



**XXXVIII. JAHRESTAGUNG
DER DEUTSCHSPRACHIGEN
OPHTHALMOPATHOLOGEN (DOP)
IN BASEL/SCHWEIZ**

24. NOVEMBER 2010, 9:00 bis 17:30 h

25. NOVEMBER 2010, 9:00 bis 14:00 h

Tagungsort:

Hochschule für Life Sciences

Werkareal Rosental

Mattenstrasse 22

4059 Basel/Schweiz

1. Sitzung: Orbita/Tränenwege/NII

2. Sitzung: Lider

3. Sitzung: Bindehaut/Hornhaut

4. Sitzung: Bulbus/Varia

5. Persönliche Notizen

XXXVIII. Jahrestagung der DOP 2010 in Basel, 24./25. November

1. Sitzung: Orbita Fall Nr. 1

Rückbildung eines orbitalen Tumors mit beginnender Optikuskompression beim Neugeborenen unter Therapie mit Propranolol

Priv. Doz. Dr. Eckart Bertelmann

Augenklinik Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum

Augustenburger Platz 1

13353 Berlin

Anamnese (2/2010):

Der 3 Monate alte Säugling wird mit seit einem Monat bestehender Schwellung der linken Orbita mit deutlichem, zunehmendem Exophthalmus in unsere Klinik verlegt. Im extern durchgeführten CT – und MRT war die Verdachtsdiagnose eines Rhabdomyosarkoms gestellt worden.

Aufnahmebefund:

Zur Vorstellung erscheint ein drei Monate altes Kind in gutem AZ und EZ, Körpergewicht 4,6 kg, Körperlänge 59 cm, Protrusio bulbi links mit Verdrängung des Bulbus nach lateral-apikal, periorbitalem Ödem und Erythem sowie Bindehautchemosis. Die Motilität ist in allen Richtungen eingeschränkt, die Pupillen sind isokor bei deutlich bestehendem relativen afferenten Pupillendefizit links. Der rechte Sehnerv ist randscharf und vital, der linke Sehnerv ist dezent blasser, hier besteht deutlich weniger Abwehrhaltung während der Funduskopie. Zusätzlich imponiert eine deutlich prominente, weißliche Raumforderung im Bereich des harten Gaumens links.

Therapie:

Bei ausgeprägter Wachstumstendenz und bereits bestehendem afferenten Pupillendefizit wird zunächst eine Biopsie zur Diagnosesicherung durchgeführt.

Histologischer Befund:

Im Schnellschnitt sieht man einen Gefäßtumor mit lobulärem Aufbau von dicht gelagerten meist englumigen Gefäßen, die partiell blutgefüllt sind. Die aufgrund des ungewöhnlich schnellen Wachstums durchgeführte immunhistologische Untersuchung bringt eine kräftige Expression von CD 31 und CD 34 ohne Expression von D2 – 40 zum Nachweis und sichert den Ausschluss eines Rhabdomyosarkoms und bestätigt die im Schnellschnitt gestellte Diagnose.

Diagnose:

Kapilläres Hämangiom der Orbita links

Verlauf:

Noch vor Vorliegen des endgültigen pathologischen Untersuchungsergebnisses wird aufgrund des ausgeprägt schnellen und komprimierenden Wachstums eine dreitägige Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Vinblastin und begleitend Prednison begonnen. Nach Sicherung der Diagnose eines kapillären Hämangioms wird eine orale Therapie mit Propranolol in aufsteigender Dosierung unter Blutdruck- und Blutzuckerkontrollen eingeleitet. Die erreichte

Zieldosis beträgt initial 2 mg/kgKG/Tag und muss gegebenenfalls der Gewichtsentwicklung des Kindes angepasst werden. Nach dreieinhalb Monaten Therapiedauer sind dopplersonographisch weder Tumoranteile in der Orbita noch im Bereich des harten Gaumens nachweisbar und die Medikation wird ausschleichend vollständig abgesetzt. Eine erneute MR-Kontrolle ist im Verlauf geplant

Diskussion:

Die ungewöhnliche Verlauf des in diesem Fall beschriebenen Tumors mit komplizierter Lage in der Orbitaspitze in Verbindung mit schneller Wachstumstendenz führten zu einer schwierigen Ausgangssituation, die wegen bereits bestehender Kompression des Nervus opticus, die sich in einem relativen afferenten Pupillendefizits manifestierte, umgehendes therapeutisches Eingreifen erforderte. Die eindrucksvolle Tumorregression ist aus unserer Sicht am ehesten Ausdruck der Propranololwirkung. Die Wahrscheinlichkeit einer spontanen Rückbildung ist als gering einzuschätzen, da diese im Regelfall erst mit längerer Latenz und im Verlauf über Monate bis Jahre stattfindet [4]. Eine Tumorverkleinerung durch die vorausgegangene dreitägige kombinierte Chemotherapie ist möglich, jedoch am ehesten wegen der kurzen Behandlungsdauer nur partiell. Dopplersonographisch konnte nach Chemotherapie und noch vor Einleitung des Betablockers keine signifikante Tumorregression nachgewiesen werden. Der Einsatz von Propranolol bei der Behandlung problematischer Hämangiome scheint eine effektive und nebenwirkungsarme Therapieoption zu sein und könnte die systemische Therapie mit Glukokortikoiden sowie Chemotherapeutika und auch operative Maßnahmen ersetzen. Kontrollierte Studien mit einer größeren Patientenzahl sind sinnvoll.

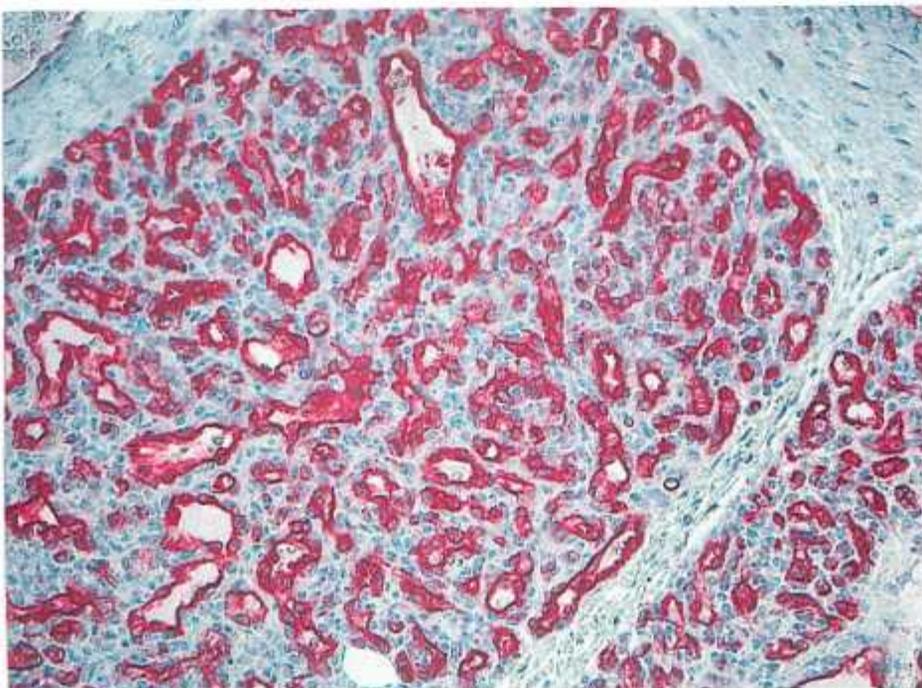
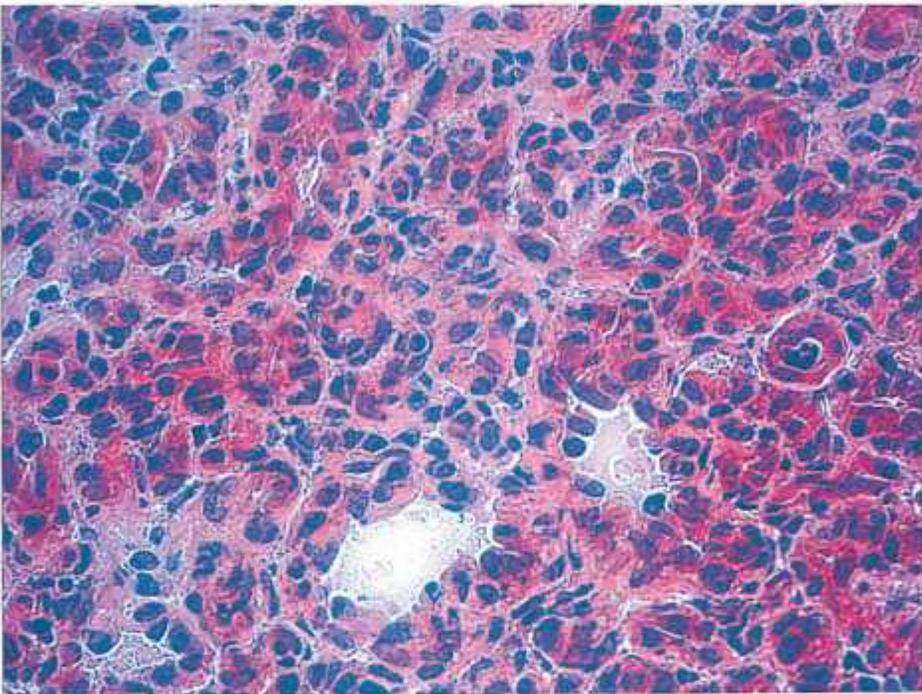
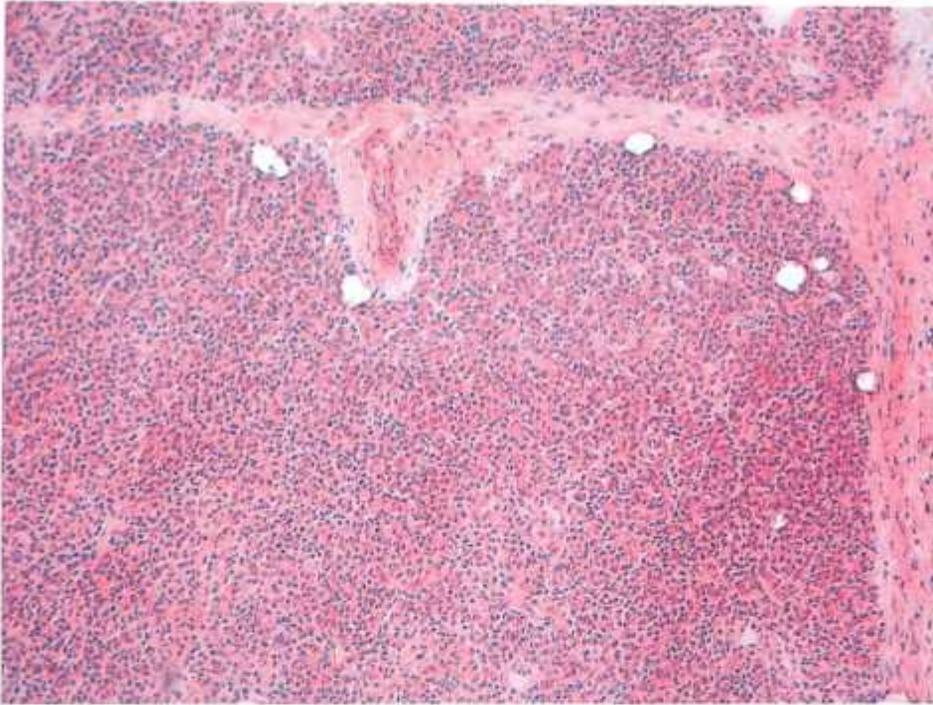
Literatur:

1. Baetz J, Eigelshoven S, Marquard J, Bruch-Gerharz D, Homey B [2010] Infantiles Hämangiom - Erfolgreiche Behandlung mit Propranolol Hautarzt 61:290-292.
2. Buckmiller LM, Munson PD, Dyamenahalli U et al [2010] Propranolol for infantile hemangiomas: early experience at a tertiary vaskular anomalies center. Laryngoscope [Epub ahead of print].
3. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T et al [2008] Propranolol for severe hemangiomas of infancy. N Engl J Med 358:2649-2651.
4. Löffler H, Kosel C, Cremer H, Kachel W [2009] Die Propranolol-Therapie in der Behandlung problematischer Hämangiome. Hautarzt 60:1013-1016.

Wirkungsmechanismus

Vasokonstriktion?

Induktion Apoptose?



XXXVIII. Jahrestagung Deutschsprachiger Ophthalmopathologen 2010

Adenoid-zystisches Karzinom der Tränendrüse

S. Butros Universitäts-Augenklinik Ulm

Direktor: Prof. G. K. Lang

Anamnese:

Eine 53-jährige Patientin stellte sich in unserer Klinik mit einem seit ca. 4 Jahren linksseitig bestehenden, zunehmenden Exophthalmus vor. Subjektive Beschwerden bestanden nicht.

Klinische Befunde:

Die klinische Untersuchung der Patientin ergab einen Exophthalmus links mit einer Seitendifferenz im Hertel-Exophthalmometer von 7 mm, sowie einen Tieferstand des linken Bulbus. Im Sehschulstatus zeigte sich eine deutliche Motilitätseinschränkung mit ausgeprägtem Ab- und Adduktions-, sowie einem Hebungs- und Senkungsdefizit. Doppelbilder bestanden aufgrund des schlechten Visus (Lesetafel) nicht. Es bestand zudem am linken Auge ein relatives afferentes Defizit. Die bildgebende Diagnostik (CT- und MRT-Schädel) zeigte eine 5,3 x 4,8 x 5,9 cm messende, stark kontrastmittelaufnehmende, orbitale Raumforderung. Diese zeigte eine Infiltration in das umgebende Weichteilgewebe, einschließlich der Muskeln, sowie eine Penetration der Kalotte mit Infiltration der Dura und Osteolysen der lateralen Orbitawand und des Orbitadaches. Zur Diagnosefindung wurde eine Probebiopsie durchgeführt.

Mikroskopischer Befund:

Im vorliegenden Gewebe stellt sich ein teils in Nekrose befindlicher solider, teils angedeutet kribiform aufgebauter Tumor dar, der Alcian-positiv ist und stark Breitbandzytokeratin exprimiert. Der Tumor infiltriert ausgiebig das umgebende Bindegewebe. In der PAS-Färbung lässt sich in kleinen lumenähnlichen Strukturen PAS-positives Material zwischen den Tumorzellen erkennen.

Mit dem Panzytokeratin MNF116-Antikörper markieren sich alle Tumorzellen deutlich positiv. C-Kit zeigt ebenfalls eine zytoplasmatische Anfärbung der Zellen. Das Carcino-embryonale Antigen (CEA) ist für die Tumorzellen negativ. Weder S100 noch CD57 wird von den Tumorzellen exprimiert.

Diagnose:

In Nekrose stehendes , diffus infiltrierendes adenoid-zystisches Karzinom der Tränendrüse

Klinischer Verlauf:

Es erfolgte eine frontolaterale Orbitotomie und bulbuserhaltende mikrochirurgische Tumorexstirpation, orbital sowie intrakraniell, mit Rekonstruktion der lateralen Orbitawand und des Orbitadaches mittels Titan-Netz und Duraplastik über die Neurochirurgie. Anschließend erfolgte eine Strahlentherapie.

Diskussion:

Das adenoid-zystische Karzinom der Tränendrüse gehört zu den epithelialen Tränendrüsentumoren. Es ist der häufigste bösartige Tumor der Tränendrüse. Sehr selten entsteht der Tumor aus den akzessorischen Tränendrüsen (1). Durch eine perineurale Invasion können starke Schmerzen bestehen. Es handelt sich um einen hochmalignen, rasch wachsenden Tumor, der häufig nach Exstirpation rezidiert. Eine Knochenarrosion tritt früh auf. Es wird angenommen, dass ein basaloïdes Zellbild des Tumors mit einem prognostisch ungünstigeren Verlauf assoziiert ist, als ein kribiform aufgebauter Tumor (2,3). Im Gegensatz hierzu wurde jedoch gezeigt, dass nur das Stadium des Tumors einen Einfluss auf die Überlebensrate hat (4).

Die Therapie besteht in einer Dakryoadenektomie, und/oder einer Bestrahlung, oder einer erweiterten kranio-orbitalen Resektion. *Exenteration & Bestr. d. Prognose*

Eine neuere Therapie besteht in einer intraarteriellen zytoreduktiven Chemotherapie, welche nach einer Exenteration durchgeführt werden kann. Bei dieser Therapie wurde eine signifikant niedrigere Sterbe- und Rezidivrate verzeichnet als bei der Kontrollgruppe mit konventioneller Therapie.

- (1) Font RL, Del Valle M, Avedaño J, Longo M, Boniuk M. Primary adenoid cystic carcinoma of the conjunctiva arising from the accessory lacrimal glands: a clinicopathologic study of three cases. *Cornea*. 2008 May; 27(4):494-7.
- (2) Gamel JW, Font RL. Adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland: the clinical significance of a basaloid histologic pattern. *Hum Pathol*. 1982 Mar; 13(3):219-25.
- (3) Lee DA, Campbell RJ, Waller RR, Ilstrup DM. A clinicopathologic study of primary adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland. *Ophthalmology*. 1985 Jan;92(1):128-34.
- (4) Friedrich RE, Bleckmann V. Adenoid cystic carcinoma of salivary and lacrimal gland origin: localization, classification, clinical pathological correlation, treatment results and long-term follow-up control in 84 patients. *Anticancer Res*. 2003 Mar Apr ;23(2A):931-40.
- (5) Tse DT, Benedetto P, Dubovy S, Schiffman JC, Feuer WJ. Clinical analysis of the effect of intraarterial cytoreductive chemotherapy in the treatment of lacrimal gland adenoid cystic carcinoma. *Am J Ophthalmol*. 2006 Jan;141(1):44-53.

XXXVII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen
 Basel, 24./25. November 2010

1 / 3

Miriam Doblhofer
 Augenklinik - Campus Benjamin Franklin
 miriam.doblhofer@charite.de

Ein schwer klassifizierbarer Orbitatumor (reist um die Welt)

Klinik:

Der Fall eines 70-jährigen Patienten aus Tansania wird vorgestellt. Seit Oktober 2008 bestand eine zunehmende Motilitätseinschränkung und Sehverschlechterung am linken einzigen Auge. In Tansania wurde ein retrobulbärer Tumor festgestellt, und es wurden dort daraufhin 3 Biopsien durchgeführt, die die Diagnose „Talgdrüsenkarzinom“ ergaben.

Im Februar 2009 stellte sich der Patient in Berlin im CBF vor. In der Kieferchirurgie wurde eine Tumorentfernung geplant, dabei erfolgte eine konsiliarische Vorstellung in der Augenklinik.

Befund bei Erstvorstellung:

- RA: Anophthalmus, Z.n. Trauma in Kindheit, Kat OP 1995 „schlechtes Ergebnis“, Sehverschlechterung, Schmerzen, Eukleation 3/2008 in Tansania
- LA: Visus HBW, Tensio 28, periokuläre Schwellung und verminderte Redressierbarkeit, gestaute Bindehaut- und Skleragefäße, Katarakta matura, Fundus: kein Einblick, Sono: NH anliegend
- MRT: 4x3,5 cm große Raumforderung retrobulbär, inhomogen hyperintens in T1, in T2hypointens, inhomogenes KM-Enhancement, Nähe zur Tränendrüse aber nicht infiltrierend, Bulbus verdrängend, Muskel rectus lateralis umschließend aber nicht infiltrierend

20.2.2009 Tumorexzision durch KIF: großer eindrückbarer Tumor mit Kapsel, von Sklera teilweise schwer entfernbar, von NO gut abtrennbar, makroskopisch scheinbar komplett entfernt

27.2.2009 Katarakt OP: Visusanstieg auf 0,6, Papille vital, Aderhautfalten am hinteren Pol

Verlauf: Rezidive in Orbita mit erneuten OPs 7/2009, 10/2009 und 4/2010, Ausdehnung in der Orbita bis in das Unterlid ventral

9/2009 Exzision eines Tumors aus dem Beckenkamm, Pathologie: Lipom

PET CT und internistische Abklärung: kein Anhalt für anderen Tumor, keine LK oder Fernmetastasen, Hypertonie, kein Nachweis von Somatostatinrezeptorpositivem Tumorgewebe im Körper oder in Orbita links (4.2.2010)

Tumoren auf, die teils vorhandene Gefäßinvasion legt eine Metastase nahe, bislang konnte aber kein Primärtumor gefunden werden. Die Schnitte und Leerschnitte wurden an verschiedenen Pathologen zur Mitbegutachtung geschickt, die hierbei zahlreichen untersuchten immunhistochemischen Marker waren nicht diagnosesichernd, vorwiegend alle negativ. Bei einzelnen Markern (NSE, Synaptophysin, CD 56) zeigten sich einzelne „laborabhängige“ ERgebnisse. Der Tumor war z.B. in einem Zentrum NSE und Synaptophysin und CD 56 positiv auf einen neuroendokrinen Tumor hinweisend, in anderen Zentren aber negativ. Eindeutig positiv waren GCDFP, PRICA, sowie CD 117. GCDFP ist positiv beim Adenocarcinom der Brust, Speicheldrüsenkarzinom. PRICA bei Schilddrüsen, Niere, Mammacarcinom, jedoch in Kombination mit positiven Zytokeratinmarkern. CD 56 ist positiv beim kleinzelligen Bronchialkarzinom und neuroendokrinen Karzinomen, CD 117 bei Gastrointestinalen Stromatumoren, in Kombination mit SMA und CD 34. Das Krankheitsbild des „CUP-Syndroms“ (= carcinoma of unknown Primary), könnte als Ausschlußdiagnose angeführt werden, bei 2-4% aller Krebspatienten ist ein Primärtumor beim atypischer Erstmanifestation von Tumor zunächst nicht eruierbar. Der Patient ist seit der letzten OP im Februar dieses Jahres wieder in Afrika. Folgende Differentialdiagnosen wurden auf Grund der Histologie und teilweise unterschiedlichen immunhistologischen Ergebnisse diskutiert, ausgeschlossen, als unwahrscheinlich oder wahrscheinlich befunden:

1. Papilläres Meningeom: Papilläre Meningeome sind sehr seltene Tumoren, die klinisch aggressiv wachsen, eine hohe Rezidivrate aufweisen und metastasieren können. Histologisch sind die hier gefundenen Pseudorosetten typisch. Papilläre Meningeome sind immunhistologisch EMA positiv, häufig GFAP positiv, und zu 50% Cytokeratin positiv. Der Tumor war nur an einem Zentrum schwach EMA positiv, Cytokeratin negativ, so dass ein papilläres Meningeom unwahrscheinlich ist.

2. Onkozytärer papilläre pseudoepitheliale Neoplasie ohne spez. Merkmale: Die Tumorzellen waren sind teils groß rund und polygonal mit einem einem deutlich eosinophilen granulär erscheinenden Zytoplasma, ähnlich Zellen mit onkozytärer Umwandlung. Gegen einen onkozytären Tumor sprechen jedoch die negativen Epithelmarker und die sowohl klinisch als auch kernspintomographisch fehlende Verbindung zur Tränendrüse.

3. Unklassifizierbare epitheloide Neoplasie mit pseudoependymalen Eigenschaften: Rosettenförmige Strukturen kommen auch bei ependymalen Tumoren vor, diese Tumorzellen sind GFAP positiv, jedoch in diesem Fall stets negativ, ebenso S-100.

4. Maligner neuroendokriner Tumor Als Kennzeichen des neuroendokrinen Charakters der Tumore dient der immunhistologische Nachweis von Synaptophysin, Neuronen-Spezifischer Enolase (NSE) oder Chromogranin A. Der Proliferationsmarker Ki67 hat sich in den letzten Jahren ebenso als Prognosemarker etabliert. Chromogranin und Synaptophysin waren in den meisten Immunhistologien negativ. Primäre orbitale NETs sind extrem selten, ein zum Ausschluß daraufhin durchgeführtes PET CT hat kein somatostatinrezeptorpositives Gewebes in der linken Orbita oder im Körper nachweisen können.

Diagnose: „nicht klassifizierbarer rezidivierender Orbitatumor“

Danksagung für die histologische Begutachtung:

Dr. Willerding Augenklinik/ CBF, Dr. Grünbaum und Prof. Stein Pathologie/ CBF, Prof. Fletcher/ Boston, Prof. Scheithauer/ Mayo-Clinic, Prof. Eagle/ Philadelphia, Dr. Coupland/ Liverpool

*Samuel: den ersten Ependyloom
musst du komplett S100 +*



**XXXVIII. Jahrestagung der
Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP),
Basel, 24. und 25. November 2010**

Patient C.H., * 17.12.1941
Unsere Ophthalmopathologie-Nr. 45562
1 HE-Schnitt

D. Eberhardt
Univ.-Augenkrinik
Erlangen

Schmerzhaftes, blindes Auge mit Protrusio bulbi

Klinik:

Eine 67jährige Patientin stellte sich zur Mitbeurteilung bei „Tensiodekompensation“ (anamn. IOD-Werte über 40mmHg) und zunehmender konjunktivaler Schwellung am rechten Auge (bei einem Visus von LSiP) vor.

Vor 6 Jahren erfolgte eine fraktionierte stereotaktische Radiotherapie bei bekanntem Optikusscheidenmeningeom rechts. Ferner bestand ein medikamentös geführter Diabetes mellitus Typ 2 sowie eine arterielle Hypertonie.

Klinisch fanden sich am betroffenen Auge neben einer konjunktivalen Schwellung im Karunkelbereich, eine Rubeosis iridis ohne Beteiligung des Kammerwinkels bei regulierter Tensiologie. Ferner bestand eine deutlich konzentrische Gesichtsfeldeinengung nach Goldmann. Die Exophthalmometrie nach Hertel ergab bei einer Basis von 113mm am rechten Auge 20mm und am linken Auge 12mm. Funduskopisch zeigte sich neben panretinalen ALK-Herden inferior, vereinzelt intraetinalen Blutungen, einer Kryokoagulationsnarbe eine floride Strahlenretinopathie mit einfacher Optikusatrophie.

In einer durchgeführten nativen Orbita-CT-Untersuchung stellte sich ein rechts retrobulbär den Orbitatrichter vollständig ausfüllendes Optikusscheidenmeningeom ohne Hinweis auf einen Durchtritt nach intrakraniell dar.

Bei zunehmender Schwellung und Schmerzsymptomatik erfolgte nach Absprache mit der Patientin die Exenteratio orbitae des blinden Auges.

Makroskopie:

Das vorliegende Exenteratiopräparat, inkl. Ober- und Unterlid und anhängendem Tumor misst anterior-posterior 60mm, vertikal 50mm und horizontal 35mm. Der Bulbus misst anterior-posterior 24mm, vertikal 24mm und horizontal 24mm.

Nach vertikaler 3-Teilung fand sich eine artefiziell abgehobene, zum Teil deutlich atrophische Netzhaut. Ferner zeigte sich ein am Optikus befindlicher wenig pigmentierter Tumor (35 x 26 x 37mm).

Mikroskopie:

Die Iris wies eine deutliche Rubeosis iridis ohne Verlegung des Kammerwinkels auf. Die Netzhaut wirkte insgesamt bei deutlichem Verlust der Ganglienzellen sowie der

Nervenfaserschicht atrophisch. Neben vereinzelt Laser- bzw. Kryoeffnarben fanden sich viele Gefäßanschnitte sowie Anzeichen für Einblutungen. Ferner zeigten sich chorioretinale Fusionen. Im Bereich der Sklera stellten sich vereinzelte oberflächliche Narben dar. Bei insgesamt benigner Zytologie mit einer gleichmäßigen Verteilung relativ großer Zellkerne stellte sich der Tumor als typisches Optikuscheidenmeningeom vom meningotheiomatösen Typ ohne Psammomkörperchen mit vereinzelt Mitosefiguren. Ein Hinweis auf Atypie oder Malignität der Zellen fehlte.

Histologische Diagnosen:

- 1) **Optikuscheidenmeningeom vom meningotheiomatösen Typ bei Z. n. Radiatio**
- 2) **Rubeosis iridis**
- 3) **proliferative Strahlenvasopathie**
- 4) **Laser- bzw. Kryonarben**

Kommentar:

Der histopathologische Befund untermauerte neben der Diagnose des OSM auch die bereits klinisch beschriebene floride Strahlenvasopathie mit Laser- und Kryoherden.

In diversen Artikeln wird postuliert, dass die fraktionierte stereotaktische Radiotherapie derzeit die Methode der Wahl darstellt und so einer chirurgischen Intervention aufgrund ihres erhöhten Risikos der postoperativen Erblindung, einer hohen Rate an Lokalrezidiven oder einer diffusen orbitalen Ausbreitung entlang des Operationsweges überlegen ist. Jedoch wird darüber hinaus auf ein eher zurückhaltendes Vorgehen bei diabetischen Patienten aufgrund einer Verschlechterung der vaskulären Situation hingewiesen. So dass in der Literatur die Strahlentherapie heutzutage als angemessene Therapie eines OSM bei nicht-diabetischen Patienten mit progredientem Verlauf (Visusverlust) angesehen wird.

Jedoch zeigt dieser Fall, dass neben der Biopsie bei z. B. atypischen Veränderungen selbst ein größeres operatives Vorgehen bei benignen Tumoren indiziert sein kann.

Literatur:

[1] Saeed P, Rootman J, Nugent RA; Optic nerve sheath meningiomas; Ophthalmology (2003):110:2019-2030

[2] Turbin RE, Thompson CR, Kennerdell JS; A long-term visual outcome comparison in patients with optic nerve sheath meningioma managed with observation, surgery, radiotherapy, or surgery and radiotherapy; Ophthalmology (2002):109:890-900

[3] Jain D, Ebrahimi KB, Miller NR, Eberhart CG; Intraorbital meningiomas: a pathologic review using current World Health Organization criteria; Arch Pathol Lab Med (2010):134(5):766-70



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

XXXVIII. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen in Basel

Patient D.D., 20.04.1968
1 HE-Schnitt, Histologie Nr. 229/2007

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

Exophtalmus bei junger Frau

Anamnese, klinischer Befund und Verlauf

Eine 40-jährigen Patientin stellte sich in unserer Ambulanz mit einer Sehminderung rechts seit 2 bis 3 Monaten vor. Auffallend war eine Protrusio bulbi rechts mit 5mm Seitendifferenz in der Exophtalmometrie nach Hertel. Die augenärztliche Untersuchung ergab weiterhin einen relativen afferenten Pupillen Defekt rechts sowie eine Visusminderung auf 0,5. Die vorderen Augenabschnitte waren alters entsprechend, funduskopisch zeigte sich rechts eine deutlich randunscharfe, leicht prominente Papille. Perimetrisch fand sich am rechten Auge ein parazentrales Skotom. Es bestanden keine Allgemeinerkrankungen, insbesondere keine Schilddrüsenerkrankung.

Die nun veranlasste MRT Untersuchung der Orbita ergab eine intrakonale, in der T2 Gewichtung hyperintense, leicht fleckigen Raumforderung von ca. 2 cm. Bei bestehender Optikopathie stellten wir die Indikation zur Tumorexzision welche über eine laterale Orbitotomie erfolgte. Intraoperativ zeigte sich ein gelblicher Tumor, welcher sich nur schwer mobilisieren ließ.

Histopathologischer Befund

Makroskopisch zeigte sich ein 2,5 x 2 cm großes, hlabkugelförmiges, glatt begrenztes, hellfarbenedes Gewebestück mit gelblich lobulierter Schnittfläche.

Histologisch findet sich ein zellreicher, teilweise regressiv veränderter spindelzelliger Tumor. Die Zellkerne sind länglich oval und weitgehend isomorphes Zell und Kernbild. Des Weiteren finden sich myxoid veränderte Bindegewebe Anteile.

Immunhistochemie

Starker Nachweis von S100 sowie fraglich positiv für GFAP. Der Proliferationsindex in der Ki 67 Färbung liegt bei 5%.

Diagnose: Schwannom des Nervus opticus rechts

Diskussion

Tumoren des Nervus opticus teilen sich in Tumoren der Axone des Sehnerven, wie das Optikusgliom, sowie Tumoren der Sehnervenscheide. Am häufigsten findet sich hier das Meningeom – seltener liegt

ein Schwannom oder Hemangioperizytom des N. opticus vor. Weitere neurale Tumoren der Orbita stellen die Neurofibrome dar.

Schwannome, auch als Neurinom, Neurilemmome oder benigner peripherer Nervenscheidetumor (BPNST) bezeichnet, gehen von der die Nervenscheide peripherer Nerven bildenden Schwannzellen aus. Im Kopfbereich sind am häufigsten die Äste des Nervus trigeminus, N. ophthalmicus und N. maxillaris, sowie der vestibuläre Anteil des Nervus vestibulochochlearis, seltener N. abducens und N. oculomotorius betroffen. Da die Myelinscheide des Sehnerven streng genommen von Oligodendrozyten gebildet wird, dürfte es eigentlich kein Schwannom des N. opticus geben – man geht davon aus, dass Schwannzellen sympathischer Nervenfasern, welche eng mit dem Sehnerven verbunden sind, Ursprung entsprechender Tumore sind [1]. Es handelt sich um benigne, langsam wachsende Tumore. Eine maligne Transformation ist insgesamt selten (2-12%) und wird v.a. in Assoziation mit einer Neurofibromatose beobachtet [2].

Klinisch zeichnen sich Schwannome des Nervus opticus durch Volumeneffekte, wie Proptosis und Doppelbilder, sowie durch eine langsame Kompression des Nervus opticus mit gradueller Sehminderung und ggf. entsprechenden Papillenveränderungen aus [3]. Betroffen sind jüngere Patienten und Patienten mittleren Alters [4].

In der Computertomographie findet sich eine gut begrenzte iso- bis hyperintense Läsion v.a. der superioren Orbita mit mittelgradiger Kontrastmittelaufnahme. Die MRT zeigt ebenfalls eine gut abgrenzbare Läsion, isointens zu extraokulären Muskeln oder Hirnrinde in der T1 Gewichtung sowie hyperintens in der T2 Gewichtung [5].

Histologisch findet sich ein abgekapselter, zellreicher Tumor, welcher die Axone des entsprechenden Nervs häufig exzentrisch verdrängt, diese jedoch anders als bei Neurofibromen nicht infiltriert. Daher ist bei Schwannomen oft eine nervenerhaltende Exzision möglich. Im Gegensatz zu Neurofibromen, welche sich neben einer Proliferation von Schwannzellen durch eine vermehrte bindegewebige Komponente des Endo- und Perineuriums auszeichnen, überwiegen bei Schwannomen die Schwannzellen. Die parallele Anordnung von spindelförmigen Zellen sowie pallisadenartiger Konfiguration der ovalen Zellkerne wird als Antoni A Muster bezeichnet – zwei gegenüberliegende Pallisadenformationen sowie das dazwischenliegende Zytoplasma bilden einen so genannten Verocay Körper. Degenerativ veränderte Anteile mit einzelnen Zellen in myxoiden Bindegewebe mit zystischen Zwischenräumen bilden das Antoni B Muster. Hier finden sich auch vermehrt zelluläre Atypien. Beide histologische Formen können gemischt in einer Läsion existieren. Weiterhin finden sich häufig dilatierte Gefäße mit fibronoider Nekrose. Immunhistochemisch zeigt sich eine Expression von S-100 sowie Kollagen Typ IV und Laminin, sowie GFAP in wechselnder Intensität.

Therapie der Wahl ist die chirurgische Exzision – viele intrakranielle Schwannome werden zunehmend mittels stereotaktischer Bestrahlung behandelt, so dass sich dies möglicherweise als eine Alternative für die Therapie des Schwannoms des Nervus opticus etablieren wird [6].

Literatur

1. Anderson, D.R. and W.F. Hoyt, *Ultrastructure of intraorbital portion of human and monkey optic nerve*. Arch Ophthalmol, 1969. 82(4): p. 506-30.
2. Grover, A.K., et al., *Schwannoma of the orbit*. Indian J Ophthalmol, 1993. 41(3): p. 128-9.
3. Konrad, E.A. and H.J. Thiel, *Schwannoma of the orbit*. Ophthalmologica, 1984. 188(2): p. 118-27.
4. Albert, D.M., *Principles and practice of ophthalmology*. 2nd edition ed. 2000, Philadelphia: WB Saunders.
5. Kapur, R., et al., *Orbital schwannoma and neurofibroma: role of imaging*. Neuroimaging Clin N Am, 2005. 15(1): p. 159-74.
6. Selch, M.T., et al., *Initial clinical experience with image-guided linear accelerator-based spinal radiosurgery for treatment of benign nerve sheath tumors*. Surg Neurol, 2009. 72(6): p. 668-74; discussion 674-5.

Nr. 6

XXXVIII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP) in Basel 24./25.11.2010

Inflammatorischer Pseudotumor der Orbita

Ingo Schmack, Iris Tischoff

Anamnese und klinischer Befund

Ein 32-jähriger Patient stellte sich mit einer seit 6 Wochen zunehmenden Protusio sowie Motilitäts- und Visuseinschränkungen des linken Bulbus vor. Die ophthalmologische und allgemeinmedizinische Vorgeschichte waren unauffällig. Anamnestisch gab der Patient jedoch an, sich aufgrund einer chronischen Sinusitis maxillaris und ethmoidalis ein halbes Jahr zuvor einer Nasennebenhöhlen-OP kombiniert mit einer Septumplastik und Muschelkaustik unterzogen zu haben. Mit Ausnahme eines vorübergehenden vermehrten Schmerzreizes im Bereich der linken Orbita, Stirn- und Schläfenregion sei der intra- und postoperative Verlauf regelrecht gewesen.

Bei der ophthalmologischen Untersuchung fanden sich ein linksseitiger Exophthalmus und eine Bulbusverlagerung nach temporal. Zudem wies das linke Auge ausgeprägte Motilitäts- und Gesichtsfeldeinschränkungen auf. Die Sehschärfe betrug 1/35 MV. Die übrigen Befunde waren beidseits regelrecht. CT- und MRT-Untersuchungen ergaben eine bis zur Orbitaspitze heranreichende, extrakonal gelegene, kontrastmittelanreichernde Raumforderung entlang der medialen Orbitawand sowie eine Kontinuitätsunterbrechung der angrenzenden Lamina papyracea. Bei initial bildmorphologischem Verdacht auf ein entzündliches Geschehen wurde zunächst eine antibiotische Therapie eingeleitet. Zusätzlich erfolgten zur weiteren diagnostischen Abklärung wiederholt Probiopsien im Bereich der Orbita und benachbarten Nasennebenhöhlen.

Pathologisch-anatomische Begutachtung

Makroskopischer Befund

Zur Einsendung gelangte ein derbes, 0,6 x 0,8 cm messendes Gewebstück mit einer inhomogenen grauweißen Schnittfläche.

Mikroskopischer Befund

Histologisch zeigte sich ein überwiegend von Lymphozyten, Plasmazellen und Granulozyten durchsetztes sklerosiertes Gewebe mit fokalen Nekrosenzonen umgeben Epitheloidzellsäumen. Weiterhin fanden sich kompakt erscheinende Areale mit strangartig angeordneten Spindelzellen, die eine deutliche Reaktivität gegenüber α -smooth muscle actin und Vimentin aufwiesen. Die proliferative Aktivität dieser Zellen lag bei unter 10 %. Immunhistochemische Färbungen für S100, CD1a, Panzytokeratin MNF116 sowie gegenüber Pilzen waren negativ. Ein Vorliegen von typischen und atypischen Mykobakterien sowie eine virale Genese konnte molekularbiologisch ausgeschlossen werden.

Diagnose

Anhand der histopathologischen, mikrobiologischen und serologischen Befunde wurde die Diagnose eines inflammatorischen Pseudotumors der Orbita mit Beteiligung der angrenzenden Nasennebenhöhlen gestellt.

Postoperativer Verlauf

Nach initial hochdosierten Steroidgaben kam es zu einer signifikanten Rückbildung der klinischen Symptome und Regression der intraorbitalen Raumforderung. Unter Reduktion der systemischen Steroide trat im weiteren Verlauf jedoch eine erneute Zunahme der Beschwerden auf, so dass eine zusätzliche immunsuppressive Therapie mit Azathioprin eingeleitet wurde. Hierunter ist der Patient derzeit beschwerdefrei. Gleichzeitig zeigte sich eine kontinuierliche Größenabnahme der weitestgehend infraorbital gelegenen entzündlichen Veränderungen.

Kommentar

Das Krankheitsbild ‚Pseudotumor orbitae‘ (*Idiopathisches orbitales inflammatorisches Syndrom*) wurde erstmals 1905 von Birch-Hirschfeld beschrieben.¹ Es umfasst eine heterogene Gruppe unspezifischer, gutartiger, entzündlicher Veränderungen, die alle Gewebe und Kompartimente der Orbita sowohl fokal als auch diffus betreffen kann (Fettgewebe > Tränendrüse > extraokuläre Muskulatur).^{2,4} Eine Ausdehnung auf benachbarte Strukturen (z.B. Sinus frontalis, ethmoidalis, maxillaris) ist möglich.^{5,8} Insgesamt zählen orbitale Pseudotumore mit bis zu 10% zu den 3. häufigsten Raumforderungen der Orbita.^{2,7} Die genaue Ätiologie ist unklar.^{4,7} Neben infektiösen Ursachen sowie einer überschießenden Wundheilung wird insbesondere eine autoimmunologische Genese postuliert.^{3,4} Ferner wird, wie beim dargestellten Patienten, eine mögliche Assoziation mit entzündlichen Veränderungen der angrenzenden Nasenhöhlen diskutiert.^{9,10}

Orbitale Pseudotumore manifestieren sich in der Mehrzahl unilateral zwischen dem 4ten und 5ten Lebensjahrzehnt.² Eine Geschlechtsdisposition liegt nicht vor. Erste Symptome treten zumeist innerhalb weniger Tage bis Wochen auf (periorbitale Schwellung/Ödem > Proptosis > Motilitätsstörungen > Schmerzen > Diplopie > Visus-/Gesichtsfeldminderung). Die Diagnosestellung erfolgt nach Ausschluss neoplastischer und metastatischer Prozesse, systemischer Erkrankungen (z.B. Morbus Basedow, Sarkoidose, Wegener'sche Granulomatose) oder lokaler Infektionen.¹¹ Neben der Vorgeschichte und klinischer Untersuchungsbefunde werden vor allem bildgebende Verfahren (CT, MRT) für die Diagnostik herangezogen. Eine Probebiopsie ist insbesondere bei unklaren, persistierenden oder rezidivierenden Veränderungen indiziert. Pseudotumore zeichnen sich histopathologisch v.a. durch Myofibroblastenproliferationen und variable Ansammlungen von Lymphozyten, Plasmazellen und Granulozyten aus. Stromale und vaskuläre Veränderungen umfassen Ödeme, Fibrosierung und Zeichen einer Perivaskulitis.^{3,10} Ein einheitliches, allgemein akzeptiertes Klassifikationssystem konnte bisher nicht etabliert werden.

Therapieindikationen orbitaler Pseudotumore ergeben sich bei einer potentiellen Visusbedrohung, Schmerzen oder Funktionsverlustes. Primär kommen dabei Steroide hochdosiert zur Anwendung. Radiotherapie, Chemotherapie oder eine, wie im Falle des vorliegenden Patienten eingeleitete, systemische Immunsuppression sind persistierenden und rezidivierenden Prozessen vorbehalten.^{2,3} Eine chirurgische Intervention ist im Wesentlichen bei chronischen, fokal begrenzten Veränderungen indiziert. Spontane Rückbildungen werden nur selten beobachtet.

Literatur

1. Birch-Hirschfeld A. Zur Diagnostic und Pathologie der orbital Tumoren. Ber Dtsch Ophthalmol Ges 1905; 32:127–35.
2. Swamy BN, McCluskey P, Nemet A, Crouch R, Martin P, Bengner R, Ghabriel R, Wakefield D. Idiopathic orbital inflammatory syndrome: clinical features and treatment outcomes. Br J Ophthalmol 2007; 91:1667–70.
3. Mendenhall WM, Lessner AM. Orbital pseudotumor. Am J Clin Oncol 2010; 33:304–6.
4. Mombaerts I, Goldschmeding R, Schlingemann RO, Kornneef L. What is Orbital Pseudotumor? Surv Ophthalmol 1996; 41:66–78.
5. Zborowska B, Ghabriel R, Selva D, McCluskey P. Idiopathic orbital inflammation with extraorbital extension: case series and review. Eye 2006; 20:107–13.
6. De Toledo Leme Constantino G, Saski F, Tavares RA, Voegels RL, Butugan O. Inflammatory pseudotumors of the paranasal sinuses. Rev Bras Otorrinolaringol 2008; 74:297–302.
7. Shields JA, Shields CL, Scartozzi R. Survey of 1264 patients with orbital tumors and simulating lesions: the Montgomery Lecture, part 1. Ophthalmology 2004; 111:997–1008.
8. Yuen SJA, Rubin PAD. Idiopathic orbital inflammation: ocular mechanisms and clinicopathology. Ophthalmol Clin N Am 2002; 15:121–6.
9. Ruaux C, Noret P, Godey B. Inflammatory pseudotumor of the nasal cavity and sinuses. J Laryn Otol 2001; 115:563–6.
10. Leibovitch I, Goldberg RA, Selva D. Paranasal sinus inflammation and non-specific orbital inflammatory syndrome: an uncommon association. Graefe's Arch Exp Ophthalmol 2006; 244:1391–7.
11. Gordon LK. Diagnostic dilemmas in orbital inflammation. Ocular Immunol Inflamm 2003; 11:3–15.



**38. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen
24. und 25. November 2010 in Basel**

Meningeom mit kompressiver Opticusneuropathie

1/7

Anamnese

Die 53 jährige Patientin berichtet, dass sie seit 3 Wochen zunehmende Visusstörungen auf der linken Seite bemerkt habe, im Sinne von verschwommenem Sehen und dem Gefühl „etwas vor dem Auge zu haben“. Die Patientin verneint Doppelbilder. Sie habe seit ca. einem Jahr etwas vermehrt Kopfschmerzen und in letzter Zeit eher parietal links lokalisiert, wobei sie nie Schmerzmittel dagegen nehmen musste. Sie gibt einen Bewegungsschmerz des linken Auges an, aber keine weiteren Schmerzen oder Gefühlsstörungen auf der linken Gesichtseite.

Klinik

Die ophthalmologische Untersuchung ergibt eine deutliche Visusverminderung links (os meB 0.4, od meB 1.0), diskrete Anisokorie (links grösser als rechts), deutliche Rotentsättigung und Rot-Grün-Farbsinnstörung links. Bei fehlenden Hinweisen auf eine Papillitis ergibt sich so der Verdacht auf eine linksseitige Retrobulbärneuritis, differentialdiagnostisch bei Tumor, Orbitaläsion oder Nervus opticus Läsion.

Die neuroophthalmologische Untersuchung der ansonsten gesunden Patientin ergibt eine intakte Augenmotorik, kein Nachweis von Doppelbildern, keine Nystagmen, eine symmetrische Sensibilität und Mimik des Gesichtes.

Im MRI kommt eine intensiv und homogen kontrastmittelaufnehmende tumoröse Raumforderung an der linken Schädelbasis (Keilbeinflügel bis parasellär) zur Darstellung mit einer maximalen Ausdehnung von 3 x 2.6 x 1.5cm. Die A. carotis interna wird zu 360° vom Tumor ummauert und weist eine kompressionsbedingte Lumenstenose auf. Der linke Nervus opticus wird partiell ummauert und komprimiert. Tumor-Invasion von Sinus cavernosus, Cavum Meckeli, Fissura orbitalis superior und inferior sowie Canalis opticus.

Radiologisch ist der vorliegende Befund vereinbar mit einem Keilbeinflügelmeningeom.

Neurochirurgisch wird ein grösserer Teil des Tumors reseziert mit radikaler Resektion des Proc. Clinoides anterior links zur erfolgreichen Entlastung des linken N opticus.

Resttumoranteile verbleiben um die A. carotis interna links und im linken Sinus cavernosus. Es wird eine ergänzende Gamma-Knife Bestrahlung des Resttumorgewebes durchgeführt.

Makroskopische Beschreibung

2.2 x 2 x 0.4cm grosse Menge an weissgrauen bis beige, derben, knotig gebauten, fokal eingebluteten Tumorfragmenten. Teils anhaftendes, teils frei beiliegende Duraanteile bis max. 4 x 3 x 0.2 cm Grösse.

Mikroskopische Befunde

Fragmentierte Anteile aus einem teils sklerosierten, rel. zellreichen Tumorgewebe mit teils wirbelig, teils nestartig angeordneten Zellgruppen welche charakteristischerweise eine pseudosynzytialen Zellverband zeigen. Wenig polymorphe, rundliche bis elongierte Zellen und Zellkerne mit kleinen Nukleolen ohne Nachweis von Mitosen. Vereinzelt Psammomkörperchen. Kein Nachweis von Nekrosen.

Herdförmige Invasion von angrenzenden Dura-Anteilen sowie Nachweis von Einbrüchen in vereinzelte Blutgefässe.

Immunhistochemisch zeigen die Tumorzellen eine deutliche Expression von Vimentin und EMA. Der Proliferationsindex (Mib1/Ki67) beträgt niedrige 1-3%.

Diagnose

Fragmentierte Anteile aus einem teils sklerosierten Meningeom vom meningotheiomatösen Typ Grad 1 nach WHO mit herdförmiger Invasion von angrenzenden Dura-Anteilen sowie Nachweis von Einbrüchen in Blutgefässe. Kompressive Neuropathie des Nervus opticus laut klinischer Angabe.

Kommentar

Trotz Gefässinvasion wird ein Meningeom als Grad 1 nach WHO gradiert, da dies alleine kein Malignitätskriterium darstellt, ebenso wenig wie die Invasion von Dura und Knochen, Zellpolymorphie und der Nachweis von bizarren Riesenzellen. Erst beim Auftreten von Tumornekrosen, erhöhter Zahl an Mitosen, atypischen Mitosen und Hirngewebeinvasion ist ein Grad 2 (atypisches Meningeom) oder Grad 3 (malignes Meningeom) erreicht.

Therapeutisch und prognostisch zentral ist gemäss WHO die möglichst komplette chirurgische Resektion des Tumors.

*Neurolisches Meningeom
☺ s.d.k. d.k. Prognose*

Literaturangaben

- 1 Burger PC, Scheithauer BW; Tumors of the Central Nervous System, AFIP Atlas of Tumor Pathology, ARP Press Washington DC 2007; 333-350
- 2 Louis DN ea.; WHO Classification of Tumours of the Central nervous system, International Agency for research of cancer, Lyon 2007; 164-172
- 3 Naumann GOH, Pathologie des Auges, Springer 1997 2ed; Bd1 1230-1



118



XX

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

XXXVIII. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen in Tübingen

Patient WH, 05.07.1937
1 HE-Schnitt, Histologie Nr. 5936/08

Dr. M. Schargus
Augenklinik der Julius-
Maximilians-Universität Würzburg
Josef Schneider Str. 11
97080 Würzburg
Marc.Schargus@gmx.de

Orbitatumor

Anamnese, klinischer Befund und Verlauf

Ein 71 jähriger Patient stellte sich mit seit einem ½ Jahr bestehenden linksfrontalen Kopfschmerzen und seit ca. 1-3 Monaten neu hinzugekommenen Doppelbildern bei uns im Februar 2008 vor. Zusätzlich berichtete der Patient über eine Visusabnahme am linken Auge seit einigen Monaten, daher wurde ihm bereits eine neue Brille verschrieben.

Der Visus betrug am rechten Auge bestkorrigiert 1,25 und links 0,3. Die Hertel Exophthalmometrie zeigte eine Protrusio links, klinisch viel außerdem ein Tieferstand des linken Auges auf. Bei der Fundusuntersuchung zeigten sich links stark ausgeprägte Aderhaut- / Netzhautfalten am posterioren Pol. In der orbitalen Ultraschalluntersuchung konnte ein ca. 17 x 17 x 13 mm große hypodense, scharf begrenzte Raumforderung dargestellt werden. Farbduplexsonographisch zeigte sich eine deutliche Vaskularisation.

Die daraufhin durchgeführte kraniale Kernspintomographie zeigte einen Tumor in der lateralen superioren Orbita. Es zeigten sich keine typischen MR Kriterien für ein Hämangiom oder venöse Strukturen, da es sich um einen zellreichen Tumor (T2 hypointens) mit starker Vaskularisation mit nicht rein intrakonialer Lage handelte.

Es wurde daraufhin eine laterale Orbitotomie mit inzisionaler Biopsie und Schnellschnittdiagnostik durchgeführt.

Im weiteren Verlauf wurde ein Staging durchgeführt (Sonographie Abdomen, Hals, CT Thorax, CT Hals, Skelett Szintigraphie, HNO Untersuchung)

Nach Abschluß des Stagings wurde eine Exenteratio Orbitae kombiniert mit einer Neck Dissection und Parotis Biopsie zusammen mit den Kollegen der HNO durchgeführt.

Der Patient nahm leider keine der angebotenen Nachkontrollen in unserem Klinikum war und verstarb nach Auskunft des betreuenden Hausarztes Ende Januar 2009 an einer multiplen Metastasierung.

Histopathologischer Befund

Makroskopisch zeigt sich ein ca 6,5 x 4,7 x 4,5 cm großes Exzidat mit anhängendem Bulbus. Mikroskopisch zeigen sich im Schnitt durch das Tumorgewebe Nester dicht gepackter basaloïd angeordneter basophiler Zellen. Innerhalb dieser Nester finden sich zahlreiche zystenartige Hohlräume, entsprechend einem kribriformen Wachstumsmuster, das an ein „Schweizer Käsemuster“ erinnert. Weitere Anteile des infiltrativ wachsenden Tumors zeigen länglich angeordnete Zellstränge mit angedeutetem tubulärem Muster, allerdings ohne auskleidendem Gangepithel. Eine wesentliche Zellpolymorphie oder erhöhte Mitoserate liegt nicht vor.

Diagnose

Adenoid zystisches Karzinom der Tränendrüse, Tumorstadium PT4 pN0 pMX L0 V0

Kommentar

Das adenoid-zystische Karzinom stellt den häufigsten malignen Tumor und zweithäufigsten epithelialen Tumor der Tränendrüse dar. Der Tumor kann in fast jedem Alter auftreten (12-76 Jahre). In der Literatur werden Erkrankungsgipfel im jungen und höheren Alter beschrieben. Das adenoid-zystische Karzinom wächst in der Regel schnell. Durch die frühe perineurale Infiltration und dem Befall der Augenmuskeln zeigen die Patienten bei Erstvorstellung häufig eine Anamnesedauer von unter 6 Monaten. Durch das rasche infiltrative Wachstum stellen orbitale Schmerzen, Augenmotilitätseinschränkungen mit Doppelbildern, Hypästhesie im Stirnbereich und temporal und eine Protrusio bulbi die Hauptsymptome dar.

In der Bildgebung stellt sich normalerweise eine runde Läsion da, die im Gegensatz zu benignen Tumoren unscharf begrenzt erscheint. Aufgrund des infiltrativen Wachstums können auch Knochenerosionen im CT häufig (80%) festgestellt werden. Der Tumor dehnt sich dabei häufiger nach medial und posterior im Gegensatz zu den benignen Orbitatumoren aus. Aufgrund des perineuralen Wachstums ist eine Tumorausdehnung entlang des Nervus lacrimalis über die Fissura orbitalis superior bis hin zum Sinus cavernosus möglich.

Differentialdiagnostisch kommen weitere Tumoren der Tränendrüse wie das pleomorphe Adenom und das Adenokarzinom der Tränendrüse wie auch Non Hodgkin Lymphome als auch eine Sarkoidose in Betracht. Immunhistochemisch läßt sich das adenoid-zystische Karzinom vom manchmal sehr ähnlich aussehenden pleomorphen Adenom anhand der Marker Ki-67 und p53 abgrenzen. Diese kommen beim pleomorphen Adenom in weniger als 2% der Fälle vor, beim adenoid-zystischen Karzinom hingegen in 20-55% bzw. 4-24%.

Histopathologisch zeigt sich ein weißlicher, gräulicher Tumor mit unvollständiger Kapsel. Man unterscheidet 5 Typen: cribriform (Schweizer-Käse Muster), sklerosierend, basaloid, komedocarcinomatös und tubulär. Mikroskopisch erkennt man kleine, eng beieinander liegende Zellen mit wenig Zytoplasma. Weiterhin zeigen sich große zystische Hohlräume um die die Zellen zu proliferieren scheinen. Aufgrund dieses Musters nennt man das Erscheinungsbild auch „Schweizer Käse Muster“.

Basaloide Komponenten werden als ungünstiges prognostisches Zeichen angesehen (5 Jahres Überlebensrate 21% gegenüber 71% bei nicht basaloiden Komponenten). Strinaese et al. zeigte, dass bei verstärktem Auftreten des Apoptosemarkers BCL-2 eine signifikant schlechtere Überlebensrate besteht.

Therapeutisch wird in der Regel eine Tumoresektion in sano angestrebt. Bei ausgedehnten Befunden ist eine Exzision in sano nur mit großem operativen Aufwand möglich, der aufgrund der schlechten Prognose unabhängig von der Art der durchgeführten Therapie häufig nicht durchgeführt wird.

Der Tumor ist nicht sehr strahlensensibel, dennoch wird eine Nachbestrahlung mit sehr hohen Dosen (60-65 Gy) in der Literatur empfohlen.

Die Patienten versterben in der Regel aufgrund intrakranieller Tumorausbreitung aufgrund der perineuralen Invasion in die mittlere Schädelgrube, bei längerem Überleben treten vorwiegend Lungenmetastasen auf. Die 15 Jahres Überlebensrate liegt bei 10%.

Literatur

Rohrbach JM, Lieb WE, Tumoren der Auges und seiner Adnexe, Stuttgart, 1998, New York, Schattauer Verlag, 204-206

American Joint Committee on Cancer Classification Predicts Outcome of Patients with Lacrimal Gland Adenoid Cystic Carcinoma, Ophthalmology, 2009;116:1210-1215

Bernardini FP et al: Epithelial tumors of the lacrimal gland: an update, 2008, Curr Opin Ophthalmol 19:409-413

Strinaese D, Baldi G, Staibano S, et al. Expression of apoptosis-related markers in malignant epithelial tumours of the lacrimal gland and their relation to clinical outcome. Br J Ophthalmol 2007; 91:1239-1243.

Spencer W, Ophthalmic Pathology, 1986, Saunders, Philadelphia, 2501-2515

**XXXVIII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen
(DOP), Basel, 24.-25.11.2010**

Dr. Sabine Biester, FEBO
Augenklinik am Diakonissenkrankenhaus Karlsruhe- Rüppurr
Diakonissenstr. 28
76199 Karlsruhe



„Schnell wachsender, rötlich- livider Lidtumor nach YAG Kapsulotomie“

Vorgeschichte:

Eine 72- jährige Patienten stellte sich vor zur YAG Kapsulotomie am linken Auge. Am rechten Auge war zwei Wochen zuvor eine YAG Kapsulotomie durchgeführt worden. Bei der Untersuchung vor der 2. YAG Kapsulotomie fiel ein großer, prominenter, rötlich livider Tumor an der lateralen Augenbraue des linken Auges auf. Die Patientin berichtete, dass dieser schnell gewachsen sei und bei Berührungen blute. Es wurde eine Probiopsie mit anschließender Nachresektion sowie Deckung mittels freien Hauttransplantats durchgeführt.

Histopathologischer Befund:

Makroskopisch: Prall elastischer halbkugeliger oberflächlich überhäuteter Knoten von 1.8x1.3x1cm. Die Oberfläche erscheint stellenweise unregelmäßig höckrig mit kleinen eingbluteten Läsionen. Auf den Schnittflächen hellbeige bis weisslich speckig wirkendes homogen gefärbtes Gewebe.

Mikroskopisch: Es zeigt sich ein solides epitheloides Infiltrat, das die Dermis vollständig ausfüllt. An der Oberfläche schmale, z.T. ulcerierte Epidermis. Der Tumor besteht aus epitheloiden Zellen mit kaum abgrenzbarem Zytoplasma. Die gering polymorphen, großen Zellkerne zeigen ein unregelmäßig verteiltes Chromatin mit deutlichem Nukleolus und Betonung der Kernmembran. Zahlreiche Apoptosen und sehr viele Mitosen sind deutlich zu erkennen, weiterhin findet man auch atypische Mitosen.

Immunhistochemie:

Die Tumorzellen sind diffus kräftig Synaptophysin und CD117 positiv. CK20 zeigt eine typische granuläre, perinukleär betonte Anfärbung in nahezu allen Tumorzellen. Leukocyte Common Antigen, S100 und TTF-1 sind negativ

Ophthalmopathologische Diagnose:

Merkel- Zell- Karzinom der Bindehaut

Verlauf und Diskussion:

Das Merkel- Zell Karzinom ist ein von neuroendokrinen Zellen ausgehender Tumor. Die Zellen befinden sich in der basalen Epidermis und in den äußeren Wurzelscheiden der Haarfollikel. Dort bilden sie einen Komplex mit Nervenendigungen und dienen der Druckrezeption. Sie werden dem APUD (Amine Precursor Uptake and

Decarboxylation) System zugeschrieben. Das Merkel- Zell- Karzinom tritt v.a. im höheren Lebensalter auf. Eine eindeutige Geschlechtsdisposition besteht nicht.

Prädilektionsorte sind die Extremitäten, der Hals und das Gesicht, etwa 10% der Merkel—Zell- Karzinome reichen in das Gebiet der Augenheilkunde hinein. Der Tumor kann sehr schnell innerhalb von Wochen wachsen und erscheint typischerweise als solitärer, rötlicher knotiger Tumor mit Teleangiektasien an der Oberfläche.

Histologisch kann man 3 Typen unterscheiden, der intermediäre, der trabekuläre (als solches wurde das Merkel- Zell- Karzinom primär 1972 von Trokar beschrieben) und der kleinzellige Typ.

Die Diagnose wird über die Immunhistochemie gesichert, wobei als typische Antigene Zytokeratin 8, 18, 19, 20 sowie neuronenspezifische Enolase und Synaptophysin beschrieben werden. S100 ist gelegentlich positiv, LCA und Vimentin sind negativ. Durch den Thyroidalen Transkriptionsfaktor kann es vom kleinzelligen Bronchialkarzinom unterschieden werden.

Als Therapie wird die Exzision mit histologischer Kontrolle empfohlen (5mm Sicherheitsabstand). Es besteht die Möglichkeit der adjuvanten Bestrahlung. Weiterhin wird eine Neckdissektion diskutiert, auch als Prophylaxe, da es bei 50-60% der Fälle einen Befall der regionären Lymphknoten gibt. In 30% der Fälle kommt es zu lokalen Rezidiven innerhalb des ersten Jahres. Eine Fernmetastasierung findet v.a. in die Haut, den Knochen, das Gehirn, die Leber und Lunge statt.

Wir führten bei unserer Patientin eine histologisch kontrollierte Tumorentfernung durch mit anschliessender Deckung mittels freiem Hauttransplantat. Postoperativ kam es zu einer Nachblutung und Unterblutung des Transplantats, welche sich als Überdosierung von niedermolekularen Heparinen herausstellte. Trotz einer Teilnekrose des Transplantats entschieden wir uns zum weiteren Abwarten. Nach 2 Wochen zeigte sich eine sehr schöne Epithelialisierung unterhalb der Nekrose.

Ein Staging mittels Ganzkörper CT und Sonographie der Halslymphknoten war unauffällig. Wir entschieden uns bei unserer Patientin gegen eine präventive Neckdissektion aufgrund des stark reduzierten Allgemeinzustands bei Z.n. Apoplex mit Hemiparese, absoluter Arrhythmie mit oraler Antikoagulation. Im Verlauf von 6 Monaten zeigte sich bisher kein Hinweis auf ein Lokalrezidiv.

Literatur:

Kivelä T, Tarkkanan A. The Merkel cell and associated neoplasm in the eyelids and periocular region. *Surv Ophthalmol* 1990;35:171-187.

Leitlinie Merkezellkarzinom, Vers. 11, 2/2005

Lieb W, Moll R., Rumpelt H.J. Merkelzellkarzinom des Oberlids. *Klin Mbl. Augenheilk* 190 (1987) 511-513

Ulrike Barbara Grenot

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

Basaliom des Unterlids?

Fall 10

2 / 10

Anamnese:

- 79-jähriger Patient
- Seit 8 Monaten bestehende Läsion des rechten Unterlides □ 9 mm, Epiphora
- Langsames Größenwachstum, zentrale Nekrose, Teleangiektasien
- Visus Ferne cc 0,9 beidseits, Z.n. Cataractoperation beidseits
- Z.n. Herzinfarkt, kardiovaskulärem Stent 2001, art. Hypertonus
- Bekanntes neuroendokrines Larynx-CA (ED 2008) pT2 pN1 M1
 - Histologisch: Typisches Karzinoid mit Übergang in atypisches Karzinoid
 - Laserchirurgische Larynxteilresektion, Neck dissection links (2008)
 - Vollständige Laryngektomie, partielle Pharyngektomie bei Rezidiv (2009)
 - Zervikale Lymphadenektomie links (2009)
 - Radiatio (2009) bei multiplen LK-Metastasen, subcutanen Metastasen
- Der Patient verstarb im weiteren Verlauf der Grunderkrankung

Makroskopischer Befund:

- 17 x 11 mm großes und 3 bis 9 mm dickes Unterlidkeilexizidat, teilweiser Zilienverlust
- Zentral bis an die Lidkante reichender, erhabener Tumor mit Nekroseareal, teils bröckelig

Mikroskopischer Befund:

Hautexizidat bedeckt von regelrechter Epidermis. Im Stroma finden sich dichte, solide gelagerte, teils auch einzellig trabekulär wachsende Proliferate mäßig pleomorpher Epithelien. Die Zellen weisen ein schmales eosinophiles Zytoplasma auf. Die Kerne sind pleomorph, teils blasig und mit Nukleolen. Der Tumor weist Nekroseareale auf. In der Umgebung des Tumors zeigt sich fibröses Stroma.

Immunhistochemie:

KL1 **positiv** (Synaptophysin, CD 56, CK 7 in Bearbeitung)

↳ Pan-CK

DIAGNOSE:

**Undifferenziertes, solide wachsendes Karzinom, passend zu Metastasen,
Speziell zu einer Metastase des bekannten neuroendokrinen Larynx-Karzinoms**

Diskussion:

Larynx Tumore machen etwa 2-5 % der jährlich diagnostizierten Tumorerkrankungen aus. Als häufigster Tumor in diesem Bereich gilt das Plattenepithelkarzinom (85-90%). Mit < 1% stellt das neuroendokrine Karzinom des Larynx die zweithäufigste Entität an dieser Lokalisation dar. Nach Erstbeschreibung 1955 durch Blanchard und Saunders bzw. 1969 durch Goldman et al. kommt dieser Gruppe von Neoplasien eine stetig wachsende Aufmerksamkeit zu, nicht zuletzt durch den Fortschritt immunhistochemischer diagnostischer Möglichkeiten. Nach WHO Klassifikation können Neuroendokrine Tumore anhand ihres Ursprungs eingeteilt werden. Das Paragangliom ist neuralen Ursprungs und gilt als fast ausschließlich benigne Läsion. Epithelialen Ursprungs sind die typischen Karzinoidtumore / gut differenzierte neuroendokrine Tumore, die atypischen Karzinoidtumore / mäßig differenzierte neuroendokrine Tumore, sowie die kleinzelligen neuroendokrinen Tumore / gering differenzierte neuroendokrine Tumore. Typische Karzinoidtumore verhalten sich klinisch aggressiver, als das histologische Zellbild suggerieren mag. In 1/3 der Patienten kommt es zur Metastasierung, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 48%. Atypische Karzinoidtumore gelten als aggressiv mit einer hohen Metastasierungsrate von 66,7% und einer 5 Jahres-Überlebensrate von 36,5% bis 48%. Dabei sind neben Metastasen der regionalen Lymphknoten Metastasen der Lunge, Leber sowie Haut und subkutane Metastasen typisch. Gering differenzierte/kleinzellige neuroendokrine Tumore haben eine besonders schlechte Prognose und ähneln somit den kleinzelligen Lungenkarzinomen im klinischen Verlauf. Während bei den typischen und atypischen Karzinoide sowie dem Paragangliom die chirurgische Therapie im Vordergrund steht, konnte bei kleinzelligen neuroendokrinen Tumoren kein lebensverlängernder Effekt durch Exzision beobachtet werden. Die Durchführung einer Radio-/Chemotherapie ist umstritten, zeigte jedoch in einigen Fällen von atypischem Karzinoid ein Ansprechen, so dass ein kombinierter Ansatz zumindest in Erwägung gezogen werden kann.

Die große Variabilität sowohl des histologischen Bildes als auch hinsichtlich der Therapiemöglichkeiten und Prognose erfordern eine genaue Diagnostik, Einteilung sowie die Erarbeitung einheitlicher Therapieschemata zur gezielten Betreuung dieser Patienten.

Literatur:

- 1) Neuroendocrine neoplasms of the larynx: Advances in identification, understanding and management; *Ferlito et al., oral oncology (2006), 42, 770-788*
- 2) Neuroendocrine neoplasms of the larynx: an overview; *Ferlito et al., Head&Neck-DOI 10.1002/hed Dec 2009*
- 3) Neuroendokrine Tumoren des Larynx; *Förster U et al., Laryngo-Rhino-Otol 2006;85:348-358*
- 4) Moderately differentiated neuroendocrine carcinoma of the larynx; *Ming Zhang et al.; Acta Oto-Laryngologica, 2010;130:498-502*

- 5) Staging and survival analysis for nonsquamous cell carcinomas of the larynx; *Harrison et al.; The Laryngoscope* 118: June 2008; 1003-10013

Dr. S. Heinzelmann
 Universitäts-Augenklinik
 Killianstr. 5, 79106 Freiburg
 Tel. 0761-2704001, Fax: 0761-2704131
 email: sonja.heinzelmann@uniklinik-freiburg.de

Patient: SK, geb. 30.08.1976
 Histologienr.: 100073

Ungewöhnliche Dermoidzyste

Vorgeschichte:

Eine 33-jährige Patientin stellte sich in der Augenklinik aufgrund eines Tumors der rechten Brauenregion vor. Der Tumor sei ihr erst seit einigen Tagen aufgefallen. Initial bemerkte sie einen Druckschmerz, der bei der Vorstellung jedoch bereits verschwunden war. Sie hatte noch nie Probleme mit den Augen gehabt. Der Tumor war gut gegen die Umgebung abgrenzbar und verschieblich. Der Augenstatus war beidseits völlig unauffällig und die Patientin ansonsten gesund.

Kernspintomographie und Verlauf:

In den T1-gewichteten Schnitten mit Kontrastmittel und Fettsuppression erkennt man einen subkutan gelegenen, zystischen Tumor in der Region der rechten Sutura zygomaticofrontalis. Teile der Zystenwand nehmen Kontrastmittel auf, welches sich auch in die nähere Umgebung verteilt. Die T2-gewichteten Schnitte zeigen ein hypointenses Areal innerhalb der Zyste. Nach Reduktion des Fettsignals in diesen Schnitten imponiert außerdem ein zentraler, hyperintenser Bereich im Lumen der Zyste.

Die Veränderung wurde in Lokalanästhesie exzidiert. Intraoperativ entleerte sich reichlich öliges Material und es ergab sich zusätzlich der Verdacht auf Kalkanteile.

Histologischer Befund:

Makroskopischer Befund: Parallelastisches Gewebstück der Maße 22x2x10mm mit kalkigem Inhalt

Mikroskopischer Befund: Es zeigt sich eine von verhornendem Plattenepithel ausgekleidete Zyste. Das Lumen ist mit Keratin, Fett sowie mit Entzündungszellen und einem kleinen Knochenbereich gefüllt, das sich in der van Kossa-Färbung nur sehr diskret anfärben lässt. Erstaunlich viele Talgdrüsen dringen durch die Zystenwand. Es gibt Areale im angrenzenden Gewebe, in denen ausgetretener Zysteninhalt eine granulomatöse Reaktion mit Fremdkörperriesenzellen ausgelöst hat.

Diskussion:

Hier liegt eine leckende Dermoidzyste vor. Die Lokalisation sowie die Morphologie und die Präsenz von Hautanhangsgebilden sichern diese Diagnose. Auch eine spontane Entleerung mit konsekutiver Entzündungsreaktion der Umgebung werden nicht selten beobachtet (1). Nur wenige dieser Patienten sind jedoch symptomatisch (2). Möglicherweise erklärt dieser Mechanismus die Beschwerden der Patientin. Ungewöhnlich allerdings ist die intraluminale Verknöcherung. In der Literatur wird sie zwischen 2 und 14% angegeben (2, 4). Da Dermoidzysten als Choristom aus versprengtem, ortsfernem Gewebe entstehen, ist auch eine Beteiligung von mehreren Zellarten denkbar (3). Stammen diese von allen 3 Keimblättern ab, spricht man vom Teratom (1). Die Präsenz verschiedener Hautanhangsgebilde unterscheidet Dermoidzysten von Epidermiszysten, bei denen nur epidermale Anteile von höher differenzierten Hautzellen beteiligt sind (3).

Auch im Rahmen chronischer Entzündung kann jedoch reaktiv knöchriges Material entstehen (5). Hierfür würden auch die eher flache und gebogene Form sowie die Lokalisation entlang der Zystenwand sprechen.

Literatur

1. Shields JA, Kaden IH, Eagle RC, Shields CL. Orbital dermoid cyst: clinicopathological correlation, classification and management. The 1997 Josephine Schueler Lecture. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 1997; 13: 265-276
2. Abou-Rayyah Y, Rose GE, Konrad H, Chawla SJ, Moseley IF. Clinical, radiological and pathological examination of periocular dermoid cysts: evidence of inflammation from an early age. *Eye* 2002; 16: 507-512
3. Chung EM, Murphey, MD, Specht, CS, Cube R, Smirniotopoulos JG. *RadioGraphics* 2008; 28:1193-1214
4. Ahuja, R and Azar, NF. Orbital Dermoids in Children. *Seminars in Ophthalmology*, 2006; 21:207-211

5. Karatza EC, Shields CL, Shields JA, Eagle RC Jr. Calcified orbital cyst simulating a malignant lacrimal gland tumor in an adult. *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* 2004 Sep;20(5):397-9



**XXXVIII. Jahrestagung der
Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP),
Basel, 24. und 25. November 2010**

Patient R.S., 30.06.1939*
Unsere Ophthalmopathologie-Nr. 45425
I HE-Schnitt

Dr. C. Huchzermeyer
Univ.-Augenlinik
Erlangen

Lid tumor: Erstsymptom einer Systemerkrankung

Klinik:

Eine 71jährige Patientin stellte sich wegen einer schmerzfreien Raumforderung des temporalen Oberlides des linken Auges in unserer Poliklinik vor. Diese sei vor einem halben Jahr zuerst aufgefallen und seitdem langsam größer geworden.

Klinisch zeigte sich eine subkutane, gut verschiebliche Raumforderung des Oberlides knapp unterhalb der Augenbraue, welche bei deutlicher Blepharodermatochalasis besser tastbar als sichtbar war. Sehstörungen oder Doppelbilder bestanden nicht. Die weitere augenärztliche Untersuchung war ebenfalls regelrecht.

Aufgrund der unklaren Dignität wurde eine inzisionale Biopsie durchgeführt.

Histopathologischer Befund:

Die vorliegenden Schnitte weisen keine natürliche Oberfläche auf. Es handelt sich um ein kollagenes Bindegewebe mit Anschnitten von Fettgewebe und quergestreifter Muskulatur. Dieses Gewebe wird von einem einzellig wachsenden Tumor diffus infiltriert. Einzelne Tumorzellen weisen PAS-positives Material im Cytoplasma auf, teilweise mit Verdrängung des Nukleus (Singelringzellen). Stellenweise findet sich eine Gänsemarschformation der Tumorzellen. In der Immunhistochemie zeigen sich die Tumorzellen positiv für Östrogen- und Progesteronrezeptor. Her2-neu ist negativ. Die Tumorzellen erreichen die histologischen Schnittländer (inzisionale Biopsie).

Histopathologische Diagnose:

Lidmetastase eines lobulären Mamma-Karzinoms.

Weiterer Verlauf:

Nach Eröffnung der histopathologischen Diagnose gibt die Patientin zu, seit drei Monaten eine Einziehung der Mamille rechts bemerkt zu haben, von der sie bisher niemandem berichtet habe. Die Patientin wurde zur Übernahme der weiteren Behandlung in der Frauenklinik vorgestellt. Dort wurde mittels Stanzbiopsie ein lobuläres Karzinom der Mamma rechts und ein duktales Karzinom der Mamma links nachgewiesen. In den weiteren Untersuchungen (staging) fand sich kein Hinweis auf weitere Metastasen.

Die Patientin wurde deshalb erneut in unserer onkologischen Sprechstunde vorgestellt mit der Frage nach vollständiger Entfernung der Lidmetastase (Schaffung einer R0-Situation). Intraoperativ erwies sich dies wegen der diffusen Infiltration als unmöglich. Es erfolgte daher die Radiatio des Oberlides mit einer Summendosis von 60 Gy.

Die Patientin wurde von gynäkologischer Seite beidseits brusterhaltend mit Darstellung der Sentinellymphknoten und Axilladissektion operiert und erhielt eine palliative Chemotherapie mit Paclitaxel, Epirubicin und Cyclophosphamid.

Nach der letzten Bestrahlung klagte die Patientin über Brennen, Epiphora und Fremdkörpergefühl im linken Auge. Es zeigte sich eine großflächige Erosio corneae, welche trotz Abrasio corneae, Verbandlinse und intensiver lokaler Pflege mehrfach rezidierte.

Im Verlauf ist eine Therapie mit Aromataseinhibitoren nach Abschluss der palliativen Chemotherapie sowie eine palliative Radiatio der Mammae geplant.

Diskussion:

Insgesamt machen Metastasen nur einen geringen Anteil der malignen Lidtumore aus (0,2% bei Holbach et al.)^[3].

Das Mammakarzinom ist der häufigste Primärtumor bei Metastasen von Lid und Orbita. Es wird meist deutlich vor der Metastase auffällig: im Durchschnitt 4,5 bis 6,5 Jahre, in einigen Fällen jedoch auch schon 20-30 Jahre zuvor^[6]. Dass die Metastase zur Erstdiagnose des Primärtumors führt, ist eine Seltenheit.

Typisch für Metastasen von Mammakarzinomen im Bereich der okulären Adnexe ist, wie im vorliegenden Fall, das invasive Wachstum mit Infiltration von Fett- und Muskelgewebe. Inflammatorische Begleitsymptome sind häufig und können klinisch eine idiopathische orbitale Inflammation oder eine Myositis vortäuschen. Isolierte Beteiligung der extraokulären Muskeln oder des Lides kommen vor^[4].

Eine Sonderform stellt das szirrhöse Mammakarzinom dar, welches ein typisches klinisches Bild mit langsam progredientem Enophthalmus und Einschränkung der Bulbusmotilität aufweist^[5].

Für die weitere interdisziplinäre Therapie sind insbesondere die immunhistochemische Untersuchung auf Östrogen-/Progesteronrezeptor sowie Her2-neu notwendig.

Insgesamt ist die Prognose schlecht, mit einer Überlebenszeit im Median von 18 bis 24 Monaten^[1].

Literatur:

1. Amichetti M, Caffo O, Minatel E, et al. Ocular metastases from breast carcinoma: a multicentric retrospective study. *Oncol Rep* 2000;7:761-765
2. Char DH, Miller T, Kroll S. Orbital metastases: diagnosis and course. *Br J Ophthalmol* 81;5:386-390
3. Holbach L, Cursiefen C, Jünemann A, Viestenz A, Nasr A. Differenzialdiagnose bei Lidtumoren – Teil 1. *Ophthalmologie* 2002;99:394-413
4. Karcioğlu ZA (Hrsg). *Orbital Tumors – Diagnosis and Treatment*. Springer 2005;279-289
5. Lagreze WD, Wesendahl TA, Kommerell G. Enophthalmus durch Orbitametastase eines Mamma-Carcinoms. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1997;211:68-69
6. Reeves D, Levine MR, Lash R. Nonpalpable breast carcinoma presenting as orbital infiltration: case presentation and literature review. *Ophthalmic Plast Reconstr. Surg* 2002;18:84-88



XXXVIII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen
Basel, 24./25. November 2010

Nina Kosanetzky
Nina.Kosanetzky@ukb.uni-bonn.de

2 / 13

„Kindlicher Lidtumor“

Vorgeschichte

Im Dezember 2009 wurde uns eine zwei Jahre alte kleine Patientin mit einem Lidtumor am Unterlid des rechten Auges vorgestellt. Die Eltern berichteten, dass seit 3-4 Monaten eine Veränderung am Lid bestünde, die zuerst einen „entzündlichen“ Aspekt gehabt hätte und sich seit 4 Wochen hin zu einem bräunlichen, krustigem prominenten Tumor entwickelt habe. Biomikroskopisch stellte sich ein rötlicher, sehr prominenter papillomatöser Tumor mit oberflächlicher Verkrustung dar, der 1/3 der Länge des Unterlides einnahm. Ansonsten zeigte sich ein altersentsprechender ophthalmologischer Normalbefund. Die allgemeine Anamnese war leer, es bestanden keine Allergien, und die kleine Patientin nahm keine Medikamente ein. Im März 2010 wurde der Tumor komplikationslos in Intubationsnarkose entfernt.

Histopathologischer Befund

Makroskopisch:

10 x 10 x 4 mm großer hyperkeratotischer Tumor

Mikroskopisch:

HE: Gewebstück, bedeckt mit hyper- und parakeratotischem Epithel, wobei die Hornlamellen von vielen neutrophilen Granulozyten durchsetzt sind. Subepithelial zeigt sich ein Entzündungsbild, bestehend aus Epitheloidzellen, Plasmazellen und Lymphozyten. Vereinzelt zeigen sich auch eosinophilen Granulozyten sowie lokalisierte Ansammlungen von neutrophilen Granulozyten. Es zeigt sich kein Hinweis für ein malignes Geschehen.

Diagnose: Chalazion mit reaktiver Hyperkeratose

Diskussion:

Ein Chalazion entsteht durch einen Sekretrückstau der Meibom- oder Zeisdrüsen. Ursache hierfür ist eine Obstruktion der Ausführungsgänge, die häufig idiopathisch auftritt aber auch aufgrund einer Entzündung im Rahmen einer Blepharitis marginalis oder durch einen Tumor entstehen kann. Es besteht keine Geschlechts- oder Alterspräferenz. Gehäuft finden sich die Lidtumoren bei Patienten mit Acne vulgaris oder Rosazea.¹⁰ Es werden jedoch auch virus-induzierte Chalazien in der Literatur beschrieben. Hier vermutet man, dass die virale Konjunktivitis zu Ödemen und vermehrter Desquamation im Bereich der Ausführungsgänge der Meibomdrüsen führt, die dann einen Sekretrückstau bewirken. Alternativ wird jedoch auch eine direkte durch den Virus induzierte Dysfunktion der Drüsen, eine virusinduzierte Veränderung der bakteriellen Flora oder eine virusinduzierte exzessive Desquamation im Hauptausführungsgang der Meibomdrüsen diskutiert. Bekannte Viren, die Meibom-Drüsen direkt infizieren, sind das Herpes simplex Virus oder Papillomaviren. Bei einer hohen Prozentzahl von Patienten mit einem Talgdrüsenkarzinom lässt sich sogar eine Infektion mit Papillomaviren nachweisen. Vorbestehende virale Konjunktividen oder rezidivierende virale Keratiden (Epstein-Barr-Virus, Adenovirus, Herpes simplex-Virus) ließen in einer Studie von Mansour et al. eine virale Ätiologie bei

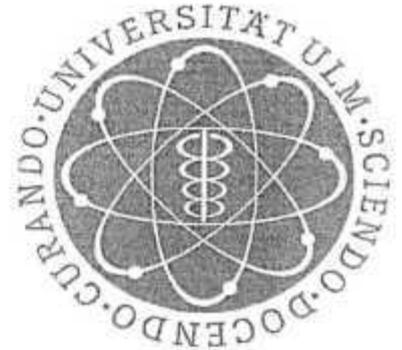
manchen Chalazien vermuten. Auch der Nachweis von virale DNA in den Zellen einiger entfernten Chalazien in der Studie von Mansour et al. unterstützt die Theorie einer viralen Beteiligung.⁶ Bei Erwachsenen findet sich bei 13 Prozent aller histologisch untersuchten Tumore die Diagnose eines Chalazions, bei Kindern unter 15 Jahren bei bis zu 20 Prozent. Morphologisch zeigt sich ein buntes Bild aus Epitheloidzellen, Lymphozyten, Plasmazellen, und neutrophilen Granulozyten. Typischerweise sieht man auch Riesenzellen, Vakuolen und eine Pseudokapsel, die einer Bindegewebsvermehrung im Randbereich entspricht.¹⁰ Differentialdiagnostisch kommen ein Hordeolum, ein Talgdrüsenkarzinom, ein Basaliom, ein pyogenes Granulom, ein Pilomatrixom, ein Merkel-Zell-Karzinom, das fibröse Histiozytom oder ein Keratokanthom in Betracht. In bis zu 25 Prozent kommt es zu einer Spontanremission. Wenn die Rückbildung ausbleibt, ist eine operative Entfernung zu empfehlen.¹⁰ In einigen Studien wurde auch die Wirksamkeit von transkutanen oder transkonjunktivalen Steroidinjektionen in den Tumor postuliert. Diese Therapie kann z.B. bei Kindern, Patienten mit einer Allergie gegen Lokalanästhetika, einer Tumorposition im Bereich des Tränenpunktkörnchens oder bei Patienten mit einer Antikoagulation hilfreich sein, wenn eine operative Entfernung nicht möglich ist.⁸ Beschriebene Komplikationen bei diesem Verfahren sind Depigmentationen im Lidbereich¹, Atrophie des Haut- und Fettgewebes⁶, intraokularer Druckanstieg, intraokulare Durchblutungsstörungen⁷ und die Reaktivierung einer Herpes-Keratitis.⁶ Auch eine wirksame Behandlung durch Kryokoagulation wird in der Literatur beschrieben.² Zur Rezidivprophylaxe ist bei bestehender Blepharitis marginalis eine konsequente Lidrandhygiene zu empfehlen.¹⁰ In unserem Fall entwickelte sich eine Hyperkeratose auf Basis des Chalazions. Man unterscheidet zwei Formen der exogenen Hyperkeratose. Eine proliferative Hyperkeratose entsteht durch eine beschleunigte Zellteilung im Stratum basale, ausgelöst durch mechanische Reize (z.B. im Bereich der Fußsohle), durch UV-Exposition oder durch eine Infektion. Eine durch eine Infektion ausgelöste Hyperkeratose findet man z.B. auch bei der Verruca vulgaris. Durch die beschleunigte Zellteilung kommt es konsekutiv zu einer Verdickung im Bereich des Stratum corneum. Dagegen ist bei der Retentionshyperkeratose die Desquamation der Korneozyten vermindert. Eine endogene Hyperkeratose findet man z.B. bei den Erkrankungen Akne vulgaris, Psoriasis und Ichthyose.¹¹ In der Literatur werden viele Fälle beschrieben, bei denen die Verdachtsdiagnose eines Chalazions bestand und sich nach der histologischen Untersuchung die Diagnose eines Pilomatrixoms⁵, eines plexiformen Neurofibroms⁴, einer Metastase eines Mesothelioms der Pleura³ oder eines Talgdrüsenkarzinoms ergab. Dagegen findet man in der Literatur auch viele Fallberichte von Lidtumoren mit V.a. auf ein malignes Geschehen oder einem außergewöhnlichen Erscheinungsbild, die sich dann histologisch als Chalazion erwiesen⁹. Eine histologische Untersuchung ist aus diesem Grunde in jedem Fall sehr wichtig zur genauen Diagnosesicherung.

Literatur:

1. Cohen BZ, Tripathi RC. Eyelid depigmentation after intralésional injection of a fluorinated corticosteroid for chalazion. *Am J Ophthalmol.* 1979 Aug;88(2):269-70.
2. Fal'bush OA. The treatment of chalazion by cryogenic action. *Oftalmol Zh.* 1989;(6):360-1.
3. E K Tsina, D Papaioannou, F O Matsouka, P A Kosmidis, Metastatic pleural mesothelioma initially masquerading as chalazion. *Br J Ophthalmol.* 2006 July; 90(7): 921-922.
4. Tey A, Kearns PP, Barr AD. Plexiform neurofibroma masquerading as a persistent chalazion-a case report. *Eye (Lond).* 2006 Aug;20(8):946-8. Epub 2005 Aug 19.
5. Katowitz WR, Shields CL, Shields JA, Eagle RC Jr, Mulvey LD. Pilomatrixoma of the eyelid simulating a chalazion. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2003 Jul-Aug;40(4):247-8.
6. Mansour AM, Chan CC, Crawford MA, Tabbarah ZA, Shen D, Haddad WF, Sakti I, Ghazi NG. Virus-induced chalazion. *Eye (Lond).* 2006 Feb;20(2):242-6.
7. Thomas EL, Laborde RP. Retinal and choroidal vascular occlusion following intralésional corticosteroid injection of a chalazion. *Ophthalmology.* 1986 Mar;93(3):405-7.
8. Pavčić-Astalos J, Iveković R, Knezević T, Krolo I, Novak-Laus K, Tedeschi-Reiner E, Rotim K, Mandić K, Susić N. Intralésional triamcinolone acetonide injection for chalazion. *Acta Clin Croat.* 2010 Mar;49(1):43-8.
9. Williams HC, Aclimandos WA, Salisbury J. Bilateral external chalazia presenting as granulomas of the lower eyelids. *Clin Exp Dermatol.* 1992 Nov;17(6):441-2.
10. Rohrbach, Lieb. Tumoren des Auges und seiner Adnexe. Schattauer Verlagsgesellschaft. 1998, 66-67
11. Jung EG, Moll I. *Dermatologie.* Georg Thieme Verlag. 2003

Rezidivierendes Chalazion?

Dr. T. Wacker
Universitäts-Augenklinik Ulm
Direktor: Prof. Dr. G. K. Lang



Anamnese

Eine 84-jährige Patientin stellte sich im Dezember 2009 erstmals mit einem Oberlidtumor am rechten Auge vor. Dieser sei seit 6-8 Wochen schnell gewachsen. Auf Posiformin AS zeigte sich nach 1 Woche keine Besserung. Nach Inzision des Tumors durch die niedergelassene Augenärztin zeigte sich keine Befundbesserung

Ophthalmologischer Befund

Bei Erstvorstellung in unserer Klinik zeigte sich klinisch ein rötlicher, nicht schmerzhafter Tumor des lateralen Oberlids ohne Madarosis. Entzündungszeichen fehlten. Die vorderen Augenabschnitte waren reizfrei und bis auf eine fortgeschrittene Katarakt regelrecht. Am Fundus zeigte sich außer einer frühen altersbezogenen Makuladegeneration kein pathologischer Befund.

Klinische Verdachtsdiagnose

Chalazion DD Pyogenes Granulom DD Basaliom

Histologie der 1. Biopsie

In der PAS-Färbung zeigt sich mehrschichtiges, verhornendes Plattenepithel mit subepithelialelem fibrovaskulären Bindegewebe und Zeichen einer chronischen Entzündungsreaktion einschließlich zonaler Granulome. Befund vereinbar mit älterem Chalazion. Kein Anhalt für ein Basaliom. **Histopathologische Diagnose:** Älteres Chalazion

Verlauf

Wiedervorstellung der Patientin am 25.02.10 mit seit 2 Wochen erneut gewachsenem Oberlidtumor an derselben Stelle. Indikation für 2. Biopsie gestellt.

Histologie der 2. Biopsie

- Makroskopisch: Spindeliges Exzissat, 0,6 x 0,4 x 0,3 cm
- Mikroskopisch: Epidermisanteile, welche unterminiert werden durch einen zellreichen, verhältnismäßig kleinzelligen Tumor mit ruhigem Kern- und Zellbild, gelegentlich

Nachweis von Mitosen. Der Tumor erreicht die Spindelspitzen, so dass eine Exzision in sano nicht gewährleistet ist.

- Immunhistologie: Die Tumorzellen sind Zytokeratin-20 positiv und zeigen dabei ein teils punktförmiges Färbemuster. Sie exprimieren Chromogranin und CD56. Dagegen ist Zytokeratin 5/6 negativ. Basalzellzytokeratin zeigt eine ganz schwache punktförmige Positivität. CD79-Alpha ist negativ. Die Proliferationsrate, nachgewiesen mit dem M1b-1-Antikörper, ist hoch und liegt bei 50-60%.

Histopathologische Diagnose: Merkelzellkarzinom

Verlauf

Wir führten ein Staging mit Röntgen-Thorax, Oberbauchsonographie und MRT Schädel durch. Alle Befunde waren ohne pathologischen Befund. Im Verlauf führten wir eine Oberlidtumorexzision mit Defektdeckung nach Cuttler-Beard durch.

Diskussion

Das Merkelzellkarzinom ist ein neuroendokriner maligner Tumor der Haut aus der Merkelzelle (APUD-System) [1]. Epidemiologisch kommt der Tumor 0,1-0,3 pro 100000/Jahr bei älteren Patienten (60-70. Lebensjahr) in sonnenexponierter Haut vor [2]. Zur Zeit der Diagnosestellung bestehen bereits in 25 - 33 % der Fälle regionale Lymphknotenmetastasen. Insgesamt kommt es bei etwa 50 - 60 % der Patienten zu Lymphknotenmetastasen. Klinisch zeichnet sich der Tumor durch einen schnell wachsenden, schmerzlosen Prozess vorzugsweise am Oberlid mit Erhalt der Wimpern aus. Die Diagnose wird durch die Histologie und Immunhistologie gestellt. Histologisch zeigt sich ein typisch nukleäres Chromatinmuster. Man unterscheidet 3 verschiedene Typen: 1. der am besten differenzierte trabekuläre Typ 2. der intermediäre Typ und 3. der am schlechtesten differenzierte kleinzellige Typ [3]. Immunhistologisch zeigt sich die Expression von Cytokeratin 20, Neurofilament und neuronenspezifischer Enolase typisch. Zwingend muss ein Staging erfolgen mit Röntgen-Thorax, Oberbauchsonographie, Lymphknotenultraschall und ggf. MRT/CT/Szintigraphie. Die Therapie erfolgt durch eine Tumorexzision mit größtmöglichen Sicherheitsabstand und adjuvanter Radiatio sowie ggf. anschließender Chemotherapie. In der Nachsorge müssen engmaschige Kontrollen durchgeführt werden: im ersten Jahr alle 4-6 Wochen, dann halbjährlich, ab dem dritten Jahr dann jährlich.

Literatur

- [1] Kivelä T, et al. The Merkel cell and associated neoplasms in the eyelids and periorcular region. *Surv Ophthalmol* 1990, Vol 35, pp:171-87
- [2] Hitchcock CL, et al. Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin of the skin. 1st natural history, diagnosis and treatment. *Ann Surg* 1988, Vol 207, pp:201-07

[3] Gould VE, et al. Neuroendocrine carcinomas of the skin: light microscopic, ultrastructural, an immunohistochemical analysis. *Ultrastruct Pathol* 1980, Vol 1, pp:499-509

XXXVIII. Jahrestagung Deutschsprachiger Ophthalmopathologen 2010

Benignes fibröses Histiocytom des Lids

Fall Nr. 15

J. U. Werner Universitäts-Augenklinik Ulm

Direktor: Prof. Dr. G. K. Lang

Anamnese:

Eine 37-jährige Patientin stellte sich mit einer seit einem Jahr langsam zunehmenden Schwellung am linken Oberlid vor. Die Patientin klagte über rechtsseitige Stirnkopfschmerzen.

Klinische Befunde:

Die klinische Untersuchung zeigte eine Schwellung des linken Oberlids mit dezent ausgeprägtem Exophthalmus, der Tumor war frei verschieblich. Der Sehschulstatus stellte sich unauffällig mit freier Motilität dar. Der erhobene Visus betrug beidseits 1,0, der Augeninnendruck war normoton. In der weiteren Untersuchung der vorderen Augenabschnitte ergab sich ansonsten einen regelrechten Befund, ebenso bei den hinteren Augenabschnitten. Ein extern durchgeführtes MRT zeigte eine Sinusitis rechts sowie einen gut abgegrenzten Tumor mit 10 mm Durchmesser und 4 mm Dicke.

Mikroskopischer Befund:

Lichtmikroskopisch zeigt sich ein Spindelzelltumor, welcher scharf gegen das umliegende Gewebe abgegrenzt ist. Die Spindelzellen sind in einem charakteristischen, storiformen Muster angeordnet. Eingestreut finden sich Entzündungszellen wie Makrophagen, Epithelformationen kommen nicht zur Darstellung. Immunhistochemisch zeigt sich eine deutliche Vimentin-Expression in den Spindelzellen, der Test auf Aktin, Myosin und S-100-Protein ist negativ. Die Makrophagen sind positiv für CD68. Der Anteil an proliferierenden Zellen liegt weit unter 5 %.

Diagnose:

Benignes fibröses Histiocytom des Lids

Klinischer Verlauf:

Nach Hautinzision über 1,5 cm Länge erfolgte eine stumpfe Präparierung des Tumors aus dem umliegenden Gewebe und eine Entfernung in toto.

Diskussion:

Das fibröse Histiozytom ist ein Weichteil-Tumor mit variabler Ausprägung. Am häufigsten findet sich dieser Tumor an den Extremitäten älterer Patienten. Eine Lokalisation im Gesichtsbereich ist deutlich seltener und macht etwa 1 % der orbitalen Tumoren aus (ROSSI, 2002). Das fibröse Histiozytom kann oberflächlich oder in der Tiefe auftreten, die Lider sind eine eher ungewöhnliche Lokalisation (KARGI, 2004). Sowohl an den Lidern als auch in der Orbita ist eine maligne Transformation möglich. Eine genaue histologische Untersuchung ist nötig, da der Tumor eine große morphologische Vielfalt zeigt (ULLOA, 1999). Klinisch muß das benigne fibröse Histiozytom z.B. von einer Dermoidzyste abgegrenzt werden. Rezidive sind selten, allerdings sollte eine vollständige Exzision des Tumors erfolgen.

Literaturverzeichnis

- 1 Kargi E, Kargi S, Gun B, Hosnuter M, Altinyazar C, Aktunc E: Benign fibrous histiocytoma of the eyelid with an unusual clinical presentation. J.Dermatol. 31: 27-31 (2004).
- 2 Rossi P, Ducasse A, Pluot M, Brugniart C, Gotzamanis A, Jouhaud F: [Malignant fibrous histiocytoma of the eyelid]. J.Fr.Ophtalmol. 25: 1036-1042 (2002).
- 3 Ulloa TK, Anderson SF: Orbital fibrous histiocytoma: case report and literature review. J.Am.Optom.Assoc. 70: 253-260 (1999).



ERNST – MORITZ – ARNDT -
UNIVERSITÄT GREIFSWALD



XXXVIII. Jahrestagung der Deutschsprachigen
Ophthalmopathologen (DOP)
Basel, 24. /25. November 2010

Patient E.T.
geb. 23.08.1962
OP-Datum: 05.03.2010
Histo-Nr.: E 4936/10
1 histologisches Schnittpräparat (HE-Färbung)

Anke Wilhelm
Robert Blum Straße 8
17489 Greifswald

Suspekter Lidtumor

Anamnese:

Der 47jährige Patient stellte sich während der Konsultation eines deutschen Augenärzte-Teams in Foumban (Kamerun) im März dieses Jahres wegen eines seit Monaten bestehenden Oberlidtumors vor. Durch die Einbeziehung der Lidkante scheuerte dieser auf der Hornhaut und hatte bereits mehrfach Erosionen hervorgerufen. Der genaue Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens dieser Läsion war nicht sicher festzulegen – es könnte auch schon länger bestehen.

Ophthalmologischer Befund:

Es wurde beidseits ein Visus von sc 1,0 erhoben bei regelrechten Vorderabschnitten, mit für Afrikaner typischer Pigmentierung der Konjunktiva im Limbusbereich und kräftig pigmentiertem Fundus ohne Zeichen von Entzündungen oder Tumorwachstum.

Am linken Oberlid imponierte der ca. 6 x 6 x 12 mm messende Tumor in der Mitte der Lidkante, der keine zusätzlichen Pigmentierungen aufwies. Die Oberfläche war relativ glatt und die Läsion von derber Konsistenz. Es war keine vermehrte Vaskularisation zu beobachten.

Klinische Verdachtsdiagnose: Kaposi- Sarkom

Weiterführende Diagnostik: HIV- Serologie (P24) - Positiv

Operation: Am 05.03.2010 wurde eine partielle (oberflächliche) Tumorabtragung als Probeexzision durchgeführt, um die Lidkante zu glätten und damit die Beschwerden zu lindern. Das Exzissat wurde zur histologischen Untersuchung in das pathologische Institut der HELIOS- Kliniken Schwerin (Direktor: CA Dr. R. Hinze) gebracht.

Histologische Beurteilung:

Makroskopisch: Pfefferkorngroßes Gewebstück.

Mikroskopisch: An der Oberfläche weist das Plattenepithel eine deutliche Parakeratose auf, dazu herdförmige erosive Veränderungen mit Krustenbildung. Subepithelial imponiert eine mesenchymale

Neoplasie, die aus polymorphen Spindelzellen mit teilweise wirbelartigem Baumuster besteht. Dazwischen liegen größere kapillarartige Blutgefäße neben soliden, spindelzelligen Proliferaten – diese mit Lichtungen, welche Erythrozyten und einzelne Siderophagen enthalten. Es sind einzelne Mitosefiguren auszumachen.

Spezialfärbungen/Immunhistochemie: - Versilberung nach Gomori (dichtes Retikulinfasernetzwerk,
- Proliferationsmarker – K67 deutlich erhöht bei 20%,
- CD 31 und 34 – reife, endothelartige Strukturen und zwischen den Gefäßen spindelzellig differenzierte Zellformen,
- PCR auf humanes Herpes- Virus Gruppe 8: positiv.

Histologische Diagnose: „Oberflächliche Anteile eines Kaposi- Sarkoms“

Kommentar:

Das Kaposi- Sarkom wurde erstmals 1872 an der Haut beschrieben [3]. Heute weiß man, dass es seinen Ursprung im Endothel der Blutgefäße hat und sowohl in inneren Organen als auch an der Netzhaut und in der Orbita auftreten kann. Die Tatsache, dass dieser Tumor durch das humane Herpesvirus Typ 8 (HHV8) verursacht wird, erklärt das gehäufte Auftreten bei HIV-positiven Patienten [2]. Besonders häufig sind diese Tumoren deshalb in Afrika – südlich der Sahara - zu beobachten. Spitzer und Mitautoren berichten über den Anteil der Patienten mit Kaposi- Sarkom an den positiv auf HIV-Infektion getesteten Personen von 4,2 % [4]. In Kamerun berichten einheimische augenärztliche Kollegen über eine Zunahme der Anzahl von Patienten mit Kaposi-Sarkomen im Augenbereich ebenso wie von konjunktivalen Neoplasien. Diese Beobachtungen korrelieren mit der hohen HIV- Inzidenzrate in diesem Land, die beispielsweise insgesamt 2452 getesteten Patienten einer Augenklinik mit angeschlossener allgemeinmedizinischer Sprechstunde 19% betrug und sogar bei den 525 Kataraktpatienten noch 5,5% des Gesamtkollektivs ausmachte [5]!

In den Industrieländern wurden in den letzten Jahren sowohl für AIDS überhaupt als auch für Kaposi-Sarkome im Augenbereich erfolgreiche Therapien etabliert [1]. Der vorliegende Fall zeigt einmal mehr deutlich, wie limitiert die medizinischen Möglichkeiten in Afrika sind.

Fazit: Ungewöhnliche Krankheitsbilder im Augenbereich - neben Plattenepithelkarzinomen und deren Vorstufen, bei jungen Patienten auch das Auftreten eines Zoster ophthalmicus – sollten Anlass sein, in diesen Fällen einen HIV- Test durchzuführen!

Literatur:

- [1] Auw-Hädrich C, Göbel N, Illerhaus G. Erreger bei Tumoren der okulären Adnexe. Klin Mbl. Augenheilkd 2010; 227:530 – 537.
- [2] Chang Y, Cesareman E, Pessin MS et al. Identification of Herpesvirus-like DNA-sequences in AIDS associated Kaposi's sarcoma. Science 1994; 266: 1865 – 1869.
- [3] Kaposi M. Idiopathisches multiples Pigmentsarkom der Haut. Arch. Dermatol. Syph 1872; 4: 265.
- [4] Spitzer MS, Chirambo T, et al. Einfluss der HIV- Pandemie auf die Inzidenz maligner Augentumoren im südlichen Malawi. Ophthalmologie 2009- 106: 813 – 818.
- [5] Wilhelm F, Herz E, McArthur C, Werschnik C. HIV-Prävalenz bei ophthalmologischen Patienten in Kamerun. Ophthalmologie 2004- 101: 941 - 944.

Danksagung:

Für die Herstellung der histologischen Schnitte und Mitbeurteilung der Präparate bedanke ich mich bei Herrn CA Dr. Hinze und Herrn Dr. Wöhlke (Institut für Pathologie, HELIOS Kliniken Schwerin) sowie für die PCR-Untersuchung des Präparates auf HHV8 bei Herrn Prof. Dr. Menzel aus Friedrichshafen.

XXXVIII. Jahrestagung der Deutschsprachigen
 Ophthalmopathologen (DOP)
 Basel, 24. /25. November 2010

Suspekter Lidtumor

Fall Nr. 17

A. Wilhelm
 Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald



März 2010 in der augenärztlichen Sprechstunde
 eines deutschen Teams in (Foumban) Kamerun:



Ein 47-jähriger Patient mit seit Monaten bestehendem Oberlidtumor - schielte auf
 der Hornhaut und hatte bereits mehrfach Erosionen hervorgerufen. Der genaue
 Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens dieser Läsion war nicht sicher festzulegen.

Visus von bds. sc 1,0 bei
 regelrechtem Bulbusbefund



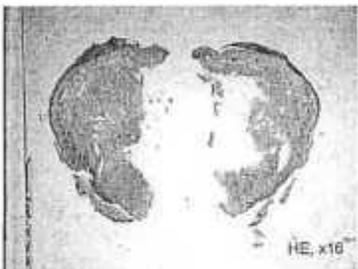
LU Oberlid Tumor ca. 6 x 8 x 12 mm, Höhe der Lidkante, keine
 zusätzlichen Pigmentierungen, s.T. borkig belegt, rauhe
 Oberfläche, gelbe Keratitide.

D&P Serologische Untersuchung auf HIV: positiv!

Klinische Verdachtsdiagnose

Kaposi- Sarkom

D&P Überblick: Parakeratose des z.T. erodierten Epithels plus subepithelale Läsion.



HE, x16

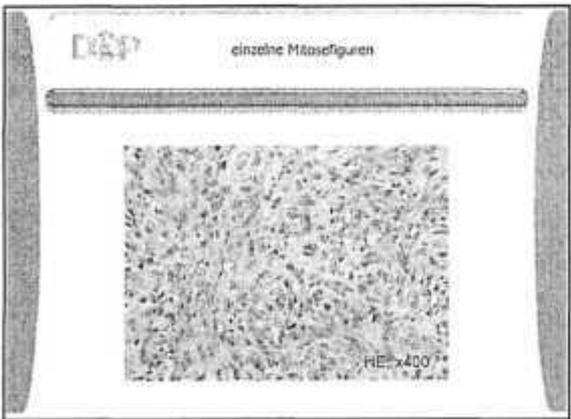
D&P Subepithelial mesenchymale Neoplasie, bestehend aus polymorphen Spindelzellen mit wirbelartigem Baupattern.



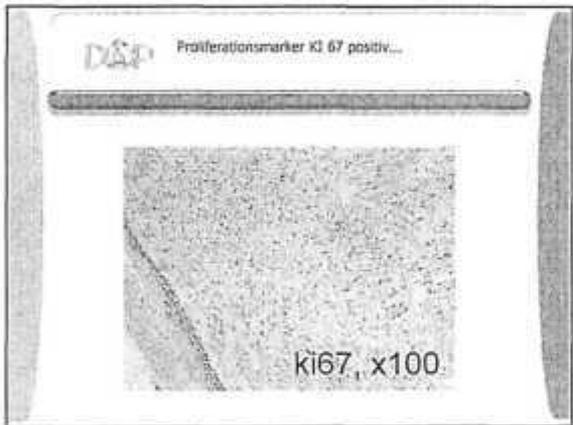
HE, x40

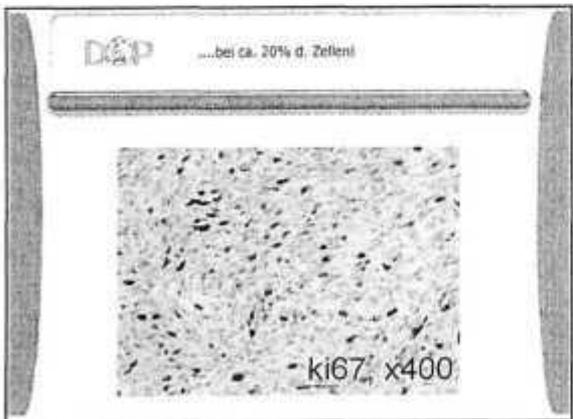


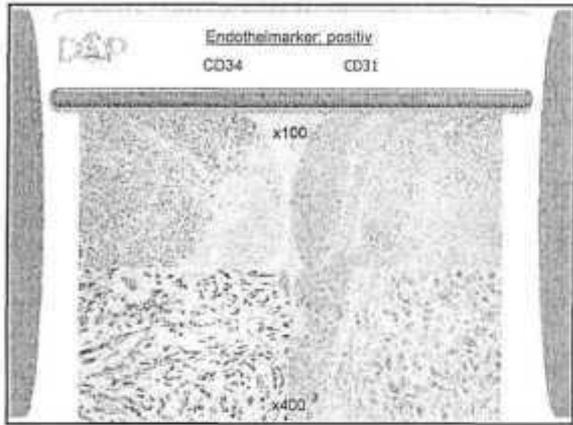


















Exit: Ungewöhnliche Krankheitsbilder im Augenbereich – neben Plattenepithelkarzinomen und deren Vorstufen (bei jungen Patienten auch ein Zoster ophthalmicus) sollten Anlass sein, in diesen Fällen einen HIV-Test durchzuführen!

D&P

XXXVIII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)
 Basel, 24. / 25. November 2010

VIELEN DANK

FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT



HELIOS Kliniken Schwerin
Augenklinik
Direktor: Prof. Dr. F. Wilhelm



**XXXVIII. Jahrestagung der Deutschsprachigen
Ophthalmopathologen (DOP)**
Basel, 24./25. November 2010

Patient: I.S.
geb. 23.12.1921
OP-Datum: 26.05.2010 und 09.06.2010
Histo-Nr.: 109583/10 und 10634/10
1 histologisches Schnittpräparat (10634/10 - HE-Färbung)

Cornelia Werschnik
HELIOS Kliniken Schwerin
Augenklinik
Wismarsche Str. 393-397
19049 SCHWERIN

Überraschungsbefund bei Ptosis

Anamnese:

Eine 89-jährige Patientin stellte sich wegen eines erst seit 10 Tagen bemerkten, schnell wachsenden Tumors unter einer seit 1989 bestehenden Ptosis nach Apoplex links vor. Sie habe keine Schmerzen.

Ophthalmologischer Befund:

Es fand sich links nach Anhebung des Oberlides ein monströser Tumor, der die Horn- und Bindehaut vollständig bedeckte und nicht verschieblich war. Eine Visusprüfung war nicht möglich. Sonographisch war der Bulbus intakt, die Netzhaut lag an. Im Kopf-Orbita-MRT bestand kein Hinweis für eine Bulbus- und Tränendrüseninfiltration bei intakter Hornhaut und Sklera unter dem 6 x 13 mm großen Bindehauttumor.

Klinische Verdachtsdiagnose:

Maligner Bindehauttumor

Operation:

Am 26.05.2010 wurde eine Tumorbiopsie zur Diagnosesicherung durchgeführt (Carcinoma in situ der Konjunktiva). Am 09.06.2010 erfolgte die Bindehauttumorexzision mit lokaler intraoperativer Mitomycin C-Applikation, Amnionmembranabdeckung und Kontaktlinseneinsatz.

Histologische Beurteilung:

Makroskopisch ist ein 2,4 x 1,6 x 0,8 cm großes leicht gewölbtes Bindehautexzidat.

Mikroskopisch zeigten sich im gesamten Präparat Verbände eines in plumpen Strängen wachsenden mittelgradig differenzierten Karzinoms mit mittelgroßen mäßig polymorphen Tumorzellen mit hyperchromatischen Zellkernen und zum Teil prominenten Nukleolen. Das Zytoplasma war eosinophil. Die Zellgrenzen konnte man gut abgrenzen. Es bestand eine deutliche Verhornungsneigung der Tumorzellen. An der Oberfläche fanden sich Anteile eines Carcinoma in situ. Die invasiven Karzinomanteile sind allseits schnittrandbildend.

Immunhistochemisch ergab sich eine kräftige Expression des plattenepitheltypischen Markers Zytokeratin 5/6 bei komplett negativer Reaktion auf Zytokeratin 7. Der Proliferationsmarker Ki67 zeigte eine deutliche Positivität in dem stark dysplastischen Epithel. Für p53 (Tumorsuppressor-Gen) lag eine mäßige Expression vor.

Diagnose: Mäßig differenziertes schwach verhornendes Plattenepithelkarzinom der Bindehaut (G2)

Weiterer Verlauf:

- 6-7/2010 Adjuvante perkutane Orbita-Bestrahlung links mit GHD 55 Gy (ED 2,5 Gy)
- 6/2010 Hals-MRT: kein Anhalt für zervikale Metastasierung
- 10/2010 Sicca-Symptomatik, Bindehautnarben mit Symblepharon-Strangbildung, Hornhautstippung, -trübung und -vaskularisation, Cataracta complicata, Visus links sc 0,05

Kommentar:

Das Bindehautplattenepithelkarzinom wird in Deutschland sehr selten (1:20000 Patienten in einer augenärztlichen Sprechstunde) diagnostiziert [1]. Das Alter der Patienten liegt zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr [2]. Der Tumor entwickelt sich meist aus Dysplasien, Carcinoma in situ und der aktinischen Keratose im perilimbalen Bereich innerhalb der Lidspalte. Charakteristisch ist ein exophytisches oberflächlich ausbreitendes Wachstum, die Ausprägung papillärer Strukturen mit Gefäßbäumchen und Entwicklung einer glatten fleischigen Oberfläche. Das Karzinom kann bei allgemeiner Vernachlässigung beträchtliche Ausmaße annehmen [2]. Als bedeuteter Risikofaktor wird die ultraviolette Strahlung angesehen [3,7]. Umstritten ist die Rolle der HPV-Infektionen [3,7]. Nur die radikale chirurgische Therapie, sofern nicht zu große Hornhautbereiche befallen sind, ggf. kombiniert mit Kryotherapie kann Rezidive verhindern. Gelegentlich ist eine lamelläre Keratektomie erforderlich [2]. Auch mit der Brachytherapie mit Sr^{90} / Y^{90} oder mit Ru^{106} / Rh^{106} nach Tumorexzision oder -verkleinerung wurden gute Tumorkontrollraten erreicht [4]. Heute findet man Literaturberichte über adjuvante Therapieansätze wie 5-Fluorouracil nach der Probeentnahme [5] oder die Behandlung mit Mitomycin C [6] als Augentropfen. Ein Problem ist die nachfolgende Limbusstammzellinsuffizienz [6]. Eine intraokulare Ausbreitung entlang der Emissarien ist selten. Histologisch erfolgt eine Invasion der pleomorph atypischen Tumorzellen über die Basalmembran hinaus in das subepitheliale Bindegewebe in die Kornea, Sklera und selten in die Lider und die Orbita. Man findet je nach Differenzierung hyperplastische, hyperchromatische Zellen, Einzelzellverhornungen, Hornperlen, eine Auflockerung des Zellverbandes und atypische Mitosefiguren. Die Prognose ist bei seltener Metastasierung relativ gut [7]. Es handelt sich jedoch meist um Fallberichte oder kleinere Studien. Trotzdem sind lebenslange Nachkontrollen und Fotodokumentation erforderlich.

Literatur:

1. Lommatzsch P: Beta-ray treatment of malignant epithelial tumors of the conjunctiva. Am J Ophthalmol 1976, 81:198-206.
2. Lommatzsch P K: Tumoren der Bindehaut. In: Lommatzsch P K (Hrsg.): Ophthalmologische Onkologie. Enke Verlag Stuttgart 1999, S 73-81.
3. Guthoff R, Marx A, Stroebel P: No evidence for a pathogenic role of human papillomavirus infection in ocular surface squamous neoplasia in Germany. Curr Eye Res. 2009, 34(8):666-71.
4. Lommatzsch P K: Conjunctival tumors and their radiotherapy. In: Alberti, W E, Sagerman RH (ed.): Radiotherapy of intraocular and orbital tumors. Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1993, pp227-237.
5. Al-Barrag A, Al-Shaer M et al.: 5-Fluorouracil for the treatment of intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the conjunctiva and cornea. Clin Ophthalmol 2010, 30:801-8.
6. Russell HC, Chadha V et al.: Topical mitomycin C chemotherapy in the management of ocular surface neoplasia: a 10-year review of treatment outcomes and complications. Br J Ophthalmol. 2010, 94(10):1316-21.
7. Kruse F E, Volcker H E et al.: Konjunktiva. In: Naumann G O H (Hrsg.): Pathologie des Auges I. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 1997, S 465-467.

Danksagung:

Für die Herstellung der Schnitte, Fotos und die histologische Mitbeurteilung der Präparate bedanke ich mich bei Herrn CA Dr. R. Hinze, Herrn OA Dr. G. Wöhlke und Herrn Dr. M. Wöhlke (Institut für Pathologie, HELIOS Kliniken Schwerin).



Pigmentierter Bindehaut-Tumor

Klinik

Ein siebenjähriger Junge wurde von seinen besorgten Pflegeeltern mit einer bräunlichen Läsion der Bindehaut in der Abteilung für Orthoptik vorgestellt. Der Befund an der nasalen, bulbären Bindehaut zeigte sich besonders beim Rechtsblick und war der Pflegemutter in zunehmendem Maße seit Übernahme der Pflege (6 Monate) störend aufgefallen. Nebenbefundlich lag ein kleinwinkliger Strabismus convergens des rechten Auges vor, der mit einer Okklusionsbehandlung behandelt worden war. Von Trauma oder sonstigen ophthalmologischen Auffälligkeiten, auch in der eigentlichen Familie, wurde nicht berichtet. Der unkorrigierte Visus betrug rechts 0,9.

Bei der Spaltlampenuntersuchung zeigte sich ein dunkelbraun pigmentierter, fleckartiger Tumor der Konjunktiva, der trotz tiefer Lage im Gewebe gut verschieblich war. Die Ränder der Läsion waren nasal und temporal scharf, nach superior und inferior unscharf begrenzt mit pigmentierter Sprenkelung der angrenzenden Konjunktiva. Anhand photographischer Dokumentation konnte innerhalb von vier Monaten eine Zunahme der Randunschärfe festgestellt werden.

Bei unklarer Ätiologie und Dignität wurde der Befund auf Wunsch der Pflegemutter komplikationslos operativ entfernt. Die Präparation gelang ohne makroskopischen Reste, die Re-Adaptation der Bindehaut war problemlos möglich.

Histopathologischer Befund

Makroskopisch:

4 x 3 x 1,5 mm messendes Bindehautgewebsstück mit dunkler Pigmentierung

Mikroskopisch:

HE: Das Präparat wird von becherzellhaltigem Bindehautepithel bedeckt. Subepithelial zeigen sich zentral Nester von Nävuszellen, die zwei vorherrschenden Zellanteile aufweisen: 1) Nävuszellen mit wenig Pigmentierung im Sinne eines Nävuszell-Nävus (Compound-Nävus) mit charakteristischen Bindehautepithel-Implantationszysten, 2) tiefer gelegen finden sich stark pigmentierte, größere Zellen sowie kleinere Inseln mit schwach pigmentierten Zellen. Um die zellulären Details der stark pigmentierten Zellen zu analysieren, wird ein H&E-Schnitt mit Kaliumpermanganat gebleicht. Es zeigen sich polygonale Zellen mit reichlich Zytoplasma und einem runden, mittelgroßen Zellkern. Nach erstem Aspekt handelt es sich hier mehrheitlich um „magnozelluläre“ Nävuszellen. Im Bereich des Nävus und im umgebenden Bindegewebe findet sich eine nur milde lymphoplasmazelluläre Entzündungsreaktion. In der gesamten Läsion gibt es keinen Hinweis auf eine pathologisch gesteigerte mitotische Aktivität.

Immunhistochemie:

Beide Nävuszelltypen lassen sich mit Melan A, HMB45 und S100 eindeutig anfärben. Der Großteil der „magnozellulären“ Zellen weist eine Expression von CD68 auf. Diese Zellpopulation wird als CD68-positive Makrophagen identifiziert, die offensichtlich stark pigmentbeladen sind. Lediglich der

Anteil der schwächer pigmentierten Zellen, die von den CD68-positiven Zellen umgeben werden, ist mit MelanA, HMB45 und S100 anfärbar. Der Proliferationsmarker Ki67 wird im Präparat nur sehr vereinzelt exprimiert.

Diagnose

KL: Gutartiger Misch tumor aus Nävuszellnävus und fraglichem Melanozytom mit gesteigerter Makrophagenaktivität

Diskussion

Der hier beschriebene Bindehauttumor kann am ehesten als kombinierte Läsion aus Compound-Nävus mit ausgeprägten sekundären Veränderungen in Form von pigmenthaltigen Makrophagen interpretiert werden, die mit einem Melanozytom verwechselt werden können.

Um die zytologischen Charakteristika der einzelnen Zelltypen eindeutig zu identifizieren, erwies sich ein Bleichen mit Kaliumpermanganat und die Zuhilfenahme der zusätzlichen immunhistochemischen Marker Melan A, HMB45 und S100, aber auch CD68, als wegweisend.

Melanozytome sind seltene Läsionen, die durch ihre starke Pigmentierung auffallen, jedoch meist keine Malignitätskriterien aufweisen. Dennoch gibt es vereinzelte Berichte von infiltrierendem Wachstum oder Wiederauftreten nach Exzision. Teilweise werden Melanozytome auch als „magnozelluläre Nävi“ bezeichnet. Die Diagnose ist je nach Lokalisation klinisch mitunter nicht einfach, kann jedoch histologisch insbesondere unter Zuhilfenahme eines Bleichvorgangs und der Immunhistochemie bestätigt werden.

Erschwerend erweisen sich – wie in unserem Fall – komplexe Mischbilder aus Compound-Nävus, fraglich „magnozellulären Nävuszellen“ mit zusätzlicher Makrophagen-Aktivität. Melanozytome werden in der Literatur in verschiedenen okulären Geweben, v.a. aber im Nervus opticus, im Ziliarkörper und seltener auch in der Chorioidea, beschrieben. In der Bindehaut sind Melanozytome offensichtlich extrem selten. Erstaunlicherweise findet sich das Bindehaut-Melanozytom bei Hunden wesentlich häufiger.

Bei unklarem, atypischem und beunruhigendem klinischem Befund sollte eine stark pigmentierte Bindehautläsion zur eindeutigen Festlegung der Diagnose und Dignität sowie zum Ausschluss eines infiltrierenden Wachstums – auch bei Kindern – stets möglichst vollständig exzidiert werden.

Literatur

1. Bisceglia M, Carosi I, Fania M, Di Ciommo A, Lomuto M (1997): "Il nevo di Ota. Presentazione di un caso con associato nevo blu cellulare in sospetta degenerazione maligna e revisione della letteratura", *Pathologica* 89:168-74.
2. Demirci H, Mashayekhi A, Shields CL, Eagle RC Jr, Shields JA (2005): "Iris melanocytoma: clinical features and natural course in 47 cases", *Am J Ophthalmol* 139:468-75.
3. Folberg R, Jakobiec FA, Bernardino VB, Iwamoto T (1989): "Benign Conjunctival Melanocytic Lesions. Clinicopathologic features", *Ophthalmology* 96: 436-461.
4. Juarez CP, Tso MO (1980): "An Ultrastructural Study of Melanocytomas (Magnocellular Nevus) of the Optic Disc and Uvea", *Am J Ophthalmol* 90:48-62.
5. Norman JC, Urbanz JL, Calvarese ST (2008): "Penetrating keratoscleroplasty and bimodal grafting for treatment of limbal melanocytoma in a dog", *Vet Ophthalmol* 11:340-5.
6. Shields CL, Demirci H, Karatza E, Shields JA (2004): "Clinical Survey of 1643 Melanocytic and Nonmelanocytic Conjunctival Tumors", *Ophthalmology* 111:1747-54.
7. Tsugu H, Nabeshima K, Matsumoto S, Omura T, Yahiro T, Oshiro S, Komatsu F, Abe H, Fukushima T, Inoue T, Takano K. (2009): "A case of a heavily pigmented orbital melanocytoma", *Brain Tumor Pathol.* 26:25-9.
8. Verdager T, Valenzuela H, Strozzi L (1973): "Melanocytoma of the Conjunctiva", *Arch Ophthalmol* 91:363-366.
9. Wilcock BP, Peiffer RL Jr (1986): "Morphology and behavior of primary ocular melanomas in 91 dogs", *Vet Pathol.* 23:418-24.

XXXVIII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)

Basel, 24. und 25. November 2010

Tumorassoziierte Lymphangiogenese in der Entwicklung des malignen Bindehautmelanoms

Ludwig M. Heindl, Carmen Hofmann-Rummelt, Leonard M. Holbach,
Gottfried O. H. Naumann, Friedrich E. Kruse, Claus Cursiefen
Univ.- Augenklinik Erlangen

Hintergrund:

Das maligne Melanom der Konjunktiva (CMM) ist einer der häufigsten malignen Tumore der Augenoberfläche mit Neigung zur lymphogenen Metastasierung in die regionalen Lymphknoten. Er kann entweder de novo, in einer konjunktivalen melanozytären intraepithelialen Neoplasie (C-MIN) oder in einem vorbestehenden Nävus entstehen. Der biologische Mechanismus dieser malignen Transformation ist jedoch weitgehend unbekannt. Die tumorassoziierte Lymphangiogenese (i.e. das Aussprossen neuer Lymphgefäße) wird als erster Schritt in der lymphogenen Metastasierung verschiedener Tumoren angesehen.

Ziel:

Ziel war es zu untersuchen, ob die tumorassoziierte Lymphangiogenese den Übergang von prämaligen Vorläuferläsionen in das invasive Bindehautmelanom begleitet und ob sie mit Prognose oder anderen Tumorcharakteristika assoziiert ist.

Patienten und Methoden:

In einer matched-pairs Kontrollstudie wurden 20 Patienten mit malignem Melanom der Bindehaut (CMM) mit 20 Patienten mit C-MIN mit Atypien und 20 Patienten mit C-MIN ohne Atypien gematcht hinsichtlich Tumorgroße, Tumorlokalisation, Tumorabstand zum Limbus, Tumorabstand zum Fornix und Patientenalter. Zur Identifizierung von tumoralen und peritumoralen Lymphgefäßen wurden Antikörper gegen den „lymphatic vascular endothelial specific hyaluronic acid receptor“ LYVE-1 und gegen das „lymphatic vascular endothelial specific glycoprotein“ Podoplanin als spezifische Marker des Lymphgefäßendothels angewendet. Proliferierende Lymphgefäße wurden durch Doppelmarkierung mit LYVE-1 bzw. Podoplanin und Ki-67 als spezifischer Marker proliferierender Zellen identifiziert. Gemessen wurde die Lymphgefäßdichte (LVD) und die relative Lymphgefäßfläche (RLVA) innerhalb des Tumors (intratumoral) und innerhalb einer Entfernung von $\leq 500 \mu\text{m}$ vom Tumor (peritumoral).

Ergebnisse:

C-MIN ohne Atypien zeigten weder intra- noch peritumoral proliferierende Lymphgefäße. Bei den C-MIN mit Atypien wie auch bei den invasiven Bindehautmelanomen konnten intra- und peritumoral proliferierende Lymphgefäße nachgewiesen werden. Maligne Bindehautmelanome zeigten signifikant höhere Werte intra- und peritumoraler LVD und RLVA für proliferierende Lymphgefäße als C-MIN mit Atypien ($p < 0.001$). Höhere intratumorale Lymphgefäßdichten waren signifikant assoziiert mit größerer Tumorausdehnung ($p = 0.004$), kleinerem Tumorabstand zum Fornix ($p < 0.001$) sowie mit höheren T-Kategorien der TNM-2009-Klassifikation ($p = 0.016$). Niedrigere metastasenfremie Überlebensraten waren signifikant assoziiert mit höheren intratumoralen Lymphgefäßdichten ($p < 0.001$).

Schlussfolgerungen:

Die Entwicklung des malignen Bindehautmelanoms wird begleitet vom Aussprossen neuer konjunktivaler Lymphgefäße. Diese aktive tumorassoziierte Lymphangiogenese scheint mit einem erhöhten Metastasierungs- und Mortalitätsrisiko bei Patienten mit malignem Bindehautmelanom assoziiert zu sein. Eine antilymphangiogene Therapie (z.B. mit Avastin Augentropfen) könnte als ein neuer therapeutischer Ansatz denkbar sein.

Förderung:

Sektion Ophthalmopathologie der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG)

Literatur:

1. Damato B, Coupland SE. Conjunctival melanoma and melanosis: a reappraisal of terminology, classification and staging. *Clin Exp Ophthalmol* 2008;36:786-95.
2. Grossniklaus HE, Green WR, Luckenbach M, Chan CC. Conjunctival lesions in adults: a clinical and histopathological review. *Cornea* 1987;6:78-116.
3. Yu GP, Hu DN, McCormick S, Finger PT. Conjunctival melanoma: is it increasing in the United States? *Am J Ophthalmol* 2003;135:800-6.
4. Tuomaala S, Eskelin S, Tarkkanen A, Kivelä T. Population-based assessment of clinical characteristics predicting outcome of conjunctival melanoma in whites. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:3399-408.
5. Shields JA, Shields CL, Mashayekhi A, et al. Primary acquired melanosis of the conjunctiva: risks for progression to melanoma in 311 eyes. The 2006 Lorenz E. Zimmerman lecture. *Ophthalmology* 2008;115:511-9.
6. Shields CL, Markowitz JS, Bellnsky I, et al. Conjunctival melanoma outcomes based on tumor origin in 382 consecutive cases. *Ophthalmology* 2010; Epub ahead of print.
7. Holbach LM, Pogorelov P, Kruse FE. Differential diagnosis and treatment options for conjunctival tumors [in German]. *Ophthalmologie* 2007;104:521-38.
8. Seitz B, Fischer M, Holbach LM, Naumann GO. Differential diagnosis and prognosis of 112 excised epibulbar epithelial tumors [in German]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1995;207:239-46.
9. Kruse FE, Voelcker HE, Naumann GOH, Konjunktiva [in German]. In: Naumann GOH, ed. *Pathologie des Auges*. Berlin: Springer; 1997: 379-506.
10. Cursiefen C, Kruse FE, Naumann GOH. Cornea and limbus. In: Naumann GOH, Holbach L, Kruse FE, eds. *Applied pathology for ophthalmic microsurgeons*. Berlin: Springer; 2008: 97-130.
11. Stacker SA, Achen MG, Jussila L, et al. Lymphangiogenesis and cancer metastasis. *Nat Rev Cancer* 2002;2:573-83.
12. Dadras SS, Paul T, Bertoncini J, et al. Tumor lymphangiogenesis: a novel prognostic indicator for cutaneous melanoma metastasis and survival. *Am J Pathol* 2003;162:1951-60.
13. Streit M, Detmar M. Angiogenesis, lymphangiogenesis, and melanoma metastasis. *Oncogene* 2003;22:3172-9.
14. Karkkainen MJ, Petrova TV. Vascular endothelial growth factor receptors in the regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Oncogene* 2000;19:5598-605.
15. Schoppmann SF, Birner P, Stockl J, et al. Tumor-associated macrophages express lymphatic endothelial growth factors and are related to peritumoral lymphangiogenesis. *Am J Pathol* 2002;161:947-56.
16. Cursiefen C, Chen L, Borges LP, et al. VEGF-A stimulates lymphangiogenesis and hemangiogenesis in inflammatory neovascularization via macrophage recruitment. *J Clin Invest* 2004;113:1040-50.
17. Padera TP, Kadambi A, di Tomaso E, et al. Lymphatic metastasis in the absence of functional intratumor lymphatics. *Science* 2002;296:1883-6.
18. Cursiefen C, Schlotzer-Schrehardt U, Kuchle M, et al. Lymphatic vessels in vascularized human corneas: immunohistochemical investigation using LYVE-1 and podoplanin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:2127-35.
19. Banerji S, Ni J, Wang SX, et al. LYVE-1, a new homologue of the CD44 glycoprotein, is a lymph-specific receptor for hyaluronan. *J Cell Biol* 1999;144:789-801.
20. Breiteneder-Geleff S, Soleiman A, Kowalski H, et al. Angiosarcomas express mixed endothelial phenotypes of blood and lymphatic capillaries: podoplanin as a specific marker for lymphatic endothelium. *Am J Pathol* 1999;154:385-94.
21. Jackson DG. New molecular markers for the study of tumour lymphangiogenesis. *Anticancer Res* 2001;21:4279-83.
22. Zimmermann P, Dietrich T, Bock F, et al. Tumour-associated lymphangiogenesis in conjunctival malignant melanoma. *Br J Ophthalmol* 2009;93:1529-34.
23. Heindl LM, Hofmann TN, Knorr HL, et al. Intraocular lymphangiogenesis in malignant melanomas of the ciliary body with extraocular extension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:1988-95.
24. Heindl LM, Hofmann TN, Adler W, et al. Intraocular tumor-associated lymphangiogenesis: a novel prognostic factor for ciliary body melanomas with extraocular extension? *Ophthalmology* 2010;117:334-42.
25. Heindl LM, Hofmann TN, Schrödl F, et al. Intraocular lymphatics in ciliary body melanomas with extraocular extension: functional for lymphatic spread? *Arch Ophthalmol* 2010;128:1001-8.
26. Heindl LM, Hofmann-Rummelt C, Adler W, et al. Tumor-associated lymphangiogenesis in the development of conjunctival squamous cell carcinoma. *Ophthalmology* 2010;117:649-58.
27. Bock F, Onderka J, Dietrich T, et al. Bevacizumab as a potent inhibitor of inflammatory corneal angiogenesis and lymphangiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:2545-52.

Epitheliale-mesenchymale Transition bei hochgradiger konjunktivaler intraepithelialer Neoplasie

Alex Soltermann¹, Ronald Kovacs², Karla Chaloupka², Daniela Mihic¹, Peter Meyer³

¹Institut für Klinische Pathologie und ²Augenklinik, Universitätsspital Zürich,

³Augenklinik und Ophthalmopathologie, Universitätsspital Basel, Schweiz

Abstract

Für die Diagnose eines invasiven Karzinoms wird ein Basalmembrandurchbruch gefordert mit Tumorwachstum in der umgebenden spezialisierten Matrix, genannt desmoplastisches Stroma. Um diese Matrix zu infiltrieren durchlaufen die Tumorzellen die epitheliale-mesenchymale Transition (EMT), ein morphologischer Transdifferenzierungs-Prozess. EMT ist charakterisiert durch Verlust von homophilen Adhäsionsmolekülen wie E-cadherin, wodurch sich die Zellen aus dem Verband lösen. Parallel erfolgt eine Aufregulation von mesenchymalen Proteinen wie Vimentin, was zu einer spindelzelligen Morphologie sowie erhöhter Zellmotilität führt.

Wir präsentieren hier den Fallbericht einer 42-jährigen Patientin mit seit 4 Jahren bekanntem Tumor an der paralimbalen nasalen unteren Bindehaut des rechten Auges, der sich in den letzten 8 Monaten wenig veränderte. Nach histologischer Aufarbeitung des Konjunktiva-Exzisesates wurde eine hochgradige konjunktivale intraepitheliale Neoplasie (CIN 3) diagnostiziert. In der Mib-1 Färbung Nachweis von hochaufsteigenden Mitosen. Fokal fand sich ein Abschnitt von verdicktem dysplastischem Plattenepithel mit Akantholyse und erhöhter Zell- und Kernpleomorphie. Darunter desmoplastisch erscheinendes Stroma mit prominenter, teils lymphofollikulärer Entzündung. In der PAS Färbung Nachweis einer

verdünnten Basalmembran. Die Immunhistochemie für EMT Marker zeigte eine Aufregulation von Laminin 5 und zytosolischem Vimentin im basalen Proliferationskompartiment, jedoch keine Verminderung von E-cadherin. Im Stroma keine vermehrte Periostin-Fibrillogenese sowie kein Nachweis von invasiven Karzinomverbänden. Schlussfolgerung: Das Tumor-Stroma Interface ist eine Zone mit aktivem Metabolismus aufgrund von gegenseitigen Signaltransduktionskaskaden. Präinvasive Stellen zeigen eine Aufregulation von Basalmembran- und Invasivitätsproteinen, entsprechend einer biochemischen EMT.



Patientin: J. L.
geb. 06.10.1957
OP-Datum: 11.11.2009
Histo-Nr.: E 21715/9
1 histologisches Schnittpräparat (HE-Färbung)

Mato Nawka
HELIOS Kliniken Schwerin
Augenklinik
Wismarsche Str. 393-397
19049 SCHWERIN

Ausgeprägte beidseitige Bindehauttumoren

Anamnese:

Ein 52-jähriger Patient stellte sich 11/09 wegen einer beidseits bestehenden subtarsalen lachsfarbenen Ober- und Unterlidschwellung vor. Am linken Auge war die subtarsale Schwellung im Unterlidbereich weniger ausgeprägt. 4 Wochen vor Vorstellung in unserer Augenklinik habe der Patient beim Anfachen eines Lagerfeuers Fremdkörper ins rechte Auge bekommen. Hierauf sei ihm eine geringe Schwellung des Ober- und Unterlides am rechten Auge aufgefallen, die seither zugenommen habe und zusätzlich am linken Auge aufgetreten sei, so dass er sich beim niedergelassenen Augenarzt vorgestellt hatte. Die ophthalmologische Anamnese war sonst leer.

Ophthalmologischer Befund:

Rechts bestand ein Visus von sc 0,6 Gl.b.n. und links ein Visus von sc 1,0 bei bis auf oben beschriebenen Lidbefund reizfreiem Vorderabschnitt beidseits. Die Fundoskopie in Mydriasis erbrachte einen unauffälligen Befund für die hinteren Augenabschnitte.

Klinische Verdachtsdiagnose:

Tumor der Bindehaut und Orbita bei V.a. Lymphom

Operation:

Am 11.11.2009 wurde eine Probebiopsie der subtarsalen Bindehaut in Infiltrationsanästhesie durchgeführt.

Histologische Beurteilung:

Makroskopisch: Ein Gewebstück von der Masse einer Linse.

Mikroskopisch: Das Material zeigte an der Oberfläche reguläres Konjunktivalepithel mit angedeuteter, an Plattenepithel erinnernder Schichtung und eingesetzten Becherzellen. Darunter war ein dichtes Infiltrat aus monomorphen, klein- bis mittelgroßen lymphoiden Zellen zu sehen. Teilweise stellte sich aufgelockertes Kernchromatin dar. Selten waren Nukleolen nachweisbar. Des Weiteren waren wenige atypische Mitosen sichtbar. Follikelstrukturen waren nicht darstellbar.

Immunhistochemische Zusatzfärbung: In der Giemsa-Färbung erkannte man ein monomorphes Zell- und Kernbild mit oft kantigen und knittrigen Kernformen. In der Gomori-Färbung waren kurze, relativ breite und stummelförmige Faserbildungen zu sehen. Nahezu alle Tumorzellen exprimierten CD20, bcl2, CD43 und in schwächerer Ausprägung Cyclin D1. Die Mehrzahl der Tumorzellen zeigte eine gering bis mäßig starke Expression von CD5. CD23 wurde inhomogen und fokal betont exprimiert. CD3 markierte ein Begleitinfiltrat. In der Reaktion mit CD10 waren vereinzelt Keimzentren angedeutet. Die Proliferationsrate war hoch und lag bei 60%. Die Verteilung von leichten Kappa- und Lambda Ketten war unspezifisch.

Histologische Diagnose: Infiltrate eines Mantelzell-Lymphoms (malignes Non-Hodgkin-Lymphom der B-Zellreihe) am rechten Oberlid

Weiterer Verlauf:

Die weitere Diagnostik und Therapie wurde ab 11/2009 von den Kollegen der Hämatologie und Onkologie übernommen. Zunächst erfolgte ein Staging des Tumors. Im CT des Thorax und des Abdomens bestand kein Nachweis von Lymphknotenschwellungen. Axillär und hilär waren beidseits nur grenzwertig große Lymphknoten darstellbar. Die Milz stellte sich ebenfalls unauffällig dar. Somit bestand kein ausreichender Anhalt für einen Lymphombefall. Die Ösophagogastroduodenoskopie war ohne pathologischen Befund, wobei Biopsien aus Duodenalsschleimhaut, Antrum- und Korpus- als auch Fundusschleimhaut entnommen wurden. Die Knochenmarkszytologie ergab keinen Anhalt für einen Knochenmarksbefall. Hiermit bestand ein Stadium I A nach Ann-Arbor und es wurde mit einer Chemotherapie begonnen. Die Therapie nach dem R-CHOP-21 Schema wurde von dem Patienten gut toleriert und in 6 Zyklen bis April 2010 durchgeführt. Im Verlauf beklagte der Patient eine zunehmende Müdigkeit und Vergesslichkeit. Des Weiteren bestand eine milde Belastungsinsuffizienz und Eisenmangelanämie. Es bestanden jedoch auch ein z.n. chronischem Alkoholabusus und

Nikotinabusus sowie eine chronische Gastritis, die diese Befunde teilweise mitbegründeten. Nach Abschluß der Chemotherapie erfolgte ein Re-Staging. Im Vergleich zur Voruntersuchung von 11/2009 konnte im CT eine leichte Größenregredienz der axillären und mediastinalen Lymphknoten festgestellt werden. Dies war ebenfalls an kleineren Lymphknoten im Oberbauch auf Höhe des Truncus coeliacus zu beobachten, sodass retrospektiv von einem Lymphombefall auszugehen war. Ein Anhalt für eine Lymphombeteiligung der parenchymatösen Oberbauchorgane bestand nicht. Ein MRT der Orbita und des Hirnschädels zeigte unauffällige zerebrale Strukturen ohne Hinweise auf eine Tumordinfiltration, herdförmige Läsionen oder eine Schrankenstörung. Im Bereich der Orbita bestanden keine radiologisch nachweisbaren tumorösen Veränderungen. Die Schwellung der Ober- und Unterlider bildete sich im Verlauf der Chemotherapie beidseits zurück und verursachte bis 10/2010 keine weiteren Beschwerden.

Kommentar:

Das Mantelzell-Lymphom (MCL) macht epidemiologisch 5% aller Non-Hodgkin-Lymphome aus. Die Inzidenz liegt bei 2/100000/Jahr und der Altersmedian bei 65 Lebensjahren. Männer sind dreimal häufiger betroffen als Frauen. (1)

Die zugrundeliegende Zellform des Lymphoms ist der Zentrozyt, der in seiner Entwicklungsstufe zwischen Zentroblast und B-Gedächtniszelle angesiedelt ist. Das zentrozytische Lymphom oder MCL ist somit der B-Zellreihe zuzuordnen. Tumorzellen zeigen eine Koexpression von B-Zellmarkern (CD19, CD20, CD79a, CD79b, PAX-5) und CD5 (95% der Fälle). Im Gegensatz zum CLL wird aber kein CD23 exprimiert. Das MCL ist positiv für IgM oder IgM in Kombination mit IgD. Lambda-Leichtketten werden öfter als Kappa-Leichtketten exprimiert. In allen Fällen ist eine Cyclin D1-Überexpression nachweisbar. Hierdurch treten die Lymphomzellen von der G1 in die S-Phase des Zellzyklus über. (3,4)

Eine extranodale Manifestation des Lymphoms findet sich häufiger als bei folliculären Lymphomen (WHO-Klassifikation). Neben einem Milzbefall tritt oft eine Beteiligung des Waldeyer-Ringes auf. Eine lymphomatöse Polyposis ist häufig. In ca. 60% der Fälle findet sich eine Knochenmarksinfiltration, in 20-30% der Fälle finden sich Lymphomzellen im Blut. Grund hierfür ist das oft späte klinische Erkennen des MCL. Die meisten Patienten befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits im Stadium III oder IV nach Ann Arbor und 1/3 der Patienten zeigt bereits eine B-Symptomatik. Das MCL hat die ungünstigste Langzeitprognose aller Lymphome. Der klinische Verlauf ist rasch progredient und die mediane Überlebenszeit beträgt weniger als 3 Jahre. (2,5,6)

In einer Studie, in die 10 Patienten mit periokulärem MCL eingeschlossen wurden, war die Orbita in 90% der Fälle, gefolgt von der Tränendrüse (50%) und dem Augenlid (50%) betroffen. 80% der Patienten mit primärer periokulärer Präsentation des Lymphoms befanden sich im Stadium III/IV nach Ann Arbor. Die leukämischen Phase des Tumors war eingetreten und es war eine Knochenmarksbeteiligung nachzuweisen. Drei Fälle waren CD5-negativ und 2 andere Fälle zeigten Mischformen von MCL und folliculärem Lymphom sowie MCL und Plasmazell-Neoplasie. (7)

In einer anderen Studie wurden 21 Patienten mit MCL der Orbita und der orbitalen Adnexen untersucht. Bei 67% dieser Patienten zeigte sich das MCL als erstes Symptom an der Orbita und den okulären Adnexen. Der Befund war hier meist auf eine Seite beschränkt. 71% dieser Patienten wiesen eine beidseitige Beteiligung auf. Die Orbita (71%) und das Augenlid (64%) waren am häufigsten betroffen. Bis auf zwei Patienten befanden sich alle anderen im Stadium III/IV nach Ann Arbor. Eine sekundäre Manifestation des MCL in der Orbita und den okulären Adnexen wiesen 33% der Patienten auf. In dieser Gruppe lag das beidseitige Auftreten des MCL bei 29%. (8)

Zur therapeutischen Anwendung kommt das CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin = Oncovin, Prednison)-Schema mit 6 bis 8 Zyklen im Abstand von 3 Wochen (CHOP-21) oder 2 Wochen (CHOP-14). Im zweiten Fall wird die Therapie mit G-CSF kombiniert, wodurch eine Verbesserung der Ergebnisse ohne eine wesentlich höhere Nebenwirkungsrate erzielt wird. Zusätzliche Verwendung findet Rituximab, ein CD-20 Antikörper. Des Weiteren laufen Studien mit autologer Stammzell-Transplantation und einer anschließenden Erhaltungstherapie mit Rituximab oder Interferon-alpha nach intensiver Primärtherapie. (9)

Literatur:

- (1) Anon. A clinical evaluation of the international Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 1997, Vol 89, p. 3909-3918
- (2) Yang W.I., Zukerberg L.R., Motokura T., Arnold A., Harris N.L. Cyclin D1 (Bcl-6, PRAD1) protein expression in low-grade B-cell lymphomas and reactive hyperplasia. *American Journal of Pathology* 1994, Vol. 145, p. 86-96
- (3) Swerdlow S.H., Williams M.E. From centrocytic to mantle cell lymphoma: a clinicopathologic and molecular review of 3 decades *Hum Pathol* 2002, Vol. 33; p.7-20
- (4) Yin C.C., Medeiros L.J., Cromwell C.C., Menta A.P., Lin P., Luthra R., Abruzzo L.V. Sequence analysis proves clonal identity in five patients with typical and blastoid mantle cell lymphoma. *Mod Pathol* 2007, Vol. 20, p. 1-7
- (5) Ruskone-Fourmestreaux A., Delmer A., Lavergne A., Molina T., Brousse N., Audoulin J., Rambaud J.C. Multiple lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract: prospective clinicopathologic study of 31 cases. *Groupe D'etude des Lymphomes Digestifs. Gastroenterology* 1997, Vol. 112, p. 7-16
- (6) Salar A., Juanpere N., Bellosillo B., Domingo-Domech E., Espinet B., Seoane A., Romagosa V., Gonzales-Barca E., Panades A., Pedro C., Nieto M., Abella E., Sole F., Ariza A., Fernandez-Sevilla A., Besses C. Serrano S. Gastrointestinal involvement in mantle cell lymphoma: a prospective clinic endoscopic and pathologic study; *American Journal of Surgery and Pathology* 2006, Vol. 30, p. 1274-1280
- (7) Looi A., Gascoyne R.D., Chhanabhai M., Connors J.M., Rootman J., White V.A. Mantle cell lymphoma in the ocular adnexal region. *Ophthalmology* 2005, Vol. 112(1), p. 114-9
- (8) Rasmussen P., Sjö L.D., Prause J.U., Ralfkiaer E., Heegaard S. Mantle cell lymphoma in the orbital and adnexal region *Br. J. Ophthalmol* 2009, Vol. 93(8), p. 1047-51
- (9) Zhou Y., Zhang L., Romaguera J., Delasalle K., Han X., Du X., Kwak L., Yi Q., Wang M. Immunotherapy in mantle cell lymphoma: anti-CD20-based therapy and beyond. *Am J Hematol.* 2008, Vol 83(2), p. 144-9

Danksagung:

Für die Beratung hinsichtlich der Literatur, die Herstellung der Schnitte und histologische Mitbeurteilung der Präparate bedanke ich mich bei Herrn Dr. Wohlke (Institut für Pathologie, HELIOS Kliniken Schwercin).

38. Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP) in Basel: 24./25.11.2010

Nicole Arnold-Wörner
 Universitäts-Augenklinik Basel
 Mittlere Strasse 91
 4031 Basel
 arnoldn@uhbs.ch

Fallnummer: O2010.287
 Verteiltes Material: 1 Schnitt (HE)

Unklare Hornhautdystrophie

Klinik:

Eine 82-jährige Patientin wurde uns von ihrer privaten Augenärztin wegen zunehmender beidseitiger Hornhauttrübung zugewiesen.

Der Visus betrug beidseits cc 0,4. Die Hornhaut wies beidseits eine zentral betonte Trübung sowie einen deutlichen Arcus lipoides auf. Die Hornhautdicke betrug rechts 570µm, links 560µm und war damit beidseits leicht verdickt. Am rechten Auge fand sich perilimbal nasal eine feine Vaskularisierung der Hornhaut. Die Sensibilität der Hornhaut erschien beidseits reduziert. Die vorderen Abschnitte waren beidseits reizfrei. Die Linse zeigte beidseits eine fortgeschrittene Cataracta nuclearis, der Funduseinblick war entsprechend reduziert. Die Papillen wiesen beidseits eine leicht vermehrte Exkavation von 0,4-0,5 auf, der Netzhautbefund war unauffällig.

Aus der Systemanamnese war bekannt, dass die Patientin an einer arteriellen Hypertonie sowie an einer Depression litt. Eine systemische Fettstoffwechselerkrankung bestand nicht.

Aus der Familienanamnese erfuhren wir, dass die Tochter und der Vater der Patientin ebenfalls eine Hornhauttrübung aufwiesen.

Aufgrund der durch die Visusminderung zunehmenden Einschränkungen im Alltag fand eine perforierende Keratoplastik des rechten Auges statt.

Makroskopischer Befund:

Das eingesandte, diffus leicht trübe Hornhautscheibchen wurde in der Mitte halbiert, die eine Hälfte für die elektronenmikroskopische Untersuchung in Formalin fixiert, die andere Hälfte histologisch aufgearbeitet.

Mikroskopischer Befund:

Histologisch liegt ein perforierend entnommener Hornhautdiskus vor. Die Oberfläche wird von einem fünf- bis sechsschichtigen, nicht verhornenden Plattenepithel überzogen. An einzelnen Stellen ist es fein bullös von der Unterlage abgehoben. Die basalen Zellschichten sind feingranulär aufgelockert. Die epitheliale Basalmembran sowie die Bowman'sche Schicht erscheinen leicht irregulär und unregelmässig verdickt. Das Hornhautstroma ist in seiner Dicke leicht unregelmässig. Im zentralen Hornhautstroma sieht man zwischen den dissoziierten und fein fibrillär ausgefaserten Stromalamellen gruppierte teils ovaläre, teils rundliche Lücken, aus denen Fett bei der Einbettung herausgelöst worden ist. Diese Veränderungen sind in der Hornhautperipherie weniger ausgeprägt. Die Keratozytenanzahl ist im erkrankten Stromabereich reduziert. Die Descemet-Membran weist lichtmikroskopisch keine Alterationen auf. Das Hornhautendothel ist leicht abgeflacht und rarifiziert.

Elektronenmikroskopischer Befund:

Die basale epitheliale Zellschicht zeigt intrazellulär multiple, unterschiedlich grosse Vakuolen. In der Bowman-Membran lassen sich ebenfalls multiple kleinere vakuolige Hohlräume erkennen. Im gesamten Hornhautstroma finden sich zentral betont unterschiedlich grosse Vakuolen.

Histologische Diagnose:

Stromale Hornhautdystrophie, klinisch und pathologisch hoher Verdacht auf Schnydersche kristalline Hornhautdystrophie

Diskussion:

Es gibt eine Reihe von Erkrankungen, die zur Einlagerung von Fett in der Hornhaut führen. Dabei handelt es sich vorwiegend um systemische Fettstoffwechselerkrankungen mit Hornhautbeteiligung, die Schnydersche Hornhautdystrophie stellt dagegen einen lokalen Defekt des kornealen Lipidstoffwechsels dar.

Systemische Fettstoffwechselerkrankungen mit Hornhautbeteiligung:

- **Hyperlipidämien:** Einteilung nach Fredrickson I-V; extrazelluläre Ablagerung von Cholesterin, Phospholipiden und Triglyceriden; am Auge: Arcus lipoides, Xantheasmen
- **Hypolipidämien:** Reduktion der Serum-Lipoprotein-Spiegel (aut.-rez.):
 - **Lecithin-Cholesterin-Acytransferase-Transferase(LCAT)-Mangel:** LCAT sorgt für den Rücktransport von Cholesterin aus der Peripherie zurück zur Leber; Anhäufung von unverestertem Cholesterin führt zu Atherosklerose, Niereninsuffizienz, frühem kornealen Arcus sowie nebliger stromaler Hornhauttrübung bei Visuserhalt
 - **Fischaugen-Krankheit:** Funktionsstörung der LCAT; „gekochtes Fischauge“, im fortgeschrittenen Stadium mit Visusreduktion
 - **Tangier-Krankheit:** komplettes Fehlen von HDL: vergrößerte gelb- bis orange gefärbte Rachenmandeln, Leber-, Milz-, LK-Vergrößerung, diffuse Hornhauttrübung sowie fokale posteriore Stromatrübungen, kein Arcus, Lagophthalmus durch Neuropathie
- **Lysosomale Speicherkrankheiten** mit Hornhautbeteiligung: vorwiegend aut.-rez. Erkrankungen mit lysosomalen Enzymdefekten; meist progrediente neurologische Symptomatik, vergrößerte Gesichtszüge, Skelett-, Haut- und Augenveränderungen: Makula (kirschroter Fleck, gräuliche Verfärbung), Optikusatrophie, subtile Hornhauttrübungen
 - **Sphingolipidosen:** M. Fabry (x-chrom.-rez, wirbelartige Hornhauttrübungen), GM1-Gangliosidose Typ 1 (Landing Disease), Multipler Sulfatase-Mangel, M. Niemann-Pick, Metachromatische Leukodystrophie
 - **Mucopolipidosen:** Sialidose/ML I, Inclusion-Zellkrankheit/ML II, Pseudo-Hurler-Polydystrophie/ML III, Sialolipidose/ML IV
- **Medikamenteninduzierte Lipidosen**
 - Chloroquin, Amiodaron

Okuläre Erkrankungen mit kornealer Lipidablagerung:

- **Schnydersche kristalline Hornhautdystrophie:** aut.-dom. progressive stromale Hornhautdystrophie mit/ohne subepithelialen kristallinen Ablagerungen (UBIAD1-Gen auf Chr. 1p36)
 - Lokaler Fettstoffwechseldefekt mit Ablagerung von (un-)verestertem Cholesterin und Phospholipiden
 - Epithel, Bowman, **gesamtes** Stroma und gelegentlich Endothel können betroffen sein!
 - Klinik: subepitheliale Kristalle bei **nur 50%** der Patienten, zentrale diffuse Trübung, früher Arcus lipoides, im Verlauf auch Eintrübung der mittlere Peripherie, reduzierte Hornhautsensibilität
 - Assoziiert mit Xantheasmen, Genu valgum und Hypercholesterinämie (in bis zu 66% der Fälle)
- **Lipidkeratopathie**
 - Primär: spontane weiss/gelbe Stromaablagerungen (Cholesterin, Fette, Phospholipide)
 - Sekundär: häufiger, assoziiert mit Hornhautvaskularisation nach Verletzung/Entzündung (disziforme Herpes simplex- und Herpes zoster-Keratitis)
- **Kristalline korneoretinale Dystrophie nach Bietti:** aut.-rez. Hornhautdystrophie mit kristallinen Einlagerungen im paralimbalen anterioren Stroma sowie am hinteren Pol

Fazit

Wir gehen bei dem vorgestellten Fall von einer Schnyderschen kristallinen Hornhautdystrophie aus. Allein vom klinischen Aspekt her können eine Lipidkeratopathie, die kristalline korneoretinale Dystrophie nach Bietti sowie die verschiedenen Lipidosen ausgeschlossen werden.

Die Hornhautveränderungen bei LCAT-Mangel ähneln sehr dem Befund bei unserer Patientin, doch liegt bei ihr keine Fettstoffwechselstörung vor, so dass sämtliche Erkrankungen, die durch eine Hyper- oder Hypolipidämie bedingt sind, ausgeschlossen werden können.

Für die Schnydersche kristalline Hornhautdystrophie spricht zum einen das Vererbungsmuster. Das Vorkommen der Erkrankung bei drei Verwandten ersten Grades über drei Generationen hinweg spricht für einen autosomal dominanten Erbgang.

Eine Dyslipidämie muss nicht vorliegen, da es sich um einen lokalen Fettstoffwechseldefekt handelt.

Meist erwartet man bei der Schnyderschen kristallinen Hornhautdystrophie kristalline Ablagerungen im anterioren Stroma. Weiss JS konnte jedoch zeigen, dass die Erkrankung nur in etwa 50% der Fälle mit kristallinen Ablagerungen einhergeht. In der anderen Hälfte der Fälle findet sich lediglich eine diffuse zentral betonte Trübung sowie ein früher dichter Arcus lipoides – Veränderungen, wie sie unsere Patientin aufweist.

Weiss JS hat deshalb sogar eine Änderung der Nomenklatur vorgeschlagen in „Schnydersche Hornhautdystrophie“ oder „Schnydersche kristalline Hornhautdystrophie ohne Kristalle“.

Clinical approach to corneal dystrophies and metabolic disorders. In: Suthphin J.E., Dana MR, Florakis GJ et al. (Hrsg). Basic and Clinical Science Course (BCSC) 2009-2010. External Disease and Cornea. Section 8. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2009:311-358.

Kenyon KR et al. Corneal manifestations of metabolic diseases. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ (Hrsg). Cornea. Volume 1(2.Aufl.). Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005: 749-776.

Weiss JS. Schnyder crystalline dystrophy sine crystals. Ophthalmology. 1996; 103:465-473.

Weiss JS. Visual morbidity in thirty-four families with Schnyder crystalline corneal dystrophy (an American Ophthalmology Society thesis). Trans Am Ophthalmol Soc. 2007;105:616-648.

**XXXVIII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen
Basel, 24. - 25. November 2010**

Orbitaler Tumor unklarer Dignität

Frank Tost¹ und M. Evert²

Augenklinik¹ und Institut für Pathologie² der Ernst-Moritz-Armdt-Universität
Greifswald

Zur Vorgeschichte:

Ein 52 – jähriger Patient stellt sich mit einer plötzlich aufgetretenen Doppelbildsymptomatik in unserer Ambulanz vor. Es zeigen sich eine einseitige Protrusio bulbi und heteronyme Doppelbilder insbesondere beim Auf- und Abblick. An Vorerkrankungen gibt der Patient eine abgelaufene Borrelien-Infektion, arterielle Hypertonie und Hyperlipidämie an.

Befund der klinischen Erstuntersuchung in unserer Klinik 2010

Rechtes Auge/ Linkes Auge: Es imponiert eine einseitige Protrusio bulbi rechts bei herabgesetzter Reponierbarkeit. Die zu beobachtende Differenz in der Lidspaltenhöhe resultiert aus einer erweiterten Lidspalte rechts. Die tieferen Augenabschnitte sind unauffällig. Eine Kortison-Stoßtherapie ist ohne Behandlungserfolg. Alle Schilddrüsenparameter sind im Normalbereich und die immunologischen Parameter bleiben bis auf die Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* negativ. Während der bildgebenden Untersuchung im klinischen Behandlungsverlauf wird in der oberen Orbita mittels B-Bild-Sonografie und MRT eine Raumforderung nachgewiesen.

Klinische Differentialdiagnose:

Pseudotumor orbitae

Lymphom

Orbitaler Tumor anderer Dignität und Ursache

Durchführung einer inzisionalen diagnostischen Biopsie.

Ophthalmopathologische Untersuchungsbefunde

Mikroskopisch zeigt sich das komplexe Muster einer quergestreiften extraokularen Muskulatur. Herdförmig finden sich entzündliche Infiltrate und Hämorrhagien. Siderinablagerungen kommen nicht zur Darstellung. Vielmehr imponieren außerdem spindelzellige zellreiche Proliferate. Einige dieser Zellen lassen geringgradige zelluläre Atypien erkennen. Diese Spindelzellproliferate durchsetzen die extraokulare Augenmuskulatur. Die Tumorzellen sind S100-Protein negativ. Der Anteil proliferations-assoziiierter Kernantigene in den suspekten Zellanteilen, die

sich außerhalb der G0-Phase des Zellzyklus befinden ist gering wie die Darstellung des Ki-67-Antigens (unter 5% Ki-67-Index) belegen konnte. Immunhistochemisch ließen sich nur vereinzelt CD3 und CD20-positive Lymphozyten nachweisen. Demgegenüber war eine deutliche Expression CD34-positiver Zellen zu beobachten. Für CD68 und CD117 waren die Proben negativ. Untersuchungen mit myogenen Markern (glattmuskuläres Aktin, Desmin, GFAP) waren unauffällig. Beta-Catenin wurde nur im Zytoplasma und nicht aus den Nuclei exprimiert.

Beurteilung: Solitärer fibröser Tumor

Niedrig malignes fibroblastisches Sarkom

(Ausschluss einer proliferativen Myositis/Fasziitis o. Fibromatose)

Diskussion

- Die diagnostische inzisionale Biopsie lässt einen mesenchymalen Tumor erkennen. Es gibt Anzeichen für ein infiltratives Wachstum.
- Die histopathologische Beurteilung wird erschwert durch die relative Seltenheit dieser Tumore in der Orbita und die Vielfalt morphologischer Befunde und Subtypen.
- Die Tumorklassifikation der WHO für Weichgewebstumore wurde letztmalig 2002 modifiziert. Die größte Reklassifikation orbitaler solitärer fibröser Tumore nahmen Furusato et. al. 2010 vor, die Untersuchungsergebnisse von 70 Patienten vorstellten.
- Neue Aspekte der Tumorklassifikation der WHO für Weichgewebstumore sind: Neuinterpretation bekannter Tumorbezeichnungen (atypisches Lipom für bestimmte superfizial gelegene Liposarkome), neue morphologische Entitäten wie perivaskuläre epitheloide Zellen („PECome“), differenziertere Aussagen zum biologischen Verhalten (wie intermediäre Malignität)
- Wesentliche Grundlage der histologischen Diagnostik bleibt der HE-Schnitt. Für eine Zellliniendifferenzierung oder eine Klärung der Antigenkonstellation werden immunhistochemische Methoden genutzt.
- Für die vorgestellte Kasuistik leitet sich hieraus ab, dass die spindelzelligen zellreichen Prolifere und Zellen mit geringgradigen zellulären Atypien für das Vorliegen eines solitären fibromatösen Tumor sprechen.
- Eine Aussage über eine eher myogene oder eher neurogene Differenzierung konnte anhand des vorliegenden Materials nicht sicher getroffen werden.
- Die ergiebige Expression CD34-positiver Zellen ist mit einem solitären fibrösen Tumor in Verbindung zu bringen.
- Gegen das Vorliegen einer proliferativen Myositis/Fasziitis spricht der morphologische Nachweis zellulärer Atypien.

Epikritischer Verlauf: Aufgrund der breiten klinischen Differentialdiagnose und dem Patientenwunsch nach einem minimal-invasiven chirurgischen Vorgehen konnte mittels der inzisionalen Biopsie das Vorliegen eines ausschließlich entzündlichen Erkrankung nicht bestätigt werden. Aufgrund der angeführten zellulären Kriterien war vielmehr von einem Weichgewebstumor auszugehen. Nach einem diesbezüglichen informellen Aufklärungsgespräch steht das

histopathologische Ergebnis des erneuten operativen Vorgehens mittels exzisionaler Biopsie noch aus.

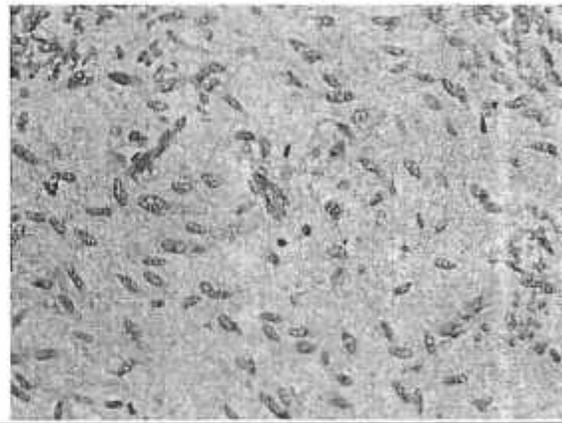
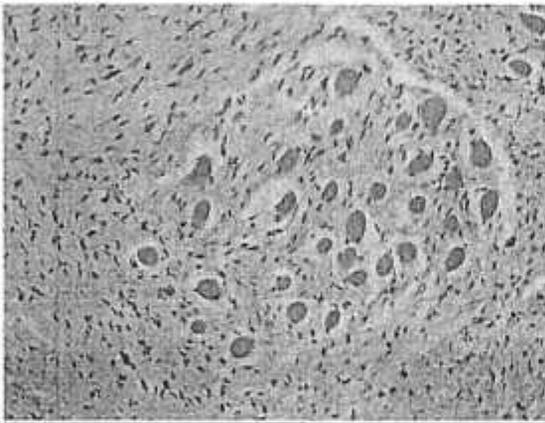
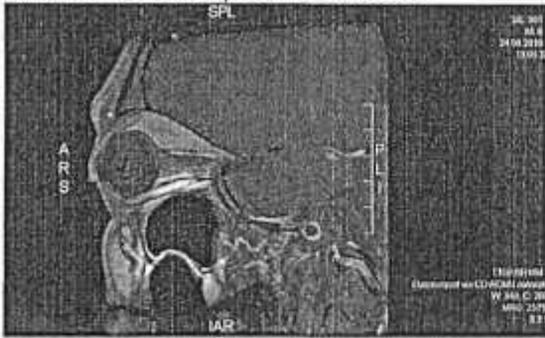


Abb.: Spindelzellproliferate durchsetzen die extraokuläre Muskulatur. Lockere Kollagenmatrix und Zellen mit zellulären Atypien.

Literatur:

1. Furusato E, Valenzuela IA, Fanburg-Smith JC et al. **Orbital solitary fibrous tumor: encompassing terminology for hemangiopericytoma, giant cell angiofibroma, and fibrous histiocytoma of the orbit: reappraisal of 41 cases.** Hum Pathol 2010 in press, doi:10.1016/j.humanpath.2010.05.021
2. Katenkamp, K. und D. **Weichgewebstumoren: Neue Gesichtspunkte zur Klassifikation und Diagnostik.** Dtsch Arztebl Int 2009; 106(39): 632-6
MEDIZIN: Übersichtsarbeit, doi: 10.3238/arztebl.2009.0632
3. World Health Organization **Classification of Tumours.** In: Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F (Hrsg): Pathology and Genetics of Tumors of Soft Tissue. Lyon: IARC Press 2002; 12–224.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Frank Tost
Augenlinik am Universitätsklinikum der Ernst-Moritz-Arndt-Universität
Ferdinand-Sauerbruch-Str.
D - 17475 Greifswald

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

Unklarer Hornhaut-/Bindehauttumor

Dr. Gertrud Haas
Universitätsaugenklinik Innsbruck

Anamnese:

Im Mai 2010 wurde in unsere Ambulanz ein 57-jähriger bisher gesunder Mann mit einer „Hornhautwucherung“ vom niedergelassenen Augenfacharzt zugewiesen. Subjektiv bemerkte der Patient erstmals 2008 eine Sehverschlechterung am rechten Auge und eine zunehmende Trübung der nasalen Hornhauthälfte rechts. Der Patient suchte daraufhin den Augenfacharzt auf, der den Hornhautbefund am rechten Auge fotodokumentierte und jährliche Kontrollen mit dem Patienten vereinbarte. Zwei Jahre später zeigte sich eine deutliche Verschlechterung des Hornhautbefundes, dass der Patient zur Mitbeurteilung vorgestellt wurde. Der Patient war bis 2008 ophthalmologisch unauffällig.

Klinischer Befund:

Bei der klinischen Untersuchung wurden folgende Befunde erhoben: Die Sehschärfe betrug auf dem rechten Auge s.c. 0,125 (Gbn) auf dem linken Auge c.c. 1,0. Der Augeninnendruck lag links applanationstonometrisch mit 13 mmHg und rechts palpatorisch im Normbereich. Die Lider waren beidseits unauffällig. Rechts zeigte sich nasal ein Pterygium, das wenige Millimeter auf die Hornhaut übergriff. Die Hornhaut rechts zeigte eine ziemlich homogene Trübung der temporalen Hälfte, eine vaskularisierte, papillomatös erscheinende Erhabenheit im nasal unteren Quadranten und darüber eine vaskularisierte, bindegewebig erscheinende Platte ohne genaue Abgrenzung zum Pterygium. Links war die Hornhaut völlig unauffällig. Die weiteren vorderen Augenabschnitte beidseits waren unauffällig. Aufgrund des reduzierten Einblicks rechts konnten keine Details im Glaskörper bzw. Fundus dokumentiert werden. Die Netzhaut war sonographisch anliegend. Links zeigte sich ein altersentsprechender Glaskörper und Fundus.

Weiterführende Diagnostik:

Der Patient wurde angewiesen, eine internistische Untersuchung vor einer Probeexzision in Peribulbäranästhesie mit Mepinaest am rechten Auge durchführen zu lassen. Diese zeigte keine besonderen Auffälligkeiten.

Weiteres Procedere/Verlauf:

Drei Wochen nach der Probeexzision aus dem nasalen unteren Hornhautquadranten rechts wurde mit der histologischen Diagnose einer conjunctivalen intraepithelialen Neoplasie eine Tumorexzision mit Mitomycin C-Spülung und Amnionmembrantransplantation angeschlossen. Postoperativ wurde der Patient mit einer therapeutischen Kontaktlinse und einer lokalen Tropftherapie mit Dexagenta-POS-AT 3xtgl. rechts aus dem stationären Aufenthalt nach Hause entlassen und zu regelmäßigen Kontrollen in unsere Ambulanz eingeladen. Bei der letzten Untersuchung zeigten sich ein vor allem zentral betontes Stromaödem, eine diffuse Hornhautstippung und Gefäßinjektionen im Bereich der unteren Hornhauthälfte. Der Visus rechts stieg auf s.c. 0,16 an.

Makroskopischer Befund I:

Drei Millimeter großes weißlich durchscheinendes Gewebe.

Histologischer Befund I:

Zur Darstellung kommt Korneaepithel, darüber liegen eine Epithelschicht mit Schichtungsstörungen und mäßiggradigen teils fokal hochgradigen Dysplasien ohne Hinweis

auf invasives Wachstum, sodass die Diagnose conjunctivale intraepitheliale Neoplasie II-III gestellt wird.

Makroskopischer Befund II:

1. Hornhaut: braunes 2 mm großes Fragment sowie ein weißes sehr dünnes 7 mm großes Fragment
2. Bindehaut-Limbus: 2 mm großes hellbraun bis weißes Schleimhautfragment

Histologischer Befund II:

Es zeigt sich in 1. und 2. ein dysplastisches Konjunktivalepithel mit intakter Basalmembran ohne infiltratives Wachstum mit mäßig bis hochgradiger Schichtungsstörung des Epithels.

Diskussion:

Epitheliale Tumoren der Kornea bzw. Konjunktiva sind die häufigsten Tumoren der Augenoberfläche. Die Inzidenz ist regional sehr unterschiedlich. Es wurde ein bis zu 6-facher Anstieg der Inzidenz in den letzten zwei Jahrzehnten beobachtet, welcher vermutlich auf die Zunahme der HIV-Infektionen, Zunahme der UV-Bestrahlung und HPV-Infektionen, deren Rolle derzeit noch unklar ist, zurückzuführen ist. Diese Beobachtung machen wir auch an unserer Augenklinik.

Sichere klinische Kriterien zur Festlegung der Dignität fehlen, so dass erst, wie auch unser Fall zeigt, eine exzisionelle Biopsie und anschließende histologische Untersuchung und Klassifizierung zur definitiven Diagnosestellung führt.

Untersuchungen zeigen, dass die adjuvante Therapie mit Mitomycin C (intraoperativ, postoperativ) vor allen bei histologisch freien Schnitträndern zu einer signifikanten Reduktion der Rezidivhäufigkeit führt. Rezidive treten meistens im ersten postoperativen Jahr auf.

Gut toleriert wird auch die postoperative Behandlung mit 1 % 5-FU Augentropfen in 6 Zyklen, welche ebenfalls die Rezidivrate reduziert. In unserem Fallbeispiel wurde eine intraoperative Mitomycin C Behandlung und anschließend eine Amnionmembrantransplantation durchgeführt.

Die Diagnose CIN erfordert den gezielten Ausschluss eines extraokulären Zweitumors (13 % der Patienten mit CIN bzw. Karzinomen). Dies wurde auch in unserem Fall veranlasst. Außerdem sind regelmäßige Verlaufskontrollen notwendig, was den betroffenen Patienten unbedingt mitgeteilt werden muss.

Schlussfolgerung:

1. Zur Diagnosesicherung ist eine histologische Untersuchung unerlässlich.
2. Auch bei histologisch freien Schnitträndern sollte postoperativ eine lokale Mitomycin C Therapie angeschlossen werden.
3. Die Diagnose CIN erfordert stets den Ausschluss eines extraokulären Zweitumors.

Literatur:

1. Seitz B et al.: Differential diagnosis und prognosis of 112 excised epibulbar epithelial neoplasias. Klin Monatsblat Augenheilkd 1995, 207(10):239-246.
2. Birkholz ES et al.: Treatment of ocular surface squamous cell intraepithelial neoplasia with and without mitomycin C. Cornea 2010 Sep 21.
3. Al-Barrag A et al.: 5-Fluorouracil for the treatment of intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the conjunctiva, and cornea. Clin Ophthalmol. 2010 Jul 30, 4:801-8.



Histologisches Labor
Ophthalmopathologie

Uniklinik Köln | Augenheilkunde | Histologisches Labor
Postanschrift: 50924 Köln

Konrad R. Koch
konrad.koch@uk-koeln.de

XXXVIII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)
Basel, 24./25. November 2010

Rezidivierende Pilzkeratitis

Fallbeschreibung:

Ein 34-jähriger, ansonsten gesunder Patient wurde im September 2006 bei Kontaktlinsen-assoziiertem Ulcus corneae mit begleitendem Hypopyon am rechten Auge stationär im Zentrum für Augenheilkunde der Uniklinik Köln aufgenommen. In kornealen Abstrichen fand sich kein Anhalt für eine Bakterien- oder Akanthamöbenbesiedlung. Bei Befundprogredienz trotz intensivierter kalkuliert antibiotisch-antimykotischer Therapie (*topisch*: Polyspectran AT und Floxal AT, später ersetzt durch Vanco Fortified AT, Brolene AT, Amphotericin-B AT, Natamycin AS; *oral*: Ciprobay, Diflucan, Zovirax) wurde eine Keratoplastik à chaud erforderlich.

Die histologische und mikrobiologische Diagnostik ergab einen Befall des Trepanates mit dem Schimmelpilz *Acremonium spp.* Dem Antibiogramm entsprechend wurde die antimykotische Therapie mit topischem Amphotericin-B (Ampho-B) und oralem Itraconazol (zudem Polyspectran AT, oraler Zovirax-Schutz, später auch topische Steroide) fortgesetzt.

Eine Woche nach der Operation konnte der Patient mit einem klaren, reizfreien Transplantatbefund, adaptiert in einem ebenso klaren Empfängerbett, aus der stationären Behandlung entlassen werden.

Nach einer Woche entwickelte sich, begrenzt auf die Wirts-HH, ein weißliches tief-stromales Infiltrat mit beginnendem Hypopyon bei 6 Uhr. Der Patient wurde erneut stationär aufgenommen und eine intravenöse Ampho-B-Therapie (zunächst 0,1mg, später 0,2mg/kg KG) eingeleitet. Hierunter resorbierte sich das Hypopyon innerhalb von 2 Wochen vollständig und das Infiltrat war weitestgehend rückläufig. Das systemische Ampho-B wurde abgesetzt unter Fortsetzung der oralen Itraconazol-Einnahme.

Eine Woche später begann das Infiltrat erneut an Größe zuzunehmen und griff auf die Transplantatperipherie über. Intravenöses Ampho-B (0,3 mg/kg KG) wurde erneut unter Beibehaltung eines intensiven topischen Therapieschemas (Ampho-B AT, Polyspectran AT, Dexamethason AT) angesetzt. Ein weiteres Infiltrat-Wachstum mit zunehmender Transplantateintrübung ließ sich hierdurch ebenso wenig aufhalten wie durch die zusätzliche Gabe von oralem Voriconazol und einen Therapieversuch mit intravenösem Caspofungin.

Zur Reduktion des Erregerreservoirs erfolgte eine Re-Keratoplastik à chaud (siehe histologischer Befund) mit intrakameraler Ampho-B-Gabe. Nach zwischenzeitlich vollständiger Resorption der massiven VK-Fibrinreaktion nahm trotz täglicher Ampho-B-Infusionen in maximaler Dosierung (1,0mg /kg KG) der Vorderkammerreizzustand wieder rapide zu. Neben einem Hypopyon zeigten sich sonographisch Glaskörperinfiltrate.

Aufgrund einer Transplantateinschmelzung und -perforation folgte eine weitere Re-KP à chaud mit intrakameraler Ampho-B-Gabe im Dezember 2006. Bei weiterhin nicht antimykotisch kontrollierbarer, schwerer Endophthalmitis wurde gemeinsam mit dem Patienten entschieden, das rechte Auge zu enuklelieren.

Histologie:

Makroskopischer Befund (P115/06): Hornhautscheibchen mit Durchmesser 8,7 mm, zentrale gelbliche Trübung, subtotale Erosio, bräunliche Verfärbung bei 12 Uhr, zirkulär Nahtmaterial.

Mikroskopischer Befund (HE-/Grocott-Färbung): Hornhautpräparat ohne Epithelanteile, Bowman-Lamelle weitgehend noch intakt, fokal fehlend, subtotale, überwiegend lymphozytäre Infiltration aller Hornhautschichten, einseitig im Randbereich Nahtmaterial mit subepithelialer Fibrose. Im gegenüberliegenden Randbereich vollständiger stromaler Substanzdefekt, der durch eine ca. 200 µm dicke retrocorneale Membran überbrückt wird. Descemetmembran mit noppenförmigen Erhebungen, Endothelzellen stark rarefiziert, an retrocorneale Membran posterior angrenzendes granulozytär durchsetztes Fibrinnetz. In der Grocott-Färbung dichtes Fadenpilzmyzel mit septierten Hyphen und gruppiert angeordneten Sporen. Ausbreitung des Myzels neben dem gesamten Stroma, die Endothelseite, sowie die retrocorneale Membran mit ein.

Kommentar:

Pilzinfektionen sind für 4-6% aller mikrobiell-verursachten Hornhautulcera verantwortlich (1). Der Gebrauch von Kontaktlinsen stellt dabei mit 40-50% den häufigsten Riskofaktor für Keratomykosen dar (2). Die Diagnosestellung ist schwierig, wenn, wie im vorliegenden Fall, pathognomonische Hinweise (geographische Ulcus-Konfiguration, Satelliten-Phänomen, usw.) fehlen oder erst spät zu Tage treten (3). Zur Abgrenzung gegenüber anderen Keratitis-Erregern ist daher der direkte Nachweis aus Gewebeproben wie Hornhautabstrichen (mit Abrasio oberflächlicher stromaler Anteile) oder bei schweren Verläufen aus Keratoplastik-Trepananten unumgänglich.

Histopathologisch sind Spezialfärbungen wie die Grocott-Methenamin-Silber-Färbung oder die PAS-Reaktion geeignet, um Pilzelemente in fixierten Gewebeschnitten und in Direktpräparaten darzustellen (4, 5). Andere mögliche Färbungen für Direktpräparate umfassen die Giemsa- und Gramfärbung. Hierdurch kann die Gattung des Pilzerregers genauer eingegrenzt werden. Für eine exakte Erregerbestimmung und Therapiefestlegung ist der makroskopische und mikroskopische Kulturbefund mit Resistenzbestimmung erforderlich.

Häufigste Erreger der Keratomykose in gemäßigten Breiten sind der Hefepilz *Candida* spp sowie die Schimmelpilzgattungen (Hyphomyceten) *Aspergillus* spp und *Fusarium* spp (3).

Die im vorliegenden Fall nachgewiesene Gattung *Acremonium* ist dagegen selten als opportunistischer Erreger von okulären Infektionen beschrieben worden. Keratomykosen durch diesen ubiquitär im Erdreich vorkommenden Schimmelpilz entstehen ausschließlich auf dem Boden kornealer Oberflächendefekte (z.B. durch Kontaktlinsen, nach refraktiver Chirurgie), da *Acremonium* intaktes Epithel nicht penetrieren kann. *Acremonium*-Keratitis treten typischerweise bei immunkompetenten Patienten auf (6, 7).

Histologisch besteht das *Acremonium*-Myzel aus feinen septierten hyalinen Hyphen, von denen im 90°-Winkel unverzweigte Phialiden abgehen. Um das spitz zulaufende Ende der Phialiden sind jeweils mehrere asexuelle Sporen (Conidien) kopffartig gruppiert (8).

Vom histomorphologisch sehr ähnlichen klinisch bedeutsamen *Fusarium* lässt sich *Acremonium* durch ein Fehlen von Makroconidien, ein deutlich langsames Wachstum und eine makroskopisch glatte, nicht flauschige Oberfläche der Kultur unterscheiden. Größere morphologische Unterschiede bestehen gegenüber *Aspergillus* spp. Letzterer besitzt verzweigte Hyphen und charakteristische Conidiophoren, die an endständigen Vesikeln kettenförmig angeordnete Conidien tragen (9).

Der vorliegende Fall zeigt, dass Keratomykosen auch unter intensiver Antibiotikabasierter Therapie und trotz wiederholten operativen Sanierungsversuchen deletäre Verläufe nehmen können. Da die antimykotische Empfindlichkeit verschiedener Pilzerreger stark variiert, ist eine frühzeitige Identifizierung des infektiösen Agens in jedem Falle dringend erforderlich. Umso besser sind die Chancen für ein Therapieansprechen. Ein Vordringen der Infektion bis in die Vorderkammer sollte nach Möglichkeit vermieden werden, da sich hierdurch das Risiko für Rezidive stark erhöht. Bei der frühzeitigen Diagnose kann auch die PCR in Zukunft an Bedeutung gewinnen.

Literatur:

1. Schein OD, Ormerod LD, Barraquer E et al. Microbiology of contact lens-related keratitis. *Cornea*. 1989;8:281-285.
2. Iyer SA, Tuil SS, Wagoner RC. Fungal keratitis: emerging trends and treatment outcomes. *Eye Contact Lens*. 2006;32:267-271.
3. Behrens-Baumann W. Mycosis of the Eye and its Adnexa. Basel: S. Karger; 1999:78.
4. Holmbach LM, Hinzpeter EN, Naumann GOH. Kornea und Sklera. In: Naumann GOH, editor. *Pathologie des Auges*. Berlin, Heidelberg: Springer; 1997. p. 507-692.
5. Hu S, Fan VC, Koonapareddy C, Du TT, Asbell PA. Contact lens-related *Fusarium* infection: case series experience in New York City and review of fungal keratitis. *Eye Contact Lens*. 2007;33:322-328.
6. Wang MX, Shan DJ, Liu JC, Pflugfelder SC, Alfonso EC, Forster RK. Recurrent fungal keratitis and endophthalmitis. *Cornea*. 2000;19:558-560.
7. Alfonso JF, Beaumonde MB, Santos MJ, Astudillo A, Fernandez-Vega L. *Acremonium* fungal infection in 4 patients after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 2004;30:262-267.
8. Collier L, Balows A, Sussman M, Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. London, Sydney, Auckland, New York: Arnold; 1998
9. Chandler FW, Kaplan W, Ajello L. *Aspergillosis*. *Histopathology of Mycotic Diseases*. London: Wolfe Medical Publications; 1980. p. 34-37.

38. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen Basel im November 2010

Benjamin Thabo Lapp
Universitäts-Augenklinik Freiburg
Albert-Ludwigs-Universität
Killianstr.5, D-79106 Freiburg im Breisgau
Tel. 0761-270 4001, Fax. 0761-270 4075
Thabo.Lapp@uniklinik-freiburg.de



Patient S.E., geb. am 13.12.1963
Histologie Nr. 090296 und 090916

Oberflächliche Hornhauttrübungen bei einem 47-jährigen Patienten

Vorgeschichte

Die Erstvorstellung des 47-jährigen deutschen Patienten in unserer Ambulanz erfolgte im September 2008 zur Mitbeurteilung sowie zur Planung einer perforierenden Keratoplastik am rechten Auge. An beiden Augen bestand der V.a. eine oberflächliche / epitheliale Hornhautdystrophie (RA > LA), weiterhin bestanden an beiden Augen eine Salzmann-Degeneration sowie eine ausgeprägte chronische Blepharitis. Am rechten Auge erfolgte bereits zweimal eine Epithelabrasio (zuletzt 2002). Darüber hinaus lag am rechten Auge ein Glaukom mit präterminaler Papillenexkavation und entsprechendem Gesichtsfeldbefund vor; links zeigten sich normale Tensiwerte sowie ein intaktes Gesichtsfeld unter Applikation von topischen und intermittierend systemischen Antiglaukomatosa. Bei den Eltern und den Geschwistern waren keine Augenerkrankungen bekannt. Der Visus betrug am RA: Fingerzählen (hornhaut- / glaukombedingt) und am LA: 0,6 (hornhautbedingt).

Bei dekompensierten Augeninnendruckwerten erfolgte zunächst im September 2008 am rechten Auge eine fistulierende Operation, aber auch eine Abtragung der oberflächlichen Hornhautauflagerungen am linken Auge. ulm März 2009 erfolgte eine perforierende Keratoplastik am RA. Eine systemische Erkrankung lag nicht vor.

Histologische Befunde

1) Wirtshornhaut des rechten Auges (Histologienummer: 090296)

Makroskopischer Befund: 8,5 mm messendes Hornhautscheibchen, leicht verdickt, trüb, zentrale milchige Auflagerungen.

Mikroskopischer Befund: (HE- und PAS-Färbung) Hornhautpräparat mit leicht unruhigem Epithel. Die basalen Epithelschichten weisen ein leichtes Ödem auf, zudem zeigt sich eine deutlich verdickte Basalmembran (BM). An mehreren Stellen finden sich komplette Abbrüche der BM. Unterhalb der teilweise erhaltenen BM finden sich an wenigen Stellen kleinere Kongorot-positive Ablagerungen sowie multiple kleinere Epithelinsele. Neben der BM weist auch die Bowmanschicht größere Defekte auf; subepitheliale Knoten finden sich keine. Die tieferen Stromaschichten sind relativ ruhig und gleichmäßig formiert; Descemet und Endothel sind unauffällig.

2) oberflächliche Hornhautabtragung des linken Auges (Histologienummer: 090916)

Makroskopischer Befund: ein winziges membranöses Gewebstück.

Mikroskopischer Befund: (HE-, PAS-Färbung) Hornhautepithel mit einer dicken – teilweise unterbrochenen Basalmembran. Subepithelial teils sehr dicke amorphe Kongorot-positive Ablagerungen.

3) Immunhistochemie: (Claudin-1, E-Cadherin, Occludin) Die immunhistochemischen Untersuchungen wurden sowohl an dem Hornhautscheibchen des rechten, als auch an dem abgetragenen Gewebstück des linken Auges gemacht. E-Cadherin ließ sich in beiden Präparaten deutlich nachweisen; die Färbungen für Claudin waren dagegen in beiden Präparaten negativ. Occludin ließ sich in einigen Hornhautepithelsegmenten des rechten Auges nachweisen; in dem oberflächlich abgetragenen Gewebstück des linken Auges gelang interessanterweise kein positiver Nachweis für Occludin.

Genetik

folgt voraussichtlich auf der Tagung: Testung TACSTD2-Gen (bislang kein pathologisches Ergebnis)

Diskussion

Die gelatinöse Hornhautdystrophie ist mit einer Inzidenz von 1:300.000 im asiatischen (u.a. in Japan) und vorderasiatischen (v.a. in der Türkei, Iran und Irak) Raum deutlich häufiger anzutreffen als in Europa oder Amerika. Verlässliche Zahlen zur Inzidenz in Europa existieren nicht; wenige Einzelfälle sind beschrieben. Ursächlich für die Hornhautveränderungen sind verschiedene Mutationen im sog. *tumor-associated calcium signal transducer 2 (TACSTD2)* Gen [1,2], die zu einer Beeinträchtigung der epithelialen Zell-Zell-Verbindungen führen. Weiterhin auffällig ist eine oftmals bestehende Konsanguinität innerhalb der betroffenen Familien [3]. Klinisch imponieren die cornealen Alterationen als „Maulbeeren-artige“ oberflächliche Ablagerungen, die bei den Patienten subjektiv zu Visusverschlechterung, Fremdkörpergefühl, Photophobie und Epiphora führen. Diese Veränderungen sind progredient und können später zu einem vollständigen Visusverlust führen. Histopathologisch gehört die gelatinöse HH-Dystrophie (Gelatinous drop-like corneal dystrophy / GDLD) nach der IC3D-Klassifikation [4] zu den epithelialen / subepithelialen Dystrophien. Gekennzeichnet wird die GDLD u.a. durch subepitheliale Amyloidablagerungen [5]. Bei diesen charakteristischen Amyloidablagerungen wird vermutet, dass Makrophagen und Zellen des retikuloendothelialen Systems (RES) wie Fibroblasten und korneale Epithelzellen das Amyloid synthetisieren [6].

Immunfluoreszenz-Analysen zeigen veränderte Expressionsmuster diverser epithelialer Oberflächenmarker die für die Zellverbindungen, die Adhäsion sowie die Interaktion mit dem Zytoskelett wichtig sind. Beschrieben ist eine reduzierte Expression verschiedener tight-junction-Moleküle wie ZO-1- und Occludin, sowie ein Fehlen der Claudin-1- und Desmoplakin-Expression [7].

In dem hier dargestellten Fall konnte ebenfalls eine gestörte bzw. fehlende Claudin-1 und Occludin-Expression nachgewiesen werden. Das Ungewöhnliche an diesem Fall ist allerdings, dass der Patient gebürtiger Deutscher ist und weder Konsanguinität noch andere Augenerkrankungen in der Familie bestehen.

Bei Vorliegen einer Mutation im TACSTD2-Gen muss davon ausgegangen werden, dass die Defekte auch in den Limbusstammzellen vorliegen und es daher nach erfolgter perforierender Keratoplastik erneut zu einem Ausreifen eines defekten Oberflächenepithels kommt. Als therapeutische Konsequenz sollte daher bei fehlenden Kontraindikationen nach Möglichkeit eine Limbo-Keratoplastik durchgeführt werden, um ein bestmögliches Ergebnis zu erreichen.

Literatur

- [1] Alavi A, Elahi E, Tehrani MH, Amoli FA, Javadi MA, Rafati N, Chiani M, Banihosseini SS, Bayat B, Kalhor R, Amini SS. Four mutations (three novel, one founder) in *TACSTD2* among Iranian GDLD patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48:4490-7. [PMID: 17898270]
- [2] Jing Y, Liu C, Wang L. A novel *TACSTD2* mutation identified in two Chinese brothers with gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Mol Vis* 2009; 15:1580-8. [PMID: 19693293]
- [3] Paliwal P, Gupta J, Tandon R, Sharma N, Tiliyal JS, Kashyap S, Sen S, Kaur P, Dube D, Sharma A, Vajpayee RB. Identification and characterization of a novel *TACSTD2* mutation in gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Mol Vis*. 2010 Apr 26;16:729-39. [PMID: 20454699]
- [4] Weiss JS, Møller HU, Lisch W, Kinoshita S, Aldave AJ, Belin MW, Kivelä T, Busin M, Munier FL, Seitz B, Sutphin J, Bredrup C, Mannis MJ, Rapuano CJ, Van Rij G, Kim EK, Klintworth GK.; The IC3D classification of the corneal dystrophies. *Cornea*. 2008 Dec; 27 Suppl 2:S1-83. Review. [PMID: 19337156]
- [5] Akiya S, Furukawa H, Sakamoto H, Takahashi H, Sakka Y.; Histopathologic and immunohistochemical findings in gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Ophthalmic Res*. 1990; 22(6):371-6. [PMID: 2089348]
- [6] Uhlig CE, Groppe M, Böcker W, Busse H, Saeger W.; Bilateral corneal dystrophy. *Ophthalmologe*. 2009 Feb;106(2):152-5. [PMID: 18779967]
- [7] Takaoka M, Nakamura T, Ban Y, Kinoshita S.; Phenotypic investigation of cell junction-related proteins in gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 Mar;48(3):1095-101. [PMID: 17325151]

**XVIII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen
Basel, 24.-25. November 2010**



Institut für Allgemeine und Spezielle Pathologie
Direktor: Prof. Dr. med. R. M. Bohle
Universitätsklinikum des Saarlandes, Kirrberger Straße, D-66421 Homburg/ Saar



Klinik für Augenheilkunde
Direktor: Prof. Dr. med. B. Seitz
Universitätsklinikum des Saarlandes, Kirrberger Straße, D-66421 Homburg/ Saar

Dr. med. Andrea K. Hasenfus
andrea.hasenfus@uks.eu

Eingangsnummer: H23298-09
Material: je 1 CD
Tagungsprogramm-Nr. 27

Kongenitale hereditäre stromale Hornhautdystrophie

Anamnese/ Ophthalmologischer Befund

Im Juli 2009 wurde ein 2 Jahre alter Junge in der Ambulanz der Klinik für Augenheilkunde vorgestellt. Seit Geburt bestand bei dem Patienten eine beidseitige Hornhauttrübung. Familienanamnestisch waren keine weiteren Erkrankten bekannt.

Der Visus (CAT) betrug 0,2 R/L bei einem Tensio von 8 mm Hg R/L. Spaltlampenmikroskopisch zeigte sich beidseits eine homogene diffuse Epithel- und Stromatrübung mit „gefiedertem“ Muster ohne klaren peripheren Rand. Der Fundus R/L war auch unter diversen Beleuchtungsbedingungen bei spielender Pupille nicht beurteilbar. Es zeigte sich eine tiefe Vorderkammer, die Irisstrukturen waren unauffällig, vordere Linsenanteile waren klar ohne Nachweis von Synechien. Desweiteren zeigte sich ein Strabismus divergens, alternans bis intermittens.

Bei Indikationstellung bds. erfolgte zunächst im November 2009 eine perforierende Excimer-KPL (8,0/8,1 mm) des rechten Auges.

Histologischer Befund

Lichtmikroskopie:

Es zeigt sich eine regelrechte aufgebaute und ausreifende Epithelzellschicht mit leichtgradigem Ödem der basalen Zellen. Die Basalmembran sowie die Bowman-Lamelle sind durchgehend intakt. Die Kollagenlamellen des oberflächlichen Stromas sind unregelmäßig korbgeflechtartig angeordnet mit dazwischen liegenden Spalträumen, welche sich über das gesamte Stroma bis zur Descemet-Membran fortsetzen. Punctum maximum in den tiefen Stromaanteilen. Mittels Alcianblau-Färbung stellt sich in diesen Spalträumen Alcianblau-positive Grundsubstanz (u.a. saure Mukopolysaccharide) dar. In der PAS-Färbung ist die Grundsubstanz schwach positiv. Die Keratozyten sind reaktiv verändert mit großen basophilen Zellkernen. Die zentrale Hornhautdicke beträgt 782 µm. Die Descemet-Membran ist altersentsprechend entwickelt, die Endothelzellschicht ist regelrecht. Ausschluß von Lipideinlagerungen mittels Sudanfett-Färbung, Ausschluß von Amyloidablagerungen mittels Kongorot-Färbung. Keine floride Entzündungszellreaktion, keine Neovaskularisation.

Transmissionselektronenmikroskopie:

Auffällig ist eine Architekturstörung des Hornhautstromas: hier zeigen sich Areale mit regelrecht verlaufenden unauffälligen Kollagenlamellen neben Arealen mit Abbrüchen der Kollagenlamellen mit Anhäufung amorpher elektronentransparenter Grundsubstanz und ungeordneten Fibrillen unter Ausbildung von unterschiedlich großen Spalträumen.

Diagnose

In Zusammenschau der klinischen und pathomorphologischen Befunde wurde die Diagnose einer kongenitalen hereditären stromalen Hornhautdystrophie gestellt.

Therapieverlauf und ergänzende Diagnostik

In der Zwischenzeit erfolgte im Juni 2010 eine perforierende Excimer-KPL (8,0/8,1 mm) des linken Auges. Das Hornhauttransplantat des rechten Auges war nahezu klar, der Visus (CAT) betrug 0,5. Im Rahmen des Klinikaufenthalts wurden nach Einverständnis Blutproben des Patienten sowie der Eltern zur Mutationsanalyse des Decorin-Gens entnommen. Die Mutationsanalyse, durchgeführt von einer norwegischen Arbeitsgruppe [1, 5, 6], ergab bei dem Patienten eine heterozygote Frameshift-Mutation im Decorin-Gen. Bei den Eltern wurde keine Mutation nachgewiesen.

Kommentar

Die kongenitale hereditäre stromale Hornhautdystrophie (CHSD) ist eine sehr seltene Hornhautdystrophie mit autosomal dominantem Erbgang. In der Literatur wird über vier Familien mit CHSD berichtet [1, 3, 4, 6, 8, 9, 13]. Verantwortlich für diese Erkrankung ist eine Mutation im Decorin-Gen (DCN) [1], welches sich am langen Arm von Chromosom 12 an Position 21.33 befindet [5]. Decorin zählt zu den kleinen Leucin-reichen Proteoglykanen (SLRPs) mit hufeisenförmiger Tertiärstruktur bestehend aus einem core-Protein mit Leucin-reichen Aminosäure-Wiederholungen, einem Carboxy-terminalem Ende und einem Amino-terminalem Ende mit Bindungsstelle für eine Glykosaminoglykan (Chondroitin-/Dermatansulfat)-Kette. Mit dem core-Protein bindet Decorin an die GAP-Region von Kollagenfibrillen [12], während die Glykosaminoglykan-Kette nach außen gerichtet ist. Dadurch wird nicht nur ein gewisser Abstand innerhalb der Fibrillen eingehalten, sondern auch die Stabilität des Kollagengerüsts im dreidimensionalen Raum gefördert. Die nachgewiesene Frameshift-Mutation führt zu einer inkompletten Version des Decorins und folglich zu Funktionseinschränkungen in der Organisation und Formation der Kollagenfibrillen sowie der Strukturgebung der extrazellulären Matrix. Desweiteren bindet Decorin nicht nur an Kollagen, sondern auch an diverse Wachstumsfaktoren [2, 7], Fibronectin [10] und Thrombospondin [11] und spielt somit neben der Aufrechterhaltung der Hornhauttransparenz auch allgemein eine Rolle in der Angiogenese, der Regulation der Zellproliferation und der Immunregulation. Interessanterweise zeigen Patienten mit CHSD in den bislang berichteten Fällen keine Auffälligkeiten des Integuments bzw. des Bindegewebes wie z.B. stark empfindliche Haut oder Wundheilungsstörungen.

In unserem Fall handelt es sich um eine weitere neue Frameshift-Mutation des DCN. Da bei den Eltern keine Mutation nachgewiesen werden konnte, gehen wir von einer „de novo“-Mutation aus.

Referenzen

- 1) Bredrup C, Knappskog PM, Majewski J, Rodahl E, Boman H (2005) Congenital stromal dystrophy of the cornea caused by a mutation in the Decorin gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46:420-426
- 2) Iozzo RV, Moscatello DK, McQuillan DJ, Eichstetter I (1999) Decorin is a biological ligand for the epidermal growth factor receptor. *J Biol Chem* 274:4489-92.
- 3) Odland M (1968) Dystrophia corneae parenchymatosa congenita. A clinical, morphological and histochemical examination. *Acta Ophthalmol (Copenh.)* 46:477-485
- 4) Pouliquen Y, Lacombe E, Schreiner C, Giraud JP, Savoldelli M (1979) Familial congenital dystrophy of the corneal stroma: Turpin's syndrome. *J Fr Ophthalmol* 2: 115-125
- 5) Rohdal E, Knappskog PM, Bredrup C, Boman H (2008) Congenital stromal corneal dystrophy. *GeneReviews*[internet] University of Washington, Seattle
- 6) Rohdal E, Van Ginderdeuren R, Knappskog PM, Bredrup C, Boman H (2006) A second decorin frame shift mutation in a family with congenital stromal corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol* 142: 520-521
- 7) Takeuchi Y, Kodama Y, Matsumoto T (1992) Bone matrix decorin binds transforming growth factor-beta and enhances its bioactivity. *J Biol Chem* 269:32634-32638
- 8) Turpin R, Tisserand M, Sérane J. (1939) Opacités cornéennes héréditaires et congénitales réparties sur trois générations et atteignant deux jumelles monozygotes. *Arch Ophthalmol (Paris)* 3:109-111
- 9) Van Ginderdeuren R, De Vos R, Casteels I, Foets B (2002) Report of a new family with dominant congenital hereditary stromal dystrophy of the cornea. *Cornea* 21:118-120
- 10) Winnemöller M, Schmidt G, Kresse H (1991) Influence of decorin on fibroblast adhesion to fibronectin. *Eur J Cell Biol* 54:10-17
- 11) Winnemöller M, Schön P, Vischer P, Kresse H (1992) Interactions between thrombospondin and the small proteoglycan decorin: interference with cell attachment. *Eur J Cell Biol* 59:47-55
- 12) Weber IT, Harrison RW, Iozzo RV (1996) Model structure of decorin and implications for collagen fibrillogenesis. *J Biol Chem* 271: 31767-31770
- 13) Witschel H, Fine BS, Grützner P, McTigue JW (1978) Congenital hereditary stromal dystrophy of the cornea. *Arch Ophthalmol* 96:1043-1051

Danksagung

Wir bedanken uns bei Frau Dr. Cecilie Bredrup für die sehr gute Zusammenarbeit (Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Haukeland, Bergen, Norwegen)



38. Jahrestagung der DOP in Basel

Junius Kuhnt oder doch eine andere Erkrankung?

R. Bölöni, Marburg

boeloeni@med.uni-marburg.de

Vortragsnummer:

Klinik:

Eine 31-jährige Patientin stellte sich 1964 erstmalig in der Augenklinik vor. Der Visus war bds. voll, am Fundus waren Pigmentverschiebungen und „angioid streaks“ erkennbar. Bei der Vorstellung neun Jahre später lag ein Visusabfall rechts auf 0,5p und links auf FZ vor. Ophthalmoskopisch sah man rechts ein Ödem am hinteren Pol mit darunter liegenden Pigmentverschiebungen, mittelperipher streifige Blutungen und teils Mikroaneurysmen. Links war am hinteren Pol eine große Makulanarbe mit Pigmentverklumpungen ohne Ödem erkennbar, zudem streifige und punktförmige Blutungen. Zu dem Zeitpunkt wurde vom poliklinischen Oberarzt ein Mischbild einer feuchten AMD rechts und Junius Kuhnt assoziiert mit diabetischen Veränderungen diagnostiziert.

12 Jahre später wurde die Patientin zur Mitbeurteilung aus der Inneren Medizin vorgestellt - mit folgenden Diagnosen:

1. Grönblad-Strandberg-Syndrom
2. Hirnabbau-Syndrom
3. Z.n. bilateraler Adrenaektomie (1973) bei Adrenogenitalem Syndrom
4. Z.n. Meningitis tuberculosa (1979)
5. Insulinpflichtiger Diabetes mellitus
6. Euthyreote Struma nodosa

Bei der Untersuchung lag der Visus rechts bei 0,05, links bei Lichtscheinprojektion. Ophthalmoskopisch sah man rechts eine große, sehr stark pigmentierte Narbe am hinteren Pol sowie kleinfleckige Blutungen. Links waren aufgrund einer Glaskörperblutung keine Details erkennbar. Im Angiogramm rechts sah man Veränderungen entsprechend einem Mischbild aus Junius Kuhnt und Retinopathia diabetica proliferans.

Wegen Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit zunehmenden Verwirrheitszuständen wurde die Patientin 1982 in der Neurologie aufgenommen, wo sie 59-jährig verstarb.

In der Sektion wurden folgende Befunde festgehalten: Grönblad-Strandberg-Syndrom, Z.n. bilateraler Adrenaektomie, Pseudohermaphroditismus, Diabetes mellitus, Arteriosklerose, Koronarsklerose, Myokardnarbe, eitrige Bronchitis mit Bronchopneumonie, generalisierte cerebrovaskuläre Insuffizienz, Struma nodosa.

Ophthalmopathologischer Befund:

Makroskopie: bds. deutliche Netzhautverdickung am hinteren Pol, proliferative Stränge in den Glaskörperraum, angedeutete angioid streaks.

Mikroskopie:

1. Haut: Deutliche Verdickung und Fragmentierung der elastischen Fasern mit teilweiser Verkalkung, besonders in den tiefen dermalen Schichten.
Diagnose: Pseudoxanthoma elasticum (M. DARIER)
2. Augen: a) Diabetische Veränderungen:
 - Glykogenspeicherung im Irispigmentepithel
 - Verdickte Basalmembran des Ziliarkörpers
 - Sklerose der Netzhautgefäße
 - Proliferative Retinopathie
 - Glaskörperblutung

b) Veränderungen bei Grönblad-Strandberg-Syndrom:

- Brüche in der Bruch'schen Membran
- Choriokapillarissprossen durch die Bruch'sche Membran
- Proliferationen des retinalen Pigmentepithels
- Disciforme Makuladegeneration

Diagnose: M. DARIER-GRÖNBLAD-STRANDBERG

Diskussion:

PLANGE beschrieb 1891 erstmalig das Krankheitsbild. Ein Jahr später gab ihm KNAPP den Namen „angioid streaks“. Erst 1929 erkannten GRÖNBLAD und STRANDBERG den Zusammenhang mit dem M. DARIER (Pseudoxanthoma elasticum). CARLBORG beschrieb letztendlich den Zusammenhang mit kardiovaskulären Veränderungen 1944.

Pseudoxanthoma elasticum (PXE) ist eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, deren Prävalenz bis heute nicht ganz klar ist (Ringpfeil et al. 2006). Man vermutet eine Prävalenz von 1 Erkrankung auf 50.000 – 70.000. Die Diagnosestellung ist schwierig, da die ersten Hautveränderungen erst in der 2. oder 3. Dekade auftreten (Neldner et al. 1988). Häufig erfolgt die korrekte Diagnosestellung erst in der 3. oder 4. Dekade mit okulären oder vaskulären Komplikationen.

PXE ist eine generalisierte Bindegewebserkrankung von Haut, Auge und kardiovaskulärem System. Die elastischen Bindegewebsfasern sind fragmentiert, geschwollen und weisen typische Kalziumablagerungen auf.

Hautbeteiligung: Ausbildung kleiner, umschriebener, gelblicher Flecken oder Papeln am Hals, axillär und inguinal meist nach der Pubertät. In sehr ausgedehnten Fällen können diese Veränderungen die gesamte Hautpartie betreffen mit Verlust der Elastizität der Haut.

Augenbeteiligung: Das typische Zeichen sind angioid streaks, die ab dem 30. Lebensjahr bei 100% der Patienten nachweisbar sind (Neldner et al. 1988). Hierbei handelt es sich um Brüche in der Bruch'schen Membran. Diese können zu bindegewebigen Proliferationen aus der Choriokapillaris in den subretinalen Raum führen, wodurch das Bild einer „feuchten Makuladegeneration“ mit allen Variationen entstehen kann (Georgalas et al. 2009). Bei Vorliegen einer feuchten AMD oder von Makulanarben ist eine differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber dem Morbus Kuhnt oft extrem schwierig.

Cardiovaskuläre Beteiligung: Die Kalziumablagerungen treten hier häufig in mittelgroßen Arterien der Peripherie auf, mit Beteiligung der Elastica media und Intima (Mendelsohn et al. 1978). Dies führt zu claudicatio intermittens, renovaskuläre Hypertension, angina pectoris und seltener Myokardinfarkt. Es besteht auch ein erhöhtes Risiko für cerebrale Ischämien sowie gastrointestinale Blutungen.

Das phänotypische Spektrum der Erkrankung ist extrem variabel mit beispielsweise familiärer Häufung z.B. der Hautsymptomatik oder Augenbeteiligung oder kardiovaskulärer Beteiligung (Li et al. 2009).

Die genetischen Veränderungen verantwortlich für PXE liegen in der chromosomalen Region von 16p13.1 mit Beteiligung des ABCC6 Gens (Bergen et al. 2000, Uitto et al. 2010). Die Vererbung ist ausschließlich autosomal rezessiv und nicht, wie früher vermutet, teils auch autosomal dominant.

Literatur:

- Bergen AA et al., Mutations in ABCC6 cause pseudoxanthoma elasticum. Nat Genet 2000, 25:228-31
- Georgalas I et al., Angioid streaks, clinical course, complications, and current therapeutic management. Ther Clin Risk Manag 2009, 5:81-89.
- Li Q et al., Pseudoxanthoma elasticum: clinical phenotypes, molecular genetics and putative pathomechanisms. Exp Derm 2009, 18: 1-11.
- Mendelsohn G et al., Cardiovascular manifestations of pseudoxanthoma elasticum. Arch Pathol Lab Med 1978, 102: 298-302.
- Neldner KH, Pseudoxanthoma elasticum. Clin Dermatol 1988, 6: 1-159.
- Ringpfeil F et al., Pseudoxanthoma elasticum is a recessive disease characterized by compound heterozygosity. J Invest Dermatol 2006, 126: 782-6.
- Uitto et al., Pseudoxanthoma elasticum: Molecular Genetics and Putative Pathomechanisms. J of Investigative Dermatology 2010, 130:661-670.

Pseudouveitis

1 HE-Schnitt, 5715/10

4 / 29

Dr. R. Guthoff
Augenlinik der Julius-Maximilians-
Universität Würzburg
Josef-Schneider-Str. 11
97080 Würzburg
r.guthoff@uni-wuerzburg.de

Klinischer Befund:

Eine 76-jährige Patientin stellte sich mit seit 6 Wochen bestehenden Nebelsehen beidseits vor. Eine B- oder neurologische Symptomatik bestand zu keinem Zeitpunkt. Die Augen- und die Allgemeinanamnese der pseudophaken Patientin war bis auf eine Skoliose der Wirbelsäule und den Zn. Gebärmutter-OP unauffällig.

Die Untersuchung ergab beidseits Endothelbeschläge und eine beidseite schlierige, 3x-positive Glaskörperzellinfiltration ohne Anhalt für Netzhautbeteiligung bei einem Visus 1,2/0,9. Anschliessende internistische und laborchemische Untersuchungen (Serologie Lues, Borreliose, Sarkoidose, Toxoplasmose, Rheumafaktor, Röntgen Thorax, Oberbauch Sono) sowie eine kraniale CT waren unauffällig.

Als nach 3 Monaten der Visus trotz einer 7-wöchigen oralen Kortikosteroidtherapie auf OD/OS 1,2/0,2 abgesunken war, erfolgte die stationäre Aufnahme. Zusätzlich zum Erstbefund zeigte sich am OS ein Papillenödem und ödematöse Netzhaut der oberen Hemisphäre, welche Fluorescein-angiografisch Vaskulitiszeichen aufwies. Eine Pars-plana-Vitrektomie mit Glaskörperaspiration bei zunehmenden Visusverlust des OS 2 Tage später ergab keinen Nachweis auf Herpesviren bzw. Bakterien oder Pilzen. Zytologisch fanden sich unspezifische entzündliche Zellen. Systemisch wurde mit Acic 3x750mg/d i.v., Ceftriaxon 2x1g/d i.v. und Decortin 80mg/d i.v. behandelt. Als sich am OD ebenfalls eine symptomatische Visusminderung auf 0,8 entwickelte, wurde 8 Tage später eine diagnostische Re-Vitrektomie mit Retinabiopsie des OS durchgeführt.

Histopathologie und Immunhistochemie:

Eingesandt wurde eine 0,1cm große Gewebeprobe. Histologisch zeigen sich in diesem Retinafragment lymphoide Blasten mit vereinzelt Mitosen, aufgelockertem Kernchromatin und nicht-prominenten, exzentrisch liegenden Nukleoli.

Die Tumorzellen sind kräftig für CD20 positiv und zeigen eine wechselnd starke Koexpression für MUM1, während gegen CD10 negativ bleibt. Die proliferative Aktivität (ki67) ist mit über 80% sehr hoch.

Diagnose:

Retinabiopsat mit Infiltraten eines aggressiven Non-Hodgkin Lymphoms der B-Zellreihe, speziell durch ein diffuses großzelliges.

Verlauf:

Anschliessende Staging-Untersuchungen (Labor, Beckenkammpreparat, Ultraschall/CT Abdomen) ergaben keine weiteren Manifestationen. Zwei Zyklen mit Rituximab (375mg/qm) /Methotrexat (4g/qm) und intrathekaler MTX-Prophylaxe wurde durchgeführt. Am OS zeigte sich ein sekundärer Zentralarterienverschluss ursächlich für den Visusverlust mit Lux, der Visus des OD war zuletzt 1,0. Wiederholten cMRT zeigten keine zerebrale Manifestation.

Kommentar:

Retinale Lymphome stellen den größten Anteil der intraokularen Lymphome dar und sind durch eine Glaskörperbeteiligung gekennzeichnet. Retinale Lymphome sind typischerweise hochmaligne und eine ZNS-Beteiligung (60-80%) kann sich vor, simultan oder nach okulärem Befall manifestieren. Meist sind beide Augen betroffen, oft asymmetrisch.

Retinale Lymphome betreffen meistens ältere Patienten (>60 Jahre). Ein Anstieg der Inzidenz dieser Entität wurde in den letzten Jahren beobachtet.

Häufig täuschen perivaskuläre, lymphomatöse Infiltrate eine Vaskulitis vor. Die Infiltrate können alle Netzhautschichten betreffen, so dass diese ödematös erscheint. Eine Durchwanderung von Lymphomzellen durch das retinale Pigmentepithel (RPE) ist typisch, die sich oft zwischen RPE und Bruchscher Membran ansammeln und können dort absterben. Darüber befindliches RPE kann in der Folge atrophieren und einen Fundus flavimaculatus vortäuschen. Pathognomonisch sind äquatoriale ringförmige gelblich-weiße Läsionen. Gefäßverschlüsse mit retinalen Infarkten und Blutungen sind möglich.

Histologisch finden sich große Tumorzellen mit geringem Zytoplasma und prominenten Nukleoli. Immunhistochemisch sind die Tumorzellen positiv für CD79a, CD20, PAX5, BCL2, MUM1 und zT. für BCL6 und CD10.

Die Prognose von primären intraokularen Lymphomen ist insbesondere bei gleichzeitig bestehendem zerebralem Befall schlecht. Das mediane Gesamtüberleben bei isoliertem PIOL beträgt 57 Monate, während es bei zerebraler Manifestation nur 33 Monate beträgt. Das 2-Jahres-Gesamtüberleben beträgt 39%.

Eine Standardtherapie zur Behandlung primärer intraokularer Lymphome existiert bislang nicht aufgrund fehlender prospektiver, randomisierter Studien wegen der Seltenheit der Erkrankung. Die Therapie von primären intraokularen Lymphomen unterscheidet sich signifikant von der Behandlung systemischer Lymphome, da die meisten, bei Lymphomen wirksamen Zytostatika die Blut-Hirn-Schranke nicht in zytotoxischen Konzentrationen passieren können. Die okuläre Radiotherapie führt zu entsprechenden Nebenwirkungen am Auge bzw. des Sehnervs, und ist nicht präventiv hinsichtlich eines zerebralen Rezidivs. Bei der früheren Standardtherapie der PCNSL, der Ganzhirnbestrahlung, rezidivieren nahezu alle Patienten bei nur kurzem medianen Gesamtüberleben von etwa 12 Monate, sodass die Hochdosis-Methotrexat-Therapie (HDMTX) als ein Bestandteil der Erstlinienbehandlung bei den meisten PCNSL angesehen wird.

Die intravitreale Gabe von MTX umgeht die Penetrationsbarrieren der Blut-Kammerwasser- und Blut-Retina-Schranke und erhöht daher signifikant die intraokulären Konzentrationen, vermeidet die systemische Toxizität einer intravenösen Therapie. Nachteilig ist jedoch die fehlende Prophylaxe von zerebralen Manifestationen und die okuläre Toxizität (Katarakt, Makulopathie, Optikusatrophie). Kasuistisch wurde nach intravitrealer Anwendung von Rituximab (Anti CD-20-monoklonaler Antikörper) berichtet, dass kein Anhalt für Toxizität bestand, jedoch über die Wirksamkeit keine Angaben gemacht werden konnten. Bei 2 Patienten mit rezidiviertem PIOL konnte die Gabe von intrathekalem MTX in Kombination mit Cytarabin zu einer anhalten Remission führen.

Literatur:

- Alpek EK, Ahmed I, Hochberg FH, et al. 1999a. Intraocular-central nervous system lymphoma. Clinical features, diagnosis and outcome. *Ophthalmology*, 106:1805-10.
- Freeman LN, Schechat AP, Knox DL, et al. 1987. Clinical features, laboratory investigations, and survival in ocular reticulum cell sarcoma. *Ophthalmology*, 94:1631-9.
- Smith JR, Rosenbaum JT, Wilson DJ, et al. 2002. Role of intravitreal methotrexate in the management of primary central nervous system lymphoma with ocular involvement. *Ophthalmology*, 109:1709-16.
- Nelson DF, Martz KL, Bonner H, et al. 1992. Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG): RTOG 8315. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 23:9-17.
- Grimm SA, Pulido JS, Jehnke K, et al. 2007. Primary intraocular lymphoma (PIOL): an International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group Report. *Ann Oncol*, 18:1851-5.
- Coupland SE, Damato B. 2008 Understanding intraocular lymphomas. *Clin Experimental Ophthalmol*, 36(6):564-78.



**Histologisches Labor
Ophthalmopathologie**

Uniklinik Köln | Augenheilkunde | Histologisches Labor
Postanschrift: 50924 Köln

Dr. Manuel M. Hermann
manuel.hermann@uk-koeln.de

**XXXVIII. Tagung der DOP
Basel, 18./19. November 2010**

Intraokularer Tumor bei vorbekanntem B-Zell-Lymphom

Klinik und Verlauf:

Der 66jährige Patient wurde bei schmerzhafter Endophthalmitis als Notfall zur Enukleation eingewiesen. Augenanamnestisch bestand eine subjektive Sehverschlechterung und Druckgefühl am LA seit mehr als 6 Monaten. Ein Augenarzt wurde lange nicht aufgesucht. Sonst keine ohne ophthalmologische Eingriffe oder Vorerkrankungen. Zunehmende, starke Schmerzen seit 14 Tagen.

Allgemeinanamnestisch war ein extranodales hochmalignes B-Zell Non-Hodgkin Lymphom (großzellig, ED 2/2006) Chemo- und Strahlentherapeutisch (mit KMT) behandelt worden. Wegen Verschlechterung des AZ war vor Aufnahme eine hämato-onkologische Untersuchung erfolgt. Befunde hierzu lagen zunächst nicht vor.

Visus Fcc RA=0,8 LA=nL. Vorderabschnitt RA: reizfrei mit incipienter Cataract. Funduskopisch zeigte sich rechts eine milde Glöse bei sonst reizfreiem Befund. LA: Exophthalmus, Lidödem, Lidschluss fast komplett, Bindehautinfiltrat, HH Erosio und Stromainfiltrat, Hypopyon 2,5mm mit Fibrin, Iris atrophisch und synechiert, Phak. Links kein Funduseinblick. Sonographisch links Verdichtungen im GK Raum teils mit Bezug zur Bulbuswand. Hinterer Pol sonographisch nicht scharf abgrenzbar.

Dem Patienten wurde bei Befundprogredienz unter i.V. Antibiose mit Fortum und Sobelin eine Enukleation links empfohlen. Intraoperativ zeigte sich eine breitflächig eingeschmolzene Sklera am Limbus mit strukturellen Veränderungen der Augenmuskeln und der Tränendrüse. Daher komplette Entfernung des Muskeltrichters und der Tränendrüse.

Makroskopischer Befund:

Erhalten wurde ein nicht tonisiertes linkes Auge (L24,2 x B25 x H23.5 mm) mit iatrogener Perforation bei 1h. Die Cornea (11,5 x 12 mm) war stumpf, wenig transparent, dahinter ein Hypopyon mit Fibrinsträngen. Die Transillumination zeigte einen großen Illuminations-Defekt vom hinteren Pol ausgehend. Dem N. Opticus anhaftend zeigt sich eine weißlich derber extrabulbärer Tumor mit Anteilen Augenmuskeln insgesamt ca. 14mm im Basis-Durchmesser. Nach Abpräparation der oberen und unteren Kalotte zeigte sich ein phakes Auge mit eingefallenen Kammern und eingeschmolzener Sklera. Die Linse ist gelockert, der Glaskörper trüb. Am hinteren Pol ist das weissliche retinale Gewebe stark verdickt und weich. Die Sklera ist stellenweise kaum abgrenzbar.

Mikroskopischer Befund: (HE/PAS/vG)

Das Präparat zeigt ein eingefallenes PO-Segment mit diffus gemischt-leukozytär infiltriertem HH-Gewebe und fokal dichten lymphozytären HH-Infiltraten, die bis in das tiefe HH-Stroma reichen. Das Epithel ist abradert. Die Descemet Membran ist onduiert, die Endotheliozyten vermindert. In der Vorderkammer findet sich ein teil-organisiertes Fibringeflecht mit direktem Bezug zum atrophischen Irisgewebe. Die Linse ist nach anterior luxiert. Der Ziliarkörper ist pränekrotisch, das Ziliarkörperepithel vernarbt. Der Glaskörper zeigt eine anteriore Grenzmembran mit Fibrinsträngen und lymphozytären Infiltraten. In den hinteren Augenabschnitten ist kein NH-Gewebe mit sichtbarer neuronaler Schichtung ist erhalten. Dafür

zeigt sich am hinteren Pol eine vom Opticusbereich ausgehende Durchsetzung der Sklera, Retina und des Glaskörperaumes durch einen teils zellreichen, teils nekrotischen Tumor, dessen Ausläufer den Äquator überschreiten. Die Sklera ist dicht durchsetzt und stellenweise kaum noch abgrenzbar. Der Übergang zum in den Glaskörperaum hinein ragenden Tumor ist nicht scharf auszumachen. Die blastären Tumorzellen weisen polymorphe, meist oval- bis bohnenförmige Zellkerne mit hellem Kernchromatin und prominenten, teils mehrfachen Nukleolen auf. In vitalen Tumoranteilen ist die Mitoserate hoch (über 15 pro 10 HPF). Die Tumormatrix ist sehr locker mit geringer Interzellulärsubstanz aber zahlreichen eingesprossenen Gefäßen mit Hüllgewebe. In den Tumor eingestreut finden sich in geringer Zahl Makrophagen und reife Lymphozyten perivaskulär.

Immunhistochemie:

In der Färbung mit Antikörpern gegen CD 68 färben sich zahlreiche Makrophagen im Randbereich der Tumornekrosen an. Im Bereich des vitalen Tumorgewebes reagieren nur singuläre, reife Zellen positiv. In der Färbung CD 3 und CD 4 reagieren im Bereich des Tumors ebenfalls nur singuläre, reife Zellen.

Die weiteren Ergebnisse waren für die Infiltrate/Tumorzellen wie folgt:

Marker	Ergebnis	Marker	Ergebnis
Ki67/MIB1	40% +	pan CK	-
CD1a	-	CK 8	-
CD20	-	Vimentin	+
CD30	-	PAX 5	-
CD56	-	MUM1	-
CD79a	-	Melan A	-
CD138	-	S100	-
MPO	+	NFP	-

Histochemie:

Die Färbung Chloroazetatesterase zeigt ein stark positives Ergebnis für die infiltrierenden Zellen.

Histologische Diagnose:

LA Endophthalmitis bei AML mit intraokularer Proliferation und Nekrose bei Infiltration der Orbita nach Lymphomtherapie mit hochdosierter Strahlentherapie und autologer Stammzelltransplantation.

Weiterer Verlauf:

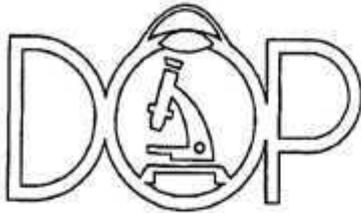
Die parallel durchgeführte hämatoonkologische Untersuchung führte zur Diagnose einer AML, die palliativ behandelt wurde. Im OP-Bereich stabilisierte sich der Lokalbefund in den Verlaufskontrollen. Der AZ des Patienten verschlechterte sich auf Grund der AML fortlaufend. Der Patient verstarb im Dezember 2009.

Kommentar:

Orbitale Manifestationen, auch Erstmanifestationen, sind für Patienten aller Altersstufen vorbeschrieben, aber selten. In einer multizentrisch retrospektiven Untersuchung zur Entwicklung einer AML nach Lymphomtherapie wurde die Therapie mit alkylierenden Chemotheapeutika als Risikofaktor beschrieben.

Literatur:

- (1) Metayer C et al. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after autotransplantation for lymphoma: a multicenter case-control study. Blood. 2003 Mar 1;101(5):2015-23. Epub 2002 Oct 10.
- (2) Kiratli H, Demiroğlu H, Emeç S. Ocular relapse in acute myeloid leukemia (M4) with normal bone marrow. Int Ophthalmol. 2009 Aug;29(4):243-5. Epub 2008 Mar 13.
- (3) Kiratli H, Balci KE, Himmetoğlu C, Uner A. Isolated extraocular muscle involvement as the ophthalmic manifestation of leukaemia. Clin Experiment Ophthalmol. 2009 Aug;37(6):609-13.
- (4) Meka E, Lukáts O, Tóth J, Fekete S. Orbital tumour as initial manifestation of acute myeloid leukemia: granulocytic sarcoma: case report. Pathol Oncol Res. 2008 Jun;14(2):209-11. Epub 2008 Apr 23.



XXXVIII. Jahrestagung der
deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)
Basel, 24. und 25. November 2010

**UK
SH**

Dr. Stefan Koinzer
Klinik für Ophthalmologie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Kiel
koinzer@auge.uni-kiel.de



in Kooperation mit dem Institut für Pathologie, Dir. Prof. Dr. Röcken,
und dem Institut für Hämatopathologie, PD Dr. Klapper

Differentialdiagnose eines Iristumors

Isolierter Irisbefall durch ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom

Präparat

Das ausgeteilte Präparat zeigt die HE-Färbung einer Irisbiopsie.
Immunfärbungen sind als virtuelle Präparate über das Internet unter der angegebenen URL zu mikroskopieren. Dabei läßt sich das gesamte Präparat in unterschiedlichen Vergrößerungen darstellen und unter dem „Mikroskop“ bzw. Bildfenster verschieben. Hier sind die Bilder abrufbar:

<http://www.uni-kiel.de/path/vm/koinzer-dop2010>

Das erforderliche Browser-Plugin „Silverlight“ kann für den Internet Explorer oder Firefox heruntergeladen werden unter: <http://www.microsoft.com/getsilverlight/Get-Started/Install/Default.aspx>. Aufgrund des großen Datenvolumens von mehreren GB, die jeder Schnitt umfaßt, werden diese Schnitte für ca. 6 Monate abzurufen sein.

Ausgangsbefund

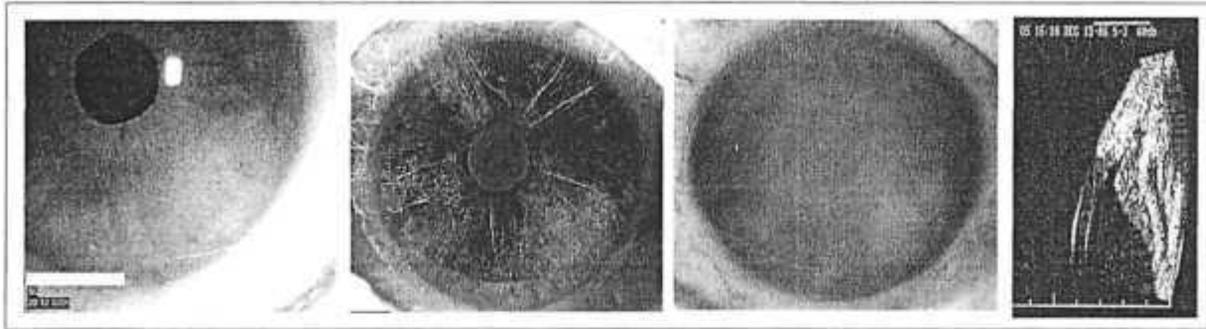
Eine 70 jährige beschwerdefreie Patientin wird zur Abklärung des abgebildeten über 2 Uhrzeiten ausgedehnten prominenten Iristumors vorgestellt. Seit 3 Jahren wird eine rezidivierende (steroidresponsive!) Iritis berichtet. 2 Jahre vor der Vorstellung wurde eine Kunstlinse ohne Besonderheiten implantiert. Der Visus des betroffenen LA beträgt 0,9, normwertige Tensio, saubere Vorderkammer. Es liegen Hornhaut-Endothelbeschläge und prominente Irisgefäße vor. Die FAG der Iris zeigt ausgedehnte Hyperfluoreszenz mit diffuser Leckage. In der Ultraschallbiomikroskopie ist die Läsion dem Irisstroma ca. 1 mm prominent aufgelagert, homogen mittelreflektiv und erreicht den Kammerwinkel. Unter Malignitätsverdacht wird der Tumor kurzfristig durch eine Sektoriridektomie entnommen. Es zeigt sich der folgende

Histologische Befund:

2 zusammengenommen ca. 0,5 cm große Irisexzidate enthalten dichtes lymphatisches Gewebe, wenige S100 positive dendritische Zellen und zahlreiche Lymphozyten, dazwischen Blasten mit basophilem Zytoplasma und hellen Zellkernen. Immunhistochemisch Expression von CD20 und BCL2-Coexpression, jedoch Negativität für CD10. Hohe Zellproliferation von mindestens 80%.

Diagnose:

Isolierte extranodale Manifestation eines diffusen, großzelligen B-Zell-Lymphoms der Iris als relativ T-Zell- und histiozytenreiche Variante.



Abbildungen: Vorderabschnitt, Iris-FAG in Früh- und Spätphase und UBM präoperativ

Weiterer klinischer Verlauf:

Die übliche Ausbreitungsdiagnostik (cMRT, CT Hals, Thorax und Abdomen, Sono Abdomen, Knochenmarks- und Liquorzytologie u.a.) zeigt keine weiteren Lymphomfoci. Es wird eine Polychemotherapie nach dem Bonner Protokoll für ZNS-Lymphome über 5 Monate durchgeführt, die eine intrathekale Zytostatikagabe beinhaltet.

Gut ein Jahr später wird die Patientin erneut mit Zellen der Vorderkammer vorgestellt. Der korrigierte Visus beträgt noch immer 0,8. Unter dem V. a. ein Lymphomrezidiv wird eine Kammerwasserpunktion durchgeführt und zytologisch nach Cytospin-Anreicherung (Finger et al 2006) untersucht. Dabei zeigt sich der folgende

Zytologische Befund:

Mononukleäre Zellfraktion mit zahlreichen blastären Zellen mit basophilem Zytoplasma und großen, teils multilobulierten Zellkernen mit prominenten Nukleoli. Einzelne CD3-positive T-Zellen. Die Blasten exprimieren überwiegend CD19. Zusätzlich wird monotypisch die Immunleichtkette kappa exprimiert, wogegen Negativität für die Leichtkette lambda besteht. Für eine weitere Immuntypisierung liegt nicht genügend Material vor.

Diagnose: Rezidiv des aggressiven B-Zell-Lymphoms.

Das Lokalrezidiv wird bestrahlt. Regelmäßige augenärztliche und hämatoonkologische Kontrollen zeigen über gut 2 Jahre kein Rezidiv; es gab zu keiner Zeit klinische Hinweise auf eine Beteiligung des hinteren Augenabschnitts. Das betroffene Auge hat einen vollen Visus.

Diskussion

Eine Beteiligung der Uvea im allgemeinen und insbesondere der Iris beim Primär intraokularem Lymphom (PIOL) ist selten, häufiger dagegen sind subretinale Lymphominfiltrate. Uveale lymphozytäre Läsionen sind meist entzündlich-reaktiv bedingt. Davon abzugrenzen ist das primäre Lymphom der Uvea. Lymphome des Auges können mit Beteiligung des ZNS auftreten und werden dann als okulozerebrale Lymphome bezeichnet. Eine uveale Beteiligung durch Metastasen eines generalisierten NHL kommt ebenfalls vor.

Zur Irisbeteiligung überwiegend bei PIOL liegen in der Literatur einige Histologien nach Enukleation oder post mortem vor. Wenige Diagnosen wurden wie im präsentierten Fall nach in vivo-PE gestellt (Velez 2000, Ahmed 2004). Der vorliegende Fall ist ein primär uveales Lymphom der Iris (wie auch bei Ahmed 2004), was von einer Irisbeteiligung beim PIOL abzugrenzen ist. Während es sich bei den PIOL am häufigsten um diffuse großzellige B-Zell-NHL handelt, sind primär uveale Lymphome anders als der vorgestellte Fall am häufigsten der Gruppe der extranodalen Maginalzonenlymphome (kleinzellig, low grade) zuzuordnen (Coupland 2002). Ein Rezidiv des vorgestellten Falles konnte aus einer Kammerwasserzytologie diagnostiziert werden. Eine eindeutige Diagnosestellung kann dabei aufgrund der geringen Zellzahl, der fragilen Natur von Lymphomzellen und des entzündlich überlagerten Mischbildes aber schwierig sein.

Der vorliegende Fall zeigt über 2 Jahre einen relativ blanden Verlauf mit Erhalt der Sehfunktion. Er ist im Gegensatz zur Mehrheit der primär uvealen Lymphome vom diffusen großzelligen Typ. Bei den berichteten Fällen von Irisbeteiligung bei PIOL dieses Typs war der Verlauf des betroffenen Auges in der Regel deletär, teils auch aufgrund einer Strahlenretinopathie.

CHOROIDALES EXTRANODALES MARGINALZONEN-B-ZELL-LYMPHOM

4 / 32

Dr Alexandre P. Moulin,
FMH Pathologie, FMH Ophthalmologie, FEBO
Eye Pathology Laboratory
Jules Gonin Eye Hospital,
Av. de France 15, 1004 Lausanne, Switzerland
Tel : +4121 6268541
Email : alexandre.moulin@fa2.ch



KLINIK

Ein 86-jähriger Mann stellte sich in einer privaten Augenarztpraxis wegen einer unilateraler Rötung und einem Seheindrucks eines zentralen Flecks vor. Die Sehschärfe betrug 0.16 R und 0,3 L, die Tensio applanatorisch 16 mmHg beidseitig. Eine bilaterale Katarakt wurde gefunden. Bei Funduseinblick des rechten Auges wurden multifokalen, schlecht abgegrenzte, unscharfe, knotige gelbe, uveale Zonen beobachtet. Das OCT zeigte eine seröse Netzhautablösung. Die Fluorezeinangiographie zeigten mehrere früher schlecht abgegrenzten hypofluoreszenzen Zonen und später eine fokale Hyperfluoreszenz. Eine Verdickung der hinteren Aderhaut wurde durch ein CT festgestellt. Trotz dem Verdacht einer unklaren intraokularen Entzündung oder Tumor, verweigerte der Patient weitere Untersuchungen und eine weitere Behandlung. 15 Monaten später stellt er sich wieder vor mit einem schmerzhaften rechten Augen ohne Lichtperzeption. Ein neovaskuläres Glaukom wurde festgestellt (34 mmHg) und eine Enukleation durchgeführt.

PATHOLOGIE

Makroskopischer Befund:

Eingesendet wurde ein Bulbus mit den Massen 2,6 x 2,3 x 2,4 mm (a.p, horizontal, vertical). Der Hornhautdurchmesser war 11 mm. In der Vorderkammer wurde ein Ektropion Uveae festgestellt. Der Optikus-stumpf mass 4 mm in der Länge. Der Bulbus wurde vertical geschnitten. Eine vollständige Netzhaut Ablösung sowie eine weisse, "fish flesh" Verdickung der Uvea wurden beobachtet. Über dieser Zone, konnte man kleine pigmentierte und unpigmentierte Zonen finden. Es gab auch den Verdacht einer nasalen inferioren extraokulären Manifestation.

Mikroskopischer Befund:

In der Aderhaut ist eine diffuse, monotone lymphoide Proliferation, die aus kleinen Lymphozyten und wenig grösserer Zellen mit unregelmässigem, inhomogenem Chromatin besteht, sichtbar. Man kann auch einige residuelle Keimzentren beobachten. Diese Wucherung dehnt sich aus dem Auge und infiltriert drei sklerale Kanäle. Die Choriocapillaris wird auch teilweise infiltriert. Einige Drüsen sind sichtbar. Man kann auch eine fokale Hypertrophie oder Atrophie sowie eine fibröse Metaplasie des RPEs beobachten. Ein vollständige exsudative NetzhautAblösung mit fokaler Atrophie, vor allem der äusseren Nuklearschicht ist sichtbar. Auf der Iris findet man eine Rubeosis mit Ectropion Uveae. Der Kammerwinkel wird beidseitig durch anteriore Synechien verschlossen.

Immunohistochemie:

Die lymphoide Wucherung besteht aus mehrere B CD20, CD79A+ Lymphozyten und wenige T CD3+ Zellen. Es gibt in den B Zellen keine Expression der CD5, Cyclin D1, CD10, BCL1, BCL6, CD23. In den residuellen Keimzentren wurden CD21, CD23 folliculäre dendritische Zellen gefunden. In diesen Zentren ist BCL2 Ausdruck abwesend. Es wurde keine Einschränkung der Kappa or Lambda Leichtketten gefunden. Ki67 Proliferationsindex war 15%

Molekular Biologie:

Multiplex PCR für IgH und IgK zeigen eine monoklonale Population.

DIAGNOSE

Choroidales Extranodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom mit inferioren nasalen Ausdehnung.

DISKUSSION

Lymphoide Aderhaut Proliferationen sind selten und mehrere wurden in der Vergangenheit als „reaktiv uveal lymphoid Hyperplasie“ oder „uveal pseudotumours“ berichtet. Im Laufe der 20 letzten Jahren erschien es, dass diese tumoren monoklonal waren und dass sie echte bösartige Neoplasien darstellen¹⁻⁴. Bis heute, mehr als 80 Aderhaut Lymphome wurden beschrieben⁵. Diese Lymphome erscheinen häufiger in Männern und betreffen Patienten meistens über 60 Jahre alt. Die Patienten leiden unter unscharfen Sehen wie in unserem Fall und Metamorphopsien. Der Glaskörper enthält meistens keine Zellen und mehrere gelbe, "sahnige" ¹ Infiltrationen, Flecken mit fokaler Hypertrophie

des RPEs und seröse Netzhautablösungen wurden beobachtet. Im Ultraschall ist eine Verdickung der Aderhaut mit niedriger innerer Reflektivität sichtbar. Die Fluorezeinangiographie zeigt normalerweise frühe Hypofluoreszenz und späte Hyperfluoreszenz.

Uveal Lymphome können als primär oder sekundär klassifiziert werden. Primäre Lymphome sind häufiger und bestehen am meistens aus Extranodalen Marginalzonen-B-Zell Lymphome. Sekundäre Lymphome sind sehr selten und bestehen am meistens aus high grade diffusen grosszelligen B-Zell-Lymphomen⁵. Marginalzonen-B-Zell-Lymphom scheinen aus der Proliferation einer Post Keimzentrum B Zelle zu stammen^{4,5}. Diese Lymphome wurden erstmals in Magen berichtet⁶. Es erscheint, dass eine anhaltende antigenische Anregung im Fall einer lokalen, chronischen Entzündung eine klonale Proliferation eines B Zells erzeugt. Diese Anregung wurde im Magen mit *Helicobacter Pylori*⁷ und in den okulären Adnexen mit *Chlamydia Psittaci* in Italien⁸ verbunden. Diese Verbindung zwischen *Chlamydia Psitacci* und Lymphomen in den okulären Adnexen scheint von geographischen Faktoren und von der Methodologie abzuhängen^{9,10}. Nach unserem Wissen wurde diese Verbindung in Aderhaut mit *C. Psitacci* nicht beschrieben.

Histopathologisch sind mehrere zentrozytenartige, monozytoide oder plasmazytoide Tumor-Zellen mit einigen Blasten erkennbar. Diese malignen Zellen können eine neoplastische Kolonisation der Keimzentren zeigen (Follikuläre Kolonialisierung). Dutcher bodies, intranukleare, PAS-positive Inklusionen sind auch manchmal sichtbar. Bei Immunohistochemie, gibt es einen Ausdruck von B-Zell Marker CD20, CD 79a, und PAX5. Es ist wichtig ein hochgradiges Mantelzelllymphom auszuschliessen und keinen CD5 und Cyclin D1 Ausdruck zu finden. In der differentiellen Diagnose sollte man auch ein klein lymphozytisches Lymphom ausschliessen (CD5+, CD23+). Im Kontrast zum follikulären Lymphom, das aus der Keimzentren stammt, gibt es in Marginalzonen-B-Zell-Lymphom keinen CD10 Ausdruck. Ein Einschränkung der Kappa oder Lambda Leichtketten ($\kappa/\lambda > 3$ oder < 1) sollte man auch suchen. Manchmal ist es auch notwendig wie in unserem Fall eine monoklonale Umlagerung der schweren oder leichten Ketten der Immunglobuline Loci zu finden.

Verschiedene Translokationen wurden in MALT Lymphomen berichtet. Die Gegenwart dieser Translokationen ist unterschiedlich und hängt von der Lokalisation des Lymphoms ab^{11,12}. In der Aderhaut wurde die t(11;18)(q21;q21) Translokation von Sarah Coupland berichtet⁶. Diese Translokation bringt der Apoptosis inhibitor 2 Gen auf dem Chromosom 11 mit dem MALT1 Gen auf dem Chromosom 18 zusammen und erzeugt ein neues API2-MALT1 Fusionprotein, das das NF- κ B pathway beschleunigt¹³.

In unserem Fall ist es wahrscheinlich, dass das exsudative Amotio Retinae aus einer Funktionsstörung des möglich ischämischen RPEs wegen der partieller neoplastischer Infiltration oder Kompression der Choriocapillaris entsteht. Es ist denkbar, dass die unpigmentierten atrophischen oder pigmentierten hypertrophische Zonen sowie die fibröse Metaplasie diese Funktionsstörung des RPEs beweisen. Ein seröse Netzhautablösung kann auch in ziemlich gleichen Bedingungen erscheinen¹⁴.

Die Untersuchungen bei unserem Patient zeigten keine andere Tumoren und eine lokale Strahlentherapie (20 Gy) wurde ausgeführt. Die Behandlung hängt von der Ausdehnung des Tumors ab und es wurden erfolgreiche Beobachtungen (8 Jahre) nach Eukleation ohne weitere Behandlung gemacht¹⁵. In einem anderen Bericht¹⁶ wurde lokale Strahlentherapie (35 Gy) nach einer Biopsie erfolgreich benützt.

Referenzen

1. Jakobiec FA et al. Multifocal static creamy choroidal infiltrates : an early sign of lymphoid neoplasia. *Ophthalmology* 1987; 94, 397-406
2. Ben-Ezra D et al. Uveal lymphoid infiltrates: immunohistochemical evidence for a lymphoid neoplasm. *BJO* 1989; 73, 846-851
3. Cockerham GC et al. Re-evaluation of "recrivate lymphoid hyperplasia of the uvea: an immunohistochemical analysis of 10 cases. *Ophthalmology* 2000; 107, 151-158.
4. Coupland SE, et al. Extranodal marginal zone B cell lymphoma of the uvea: an analysis of 13 cases. *J Pathol* 2002, 197, 333-340.
5. Coupland SE, Damato B. Understanding intraocular lymphoma. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2008 ; 36, 564-578.
6. Isaacson P, et al. Cancer Malignant lymphoma of mucosa-associated tissue: a distinctive type of B-cell lymphoma 1983; 52, 1410-1416.
7. Hessel et al. The response of low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342, 571-574.
8. Ferreri AJ et al. Evidence for an association between *Chlamydia Psitacci* and ocular adnexal lymphomas. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96, 586-594.
9. Stefanovic A, Lossos IS. Extranodal marginal zone lymphoma of the ocular adnexa. *Blood* 2009; 114, 501-510.
10. Chanudet E et al. *Chlamydia Psitacci* is variably associated with ocular adnexal MALT lymphoma in different geographical regions. *J. Pathol* 2006; 344-351.
11. Streubel B, et al. Variable frequencies of MALT lymphoma-associated genetic aberrations in MALT lymphomas of different sites. *Leukemia* 2004; 18, 1722-1726.
12. Ye H et al. Variable frequencies of t(11;18)(q21;q21) in MALT Lymphomas of different sites: significant association with CagA strains of *Helicobacter Pylori* in gastric MALT lymphoma. *Blood*. 2003; 1012-1018.
13. Uren AG et al. Identification of paracaspases and metacaspases : two ancient families of caspase like protein, one of which plays a key role in MALT lymphoma. *Mol Cell* 2000; 6, 961-967.
14. Moulin AP et al. Fluorescein and Indocyanine Green Angiography findings in B cell lymphoblastic leukaemia mimicking acute central serous chorioretinopathy. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2010; 227, 342-344.
15. Coutinho Ab, et al. Extranodal B-cell lymphoma of the uvea: a case report . *Can J Ophthalmol* 2004; 40, 623-626.

16. Coupland SE, et al Diagnosis of primary uveal extranodal marginal zone lymphoma by chorioretinal biopsy: a case report *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005 ; 243, 482-6.

XXXVIII. Jahrestagung der DOP
Basel, am 24./25. November 2010

Christina Miller

Augenklinik der Universität
Mathildenstraße 8
80336 München
Tel.: 089/ 5160-3811
Fax.: 089/ 5160-5160
Email: christina.miller@med.uni-muenchen.de

Sekundärmalignom nach Retinoblastom

FALLBESCHREIBUNG

Eine 24-jährige Patientin wurde aufgrund einer zunehmenden Schwellung im Bereich des linken Unterlides Ende März 2010 in die Universitätsaugenklinik der LMU München zur Mitbeurteilung überwiesen. Anamnestisch war bei der Patientin ein beidseitiges hereditäres Retinoblastom bekannt; das rechte Auge war im August 1988 enukleiert worden, das linke Auge wurde zum gleichen Zeitpunkt mit einer Kryotherapie und einer anschließenden Bestrahlung behandelt. Die Eltern und Geschwister der Patientin wurden lediglich ophthalmologisch untersucht und dabei zeigten sich keine Pathologien. Eine humangenetische Untersuchung wurde nicht veranlasst.

Am 1. April 2010 wurde eine Probeexzision des Unterlidtumors durchgeführt. Zeitgleich wurde ein MRT und CT Staging des Kopfes, des Thorax und des Abdomens veranlasst. Es konnten keine Metastasen gefunden werden.

HISTOLOGIE

makroskopischer Befund:

mehrere Erbsen- bis Haselnuss- große zum Teil knorpelig weißliche Gewebeanteile durchzogen von weichem bräunlichen Gewebe

lichtmikroskopischer Befund:

H&E -Färbung

hochmaligne Neoplasie mit teils polygonalen teils auch angedeutet spindeligen Zellen mit großen pleomorphen und hyperchromatischen Kernen und zahlreichen Mitosefiguren. Teilweise erkennt man ein fibröses Stroma, teils die Bildung von strängigem Osteoid und unreifen Geflechtknochen.

Diagnose: Osteosarkom von hohem Malignitätsgrad Grad 3 bzw high grade

Die Patientin wurde nach dem Euramos-1 Schema mit zwei neoadjuvanten Chemotherapiezyklen (Cisplatin, Adriamycin und Methotrexat) komplikationslos behandelt. Unter dieser Chemotherapie

verkleinerte sich der Tumor deutlich, sodass eine anschließende chirurgische R0 Resektion möglich war. Zwei Wochen postoperativ wurde eine adjuvante Chemotherapie für weitere vier Zyklen fortgesetzt.

DISKUSSION

Sekundärmalignome entwickeln sich bei ca. 30% der Patienten mit bilateralen Retinoblastomen bis zum 30. Lebensalter¹. Zum einen haben diese Patienten mit einer germinalen Mutation des RBL-1 Gens (ein Allel aller Körperzellen ist mutiert) ein erhöhtes Risiko für Sekundärmalignome und zum anderen wird das Risiko für einen Zweittumor im Bestrahlungsgebiet durch eine externe Bestrahlung und Chemotherapie erhöht. Insgesamt befinden sich mehr als die Hälfte der Tumoren im Bestrahlungsfeld.¹ Abramson et al. konnten außerdem zeigen, dass das Alter des Patienten zum Bestrahlungszeitpunkt eine Rolle bei der Entwicklung von nicht okulären sekundären Tumoren spielt. So haben Patienten mit einer Bestrahlung vor dem 12. Lebensmonat ein erhöhtes Risiko im Bereich des Bestrahlungsfeldes. Wenn die Patienten zum Bestrahlungszeitpunkt älter als 12. Lebensmonate sind, ist keine signifikant erhöhte Inzidenz von Sekundärmalignomen im Bestrahlungsfeld festzustellen. Für Sekundärmalignome außerhalb des Bestrahlungsfeldes trifft dies nicht zu. Retrospektive Studien zeigen, dass Osteosarkome die häufigsten sekundären Malignome bei hereditären Retinoblastomen sind, gefolgt von Weichteilsarkomen, Hautmelanomen und akuten lymphoblastischen Leukämien.² Weitere Angaben in der Literatur zeigen, dass bei hereditären RB Patienten Osteosarkome im Bereich des Schädels 2000 mal häufiger nach externer Bestrahlung vorkommen als in der Normalbevölkerung³. Das Risiko von Osteosarkomen der Extremitäten ist um das 500 fache erhöht.³

Zur Diagnosesicherung und Einleitung der richtigen Therapie ist eine inzisionale Probebiopsie unumgänglich. Das gute Ansprechen auf eine Chemotherapie und die histologisch kontrollierte komplette Tumorsektion bestimmen neben der Tumorgröße und der Tumorlokalisation die Prognose⁵. Nach Angaben der Literatur bewirkt eine Kombination aus neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie mit einer radikalen chirurgischen R0 Resektion bei Osteosarkomen eine 5-Jahres-Überlebensrate von 70%³. Im Gegensatz dazu beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate bei Weichteilsarkomen 30%⁴.

DIFFERENZIALDIAGNOSEN:

Chondrosarkome, Rhabdomyosarkoma, Leiomyosarkome, maligne fibröse Histiocytoide, maligne Mesenchymome, Angiosarkome

LITERATUR

1 Abramson et al.; Second nonocular tumors in survivors of bilateral retinoblastoma; Ophthalmology 1998

2 Eng et al.; Mortality from second tumours among long-term survivors of retinoblastoma; Journal of National Cancer Institute 1993

3 Longhi A et al.; Primary bone osteosarcoma in the pediatric age: State of the art; Cancer treatment Reviews 2006

4 Jeannon J-P et al.; Adult soft tissue sarcoma of the head and neck. Asian J Surg 2002

5 Maes et al.; Primary and secondary osteosarcoma of the face: A rare childhood malignancy; medical and pediatric Oncology 1998

XXXVIII Jahrestagung der deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP), Basel: 24-25.11.2010

Margarita Todorova
Mittlere Strasse 91
4031 Basel
todorovam@uhbs.ch

Norrie-Syndrom oder Retinoblastom? Wie hilft uns die Zytologie?

Klinik:

Ein männliches, termingeborenes Kind wurde uns am ersten postpartalen Tag bei fehlendem Fundusreflex am rechten Auge notfallmässig für eine ophthalmologische Kontrolle überwiesen. Das Kind litt postpartal unter rezidivierenden Hypoglykämien, ansonsten war es gesund. Die Familienanamnese war bland. Die Geburt erfolgte mittels Vakuumentextraktion.

Bei der augenärztlichen Untersuchung reagierte das Kind an beiden Augen auf Licht.

Am rechten Auge fehlte der Fundusreflex. Die Hornhaut war leicht getrübt, die Vorderkammer flach. Es zeigte sich bei enger, nicht dilatierbarer Pupille eine persistierende Pupillarmembran, die Irisgefässe waren dilatiert und geschlängelt. Die Linse schien grob klar. Dahinter fand sich zentral eine weisse, fibrotische Masse mit schmalen Rotreflex peripher. Weiter Einzelheiten konnten nicht erkannt werden.

Am linken Auge waren die brechenden Medien klar, Iris etwas hyperämisch. Funduskopisch zeigte sich hinter der Linse ein fibrotischer Strang im Sinne eines persistierenden Cloquet-Kanals. Am hinteren Augenpol liessen sich multiple prä-/retinale Blutungen erkennen..

Echographisch fanden sich beidseits im Bereich des Cloquet-Kanals hyperechogene Strukturen. Entlang dem hinteren Pol rechts zirkulär und links inferior liessen sich hyperechogene membranartige Strukturen erkennen. Sie sind spaltförmig von der Augentrückwand getrennt. Die vorliegenden Befunde wurden damals als Folge der Vakuumentextraktion angesehen (Vakuum assoziierte Retinopathie).

Nach zwei Wochen zeigte sich am rechten Auge keine Lichtperzeption mehr. Bei unverändertem echographischen Befund wurde die Indikation für PPV gestellt.

Während der zentralen Vitrektomie am rechten Auge zeigte sich eine peripher fibrotisch eingetrübte Linse. Sie wurde über die Sklerotomien entfernt. Posterior zeigte sich ein stielartiges, weiss fibrotisches Gewebekonvolut. Es wurde versucht, dieses zu entfalten. Bei einem Durchbruch durch diese Masse fand sich eine tunnelförmige Abhebung der Netzhaut. Eine Perfusion war nicht mehr nachzuweisen. Vom Gewebekonvolut wurde eine Probe für die Pathologie entnommen.

Bei der Narkoseuntersuchung am linken Auge zeigte sich von der Papille ausgehend in die Makula ziehend eine weissliche Masse mit Blutungen auf der Oberfläche, sowie subretinale Gewebemassen, die zur Faltenbildung im Bereich der Makula führten. Mittelperipher zirkulär fand sich ausgeprägte proliferative Leiste.

Aus diesem Grund wurde an diesem Auge ebenfalls eine Vitrektomie durchgeführt. Der zentrale Strang wurde entfernt., die ischämischen Netzhautareale mit dem Endolaser behandelt.

In den nächsten 10 Tagen zeigte sich am linken Auge eine erneute Glaskörperblutung mit progredienter Traktionsamotio. Es wurde eine Re-PPV mit Endolaser, Kryokoagulation und Silikonölfüllung durchgeführt. Die zentralgelegene Proliferationsmembran konnte nur stellenweise von der Unterlage abgelöst werden. Es zeigten sich starke Verwachsungen mit der darunterliegenden Netzhaut. Das präparierte Gewebe wurde zur histologischen Aufarbeitung weitergeleitet.

Pathologie:

Das Glaskörpermaterial aus dem rechten Auge ist ausgesprochen zellreich und zeigt unterschiedlich zeldichte Verbände. Die Zellkerne sind hyperchromatisch, teils kantig deformiert und lassen an mehreren Stellen „nuclear molding“ erkennen. Es finden sich auch kleine Kapillarachsen und relativ viele hämosiderinhaltige Histiozyten.

Immunozytochemisch sind die atypischen Zellen stark positiv für den neuroendokrinen Marker Synaptophysin. Die Proliferationsrate (Ki-67) war unter 5%.

Zudem wurde noch eine immunhistochemische Untersuchung auf einem Zellblock durchgeführt. Auch hier zeigte sich eine Proliferationsrate von deutlich weniger als 10%. Des Weiteren sind auch organoide Strukturen, die an die Retina erinnern, erkennbar. Synaptophysin ist ebenfalls stark positiv und GFAP färbt sehr schön die organoide Strukturen an.

Bei den FISH-Untersuchungen fand sich in den atypischen Zellen keine 13q14 Deletion (am Retinoblastomgens-Lokus).

Ein Lymphom wurde bei negativem CD45 ausgeschlossen.

DNA-Analyse:

Zur Suche nach NDP-Mutationen wurden alle drei Exone und alle vier Exon-Intron-Spleissstellen mittels PCR amplifiziert mit anschließender DNA-Sequenzanalyse.

Beim Kind wurde eine Hemizygotie für die Sequenzvariante c.1A>G (p.M1V) gefunden. Diese Sequenzveränderung ist als Norrie-Krankheit assoziiert beschrieben. Bei der Mutter ist Heterozygotie für dieselbe Sequenzvariante c.1A>G (p.M1V) gefunden und damit wurde sie als Mutationsträgerin beurteilt.

Diagnose:

Norrie-Syndrom (Norrie Disease) mit angeborenem schwerwiegendem Befall der Netzhaut an beiden Augen

Kommentar:

Das Norrie -Syndrom, auch bekannt unter den Synonymen Norrie-Warburg-Syndrom, Pseudogliom oder Norrie Disease ist ein seltener Syndromkomplex auf der Grundlage einer Genmutation mit rezessivem X-chromosomalem Erbgang [1].

Als Hauptmerkmal tritt eine angeborene Blindheit als Folge einer schweren Augenentwicklungsstörung auf, die meistens unmittelbar nach der Geburt festgestellt wird. Charakteristisch ist eine bilaterale pseudogliomatöse Hyperplasie der Retina, die vermutlich durch eine frühe Aberration der embryonalen Retinaentwicklung bedingt ist. Zudem finden sich Amotio retinae, Atrophie der Iris, progrediente Trübung der Cornea, Katarakt und die Entwicklung einer Bulbusatrophie innerhalb der ersten zehn Jahre nach der Geburt.

Bei 30% der Knaben mit Norrie-Syndrom wird im Schulalter eine fortschreitende cochleare Innenohrschwerhörigkeit nachweisbar. Bei etwa der Hälfte der Patienten bestehen Intelligenzminderungen und Verhaltensauffälligkeiten [1].

Ophthalmologisch müssen differentialdiagnostisch je nach Klinik folgende Krankheiten ausgeschlossen werden: Kongenitale Katarakt, Frühgeborenenretinopathie, Retinoblastom, perisitierender hyperplastischer primärer Glaskörper (PHPV), Coats-Krankheit, familiäre exsudative Vitreoretinopathie

Bei unserem Fall zeigte sich klinisch eine einseitige Leukokorie rechts mit bilateralem retinalem Pseudotumor, welche zu beidseitigen, progredienten Amotiones führten. Auch mit zusätzlichen bildgebenden Untersuchungen konnte ein Tumor nicht von einer retinalen Dysplasie differenziert werden.

Um ein Retinoblastom oder intraokuläres Lymphom auszuschliessen, war eine Biopsie dieser Pseudotumormasse notwendig.

Zytologisch fand sich im Glaskörperaspirat zahlreiche Verbände von kleinen runden, teils deformierten, blaukernigen Zellen, welche eher an einen retinalen Tumor erinnerten. Immunhistochemisch waren praktisch sämtliche Zellen positiv für Synaptophysin und GFAP.

Angesichts des Nachweis von Synaptophysin kann ein Retinoblastom nicht ausgeschlossen werden, da höher differenzierte bipolar- und photorezeptorartige Retinoblastome häufig eine Synaptophysinpositivität zeigen [2, 3]. Da auch retinale Zellen Synaptophysin-positiv sind, ist dieses immunzytochemische Resultat per se nicht beweisend für ein Retinoblastom. Zudem sprach die geringe Proliferationsrate eher gegen ein Retinoblastom [4-6]. Die Retinoblastome besitzen in der Regel eine Proliferationsrate von über 50%.

Mit Hilfe der FISH Analyse fanden wir keine 13q14 Deletion auf dem Retinoblastomgen.

Jedoch schliesst das Fehlen der 13q14 Deletion auf dem RB1 Lokus das Retinoblastom nicht aus, weil nach Untersuchungen von Kivela et al nur 5% bis 10% der hereditären Retinoblastomas eine Deletion in der 13q14 RB1 Lokus zeigen [7].

Die niedrige Proliferationsrate, die positive GFAP- Nachweis und die negative FISH-Analyse des 13q14 sprechen eher gegen ein Retinoblastom und sind mit einer retinalen Dysplasie wie beim Norrie-Syndrom vereinbar.

Nach einer erweiterte DNA-Analyse des NDP-Gens liess sich eine Mutation in der proteinkodierten Sequenz des Gens (c.1A>G, p.M1V) beim Kind finden und die Mutter als Überträgerin identifizieren [8, 9].

Zusammenfassend kann im Fall einer bilateralen retinalen Dysplasie assoziiert mit unklaren pseudotumorösen Läsionen, eine zytologische Untersuchung hilfreich sein um den dringenden Verdacht eines Retinoblastom von einem Norrie Syndrom abzugrenzen. Eine Vitrektomie oder Biopsie bei Retinoblastom erhöht jedoch die Gefahr einer extraskleralen Tumorausbreitung, so dass dies nur in Ausnahmefällen mit entsprechenden therapeutischen Konsequenzen erfolgen darf.

Literatur:

1. Warburg, M. Norrie's disease. *Trans Ophthalmol Soc U K.* 1965; 85: 391-408.
2. Kivelä T, Tarkkanen A, Virtanen I: Synaptophysin in a human retina and retinoblastoma. An immunohistochemical and Western blotting study. *Invest Ophthalmol Vis. Sci* 1989; 30: 212-9
3. He W, Hashimoto H, Tsuneyoshi M, Enjoji M, Inomata H: A reassessment of histologic classification and an immunohistochemical study of 88 retinoblastomas. A special reference to the advent of bipolar cells. *Cancer.* 1992, 70: 2901-8.
4. Kim CJ, Chi JG, Choi HS, Shin HY, Ahn HS, Yoo YS & Chang KY: Proliferation not apoptosis as a prognostic indicator in retinoblastoma. *Virchows Arch* 1999; 434: 301-5.
5. Schwimer CJ & Prayson RA: Clinicopathologic study of retinoblastoma including MIB-1, p53, and CD99 immunohistochemistry. *Ann Diagn Pathol* 2001; 15: 148-54.
6. Orellana ME, Brimo F, Auger M, Galic J, Deschenes J, Burnier MN. Cytopathological diagnosis of adult retinoblastoma in a vitrectomy specimen. *Diagn Cytopathol.* 2010; 38:59-64.
7. Kivelä T, Tuppurainen K, Riikonen P & Vapalahti M: Retinoblastoma associated with chromosomal 13q14 deletion mosaicism. *Ophthalmology* 2003; 110:1983-8.
8. Berger W, van de Pol D, Warburg M, Gal A, Bleeker-Wagemakers L, de Silva H, Meindl A, Meitinger T, Cremers & Ropers HH: Mutations in the candidate gene for Norrie disease. *Hum Mol Genet* 1992; 1: 461-5.
9. Wu WC, Drenser K, Trese M, Capone A Jr & Dailey W: Retinal phenotype-genotype correlation of pediatric patients expressing mutations in the Norrie disease gene. *Arch Ophthalmol* 2007; 125: 225-30.

Fall:

>

- > DOP 2010 Basel
- > Diagnose: chronisch-entzündlich veränderte Talgdrüsenhyperplasie, DD:
- > Naevus, Melanom
- > Eine 32 jährige sehr differenzierte Laborantin erscheint wegen einem
- > schwarzen Fleck am medialen Augenwinkel, der sich vergrößert.
- > Biomikroskopisch zeigt sich ein unterschiedlich stark pigmentierter,
- > ca. 2
- > Millimeter messender Karunkeltumor. Wegen der beschriebenen
- > Grössenzunahme
- > erfolgt mit der Verdachtsdiagnose „Karunkelnaevus, DD: Melanom“ die
- > Exzision
- > und die histopathologische Untersuchung. Dabei wird eine
- > chronisch-entzündlich veränderte Talgdrüsenhyperplasie mit
- > Pigmentierung
- > festgestellt; keine Malignität und immunhistochemisch keine
- > Melanozytenmarker feststellbar.

Dr. med. Peter Maloca

- > Blueye Vision Tech GmbH
- > Ophthalmologe FMH,
- > Speziell Ophthalmochirurgie
- > Huobmattstrasse 9
- > 6045 Meggen

XXXVIII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)

Basel, 24. - 25. November 2010

4 / 36

PD Dr. Martin Spitzer
Prof. Dr. Jens Martin Rohrbach
Department für Augenheilkunde
72076 Tübingen

Patient: M. A., 68 Jahre
Histologie-Nr. 33550

Uvealer Nävus oder Melanom? Zufallsbefund in einem Auge mit ICE-Syndrom

Vorgeschichte:

68jähriger Patient mit schmerzhaftem blinden rechten Auge bei Hornhautdekomensation bei ICE-Syndrom sowie glaukomatöser Optikusatrophie. Links Normalbefund bei voller Sehschärfe. Nach ausführlicher Besprechung der Therapiealternativen erfolgte eine Enukleation mit Implantation einer Hydroxylapatit-Plombe (Guthoff-Plombe) rechts. Der postoperative Verlauf gestaltete sich problemlos. Der entnommene Bulbus wurde in das ophthalmopathologische Labor eingeschickt.

Makroskopischer Befund:

Ausmaße etwa 24 x 24 x 24 mm. Hornhaut 11 x 10 mm, Optikus kurz abgetrennt. Diaphanoskopisch fand sich keine Durchleuchtbarkeit. Etwa horizontale Eröffnung: Massive Netzhaut-Aderhaut-Atrophie sowie Aufhellung im Bereich des Ziliarkörperbandes (Zustand nach Zylo-Kryokoagulation). Pseudophakie, Iridektomie. Netzhaut anliegend. Papille stark glaukomatös verändert.

Mikroskopischer Befund:

Hornhautepithel insgesamt verdünnt, längerfristig (möglicherweise artifiziell) unterbrochen. Destruktionen der Bowman'schen Schicht. Kollagenes Stroma mit unregelmäßiger Keratozytenverteilung. Die Descemetmembran wirkt etwas verdickt. Zentral längerstreckige Unterbrechungen der Descemet'schen Membran mit Ausbildung einer neuen, dünnen, Neo-Descemet. In diesem Bereich auch retrokorneale Kollagenbildung. Endothelzellen etwas rarefiziert, zum Teil mit fibröser Metaplasie. Kammerwinkelstrukturen destruiert. Zugang zum Kammerwinkel über weite Strecken durch vordere Synechierungen verlegt. Auf einer Seite auch deutliche Basalmembranbildung auf der Irisvorderfläche (Endothelisierung des Kammerwinkels). Iris auf einer Seite sehr plump mit Ektropium uveae. Auf der gegenüberliegenden Seite zeigt sich ebenfalls ein leichtes Ektropium uveae.

Hier zeigt sich als „Überraschungsbefund“ ein tumoröser Prozess, welcher die Iris größtenteils durchsetzt hat, wobei sich einige separate Tumorknoten finden. Zytologisch wirken die Zellen spindelig, sie haben nur gelegentlich prominentere Nucleoli. Der Prozess scheint sich im Übrigen auch auf den Ziliarkörper fortgesetzt zu haben. Umschriebene Tumordinfiltrate auch auf der gegenüberliegenden Seite etwas hinter der Iriswurzel.

Die Papille ist nicht ideal angeschnitten. Es dürfte aber von einer fortgeschrittenen glaukomatösen Exkavation auszugehen sein.

Immunhistochemie: Die Tumorzellen im Bereich der Iris und des Ziliarkörpers und der Iris sind deutlich positiv für Melan A und HMB45. In der Ki67-Immunhistologie ist die proliferative Aktivität vergleichsweise gering.

Diagnosen:

1. Melanozytärer Tumor der Iris sowie des vorderen Ziliarkörpers. Zytologisch „Borderline-Befund“ zwischen Naevus und niedrig malignem Melanom. Unter Würdigung aller Gesichtspunkte ist bei dem Tumor der vorderen Uvea, welcher einem Zufallsbefund entspricht, aber eher von einem spindelzelligen Melanom auszugehen.
2. Korneale Narbenbildung. Umschriebene Unterbrechung der zentralen Descemetmembran mit Ausbildung einer Neo-Descemet sowie beginnender retrokornealer Membranbildung. Fibröse Metplasie des Hornhautendothels.
3. Sekundärer Winkelblock, partielle Endothelisierung des Kammerwinkels. Die Hornhaut- und Kammerwinkelveränderungen sind vereinbar mit der klinischen Diagnose eines ICE-Syndroms.
4. Glaukomatöse Optikusatrophie.

Diskussion

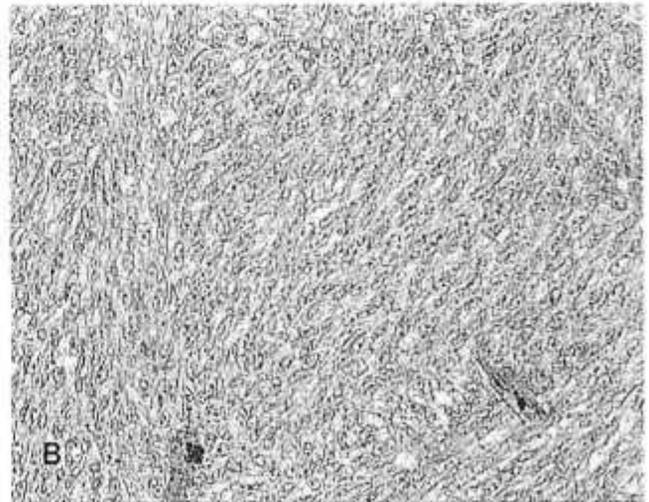
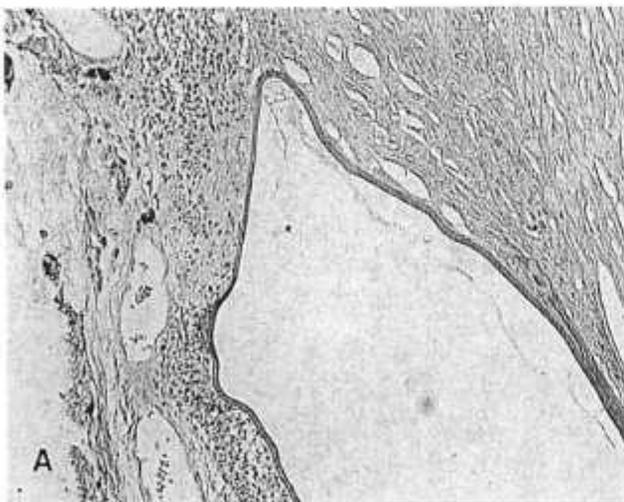
Das maligne Melanom der Uvea ist der häufigste intraokulare Tumor beim Erwachsenen mit einer Inzidenz von ca. 1:100.000 pro Jahr.¹ Ca. 5% aller uvealen Melanome sind primär in der Iris lokalisiert. Die Prognose von Irismelanomen ist vergleichsweise günstig – nur bei ca. 5% der Patienten kommt es im Laufe von 10 Jahren zu Fernmetastasen (meist in die Leber).²

Die Grenze zwischen einem Nävus und einem spindelzelligen Melanom ist histologisch nicht immer eindeutig zu ziehen. Im vorliegenden Fall spricht vermutlich doch mehr für die Diagnose eines spindelzelligen Aderhautmelanoms. Der Patient wurde über die unerwartete Diagnose informiert. Ein durchgeführtes Staging ergab keinen Anhalt für Metastasen. Der Patient ist seit 4 Jahren symptomfrei ohne Anhalt für Metastasen oder ein Rezidiv des Melanoms.

Die Grunderkrankung, die bei dem hier vorgestellten Fall zur Eukleation führte war das schmerzhaftes Sekundärglaukom im Rahmen des ICE-Syndroms. Bei Patienten mit ICE-Syndrom muss v.a. beim Iris-Nävus-Syndrom (Coogan-Reese Syndrom) sowie bei der essentiellen Irisatrophie differentialdiagnostisch auch an das Vorliegen eines uvealen Melanoms gedacht werden. So können Irisverziehungen oder Irisknötchen bei Patienten mit ICE-Syndrom in seltenen Fällen auch durch Irismelanome hervorgerufen werden. Auch Sekundärglaukome können selten melanombedingt sein. So berichteten Lee et al. über 2 Patienten mit ICE-Syndrom bei denen sich ein Ringmelanom als ursächlich für das vorliegende Sekundärglaukom herausstellte.⁴

Literatur:

1. Singh AD, Tropham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973-1997. *Ophthalmology* 2003; 110:956-961.
2. Shields CL, Shields JA, Materin M, et al. Iris melanoma: Risk factors for metastasis in 169 consecutive patients. *Ophthalmology* 2001; 108:172-178.
3. Yanoff M, Sassani JW. *Ocular Pathology*, Mosby, 6th Edition, 2009.
4. Lee V, Cree IA, Hungerford JL. Ring melanoma—a rare cause of refractory glaucoma. *Br J Ophthalmol*, 1999; 83:194-198.



A: Auf einer Seite deutliche Basalmembranbildung auf der Irisvorderfläche (Endothelisierung des Kammerwinkels) PAS 200fach. **B:** Tumor mit überwiegend spindeligen Zellen mit gelegentlich prominenteren Nucleoli HE 400fach.

XXXVII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen

Basel, 24./25. November 2010

Nona Lakotka

Charite-Universitätsmedizin
Augenklinik Campus Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30
12203 Berlin
nona.lakotka@charite.de

Spontan nekrotisches Aderhautmelanom

4 / 37

Vorgeschichte

Ein 70 jähriger Mann wurde im Februar 2010 in unserer Ambulanz mit einem intraokularen Tumor am linken Auge vorgestellt. Anamnestisch berichtete der Patient über ein seit 2 Wochen bestehendes Druckgefühl am linken Auge. Zwei Tage zuvor wurde bei dem Patient eine YAG-Iridotomie bei Glaukomanfall extern durchgeführt. Bei unauffälligem rechten Auge ergab die ophthalmologische Untersuchung links einen Visus von nulla lux und einen Augeninnendruck von 14 mm Hg. Biomikroskopisch zeigte sich die Bindehaut injiziert, die Vorderkammer mit diffuser Blutung und Hyphäma, Irisdetails waren schwer zu erkennen, ein Funduseinblick war nicht möglich.

Sonographisch fand sich ein niedrigreflektiver retrolentaler Tumor mit einer maximalen Tumorprominenz von 15,5 mm bei einer Basis von 13,5x12,3 mm. Im auswärtigen MRT zeigte sich eine Raumforderung von 18x19x14 mm.

Allgemeinmedizinisch waren ein infrarenales Bauchaortenaneurysma, eine arterielle Hypertonie, eine Atherosklerose der Extremitätenarterien (Becken-Bein-Typ) und ein Diabetes mellitus bekannt. Es wurde keine Metastasierung festgestellt.

Die klinische Verdachtsdiagnose lautete: großes Aderhautmelanom mit Sekundärglaukom und Amaurosis. Aufgrund dieses sehr ausgeprägten Befundes mit einem Visus von nulla lux wurde die Enukleation empfohlen.

Makroskopischer Befund

Linker Bulbus 23x26x24 mm, Hornhaut 12x11 mm, Sehnerv 6 mm. Kein Hinweis auf extraokuläres Wachstum. Der Bulbus wird mit einem horizontalen Schnitt eröffnet.

Mikroskopischer Befund

Es findet sich ein äquatorialer Tumor (15 mm Basis, 14 mm Prominenz) mit pigmentierten bis stark pigmentierten Zellen nahezu vollständig nekrotisch. Sicher vital erscheinende Zellen konnten nicht nachgewiesen werden. Die erahnbare Zellmorphologie im Randbereich ist z.T. spindel- z.T. epitheloidzellförmig. Die Netzhaut ist durchgehend desorganisiert mit Photorezeptoratrophie, subretinalen Exsudaten und Blutungen. Das RPE ist durchgehend nekrotisch, es zeigen sich ebenso Ziliarkörperepithel- und Irispigmentblattnekrosen. Die Vorderkammer ist mit Blut und Debris tamponiert. Die Linse, die kataraktogene Veränderungen aufweist, liegt am Ort. Im Bereich des Sehnervenkopfes findet sich ein Pfropf aus zellulärem und exsudativem Material. Der übrige Sehnerv ist ansonsten im Wesentlichen regelrecht. Kein Hinweis auf EOW.

Pathologische Diagnose

Nekrotisches großes Aderhautmelanom, Vorderkammerblutung nach YAG-Iridotomie, Begleitablatio, Amaurosis, Z. n. YAG-Iridotomie bei Pupillar- bzw. Winkelblock.

Diskussion

Callender teilte die Aderhautmelanome in sechs histologische Typen ein: in Spindel A-, Spindel B-, faszikulär-, gemischt- und epitheloidzellige und nekrotische. In Callender's-Klassifikation wird der „nekrotische Typ“ für Aderhaut- und Ziliarkörpermelanome definiert, in denen aufgrund der Nekrose keine zytologischen Charakteristika der Tumorzellen definiert werden können. Bis zu 7% der Aderhaut- und Ziliarkörpermelanome sind vollständig nekrotisch. Die Ursache der Nekrose ist unklar. Sowohl eine Ischämie als auch eine Immunreaktion könnten eine Rolle spielen. Die Lymphozyteninfiltration des nekrotischen Tumors kann wegen der vollständigen Tumornekrose nicht eingeschätzt werden. In den Studien von Moshari et al. sowie von de la Cruz et al. wurde gezeigt, dass eine lymphozytäre Infiltration der Sklera bzw. des Tumors und der Nekrose bei der univariaten Analyse als prognostische Faktoren für das Überleben erscheinen, sie sind jedoch keine unabhängigen Faktoren. Bei der multivariaten Cox-Analyse waren nur die Tumordiameter und der Zelltyp (Spindel, gemischt oder epitheloid) für die Prognose statistisch signifikant.

Eine tumorassoziierte Augeninnendruckerhöhung zeigt sich in 2% der Augen mit Aderhautmelanomen. Mechanismen der sekundären Augeninnendruckerhöhung sind Irisneovaskularisationen, sekundäre Winkelblöcke durch anteriore Dislokationen des Iris-Linsen-Diaphragmas, Tumorinvasionen des Kammerwinkels, hämolytische Glaukome und massive Aderhauthämorrhagien. Bei Iris- oder Ziliarkörpermelanomen wird ein Sekundärglaukom durch Blockade des Trabekelmaschwerkes mit Tumorzellen, Pigment oder pigmentgeladenen Makrophagen (melanolytisches Glaukom) verursacht.

Literatur

1. Moshari A, Cheeseman EW, McLean IW. Totally necrotic choroidal and ciliary body melanomas: associations with prognosis, episcleritis, and scleritis. *Am J Ophthalmol.* 2001 Feb;131(2):232-6.
2. de la Cruz PO Jr, Specht CS, McLean IW. Lymphocytic infiltration in uveal malignant melanoma. *Cancer.* 1990 Jan 1;65(1):112-5.
3. Kurli M, Finger PT, Manor T, McCormick SA, Grossniklaus HE. Finding malignant change in a necrotic choroidal melanocytoma: a clinical challenge. *Br J Ophthalmol.* 2005 Jul;89(7):921-2.
4. Shields CL, Shields JA, Shields MB, Augsburger JJ. Prevalence and mechanisms of secondary intraocular pressure elevation in eyes with intraocular tumors. *Ophthalmology.* 1987 Jul;94(7):839-46.
5. Krohn J, Mørk SJ. Acute glaucoma caused by massive pigment dispersion from necrotic choroidal melanoma. *Can J Ophthalmol.* 2010 Aug;45(4):417-8.

38. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen, Basel, November 2010

Dr. Julia Biermann
 Universitäts-Augenklinik
 Killianstr. 5, 79106 Freiburg
 Tel. 0761-2704001, Fax: 0761-2704057
 email: julia.biermann@uniklinik-freiburg.de

Patient: CS, geb. 15.11.1965
 Histologienr.: 100057

Ungewöhnlicher Abszess

Vorgeschichte: Eine 44-jährige Patientin stellte sich Mitte Januar 2010 notfallmäßig bei uns vor mit zwei entzündlichen Hautläsionen im linken Lidbereich (Siehe Abb.). Eine kürzlich begonnene lokale antibiotische Salbentherapie hatte keine Besserung gebracht. Mitte November 2009 hatte sie sich in diesem Bereich eine Kratzverletzung durch die hauseigene Katze zugezogen, diese sei jedoch rasch vollständig verheilt. Erst fünf Wochen später (Ende Dezember 2009) sei im Bereich der alten Kratzwunde ein starker Juckreiz aufgetreten, woraufhin durch Aufkratzen mit den Fingernägeln im Verlauf die zwei entzündlichen Tumoren entstanden seien. Zeitgleich wurden druckdolente Lymphknoten links prä- und postaurikulär festgestellt. Der übrige Augenbefund links zeigte bis auf eine leichte Blepharitis einen altersentsprechenden Normalbefund.



Verlauf: Da eine zusätzliche systemische Antibiotikatherapie zu keiner Besserung führte, wurden die Tumoren chirurgisch entfernt (Tumoraussschneidung mit Defektdeckung durch multiple Z-Plastik zunächst am Oberlid, später auch am Unterlid). Ein Teil des Präparates vom Oberlid wurde zwecks Keimidentifikation mikrobiologisch aufgearbeitet. Differentialdiagnostische Überlegungen schlossen neben einem unspezifischen Abszess eine spezifische Infektion mit *Bartonella henselae* ein.

Histologischer Befund (Histologienummer 000057)

Makroskopischer Befund: Fleischfarbenes Gewebstück vom Oberlid, 10 x 8 x 4 cm großes Präparat.

Mikroskopischer Befund: Hautpräparat mit mehrschichtig verhornendem Oberflächenepithel und Hautanhangsgebilden. Stellenweise deutliche Hyper- und Parakeratose. Subepithelial massive granulomatöse Entzündungsreaktion mit zahlreichen Knötchen, bestehend aus Epitheloidzellen, Lymphozyten und Granulozyten. Vereinzelt auch Eosinophile und Plasmazellen. Es kommen viele Fremdkörperriesenzellen zur Darstellung. In der Versilberung nach Gomori und in der Warthin-Starry-Färbung keine, bzw. nicht eindeutig Keime nachweisbar. **Diagnose: Granulom**

Weitere Befunde

Mikrobiologie: *Bartonella henselae*-spezifische PCR aus dem Oberlidpräparat positiv; **Serologie:** Niedrig erhöhte *Bartonella henselae* IgG-Titer (1:256), IgM-Titer negativ; **Differentialblutbild und Entzündungsparameter:** unauffällig

Diskussion

Der Verlauf und die Befunde sprechen dafür, dass es sich bei der Manifestation am Lid um die Primärläsion einer Katzenkratzkrankheit (KKK) handelt, welche typischerweise durch *Bartonella henselae* (BH) verursacht wird. Bartonellen sind gramnegative, fakultativ intrazelluläre Bakterien. Die Erregerausbreitung erfolgt durch Vermehrung des Erregers an der Eintrittspforte und Befall der regionalen Lymphknoten¹. Entweder wird die Infektion durch die körpereigene Abwehr limitiert, oder es kommt zur Ausbreitung der Infektion mit disseminiertem Organbefall. Die Schwere der Symptome scheint mit dem Immunstatus des Patienten zu korrelieren (bei unserer Patientin normaler Immunstatus). Die Diagnose wurde in unserem Fall wie heute üblich spezifisch über die PCR gestellt, der histologische Befund eines Granuloms gilt jedoch für BH als typisch. Histopathologisch wurden in betroffenen Lymphknoten bei KKK eine folliculäre lymphoide Hyperplasie mit Riesenzellen beschrieben und in Primärläsionen Mikroabszesse bis hin zu verkäsenden Granulomen^{1,2}. Die Spezifität der Histopathologie ist gering, da auch andere Erreger (z.B. Mykobakterien) granulomatöse Läsionen verursachen können. Mit der Warthin-Starry-Färbung konnten Bartonellen als pleomorphe Stäbchen dargestellt werden, allerdings ist die Färbung unspezifisch und kann ebenfalls andere Bakterienarten erfassen. Als Therapie bieten sich bei einem möglicherweise intrazellulär vorliegenden Erreger Tetrazykline oder Makrolide an³. Es gibt bei der Therapie der Bartonelleninfektion zwar eine Vielzahl von Einzelfallbeschreibungen, jedoch nur eine Placebo-kontrollierte klinische Studie. Eine Revision der bislang verfügbaren Literatur³ sieht bei immungesunden Patienten keine antibiotische Therapie der KKK vor, lediglich bei störend-schmerzhafter Lymphknotenschwellung kann Azithromycin oder Doxzyklin/Rifampicin gegeben werden^{3,4}. Konsens besteht darüber, dass komplizierte Fälle der KKK (Retinitis, Enzephalopathie und Endokarditis) mit Doxzyklin und Rifampicin behandelt werden sollten.

Am Auge kann BH des Weiteren eine Neuroretinitis sowie Bindehautgranulome verursachen, letztere wurden bereits 1891 von Parinaud im Rahmen des oculoglandulären Syndroms beschrieben (granulomatöse Konjunktivitis mit präaurikulärer Lymphknotenschwellung nach Tierkontakt)^{5,6}.

Katzen sind das Hauptreservoir für BH. Die Übertragung von BH zwischen den Katzen erfolgt über den Katzenfloh. Infizierte Katzen sind meistens asymptomatisch. Der Erreger findet sich im Blut der Katze, aus dem er angezüchtet werden kann. Zu den Risikofaktoren für die BH-Infektion der Katze zählt ihr Alter und Pflegezustand, so findet sich die höchste Prävalenzen bei streunenden Tieren (häufiger Flohbefall) unter zwei Jahren. Die Katze unserer Patientin wurde wenige Monate vor der Kratzverletzung aus dem Tierheim geholt. Das Risiko einer BH-Infektion bei Katzen kann durch Wohnungshaltung und regelmäßige Kontrolle des Tieres auf Ektoparasiten (z.B. Flöhe) auf ein geringes Maß reduziert werden.

Literatur

1. Anderson BE, Neuman MA. *Bartonella* spp. as emerging human pathogens. *Clin Microbiol Rev.* 1997; 10: 203-19
2. Adal KA, Cockerell CJ, Petri WA Jr. Cat scratch disease, bacillary angiomatosis and other infections due to *Rochalimaea*. *N Engl J Med.* 1994; 330: 1509-15
3. Rolain JM, Brouqui P, Koehler JE, Maguina C, Dolan HJ, Raoult D. Recommendations for treatment of human infections caused by *Bartonella* species. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48: 1921-33
4. Bass JW, Freitas BC, Freitas AD, Sisler CL, Chan DS, Vincent Jm, Person DA, Claybaugh JR, Wittler RR, Weisse ME, Regnery RL, Slater LN. Prospective randomized double blind placebo-controlled evaluation of azithromycin for treatment of cat-scratch disease. *Pediatr Inf Dis J.* 1998; 17: 447-52
5. Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR. *Ocular infection and immunity.* St. Louis, Mosby, 1996
6. Curi ALL, Machado D, Heringer G, Campos WR, Lamas C, Rozental T, Gutierrez A, Orefice F, Lemos E. Cat-scratch disease: ocular manifestations and visual outcome. *Int Ophthalmol.* 2010 [Epub ahead of print]



XXXVIII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen
Basel, 24./25. November 2010

Florian Alten
 florian.alten@ukb.uni-bonn.de

Programm-Nr.
 Histologie-Nr. 10-194

Amotio insanata...

Vorgeschichte

Eine 73-jährige Patientin wurde uns im Frühjahr dieses Jahres mit Schmerzen und unklarer Sehverschlechterung am linken Auge zugewiesen. Subjektiv sei bereits seit Ende des vorangegangenen Jahres keine Lichtperzeption mehr vorhanden gewesen. Die okuläre und allgemeine Vorgeschichte waren anamnestisch blande. Bei der Visusbestimmung bestätigte sich die fehlende Lichtscheinwahrnehmung am betroffenen Auge. Bei der Spaltlampenuntersuchung zeigte sich links eine bräunliche Hornhauttrübung mit einer ausgeprägten Bindehauthyperämie. Die Vorderkammer war, ebenso wie der hintere Augenabschnitt, nicht einsehbar. Im 10MHz-Ultraschall stellte sich eine trichterförmige Amotio mit V.a. Glaskörperhämmorrhagie DD „Kragenkopf“ dar. Vor dem Hintergrund der Beschwerdesymptomatik, der fehlenden Funktion und des klinischen Verdachts auf einen intraokularen Tumor wurde die Indikation zur Enukleation gestellt, welche komplikationslos durchgeführt wurde.

Histopathologischer Befund

Makroskopisch:

25x26x24 mm großes linkes Auge mit 14 x 9 mm großer verzogener Hornhaut sowie bräunlicher Masse hinter der Vorderkammer. Der Sehnerv ist kurz abgetrennt, der Bulbus ist nicht durchleuchtbar. Aufgrund von Verwachsungen der Muskeln ist die Lokalisation schwierig. Nach horizontaler Eröffnung zeigt sich eine Windblütenamotio mit temporaler Prominenz der Aderhaut (12 x 18 mm) mit V.a. Aderhautmelanom. Zudem zeigt sich im temporalen Bereich ein Areal, welches weißlich verdickt erscheint und den Verdacht auf ein extraokulares Wachstum nahelegt. Ansonsten zeigt sich eine Katarakt, sowie weißliches Material hinter der Iris. Die superonasale und inferonasale Vortex-Vene wurde jeweils eingebettet. Die superotemporale Vortex-Vene liegt in dem Bereich mit V.a. extraokuläres Wachstum. Die inferotemporale Vortex-Vene liegt in einem schwartigen Bereich. Zur schnellen Diagnosefindung wird zunächst die obere Kalotte eingebettet.

Mikroskopisch:

Es findet sich ein entzündliches Infiltrat im Bereich der Konjunktiva/Episklera. Zirkuläre vordere Synechien verlegen den Kammerwinkel. In der Vorderkammer imponieren pigmentierte Partikel, sowie altes Blut. Iris und Ziliarkörper erscheinen nekrotisch. Im Bereich der oberen Kalotte zeigen sich keine Netzhautanteile. Das RPE weist Drusen und basement membrane deposits auf. Zudem zeigen sich fokale RPE-Proliferationen als Zeichen einer länger bestehenden Amotio.

Hauptbefundlich zeigt sich ein melanozytärer Tumor im Bereich der temporalen Aderhaut. Der Tumor ist nahezu vollständig nekrotisch (einschließlich der Gefäße). Lediglich an der Tumorbasis erkennt man noch einige vitale Zellen. Die meisten nekrotischen Zellen lassen sich anhand ihrer verbliebenen Kern- und Zytoplasmastruktur als Epitheloidzellen einordnen. Insgesamt ist der Tumor gut abgegrenzt und durchbricht die Sklera nicht. Jedoch zeigt sich auf der dem Tumor gegenüberliegenden Seite der Sklera eine Gewebsproliferation aus spindelförmigen Zellen, die von zahlreichen Gefäßen versorgt wird. Die entnommenen Vortex-Venen sind frei von Tumorzellen.

Immunhistochemie:

Der Aderhauttumor ist negativ für S100 und **Melan A**, aber intensiv positiv für **HMB45**. **Ki67 ist nicht nachweisbar**. Der verdächtige Gewebeanteil außerhalb der Sklera ist sowohl für **Melan A** als auch für **HMB45** negativ, zeigt aber eine deutliche Reaktion mit **CD68** und eine leicht erhöhte Proliferationsrate (Ki67).

Diagnose: Amotio insanata bei nekrotischem Aderhautmelanom mit extrabulbärer Entzündung

Diskussion

Das Aderhautmelanom ist der häufigste maligne Primärtumor im Auge. Unterschieden wird das epitheloidzellige, das spindelzellige und das gemischtzellige Aderhautmelanom, von denen der gemischtzellige Typ deutlich am häufigsten vorkommt, während der epitheloidzellige Typ nur in etwa 5% der Fälle zu diagnostizieren ist.

Prognoserelevant sind Tumorgroße, Lokalisation der anterioren Tumorgrenze und Ziliarkörperbeteiligung, sowie Monosomie 3, HLA-Antigen Expression und Makrophageninfiltration.

Eine Gewebsnekrose ist zwar kein seltenes Phänomen bei Aderhautmelanomen, in dem hier vorliegenden Ausmaß aber doch ungewöhnlich. Sie ist assoziiert mit erhöhter Pigmenteinlagerung und erhöhter Makrophagenzahl. Ferner ist die Nekroseausprägung abhängig von der Tumorgroße und dem Zelltyp. Hier konnte ein höherer Anteil beim epitheloidzelligen Typ festgestellt werden.

Der verdächtige extrasklerale Gewebeanteil zeigte in der Immunhistologie kein Anzeichen für Malignität. Jedoch konnten charakteristische Merkmale einer Entzündungsreaktion nachgewiesen werden. Die umschriebene Entzündung außerhalb des Bulbus ist am ehesten auf die ausgedehnte Nekrose des Aderhautmelanoms zurückzuführen ist.

Literatur

Collaborative ocular melanoma study group (1998). Histopathologic Characteristics of Uveal Melanomas in Eyes Enucleated From the Collaborative Ocular Melanoma Study COMS Report No. 6. Am J Ophthalmol;125:745-766.

McLean IW, Saralva VS, Burnier MN Jr. Pathological and prognostic features of uveal melanomas (2004). Can J Ophthalmol; 39:343-350.

Bergman L, Seregard S, Nilsson B, et al. (2003) Uveal melanoma survival in Sweden from 1960 to 1998. Invest Ophthalmol Vis Sci.;44: 3282-3287.

Scholes AG, Damato BE, Nunn J, et al. (2003) Monosomy 3 In uveal melanoma: correlation with clinical and histologic predictors of survival. Invest Ophthalmol Vis Sci.;44:1008-1011.

Ericsson C, Seregard S, Bartolazzi A, et al.(2001) Association of HLA class I and class II antigen expression and mortality in uveal melanoma. Invest Ophthalmol Vis Sci.;42:2153-2156.

Maat W, Ly L, Jordanova E, Wolff-Rouendaal D, Schallij-Delfos N, Jager MJ (2008) Monosomy of Chromosome 3 and an Inflammatory Phenotype Occur Together in Uveal Melanoma. Invest Ophthalmol Vis Sci.;49:505-510

Bronkhorst IH, Ly L, Jordanova E, Vrolijk H, Versluis M, Luyten GP, Jager MJ (2010) Detection of M2 macrophages in uveal melanoma and relation with survival Invest Ophthalmol Vis Sci. [Epub ahead of print]

XXXVIII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP)

Basel, 24./25. November 2010

Dr. Daniela Süsskind
 Department für Augenheilkunde
 72076 Tübingen

Tagungsprogramm-Nr. 37
 Patient: T., J., geb. 10.01.1941
 Histologie-Nr. 35503

Unerwarteter Befund in phthisischem Auge

Vorgeschichte:

Ein 54jähriger griechischer Patient stellte sich erstmals am 24.05.1995 mit einem seit dem Vortag bestehenden Sehverlust am linken Auge vor. Am 12.04.1995 war im Rahmen einer Hammer-Meißel-Arbeit ein Zementstück in das linke Auge geraten, wobei jedoch damals keine Augenverletzung bei der untersuchenden Augenärztin festgestellt worden war. Es zeigte sich damals eine rhegmatogene Ablatio retinae mit intra-, subretinaler und choroidaler Hämorrhagie. Der Visus lag am rechten Auge bei 1,0, am linken Auge bei HBW. Nach Ausschluss eines intraokularen Fremdkörpers und eines intraokularen Tumors erfolgte eine Krypexie mit radiärer Plombe. Bei einer Glaskörperblutung am 29.08.1995 wurde der Patient nach Ausbleiben einer spontanen Besserung am 11.10.1995 zur ppV stationär aufgenommen. Da sich postoperativ eine erneute intraokulare Blutung und eine echographisch diagnostizierte Ablatio totalis entwickelte, wurde am 13.11.1995 eine erneute ppV durchgeführt. Intraoperativ konnte die Windenblütenablatio nicht entfaltet werden. Aus der tumorverdächtigen subretinalen Masse zwischen 5h und 8h wurde eine Probeexzision entnommen. Es wurde histologisch Erythrozyten, Entzündungszellen und kollagenes Bindegewebe diagnostiziert. Auf weitere Massnahmen wurde verzichtet. Der Patient stellte sich dann erst wieder am 28.12.2007 im Notdienst mit einem schmerzenden linken Auge erneut in unserer Klinik vor. Der Visus betrug am rechten Auge 1,0, am linken Auge nulla lux. Am linken Auge fielen erweiterte Bindehautgefäße temporal unten auf, eine deutlich gestippte Hornhaut, wenige Zellen in der Vorderkammer und Blutauflagerungen auf der Iris. Eine Membran in der Pupillarebene verhinderte den Einblick. Im Ultraschall wurde eine Glaskörperblutung diagnostiziert. Der Augeninnendruck lag am rechten Auge bei 15mmHg, am linken Auge bei 9mmHg im Normbereich. Da die Schmerzen am linken Auge auf das trockene Auge und die Hornhautstippung zurückgeführt wurden, wurde eine intensive Tränenersatzmitteltherapie empfohlen. Schließlich traten im Dezember 2009 starke, nicht beherrschbare Schmerzen am linken, erblindeten Auge auf, so dass bei Phthisis dolorosa am 21.12.2009 eine Eukleation des Auges durchgeführt wurde.

Makroskopischer Befund:

Es kommt ein kleines unförmiges Auge zu Darstellung. Die Bulbusdurchmesser betragen 21x20x18mm. Die Hornhaut hat Ausmasse von 11x10mm. Das Auge ist nicht durchleuchtbar. Es wird schräg eröffnet. Das Auge ist komplett eingeblutet, es sind keine Details erkennbar. Man hat den V.a. eine große subretinale Blutung. Es findet sich eine schwärzliche Prominenz extrabulbär (DD: Blutung, DD: Melanom).

Mikroskopischer Befund:

Im Bereich des vorderen Augenabschnitts ist das Hornhautepithel intakt, aber z.t. abgeflacht. Die Bowman'sche Lamelle ist durchgehend intakt. Im Hornhautstroma finden sich im Randbereich tiefe

Gefäßneubildungen. Die Descemetmembran ist durchgehend intakt, die Endothelzellzahl normal. Die Vorderkammer ist von Erythrozyten angefüllt im Sinne einer Vorderkammerblutung (Hyphäma). Der Kammerwinkel ist zu beiden Seiten offen, doch auch durch Erythrozytenauflagerungen bestimmt. Die Iris ist nur auf einer Seite zu erahnen und hier deutlich atrophiert. Es findet sich eine intra- und subchoroidale Blutung. Direkt anschließend an die Ziliarkörperregion findet sich ein Tumor, der einen großen Teil des Auges ausfüllt. Man sieht vorwiegend spindelige Zellen, weniger epitheloide Zellformationen. Die Zellen sind größtenteils amelanotisch, haben nur vereinzelt intrazelluläres Pigment. In der immunhistochemischen Färbung sind die Tumorzellen überwiegend positiv für Melan A und HMB 45. Es handelt sich also um einen Tumor melanozytären Ursprungs. In der Ki67-Färbung stellt sich ein proliferativer Index von 1-2% der Tumorzellen dar. Im Bereich des Tumors finden sich ausgedehnte Erythrozytenansammlungen. An einer Stelle finden sich auch Tumorzellen intraskleral und man sieht ebenfalls einen extraskleralen Tumorknoten. Tumorzellen haben zudem den Nervus opticus infiltriert. Des Weiteren stellen sich ausgedehnte Areale mit intraokularer Knochenbildung dar.

Diagnose: Aderhautmelanom vom Spindelzelltyp mit intra- und extraskleralem Tumorwachstum und Optikusinfiltration in phthisischem Auge mit intraokularer Knochenbildung

Diskussion:

Im vorliegenden Fall wurde histologisch ein unerwartetes Aderhautmelanom in einer Phthisis bulbi mit intraokularer Knochenbildung diagnostiziert. Der überraschende Befund hat uns dazu veranlasst, ein Staging zum Ausschluss von Metastasen bei dem betroffenen Patienten durchzuführen, welches unauffällig war. Weiterhin empfohlen wir jährlich ein MRT der Orbita zum Ausschluss eines orbitalen Rezidives sowie halbjährliche Oberbauchsonographien zum Ausschluss von Lebermetastasen und Sonographien der Halslymphknoten zum Ausschluss von Lymphknotenmetastasen.

Es gibt nur wenige Berichte über unerwartete uveale Melanome in phthisischen oder Trauma-Augen. El Baba und Blumenkranz berichteten 1986 von einem 34-jährigen Mann, der ein Aderhautmelanom an der Stelle einer penetrierenden okulären Verletzung mit intraokularem Fremdkörper vor 6 Jahren entwickelte.¹ Die Autoren wiesen auf einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Trauma und der Entstehung des Aderhautmelanoms hin. Henke et al. beschrieben zwei Fälle, bei denen wegen schmerzhafter Phthisis bulbi das jeweilige Auge enukleiert wurde. Histologisch zeigte sich neben einer ausgedehnten Knochenbildung auch ein uveales Melanom. Die Autoren unterstrichen, dass eine nachweisbare intraokulare Knochenbildung das Vorliegen eines uvealen Melanoms keineswegs ausschließt.² Auch Tripathi et al. schilderten einen Fall mit Phthisis bulbi mit histologisch diagnostizierter massiver Gliose und uvealem Melanom.³ Sarma et al. berichteten von einem okkulten Aderhautmelanom in einem phthisischen Auge 35 Jahre nach einem stattgehabten Trauma.⁴

Der geschilderte Fall macht uns deutlich, wie schwierig es ist, phthisische Augen im Hinblick auf das Vorhandensein eines intraokularen Tumors zu beurteilen. Insbesondere, wenn eine zusätzliche Glaskörperblutung, eingedicktes subretinales Exsudat oder auch eine ausgedehnte intraokulare Knochenbildung vorliegt, ist es schwierig, echographisch oder mit einer anderen Bildgebung einen intraokularen Tumor eindeutig auszumachen. Niemand hat vor der Enukleation vermutet, ein Aderhautmelanom in diesem Auge vorzufinden. Deshalb ist es wichtig, posttraumatische, phthisische Augen regelmässig nachzuuntersuchen und bei dann symptomatischen, blinden Augen auch eine Enukleation vorzunehmen, zum einen, um ein uveales Melanom auszuschließen und zum anderen, um eine sympathische Ophthalmie zu vermeiden. Ausserdem ist es von Bedeutung, enukleierte phthisische Augen auch histologisch zu untersuchen, da sich das weitere klinische Vorgehen aufgrund der histologischen Diagnose eines Aderhautmelanoms grundlegend ändert.

Literatur:

1. El Baba F, Blumenkranz M. Malignant melanoma at the site of penetrating ocular trauma. Arch Ophthalmol 1986;104:405-409
2. Henke V, Philip W, Naumann GOH. Intraokulare Verknöcherung bei klinisch unerwarteten malignen Melanomen der Uvea und bei Phthisis bulbi. Klin Mbl Augenheilk 1986;189:243-246
3. Tripathi A, Hiscott P, Damato BE. Malignant melanoma and massive retinal gliosis in phthisis bulbi. Eye 2002;16:781-782
4. Sarma DP, Deshotels SJ Jr, Lunseth JH. Malignant melanoma in a blind eye. J Surg Oncol 1983;23:169-172