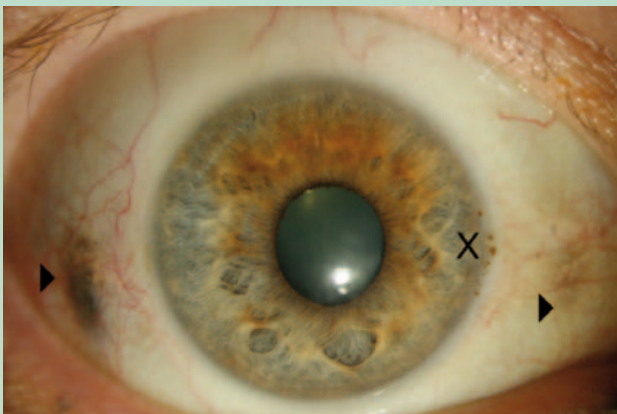


Symmetrisch angeordnete Hyperpigmentierungen der Sklera

Moritz Lindner, Ilse Stempel, Walter Sekundo, Thomas Bertelmann
Universitätsaugenklinik Marburg



Der 61-jährige Patient kam in die Klinik mit typischen Sicca-Beschwerden. Er wies ein leicht gebücktes, hinkendes Gangbild auf. Ebenfalls fiel eine Blaufärbung der Ohrmuscheln auf. Beide Augen des Patienten zeigten charakteristische Verfärbungen der Sklera (Pfeil) sowie limbale Pigmentplaques (X) (Abbildung 1).

Befund

In der ophthalmologischen Untersuchung zeigten sich an beiden Augen in symmetrischer Anordnung zwei dunkelbraune, unscharf begrenzte Skleraverfärbungen von etwa 5 x 5 mm Ausdehnung, die jeweils nasal und temporal der Hornhaut aufzufinden waren (Abbildung 1). Tangential des Limbus imponierten deutlich prominente Korneaplaques, die farblich den beschriebenen Skleraverfärbungen ähnelten (Abbildung 1, 2a). Bei ansonsten unauffälliger Linse fanden sich mehrere längliche sowie golden schimmernde Beschläge an der Hinterkapsel (Abbildung 2b).

Bei der Gonioskopie imponierte ein offener Kammerwinkel mit einer mäßigen Hyperpigmentierung (Abbildung 3). Die Funduskopie zeigte beidseits einen regelrechten Augenhintergrund.

Es fand sich weiterhin ein seit der Geburt bestehender Pendel- und Rucknystagmus nach rechts. Der bestkorrigierte Visus (bei Nystagmus) lag beidseits bei 0,63. Der intraokuläre Druck war normwertig. Aufgrund des Nystagmus erfolgte zur Bescheinigung der Fahrtüchtigkeit eine Goldmannperimetrie, die regelrechte Außengrenzen ergab.

Bei der körperlichen Untersuchung fielen eine Blaufärbung der Ohrmuscheln (Abbildung 4a) sowie ein leicht gebücktes, hinkendes Gangbild auf.

Anamnestisch berichtete der Patient, dass ihm die Verfärbungen sowohl der Skleren als auch der Ohrmuscheln vor etwa 5 Jahren erstmals aufgefallen waren und diese nur langsam progredient seien. Seit dem 35. Lebensjahr habe er außerdem deutliche Gelenksbeschwerden. Diese äußerten sich vor allem in der

Wirbelsäule und seien mit einem Verlust von etwa 10 cm Körperhöhe und einer deutlichen Bewegungseinschränkung einhergegangen. Ein 2006 durchgeführtes MRT zeigte eine deutliche Verengung des Wirbelkörperzwischenraumes sowie massive Spondylophyten (Abbildung 4b). Zudem sei von Geburt an der Urin dunkelrot gefärbt gewesen. Es wurde bereits damals eine Stoffwechselstörung vermutet.

Differenzialdiagnose

Unregelmäßig begrenzte Sklerapigmentierungen können differenzialdiagnostisch z. B. durch hyaline Degenerationen im Sinne seniler Skleraflecken auftreten. Die Pigmentierungen sind hierbei meist braun und bilateral ausgeprägt. Eine seltenere Ursache bilateraler Skleraverfärbungen ist die Stoffwechselerkrankung

Ochronose. Braune diffuse Verfärbungen können zudem durch eine Addison-Erkrankung hervorgerufen werden. Ferner kann eine Melanosis sclerae in Betracht gezogen werden, wobei hier die Pigmentierungen von Geburt an vorhanden sein sollten. Bei einseitig unregelmäßig begrenzten Skleraverfärbungen muss das choroidale Melanom als wichtige Differenzialdiagnose in Betracht gezogen werden.

Bei einem braunen hyperpigmentierten Kammerwinkel verbleiben unter anderem ein Pigmentdispersionssyndrom, eine okuläre Melanose und die Ochronose als mögliche Ursache. Die braunen Beschläge am Limbus sind unseres Wissens lediglich für die Ochronose beschrieben. Diese Diagnose lässt sich zudem gut mit der Anamnese vereinbaren.

Diagnose: Endogene Ochronose

Die endogene Ochronose ist eine Erkrankung des Tyrosinstoffwechsels, bei der es zu Pigmentablagerungen in allen Geweben des Körpers kommt. Dies geht typischerweise mit braunen Skleraverfärbungen und limbären Plaques einher.

Häufig sind die Kammerwinkel verstärkt pigmentiert. Eine Ablagerung des Pigments im Gelenkspalt führt zu dem orthopädischen Beschwerdebild, wie es von unserem Patienten beschrieben wird. In jungen Jahren ist der rote Urin das wegweisende Symptom. Der beschriebene Nystagmus steht dagegen nicht in Zusammenhang mit dieser Erkrankung.

Ochronose

Ätiologie und Epidemiologie

Bei dem Krankheitsbild der Ochronose kann zwischen einer endogenen und einer exogenen Form unterschieden werden. Die endogene Ochronose (Alkaptonurie) ist eine seltene, autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, bei der das Enzym Homogentisat-1,2-Dioxygenase defekt ist. Dieses Enzym nimmt eine wichtige Funktion im Tyrosinabbau wahr, indem es Homogentisinsäure (HGA) zu Maleylacetoacetat verstoffwechselt [1, 2]. Es kommt somit zum vermehrten Anfall von Homogentisinsäure, welches in Gegenwart von Sauerstoff nicht-enzymatisch zu einem rot-braunen Benzochinon oxidiert. Das

anfallende HGA wird einerseits im Urin ausgeschieden, wo die Oxidation zum Benzochinon sehr schnell abläuft, sodass sich der Urin rot färbt. Andererseits wird die HGA in allen Körpergeweben eingelagert. Die Oxidation schreitet hier deutlich langsamer voran. Das anfallende Benzochinon polymerisiert jedoch und lagert sich bevorzugt um Kollagenfasern herum an. Diese Einlagerungen gehen ultrastrukturell mit Veränderungen der Kollagenstruktur einher [8]. Es wird davon ausgegangen, dass diese Strukturveränderungen das Beschwerdebild der Ochronose bedingen [2, 3]. Die Inzidenz der hereditären Ochronose liegt bei 1:200 000 in der Gesamtbevölkerung, kann in einzelnen Populationen (z. B. unter slowakisch stämmigen Patienten) aber vielfach höher liegen [4, 5]. Von der endogenen Ochronose ist die exogene Ochronose abzugrenzen. Sie entsteht durch die topische dermale Applikation von Hydrochinonen oder Phenolen und wurde erstmals 1912 als Nebenwirkung der topischen Behandlung eines Ulcus cruris beschrieben und kann somit der Kategorie der Dermatosen zugeordnet werden [1, 6].

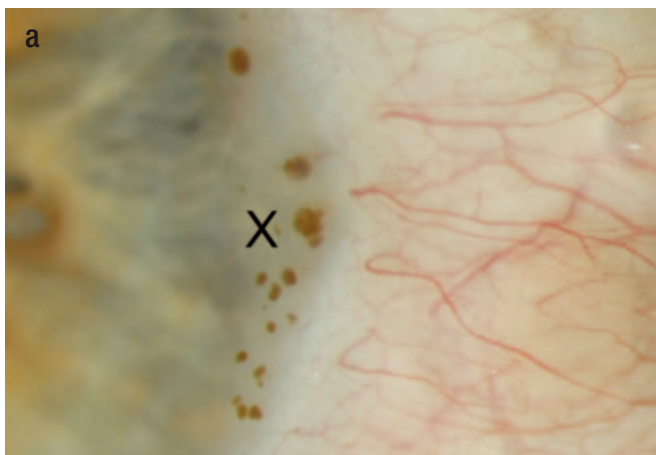


Abbildung 2 a: Detailansicht des nasalen Limbus corneae des rechten Auges. Zu sehen sind die braunen, öltropfenartigen Korneaplaques (X).

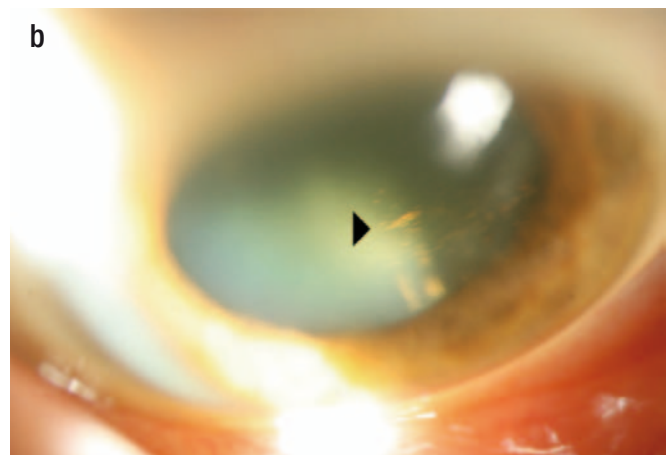


Abbildung 2 b: Linse des rechten Auges. An der Spaltlampe zeigt die Hinterkapsel streifige, gold-braune Beschläge bei ansonsten unauffälliger Linsenmorphologie (Pfeil).

Symptome und Befunde

Die Ochronose, als hereditäre Erkrankung, zeigt sich bereits unmittelbar postnatal durch die braun-rote Färbung des Urins. Abgesehen hiervon bleiben die Patienten meist bis zum Erwachsenenalter symptomlos [2]. Die dann einsetzende Akkumulation der HGA in diversen Geweben führt zum Auftreten von mukokutanen Hyperpigmentierungen (Abbildung 1, 4). Zusätzlich entwickelt sich schon ungewöhnlich früh in jungen Patienten ein chronischer Gelenkschmerz. Dieser Gelenkschmerz setzt im Mittel um das 35. Lebensjahr ein und geht mit einer Abnahme der Körpergröße sowie mit einer deutlichen Mobilitätseinschränkung einher. Die Symptomatik ist zügig progredient.

Meist ist es dieser chronische Gelenkschmerz, der den Patienten zum Arzt und am häufigsten zur Diagnose einer Ochronose führt [2,7]. Eine korrekte Diagnose ergibt sich allerdings oft erst nach mehreren erfolglosen Therapieversuchen [8]. Ferner sind Nierensteine und Aortenklappenverkalkung häufige Folge der Benzochinon-Ablagerungen.

Augenärztliche Befunde

Aus augenärztlicher Sicht stehen die mukokutanen Pigmenteinlagerungen im Vordergrund. Am häufigsten werden Sklerahyperpigmentierungen beschrieben (Abbildung 1), die für gewöhnlich temporal und nasal nahe dem Ansatz der graden Augenmuskeln lokalisiert sind [9, 10]. Klassisch sind zudem die limbären, häufig als öltropfenartig bezeichneten, Korneaplaques (Abbildung 1, 2a) [9, 11-13]. Diese lassen sich histologisch durch Brillantkresylblau anfärben, was sie differenzialdiagnostisch von M. Addison bedingten Ablagerungen unterscheidet [12]. Diese ochronotischen Pigmentablagerungen scheinen über Veränderungen der Kollagenstruktur einen Astigmatismus hervorrufen zu können, der sich besonders durch seine zügige Progredienz auszeichnet [14, 15].

Melaninartige Hyperpigmentierungen des Kammerwinkels (Abbildung 3) wurden bereits zweimal beschrieben. In einem Fall lag gleichzeitig ein Glaukom vor, sodass die Autoren einen möglichen Zusammenhang zwischen Ochronose und Glaukom in Betracht ziehen [5, 16]. Die streifigen dunklen Ablagerungen auf

der hinteren Linsenkapsel (Abbildung 2b) wurden unseres Wissens bisher nicht beschrieben. Eine Assoziation mit der Ochronose kann als wahrscheinlich angesehen werden, da bereits Virchow postulierte, dass sich ochronotische Ablagerungen besonders in gering vaskularisierten Geweben finden lassen [17].

Therapie

Eine gesicherte Therapie der Ochronose existiert zurzeit nicht. Es stehen jedoch drei Therapieansätze zur Debatte: Einerseits wird eine tyrosin- und phenylalaninarme Diät empfohlen, um den Anfall von HGA zu reduzieren. Eine echte Prognoseverbesserung konnte allerdings nicht belegt werden [18].

Ein anderer Ansatz versucht die schädliche Wirkung des entstandenen HGA zu begrenzen: Um die Oxidation zum Benzochinon zu verhindern, wurde eine nahrungsergänzende Einnahme des Antioxidans Vitamin C empfohlen. Allerdings konnte auch dieser Therapieansatz bis heute keinen therapeutischen Vorteil aufzeigen [2, 18].

Ein dritter Therapieansatz besteht in der Verwendung von Nitisinon. Dieses blo-

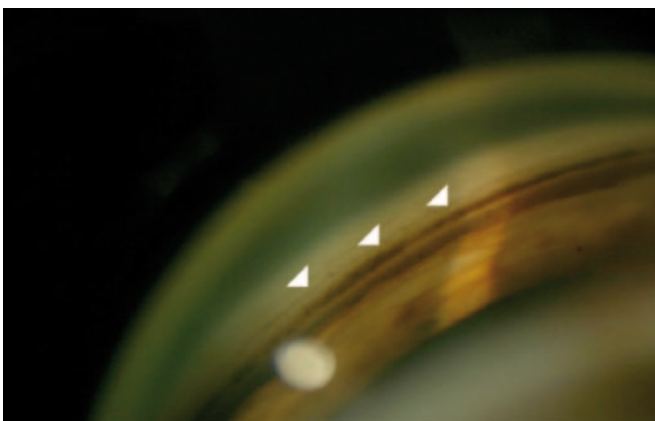


Abbildung 3: Gonioskopie des Kammerwinkels am rechten Auges: Deutlich wird die moderate Hyperpigmentierung des Trabekelwerks (Pfeile).

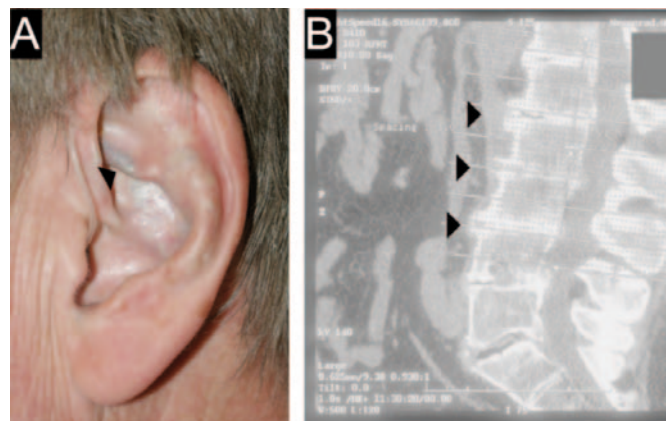


Abbildung 4: a) Bläuliche Verfärbungen an der rechten Ohrmuschel (Pfeile). b) Sagittale Übersichtsaufnahme einer CT-Studie: Spondylphyten und eine Verengung des Intervertebralraums sind in allen Segmenten ausgeprägt (Pfeile).

ckiert den Tyrosinabbau durch Hemmung der 4-Hydroxyphenylpyruvatoxidase. Dieses Enzym steht im Abbauprozess des Tyrosins vor der Homogentisat-1,2-Dioxygenase, sodass statt HGA 4-Hydroxyphenylpyruvat und Tyrosin anfallen. Erste Studien zeigten bereits, dass durch die Gabe von Nitisinon die Plasma HGA-Konzentration gesenkt werden kann [2, 19, 20]. Ein klinischer Nutzen konnte jedoch, möglicherweise aufgrund der geringen Fallzahl, nicht nachgewiesen werden [19]. Über die Erhöhung des Tyrosin Plasmaspiegels kann Nitisinon

hepato- und keratotoxisch wirken [19]. Ein Therapieversuch mit Nitisinon sollte daher nur unter regelmäßigen ophthalmologischen und laborchemischen Kontrollen erfolgen.

Verlauf und Nachsorge

Zum Diagnosezeitpunkt ist der Ochronosepatient durchschnittlich 55 Jahre alt [7]. Trotz einer fehlenden Therapieoption kann die korrekte Diagnose für den Patienten entscheidend sein. Die Literatur beschreibt einen Fall, bei dem eine als choroidales Melanom fehldiagnostizierte

Ochronosepigmentierung die Enukleation eines Auges zur Folge hatte, sodass eine korrekte Diagnosestellung auch vor diesem Hintergrund immens wichtig ist [21]. Aus ophthalmologischer Sicht sollten Ochronosepatienten in regelmäßigen Abständen auf Glaukomschäden als Folge der HGA-Ablagerungen im Kammerwinkel untersucht werden. Wir empfehlen unserem Patienten daher regelmäßige Kontrollen mittels 30° Gesichtsfeld. Zudem sollte auch auf die Ausbildung eines Astigmatismus auf Basis der beschriebenen Skleraeinlagerungen geachtet werden.

Literatur

1. Garrod E (1902) The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. *Lancet* 2: 1616–1620
2. Phornphutkul C et al (2002) Natural history of alkaptonuria. *N Engl J Med* 347: 2111–2121
3. Kampik A et al (1980) Ocular ochronosis. Clinicopathological, histochemical and ultrastructural studies. *Arch Ophthalmol* 98: 1441–1447
4. Zatkova A et al (2000) High frequency of alkaptonuria in Slovakia: evidence for the appearance of multiple mutations in HGO involving different mutational hot spots. *Am J Hum Genet* 67: 1333–1339
5. Bacchetti S et al (2004) A case of ocular ochronosis and chronic open-angle glaucoma: merely coincidental? *Acta Ophthalmol Scand* 82: 631–632
6. Charlin R et al (2008) Hydroquinone-induced exogenous ochronosis: a report of four cases and usefulness of dermoscopy. *Int J Dermatol* 47: 19–23
7. Khaled A et al (2011) Endogenous ochronosis: case report and a systematic review of the literature. *Int J Dermatol* 50: 262–267
8. Ashton N et al (1964) Ocular findings in a case of hereditary ochronosis. *Br J Ophthalmol* 48: 405–415
9. Schmidt D (2011) Braun-schwarze Flecken der Sklera bei einem 69-jährigen Patienten. Diagnose: Ochronose (Alkaptonurie) der Sklera. *Ophthalmologie* 108: 1171–1174
10. Felbor U et al (1999) Ocular ochronosis in alkaptonuria patients carrying mutations in the homogentisate 1,2-dioxygenase gene. *Br J Ophthalmol* 83: 680–683
11. Daicker B, Riede UN (1974) Histological and ultrastructural findings in alkaptonuric ocular ochronosis. *Ophthalmologica* 169: 377–388
12. Sallmann L (1926) Über die Augenpigmentierung bei endogener Ochronose. *Z Augenheilkd* 60: 164–171
13. Carlson DM et al (1991) Ocular ochronosis from alkaptonuria. *J Am Optom Assoc* 62: 854–856
14. Cheskes J, Buettner H (2000) Ocular manifestations of alkaptonuric ochronosis. *Arch Ophthalmol* 118: 724–725
15. Ehongo A et al (2005) Important bilateral corneal astigmatism in a case of ocular ochronosis. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 295: 17–21
16. Rodenhäuser JH (1957) Über die Augenpigmentierungen bei der Alkaptonurie (Ochronosis oculi). *Klin Monatsbl Augenheilkd* 131: 202–215
17. Virchow RL (1866) Ein Fall von allgemeiner Ochronose der Knorpel und knorpelähnlichen Theile. *Virchows Archiv* 37: 212–219
18. Morava E et al (2003) Reversal of clinical symptoms and radiographic abnormalities with protein restriction and ascorbic acid in alkaptonuria. *Ann Clin Biochem* 40: 108–111
19. Introne W J et al (2011) A 3-year randomized therapeutic trial of nitisinone in alkaptonuria. *Mol Genet Metab* 103: 307–314
20. Suwannarat P et al (2005) Use of nitisinone in patients with alkaptonuria. *Metabolism* 54: 719–728
21. Skinsnes OK (1948) Generalized ochronosis; report of an instance in which it was misdiagnosed as melanosarcoma, with resultant enucleation of an eye. *Arch Pathol* 45: 552–558

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Thomas Bertelmann
 Universitätsaugenklinik
 Baldingerstraße
 35043 Marburg

E-mail: thomas.bertelmann@staff.uni-marburg.de