

Keratoconjunctivitis vernalis (KCV) beim Pferd

József Tóth und Lieke Buijs

Tierärztliches Kompetenzzentrum Karthaus GmbH

Zusammenfassung: Der Fortschritt in der Veterinärmedizin wird durch die Spezialisierung von Tierärzten vorangetrieben. Im Bereich der Pferdeophthalmologie führt dies zu einem hohen Patientenaufkommen bei den entsprechenden Tierärzten. Die hohe Patientenzahl wiederum birgt die Möglichkeit bestimmte Krankheiten genau zu beobachten und gezielte Therapien zu entwickeln. In der vorliegenden Arbeit wird in Anlehnung an die Humanophthalmologie eine neue Augenkrankheit beim Pferd, die Keratoconjunctivitis vernalis (KCV) beschrieben. Ziel ist es dabei, aufgrund einer Definition der Erkrankung, zukünftig exakte Diagnosen am Pferdeauge zu stellen und eine optimale Therapie einzuleiten. Anhand von 22 Patienten (28 Augen) werden das klinische Erscheinungsbild, die Differentialdiagnosen, histologische Befunde und die angewandte Therapie beschrieben. Die Patienten sind zwischen 2018 und 2020 untersucht und stationär behandelt worden. Zur Therapie wurde eine Kombination aus einer Laserbehandlung mit einem Diodenlaser, einer subkonjunktivalen Injektion, einer lokalen Salbentherapie und einer systemischen analgetischen und antiphlogistischen Behandlung gewählt. Bei allen Pferden trat innerhalb von 24 Stunden nach der Therapie eine deutliche Besserung ein. Eine vollständige Heilung konnte zwischen 7 und 14 Tagen (im Durchschnitt 9 Tage) dokumentiert werden. Eine regelmäßige Kontrolluntersuchung erfolgte über einen Zeitraum von 10–36 Monaten. In 2 Fällen kam es zu einem Rezidiv und die Therapie musste erneut durchgeführt werden. Bei einem Pferd war eine chirurgische Exzision zusätzlich angezeigt. In dieser Studie hat sich gezeigt, dass es notwendig ist neue Krankheitsbilder am Auge zu beobachten, zu benennen und zu definieren um eine adäquate Therapie durchführen zu können. Die beschriebene multimodale Therapie erscheint sehr gut geeignet zur Behandlung der KCV beim Pferd. Eine kritische Betrachtung von weiteren Patienten ist notwendig, um aufgrund einer größeren Gruppe eine bessere statistische Auswertbarkeit zu erreichen und gegebenenfalls ergänzende Hinweise auf die Ätiologie zu erlangen.

Schlüsselwörter: Pferd, Auge, eosinophile Keratokonjunktivitis, eosinophiles Granulom, Diodenlaser

Vernal keratoconjunctivitis (KCV) in the horse

The advancement in veterinary medicine is driven by the specialisation of veterinarians. In the field of equine ophthalmology, this leads to a high number of patients referred to specialised veterinarians. The high number of patients, in turn, gives the opportunity to closely monitor certain diseases and develop targeted therapies. In the present work, based on human ophthalmology, a new eye disease in horses, vernal keratoconjunctivitis (keratoconjunctivitis vernalis-KCV), is described. The aim of the study is to define the disease which makes definitive diagnosis possible in the future, and to describe optimal therapy. The clinical presentation, differential diagnoses, histological findings, and the applied therapy are described on the basis of clinical data obtained from 22 patients (28 eyes). KCV is a chronic, immune-mediated conjunctival and corneal disease in horses. Affected patients show hyperaemia of the conjunctiva, signs of extreme ocular pain, blepharospasm and a thick, mucous epiphora. A varying degree of reflexive miosis is also visible in the eyes, depending on the severity of the disease. The clinical appearance is classified into a gigantopapillary type, a limbal type, and a mixed type. In the gigantopapillary type, typical changes are visible in the ventral conjunctiva. This appears through the pathognomonic, paving stone-like giant papillae. In the limbal type, in addition to the giant papillae, which look like a rosary in the limbus, cloudy, yellowish, round corneal changes, the so-called „Homer-Trantas dots“ also appear. The changes can be further differentiated histologically. In one form, accumulated eosinophil cells are present. The other form is predominantly characterised by lymphocytes. Typical white, granular deposits are visible in cases with the eosinophilic type. In contrast, the surfaces appear smoother in the lymphocytic type. The disease can be diagnosed on the basis of the clinical appearance, with a supporting histological examination if necessary. In the differential diagnosis, neoplasms of the conjunctiva and cornea as well as inflammatory changes should be ruled out. The patients were examined and treated as inpatients between 2018 and 2020. The therapeutic plan included a combination of laser treatment with a diode laser, subconjunctival injections, local ointment therapy and systemic analgesic and anti-inflammatory treatment. Due to its immunological genesis, local treatment was based on cortisone. Dexamethasone was used for both subconjunctival injection, and eye ointment. All horses showed a clear improvement within 24 hours after the initiation of the therapy. Complete healing occurred between 7 and 14 days (on average, 9 days). Eight horses (9 eyes, 41 %) exhibited corneal involvement as a complication, ranging from punctiform erosions to ulcerations of about 8 mm in size. There was a relapse in two cases, and the therapy had to be repeated. In one horse, surgical excision of the altered tissue was also done. A regular check-up was carried out over a period of 10–36 months. No age dependency, breed or genetic predisposition was evident in the patients. This study has shown that it is necessary to observe, name and define new clinical entities in the eye to be able to carry out an adequate therapy. The multimodal therapy described appears to be very suitable for the treatment of KCV in horses. A critical examination of other patients is necessary to achieve better statistical evaluability due to a larger group and, if necessary, to obtain additional information on the aetiology.

Keywords: horse, eye, eosinophilic keratoconjunctivitis, eosinophilic granuloma, diode laser

Zitation: Tóth J., Buijs L. (2021) Keratoconjunctivitis vernalis (KCV) beim Pferd. *Pferdeheilkunde* 37, 258–266; DOI 10.21836/PEM20210307

Korrespondenz: Prof. József Tóth, Tierärztliches Kompetenzzentrum Kathaus GmbH, Weddern 16c, 48249 Dülmen; prof.toth@tierklinik-karthaus.de

Eingereicht: 30. März 2021 | **Angenommen:** 21. April 2021

Einleitung

Die Pferdeophthalmologie entwickelt sich stetig weiter und wird vor allem durch die Spezialisierung von Pferdetierärzten vorangetrieben. Dabei bietet die höhere Anzahl von Patienten mit Augenproblemen die Möglichkeit, bestimmte klinische Krankheitsbilder häufiger zu sehen und aufgrund der speziellen Ausstattung eingehend zu untersuchen. Eine weitere Differenzierung durch die Beobachtung des Krankheitsverlaufes, Laboruntersuchungen und die Beurteilung des Therapieverlaufes ermöglichen eine Diagnose. Diese Diagnose kann jedoch nur bei vorheriger Definition der Krankheit korrekt erfolgen. Im Gegensatz zur Humanmedizin fehlen in der Veterinärmedizin noch viele dieser Beschreibungen. Nach der Definition der Keratoconjunctivitis limbalis superior (KCLS) beim Pferd (Tóth und Buijs 2020) wird in dieser Arbeit die Keratoconjunctivitis vernalis (KCV) beim Pferd dargestellt. Die klinische Erscheinung sowie die histologischen Befunde, Differentialdiagnosen, die Therapie der Krankheit und Fälle aus Praxis werden beschrieben. Zur Verdeutlichung der notwendigen Beschreibung der KCV wird zunächst ein kurzer Überblick der eosinophilen Keratoconjunctivitis beim Pferd und der Keratoconjunctivitis vernalis (VKC) beim Menschen gegeben.

Keratoconjunctivitis eosinophila beim Pferd

Die eosinophile Keratoconjunctivitis (Keratoconjunctivitis eosinophila) ist bereits vor über zwei Jahrzehnten erstmalig beschrieben worden (Ramsey et al. 1994) und stellt eine beim Pferd immer häufiger zu beobachtende und in ihrer Ätiologie ungeklärte Form der Hornhautentzündung dar, bei der sich eosinophile Granulozyten im oberflächlichen Stroma der Hornhaut ansammeln. Bei dieser Erkrankung sind häufig Geschwüren ähnliche Zubildungen der Hornhaut sichtbar. Der auslösende Faktor für die Migration von eosinophilen Granulozyten in die Hornhaut und/oder die Bindehaut ist umstritten. Eosinophile Infiltration ist klassisch mit parasitären Infektionen und allergischen oder immunvermittelten Zuständen verbunden. Es könnte eine genetische Anfälligkeit bestehen, und in einigen Veröffentlichungen wurde über eine Veranlagung für Vollblüter, Warmblüter und Quarterhorses spekuliert (Utter et al. 2013, Edwards et al. 2015). Obwohl die genaue Ätiologie der eosinophilen Keratitis immer noch nicht bekannt ist, wurde eine zugrunde liegende Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ I oder IV auf Parasiten oder Umweltallergene vermutet. Zusätzlich wurden Umweltfaktoren wie die geografische Lage und die Wetterbedingungen in Betracht gezogen, da die eosinophile Keratitis in den Sommermonaten häufiger auftritt (Utter et al. 2013, Edwards et al. 2015).

Sie kann in unterschiedlichen Formen auftreten, die in der Literatur wie folgt unterteilt werden: diphtheroide/pseudomembranöse Form, granulomatöse Form und ulzerative Form. Daneben sind Mischformen möglich. Die diphtheroide Form besteht in multifokalen, verstreut angeordneten, zum Teil pseudomembranösen Läsionen im Bereich der Kornea und der Konjunktiven. Bei der ulzerativen Form kommt es zu epithelialen Defekten der Kornea, die sich mit Fluoreszein anfärben lassen. Die granulomatöse Form fällt durch eine limbale häufig größere Plaquebildung auf, die oft von einer verstärkten konjunktivalen und auch kornealen Vaskularisation begleitet

wird. Zum Teil sind auch die Konjunktiven betroffen (Tóth et al. 2009). Bei den Mischformen können zwei oder alle beschriebenen Formen zusammen auftreten und ein verändertes ophthalmologisches Krankheitsbild darstellen. Jede Ausprägung ist jedoch gekennzeichnet durch eine vermehrte bis massenhafte Ansammlung von eosinophilen Granulozyten.

Bei anderen Tierarten wie z.B. Katzen ist das Bild der eosinophilen Keratokonjunktivitis bereits eingehender erforscht. Hier wird eine ätiologische Beteiligung des felines Herpesvirus vermutet (Nasisse et al. 1998, Allgoewer et al. 2001).

In der Humanophthalmologie werden die Krankheiten jedoch nach dem klinischen Erscheinungsbild und nicht ausschließlich nach dem immunologischen Prozess beurteilt. Eine deutlichere Differenzierung der Krankheiten ist dadurch zu erkennen und ermöglicht eine optimierte Therapie (Augustin 2007, Pleyer 2014).

Keratoconjunctivitis vernalis (VKC) beim Menschen

Die Keratoconjunctivitis vernalis ist in Mitteleuropa selten, während sie im Mittelmeerraum häufiger anzutreffen ist. Die Ätiologie der VKC ist bislang unklar und schließt als Faktoren genetische Prädisposition, immunmedierte Störungen und Umwelteinflüsse mit ein (Kumar 2009, Leonardi 2013). Bisher konnte keine eindeutige genetische Disposition zur VKC hergestellt werden. Die Krankheit tritt vorwiegend bei Kindern und jungen Erwachsenen auf (Pleyer und Leonardi 2015).

Die Keratoconjunctivitis vernalis (KCV) wurde in der neuesten Klassifikation der Überempfindlichkeitsreaktionen am Auge sowohl als IgE- als auch als nicht IgE-vermittelte allergische Erkrankung klassifiziert (Leonardi et al. 2012). Zusätzlich sind bisher nicht gut definierte, unspezifische Überempfindlichkeitsreaktionen bei der Pathophysiologie der VKC beteiligt (Leonardi 2002, Abu El-Asrar et al. 2006, Kato et al. 2006, Kumar 2009).

Die Immunreaktion wurde von Pleyer (2014) wie folgt beschrieben. Bei der „klassischen“ (Typ-I-)IgE-vermittelten Reaktion stehen die Degranulation von Mastzellen und das Freisetzen von Mediatoren wie Histamin und inflammatorischen Zytokinen im Mittelpunkt. Eine Sensibilisierung erfolgt durch Erstkontakt mit dem Allergen durch ortsständige antigenpräsentierende Zellen. In Verbindung mit dem MHC-II-Rezeptor werden fragmentierte Allergenbestandteile an CD4+-T-Zellen präsentiert. Unter dem Einfluss verschiedener Zytokine, vor allem IL-4, IL-9 und IL-13, wird eine Th2-Immunreaktion generiert. Nach der Sensibilisierungsphase kann dieser Zustand klinisch über längere Zeit symptomfrei verbleiben. Akute Beschwerden kennzeichnen die Früh- oder Sofortphase, die bei wiederholtem Kontakt mit dem Allergen auftritt und durch membrangebundene IgE-Moleküle das Allergen unter Quervernetzung mehrerer IgE-Rezeptoren auslöst. Hierdurch wird eine massive Ausschüttung von Histamin, Zytokinen und weiteren Entzündungsmediatoren vermittelt, die zu den typischen akuten klinischen Veränderungen führt. In der Spätphase wird nach ca. 4–12 h eine mastzellvermittelte Aktivierung von Eosinophilen und T-Zellen ausgelöst. Eine durch Chemokine vermittelte Einwanderung von Entzündungszellen, vor allem eosinophilen und basophilen Granulozyten, aber auch T-Lym-

phozyten und Makrophagen, verstärkt den Effekt. Aktuelle Erkenntnisse zeigen, dass bei VKC auch den konjunktivalen Epithel- und Becherzellen eine Effektorrolle zukommt.

Von klinischer Bedeutung ist, dass eosinophile Granulozyten ihre pathologischen Effekte, wie z. B. Toxinbildung, auch ohne allergenspezifische Sensibilisierung ausüben können. Ein wesentliches Merkmal der VKC sind die Bildung von Riesenpapillen, der Verlust von Limbusstammzellen und eine Hornhautbeteiligung in unterschiedlicher Ausprägung. Riesenpapillen werden auf proliferierende Fibroblasten und Epithelien zurückgeführt. Unter dem Einfluss von Th2-Zytokinen, Histamin und Wachstumsfaktoren wie TGF- β , FGF und PDGF werden die Zellinfiltration und Proliferation gefördert. In der Substantia propria kommt es dadurch zur Ausbildung einer subepithelialen Fibrose, Neovaskularisation und Narbenbildung (Pleyer und Leonardi 2015).

Klinisches Bild

Bei der klinischen Manifestation der VKC werden 3 Ausprägungen unterschieden: tarsale Form, limbale Form oder gemischte Form.

Bei mehr als 90% der Patienten sind beide Augen – ggf. unterschiedlich ausgeprägt – betroffen. Typische klinische Befunde sind ausgeprägter Juckreiz, Photophobie, Bindehauthyperämie und ausgeprägte Hypersekretion eines dicken, zähen, mukösen Sekrets (Kumar 2009, Pleyer 2014). Riesenpapillen sind der pathognomonische Befund sowohl bei der tarsalen als auch bei der limbalen Form der VKC.

Als charakteristischer Befund der tarsalen VKC werden große Papillen – überwiegend im Tarsus der Oberlider gesehen. Diese pflastersteinähnlichen Veränderungen können zwischen 1 und 8 mm Größe annehmen und korrelieren positiv mit der Persistenz und dem Schweregrad der Symptome (Bonini et al. 2007). Nicht selten zeigt sich klinisch eine Pseudoptosis. Im akuten Stadium sind die Riesenpapillen dunkelrot und von zähem Mukus bedeckt. Im weiteren Verlauf nehmen die Riesenpapillen an Größe zu.

Bei der limbalen Form treten im Limbusbereich kleine gelatinöse, gelb-weiße Ablagerungen auf, die als „Horner-Trantas dots“ bezeichnet werden. Sie werden initial überwiegend in der oberen Zirkumferenz angetroffen und können nachfolgend den gesamten Limbus einnehmen. Morphologisch sind dies degenerierte eosinophile Granulozyten und Epithelzellablagerungen. Zwischen den subepithelialen Bindegewebe-proliferationen finden sich viele eosinophile Granulozyten und eosinophile Granula. Unter adäquater Behandlung bilden sich die Läsionen vollständig zurück; z.T. verbleibt ein etwas verdünnter und vernarbter Limbus.

Anamnese, klinische Symptome und klinische Befunde sind in der Regel ausreichend, um die Diagnose der VKC zu stellen.

Differenzialdiagnosen

In seltenen Fällen kann eine Abgrenzung zu anderen Erkrankungen der Augenoberfläche notwendig sein, z. B. Neoplasien (Malhotra et al. 2013). Nach chirurgischer Probenentnahme

finden sich im histologischen Präparat bei VKC-Patienten vor allem eosinophile Granulozyten.

Bei wenig ausgeprägten Befunden können andere Formen der allergischen Konjunktivitis (saisonale allergische Konjunktivitis und perineale allergische Konjunktivitis) in Betracht kommen (Kumar 2009, Pleyer 2014).

Komplikationen

Komplikationen können bei aktiver Entzündung entstehen und treten dann in Form einer Hornhautbeteiligung mit Reepithelisierungstörung auf. Durch aktive Entzündung werden Entzündungsmediatoren (z. B. Toxine) generiert, die zu Oberflächenstörungen führen können. Es treten vor allem Veränderungen der Hornhautepithelien auf, die von einer Keratitis epithelialis punctata bis zu Mikroerosionen reichen. Bei Verlust der Bowman Schicht kann ein Schildulkus entstehen, das überwiegend in der oberen Hornhauthälfte lokalisiert ist. Die meist oval geformten Defekte sind überwiegend scharf demarkiert. Ein Ulkus tritt bei etwa 5–10% mit VKC auf. Vermutlich sind Metalloproteinasen und eosinophiles kationisches Protein (ECP) an der Hornhautschädigung beteiligt und führen zur Persistenz des Epitheldefektes (Kaufman 2013).

Therapie

Basis der Behandlung sind Lokaltherapeutika, die häufig auch kombiniert eingesetzt werden (Leonardi 2002, Owen et al. 2004, Mantelli et al. 2007, Messmer 2009). Kritisch sind nichtsteroidale Antiphlogistika und Vasokonstriktoren zu betrachten. Die Behandlung der VKC muss aufgrund des potenziell schwerwiegenden Verlaufes sorgfältig geplant und überwacht werden.

Bei akuten, schweren Verläufen sind lokale Kortikosteroide oft nicht vermeidbar. Dexamethason und Prednisolon weisen zwar höchste therapeutische Potenz auf. Bei therapieresistenten Verläufen kann die tarsale Injektion von Kortikosteroiden gegenüber der topischen Applikation jedoch überlegen sein. Triamcinolon und Dexamethason konnten rasch die akuten Symptome beherrschen und Befunde positiv beeinflussen (Saini et al. 1999).

Eine wichtige Alternative zu Kortikosteroiden sind topisch applizierte Calcineurininhibitoren, z.B. Ciclosporin A oder Tacrolimus, die in mehreren Studien effektiv waren (Leonardi 2002, Messmer 2009, Lambiase et al. 2011). Ciclosporin A blockiert die Bildung von IL-2 mit Effekt auf die Lymphozytenproliferation. Zusätzlich vermindert es die Histaminfreisetzung, da es IL-5 vermindert. Als weiterer Effekt konnte Ciclosporin A Fibroblasten in ihrer Proliferation hemmen und hat damit möglicherweise auch einen Effekt auf die Papillenhypertrophie. Mehrere doppelmaskierte, placebokontrollierte Studien konnten die Symptome und Befunde von Ciclosporin-A-Augentropfen (2%) 2–4-mal/Tag belegen. Ein günstiger Effekt konnte durch Ciclosporin-A-Augentropfen auch auf die Reepithelialisierung bei Schildulkus erreicht werden.

Es liegen einzelne Berichte vor, die einen Effekt von Mitomycin-C-Augentropfen als Fibroblastenproliferationshemmer untersuchten. Mitomycin-C (0,01%) -Augentropfen konnten

Mukusbildung und morphologische Befunde nach Versagen von lokalen Steroiden und Mastzellstabilisatoren positiv beeinflussen (Akpek et al. 2000).

Chirurgische Behandlung

Als chirurgische Therapie wurde die Exzision von Riesepapillen gelegentlich praktiziert und kombiniert mit Mitomycin C oder Steroidinjektionen in den Tarsus durchgeführt (Reddy et al. 2013, Tanaka et al. 2004). Zur Entfernung von Riesepapillen konnte auch die CO₂-Laserbehandlung eingesetzt werden. Abgeraten wird von einer Kryokoagulation der Riesepapillen, die neben einem nur temporären Erfolg im Langzeitverlauf zu ausgeprägter Narbenbildung und Fibrosierung führt (Pleyer 2014).

Persistiert der Epitheldefekt trotz topischer Maßnahmen hat sich die Amnionmembrantransplantation bewährt. Nach Débridement der plaqueähnlichen Veränderungen wird meist innerhalb einer Woche eine Reepithelialisierung erreicht (Reddy et al. 2013). Auch die Limbusstammzelltransplantation wurde erfolgreich eingesetzt (Sangwan et al. 2011).

Die von Tóth et al. (2009) beschriebene granulomatöse Form der eosinophilen Keratoconjunctivitis beim Pferd zeigt viele Parallelen zur Keratoconjunctivitis vernalis beim Menschen. Aufgrund der steigenden Anzahl von betroffenen Patienten und der Ähnlichkeit zum humanen Erscheinungsbild haben die Autoren 22 Fälle ausgewertet und die Gemeinsamkeiten und Unterschiede sowohl zur Keratoconjunctivitis eosinophila als auch zur humanen Keratoconjunctivitis vernalis betrachtet. Daraus ergab sich die Erkenntnis, dass auch in der Pferdeophthalmologie typische klinische Erscheinungsbilder mit gleichen Symptomen bei einer großen Anzahl von Pferden differenziert betrachtet werden sollten. Die Einordnung in eine allgemeine Gruppe von Krankheiten, die lediglich nach dem vorherrschenden Zelltyp benannt ist z.B. eosinophile Granulozyten, ist als obsolet anzusehen.

Keratoconjunctivitis vernalis (KCV) beim Pferd

In der Pferdeaugenheilkunde ist bisher keine Beschreibung dieser chronisch verlaufenden Form der Bindehaut- und Hornhauterkrankung veröffentlicht.

Das klinische Bild der KCV beim Pferd wird, wie in der Humanophthalmologie, in drei unterschiedlichen Formen eingeteilt. Die gigantopapilläre Form (Keratoconjunctivitis gigantopapillaris), in der Humanophthalmologie tarsale Form. Die limbale Form (Keratoconjunctivitis limbalis) und eine gemischte Form.

Beim Pferd kommt die KCV überwiegend einseitig vor. Neben einer hochgradigen Schmerzhaftigkeit ist beim Pferd in einigen Fällen auch ein ausgeprägter Juckreiz zu beobachten, sowie ein Blepharospasmus. Die klinischen Befunde sind neben der Bindehauthyperämie und der vermehrten, mukösen Epiphora, die pathognomonischen Riesepapillen. Diese Riesepapillen stellen sich in der Bindehaut als pflastersteinähnlich dar, in der Cornea hingegen haben sie ein ganz typisches Erscheinungsbild, das einem Rosenkranz ähnlich sieht. Die gigantopapilläre (tarsale) Form weicht im Erscheinungsbild beim Pferd insofern

von der des Menschen ab, als dass die Riesepapillen nicht in der Bindehaut des oberen Augenlides, sondern in der Bindehaut des unteren Augenlides vorkommen (Abb. 1). Die limbale Form ist wie bereits oben erwähnt durch das rosenkranzartige



Abb. 1 Typisches Bild einer gigantopapilläre lymphozytären Form in der ventralen Konjunktiva mit pflastersteinartiger Darstellung der Riesepapillen | Typical picture of a gigantopapillary lymphocytic form in the ventral conjunctiva with cobblestone-like appearance of the giant papillae



Abb. 2 Typisches Bild einer limbalen eosinophilen Form mit rosenkranzartigen Horner-Trantas dots | Typical picture of a limbal eosinophilic form with Horner-Trantas dots

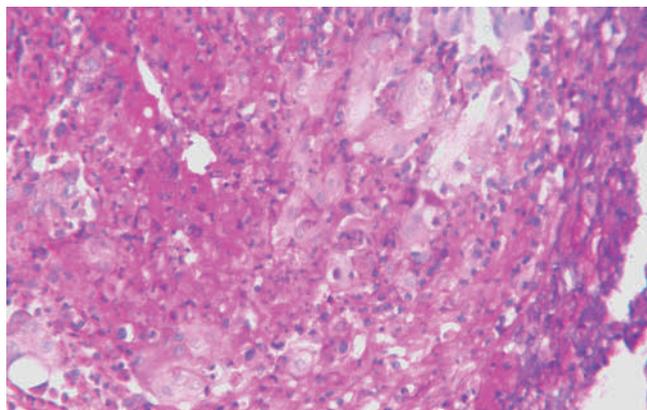


Abb. 3 Histologisches Bild einer Biopsie aus einer Riesepapille mit massenhaft eosinophilen Granulozyten (Dr. Kirchhoff) | Histological image of a biopsy from a giant papilla with masses of eosinophils (Dr. Kirchhoff)

Erscheinungsbild der Riesenpapillen charakterisiert. Zusätzlich sind die beim Menschen beschriebenen „Horner-Trantas dots“ ebenfalls sichtbar (Abb. 2). Im Verlauf der Erkrankung nehmen die Riesenpapillen bei allen Formen an Größe zu.

Histologisch sind beim Pferd zudem zwei unterschiedliche Zelltypen in den Riesenpapillen darstellbar. Zum einen eine massenhafte Ansammlung von eosinophilen Granulozyten (Abb. 3), die sich im klinischen Bild durch die weißen, körnigen, quarkähnlichen Auflagerungen auf den Granulomen darstellen (Abb. 4). Zum anderen eine große Ansammlung von Lymphozyten, wobei kaum eosinophile Granulozyten nachweisbar sind (Abb. 5) und die in der klinischen Ausprägung eine glatte Oberfläche der Veränderungen zeigen (Abb. 6). Bei einer gemischten Form können die Anteile der gigantopapillären und limbalen Form unterschiedlich stark ausgeprägt sein (Abb. 7).

Die beim Menschen beschriebenen Hornhauterosionen sind beim Pferd häufiger als Komplikation zu beobachten. In fortgeschrittenen Fällen und bei schweren Verläufen auch bis zu Ulzerationen der Cornea. Hinweise auf eine Ätiologie gibt es auch beim Pferd nicht, daher ist auch hier eine allergische oder immunbedingte Komponente anzunehmen.

Die Diagnose kann aufgrund des klinischen Erscheinungsbildes, gegebenenfalls mit unterstützender histologischer Untersuchung, gestellt werden.

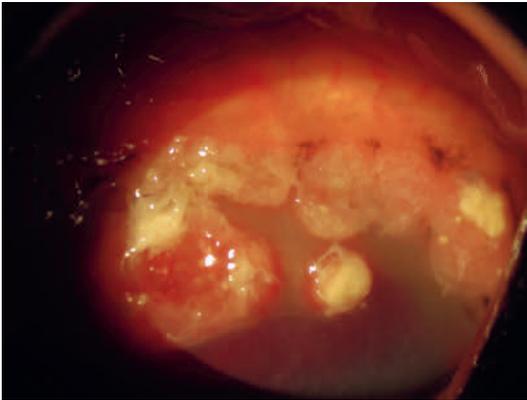


Abb. 4 Vergrößertes Bild (10-fach) einer limbalen eosinophilen Form mit typischen weißen, körnigen Auflagerungen auf den Riesenpapillen und Horner-Trantas dots | *Enlarged image (10 times) of a limbal eosinophilic form with typical white, granular deposits on the giant papillae and Horner-Trantas dots*

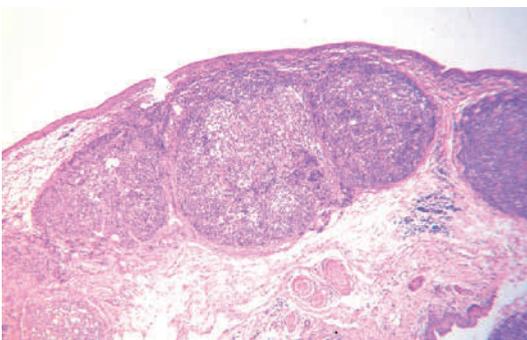


Abb. 5 Histologisches Bild einer Biopsie aus einer Riesenpapille mit Ansammlungen von Lymphozyten (Dr. Kirchhoff) | *Histological image of a biopsy of a giant papilla with accumulations of lymphocytes (Dr. Kirchhoff)*

Differenzialdiagnosen

Aufgrund des klinischen Bildes sind verschiedene Differentialdiagnosen in Betracht zu ziehen.

Die Umfangsvermehrungen im Konjunktiva- und Corneabereich sind differentialdiagnostisch von Neoplasien abzugrenzen. Das Mastozytom ist hier ein sehr seltener Tumor, der an Augenlidern, Hornhaut oder Sklera beobachtet werden kann (Martin und Leipold 1972). Bei der lymphozytären Form muss in seltenen Fällen ein Lymphom immunhistologisch ausgeschlossen werden. Deutlich häufiger sieht man am Pferdeauge konjunktivale (Harling et al. 1983) und korneolimbale Plattenepithelkarzinome (Klein et al. 1990). Es handelt sich dabei in der Regel um rosafarbene knotige Zubildungen häufiger mit einer blumenkohlartigen Oberfläche, die vaskularisiert und von einem Hornhautödem umgeben sind.

Auch entzündliche Veränderungen können sich klinisch ähnlich darstellen. Barnett et al. (1995) beschreiben, dass bei



Abb. 6 Typisches Bild einer limbalen lymphozytären Form mit Riesenpapillen, deren Oberfläche sich glatt darstellt | *Typical picture of a limbal lymphocytic form with giant papillae, the surface of which is smooth*



Abb. 7 Bild einer gemischten Form mit pflastersteinartigen Veränderungen in der ventralen Konjunktiva. Die Riesenpapillen am Limbus sind als Anfangsstadium zu bewerten | *Image of a mixed form with cobblestone-like changes in the ventral conjunctiva. The giant papillae on the limbus are to be assessed as the initial stage*

Pferden oft fokale Entzündungen im Limbusbereich ohne spezifische Ätiologie festgestellt werden. Dabei kommt es zur Ausbildung von multiplen Follikeln oder Vesikeln, die bei exzessiver Ausdehnung auch auf die Hornhaut übergreifen können. Diese Umfangsvermehrungen stellen klinisch ein der eosinophilen Keratoconjunctivitis sehr ähnliches Bild dar, sie weisen jedoch eine glatte Oberfläche ohne Auflagerungen auf.

Und bei der Conjunctivitis follicularis sind subkonjunktivale lymphoide Follikel, meist beider Augen, hauptsächlich auf der bulbären Oberfläche des dritten Augenlids vorhanden, die nach antigener Stimulation auch hypertrophieren und in anderen Teilen der Bindehaut auftreten können.

Material und Methoden

Patienten

Die vorliegende Studie bezieht sich auf 22 Patienten (28 Augen), bei denen zwischen 2018 und 2020, eine KCV diagnostiziert wurde. Sieben Pferde (32 %) hatten eine rechtseitige, neun Pferde (41 %) eine linksseitige Veränderung und bei sechs Pferden (27 %) waren beide Augen entzündet. Die Patienten waren zwischen 3 und 20 Jahre alt und das Durchschnittsalter betrug 13 Jahre. Die Gruppe (9 Stuten, 13 Wallache) bestand aus 13 Warmblütern, zwei Pintos, drei Haflingern, zwei Isländern, einem Pony und einem Friesen.

Die Anamnese ergab bei 8 Pferden eine bereits 2–3 Wochen andauernde Behandlung aufgrund einer diagnostizierten eosinophilen Keratoconjunctivitis. Bei 8 Pferden erfolgte eine zeitnahe Überweisung aufgrund eines Tumorverdachts. Die verbleibenden 6 Patienten wurden ohne Diagnose nach 2–4 Wochen Vorbehandlung überwiesen. Alle Pferde waren mit Augensalben vorbehandelt. Die bereits verwendeten Therapien waren hierbei sehr vielfältig. Nach der lokalen Applikation von antibiotischer Augensalbe, nichtsteroidaler Augensalbe, Cyclosporin-A Augensalbe, kortisonhaltiger Augensalbe und oraler Gabe von Schmerzmitteln und Entzündungshemmern, zeigten die Symptomen kaum eine oder gar keine Besserung.

In der Klinik erfolgte eine vollständige ophthalmologische Untersuchung. Alle Patienten zeigten eine hochgradige Schmerzhaftigkeit, einen ausgeprägten Blepharospasmus und vermehrte zähe, muköse Epiphora. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Symptome, zeigten die Patienten eine sekundäre Miosis. Die weitere Untersuchung war nur nach Sedation (Detomidinhydrochlorid 20–30 µg/kg KGW i.v., Cepesedan® RP 10 mg/ml, CP-Pharma, Burgdorf), Leitungsanästhesie (N. palpebralis) und Oberflächentropfanästhesie (Lidocain, Lidor® 20 mg/ml, WDT Garbsen) möglich. Die eingehende Untersu-

Tab. 1 Verteilung der KCV-Formen unter Angabe der erkrankten Augen (eo=eosinophil, ly=lymphozytär)

Form der KCV	gigantopapilläre Form		limbale Form		gemischte Form	
	eo	ly	eo	ly	eo	ly
Histologisch überwiegender Zelltyp	eo	ly	eo	ly	eo	ly
Anzahl erkrankte Augen	2	6	16	2	/	2

chung der Augen ergab bei allen 22 Pferden (28 Augen) die zuvor beschriebenen Symptome (Abb. 8+9). Die ophthalmologischen Befunde korrelierten mit der Dauer der Erkrankung. Die Verteilung der KCV-Formen sind mit der jeweiligen Anzahl der erkrankten Augen Tabelle 1 zu entnehmen.

Ein Flourescein-Test ergab bei 8 Patienten (9 Augen) ein positives Ergebnis. Dabei waren die anfärbbaren Defekte von punktförmigen Hornhauterosionen bis zu 8 mm groß.

Die behandelten Pferde wurden über einen Zeitraum von 10–36 Monaten regelmäßig untersucht.

Therapie

Bei den an Keratoconjunctivitis vernalis erkrankten Pferdeaugen wurde nach Absprache mit den Besitzern eine multimodale Therapie durchgeführt. Hierbei wurden eine Laseranwendung, die subkonjunktivale Injektion, eine lokale Salbentherapie und eine systemische analgetisch und anti-phlogistische Behandlung kombiniert.

Abb. 8–12 sind Bilder eines Patienten mit limbaler eosinophiler KCV | Images of a patient with limbal eosinophilic KCV



Abb. 8 Bild bei Eingangsuntersuchung mit Riesenpapillen am dorsalen Limbus | Image during the initial examination with giant papillae on the dorsal limbus

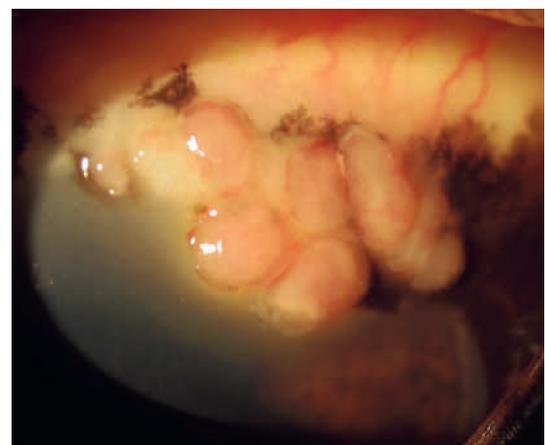


Abb. 9 Vergrößerte Aufnahme (10-fach) der Veränderungen | Enlarged photo (10×) of the changes

Der Kopf, der sedierten und lokal anästhesierten Pferde, wurde in ruhiger Umgebung auf einem Kopfständer gelagert und von einer Helferin sicher fixiert. Vor Beginn der Therapie wurde aus dem Bereich der Riesenpapillen, jedes erkrankten Auges, eine Biopsie zur histologischen Untersuchung entnommen.

Die limbalen und die konjunktivalen Veränderungen wurden unter Anwendung eines medizinischen Diodenlasers FOX (A.R.C. Laser GmbH) mit 1,5–2,5 W behandelt (Abb. 10).



Abb. 10 Das erkrankte Auge nach der Lasertherapie | The diseased eye after laser therapy



Abb. 11 Das Auge bei einer Verlaufsuntersuchung nach 8 Tagen | The eye during a follow-up examination after 8 days



Abb. 12 Das Auge bei einer Verlaufsuntersuchung nach 3 Monaten | The eye at a follow-up examination after 3 months

Im Anschluss an die Laserbehandlung erfolgte initial eine subkonjunktivale Injektion. Die subkonjunktivale Injektion beinhaltete eine Kombination aus Kortison (Dexamethason, Hexadreson® 2 mg/ml, MSD Tiergesundheit Unterschleißheim), Atropin (Atropinsulfat 0,5 mg/ml, Braun Melsungen) und Antibiotikum (Gentamicin, Genta 100 mg/ml, CP-Pharma Burgdorf). Danach wurde die Behandlung durch lokale Applikation von Kortison- und Antibiotikum-haltiger Augensalbe mit einer 3 Mal täglichen Frequenz fortgeführt. Die Augensalbe wurde dabei, je nach Vorbehandlung unter Berücksichtigung der antibiotischen Inhaltsstoffe und der Dauer der Anwendung, sinnvoll auf ein Dexamethason haltiges Mono- oder Kombinations-Präparat umgestellt. Nach vollständigem Verschwinden der Symptome und der sichtbaren aktiven Entzündung wurde die Augensalbe stufenweise reduziert (3 Tage 2-mal täglich, dann 3 Tage 1-mal täglich). Zusätzlich wurden nicht-steroidale Antiphlogistika (Flunixin 110 mg/Tag, Flunisol® RP 5%, CP-Pharma, Burgdorf) für 7 Tage oral verabreicht.

Ein Patient mit einer gigantopapillären, lymphozytären Form zeigte bei der Untersuchung so hochgradige Veränderungen, dass die Riesenpapillen vor der Laserbehandlung chirurgisch exzidiert werden mussten. Dies erfolgte am stehenden Patienten unter der beschriebenen Sedation und Lokalanästhesie.

Ergebnisse

In dem Zeitraum von 24 Stunden nach der beschriebenen Therapie besserten sich die klinischen Symptome der Patienten erheblich. Die ophthalmologische Beurteilung der betroffenen Augen ergab 3 Tage nach der Behandlung in Kombination mit der beschriebenen lokalen und systemischen Therapie einen vollständigen Rückgang der Schmerzsymptome und eine deutliche Verbesserung der klinischen Befunde. Die Riesenpapillen waren kleiner und flacher. Die Neovaskularisation in der Cornea im Bereich der limbalen Veränderungen war nicht mehr sichtbar. Die Hornhauterosionen heilten bei allen Pferden innerhalb von 2–3 Tagen komplikationslos ab. Eine vollständige Heilung wurde nach 7–14 Tagen (im Durchschnitt 9 Tage) dokumentiert (Abb. 11). Das Pferd, das zusätzlich chirurgisch behandelt wurde zeigte ebenfalls eine komplikationslose Rekonvaleszenz mit einer Heilungsdauer von 12 Tagen.

Im Bereich der Riesenpapillen zeigte sich bei den bereits länger bestehenden Veränderungen, nach Abheilung, eine Einlagerung von Melanin (Abb. 11+12).

20 Patienten hatten 10–36 Monate nach der multimodalen Behandlung keine weitere Entzündung. Zwei Pferde (2 Augen 9%) zeigten nach einem Jahr erneut eine KCV in dem gleichen Monat (1 Patient in der gleichen Woche) wie im Vorjahr und am gleichen Auge. Diese beiden Patienten sind wiederholt wie beschrieben behandelt worden.

Diskussion

Die erste den Autoren bekannte Beschreibung der eosinophilen Keratoconjunctivitis beim Pferd erfolgte vor mehr als zwei Jahrzehnten (Ramsey et al. 1994). Danach folgten mehrere

Beschreibungen der Erkrankung, deren Diagnose immer mit dem Nachweis von Eosinophilen Granulozyten einher ging (Brandt et al. 1995, Yamagata et al. 1996, Tóth et al. 2009, Utter et al. 2013, Edwards et al. 2015). Das klinische Bild wurde bei den Patienten in vielfältiger Ausprägung beschrieben. Dabei traten teilweise Ulzerationen auf, sowie Granulome und die typischen weißen Auflagerungen. Dies entspricht der von Tóth et al. (2009) beschriebenen Einteilung. Allerdings sind eosinophile Granulozyten, deren Auftreten bei parasitären, allergischen und immunbedingten Reaktionen beobachtet wird, auch bei anderen Krankheiten nachweisbar. Die Keratoconjunctivitis vernalis ist eine dieser Krankheiten und macht deutlich, dass eine neue Definition von Krankheiten notwendig ist, die neben den beteiligten Zellen auch das klinische Bild beurteilt.

Die KCV beim Pferd hat neben der vermehrten Ansammlung von eosinophilen Granulozyten (außer die lymphozytäre Form) klinisch vor allem Ähnlichkeit mit der von Tóth et al. (2009) beschriebenen granulomatösen Form der Keratoconjunctivitis eosinophilica. Bei der granulomatösen Form sind jedoch einzelne Granulome sichtbar, wohingegen bei der KCV die Umfangsvermehrungen in multipler Anzahl auftreten.

Die humane VKC ist in ihrer Beschreibung der KCV des Pferdes jedoch wesentlich ähnlicher. Vor allem die pathognomonischen Riesenpapillen lassen eine nahe Verwandtschaft vermuten. Auch die Einteilung in die verschiedenen Formen, wenn auch mit Abweichungen, findet sich beim Pferd wieder. Unterschiede sieht man in der Anzahl der beidseits erkrankten Patienten. Die Zahl von 90% der beim Menschen beidseits an VKC erkrankten Patienten, konnte hingegen nur bei 27% der Pferdepatienten festgestellt werden. Und auch die in der Humanaugenheilkunde beobachtete Häufung der Erkrankung in den warmen Sommermonaten (Pleyer und Leonardi 2015), konnte bei den Pferden nicht nachvollzogen werden. Bei den 22 Patienten war der Beginn der Krankheit, mit Ausnahme der kälteren Wintermonate (Januar, Februar), über das ganze Jahr verteilt.

Ein weiterer Unterschied fällt in der Anzahl der Fälle mit Hornhautkomplikationen auf. Einer großen Anzahl von Studien zufolge entwickelten nur 6–11% der menschlichen Patienten eine oberflächliche Hornhauterosion oder ein Ulkus (Reddy et al. 2013, Pleyer und Leonardi 2015). Bei den Patienten der vorliegenden Studie wurden hingegen Hornhautkomplikationen bei 41% (9 Pferden) diagnostiziert.

Auch die Altersstruktur der Patienten unterscheidet sich deutlich. Leonardi et al. (2013) beschrieben das Vorkommen der Erkrankung häufig bei Kindern und Jugendlichen, bei Erwachsenen hingegen nur selten. Beim Pferd ist eine solche Tendenz nicht erkennbar.

Die Therapie der KCV beim Pferd besteht, da es sich um eine immunvermittelte Reaktion handelt, in der Applikation von Kortison. Die topische Applikation wird auch beim Menschen präferiert, wird allerdings in refraktären Fällen durch eine lokale Injektion intensiviert (Saini et al. 1999). Dieses Vorgehen hat sich auch bei den behandelten Pferden als erfolgreich dargestellt. Zusätzlich wurde noch eine Laserbehandlung mit dem Diodenlaser durchgeführt. Zum einen, weil die Patienten schon lange vorbehandelt waren und das Ausmaß der Veränderungen dadurch bereits erheblich war. Zum anderen,

aufgrund der enormen Schmerzhaftigkeit, die eine lokale Applikation von Salben auch bei braven Pferden erschwerte. Hintergrund ist, dass die Lasertherapie entzündungshemmend bei einem breiten Therapiespektrum eingesetzt wird. Befürworter sehen in der Lasertherapie eine Schmerztherapie mit lokaler Wirksamkeit direkt am Schmerzort und gleichzeitiger systematischer Schmerzhemmung. Neben der analgetischen Wirkung wird beschrieben, dass die Stimulation eine rasche Regeneration des Gewebes bewirken soll.

Brandt et al. (1995) beschrieben 3 Fälle, bei denen Pferde einseitig eine eosinophile Keratoconjunctivitis mit sich rasch vergrößernden, corneolimal gelegenen Umfangsvermehrungen zeigten. Neben dem Einsatz von glukokortikoidhaltiger Augensalbe wurde bei den Patienten auch eine chirurgische Exzision mit anschließender Laserbehandlung mit einem Neodym-YAG-Laser durchgeführt. Dabei wurde festgestellt, dass die Patienten, die ohne Laser behandelt worden sind, ein Rezidiv zeigten und Patienten nach Bestrahlung mit dem Laser nicht.

In der vorliegenden Studie ist zwar bei 2 Pferden trotz Laserbehandlung ein Rezidiv aufgetreten, aber diese stellen mit 9% einen relativ geringen Teil der Gruppe dar und hatten bei der erneuten, frühzeitigen Vorstellung eine deutlich kürzere Rekonvaleszenz.

Die zusätzliche chirurgische Intervention bei einem Pferd, hat auch eine komplikationslose Heilung erzielt und ist in schweren Fällen zu empfehlen. Fraglich bleibt zunächst, ob ein solches Vorgehen auch bei weniger schweren Fällen Vorteile bringt wie beispielsweise eine schnellere Heilung. Dazu müssten jedoch mehr Patienten auch chirurgisch behandelt werden. Aus Sicht der Autoren ist das jedoch, aufgrund der größeren Invasivität und der alternativ möglichen Laserbehandlung, keine Option für ein routinemäßiges Vorgehen.

Eine weitere in der Humanophthalmologie genannte Therapiemöglichkeit ist die lokale Behandlung mit Calcineurininhibitoren wie Ciclosporin A, die sich in Studien als wirksam erwiesen haben (Leonardi 2002, Messmer 2009, Lambiase et al. 2011). Auch beim Pferd steht Ciclosporin A in Form von Augensalbe zur Verfügung und 12 der beschriebenen Patienten waren bereits vor Überweisung mit einem Präparat vorbehandelt. Neben der erfolglosen Vorbehandlung haben die Autoren auch wegen einer klinisch nicht nachvollziehbaren Wirksamkeit auf Ciclosporin A verzichtet. Möglich wäre jedoch, dass Ciclosporin A bei einer Anfangsphase eine ausreichende Wirkung erzielt. Dazu wären noch Studien nötig, bei denen die Krankheit zeitnah als KCV diagnostiziert werden kann.

Bei den Patienten der vorliegenden Arbeit konnten keine Hinweise auf eine Rassedisposition oder genetische Prädisposition gefunden werden. Allerdings ist die Patientengruppe mit 22 Pferden dafür nicht ausreichend aussagekräftig. Es bedarf weiterer kritischer Betrachtung von Patienten mit KCV, um valide Statistiken zu erstellen. Zusätzlich muss die Beobachtung der Patienten noch über einen längeren Zeitraum fortgeführt werden, um verlässliche Aussagen bezüglich der Rezidivität machen zu können.

Abschließend ist die KCV beim Pferd trotz ihrer Variabilität aufgrund der pathognomonischen Symptome durch das kli-

nische Bild zu diagnostizieren. Eine weitere Differenzierung ist histologisch möglich. Mit der beschriebenen multimodalen Therapie ist, mit geringem Zeit- und Kostenaufwand, eine Heilung zu erzielen mit einer guten Prognose.

Literatur

- Augustin J. A. (2007) Augenheilkunde. Springer Verlag; ISBN: 978-3-540-30454-8
- Abu El-Asrar A. M., Al-Mansouri S., Tabbara K. F., Missotten L., Gebeses K. (2006) Immunopathogenesis of conjunctival remodelling in vernal keratoconjunctivitis. *Eye (Lond)* 20, 71–79; DOI 10.1038/sj.eye.6701811
- Akpek E. K., Hasiripi H., Christen W. G., Kalayci D. (2000) A randomized trial of low-dose, topical mitomycin-C in the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmol.* 107, 263–269; DOI 10.1016/s0161-6420(99)00096-2
- Allgoewer I., Schäffer E.H., Stockhaus C., Vögtlin A. (2001) Feline eosinophilic conjunctivitis. *Vet. Ophthalmol.* 4, 69–74; DOI 10.1046/j.1463-5224.2001.00150.x
- Barnett K. C., Crispin S. M., Lavach J. D., Matthews A. G. (1994) Color Atlas and Text of Equine Ophthalmology I. Aufl. Mosby-Wolfe, London; ISBN: 978-0723419259
- Bonini S., Lambiase A., Schiavone M., Centofanti M., Palma L. A. (1995) Estrogen and progesterone receptors in vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 102, 1374–1379; DOI: 10.1016/s0161-6420(95)30861-5
- Bonini S., Sacchetti M., Mantelli F., Lambiase A. (2007) Clinical grading of vernal keratoconjunctivitis. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 7, 436–441; DOI 10.1097/ACI.0b013e3282efb726
- Brandt K., Hipp R., Wohlsein P., Deegen E. (1995) Die eosinophile Keratokonjunktivitis bei drei Pferden-Symptomatik und laserchirurgisch unterstützte Therapie. *Pferdeheilkunde* 11, 6, 405–410; DOI 10.21836/PEM19950605
- Edwards S., Clode A. B., Gilger B. C. (2015) Equine eosinophilic keratitis in horses: 28 cases (2003–2013). *The Authors Clin. Case Rep.* 3, 1000–1006; DOI 10.1002/ccr3.350
- Gelatt K. N., Gelatt J. P., Plummer C. (2011) Veterinary ophthalmic surgery. Saunders, Elsevier 215–216; ISBN 978-0702034299
- Harling D. E., Pfeiffer R. L., Cook C. S. (1983): Excision and cryosurgical treatment of five cases of squamous cell carcinoma in the horse. *Equine Vet. J. Suppl* 2, 105–109
- Kato N., Fukagawa K., Dogru M., Fujishima H., Tsubota K. (2006) Mechanisms of giant papillary formation in vernal keratoconjunctivitis. *Cornea* 25, 47–52; DOI 10.1097/01.ico.0000247213.24133.26
- Kaufman H. E. (2013) The practical detection of mmp-9 diagnoses ocular surface disease and may help prevent its complications. *Cornea* 32, 211–216; DOI 10.1097/ICO.0b013e3182541e9a
- Klein H. J., Deegen E., Gerhards H. (1990) Rückbildung eines korneolimbale Plattenepithelkarzinoms nach intratumoralen BCG-Injektionen bei einem Haflinger. *Pferdeheilkunde* 6, 17–21; DOI 10.21836/PEM19900103
- Klerk T. A., Sharma V., Arkwright P. D., Biswas S. (2013) Severe vernal keratoconjunctivitis successfully treated with subcutaneous omalizumab. *J Am. Assoc. Ped. Ophthalmol. Strab.* 17, 305–306; DOI 10.1016/j.jaapos.2012.12.153
- Kumar S. (2009) Vernal keratoconjunctivitis: a major review. *Acta Ophthalmol.* 87, 133–147; DOI: 10.1111 (j1755-3768.2008.01347.x
- Lambiase A., Leonardi A., Sacchetti M., Deligianni V., Sposato S., Bonini S. (2011) Topical cyclosporine prevents seasonal recurrences of vernal keratoconjunctivitis in a randomized, double-masked, controlled 2-year study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 128, 896–897; DOI 10.1016/j.jaci.2011.07.004
- Leonardi A. (2002) Vernal keratoconjunctivitis: pathogenesis and treatment. *Prog. Retin. Eye Res.* 21, 319–339; DOI 10.1016/s1350-9462(02)00006-x
- Leonardi A., Busca F., Motterle L., Cavarzeran F., A Fregona I., Plebani M., Secchi A.G. (2006) Case series of 406 vernal keratoconjunctivitis patients: a demographic and epidemiological study. *Acta Ophthalmol. Scand.* 84, 406–410; DOI 10.1111/j.1600-0420.2005.00622.x
- Leonardi A., Bogacka E., Fauquet J. L., Kowalski M. L., Groblewska A., Jedrzejczak-Czechowicz M., Doan S., Marmouz S., Demoly P., Delgado L. (2012) Ocular allergy: recognizing and diagnosing hypersensitivity disorders of the ocular surface. *Allergy* 67, 1327–1337; DOI 10.1111/all.12009
- Leonardi A. (2013) Management of Vernal Keratoconjunctivitis. *Ophthalmol. Ther.* 2, 73–88; DOI 10.1007/s40123-013-0019-y
- Malhotra C., Jain A. K., Thapa B. (2013) Limbal pseudoepitheliomatous hyperplasia mimicking ocular surface squamous neoplasia in palpebral vernal keratoconjunctivitis. *Case Rep. Ophthalmol. Med.* 527230; DOI 10.1155/2013/527230
- Mantelli F., Santos M. S., Petitti T., Sgrulletta R., Cortes M., Lambiase A., Bonini S. (2007) Systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials on topical treatments for vernal keratoconjunctivitis. *Br. J. Ophthalmol.* 91, 1656–1661; DOI 10.1136/bjo.2007.122044
- Martin C. L., Leipold H. W. (1972) Mastocytoma of the Globe in a Horse. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 8, 32–34
- Messmer E. M. (2009) Therapeutic options in vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmologie* 106, 557–561; DOI 10.1007/s00347-009-1932-2
- Nasissie M. P., Glover T. L., Moore C. P., Weigler B. J. (1998) Detection of feline herpesvirus 1 DNA in corneas of cats with eosinophilic keratitis or corneal sequestration. *Am J Vet Res* 59, 856–858
- Owen C. G., Shah A., Henshaw K., Smeeth L., Sheikh A. (2004) Topical treatments for seasonal allergic conjunctivitis: systematic review and meta-analysis of efficacy and effectiveness. *Br. J. Gen. Pract.* 54, 451–456
- Pleyer U. (2014) Entzündliche Augenerkrankungen. Springer Medizin; ISBN: 978-3-642-38419-6
- Pleyer U., Leonardi A. (2015) Keratoconjunctivitis vernalis. *Ophthalmologie* 112, 177–192; DOI 10.1007/s00347-014-3184-z
- Ramsey D. T., Whiteley H. E., Gerding P. A. Jr., Valdez R. A. (1994) Eosinophilic keratoconjunctivitis in a horse. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 205, 1308–1311
- Reddy J. C., Basu S., Saboo U. S., Murthy S. I., Vaddavalli P. K., Sangwan V. S. (2013) Management, clinical outcomes, and complications of shield ulcers in vernal keratoconjunctivitis. *Am. J. Ophthalmol.* 155, 550–559; DOI 10.1016/j.ajo.2012.09.014
- Saini J. S., Gupta A., Pandey S. K., Gupta V., Gupta P. (1999) Efficacy of supratarsal dexamethasone versus triamcinolone injection in recalcitrant vernal keratoconjunctivitis. *Acta Ophthalmol. Scand.* 77, 515–518; DOI 10.1034/j.1600-0420.1999.770505.x
- Sangwan V. S., Jain V., Vemuganti G. K., Murthy S. I. (2011) Vernal keratoconjunctivitis with limbal stem cell deficiency. *Cornea* 30, 491–496; DOI: 10.1097/ico.0b013e3181cbf9d3
- Tanaka M., Takano Y., Dogru M., Fukagawa K., Asano-Kato N., Tsubota K., Fujishima H. (2004) A comparative evaluation of the efficacy of intraoperative mitomycin C use after the excision of cobblestone-like papillae in severe atopic and vernal keratoconjunctivitis. *Cornea* 23, 326–329; DOI 10.1097/00003226-200405000-00003
- Tóth J., Hollerrieder J., Huthmann S. (2009) Eosinophile Keratokonjunktivitis beim Pferd. *Tierärztl Praxis G* 37, 179–184; DOI 10.1055/s-0038-1623947
- Tóth J., Hollerrieder J., Sótónyi P. (2010) Augenheilkunde beim Pferd. Lehrbuch und Atlas. Schattauer Verlag; ISBN: 978-3-7945-2638-3
- Tóth J., Buijs L. (2020) Keratoconjunctivitis limbalis superior (KCLS) beim Pferd. *Pferdeheilkunde* 6, 488–494; DOI 10.21836/PEM20200601
- Utter M. L., Miller C., Wotman K. L. (2013) Eosinophilic keratitis in 46 eyes of 27 horses in the Mid-Atlantic United States (2008–2012). *Vet. Ophthalmol.* 17, 1–10; DOI 10.1111/vop.12076
- Yamagata M., Wilkie D. A., Gilger B. C. (1996) Eosinophilic keratoconjunctivitis in seven horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 209, 1283–1286