Paraformaldehyd fixiert und ins hauseigene Labor zur histologischen Untersuchung eingesandt.

***Histopathologischer Befund***

***Makroskopisch:***

Bindehautpapillom: 2x1x2 mm großes, weißliches Gewebstück

Noduläre OL-Tumore: mehrere leicht bräunliche Gewebstücke, zusammen 5x10x1 mm

***Mikroskopisch:***

Bindehautpapillom:

Fingerförmig konfiguriertes, fibrovaskuläres Gewebe, bedeckt von Bindehautepithel mit Becherzellen

Noduläre Oberlid-Tumore:

Mehrere Gewebstücke, bestehend aus Nervengewebe. In einigen Bereichen zeigen sich große, irreguläre Bündel peripherer Nerven, welche von Bindegewebe umgeben sind. Es zeigt sich Perineurium um einzeln abgrenzbare Nervenbündel. Antoni Typ A und B Muster oder „Verocay bodies“ sind nicht nachweisbar.

***Immunhistochemie (OL-Tumor):*** PGP+, S100+, Vimentin+, EMA+ (Perineurium),  $\beta$ -Amyloid -, GFAP -

***Genetische Analyse:*** kein Nachweis einer Mutation im RET-Onkogen

## **Diagnose:**

Neurom ohne Assoziation mit MEN2b-Syndrom

**Differenzialdiagnosen:** Neurofibrom, Neurinom (=Schwannom)

## **Diskussion:**

Neurome sind gutartige Tumore, die aus proliferiertem Nervengewebe bestehen. Sie sind S100-, PGP-, Vimentin- und NSE-positiv.

Neurome können mit einem MEN2b-Syndrom assoziiert sein. MEN („multiple endocrine neoplasia“-) Syndrome sind erblich bedingt und mit dem Auftreten verschiedener endokriner Neoplasien vergesellschaftet. Es werden drei Subtypen (MEN1, MEN2a und MEN2b) unterschieden, die durch eine jeweils charakteristische Koinzidenz verschiedener Neoplasien charakterisiert sind. Patienten mit MEN2b-Syndrom leiden unter medullären Schilddrüsenkarzinomen, Phäochromozytomen und Schleimhautneuromen. Zudem weisen sie oft einen marfanoiden Habitus auf.

Unser Patient wies histologisch gesicherte Neurome an der Lidkante, der Schläfe und der Unterlippe auf. Die Kombination von Neuromen an der Lidkante und Lippe wird als hochverdächtig auf ein MEN2b-Syndrom angesehen.

Weitere okuläre Befunde, welche mit einem MEN2b-Syndrom assoziiert sein können, sind prominente Hornhautnerven, subkonjunktivale Neurome und ein Sicca-Syndrom. Prominente Hornhautnerven, die in einer Studie auf eine Axonvermehrung, aber keine Myelinisierung zurückgeführt werden konnten, sollen bei 100% aller Patienten mit MEN2b-Syndrom auftreten.

Eine Mutation im RET-Onkogen (Chromosom 10q11.2), welche beweisend für ein MEN2b-Syndrom ist, konnte bei unserem Patienten nicht nachgewiesen werden. Ein Screening ergab keinen Hinweis auf ein medulläres Schilddrüsenkarzinom oder ein Phäochromozytom. Ein marfanoider Habitus lag bei unserem Patienten nicht vor. Die Familienanamnese war ebenfalls negativ für das Vorliegen eines MEN-Syndroms. Während es sich bei dem Neurom an der Unterlippe um ein „echtes“ Schleimhautneurom handelt, sind die Neurome unseres Patienten am Augenlid und an der Schläfe nicht Schleimhaut-assoziiert. Prominente Hornhautnerven waren ebenfalls nicht nachweisbar. Es ist daher von einem Auftreten von Neuromen ohne Assoziation mit einem MEN2b-Syndrom auszugehen.

Patienten mit MEN2b-Syndrom können potenziell letale medulläre Schilddrüsenkarzinome entwickeln. Daher ist der Ausschluss eines MEN2b-Syndroms bei Patienten mit Schleimhautneuromen inkl. Neuromen an der Lidkante wichtig, da die Therapie in der frühzeitigen Resektion der Schilddrüse besteht.

Augenärzte und Ophthalmopathologen sollten bei Patienten mit Lidkantenneuromen an eine mögliche Assoziation mit dem MEN2b-Syndrom denken und eine weitergehende Abklärung veranlassen.

## **Literatur:**

1. Jacobs JM, Hawes MJ. From eyelid bumps to thyroid lumps: report of a MEN type IIb family and review of the literature. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2001;17(3):195-201.
2. Riley FC Jr, Robertson DM. Ocular histopathology in multiple endocrine neoplasia type 2b. *Am J Ophthalmol.* 1981;91(1):57-64.
3. Solitary Circumscribed Neuroma, Surgical Pathology Criteria, Stanford School of Medicine, <http://surgpathcriteria.stanford.edu/>
4. Yanoff M, Sharaby ML. Multiple endocrine neoplasia type IIB. *Arch Ophthalmol.* 1996;114(2):228-9.



S. Koinzer<sup>1</sup>, E. Jüttner<sup>2</sup>, I. Leuschner<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Klinik für Augenheilkunde und  
<sup>2</sup>Institut für Pathologie, Sektion Paidopathologie  
 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
 Campus Kiel



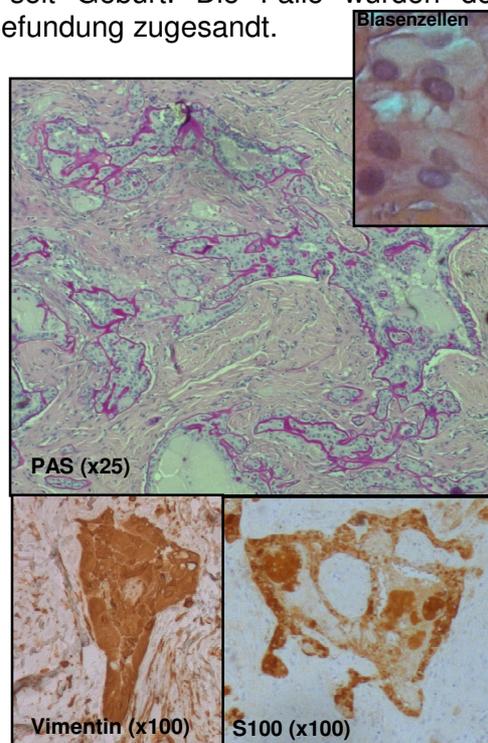
## Wie kommt die Linse da hin? – Das phakomatöse Choristom

### Kasuistiken

Bei 3 männlichen Neugeborenen wurde ein subkutaner Tumor exzidiert, bei Fall 1 aus der kaudalen Orbita im Alter von 9 Monaten, bei den anderen Fällen aus dem Unterlid im Alter von 1 und 8 Monaten. Alle Tumoren bestanden seit Geburt. Die Fälle wurden der Paidopathologie von auswärts als Paraffinblöcke zur Befundung zugesandt.

### Histologischer Befund

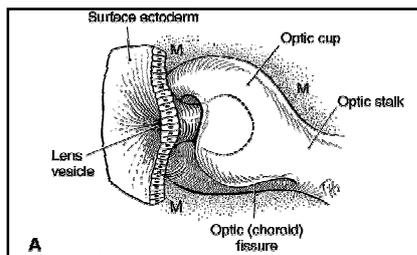
Der Befund war in allen 3 Fällen vergleichbar. Es stellten sich in einem fibrösen Stroma Inseln oder Stränge epithelialer Zellen dar, welche von kräftigen PAS-positiven Membranen umgeben waren und überwiegend aus ein- bis zweireihigen kuboiden, für S100 und epitheliales Membran-Antigen (EMA) positiven Zellen bestanden. Stellenweise fand sich innerhalb der adenoiden Formationen eine zellfreie, homogene Substanz, die gemeinsam mit den Tumorzellen für Vimentin positiv färbte. Die Tumoren waren negativ für Panzytokeratin, Desmin, CD 34, CD 31. Der Ki67-Index lag unter 1%. Eine fokale oder schwache Positivität fand sich für GFAP und D-2/40 (Podoplanin).



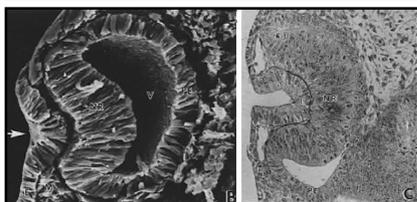
### Diagnose

## Phakomatöses Choristom

### Hintergrund

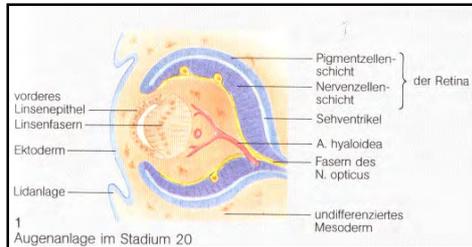


Beim phakomatösen Choristom liegt eine tumoröse Heterotopie von hoch differenziertem Linsenepithel vor. Die PAS-positiven Membranen entsprechen Kapselsackstrukturen, die teils Vimentin-positive Substanz Linsenfasermaterial. Große, ovaläre Zellen mit schaumigem Zytoplasma gleichen den sog. „Blasenzellen“, die man in Katarakten finden kann.



Die Linse entsteht **embryologisch** aus Oberflächenektoderm, welches sich in der okulären Organogenese (5. SSW) als Linsenbläschen in die Tiefe abschnürt wie abgebildet und unterhalb ektodermaler

(Epidermis, Konjunktiva, Hornhautepithel), mesodermaler (Lider, Hornhautstroma und -endothel) und neuroektodermaler Strukturen (Iris) ausdifferenziert. Wenn die Linsenanlage nicht vollständig in die Tiefe wandert, sondern Teile zwischen der Oberfläche und dem endgültigen Ort verbleiben, oder zwei Linsenbläschen gebildet werden, kann ein phakomatöses Choristom innerhalb des mesodermalen Lidgewebes entstehen.



Die typische **Lokalisation** ist im nasalen oder medialen Unterlid, nahe der (ehemaligen) Augenbecherspalte. Auch orbitale und in einem Fall eine korneale [1] Lokalisationen sind beschrieben. Bei Lokalisation im Lid führen phakomatöse Choristome häufiger zur kompressiven Tränenwegsobstruktion [2]. Die Erstbeschreibung erfolgte 1971 durch Zimmerman, der bereits die Herkunft des Tumor aus der

Linsenanlage postulierte [3]. Bis heute finden sich in der Weltliteratur insgesamt wenig über 20 Fälle [4].

**Klinisch** imponieren phakomatöse Choristome als feste, verschiebliche subkutane Knoten, die meist von Geburt an bestehen. Sie sind in der Regel nicht mehr als 1 - 2 cm groß und wachsen gar nicht oder nur minimal. Eine maligne Transformation wurde nicht beschrieben. Aufgrund ihrer Seltenheit wird die richtige Diagnose klinisch selten gestellt. Häufig erfolgt die Exzision unter dem Verdacht auf eine Dermoidzyste.

**Routinehistologisch** erinnern die irregulär wachsenden Stränge epithelialer Zellen in dichtem fibrösem Stroma auch an einen infiltrativ wachsenden Tumor der Hautadnexe oder der Tränenwege. Der Nachweis von „Blasenzellen“ (s. o.), die ausgeprägten PAS-positiven Membranstrukturen im Zusammenhang mit der typischen Tumorlokalisierung weisen diagnostisch den Weg zum phakomatösen Choristom. Es können dystrophische Mikroverkalkungen und Psammomkörperchen vorliegen.

In der **Immunhistochemie** ist S-100 in phakomatösen Choristomen praktisch immer nachweisbar. Vimentin ist das wichtigste Intermediärfilament humaner Linsenepithelien. Es war in den meisten phakomatösen Choristomen nachweisbar. Zytokeratin wird in der menschlichen Linse ca. bis zur 8. SSW exprimiert. Nur in einem einzigen phakomatösen Choristom in der Literatur ließ sich fokal Zytokeratin nachweisen. Die Kombination von positivem Färbeverhalten für S100 und Vimentin bei Negativität für Zytokeratin ist praktisch pathognomonisch.

#### Literatur

1. Adulkar N, Santhi R, Kim U (2013) A unique case of intracorneal aberrant lenticular rest. J. AAPOS 17:326–327
2. Verb SP, Roarty JD, Black EH, Poulik J, Grynspan D (2009) Phakomatous choristoma: a rare orbital tumor presenting as an eyelid mass with obstruction of the nasolacrimal duct. J. AAPOS 13:85–87
3. Zimmerman LE (1971) Phakomatous choristoma of the eyelid. A tumor of lenticular anlage. Am. J. Ophthalmol. 71:169–177
4. Keklikci SU, Cakmak A, Cakmak SS, Soker SI (2007) Phakomatous choristoma of the lower eyelid: a case study with a review of the literature. Ann. Ophthalmol. Skokie Ill 39:255–258

## **42. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen in Kiel**

**10. und 11. Oktober 2014**

### **Talgdrüsenadenom des Oberlides im Rahmen eines Muir-Torre-Syndromes (MTS) bei vorbekanntem hereditären nicht-polypösen Colon-Carcinom-Syndrom (HNPCC)**

Sebastian Paul<sup>1</sup>, Volkmar Rosenthal<sup>2</sup>, Frank Tost<sup>1</sup>

Universitätsaugenklinik Greifswald<sup>1</sup>, Pathologisches Institut der Universitätsmedizin Greifswald<sup>2</sup>

#### **Vorgeschichte:**

Es erfolgte die Vorstellung einer 67-jährigen Patientin mit einer seit etwa 3 Monaten zunehmenden tumorösen aber nicht schmerzhaften Veränderung an der temporalen Oberlidkante des rechten Auges.

Bekannte relevante Vorerkrankungen waren ein Mamma-Fibrom rechts (Z.n. einer Duktektomie 1998), ein sebazoides Karzinom am rechten Unterarm (Z.n. Exzision 2000), ein gering differenziertes nicht schleimbildendes Adenokarzinom des Magens vom diffusen Typ nach Lauren (Z.n. Magenresektion 2000), ein mittelgradig differenziertes Adenokarzinom im Colon ascendens mit Siegelringzellkomponente (Z.n. Ilio-Colektomie rechts 2003), ein niedrig differenziertes endometrioides Adenokarzinom des Uterus (Z.n. Wertheim-Operation 2007) und ein niedrig differenziertes Adenokarzinom im Colon transversus mit einer weiter distal gelegenen hochgradigen intraepithelialen Neoplasie der Kolonschleimhaut (Z.n. Hemicolektomie links 2010).

Als gesichert galt ein HNPCC-Syndrom. Die Mutter der Patientin erkrankte an einem Kolon- und einem Endometrium-Karzinom. Bei den Brüdern der Patientin wurden ein Magen- und ein Kolon-Karzinom diagnostiziert. Der Sohn der Patientin erkrankte zwischenzeitlich auch an einem Karzinom des Colon ascendens.

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

##### **Lokalbefund am rechten Auge:**

An der Lidkante des Oberlides am rechten Auge zeigte sich weit temporal ein kleiner (etwa 0,4x0,4 cm) leicht exophytisch wachsender Tumor. Die Oberfläche erschien makroskopisch verhornt und weiß-gelblich gefärbt.

Die klinische Diagnose umfasste eine breite Differentialdiagnose, wobei vorrangig das Vorliegen eines Basalzellpapilloms, Talgdrüsen-Karzinoms oder Plattenepithel-Karzinoms erwogen wurde.



42. Jahrestagung der Deutschsprachigen  
Ophthalmopathologen (DOP)  
10.-11.10.2014 in Kiel

**Nr. 21**  
**Manuel M. Hermann**  
Pt. T.E. // P14/708

## **Angeborene Hornhauttrübung subepithelial**

### **Klinik:**

Die Vorstellung der kleinen Patientin erfolgte für eine Zweitmeinung im Alter von 6 Monaten im Juli 2014 wegen beidseitiger Hornhauttrübung seit der Geburt. Die Schwangerschaft war problemlos verlaufen. Das Geburtsgewicht in der 34.+2 SSW betrug 3150g. Klinisch auffällig war das Kind auch durch ein Sandifer Syndrom (Bewegungs-dystonie mit gastroösophagealem Reflux und Erbrechen), epileptische Anfälle (behandelt mit Phenobarbital und Chloralhydrat), sowie Mikrocephalie in der Schädelsonographie. Eine humangenetische Untersuchung war bisher nicht erfolgt. Die Familienanamnese war leer bzgl. angeborener Augenerkrankungen.

Der Aufnahmebefund war der eines 6 Monate alten, wachen Säuglings mit fraglicher Reaktion auf Licht, aber gute Reaktion auf taktile und sonore Reize. Seitengleicher Hornhautbefund mit zentraler, leukomartiger homogener Trübung unter Aussparung eines klaren peripheren Rings von ca. 1mm und prominent radiär vaskularisiertem Limbus. Die Vorderkammer war vorhanden. Die Iris war angelegt. Die Pupille war nicht sichtbar, aber schwacher Reflex im Brückner-Test bei schrägem Strahlengang. Fluo-Test unauffällig. IOD (iCare) R15 L14 mmHg. Normale Konfiguration des Gesichtsschädels und der Lider, aber Neurocranium verkleinert. Keine Auffälligkeiten der Extremitäten.

Bei der Narkoseuntersuchung zeigte das OCT des OP-Mikroskops im Bereich der HH-Trübung ein dichtes subepitheliales Gewebe bei intaktem HH-Stroma. Es erfolgte beidseits eine lamelläre Keratektomie plus maskierte PTK. Danach zeigten sich eine Pachymetrie von 415-435 µm und ein guter (aber noch verminderter) Einblick in die VK. Endothel, Iris, KW und Linse schienen regelrecht angelegt. NH-Anlage im B-Bild. Die Verbandlinsen wurden nach 1 Woche entfernt. Es zeigte sich dann ein geschlossenes Epithel. Skiaskopie RA +4,50 Cyl-3,50/170°, LA +5,50 Cyl-4,50/010°. Keine eindeutige Reaktion und schwache Miosis auf Lichtreize. IOD iCare R12 L14 mmHg. Wegen der Epilepsie und der Gedeihstörung wurde eine erneute Narkoseuntersuchung auf Anfang 2015 verschoben.

### **Makroskopie:**

Erhalten wurde ein weißliches, häutchenartiges, teils aufgefaltetes Gewebe in 2 Fragmenten, insgesamt 5,5 x 4 mm<sup>2</sup> messend mit variabler Dicke unter 0,5 mm, bezeichnet als „lam. Keratektomie rechtes Auge“.

### **Mikroskopie:**

Das Präparat zeigt eine anteriore Hornhautlamelle mit einem variabel hoch aufgebauten, nicht verhornenden Plattenepithel mit teils verdickter Basalmembran und vermehrtem Glykogengehalt. Darunter zeigen sich Anteile eines kollagenen Bindegewebes mit länglichen, fibrozytären Zellen und rundlich ovalären, bis spindelförmig elongierten Zellkernen mit kleinem dichtem Karyoplasma.

### **Histologische Diagnose:**

Zentral-subepitheliales kollagenes Bindegewebe bei Entwicklungsstörung der Hornhaut bds  
z.B. Strømme Syndrom DD Rosenthal-Kloepfer Syndrom

### **Kommentar:**

Die Einordnung des Befundes blieb bisher unklar. Viele Ursachen für eine angeborene Hornhauttrübung schieden auf Grund der Befundlage aus, z. B.

- Congenitales Glaukom (keine Haab Leisten/Buphthalmus/Stromatrübung, normaler IOD)

- Dystrophien

- Congenitale Hereditäre Endotheldystrophie CHED (keine HH-Verdickung, kein Stromaödem, keine Endothelveränderungen)
  - Posteriore Polymorphe Dystrophie PPD (keine Descemetveränderungen, keine Stromavesikel)
  - Congenitale hereditäre Stromadystrophie CSHD (keine Beteiligung des tiefen HH-Stromas)
  - Peters'sche Anomalie (keine Adhäsionen der Iris und posterioren Cornea, keine Descemet- oder Stromadefekte, kein Glaukom)
  - andere klassische HH-Dystrophien wie Reis-Bückler, Meesmann, Granuläre, Gittrige, Makuläre
- Sklerocornea (keine limbale/gelbliche Trübung)
- Geburtstrauma (keine Descemetrisse, keine Zangengeburt)
- Infektion (kein Ulcus, kein Stromaödem (HSV, Rubella, Neisserien, Syphilis))
- Metabolische Störungen (keine spezifischen Zeichen für Mucopolysaccharidose (Hurlers), Cystinose, Tyrosinämie, Mucopolidose, M.Wilson)
- Dermoid (keine Limbusbeteiligung)

Das seitengleiche Bild einer leukomartigen Hornhauttrübung mit klarem Randbereich und auffälligem Limbus lässt auch an ein Rosenthal-Kloepfer Syndrom denken. Aber eine Akromegalie und besonders dünne, weiche Haut der Hände waren nicht zu beobachten. Wobei diese Veränderungen teils erst nach dem 40. Lj. auftreten können. Die vermutete Vererbung ist autosomal dominant (kein Genlocus bekannt).

Die Microcephalie und die intestinalen Probleme passen jedoch gut zu einem Strømme Syndrom, das auch Veränderungen der vorderen Augenabschnitte einschließt: In 10 berichteten Fällen traten unterschiedliche Varianten mit unterschiedlicher Ausprägung von Kammerwinkeldysgenesien, anterioren Synechien, Megalocornea und/oder cornealem Leukom auf. Trotz dieser Veränderungen ist kein Glaukom beschrieben. Im vorliegenden Fall würden sich die Vorderabschnittsveränderungen nur auf das Leukom beschränken, der beobachtete klare Randbereich der Hornhaut ist dabei aber für das Strømme Syndrom nicht vorbeschrieben. Der vermutete Erbgang ist autosomal rezessiv (nur 2 verwandte Patienten bekannt). Ein Genlocus wurde bisher nicht identifiziert.

**Literatur:**

Indrees F, Vaideanu D et al. A review of anterior segment dystrophies. *Surv. Ophthalmol* 2006; 51:213-231. Review.

Nischal KK. Congenital corneal opacities – a surgical approach to nomenclature and classification. *Eye*. 2007; 21:1326-1337.

Peters A. Über angeborene Defektbildung der Descemetischen Membran. *Klein Mbl Augenheilk* 1906; 44:27-40 und 105-119.

Rosenthal JW, Kloepfer HW. An acromegaloid, cutis verticis gyrata, corneal leukoma syndrome. A new medical entity. *Arch Ophthalmol*. 1962 Dec;68:722-6.

Strømme P, Dahl E, Flage T, Stene-Johansen H. Apple peel intestinal atresia in siblings with ocular anomalies and microcephaly. *Clin Genet*. 1993 Oct;44(4):208-10.

Traboulsi EI, Maumenee IH. Peters' anomaly and associated congenital malformations. *Arch Ophthalmol*. 1992 Dec;110(12):1739-42. Review.

In Anbetracht des Wachstumsverlaufes empfehlen wir die operative Exzision mit histopathologischer Aufarbeitung des Resektates. Die durchgreifende Resektion konnte komplikationslos erfolgen.

### **Histopathologischer Untersuchungsbefund**

**Makroskopie:** Das Präparat war etwa 0,4x0,4x0,1 cm groß und auf der Hautseite aufgeraut. Vereinzelt waren kleine Wimpern darstellbar.

**Histologie:** Es zeigte sich eine im Zentrum vorgewölbte Epidermis mit vielen Talgdrüsen, die teilweise die Oberfläche erreichen. Oberflächlich kam eine parakeratotische Verhornung zur Darstellung. Die Drüsenläppchen waren regulär aufgebaut. Außen befand sich eine basale Zellschicht, die zum Inneren hin in kalkhaltige Zellen mit hellem, feingranuliertem Zytoplasma übergeht. Zelltypen oder Schichtungsstörungen waren nicht darstellbar. Die Tumorausläufer reichten in der Tiefe dicht an die Schnittländer heran.

**Immunhistochemie:** Die Zellkerne exprimierten MLH-1 und PMS-2 mindestens so stark wie die daneben liegenden Lymphozyten, während die nukleäre Reaktion auf MSH-2 und MSH-6 negativ war.

**Histopathologische Beurteilung und Diagnose:** Bei der bekannten Anamnese und dem bereits gesicherten HNPCC-Syndrom spricht der Befund für ein Talgdrüsen-Adenom im Rahmen eines Muir-Torre-Syndroms. Das Expressionsmuster gleicht dem im voreingesendeten Kolon-Karzinom.

### **Zusammenfassende Betrachtung:**

In der Regel wird ein Talgdrüsentumor ohne vordiagnostiziertes HNPCC-Syndrom beobachtet. In solchen Fällen muss das Vorhandensein eines Tumorsyndromes in Erwägung gezogen werden. Der vorliegende Fall zeigt, dass auch bei einem vorbekanntem HNPCC-Syndrom ein periokulärer Tumor abgeklärt werden muss. Differentialdiagnostisch kommt ein Talgdrüsen-Adenom oder -Karzinom im Rahmen eines MTS in Frage. Das weitere Spektrum der Differentialdiagnose solcher Lidtumoren umfasste den M. Bowen, das Basalzellkarzinom und bspw. das spinozelluläres Karzinom.

Bei einem MTS handelt es sich um ein seltenes Syndrom. Im Jahr 1967 wurde es erstmalig von Muir und Torre beschrieben. Es liegt eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung vor (gilt als Form des Lynch-II-Syndroms). Insbesondere treten dabei ein Talgdrüsen-Tumor und/oder ein Keratoakanthom in Verbindung mit einer gastrointestinalen, viszeralen oder bspw. genitalen Neoplasie im Rahmen eines HNPCC-Syndroms auf. Das Syndrom wird bei Frauen etwa so häufig wie bei Männern beobachtet. Die Therapie des Talgdrüsentumors erfolgt mittels Resektion. In Abhängigkeit der Dignität sollten die regionalen Lymphknoten untersucht werden. Die Prognose der bei einem MTS aufgetretenen Neoplasien wird aufgrund des allgemein weniger aggressiven Wachstums als günstiger beschrieben. Jedoch werden bei periokulären im Vergleich zu extraokulären Talgdrüsen-Karzinomen häufiger lokale Rezidive und eine stärkere Metastasierungstendenz beschrieben. Die Tumoren im Rahmen eines MTS zeigen eine hohe genomische Instabilität. Am häufigsten findet sich eine Mutation der DNA-Reparatur-Gene MSH-2 und MLH-1. Mittels der Polymerasekettenreaktion kann der Nachweis einer Mikrosatelliteninstabilität erfolgen.

Wichtig ist sind die regelmäßigen Vorsorge- sowie Nachuntersuchungen des betroffenen Patienten, sowie der direkten Angehörigen zur Prävention.

## **Literatur:**

Association of sebaceous gland tumors and internal malignancy: the Muir-Torre syndrome. Cohen P.R.;Kohn S.R.; Kurzrock R.; The American Journal of Medicine1991;90:606-613

The Muir-Torre syndrome: a 25-year retrospect. Schwartz R.A.; Torre D.P.; Journal of the American Academy of Dermatology 1995;33:90-104

Sebaceous gland carcinoma of the eyelid and palpebral conjunctiva in a patient with Muir-Torre syndrome. Mencía-Gutiérrez E.; Gutiérrez-Díaz E.; Santos-Briz A.; Madero-García S.; The British journal of ophthalmology 2000;84(11):1325-6

Muir-Torre syndrome. Ponti, G.; de Leon M.P.; The Lancet Oncology;2005;6(12):980-987

Patientin mit Muir-Torre-Syndrom. Negraszus N.; Jöhrens K.; Bertelmann E.; Der Ophthalmologe 2010;107(11):1059-1062

Sebaceous neoplasia and the Muir-Torre syndrome: important connections with clinical implications. Shalin S.C.; Lyle S.; Calonje E.; Lazar A.J.; ;2010;56(1):133-47Muir-Torre-Syndrom. Anders D.; Kneitz H.; Kunstmann E.; Bröcker E.-B.; Benoit S.; Der Hautarzt 2012;63(3):226-229

Talgdrüsenkarzinom mit seltener Genmutation im Rahmen eines Tumorsyndroms. Voigt E.; Sommer F.; Geiger K.D.; Pillunat L.E.; Der Ophthalmologe 2014;111(4):369-372

Differenzialdiagnostik der Talgdrüsentumoren. Böer-Auer A.; Der Pathologe 2014;35(5):443-455

**Anschrift:** Sebastian Paul

pauls@uni-greifswald.de

Universitätsmedizin Greifswald

- Körperschaft des öffentlichen Rechts -

**Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde**

Ferdinand-Sauerbruch-Straße

17475 Greifswald

**Bilder:**



Abb.1 Makroskopischer Befund

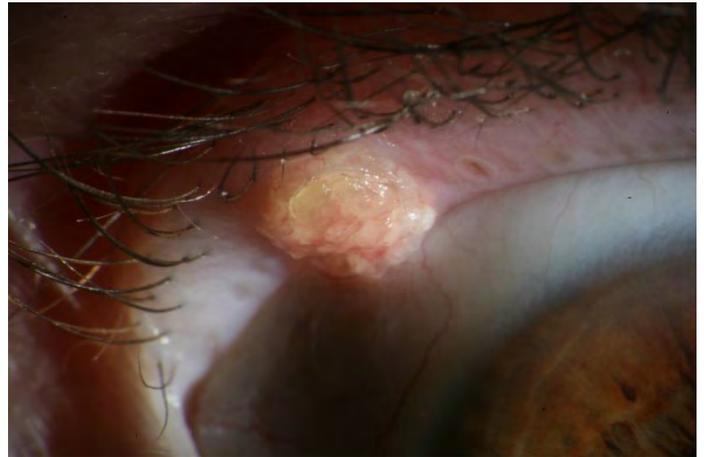


Abb. 2 Makroskopischer Befund

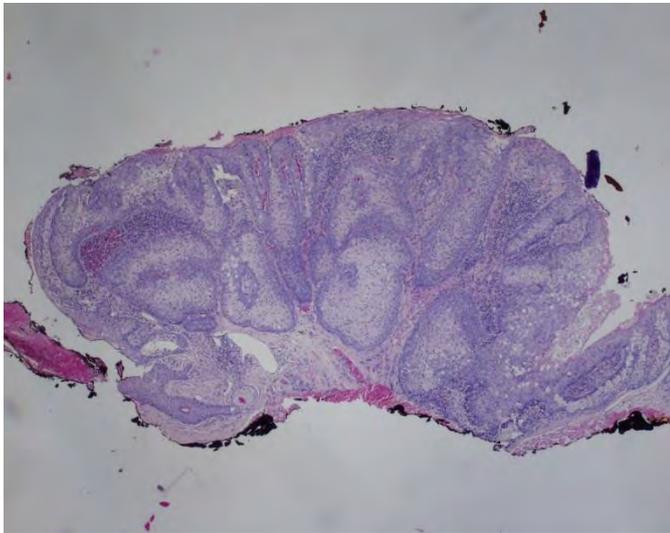


Abb. 3 Histologische Übersichtsaufnahme (HE)

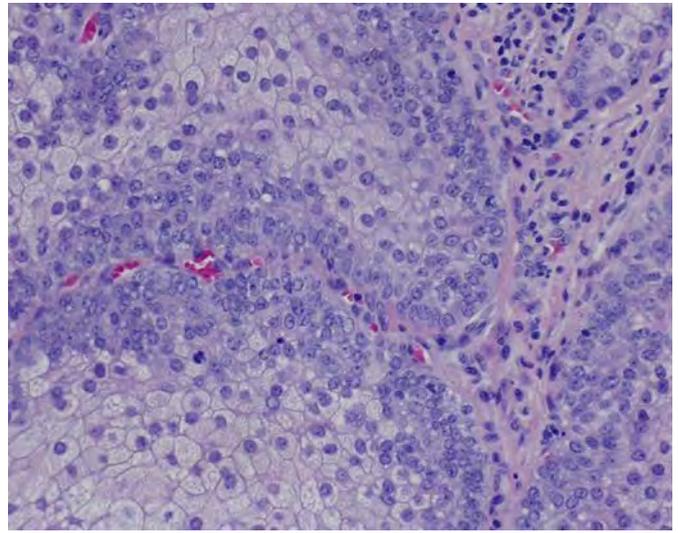


Abb. 4 Histologische Detailaufnahme (HE)

# XLII. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP) Kiel, 10.-11. Oktober 2014

Dr. med. Viola Graham  
Univ.-Augenklinik Bonn

Tagungsprogramm-Nr. 22  
Histologie Nr.: 14-252 (I)

## Transplantatversagen?

### Vorgeschichte:

Der Patient wurde erstmals Anfang 2014 mit V.a. Hornhautdekomensation von seinem Augenarzt in unsere ambulante Sprechstunde überwiesen. Anamnestisch bestand eine deutliche Visusminderung seit dem Vortag am rechten Auge. Beidseits war bereits eine perforierende Keratoplastik bei Keratokonus durchgeführt worden. Am rechten Auge war diese 1996, am linken Auge 2005 erfolgt.

Der Visus am rechten Auge betrug 0,1, am linken Auge 0,8. Am rechten Auge bestand eine leichte konjunktivale Injektion. Vor allem in der inferioren Transplantathälfte zeigte sich ein Epithelödem mit Hornhauttrübung und Descemetfalten. Am linken Auge zeigten sich reizfreie vordere Augenabschnitte mit klarem Hornhauttransplantat.

Der Patient wurde bei V.a. Abstoßungsreaktion mit Transplantatdekomensation stationär aufgenommen und erhielt zunächst eine intensive lokale und systemische Cortisontherapie. Bei ausbleibendem Therapieerfolg erfolgte nach 11 Tagen eine erneute perforierende Keratoplastik des rechten Auges.

### Histopathologischer Befund

*Makroskopisch:* Im Durchmesser 8mm große Hornhaut mit hauchiger Trübung und Descemetfalten. An einem Rand ist die Hornhaut deutlich dicker als auf der gegenüberliegenden Seite.

*Mikroskopisch:* Hornhaut bedeckt von nicht verhornendem Epithel. In den Randbereichen zeigen sich durchgreifende Narben bei Z.n. vorausgegangener Keratoplastik. Die Bowmanschicht ist größtenteils intakt. An einigen Stellen zeigen sich jedoch Keratokonus-typische Unterbrechungen. Das Stroma ist in einem Bereich deutlich verdünnt und narbig - in einem anderen Bereich zeigt sich eine Hornhautverdickung mit Stromaödem. Im Bereich des Ödems ist das Epithel unregelmäßig. Die Descemetmembran ist intakt. Es zeigen sich ca. acht Endothelzellen bei 40-facher Vergrößerung. Nennenswerte Entzündungszellen finden sich nicht.

Histologische Diagnose: Endothelzellverlust bei Z.n. KPL bei Keratokonus. Fragliches Keratokonus-Rezidiv im Transplantat.

### Diskussion:

Kennzeichen des Keratokonus sind eine progressive Hornhautverdünnung mit irregulärem Astigmatismus. Histologisch zeigen sich Brüche in der Bowman-Schicht sowie eine stromale Verdünnung und – im fortgeschrittenen Stadium - Vernarbungen<sup>1,2</sup>. Zu einem Transplantatversagen kommt es häufig in den ersten 5-10 Jahren<sup>3</sup>, es kann allerdings auch früher oder später auftreten. In unserem Fall zeigte sich 18 Jahre nach perforierender Keratoplastik bei Keratokonus klinisch im Transplantatbereich ein Epithelödem mit Descemetfalten bei ausgeprägter Visusminderung. Histologisch fanden sich in der explantierten Spender-

Hornhaut mit Brüchen in der Bowman-Schicht und einer stromalen Verdünnung Keratokonus-typische Veränderungen<sup>2</sup>.

Beim Keratokonus hat die Keratoplastik oft gute Chancen auf eine langfristige Visusrehabilitation. Dennoch kann es zu einem Transplantatversagen kommen, welches sich klinisch mit Hornhauttrübung sowie Stromaödem bei Endothelzellverlust äußert<sup>1-4</sup>. Bei der Abstoßungsreaktion findet sich im akuten Stadium eine Entzündungsreaktion mit klassischer Khodadoust-Linie. Eine chronische Abstoßungsreaktion äußert sich als schleichender Endothelzellverlust. Das Keratokonus-Rezidiv wird umstritten gesehen, und in Publikationen finden sich verschiedene Theorien hierzu. Ein Grund könnte sein, dass das Spendergewebe nach der Transplantation von Keratozyten des Empfängers infiltriert wird, die dann abnormales Kollagen produzieren, wodurch es zu einem Rezidiv des Keratokonus kommt.<sup>2,5</sup> Hierfür spricht die Zeit von im Schnitt etwa 18-20 Jahren bis zum vermuteten Rezidiv<sup>5,6</sup>. Eine andere Theorie bezieht sich darauf, dass nach der Hornhaut-Transplantation das Epithel der Spender-Hornhaut durch Hornhautepithel des Empfängers ersetzt wird. Hier kommt es zu enzymatischen Veränderungen mit Abnahme des Alpha-1-Proteinase-Inhibitor-Spiegels und Zunahme der lysosomalen Enzyme des Epithels<sup>7-10</sup>. Ein anderer möglicher Grund wäre, dass in der Spender-Hornhaut ein undiagnostizierter oder subklinischer Keratokonus vorliegt, der dann nach Transplantation weiter fortschreitet<sup>11</sup>. Hiergegen spricht, dass das "Rezidiv" des Keratokonus häufig bilateral ist, auch wenn Hornhäute zweier verschiedener Spender verwendet werden<sup>5</sup>. In unserem Fall lässt sich nicht nachvollziehen, ob auch ein eventueller Empfänger der zweiten Hornhaut des Spenders symptomatisch wurde. Zusammenfassend ist das Phänomen eines Keratokonus-Rezidivs im Transplantat noch nicht vollständig erklärbar.

## **Literatur:**

1. Yanoff M, Sassani JW. *Ocular Pathology*; 2009.
2. Hayes S, Young R, Boote C, Hawksworth N, Huang Y, Meek KM. A structural investigation of corneal graft failure in suspected recurrent keratoconus. *Eye (Lond)*. 2010;24:Hayes, S(4):728-734. doi:10.1038/eye.2009.159.
3. Dunn SP, Gal RL, Kollman C, et al. Corneal Graft Rejection 10 Years After Penetrating Keratoplasty in the Cornea Donor Study. *Cornea*. 2014;33(10):1003-1009. doi:10.1097/ICO.0000000000000212.
4. Panda A, Vanathi M, Kumar a, Dash Y, Priya S. Corneal graft rejection. *Surv Ophthalmol*. 2007;52(4):375-96. doi:10.1016/j.survophthal.2007.04.008.
5. Patel S V, Banitt MR, Mian SI, et al. Recurrent ectasia in corneal grafts and outcomes of repeat keratoplasty for keratoconus. 2009:191-197. doi:10.1136/bjo.2008.142117.
6. Pramanik S, Musch DC, Sutphin JE, Farjo AA. Extended Long-term Outcomes of Penetrating Keratoplasty for Keratoconus. 2006:1633-1638. doi:10.1016/j.ophtha.2006.02.058.
7. Sawaguchi S, Twining SS, Yue BY, Wilson PM, Sugar J, Chan SK. Alpha-1 proteinase inhibitor levels in keratoconus. *Exp Eye Res*. 1990;50:549-554. doi:10.1016/0014-4835(90)90044-U.
8. Sawaguchi S, Yue BY, Sugar J, Gilboy JE. Lysosomal enzyme abnormalities in keratoconus. *Arch Ophthalmol*. 1989;107:1507-1510. doi:10.1001/archophth.1989.01070020581044.
9. Stoiber J, Muss WH, Ph D, Ruckhofer J, Thaller-antlanger H, Alzner E. Recurrent Keratoconus in a Patient with Leber Congenital Amaurosis. 2000;19(3):395-398.
10. Feizi S, Javadi M-A, Rezaei Kanavi M. Recurrent keratoconus in a corneal graft after deep anterior lamellar keratoplasty. Feizi, S., Javadi, M.-A., & Rezaei Kanavi, M. (2012). Recurrent keratoconus in a corneal graft after deep anterior lamellar keratoplasty. *Journal of Ophthalmic & Vision Res. J Ophthalmic Vis Res*. 2012;7(4):328-31. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3595592&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
11. Akar Y. Recurrence of Keratoconus in Two Corneal Grafts After Penetrating Keratoplasty. 2007:362-364.

## **XXXXII. Jahrestagung der DOP, Kiel, 10.-11.10.2014**

Elisabeth M. Messmer

Augenklinik der Universität

Mathildenstr. 8

80336 München

Tel.: 089/4400-53811

FAX: 089/4400-55160

e-mail: emessmer@med.uni-muenchen.de

# **Epitheliale Basalmembrandystrophie**

## **Fallbeschreibung**

Ein 53-jähriger männlicher Patient stellte sich 2008 erstmalig in der Ambulanz der LMU-Augenklinik mit beidseitigem Schleiersehen, v.a. morgens, und Problemen beim Lesen vor. Der bestkorrigierte Visus für Ferne und Nähe betrug RA 0,4, LA 1.0, Der intraokulare Druck war regelrecht. Die Hornhaut zeigte eine deutlich Cornea guttata mit hauchigem zentralen Hornhautödem R>L. Zusätzlich bestanden landkartenförmige subepitheliale Veränderungen ohne anamnestische Erosio corneae. Die Endothelzellzahl am LA betrug 1377 Zellen/mm<sup>2</sup>. Rechts waren die Endothelzellen nicht messbar. Nebenbefundlich bestand eine Anisokorie R>L, die nach Pupillentestung als physiologisch interpretiert wurde. Allgemeinmedizinisch lag ein mit Metohexal gut eingestellter arterieller Hypertonus sowie eine durch Simvastatin eingestellte Hypercholesterinämie vor. Bei Verschlechterung der Fuchs'schen Endotheldystrophie, zunehmenden subepithelialen Veränderungen im Sinne einer Map-Dot-Fingerprint-Dystrophie und Visusabfall am rechten Auge auf 0,2 wurde im März 2014 eine perforierende Keratoplastik kombiniert mit Kataraktextraktion und Hinterkammerlinsen-Implantation durchgeführt. Das Hornhauttrepanat wurde zur histologischen Untersuchung eingeschickt.

## **Histologie**

### ***Makroskopischer Befund***

Im Durchmesser 8 mm großes Hornhauttrepanat

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

- Hornhauttrepanat bedeckt mit mehrschichtigem Plattenepithel, teils bullös abgehoben, v.a. basale Epithelschicht mit Einzelzellödem.
- Epitheliale Basalmembran insgesamt massiv verbreitert mit multiplen Duplikaturen innerhalb des Epithels.
- Exzessives Basalmembranmaterial als intraepitheliale Flächen („Maps“), Pseudozysten mit Debris („Dots“) und länglichen Ausziehungen („Fingerprints“).
- Subepithelial vereinzelt Ansammlungen von chronischen Entzündungszellen und Fibroblasten.
- Bowman Lamelle regelrecht.
- Descemet'sche Membran mit multiplen Exkreszenzen.
- Endothelzellbesatz rarefiziert und abgeflacht mit freien und intrazellulären Pigmentgranulae.

## **Diagnose**

**Hornhauttrepanat mit epithelialer Basalmembrandystrophie sowie Endothelzellverlust bei Fuchs'scher Endotheldystrophie**

## Diskussion

Epitheliale Basalmembrandystrophien kommen nur selten zur histologischen Begutachtung, da bei Beschwerden typischerweise eine phototherapeutischen Keratektomie durchgeführt wird.

Bei unserem Patienten bestand zeitgleich eine Fuchs'sche Endotheldystrophie und eine epitheliale Basalmembrandystrophie, so dass im Verlauf eine penetrierende Keratoplastik notwendig wurde. Die Kombination einer epithelialen und endothelialen Dystrophie der Hornhaut ist selten, wird jedoch immer wieder beschrieben [1,2]. Epitheliale Basalmembrandystrophien treten prinzipiell in 3 Formen auf: (1) punktförmige Trübungen, (2) Landkartenförmige Trübungen, und (3) Trübungslinien wie Fingerabdrücke [3]. Sie müssen von sekundären subepithelialen Veränderungen z.B. bei chronischem Hornhautödem abgegrenzt werden [4]. Wie viele Patienten mit epithelialer Basalmembrandystrophie hatte unser Patient keine Map-Dot-Fingerprint-typischen Beschwerden. Auch Bozkurt et al. berichten über Hornhauterosiones nur bei 31% ihrer Patienten [5].

Interessanterweise fanden sich in einer Untersuchung von 100 „normalen“ Hornhäuten, die im Rahmen von Eukleationen bei Aderhautmelanom gewonnen wurden, bei 27% der Präparate eine verdickte epitheliale Basalmembran und Veränderungen der Bowman-Lamelle [6]. Nach radiärer Keratotomie traten bei 33/71 Augen epitheliale Basalmembranveränderungen wie bei Map-Dot-Fingerprint-Dystrophie auf [7]. Auch bei normalen adulten Fischer-344-Ratten zeigten sich spontan hohe Raten an Basalmembrandystrophien der Hornhaut oft verbunden mit Basalmembranveränderungen in Nierentubuli und Gefäßen [8].

Pathogenetisch werden Brüche in der normalen Basalmembran mit Einwachsen von Zellen unter die Basalmembran, Anheben der Basalmembran in das Epithel und nachfolgender intraepithelialer Basalmembransynthese angenommen [9]. In vivo konfokalmikroskopisch finden sind neben Veränderungen der basalen Epithelzellen (tropfenförmig, streifig, leistenartig) und einer abnormalen Basalmembran, aktivierte anteriore Keratozyten, ein reduzierter subbasaler Nervenplexus und eine Zunahme von dendritischen Zellen [10,11].

## Literatur

1. Jeng BH et al. Epithelial debridement for the treatment of epithelial basement membrane abnormalities coincident with endothelial disorders. *Cornea* 2008;27:1207-11
2. Cremona FA et al. Meesmann corneal dystrophy associated with epithelial basement membrane and posterior polymorphous corneal dystrophies. *Cornea* 2008;27:374-7
3. Lisch W et al. Epithelial corneal basement membrane dystrophy. *Klin Monbl Augenheilkd* 1983;183:251-5
4. Eagle RC et al. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1989; 87;107-19
5. Bozkurt B et al. In vivo laser confocal microscopic findings in patients with epithelial basement membrane dystrophy. *Eur J Ophthalmol* 2009; 19:348-54
6. Ehlers N et al. Morphological evaluation of normal human corneal epithelium. *Acta Ophthalmol* 2010;88:858-61
7. Nelson JD et al. Map-Fingerprint-Dot changes in the corneal epithelial basement membrane following radial keratotomy. *Ophthalmology* 1985 92:199-205
8. Bruner RH et al. Spontaneous corneal dystrophy and generalized basement membrane changes in Fischer-344 rats. *Toxicol Pathol* 1992;20:357-66
9. Ehlers N et al. Pathology and pathomechanisms of epithelial microcystic and basement membrane abnormalities of the cornea. *Acta Ophthalmol* 1988;66:318-26
10. Rosenberg ME et al. In vivo confocal microscopy of patients with corneal recurrent erosion syndrome or epithelial basement membrane dystrophy. *Ophthalmology* 2000; 107:565-73
11. Labbé A et al. Epithelial basement membrane dystrophy: evaluation with the HRT II Rostock Cornea Module. *Ophthalmology* 2006;113: 1301-8

**AUGENKLINIK MIT POLIKLINIK  
UNIVERSITÄT ERLANGEN-NÜRNBERG**  
Direktor: Prof. Dr. med. F. E. Kruse  
**Schwabachanlage 6 (Kopfkrlinikum)**  
**91054 ERLANGEN**



**42. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)  
10.10.-11.10.2014, Kiel**

Pat. E.S., \*03.09.64  
Unsere Ophthalmopathologie-Nr. 49096  
1 H&E Schnitt

A. Berta-Antalics  
Univ.-Augenkrlinik  
Erlangen

**Therapieresistente einseitige Keratokonjunktivitis bei 50-jähriger  
Patientin?**

**Klinik:**

Die Patientin stellte sich mit einer seit 6 Monaten bestehenden Augenrötung sowie Schwellungs- und Trockenheitsgefühl vor. Bei der klinischen Untersuchung fiel die einseitige vernarbende Konjunktivitis, massive hintere Blepharitis und eine großflächige Erosio corneae auf. Unter lokaler antibiotischer, pflegender Therapie und Lidrandpflege schloss sich das Epithel. Jedoch kam es trotz lokaler antientzündlicher Therapie, zu keiner Verbesserung der vernarbenden Konjunktivitis. Mehrere Monate später stellte sich die Patientin erneut vor mit zunehmender Schwellung am rechten Auge. Bei der klinischen Untersuchung zeigte sich im medialen Lidwinkel ein nodulärer Prozess im Bereich der Plica und Karunkel. Es erfolgte zeitnah eine exzisionale Biopsie sowie eine Nachexzision. Hier zeigte sich eine diffuse Tumordinvasion in der vorderen Orbita. Submandibulär ipsilateral war ein Lymphknoten vergrößert und tastbar. Der Patientin wurde eine Exenteratio orbitae empfohlen. Postoperativ erfolgte eine selektive Neck Dissektion in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie.

**Makroskopie:**

Rechter Bulbus, mit Ausmessungen 25 mm x 24 mm x 24 mm. Die Hornhaut zeigt einen vertikalen Durchmesser von 10,5 mm und einen horizontalen von 11,5 mm. Die Linse ist artifiziell luxiert, sonst zeigen sich keine Auffälligkeiten intraokulär. Parabulbär findet sich ein rötlich-bräunlicher Tumor.

**Mikroskopie:**

Es findet sich parabulbär mehrschichtiges verhornendes Plattenepithel, welches in ein mehrschichtiges nicht verhornendes Plattenepithel übergeht. Von dem Epithel ausgehend findet sich ein Tumor bestehend überwiegend aus wenig differenzierten Zellen mit hyperchromatischen Zellkernen, prominenten Nukleoli sowie einem basophilen Zytoplasma. Die Tumorzellnester zeigen eine enge Beziehung zu den Meibom'schen Talgdrüsen. Es zeigen sich in der Tiefe zusätzlich Anschnitte von Fettgewebe und Musculus rectus inferior,

in dem ebenfalls Tumorzellen nachgewiesen werden können. Anschnitte des Lymphknotenexzissates zeigten eine Infiltration von Tumorzellen.

### **Histologische Diagnosen:**

Talgdrüsenkarzinom, mäßig differenziert mit pagetoider Ausbreitung, sowie Orbitainvasion.  
TNM Klassifikation T4a N1 Mx G3.

### **Kommentar:**

Die durchgeführten Staging-Untersuchungen zeigten sich sonst unauffällig. Die operative Therapie wurde ergänzt mit einer Radiochemotherapie und anschließend einer Erhaltungskemotherapie. Bis jetzt könnte bei der Patientin keine Fernmetastase oder Lokalrezidiv nachgewiesen werden.

Das Talgdrüsenkarzinom ist ein eher seltener Lidtumor und repräsentiert 1-3 % der malignen Lidtumoren. Es kommt meistens bei älteren Patienten in der 6-7. Lebensdekade vor. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen. Die Häufigkeit von regionalen Metastasen liegt bei 23% und die Mortalitätsrate liegt bei ca. 20%. Interessanterweise ist das Talgdrüsenkarzinom überwiegend in den Augenlidern lokalisiert, andere Hautregionen sind extrem selten betroffen. Der Tumor kann in den Meibom'schen Drüsen oder in den Zeiss'schen Drüsen entstehen. Erste klinische Zeichen können eine therapieresistente, einseitige, vernarbende Konjunktivitis und anteriore Blepharitis sein („masquerade syndrome“). Diese Befunde sind histopathologisch erklärbar mit der pagetoider Invasion des Epithels.

### **Literatur:**

1. A retrospective review of 1349 cases of sebaceous carcinoma. Dasgupta T, Wilson LD, Yu JB. Cancer. 2009 Jan 1;115(1):158-65.
2. Sebaceous carcinomas of the ocular adnexa: A clinicopathologic study of 104 cases, with five-year follow-up data. Rao NA, Hidayat AA, McLean IW, Zimmerman LE. Hum Pathol. 1982.
3. Sebaceous gland carcinoma in: Ophthalmic Pathology, Atlas and Textbook, William H. Spencer MD , 1996; 2283-96.

# Augenklinik mit Poliklinik

Direktor: Prof. Dr. F.E. Kruse  
UNIVERSITÄTSKLINIKUM ERLANGEN  
Schwabachanlage 6 (Kopfkl. Klinikum)  
**D-91054 Erlangen**



## 42. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP) Kiel, 10. – 11.10.2014

Nr. 25

Pat. E.S., geb. 22.08.2011  
Unsere Ophth.Path. Nr. 48829

Dr. Ralph Meiller  
Erlangen

### Peters-Anomalie (Beitrag Nr.25)

#### **Anamnese und Klinik:**

Die Vorstellung der Patientin erfolgte in der ersten Lebenswoche im August 2011 aufgrund einer unmittelbar nach Geburt aufgefallenen Hornhaut-Trübung des linken Auges. Anamnestisch handelte es sich um eine Spontangeburt (41+1GW, GG 3140g) aus regelrechter Schädellage nach unkompliziertem Schwangerschaftsverlauf. Abgesehen von einer relativ kräftigen linksventrikulären Muskulatur in der Echokardiografie wies das Neugeborene keine nicht-okulären Auffälligkeiten auf. Die Familienanamnese bzgl. kongenitaler Augenerkrankungen war unauffällig.

#### **Befund 8/11:**

##### Morphologischer Befund:

RA: Regelrechter vorderer und hinterer Augenabschnitt.

LA: Corneale Ektasie mit leicht vergrößertem Hornhautdurchmesser, ringförmig betonte, zentrale Hornhaut-Stroma-Trübung mit einem Durchmesser von 7,5 mm, betonte Trübung linienförmig von 6 h nach 12 h sowie von der Hornhautmitte bis nach 4 h, ausgeprägte Stromavaskularisation entlang dieser Linien, Irisadhäsion zum HH-Trübungsrand, partielle Adhäsion der Linse an die Hornhautrückfläche, kein Funduseinblick.

HH-Durchmesser:	RA: 10,4 x 10,2mm / LA: 11,0 x 11,0mm
HH-Radien:	RA: 7,2 x 7,2mm / LA: nicht meßbar
HH-Dicke:	RA: 0,58mm / LA: 1,05mm
VK-Tiefe:	RA: 2,09mm / LA: partiell 1,28mm
Achsenlänge:	RA: 17,55mm / LA: 17,79mm
Tensio (Schiötz):	RA: 15,6mmHg / LA: 18,5mmHg

##### Echografie:

In der B-Bild-Sonographie beidseits regelrechte hintere Augenabschnitte und regelrechter Glaskörper.

Beurteilung: Einseitige Peters-Anomalie Typ II mit geringgradiger cornealer Ektasie. Ein operatives Vorgehen ist nicht möglich. Kontrolluntersuchung in einem 1/4 Jahr.

#### **Befund 12/11:**

##### Morphologischer Befund:

LA: Ausgeprägter Buphthalmus mit zentralen Hornhauttrübungen, beginnende Hornhautbanddegeneration. Der Limbus ist nur bei deutlicher Öffnung des Auges mit Anheben des Lides zu identifizieren. Es zeigt sich ein ausgeprägtes intercalares Staphylom.

HH-Durchmesser:	RA: 10,6 x 10,4mm / LA: 18,1 x 18,1mm
HH-Dicke:	RA: 0,58mm / LA: 0,58mm
VK-Tiefe:	RA: 3,02mm / LA: partiell 0,58mm
Achsenlänge:	RA: 19,18mm / LA: 28,48mm
Tensio (Schiötz):	RA: 15,6mmHg / LA: 35,8mmHg

##### Echografie:

LA: Netzhaut anliegend. Glaskörperaum frei. Deutliche Exkavation der Papille.

Beurteilung: Ausgeprägter sekundärer Buphthalmus. Aufgrund praktisch aufgehobener Vorderkammer und des ausgeprägten Buphthalmus mit maximaler Verdünnung der Augenwand ist weder eine Trabekulektomie noch Cyclophotokoagulation möglich. Timolol 0,1% 2x/d. Vierteljährliche Kontrollen.

### **Operation 1/14:**

Aufgrund des im Verlauf weiter zunehmenden Buphthalmus mit Entwicklung eines schmerzhaften, blinden Auges erfolgt die Evisceratio bulbi mit alloplastischem Implantat (22mm) in die Skleraschale

### **Makroskopischer Befund:**

1. Vorderes Segment mit Hornhaut (zentral weißlich getrübt mit gelblichen Auflagerungen)
2. Eviszerat bestehend aus mehreren glasigen, blutig tingierten Gewebsstücken

### **Mikroskopischer Befund:**

Das Hornhautepithel variiert in der Dicke und ist fokal keratinisiert. Subepithelial deutliche Verkalkungen i.S. einer HH-Banddegeneration. Bowman-Lamelle mit multiplen Brüchen, z.T. fehlend (vereinbar mit Ektasie). Zentral zeigt das tiefe HH-Stroma eine unregelmäßige Anordnung der Lamellen mit Nekrose und nicht-granulomatöser entzündlicher Infiltration. Es finden sich breitbasige iridocorneale Adhäsionen bzw. vordere Synechien unreifen iridalen Gewebes. Dort fehlt über weite Strecken das HH-Endothel mit der Descemetmembran. Die deformierte Linse weist eine kegelförmige vordere Ausbuchtung mit Defekt der vorderen Kapsel auf und scheint zentral in das entzündlich-nekrotische HH-Stroma gleichsam einzutauchen („Ulcus internum“). Keine Entzündungszeichen des eviszerierten uvealen Gewebes. Atrophie der inneren Netzhautschichten mit Verlust der Ganglienzellen.

### **Diagnosen:**

- **Peters-Anomalie Typ 2**
- **Sekundärer Buphthalmus mit absolutem Winkelblockglaukom**

### **Kommentar:**

Die 1906 erstmalig beschriebene Peters-Anomalie ist die häufigste Ursache einer kongenitalen Trübung der Hornhaut. Der Typ 1 ist charakterisiert durch eine dichte, zentrale Hornhauttrübung mit korrespondierendem Defekt der Descemetmembran. Außerdem liegen meist iridocorneale Adhäsionen unterschiedlichen Ausmaßes vor. Beim Typ 2 findet sich zusätzlich eine Beteiligung der Linse mit corneolentikulärer Adhäsion bzw. Katarakt. Die Peters-Anomalie kann mit einer Reihe weiterer okulärer Pathologien auftreten (Mikrocornea, Sklerocornea, Aniridie, Kolobom, Glaukom, PHPV,...). Im Rahmen eines Peters-Plus-Syndroms wurden u.a. eine Lippen-Gaumen-Spalte, Kleinwuchs, mentale Retardierung, Fehlbildungen der Ohren sowie kardiale und urogenitale Anomalien beschrieben. Differenzialdiagnostisch ist an andere Formen einer kongenitalen Hornhauttrübung zu denken (Sklerocornea, Buphthalmus, CHED, Geburtstrauma mit Descemetruptur, Dermoid, Mukopolysaccharidose). Die Erkrankung tritt in 2/3 der Fälle bilateral auf und geht dann signifikant häufiger mit einer systemischen Beteiligung einher. Mehrheitlich wurde ein sporadisches Auftreten beschrieben, aber auch eine autosomal-dominante oder autosomal rezessive Vererbung ist bekannt. Die Erkrankung entwickelt sich in der vierten bis siebten Schwangerschaftswoche als Folge einer gestörten Migration von Zellen der Neutralleiste. Bis heute wurden 13 verschiedene Genmutationen nachgewiesen, die eine Assoziation mit der Peters-Anomalie haben. Die Therapie ist höchst anspruchsvoll und mit einer aufwendigen Nachsorge verbunden. Die Erfolgsrate einer perforierenden Keratoplastik beträgt zwischen 22 und 83%, wobei die Ergebnisse beim Typ 1 besser sind. Wesentlich sind darüber hinaus Prophylaxe einer Amblyopie und Regulierung des Augeninnendrucks. Als therapeutische Alternative kann insbesondere bei kleineren, zentralen Trübungen eine medikamentöse Mydriasis oder optische Sektoriridektomie erfolgen.

### **Literatur:**

- Bhandari et al. Peters anomaly: review of the literature. *Cornea* 2011; 30:939-944
- Chang et al. Long-term clinical outcome of Peters' anomaly. *Eye* 2012; 26:1237-1242
- Jünemann et al. [Optical sector iridectomy: an alternative to PKP in Peters' anomaly]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1996; 209:117-124
- Rezende et al. Congenital corneal opacities in a cornea referral practice. *Cornea* 2004; 23:565-570.
- Weh et al. Whole exome sequence analysis of Peters anomaly. *Hum Genet.* 2014 Sep 3. [Epub ahead of print]
- Zaidman et al. Long-term visual prognosis after corneal transplant surgery for Peters anomaly type I. *AJO* 2007; 144:104-108

## **XXXXII. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen Kiel, 10./11. Oktober 2014**

Dr. Katarzyna Danielewicz

Patient: FK, geb. 30.01.1982

Klinik für Augenheilkunde der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Histologienummer 140669

Killianstraße 5, 79106 Freiburg

Tel.: 0761/270-41010, Fax: 0761/270-41270

Email: katarzyna.danielewicz@uniklinik-freiburg.de

### **Gemischte Hornhautdystrophie ?**

#### **Vorgeschichte**

Ein 30-jähriger, männlicher Patient türkischer Abstammung stellte sich mit seit etwa einem halben Jahr bestehender, beidseitiger zunehmender Visusminderung vor. Das linke Auge sei stärker betroffen als das rechte. Eine extern verordnete Therapie mit Omnisorb AT sowie Dexamethason sine AT hätte zu keiner Besserung geführt. Die letzte augenärztliche Untersuchung 10 Jahre zuvor sei unauffällig gewesen. Zur Familienanamnese konnten aufgrund sprachlicher Barrieren keine Daten erhoben werden. Der Visus betrug korrigiert beidseits 0,12 und der Augeninnendruck war beidseits normoton. An beiden Hornhäuten stellten sich zentrale andeutungsweise nummuläre Trübungen im vorderen Stroma sowie diffuse stromale Hornhauttrübungen dar. Zudem sollen Endothelpräzipitate bestanden haben. Wir führten im Verlauf beidseits eine perforierende Keratoplastik durch.

#### **Histologischer Befund**

##### **Histologienummer 140669**

##### *Makroskopischer Befund*

Hornhautpräparat mit einem Durchmesser von 7,5 mm mit zentral betonten, jedoch bis in die Peripherie reichenden flächigen, wolkig-diffusen Trübungen im Stroma mit teils weißlich verdichteten Bereichen im Zentrum.

##### *Mikroskopischer Befund*

Das Hornhautpräparat wies normales Epithel auf und stellenweise fehlte die Bowmanschicht. Im vorderen und hinteren Stroma sowie in Keratozyten und auch Endothelzellen konnten Alzianblau-positive Ablagerungen dargestellt werden. Es zeigten sich Guttata der Descemetmembran bei scheinbar reduzierter Endothelzellzahl. Färbungen mit Kongorot und Masson-Trichrom fielen negativ aus.

#### **Diagnose**

Makuläre Hornhautdystrophie mit Guttata (mit Fuchs'scher Endotheldystrophie?)

## Diskussion

Die makuläre Hornhautdystrophie ist eine der seltenen Hornhautdystrophien (Musch et al. 2011). Als Ursache der Erkrankung wird eine autosomal-rezessiv vererbte Mutation im CHST6-Gen gesehen (Vance et al. 1996; Akama et al. 2000; Liu et al. 2000), welche funktionell zu einer reduzierten Sulfatierung von Keratansulfat führt. Als Folge kommt es zu einer Quellung und paradoxerweise Ausdünnung der Hornhaut durch eine veränderte molekulare Binnenstruktur (Plessy, Bettelheim 1975; Donnenfeld et al. 1986; Quantock et al. 1990, Klintworth et al. 1997). Die Therapie der Wahl ist die perforierende Keratoplastik, da bei dieser Dystrophie Rezidive extrem selten sind. Das Vorhandensein von Guttatae als morphologische Hornhautveränderung im Verlauf der Erkrankung ist in der Literatur vorbeschrieben (Snip et al 1972; Klintworth, Smith 1997; Weiss et al. 2008, Patel et al. 2011), fand sich jedoch in den von uns untersuchten 19 Hornhautpräparaten von 15 Patienten auffallend selten (unveröffentlichte Daten). Es ist bislang in der Literatur nach unserem Wissen nicht geklärt, ob es sich bei den Guttatae bei Hornhäuten mit makulärer Dystrophie um eine degenerative Veränderung oder aber um ein simultanes Vorhandensein einer weiteren genetisch begründeten Hornhautdystrophie handelt. Dieser Frage gehen wir anhand der molekulargenetischen Untersuchungen von Einzelfällen nach, die zumindest teilweise auf der Tagung beantwortet sein sollte.

## Literatur

- Akama T et al. Macular corneal dystrophy type I and II caused by distinct mutations in a new sulphontransferase gene. *Nat Genet* (2000) 26, 237-41.
- Donnenfeld ED et al. Corneal thinning in macular corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol* (1986) 101,112-3.
- Klintworth et al. Macular corneal dystrophy in Saudi Arabia: a study of 56 cases and recognition of a new immunphenotype. *Am J Ophthalmol* (1997) 124, 9-18.
- Klintworth GK, Smith CF. Macular corneal dystrophy. *Am J Path* (1977) Vol. 89 No. 1.
- Liu NP et al. Physical and genetic mapping of the macular corneal dystrophy locus on chromosome 16q and exclusion of TAT and LCAT as candidate genes. *Mol Vision* (2000) 19, 95-100.
- Liu NP et al. Mutations in corneal carbohydrate sulfontransferase 6 gene (CHST6) cause macular corneal dystrophy in Iceland. *Mol Vision* (2000) 6, 261-4.
- Musch DC et al. Prevalence of corneal dystrophies in the United States: Estimates from claims data. *Invest Ophth Vis Sci* (2011) Vol. 52, No. 9, 6959-6963.
- Patel DA et al. Novel CHST6 gene mutations in 2 unrelated cases of macular corneal dystrophy. *Cornea* (2011) 30(6): 664-669.
- Plessy B, Bettelheim FA. Water vapor sorbtion of keratan sulfate. *Mol Cell Biochem* (1975) 6,85-91.
- Quantock AJ et al. Macular corneal dystrophy: reduction in both corneal thickness and collagene interfibrillar spacing. *Curr Eye Res* (1990) 9, 393-8.
- Snip RC et al. Macular corneal dystrophy: ultrastructural pathology of corneal endothelium and Descemet's membrane. *Invest Ophthalmol* (1972) Vol. 12 No. 2: 88-97.
- Vance JM et al. Linkage of a gene for macular corneal dystrophy to chromosome 16. *Am J Hum Gen* (1996) 58, 757-62.
- Weiss JS et al. The IC3D Classification of the Corneal Dystrophies. *Cornea* 2008; 27 (Suppl 2): S1-83.



42. Tagung der DOP Kiel 10.+11. Oktober 2014

Miriam Doblhofer, Charité , Campus Benjamin Franklin (miriam.doblhofer@charite.de)

#### 4 - jähriges Mädchen: Uveitis oder Endophthalmitis?

##### Klinik

Es wird der Fall eines 4 jährigen Mädchen beschrieben (nach STIKO geimpft, bis auf Gastroenteritis vor wenigen Monaten unauffällig und gesund). Seit Mitte März hatte das Mädchen einen fieberhaften Infekt der Atemwege mit undulierendem Fieber bis 40 Grad sowie anfangs Punkten am ganzen Körper. Ein Streptokokkentest bei V.a. Scharlach war negativ. 2 Wochen später war zusätzlich das linke Auge gerötet und das Kind erhielt lokale Antibiose bei V.a. Bindehautentzündung. Bei Zunahme der Schmerzen am linken Auge und zusätzlich am linken Arm sowie weiterhin reduziertem AZ erfolgte die Vorstellung in städt. Klinik. Bei V.a. Uveitis anterior wurde das Mädchen stationär aufgenommen und mit Cortison lokal und systemisch sowie bei pustulöser Veränderung am linken Finger mit Aciclovir i.v. behandelt. Unter dieser Therapie besserte sich der Vorderkammerbefund, allerdings verschlechterte sich der AZ, und es traten GK-Trübungen auf. Serologisch konnte keine rheumatologische oder infektiologische Ursache, insbesondere kein Herpes nachgewiesen werden.

**Befund bei stat. Aufnahme Charité:** RA: Visus 1,0, VAA+FD regelrecht. LA: Visus nicht möglich, Lux?, Tensio 60, massive Lidschwellung, Konj. Injektion, EÖ, VK mit Fibrin, gequollener Linse, Sono: Glaskörperinfiltration, Ablatio. Blutbild: CRP 40, Leukozytose 30.000.

Es erfolgte eine VK Punktion und Glaskörperbiopsie sowie als Therapie zunächst Claforan, dann Umstellung auf Vancomycin und Fortum i.v. Eine 1 Woche später wurde bei weiterhin unklarer Genese und nicht sicherem Tumorausschluss das blinde, schmerzhaftes Auge enukleiert. Nach PCR Ergebnis dann Therapie mit Claforan i.v..

**Laborbefunde:** **Virologie:** Blut, Liquor, VK Punktion : negativ. **Mikrobiologie:** Liquor, Blutkultur und GK-Probe negativ. **Immunstatus** unauffällig. **Pathologie:** in Ausstrichpräparat GK floride granulozytäre Entzündung , keine Tumorzellen. PCR aus GK (Ergebniss nach E nukleation): Neisseria meningitidis Serogruppe C (16s)

##### Histologie

**Mikroskopisch:** Hornhautepithel und Bowmann durchgängig und intakt. Hornhautstroma homogen, aber insgesamt etwas aufgelockert. Die Descemetmembran ist stellenweise bullös abgehoben. Es zeigt sich eine deutliche Schwankung der Endothelzellichte von 4 bis 20 Endothelzellen pro HPF. Die Vorderkammer ist zentral bis 2 Hornhautdicken tief. Peripher ist die Vorderkammer ca. 1/2

Hornhautdicke tief. Auf der Irisoberfläche findet sich eine entzündliche, fibrovaskuläre Membran. Die Iris ist verdickt und zellulär infiltriert (Plasmazellen, Granulozyten, hyperämisch). Das Irispigmentblatt ist intakt und durchgängig. Das Auge ist phak. Am hinteren Pol der Linse z. T. zystoide Veränderungen. Der Glaskörper ist angefüllt mit einer dichten Ansammlung von neutrophilen Granulozyten, z. T. durchsetzt mit Erythrozyten. Es findet sich auch eine Infiltration des Ziliarkörpers und der Netzhaut. Stellenweise ist die Anordnung der Netzhautschichtung nicht mehr nachvollziehbar. Hier finden sich massenhaft Plasmazellen. Der Optikus zeigt die typische kolumnenartige Anordnung ohne ein entzündliches Infiltrat, Aderhaut ebenfalls verdickt und zellulär infiltriert. **Immunhistochemie:** GFAP: Positive Färbung des Ziliarkörpers, der Retina und des Nervus opticus. Ansonsten negativ. Synaptophysin: Positivität im Bereich der retinalen Strukturen. Schwache Positivität im Bereich des Nervus opticus. KI67: Hohe dichte positiver Zellen im Bereich der Aderhaut und im Bereich des präretinalen Infiltrats.

### **Diagnose:**

Bakterielle fulminante Endophthalmitis durch N. Meningitis (Serogruppe c) bei 4 jährigem Kind mit nach STIKO empfohlener Grundimmunisierung

### **Diskussion:**

Meningokokken sind gramnegative Kokken, die bei ca 10% aller gesunden Menschen im Nasenrachenraum ohne Krankheitszeichen nachweisbar sind. In Deutschland sind Erkrankungen am häufigsten durch die Serogruppe B (75%) und Serogruppe C verursacht mit 2 Erkrankungsgipfeln – zw. 1. und 2. sowie 15-19. Lebensjahr. Die Inzidenz der Meningokokken C Infektion in Deutschland beträgt ca. 0,5/100.000 Einwohner, deutlich rückläufig seitdem seit 2006 mit einem Konjugatimpfstoff bei den unter 2-jährigen geimpft wird. Meningokokkeninfektion äußern sich in 2/3 der Fälle als Meningitis, in 1/3 als Sepsis, die Mortalität beträgt ca 11 %. Vor der Antibiotika und Impfära waren ca. 5% der Infektionen mit einer Endophthalmitis verbunden. In der Literatur sind mehrere Einzelfälle beschrieben mit einer Endophthalmitis als Erst- oder einzigem Zeichen einer Meningokokkeninfektion, in den meisten Fällen wurde auch hier der Befund zunächst für eine Uveitis gehalten. Außergewöhnlich ist in diesem Fall, dass die Patientin geimpft war und daher trotz des am Anfang eigentlich nicht untypischen Verlaufes für eine Meningokokkensepsis (mit Hautläsionen und Fieber) diese Ursache nicht als Differentialdiagnose in Betracht gezogen wurde. Die Wirksamkeit der Impfung im 2. Lebensjahr mit Konjugatimpfstoff wird mit ca. 92 % angegeben. Die Ursache für Impfersagen ist unklar, diskutiert werden Fehler bei der Impfung in der Durchführung (Lagerung, Injektion etc) oder eine fehlende Immunantwort des Körpers, z.B. bei defekten oder geschwächten Immunsystem.

**(Literatur:** u.a. [www.rki.de](http://www.rki.de) , Yussuf et al: Neisseria meningitidis: Endogenous endophthalmitis and meningitis in an immunocompetent child, Ocular immunology and inflammation 2014 22 (5) 398-402)