



Ein ungewöhnlicher Bindehautbefund

Caroline Havertz · Elisabeth M. Messmer · Siegfried G. Priglinger · Pierre-Maurice Herr
Augenlinik und Poliklinik, LMU Klinikum, LMU München, München, Deutschland

Anamnese und klinischer Befund

Ein 56-jähriger Patient stellte sich aufgrund zunehmender Augenschmerzen und Augenrötung in unserer Notaufnahme vor. Anamnestisch bestanden die Symptome seit mehreren Wochen und hatten sich ohne Therapie bisher nicht gebessert. Klinisch zeigte sich das typische Bild eines moderaten trockenen Auges mit lidkantenparallelen Bindehautfalten, einer reduzierten Tränenfilmaufreißzeit sowie einer diskreten Fluoreszeinanfärbung der Hornhaut. Zusätzlich fand sich beidseits eine symmetrische, teils bräunliche, teils schiefer-

graue Pigmentierung der Bindehaut, Sklera und peripheren Kornea im Bereich der Lidspalte (Abb. 1). Diese Pigmentierung bestand anamnestisch seit langem; der Patient war bereits vor Jahren von einem Augenarzt darauf angesprochen worden, hatte jedoch keine weiteren Untersuchungen veranlasst. Der Augeninnendruck und der Fundus zeigten einen Normalbefund. Anamnestisch waren keine weiteren Augenerkrankungen bekannt. Bis auf chronische Rückenschmerzen bestanden keine weiteren Allgemeinerkrankungen. Bei der Erstuntersuchung fiel zudem eine auffällig dunkel pigmentierte Ohrmuschel auf.

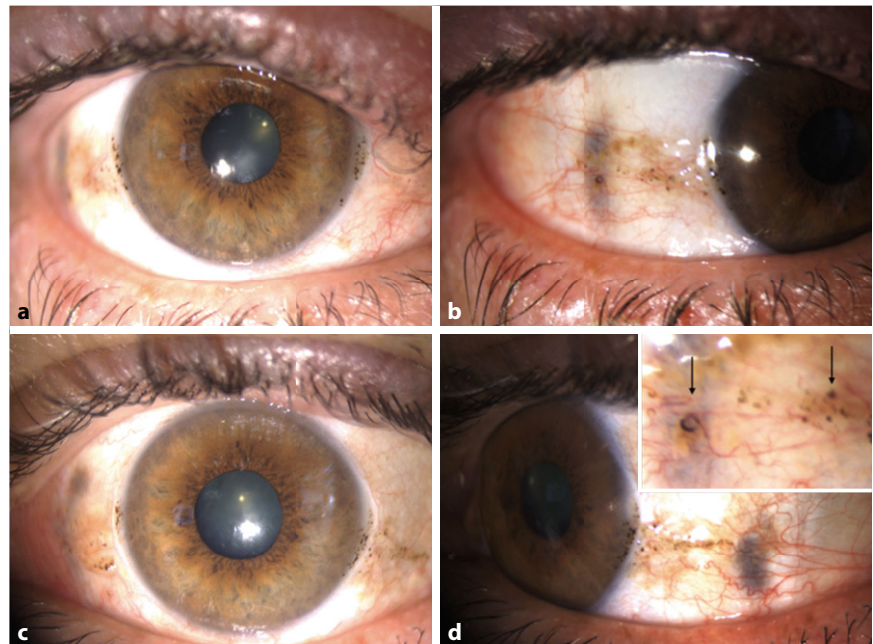


Abb. 1 ▲ a, c Rechtes und linkes Auge mit limbusnahen, getüpfelten Pigmentierungen der Bindehaut und Hornhaut („oil drops“). b Rechtes Auge im Linksblick mit Pigmentierung der Sklera im Bereich der Muskelinsertionsstellen. d Linkes Auge im Rechtsblick; vergrößert sichtbar sind vermiforme Pigmentablagerungen und „oil drops“ (Pfeile).



Es handelt sich bei den Pigmentierungen um das pathognomonische Erscheinungsbild einer Ochronose, der Pigmentablagerung im Bindegewebe im Rahmen einer Alkaptonurie. Typisch sind limbusnahe, getüpfelte Pigmentierungen der Bindehaut und Hornhaut („oil drops“), die zum Teil vermiform erscheinen können, sowie dunkle Verfärbungen der Sklera im Bereich der Muskelinsertionsstellen [3]. Diese ophthalmologischen Symptome sind besonders relevant, da sie in über 70 % der Fälle die Erstmanifestation der Erkrankung im Alter von 25 bis 30 Jahren darstellen.

Weitere häufige Manifestationsorte der Ochronose sind das Knorpelgewebe der Ohren sowie die Innenseiten der Hände. Durch die physiologisch dunklere Hautfarbe unseres Patienten ließen sich an den Händen keine Pigmentierungen feststellen, allerdings fanden wir Pigmentierungen an beiden Ohrmuscheln.

Die Ochronose ist das äußere und oft erste Erscheinungsbild der Systemerkrankung Alkaptonurie durch die Ablagerung von Homogentisinsäure (HGA). Alkaptonurie ist eine seltene Stoffwechselstörung, die durch einen Defekt der Homogentisat-Dioxygenase im Tyrosinstoffwechsel verursacht wird, was zu einer Akkumulation von HGA führt [2]. Die Erkrankung wird autosomal-rezessiv vererbt und ist mit einer Prävalenz von 1:100.000–250.000 selten [1]. Neben der Ochronose umfassen weitere klinische Befunde eine dunkle Pigmentierung des Urins, Osteoarthropathie, Herzklappenfehler und Nierensteine [4].

Die Diagnose der Alkaptonurie kann zügig mittels eines Urintests erfolgen. Der frische Urin zeigt zunächst eine normale Färbung, jedoch oxidiert die enthaltene Homogentisinsäure (HGA) bei längerer Standzeit, wodurch der Urin dunkel bis schwarz wird. Beim Fishberg-Test wird ein einzelner Tropfen Urin auf ein Fotopapier gegeben; der Test ist positiv, wenn sich das Papier dunkel färbt. Es ist auch möglich, eine Hautbiopsie durchzuführen. Diese zeigt im positiven Falle histologisch gelb-braune Bündel in der oberen Dermis, die sich durch eine Methylenblaufärbung schwarz anfärben lassen.

Die Alkaptonurie ist eine langsam progressive Erkrankung mit zeitversetztem Auftreten der Symptome. Während der dunkle Urin bereits in der Kindheit festgestellt werden kann, tritt die Ochronose um das 30. Lebensjahr auf, und eine Arthritis folgt erst im fortgeschrittenen Alter. Dies führt oft zu einer verspäteten Diagnosestellung.

Wichtige Differenzialdiagnosen zur okulären Ochronose umfassen Bindehautpigmentierungen wie Nävus, Bindehautmelanose oder Bindehautmelanom. Diese unterscheiden sich jedoch wesentlich vom phänotypischen Erscheinungsbild der Ochronose, sodass es nur selten zu Verwechslungen kommt. Bei rein dermalen Pigmentierung muss als Differenzialdiagnose eine exogene Ochronose durch Applikation von Hydrochinon oder ähnlichen phenolhaltigen Tinkturen ausgeschlossen werden. Diese können ebenfalls zu Pigmentierungen der Bindehaut, Sklera und Haut führen, jedoch fehlen die systemischen Befunde [5]. Zusätzlich kann eine Bindehautpigmentierung durch wiederholte Applikation von Epinephrin als Differenzialdiagnose in Betracht gezogen werden, ebenso eine Bildung von pigmentierten Zysten durch eine Therapie mit Tetracyclin oder Minocyclin. Eine gründliche Medikamentenanamnese ist in diesem Zusammenhang besonders aufschlussreich. Ebenso ist eine sorgfältige Medikamenten- und Toxenanamnese unerlässlich, um eine okuläre Argyrose, eine Ablagerung von Silberkomplexen auszuschließen. Diese zeigt sich durch gräulich-weiße Pigmentierungen insbesondere am Lidrand, an der Karunkel und in der Descemet-Membran.

Therapie und Verlauf

Die Therapie der Alkaptonurie umfasst das Management der Symptome und systemischen Komplikationen [4]. Es existieren Assoziationen zwischen okulärer Ochronose und dem Auftreten von Glaukom, Venenverschlüssen sowie erhöhtem Astigmatismus. Die Evidenz dieser Zusammenhänge ist allerdings noch unklar, daher beschränkt sich die okuläre Problematik

derzeit primär auf die Pigmentveränderungen. Studien haben gezeigt, dass die Substitution von Vitamin C die okuläre Ochronose durch Reduktion der Benzo-chinonsäure verringern oder verhindern könnte. Langzeitstudien zur Bestätigung dieser Ergebnisse fehlen jedoch.

Ein weiterer therapeutischer Ansatz bei Alkaptonurie ist die diätische Restriktion von tyrosin- und phenylalaninhaltigen Lebensmitteln, um die Ausscheidung von Homogentisinsäure zu vermindern. Die klinische Relevanz dieser Maßnahme ist jedoch noch umstritten [4]. Neuere Studien befassen sich mit der Therapie der Alkaptonurie mittels Nitisinon, einem Inhibitor der p-Hydroxyphenylpyruvat-Dioxygenase. Bei einer Dosis von 2 mg kann der Urin- und Plasmaspiegel von Homogentisinsäure um 95 % reduziert werden. Als Nebenwirkung zeigte sich jedoch ein deutlicher Anstieg des Tyrosinserumwertes, welcher wiederum durch eine diätische Restriktion behandelt werden muss. Zur Abklärung systemischer Komplikationen ist hingegen eine Untersuchung durch den behandelnden Internisten und Orthopäden zu empfehlen. Insbesondere wird eine kardiologische Vorstellung zur Abklärung der Herzklappenfunktion empfohlen [2]. Da sich die Alkaptonurie häufig als Arthropathie in Form einer Spondylose äußert, ist es möglich, dass die Rückenschmerzen des Patienten ein Hinweis auf eine Ochronose-Arthropathie sind. Wir empfehlen daher eine Vorstellung in der Orthopädie und Rheumatologie.

» Diagnose: Okuläre Ochronose

Zusammenfassend sind die kausalen Therapiemöglichkeiten bislang begrenzt, sodass sich die Therapie auf das Management von Komplikationen konzentriert.

Fazit für die Praxis

- Alkaptonurie ist eine seltene Erkrankung, welche sich als Blickdiagnose in Form okulärer Ochronose manifestiert.
- Ophthalmologische Befunde sind besonders relevant, da sie in über 70 % der Fälle die Erstmanifestation der systemischen

Erkrankung im Alter von 25 bis 30 Jahren darstellen.

- Eine frühzeitige ophthalmologische Diagnose kann systemischen Komplikationen durch rechtzeitige Therapie präventiv entgegenwirken.
- Die klinische Relevanz der okulären Pigmentierungen ist bislang nicht gesichert, jedoch wurde ein Zusammenhang mit Hornhautverkrümmungen, einer erhöhten Inzidenz von zentralen Venenverschlüssen und Augennendrukerhöhungen beschrieben.

Korrespondenzadresse



Caroline Havertz

Augenlinik und Poliklinik, LMU Klinikum, LMU München
Mathildenstr. 8, 80336 München, Deutschland
Caroline.Havertz@med.uni-muenchen.de

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

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. E.M. Messmer: Beraterin und Sprecherin von Alcon/Novartis, Dompé, Novaliq, Santen GmbH, Théa Pharma GmbH, TRB-Chemedia AG und Visufarma, Beraterin von Alfa Intens, DMG, Kala, Sanofi, Shire, Sun, Sifi und Viatri, Auftragsforschung für Recordati Rare Diseases, Sprecherin für Bausch & Lomb. S.G. Priglinger: Berater von AbbVie, Bausch & Lomb, BVI, Carl Zeiss AG, Roche, Advisory Board Mitglied von AbbVie, Alcon, Bausch & Lomb, Bayer, BVI, Carl Zeiss AG, Novartis Pharma GmbH, Pharm Allergan, Roche. C. Havertz und P.-M. Herr geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Es wurden alle ethischen Normen eingehalten. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patient/-innen zu identifizieren sind, liegt

von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern/Vertreterinnen eine schriftliche Einwilligung vor.

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

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

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

Literatur

1. Aquaron R (2013) Alkaptonuria: a very rare metabolic disorder. Indian J Biochem Biophys 50:339–344
2. Davison AS, Norman BP (2023) Alkaptonuria—Past, present and future. Adv Clin Chem 114:47–81
3. Lindner M, Bertelmann T (2014) On the ocular findings in ochronosis: a systematic review of literature. BMC Ophthalmol 14:12
4. Ranganath LR, Jarvis JC, Gallagher JA (2013) Recent advances in management of alkaptonuria (invited review; best practice article). J Clin Pathol 66:367–373
5. Roopnarinesingh RC, Donlon NE, Reynolds JV (2021) Alkaptonuria: clinical manifestations and an updated approach to treatment of a rare disease. BMJ Case Rep 14:

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

Das Wichtigste in Kürze: Abbildungen

Abbildungsmanagement

Bitte beachten Sie, dass alle Abbildungen in Ihrem Manuskript mit einer Quellenangabe versehen sein müssen, sofern sie nicht eigens für die Publikation des geplanten Beitrags erstellt wurden.

Übernahmen

Bereits publizierte Abbildungen (auch in modifizierter Form) aus Publikationen anderer Verlage können nur berücksichtigt werden, wenn die zeitlich unbefristete Abdruckgenehmigung (print, online, mobil) des Inhabers der Nutzungsrechte von Ihnen vorgelegt werden kann.

>> Weiterführende Informationen und Links zur Rechteeinholung finden Sie über den QR-Code.

Copyright Clearance Center

Die meisten großen Verlage arbeiten über das Copyright Clearance Center (CCC)/RightsLink. Zu dem Genehmigungsformular gelangen Sie über einen Link an den Online-Artikeln/Kapiteln mit der gewünschten Abbildung.

>> Weiterführende Informationen mit Kurzanleitung finden Sie über den QR-Code.

Tipp: Tabellen

Für einfache Tabellen benötigen Sie keine Abdruckgenehmigung. Jedoch ist auch hier die Quelle zu nennen.

Vorsicht: Fotos erkennbarer Personen

Gesichter werden vom Verlag grundsätzlich unkenntlich gemacht. Soll die abgebildete Person erkennbar bleiben, benötigen Sie die zeitlich und räumlich unbeschränkte Einwilligung zur Nutzung des Fotos.

>> Merkmale wie Tätowierungen und Narben können eine Person erkennbar machen. Wenden Sie sich bei Fragen gern an die Zeitschriftenredaktion.

Mehr Informationen auf www.springermedizin.de/schreiben

