**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2006

Corneal and conjunctival findings in systemic silver intoxication

Flögel, W ; Widmeier, S ; Hotz, Philipp ; Schärer, L ; Barthelmes, D ; Landau, K ; Thiel, M A

Abstract: **BACKGROUND:** Chronic silver intoxication is a rare disease and therefore the typical ocular findings may be missed. Based on a case with severe intoxication, the clinical and histological findings as well as the prognosis in argyria are presented. **HISTORY:** A 33-years-old-employee of a battery production plant developed a biopsy proven systemic argyria. On slit lamp examination the conjunctiva showed a dark, blue-grey discoloration in the areas of the tear flow and the small conjunctival arteries. Diffuse silver deposits were noticed on the level of Descemet's membrane without endothelial damage. Silver deposits were also visible in the trabecular meshwork. Chemical reaction of the silver particles upon exposure to UV light results in irreversible tissue discoloration. Without options for an effective treatment, early diagnosis and prevention of overexposure are most important. **CONCLUSIONS:** The typical ocular findings in systemic argyria are helpful in occupational medicine for establishing the correct diagnosis.

DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2006-926556>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-18488>

Journal Article

Originally published at:

Flögel, W; Widmeier, S; Hotz, Philipp; Schärer, L; Barthelmes, D; Landau, K; Thiel, M A (2006). Corneal and conjunctival findings in systemic silver intoxication. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 223(5):390-392.

DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2006-926556>

Corneale und conjunctivale Befunde bei systemischer Argyrose

Corneal and Conjunctival Findings in Systemic Silver Intoxication

W. Flögel¹
S. Widmeier²
P. Hotz²
L. Schärer³
D. Barthelmes¹
K. Landau¹
M. A. Thiel¹

Zusammenfassung

Hintergrund: Chronische Silberintoxikationen sind selten und die typischen okulären Befunde werden deshalb oft nicht erkannt. Anhand eines Falles werden die histologischen und klinischen Befunde sowie der Verlauf diskutiert. **Kasuistik:** Eine 33-jährige Angestellte einer Batterieproduktion entwickelte eine biotisch nachgewiesene systemische Argyrose mit Silberverfärbung der lichtexponierten Hautstellen. Die Spaltlampenuntersuchung zeigte eine graublaue Verfärbung der Conjunctiva im Bereich des Tränenflusses sowie eine Dunkelfärbung der feinen Arterien. In der Hornhaut fand sich eine diffuse Ablagerung im Bereich der Descemet'schen Membran. Die Gonioskopie erbrachte eine auffällige Färbung des Trabekelwerkes. Nach chemischer Umwandlung des Silberoxids (Ag_2O) in Silbersulfid durch UV-Licht sind die Verfärbungen irreversibel. Somit steht die Früherkennung und Expositionsprophylaxe im Vordergrund. **Schlussfolgerung:** Bei systemischer Argyrose finden sich typische Veränderungen an den vorderen Augenabschnitten, welche für die arbeitsmedizinische Diagnosestellung dieser seltenen Erkrankung hilfreich sind.

Schlüsselwörter

Okuläre Argyrose · Silberablagerung · Silberintoxikation · Conjunctiva · Descemet'sche Membran

Abstract

Background: Chronic silver intoxication is a rare disease and therefore the typical ocular findings may be missed. Based on a case with severe intoxication, the clinical and histological findings as well as the prognosis in argyria are presented. **History:** A 33-years-old-employee of a battery production plant developed a biopsy proven systemic argyria. On slit lamp examination the conjunctiva showed a dark, blue-grey discoloration in the areas of the tear flow and the small conjunctival arteries. Diffuse silver deposits were noticed on the level of Descemet's membrane without endothelial damage. Silver deposits were also visible in the trabecular meshwork. Chemical reaction of the silver particles upon exposure to UV light results in irreversible tissue discoloration. Without options for an effective treatment, early diagnosis and prevention of overexposure are most important. **Conclusions:** The typical ocular findings in systemic argyria are helpful in occupational medicine for establishing the correct diagnosis.

Key words

Ocular argyria · silver deposits · silver intoxication · conjunctiva · Descemet's membrane

Institutsangaben

¹ Augenklinik, UniversitätsSpital Zürich, CH-8091 Zürich (Prof. K. Landau)

² Abteilung für Arbeits- und Umweltmedizin, Universität Zürich (Prof. F. Gutzwiller; Prof. W. Vetter)

³ Dermatologische Klinik, UniversitätsSpital Zürich (Prof. G. Burg)

Korrespondenzadresse

Dr. Walter Flögel · Augenklinik UniversitätsSpital · Frauenklinikstr. 24 · 8091 Zürich, Schweiz · E-mail: Walter.Floegel@usz.ch

Eingegangen: 4.10.2005 · Angenommen: 10.1.2006

Bibliografie

Klin Monatsbl Augenheilkd 2006; 223: 390–392 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2006-926556
ISSN 0023-2165

Anamnese und Allgemeinbefund

Eine 33-jährige Patientin wurde zur Abklärung infolge einer Kombination von neuropsychiatrischen Symptomen und einer grauen Gesichtsfärbung zugewiesen. Die aktuellen Beschwerden bestanden aus optischen und akustischen Halluzinationen, Blitzen im Gesichtsfeld, Beinschmerzen, unwillkürlichen Bewegungen der Kaumuskulatur, einschliessenden starken frontalen Kopfschmerzen und manchmal Taubheitsgefühl der linken Körperhälfte. Die graublaue Verfärbung des Gesichtes sowie der Hände hatte schleichend vor ca. 10 Jahren begonnen. Im Status fanden sich graublaue Flecken der Mundschleimhaut und ein blaues Band der Nägel vor der Lunula. Beruflich arbeitete die Patientin seit 14 Jahren bei der Herstellung von aus Silberoxid (Ag_2O) und Manganoxid bestehenden Knopfzellen und war daher Silberstaub ausgesetzt. Die berufliche Exposition zu Beginn der 90er-Jahre liess sich nicht mehr im Detail rekonstruieren. Vor ein paar Jahren hatten allerdings einmalige Messungen an bestimmten Arbeitsplätzen im gleichen Betrieb leicht erhöhte Silberkonzentrationen gezeigt. Klinisches Bild und Berufsanamnese liessen eine Argyrose vermuten. Daher wurde die Patientin zur Abklärung möglicher okulärer Beteiligungen an die Augenklinik des UniversitätsSpitals Zürich überwiesen.

Ophthalmologisch war die Patientin bis auf eine vorbestehende, leichte Myopie beschwerdefrei.

Augenbefund

Zu Beginn der Untersuchung fiel zunächst die graublaue Färbung der Gesichtshaut der Patientin auf (Abb. 1a). Der bestkorrigierte Visus betrug beidseits 0.9. Die applanatorische Augendruckmessung nach Goldmann erbrachte rechts einen Wert von 14 mmHg, links 10 mmHg. Bei den vorderen Bulbusabschnitten zeigten sich graue Ablagerungen in der Bindehaut mit Betonung im Bereich der Plica semilunaris sowie an den feinen Bindehautarterien (Abb. 1d). An der Hornhaut war eine diffuse graue Trübung auf Ebene der Descemet'schen Membran sichtbar (Abb. 1c). Die En-

dothelzellmikroskopie zeigte eine unauffällige Endothelzellmorphologie. Die Gonioskopie erbrachte beidseits einen zirkulär offenen Kammerwinkel sowie eine auffällige, graue Färbung des Trabekelwerkes. Alle restlichen Spaltlampenbefunde wie auch die Fundoskopie waren unauffällig. Eine zur weiteren Abklärung durchgeführte Elektroretinographie zeigte bis auf eine diskrete Verlängerung der Gipfelzeiten in der 30 Hz Flickerblitz-Stimulation normale Stäbchen- und Zapfenfunktionen. In der Dunkeladaptation ergab sich eine diskrete Sensitivitätseinschränkung von ca. 0,4 log. Einheiten beim Zapfensystem. Das Dunkeladaptationsverhalten des Stäbchensystems verlief knapp entlang der oberen Normgrenze und zeigte dann nach etwa 20 Minuten einen zunehmenden Sensitivitätsverlust, welcher kumulativ nach 30 Minuten etwa 1 log. Einheit betrug.

Histopathologie

Gesichert wurde die Diagnose mittels Hautbiopsien an Stirn sowie Unterarm, in welchen sich nach Anfärbung mit Hämatoxylin-Eosin sowie nach Masson-Fontana multiple, extrazellulär gelegene, fein-granuläre Pigmentablagerungen an den elastischen Fasern sowie an der Basalmembranzone, insbesondere an den ekkrinen Schweißdrüsenkonvoluten, zeigten (Abb. 1b). Die Silberablagerungen wurden von keinerlei entzündlicher Reaktion begleitet.

Diskussion

Das Krankheitsbild der Argyrose ist in der heutigen Zeit eine Seltenheit. Dieses nur noch sporadische Vorkommen liegt vor allem darin begründet, dass die Hauptursache, die lang andauernde Einnahme silberhaltiger Medikamente bzw. lokale Applikation silberhaltiger Präparate wie Salben oder Augentropfen, nahezu verschwunden ist. Entsprechend sind in der Literatur nur wenige Einzelfälle und diese zumeist als Folge einer rein lokalen Silberexposition durch Medikamente oder silberhaltiges Nahtmaterial beschrieben [1, 2, 4, 6–9, 13, 15]. Während noch in früheren Jahr-

Abb. 1 **a** Portraitfoto der Patientin (links im Bild), zum Vergleich des Hautkolorits mit Ehemann (rechts im Bild). **b** Histologie der Hautbiopsie von der Stirn. Granuläre Silberablagerungen (Pfeile) mit besonderer Affinität zu Basalmembranen. **c** Spaltlampenphotographie der Hornhaut (weisses Spaltlicht). Graue Trübung im Bereich der Descemet'schen Membran. **d** Spaltlampenphotographie der Bindehaut. Graublaue Ablagerungen entlang der Bindehautarterien (Pfeile) sowie flächig im Bereich der Plica semilunaris.

hunderterten etliche Erkrankungen wie zum Beispiel Lues mit oralen Silberpräparaten behandelt wurden und somit die auslösende Noxe einer Argyrose bekannt war, muss heute eher an eine chronische, unbeabsichtigte Exposition gedacht werden. Da die Diagnose „Argyrose“ differenzialdiagnostisch nicht „an erster Stelle“ steht, ist es umso wichtiger, dass der Ophthalmologe die sehr charakteristischen Veränderungen, die mit dem Krankheitsbild einhergehen, erkennt. Diese charakteristischen Einlagerungen von Silbersulfid im Gewebe sollten insbesondere deshalb frühzeitig erkannt werden, weil eine weiter andauernde Exposition zur Zunahme sichtbarer Verfärbungen führt und diese irreversibel sind. Eine sichtbare Verfärbung durch Umwandlung des Silberoxides in Silbersulfid tritt nur an Körperstellen mit UV-Lichtexposition wie der Haut oder der Conjunctiven auf. Die kosmetische Beeinträchtigung durch die irreversible Hautverfärbung kann stark stören und mündet unter Umständen in eine sekundäre psychische Belastung mit den daraus erwachsenden sozialen Folgen.

Bereits zu einem frühen Zeitpunkt können die charakteristischen okulären Veränderungen spaltlampenmikroskopisch erkennbar werden. Das wasserlösliche Silberoxid findet sich im Tränenfilm, in der Vorderkammerflüssigkeit und im Serum. Entsprechend liegen die Silberoxidablagerungen respektive die sichtbaren Silbersulfidpartikel vor allem im Bereich dieser Flüssigkeitsströme. Das in den Gefäßwänden der feinen Arteriolen abgelagerte Silber ist wegen seiner dunklen Färbung im Bereich der Bindehaut und vor dem weißen Hintergrund der Sklera gut sichtbar. Ebenso erkennt man im Flussbereich des Tränenfilms an der Plica semilunaris eine gut sichtbare Grauverfärbung. Das histologische Korrelat ist hier eine intrazelluläre Ablagerung von granulärem Silbersulfid im subepithelialen Gewebe unmittelbar unter der Basalmembran und intrazellulär in stromalen Bindegewebszellen (Abb. 1d) [10]. Die Silberanreicherung im Kammerwasser führt zu sichtbaren Ablagerungen im Trabekelwerk und auf der Descemet'schen Membran, der Basalmembran des Hornhautendothels. Die Endothelzellen selbst wurden im vorliegenden Fall durch das Silbersulfid nicht geschädigt. Bei langer Exposition kann es auch zu Ablagerungen im tiefen Hornhautstroma kommen, welche elektronenmikroskopisch als kugelförmige Silbergranula imponieren (Abb. 1c) [10]. Des Weiteren sind subkapsuläre Verfärbungen der Linsen in der Literatur beschrieben, jedoch zeigte die hier vorgestellte Patientin keine entsprechenden Auffälligkeiten.

Der ophthalmologische Krankheitswert der Silberablagerungen ist umstritten. Allerdings können Metallablagerungen, welche von Lysosomen aufgenommen werden, diese schädigen und damit eine Zellnekrose auslösen [5].

Da Silberpartikel eine hohe Affinität zu Basalmembranen aufweisen, wurde eine Ablagerung auch im Bereich der Bruch'schen Membran beschrieben [3, 12, 14]. Neben einer ophthalmologischen Standortbestimmung bei bereits gestellter Diagnose mit besonderem Augenmerk auf Bindehaut, Hornhaut und Linse, sollte daher auch die neuroretinale Funktion überprüft werden. Die elektrophysiologischen Untersuchungen bei oben genannter Patientin erbrachten allerdings keine signifikanten Defizite. Je-

doch besteht auf neurologischer Ebene eine weitere Diagnose in einer chronischen Enzephalopathie deren Ätiologie letztlich unklar ist, wobei differenzialdiagnostisch eine neurotoxische Genese bei beruflicher Manganexposition mit einbezogen wird. Auch für Mangan zeigten einmalige Messungen an bestimmten Arbeitsplätzen vor einigen Jahren eine deutliche Grenzwertüberschreitung.

Graublaue Verfärbungen der Bindehaut sowie Ablagerungen im Bereich der Descemet'schen Membran müssen den Ophthalmologen zu einer gezielten Anamneseerhebung bezüglich des Silberkontakts veranlassen. Da diese irreversiblen Ablagerungen und Verfärbungen mit Expositions-dauer und -intensität korrelieren, muss ein weiterer Kontakt umgehend unterbunden werden [11]. Entscheidend für das frühzeitige Erkennen einer systemischen Argyrose ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Ophthalmologen, Arbeitsmedizinern und Dermatologen. Die Kenntnis der ophthalmologischen Befunde kann durch eine frühzeitige Verdachtsdiagnose zu einer Verhinderung der irreversiblen kosmetischen Gesichtsentstellung führen.

Schließlich ist noch anzumerken, dass zwei weitere Fälle von Argyrose aus dem gleichen Betrieb nachträglich identifiziert werden konnten.

Literatur

- Bartley GB, Buller CR, Campell RJ et al. Pigmented episcleral mass from argyrosis following strabismus surgery. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 775–776
- Bartley GB. Argyrosis secondary to a silver extraocular muscle clip. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 596
- Cohen SY, Quentel G, Egasse D et al. The dark choroid in systemic argyrosis. *Retina* 1993; 13: 312–316
- Frei J, Schröder B, Messerli J et al. Lokalisierte Argyrose 58 Jahre nach Schieloperation – Eine ophthalmologische Rarität. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2001; 218: 61–63
- Ghadially FN. Ultrastructural pathology of the cell and matrix In: 4th (Hrsg). Boston: Butterworth-Heinemann, 1997: 2: 766–777
- Gutman FA, Crosswell HH. Argyrosis of the cornea without clinical conjunctival involvement. *Am J Ophthalmol* 1968; 65: 183–187
- Hanna C, Fraunfelder FT, Sanchez J. Ultrastructural study of argyrosis of the cornea and conjunctiva. *Arch Ophthalmol* 1974; 92: 18–22
- Karcioglu ZA, Caldwell DR. Corneal argyrosis: histologic, ultrastructural and microanalytic study. *Can J Ophthalmol* 1985; 20: 257–260
- Moss AP, Sugar A, Hargett NA et al. The ocular manifestations and functional effects of occupational argyrosis. *Arch Ophthalmol* 1979; 97 (5): 906–908
- Naumann GOH. *Pathologie des Auges* 1.– 2. Auflage, Band 1W. Doerr & G. Seifert, 1997: 654: 448–449
- Sánchez-Huerta V, De Wit-Carter G, Hernández-Quintela E et al. Occupational Corneal Argyrosis in Art Silver Solderers. *Cornea* 2003; 22(7): 604–611
- Schlötzer-Schrehardt U, Holbach LM, Hofmann-Rummelt C et al. Multifocal Corneal Argyrosis after an Explosion Injury. *Cornea* 2001; 20(5): 553–557
- Scroggs MW, Lewis JS, Proia AD. Corneal argyrosis associated with silver soldering. *Cornea* 1992; 11: 264–269
- Spencer WH, Garron LK, Contreras F et al. Endogenous and exogenous ocular and systemic silver deposition. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1980; 100: 171–178
- Wolff HH, Neubert U. Ungewöhnliches Bild einer lokalisierten Argyrose. *Der Hautarzt* 1977; 28: 668–670
- Yanoff M, Scheie HG. Argyrosis of the conjunctiva and lacrimal sac. *Arch Ophthalmol* 1964; 72: 57–58