

Ophthalmologie 2023 · 120:98–101  
<https://doi.org/10.1007/s00347-022-01696-2>  
Angenommen: 5. Juli 2022  
Online publiziert: 9. August 2022  
© Der/die Autor(en) 2022



# Rätselhafte bilaterale Aderhautpigmentierungen

Fall einer Patientin mit Visusverschlechterung und beidseitigen Aderhautpigmentierungen, die zur Entdeckung einer fortgeschrittenen Grunderkrankung führt

Sophie-I. Anders · Oliver Zeitz · Alexander Böker · Antonia M. Joussem  
Klinik für Augenheilkunde, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

## Anamnese

Eine 68-jährige Patientin stellte sich aufgrund einer seit ca. 6 Monaten progredienten beidseitigen Visusminderung bei ihrer niedergelassenen Augenärztin vor. Funduskopisch zeigten sich beidseitige multilokale Aderhautpigmentierungen, weshalb die Patientin zur weiteren Abklärung in unsere Klinik überwiesen wurde. Bei der Patientin bestanden eine bekannte multiple Sklerose mit Optikusatrophie bei anamnestisch Z.n. Neuritis nervi optici beidseits sowie eine Therapie mit Latanoprost bei okulärer Hypertension. Die Behandlung der multiplen Sklerose erfolgte mit humanen Immunglobulinen. Weitere allgemeine Vorerkrankungen waren Diabetes mellitus Typ 1, Osteoporose und Hypothyreose. Die Patientin klagte über eine seit mehreren Monaten bestehende Abgeschlagenheit bei reduziertem Allgemeinzustand. Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Fieber und Noxen wurden verneint bei unauffälliger Familienanamnese.

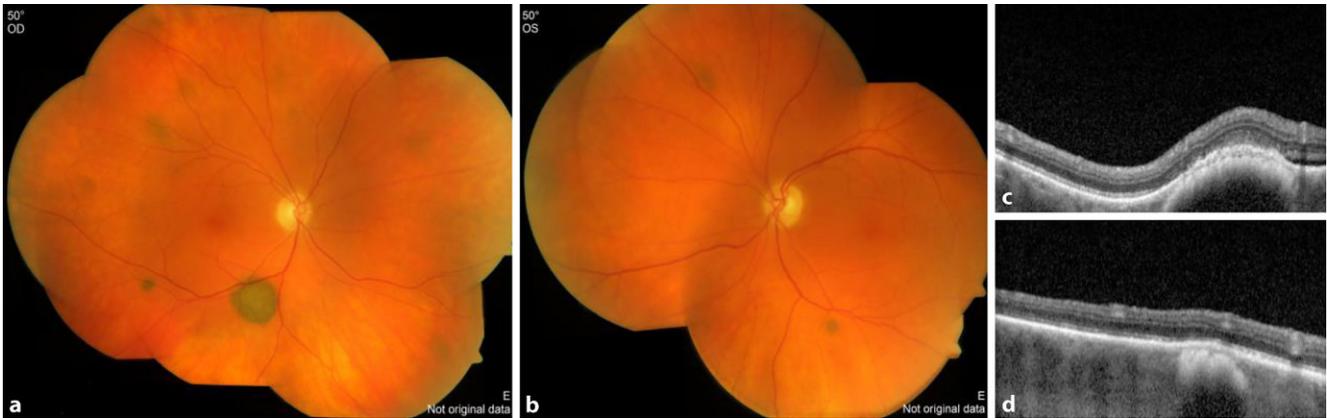
## Klinik und Diagnostik

Der ophthalmologische Befund bei Erstvorstellung ergab Folgendes: Der bestkorrigierte Visus betrug rechts 0,63 und links 0,25. Mit 18 mmHg rechts und 16 mmHg links lag der Intraokulardruck im Normbereich. Der rechte und linke Vorderabschnitt zeigte bei reizfreiem Befund eine ausgeprägte Cataracta nuclearis. In diagnostischer Mydriasis fanden sich auf beiden Augen ophthalmoskopisch bräunliche Ver-

änderungen ( **Abb. 1**). Die höchste Prominenz betrug sonographisch 2,1 mm (mit Sklera) und 1,3 mm (ohne Sklera) bei mittelreflektivem Binnenecho.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen



**Abb. 1** ▲ Fundusfoto des rechten (a) und linken Auges (b) mit multilokalen Aderhautläsionen, optische Kohärenztomographie (OCT) der Aderhautpigmentierungen (c rechtes Auge, d linkes Auge)

### Wie lautet Ihre Diagnose?

Zusammenfassend bestand nach dem funduskopischen Befund, der optischen Kohärenztomographie (OCT) (▣ Abb. 1) und dem Ultraschall der dringende klinische Verdacht auf eine bilaterale diffuse uveale melanozytäre Proliferation, kurz BDUMP.

### Weiterer Verlauf

Da es sich bei der bilateralen diffusen uvealen melanozytären Proliferation um ein sehr seltenes paraneoplastisches Syndrom handelt und bislang kein Primarius bekannt war, erfolgte eine entsprechende Suche. Bei Vorstellung der Patientin in der Dermatologie unserer Klinik wenige Tage später ergab die Dermatoskopie einen unauffälligen Befund ohne Anhalt für ein malignes Melanom. Die körperliche Untersuchung zeigte leicht vergrößerte palpa-



**Abb. 2** ▲ Gastrale Raumforderung in der Ösophagogastroduodenoskopie. (Mit freundl. Genehmigung von Dr. E. Sonnenberg, Medizinische Klinik für Gastroenterologie, Charité Universitätsmedizin Berlin)

ble zervikale Lymphknoten bei ansonsten blandem neurologischem und internistischem Status.

In den erhobenen Laborparametern zeigte sich insbesondere ein deutlicher Anstieg der Laktatdehydrogenase auf 479 U/l (Referenzbereich 135–250 U/l).

Es wurde zur weiteren Diagnostik eine Ganzkörper-PET(Positronenemissionstomographie)-CT (Computertomographie) mit F18-FDG (Fluoresoxyglucose) durchgeführt: Eine malignomtypische kutane Stoffwechselsteigerung konnte nicht nachgewiesen werden. Apparent war eine massive Lymphadenopathie supraklavikulär links sowie abdominal. Es gab keine Hinweise auf parenchymatöse oder ossäre Manifestationen.

Es zeigte sich zusätzlich eine Stoffwechselsteigerung der Magenwand, weshalb eine Ösophagogastroduodenoskopie zur weiteren Abklärung empfohlen wurde. Die Patientin verneinte Übelkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Teerstühle oder peranales Frischblut.

Ein Tag später erfolgte eine Ösophagogastroduodenoskopie: Im Magenkorpus fand sich eine große nach luminal wachsende unpigmentierte Raumforderung mit diffuser Infiltration der umgebenen Schleimhaut bei Magenbewegungsstörung und atropher Gastritis (▣ Abb. 2).

Es wurden mehrere Stufenprobeexzisionen aus dem Antrum, Korpus und aus der Raumforderung entnommen.

Die Histologie ergab ein mäßig differenziertes Adenokarzinom des Magens vom intestinalen Typ (CK7 positiv, CK19 positiv, CDX2 positiv, MSS, Her2/neu negativ, CPS 33).

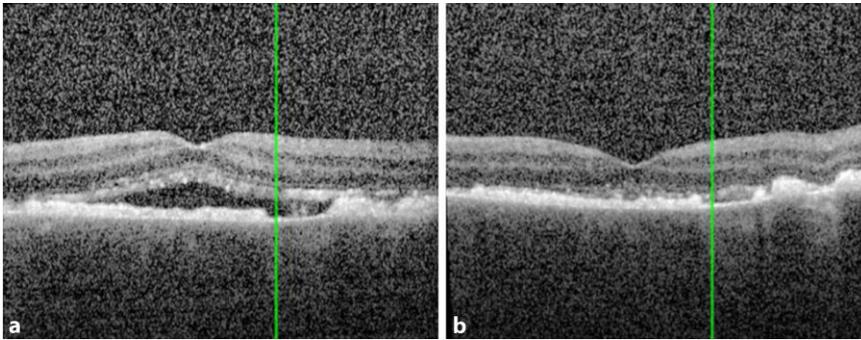
Die Patientin bemerkte im Verlauf ein zunehmendes Druckgefühl im Bereich des Magens.

### Therapie

Es erfolgte eine Einleitung einer palliativen Chemotherapie mit Cisplatin und Capecitabin oral bei lymphatischer und uvealer Metastasierung.

### Ophthalmologischer Verlauf

In den ophthalmologischen Vorstellungen nach den ersten beiden Chemotherapiezyklen zeigten sich die Pigmentierungen stabil, ohne Wachstum und Regredienz. Nach Abbruch des zweiten Chemotherapiezyklus aufgrund der Nebenwirkungen zeigte sich eine minimale Progredienz der Pigmentierungen. Bei zunehmender Visusminderung auf bestkorrigiert 0,25 rechts und 0,05 links zeigte sich eine Exsudation bis in die Makula. Die Durchführung einer Angiographie zur weiteren Diagnostik lehnte die Patientin aufgrund ihres reduzierten Allgemeinzustandes ab. Ein Therapieversuch mit intravitrealen Injektionen mit Bevacizumab zeigte ein sehr gutes Ansprechen mit vollständiger Regredienz der Exsudation (▣ Abb. 3) und einem Visusan-



**Abb. 3** ▲ Makula-OCT (optische Kohärenztomographie) nach 1-maliger intravitrealer Injektion mit Bevacizumab (a 11.03.2020, b 23.03.2020)

stieg auf 0,32 und 0,1 trotz rasch progredienter Katarakt mit subjektiver Besserung beidseits.

### Was ist die bilaterale diffuse uveale melanozytäre Proliferation?

Die bilaterale diffuse uveale melanozytäre Proliferation (BDUMP) ist ein äußerst seltenes paraneoplastisches Syndrom bei systemisch häufig okkulten Malignomen [3]. Es bezeichnet eine diffuse Proliferation von benignen Melanozyten, die histopathologisch nicht im Zusammenhang mit dem Primärtumor stehen [3].

Patienten suchen häufig aufgrund einer zunehmenden Sehverschlechterung den Augenarzt auf [3]. Gass et al. beschrieben 1990 die typischen Charakteristika der BDUMP als multiple runde und ovale rötliche Stellen am hintere Fundus auf RPE (retinales Pigmentepithel)-Ebene mit multifokaler früher Hyperfluoreszenz. Im Verlauf entwickeln sich diese zu leicht erhabenen pigmentierten und nicht pigmentierten uvealen Tumoren mit diffuser uvealer Verdickung und exsudativer Begleitmotio [2, 3]. Zusätzlich sind eine rapide Progression der Katarakt [2] sowie teils Auffälligkeiten des Vorderabschnittes wie Irisnoduli, pigmentierte Endothelbeschläge, Vorderkammerzellen und konjunktivale Melanosis und in seltenen Fällen eine extraokuläre Schleimhauthyperpigmentierung beschrieben [3].

Der genaue Pathomechanismus ist nicht vollständig geklärt. Angenommen wird eine Freisetzung eines Proteins der Ig (Immunglobulin)G-Fraktion durch den Primärtumor, insbesondere des CMEP („cultured melanocyte elongation

and proliferation“)-Faktors, der ex vivo die melanozytäre Proliferation von kultivierten Melanozyten induzieren konnte [4].

Im vorliegenden Fall hat die Patientin humane Immunglobuline im Rahmen ihrer multiplen Sklerose erhalten. Der genaue Einfluss auf die BDUMP ist derzeit nicht bekannt. Eine potenziell verstärkte Manifestation der BDUMP durch diese Therapie ist möglich.

### Primärtumoren der bilateralen diffusen uvealen melanozytären Proliferation

Von den derzeit ca. 79 publizierten Fällen ist die BDUMP mit einer Vielzahl von Primärkarzinomen assoziiert. Der häufigste Primärtumor war bei Frauen das Urogenital- (ca. 69%; 2017) und bei Männern das Lungenkarzinom (ca. 52%; 2017), gefolgt von Kolonkarzinom und vom Blasenkarzinom mit jeweils 3% aller Fälle [3]. Weltweit wurden bisher 2 Fälle einer BDUMP bei Magenkarzinom publiziert [1, 5].

In 48% der Fälle wurde der Primärtumor erst nach bzw. durch die Diagnose der BDUMP diagnostiziert. In 44% der Fälle war der Primärtumor vorher bekannt. In einigen Fällen konnte kein Primärtumor gefunden werden, oder es wurde keine zeitliche Abfolge dokumentiert [3].

### Therapie und Prognose der bilateralen diffusen uvealen melanozytären Proliferation

Grundsatz der Therapie der BDUMP ist die adäquate Therapie des Primärtumors, um die weitere Freisetzung der BDUMP-

produzierenden Proteine zu hemmen. Das durchschnittliche Gesamtüberleben nach Diagnose der BDUMP liegt bei 15,7 Monaten (Spannweite 10 Monate bis 5 Jahre) aufgrund der häufig schon vorgeschrittenen Grunderkrankung [3].

In unserem lehrbuchartigen Fall mit schnell progredienter Katarakt konnte bei zunehmender fovealer Exsudation ein Visusanstieg durch einen intravitrealen Therapieversuch mit Bevacizumab bewirkt werden. Nach unserer Kenntnis ist dies der zweite dokumentierte BDUMP-Fall mit einem Visusanstieg durch eine intravitreale Anti-VEGF („vascular endothelial growth factor“)-Therapie [1, 3].

### » Diagnose: Bilaterale diffuse uveale melanozytäre Proliferation (BDUMP)

Eine Plasmapherese konnte in mehreren Fallbeispielen einen Visusanstieg und einen Rückgang der Exsudation zeigen durch Reduktion der BDUMP-induzierenden Proteine im Serum [3].

#### Fazit für die Praxis

- Aufgrund der zunehmenden Konfrontation mit malignen Erkrankungen im klinischen Praxisalltag bei steigender demografischer Alterung sollte bei okulären Auffälligkeiten oder einer Sehverschlechterung differenzialdiagnostisch auch immer an ein Erstsymptom einer bisher unbekannt systemischen onkologischen Erkrankung gedacht werden.
- Bei Verdacht auf ein paraneoplastisches Syndrom oder Aderhautmetastasen sollten immer eine ausführliche Anamnese sowie eine weitere Abklärung und ein Staging erfolgen.
- Bei frühzeitiger Aufdeckung des zugrunde liegenden Tumors können so eine frühe Therapie und damit ggf. eine Lebensverlängerung ermöglicht werden.

#### Korrespondenzadresse

**Sophie-I. Anders**  
Klinik für Augenheilkunde, Charité –  
Universitätsmedizin Berlin  
Hindenburgdamm 30, 12203 Berlin,  
Deutschland  
sophie.anders@charite.de

**Funding.** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** O. Zeit: Beratungshonorare: Allergan, Bayer, Novartis, Boehringer Ingelheim, Roche, Oxular, SamChungDan Pharma; Zahlungen oder Honorare für Vorträge, Präsentationen, Rednerbüros, Manuskriptschreiben oder Bildungsveranstaltungen: Allergan, Bayer, Novartis, Roche, Boehringer Ingelheim; Teilnahme an einem Data Safety Monitoring Board oder Advisory Board: Boehringer Ingelheim, SamChungDan Pharma. S.-I. Anders, A. Böker und A.M. Joussem 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. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patient/innen zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern/Vertreterinnen eine schriftliche Einwilligung vor.

**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

1. Dolz-Marco R, Vilaplana F, Gallego-Pinazo R, Freund KB (2017) Delayed-onset bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation associated with gastric adenocarcinoma. *Retina Cases Br Rep*. <https://doi.org/10.1097/ICB.0000000000000429>
2. Gass JDM, Gieser RG, Wilkinson CP et al (1990) Bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation in patients with occult carcinoma. *Arch Ophthalmol*. <https://doi.org/10.1001/archophth.1990.01070060075053>
3. Klemp K, Kiilgaard JF, Heegaard S et al (2017) Bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation: case report and literature review. *Acta Ophthalmol*. <https://doi.org/10.1111/aos.13481>
4. Kordys M, Przedziecka-Dołyk J, Turno-Krecicka A, Misiuk-Hojto M (2018) Immunopathogenesis of ophthalmological paraneoplastic syndromes: recent findings. *Adv Clin Exp Med*. <https://doi.org/10.17219/acem/73860>
5. Luo M, Chen Z, Luo Y et al (2020) Diagnosis of bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation unveils primary gastric adenocarcinoma: a case report. *BMC Ophthalmol*. <https://doi.org/10.1186/s12886-020-01376-2>



## Bilder sagen mehr als Worte

**Wir suchen Ihre informativen und überraschenden Bilder!**



© Fotimmz / Fotolia

Verlag und Herausgebende von *Die Ophthalmologie* laden Sie ein, die aufschlussreichsten Bilder aus Ihrem Alltag mit der Community zu teilen.

Schicken Sie uns Ihre Aufnahme oder eine klinisch-pathologi-

sche Korrelation mit einer prägnanten und aussagekräftigen Bildlegende.

Eine Auswahl der informativsten Schnappschüsse und klinisch-pathologischen Korrelationen werden dann, inklusive der Geschichte dahinter, in *Die Ophthalmologie* veröffentlicht. Wir freuen uns auf Ihre Beteiligung!

### Hinweise zur Einreichung:

- 1 Abbildung bestehend aus max. sechs Einzelbildern (a-f); bei klinisch-pathologischer Korrelation unter Angabe von Färbung und Vergrößerung
- Aussagekräftiger Manuskript-Titel
- Bildlegende mit max. 2500 Zeichen inkl. Leerzeichen
- Max. 4 Autorinnen/Autoren sowie vollständige Korrespondenzadresse

### Senden Sie Ihre Bilder an:

Michal Meyer zu Tittingdorf  
Managing Editor von *Die Ophthalmologie*  
[michal.meyerzutittingdorf@springer.com](mailto:michal.meyerzutittingdorf@springer.com)