

Ophthalmologie 2024 · 121:116–122
<https://doi.org/10.1007/s00347-023-01963-w>
Eingegangen: 5. Januar 2023
Überarbeitet: 1. November 2023
Angenommen: 4. Dezember 2023
Online publiziert: 2. Januar 2024
© The Author(s) 2023



Therapeutisches Management eines „kissing nevus“ des Augenlids

P. J. Gaca^{1,2} · R. Rej dak² · M. D. Toro^{2,9} · M. Lewandowicz³ · A. Kopecky^{1,4,6} · G. M. Somfai⁷ · R. Nowak⁸ · L. M. Heindl^{1,5}

¹ Zentrum für Augenheilkunde, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Universität zu Köln, Köln, Deutschland; ² Abteilung für Allgemeine Ophthalmologie und Pädiatrische Ophthalmologie, Medizinische Universität Lublin, Lublin, Polen; ³ Abteilung für onkologische Chirurgie, Multidisziplinäres M. Copernicus Woiwodschaftszentrum für Onkologie und Traumatologie, Lodz, Polen; ⁴ Klinik für Augenheilkunde, Universitätskrankenhaus Ostrava, Ostrava, Tschechien; ⁵ Centrum für Integrierte Onkologie (CIO) Bonn-Düsseldorf-Köln, Köln, Deutschland; ⁶ Medizinische Fakultät, Universität Ostrava, Ostrava, Tschechien; ⁷ Augenklinik, Stadtspital Zürich, Zürich, Schweiz; ⁸ Wojskowy Instytut Medyczny, Klinika Okulistyki, Warszawa, Polen; ⁹ Klinik für Augenheilkunde, Abteilung für öffentliche Gesundheit, Universität Neapel Federico II, Neapel, Italien

Zusammenfassung

Kongenitale geteilte melanozytäre Nävi (CMN) des Ober- und Unterlids sind seltene pigmentierte Veränderungen der Augenlider. Diese Muttermale sind auch als „kissing nevi“, „panda nevi“, „split ocular nevi“ bekannt und wurden erstmals 1919 von Fuchs beschrieben. Aus der Literatur sind bisher etwa 120 solcher Fälle bekannt. CMN sind entweder seit der Geburt vorhanden (kleine Nävi finden sich bereits bei ca. 1 % der Neugeborenen), oder sie manifestieren sich überwiegend im ersten Lebensjahrzehnt. Diese seltene melanozytäre Veränderung der Augenlider sollte regelmäßig kontrolliert werden, denn gemäß der Literatur kann es zu einer malignen Entartung kommen. Die tatsächliche Inzidenz dafür ist jedoch sehr variabel und reicht von 2 bis 40 %, je nach Dauer des Follow-up, mit durchschnittlich 14 % auf die gesamte Lebensdauer. Zudem können CMN an den Augenlidern als kosmetisch störend empfunden werden und zu funktionellen Problemen des Auges führen. Eine therapeutische Entfernung mittels Dermabrasion, Kryotherapie, Laserbehandlung oder chirurgische Exzision mit ophthalmoplastischer Deckung ist aufgrund des geringen Entartungsrisikos selten medizinisch indiziert. Sie kann aber bei sekundärer Amblyopie bei Ptosis, Kompression der Puncta lacrimalia, Epiphora oder basierend auf einem kosmetischen Wunsch durchgeführt werden. Notwendig wird die Therapie hingegen bei einer suspekten Erscheinungsform oder Beeinträchtigung der Lidfunktion und um mögliche Hänseleien und grausamen Spott bei Kindern zu vermeiden.

Schlüsselwörter

Kongenitale geteilte melanozytäre Nävi · Maligne Entartung · Nichtchirurgisches Vorgehen · Chirurgisches Vorgehen · Regenerative Medizin



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Kongenitale geteilte melanozytäre Nävi (CMN) des Ober- und Unterlids sind seltene pigmentierte Veränderungen der Augenlider, die auch als „kissing nevi“, „panda nevi“, „split ocular nevi“ bekannt sind. In der deutschen Literatur wurde dieses Phänomen erstmals von Fuchs im Jahr 1919 beschrieben [13]. Ehlers präsentierte in seiner Publikation aus dem Jahr 1969 eine Gruppe mit 10 Patienten [26]. Weltweit wurden in der Literatur bisher 120 solcher Phänomene

beschrieben, die größte Gruppe davon mit 73 Patienten durch Jia et al. im Jahr 2010 [26]. Bei einem geteilten Nävus sind am oberen und unteren Augenlid gleichzeitig zwei getrennte Nävi vorhanden, die bei geschlossenem Auge eine Einheit bilden (**Abb. 1**; [14]). Meistens sind diese im medialen Bereich des Augenlids lokalisiert, obwohl sie auch in den medialen Lidwinkeln auftreten können. Die Augenlider sind bei Weitem die häufigste Loka-



Abb. 1 ▲ Bei einem kongenitalen geteilten melanozytären Nävus sind am oberen und unteren Lid gleichzeitig zwei separate Nävi vorhanden (a), die bei geschlossenem Auge eine Einheit bilden (b) Mod. nach Gaca et al. [14]

lisationsstelle eines geteilten Nävus. Dieses Phänomen wurde aber auch an anderen Stellen des Körpers beschrieben, wie beispielweise Fingerzwischenräume, Penis und Skrotum, jedoch viel seltener [7, 22]. Die Manifestation an gegenüberliegenden Arealen von Ober- und Unterlid ist Ausdruck der Embryonalentwicklung. Die Augenlider fusionieren in der 8. bis 10. Woche post conceptionem (p.c.) – das angegebene Alter in Wochen ist das Alter nach der Befruchtung ohne Bezug auf das Gestationsalter. In diesem Zeitraum beträgt die Scheitel-Steiß-Länge 40 ± 2 mm. Die Anlage des Nävus erfolgt im Stadium der fusionierten Lider [14, 15]. Die Melanoblasten als Vorläufer der Melanozyten wandern als Abkömmlinge des Neuroektoderms während der Embryogenese aus der dorsalen Neuralleiste über die Dermis in die Epidermis in die verschiedenen Regionen des Embryos [3, 16, 21]. Während dieses Prozesses erfolgt die Wanderung zur Unterseite der embryonalen Epidermis der Kopfhaut und des Gesichts [14, 17]. Aufgrund ihrer Herkunft von der Neuralleiste können Melanozyten lokalisierte Proliferationen in den junktionalen, compound und intradermalen Nävi zeigen [21].

Während der 20. Woche p.c. (195 ± 15 mm) beginnen sich die Augenlider zu trennen, nachdem sich die Lipide in der dermoepidermalen Verbindungzone ansammeln. Als Konsequenz der späteren Trennung von Ober- und Unterlid in der 28. bis 30. Woche p.c. (280 ± 33 mm) kommt es zur Teilung des Nävus (■ Abb. 2; [14, 15]). Daraus lässt sich schließen, dass der Nävus an dieser Stelle spätestens zu diesem Zeitpunkt bereits vorhanden sein

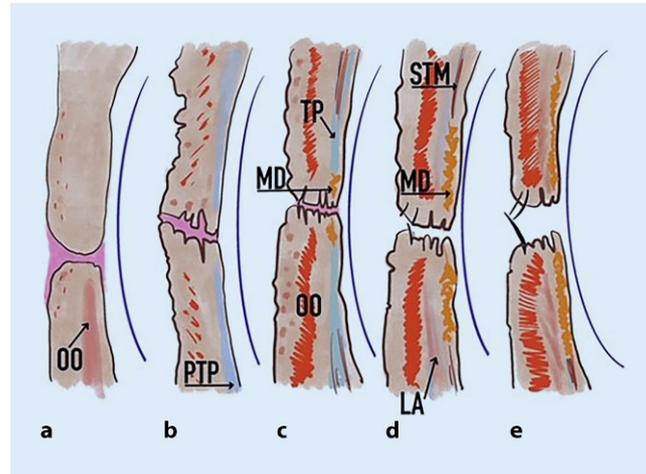


Abb. 2 ▲ Die pränatale Entwicklung der Augenlider. a Die Augenlider fusionieren. Mesenchymale Zellen kondensieren und formen Primordien der Wimpernfollikel und ihrer Anhängsel, der Tarsalplatte (TP) und des Orbicularis oculi (OO), 9. Woche p.c. (40 ± 2 mm). b Die Augenlider sind in separate Schichten unterteilt. An den Lidrändern sind rudimentäre Wimpern, Talg- und Schweißdrüsen erkennbar sowie eine primordiale Tarsalplatte (PTP), 14. Woche p.c. (121 ± 11 mm). c Obwohl die Augenlider von außen noch verwachsen zu sein scheinen, hat die Trennung bereits begonnen. Eine Verzweigung der Meibom-Drüsen, Verlängerung der Tarsalplatte, Weiterentwicklung von Orbicularis oculi und Wimpernfollikel findet statt, 20. Woche p.c. (195 ± 15 mm). d Die Lider sind inzwischen vollständig getrennt. Meibom-Drüsen (MD) nehmen an Länge zu und sind in 2/3 der Länge der Tarsalplatte vorhanden, 32. Woche p.c. (301 ± 33 mm), STM Superior tarsalis Muskel. e Aussehen bei der Geburt. (Mod. nach Gaca et al. [14, 15])

muss. Naidoff et al. schlussfolgern, dass CMN entweder bei der Geburt vorhanden sind (kleine Nävi finden sich bereits bei ca. 1% der Neugeborenen) oder sich überwiegend im ersten Lebensjahrzehnt manifestieren [41]. Erworbene melanozytäre Nävi entwickeln sich neu vor allem in den ersten zwei Lebensjahrzehnten und lassen sich in gewöhnliche und atypische melanozytäre Nävi unterscheiden. Die Differenzialdiagnose des geteilten Nävus umfasst die Papillome, die Neurofibrome sowie die Epitheliome. In der Vergangenheit wurden auch die Tuberkulome und die Syphilide dazu gezählt [11]. Entsprechend der Charakteristik ist der Nävus eher mikronodulär und stark pigmentiert, gelegentlich mit Behaarung, während ein Papillom rau und zerklüftet ist. Gemäß Westfall et al. befallen Papillome die Zilien tendenziell nicht [50]. Es zeigt sich, dass historisch gesehen zwei Klassifikationssysteme verwendet wurden, um kongenitale Nävi zu beschreiben, entweder basierend auf der Gesamtgröße des Nävus oder entsprechend ihrer Histologie.

Basierend auf dem maximalen Durchmesser werden kleine ($< 1,5$ cm), mittelgroße (1,5–19,9 cm) und große Nävi (> 20 cm) unterschieden. Die überwie-

gende Mehrheit der angeborenen Nävi ist gemäß dem Durchmesser der kleinsten Gruppe zuzuordnen. Das histologische Klassifikationssystem wurde in drei Hauptkategorien eingeteilt – melanozytär, zellulär oder compound. Interessanterweise wurde von Ehlers für seine Patienten kein histologischer Unterschied zwischen Ober- und Unterlid beschrieben [11]. Auch eine maligne Entartung bei kleinen oder mittleren Nävi wurde bisher nicht beobachtet [11, 20]. Das Risiko einer malignen Transformation in ein malignes Melanom ist bei großen kongenitalen Nävi hingegen bekannt. Bei kleinen und mittelgroßen Nävi, die häufiger bei geteilten Nävi auftreten, ist dies jedoch weniger klar [29, 37, 49]. Die tatsächliche Inzidenz dafür ist sehr variabel und reicht von 2 bis 40% je nach Dauer des Follow-up mit durchschnittlich 14% auf die gesamte Lebensdauer wie McDonnell et al. ausführen [37]. Aus diesem Grund müssen Nävi der Augenlider regelmäßig kontrolliert werden. Patientenanamnese und Erstellung standardisierter Fotos sind wegweisend, um die Veränderung des Wachstums, der Ausdehnung und der Farbe beurteilen zu können. Eine therapeutische Entfernung mittels Dermabrasion, Kryotherapie,

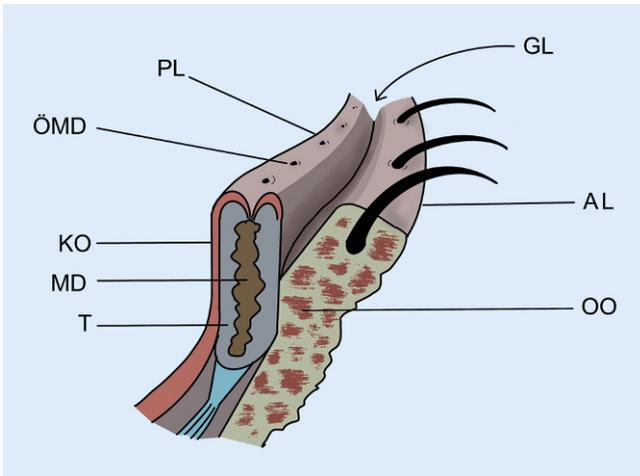


Abb. 3 ▲ Die Grenze zwischen der anterioren Lidlamelle (AL), Haut, M. orbicularis oculi (OO) und der posterioren Lamelle (PL) markiert die graue Linie (GL). Tarsus (T), tarsale Konjunktiva (KO), Müller- und Levator-muskel. Sie ist auf dem hinteren Drittel der Lidkante ventral der Öffnungen der Meibom-Drüsen (ÖMD) erkennbar. Meibom-Drüse (MD) Mod. nach Gaca et al. [18]

Laserbehandlung oder chirurgischer Exzision mit ophthalmoplastischer Deckung ist aufgrund des niedrigen Entartungsrisikos selten medizinisch indiziert. Diese kann bei sekundärer Amblyopie bei Pto-sis, Kompression der Puncta lacralia und Epiphora bei einer verdächtigen Erscheinungsweise oder bei kosmetischem Wunsch erfolgen [36, 56]. Die Indikation für eine Behandlung basiert im Wesentlichen auf drei Zielen: (a) Behebung funktioneller Probleme, (b) Prophylaxe der malignen Entartung oder (c) kosmetische Verbesserung des Befundes.

Behandlung

Nichtchirurgisches Vorgehen

Dermabrasion

Die hochtourige Dermabrasion mit Diamantfräsen wurde als potenziell erfolgreiche Behandlung für den kongenitalen geteilten melanozytären Nävus bereits von Johnson im Jahr 1977 und Miller und Becker im Jahr 1979 beschrieben unter der Voraussetzung, dass sich dieser nur auf die oberflächliche Dermis beschränkt. Das Ziel der Behandlung ist die ästhetische Verbesserung durch die Reduktion der oberflächlichen pigmentierten Nävusanteile [28, 39]. Studien berichten über das Wiederauftreten des Nävus bereits vier Wochen nach der Behandlung, wenn dieser in der Subdermis oder der tieferen Der-

mis lokalisiert war [11, 37]. Aufgrund der sehr häufigen Repigmentierung und Narbenbildung können häufig keine wesentlichen ästhetischen Verbesserungen erzielt werden. Angesichts der empfindlichen Region muss bei der Behandlung die Notwendigkeit einer Sedierung oder sogar einer Vollnarkose in die Erwägung gezogen werden [9, 28, 39].

Kryotherapie

Die Kryotherapie ist eine alternative Behandlungsmöglichkeit, da pigment- und epithelbildende Zellen sehr kälteempfindlich sind [23]. Bereits Ende der 1960er-Jahre wurde von Ehlers die Anwendung insbesondere bei geteilten Nävi beschrieben. Er berichtete über die Anwendung von „CO₂-Freezing und Diathermie-Koagulation“ bei einem Jungen und einer erwachsenen Frau, jedoch ohne Wirkung [11]. In der heutigen Ophthalmologie werden dabei Kryogeräte eingesetzt, die basierend auf der Gasentspannung von N₂O oder CO₂ bis -70 °C und der Verdampfung von flüsigem Stickstoff (LN₂) bis -196 °C arbeiten. Bei der Behandlung des Nävus wird hauptsächlich der Effekt der Kryodestruktion genutzt, d. h. dass das Gewebe mindestens auf eine Temperatur von -40 °C mit einer Gefriereschwindigkeit von mehr als 100 °C pro Minute abgekühlt wird. Dabei kommt es zu einer intrazellulären Eisbildung. Die tumorderstruktive Wirkung der Kryotherapie reicht nur ca. 6 mm in die

Tiefe. Aus diesem Grund wird der Einsatz dieser Behandlungsmöglichkeit nur eingeschränkt für Nävi mit einer größeren Tiefenausdehnung empfohlen [5, 25, 32, 34].

Laserbehandlung

Die Laserbehandlung als Behandlungsmöglichkeit ist umstritten. Es existiert keine veröffentlichte Literatur über den Einsatz zur Behandlung von kongenitalen geteilten melanozytären Nävi. Verschiedene Studien von Marghoob et al. beschreiben die Verwendung des gütegeschalteten Rubin-Lasers (694 nm), des gütegeschalteten Neodym-Lasers (Yttrium-Aluminium-Granat [Nd-YAG] 532 und 1064 nm) und eines CO₂-Lasers bei der Behandlung von kongenitalen melanozytären Nävi im Kopf- und Halsbereich [35]. Hohe Rezidivraten von bis zu 50 % und die Notwendigkeit von wiederholten Behandlungen haben für Kritik an dieser Methode gesorgt. Gemäß Al-Hadithy et al. ist eine Laserbehandlung eine mögliche Option zur Behandlung großer Nävi im periorbitalen Bereich (flachere, periphere Anteile der Nävi), um ihre Fläche für die spätere chirurgische Exzision zu verkleinern [1]. Es besteht jedoch ein potenzielles Risiko, dass die Laserbehandlung die maligne Transformation beschleunigen kann. Veröffentlichungen dazu in der Literatur gibt es bisher keine [1, 19].

Chirurgisches Vorgehen

Das Augenlid unterteilt sich anatomisch in eine anteriore Lidlamelle, die sich aus der Lidhaut und dem M. orbicularis oculi zusammensetzt, und in eine posteriore Lamelle, bestehend aus Tarsus und Bindehaut. Die sog. graue Linie markiert dabei als anatomische Landmarke den Übergang zwischen vorderer und hinterer Lamelle (Abb. 3). Wu-Chen et al. kamen zu dem Schluss, dass eine anfängliche vollständige Exzision im gesunden Gewebe entscheidend ist, um ein erneutes Wachstum und die Notwendigkeit weiterer chirurgischer Eingriffe in der Zukunft zu vermeiden [51]. Nach der chirurgischen Resektion sollte eine anschließende Deckung des entstandenen Defekts sich auf die Wiederherstellung aller Bestandteile konzentrieren. Patrinely und Papadopoulos wiederum haben sich

bei einem niedrigen Entartungsrisiko für eine unvollständige Exzision ausgesprochen, wenn kritische Strukturen reseziert werden sollen, wodurch die Rekonstruktion weniger kompliziert wird. Sie plädieren für eine einfache Shave-Exzision bei solchen Läsionen und nicht für eine vollständige Resektion in voller Dicke [43].

Die zur Verfügung stehenden chirurgischen Techniken lassen sich in zwei Gruppen unterteilen, die sich miteinander im klinischen Alltag kombinieren lassen:

- Transplantationen und
- Lappen.

Bei der Rekonstruktion der vorderen Lidlamelle mit einem freien Hauttransplantat für die hintere Lidlamelle darf nur ein Lappen und kein zweites freies Transplantat verwendet werden. Im Fall einer Rekonstruktion der hinteren Lamelle mit einem freien Transplantat muss die vordere Lidlamelle mit einem Lappen versorgt werden und darf kein zweites freies Transplantat erhalten. Das verwendete Gewebe kann vom ipsilateralen oder kontralateralen Auge stammen oder auch von anderen Körperregionen. Daneben kann auch künstliches oder sogar fremdes Stützgewebe eingebracht werden (Allotransplantation).

Vollhauttransplantation

Wenn der lokale Lappen nicht verfügbar oder als sekundäre Option bei einer breiten Narbe nach einer vorangegangenen Exzision nicht vorhanden ist, sollte eine Defektdeckung nach Möglichkeit mit einer Vollhauttransplantation erfolgen. Das Transplantat besitzt eine ähnliche Güte wie ein lokaler Lappen und besteht aus allen Hautschichten mit Ausnahme des Unterhautfettgewebes. Die Schrumpfungstendenz ist gering. Bei der Auswahl der Entnahmestelle ist zu berücksichtigen, dass die Eigenschaften der entnommenen Vollhaut den Eigenschaften der Haut der zu rekonstruierenden Region ähnlich sind, da die Eigenschaften der Donorstelle, wie beispielsweise Pigmentierung, Behaarung und Schweißdrüsen, erhalten bleiben. Als geeignete Entnahmestellen stehen u.a. die Retroaurikulärregion, die Ellenbeuge oder die Leiste zur Verfügung. Als Therapiebeginn wird in der Literatur frühestens

die zweite Hälfte des ersten Lebensjahrs empfohlen [43].

Transplantation eines autologen Kulturmediums

Klinische Erfahrungen mit dieser Methode, speziell für geteilte Nävi, lassen sich auf einen Fall von Alfano et al. zurückzuführen [2]. Die Autoren präsentieren einen Fall eines 25-jährigen Mannes mit kongenitalem geteiltem Nävus, der die Haut und die Bindehaut der oberen und unteren Augenlider betrifft. Nach chirurgischer Entfernung des Nävus und der Rekonstruktion der Augenlider mit lokalen Hautlappen und lateraler Kanthopexie wurden die verbleibenden Zellen mittels Biopsie entnommen. Innerhalb von 21 Tagen wurde ein autologes Bindehautepithel kultiviert, das anschließend an der Rekonstruktionsstelle eingesetzt wurde. Innerhalb von 3 Tagen hatten sich eine vollständige Konjunktivakontinuität gezeigt. Bei einer 6-jährigen histopathologischen und elektronenmikroskopischen Follow-up-Untersuchung der transplantierten Bindehaut wurden identische Eigenschaften verglichen mit der umgebenden Bindehaut nachgewiesen.

Lokaler Lappen

Der lokale Gewebettransfer, bestehend aus verschiedenen muskulokutanen und tarsokonjunktivalen Lappen, in Kombination mit einer Hauttransplantation scheint insbesondere bei den kleinen und mittleren Defekten sehr gute kosmetische Ergebnisse mit minimalen Komplikationen zu erzielen. Zu den weiteren Vorteilen gehören eine gute Gewebeanpassung an die Empfängerstelle in Bezug auf Farbe, Elastizität und Dicke. Darüber hinaus kann die Entnahmestelle oft ohne sekundäre Deformität direkt verschlossen werden. Zu den in der Literatur beschriebenen Hauptkomplikationen zählen die Sperrigkeit des Transplantats und eine Nekrose der distalen Spitze, was jedoch selten vorkommt [43].

Entfernte gestielte Lappen

In der Literatur werden zwei Arten von gestielten Lappen für die Rekonstruktion mittelgroßer bis großer geteilter Nävi beschrieben: der postaurikuläre superfizielle muskuloaponeurotische System (SMAS)-gestielte Lappen und ein Lappen unter

Einbezug der Arteria temporalis superficialis („Tulpen-“/STA-Lappen). Zhu et al. haben sechs Patienten mit diesen Lappenplastiken behandelt – drei erhielten postaurikuläre SMAS-gestielte Lappen, während die anderen drei STA-Lappen bekamen („reversal superficial temporal artery“) [56]. Cologlu et al. beschreiben eine Behandlung mit einem ähnlichen axialen zweilappigen STA-Lappen bei fünf Patienten mit großen lateralen Kanthusdefekten [8, 26]. Zu den Vorteilen der Verwendung des Lappens gehört die einmalige Rekonstruktion großer Defekte mit gutem kosmetischem Ergebnis bei minimaler Nekrose an der Entnahmestelle. Als Komplikationen bei dieser Technik können eine venöse Obstruktion oder eine partielle epidermale Nekrose auftreten. Weitere mögliche Auswirkungen bei den Lappentechniken sind übermäßige Sperrigkeit, größere „Facelift-Narben“ an der Entnahmestelle und erhöhte technische Schwierigkeiten [43].

Jia et al. haben in ihrem Review 73 Fälle beschrieben und ausgewertet, die das gesamte Spektrum des chirurgischen therapeutischen Managements abbilden [26]. Die komplexe chirurgische Rekonstruktion jedes Defekts muss individuell abgestimmt und passend zum Ausgangsbefund durchgeführt werden, da ein geteilter Nävus ein breites Spektrum an Beteiligung des Augenlids und der umgebenden Gesichtsstrukturen beinhalten kann. Eine Ergänzung dieser Behandlungsmethoden durch biotechnologische Gewebezubereitungen oder Genterapie in der Zukunft könnte sogar die oft sehr anspruchsvollen chirurgischen Methoden erleichtern oder sogar überflüssig machen.

Zukünftige potenzielle Behandlung

Die aktuelle regenerative Medizin bezieht sich auf den Bereich, der sich mit der Entwicklung neuer Therapien zur Regeneration, zur Wiederherstellung oder zum Ersatz von erkranktem oder beschädigtem Gewebe und Organen beschäftigt [10]. Das übergeordnete Ziel dieser vergleichsweisen jungen Disziplin ist die Entwicklung und In-vitro/vivo-Generierung neuartiger, zellbasierter Therapien. Eine der wichtigsten Therapiestrategien, die sich in den letzten Jahren sehr rasch entwickelt hat, ist die Stammzellenthera-

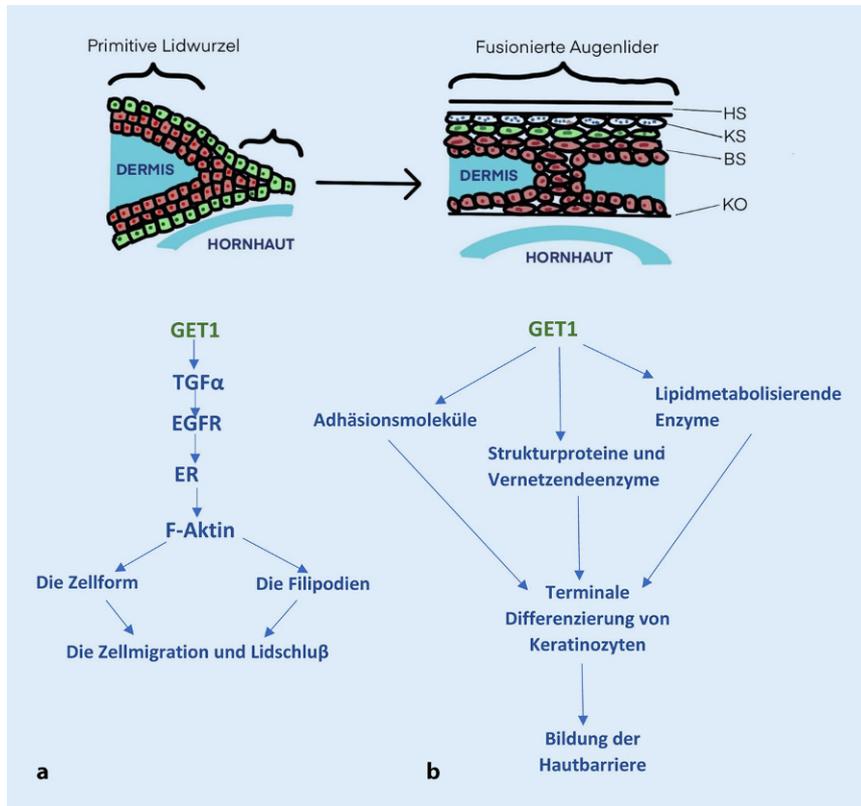


Abb. 4 ▲ Eine schematische Darstellung der verschiedenen Rollen von Get1 bei der Augenlidentwicklung. Die Entwicklung und die Augenlidfusion von Säugetieren folgt einem schrittweisen Ablauf, bei dem sich zunächst die primitive Lidwurzel bildet. Danach breitet sich die Vorderkante vom Lidrand mit starker Get1-Expression zentripetal aus. Dieser besteht aus Keratinozyten. Durch die Blattmigration der Keratinozyten wird das Auge schließlich bedeckt. Nach der Fusion des Augenlids legen sich die Lidwurzeln aneinander, und der größte Teil des Epithelblatts der Vorderkante wird abgestoßen. Neben der Migration ist auch die Keratinozytenproliferation in der Basalschicht der Lidwurzel für einen normalen Lidschluss erforderlich. Get1 spielt eine frühe Rolle bei der Bildung und der Migration der Keratinozyten der Vorderkante (a) und später eine Rolle bei der Bildung der epidermalen Barriere nach dem Lidschluss (b). Während der Bildung der Vorderkante aktiviert Get1 die F-Aktin-Polymerisation über den TGFα/EGFR/ERK-Signalweg. F-Aktin-Fasern regulieren außerdem die Veränderung der Zellform und die Bildung von Filopodien, um die Keratinozytenmigration und den Lidschluss zu fördern. Get1 fördert die Bildung der Hautbarriere durch direkte oder indirekte Regulierung von Genen, die die Strukturproteine und vernetzende Enzyme, Adhäsionsmoleküle und Lipid metabolisierende Enzyme kodieren. *HS* Hornschicht, *KS* Körnerschicht, *BS* Basalschicht, *KO* Konjunktiva. (Mod. nach Yu et al. [52])

pie. Unter physiologischen Bedingungen ist das Potenzial des Körpers, Stammzellen zu bilden, während des gesamten Lebens unbegrenzt (mit unterschiedlichen Raten in verschiedenen Geweben). Die meisten Stammzellen befinden sich in der Epidermis, die sich alle vier Wochen vollständig erneuert [30]. Die Fähigkeit dieser Zellen zur Selbsterneuerung und Multipotenz, die *in vitro* vermehrt und potenziell in ganz bestimmte „erwünschte“ Zelltypen differenziert werden können, werden hierbei gezielt genutzt. Auch in der Augenheilkunde besteht für verschiedene Erkrankungen das Interesse daran, zunehmend zellbasierte Therapien als

therapeutische Anwendungsmöglichkeiten unter Verwendung von embryonalen und gewebespezifischen Stammzellen zu nutzen [4]. Das dafür erforderliche Wissen über die pränatale Lidentwicklung lässt sich sehr gut aus Mausmodellen ableiten. Die Entwicklung der Augenlider hat gemeinsame Merkmale im gesamten Stammbaum der Säugetiere, insbesondere bei lebendgebärenden Säugetieren und bei Mäusen [42, 55], denn der Lidschluss ist ein normaler biologischer Vorgang in der Entwicklung aller Säugetiere (Abb. 4). Bei der Maus werden die Prozesse der Lidentwicklung und des Lidschlusses in fünf Schritten abgeschlossen [12, 40,

45]. Basierend auf den Mausmodellen, bei denen mit verschiedenen Techniken wie Nullmutationen, Punktmutationen, Mikrodeletionen, Gen-Insertionen oder chromosomalen Umlagerungen die Keimbahn und die Erzeugung von Mausmutanten modifiziert wurden, haben unser Wissen über die embryonale und fetale Entwicklung der Augenlider und über Entwicklungsstörungen der Augenlider (insbesondere im Zusammenhang mit der Lidfusion und dem Versagen der Wiedereröffnung) erweitert [6, 38, 44]. „Grainyhead-like epithelial transactivator 1“ (Get1, auch als „grainyhead-like 3“, Grhl3, bezeichnet) reguliert wichtige Aspekte des terminalen Differenzierungsprogramms und der Barrierebildung der Mausepidermis [46, 53]. Bei Säugetieren ist Get1, als eines der drei Säugetier-Grainyhead-Gene, ebenfalls am umfassendsten untersucht [31, 46, 47]. Das Gen wird stark an der Vorderkante des sich entwickelnden Augenlids und an der Vorderkante von Wunden exprimiert (Abb. 4). Der Phänotyp des offenen Auges von Get1-Knock-out-modifizierten Mäusen bei der Geburt bietet die Gelegenheit, die Rolle von grainyhead-ähnlichen Genen wie Get1 beim Verschluss von Epithelstrukturen zu untersuchen. Obwohl es Beweise für die Rolle von Grainyhead-Genen beim Epithelverschluss gibt, zeigt sich, dass sowohl die molekularen als auch die zellulären Mechanismen, die am Get1-abhängigen Verschluss beteiligt sind, noch unzureichend beschrieben sind. Die Ergebnisse von Yu et al. deuten darauf hin, dass Get1 die Aktinpolymerisation, die Filopodienbildung, die Veränderung der Zellform von Keratinozyten und die rechtzeitige Bildung der Vorderkante beim Lidschluss fördert. Die Deletion des Gens Get1 führt zu einem verzögerten Lidschluss [52]. Aus den Mausmodellen ist weiterhin bekannt, dass eine Beeinträchtigung der Aktin-Signalübertragung zu einer verzögerten Heilung von Hautwunden führte, wie Wankell et al. bei ihren Untersuchungen zeigen konnten [48]. Auch Li et al. haben gezeigt, dass bei c-Jun-Null-Mäusen (c-Jun ist wesentlich für die Organisation der epidermalen Leitkante) eine verzögerte Wundheilung der Haut auftrat. Zusätzlich wurde auch eine verminderte Tumorbildung bei Mäusen, denen es an TGFα- oder EGFR-Signalüber-

tragung fehlte, nachgewiesen [33, 54]. Jin et al. haben gezeigt, dass bei GPR48-/- Mäusen eine verzögerte Ausdehnung der Leitkanten der Lidwurzeln, eine verminderte Filopodienbildung sowie eine verringerte Bildung von abgerundeten Peridermzellen an den Lidrändern auftreten [27]. GPR48, auch bekannt als LGR4, gehört zur Familie der Leucin-reichen G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (LGR), deren Mitglieder eine Unterfamilie von G-Protein-gekoppelten Transmembranrezeptoren bilden [24]. Es wird während der Embryonalentwicklung im Epithel und in den apikalen mesenchymalen Zellen der Augenlider stark exprimiert. Die Studien von Jin et al. betonen, dass durch die positive Beeinflussung des EGFR-Signalweges durch GPR48 die Zellproliferation und Migration der Augenlidentwicklung gefördert wird [27]. Das volle Verständnis für den molekularen Mechanismus, der dem GPR48/EGFR-vermittelten Signalweg zugrunde liegt, sowie die Identifizierung anderer molekularer Mechanismen, die für den Lidschluss wichtig sind, kann zur Anwendung von modifizierten Stammzellen führen, die bei einer Dysregulation der Epithelzellmigration und Morphogenese eingesetzt werden können. Es ist denkbar, dass die Ergänzung der genannten Behandlungen durch biotechnologische Gewebepreparate oder die Gentherapie in Zukunft sehr anspruchsvollen Behandlungsmethoden inkl. der verschiedenen chirurgischen Ansätze erleichtern oder sogar ablösen könnten.

Ausblick

Das Wissen über die multifaktorielle, zeitlich präzise und komplexe embryologische und fetale Morphogenese der Augenlider, die eine ganze Reihe streng regulierter morphogenetischer Entwicklungsschritte beinhaltet, führt nicht nur zum Verständnis bei der Entstehung von normalen Variationen in der Lidstruktur. Es beinhaltet auch ein Verständnis dafür, wie angeborene Missbildungen im Lidbereich auftreten können, wenn die normale Entwicklung fehlschlägt. Die Identifizierung und Verknüpfung von Signalkaskaden mit regulatorischen Genen bei kongenitalen Veränderungen könnte in der Zukunft nicht nur den Weg für eine fortschrittliche moleku-

lare Diagnostik ebnet, sondern auch bei der Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten, bei denen beispielsweise induzierte Stammzellen zur Geweberegeneration eingesetzt werden. Die Entwicklung innovativer Therapien und Medizinprodukte, mit deren Hilfe körpereigene Regenerationsprozesse initiiert und gesteuert werden können, könnte ein Weg für eine bessere postoperative Wundheilung und Narbenreduktion sein und im klinischen Alltag zur Anwendung kommen.

Korrespondenzadresse



Dr. med. P. J. Gaca

Zentrum für Augenheilkunde, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Universität zu Köln
Kerpener Straße 62, 50937 Köln, Deutschland
piotrjakub.gaca@gmail.com

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. P.J. Gaca, R. Rejdak, M.D. Toro, M. Lewandowicz, A. Kopecky, G.M. Somfai, R. Nowak und L.M. Heindl geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Al-Hadithy N, Al-Nakib K, Quaba A (2012) Outcomes of 52 patients with congenital melanocytic naevi treated with UltraPulse carbon dioxide and frequency doubled Q-switched Nd-Yag laser. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 65:1019–1028
- Alfano C, Chiummariello S, De Gado F et al (2007) Divided nevus of the eyelids: three case studies. *In Vivo* 21:137–139
- Andersen H, Ehlers N, Matthiessen ME (1965) Histochemistry and development of the human eyelids. *Acta Ophthalmol* 43:642–668
- Bartsch U, Linke SJ, Petrowitz B (2005) Stem cell-based therapies for retinal disorders. *Ophthalmologie* 102:679–687
- Buschmann W (1999) Kryochirurgie von Tumoren in der Augenregion. Enke im Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Byun TH, Kim JT, Park HW et al (2011) Timetable for upper eyelid development in staged human embryos and fetuses. *Anat Rec* 294:789–796
- Choi GS, Won DH, Lee SJ et al (2000) Divided naevus on the penis. *Br J Dermatol* 143:1126–1127
- Çöloglu H, Koçer U, Oruç Metal (2007) Axial bilobed superficial temporal artery Island flap (tulip flap): reconstruction of combined defects of the lateral canthus including the lower and upper eyelids. *Plast Reconstr Surg* 119:2080–2087
- Desai SC, Walen S, Holds JB et al (2013) Divided nevus of the eyelid: review of embryology, pathology and treatment. *Am J Otolaryngol* 34:223–229
- Dieckmann C, Renner R, Milkova L et al (2010) Regenerative medicine in dermatology: biomaterials, tissue engineering, stem cells, gene transfer and beyond. *Exp Dermatol* 19:697–706
- Ehlers N (1969) Divided nevus. *Acta Ophthalmol* 47:1004–1011
- Findlater GS, Mcdougall RD, Kaufman MH (1993) Eyelid development, fusion and subsequent reopening in the mouse. *J Anat* 183(Pt 1):121–129
- Fuchs A (1960) Divided nevi of the skin of the eyelid. *Klin Monbl Augenheilkd Augenarztl Fortbild* 137:504–505
- Gaca PJ, Doulis A, Wawer Matos PA et al (2022) Divided tumor of the upper and lower eyelids. *Ophthalmologie* 119:410–413
- Gaca PJ, Lewandowicz M, Lipczynska-Lewandowska M et al (2022) Embryologic and fetal development of the eyelid and the lacrimal drainage system. *Klin Monbl Augenheilkd* 239:37–45
- Gaca PJ, Lewandowicz M, Lipczynska-Lewandowska M et al (2022) Embryonic development of the orbit. *Klin Monbl Augenheilkd* 239:19–26
- Gaca PJ, Lewandowicz M, Lipczynska-Lewandowska M et al (2022) Fetal development of the orbit. *Klin Monbl Augenheilkd* 239:27–36
- Gaca PJ, Rejdak R, Lewandowicz M et al (2023) Surgical excision of eyelid tumors and subsequent ophthalmoplastic reconstruction. *Ophthalmologie* 120:252–261
- Grevelink JM, Van Leeuwen RL, Anderson RR et al (1997) Clinical and histological responses of congenital melanocytic nevi after single treatment with Q-switched lasers. *Arch Dermatol* 133:349–353

20. Gur E, Zuker RM (2000) Complex facial nevi: a surgical algorithm. *Plast Reconstr Surg* 106:25–35
21. Hamming N (1983) Anatomy and embryology of the eyelids: a review with special reference to the development of divided nevi. *Pediatr Dermatol* 1:51–58
22. Hayashi N, Soma Y (1993) A case of epidermal nevi showing a divided form on the fingers. *J Am Acad Dermatol* 29:281–282
23. Hoffmann NE, Bischof JC (2001) Cryosurgery of normal and tumor tissue in the dorsal skin flap chamber: Part I—thermal response. *J Biomech Eng* 123:301–309
24. Hsu SY, Kudo M, Chen T et al (2000) The three subfamilies of leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptors (LGR): identification of LGR6 and LGR7 and the signaling mechanism for LGR7. *Mol Endocrinol* 14:1257–1271
25. Hundeiker M (2009) Geschichte und Zukunft der Kryochirurgie in der Dermatologie. *Akt Dermatol* 35:279–282
26. Jia R, Zhu H, Lin M et al (2012) Clinicopathological characteristics and surgical outcomes of divided nevus of the eyelids: a decade's experience on 73 cases. *Ann Plast Surg* 68:166–170
27. Jin C, Yin F, Lin M et al (2008) GPR48 regulates epithelial cell proliferation and migration by activating EGFR during eyelid development. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49:4245–4253
28. Johnson H (1977) Permanent removal of pigmentation from giant hairy naevi by dermabrasion in early life. *Br J Plast Surg* 30:321–323
29. Kaplan EN (1974) The risk of malignancy in large congenital nevi. *Plast Reconstr Surg* 53:421–428
30. Kucia M, Drukala J (2002) Postęp w metodach hodowli komórek dla transplantologii—komórki macierzyste. *Postępy Biol Komórki* 29:257–268
31. Kudryavtseva EI, Sugihara TM, Wang N et al (2003) Identification and characterization of Grainyhead-like epithelial transactivator (GET-1), a novel mammalian Grainyhead-like factor. *Dev Dyn* 226:604–617
32. Kuflik EG (1994) Cryosurgery updated. *J Am Acad Dermatol* 31:925–944
33. Li G, Gustafson-Brown C, Hanks SK et al (2003) c-Jun is essential for organization of the epidermal leading edge. *Dev Cell* 4:865–877
34. Löser C, Rompel R (2007) Kryochirurgie. In: Petres J, Rompel R (Hrsg) *Operative Dermatologie: Lehrbuch und Atlas*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, S 139–146
35. Marghoob AA, Borrego JP, Halpern AC (2007) Congenital melanocytic nevi: treatment modalities and management options. *Semin Cutan Med Surg* 26:231–240
36. Margulis A, Adler N, Bauer BS (2009) Congenital melanocytic nevi of the eyelids and periorbital region. *Plast Reconstr Surg* 124:1273–1283
37. McDonnell PJ, Mayou BJ (1988) Congenital divided naevus of the eyelids. *Br J Ophthalmol* 72:198–201
38. Meng Q, Mongan M, Carreira V et al (2014) Eyelid closure in embryogenesis is required for ocular adnexa development. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 55:7652–7661
39. Miller CJ, Becker DW Jr. (1979) Removing pigmentation by dermabrading naevi in infancy. *Br J Plast Surg* 32:124–126
40. Mine N, Iwamoto R, Mekada E (2005) HB-EGF promotes epithelial cell migration in eyelid development. *Development* 132:4317–4326
41. Naidoff MA, Bernardino VB, Clark WH (1976) Melanocytic lesions of the eyelid skin. *Am J Ophthalmol* 82:371–382

Therapeutic management of a kissing nevus of the eyelid

Congenital divided melanocytic nevi of the upper and lower eyelid are rare pigmented changes of the eyelids. These processes are also known as “kissing nevi,” “panda nevi,” and “split ocular nevi,” and were first described by Fuchs in 1919. About 120 cases have been described in the literature so far. Congenital melanocytic nevi are either present at birth (small nevi are already found in about 1% of neonates) or manifest predominantly during the first decade of life. These rare melanocytic changes of the eyelids should be controlled regularly, as malignant transformation can occur. The actual incidence of malignant transformation is highly variable in the literature, ranging from 2 to 40% depending on the duration of follow-up, with an average of 14% for the whole lifetime. Moreover, nevi of the eyelids may be considered cosmetically disturbing and cause functional problems. Therapeutic removal (dermabrasion, cryotherapy, laser therapy, and surgical excision with ophthalmoplastic reconstruction) is rarely medically indicated due to the low risk of malignant transformation. Removal can be performed in cases of secondary amblyopia in ptosis, compression of the lacrimal point, epiphora, or cosmetic desire. Treatment becomes necessary not only in case of suspicious manifestation or impairment of eyelid function, but it also helps to avoid possible bullying at school among children and is recommended at age 4 to 6 (before school age).

Keywords

Congenital divided melanocytic nevi · Malignant transformation · Nonsurgical management · Surgical management · Regenerative medicine

42. Ohuchi H (2012) Wakayama symposium: epithelial-mesenchymal interactions in eyelid development. *Ocul Surf* 10:212–216
43. Patrinely JR (1992) Surgical management of divided nevus of the eyelid. *Plast Reconstr Surg* 89:1175
44. Pearson AA (1980) The development of the eyelids. Part I. External features. *J Anat* 130:33–42
45. Tao J, Kuliyeve E, Wang X et al (2005) BMP4-dependent expression of *Xenopus* Grainyhead-like 1 is essential for epidermal differentiation. *Development* 132:1021–1034
46. Ting SB, Caddy J, Hislop N et al (2005) A homolog of *Drosophila* grainy head is essential for epidermal integrity in mice. *Science* 308:411–413
47. Ting SB, Wilanowski T, Cerruti L et al (2003) The identification and characterization of human Sister-of-Mammalian Grainyhead (SOM) expands the grainyhead-like family of developmental transcription factors. *Biochem J* 370:953–962
48. Wankell M, Munz B, Hübner G et al (2001) Impaired wound healing in transgenic mice overexpressing the activin antagonist follistatin in the epidermis. *Embo J* 20:5361–5372
49. Watt AJ, Kotsis SV, Chung KC (2004) Risk of melanoma arising in large congenital melanocytic nevi: a systematic review. *Plast Reconstr Surg* 113:1968–1974
50. Westfall CT, Shore JW, Rubin PA et al (1991) Kissing nevus masquerading as a viral papilloma. *Ophthalmic Surg* 22:614–615
51. Wu-Chen WY, Bernardino CR, Rubin PA (2004) The clinical evolution of a kissing naevus after incomplete excision. *Br J Ophthalmol* 88:848–849
52. Yu Z, Bhandari A, Mannik J et al (2008) Grainyhead-like factor Get1/Grhl3 regulates formation of the epidermal leading edge during eyelid closure. *Dev Biol* 319:56–67
53. Yu Z, Lin KK, Bhandari A et al (2006) The Grainyhead-like epithelial transactivator Get-1/Grhl3 regulates epidermal terminal differentiation and interacts functionally with LMO4. *Dev Biol* 299:122–136
54. Zenz R, Scheuch H, Martin P et al (2003) c-Jun regulates eyelid closure and skin tumor development through EGFR signaling. *Dev Cell* 4:879–889
55. Zhang H, Hara M, Seki K et al (2005) Eyelid fusion and epithelial differentiation at the ocular surface during mouse embryonic development. *Jpn J Ophthalmol* 49:195–204
56. Zhu L, Qiao Q, Liu Z et al (2009) Treatment of divided eyelid nevus with island skin flap: report of ten cases and review of the literature. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 25:476–480

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.