

Persönliche PDF-Datei für Michael Reich, Thomas Reinhard, Wolf Alexander Lagrèze

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

Hornhautveränderungen im Säuglings- und Kindesalter als Ausdruck systemischer Stoffwechselerkrankungen

DOI 10.1055/a-1114-1887

Klin Monatsbl Augenheilkd 2020; 237: 761–771

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kollegen und zur Verwendung auf der privaten Homepage des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

Verlag und Copyright:

© 2020 by
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN 0023-2165

Nachdruck nur
mit Genehmigung
des Verlags



Hornhautveränderungen im Säuglings- und Kindesalter als Ausdruck systemischer Stoffwechselerkrankungen

Corneal Changes in Infancy and Childhood as an Expression of Systemic Metabolic Diseases

Autoren

Michael Reich^{1,2}, Thomas Reinhard^{1,2}, Wolf Alexander Lagrèze^{1,2}

Institute

- 1 Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg
- 2 Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Schlüsselwörter

Kornea, Kinderophthalmologie, Mukopolysaccharidose, Mukolipidose, Zystinose, Morbus Wilson

Key words

cornea, pediatric ophthalmology, mucopolysaccharidosis, mucopolipidosis, cystinosis, Morbus Wilson

eingereicht 27.1.2020

akzeptiert 14.2.2020

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1114-1887>

Online-publiziert 9.4.2020 | Klin Monatsbl Augenheilkd 2020; 237: 761–771 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0023-2165

Korrespondenzadresse

Prof. Wolf Alexander Lagrèze
Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg
Killianstraße 5, 79100 Freiburg
Tel.: + 49 (0) 761 27 04 00 10
wolf.lagrze@uniklinik-freiburg.de

ZUSAMMENFASSUNG

Bilaterale Hornhauttrübungen können Ausdruck unterschiedlichster Systemerkrankungen sein. Insbesondere im Kindesalter ist hierbei differenzialdiagnostisch an diverse, aber meist sehr seltene Stoffwechselerkrankungen zu denken. Da die Hornhauttrübungen zu den ersten klinischen Symptomen dieser Erkrankungen zählen können, kommt dem Ophthalmologen eine entscheidende Rolle hinsichtlich der Einleitung einer frühen interdisziplinären diagnostischen Abklärung zu. Die frühe Diagnosestellung ist durch die daraus ggf. resultierende Therapieeinleitung für den weiteren klinischen Verlauf und die Prognose der betroffenen Patienten äußerst entscheidend.

ABSTRACT

Bilateral corneal opacities can be a leading symptom of different systemic diseases. Especially in childhood, various metabolic diseases, although very rare, should be considered as a possible diagnosis. Since corneal opacities can be among the first clinical symptoms of these diseases, the ophthalmologist plays a central role in initiating early interdisciplinary diagnostics. The early diagnosis is extremely important for further prognosis and the clinical outcome of the affected patients due to the early initiation of therapy.

Einleitung

Hornhauterkrankungen im Kindesalter sind mit einer Prävalenz von ca. 6:100000 sehr selten [1]. Ätiologisch können diese in eine der 3 folgenden Gruppen eingeordnet werden: primär kongenitales Glaukom, Vorderabschnittsdysgenesien und systemische Stoffwechselerkrankungen. Für das Glaukom wird in dieser Altersgruppe eine Prävalenz von 1:10000 angegeben [2]. Die Diagnose ist bei assoziiertem Buphthalmus und Augendruckerhöhung meist leicht zu stellen. Zu den Vorderabschnittsdysgenesien zählen u. a. die kongenitale hereditäre endotheliale Dystrophie, die kongenitale hereditäre stromale Hornhautdystrophie, die posteriore polymorphe Hornhautdystrophie, die X-chromosomal vererbte Hornhautdystrophie, das korneale Dermoid, die Sklerokornea und die Peters-Anomalie. Einen sehr guten Überblick über

die genannten Erkrankungen geben Übersichtsarbeiten von Nischal [3] und Rohrbach et al. [4]. Diese Erkrankungen sind jedoch nicht Gegenstand dieser Übersicht, die sich im Folgenden ausschließlich auf systemische Stoffwechselerkrankungen fokussiert. Allen Hornhauterkrankungen im Kleinkindesalter ist gemeinsam, dass sie sich in der sensitiven Phase der Sehentwicklung manifestieren und daher zusätzlich zu einer Amblyopie führen können. Aufgrund dessen und zur Vermeidung weiterer Organmanifestationen sind eine frühzeitige Diagnosestellung, eine enge interdisziplinäre Abstimmung und, falls möglich, eine frühe Therapieeinleitung entscheidend.

► **Tab. 1** Einteilung der Mukopolysaccharidosen. Aufgelistet sind die unterschiedlichen Typen der Mukopolysaccharidosen (MPS) mit den jeweils zugrunde liegenden Enzymdefekten, dem Erkrankungsbeginn und ihrer jeweiligen Organbeteiligung. Die ursprünglich bezeichnete MPS V ist mittlerweile unter dem Subtyp MPS I H–S beschrieben. Die Publikation des vermeintlichen Gendefektnachweises einer MPS VII wurde im Verlauf zurückgezogen und hinsichtlich der MPS IX existiert bislang lediglich ein Fallbericht, sodass diese beiden Typen nicht gelistet wurden.

Typ	Subtyp	Name (Syndrom)	Enzymdefekt	Erkrankungsbeginn (LJ)	HH	OA	RPE	ZNS	Skelettanomalien	reduzierte Lebenserwartung
MPS I	H	Hurler	α -L-Iduronidase	1–2	+	+	+	+	+	+
	S	Scheie	α -L-Iduronidase	1–5	+	+	+	–	+	–
	H/S	Hurler-Scheie	α -L-Iduronidase	3–15	+	+	+	(+)	+	+
MPS II	schwer	Hunter	Iduronat-2-Sulfatase	1–3	–	+	+	+	(+)	+
	mild		Iduronat-2-Sulfatase	1–5	–	(+)	(+)	–	(+)	+
MPS III	A	Sanfilippo	Heparansulfatsulfamidase	2–6	–	+	+	+	+	+
	B		α -N-Acetylglucosaminidase	2–6	–	+	+	+	+	+
	C		α -Glucosaminid-N-Acetyltransferase	2–6	–	+	+	+	+	+
	D		N-Acetylglucosamin-6-Sulfatase	2–6	–	+	+	+	+	+
	E		N-Acetyl-Galaktosamin-6-Sulfatsulfatase	2–6	–	+	+	+	+	+
MPS IV		Morquio	β -Galactosidase	1–5	+	+	–	–	+	+
MPS VI		Maroteaux-Lamy	N-Acetyl-Galaktosamin-4-Sulfatfulfatase	1–5	+	(+)	–	–	+	+
MPS VII		Sly	β -Glucuronidase	Geburt–5	(+)	–	–	(+)	+	+

LJ = Lebensjahr, HH = Hornhaut, OA = Optikusatrophie, RPE = retinales Pigmentepithel, ZNS = zentrales Nervensystem, + = Organbeteiligung, (+) = milde Organbeteiligung, – = keine Organbeteiligung

Mukopolysaccharidose

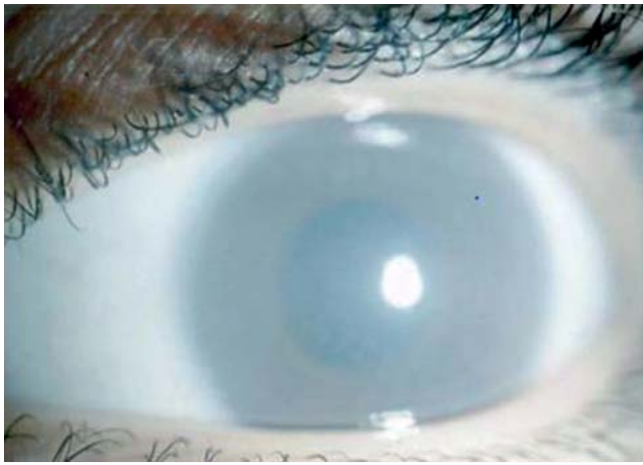
Mukopolysaccharidosen (MPS) sind lysosomale Speicherkrankheiten, die neben dem Auge u. a. das Skelett, das Zentralnervensystem, viszerale Organe, das Herz und die Haut betreffen [5]. Die Inzidenz aller Mukopolysaccharidosen wird auf ca. 1:25 000 geschätzt und schwankt unter den einzelnen Subtypen zwischen 1:76 000 (MPS I H und MPS IV) und 1:280 000 (MPS I H/S und MPS III) [6–9]. Verursacht wird die Erkrankung durch eine Fehlfunktion lysosomaler Hydrolasen, die saure Mukopolysaccharide (Glykosaminoglykane) spalten. Als Folge reichern sich die Glykosaminoglykane in Lysosomen unterschiedlicher Gewebe an und verursachen eine Störung des Zellstoffwechsels. Es lassen sich die in ► **Tab. 1** gelisteten 7 Varianten der Mukopolysaccharidose unterscheiden mit bekannten Mutationen von 11 verschiedenen Enzymen. Es liegt ein autosomal-rezessiver Erbgang zugrunde, ausgenommen die MPS II, für die eine X-chromosomal-rezessive Vererbung beschrieben ist [7].

Je nach vorliegendem Typ der MPS variieren die Symptome. Sind die Kinder bei Geburt zunächst unauffällig, zeigen sich bei fast allen Typen im Verlauf Skelettanomalien, Kontrakturen, vergrößerte Gesichtszüge und Kleinwuchs. Des Weiteren können eine Hepatomegalie, Bauchwand- und Nabelhernien, koronare Herzkrankheit und Herzklappenfehler, rezidivierende Atemwegsinfekte, geistige Retardierung und Taubheit auftreten [7].

Eine ophthalmologische Mitbeteiligung kann bei allen Typen der MPS auftreten (► **Tab. 1**). Diese umfasst eine Optikusatrophie, eine Degeneration des retinalen Pigmentepithels, ein sekundäres Offenwinkelglaukom durch Einlagerungen saurer Mukopolysaccharide im Trabekelmaschenwerk, sowie eine bilaterale Hornhauttrübung (► **Abb. 1**) [7]. Letztgenannte tritt jedoch nicht bei MPS II und MPS III auf. Histologisch zeigen sich zytoplasmatische, membrangebundene, mit Glykosaminoglykanen gefüllte Vakuolen in fast allen Geweben des Auges [7]. Elektronenmikroskopisch lassen sich fibrillär-granuläres und partiell membrangebundenes Material in Epithelzellen, Keratozyten und im Hornhautstroma neben irregulären Kollagenfibrillen und fibrösem Langkettenkollagen nahe den degenerierten langgezogenen Keratozyten nachweisen [7].

Besteht der Verdacht einer MPS, sollte diagnostisch die Ausscheidungsrate von Glykosaminoglykanen im Urin bestimmt werden und ggf. weiterführend eine Messung der Enzymaktivitäten mittels Trockenbluttest [10] bzw., falls notwendig, eine human-genetische Abklärung erfolgen.

Eine ursächliche Therapie im Sinne einer Genterapie steht bislang nicht zur Verfügung, wird im Tiermodell jedoch bereits erforscht [11]. Für manche Subtypen existiert eine Enzymersatztherapie mittels α -L-Iduronidase. Diese sollte vor dem Auftreten erster Symptome begonnen werden. Ein entsprechendes Medikament, Luronidase (Aldurazyme®), wurde 2003 zur Behandlung



► **Abb. 1** Hornhauttrübung bei Mukopolysaccharidose. Flächige Hornhauttrübung bei einer 16-jährigen Patientin mit MPS VI (Reprinted from: Survey of Ophthalmology, 51/1, Jane L. Ashworth, Susmito Biswas, Ed Wraith, I. Chris Lloyd, Mucopolysaccharidoses and the Eye, 1–17, Copyright (2006), with permission from Elsevier; <http://https://www.sciencedirect.com/journal/survey-of-ophthalmology>; [7]). [rerif]

der nicht neurologischen Manifestationen bei MPS I in Deutschland zugelassen [12] und eine Zulassung für Vestronidase alfa (Mepsevii®) bei MPS VII wird erwartet. Durch eine frühzeitige Stammzelltransplantation können die transplantierten Leukozyten den Abbau der Glykosaminoglykane übernehmen [7]. Ob sich die Enzymersatztherapie auf die Hornhauttrübungen auswirkt, ist bislang nicht geklärt. In einer kleinen Fallstudie an 10 Patienten zeigte sich zwar eine leichte Symptomverbesserung und ein Visusanstieg, objektiv ließ sich jedoch keine Aufklärung der Hornhaut nachweisen [12]. Je nach Ausprägungsgrad der Hornhauttrübungen kann eine Keratoplastik evaluiert werden. Jedoch sind eine

hohe Rezidivrate [13] und gerade in dieser Altersgruppe auch eine hohe Abstoßungsrate zu bedenken. Ferner kann der Visus aufgrund von Komorbiditäten im hinteren Augenabschnitt eingeschränkt sein.

Mukolipidose

Mukolipidosen (ML) sind eine Gruppe von 4 sehr seltenen lysosomalen Speicherkrankheiten mit autosomal-rezessivem Erbgang. Sie beruhen auf enzymatischen Mutationen im Stoffwechsel von Lipiden, Glykoproteinen und Polysacchariden. Eine Zusammenfassung über die ursächlichen Enzymdefekte und klinischen Symptome ist in ► **Tab. 2** dargestellt. Die Inzidenz in der Gesamtbevölkerung ist nicht eindeutig geklärt, wird jedoch unter 1:1 000 000 geschätzt (Orphanet). Es finden sich jedoch Häufungen in speziellen Ethnien. So sind bspw. 70–80% der mit ML IV betroffenen Patienten aschkenasisch-jüdischer Abstammung [14]. In dieser Bevölkerungsgruppe wird eine Inzidenz von 1:40 000 angenommen [14, 15].

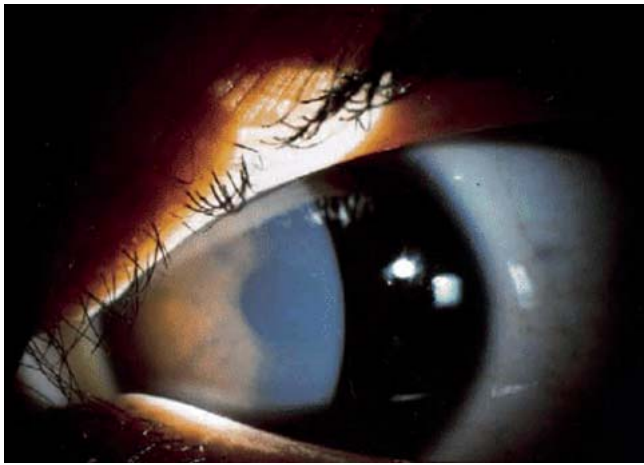
Klinisch ähneln die betroffenen Kinder denjenigen mit MPS, es lässt sich jedoch keine erhöhte Ausscheidung von Mukopolysacchariden im Urin nachweisen. Die Klinik und Symptomatik kann mitunter sehr variabel ausfallen (siehe ► **Tab. 2**) [16]. Zumeist zeigt sich eine schwere psychomotorische Retardierung sowie eine spastische Tetraplegie, schwere Dysarthrie und muskuläre Hypotonie. Des Weiteren zeigen sich Skelettanomalien, vergrößerte Gesichtszüge, Kleinwuchs und diverse Schädigungen innerer Organe [16]. Ein Eisenmangel mit oder ohne Anämie wurde ebenfalls beschrieben [17].

Ophthalmologisch kann es mitunter zu einer langsam fortschreitenden Sehbehinderung in der 1. Lebensdekade als Folge von Hornhauttrübung und Netzhautdegeneration kommen. Aus ophthalmologischer Sicht ist speziell die ML IV hervorzuheben, die mit einer deutlichen Sehminderung bis zur Erblindung assoziiert sein kann. Die Sehbehinderungen der betroffenen Patienten

► **Tab. 2** Einteilung der Mukolipidosen. Aufgelistet sind die unterschiedlichen Typen der Mukolipidosen (ML) mit den jeweils zugrunde liegenden Enzymdefekten, dem Erkrankungsbeginn und ihrer jeweiligen Organbeteiligung.

Typ	Name	Enzymdefekt	Erkrankungsbeginn (LJ)	HH	NH	PR	ZNS	Skelettanomalien	reduzierte Lebenserwartung
ML I	Sialidose Typ II	Neuraminidase (Sialidase)	kongenitale Form: in utero infantile Form: Geburt bis 12 Monate juvenile Form: 2–20 Jahre	–	+	+	+	+	+
ML II	I-Cell Disease	UDP-N-Acetylglucosamin-1-Phosphotransferase	1	+	–	+	+	+	+
ML III	Pseudo-Hurler-Polydystrophie	UDP-N-Acetylglucosamin-1-Phosphotransferase	2–4	+	–	+	+	+	(+)
ML IV	Sialolipidose	Mukolipin	1	+	+	+	+	–	+
–	Sialidose Typ I		8–25	+	+	–	+	–	–

LJ = Lebensjahr, HH = Hornhaut, NH = Netzhaut, PR = psychomotorische Retardierung, ZNS = zentrales Nervensystem, + = Organbeteiligung, (+) = milde Organbeteiligung, – = keine Organbeteiligung



► **Abb. 2** Hornhauttrübung bei Mukopolidose. Stromale Trübung (2+) bei Mukopolidose Typ IV (Reprinted from *Ophthalmology*, 109/3, Janine A Smith, Chi-Chao Chan, Ehud Goldin, Raphael Schiffmann, Noninvasive diagnosis and ophthalmic features of mucopolidosis type IV, 588–594, Copyright (2002), with permission from Elsevier; <https://www.sciencedirect.com/journal/ophthalmology>; [13]). [rerif]

sind dabei sehr variabel [18]. Oftmals sind bilaterale Hornhauttrübungen (► **Abb. 2**) und Strabismus mit die ersten auffälligen Anzeichen bei ML IV, da diese bereits bei der Geburt vorhanden sein können bzw. häufig im 1. und 2. Lebensjahr beobachtet werden [13]. Dementsprechend gelten Hornhauttrübungen als eines der initialen Hauptmerkmale einer ML IV [19]. Es sind allerdings auch Fälle beschrieben, bei denen sich Hornhauttrübungen erst im Alter von 13 Jahren zeigten [20, 21]. Histopathologisch zeigen sich polymorphe lysosomale Einschlüsse von Mukopolysacchariden, Phospholipiden und Gangliosiden [22], die sowohl in Epithelzellen und Keratozyten der Hornhaut als auch in Epithelzellen und Becherzellen der Bindehaut im vorderen Augenabschnitt zu finden sind [22, 23]. Zeigt sich der allgemeine Krankheitsprozess im 2. und 3. Lebensjahrzehnt relativ stabil, ist die ophthalmologische Beteiligung und die daraus resultierende Visusminderung typischerweise progressiv [13, 18]. Dabei ist eher eine progrediente Netzhautdegeneration für die Visusreduktion bis hin zur Erblindung verantwortlich als die Hornhauttrübungen [16, 24]. Weitere ophthalmologische Symptomatik können Schmerzen, Epiphora, ipsilaterale Gesichtsrötungen und Photophobie sein [16, 24, 25].

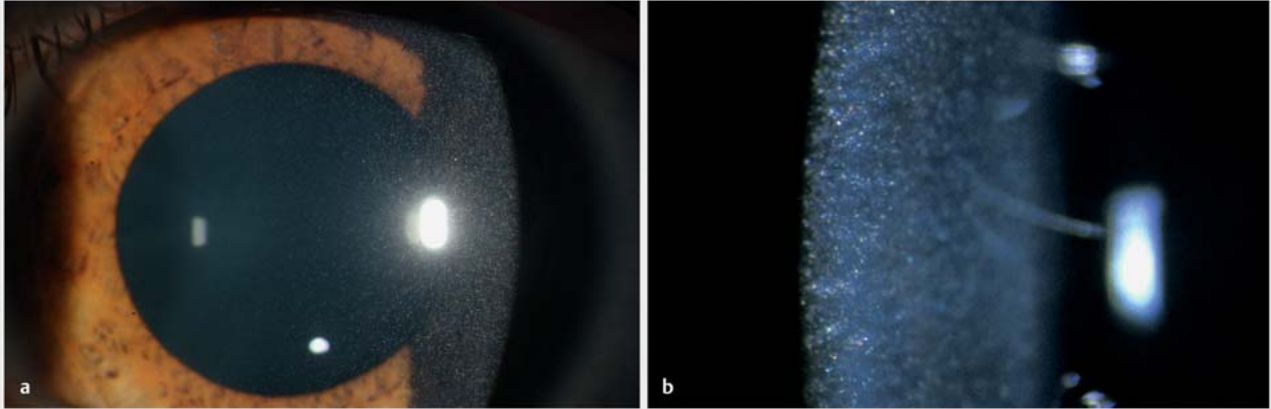
Die Diagnostik basiert auf dem mittels Röntgen erfolgenden Nachweis typischer skelettaler Malformationen sowie einem Plasmaenzym-Assay. Ein humangenetisches Mutationsscreening kann zur Bestätigung der Diagnose ergänzt werden. Bisher gibt es keine spezifische Therapie. Die Behandlung ist vorwiegend symptomorientiert und ausgerichtet auf die Sehstörungen sowie die neurologische Beeinträchtigung. Die Lebenserwartung kann stark eingeschränkt sein und es kann bereits im Kindesalter, meist aufgrund von kardiorespiratorischer Insuffizienz, zum Tod kommen.

Zystinose

Die Zystinose ist eine lysosomale Stoffwechselerkrankung basierend auf einer autosomal-rezessiv vererbten Mutation im CTNS-Gen (Chromosom 17p13). Dieses codiert für Zystin, ein Transmembranprotein der Lysosomenmembran. Infolge der Mutation akkumuliert Zystin in den betroffenen Zellen unterschiedlicher Organe und Gewebe und bildet Kristalle [26]. Die Inzidenz in Deutschland liegt bei ca. 1 : 179 000 [27].

Es werden 3 klinische Formen unterschieden: die infantile (auch nephrologische Form genannt), die juvenile und die okuläre. Bei der mit 95% häufigsten und schwersten Form, der infantilen, treten die ersten klinischen Symptome wie Polyurie und Polydipsie mit stark verzögerter Größen- und Gewichtszunahme bereits ca. ab dem 6. Lebensmonat auf [28, 29]. Der primäre Schaden liegt in einem fortschreitenden Verlust der glomerulären Funktion, was trotz des langsamen Voranschreitens der Erkrankung zu einem Nierenversagen bis zum 6. Lebensjahr führen kann [26, 30]. Schwere Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes sind die Folge. Die Ablagerung von Zystin in verschiedenen Organen führt des Weiteren u. a. zu Hypothyreose, insulinabhängigem Diabetes, Hepatosplenomegalie mit Pfortaderhochdruck, primärem Hypogonadismus, Pankreasinsuffizienz sowie zu neuromuskulären und zerebralen Symptomen [31]. Zystinkristalle lagern sich des Weiteren in der Kornea und Konjunktiva ab. Die Kristalle sind stark lichtreflektierend und verursachen eine Lichtbrechung, die aus ophthalmologischer Sicht zu Photophobie und fortschreitend zu einem Blepharospasmus und einer Reduktion des Visus führen kann. Die Akkumulation von Zystinkristallen in der Kornea (► **Abb. 3**) ist meist die erste extrarenale Manifestation bei den betroffenen Patienten [28]. Diese können sich bereits ab dem 2. Lebensjahr zeigen [32]. Die Kristalle finden sich meist im Hornhautstroma, können allerdings in allen Schichten der Hornhaut vorhanden sein [33]. Eine epitheliale Gewebsschädigung und eine resultierende Keratitis punctata superficialis können die Folge sein. Diese tritt meist erst im Jugend- bzw. Erwachsenenalter auf. Im weiteren Verlauf kann es auch zu Hornhautulzera mit resultierenden Neovaskularisationen sowie Irisverdickungen mit hinteren Synechien kommen [34]. Depigmentierungen der peripheren Netzhaut bis hin zu einer retinalen Erblindung sind ebenfalls beschrieben [35, 36]. Die mit ca. 5% zweithäufigste, die juvenile Form beginnt um das 8. Lebensjahr mit teilweise sehr heterogener Symptomatik und klinischem Schweregrad [37]. Von einer milden Ausprägung mit asymptomatischer Proteinurie können auch hier Verlaufsformen mit einem Nierenversagen nach dem 12. Lebensjahr möglich sein [32, 37]. Die rein okuläre Form ist sehr selten und wird im Erwachsenenalter gesehen. Die Patienten haben außer einer Photophobie keine weiteren Symptome oder Organbeteiligung [38].

Die frühzeitige Diagnose und Behandlung ist von entscheidender Bedeutung, da der frühe Therapiebeginn ein besseres Wachstum bewirkt und Nierenschädigungen und die sich daraus entwickelnden Komplikationen verzögert oder gar verhindert. Der aktuelle Goldstandard, da sehr spezifisch, ist die Bestimmung des Zystingehaltes der Leukozyten. Als weitere diagnostische Mittel sind eine ophthalmologische Spaltlampenuntersuchung zum



► **Abb. 3** Zystineinlagerungen der Hornhaut bei Zystinose. Stromale Zystineinlagerungen bei einem Kind aus unserer Kindersprechstunde. Quelle: Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg. **a** Übersichtsaufnahme. **b** Detailaufnahme im Lichtspalt.

Nachweis kornealer Zystinablagerungen sowie eine humangenetische Abklärung zu nennen [31, 39].

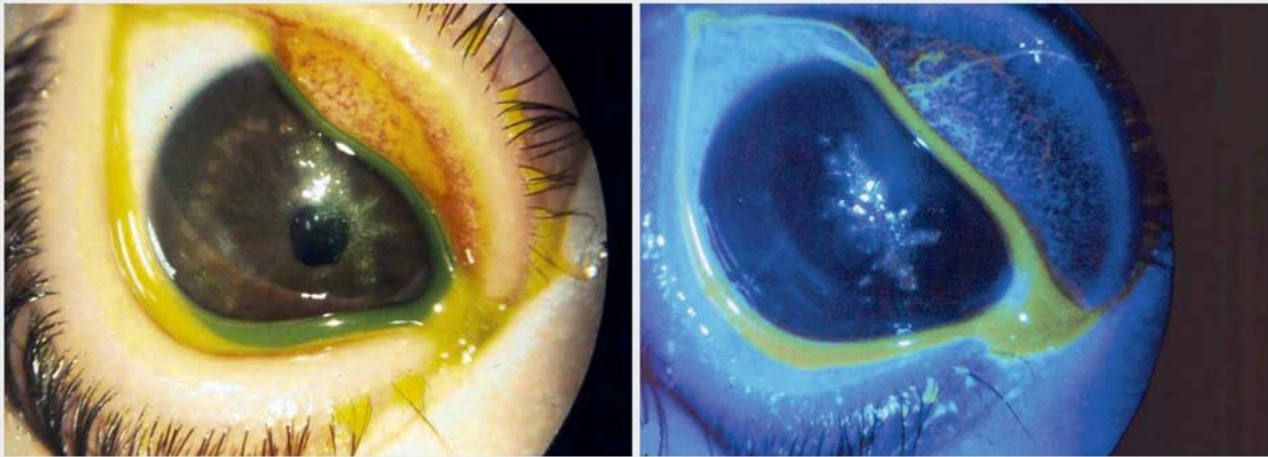
Medikamentös lässt sich die Zystinose mittels Cysteamin behandeln. Cysteamin bildet einen Komplex mit dem intrazellulären Zystin und hilft somit, dieses aus den Zellen zu schleusen. Die Progredienz des Nierenversagens kann auf diese Weise verlangsamt werden. Therapeutisch ist des Weiteren Indomethacin zu erwähnen. Dieses ist ein nicht steroidales Antirheumatikum, dessen Nebenwirkung zu einer Drosselung der Nierenfiltration führt. Eine solche Drosselung kann bei Zystinose gewünscht sein, denn dadurch lassen sich ggf. die Salz- und Wasserverluste etwas reduzieren. Aufgrund der Gefahr der Nierenfunktionsverschlechterung und des Risikos von Magengeschwüren wird Indomethacin jedoch nicht regelhaft eingesetzt. Eine Behandlung mittels Cysteamin oder Indomethacin sollte durch den behandelnden Internisten eingeleitet werden. Im Falle eines Nierenversagens muss eine Nierentransplantation erfolgen. Transplantierte Nieren bleiben von einem weiteren Krankheitsprozess meist verschont. Symptomatisch sollten Elektrolyte und Vitamine substituiert werden [31, 39]. Die ophthalmologische Behandlung ist rein symptomatisch und richtet sich nach dem entsprechenden Beschwerdebild und den vorhandenen Komplikationen. Bei einer ophthalmologischen Beteiligung kann eine Therapie mit Cysteamin-Augentropfen 0,1%ig 6–8 × tgl. für 6 Monate oder 0,5%ig für 3 Monate eingeleitet werden [40]. Durch diese lassen sich mitunter die Zystinkristalle in der Hornhaut auflösen. Bei weit fortgeschrittenem, visusbeeinträchtigendem Befund kann eine perforierende Keratoplastik erforderlich werden [41].

Tyrosinämie

Bei der Tyrosinämie handelt es sich um eine autosomal-rezessiv vererbte Störung des Tyrosinstoffwechsels. Man unterscheidet zwischen der transienten, neonatalen Tyrosinämie (resultierend aus einer physiologischen Unreife von 4-Hydroxyphenylpyruvat-Dioxygenase), der Tyrosinämie Typ I (Fumarylacetoacetase-Hydroxylase-Mangel), der Tyrosinämie Typ II (Tyrosin-Aminotrans-

ferase-Mangel) und der Tyrosinämie Typ III (4-Hydroxyphenylpyruvat-Dioxygenase-Mangel). Als Folge aller Typen zeigt sich bei den betroffenen Patienten ein erhöhter Plasmatyrosinspiegel. Ophthalmologische Symptome zeigen sich bei der Tyrosinämie Typ II, die auf einer Mutation und folglich einem Mangel der Tyrosin-Aminotransferase beruht und für die eine Inzidenz kleiner als 1 : 250 000 beschrieben ist [42–44].

Ein initialer Befund der Tyrosinämie Typ II kann eine palmoplantare Keratose darstellen, die bei 80% der Betroffenen auftritt. Eine mentale Retardierung tritt bei 60% der Erkrankten auf. Eine weitere Beteiligung des Zentralnervensystems ist variabel und kann Nystagmus, Tremor, Ataxie und Krämpfe beinhalten. Ophthalmologisch können Symptome wie Epiphora und Photophobie auftreten. Bei 75% der Betroffenen zeigen sich meist bilaterale, pseudodendritische Hornhautläsionen bis Ulzera [45]. Des Weiteren können korneale oder konjunktivale Plaques auftreten. Die teilweise schmerzhaften, pseudodendritiformen Hornhautläsionen lassen sich schlecht mit Fluorescein anfärben. Sie sind am ehesten die Folge einer entzündlichen Reaktion, verursacht durch die Ablagerung von zellulären Tyrosinkristallen [46,47]. Bakterien-, Virus- und Pilzkulturen sind i. d. R. negativ. Die ophthalmologischen Befunde können eine spontane Remission sowie Rezidive aufweisen und isoliert, unabhängig von anderen Manifestationen auftreten. Aufgrund dessen werden einige Patienten vor der richtigen Diagnosestellung fälschlicherweise gegen Herpes-simplex-Keratitis behandelt. Im Falle von bilateralen, schmerzhaften, pseudodendritiformen Hornhautläsionen (► **Abb. 4**), die nicht auf antivirale Therapien ansprechen, sollte der Ophthalmologe daher die mögliche Differenzialdiagnose einer Tyrosinämie Typ II in Betracht ziehen, auch wenn keine Hautläsionen vorliegen. So zeigten in der Fallserie von Macsai et al. 89% der Patienten im 1. Lebensjahr Augensymptome, während nur 56% zum Zeitpunkt der Diagnose kutane Läsionen aufwiesen [48]. Liegt der Verdacht einer Tyrosinämie Typ II vor, sollte der Plasma- und/oder Urityrosinspiegel bestimmt werden. In Kombination mit typischen, klinischen Symptomen reicht der Nachweis eines entsprechend erhöhten Spiegels für die Diagnose i. d. R. aus.



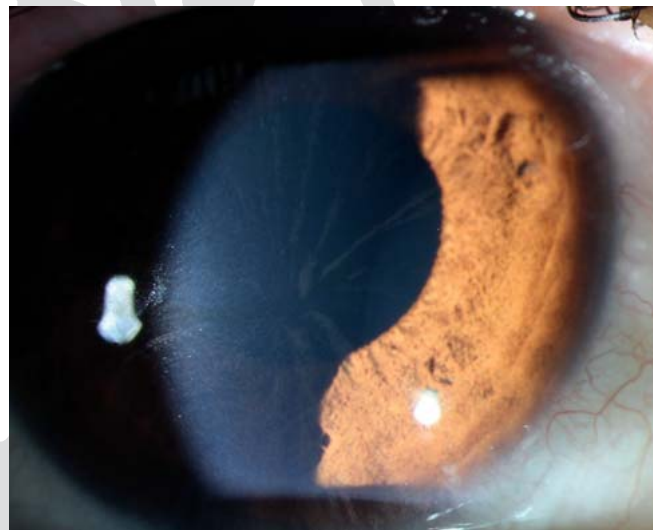
► **Abb. 4** Dendritische Hornhautläsion bei Tyrosinämie Typ II. Linkes Auge eines 6 Monate alten Mädchens mit bilateralen, inferozentralen, erhabenen, intraepithelialen Läsionen in pseudodendritiformer Konfiguration (a) und keiner eindeutigen Fluoresceineinfärbung (b) bei ansonsten unauffälligem Organbefund. (Reprinted from American Journal of Ophthalmology, 132/4, Marian S Macsai, Terry L Schwartz, David Hinkle, Mary Beth Hummel, Mark G Mulhern, David Rootman. Tyrosinemia type II: nine cases of ocular signs and symptoms. 522–527, Copyright (2001), with permission from Elsevier; <https://www.sciencedirect.com/journal/american-journal-of-ophthalmology> [48]). [rerif]

Therapeutisch sollte eine möglichst zeitnahe tyrosin- und phenylalaninrestriktive Ernährung eingeleitet werden. Diese ermöglicht eine schnelle Remission okulokutaner Zeichen und Symptome und kann eine mentale Retardierung verhindern [49–51].

Morbus Fabry

Der Morbus Fabry ist eine X-chromosomal vererbte, lysosomale Sphingolipidose, der ein Mangel an α -Galaktosidase A (AGLA) zugrunde liegt. Die Prävalenz liegt bei 1:40 000 bis 1:117 000 Lebendgeburten [52], wird mitunter jedoch auch deutlich höher eingeschätzt [53]. Im Vergleich zu Männern erkranken die betroffenen Frauen meist später und weisen einen mildereren Krankheitsverlauf auf. Als Folge des AGLA-Mangels reichern sich Glykosphingolipide, vor allem Globotriaosylceramid (Gb3), in unterschiedlichen Organen wie Auge, Nervensystem, Herz, Niere und Haut an, was eine Gewebeschädigung der entsprechenden Organe zur Folge hat. Die ersten Symptome wie Akroparästhesien, teilweise begleitet von Fieberschüben, rötlich-violette stecknadelkopfgroße Hautflecken (Angiokeratome), Magen-Darm-Beschwerden wie Bauchschmerzen und Durchfall, Tinnitus sowie eine Hypohidrose treten meist bereits im Kindesalter auf [54, 55]. Der Verlauf der Erkrankung ist mitunter sehr individuell, es können Hörstürze, transitorisch-ischämische Attacken bis hin zum Apoplex, Niereninsuffizienz, Kardiomyopathie sowie Herzrhythmusstörungen auftreten, sollte eine Behandlung ausbleiben [54, 55].

Ophthalmologische Veränderungen finden sich bei 60–70% der Betroffenen [56, 57]. Korneale Ablagerungen von Gb3 treten bei 40–90% aller Patienten teilweise bereits in früher Kindheit auf [58–60]. Die bräunlich- bis cremefarbenen Ablagerungen finden sich in der epithelialen oder subepithelialen Schicht im Bereich der Bowman-Lamelle im Sinne einer Cornea verticillata (► **Abb. 5**). Während Männer fast durchgängig diese kornealen Ablagerungen



► **Abb. 5** Cornea verticillata bei Morbus Fabry. Rechtes Auge einer 43-jährigen Patientin mit radspeichenähnlichen Ablagerungen vor allem im Bereich des basalen Epithels. Visus beidseits 1,0 c. c. Quelle: Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg.

zeigen, lassen sich diese lediglich bei 70–90% der betroffenen Frauen finden [61]. Bei ca. 10% der betroffenen Patienten zeigen sich propellerförmige Trübungen der Linsenrinde [62]. Des Weiteren kann eine Tortuositas vasorum sowie aneurysmatische Ausstülpungen retinaler und konjunktivaler Gefäße auftreten. Sowohl die Linsentrübungen als auch die Gefäßveränderungen zeigen sich doppelt so häufig bei Männern wie bei Frauen [55, 60]. Eine subklinische Optikusneuropathie zeigt sich bei ca. 30% der Patienten [63, 64].

Insgesamt ist eine frühzeitige Diagnose für die Prognose entscheidend. Bei bestehendem Verdacht sollte bei Männern die Bestimmung der Aktivität der α -Galaktosidase A in Blutleukozyten angestrebt werden. Eine molekulargenetische Abklärung wird zur Diagnosesicherung empfohlen und ist bei Frauen die Methode der ersten Wahl, da bei diesen trotz vorliegender Mutation die Messung der α -Galaktosidase-A-Aktivität in 20–30% der Fälle unauffällig ausfällt und somit geringe Aussagekraft hat.

Therapeutisch steht seit 2001 eine Enzymersatztherapie zur Verfügung. Diese erfordert eine 2-wöchentliche, lebenslange i. v. Gabe von Agalsidase alfa (Replagal®) oder Agalsidase beta (Fabrazyme®) mit dem Ziel, ein Voranschreiten von Organmanifestationen zu verhindern oder diese im Idealfall rückgängig zu machen. Aus ophthalmologischer Sicht liegt bei lediglich milder Hornhauttrübung kein Handlungsbedarf diesbezüglich vor. Eine Kataraktoperation ist je nach Ausprägungsgrad und Visusrelevanz der Linsentrübung zu evaluieren.

Morbus Wilson

Der Morbus Wilson ist eine autosomal-rezessiv vererbte Störung des hepatischen Kupferstoffwechsels, wodurch es zu einer Akkumulation von Kupfer und dessen Anreicherung vor allem in der Leber und im Zentralnervensystem kommt [65]. Die Inzidenz liegt bei ca. 1 : 30000 [66]. Verursacht wird die Erkrankung durch eine Mutation des ATP7B-Gens (Chromosom 13q14.3), das für eine kupferbindende, kationentransportierende ATPase codiert und einer daraus resultierenden Funktionsstörung eines Membrantransportproteins für Kupferionen [67, 68]. Als Folge kommt es zu einer gestörten biliären Kupferexkretion. Das überschüssige, toxische Kupfer reichert sich primär in der Leber an und kann dort zu einer Hepatitis bis hin zu einer Leberzirrhose und einem Leberversagen führen. Der Verlauf und die Symptomatik der Erkrankung können sich, je nach vorliegender Mutation, sehr heterogen gestalten. So liegt das hauptsächliche Manifestationsalter zwar zwischen 13 und 24 Jahren, wird mitunter jedoch auch zwischen 3 und 80 Jahren angegeben [69–72]. Neurologische Symptome zeigen sich in Form von Parkinson- oder Chorea-Huntington-ähnlichen Bewegungs- und Koordinationsstörungen (flapping tremor) bis hin zu Sprachstörungen, psychiatrischen Beeinträchtigungen und subkortikaler Demenz [73–75]. Mitunter kann es zu einer hämolytischen Anämie, einem nephrotischen Syndrom und einer Kardiomyopathie kommen.

Eine ophthalmologische Beteiligung zeigt sich in Form eines Kayser-Fleischer-Rings (► **Abb. 6**). Dieser liegt bei ca. 50% aller Patienten und bei 95% derjenigen mit neurologischen Symptomen vor [75–77]. Verursacht wird der Kayser-Fleischer-Ring durch Kupferablagerungen in der Descemet-Membran der Hornhaut. Er ist jedoch nicht pathognomonisch für den Morbus Wilson, da er ebenfalls bei Patienten mit chronischen cholestatischen Erkrankungen einschl. Kindern mit neonataler Cholestase vorkommen kann [75]. Andere ophthalmologische Veränderungen assoziiert mit einem Morbus Wilson sind selten und umfassen z. B. eine Sonnenblumenkatarakt, verursacht durch Kupferablagerungen in der Mitte der Linse, eine Optikusneuropathie oder Schielen [78, 79].

Die Prognose ist abhängig von der zum Diagnosezeitpunkt bereits vorhandenen Organschädigung, daher ist einer frühe Diag-



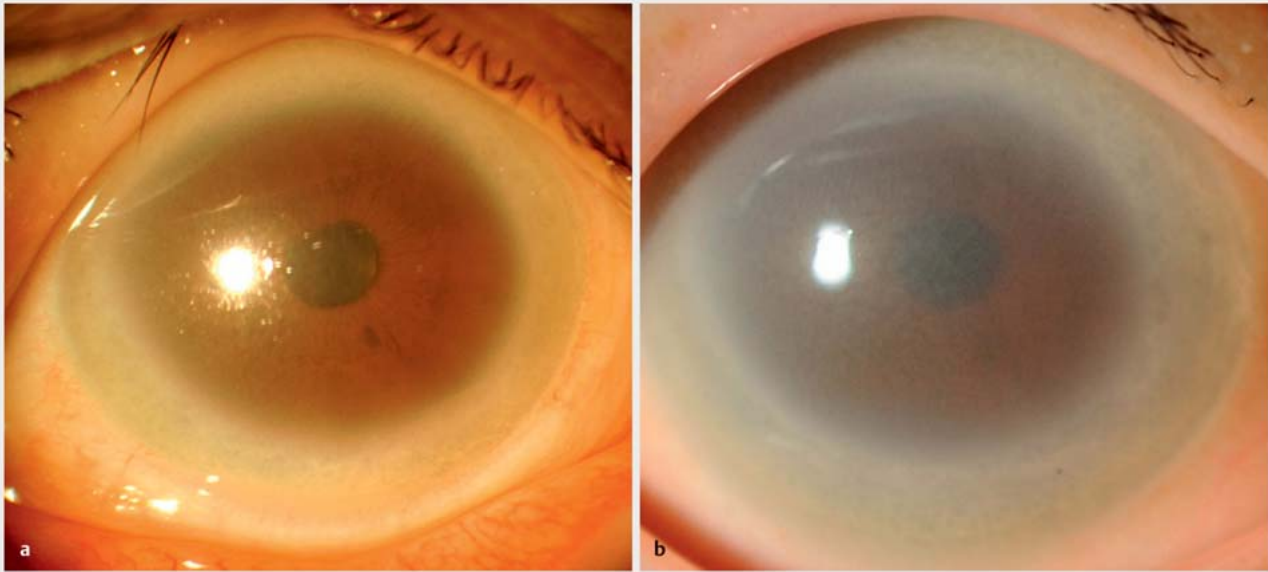
► **Abb. 6** Kayser-Fleischer-Ring bei Morbus Wilson. Rechtes Auge eines 23-jährigen Patient mit Leberfibrose zunächst unklaren Ursprungs und erhöhten Transaminasen sowie leicht erniedrigtem Caeruloplasminwert im Alter von 11 Jahren. Der initiale Verdacht eines Morbus Wilson ließ sich zunächst nicht eindeutig bestätigen und auch ein Kayser-Fleischer-Ring ließ sich zunächst nicht nachweisen. Zwölf Jahre später erfolgte eine erneute neurologische Wiedervorstellung bei Händezittern und neu aufgetretener ataktischer Gangstörung. Ophthalmologisch zeigte sich beidseits ein Kayser-Fleischer-Ring bei guter Sehschärfe beidseits (RA 0,8 c. c.; LA 1,0 c. c.). Quelle: Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg.

nosestellung entscheidend [80]. Unerkannt führt der Morbus Wilson zum Tod. Bei klinischem Verdacht sollte neben einem MRT-Schädel und einer Oberbauchsonografie eine labortechnische Abklärung erfolgen. Hierbei zeigt sich neben einem erniedrigten Caeruloplasminspiegel (Caeruloplasmin ist ein Akute-Phase-Protein und kann daher bei vorliegender Entzündung falsch hohe Werte zeigen), ein erniedrigter Gesamtkupfergehalt im Serum bei jedoch erhöhtem Spiegel im 24-h-Sammelurin. Bei nicht eindeutigen Befunden, jedoch weiterhin klinischem Verdacht empfiehlt sich zur Diagnosesicherung ein intravenöser Radiokupfer-test, eine Leberbiopsie zur Kupferbestimmung bzw. eine human-genetische Abklärung (gemäß AWMF-Leitlinie von 2012).

Eine kausale Therapie ist bislang nicht vorhanden. Neben kupferarmen diätetischen Maßnahmen sollte eine medikamentöse Therapie mit Chelatbildnern (D-Penicillamin oder alternativ Trientin) sowie Zink erfolgen. Hierunter ist eine klinische Verbesserung binnen 6 bis 24 Monaten zu erwarten. Bei fulminantem Leberversagen ist die einzige Therapieoption eine Lebertransplantation (gemäß AWMF-Leitlinie von 2012).

Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase-Mangel

Der Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase-Mangel (LCAT-Mangel) ist eine sehr seltene Störung des Lipoproteinstoffwechsels mit stark reduzierten HDL-Cholesterin-Werten im Plasma. Er wird verursacht durch eine autosomal-rezessiv vererbte Mutation des LCAT-Gens (Chromosom 16q22.1), das zu einer fehlenden Aktivi-



► **Abb. 7** Hornhauttrübung bei LCAT-Mangel: 46-jährige Patientin mit beidseits diffusen stromalen Hornhauttrübungen bis an den Limbus reichend und Arcus lipoides bei Erstvorstellung (a) sowie 15 Jahre später (b). (Quelle: Ono T, Iwasaki T, Miyata K. Bilateral Corneal Opacity of Fish-eye Disease. *JMA J.* 2020; 3 (1): 73–74. [80]: <https://www.jmaj.jp/detail.php?id=10.31662%2Fjmaj.2019-0017>; distributed under the Creative Commons Attribution 4.0 International License: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

tät des LCAT-Enzyms führt. Dieses katalysiert die Veresterung von freiem Plasmacholesterin und kann seine Aufnahme aus peripheren Geweben in HDL-Partikel erleichtern. Als Folge häuft sich nicht verestertes Cholesterin in z. B. der Kornea, der Niere oder Erythrozyten an. Die Prävalenz des LCAT-Mangels ist nicht bekannt, wird jedoch unter 1 : 1 000 000 geschätzt [81]. Bislang wurden weltweit etwa 70 betroffene Familien identifiziert [82].

Das Erkrankungsalter ist variabel, jedoch wird die Erstdiagnose meist erst im Erwachsenenalter gestellt. Klinisch zeigen sich neben Hornhauttrübungen, einem reduzierten Plasma-HDL-Spiegel und Dyslipoproteinämie manchmal eine Niereninsuffizienz und eine hämolytische Anämie [83]. Zwei Formen des LCAT-Mangels wurden bislang beschrieben: (1) der familiäre, komplette LCAT-Mangel, und (2) die Fischeaugen-Krankheit, der partielle LCAT-Mangel. Während der familiäre LCAT-Mangel einen schwereren klinischen Verlauf mit systemischen Befunden wie einer hämolytischen Anämie, Niereninsuffizienz, Hepatomegalie, Splenomegalie und Lymphadenopathie zeigt, verläuft die Fischeaugen-Krankheit eher milder und ist hauptsächlich durch den kornealen Befund gekennzeichnet. Nur selten zeigen sich bei der Fischeaugen-Krankheit die o. g. systemischen Befunde. Die Hornhauttrübungen sind progredient und treten meist im frühen Kindesalter (1) oder auch erst ab dem frühen Erwachsenenalter (2) auf. Die Hornhautläsionen bilden ein Mosaikmuster von kleinen, gräulichen Punkten im gesamten Hornhautstroma (► **Abb. 7** [84]). Histologisch handelt es sich dabei um stromale extrazelluläre Vakuolen mit Lipoidinfiltration [85].

Der diagnostische Verdacht ergibt sich aus den entsprechenden klinischen Zeichen und einer schweren Verminderung des Plasma-HDL-Cholesterin-Spiegels. Wenn der Verdacht besteht,

sollte eine humangenetische Abklärung erfolgen. Eine Enzymersatztherapie wird im Tiermodell erforscht [86]. Eine solche Therapie ist jedoch für den Menschen bislang nicht vorhanden, sodass die Behandlung derzeit lediglich rein symptomatisch möglich ist. Die Nierenfunktion und der Visus der Patienten sollten regelmäßig kontrolliert werden. Bei schweren Hornhauttrübungen kann eine perforierende Keratoplastik notwendig werden, bei Niereninsuffizienz ggf. eine Hämodialyse bis hin zur Nierentransplantation.

Tangier-Krankheit

Die Tangier-Krankheit ist wie der LCAT-Mangel eine sehr seltene Störung des Lipoproteinstoffwechsels mit stark reduzierten HDL-Cholesterin-Werten im Plasma. Ursächlich ist eine autosomal-rezessiv vererbte Mutation im ABCA1-Gen (Chromosom 9q31), das für den ATP-bindenden-Kassette-Transporter (ABC1), ein den Cholesterinauswärtstransport regulierendes Protein, codiert und den Transport von Cholesterin in die HDL-Partikel unterstützt. Als Folge zeigen sich Ablagerungen von Cholesteryl- und Retinylestern sowie Carotinoiden in Nichtfettgeweben wie peripheren Nerven, dorsalen Wurzeln, Leber, Milz, Tonsillen, Lymphknoten, Kornea und Darmmukosa. Die Inzidenz und Prävalenz sind unbekannt. Weltweit wurden bislang ca. 100 Fälle beschrieben [87].

Klinisch zeigen sich bei den betroffenen Kindern große Tonsillen mit charakteristischer orange-gelber Färbung durch Ablagerung von Cholesterin in lymphomonozytären Zellen. Des Weiteren können eine periphere Neuropathie, eine asymptomatische Hepatosplenomegalie und vergrößerte Lymphknoten auftreten sowie selten eine Atherosklerose und kardiovaskuläre Störungen [87,

88]. Diffuse oder punktförmige korneale Trübungen [89] treten meist erst später im Leben auf und sind i. d. R. nicht visusrelevant [87]. Falls sich der Verdacht durch eine labortechnische Lipoproteinanalyse erhärtet, sollte eine humangenetische Untersuchung angestrebt werden.

Die Behandlung ist derzeit lediglich rein symptomatisch. Fett-reduzierte Diäten wirken einer voranschreitenden Hepatomegalie und Arteriosklerose entgegen. LDL-vermindernde Medikamente, rekonstituiertes HDL oder CTEP-Inhibitoren (CTEP: Cholesteryl-ester-Transferprotein) können je nach Beschwerdebild evaluiert werden [87]. Bei vergrößerten Tonsillen wird eine Tonsillektomie empfohlen. Bei schweren Hornhauttrübungen kann eine perforierende Keratoplastik notwendig werden.

Fazit

Bei Hornhauttrübungen im Kindesalter sollte der Ophthalmologe als Differenzialdiagnosen metabolische Erkrankungen sowie entwicklungsbiologische Fehlanlagen in Betracht ziehen. Im Falle einer zugrunde liegenden Stoffwechselerkrankung ist die frühe Diagnosestellung entscheidend, da mit früher Einleitung einer Therapie eine weitere Organmanifestation ggf. abgewendet werden kann. Auch nach erfolgter Diagnosestellung einer Stoffwechselerkrankung ist eine weitere ophthalmologische Betreuung erforderlich, um möglichen Folgeerkrankungen wie einer Refraktionsanomalie und einer Amblyopie rechtzeitig entgegenwirken zu können.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Bermejo E, Martinez-Frias ML. Congenital eye malformations: clinical-epidemiological analysis of 1,124,654 consecutive births in Spain. *Am J Med Genet* 1998; 75: 497–504
- [2] Marx-Gross S, Laubert-Reh D, Schneider A et al. The prevalence of glaucoma in young people. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 204–210
- [3] Nischal KK. A new approach to the classification of neonatal corneal opacities. *Curr Opin Ophthalmol* 2012; 23: 344–354
- [4] Rohrbach JM, Lisch W, Seitz B. Die Hornhaut als Indikator für Systemerkrankungen. *Ophthalmologie* 2018; 115: 975–986
- [5] Cimaz R, La Torre F. Mucopolysaccharidoses. *Curr Rheumatol Rep* 2014; 16: 389
- [6] Nelson J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Hum Genet* 1997; 101: 355–358
- [7] Ashworth JL, Biswas S, Wraith E et al. Mucopolysaccharidoses and the eye. *Surv Ophthalmol* 2006; 51: 1–17
- [8] Caruso RC, Kaiser-Kupfer MI, Muenzer J et al. Electroretinographic findings in the mucopolysaccharidoses. *Ophthalmology* 1986; 93: 1612–1616
- [9] Tomatsu S, Fujii T, Fukushi M et al. Newborn screening and diagnosis of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab* 2013; 110: 42–53
- [10] Berman ER. Diagnosis of metabolic eye disease by chemical analysis of serum, leukocytes and skin fibroblast tissue culture. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1976; 12: 15–51
- [11] Ellinwood NM, Vite CH, Haskins ME. Gene therapy for lysosomal storage diseases: the lessons and promise of animal models. *J Gene Med* 2004; 6: 481–506
- [12] Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med* 2001; 344: 182–188
- [13] Smith JA, Chan CC, Goldin E et al. Noninvasive diagnosis and ophthalmic features of mucopolysaccharidosis type IV. *Ophthalmology* 2002; 109: 588–594
- [14] Bach G. Mucopolysaccharidosis type IV. *Mol Genet Metab* 2001; 73: 197–203
- [15] Bargal R, Goebel HH, Latta E et al. Mucopolysaccharidosis IV: novel mutation and diverse ultrastructural spectrum in the skin. *Neuropediatrics* 2002; 33: 199–202
- [16] Amir N, Zlotogora J, Bach G. Mucopolysaccharidosis type IV: clinical spectrum and natural history. *Pediatrics* 1987; 79: 953–959
- [17] Schiffmann R, Dwyer NK, Lubensky IA et al. Constitutive achlorhydria in mucopolysaccharidosis type IV. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 1207–1212
- [18] Altarescu G, Sun M, Moore DF et al. The neurogenetics of mucopolysaccharidosis type IV. *Neurology* 2002; 59: 306–313
- [19] Wakabayashi K, Gustafson AM, Sidransky E et al. Mucopolysaccharidosis type IV: an update. *Mol Genet Metab* 2011; 104: 206–213
- [20] Dobrovolya R, Liskova P, Ledvinova J et al. Mucopolysaccharidosis IV: report of a case with ocular restricted phenotype caused by leaky splice mutation. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 663–671
- [21] Casteels I, Taylor DS, Lake BD et al. Mucopolysaccharidosis type IV. Presentation of a mild variant. *Ophthalmic Paediatr Genet* 1992; 13: 205–210
- [22] Folkerth RD, Alroy J, Lomakina I et al. Mucopolysaccharidosis IV: morphology and histochemistry of an autopsy case. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995; 54: 154–164
- [23] Dong XP, Cheng X, Mills E et al. The type IV mucopolysaccharidosis-associated protein TRPML1 is an endolysosomal iron release channel. *Nature* 2008; 455: 992–996
- [24] Geer JS, Skinner SA, Goldin E et al. Mucopolysaccharidosis type IV: a subtle pediatric neurodegenerative disorder. *Pediatr Neurol* 2010; 42: 223–226
- [25] Newman NJ, Starck T, Kenyon KR et al. Corneal surface irregularities and episodic pain in a patient with mucopolysaccharidosis IV. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 251–254
- [26] Nesterova G, Gahl WA. Cystinosis: the evolution of a treatable disease. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 51–59
- [27] Manz F, Gretz N. Cystinosis in the Federal Republic of Germany. Coordination and analysis of the data. *J Inher Metab Dis* 1985; 8: 2–4
- [28] Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 111–121
- [29] Besouw M, Levchenko E. Growth retardation in children with cystinosis. *Minerva Pediatr* 2010; 62: 307–314
- [30] Schnaper HW, Cattel J, Merrill S et al. Early occurrence of end-stage renal disease in a patient with infantile nephropathic cystinosis. *J Pediatr* 1992; 120: 575–578
- [31] Wilmer MJ, Schoeber JP, van den Heuvel LP et al. Cystinosis: practical tools for diagnosis and treatment. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 205–215
- [32] Elmonem MA, Veys KR, Soliman NA et al. Cystinosis: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11: 47
- [33] Tsilou E, Zhou M, Gahl WA et al. Ophthalmologic manifestations and histopathology of infantile nephropathic cystinosis: report of a case and review of the literature. *Surv Ophthalmol* 2007; 52: 97–105
- [34] Tsilou ET, Rubin BI, Reed GF et al. Age-related prevalence of anterior segment complications in patients with infantile nephropathic cystinosis. *Cornea* 2002; 21: 173–176
- [35] Tsilou ET, Rubin BI, Reed G et al. Nephropathic cystinosis: posterior segment manifestations and effects of cysteamine therapy. *Ophthalmology* 2006; 113: 1002–1009

- [36] Gahl WA, Kuehl EM, Iwata F et al. Corneal crystals in nephropathic cystinosis: natural history and treatment with cysteamine eyedrops. *Mol Genet Metab* 2000; 71: 100–120
- [37] Servais A, Moriniere V, Grunfeld JP et al. Late-onset nephropathic cystinosis: clinical presentation, outcome, and genotyping. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 27–35
- [38] Anikster Y, Lucero C, Guo J et al. Ocular nonnephropathic cystinosis: clinical, biochemical, and molecular correlations. *Pediatr Res* 2000; 47: 17–23
- [39] Emma F, Nesterova G, Langman C et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29 (Suppl. 4): iv87–iv94
- [40] Gräf M, Grote A, Wagner F. Cysteamin-Augentropfen zur Behandlung kornealer Zystineinlagerungen bei infantiler Zystinose. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1992; 201: 48–50
- [41] Flockerzi E, Daas L, Schlötzer-Schrehardt U et al. Ocular changes in nephropathic cystinosis: the course of the gold-dust. *Int Ophthalmol* 2019; 39: 1413–1418
- [42] Natt E, Westphal EM, Toth-Fejel SE et al. Inherited and de novo deletion of the tyrosine aminotransferase gene locus at 16q22.1–q22.3 in a patient with tyrosinemia type II. *Hum Genet* 1987; 77: 352–358
- [43] Natt E, Kida K, Odievre M et al. Point mutations in the tyrosine aminotransferase gene in tyrosinemia type II. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 9297–9301
- [44] Huhn R, Stoermer H, Klingele B et al. Novel and recurrent tyrosine aminotransferase gene mutations in tyrosinemia type II. *Hum Genet* 1998; 102: 305–313
- [45] Kato M, Suzuki N, Koeda T. [A case of tyrosinemia type II with convulsion and EEG abnormality]. *No To Hattatsu* 1993; 25: 558–562
- [46] Chitayat D, Balbul A, Hani V et al. Hereditary tyrosinaemia type II in a consanguineous Ashkenazi Jewish family: intrafamilial variation in phenotype; absence of parental phenotype effects on the fetus. *J Inher Metab Dis* 1992; 15: 198–203
- [47] Bohnert A, Anton-Lamprecht I. Richner-Hanhart's syndrome: ultrastructural abnormalities of epidermal keratinization indicating a causal relationship to high intracellular tyrosine levels. *J Invest Dermatol* 1982; 79: 68–74
- [48] Macsai MS, Schwartz TL, Hinkle D et al. Tyrosinemia type II: nine cases of ocular signs and symptoms. *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 522–527
- [49] Bardelli AM, Borgogni P, Farnetani MA et al. Familial tyrosinaemia with eye and skin lesions. Presentation of two cases. *Ophthalmologica* 1977; 175: 5–9
- [50] Paige DG, Clayton P, Bowron A et al. Richner-Hanhart syndrome (oculocutaneous tyrosinaemia, tyrosinaemia type II). *J R Soc Med* 1992; 85: 759–760
- [51] Rabinowitz LG, Williams LR, Anderson CE et al. Painful keratoderma and photophobia: hallmarks of tyrosinemia type II. *J Pediatr* 1995; 126: 266–269
- [52] Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281: 249–254
- [53] Spada M, Pagliardini S, Yasuda M et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 31–40
- [54] MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet* 2001; 38: 769–775
- [55] MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 2001; 38: 750–760
- [56] Ramaswami U, Whybra C, Parini R et al. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr* 2006; 95: 86–92
- [57] Pintos-Morell G, Beck M. Fabry disease in children and the effects of enzyme replacement treatment. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 1355–1363
- [58] Nguyen TT, Gin T, Nicholls K et al. Ophthalmological manifestations of Fabry disease: a survey of patients at the Royal Melbourne Fabry Disease Treatment Centre. *Clin Exp Ophthalmol* 2005; 33: 164–168
- [59] Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A et al. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 210–214
- [60] Samiy N. Ocular features of Fabry disease: diagnosis of a treatable life-threatening disorder. *Surv Ophthalmol* 2008; 53: 416–423
- [61] Sher NA, Letson RD, Desnick RJ. The ocular manifestations in Fabry's disease. *Arch Ophthalmol* 1979; 97: 671–676
- [62] Rohrbach JM, Szurman P, Schlote T et al. [The lens in systemic diseases]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2012; 229: 843–856
- [63] Orssaud C, Dufier J, Germain D. Ocular manifestations in Fabry disease: a survey of 32 hemizygous male patients. *Ophthalmic Genet* 2003; 24: 129–139
- [64] Pitz S, Grube-Einwald K, Renieri G et al. Subclinical optic neuropathy in Fabry disease. *Ophthalmic Genet* 2009; 30: 165–171
- [65] Gitlin JD. Wilson disease. *Gastroenterology* 2003; 125: 1868–1877
- [66] Reilly M, Daly L, Hutchinson M. An epidemiological study of Wilson's disease in the Republic of Ireland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 298–300
- [67] Tao TY, Gitlin JD. Hepatic copper metabolism: insights from genetic disease. *Hepatology* 2003; 37: 1241–1247
- [68] Lutsenko S, Petris MJ. Function and regulation of the mammalian copper-transporting ATPases: insights from biochemical and cell biological approaches. *J Membr Biol* 2003; 191: 1–12
- [69] Lossner J, Bachmann H, Siegemund R et al. [Wilson's disease in East Germany: in retrospect and perspectives – an evaluation]. *Psychiatr Neurol Med Psychol (Leipz)* 1990; 42: 585–600
- [70] Roberts EA, Cox DW. Wilson disease. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1998; 12: 237–256
- [71] Wilson DC, Phillips MJ, Cox DW et al. Severe hepatic Wilson's disease in preschool-aged children. *J Pediatr* 2000; 137: 719–722
- [72] Czlonkowska A, Rodo M, Gromadzka G. Late onset Wilson's disease: therapeutic implications. *Mov Disord* 2008; 23: 896–898
- [73] Bonelli RM, Cummings JL. Frontal-subcortical dementias. *Neurologist* 2008; 14: 100–107
- [74] Lang C, Müller D, Claus D et al. Neuropsychological findings in treated Wilson's disease. *Acta Neurol Scand* 1990; 81: 75–81
- [75] European Association for Study of Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease*. *J Hepatol* 2012; 56: 671–685
- [76] Steindl P, Ferenci P, Dienes HP et al. Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge. *Gastroenterology* 1997; 113: 212–218
- [77] Gow PJ, Smallwood RA, Angus PW et al. Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades. *Gut* 2000; 46: 415–419
- [78] Ala A, Walker AP, Ashkan K et al. Wilson's disease. *Lancet* 2007; 369: 397–408
- [79] Cairns JE, Williams HP, Walshe JM. "Sunflower cataract" in Wilson's disease. *Br Med J* 1969; 3: 95–96
- [80] Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P et al. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11: 441–448
- [81] Saeedi R, Li M, Frohlich J. A review on lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency. *Clin Biochem* 2015; 48: 472–475
- [82] Kunnen S, Van Eck M. Lecithin: cholesterol acyltransferase: old friend or foe in atherosclerosis? *J Lipid Res* 2012; 53: 1783–1799

- [83] Kastelein JJ, Pritchard PH, Erkelens DW et al. Familial high-density-lipoprotein deficiency causing corneal opacities (fish eye disease) in a family of Dutch descent. *J Intern Med* 1992; 231: 413–419
- [84] Palmiero PA, Sbeity Z, Liebmann J et al. In vivo imaging of the cornea in a patient with lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency. *Cornea* 2009; 28: 1061–1064
- [85] Viestenz A, Schlötzer-Schrehardt U, Hofmann-Rummelt C et al. Histopathology of corneal changes in lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency. *Cornea* 2002; 21: 834–837
- [86] Rousset X, Vaisman B, Auerbach B et al. Effect of recombinant human lecithin cholesterol acyltransferase infusion on lipoprotein metabolism in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 335: 140–148
- [87] Burnett JR, Hooper AJ, McCormick SPA, Hegele RA. Tangier Disease. In: *GeneReviews*®. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJJ, Stephens K, Amemiya A, eds. Seattle (WA): University of Washington; 2019: 1993–2020. Im Internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549920/>; Stand: 10.01.2020
- [88] Mercan M, Yayla V, Altinay S et al. Peripheral neuropathy in Tangier disease: a literature review and assessment. *J Peripher Nerv Syst* 2018; 23: 88–98
- [89] Herrmann WA, Winkler von Mohrenfels C, Lohmann CP. Confocal microscopy and corneal sensitivity in a patient with corneal manifestations of Tangier disease. *Cornea* 2004; 23: 825–827

