

Ophthalmologie 2020 · 117:1126–1129
<https://doi.org/10.1007/s00347-020-01051-3>
 Online publiziert: 7. Februar 2020
 © Der/die Autor(en) 2020



Helena Wagner^{1,2} · Uta Matysiak³ · Wolf A. Lagrèze^{1,2}

¹ Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland

² Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland

³ Klinik für Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland

Säugling mit beidseitiger Hornhauttrübung und Aniridie

Fallbericht

Anamnese

Ein 10 Wochen alter weiblicher Säugling wurde in unserer Ambulanz vorgestellt. Den Eltern des Mädchens waren sofort nach Geburt beidseits weite Pupillen bei fehlender Iris und ein weißer zentraler Fleck auf beiden Hornhäuten aufgefallen. Es bestand zu dem Zeitpunkt kein Nystagmus. Systemische Erkrankungen waren nicht bekannt. Eine sonographische Untersuchung der Bauchorgane ergab einen Normalbefund.

Die Familienanamnese ergab, dass sowohl der Bruder der Indexpatientin als auch weitere Angehörige mütterlicherseits einen ähnlichen Phänotyp zeigten, jedoch ohne Hornhauttrübung (**Abb. 1**). Die Mutter hatte einen Visus von 0,2 beidseits. Die Großmutter mütterlicherseits hatte zudem ein Glaukom. Systemische Erkrankungen waren auch in der Familie nicht bekannt.

Klinischer Befund

Aufgrund des jungen Alters führten wir eine Untersuchung in Allgemeinanästhe-

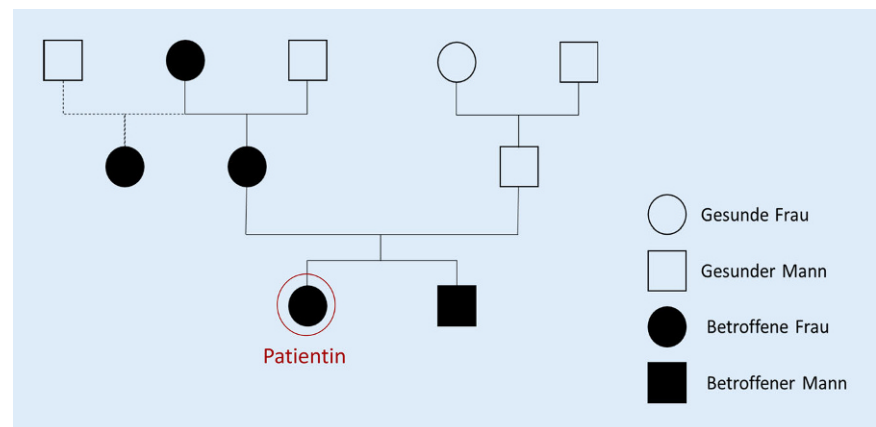


Abb. 1 ▲ Stammbaum der Patientin mit den von Aniridie betroffenen Familienmitgliedern (hier in schwarz hervorgehoben)

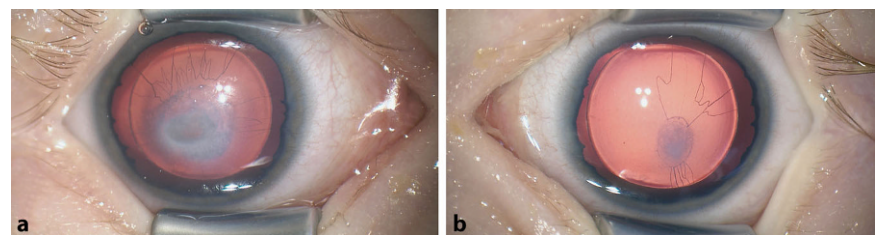


Abb. 2 ▲ Vorderabschnittsfotografie während der Untersuchung unter Allgemeinanästhesie. a Rechtes Auge, b linkes Auge

sie durch. Unter dem Operationsmikroskop zeigte sich eine geringe, periphere korneale Vaskularisation ähnlich einer Limbusstammzellinsuffizienz. Beidseits fehlte die Iris. Es bestand eine zentrale, links stärker als rechts ausgeprägte Adhäsion von Linse und Hornhaut, die mit einer Trübung der Hornhaut einher-

ging. Im peripheren Teil waren Hornhaut und Linsen beidseits klar. Zirkulär zogen von schmalen Irisresten feine Gefäße zu den Trübungen (Abb. 2). In der Fundoskopie zeigten sich an beiden Augen eine Makulahypoplasie und eine mäßige Optikushypoplasie links mehr als rechts. Der Durchmesser der Hornhaut

betrug beidseits 10,5 mm. Eine automatische Messung der Bulbuslänge war nicht möglich, sonographisch konnte sie auf 17 mm beidseits geschätzt werden. Der Augendruck lag bei Messung mittels Tonopen bei 22 mm Hg beidseits.

► Wie lautet Ihre Diagnose?

Aufgrund der Symptomassoziation von beidseitigem Fehlen der Iris, zentraler Hornhauttrübung und korneolentikulären Adhäsionen stellten wir die Diagnose einer beidseitigen Aniridie bei Peters-Anomalie Typ II.

Definition

Aniridie

Aniridie ist eine schwerwiegende Fehlbildung, welche alle Augenabschnitte betrifft. Sie tritt mit einer Prävalenz von 1:64.000 bis 1:96.000 auf [2]. Pathognomonisch ist das Fehlen oder die variable Hypoplasie der Iris. Eine foveale Hypoplasie sowie eine Optikushypoplasie mit reduzierter Sehschärfe sind häufig vorhanden und in der Regel mit einem sensorischen Defektnystagmus verbunden. Das Ausmaß der Makulahypoplasie beeinflusst dabei den Visus und das Ausmaß des Nystagmus. Weitere Zeichen sind eine Keratopathie aufgrund einer Limbusstammzellinsuffizienz, eine Katarakt und das Glaukom. Aniridiepatienten können andere sensorische Defizite entwickeln. Am häufigsten zeigt sich ein reduzierter Geruchssinn, ebenso können Hörstörungen auftreten [2]. Wenn die Aniridie durch eine Deletion des *PAX6*-Gens (inklusive des *WT1*-Gens) verursacht wird, beträgt das Risiko für den Wilms-Tumor, einen kindlichen Nierentumor, 50 % (WAGR-Syndrom). Darüber hinaus sind hierbei multiple, urogenitale Fehlbildungen sowie starke geistige Retardierung charakteristisch.

Peters-Anomalie

Die Peters-Anomalie tritt in 60–80 % der Fälle bilateral auf. Ihre Prävalenz liegt bei 1:110.000. Es wird die Peters-Anomalie Typ I, die sich durch eine zentrale Trü-

bung der Hornhaut mit iridokornealer Adhäsion auszeichnet, von der Peters-Anomalie Typ II mit korneolentikulären Adhäsionen unterschieden. Das Peters-plus-Syndrom umfasst die Peters-Anomalie in Verbindung mit einer Mund-Kiefer-Gaumen-Spalte, einer kleinen Statur, abnormen Ohren und geistiger Behinderung.

Der Phänotyp ist sehr variabel: Das Spektrum reicht von einseitigen Fällen ohne assoziierte systemische Fehlbildungen bis zu bilateralen Fällen mit okulären Assoziationen wie Myopie, Irishypoplasie, Glaukom, Mikroophthalmie, Katarakt oder Optikushypoplasie und zahlreichen assoziierten systemischen Fehlbildungen.

Kombination von Aniridie und Peters-Anomalie

Sowohl die Aniridie als auch die Peters-Anomalie gehören zur Gruppe der Vorderabschnittsdysgenesien. Nach Nischal lassen sich diese in iridotrabekuläre und keratoidolentikuläre Dysgenesien einteilen [3]. Beide Arten der Dysgenese sind auf eine gestörte Neuralleistendifferenzierung zurückzuführen. Die Aniridie grenzt sich hier allerdings von den anderen Fehlbildungen ab, da ihr Ursprung meist in Störungen des Oberflächenektoderms und des Neuroektoderms zu sehen ist. *PAX6* übt einen indirekten Einfluss auf die Entwicklung der Neuralleiste aus und kann somit auch eine kongenitale Hornhauttrübung verursachen [2]. Die Kombination von Aniridie und Peters-Anomalie als Folge einer *PAX6*-Mutation spricht also für eine phänotypische Variation innerhalb eines Genotyps.

Die in unserem Fall zur Hornhauttrübung hinführenden Gefäße könnten entweder auf die persistierende Tunica

vasculosa lentis oder die sekundäre Vaskularisation der Hornhauttrübung zurückzuführen sein. Die Koinzidenz von Aniridie und einer persistierenden Pupillarmembran wurde in einem Fallbericht vorbeschrieben [1].

Molekulargenetik

Die Kombination einer Aniridie und einer Peters-Anomalie ist ein sehr seltener Phänotyp. Wichtig ist eine genetische Testung auf die infrage kommenden Gene wie *PAX6*, *WT1*, *FOXE3* sowie in seltenen Fällen des *CYP1B1* oder des *PITX2*. Die Mehrheit der Fälle von Aniridie wird durch Mutationen im *PAX6*-Gen verursacht. Das *PAX6*-Gen (engl. „paired box 6 gene“) kodiert einen Transkriptionsfaktor mit mehreren Funktionen in der Entwicklung des Auges und anderer Gewebe. Zusammen mit *PAX2* ist *PAX6* für die Entwicklung der Linse, des Pigmentepithels, der Netzhaut und des Sehnervs verantwortlich. Familiäre Aniridiefälle zeigen eine autosomal-dominante Vererbung mit hoher Penetranz, aber erheblicher phänotypischer Variabilität.

Das *PAX6*-Gen liegt auf dem kurzen Arm des Chromosoms 11 (11p13) in unmittelbarer Nähe des *WT1*-Gens; Mikrodeletionen auf diesem Chromosomenabschnitt, bei denen beide Gene (*PAX6* und *WT1*) deletiert sind, führen zum WAGR-Syndrom, einem „contiguous gene deletion syndrome“. Diese Möglichkeit muss bei Patienten mit Aniridie in Betracht gezogen werden. Besteht der Verdacht auf ein WAGR-Syndrom oder kann eine *WT1*-Deletion nachgewiesen werden, sind regelmäßige sonographische Kontrollen der Niere notwendig.

Weiteres Vorgehen

Die Hornhäute und Linsen der kleinen Patientin waren peripher ausreichend klar, sodass von einer Operation abgesehen wurde. Die Erfolgsquote der Keratoplastik bei Peters-Anomalie Typ 2 liegt bei unter 30%, wobei es Hinweise darauf gibt, dass die Quote bei Typ I höher ausfällt [4]. Es müssen zudem die hohe Abstoßungsrate bei Kindern und die Gefahr des postoperativen Glaukoms bedacht werden. Ferner sind die Makula- und Optikushypoplasie visuslimitierend. Als wichtigste Maßnahmen wurden eine gute Druckkontrolle und regelmäßige Befundkontrollen angesehen. Ferner wurde eine visuelle Frühförderung empfohlen.

» Diagnose: Aniridie und Peters-Anomalie

Aufgrund des familiär gehäuften Phänotyps der Aniridie wurde primär das dominant vererbte *PAX6*-Gen getestet. Die molekulargenetische Diagnostik zeigte eine heterozygote Spleiß-Mutation im Gen *PAX6* NM_000280.3:c.916+2T>C. Die Variante (rs1131691549) wurde bereits als pathogen beschrieben [5]. Eine *WT1*-Deletion konnte nicht nachgewiesen werden. Bei positivem Nachweis wurde auf die Testung weiterer mit Peters-Anomalie verbundener Gene verzichtet.

Fazit für die Praxis

- Dysgenesien des vorderen Segments, die durch *PAX6*-Mutation verursacht werden, können phänotypisch sehr variabel sein.
- Bei komplexen Symptomassoziationen sollte neben der genetischen Testung des *PAX6*-Gens auch das *WT1*-Gen untersucht werden zum Ausschluss eines WAGR-Syndroms.
- Bei sporadischem Auftreten der Peters-Anomalie sollte neben einer *PAX6*- und *WT1*-Testung auch eine genetische Testung auf *FOXE3* sowie *CYP11B1* und *PITX2* erfolgen.

Korrespondenzadresse



Helena Wagner
Klinik für Augenheilkunde,
Universitätsklinikum Freiburg
Killianstr. 5, 79106 Freiburg,
Deutschland
helena.wagner@
uniklinik-freiburg.de

Funding. Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. H. Wagner, U. Matysiak und W.A. Lagrèze geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern 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. Hamming N, Wilensky J (1978) Persistent pupillary membrane associated with Aniridia. *Am J Ophthalmol* 86:118–120. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(78\)90027-2](https://doi.org/10.1016/0002-9394(78)90027-2)
2. Käsmann-Kellner B, Moslemani K, Seitz B (2019) Klinik und Genetik von Augenentwicklungsstörungen: MAC-Spektrum und Vorderabschnittsdysgenesien. *Klin Monbl Augenheilkd* 236:269–285. <https://doi.org/10.1055/a-0809-5523>
3. Nischal KK (2015) Genetics of congenital corneal opacification—impact on diagnosis and treatment. *Cornea* 34:S24–S34

4. Reichl S, Böhringer D, Richter O et al (2017) Langzeitprognose der Peters-Anomalie. *Ophthalmologe*. <https://doi.org/10.1007/s00347-017-0498-7>
5. Xiong HY, Alipanahi B, Lee LJ et al (2015) The human splicing code reveals new insights into the genetic determinants of disease. *Science* 347:1254806. <https://doi.org/10.1126/science.1254806>

Unsere neue Rubrikherausgeberin Prof. Dr. Stephanie Joachim

Seit Mai 2020 ist Frau Prof. Dr. Stephanie Joachim Herausgeberin der Rubrik *Das diagnostische und therapeutische Prinzip*. Sie folgt damit auf Herrn Prof. Dr. Thomas Reinhard, der sich Anfang des Jahres aus dem Herausgeberboard verabschiedet hat.



Wer ich bin

Prof. Dr. Stephanie Joachim

Geboren am: 19.07.1976 in München

Dienstadresse: Leiterin des Experimental Eye Research Institute, Universitäts-Augenklinik, Knappschaftskrankenhaus, Ruhr-Universität Bochum, In der Schornau 23-25, 44892 Bochum

Tel: +49-234-299-3156,

Fax: +49-234-299-3157

E-Mail: stephanie.joachim@rub.de

www.rub.de/eeri

Mein Beruflicher Werdegang

12/2019 APL Professur, Medizinische Fakultät, Ruhr-Universität Bochum

07/2014 Habilitation in Experimenteller Ophthalmologie, Thema „Rolle von Autoantikörpern am Verlust retinaler Ganglienzellen in Glaukom Tiermodellen“, Medizinische Fakultät, Ruhr-Universität Bochum

Seit 10/2010 Leitung Experimental Eye Research Institute, Universitäts-Augenklinik (Direktor: Prof. Dr. Dick), Ruhr-Universität Bochum

01/2006-09/2010 Post-Doc in der Experimentellen Ophthalmologie (Leiter: Prof. Dr. Dr. Grus) der Universitäts-Augenklinik (Direktor: Prof. Dr. Pfeiffer), Universitätsmedizin Mainz

07/2004-12/2005 Post-Doc Fellowship bei Prof. Dr. Wax, University of Texas, Dallas und Alcon Laboratories Inc., Fort Worth, TX, USA

12/2006 Dissertation zum Dr. med., Thema: „Analyse der Antikörpermuster im Kammerwasser und Serum von Patienten mit Glaukom

und okulärer Hypertension“, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Note: summa cum laude

01/2005 Approbation als Ärztin

1996-2004 Studium Humanmedizin, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz und Universität Ulm

Meine Preise und Auszeichnungen (Auswahl)

2019 Julius-Springer-Preis für Ophthalmologie

2017 European Research Award, American European Congress of Ophthalmic Surgery“ (AECOS)

2017-2019 Mitglied im European Leadership Development Program

2016 Lore-Agens-Preis, Ruhr-Universität Bochum (mit Dr. May)

2013 Glaukom-Forschungspreis des Bundesverbandes Auge e. V., verliehen im Rahmen der DOG

2011 Förderpreis der Sophia & Fritz Heinemann-Stiftung

2011 Wissenschaftspreis des Vereins Rheinisch-Westfälischer Augenärzte

2011 Forschungspreis der Universität-Augenklinik der Ruhr-Universität

2010 Publikationsforschungspreis der Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz

Mitgliedschaften

Seit 09/2017 Stellvertretende Rechnungsprüferin Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)

2016-2019 Vertreterin der Young DOG im „Bündnis Junge Ärzte“

2014-2018 Gewählte Sprecherin der “Young DOG” der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG)

2013-2015 Mitglied der Global Young Faculty (Mercator Research Center Ruhr), gewählte Sprecherin der AG “Ruhrgebiet: Identität im Wandel

Komitees und Editorial Boards

Seit 2019 Editorial Board member *Scientific Reports*

Seit 2018 Editorial Board member *Frontiers in Cellular Neuroscience*

2017-2018 Koordinatorin des Sektion „Young

DOG“ in *Der Ophthalmologe*

2016-2020 Koordinatorin des Mentoring Programms „Mit Potential ins Post-Doc“

2016-2020 Koordinatorin des “Ophthalmology Campus” im *Karger Kompass Ophthalmologie*

Seit 2012 Organisationsteam des “Bochumer Glaukom Update (BoGU)”

Die Rubrik *Das diagnostische und therapeutische Prinzip*

Die Rubrik „Das diagnostische und therapeutische Prinzip“ verfolgt das Ziel, aktuelle und neue medikamentöse, apparativ-therapeutische und interventionelle Verfahren vorzustellen. Dem Leser sollen umfänglich Vor- und Nachteile des Verfahrens zu vermittelt werden, um wertvolle Informationen für sich und das Gespräch mit den Patienten zu erhalten. Dabei kann es sich für den operativ tätigen Kollegen auch um operative Tricks handeln, die sonst keinen Niederschlag in wissenschaftlichen Publikationen finden und nur im Rahmen einer Hospitation zu erfahren wären.

Ein Beitrag dieser Rubrik sollte nicht mit einer Originalarbeit verwechselt werden. Der Artikel sollte anschaulich aufgebaut sein, bedarf aber nicht der üblichen Struktur in Einleitung, Material und Methoden.

Als Herausgeberin dieser Rubrik wünsche ich Ihnen beim Lesen unserer Artikel viel Freude und hoffe, dass diese für Sie einen Informationsgewinn darstellen. Weiterhin nehmen wir Themenvorschläge jederzeit gerne entgegen. Senden Sie diese per E-Mail an stephanie.joachim@rub.de.

Herzliche Grüße
Ihre Stephanie Joachim