

CASE

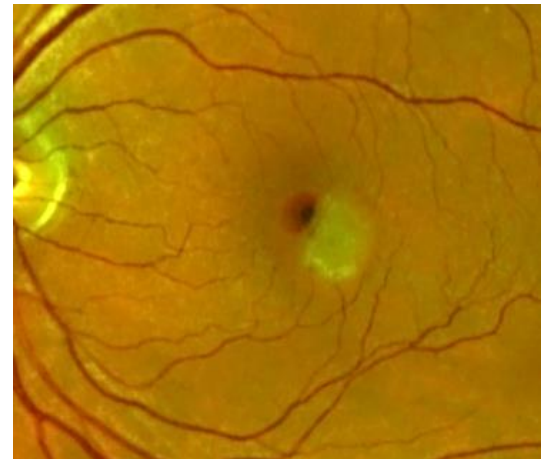
Ein **78-jähriger Patient** in gutem Allgemeinzustand stellte sich auf Überweisung eines MVZ im Februar 2018 mit der Verdachtsdiagnose „Pembrolizumab assoziierte Vaskulitis DD: Cotton Wool“ im Makula-Netzhaut-Zentrum vor. Subjektiv gab der Patient an, seit etwa drei Wochen einen zentralen Schatten bemerkt zu haben, der sich allmählich entwickelt hatte.

Bei einem Visus von 0,6 fand sich am linken Auge eine cottonwool-ähnliche **juxtafoveale Läsion** mit kleiner fovealer Blutung.

Bei dem Patienten war seit einem halben Jahr ein **Lungenkarzinom mit Pleurakarzinose** bekannt, welches mit einer Lungenteilresektion und einer Immuntherapie mit **Pembrolizumab** behandelt wurde. Das Karzinom war seit Kurzem in Remission und die Therapie daher vorübergehend unterbrochen worden.

Der monoklonale Antikörper Pembrolizumab führt zur Aktivierung von T-Zellen, die einen programmierten Zelltod der Tumorzellen auslösen. Die Hochregulierung des T-Zell-Systems hat aber **autoimmunartige Nebenwirkungen**, die sich **systemisch** in Form von Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis und Endokrinopathien zeigen können. Die Therapie der NW erfolgt mit Corticosteroiden. In der Literatur sind sehr selten auch **retinale entzündliche Veränderungen** als NW beschrieben.

Die **differentialdiagnostische Frage** war: Handelt es sich hier um eine entzündliche Nebenwirkung der Therapie, um eine Metastase des Primärtumors oder um eine davon unabhängige Erkrankung, z.B. eine idiopathische CNV?



DIAGNOSTIK

Im **OCT** fand sich eine für eine CNV untypische **solide wirkende Läsion** in der Innenschicht der Retina mit kleiner Abhebung der fovealen sensorischen Netzhaut.

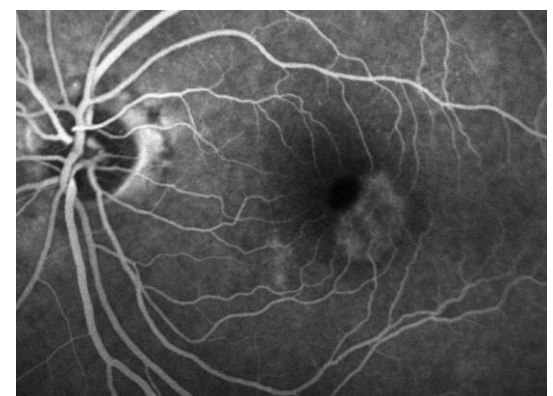
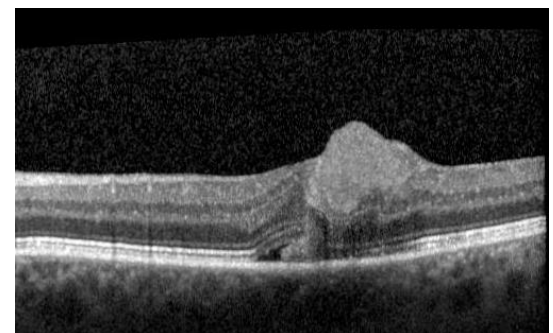
Cotton-Wool-Herde führen zu ähnlich aussehenden Verdickungen in der Nervenfaserschicht, liegen aber typischerweise im Bereich der großen Gefäßbögen und gehen nie mit einer sensorischen Abhebung einher.

Bei unauffälliger Frühphase der Fluoreszenz-Angiographie entwickelte sich in der Spätphase eine leichte Hyperfluoreszenz der Läsion, die von wenigen und dezenten Leckagen nasal unterhalb der Fovea begleitet wurde.

Eine Papillenleckage, wie sie für eine entzündliche Läsion typisch ist, trat nicht auf.

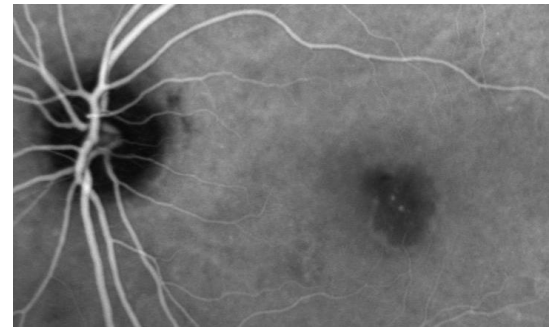
Die Spätphasenleckage der Läsion war für eine CNV eindeutig zu gering.

Ein tumoreigenes Gefäßsystem ließ sich nicht darstellen.



In der **Indocyaningrün-Angiographie** waren eine **Blockade der Aderhautfluoreszenz** durch die Läsion sowie **zwei diskrete punktförmige** Spätphasenleckagen zu sehen.

Die dringende Verdachtsdiagnose lautete in Anbetracht des kombinierten OCT/FLA/ICGA-Befundes: **Retinale Metastase**



CONCEPT

Metastasen sind die häufigsten intraokularen Tumore, werden aber nur selten diagnostiziert, da sie oft erst bei fortgeschrittener Erkrankung auftreten und eher selten Symptome auslösen. Sie treten zu 90 % in der Aderhaut auf, zu 10 % in Ziliarkörper/Iris und nur zu ca. 1 Prozent in der Retina. Da es sich um eine hämatogene Tumorausbreitung handelt, entspricht dies genau der Verteilung des okulären Blutflusses auf die verschiedenen Kompartimente des Auges.

Shields and Shields schreiben in Ihrem Buch (s.u.): „*Retinal metastasis, which is extremely rare, can simulate an occlusive vasculitis and can seed into the vitreous.*“

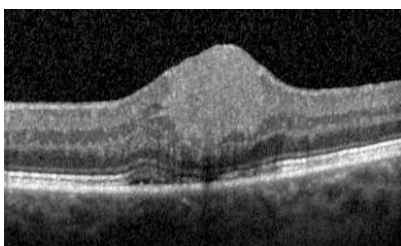
Am **Will's Eye Hospital** wurden innerhalb von 40 Jahren **nur acht 8 Patienten** mit retinalen Metastasen hingegen **2076 Patienten** mit Aderhautmetastasen beobachtet.

Die Autoren beschreiben retinale Metastasen als **klinisch oft gelblich** ohne dilatierte retinale Gefäße. Bei fünf der acht beobachteten Patienten lagen Blutungen oder eine Glaskörperbeteiligung vor. In der FLA wurden bei vier von fünf angiographierten Patienten Tumorgefäße diagnostiziert und bei drei von fünf Patienten zeigte sich eine Spätphasenleckage in der FLA.

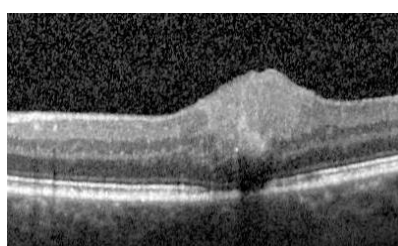
Für uveale Metastasen infolge von Mamma- oder Lungen-Ca wird von Shields & Shields zusätzlich zur systemischen Therapie eine IVOM mit Bevacizumab (Avastin[®]) empfohlen. Für retinale Metastasen liegen keine Therapieempfehlungen vor.

THERAPIE UND VERLAUF

Am Tag nach der Erstvorstellung erfolgte bei uns eine IVOM mit Avastin[®]. Außerdem wurde von Seiten der Internisten eine Woche später die systemische Therapie mit Pembrolizumab wieder aufgenommen, zumal jetzt auch zerebrale Metastasen nachgewiesen werden konnten. Im Verlauf kam es zu einer raschen Rückbildung der Metastase. Der Visus stieg auf 0,8 an. Eine weitere retinale Filia trat bis zum Tod des Patienten drei Jahre später nicht auf.



vor Therapie



17 Tage nach Avastin und
10 Tage nach Pembrolizumab



nach drei Monaten

Auffällig ist der weitgehende Substanzverlust der inneren Retina im Bereich der ehemaligen Filia.

CONCLUSIONS

Ob die kombinierte Therapie mit **IVOM plus Pembrolizumab** bessere Ergebnisse als eine alleinige systemische Therapie bringt, kann an diesem Einzelfall nicht entschieden werden. Jedoch war die sofortige IVOM in Anbetracht der juxtafovealen Lage der Läsion und des bei der Abheilung aufgetretenen Substanzverlustes vermutlich gerechtfertigt, da bei einer später beginnenden Therapie und einem zwischenzeitigen Wachstum der Läsion evtl. ein fovealer Substanzverlust entstanden wäre.

Literatur: Shields & Shields: Intraocular Tumors; Verlag: Wolters-Kluwer, 2015

Herausgeber: MAKULA-NETZHAUT-ZENTRUM-MÜNCHEN, Frauenplatz 10, 80331 München

V.i.S.d.P.: Prof. Dr. med. Joachim Nasemann www.makula-netzhaut-zentrum-muenchen.de