

# IC<sup>3</sup>D-Klassifikation von Hornhautdystrophien<sup>1</sup>

## The IC3D Classification of the Corneal Dystrophies



### Autoren

J. S. Weiss<sup>1</sup>, H. U. Møller<sup>2</sup>, W. Lisch<sup>3</sup>, S. Kinoshita<sup>4</sup>, A. J. Aldave<sup>5</sup>, M. W. Belin<sup>6</sup>, T. Kivelä<sup>7</sup>, M. Busin<sup>8</sup>, F. L. Munier<sup>9</sup>, B. Seitz<sup>10</sup>, J. Sutphin<sup>11</sup>, C. Bredrup<sup>12</sup>, M. J. Mannis<sup>13</sup>, C. Rapuano<sup>14</sup>, G. Van. Rij<sup>15</sup>, E. K. Kim<sup>16</sup>, G. K. Klintworth<sup>17</sup>

### Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

### Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1245895>

Klin Monatsbl Augenheilkd

2011; 228 Suppl. 1: S1–S39

© Georg Thieme Verlag KG  
Stuttgart · New York ·

ISSN 1431-634X

### Korrespondenzadresse

Jayne S. Weiss, MD

Kresge Eye Institute

4717 St Antoine

Detroit

MI 48201

USA

Tel.: ++3 13/5 77/29 64

Fax: ++3 13/5 77/50 99

jweiss@med.wayne.edu

Übersetzte Originalarbeit.

Ursprünglich erschienen in

Cornea, Volume 27, Suppl. 2,

December 2008

### Zusammenfassung



**Hintergrund:** Die in jüngster Zeit verfügbaren genetischen Analysen haben die Mängel in der herkömmlichen phänotypischen Methode zur Klassifikation von Hornhautdystrophien (HD) aufgezeigt. Anomalien in verschiedenen Genen können einen einzigen Phänotyp verursachen, wogegen verschiedene Defekte in einem einzigen Gen verschiedene Phänotypen bedingen können. Einige als korneale Dystrophien bezeichnete Störungen scheinen keinen genetischen Hintergrund zu haben.

**Absicht:** Ziel dieser Studie war es, ein neues System zur Klassifizierung der Hornhautdystrophien zu entwickeln, das gleichzeitig aktuelle Daten phänotypischer Beschreibung, pathologischer Untersuchung und Genanalyse miteinbezieht.

**Methoden:** Zur Erstellung einer aktuellen und exakten Nomenklatur wurde das International Committee for Classification of Corneal Dystrophies (IC<sup>3</sup>D) gegründet.

**Ergebnisse:** Diese anatomische Klassifikation führt die Einordnung der Dystrophien nach den hauptsächlich betroffenen Hornhautschichten fort. Jede Dystrophie besitzt ein Schema aus klinischen, pathomorphologischen und genetischen Informationen. Die Einordnung in die Kategorien 1–4 spiegelt den Wissensstand über die jeweilige Dystrophie wider. Die am besten definierten Dystrophien sind in Kategorie 1 zu finden (eine gut definierte Hornhautdystrophie, in der ein Gen entschlüsselt und identifiziert wurde und spezifische Mutationen bekannt sind) und die am wenigsten definierten Dystrophien gehören in Kategorie 4 (eine mögliche Dystrophie, deren klinischer und genetischer Nachweis noch nicht überzeugend erbracht werden konnte). Bei Vorliegen neuer Informationen kann nach einer gewissen Zeit die Nomenklatur überarbeitet werden.

### Abstract



**Background:** The recent availability of genetic analyses has demonstrated the shortcomings of the current phenotypic method of corneal dystrophy classification. Abnormalities in different genes can cause a single phenotype, whereas different defects in a single gene can cause different phenotypes. Some disorders termed corneal dystrophies do not appear to have a genetic basis.

**Purpose:** The purpose of this study was to develop a new classification system for corneal dystrophies, integrating up-to-date information on phenotypic description, pathologic examination, and genetic analysis.

**Methods:** The International Committee for Classification of Corneal Dystrophies (IC3D) was created to devise a current and accurate nomenclature.

**Results:** This anatomic classification continues to organize dystrophies according to the level chiefly affected. Each dystrophy has a template summarizing genetic, clinical, and pathologic information. A category number from 1 through 4 is assigned, reflecting the level of evidence supporting the existence of a given dystrophy. The most defined dystrophies belong to category 1 (a well-defined corneal dystrophy in which a gene has been mapped and identified and specific mutations are known) and the least defined belong to category 4 (a suspected dystrophy where the clinical and genetic evidence is not yet convincing). The nomenclature may be updated over time as new information regarding the dystrophies becomes available.

**Conclusions:** The IC3D Classification of Corneal Dystrophies is a new classification system that incorporates many aspects of the traditional definitions of corneal dystrophies with new genetic, clinical, and pathologic information. Standardized templates provide key information that includes a level of evidence for there being a corneal dystro-

<sup>1</sup> Aus dem Englischen ins Deutsche übersetzt von Birgit Scherff und Walter Lisch.

**Schlussfolgerungen** : Die IC<sup>3</sup>D-Klassifikation kornealer Dystrophien ist ein neues Klassifizierungssystem, das sowohl viele Aspekte herkömmlicher Definitionen kornealer Dystrophien als auch neue genetische, klinische und histopathologische Informationen berücksichtigt. Die standardisierten Schemata bieten Schlüsselinformationen, die eine Grundlage für das Vorhandensein einer Hornhautdystrophie beinhalten. Das System ist benutzerfreundlich und erweiterbar und kann auf folgender Webseite abgerufen werden: [www.corneasociety.org/IC3D](http://www.corneasociety.org/IC3D) (englische Version); online-Datenbank Thieme (deutsche Version).

**Schlüsselwörter**: Hornhautdystrophie (HD), hereditäre korneale Erkrankung, genetische korneale Erkrankung, korneale Histopathologie, Gen, Mutation, Schlüsselreferenz, Eponym, Epitheliale Basalmembran-Dystrophie (EBMD), Epitheliale Rezidivierende Erosionsdystrophie (ERED), Subepitheliale muzinöse Hornhautdystrophie (SMCD), Meesmann-Hornhautdystrophie (MECD), Lisch-epitheliale Hornhautdystrophie (LECD), Gelatinöse tropfenförmige Hornhautdystrophie (GDLD), Grayson-Wilbrandt-Hornhautdystrophie (GWCD), Gittrige Hornhautdystrophie 1 (LCD1), Gittrige Hornhautdystrophie Gelsolin Typ (LCD2), Granuläre Hornhautdystrophie 1 (GCD1), Granuläre Hornhautdystrophie 2 (GCD2), „Avellino“ Hornhautdystrophie, Reis-Bücklers-Hornhautdystrophie (RBCD), Thiel-Behnke-Hornhautdystrophie (TBCD), Makuläre Hornhautdystrophie (MCD), Schnyder-Hornhautdystrophie (SCD), Kongenitale stromale-Hornhautdystrophie (CSCD), Fleckchen-Hornhautdystrophie (FCD), Posteriore amorphe Hornhautdystrophie (PACD), Zentral-wolkenförmige Hornhautdystrophie (François) (CCDF), Prae-Descemet-Hornhautdystrophie (PDCD), Fuchs-endotheliale Hornhautdystrophie (FECD), Hintere polymorphe Hornhautdystrophie (PPCD), Kongenitale hereditäre Endotheldystrophie 1 (CHED1), Kongenitale hereditäre Endotheldystrophie 2 (CHED2), X-gebundene Endothel-Hornhautdystrophie (XECD).

phy. The system is user-friendly and upgradeable and can be retrieved on the website [www.corneasociety.org/ic3d](http://www.corneasociety.org/ic3d).

**Key Words**: corneal dystrophy, inherited corneal disease, genetic corneal disease, corneal histopathology, gene, mutation, key reference, eponym, epithelial basement membrane dystrophy, epithelial recurrent erosion dystrophy, subepithelial mucinous corneal dystrophy, Meesmann corneal dystrophy, Lisch epithelial corneal dystrophy, gelatinous drop-like corneal dystrophy, Grayson-Wilbrandt corneal dystrophy, lattice corneal dystrophy, lattice gelsolin type dystrophy, granular corneal dystrophy 1, granular corneal dystrophy 2, Avellino corneal dystrophy, Reis-Bücklers corneal dystrophy, Thiel-Behnke corneal dystrophy, macular corneal dystrophy, Schnyder corneal dystrophy, Schnyder crystalline corneal dystrophy, congenital stromal corneal dystrophy, fleck corneal dystrophy, posterior amorphous corneal dystrophy, central cloudy dystrophy of François, pre-Descemet corneal dystrophy, Fuchs endothelial corneal dystrophy, posterior polymorphous corneal dystrophy, congenital hereditary endothelial dystrophy 1, congenital hereditary endothelial dystrophy 2, X-linked endothelial corneal dystrophy

## Historie

Der Begriff Dystrophie stammt aus dem Griechischen (dys = falsch, schwierig; trophe = Ernährung) [1] und wurde zum ersten Mal 1884 als eine Erkrankung der Muskulatur in der medizinischen Literatur von Wilhelm Erb (1840–1921) erwähnt [2]. 1890 veröffentlichte Arthur Groenouw (1862–1945) seinen klassischen Artikel, in dem er von 2 Patienten mit „noduli corneae“ berichtet, davon 1 Patient mit granulärer Hornhautdystrophie und der andere mit makulärer Hornhautdystrophie [3]. Zur gleichen Zeit hat Biber seine Dissertation über die gittrige Hornhautdystrophie veröffentlicht [4].

In der Zeit vor der Anwendung der Spaltlampe war die Qualität der Hornhautuntersuchung begrenzt. Groenouw unterschied anfänglich nicht zwischen granulärer und makulärer HD. Eine familiäre Disposition wurde nicht erwähnt. Trotzdem wurde in der Folgezeit von 2 Hornhautdystrophien gesprochen [5]. Fuchs [6] verwendete den Begriff Dystrophie als Bezeichnung für Augenerkrankungen, die durch Mangelernährung, Fehlen von Hormonen, Blut und Nervenversorgung hervorgerufen werden. Später wurde die Bezeichnung auch in Publikationen von Wilhelm Uthoff [7] und Yoshiharu Yoshida [8] verwendet.

## Definition Hornhautdystrophie

Obwohl es viele Definitionen für das Wort „Dystrophie“ in der medizinischen Literatur gibt, wird die Bezeichnung meist für

eine ererbte Funktionsstörung verwendet, die Zellen, Gewebe oder Organe isoliert oder in Kombination in Mitleidenschaft zieht. In der Augenheilkunde wurde der Begriff „Hornhautdystrophie“ für eine Gruppe von erblichen Hornhauterkrankungen eingeführt, die bilateral, symmetrisch, langsam fortschreitend sind, ohne Hinweis auf Umwelteinflüsse oder systemische Faktoren [9]. Mit zunehmendem Kenntnisstand wurden Abweichungen bezüglich dieser Definition festgestellt. So besteht bei vielen Patienten mit epithelialer Basalmembran-Dystrophie (EBMD) kein Hinweis auf Vererbung. Einige Patienten mit hinterer polymorpher Hornhautdystrophie (PPCD) weisen nur unilaterale Veränderungen auf. Bei makulärer Hornhautdystrophie findet sich bei einem Teil von Merkmalsträgern eine Immunantwort auf antigenes Keratansulfat. Außerdem gibt es eine Anzahl erblicher, bilateraler Hornhauterkrankungen, wie z.B. Cornea plana, die nicht als Hornhautdystrophien klassifiziert, sondern den kongenitalen Hornhaut-Anomalien zugeordnet werden.

## Literatur zur Hornhautdystrophie

Bücklers [10], dessen Name später mit der Reis-Bücklers-Hornhautdystrophie in Verbindung gebracht wurde, ist die erste Klassifikation von Hornhautdystrophien (HD) zu verdanken. Er beschrieb die Unterschiede zwischen granulärer, gittriger und makulärer HD. Obwohl die Dystrophien anhand genetischer Muster, Schweregrad, histopathologischer Merkmale oder bio-

chemischer Charakteristika unterschieden werden können, basiert das meist gebräuchliche Klassifizierungssystem auf den klinisch sichtbaren Hornhautveränderungen [9]. Klassischerweise werden die Dystrophien anhand der jeweilig betroffenen Hornhautschicht in epitheliale und subepitheliale Dystrophien, Dystrophien der Bowman-Lamelle, Stroma- und Endothel-Dystrophien unterteilt [11–14].

### Mängel bei der Klassifikation von Hornhautdystrophien

Ein kritischer Blick auf die Literatur über die verschiedenen HD deckt zahlreiche Missverständnisse und Irrtümer auf. In vielen Publikationen wird beispielsweise die Notwendigkeit eines Nachweises von Hornhautkristallen hervorgehoben, um eine Schnyder-Hornhautdystrophie (SCD) nachzuweisen [15–16]. Die Analyse zahlreicher Patientenstammbäume mit dieser Dystrophie zeigt, dass nur 50% der betroffenen Patienten Hornhautkristalle aufweisen [17]. Gleichwohl haben Publikationen der vergangenen Jahrzehnte immer wieder irrtümlich das Vorhandensein von Kristallen als Voraussetzung zur Diagnose von SCD hervorgehoben [18].

Die Folge war, dass bei einigen Patienten ohne stromale Kristalle die Diagnose SCD erst nach Jahrzehnten gestellt wurde [17]. Eine einmal in Lehrbüchern dargestellte Charakterisierung einer seltenen Erkrankung kann in der Folgezeit oft nur mit Mühe korrigiert werden. Viele Mythen bleiben aufrechterhalten, weil nur wenige Augenärzte eine größere Anzahl von seltenen und fragwürdigen Hornhautdystrophien gesehen haben.

Eine weitere Schwierigkeit in der Literatur besteht in der Tendenz, eine Beschreibung als neues oder seltenes Krankheitsbild zu bewerten, bevor eine vollständige Analyse der eventuell neuartigen Erkrankung erfolgt ist. Beispielsweise wurden die histologischen Befunde von Patienten mit Thiel-Behnke-Hornhautdystrophie als solche von Reis-Bücklers-Hornhautdystrophie interpretiert [19]. In einer anderen Publikation wurde die Reis-Bücklers-HD als eine seltene Variante der granulären HD dargestellt [20, 21]. Diese Unstimmigkeiten in der Literatur haben die richtige Einordnung der einzelnen HD erschwert.

### Existiert tatsächlich jede einzelne Dystrophie?

Vor allem vor 1970 wurden neue Formen von Hornhautdystrophie anhand ihrer klinischen und teilweise lichtmikroskopischen Symptomatik identifiziert. In einigen Fällen basierte die Beschreibung einer Dystrophie auf dem Bericht einer einzelnen Familie [22, 23].

In anderen Fällen wurde eine neue Dystrophie als Variante einer früher beschriebenen Dystrophie falsch eingeordnet. Die über Jahre in Artikeln und Lehrbüchern bezeichnete Waardenburg-Jonkers-Dystrophie stellt jedoch ein Synonym für die Thiel-Behnke-HD dar [25, 26]. Es ist oft nicht möglich, jede in Lehrbüchern aufgenommene Form von Hornhautdystrophie als eigene Entität zu bestätigen oder auszuschließen. Es dauerte oft lange, bis weit verbreitete Missverständnisse aufgeklärt werden konnten. So stellte sich zum Beispiel die Frage, ob das von Reis und Bücklers ursprünglich dargestellte Krankheitsbild tatsächlich der heute bezeichneten Reis-Bücklers-HD entspricht [22, 23]. Neben der nicht umfassend dargestellten

Symptomatik war eine Nachuntersuchung des Originalstammbaums nicht möglich. Wir sind jedoch heute der Meinung, dass die dargestellte Entität im Sinne der Reis-Bücklers-HD zu interpretieren ist, ohne jedoch die Thiel-Behnke-HD mit völliger Sicherheit ausschließen zu können.

Vor und nach der Beschreibung der honigwabenförmigen Hornhautdystrophie durch Thiel und Behnke im Jahre 1967 wurden immer wieder Patienten mit dieser Dystrophie als Merkmalsträger der Reis-Bücklers-HD interpretiert [19]. Es dauerte mehr als 30 Jahre, bis diese beiden Dystrophien in der Literatur richtig interpretiert wurden. Andererseits beschrieben Grayson und Wilbrandt [27] eine Familie, die sie als Reis-Bücklers-artige HD bezeichnet hatten. Bei dem nachfolgend als Grayson-Wilbrandt-HD bezeichneten Krankheitsbild konnte bisher nicht der Beweis erbracht werden, ob es sich um eine eigene Entität oder aber eine Variante der Bowman-Dystrophie handelt.

Ogleich in der Originalpublikation über die zentral-wolkenförmige HD von François [28] eine hereditäre Hornhauttrübung beschrieben wurde, gab es nur wenige andere Publikationen, in der eine komplette Familie mit diesem Krankheitsbild vorgestellt wurde [29, 30]. Beide Artikel wurden vor der Einführung der Genotypisierung geschrieben, sodass keine genetischen Informationen zur Verfügung stehen. Die zentral-wolkenförmige HD von François ist klinisch nicht von dem degenerativen Befund eines „posterior crocodile shagreen“ zu unterscheiden [31]. Es ist nicht möglich festzustellen, ob frühere Veröffentlichungen über einen einzelnen Patienten mit zentral-wolkenförmiger HD François vielmehr im Sinne eines degenerativen „posterior crocodile shagreen“ zu interpretieren sind [32]. In Ermangelung weiterer betroffener Stammbäume oder genetischer Studien, die eine Vererbung bestätigen, ist es möglich, dass die zentral-wolkenförmige Dystrophie François und der Befund eines „posterior crocodile shagreen“ identisch sind. Ohne genotypische Informationen ist es nicht möglich, festzustellen, ob seltene oder neu beschriebene Dystrophien tatsächlich eigene Krankheitsbilder oder aber phänotypische degenerative Varianten darstellen.

### Genetik

Die Entwicklung der genotypischen Analyse hat unser Wissen über die Hornhautdystrophien sehr erweitert und zusätzliche Ungenauigkeiten in der Nomenklatur aufgezeigt. Die genetische Charakterisierung von Hornhautdystrophien erbrachte sowohl genetische Heterogenität durch verschiedene Gene, dem KRT3- und KRT12-Gen für die Meesmann-HD, oder aber phänotypische Heterogenität durch ein einziges Gen, dem TGFBI-Gen, das unterschiedliche allelische Phänotypen (Reis-Bücklers, Thiel-Behnke, Granuläre HD Typ 1, Granuläre HD Typ 2, Gittrige HD Typ 1) hervorrufen kann.

Die bisherige rein phänotypische Klassifikation der HD entspricht infolge der neueren genetischen Informationen nicht mehr dem modernen wissenschaftlichen Kenntnisstand.

### Aktuelle Klassifikation der Hornhautdystrophien

Der Wissensstand über Hornhautdystrophien hat sich, gegenüber den Erstbeschreibungen von granulärer, makulärer und gittriger HD vor 100 Jahren, deutlich erweitert. Das Wort „Dystrophie“ als auch Namensgebungen für die jeweilige HD-

Form wurden kritisch hinterfragt. Das Konzept der bisherigen Nomenklatur basierte mehr auf historischen und weniger auf wissenschaftlichen Zusammenhängen. Die populäre Bezeichnung „Dystrophie“ behielt ihren Stellenwert trotz der Vorschläge, die Krankheitsbilder als erbliche Erkrankungen der Hornhaut zu benennen [33].

### Änderung der Nomenklatur in anderen medizinischen Fachbereichen

Nicht nur in der Augenheilkunde wurde festgestellt, dass die Nomenklatur einzelner Krankheitsbilder nicht mehr zeitgemäß ist. Schnelle Fortschritte in der genetischen Typisierung von Krankheiten in anderen Fachbereichen führten zu Korrekturen in der Nomenklatur. In einigen Bereichen bestand die Herausforderung, neue Nomenklaturesysteme zu entwickeln. Im Jahre 2001 wurde von der Europäischen Akademie für Allergie und klinische Immunologie eine neue Nomenklatur für Allergie nach „jahrelanger Diskussion unter zahlreichen Kinderärzten Europas“ vorgestellt [34]. Einer der Autoren führte aus, dass er über verschiedene Bereiche der Pädiatrie Empfehlungen aufgestellt und die einzelnen Pädiater in Abständen nach deren Einschätzung des jeweiligen Vorschlags befragt habe. Nachfolgende diesbezügliche Publikationen unterschätzten den Wert einer Nomenklatur für atopische und allergische Krankheitsbilder in Bezug auf Einstufung der jeweiligen individuellen Erkrankung und der damit durchzuführenden Therapie [35].

Die Nomenklatur der Muskeldystrophie gab Anlass zu Auseinandersetzungen zwischen Grundlagenforschern und Klinikern infolge der unterschiedlichen Begriffsbestimmungen. Dubowitz wies auf das große Problem bei der Therapie der Muskeldystrophie hin, das durch eine inadäquate Nomenklatur entsteht und damit eine negative Auswirkung auf den gesamten Fragenkomplex nach sich zieht [36]. Klein schrieb, dass „historisch gesehen, zwei prägende Phasen die aktuellen bzw. sich weiter entwickelten Klassifizierungsschemata beeinflusst haben: 1. Die Definition klinisch-pathologischer Krankheitsbilder Anfang des 20. Jahrhunderts und 2. die Anwendung der molekularen Neurogenetik in den letzten 10–15 Jahren.“ Er fasste zusammen, „dass die Mängel der bestehenden Klassifizierungsschemata nicht allein auf die komplexe Natur der Krankheitsbilder, sondern auf den Versuch zurückzuführen sind, klinische, histologische und genetische Charakteristika in einem Komplex zusammenzufassen.“ Er führte weiter aus, dass eine „exakte klinische Diagnose ein wichtiger Schritt für die Klassifikation darstellt, obschon genetische Untergliederungen häufig zur Anwendung kommen“ [37]. Der Autor plädierte für Klassifizierungen, die auf klinisch-histologischen, genetischen sowie molekularen Untersuchungsergebnissen basieren.

### Die Gründung des Internationalen Komitees zur Klassifikation der Hornhaut-Dystrophien (IC<sup>3</sup>D)

Die wissenschaftliche Sitzung über Hornhautdystrophien anlässlich des Welt-Cornea-Kongresses im April 2005 stellte eindeutig fest, dass Probleme bezüglich Nomenklatur nicht nur bei der Schnyder-HD, sondern auch bei vielen anderen Formen von HD bestehen. Dr. Jayne S. Weiss trat an die anderen Direktoriumsmitglieder der „Cornea Society“ mit der Bitte heran, die Grün-

dung eines internationalen Komitees zu unterstützen, um die bisherige Nomenklatur der Hornhautdystrophien zu revidieren. Das Ziel war die Bildung einer internationalen Expertengruppe, die umfassende persönliche Erfahrungen mit der klinischen, histologischen und genetischen Symptomatik von Hornhautdystrophien aufweisen kann. Nach kritischer Bewertung der bisherigen Literatur sollten dabei die jeweiligen Fakten dargestellt und veraltete sowie ungenaue Informationen entfernt werden. Mit der Unterstützung von Dr. Michael W. Belin, dem Präsidenten der Cornea Society, wurden ophthalmologische Fachgesellschaften aller 5 Erdteile kontaktiert, um Hornhautspezialisten, Ophthalmopathologen sowie Genetiker für die Bewältigung dieser gemeinsamen Aufgabe zu rekrutieren.

Das internationale Komitee zur Klassifikation der Hornhautdystrophien (IC<sup>3</sup>D) hatte seine 1. Zusammenkunft anlässlich der Jahrestagung der American Academy of Ophthalmology im Oktober 2005 in Chicago, gefolgt von Sitzungen im Februar 2006 am World Ophthalmology Congress in São Paulo, im Mai 2006 bei der Association for Research in Vision and Ophthalmology in Fort Lauderdale, im Oktober 2006 bei der American Academy of Ophthalmology in Las Vegas und schließlich im April 2007 bei der Association of Cataract and Refractive Surgeons in San Diego. Dazwischen erfolgte die Online-Diskussion zwischen den Komitee-Mitgliedern mittels unzähliger E-Mails, um das Projekt voranzubringen.

### Merkmale der neuen Nomenklatur

Bei der ersten Zusammenkunft wurde über die notwendigen Merkmale einer neuen Nomenklatur diskutiert, die genauer, informativer und leichter zu handhaben sein sollte, um damit tatsächlich die seit einem Jahrhundert verwendete Nomenklatur zu ersetzen – eine große Aufgabe, deren Erfolg sich erst mit der Zeit herausstellen würde. Die neue Nomenklatur sollte den aktuellen klinischen, histologischen und genetischen Wissensstand widerspiegeln, dabei aber leicht ergänzbar sein für aktuelle Erkenntnisse über neue Gene und Mutationen, jedoch benutzerfreundlich sein durch Anbindung an die alte Nomenklatur.

### Die IC<sup>3</sup>D-Vorlagen („Templates“)

Die Aufstellung von präzisen und aktuellen Vorlagen für jede einzelne Form von Hornhautdystrophie diente als Grundlage für die Erstellung einer neuen Nomenklatur. Jede Dystrophie-Vorlage beinhaltete eine Zusammenfassung der aktuellen klinischen, histologischen und genetischen Befunde, wobei charakteristische klinische Bilder beigefügt wurden. Dieses Konzept ermöglichte es auch, etwaige Fehler in der Literatur zu korrigieren im Sinne „einer besseren Objektivierung“. Das IC<sup>3</sup>D-Komitee unterzog die bisherige Literatur einer kritischen Überprüfung mit besonderer Beteiligung der Mitglieder, die persönliche Erfahrungen mit einem bestimmten Krankheitsbild hatten. Einige wenige Formen von Hornhautdystrophien stützen sich lediglich auf eine einzige Publikation oder auf nur ganz wenige Literaturstellen, sodass von Seiten des IC<sup>3</sup>D-Komitees über diese Thematik keine oder nur wenig persönliche Erfahrung in die Diskussion eingebracht werden konnte. Die vom Komitee eingeschlagene Vorgehensweise erwies sich grundsätzlich als sehr effektiv.

## Klassifikation und Entwicklung einer Hornhautdystrophie

Die größte Herausforderung für das Komitee bestand darin, eine möglichst flexible Klassifikation aufzustellen, in der problemlos zukünftige neue Erkenntnisse, besonders auch auf dem Gebiet der Genetik, zu integrieren sind. Der Nachweis einer eigenständigen Form von Hornhautdystrophie beginnt mit der Beschreibung des klinischen Phänotyps, der sich nach Möglichkeit die Lokalisation am entsprechenden Chromosom sowie die Identifizierung des Gens und seiner Mutationen anschließen sollten. Die Erstbeschreibung einer Hornhautdystrophie zieht in der Regel weitere Untersuchungen nach sich. Eine zunächst klinisch identifizierte Form von Hornhautdystrophie führt häufig zu einer Sehverschlechterung mit der Folge einer durchzuführenden Keratoplastik. Dadurch können spezifische histologische Befunde für die jeweilige Hornhautdystrophie ermittelt werden. Falls eine histologische Untersuchung vorerst nicht möglich ist, sind genetische Analysen insbesondere bei Familien mit einfacher Mendelscher Vererbung anzustreben, um die Lokalisation des Krankheitsbilds am jeweiligen Chromosom zu bestimmen. Diese Untersuchungen können schwierig und zeitaufwendig sein, vor allem, wenn mehr als 1 Gen im Sinne einer genotypischen Heterogenität verantwortlich ist oder aber Wechselbeziehungen zwischen genetischen und umweltbedingten Faktoren postuliert werden können. Die erweiterte Genanalyse im Sinne von Identifizierung des jeweiligen Gens und der verschiedenen Mutationen ermöglicht es, ätiologische Zusammenhänge mit den verschiedenen phänotypischen Formen eines Krankheitsbilds zu diskutieren. Die Identifizierung des Gens stellt einen ersten Schritt dar, die molekularen Zusammenhänge der Entität eventuell besser zu verstehen. Dadurch könnten sich auch therapeutische Ansätze erschließen.

Das IC<sup>3</sup>D-Komitee hat die bisher bekannten Formen von Hornhautdystrophien in 4 Kategorien unterteilt, um den Evidenzgrad für die Existenz der jeweiligen Dystrophie aufzuzeigen.

### Kategorien

- ▶ Kategorie 1: Klinisch und histologisch klar definierte Dystrophie mit Identifikation des Gens und der Mutationen
- ▶ Kategorie 2: Klinisch und histologisch klar definierte Dystrophie mit bekannter Chromosom-Lokalisation und unbekannter Gen-Identifikation
- ▶ Kategorie 3: Klinisch und histologisch klar definierte Dystrophie ohne genetische Analyse
- ▶ Kategorie 4: Verdacht auf eine neue oder bereits dokumentierte Dystrophie, wobei die Eigenständigkeit noch nicht bewiesen ist

Die für eine bestimmte Hornhautdystrophie zugeordnete Kategorie kann sich aufgrund neuer Erkenntnisse im Laufe der Zeit ändern. Schließlich sollten alle anerkannten Hornhautdystrophien einmal der Kategorie 1 zugeordnet werden. So ist die makuläre Hornhautdystrophie ein Beispiel für Kategorie 1. Es ist jedoch auch möglich, dass Dystrophien der Kategorie 4 infolge neuer Erkenntnisse nicht mehr als eigenständige Krankheitsbilder eingestuft werden können und somit komplett aus der Liste herausgenommen werden müssen. So wurde bei der „Central discoid corneal dystrophy“ (CDCD) [38] mit der Kategorie 4 festgestellt, dass der phänotypische Hornhautbefund

mit dem der nicht kristallinen Schnyder-HD (SCD) völlig identisch ist. Das IC<sup>3</sup>D-Komitee überprüfte nun die CDCD-Publikation, ob dieses Krankheitsbild als neue Entität oder aber als Variante der SCD einzustufen ist. Eine genetische Untersuchung des CDCD-Probanden konnte erfolgen, nachdem das verantwortliche UBIADI-Gen für die SCD identifiziert wurde [39, 40]. Es konnte eruiert werden, dass der CDCD-Proband eine spezielle Mutation im UBIADI-Gen aufwies (persönliche Mitteilung von Jayne S. Weiss), die bei 100 Kontrollpersonen nicht gefunden wurde. Die Mutation im UBIADI-Gen und der histologische Hornhautbefund im Sinne von stromalen Vakuolen mit herausgelöstem Lipidmaterial ergaben den eindeutigen Hinweis, dass die sog. „Central discoid corneal dystrophy“ der Schnyder-HD zuzuordnen ist. Die Konsequenz bestand darin, diese sog. Kategorie-4-Dystrophie aus der Liste zu entfernen und in die Literatur der SCD aufzunehmen. Dieses Beispiel demonstriert eindrucksvoll die Bedeutung und den Nutzen des IC<sup>3</sup>D-Klassifizierungssystems. Bei einem Krankheitsbild der Kategorie 4 können neue Erkenntnisse aufzeigen, ob es sich tatsächlich um eine neue Dystrophie oder aber um die Variante einer bereits bekannten Entität handelt.

### Das neue Klassifikationssystem

Unsere vorgeschlagene Klassifikation der Hornhautdystrophien basiert auf der Anatomie der Hornhaut ([www.corneasociety.org/ic3d](http://www.corneasociety.org/ic3d)), wobei die einzelnen Dystrophien nach der hauptsächlich betroffenen Schicht unterteilt sind. Wir unterscheiden zwischen epithelial und subepithelial, Bowman'scher Lamelle, stromal sowie Descemet'scher Membran und endothelial. Der Großteil der Dystrophiebezeichnungen ist ähnlich, aber auch abweichend von der früheren Nomenklatur. So wurden die TGFBI-Dystrophien aufgrund gemeinsamer genetischer Eigenschaften in einer eigenen Gruppe zusammengefasst.

Jede Vorlage („template“) der jeweiligen Dystrophieform beschreibt die klinischen, histologischen und genetischen Eigenschaften. Gleichzeitig wird das Krankheitsbild der Kategorie 1, 2, 3 oder 4 zugeordnet, je nach Wissenstand der klinischen, histologischen und genetischen Erkenntnisse. Eine detaillierte Zusammenfassung der genetischen Mutationen findet sich im Anhang.

### Literatur

- 1 Warburg M, Møller HU. Dystrophy: a revised definition. *J Med Genet* 1989; 26: 769–771
- 2 Erb W. Ueber die „juvenile Form“ der progressiven Muskelatrophie und ihre Beziehungen der sogenannten Pseudohypertrophie der Muskeln. *Dtsch Arch Klin Med* 1884; 34: 467–519
- 3 Groenouw A. Knötchenförmige Hornhauttrübungen „Noduli Corneae“. *Arch Augenheilkd* 1890; 21: 281–289
- 4 Biber H. Ueber einige seltene Hornhauterkrankungen: die oberflächliche gittrige Keratitis. Inaugural Dissertation. Zürich: 1980
- 5 Møller HU. Granular corneal dystrophy Groenouw type I. Clinical and genetic aspects. *Acta Ophthalmol* 1991; Suppl 198: 1–40
- 6 Fuchs E. Dystrophia epithelialis corneae. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1910; 76: 478–508
- 7 Uthoff W. Ein Fall von doppelseitiger zentraler, punktförmiger, subepithelialer „Knötchenförmiger Keratitis“ Groenouw mit anatomischem Befunde. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1915; 54: 377–383
- 8 Yoshida Y. Über eine neue Art der Dystrophia corneae mit histologischem Befunde. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1924; 114: 91–100

- 9 *American Academy of Ophthalmology*. External diseases and cornea. In Sutphin JE, ed. Basic and Clinical Sciences Course 2007–2008. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology, 2007: 305–329
- 10 *Bücklers M*. Die erblichen Hornhautdystrophien. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1938; Beiheft 3: 1–135
- 11 *Duke-Elder S, Leigh AG*. Corneal dystrophies. In Duke-Elder S, ed. System of Ophthalmology. Vol VIII, part 2 London: Kimpton, 1965: 864–867
- 12 *Waring GO, Rodrigues MM, Laibson PR*. Corneal dystrophies. I. Dystrophies of the epithelium, Bowman's layer and stroma. *Surv Ophthalmol* 1978; 23: 71–122
- 13 *Klein D, Franceschetti A*. Heredo-familiäre Hornhautdystrophien. In Becker PD, ed. Humangenetik. Vol IV. Stuttgart: Georg Thieme, 1964: 80–94
- 14 *Klintworth GK*. The molecular genetics of the corneal dystrophies – current status. *Front Biosci* 2003; 8: 687–713
- 15 *Weiss JS*. Schnyder's dystrophy of the cornea. A Swede-Finn connection. *Cornea* 1992; 11: 93–100
- 16 *Weiss JS*. Schnyder crystalline dystrophy sine crystals. Recommendation for a revision of nomenclature. *Ophthalmology* 1996; 103: 465–473
- 17 *Weiss JS*. Visual morbidity in 34 families with Schnyder's crystalline corneal dystrophy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2007; 105: 616–648
- 18 *McCarthy MM, Innis S, Dubord P et al*. Panstromal Schnyder corneal dystrophy. A clinical pathologic report with quantitative analysis of corneal lipid composition. *Ophthalmology* 1994; 101: 895–901
- 19 *Kanai A, Kaufman HE, Polack FM*. Electron microscopic study of Reis-Bücklers dystrophy. *Ann Ophthalmol* 1973; 5: 953–962
- 20 *Haddad R, Font RL, Fine BS*. Unusual superficial variant of granular dystrophy of the cornea. *Am J Ophthalmol* 1977; 83: 213–218
- 21 *Møller HU*. Interfamilial variability and intra-familial similarities of granular corneal dystrophy Groenouw type I with respect to biomicroscopical appearance and symptomatology. *Acta Ophthalmol* 1989; 67: 669–677
- 22 *Reis W*. Familiäre, fleckige Hornhautentartung. *Dtsch Med Wochenschr* 1917; 43: 575
- 23 *Bücklers M*. Über eine weitere familiäre Hornhautdystrophie (Reis). *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1949; 114: 386–397
- 24 *Waardenburg PJ, Jonkers GH*. A specific type of dominant progressive dystrophy of the cornea, developing after birth. *Acta Ophthalmol* 1961; 39: 919–923
- 25 *Thiel HJ, Behnke H*. Eine bisher unbekannt subepitheliale hereditäre Hornhautdystrophie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1967; 150: 862–874
- 26 *Wittebol-Post D, Van Schooneveld MJ, Pels E*. The corneal dystrophy of Waardenburg and Jonkers. *Ophthalmic Paediatr Genet* 1989; 10: 249–255
- 27 *Grayson M, Wilbrandt H*. Dystrophy of the anterior limiting membrane of the cornea (Reis-Bücklers type). *Am J Ophthalmol* 1966; 61: 345–349
- 28 *François J*. Une nouvelle dystrophie hérédo-familiale de la cornée. *J Genet Hum* 1956; 5: 189–196
- 29 *Strachan IM*. Cloudy central corneal dystrophy of François. Five cases in the same family. *Br J Ophthalmol* 1969; 53: 192–194
- 30 *Bramsen T, Ehlers N, Baggesen LH*. Central cloudy corneal dystrophy of François. *Acta Ophthalmol* 1976; 54: 221–226
- 31 *Meyer JC, Quantock AJ, Thonar EJ et al*. Characterization of a central corneal cloudiness sharing features of posterior crocodile shagreen and central cloudy dystrophy of François. *Cornea* 1996; 15: 347–354
- 32 *Karp CL, Scott IU, Green WR et al*. Central cloudy corneal dystrophy of François. A clinicopathologic study. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 1058–1062
- 33 *Kintworth GK*. Genetic disorders of the cornea: from research to practical diagnostic testing. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 33: 231–232
- 34 *Johansson G, Hourihane JO, Bousquet J et al*. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56: 813–824
- 35 *Dreborg S*. The implications of nomenclature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: S83–S85
- 36 *Dubovitz V*. Current and future therapy in muscular dystrophy; need for a common language between basic scientists and clinicians. *Acta Myol* 2004; 23: V–IX
- 37 *Klein C*. Movement disorders: Classification. *J Inher Metab Dis* 2005; 28: 425–439
- 38 *Aldave AJ, Edward DP, Park AJ et al*. Central discoid corneal dystrophy. *Cornea* 2002; 21: 739–744
- 39 *Weiss JS, Kruth HS, Kuivaniemi H et al*. Mutations in the UBIAD1 gene on chromosome short arm 1, region 36 cause Schnyder crystalline corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 5007–5012
- 40 *Orr A, Sube MP, Marcadier et al*. Mutations in the UBIAD1 gene encoding a potential prenyltransferase are causal for Schnyder crystalline corneal dystrophy. *PLoS ONE* 2007; 2: e685

## Die IC<sup>3</sup>D-Klassifikation (C = Kategorie)



### Epitheliale und subepitheliale Dystrophien

1. Epitheliale Basalmembran-Dystrophie (EBMD) – überwiegend degenerativ, einige C1
2. Epitheliale rezidivierende Erosionsdystrophie (ERED) C3 (Smolandiensis-Variante)
3. Subepitheliale muzinöse Hornhautdystrophie (SMCD) C4
4. Meesmann-Hornhautdystrophie (MECD) C1
5. Lisch-epitheliale Hornhautdystrophie (LECD) C2
6. Gelatinöse tropfenförmige Hornhautdystrophie (GDLD) C1

### TGFBI-Dystrophien (Dystrophien der Bowman-Lamelle)

1. Reis-Bücklers-Hornhautdystrophie (RBCD) – Granuläre Hornhautdystrophie Typ 3 C1
2. Thiel-Behnke-Hornhautdystrophie (TBCD) C1, potenzielle Variante C2
3. Grayson-Wilbrandt-Hornhautdystrophie (GWCD) C4

### TGFBI-Dystrophien

1. Gittrige Hornhautdystrophien C1
  - a) Gittrige Hornhautdystrophie, TGFBI-Typ (LCD): Klassische gittrige Hornhautdystrophie, Typ 1 (LCD1) C1, Varianten (III, IIIA, I/IIIA, IV) C1
  - b) Gittrige Hornhautdystrophie, Gelsolin Typ (LCD2) C1 (Es handelt sich hierbei nicht um eine echte Hornhautdystrophie, wird hier aber aufgeführt, um eine differenzierte Diagnose zu ermöglichen.)
2. Granuläre Hornhautdystrophie C1
  - a) Granuläre Hornhautdystrophie, Typ 1 (klassisch) (GCD1) C1
  - b) Granuläre Hornhautdystrophie, Typ 2 (granulär-gittrig) (GCD2) C1

### Stromale Dystrophien

1. Makuläre Hornhautdystrophie (MCD) C1
2. Schnyder-Hornhautdystrophie (SCD) C1
3. Kongenitale stromale Hornhautdystrophie (CSCD) C1
4. Fleckchen-Hornhautdystrophie (FCD) C1
5. Posteriore amorphe Hornhautdystrophie (PACD) C3
6. Zentral-wolkenförmige Dystrophie (François) (CCDF) C4
7. Prae-Descemet-Hornhautdystrophie (PDCD) C4

### Descemet-Membran- und Endothel-Dystrophien

1. Fuchs-endotheliale Hornhautdystrophie (FECD) C1, C2 oder C3
2. Hintere polymorphe Hornhautdystrophie (PPCD) C1 oder C2
3. Kongenitale hereditäre Endotheldystrophie 1 (CHED1) C2
4. Kongenitale hereditäre Endotheldystrophie 2 (CHED 2) C1
5. X-gebundene Endothel-Hornhautdystrophie (XECD) C2

(🔗 Tab. 1)



**Abb. 1** Epitheliale Basalmembrandystrophie.  
**A** Landkartenförmige Veränderungen („Maps“).  
**B** Intraepitheliale Flecktrübungen („Cogan dots“)+ „maps“. **C** „Fingerprint lines“ im regredienten Licht.

**Tab. 1** Die IC<sup>3</sup>D-Klassifikation – Abkürzungen und MIM-Nummer.<sup>1</sup>

	MIM <sup>1</sup> - Abkürzung	IC <sup>3</sup> D- Abkürzung	MIM <sup>1</sup> #
epitheliale Basalmembran-HD	EBMD	EBMD	121 820
epitheliale rezidivierende Erosionsdystrophie	keine	ERED	122 400
subepitheliale muzinöse HD	keine	SMCD	keine
Meesmann-HD	keine	MECD	122 100
Lisch-epitheliale HD	keine	LECD	keine
gelatinöse tropfenförmige HD	GDLD, CDGDL	GDLD	204 870
Reis-Bücklers-HD	CDB1, CDRB, RBCD	RBCD	608 470
Thiel-Behnke-HD	CDB2, CDTB	TBCD	602 082
Grayson-Wilbrandt-HD	keine	GWCD	keine
gittrige HD, TGFBI Typ	CDL1	LCD	122 200
klassische gittrige HD, Typ 1		LCD1	
gittrige HD, Meretoja Typ	Keine	LCD2	105 120
granuläre HD, Typ 1 klassisch	CGDD1	GCD1	121 900
granuläre HD, Typ 2	CDA, ACD	GCD2	607 541
makuläre HD	MCDC1	MCD	217 800
Schnyder-HD	keine	SCD	121 800
kongenitale stromale HD	CSCD	CSCD	610 048
Fleckchen-HD	keine	FCD	121 850
posteriore amorphe HD	keine	PACD	keine
Zentral-wolkenförmige HD (François)	keine	CCDF	217 600
Prae-Descemet-HD	keine	PDCD	keine
Fuchs-endotheliale HD	FECD1	FECD	136 800
hintere polymorphe HD	PPCD1	PPCD	122 000
kongenitale hereditäre Endotheldystrophie 1	CHED1	CHED1	121 700
kongenitale hereditäre Endotheldystrophie 2	CHED2	CHED2	217 700
X-gebundene Endothel-HD	keine	XECD	keine

<sup>1</sup> HD = Hornhautdystrophie, MIM = Mendelian Inheritance in Man (Mendelsche Vererbung beim Menschen), OMIM = Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick VA et al. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>.

## Epitheliale und subepitheliale Dystrophien



### Epitheliale Basalmembran-Dystrophie (EBMD)

MIM: # 121 820

#### Alternative Namen, Eponyme

- ▶ Map-Dot-Fingerprint-Dystrophie
- ▶ Cogan mikrozystische Epitheldystrophie
- ▶ Vordere Basalmembran-Dystrophie

#### Vererbung

In den meisten Fällen wurde keine Vererbung mitgeteilt. Viele sind als degenerativ oder als Folge eines Traumas betrachtet worden. Von familiären Fällen wurde berichtet.

**Genlocus:** 5q 31 (eine Mitteilung)

**Gen:** TGFBI (nur in vereinzelten Fällen)

**Beginn:** Im Erwachsenenalter. Selten bei Kindern.

#### Klinisches Bild (☉ Abb. 1)

Landkarten oder „Maps“: Unregelmäßige Inseln mit verdicktem, grauem Epithel und umrissenen Grenzen, die vor allem die zentrale oder parazentrale Hornhaut befallen. Einzeln oder in Kombination mit anderen Zeichen.

Fleckchen oder Cogan'sche „Dots“: Unregelmäßig rund, oval oder kommaförmig. Grau-weißliche Trübungen ohne Anfärbung. Archipelartig in der zentralen Hornhaut. Typischerweise in Kombination mit anderen Zeichen, insbesondere geografisch angeordneter Linien (maps).

Fingerabdruck-Linien oder „Fingerprint-lines“: Parallele, fingerbeerartige Linien, in der Regel parazentral. Am besten im regredienten Licht zu sehen. Einzeln oder in Kombination mit anderen Zeichen, insbesondere „maps“.

Bläschenmuster oder Bron'sche „Blebs“: Subepitheliale, kieselglasartige Veränderungen, im regredienten Licht am besten sichtbar. Einzeln oder in Kombination mit anderen Zeichen.

Schlechte Haftung der epithelialen Basalzellen an abnormaler Basalmembran wird als Prädisposition für rezidivierende Erosionen interpretiert.

#### Symptome

Entweder symptomfrei oder rezidivierende Erosionen mit Schmerzen, Tränenfluss und Sehverminderung. Die zentralen Veränderungen können infolge wechselndem irregulärem Astigmatismus zu Sehstörungen führen.

#### Verlauf

Lage und Ausmaß der Veränderungen können mit der Zeit variieren.

#### Lichtmikroskopie

Landkarten („Maps“): Neuf ormation von intraepithelialemlamellärem Material, ausgehend von der Basalmembran.

Fingerabdruck-Linien („Fingerprint-lines“): Rippenartige intraepitheliale Veränderungen, ausgehend von der Basalmembran. Fleckchen („Dots“): Intraepitheliale Pseudozysten mit zytoplasmatischem Material.

Bläschenmuster („Blebs“): Unregelmäßige, subepitheliale Anhäufung von fokale abgegrenztem fibrillogranulärem Material.

#### Transmissions-Elektronenmikroskopie

„Maps“: Dicke epitheliale Basalmembran mit 2–6 µm dicken multilamellären Abspaltungen Richtung Epithel.

„Fingerprint-lines“: Feine fibrillogranuläre Substanz neben der Basalmembran. Die Fibrillen haben einen Durchmesser von etwa 17 nm und das körnige Material von etwa 8 nm.

„Dots“: Intraepitheliale Pseudozysten, die degenerative Zellen mit pyknotischen Zellkernen und zytoplasmahaltigem Material enthalten.

„Blebs“: Die Vorderseite der Basalmembran zeigt diskrete Vorwölbungen, die die darüber liegenden basalen Epithelzellen deformieren.

### Konfokale Mikroskopie

„Map-fingerprint-dot“: Intraepitheliale Basalmembran, die ohne Verbindung zur unauffälligen Basalzellschicht zu stehen scheint. Tropfenförmige Konfiguration im Epithel. Ringförmige Struktur im Bereich der Basalzellen.

### Kategorie

Die meisten Fälle sind sporadisch und als degenerativ einzuschätzen. Kategorie 1 in seltenen Fällen.

### Literatur

- 1 *Boutboul S, Black GCM, Moore JE, et al.* A subset of patients with epithelial basement membrane corneal dystrophy have mutations in TGFB1/BIGH3. *Hum Mutat* 2006; 27: 553 – 557
- 2 *Bron AJ, Brown NA.* Some superficial corneal disorders. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1971; 91: 13 – 29
- 3 *Bron AJ, Tripathi RC.* Cystic disorders of the corneal epithelium II. Pathogenesis. *Br J Ophthalmol* 1973; 57: 361 – 375
- 4 *Cogan DG, Donaldson DD, Kuwabara T, Marshall D.* Microcystic dystrophy of the corneal epithelium. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1964; 62: 213 – 225
- 5 *Guerry D.* Fingerprint lines in the cornea. *Am J Ophthalmol* 1950; 33: 724 – 726
- 6 *Laibson PR, Krachmer JH.* Familial occurrence of dot (microcystic), map, fingerprint dystrophy of the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1975; 14: 397 – 399
- 7 *Laibson PR.* Microcystic corneal dystrophy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1976; 74: 488 – 531
- 8 *Lisch W, Lisch C.* Die epitheliale Hornhaut-Basalmembran-Dystrophie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1983; 183: 251 – 255
- 9 *Munier FI, Korvatska E, Djemai A, et al.* Kerato-epithelin mutations in four 5q31-linked corneal dystrophies. *Nat Genet* 1997; 15: 247 – 251
- 10 *Pogorelov P, Langenbacher A, Kruse FE, Seitz B.* Long-term results of phototherapeutic keratectomy for corneal map-dot-fingerprint dystrophy (Cogan-Guerry). *Cornea* 2006; 25: 774 – 777
- 11 *Rodrigues MM, Fine BS, Laibson PR, et al.* Disorders of the corneal epithelium. A clinicopathologic study of dot, geographic, and fingerprint patterns. *Arch Ophthalmol* 1974; 92: 475 – 482
- 12 *Vogt A.* Lehrbuch und Atlas der Spaltlampenmikroskopie des lebenden Auges (1. Teil). Berlin: Springer, 1930: 119 – 121

### Epitheliale rezidivierende Erosionsdystrophie (ERED)

MIM: # 122400

### Alternative Namen, Eponyme

Hereditäre rezidivierende Erosion der Hornhaut (Franceschetti)

**Varianten:** Dystrophia Smolandiensis

**Vererbung:** Autosomal dominant

**Genlocus:** Unbekannt

**Gene:** Unbekannt; collagen type VIII alpha 2 (COL8A2), Transforming growth factor beta induced (TGFB1), Gelsolin (GSN), Keratin K3 (KRT3) und Keratin K12 (KRT12) wurden bei der Smolandiensis-Variante ausgeschlossen.

**Beginn:** 1. Lebensjahrzehnt



**Abb. 2** Rezidivierende epitheliale Erosionsdystrophie (Smolandiensis-Variante). Rechtes Auge einer 41-jährigen Frau mit einer zentralen keloidartigen Trübung, die bei der Hälfte der betroffenen Familienmitglieder zu sehen war.

### Klinisches Bild (☉ Abb. 2)

Rezidivierende Hornhauterosionen erscheinen in der Regel im 4. – 6. Lebensjahr, gelegentlich aber auch schon im Alter von 8 Monaten. Sie entstehen durch ein kleines Trauma oder sind spontan. Die Hornhaut kann eine feine subepitheliale Trübung oder Bläschen zwischen den Attacken aufweisen. In der Smolandiensis-Variante entwickelt die Hälfte der Patienten einzelne bzw. mehrere dauerhafte zentrale subepitheliale Hornhauttrübungen, die sich frühestens im Alter von 7 Jahren zeigen. Das Erscheinungsbild reicht von subepithelialer Fibrose bis zu prominenten keloidartigen Knötchen.

### Symptome

Die meisten Patienten haben Anfälle von Rötung, Photophobie, Epiphora und Augenschmerzen. Einige haben Augenbrennen und berichten von empfindlichen Augen über mehrere Jahre. Die Exposition gegenüber Sonnenlicht oder Zugluft, Staub, Rauch und der Mangel an Schlaf können Anfälle hervorrufen. Bei der Smolandiensis-Variante benötigt schließlich ein Viertel der Patienten Hornhauttransplantate im Alter von durchschnittlich 44 Jahren. Die Rezidivtrübungen treten innerhalb von 15 Monaten in der Transplantatperipherie wieder auf, wobei jedoch der zentrale Anteil über viele Jahre klar bleibt.

### Verlauf

Schmerzattacken nehmen allgemein im Laufe der Zeit an Häufigkeit und Intensität ab und enden meist im Alter von 50 Jahren. Bei der Smolandiensis-Variante nehmen die zentralen subepithelialen Trübungen zu.

### Lichtmikroskopie

Die Veränderungen bei der Smolandiensis-Variante zeigen keine Ähnlichkeiten mit denen von EBMD oder Dystrophien der Bowman-Lamelle.

**Transmissions-Elektronenmikroskopie:** Keine Mitteilung

**Konfokale Mikroskopie:** Keine Mitteilung

**Kategorie:** 4, 3 (Smolandiensis-Variante)

### Literatur

- 1 *Hammar B, Björck E, Lagerstedt K, et al.* A new corneal disease with recurrent erosive episodes and autosomal dominant inheritance. *Acta Ophthalmol Scand* 2009; 87 (6): 659 – 665
- 2 *Franceschetti A.* Hereditäre rezidivierende Erosion der Hornhaut. *Z Augenheilkd* 1928; 66: 309 – 316
- 3 *Valle O.* Hereditary recurring corneal erosions: a family study, with special reference to Fuchs' dystrophy. *Acta Ophthalmol* 1967; 45: 829 – 836
- 4 *Wales HJ.* A family history of corneal erosions. *Trans Ophthalmol Soc NZ* 1956; 8: 77 – 78

## Subepitheliale muzinöse Hornhautdystrophie (SMCD)

MIM: nicht registriert

**Alternative Namen, Eponyme:** Keine

**Vererbung:** Autosomal dominant

**Genlocus:** Nicht bekannt

**Gen:** Nicht bekannt

**Beginn:** 1. Lebensjahrzehnt

**Klinisches Bild (► Abb. 3):** Bilaterale subepitheliale Trübungen und Verdichtungen („haze“) über die gesamte Hornhaut mit Bevorzugung des zentralen Bereichs.

**Symptome:** Schmerzhaftes Attacken aufgrund rezidivierender Hornhauterosionen, die während der Pubertät abnehmen (bisher nur Veröffentlichung einer Familie).

**Verlauf:** Zunehmender Visusverlust während der Pubertät.

**Lichtmikroskopie:** Subepitheliales Band im anterioren Bereich der Bowman-Lamelle, das eosinophile PAS-gefärbten, Alcianblau-positivem sowie Hyaluronidase-sensitivem Material entspricht.

**Transmissions-Elektronenmikroskopie:** Subepitheliale Ablagerungen von feinem fibrillärem Material.

**Immunhistochemie:** Kombination von Chondroitin-4-Sulfat und Dermatansulfat.

**Konfokale Mikroskopie:** Keine Mitteilung

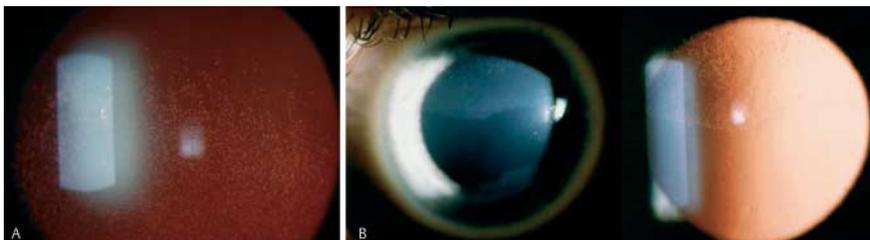
**Kategorie:** 4

### Literatur

- 1 Feder RS, Jay M, Yue BY, et al. Subepithelial mucinous corneal dystrophy. Clinical and pathological correlations. Arch Ophthalmol 1993; 111: 1106–1114



**Abb. 3** Subepitheliale muzinöse Hornhautdystrophie. Subepitheliale, besonders zentral ausgeprägte Trübungen über die gesamte Kornea (links Übersicht, rechts Spalt).



**Abb. 4** Meesmann-Hornhautdystrophie. **A** Regredientes Licht: Viele, solitäre Mikrozysten, die im Lidspaltenbereich am deutlichsten zu sehen sind. **B** Links: Diffuse, graue Trübung in direkter breiter Beleuchtung; rechts: viele, solitäre Mikrozysten im regredienten Licht.

## Mutationen im Bereich der Keratin-Gene



**Meesmann-Hornhautdystrophie (MECD)** MIM: # 122100

**Alternative Namen, Eponyme:** Juvenile hereditäre Epitheldystrophie

**Variante:** Stocker-Holt-Variante

**Vererbung:** Autosomal dominant

### Genlocus

- Locus 12q13 (KRT3) MIM \* 148043
- Locus 17q12 (KRT12) MIM \* 601687 Stocker-Holt-Variante

### Gene

- Keratin K3 (KRT3)
- Keratin K12 (KRT12) Stocker-Holt-Variante

**Beginn:** Frühe Kindheit

### Klinisches Bild (► Abb. 4)

Multiple feine Epithelbläschen, die bis zum Limbus reichen können. Sie finden sich am häufigsten in der interpalpebralen Zone mit klarem Epithel zwischen den Zysten. Es wurde von wirbel- und keilförmigen Epithelmustern berichtet. Die Hornhaut kann verdünnt und die Sensibilität verringert sein. Die direkte Beleuchtung zeigt unterschiedliche diffuse graue Trübungen in verschiedenen Mustern, die eine deutliche Begrenzung haben. Bereiche der zentralen oder peripheren Hornhaut können auch frei von Trübungen sein. Die grauen Trübungen erscheinen als transparente runde Zysten bei indirekter Beleuchtung. Die Verschmelzung mehrerer Zysten führt zu refraktilen schlauchartigen Veränderungen.

### Stocker-Holt-Variante

Die gesamte Hornhaut zeigt feine, grau gepunktete Epitheldefekte, die mittels Fluorescein sichtbar werden und feine lineare Trübungen, die auch als wirbelförmiges Muster imponieren können.

**Verlauf:** Langsam fortschreitend

### Symptome

Die Patienten sind in der Regel ohne Symptome oder haben eventuell geringe Visusbeeinträchtigungen, wobei einige Patienten über Blend- und Lichtempfindlichkeit klagen. Rezidivierende, schmerzhaftes punktförmige Epithelerosionen können auftreten. In seltenen Fällen kann vernebeltes Sehen als Folge von Unregelmäßigkeiten und Vernarbungen der Hornhaut auftreten.

### Stocker-Holt-Variante

Im Vergleich zur MECD weisen Patienten mit dieser Variante einen früheren Beginn sowie eine verstärkte subjektive und objektive Symptomatik auf.

### Lichtmikroskopie

Das Epithel zeigt immer intraepitheliale Zysten. Diese enthalten PAS-positive und fluoreszierende Zellreste. Das Epithel kann verdickt und ungeordnet sein. Verdickte multilaminare Basalmembran mit Fortsätzen in Richtung Basalzellen.

### Stocker-Holt-Variante

Variabel verdicktes Epithel mit intrazellulären Vakuolen und Anzeichen von Degeneration. Unterschiedlich verdickte Basalmembran. Normale Bowman-Lamelle und unauffälliges Stroma.

### Transmissions-Elektronenmikroskopie

Intrazytoplasmatische „peculiar substance“ bestehend aus einer Ansammlung von fibrogranulärem Material, umgeben von schlingenförmigen zytoplasmatischen Filamenten. Runde und scharf begrenzte zystische Läsionen (10–50 µm breit). Einige Läsionen mit reflektierenden Punkten im Zytoplasma entsprechen wahrscheinlich den Zellkernen.

**Stocker-Holt-Variante:** Keine Mitteilung

**Konfokale Mikroskopie:** Basalzellen weisen hyporeflektive Zonen von 40–150 µm Durchmesser auf mit teilweise zentralen reflektierenden Flecken.

**Stocker-Holt-Variante:** Keine Mitteilung

**Kategorie:** 1 Stocker-Holt-Variante Kategorie 1

### Literatur

- Behnke H, Thiel HJ. Über die hereditäre Epitheldystrophie der Hornhaut (Typ Meesmann-Wilke) in Schleswig-Holstein. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1965; 147 (5): 662–672
- Burns RP. Meesmann's corneal dystrophy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1968; 66: 530–635
- Fine BS, Yanoff M, Pitts E, et al. Meesmann's epithelial dystrophy of the cornea. *Am J Ophthalmol* 1977; 83: 633–642
- Meesmann A. Über eine bisher nicht beschriebene dominant vererbte Dystrophia epithelialis corneae. *Ber Dtsch Ophthalmol Ges* 1938; 52: 154–158
- Stocker FW, Holt LB. A rare form of hereditary epithelial dystrophy of the cornea: a genetic, clinical and pathologic study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1954; 52: 133–144
- Thiel HJ, Behnke H. On the extent of variation of hereditary epithelial corneal dystrophy (Meesmann-Wilke type). *Ophthalmologica* 1968; 155: 81–86
- Tuft S, Bron AJ. Imaging the microstructural abnormalities of Meesmann corneal dystrophy by in vivo confocal microscopy. *Cornea* 2006; 25: 868–870
- Wittebol-Post D, Van-Bijsterveld OP, Delleman JW. Meesmann's epithelial dystrophy of the cornea. Biometrics and a hypothesis. *Ophthalmologica* 1987; 194: 44–49

**Lisch-epitheliale Hornhautdystrophie (LECD)** MIM: nicht registriert

**Genlocus:** Xp 22.3

**Gen:** Unbekannt

**Alternative Namen, Eponyme:** Band- und wirbelförmige mikrozystische Dystrophie des Hornhautepithels

**Vererbung:** X-chromosomal dominant

**Beginn:** Kindheit

### Klinisches Bild (☉ Abb. 5)

Bei direkter Beleuchtung finden sich graue Trübungen in verschiedenen Mustern: wirbelförmig, radial, bandförmig, gefiedert und keulenförmig. Bei indirekter Beleuchtung können multiple dicht gedrängte klare Zysten beobachtet werden. Das umgebende Epithel ist klar. Kein Unterschied im Phänotyp zwischen Männern und Frauen.

### Symptome

Asymptomatisch oder Visusbeeinträchtigung, wenn die zentrale Hornhaut betroffen ist.

### Verlauf

Langsames Fortschreiten der Trübung mit möglicher Visusverschlechterung.

### Lichtmikroskopie

Diffuse Vakuolen im Zytoplasma der betroffenen Zellen.

### Transmissions-Elektronenmikroskopie

Ausgedehnte Vakuolen im Zytoplasma des befallenen Hornhautepithels. Diese sind entweder optisch leer oder enthalten schwach osmophile, teilweise homogenes und auch lamelläres Material, welches wohl durch Zerfall und Zusammenballung von Vakuolen entsteht.

### Immunhistochemie

Die immunhistochemisch vereinzelte Anfärbung von Ki67 weist nicht auf eine erhöhte mitotische Aktivität hin.

### Konfokale Mikroskopie

Viele einzelne dunkle und gut abgegrenzte Läsionen (50–100 µm) in runder und ovaler Form. Einige Läsionen zeigen reflektierende zentrale Punkte, die vermutlich den Zellkernen entsprechen.

**Kategorie:** 2



**Abb. 5** Lisch-epitheliale Hornhautdystrophie. **A** Graue, wirbelförmige Trübung in direkter sowie eng zusammengeballte Mikrozysten in indirekter Beleuchtung. **B** Wirbelförmige Trübung. **C** Zusammengeballte, klare Mikrozysten im regredienten Licht.

## Literatur

- 1 Alvarez-Fischer M, Alvarez de Toledo J, Barraquer RI. Lisch corneal dystrophy. *Cornea* 2005; 24: 494 – 495
- 2 Butros S, Lang GK, Alvarez de Toledo J, et al. Die verschiedenen Trübungsmuster der Lisch-Hornhautdystrophie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2006; 223: 837 – 840
- 3 Charles NC, Young JA, Kunar A, et al. Band-shaped and whorled microcystic dystrophy of the corneal epithelium. *Ophthalmology* 2000; 107: 1761 – 1764
- 4 Lisch W, Steuhl KP, Lisch C, et al. A new, band-shaped and whorled microcystic dystrophy of the corneal epithelium. *Am J Ophthalmol* 1992; 114: 35 – 44
- 5 Lisch W, Büttner A, Offner F, et al. Lisch corneal dystrophy is genetically distinct from Meesmann corneal dystrophy and maps to Xp22.3. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 461 – 468
- 6 Robin SB, Epstein RJ, Kornmehl EW. Band-shaped, whorled microcystic corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1994; 117: 543 – 544
- 7 Rohrbach JM, Grüb M, Szurman P. Einseitige, rezidivierende Trübung des Hornhautepithels. *Ophthalmologie* 2007; 104: 72 – 74

## Gelatinöse tropfenförmige Hornhautdystrophie (GDL D)

MIM: # 204870

### Alternative Namen, Eponyme

- ▶ Subepitheliale Amyloidose
- ▶ Primäre familiäre Amyloidose (Grayson)

**Genlocus:** 1 p32

**Gen:** Tumorassoziierter Kalzium-Signal-Überträger 2 (TACSTD2, vormals M1S1)

**Vererbung:** Autosomal rezessiv

**Beginn:** 1. – 2. Lebensjahrzehnt

### Klinisches Bild (◉ Abb. 6)

Zunächst können die subepithelialen Veränderungen einer bandförmigen Keratopathie ähneln oder aber als multiple, kleine maulbeerförmige Knötchen imponieren. Diese Läsionen zeigen eine verzögerte Anfärbung mit Fluorescein, was auf ein extrem durchlässiges Hornhautepithel hinweist. Häufig wird eine oberflächliche Vaskularisation beobachtet. In späteren Jahren können die Patienten auch eine Stromatrübung mit größeren nodulären Läsionen („kumquat-like lesions“) entwickeln.

### Symptome

Signifikanter Visusrückgang, Photophobie, Reizung, Rötung und Tränenfluss.

### Verlauf

Fortschreitende Zunahme prominenter subepithelialer Ablagerungen und Stromatrübung. In der Regel zeigen fast alle Patienten innerhalb von ein paar Jahren ein Rezidiv nach oberflächlicher Keratektomie, lamellärer oder perforierender Keratoplastik.



**Abb. 6** Gelatinöse tropfenförmige Hornhautdystrophie. **A** Maulbeer-Typ. **B** Bandkeratopathie-Typ. **C** Kumquat-Typ.

## Lichtmikroskopie

Subepitheliale und stromale Amyloiddepots.

## Transmissions-Elektronenmikroskopie

Unterbrechung der epithelialen „tight junctions“ im oberflächlichen Epithel. In der epithelialen Basalzellschicht Ablagerungen von Amyloid.

**Konfokale Mikroskopie:** Keine Mitteilung.

**Kategorie:** 1

## Literatur

- 1 Ide T, Nishida K, Maeda N, et al. A spectrum of clinical manifestations of gelatinous drop-like corneal dystrophy in Japan. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 1081 – 1084
- 2 Kinoshita S, Nishida K, Dota A, et al. Epithelial barrier function and ultrastructure of gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Cornea* 2000; 19: 551 – 555
- 3 Klintworth GK, Valnickova Z, Kielar RA, et al. Familial subepithelial corneal amyloidosis – a lactoferrin-related amyloidosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 2756 – 2763
- 4 Nakaizumi GA. A rare case of corneal dystrophy. *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 1914; 18: 949 – 950
- 5 Ren Z, Lin PY, Klintworth GK, et al. Allelic and locus heterogeneity in autosomal recessive gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Hum Genet* 2002; 110: 568 – 577
- 6 Tsujikawa M, Kurahashi H, Tanaka T, et al. Identification of the gene responsible for gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Nat Genet* 1999; 21: 420 – 423
- 7 Yoshida S, Kumano Y, Yoshida A, et al. Two brothers with gelatinous drop-like dystrophy at different stages of the disease: role of mutational analysis. *Am J Ophthalmol* 2002; 133: 830 – 832

## TGFBI-Dystrophien (Dystrophien der Bowman-Lamelle)



### Reis-Bücklers-Hornhautdystrophie (RBCD)

MIM: # 608470

### Alternative Namen, Eponyme

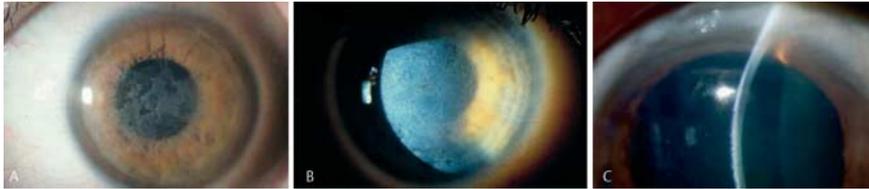
- ▶ Hornhautdystrophie der Bowman-Lamelle, Typ I (CDB I)
- ▶ Geografische Hornhautdystrophie (Weidle)
- ▶ Oberflächliche granuläre Hornhautdystrophie
- ▶ Atypische granuläre Hornhautdystrophie
- ▶ Granuläre Hornhautdystrophie, Typ III
- ▶ „Anterior limiting membrane dystrophy“ Typ I (ALMD I)

**Genlocus:** 5q31

**Gen:** TGFBI

**Vererbung:** Autosomal dominant

**Beginn:** Kindheit



**Abb. 7** Reis-Bücklers Hornhautdystrophie. **A** Dichte „geographica“-artige Trübung. **B** Intensive „geographica“-artige Trübung. **C** Spalt – Ansicht: Trübung im Bereich der Bowman-Lamelle.

### Klinisches Bild (● Abb. 7)

Im Bereich der Bowman-Lamelle und des vorderen Stromas entstehen unregelmäßig konfluierende und landkartenartige Trübungen unterschiedlicher Dichte, die anfangs voneinander noch getrennt sind. Mit der Zeit können sich die Trübungen in Richtung Limbus und tieferem Stroma ausdehnen. Es besteht Verwechslungsgefahr mit der Thiel-Behnke-Hornhautdystrophie (TBCD).

### Symptome

Der Visus ist ab der Kindheit beeinträchtigt. Im 1. Lebensjahrzehnt verursachen rezidivierende Hornhauterosionen Augenbeschwerden und Schmerzen, die aber zum Ende des 2. Lebensjahrzehnts schwächer werden. Typischerweise treten die Erosionen häufiger und heftiger auf als bei der TBCD.

### Verlauf

Langsam fortschreitende Visusverschlechterung. Mit der Zeit kann die Häufigkeit der rezidivierenden Hornhauterosionen abnehmen. Ähnlicher Verlauf, aber häufig aggressiver als bei der TBCD, im Einzelfall jedoch schwer voneinander unterscheidbar.

### Lichtmikroskopie

Die Bowman-Lamelle wird durch eine blattartige Bindegewebschicht mit granulären Ablagerungen ersetzt, die sich mit Masson Trichrom rot anfärben und in fortgeschrittenen Fällen bis in das vordere Stroma reichen können.

### Transmissions-Elektronenmikroskopie

Subepitheliale elektronendichte Stäbchen („rod bodies“), ähnlich wie bei der granulären Hornhautdystrophie Typ I (GCDI), jedoch keine TBCD-spezifischen gewundenen Filamente („curly fibers“). Die Elektronenmikroskopie ist notwendig für die eindeutige histologische Abgrenzung gegenüber der TBCD.

### Konfokale Mikroskopie

Im Epithel und in der Bowman-Lamelle finden sich klar begrenzte Ablagerungen. Die Ablagerungen in der basalen Epithelzellschicht zeigen stark reflektierendes feinkörniges Material. Die Bowman-Lamelle wird durch stark reflektierendes, unregelmäßiges Material ersetzt, das im Gegensatz zur TBCD intensiver ausgeprägt ist. Im vorderen Stroma können feine diffuse Ablagerungen festgestellt werden.

### Immunhistochemie

Stäbchenförmige Ablagerungen sind immunpositiv gegenüber dem TGFBI-Protein (Keratoepithelin).

**Kategorie:** 1

### Literatur

- 1 Bücklers M. Über eine weitere familiäre Hornhautdystrophie (Reis). *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1949; 114: 386 – 397
- 2 Kobayashi A, Sugiyama K. In vivo laser confocal microscopy findings for Bowman's layer dystrophies (Thiel-Behnke and Reis-Bücklers corneal dystrophies). *Ophthalmology* 2007; 114: 69 – 75
- 3 Konishi M, Yamada M, Nakamura Y, et al. Immunohistology of keratoepithelin in corneal stromal dystrophies associated with R124 mutations of the BIGH3 gene. *Curr Eye Res* 2000; 21: 891 – 896
- 4 Kühle M, Green WR, Völcker HE, et al. Reevaluation of corneal dystrophies of Bowman's layer and the anterior stroma (Reis-Bücklers and Thiel-Behnke types): a light and electron microscopic study of eight corneas and a review of the literature. *Cornea* 1995; 14: 333 – 354
- 5 Munier FL, Korvatska E, Djemai A, et al. Kerato-epithelin mutations in four 5q31-linked corneal dystrophies. *Nat Genet* 1997; 15: 247 – 251
- 6 Reis W. Familiäre, fleckige Hornhautentartung. *Dtsch Med Wochenschr* 1917; 43: 575
- 7 Ridgway AE, Akhtar S, Munier FL, et al. Ultrastructural and molecular analysis of Bowman's layer corneal dystrophies: an epithelial origin? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 3286 – 3292
- 8 Small KW, Mullen L, Barletta J, et al. Mapping of Reis-Bücklers corneal dystrophy to chromosome 5q. *Am J Ophthalmol* 1996; 121: 384 – 390
- 9 Stone EM, Mathers WD, Rosenwasser GO, et al. Three autosomal dominant corneal dystrophies map to chromosome 5q. *Nat Genet* 1994; 6: 47 – 51
- 10 Streeten BW, Qi Y, Klintworth GK, et al. Immunolocalization of beta ig-h3 protein in 5q31-linked corneal dystrophies and normal corneas. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 67 – 75
- 11 Weidle EG. Klinische und feingewebliche Abgrenzung der Reis-Bücklers'schen Hornhautdystrophie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1989; 194: 217 – 226
- 12 Wittbol-Post D, Pels E. The dystrophy described by Reis and Bücklers. *Ophthalmologica* 1989; 199: 1 – 9

### Thiel-Behnke-Hornhautdystrophie (TBCD)

MIM #: 602082

### Alternative Namen, Eponyme

- ▶ Hornhautdystrophie der Bowman-Lamelle, Typ II (CDB2)
- ▶ Wabenförmige Hornhautdystrophie
- ▶ „Anterior limiting membrane dystrophy“ Typ II
- ▶ Gewundene Filamente („curly fibers“) Hornhautdystrophie
- ▶ Hornhautdystrophie Waardenburg-Jonkers

**Genloci:** 5q31 10q24

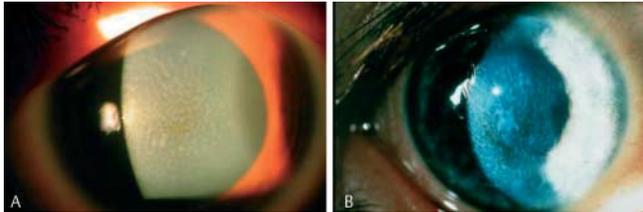
**Gen:** 5q31: TGFBI 10q24 : unbekannt

**Vererbung:** Autosomal dominant

**Beginn:** Kindheit

### Klinisches Bild (● Abb. 8)

Symmetrische subepitheliale retikuläre (wabenförmige) Trübungen, wobei in der Regel die Hornhautperipherie ausgespart bleibt. Gerade im Frühstadium bzw. bei Einzelfällen ist infolge der verschiedenen Trübungsstadien eine Abgrenzung gegenüber der RBCD nahezu ausgeschlossen. Trübungen können bis in das Stroma und die Hornhautperipherie fortschreiten.



**Abb. 8** Thiel-Behnke-Hornhautdystrophie. **A** Retikuläres, honigwabeförmiges Muster bei genetischer Bestätigung von Arg555Gin im TGFBI- Gen. **B** Intensiv ausgeprägtes Honigwabemuster.

### Symptome

Im 1. und 2. Lebensjahrzehnt verursachen rezidivierende Hornhauterosionen Fremdkörpergefühl und Schmerzen. Später entwickelt sich eine allmähliche Visusverschlechterung. Erosionen sind nicht so häufig und der Beginn der Visusverschlechterung erfolgt später als bei der RBCD.

### Verlauf

Langsam fortschreitende Visusminderung durch vermehrte Hornhauttrübungen. Rezidivierende Hornhauterosionen können mit der Zeit abnehmen. Ähnlicher, aber nicht so aggressiver Verlauf wie bei RBCD, wobei bei einem Einzelfall eine Abgrenzung der beiden Entitäten oft nicht möglich ist.

### Lichtmikroskopie

Unregelmäßige Verdickung des Epithels mit kamm- sowie furchenartigen Vorwölbungen des stromalen Gewebes und fokalem Fehlen der epithelialen Basalmembran. Die Bowman-Lamelle ist ersetzt durch eine fibrilläre Schicht zwischen Epithel und Stroma mit pathognomonischem sägeblattähnlichem Muster.

### Transmissions-Elektronenmikroskopie

Das Vorhandensein von „curly collagen fibers“ mit einem Durchmesser von 9–15 nm ist pathognomonisch und grenzt insbesondere damit diese Dystrophie von der RBCD ab.

### Konfokale Mikroskopie

Deutliche Ablagerungen befinden sich im Epithel und in der Bowman-Lamelle. Die Ablagerungen in der basalen Epithelzellschicht zeigen homogene Reflektivität mit runden Rändern und umgebender Verschattung. Die Bowman-Lamelle ist durch unregelmäßig reflektierendes Material ersetzt, welches schwächer ausgeprägt ist als bei der RBCD.

### Immunhistochemie

Bei der TBCD (5q31) sind die „curly fibers“ immunpositiv gegenüber dem TGFBI-Protein (Keratoepithelin).

**Kategorie:** 1 (TGFBI); 2 (10q24)

### Literatur

- 1 Kobayashi A, Sugiyama K. In vivo laser confocal microscopy findings for Bowman's layer dystrophies (Thiel-Behnke and Reis-Bücklers corneal dystrophies). *Ophthalmology* 2007; 114: 69–75
- 2 Küchle M, Green WR, Völcker HE, et al. Reevaluation of corneal dystrophies of Bowman's layer and the anterior stroma (Reis-Bücklers and Thiel-Behnke types): a light and electron microscopic study of eight corneas and a review of the literature. *Cornea* 1995; 14: 333–354

- 3 Lohse E, Stock EL, Jones JC, et al. Reis-Bücklers corneal dystrophy. Immunofluorescent and electron microscopic studies. *Cornea* 1989; 8: 200–209
- 4 Munier FL, Korvatska E, Djemai A, et al. Keratoepithelin mutations in four 5q31-linked corneal Dystrophies. *Nat Genet* 1997; 15: 247–251
- 5 Ridgway AE, Akhtar S, Munier FL, et al. Ultrastructural and molecular analysis of Bowman's layer corneal dystrophies: an epithelial origin? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 3286–3292
- 6 Streeten BW, Qi Y, Klintworth GK, et al. Immunolocalization of beta ig-h3 protein in 5q31-linked corneal dystrophies and normal corneas. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 67–75
- 7 Thiel HJ, Behnke H. Eine bisher unbekannt subepitheliale hereditäre Hornhautdystrophie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1967; 150: 862–874
- 8 Weidle EG. Die wabenförmige Hornhautdystrophie (Thiel-Behnke). Neubewertung und Abgrenzung gegenüber der Reis-Bücklerschen Hornhautdystrophie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1999; 214: 125–135
- 9 Wittebol-Post D, Van Schooneveld MJ. The corneal dystrophy of Waardenburg and Jonkers. *Ophthalmic Paediatr Genet* 1989; 10: 249–255
- 10 Yee RW, Sullivan LS, Lai HT, et al. Linkage mapping of Thiel-Behnke corneal dystrophy (CDB2) to chromosome 10q23-q24. *Genomics* 1997; 46: 152–154

### Grayson-Wilbrandt-Hornhautdystrophie (GWCD)

MIM: Keine

**Alternative Namen, Eponyme:** Keine

**Genlocus:** Unbekannt

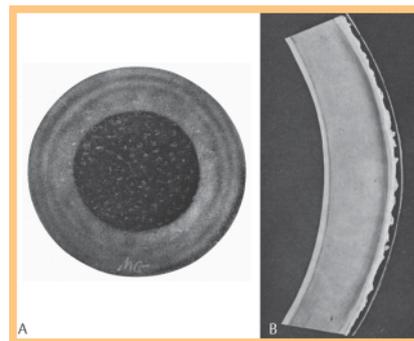
**Gen:** Unbekannt

**Vererbung:** Autosomal dominant

**Beginn:** 1.–2. Lebensjahrzehnt

### Klinisches Bild (☉ Abb. 9)

Im Bereich der Bowman-Lamelle finden sich variable Trübungsmuster von diffus marmoriert bis zu unscharfen grauweißen Veränderungen, die bis in das Epithel hineinreichen. Die Hornhaut zwischen den Ablagerungen ist klar. Im Hornhautstroma wurden lichtbrechende Körperchen beschrieben.



**Abb. 9** Grayson-Wilbrandt-Hornhautdystrophie. **A** Unregelmäßig geformte Trübungen, die über die gesamte Oberfläche der Kornea verteilt sind und am besten im breiten Auflicht zu sehen sind. **B** Spalt: Unregelmäßige, sägezahnartige Veränderungen der Bowman'schen Lamelle, die in das Epithel hineinreichen (Abbildungen mit Genehmigung des American Journal of Ophthalmology 1966; 61: 345–349).

**Symptome:** Normale, aber auch reduzierte Sehschärfe. Rezidivierende Hornhauterosionen sind weniger heftig als bei der RBCD und TBCD.

**Verlauf:** Progredient

**Lichtmikroskopie:** Das Gewebe zwischen der Bowman-Lamelle und dem Epithel ist Eosin- und PAS-positiv, jedoch Alcianblau- und PAS-negativ.

**Transmissions-Elektronenmikroskopie:** Keine Mitteilung.

**Konfokale Mikroskopie:** Keine Mitteilung.

**Kategorie:** 4

Anmerkung: Es liegt lediglich eine Publikation über eine einzelne Familie vor, die keine endgültige Diagnosestellung erlaubt sowie die Frage nicht beantworten kann, ob hier eine Dystrophie der Bowman-Lamelle oder aber eine Variante der EBMD zu postulieren ist.

#### Literatur

- 1 Grayson M, Wilbrandt H. Dystrophy of the anterior limiting membrane of the cornea (Reis-Bücklers type). *Am J Ophthalmol* 1966; 61: 345–349

### TGFBI-Dystrophien



#### Gittrige Hornhautdystrophie, TGFBI Typ (LCD) Klassische gittrige Hornhautdystrophie, Typ 1 (LCD 1) und Varianten

MIM: # 122200

#### Alternative Namen, Eponyme

- ▶ Klassische LCD
- ▶ LCD, Typ 1
- ▶ Biber-Haab-Dimmer

**Genlocus:** 5q31

**Gen:** TGFBI

**Vererbung:** Autosomal dominant

**Beginn:** 1. Lebensjahrzehnt

#### Klinisches Bild (● Abb. 10)

In der Regel erscheinen am Ende des 1. Lebensjahrzehnts dünne, sich verzweigende lichtbrechende Linien und/oder subepitheliale, weißliche ovale Fleckchen. Die oberflächlichen Linien beginnen zentral, verbreiten sich zentrifugal und in Richtung

Stroma, wobei etwa 1 mm der peripheren Hornhaut frei von Trübungen bleibt. Die Descemet-Membran und das Endothel sind nicht betroffen. Später entwickelt sich eine zentrale, milchglasähnliche Trübung im Bereich des vorderen Stromas, oft begleitet von rezidivierenden Erosionen. Die Anzahl der Gitterlinien kann zwischen rechtem und linkem Auge unterschiedlich sein (einseitige Fälle wurden beschrieben). Die richtige Diagnose bei einem Einzelfall im Anfangsstadium kann Schwierigkeiten bereiten.

#### Symptome

Fremdkörpergefühl, Schmerzen und Visusminderung beginnen im 1. Lebensjahrzehnt. Rezidivierende Erosionen sind häufig. Visusverschlechterung im Laufe der 4. Lebensdekade.

**Verlauf:** Progredient, führt oft zur Keratoplastik im 4. Lebensjahrzehnt.

#### Lichtmikroskopie

Atrophie und Unregelmäßigkeiten des Epithels mit Degeneration der Basalzellschicht; fokale Verdünnung oder Fehlen der Bowman-Lamelle; eosinophile Schicht zwischen der epithelialen Basalmembran und der Bowman-Lamelle; Ablagerungen von Amyloid im Stroma mit konsekutiver Deformierung der Stromafibrillen. Die Amyloid-Ablagerungen weisen eine charakteristische Färbung auf. Mit der Kongorot-Färbung sind sie deutlich positiv. Mit dem Polarisationsfilter stellt sich eine grüne Doppelbrechung sowie mit zusätzlichem Grünfilter ein Rot-Grün-Dichroismus dar. Die Färbung mit Kristall-Violett führt zu einer Metachromasie und mit Thioflavin-T zu einer Fluoreszenz.

#### Transmissions-Elektronenmikroskopie

Extrazelluläre Anteile aus feinen, elektronendichten und zufällig ausgerichteten Fibrillen mit einem Durchmesser von 8–10 nm. Im Bereich der Amyloid-Ablagerungen ist die Anzahl der Keratozyten reduziert: Einige sind durch zytoplasmatische Vakuolisierung degeneriert, andere erscheinen metabolisch aktiv. Die Descemet-Membran und das Endothel sind unauffällig.

#### Konfokale Mikroskopie

Lineare und verzweigte Strukturen im Stroma mit wechselnder Reflektivität und reduzierter Begrenzung. Abgrenzung dieser linienartigen Strukturen gegenüber anderen Befunden (z.B. Pilze).

**Kategorie:** 1

Anmerkung: In der Vergangenheit wurden mehrere Subtypen der gittrigen Hornhautdystrophie auf der Grundlage von phänotypischen und genotypischen Variationen beschrieben. Die LCD-Varianten beruhen auf mehr als zwei Dutzend verschiedener heterozygoter, amyloid-genetischer Mutationen, von denen sich fast alle im vierten FAS1-Bereich des TGFBI-Proteins befinden.



**Abb. 10** Gittrige Hornhautdystrophie Typ 1, TGFBI-Typ. Klassische gittrige Hd. **A** Frühstadium mit Punkten und Gitterlinien im regredienten Licht bei Bestätigung von Arg124Cys im TGFBI-Gen. **B** Vergrößerte Ansicht von Gitterlinien und Punkten im regredienten Licht. **C** Zentrale Trübung bei fortgeschrittener LCD1.

den. Die LCD-Varianten (Typ IIIa, I/IIIa, IV und polymorphe Amyloidose) manifestieren sich später im Vergleich zur klassischen LCD (LCD, Typ 1). Die Gitterlinien erscheinen entweder dicker bzw. seilartig (von Limbus zu Limbus) (Typ IIIa), aber auch dünner (Typ I/IIIa) oder sind wohl auch gar nicht vorhanden (polymorphe Amyloidose). Grundsätzlich sollte man jedoch berücksichtigen, dass das Ausmaß des gittrigen Trübungsmusters natürlich auch altersabhängig ist. Hornhauterosionen stellen ein typisches Merkmal der LCD, Typ IIIa und I/IIIa dar. Sie fehlen wohl bei der LCD, Typ IV und der polymorphen Hornhaut-Amyloidose. Diese unterschiedlichen Befunde könnten vielleicht auch als Ausdruck einer anterioren zur posterioren (Typ IIIa und I/IIIa) oder einer posterioren zur anterioren (Typ IV) Progression interpretiert werden.

## Literatur

- 1 Biber H. Ueber einige seltene Hornhautkrankungen: die oberflächliche gittrige Keratitis. Inaugural Dissertation. Zürich, 1980
- 2 Chiou AG, Beuermann RW, Kaufman SC, et al. Confocal microscopy in lattice corneal dystrophy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1999; 237: 7697 – 7701
- 3 Das S, Langenbucher A, Seitz B. Delayed healing of corneal epithelium after phototherapeutic keratectomy for lattice dystrophy. Cornea 2005; 24: 283 – 287
- 4 Dighiero P, Drumat S, Ellies P, et al. A new mutation (A546T) of the  $\beta$ -h3 gene responsible for a French lattice corneal dystrophy type IIIA. Am J Ophthalmol 2000; 129: 248 – 251
- 5 Dighiero P, Niel F, Ellies P, et al. Histologic phenotype-genotype correlation of corneal dystrophies associated with eight distinct mutations in the TGFBI gene. Ophthalmology 2001; 108: 818 – 823
- 6 Ellies P, Renard G, Valleix S, et al. Clinical outcome of eight BIGH3-linked corneal dystrophies. Ophthalmology 2002; 109: 793 – 797
- 7 Fujiki K, Hotta Y, Nakayasu K, et al. A new L527R mutation of the beta-h3 gene in patients with lattice corneal dystrophy with deep stromal opacities. Hum Genet 1998; 103: 286 – 289
- 8 Funayama T, Mashima Y, Kawashima M, et al. Lattice corneal dystrophy type III in patients with a homozygous L527R mutation in the TGFBI gene. Jpn J Ophthalmol 2006; 50: 62 – 64
- 9 Hida T, Proia AD, Kigasawa K, et al. Histopathologic and immunohistochemical features of lattice corneal dystrophy type III. Am J Ophthalmol 1987; 104: 249 – 254
- 10 Hotta Y, Fujiki K, Ono K, et al. Arg124Cys mutation of the beta-h3 gene in a Japanese family with lattice corneal dystrophy type I. Jpn J Ophthalmol 1998; 42: 450 – 455
- 11 Kamabiran C, Klintworth GK. TGFBI gene mutations in corneal dystrophies. Hum Mut 2006; 27: 615 – 625
- 12 Kawamoto K, Morishige N, Yamada N, et al. Delayed corneal epithelial wound healing after penetrating keratoplasty in individuals with lattice corneal dystrophy. Am J Ophthalmol 2006; 142: 173 – 174
- 13 Klintworth GB, Bao W, Afshari NA, et al. Two mutations in the TGFBI (BIGH3) gene associated with lattice corneal dystrophy in an extensively studied family. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004; 45: 1382 – 1388
- 14 Munier FL, Korvatska E, Djemai A, et al. Keratoepithelin mutations in four 5q31-linked corneal dystrophies. Nat Genet 1997; 15: 247 – 251
- 15 Munier FL, Frueh BE, Othenin-Girard P, et al. BIGH3 mutation spectrum in corneal dystrophies. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002; 43: 949 – 954
- 16 Nakagawa AS, Fujiki K, Enomoto Y, et al. Case of late onset and isolated lattice corneal dystrophy with Asn544Ser (N544S) mutation of transforming growth factor beta-induced (TGFBI, BIGH3) gene. Nippon Gankai Zasshi 2004; 108: 618 – 620
- 17 Schmitt-Bernard CF, Guittard C, Arnaud B, et al. BIGH3 exon 14 mutations lead to intermediate type I/IIIa of lattice corneal dystrophies. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000; 41: 1302 – 1308
- 18 Seitz B, Weidle E, Naumann GOH. Einseitige gittrige stromale Hornhautdystrophie Typ III (Hida). Klin Monatsbl Augenheilkd 1993; 203: 279 – 285
- 19 Snead DR, Mathews BN. Differences in amyloid deposition in primary and recurrent corneal lattice dystrophy type 1. Cornea 2002; 21: 308 – 311
- 20 Stewart H, Black GCM, Donnai D, et al. A mutation within exon 14 of the TGFBI (BIGH3) gene on chromosome 5q31 causes an asymmetric,

- late-onset form of lattice corneal dystrophy. Ophthalmology 1999; 106: 964 – 970
- 21 Stock EL, Feder RS, O'Grady RB, et al. Lattice corneal dystrophy type IIIA. Clinical and histopathologic correlations. Arch Ophthalmol 1991; 109: 354 – 358
  - 22 Stix B, Leber M, Bingemer P, et al. Hereditary lattice corneal dystrophy is associated with corneal amyloid deposits enclosing C-terminal fragments of keratoepithelin. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005; 46: 1133 – 1139
  - 23 Suesskind D, Auw-Haendrich C, Schorderet DF, et al. Keratoepithelin in secondary corneal amyloidosis. Graefes Arch Clin Experiment Ophthalmol 2006; 244: 725 – 731
  - 24 Tian X, Fujiki K, Wang W, et al. Novel mutation (V505D) of the TGFBI gene found in a Chinese family with lattice corneal dystrophy, type I. Jpn J Ophthalmol 2005; 49: 84 – 88
  - 25 Tsujikawa K, Tsujikawa M, Yamamoto S, et al. Allelic homogeneity due to a founder mutation in Japanese patients with lattice corneal dystrophy type IIIA. Am J Med Genet 2002; 113: 20 – 22
  - 26 Yamada N, Chikama TI, Morishige N, et al. Homozygous mutation (L527R) of TGFBI in an individual with lattice corneal dystrophy. Br J Ophthalmol 2005; 89: 771 – 773
  - 27 Yamamoto S, Okada M, Tsujikawa M, et al. A kerato-epithelin (beta-h3) mutation in lattice corneal dystrophy type IIIA. Am J Hum Genet 1998; 62: 719 – 722
  - 28 Yamamoto S, Okada M, Tsujikawa M, et al. The spectrum of beta ig-h3 gene mutations in Japanese patients with corneal dystrophy. Cornea 2000; 19: S21–S23

## Gittrige Hornhautdystrophie, Gelsolin-Typ (LCD2)

MIM: # 105120

### Alternative Namen, Eponyme

- Eigene Form von Familiärer Amyloidose, Finnische Form (FAF)
- Meretoja Syndrom
- Amyloidose V
- Familiäre amyloidotische Polyneuropathie IV (FAP-IV)

**Genlocus:** 9q34

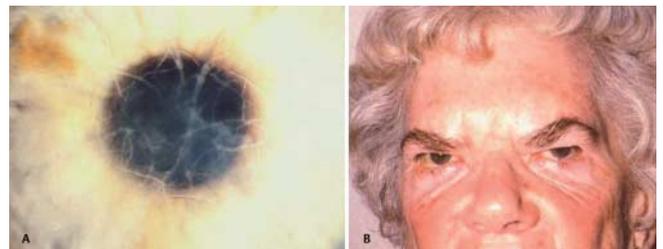
**Gen:** Gelsolin GSN (siehe Anmerkung unten)

**Vererbung:** Autosomal dominant

**Beginn:** 3.–4. Lebensjahrzehnt

### Klinisches Bild (Abb. 11)

Die stromalen Gitterlinien finden sich mehr peripher sowie weniger zahlreich als bei der gittrigen Dystrophie Typ I und breiten sich vom Limbus zentripetal aus. Die zentrale Hornhaut ist relativ trübungsfrei. Eine ausgeprägte Dermatocalchasis und ein Lagophthalmus sind typisch im fortgeschrittenen Alter. Erhöhtes Risiko eines Offenwinkelglaukoms.



**Abb. 11** Gittrige Hornhautdystrophie, Gelsolin-Typ (Meretoja). **A** Deutliche stromale Gitterlinien. **B** Typische maskenartige Physiognomie bei Meretoja-Syndrom.

### Systemische Zeichen

Die kraniale Neuropathie manifestiert sich als Gesichtslähmung mit Erschlaffung der Gesichtshaut und Augenmuskellähmung. Allmählicher Beginn des Herabhängens des Gesichts, Herabsinken der Augenbrauen, Lagophthalmus, hängende Unterlippe. Die periphere Polyneuropathie betrifft hauptsächlich die Vibrationsempfindung und den Tastsinn. Karpaltunnelsyndrom. Vegetative Störungen umfassen orthostatische Hypotonie sowie kardiale Reizleitungs- und Transpirationsstörungen.

### Symptome

Okulär: Die Hornhautempfindlichkeit ist verringert oder gar nicht vorhanden. Die Sehschärfe ist in der Regel bis zum 6. Lebensjahrzehnt normal, da die Dystrophie von der Peripherie in Richtung Hornhautzentrum fortschreitet. Symptome eines Trockenen Auges sind häufig und Hornhauterosionen können im fortgeschrittenen Alter beobachtet werden.

### Verlauf

Langsam fortschreitend, die Mehrheit der Betroffenen ist bis in das 7. Lebensjahrzehnt bei guter Gesundheit.

### Nebenform

Bei den selten zu beobachtenden homozygoten Patienten besteht ein massiver systemischer Befall im Sinne eines nephrotischen Syndroms und Nierenversagens aufgrund „schwerer“ („heavy“) Amyloid-Ablagerungen im Bereich der Glomerula.

### Lichtmikroskopie

Amyloid lagert sich als diskontinuierliches Band unterhalb der Bowman-Lamelle und in der Sklera ab. Streifenförmige Ablagerungen finden sich zwischen den Kollagenlamellen, insbesondere im Bereich der limbalen Hornhaut.

### Immunhistochemie

Ablagerung von mutiertem Gelsolin wird in der Bindehaut, der Sklera, im Stroma des Ziliarkörpers, entlang der Choriocapillaris, im Perineurium der Ziliarnerven, in den Wänden der Ziliargefäße und im Sehnerv nachgewiesen. Extraokulär findet sich Amyloid in den Gefäßwänden, peripheren Nerven und den Glomeruli.

### Konfokale Mikroskopie

Prominente Ablagerungen, die wohl Amyloid entsprechen, sind angrenzend an basalen Epithelzellen und stromalen Nerven zu beobachten. Bei starkem Hornhautbefall sind subbasale und stromale Nerven reduziert oder gar nicht vorhanden. Das vordere Stroma zeigt Anzeichen von Fibrose und abnormer extrazellulärer Matrix. Dicke, mit den Gitterlinien korrespondierende Fasern sowie dünnwellige Strukturen befinden sich im oberen und mittleren Stroma.

### Kategorie: 1

Anmerkung: Es handelt sich nicht um eine echte Hornhautdystrophie, wurde aber hier aufgeführt, weil sie leicht mit den echten gittrigen Hornhautdystrophien verwechselt werden kann, was wiederum die Diagnose der zugrunde liegenden systemischen Amyloidose für viele Jahre hinauszögern kann. Dies gilt vor allem für Bevölkerungsgruppen, bei denen diese Form der familiären Amyloidose selten anzutreffen ist.

### Literatur

- 1 Levy E, Haltia M, Fernandez-Madrid I, et al. Mutation in gelsolin gene in Finnish hereditary amyloidosis. *J Exp Med* 1990; 172: 1865 – 1867
- 2 Kiuru S. Gelsolin-related familial amyloidosis, Finnish type (FAF), and its variants found worldwide. *Amyloid* 1998; 5: 55 – 66
- 3 Kivelä T, Tarkkanen A, McLean I, et al. Immunohistochemical analysis of lattice corneal dystrophies types I and II. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 799 – 804
- 4 Kivelä T, Tarkkanen A, Frangione B, et al. Ocular amyloid deposition in familial amyloidosis, Finnish: an analysis of native and variant gelsolin in Meretoja's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 3759 – 3769
- 5 Meretoja J. Inherited systemic amyloidosis with lattice corneal dystrophy. M.D. Thesis: University of Helsinki; Helsinki, 1973
- 6 Rosenberg ME, Tervo TM, Gallar J, et al. Corneal morphology and sensitivity in lattice dystrophy type II (familial amyloidosis, Finnish type). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 634 – 641

### Granuläre Hornhautdystrophie, Typ 1 (klassisch) (GCD1)

MIM: # 121900

### Alternative Namen, Eponyme:

Groenouw-Hornhautdystrophie Typ I

### Genlocus:

5q31

### Gen:

TGFBI

### Vererbung:

Autosomal dominant

### Beginn:

Kindheit, kann schon im Alter von 2 Jahren auftreten.

### Klinisches Bild (● Abb. 12)

Die Spaltlampenuntersuchung zeigt klar abgegrenzte Bröckel, die bei direkter Beleuchtung weiß erscheinen. In Retroillumination bestehen diese Bröckel aus winzigen, durchscheinenden Punkten, die Ähnlichkeit mit Vakuolen, Glassplintern oder zerquetschten Brotkrumen haben. Die Trübungen reichen nicht bis zum Limbus. Bei Kindern kann ein wirbelförmiges Trübungsmuster in Form von bräunlichen Bröckelchen in Höhe der Bowman-Lamelle beobachtet werden. Im fortgeschrittenen



**Abb. 12** Granuläre Hornhautdystrophie, Typ 1. **A** Links: Multiple bröckelige und teilweise konfluierende Trübungen im Hornhautzentrum; rechts: Im Spalt Veränderungen im vorderen Stroma. **B** Multiple, granuläre Trübungen (Schneefall) bei einem erwachsenen Patienten. **C** Frühstadium in Form von radiären Linien bei einem 6-jährigen Patienten.

Alter können die Bröckel weit in das Stroma bis zur Descemet-Membran reichen. Bei homozygoten Merkmalsträgern bestehen die Veränderungen aus einem dichten Trübungsmuster.

### Symptome

Frühe Symptome sind Blendungsempfindlichkeit und Lichtscheu. Die Sehschärfe nimmt mit fortschreitender Trübung im Alter ab. Rezidivierende Erosionen treten häufig auf. Homozygote Merkmalsträger weisen eine verstärkte Symptomatik auf.

### Verlauf

Im fortgeschrittenen Stadium kommt es im Bereich des vorderen Hornhautsegments zu einer Konfluenz der Trübungen mit erheblicher konsekutiver Visusminderung.

### Lichtmikroskopie

Zahlreiche Ablagerungen im Stroma von der Basalzellschicht bis zur Descemet-Membran reichend. Die hyalinen Trübungen färben sich mit Masson Trichrom.

### Transmissions-Elektronenmikroskopie

Es finden sich stäbchenförmige Ablagerungen („rod-shaped bodies“), die denen bei RBCD gleichen.

### Immunhistochemie

Die pathologischen Ablagerungen reagieren mit Antikörpern des TGFBI-Proteins (Keratoepithelin).

**Konfokale Mikroskopie:** Hyperreflektive Trübungen.

**Kategorie:** 1

### Literatur

- 1 *Bücklers M.* Die erblichen Hornhautdystrophien. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1938; Beiheft 3: 1 – 135
- 2 *Eiberg E, Møller HU, Berendt I, Mohr J.* Assignment of granular corneal dystrophy Groenouw type I (CDGG1) to Chromosome 5q. *Eur J Hum Genet* 1994; 2: 132 – 138
- 3 *Groenouw A.* Knötchenförmige Hornhauttrübungen (Noduli corneae). *Arch Augenheilkd* 1890; 21: 281 – 289
- 4 *Jones ST, Zimmerman LE.* Histopathologic differentiation of granular, macular and lattice dystrophies of the cornea. *Am J Ophthalmol* 1961; 51: 394 – 410
- 5 *Matsuo N, Fujiwara H, Ofuchi Y.* Electron and light microscopic observations of a case of Groenouw's nodular corneal dystrophy. *Folia Ophthalmol Jpn* 1967; 18: 436 – 447
- 6 *Møller HU.* Granular corneal dystrophy Groenouw type I. Clinical and genetic aspects. *Acta Ophthalmol* 1991; 69 (Suppl 198): 1 – 40
- 7 *Munier FL, Korvatska E, Djemai A, et al.* Kerato-epithelin mutations in four 5q31-linked corneal dystrophies. *Nat Genet* 1997; 15: 247 – 251
- 8 *Seitz B, Behrens A, Langenbacher A, et al.* Morphometric analysis of deposits in granular and lattice corneal dystrophy – Histopathologic implications for phototherapeutic keratectomy. *Cornea* 2004; 23: 380 – 385
- 9 *Stone E M, Mathers WD, Rosenwasser GOD, et al.* Three autosomal dominant corneal dystrophies map to chromosome 5q. *Nat Genet* 1994; 6: 47 – 51
- 10 *Weidle EG, Lisch W.* Die verschiedenen Trübungsformen der bröckeligen Hornhautdystrophie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1984; 185: 167 – 173
- 11 *Wittebol-Post D, van der Want JJJ, van Bijsterveld OP.* Granular dystrophy of the cornea (Groenouw's type I). *Ophthalmologica* 1987; 195: 169 – 177.

## Granuläre Hornhautdystrophie, Typ 2 (GCD2)

MIM: # 607541

### Alternative Namen, Eponyme

- ▶ Kombinierte granulär-gittrige Hornhautdystrophie
- ▶ Avellino-Dystrophie

Nahezu 100 Jahre lang wurde diese Entität als eine milde Variante der granulären Hornhautdystrophie (Groenouw Typ I) eingestuft. Bereits im Jahre 1938 beschrieb Bücklers eine große Familie mit diesem Phänotyp unter Beifügung anschaulicher Zeichnungen. 50 Jahre später berichtete Weidle über Patienten derselben Familie und unterteilte die granuläre Dystrophie in 2 Formen aufgrund des unterschiedlichen klinischen Erscheinungsbilds. Folberg beschrieb 1988 die Histologie dieses Krankheitsbilds, wobei er neben hyalinen auch amyloidhaltige Ablagerungen beobachten konnte. Im Jahr 1992 wurden die klinischen Befunde dieser Patienten veröffentlicht. Diese auch als sog. kombinierte granulär-gittrige Hornhautdystrophie definierte Form wurde von nun an als Avellino-Dystrophie bezeichnet, da die Vorfahren einer Familie mit dieser Dystrophie aus der italienischen Provinz Avellino stammten. In den meisten modernen Lehrbüchern wurde bisher die zwar wohlklingende, aber fragwürdige Bezeichnung „Avellino-Dystrophie“ verwendet.

**Genlocus:** 5q31

**Gen:** TGFBI

**Vererbung:** Autosomal dominant

### Beginn

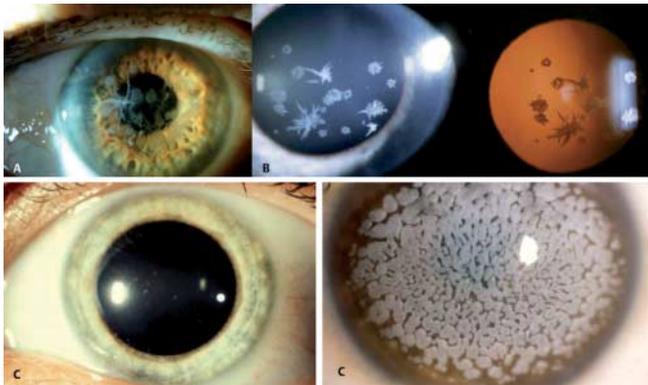
Bei homozygoten Patienten wurde der Beginn der Dystrophie bereits im Alter von 3 Jahren, bei heterozygoten Patienten erst im Alter von 8 Jahren festgestellt. Die granuläre Hornhautdystrophie Typ 2 (GCD2) wird häufig während der Pubertät oder im frühen Erwachsenenalter diagnostiziert.

### Klinisches Bild (☛ Abb. 13)

Erste Anzeichen an der Spaltlampe sind feine, weiße Punkttrübungen zentral subepithelial. Im nächsten Stadium sind ring- oder sternförmige bzw. schneeflockenartige Trübungen im vorderen und mittleren Stroma zu beobachten, die auch eine fingerartige Anordnung aufweisen können. Bei einigen Patienten sind auch gitterlinienartige Veränderungen in der tieferen Hornhaut zu beobachten. Diese finden sich meist unterhalb den schneeflockenartigen Trübungen. Im Endstadium zeigt sich eine mehr oberflächliche, verbreiterte, brotkrumenartige und teilweise durchscheinende Trübung, die jedoch auch bis in das vordere und mittlere Stroma reichen kann. Einzelne Patienten weisen lediglich mehrere weiße Punkttrübungen auf. Die Anzahl der Trübungseinheiten ist bei der GCD2 geringer als bei der GCD1. Homozygote Patienten weisen in der frühen Kindheit zunächst zahlreiche kleine Punkte im oberflächlichen Hornhautbereich auf. Im Erwachsenenalter zeigen sich subepithelial sehr dichte, unregelmäßig geformte und meist zusammenhängende Trübungen, die sich später Richtung Stroma ausdehnen können.

### Symptome

Mit den Jahren Visusminderung als Folge der Trübungsverdichtungen im Pupillarbereich. Schmerzen aufgrund gelegentlicher Hornhauterosionen.



**Abb. 13** Granuläre Hornhautdystrophie, Typ 2. **A** Eiszapfen- und sternförmige Trübungen im Hornhautzentrum bei einem heterozygoten Patienten mit histologisch gesicherter granulärer Hornhautdystrophie, Typ-2 und genetischer Bestätigung einer R124H Mutation. **B** Sterne, Scheiben und Ringe bei direkter und indirekter Beleuchtung. **C** 17-jähriger Patient mit einigen weißen Punkten und positiver Familienanamnese einer GCD, Typ 2. **D** Homozygoter Patient mit dichten und konfluierenden Trübungen.

### Verlauf

Langsam fortschreitend. Bei homozygoten Patienten besteht eine schnellere Progression.

### Lichtmikroskopie

Hornhautveränderungen reichen von der Basalzellschicht bis in das posteriore Stroma. Es finden sich dabei sowohl die typischen GCD1- als auch Amyloid-Ablagerungen; die einzelnen Veränderungen färben sich entweder mit Masson Trichrom oder Kongo-Rot an. Homozygote Befunde weisen einen stärkeren Befall auf.

### Transmissions-Elektronenmikroskopie

Die elektronendichten, stäbchenförmigen („rod-shaped“) Ablagerungen entsprechen denen bei GCD1. Bei stärkerer Vergrößerung sind diese aus feinen extrazellulären sowie elektronendichten ausgerichteten Fibrillen zusammengesetzt. Ein sehr häufiger Befund stellt der Nachweis von Amyloid in Form von zufällig ausgerichteten Fibrillen (siehe auch Vorlage gittrige Dystrophie). Homozygote Befunde weisen einen stärkeren Befall auf.

### Konfokale Mikroskopie

Die Befunde stellen eine Kombination aus GCD1 und LCD dar. Im vorderen Stroma finden sich reflektierende, brotkrumenartige Ablagerungen mit scharfer Begrenzung oder stark reflektierende, unregelmäßig-trapezförmige Ablagerungen (entsprechend der GCD1). Außerdem sind lineare und verzweigte Ablagerungen mit wechselnder Reflektivität zu beobachten (entsprechend der LCD).

### Kategorie: 1

Anmerkung: Eine Verletzung der zentralen Hornhaut führt zu einer Verstärkung der Hornhautdystrophie mit vermehrter Trübung. LASIK ist bei dieser Dystrophie kontraindiziert.

### Literatur

- 1 Bücklers M. Die erblichen Hornhautdystrophien. *Klin Monatsbl Augenheilk* 1938; Beiheft 3: 1 – 135
- 2 Folberg, R, Alfonso E, Croxatto JO, et al. Clinically atypical granular corneal dystrophy with pathologic features of lattice-like amyloid deposits: a study of three families. *Ophthalmology* 1888; 95: 46 – 51

- 3 Holland EJ, Daya SM, Stone EM, et al. Avellino corneal dystrophy. Clinical manifestations and natural history. *Ophthalmology* 1992; 99: 1564 – 1568
- 4 Jones ST, Zimmerman LE. Histopathologic differentiation of granular, macular and lattice dystrophies of the cornea. *Am J Ophthalmol* 1961; 51: 394 – 410
- 5 Jun RM, Tchah H, Kim TI, et al. Avellino corneal dystrophy after LASIK. *Ophthalmology* 2004; 111: 463 – 468
- 6 Lee JH, Chung SH, Stulting RD, et al. Effects of corneal neovascularization on the manifestations of Avellino corneal dystrophy (Granular corneal dystrophy type II). *Cornea* 2006; 25: 914 – 918
- 7 Matsuo N, Fujiwara H, Ofuchi Y. Electron and light microscopic observations of a case of Groenouw's nodular corneal dystrophy. *Folia Ophthalmol Jpn* 1967; 18: 436 – 447
- 8 Moon JW, Kim SW, Kim T, et al. Homozygous granular corneal dystrophy type II (Avellino corneal dystrophy): natural history and progression after treatment. *Cornea* 2007; 26: 1095 – 1100
- 9 Munier FL, Korvatska E, Djemai A, et al. Kerato-epithelin mutations in four 5q31-linked corneal dystrophies. *Nat Genet* 1997; 15: 247 – 251
- 10 Roh MI, Chung SH, Stulting RD, et al. Preserved peripheral corneal clarity after surgical trauma in patients with Avellino corneal dystrophy. *Cornea* 2006; 25: 497 – 498
- 11 Roh MI, Grossniklaus HE, Chung SH, et al. Avellino corneal dystrophy exacerbated after LASIK: scanning electron microscopic findings. *Cornea* 2006; 25: 306 – 311
- 12 Weidle EG. Granular corneal dystrophy: two variants. In: Ferraz de Oliveira LN, ed. *Ophthalmology Today Amsterdam*: Elsevier, 1988: 617 – 619

### Stromale Dystrophien



#### Makuläre Hornhautdystrophie (MCD)

MIM: # 217800

#### Alternative Namen, Eponyme

- ▶ Groenouw-Hornhautdystrophie Typ II
- ▶ Fehr-fleckige Hornhautdystrophie

**Genlocus:** 16q22

**Gen:** Carbohydrat-Sulfotransferase 6 Gen – CHST6

**Vererbung:** Autosomal rezessiv

**Beginn:** Kindheit

#### Klinisches Bild (☉ Abb. 14)

Anfangs zentrale, oberflächliche weißliche und unregelmäßige Trübungen (Flecken), die der Dystrophie die Bezeichnung geben. Später Entwicklung einer diffusen stromalen Trübung („haze“), die sich bis zum Limbus ausdehnt. Dadurch ist, im Gegensatz zur granulären Dystrophie, die Hornhaut nicht klar zwischen den fleckförmigen Trübungen. In der Hornhautperipherie sind auch weißliche Veränderungen im posterioren Stroma zu beobachten. Die zentrale Hornhaut ist im Vergleich zur normalen Hornhaut verdünnt. Im fortgeschrittenen Stadium kann das Hornhautendothel guttataartige Veränderungen aufweisen. Damit verbunden kann eine endotheliale Dekompensation mit konsekutiv vermehrter Flüssigkeitsaufnahme zu einer Stromaverdickung führen.

#### Symptome

Starke Visusminderung zwischen dem 10. und 30. Lebensjahr. Ver-ringerung der Hornhautsensibilität. Photophobie. Es können schmerzhafte Attacken infolge rezidivierender Erosionen auftreten.

**Verlauf:** Langsam fortschreitend.



**Abb. 14** Makuläre Hornhautdystrophie. **A** Frühstadium der makulären Hornhautdystrophie mit wenigen zentralen Trübungen. **B** Spalt- und Übersichtsaufnahme mit Flecktrübungen und diffuser Trübung im gesamten Stromabereich. **C** Spalt: Flecktrübungen reichen bis an die Descemet'sche Membran.

### Lichtmikroskopie

Ansammlung von Glykosaminoglykanen (GAGs) intrazellulär und extrazellulär im Bereich von Hornhautstroma, Hornhautendothel und Descemet-Membran (Färbung mit Hale's kolloidaler Eisenfärbung oder Alcianblau). Relativ häufig „Guttata“-artige Veränderungen im Bereich der Descemet-Membran.

### Transmissions-Elektronenmikroskopie

Die Keratozyten und Endothelzellen färben sich mit Glykosaminoglykanen (GAGs) an und enthalten Vakuolen und lamelläre Körperchen. Die extrazelluläre Matrix enthält Klumpen fibrillogranulärem Materials, die sich mit Glykosaminoglykanen (GAGs) anfärben.

### Konfokale Mikroskopie

Verschwommene, begrenzte Ansammlungen von lichtreflektierendem Material befinden sich im vorderen Teil des Hornhautstromas.

### Zusätzliche Befunde

Es gibt 3 Varianten der makulären Hornhautdystrophie, die sich auf die Immunreaktivität der makulären Ablagerungen beziehen. Diese Varianten sind klinisch nicht von einander zu unterscheiden.

Der Immunophänotyp der makulären Hornhautdystrophie bestimmt die Reaktivität der abnormalen Ablagerungen mit einem Antikörper, welcher spezifisch für die Sulfatepitope am antigenen Keratansulfat (AgKS) ist.

Das Serum AgKS korreliert mit den Immunophänotypen des Hornhautgewebes.

Makuläre Hornhautdystrophie Typ I: Keine AgKS-Reaktivität in der Hornhaut oder im Serum.

Makuläre Hornhautdystrophie Typ IA: Keratozyten zeigen AgKS-Reaktivität, das extrazelluläre Material jedoch nicht. Im Serum ist kein AgKS vorhanden.

Makuläre Hornhautdystrophie Typ II: Die abnormalen Ablagerungen reagieren positiv auf AgKS und das Serum weist normale oder niedrige AgKS-Werte auf.

**Kategorie:** 1

### Literatur

- 1 Akama TO, Nishida K, Nakayama J, et al. Macular corneal dystrophy type I and type II are caused by distinct mutations in a new sulphotransferase gene. *Nat Genet* 2000; 26: 237 – 241
- 2 Groenouw A. Knötchenförmige Hornhauttrübungen (Noduli corneae). *Arch Augenheilkd* 1890; 21: 281 – 289
- 3 Klintworth GK, Smith CF, Bowling BL. CHST6 mutations in North American subjects with macular corneal dystrophy: a comprehensive molecular genetic review. *Mol Vis* 2006; 12: 159 – 176
- 4 Klintworth GK, Vogel FS. Macular corneal dystrophy: An inherited acid mucopolysaccharide storage disease of the corneal fibroblast. *Am J Pathol* 1964; 45: 565 – 586

- 5 Szentmáry N, Seitz B, Langenbucher A, et al. Histologic and ultrastructural changes in corneas with granular and macular dystrophy after excimer laser phototherapeutic keratectomy. *Cornea* 2006; 25: 257 – 263
- 6 Vance JM, Jonasson F, Lennon F, et al. Linkage of a gene for macular corneal dystrophy to chromosome 16. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 757 – 762

### Schnyder-Hornhautdystrophie (SCD)

MIM: # 121800

### Alternative Namen, Eponyme

- ▶ Schnyder'sche kristalline Hornhautdystrophie (SCCD)
- ▶ Schnyder'sche kristalline Dystrophie ohne Kristalle
- ▶ Schnyder'sche hereditäre kristalline Stromadystrophie
- ▶ Kristalline stromale Dystrophie
- ▶ Zentrale stromale kristalline Hornhautdystrophie
- ▶ Korneale kristalline Dystrophie von Schnyder
- ▶ Schnyder'sche korneale kristalline Dystrophie

**Genlocus:** 1 p36

**Gen:** UbiA prenyltransferase domain containing 1 – UBIAD1

**Vererbung:** Autosomal dominant

### Beginn

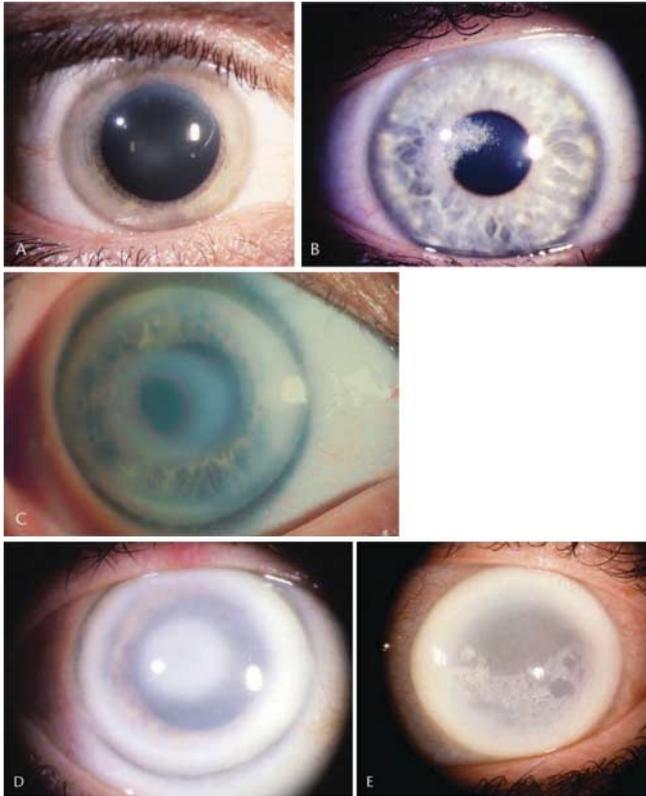
Möglicher Beginn schon in der Kindheit, jedoch wird die Diagnose in der Regel erst im 2. oder 3. Lebensjahrzehnt gestellt. Bei Patienten mit nicht kristallinem Befall kann sich die richtige Diagnose weiter verzögern.

### Klinisches Bild (☛ Abb. 15)

Es bestehen altersabhängige Hornhautveränderungen. Patienten mit 23 Jahren oder jünger zeigen eine zentrale Hornhauttrübung („haze“) und/oder subepitheliale Kristalle. Im Alter von 23 – 38 Jahren kann ein Arcus lipoides festgestellt werden. Ab dem 38. Lebensjahr entwickelt sich eine diffuse Stromatrübung, die die gesamte Hornhaut weißlich-trüb erscheinen lässt. Trotz des ursprünglichen Namens zeigen lediglich 50% der Patienten Hornhautkristalle. Die Kristalle können auch nur einseitig zu beobachten sein. Es kommt selten zu einer Regression der Kristalleinlagerungen. Die Hornhautkristalle können auch erst im späteren Verlauf der Erkrankung auftreten.

### Symptome

Die Sehschärfe nimmt mit zunehmendem Alter ab. Im fortgeschrittenen Alter wird über vermehrte Blendungsempfindlichkeit geklagt. Während der skotopische Visus ausgesprochen gut sein kann, ist der photopische Visus unverhältnismäßig stark vermindert. Die Hornhautsensibilität nimmt mit dem Alter ab. Alle betroffenen und nicht betroffenen Familienmitglieder können eine Hyperlipoproteinämie (Typ IIA, III oder IV nach Frederickson) aufweisen.



**Abb. 15** Schnyder-Hornhautdystrophie. **A** Zentrale Hornhauttrübung ohne Kristalle in einem frühen Stadium. **B** Zentrale subepitheliale Kristalle in einem frühen Stadium. **C** Zentrale, ringförmige Trübung ohne Kristalle, assoziiert mit deutlichem Arcus lipoides bei einem Patienten mittleren Alters. **D** Zentrale, dichte Trübung ohne Kristalle mit zart-diffuser Trübung mittel-peripher, assoziiert mit Arcus lipoides. **E** Fortgeschrittenes Stadium mit diffuser Trübung sowie subepithelialen, zusammengeballten Kristallen und peripherem Arcus lipoides.

### Verlauf

Langsam fortschreitend. Die Mehrheit der Patienten ab dem 50. Lebensjahr benötigt meist eine Keratoplastik infolge einer Verminderung des photopischen Sehvermögens.

### Lichtmikroskopie

Abnormale intra- und extrazelluläre Ablagerungen von veresterten und nicht veresterten Phospholipiden und Cholesterin im Bereich der basalen Epithelzellen, Bowman'scher Lamelle und des Stroma. Organische Lösungsmittel und Harze lösen die Lipide heraus. Aus diesem Grunde sollte der Augenarzt den Pathologen vor der Fixation des Hornhautscheibchens informieren, dass spezielle Fettfärbungen wie Ölrot O oder Sudan-schwarz vorzunehmen sind.

### Transmissions-Elektronenmikroskopie

Abnormale intra- und extrazelluläre Anhäufung von veresterten und nicht veresterten Phospholipiden und Cholesterin in Epithel, Bowman-Lamelle und im gesamten Stroma. Von endotheliales Lipid wurde nur selten berichtet.

### Konfokale Mikroskopie

Intrazelluläre und extrazelluläre stark reflektierende Ablagerungen, die zu Störungen des basalen epithelialen/subepithelialen Nervenplexus führen könnten.

### Kategorie: 1

Anmerkung: Die bisher als „Schnyersche kristalline Hornhautdystrophie“ am häufigsten verwendete Bezeichnung für dieses Krankheitsbild führte immer wieder zu Fehldiagnosen, da lediglich 50% der Patienten Kristalle aufwiesen und die rein diffuse Form nicht dieser Dystrophie zugeordnet wurde. Folgerichtig sollte man nur von „Schnyerscher Hornhautdystrophie“ sprechen. Der Augenarzt muss sich während der Keratoplastik der korrekten Diagnose bewusst sein, damit die richtige Fixation des Hornhautscheibchens ohne Herauslösen der Lipide erfolgt und die notwendigen Fettfärbungen durchgeführt werden können. Es existiert eine Publikation, in der über eine positive Kongorot-Färbung bei einem Patienten mit Schnyder-Hornhautdystrophie berichtet wurde. Kürzlich konnte bei einem Patienten mit früher als eigenes Krankheitsbild bezeichneten „Zentrale diskoide Hornhautdystrophie“ eine Mutation im Bereich des UBIAD1-Gens gefunden werden, das jedoch für die Schnyder-Hornhautdystrophie verantwortlich ist. Der diesbezügliche Phänotyp mit autosomal dominanter Vererbung und UBIAD1-Mutation entsprach voll der Schnyder-Hornhautdystrophie ohne Kristalle, obwohl histologisch Glykosaminoglykane (GAGs) nachgewiesen werden konnten. Somit entspricht die sog. „Zentrale diskoide Hornhautdystrophie“ der Schnyder-Hornhautdystrophie trotz des histologischen Nachweises von Glykosaminoglykanen (GAGs).

### Literatur

- 1 *Aldave AJ, Edward DP, Park AJ, et al.* Central discoid corneal dystrophy. *Cornea* 2002; 21: 739 – 744
- 2 *Delleman JW, Winkelman JE.* Degeneratio corneae cristallinea hereditaria. A clinical, genetical and histological study. *Ophthalmologica* 1968; 155: 409 – 426
- 3 *Eiferman RA, Rodrigues MM, Laibson PR, et al.* Schnyder crystalline dystrophy associated with amyloid deposition. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol* 1979; 3: 15
- 4 *Gatzioufas Z, Charalambous P, Loew U, et al.* Evidence of oxidative stress in Schnyder corneal dystrophy. *Br. J Ophthalmol* 2010; 94: 1262 – 1264
- 5 *Gaynor PM, Zhang WY, Weiss JS, et al.* Accumulation of HDL apolipoproteins accompanies abnormal cholesterol accumulation in Schnyder's corneal dystrophy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 993 – 999
- 6 *Lisch W, Weidle EG, Lisch C, et al.* Schnyder's dystrophy. Progression and metabolism. *Ophthalmic Paediatr Genet* 1986; 7: 45 – 56
- 7 *Orr A, Sube MP, Marcadier J.* Mutations in the UBIAD1 gene encoding a potential prenyltransferase are causal for Schnyder crystalline corneal dystrophy. *PLoS ONE* 2007; 2: e685
- 8 *Pameijer JK.* Über eine fremdartige familiäre oberflächliche Hornhautveränderung. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1935; 95: 516 – 517
- 9 *Schnyder WF.* Mitteilung über einen neuen Typus von familiärer Hornhauterkrankung. *Schweiz Med Wschr* 1929; 10: 559 – 571
- 10 *Schnyder WF.* Scheibenförmige Kristalleinlagerungen in der Hornhautmitte als Erbleiden. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1939; 103: 494 – 502
- 11 *Vesaluoma MH, Linna TU, Sankila EM, et al.* In vivo confocal microscopy of a family with Schnyder crystalline corneal dystrophy. *Ophthalmology* 1999; 106: 944 – 951
- 12 *van Went JM, Wibaut F.* En zeldzame erfelijke hoornvliessandoening. *Niederl Tijdschr Geneesks* 1924; 68: 2996 – 2997
- 13 *Weiss JS, Rodrigues MM, Kruth HS, et al.* Panstromal Schnyder's corneal dystrophy. Ultrastructural and histochemical studies. *Ophthalmology* 1992; 99: 1072 – 1081
- 14 *Weiss JS.* Schnyder's dystrophy of the cornea. A Swede-Finn connection. *Cornea* 1992; 11: 93 – 101
- 15 *Weiss JS.* Schnyder crystalline dystrophy sine crystals. Recommendation for a revision of nomenclature. *Ophthalmology* 1996; 103: 465 – 473

- 16 Weiss JS. Visual morbidity in thirty-four families with Schnyder's corneal dystrophy. *Trans Am Soc Ophthalmol* 2007; 105: 1–33
- 17 Weiss JS, Kruth HS, Kuivaniemi H, Tromp G, et al. Mutations in the UBIAD1 gene on chromosome short arm 1, region 36 cause Schnyder crystalline corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 5007–5012

## Kongenitale stromale Hornhautdystrophie (CSCD)

MIM: # 610048

### Alternative Namen, Eponyme

- ▶ Kongenitale hereditäre stromale Dystrophie
- ▶ Kongenitale stromale Dystrophie der Hornhaut

**Genlocus:** 12q21.33

**Gen:** Decorin

**Vererbung:** Autosomal dominant

**Beginn:** Angeboren

### Klinisches Bild (◉ Abb. 16)

Im gesamten Stroma zeigen sich bilaterale diffuse, schneeflockenförmige Trübungen. Die Veränderungen sind in der gesamten Hornhaut gleichmäßig ausgeprägt ohne Anzeichen von Vaskularisation oder Fluorescein-Anfärbung. Die Pachymetrie zeigt eine verdickte Hornhaut.

**Symptome:** Mittelschwerer bis schwerer Visusverlust.

**Verlauf:** Nicht progressiv oder langsam fortschreitend.

**Lichtmikroskopie:** Die Stromalamellen sind in einer regelmäßigen Weise separiert und können Bereiche mit Ablagerungen von amorphem Material aufweisen.

### Transmissions-Elektronenmikroskopie

Die normalen Lamellen werden von abnormalen lamellären Schichten auseinandergedrängt, die aus dünnen, wahllos angeordneten Filamenten in einer elektronklaren Grundsubstanz bestehen.

Die Veränderungen sind im gesamten Stroma zu sehen. Der Durchmesser all dieser Lamellen ist in etwa halb so groß wie der normaler Kollagenfasern. Die abnormalen Schichten sind im hinteren Stroma breiter. Die Keratozyten und das Endothel sind unauffällig, obwohl nach Berichten die vordere Bandzone der Descemet'schen Membran fehlen kann.



**Abb. 16** Kongenitale stromale Hornhautdystrophie. Diffuse, in der Abbildung nicht erkennbare schneeflockenförmige Trübungen im gesamten Stroma.

## Konfokale Mikroskopie

Normales Erscheinungsbild der Epithelzellen. Die erhöhte Reflexivität des vorderen Stromas ermöglicht keine weiteren Untersuchungen.

**Kategorie:** 1

### Literatur

- 1 Bredrup C, Knappskog PM, Majewski J, et al. Congenital stromal dystrophy of the cornea caused by a mutation in the decorin gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 420–426
- 2 Desvignes P, et Vigo P. À propos d'un cas de dystrophie cornéenne parenchymateuse familiale à hérédité dominante. *Bull Soc Ophtalmol Fr* 1955; 4: 220–225
- 3 Odland M. Dystrophia corneae parenchymatosa congenita. A clinical, morphological and histochemical examination. *Acta Ophthalmol* 1968; 46: 477–485
- 4 Pouliquen Y, Lacombe E, Schreinzer C et al. La dystrophie congénitale héréditaire du stroma cornéen de Turpin. *J Fr Ophtalmol* 1979; 2: 115–125
- 5 Turpin R, Tisserand M, Sérane J. Opacités cornéennes héréditaires et congénitales réparties sur trois générations et atteignant deux jumelles monozygotes. *Arch Ophtalmol* 1939; 3: 109–111
- 6 Van Ginderdeuren R, De Vos R, Casteels I, et al. Report of a new family with dominant congenital hereditary stromal dystrophy of the cornea. *Cornea* 2002; 21: 118–120
- 7 Witschel H, Fine BS, Grützner P et al. Congenital hereditary stromal dystrophy of the cornea. *Arch Ophthalmol* 1978; 96: 1043–1051

## Fleckchen-Hornhautdystrophie (FCD)



MIM: # 121850

### Alternative Namen, Eponyme

- ▶ François-Neetens fleckige Hornhautdystrophie
- ▶ „Fliegendreck“-Dystrophie
- ▶ „Mouchetée“-Dystrophie

**Genlocus:** 2q35

**Gen:** Phosphatidylinositol-3-phosphote/phosphatidylinositol 5-Kinase Typ III – PIP5K3

**Vererbung:** Autosomal dominant

**Beginn:** Angeboren

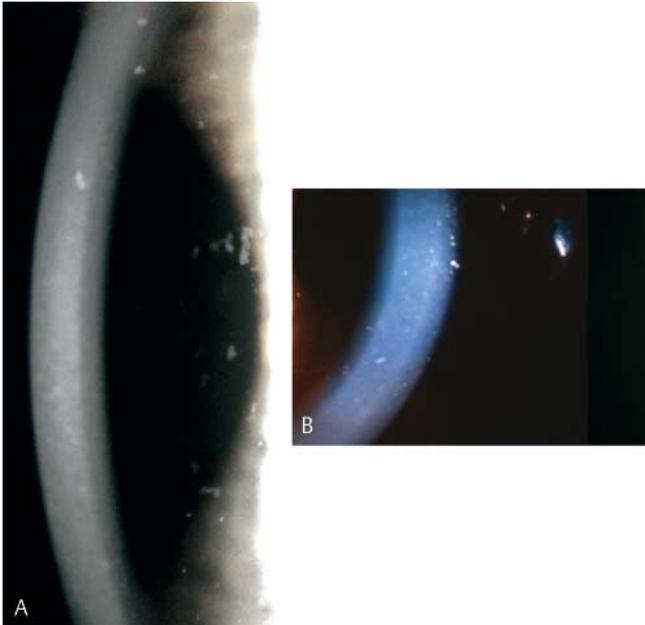
### Klinisches Bild (◉ Abb. 17)

Diskretes Erscheinungsbild in Form von „kleinen durchsichtigen, diskusförmigen“ oder „feinen grauweißen schuppen- oder auch ringförmigen“ Trübungen im gesamten Stromabereich bei sonst klarer Hornhaut. Die Fleckchen können bis an den Limbus reichen. Epithel, Bowman'sche Lamelle, Descemet'sche Membran und Endothel sind nicht betroffen. Der Befall kann asymmetrisch oder einseitig sein.

**Symptome:** Asymptomatisch

**Verlauf:** Nicht progressiv

**Lichtmikroskopie:** Geschwollene, vakuolisierte Keratozyten, die Glykosaminoglykane und komplexe Lipide enthalten (überschüssige Glykosaminoglykane färben sich mit Alcianblau und kolloi-



**Abb. 17** Fleckchen-Hornhautdystrophie. Schuppenartige Trübungen im gesamten Stroma. **A** Dargestellt bei etwas breiterem Spalt. **B** Dargestellte Einzeltrübung im tiefen Stroma bei schmalen Spalt.

daem Eisen an; Lipide werden mit Sudanschwarz und Ölrot O dargestellt).

**Transmissions-Elektronenmikroskopie:** Einige Keratozyten zeigen membranhaltige Einschlüsse mit feinem granulärem Material.

**Konfokale Mikroskopie:** Anhäufung von pathologischem Material in den Keratozyten und Einschlüsse in den basalen Nerv.

**Kategorie:** 1

#### Literatur

- 1 Assi A, Ebenezer N, Ficker L. Corneal fleck dystrophy in an English family. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 1407 – 1408
- 2 François J, Neetens A. Nouvelle dystrophie hérédofamiliale du parenchyme cornéen (Hérédodystrophie mouchetée). *Bull Soc Belge Ophtalmol* 1957; 114: 641 – 646
- 3 Gillespie F, Covelli B. Fleck (mouchetee) dystrophy of the cornea. Report of a family. *South Med J* 1963; 56: 1265 – 1267
- 4 Holopainen JM, Moilanen JA, Tervo TM. In vivo confocal microscopy of Fleck dystrophy and pre-Descemet's membrane corneal dystrophy. *Cornea* 2003; 22: 160 – 163
- 5 Jiao X, Munier FL, Schorderet DF, et al. Genetic linkage of François-Neetens fleck (mouchetee) corneal dystrophy to chromosome 2q35. *Hum Genet* 2003; 112: 593 – 599
- 6 Li S, Tiab L, Jiao X, et al. Mutations in PIP5K3 are associated with François-Neetens mouchetee fleck corneal dystrophy. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 54 – 63
- 7 Patten JT, Hyndiuk RA, Donaldson DD, et al. Fleck (Mouchetee) dystrophy of the cornea. *Ann Ophthalmol* 1976; 8: 25 – 32
- 8 Purcell Jr JJ, Krachmer JH, Weingeist TA. Fleck corneal dystrophy. *Arch Ophthalmol* 1977; 95: 440 – 444

#### Posteriore amorphe Hornhautdystrophie (PACD)

MIM: Keine

**Alternative Namen, Eponyme:** Posteriore amorphe Stromadystrophie



**Abb. 18** Posteriore amorphe Hornhautdystrophie. Posteriore, unifornne Trübung, die mitelperipher durch eine ringförmige Transparenz unterbrochen ist.

**Gen:** Unbekannt

**Vererbung:** Autosomal dominant

**Beginn:** Häufiger Beginn in der ersten Lebensdekade; wurde frühestens im Alter von 16 Wochen festgestellt, was für eine kongenitale Genese sprechen könnte.

#### Klinisches Bild (☉ Abb. 18)

PACD ist charakterisiert durch eine diffuse grau-weiße, flächenförmige Trübung, die in jeder Schicht des Stromas, jedoch besonders im hinteren Stromabereich zu beobachten ist. Die Veränderungen können entweder über die gesamte Fläche bis zum Limbus (zentral-periphere Form) reichen oder aber in schwächerer Ausprägung nur als periphere Trübungen imponieren. Häufig wird die Trübung von transparenten stromalen Aufhellungen unterbrochen. Insbesondere bei der zentral-peripheren Form wurden neben einer zentralen Hornhautverdünnung von 380 µm eine topografisch abgeflachte Hornhaut (<41D) sowie eine Hyperopie festgestellt. Zusätzliche Veränderungen wie die durch die Trübung eingedellt erscheinende Descemet'sche Membran sowie fokale endotheliale Anomalien wurden beobachtet. Außerdem wurden gerade bei der zentral-peripheren Form weitere Befunde wie prominente Schwalbe'sche Linie, feine Irisfortsätze, Reste der Pupillarmembran, iridokorneale Adhäsionen, Korektropie, Pseudopolykorie und kleine Trübungen im vorderen Stroma festgestellt. Es bestand jedoch kein assoziationsbedingtes Glaukom.

#### Symptome

Die Sehschärfe ist leicht vermindert, in der Regel besser als 0,5.

#### Verlauf

Nicht oder nur langsam progressiv. In der Regel ist keine Behandlung erforderlich, obschon vereinzelt von einer perforierenden Keratoplastik berichtet wurde.

#### Lichtmikroskopie

Unregelmäßige Stromaveränderungen knapp vor einer dünnen Descemet'schen Membran mit lokal verminderten Endothelzellen.

### Transmissions-Elektronenmikroskopie

Es finden sich pathologisch angeordnete kollagene Fibrillen und abnormale Keratozyten im Bereich der unregelmäßig angeordneten posterioren Stromalamellen. Die Descemet'sche Membran wird durch eine fibrilläre Schicht, welche den stromalen Kollagenfibrillen ähnelt, unterbrochen. Diese Befunde sind nicht pathognomonisch für diese Dystrophie und können auch in anderen Anomalien auftreten. Bei einem Patienten mit besonders ausgeprägtem Befund wurden zusätzlich subepitheliale Ablagerungen und eine dicke kollagenhaltige Schicht im Bereich der Descemet'schen Membran beschrieben.

### Konfokale Mikroskopie

Es können kleine Faltenbildungen sowie eine hyperreflektierende Schicht im posterioren Stroma beobachtet werden.

### Kategorie: 3

Anmerkung: Das mögliche Auftreten des Krankheitsbilds bei Geburt, kein progressiver Verlauf und die Assoziation mit Irisanomalien hat auch zur Frage geführt, ob hier eher eine mesodermale Dysgenese zu postulieren sei.

### Literatur

- 1 Carpel EF, Sigelman RJ, Doughman DJ. Posterior amorphous corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1977; 83: 629 – 632
- 2 Dunn SP, Krachmer JH, Ching SS. New findings in posterior amorphous corneal dystrophy. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 236 – 239
- 3 Erdem U, Muftuoglu O, Hurmeric V. In vivo confocal microscopy findings in a patient with posterior amorphous corneal dystrophy. *Clin Exp Ophthalmol* 2007; 35: 99 – 102
- 4 Johnson AT, Folberg R, Vrabec MP, et al. The pathology of posterior amorphous corneal dystrophy. *Ophthalmology* 1990; 97: 104 – 109
- 5 Moshegov CN, Hoe WK, Wiffen SJ, et al. Posterior amorphous corneal dystrophy. A new pedigree with phenotypic variation. *Ophthalmology* 1996; 103: 474 – 478

### Zentral-wolkenförmige Dystrophie (François) (CCDF)

MIM: # 217600

**Alternative Namen, Eponyme:** Keine

**Gen/Genlocus:** Keine

### Vererbung

Unbekannt. In vereinzelt Publikationen wurde ein autosomal dominanter Erbgang für dieses Krankheitsbild beschrieben. Phänotypisch kann diese Dystrophie nicht vom posterioren „crocodile shagreen“ unterschieden werden, der eine degenerative Hornhautveränderung darstellt.

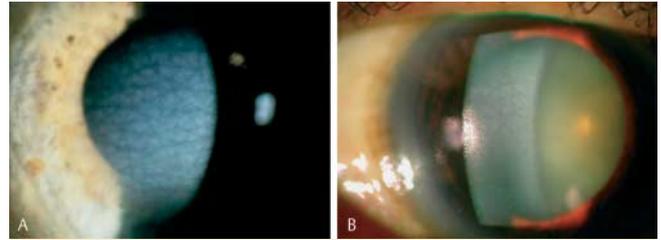
**Beginn:** 1. Lebensjahrzehnt (jüngster Patient mit 8 Jahren)

### Klinisches Bild (Abb. 19)

Zufälliger Befund von zentralen, wolkenförmigen, polygonalen oder runden Stromatrübungen, die nach vorne und peripher verblassen bei sonst klarem Hornhautgewebe. Die Veränderungen weisen keine Unterschiede gegenüber dem Vogt'schen posterioren „crocodile shagreen“ auf.

**Symptome:** Meist asymptomatisch.

**Verlauf:** Nicht progressiv.



**Abb. 19** Zentral-wolkenförmige Hornhautdystrophie (François). A, B Vor allem zentral gelegene, polygonale grau-weiße Trübungen im posterioren Stromabereich. Aspekt von gesprungenem Eis. Die Hornhaut zwischen den Trübungen ist transparent.

### Lichtmikroskopie

Es liegen keine Befunde von familiären Fällen vor. Feinwellige Veränderungen im tiefen Stroma mit positiver Färbung auf Glykosaminoglykane (GAGs).

### Transmissions-Elektronenmikroskopie

Es liegen keine Beschreibungen von familiären Fällen vor. In einer Publikation wird von einem älteren Patienten ohne Hinweis auf Heredität berichtet. Die histologische Untersuchung zeigte extrazelluläre Vakuolen, von denen einige fibrillogranuläres Material und elektronendichte Ablagerungen enthielten. Endotheliale Vakuolen mit fibrillogranulärem Material. Es wurde von einem sägeblattähnlichen lamellären Muster berichtet.

### Konfokale Mikroskopie

Es liegt keine Beschreibung von familiären Fällen vor. Bei 2, untereinander nicht verwandten Patienten wurden kleine, stark brechende bröckelige Ablagerungen im vorderen Stroma beobachtet. Mehrere dunkle Streifen in der extrazellulären Matrix mit erhöhter Intensität im hinteren abschließenden Stroma.

### Kategorie: 4

Anmerkung: Die Mehrzahl der aufgelisteten Publikationen ergibt keine Hinweise auf Heredität des Krankheitsbilds. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass die sog. Einzelfälle von zentral-wolkenförmiger Hornhautdystrophie (François) (CCDF) tatsächlich dem degenerativen „posterior crocodile shagreen“ zuzuordnen sind.

### Literatur

- 1 Bramsen T, Ehlers N, Baggesen LH. Central cloudy corneal dystrophy of François. *Acta Ophthalmol* 1976; 54: 221 – 226
- 2 François J. Une nouvelle dystrophie hérédito-familiale de la cornée. *J Genet Hum* 1956; 5: 189 – 196
- 3 Karp CL, Scott IU, Green WR, et al. Central cloudy corneal dystrophy of François. A clinicopathologic study. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 1058 – 1062
- 4 Kobayashi A, Sugiyama K, Huang AJ. In vivo confocal microscopy in patients with central cloudy dystrophy of François. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 1676 – 1679
- 5 Meyer JC, Quantock AJ, Thonar EJ, et al. Characterization of a central corneal cloudiness sharing features of posterior crocodile shagreen and central cloudy dystrophy of François. *Cornea* 1996; 15: 347 – 354
- 6 Strachan IM. Cloudy central corneal dystrophy of François. Five cases in the same family. *Br J Ophthalmol* 1969; 53: 192 – 194
- 7 Zaidi A, McLeod SD. Laser in situ keratomileusis in a patient with presumed central cloudy corneal dystrophy of François. *Am J Ophthalmol* 2005; 139: 376 – 377

## Prae-Descemet-Hornhautdystrophie (PDCD)

MIM: Keine

**Alternative Namen, Eponyme:** Keine

**Gen:** Unbekannt

### Vererbung

Die Prae-Descemet-Hornhautdystrophie stellt kein klar definiertes Krankheitsbild dar. Bei relativ unklarem Vererbungsmuster wurde jedoch auch über familiären Befall in 2–4 Generationen berichtet. Als eventuelle Sonderform ist die „punktförmige und polychromatische Prae-Descemet-Hornhautdystrophie“ einzustufen, die in einer großen Familie mit autosomal dominanter Vererbung beschrieben wurde.

### Beginn

In der Regel nach dem 30. Lebensjahr. Die Krankheit wurde aber auch schon bei Kindern im Alter von 3 Jahren diagnostiziert (punktförmige und polychromatische Prae-Descemet-Hornhautdystrophie).

### Klinisches Bild (● Abb. 20)

Die Prae-Descemet-Hornhautdystrophie verfügt über verschiedenartige Trübungsarten, deren Ätiologie, ob dystrophisch, altersbedingt degenerativ oder sekundär, oft nicht exakt evaluiert werden kann. Es können fokale, feine graue Trübungen unterschiedlicher Formengestalt im tiefen abschließenden Stroma beobachtet werden. Auch über großflächigere Trübungen wurde berichtet. Die Veränderungen können zentral, ringförmig oder diffus angeordnet sein. Bei der „punktförmigen und polychromatischen Prae-Descemet-Hornhautdystrophie“ finden sich kristalline Veränderungen in meist gleichmäßiger Anordnung. Die übrigen Hornhautanteile sind unauffällig. Ähnliche Trübungen wurden in Zusammenhang mit anderen okulären und systemischen Erkrankungen, wie z.B. Pseudo-xanthoma elasticum, X-gebundene und rezessive Ichthyose, Keratokonus, hintere polymorphe Hornhautdystrophie (PPCD), epitheliale Basalmembran-Dystrophie (EBMD) und zentral-wolkenförmige HD (François) (CCDF) festgestellt.

### Symptome

Der Visus ist normalerweise nicht beeinträchtigt und die Patienten zeigen keine subjektiven Symptome.

### Verlauf

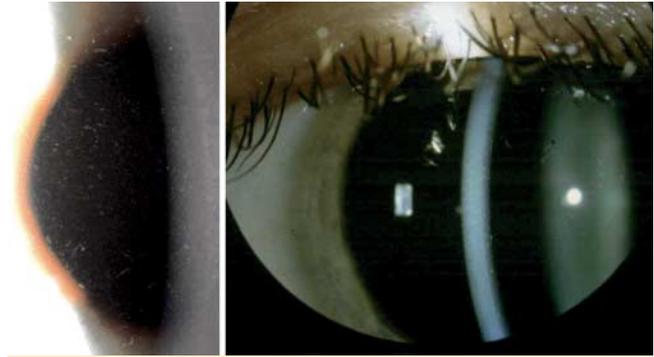
Die „punktförmige und polychromatische Prae-Descemet-Hornhautdystrophie“ ist nicht progressiv. Bei anderen Formen ist eine langsame Progression möglich.

### Lichtmikroskopie

Die histologischen Untersuchungen sind nicht einheitlich. Bei sonst relativ unauffälliger Hornhaut finden sich im posterioren Stroma vergrößerte Keratozyten mit Vakuolen und intrazytoplasmatischen Einschlüssen, die lipidhaltiges Material enthalten.

### Transmissions-Elektronenmikroskopie

Es zeigen sich membranhaltige intrazelluläre Vakuolen mit elektronendichtem Material im Sinne von sekundären Lysosomen sowie Einschlüsse, die aus Lipofuscin-artigem Lipoprotein bestehen und auf einen degenerativen Prozess hindeuten. Es wurden keine extrazellulären Ablagerungen festgestellt.



**Abb. 20** Prae-Descemet-Hornhautdystrophie. Punktförmige Trübungen vor der Descemet'schen Membran. Links im regredienten Licht; rechts im Spalt.

### Konfokale Mikroskopie

Stark reflektierende Punkte, die sich vor der Descemet'schen Membran befinden; bei einem Patienten waren derartige Punkte im gesamten Stroma zu beobachten.

**Kategorie:** 4

**Anmerkung:** Bei Patienten mit Ichthyosis und Überträgerinnen von X-chromosomaler Ichthyosis (MIM: # 308100) sind häufig ähnlich tiefe Hornhauttrübungen beschrieben worden. Es ist unklar, ob die Prae-Descemet-Hornhautdystrophie eine hereditäre oder degenerative Erkrankung ist.

### Literatur

- 1 *Curran RE, Kenyon KR, Green WR.* Pre-Descemet's membrane corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1974; 77: 7110 – 7116
- 2 *Fernandez-Sasso D, Acosta JE, Malbran E.* Punctiform and polychromatic pre-Descemet's dominant corneal dystrophy. *Br J Ophthalmol* 1979; 63: 336 – 338
- 3 *Grayson M, Wilbrandt M.* Pre-Descemet dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1967; 64: 227
- 4 *Kempster RC, Hirst LW, de la Cruz Z, et al.* Clinicopathologic study of the cornea in X-linked ichthyosis. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 409 – 415
- 5 *Lisch W, Weidle EG.* Die posteriore kristalline Hornhautdystrophie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1984; 185: 128 – 131
- 6 *Yassa NH, Font RL, Fine BH.* Corneal immunoglobulin deposition in the posterior stroma. A case report including immunohistochemical and ultrastructural observations. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 99 – 103
- 7 *Ye YF, Yao YF, Zhou P, et al.* In vivo confocal microscopy of pre-Descemet's membrane corneal dystrophy. *Clin Exp Ophthalmol* 2006; 34: 614 – 616

## Descemet-Membran und endotheliale Dystrophien

### Fuchs-endotheliale Hornhautdystrophie (FECD)

MIM #: 136800

**Alternative Namen, Eponyme:** Endo-epitheliale Hornhautdystrophie

### Vererbung

Berichte ohne nachweisbare Vererbung sind am häufigsten. Daneben wurden jedoch zahlreiche Familien mit autosomal dominanter Vererbung beschrieben.

## Genlocus

Fuchs-endotheliale Hornhautdystrophie (klassische Spät-Form): 13pTel – 13q12.13, 15q, 18q21.2 – q21.32.

Frühe Variante der Fuchs-endothelialen Hornhautdystrophie: 1p34.3 – p32

**Gen:** Unbekannt (klassische Spät-Form) Frühe Variante: Kollagen 8 Alpha 2 (COL8A2)

## Beginn

Neben den Fällen ohne Vererbung wird die hereditäre klassische Form meist zwischen dem 4.–5. Lebensjahrzehnt manifest. Die frühe Variante der Fuchs-endothelialen Hornhautdystrophie wird bereits im 1. Lebensjahrzehnt beobachtet.

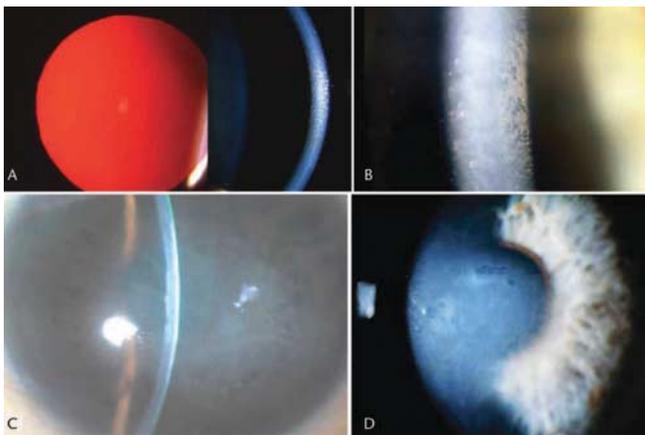
## Klinisches Bild (◉ Abb. 21)

Vor allem im zentralen Bereich des Endothels Cornea guttata (mit und ohne punktförmige Pigmentationen), das gehämmertem Kupfer gleicht, und konsekutives Stromaödem. Bei der klassischen, im Erwachsenenalter auftretenden Form können die Guttata-Formationen breiter ausgeprägt sein gegenüber denen bei der frühen Variante von Fuchs-endothelialer Hornhautdystrophie. Stromaödem sowie intra- und interepitheliales Ödem (epitheliale Bullae; bullöse Keratopathie) entstehen infolge einer endothelialen Dekompensation. Bei lange bestehendem bzw. chronischem Ödem kann sich eine subepitheliale fibröse Narbenbildung verbunden mit peripherer oberflächlicher Vaskularisierung („Pannus“) entwickeln.

## Symptome

Schwankende Visusminderung infolge der unterschiedlichen Ausprägung des Epithel-Stromaödems. Die Sehschärfe ist am Morgen stärker herabgesetzt, da der Lidschluss während des Schlafes eine Zunahme des Epithel-Stromaödems induziert. Erosionen entstehen durch Rupturierung der epithelialen Bullae mit der Folge von Schmerzen, Photophobie und Epiphora. Progrediente Visusminderung.

**Verlauf:** Progredient



**Abb. 21** Fuchs-endotheliale Hornhautdystrophie. **A** Zentrale Guttae im regredienten Licht. **B** Ansicht der Cornea guttata durch Spiegelreflexion. **C** Spalt: Fortgeschrittenes Stromaödem. **D** Fortgeschrittene endotheliale Dekompensation mit Epithelödem und epithelialen Bullae.

## Lichtmikroskopie

Diffuse Verdickung und Schichtung der Descemet'schen Membran. Dünne und atrophische Endothelzellen, hyaline Warzenformationen (Guttatae) im Bereich der verdickten Descemet'schen Membran. Die Guttatae können verdeckt sein, konfluieren oder aber auch gänzlich fehlen. Degeneration, Verdünnung und Verminderung der Endothelzellen. Die stromalen Kollagenlamellen sind stärker wellig angeordnet.

## Transmissions-Elektronenmikroskopie

Mehrere Schichten von Basalmembran-ähnlichem Material im posterioren Bereich der Descemet'schen Membran. Degeneration der Endothelzellen. Stromaverdickung verbunden mit deutlicher Auflösung und Unterbrechung der Lamellen.

## Konfokale Mikroskopie

Polymegalismus (= unterschiedliche Fläche) und Pleomorphismus (= unterschiedliche Gestalt) der Endothelzellen. Die frühe Variante weist gegenüber der klassischen Fuchs-endothelialen Hornhautdystrophie kleiner ausgeprägte Guttatae-Formationen auf.

## Kategorie:

- 3 – Fuchs-endotheliale Hornhautdystrophie mit unbekanntem Erbgang
- 2 – Fuchs-endotheliale Hornhautdystrophie mit bekannter Chromosomenlokalisierung, jedoch unbekanntem Gen
- 1 – Frühe Variante der Fuchs-endothelialen Hornhautdystrophie

## Literatur

- 1 Fuchs E. Dystrophia epithelialis corneae. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1910; 76: 478 – 508
- 2 Fuchs E. Erkrankung der Hornhaut durch Schädigung von hinten. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1917; 92: 145 – 236
- 3 Gottsch JD, Zhang C, Sundin OH, et al. Fuchs corneal dystrophy: aberrant collagen distribution in an L450W mutant of the COL8A2 gene. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005; 46: 4504 – 4511
- 4 Hogan MJ, Wood J, Fine M. Fuchs'endothelial dystrophy of the cornea. Am J Ophthalmol 1974; 78: 363 – 383
- 5 Krachmer JH, Purcell Jr JJ, Joung CW, et al. Corneal endothelial dystrophy. A study of 64 families. Arch Ophthalmol 1978; 96: 2036 – 2039
- 6 Sundin OH, Jun A, Broman KW, et al. Linkage of late-onset Fuchs corneal dystrophy to a novel locus at 13pTel-13q12.13. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006; 47: 140 – 145
- 7 Sundin OH, Broman KW, Chang HH, et al. A common locus for late-onset Fuchs corneal dystrophy maps to 18q21.2-q21.32. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006; 47: 3912 – 3920
- 8 Waring GO III, Rodrigues MM, Laibson PR. Corneal dystrophies. II. Endothelial dystrophies. Surv Ophthalmol 1978; 23: 147 – 168
- 9 Zhang C, Bell WR, Sundin OH, et al. Immunohistochemistry and electron microscopy of early-onset Fuchs corneal dystrophy in three cases with the same L450W COL8A2 mutation. Trans Am Ophthalmol Soc 2006; 104: 85 – 97

## Hintere polymorphe Hornhautdystrophie (PPCD)

MIM: PPCD1 # 122000, PPCD2 # 609141

## Alternative Namen, Eponyme

- ▶ Hintere polymorphe Dystrophie (PPMD)
- ▶ Schlichting Dystrophie

## Vererbung

Autosomal dominant

Einzelfälle mit identischem Phänotyp ohne Hinweis auf Heredität

## Genlocus

Hintere polymorphe Hornhautdystrophie 1 – 20p11.2-q11.2

Hintere polymorphe Hornhautdystrophie 2 – 1p34.3-p32.3

Hintere polymorphe Hornhautdystrophie 3 – 10p11.2

## Gen

Hintere polymorphe Hornhautdystrophie 1 – Unbekannt

Hintere polymorphe Hornhautdystrophie 2 – COL8A2

Hintere polymorphe Hornhautdystrophie 3 – Two-handed zinc-finger homeodomain transcription factor 8 – ZEB1

**Beginn:** Frühe Kindheit

## Klinisches Bild (● Abb. 22)

Häufig asymmetrischer Befall. Verschiedene Trübungen im posterioren Hornhautbereich in Form von knötchen-, bläschen- und bandförmigen Veränderungen, die einzeln, in Gruppen oder konfluierend auftreten können. Einzelne oder mehrere Bandtrübungen, die den Vergleich mit einer Eisenbahnschiene hervorrufen. Verschieden ausgeprägte graue Verdichtung im Bereich der Descemet'schen Membran. Selten tritt infolge einer endothelialen Dekompensation ein Stroma- und Epithelödem auf, das zu einer milchglasartigen Trübung der Hornhaut führt. In etwa 25% der Fälle finden sich periphere iridokorneale Adhäsionen und in etwa 15% besteht ein erhöhter Augeninnendruck. Das Auftreten einer sekundären subepithelialen Bandkeratopathie stellt eine Rarität dar.

## Symptome

Die endothelialen Veränderungen sind oft asymptomatisch. Verdichtungen der Trübungen in Richtung Stroma können eine deutliche Visusminderung hervorrufen.

## Verlauf

Selten kongenitale Hornhauttrübung. Die endothelialen Veränderungen bleiben oft über Jahre unverändert. Möglich ist eine sich über Jahre hinziehende langsame Progression der polymorphen Trübungen mit Verdickung der Descemet'schen Membran und selten zu beobachtender endothelialer Dekompensation.

## Lichtmikroskopie

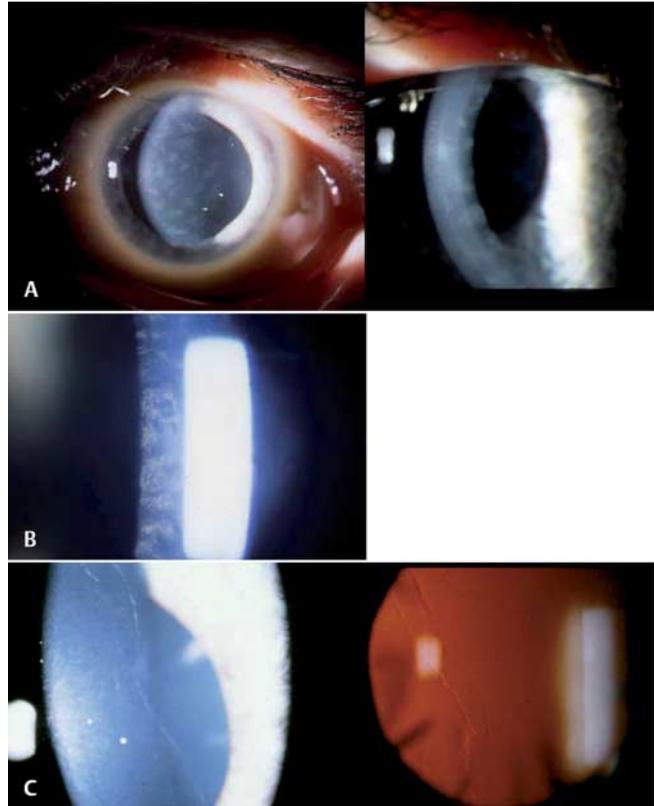
An der Rückfläche der Descemet'schen Membran finden sich mehrere Kollagenschichten mit fokalen spindel- oder knötchenförmigen Formationen.

## Transmissions-Elektronenmikroskopie

Extreme Verdünnung oder Fehlen der hinteren, nicht gebänderten Schicht der Descemet'schen Membran. Zwei verschiedene Schichten von Kollagengewebe von einer Dicke bis 25 nm befinden sich hinter der Descemet'schen Membran. Mehrschichtige epithelartige Zellen mit kleinen Zotten (Mikrovilli) und Desmosomen.

## Konfokale Mikroskopie

Bläschenförmige Veränderungen: Runde, dunkle Bereiche mit einigen in der Mitte liegenden Zellen. Mehrschichtige Zellnester. Formationen, die an Eisenbahnschienen (railroad track) erinnern: Dunkle, bandförmige Fläche mit unregelmäßigen Rändern. Auf dem Band befindet sich eine geringe Anzahl von kleineren und helleren Zellen, die Epithelzellen ähneln. Unterschiedliche Flächen (Polymegalismus) der Endothelzellen.



**Abb. 22** Hintere polymorphe Hornhautdystrophie. **A** Endotheliale, Plaque-ähnliche Trübungen. **B** Spiegelreflexion: unregelmäßige, kraterförmige Gebilde auf der Descemet-Membran. **C** „Eisenbahnschienen-ähnliche“ Trübungen, links in direkter, rechts in indirekter Beleuchtung.

## Immunhistochemie

Hintere polymorphe Hornhautdystrophie 1: Positiv mit anti-CK7-Antikörpern.

## Kategorie:

2 – Hintere polymorphe Hornhautdystrophie 1

1 – Hintere polymorphe Hornhautdystrophie 2

1 – Hintere polymorphe Hornhautdystrophie 3

## Literatur

- 1 Aldave AJ, Yellore VS, Principe AH, et al. Candidate gene screening for posterior polymorphous dystrophy. *Cornea* 2005; 24: 151 – 155
- 2 Cibis GW, Krachmer JA, Phelps CD, et al. The clinical spectrum of posterior polymorphous dystrophy. *Arch Ophthalmol* 1977; 95: 1529 – 1537
- 3 Heon E, Mathers WD, Alward WL, et al. Linkage of posterior polymorphous corneal dystrophy to 20q11. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 485 – 488
- 4 Koeppe L. Klinische Beobachtungen mit der Nernstspaltlampe und dem Hornhautmikroskop. *Albr Graef Arch Klin Exp Ophthalmol* 1916; 91: 363 – 379
- 5 Krafchak CM, Pawar H, Moroi SE, et al. Mutations in TCF8 cause posterior polymorphous corneal dystrophy and ectopic expression of COL4A3 by corneal endothelial cells. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 694 – 708
- 6 Patel DV, Grupcheva CN, McGhee CNJ. In vivo microscopy of posterior polymorphous dystrophy. *Cornea* 2005; 24: 550 – 554
- 7 Rodrigues MM, Waring GO, Laibson PR, et al. Endothelial alterations in congenital corneal dystrophies. *Am J Ophthalmol* 1975; 80: 678 – 689
- 8 Shimizu S, Krafchak C, Fuse N, et al. A locus for posterior polymorphous corneal dystrophy (PPCD3) maps to chromosome 10. *Am J Med Genet* 2004; 130: 372 – 377
- 9 Schlichting H. Blasen- und dellenförmige Endotheldystrophie der Hornhaut. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1941; 107: 425 – 435

## Kongenitale hereditäre Endotheldystrophie 1 (CHED 1)

MIM: # 121700

**Alternative Namen, Eponyme:** Keine

**Genlocus:** 20p 11.2-q11.2 (perizentrometrische Region)

**Gen:** Unbekannt

**Vererbung:** Autosomal dominant

**Beginn:** 1. oder 2. Lebensjahr, auch kongenital möglich.

### Klinisches Bild (► Abb. 23a)

Befall ist oft asymmetrisch. Es besteht eine diffuse oder milchglasartige Hornhauttrübung, die gelegentlich mit wenigen, grauen Fleckchen kombiniert sein kann. Verdickung der Hornhaut. Selten subepitheliale Bandkeratopathie. Asymptomatische Patienten zeigen nur einen endothelialen Befund in Form von Mondkrater-artigen Veränderungen, die auch einer Orangenhaut (peau d'orange) ähneln. Selten besteht ein erhöhter Augeninnendruck.

### Symptome

Die Hornhauttrübung verursacht verschleiertes Sehen, Photophobie und Tränenfluss. Die Sehschärfe ist am Morgen stärker herabgesetzt. Das Vorliegen von ausschließlich Orangenhaut-artigen (peau d'orange) endothelialen Veränderungen bedingt keine oder nur eine geringe Visusminderung.

### Verlauf

Progression der Hornhauttrübung im Laufe von 1–10 Jahren. Über einen längeren Zeitraum kann es zu einem langsamen Fortschreiten der endothelialen Veränderungen mit einer möglichen Dekompensation kommen.

### Lichtmikroskopie

Diffuse Verdickung und Schichtung der Descemet'schen Membran. Dünne und atrophische Endothelzellen. Anteile von Endothel sind durch Keratin enthaltendes, mehrschichtiges Plattenepithel ersetzt.

### Transmissions-Elektronenmikroskopie

Es finden sich mehrere Schichten von Basalmembran-artigem Material hinter der Descemet'schen Membran. Degeneration der Endothelzellen mit vielen Vakuolen. Stromale Verdickung mit deutlicher Auflösung und Unterbrechung der Lamellen.

**Konfokale Mikroskopie:** Nicht berichtet

**Kategorie:** 2

### Literatur

- 1 Cibis GW, Krachmer JA, Phelps CD, et al. The clinical spectrum of posterior polymorphous dystrophy. Arch Ophthalmol 1977; 95: 1529–1537
- 2 Judisch GF, Maumenee IH. Clinical differences of recessive congenital hereditary endothelial dystrophy and dominant hereditary endothelial dystrophy. Am J Ophthalmol 1978; 85: 606–612
- 3 Levenson JE, Chandler JW, Kaufman HE. Affected asymptomatic relatives in congenital hereditary endothelial dystrophy. Am J Ophthalmol 1973; 76: 967–971
- 4 McCartney AC, Kirkness CM. Comparison between posterior polymorphous dystrophy and congenital hereditary endothelial dystrophy of the cornea. Eye 1988; 2: 63–70

- 5 Pearce WG, Tripathi RC, Morgan G. Congenital endothelial corneal dystrophy. Clinical, pathological, and genetic study. Br J Ophthalmol 1969; 53: 577–591
- 6 Toma NMG, Ebenezer ND, Inglehearn CF, et al. Linkage of congenital hereditary endothelial dystrophy to chromosome 20. Hum Mol Genet 1995; 4: 2395–2398

## Kongenitale hereditäre Endotheldystrophie 2 (CHED 2)

MIM: # 217700

**Alternative Namen, Eponyme:** Maumenee-Hornhautdystrophie

**Genlocus:** 20p13 (telomerische Region)

**Gen:** Solute carrier family 4, sodium borate transporter, member 11 – SLC4A11

**Vererbung:** Autosomal rezessiv

**Beginn:** Kongenital

### Klinisches Bild (► Abb. 23b)

Oft asymmetrisch. Auftreten häufiger und meist sofort mit kongenitaler Hornhauttrübung im Vergleich zur kongenitalen hereditären Endotheldystrophie 1. Es besteht eine diffuse bzw. milchglasartige Hornhauttrübung, die gelegentlich mit wenigen, grauen Fleckchen kombiniert sein kann. Verdickung der Hornhaut (bis zum 2- bis 3-fachen der normalen Dicke). Selten bestehen eine sekundäre subepitheliale Bandkeratopathie sowie ein erhöhter Augeninnendruck.

**Symptome:** Hornhauttrübung, oft begleitet von Nystagmus, verursacht deutliche Sehminderung. Photophobie und geringe Epiphora.

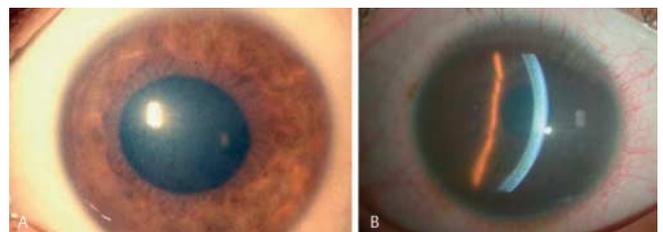
**Verlauf:** Relativ stationär

**Lichtmikroskopie** Diffuse Verdickung und Schichtung der Descemet'schen Membran. Dünne und atrophische Endothelzellen.

### Transmissions-Elektronenmikroskopie

Es finden sich mehrere Schichten von Basalmembran-artigem Material hinter der Descemet'schen Membran. Degeneration der Endothelzellen mit vielen Vakuolen. Stromale Verdickung mit deutlicher Auflösung und Unterbrechung der Lamellen.

**Konfokale Mikroskopie:** Nicht berichtet



**Abb. 23** Kongenitale hereditäre Endotheldystrophie. **A** CHED1 – Milchiges Aussehen bei direkter Beleuchtung. **B** CHED2 – Diffuses Stromaödem im Spalt bei einem homozygoten Patienten mit SLC4A11-Mutationen.

### Immunhistochemie

Verteilung von Kollagen vom Typ I, III–V und von Laminin im Bereich der posterioren, kollagenen Schicht der Descemet'schen Membran. SLC4A11 kodiert das Bicarbonate transporter-related protein-1 (BTR1). BTR1-Mutationen sind im Zytoplasma zu beobachten, während Wildtyp BTR 1 vor allem in der Zellmembran lokalisiert ist.

**Kategorie:** 1

### Literatur

- 1 Callaghan M, Hand CK, Kennedy SM, et al. Homozygosity mapping and linkage analysis demonstrate that autosomal recessive congenital hereditary endothelial dystrophy (CHED) and autosomal dominant CHED are genetically distinct. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 115–119
- 2 Jiao X, Sultana A, Garg P, et al. Autosomal recessive corneal endothelial dystrophy (CHED2) is associated with mutations in SLC4A11. *J Med Genet* 2007; 44 (1): 64–68
- 3 Kenyon KR, Antine B. The pathogenesis of congenital hereditary endothelial dystrophy of the cornea. *Am J Ophthalmol* 1971; 72: 787–795
- 4 Kirkness CM, McCartney A, Rice NS, et al. Congenital hereditary corneal edema of Maumenee: its clinical features, management, and pathology. *Br J Ophthalmol* 1987; 71: 130–144
- 5 Maumenee AE. Congenital hereditary corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1960; 50: 1114–1124
- 6 Sekundo W, Marshall GE, Lee WR, et al. Immuno-electron labelling of matrix components in congenital hereditary endothelial dystrophy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994; 232: 337–346
- 7 Vithana EN, Morgan P, Sundavesan P, et al. Mutations in sodium-borate cotransporter SLC4A11 cause recessive congenital hereditary endothelial dystrophy (CHED 2). *Nat Genet* 2006; 38: 755–757

### X-gebundene Endothel-Hornhautdystrophie (XECD)

MIM: Keine

**Alternative Namen, Eponyme:** Keine

**Genlocus:** Xq25

**Gen:** Unbekannt

**Vererbung:** X-chromosomal dominant

**Beginn:** Kongenital

### Klinisches Bild (☉ Abb. 24)

#### Männliche Befallene

- a) Kongenitale neblig-trübe oder milchglas-artige Hornhauttrübung. Nystagmus ist möglich
- b) Lediglich Mondkrater-artige endotheliale Veränderungen
- c) Sekundäre subepitheliale Bandkeratopathie mit Mondkrater-artigen, endothelialen Veränderungen

#### Weibliche Befallene

- a) Lediglich Mondkrater-artige endotheliale Veränderungen

### Symptome

**Männlich:** Häufig vermindertes Sehvermögen

**Weiblich:** Asymptomatisch

### Verlauf

**Männlich:** Progredient

**Weiblich:** Meist nicht progredient

### Lichtmikroskopie

Mondkrater-artige Veränderungen und subepitheliale Bandkeratopathie: Unregelmäßige Verdünnung von Epithel und Bowman'scher Lamelle. Vorderes Stroma mit unregelmäßig angeordneten Kollagenlamellen. Unregelmäßige Verdickung der Descemet'schen Membran mit kleinen Einbuchtungen bzw. Gruben. Verminderung oder Veränderung der Endothelzellen.

### Transmissions-Elektronenmikroskopie

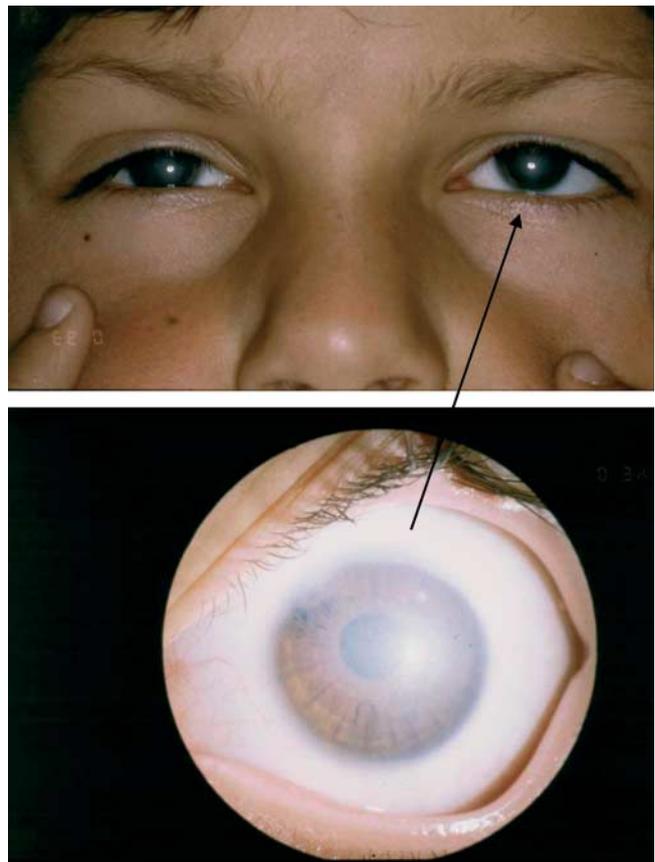
Mondkrater-artige, endotheliale Veränderungen und subepitheliale Bandkeratopathie: Subepitheliale Ansammlungen von amorph-granulärem Material. Unregelmäßige Verdünnung der Bowman'schen Lamelle (bis zu 0,5 µm) mit vielen Unterbrechungen und Lücken. Verdickung der Descemet'schen Membran (auf 20–35 µm), bestehend aus einer abnormalen vorderen und hinteren gebänderten Zone. Vollständiges Fehlen der posterioren, nicht gebänderten Zone. Unterbrochenes Endothel mit zum Teil normal oder degenerativ erscheinenden Zellen. Kein Anhaltspunkt für Desmosom-artige Verbindungen zwischen den Zellen oder für Bündel aus Tonofilamenten im Zytoplasma.

**Konfokale Mikroskopie:** Nicht berichtet

**Kategorie:** 2

### Literatur

- 1 Lisch W. Primäre bandförmige Hornhautdegeneration und ihre Assoziation mit anderen erblichen Hornhautveränderungen. *Klin Monatsbl Augenheilk* 1976; 169: 717–727
- 2 Schmid E, Lisch W, Philipp W, et al. A new, X-linked endothelial corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 478–487



**Abb. 24** X-gebundene Endothel-Hornhautdystrophie. 7-jähriger Patient mit milchglasartiger Hornhauttrübung.

## IC<sup>3</sup>D-Empfehlungen



### Aufstellung anerkannter Kriterien für die Veröffentlichung von möglichen neuen Hornhautdystrophien oder Varianten

Wir haben versucht, eine Überarbeitung der Nomenklatur von Hornhautdystrophien (HD) vorzustellen, die präzise, einfach in der Handhabung und kompatibel für neue Beschreibungen sein sollte. Seit über einem Jahrhundert trat in Teilen der HD-Nomenklatur immer wieder Verwirrung auf, da Berichte über neue HD oder Varianten ohne ausreichende präzise Fakten publiziert wurden. Gelegentlich erwiesen sich diese sog. neuen Krankheitsbilder lediglich als Varianten von bereits zuvor beschriebenen Dystrophien. Die Einführung von genetischen Untersuchungen erwies sich jedoch als weitere wichtige Möglichkeit, die Eigenständigkeit einer fraglichen neuen HD zu klären. Neben dem oft unerlässlichen Einsatz genetischer Untersuchungen ist der Augenarzt bei der Evaluierung fraglicher erblicher Hornhauterkrankungen besonders gefordert, eine klinisch-wissenschaftliche und präzise Beschreibung der phänotypischen Veränderungen vorzunehmen. Wir hoffen, dass es mit unserer, nach objektiv-wissenschaftlichen Kriterien, vorgestellten IC<sup>3</sup>D-Klassifizierung in Zukunft leichter sein wird, die Frage zu beantworten, ob eine echte neue Entität oder aber nur eine sog. Variante einer schon beschriebenen HD zu postulieren ist. Alle Autoren und Gutachter sind gleichermaßen gefordert, strenge klinische, histologische und genetische Kriterien bei der geplanten Publikation einer neuen, aber auch bereits bekannten HD zu befolgen.

## Danksagungen



IC<sup>3</sup>D-Komitee

Federführende: Jayne S. Weiss, MD

Federführender in Vertretung: Michael W. Belin, MD

## Mitglieder

**Asien:** Eung Kweon Kim, MD PhD, Shigeru Kinoshita, MD

**Australien:** Rasik Vajpayee, MS

**Europa:** Cecilie Bredrup, MD PhD, Anthony Bron, MD, Massimo Busin, MD, Tero Kivelä, MD, Walter Lisch, MD, Hans U. Møller, MD PhD, Francis L. Munier, MD, Berthold Seitz, MD, Gabriel Van Rij, MD

**Nordamerika:** Anthony Aldave, MD, Michael W. Belin, MD, John Sutphin, MD, Gordon K. Klintworth, MD PhD, Mark Mannis, MD, Christopher Rapuano, MD, Jayne S. Weiss, MD

## Finanzierung/Förderung

Wir möchten der Cornea Society für die großzügige finanzielle Unterstützung danken, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Wir danken der Eye Defects Research Foundation und der Research to Prevent Blindness für ihre Unterstützung.

## Bildmaterial

Wir danken für die Bereitstellung des Bildmaterials den Mitgliedern des IC<sup>3</sup>D sowie darüber hinaus Robert Feder, MD, Dienne Wittebol-Post, MD und Jay Krachmer, MD.

## Anhang



### Gen- und Mutationstabellen der Hornhautdystrophien (im Originaltext S30 – S36)

Die Tabellen sind in 4 Gruppen unterteilt:

- ▶ Epitheliale und subepitheliale Dystrophien
- ▶ Dystrophien der Bowman-Lamelle
- ▶ TGFBI-Dystrophien
- ▶ Stromale Dystrophien
- ▶ Descemet Membran und endotheliale Dystrophien

Jede Tabelle ist in 4 Spalten unterteilt:

- ▶ Genlocus – Die Abkürzung und die Chromosomenlokalisierung sind für jedes Gen angegeben
- ▶ RefSeq Referenzsequenz – zur Bestimmung der Nukleotid- und Aminosäuren-Position einer jeden Mutation
- ▶ Exon – zur Lokalisationsbestimmung einer jeden Mutation
- ▶ Nukleotidwechsel – Jede Mutation wird auf der Nukleotidebene beschrieben. Sämtliche Nukleotidwechsel sind nummeriert gemäß der Mutations-Nomenklatur der „Human Genome Variation Society“ (HGVS) Mutations-Nomenklatur, wobei Nukleotid 1 dem A des Startcodons der ATG-Übersetzung entspricht
- ▶ AA-Austausch (Aminosäure-Austausch) – Jede Mutation wird auf der Ebene der Aminosäure angegeben. Dafür wird die HGVS Mutations-Nomenklatur benutzt, wobei die 3 Buchstaben der Aminosäurenabkürzungen Verwendung finden beginnend mit Methionin als Nummer + 1
- ▶ Original – Jede bisher publizierte Mutation ist aufgelistet, um dem Leser die Möglichkeit zu geben, die in den einzelnen Spalten angeführten Mutationen der Nukleotid- und Aminosäurenwechsel mit der Nomenklatur des Erst-Autors zu korrelieren
- ▶ Referenz – Für jede angegebene Mutation erfolgt die entsprechende Literaturangabe

## Epitheliale Dystrophien

Tab. 1 Epitheliale Basalmembran-Dystrophie (EBMD).

Genlocus	Refseq	Exon	Nucleotide-Austausch	AA-Austausch	Original	Literatur
TGFB1 (5q31)	NM_000358	11	c.1526T > G	p.Leu509Arg	L509R	1
		16	c.1998G > C	p.Arg666Ser	R666S	1

Tab. 2 Meesmann-Hornhautdystrophie.

Genlocus	Refseq	Exon	Nucleotide-Austausch	AA-Austausch	Original	Literatur	
KRT3 (12q13)	NM_057088	7	c.1508G > C	p.Arg503Pro	R503P	2	
			c.1525G > A	p.Glu509Lys	E509K	3	
KRT12 (17q12)	NM_000223	1	c.386T > C	p.Met129Thr	M129T	4, 5	
			c.389A > C	p.Gln130Pro	Q130P	6	
			c.394C > G	p.Leu132Val	p.Leu132Val	7	
			c.399T > G	p.Asn133Lys	N133K	8	
			c.403A > G	p.Arg135Gly	Arg135Gly	9	
			c.404G > T	p.Arg135Ile	Arg135Ile	9	
			c.404G > C	p.Arg135Thr	R135T	3, 4	
			c.405A > C	p.Arg135Ser	Arg135Ser	10	
			c.409G > C	p.Ala137Pro	Ala137Pro	11	
			c.419T > G	p.Leu140Arg	Leu140Arg	9	
			c.427G > C	p.Val143Leu	V143L	3	
			6	c.1171_1197dup	p.Lle391_Leu399dup	1222ins27	10
				c.1276A > G	p.Ile426Val	I426V	12
				c.1277T > G	p.Ile426Ser	I426S	5
				c.1285T > G <sup>1</sup>	p.Tyr429Asp	Tyr429Asp	9
				c.1286A > G	p.Tyr429Cys	Y429C	2

<sup>1</sup> Berichtet als c.4046T > G (Genbank-Eingangsnummer AF 137286).

Tab. 3 Gelatinöse-tropfenförmige Hornhautdystrophie (GDLD).

Genlocus	Refseq	Exon	Nucleotide-Austausch	AA-Austausch	Original	Literatur
TACSTD2 (M1S1) (1 p32)	NM_002353	1	c.2T > G	p.Met1Arg	M1R	13
			c.198C > A	p.Cys66X	C66X	14
			c.250A > T	p.Lys84X	K84X	15
			c.322T > C	p.Cys108Arg	C108R	15
			c.341T > G	p.Phe114Cys	F114C	14
			c.352C > T	p.Gln118X	Q118X	16 – 22
			c.352C > G	p.Gln118Glu	Q118E	13
			c.355T > A	p.Cys119Ser	C119S	13
			c.493_494ins CCACCGCC	p.Gly165AlafsX15	8-bp ins	13
			c.509C > A	p.Ser170X	S170X	22
			c.519dupC	p.Ala174ArgfsX43	520insC	23
			c.551A > G	p.Tyr184Cys	Y184C	16
			c.557T > C	p.Leu186Pro	L186P	14, 24
			c.564delC	p.Lys189SerfsX82	870delC	13
			c.581T > A	p.Val194Glu	V194E	13
			c.619C > T	p.Gln207X	Q207X	22
			c.632delA	p.Gln211ArgfsX60	632delA	22
			c.653delA	p.Asp218ValfsX53	c.653delA	25
			c.679G > A	p.Glu227Lys	E227K	14
			c.772_783del ATCTATTACCTGinsT	p.Lle258X	772 to 783del (ATCTATTACCTG) + 772insT	26
			c.811delA	p.Lys271SerfsX26	1117delA	13

### Dystrophien der Bowman-Lamelle

- ▶ Reis-Bücklers-Hornhautdystrophie (RBCD) – siehe TGFBI-Hornhautdystrophien
- ▶ Thiel-Behnke-Hornhautdystrophie (TBCD) – siehe TGFBI-Hornhautdystrophien

**Tab. 4** Gittrige Hornhautdystrophie, Gelsolin Typ (LCD2).

Genlocus	Refseq	Exon	Nucleotide-Austausch	AA-Austausch	Original	Literatur
GSN (9q34)	NM_000177	4	c.654G > A <sup>1</sup>	p.Asp187Asn <sup>1</sup>	C <sup>654</sup> →A <sup>654</sup>	27 – 32
			c.654G > T <sup>1</sup>	p.Asp187Pyr <sup>1</sup>	C <sup>654</sup> →T <sup>654</sup>	33 – 36

<sup>1</sup> Nucleotid- und Codon-Nummernsystem, das bei der Erstbeschreibung von Mutationen im Gelsolin-Gen verwendet wurde, beginnend mit der Aminosäure-Nummer am 28. übertragenen Ala-Rest, dem ein 27-Rest-Signal-Peptid vorausgeht. Wenn das Einleitungs-Methionin als Codon + 1 bezeichnet wird, werden die Mutationen als c.640G > A (p.Asp214Asn) und c.640G > T (p.Asp214Pyr) dokumentiert.

**Tab. 5** TGFBI-Hornhautdystrophien.

Dystrophie	Gen-locus	Refseq	Exon	Nucleotide-Austausch	AA-Austausch	Original	Literatur
Reis-Bücklers-Hornhautdystrophie (RBCD)	TGFBI	NM_000358	4	c.371G > T	p.Arg124Leu	p.Arg124Leu	37 – 40
Thiel-Behnke-Hornhautdystrophie	(5q31)		12	c.1664G > A	p.Arg555Gln	p.Arg555Gln	37, 38
Klassische gittrige Hornhautdystrophie, Typ 1 (LCD1)			4	c.370C > T	p.Arg124Cys	p.Arg124Cys	37, 41
Granuläre Hornhautdystrophie, Typ 1 (GCD1)			12	c.1663C > T	p.Arg555Trp	p.Arg555Trp	37
Granuläre Hornhautdystrophie, Typ 2 (GCD2)			4	c.371G > A	p.Arg124His	p.Arg124His	37, 40

**Tab. 6** Granuläre Hornhautdystrophie – Varianten.

Klassifikation	Gen-locus	Refseq	Exon	Nucleotide-Austausch	AA-Austausch	Original	Literatur
Variante GCD	TGFBI	NM_000358	4	c.337G > A	p.Val113Ile	Val113Ile	42
Variante GCD	(5q31)			c.367G > C	p.Asp123His	D123H	43, 44
Variante GCD				c.370C > A	p.Arg124Ser	R124S	45, 46
Variante GCD				c.371G > T & c.373_378delACGGAG	p.Arg124Leu p.Thr125_Glu126del	R124L and DeltaT125-DeltaE126	47, 48

**Tab. 7** Gittrige Hornhautdystrophie – Varianten.

Klassifikation	Gen-locus	Refseq	Exon	Nucleotide-Austausch	AA-Austausch	Original	Literatur
Variante LCD	TGFBI	NM_000358	11	c.1501C > A	p.Pro501Thr	Pro501Thr	19, 20, 49 – 52
Variante LCD	(5q31)			c.1514T > A	p.Val505Asp	V501D	53
Variante LCD			12	c.1553T > C	p.Leu518Pro	p.Leu518Pro	20, 54 – 57
Variante LCD				c.1580T > G	p.Leu527Arg	L527R	20, 54, 55, 58 – 63
Variante LCD				c.1612A > C	p.Thr538Pro	Thr538Pro	64
Variante LCD				c.1613C > G	p.Thr538Arg	T538R	45
Variante LCD				c.1616T > A	p.Val539Asp	Val539Asp	65
Variante LCD				c.1618_1620delTTT	p.Phe540del	ΔF540	45, 66
Variante LCD				c.1619T > C	Phe540Ser	Phe540Ser	67
Variante LCD				c.1631A > G	p.Asn544Ser	N544S	49, 61, 68
Variante LCD				c.1636G > A	p.Ala546Thr	A546T	47, 69, 70
Variante LCD				c.1637C > A	p.Ala546Asp	A546D	71 – 75
Variante LCD				c.1640T > C	p.Phe547Ser	F547S	76
Variante LCD				c.1652C > A	p.Pro551Gln	P551Q	71 – 73
Variante LCD			13	c.1706T > G	p.Leu569Arg	Leu569Arg	77
Variante LCD				c.1714_1716delCAC	p.His572del	His572del	78
Variante LCD				c.1715A > G	p.His572Arg	H572R	79
Variante LCD				c.1781G > T	p.Gly594Val	Gly594Val	65
Variante LCD			14	c.1903T > A	p.Met619Lys	Met619Lys	80
Variante LCD				c.1864A > C	p.Asn622His	A→C transition at nucleotide 1911	81
Variante LCD				c.1866T > A	p.Asn622Lys	N622K(A)	45
Variante LCD				c.1866T > G	p.Asn622Lys	N622K(G)	45
Variante CBD I & Variante LCD				c.1868G > A	p.Gly623Asp	G623D	27, 45, 82

Tab. 7 (Fortsetzung)

Klassifikation	Genlocus	Refseq	Exon	Nucleotide-Austausch	AA-Austausch	Original	Literatur
Variante LCD				c.1870_1875delGTGGTC	p.Val624_Val625del	Val624-Val625del	65
Variante LCD				c.1874T>A	p.Val625Asp	V625D	83
Variante LCD				c.1877A>G	p.His626Arg	H626R	45 – 47, 65, 84
Variante LCD				c.1877A>C	p.His626Pro	H626P	45
Variante LCD				c.1879delG	p.Val627SerfsX44	V627S	45
Variante LCD				c.1886_1894dup	p.Thr629_Asn630ins AsnValPro	NVP629-630ins	85
Variante LCD				c.1892T>A	p.Val631Asp	V631D	45

## Stromale Dystrophien

Tab. 8 Makuläre Hornhautdystrophie (MCD).

Genlocus	Refseq	Exon	Nucleotide-Austausch	AA-Austausch	Original	Literatur
CHST6 (16q22)	NM_021615	1	c.1A>T	p.M1?	p.M1?	86
			c.6G>A	p.Trp2X	Trp2Ter	87
			c.7C>A	p.Leu3Met	Leu3Met	87
			c.15_16delCG	p.Val6LeufsX102	delCG707-708	88
			c.16_40del25	p.Val6_Leu14>SerfsX56	c.16_40del, Val6fs, R5fs; c.708-732del, R5fs	87, 89
			c.15_16insATGCTGTGCG	p.Val6MetfsX106	c.15_16insATGCTGTGCG, V6fs	90
			c.44T>C	p.Leu15Pro	736T>C, L15P	91
			c.51delG	p.Gln18ArgfsX52	c.51delG, Gln18fs	92
			c.52C>T	p.Gln18X	c.744C>T, Q18X	89
			c.65T>G	p.Leu22Arg	Leu22Arg	88
			c.91C>T	p.Pro31Ser	783C>T, P31S	93
			c.94_100delTCGTCCC	p.Ser32GlnfsX36	c.786-792del, P31fs	89
			c.124C>T	p.His42Tyr	His42Tyr	88
			c.137T>C	p.Leu46Pro	c.137T>C, Leu46Pro	92
			c.148C>A <sup>5</sup>	p.Arg50Cys	Arg50Cys	94
			c.148C>T	p.Arg50Cys	C840T, Arg50Cys	88
			c.149G>T	p.Arg50Leu	Arg50Leu	88
			c.152C>T	p.Ser51Leu	C844T, S51L Ser51Leu	95
			c.155G>A	p.Gly52Asp	c.847G>A, G52D	89
			c.158C>T	p.Ser53Leu	Ser53Leu	88, 89
			c.161C>T	p.Ser54Phe	Ser54Phe	87
			c.166_167delGTinsAG	p.Val56Arg	Val56Arg	87
			c.172C>T	p.Gln58X	864C>T, Q58X	91
			c.176T>C	p.Leu59Pro	T868C, L59P	96
			c.180delC	p.Phe60LeufsX10	c.180delC, Phe60fs; c.872delC, F60fs	87, 89
			c.182A>C	p.Asn61Thr	874A>C, N61T	91
			c.189C>G	p.His63Gln	c.189C>G, His63Gln	92
			c.196G>T	p.Val66Phe	Val66Phe	97
			c.196G>C	p.Val66Leu	G888C, V66L	96
			c.198delC	p.Phe67SerfsX3	delC890; c.890delC, V66fs	88, 89
			c.202T>C	p.Tyr68His	894T>C, Y68 H	91
			c.209T>A	p.Met70Leu	891T>A, M70L	91
			c.214C>T	p.Pro72Ser	906C>T, P72S, Pro72Ser	93, 95
			c.217G>A	p.Ala73Thr	Ala73Thr	87
			c.217G>C	p.Ala73Pro	c.217G>C, Ala73Pro	92
			c.226G>A	p.Val76Met	G918A, V76 M	96
			c.231G>C	p.Trp77Cys	c.923G>C	95
			c.231G>A	p.Trp77X	c.231G>A, Trp77X	92
			c.244C>T	p.Gln82X	936C>T, Q82X, Gln82Stop	91, 98
			c.271_273delGCTinsA	p.Ala91SerfsX17	962_965delGCTinsA	91
			c.274G>C	p.Val92Leu	c.274G>C, Val92Leu	92
			c.277C>A	p.Arg93Ser	c.969C>A	95
			c.278G>A	p.Arg93His	Arg93His	88
c.290G>C	p.Arg97Pro	Arg97Pro	88			
c.293_294delCCinsGG	p.Ser98Trp	c.985C>G, c.986C>G, S98W	89			
c.293_294delCCinsTG	p.Ser98Leu	Ser98Leu	87			
c.304T>G	p.Cys102Gly	996T>G, Cys102Gly	91, 95			

Tab. 8 (Fortsetzung)

Genlocus	Refseq	Exon	Nucleotide-Austausch	AA-Austausch	Original	Literatur
			c.305G>A	p.Cys102Tyr	Cys102Tyr	88
			c.310A>G	p.Met104Val	Met104Val	95
			c.320T>C	p.Phe107Ser	c.1012T>C, F107S	89
			c.329A>G	p.Tyr110Cys	Tyr110Cys	95
			c.340C>T	p.Arg114Cys	c.340C>T, Arg114Cys	92
			c.363C>G	p.Phe121Leu	c.1055C>G, F121L	89
			c.364dupC	p.Gln122ProfsX100	1055-1056insC	91
			c.365A>C	p.Gln122Pro	Gln122Pro	95
			c.369G>A	p.Trp123X	c.369G>A, Trp123X; c.1061G>A, W123X	87, 89
			c.369_375dupGGCCGTG	p.Ser126GlyfsX98	1067-1068ins(GGCCGTG)	98
			c.379C>T	p.Arg127Cys	Arg127Cys	88
			c.383C>T	p.Ala128Val	p.A128V	90
			c.391T>C	p.Ser131Pro	c.391T>C, Ser131Pro; 1083T>C, S131P	87, 91
			c.392C>T	p.Ser131Leu	c.392C>T, Ser131Leu	92
			c.413_414dupTT	p.Pro139PhefsX243	2 T insertion after 1106T, frameshift after 137A	94
			c.418C>T	p.Arg140X	C1110T, R140X, Arg140end	99, 100
			c.455T>C	p.Leu152Pro	1147T>C, L152P	91
			c.459C>A	p.Cys153X	c.459C>A, Cys153X; c.1151C>A, C153X	87, 89
			c.484C>G	p.Arg162Gly	p.Arg162Gly	92
			c.494G>A	p.Cys165Tyr	p.C165Y	86
			c.494_495delGCinsCT	p.Cys165Ser	c.494G>C, c.495C>T, Cys165Ser	87
			c.495C>G	p.Cys165Trp	Cys165Trp	87
			c.497G>C	p.Arg166Pro	1189G>C, R166P	91
			c.500C>T	p.Ser167Phe	Ser167Phe	87
			c.518T>C	p.Leu173Pro	p.Leu173Pro	101
			c.521A>G	p.Lys174Arg	A1213G, K174R	94
			c.529C>T	p.Arg177Cys	c.529C>T, Arg177Cys	92
			c.530G>A	p.Arg177His	R177H	102
			c.533T>G	p.Phe178Cys	Phe178Cys	87
			c.545delA	p.Gln182ArgfsX199	c.545delA, Gln182fs; delA1237	87, 88
			c.573dupC	p.Ala192ArgfsX30	c.573_574insC, Ala192fs	92
			c.578T>C	p.Leu193Pro	Leu193Pro	87
			c.581_586delACCTACinsGGT	p.Asn194_ Arg196delinsArgCys	ACCTAC 1 273 GGT	88
			c.585_587dupACG	p.Arg196_Lle197insArg	c.1279insACG, R195-196ins	89
			c.593T>A	p.Val198Glu	c.1285T>A, V198E	103
			c.599T>G	p.Leu200Arg	1291T>G, L200R; Leu200Arg; T1291G, L200R	91, 99
			c.604C>A	p.Arg202Ser	c.1296C>A, R202S	89, 91
			c.607G>A	p.Asp203Asn	c.607G>A, Asp203Asn	92
			c.609C>A	p.Asp203Glu	C1301A, D203E	94
			c.611C>A	p.Pro204Gln	P204Q; c.1303C>A, P204G; 1303C>A, P204Q	89, 91, 102
			c.611C>G	p.Pro204Arg	Pro204Arg	87
			c.612_614delGCGinsAT	p.Arg205TrpfsX176	GCG 1304 AT	88
			c.614G>A	p.Arg205Gln	Arg205Gln	88
			c.614G>T	p.Arg205Leu	R205L	102
			c.616G>A	p.Ala206Thr	Ala206Thr	88
			c.617C>T	p.Ala206Val	1309C>T, A206V	93
			c.629C>T	p.Ser210Phe	c.1321C>T, S210F	89
			c.631C>T	p.Arg211Trp	C1323T, 1323C>T, R211W	94, 102
			c.632G>A	p.Arg211Gln	Arg211Gln	98
			c.649G>A	p.Ala217Thr	A217T	102
			c.656_657insCTG	p.Ala219_Arg220insTrp	c.656_657insCTG, Ala219_Arg220insTrp; c.1348insCTG, W219-220ins	87, 89
			c.661G>T	p.Asp221Tyr	c.661G>T, Asp221Tyr; D221Y	87, 89
			c.663C>G	p.Asp221Glu	c.663C>G, Asp221Glu; c.1355C>G, D221E	87, 89
			c.668G>A	p.Gly223Asp	Gly223Asp	100
			c.682_683delACinsGA	p.Thr228Asp	c.682A>G, 683C>A, Thr228Asp	92
			c.696G>A	p.Trp232X	G1388A, W232X	96
			c.738C>G	p.Cys246Trp	c.738C>G, Cys246Trp	92
			c.740delG	p.Arg247LeufsX134	c.740delG, Arg247fs	92
			c.744C>G	p.Ser248Arg	c.744C>G, Ser248Arg	92
			c.746A>C	p.His249Pro	His249Pro	88
			c.803A>G	p.Tyr268Cys	A1495G, Y268C	96

Tab. 8 (Fortsetzung)

Genlocus	Refseq	Exon	Nucleotide-Austausch	AA-Austausch	Original	Literatur
			c.814C>A	p.Arg272Ser	Arg272Ser	87
			c.815G>A	p.Arg272His	c.815G>A, Arg272His	92
			c.820G>A	p.Glu274Lys	Glu274Lys	88, 94
			c.827T>C	p.Leu276Pro	Leu276Pro, c.1519T>C; L276P, T1519C	87, 99
			c.925G>T	p.Gly309X	c.1617G>T, G309X	89
			c.985G>C	p.Val329Leu	c.985G>C, p.V329L	90
			c.991C>T	p.Gln331X	Gln331X	95
			c.993G>T	p.Gln331His	Gln331His	100
			c.1000C>T	p.Arg334Cys	Arg334Cys	87
			c.1001G>A	p.Arg334His	c.1693G>A, Arg334Cys	97
			c.1002_1012delinsTTG	p.His335CysfsX27	His335fs	87
			c.1039G>T	p.Glu347X	c.1731G>T, E347X	89
			c.1046G>A	p.Cys349Tyr	c.1046G>A, Cys349Tyr	92
			c.1047C>G	p.Cys349Trp	c.1047C>G, Cys349Trp	92
			c.1052_1059dupCTGCGCTG	p.Gln354ValfsX30	c.1744_1751dupGTGCGCTG	95
			c.1056_1078del23	p.Ala352AlafsX5; p.Leu353CysfsX4	del1748-1770	88
			c.1072T>G	p.Tyr358Asp	T1764G, Y358D	99
			delORF	Absent Protein	delORF	88

<sup>1</sup> c.148C>A überträgt auf p.Arg50Ser. Autoren berichten über Arg50Cys als Aminosäure-Austausch, ein Hinweis auf c.148C>T als Nucleotid-Austausch.

Tab. 9 Schnyder – Hornhautdystrophie (SCD).

Genlocus	Refseq	Exon	Nucleotide-Austausch	AA-Austausch	Original	Literatur
UBIAD1 (1p36)	NM_013319	1	c.305A>G	p.Asn102Ser	p.Asn102Ser	104 – 107
			c.335A>G	p.Asp112Gly	p.Asp112Gly	104
			c.353A>G	p.Asp118Gly	p.Asp118Gly	107
			c.355A>G	p.Arg119Gly	p.Arg119Gly	104, 106
			c.361C>G	p.Leu121Val	p.Leu121Val	106, 107
			c.511T>C	p.Ser171Pro	p.Ser171Pro	107
			c.524C>T	p.Thr175Ile	p.Thr175Ile	104, 107
		2	c.529G>A	p.Gly177Arg	p.Gly177Arg	105, 107
			c.556G>A	p.Gly186Arg	p.Gly186Arg	107
			c.695A>G	p.Asn232Ser	p.Asn232Ser	104
			c.708C>G	p.Asp236Glu	p.Asp236Glu	107

Tab. 10 Kongenitale stromale Hornhautdystrophie (CSCD).

Genlocus	Refseq	Exon	Nucleotide-Austausch	AA-Austausch	Original	Literatur
DCN (12q22)	NM_133503	8	c.941delC	p.Pro314HisfsX14	p.Pro314fsX14	108
		8	c.967delT	p.Ser323LeufsX5	p.S323fsX5	109

Tab. 11 Fleckchen-Hornhautdystrophie (FCD).

Genlocus	Refseq	Exon	Nucleotide-Austausch	AA-Austausch	Original	Literatur
PIP5K3 (2q35)	NM_015040	17	c.2098delA	p.Asn701ThrfsX7	2256delA	110
		17	c.2116_2117delCT	p.Leu706ValfsX6	2274delCT	110
		Intron 20	c.3619-1G>C	p.Val1207AlafsX11	IVS19-1G→C, intron 19	110
		20	c.2551C>T	p.Arg851X	R851X	110
		20	c.2962C>T	p.Gln988X	Q988X	110
		20	c.3088G>T	p.Glu1030X	E1030X	110
		20	c.3112C>T	p.Arg1038X	R1038X	110
		20	c.3308A>G	p.Lys1103Arg	K1103R	110

## Descemet Membran und Endotheliale Dystrophien

**Tab. 12** Frühe Variante der Fuchs-endotheliales Hornhautdystrophie (FECD).

Genlocus	Refseq	Exon	Nucleotide-Austausch	AA-Austausch	Original	Literatur
COL8A2 (p34.3-1p32)	NM_005202	2	c.1349T>G	p.Leu450Trp	L450W	111
		2	c.1363C>A	p.Gln455Lys	gln455lys	112

**Tab. 13** Hintere polymorphe Hornhautdystrophie 3 (PPCD 3).

Genlocus	Refseq	Exon	Nucleotide-Austausch	AA-Austausch	Original	Literatur
TCF8 (10 p11 – 10q11)	NM_030751	1	c.2T>G	p.Met1Arg	Met1Arg	113
			c.34C>T	p.Gln12X	Gln12X	113
		5	c.640C>T	p.Gln214X	Gln214X	113
			7	c.929dupA	p.Cys311ValfsX25	c.953_954insA
		c.973C>T		p.Arg325X	Arg325X	113
		c.1124delT	p.Phe375SerfsX31	p.F375fs	114	
		c.1332_1335delCAAT	p.Ile444MetfsX48	c.1332_1335delCAAT	115	
		c.1348C>T	p.Gln450X	c.1350C→T	115	
		c.1387_1390delCCTT	p.Pro463_Leu464>TrpfsX29	p.P463fs	114	
		c.1482dupA	p.Glu495ArgfsX10	c.1506dupA	113	
		c.1568delA	p.Val526X	c.1592delA	113	
		c.1576dupG	p.Val526GlyfsX3	c.1578_1579insG	115	
		c.2157C>G	p.Tyr719X	p.Y719X	114	
		c.2182G>T	p.Glu728X	c.2184G→T	115	
		c.2324dupA	p.Glu776GlyfsX44	c.2324_2325dupA	114	
		9	c.2916_2917delTG	p.Gly973ValfsX14	c.2916_2917delTG	115
			c.2988_2989delAG	p.Glu997AlafsX7	c.3012_3013delAG	113

**Tab. 14** Kongenitale hereditäre Endotheldystrophie 2 (CHED 2).

Genlocus	Refseq	Exon	Nucleotide-Austausch	AA-Austausch	Original	Literatur
SLC4A11 (20 p11.2 – 20q11.2)	NM_032034	2	c.140delA	p.Tyr47SerfsX69	Tyr47SerfsX69	116
			c.246_247delTTinsA	p.Phe84LeufsX32	p.Arg82ArgfsX33	117
		3	c.306delC	p.Gly103ValfsX13	c.[306delC]+[?]	116
			c.334C>T	p.Arg112X	Arg112X	116
		4	c.353_356delAGAA	p.Lys118ThrfsX12	353_356delAGAA	118
			c.473_480delGCTTCGCC	p.Arg158ProfsX4	p.Arg158ProfsX4; Arg158GlnfsX4	116, 119
		5	c.618_619delAG	p.Val208AlafsX38	Val208AlafsX38	116
			c.625C>T	p.Arg209Trp	Arg209Trp	116
			c.637T>C	p.Ser213Pro	p.Ser213Pro	119
			c.638C>T	p.Ser213Leu	Ser213Leu	116
		6	c.695G>A	p.Ser232Asn	p.Ser232Asn	120
			c.697C>T	p.Arg233Cys	Arg233Cys	116
		7	c.859_862delGAGinsCCT	p.Glu287ProfsX21	E287fsX21	121
			c.878_889del12	p.Glu293_Glu296del	Glu293_Glu296del	116
			c.985A>T	p.Arg329X	p.Arg329X	120
		IVS-7	c.996+26C+44Cdel19	Unknown	Unknown	116
		IVS-8	c.1091-1G>C	Unknown	Unknown	116
		9	c.1202C>A	Thr401Lys	Thr401Lys	116
		10	c.1253G>A	p.Gly418Asp	Gly418Asp	116
			c.1317_1322del6ins8	p.Leu440ValfsX6	Leu440ValfsX6	116
		11	c.1378_1381delTACGinsA	p.Tyr460_Ala461delinsThr	p.Tyr460_Ala461delinsThr	119
			c.1391G>A	p.Gly464Asp	G464D	118
			c.1418T>G	p.Leu473Arg	Leu473Arg	116
			c.1463G>A	p.Arg488Lys	p.Arg488Lys	119
		12	c.1466C>T	p.Ser489Leu	S489L	116, 118
		13	c.1704_1705delCT	p.Ser569ArgfsX177	p.His568HisfsX177	117
			c.1751C>A	p.Thr584Lys	Thr584Lys	116
		14	c.1813C>T	p.Arg605X	p.Arg605X	116 – 118
			c.1894G>T	p.Glu632X	p.Glu632X	116, 117

Tab. 14 (Fortsetzung)

Genlocus	Refseq	Exon	Nucleotide-Austausch	AA-Austausch	Original	Literatur
		15	c.2014_2016delTTC or c.2017_2019delTTC	p.Phe672del or p.Phe673del	F672del or F673del	121
		IVS 15	c.2067-6_-16delinsGGCCGGCCGG	Inactivation of splice acceptor site	IVS15 -6_-16delins GGCCGGCCGG	118
		16	c.2233_2240dupTATGACAC	p.Ile748MetfsX5	p.Thr747ThrfsX6	119
		17	c.2263C>T	p.Arg755Trp	Arg755Trp	116
			c.2264G>A (g.9044G>A)	p.Arg755Gln	p.Arg755Gln	117, 118
			c.2318C>T	p.Pro773Leu	Pro773Leu	116
			c.2389_2391delGAT	p.Asp797del	Asp797del	116
			c.2407C>T	p.Gln803X	Gln803X	116
			c.2411G>A	p.Arg804His	p.Arg804His	117
			c.2420delTinsGG	p.Leu807ArgfsX71	p.Leu807ArgfsX71	117
			c.2423_2454del	p.Leu808ArgfsX110	p.Leu808ArgfsX110	119
		18	c.2470G>A	p.Val824Met	p.Val824Met	116, 119
			c.2498C>T	p.Thr833Met	p.Thr833Met	117
			c.2528T>C	p.Leu843Pro	p.Leu843Pro	119
			c.2566A>G	p.Met856Val	p.Met856Val	119
			c.2606G>A	p.Arg869His	p.Arg869His	117
			c.2605C>T	p.Arg869Cys	R869C	116, 118
		19	c.2623C>T	p.Arg875X	Arg875X	116

## Literatur

- Boutboul S, Black GC, Moore JE, et al. A subset of patients with epithelial basement membrane corneal dystrophy have mutations in TGFBI/BIGH3. *Hum Mutat* 2006; 27: 553 – 557
- Chen YT, Tseng SH, Chao SC. Novel mutations in the helix termination motif of keratin 3 and keratin 12 in 2 Taiwanese families with Meesmann corneal dystrophy. *Cornea* 2005; 24: 928 – 932
- Irvine AD, Corden LD, Swensson O, et al. Mutations in cornea-specific keratin K3 or K12 genes cause Meesmann's corneal dystrophy. *Nat Genet* 1997; 16: 184 – 187
- Corden LD, Swensson O, Swensson B, et al. Molecular genetics of Meesmann's corneal dystrophy: ancestral and novel mutations in keratin 12 (K12) and complete sequence of the human KRT12 gene. *Exp Eye Res* 2000; 70: 41 – 49
- Nichini O, Manzi V, Munier FL, et al. Meesmann corneal dystrophy (MECD): report of 2 families and a novel mutation in the cornea specific keratin 12 (KRT12) gene. *Ophthalmic Genet* 2005; 26: 169 – 173
- Corden LD, Swensson O, Swensson B, et al. A novel keratin 12 mutation in a German kindred with Meesmann's corneal dystrophy. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 527 – 530
- Aldave AJ. The clinical utility of genetic analysis in the diagnosis and management of inherited corneal disorders. *Contemp Ophthalmol* 2005; 4: 1 – 10
- Irvine AD, Coleman CM, Moore JE, et al. A novel mutation in KRT12 associated with Meesmann's epithelial corneal dystrophy. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 729 – 732
- Nishida K, Honma Y, Dota A, et al. Isolation and chromosomal localization of a cornea-specific human keratin 12 gene and detection of four mutations in Meesmann corneal epithelial dystrophy. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 1268 – 1275
- Yoon MK, Warren JF, Holsclaw DS, et al. A novel arginine substitution mutation in 1A domain and a novel 27 bp insertion mutation in 2B domain of keratin 12 gene associated with Meesmann's corneal dystrophy. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 752 – 756
- Takahashi K, Murakami A, Okisaka S, et al. Heterozygous Ala137Pro mutation in keratin 12 gene found in Japanese with Meesmann's corneal dystrophy. *Jpn J Ophthalmol* 2002; 46: 673 – 674
- Coleman CM, Hannush S, Covello SP, et al. A novel mutation in the helix termination motif of keratin K12 in a US family with Meesmann corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1999; 128: 687 – 691
- Ren Z, Lin PY, Klintworth GK, et al. Allelic and locus heterogeneity in autosomal recessive gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Hum Genet* 2002; 110: 568 – 577
- Alavi A, Elahi E, Tehrani MH, et al. Four mutations (three novel, one founder) in TACSTD2 among Iranian GDL patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 4490 – 4497
- Murakami A, Kimura S, Fujiki K, et al. Mutations in the membrane component, chromosome 1, surface marker 1 (M1S1) gene in gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Jpn J Ophthalmol* 2004; 48: 317 – 320
- Tian X, Fujiki K, Li Q, et al. Compound heterozygous mutations of M1S1 gene in gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 567 – 569
- Yoshida S, Kumano Y, Yoshida A, et al. Two brothers with gelatinous drop-like dystrophy at different stages of the disease: role of mutational analysis. *Am J Ophthalmol* 2002; 133: 830 – 832
- Yajima T, Fujiki K, Murakami A, et al. [Gelatinous drop-like corneal dystrophy: mutation analysis of membrane component, chromosome 1, surface marker 1]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2002; 106: 265 – 272
- Ha NT, Fujiki K, Hotta Y, et al. Q118X mutation of M1S1 gene caused gelatinous drop-like corneal dystrophy: the P501T of BIGH3 gene found in a family with gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 119 – 120
- Fujiki K, Nakayasu K, Kanai A. Corneal dystrophies in Japan. *J Hum Genet* 2001; 46: 431 – 435
- Tsujikawa M, Tsujikawa K, Maeda N, et al. Rapid detection of M1S1 mutations by the protein truncation test. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 2466 – 2468
- Tsujikawa M, Kurahashi H, Tanaka T, et al. Identification of the gene responsible for gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Nat Genet* 1999; 21: 420 – 423
- Tasa G, Kals J, Muru K, et al. A novel mutation in the M1S1 gene responsible for gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 2762 – 2764
- Taniguchi Y, Tsujikawa M, Hibino S, et al. A novel missense mutation in a Japanese patient with gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol* 2005; 139: 186 – 188
- Markoff A, Bogdanova N, Uhlig CE, et al. A novel TACSTD2 gene mutation in a Turkish family with a gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Mol Vis* 2006; 12: 1473 – 1476
- Ha NT, Chau HM, Cung le X, et al. A novel mutation of M1S1 gene found in a Vietnamese patient with gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 390 – 393
- Afshari NA, Mullally JE, Afshari MA, et al. Survey of patients with granular, lattice, avellino, and Reis-Bucklers corneal dystrophies for mutations in the BIGH3 and gelsolin genes. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 16 – 22
- Kwiatkowski DJ, Stossel TP, Orkin SH, et al. Plasma and cytoplasmic gelsolins are encoded by a single gene and contain a duplicated actin-binding domain. *Nature* 1986; 323: 455 – 458
- Levy E, Haltia M, Fernandez-Madrid I, et al. Mutation in gelsolin gene in Finnish hereditary amyloidosis. *J Exp Med* 1990; 172: 1865 – 1867

- 30 Maury CP, Kere J, Tolvanen R, et al. Finnish hereditary amyloidosis is caused by a single nucleotide substitution in the gelsolin gene. *FEBS Lett* 1990; 276: 75 – 77
- 31 Paunio T, Sunada Y, Kiuru S, et al. Haplotype analysis in gelsolin-related amyloidosis reveals independent origin of identical mutation (G654A) of gelsolin in Finland and Japan. *Hum Mutat* 1995; 6: 60 – 65
- 32 Stewart HS, Parveen R, Ridgway AE, et al. Late onset lattice corneal dystrophy with systemic familial amyloidosis, amyloidosis V, in an English family. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 390 – 394
- 33 Boysen G, Galassi G, Kamieniecka Z, et al. Familial amyloidosis with cranial neuropathy and corneal lattice dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979; 42: 1020 – 1030
- 34 Chastan N, Baert-Desurmont S, Saugier-Verber P, et al. Cardiac conduction alterations in a French family with amyloidosis of the Finnish type with the p.Asp187Tyr mutation in the GSN gene. *Muscle Nerve* 2006; 33: 113 – 119
- 35 de la Chapelle A, Tolvanen R, Boysen G, et al. Gelsolin-derived familial amyloidosis caused by asparagine or tyrosine substitution for aspartic acid at residue 187. *Nat Genet* 1992; 2: 157 – 160
- 36 Maury CP, Liljestrom M, Boysen G, et al. Danish type gelsolin related amyloidosis: 654G-T mutation is associated with a disease pathogenetically and clinically similar to that caused by the 654G-A mutation (familial amyloidosis of the Finnish type). *J Clin Pathol* 2000; 53: 95 – 99
- 37 Munier FL, Korvatska E, Djemai A, et al. Kerato-epithelin mutations in four 5q31-linked corneal dystrophies. *Nat Genet* 1997; 15: 247 – 251
- 38 Ridgway AE, Akhtar S, Munier FL, et al. Ultrastructural and molecular analysis of Bowman's layer corneal dystrophies: an epithelial origin? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 3286 – 3292
- 39 Mashima Y, Nakamura Y, Noda K, et al. A novel mutation at codon 124 (R124L) in the BIGH3 gene is associated with a superficial variant of granular corneal dystrophy. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 90 – 93
- 40 Konishi M, Yamada M, Nakamura Y, et al. Immunohistology of kerato-epithelin in corneal stromal dystrophies associated with R124 mutations of the BIGH3 gene. *Curr Eye Res* 2000; 21: 891 – 896
- 41 Hotta Y, Fujiki K, Ono K, et al. Arg124Cys mutation of the betaig-h3 gene in a Japanese family with lattice corneal dystrophy type I. *Jpn J Ophthalmol* 1998; 42: 450 – 455
- 42 Zenteno JC, Ramirez-Miranda A, Santacruz-Valdes C, et al. Expanding the mutational spectrum in TGFBI-linked corneal dystrophies: identification of a novel and unusual mutation (Val113Ile) in a family with granular dystrophy. *Mol Vis* 2006; 12: 331 – 335
- 43 Ha NT, Cung le X, Chau HM, et al. A novel mutation of the TGFBI gene found in a Vietnamese family with atypical granular corneal dystrophy. *Jpn J Ophthalmol* 2003; 47: 246 – 248
- 44 Cung le X, Ha NT, Chau HM, et al. Mutation analysis of the TGFBI gene in Vietnamese with granular and Avellino corneal dystrophy. *Jpn J Ophthalmol* 2004; 48: 12 – 16
- 45 Munier FL, Frueh BE, Othenin-Girard P, et al. BIGH3 mutation spectrum in corneal dystrophies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 949 – 954
- 46 Stewart HS, Ridgway AE, Dixon MJ, et al. Heterogeneity in granular corneal dystrophy: identification of three causative mutations in the TGFBI (BIGH3) gene-lessons for corneal amyloidogenesis. *Hum Mutat* 1999; 14: 126 – 132
- 47 Dighiero P, Niel F, Ellies P, et al. Histologic phenotype-genotype correlation of corneal dystrophies associated with eight distinct mutations in the TGFBI gene. *Ophthalmology* 2001; 108: 818 – 823
- 48 Dighiero P, Drunat S, D'Hermies F, et al. A novel variant of granular corneal dystrophy caused by association of 2 mutations in the TGFBI gene-R124L and DeltaT125-DeltaE126. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 814 – 818
- 49 Mashima Y, Yamamoto S, Inoue Y, et al. Association of autosomal dominantly inherited corneal dystrophies with BIGH3 gene mutations in Japan. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 516 – 517
- 50 Kawasaki S, Nishida K, Quantock AJ, et al. Amyloid and Pro501 Thr-mutated (beta)ig-h3 gene product colocalize in lattice corneal dystrophy type IIIA. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 456 – 458
- 51 Tsujikawa K, Tsujikawa M, Yamamoto S, et al. Allelic homogeneity due to a founder mutation in Japanese patients with lattice corneal dystrophy type IIIA. *Am J Med Genet* 2002; 113: 20 – 22
- 52 Yamamoto S, Okada M, Tsujikawa M, et al. A kerato-epithelin (beta-ig-h3) mutation in lattice corneal dystrophy type IIIA. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 719 – 722
- 53 Tian X, Fujiki K, Wang W, et al. Novel mutation (V505D) of the TGFBI gene found in a Chinese family with lattice corneal dystrophy, type I. *Jpn J Ophthalmol* 2005; 49: 84 – 88
- 54 Fujiki K, Hotta Y, Nakayasu K, et al. Six different mutations of TGFBI (betaig-h3, keratoepithelin) gene found in Japanese corneal dystrophies. *Cornea* 2000; 19: 842 – 845
- 55 Hirano K, Nakamura M, Yamamoto N, et al. Geographical feature of lattice corneal dystrophy patients in Aichi Prefecture: an analysis of the TGFBI gene. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2002; 106: 352 – 359
- 56 Endo S, Nguyen TH, Fujiki K, et al. Leu518Pro mutation of the beta ig-h3 gene causes lattice corneal dystrophy type I. *Am J Ophthalmol* 1999; 128: 104 – 106
- 57 Hirano K, Hotta Y, Fujiki K, et al. Corneal amyloidosis caused by Leu518Pro mutation of betaig-h3 gene. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 583 – 585
- 58 Hirano K, Hotta Y, Nakamura M, et al. Late-onset form of lattice corneal dystrophy caused by leu527Arg mutation of the TGFBI gene. *Cornea* 2001; 20: 525 – 529
- 59 Fujiki K, Hotta Y, Nakayasu K, et al. A new L527R mutation of the betaIGH3 gene in patients with lattice corneal dystrophy with deep stromal opacities. *Hum Genet* 1998; 103: 286 – 289
- 60 Funayama T, Mashima Y, Kawashima M, et al. Lattice corneal dystrophy type III in patients with a homozygous L527R mutation in the TGFBI gene. *Jpn J Ophthalmol* 2006; 50: 62 – 64
- 61 Kawashima M, Yamada M, Funayama T, et al. Six cases of late-onset lattice corneal dystrophy associated with gene mutations induced by the transforming growth factor-beta. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2005; 109: 93 – 100
- 62 Nakagawa E, Sakimoto T, Inada N, et al. Histopathological study of lattice corneal dystrophy with L527 R mutation of transforming growth factor-beta induced gene. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2004; 108: 118 – 123
- 63 Yamada N, Chikama TI, Morishige N, et al. Homozygous mutation (L527R) of TGFBI in an individual with lattice corneal dystrophy. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 771 – 773
- 64 Yu P, Gu Y, Yang Y, et al. A clinical and molecular-genetic analysis of Chinese patients with lattice corneal dystrophy and novel Thr538Pro mutation in the TGFBI (BIGH3) gene. *J Genet* 2006; 85: 73 – 76
- 65 Chakravarthi SV, Kannabiran C, Sridhar MS, et al. TGFBI gene mutations causing lattice and granular corneal dystrophies in Indian patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 121 – 125
- 66 Rozzo C, Fossarello M, Galleri G, et al. A common beta ig-h3 gene mutation (delta f540) in a large cohort of Sardinian Reis Bucklers corneal dystrophy patients. Mutations in brief no. 180 [Online]. *Hum Mutat* 1998; 12: 215 – 216
- 67 Stix B, Leber M, Bingemer P, et al. Hereditary lattice corneal dystrophy is associated with corneal amyloid deposits enclosing C-terminal fragments of keratoepithelin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 1133 – 1139
- 68 Nakagawa Asahina S, Fujiki K, Enomoto Y, et al. Case of late onset and isolated lattice corneal dystrophy with Asn544Ser (N544S) mutation of transforming growth factor beta-induced (TGFBI, BIGH3) gene. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2004; 108: 618 – 620
- 69 Solari HP, Ventura MP, Perez AB, et al. TGFBI gene mutations in Brazilian patients with corneal dystrophy. *Eye* 2007; 21: 587 – 590
- 70 Dighiero P, Drunat S, Ellies P, et al. A new mutation (A546T) of the beta-ig-h3 gene responsible for a French lattice corneal dystrophy type IIIA. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 248 – 251
- 71 Klintworth GK, Bao W, Afshari NA. Two mutations in the TGFBI (BIGH3) gene associated with lattice corneal dystrophy in an extensively studied family. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 1382 – 1388
- 72 Aldave AJ, Gutmark JG, Yellore VS, et al. Lattice corneal dystrophy associated with the Ala546Asp and Pro551Gln missense changes in the TGFBI gene. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 772 – 781
- 73 Aldave AJ, Yellore VS, Self CA, et al. The usefulness of buccal swabs for mutation screening in patients with suspected corneal dystrophies. *Ophthalmology* 2004; 111: 1407 – 1409
- 74 Eifrig DE Jr, Afshari NA, Buchanan HW 4th, et al. Polymorphic corneal amyloidosis: a disorder due to a novel mutation in the transforming growth factor beta-induced (BIGH3) gene. *Ophthalmology* 2004; 111: 1108 – 1114
- 75 Correa-Gomez V, Villalvazo-Cordero L, Zenteno JC. The TGFBI A546D mutation causes an atypical type of lattice corneal dystrophy. *Mol Vis* 2007; 13: 1695 – 1700

- 76 Takacs L, Losonczy G, Matesz K, et al. TGFBI (BIGH3) gene mutations in Hungary – report of the novel F547S mutation associated with polymorphic corneal amyloidosis. *Mol Vis* 2007; 13: 1976 – 1983
- 77 Warren JF, Abbott RL, Yoon MK, et al. A new mutation (Leu569Arg) within exon 13 of the TGFBI (BIGH3) gene causes lattice corneal dystrophy type I. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 872 – 878
- 78 Aldave AJ, Rayner SA, Kim BT, et al. Unilateral lattice corneal dystrophy associated with the novel His572del mutation in the TGFBI gene. *Mol Vis* 2006; 12: 142 – 146
- 79 Atchaneeyasakul LO, Appukuttan B, Pingsuthiwong S, et al. A novel H572R mutation in the transforming growth factor-beta-induced gene in a Thai family with lattice corneal dystrophy type I. *Jpn J Ophthalmol* 2006; 50: 403 – 408
- 80 Aldave AJ, Yellore VS, Sonmez B, et al. A novel variant of combined granular-lattice corneal dystrophy associated with the Met619Lys mutation in the TGFBI gene. *Arch Ophthalmol* 2008; 126: 371 – 377
- 81 Stewart H, Black GC, Donnai D, et al. A mutation within exon 14 of the TGFBI (BIGH3) gene on chromosome 5q31 causes an asymmetric, late-onset form of lattice corneal dystrophy. *Ophthalmology*. 1999; 106: 964 – 970
- 82 Aldave AJ, Rayner SA, King JA, et al. A unique corneal dystrophy of Bowman's layer and stroma associated with the Gly623Asp mutation in the transforming growth factor beta-induced (TGFBI) gene. *Ophthalmology* 2005; 112: 1017 – 1022
- 83 Tian X, Fujiki K, Zhang Y, et al. A novel variant lattice corneal dystrophy caused by association of mutation (V625D) in TGFBI gene. *Am J Ophthalmol* 2007; 144: 473 – 475
- 84 Chau HM, Ha NT, Cung LX, et al. H626R and R124C mutations of the TGFBI (BIGH3) gene caused lattice corneal dystrophy in Vietnamese people. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 686 – 689
- 85 Schmitt-Bernard CF, Guittard C, Arnaud B, et al. BIGH3 exon 14 mutations lead to intermediate type I/IIIA of lattice corneal dystrophies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 1302 – 1308
- 86 Liskova P, Veraitch B, Jirsova K, et al. Sequencing of the CHST6 gene in Czech macular corneal dystrophy patients supports the evidence of a founder mutation. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 265 – 267
- 87 Sultana A, Sridhar MS, Klintworth GK, et al. Allelic heterogeneity of the carbohydrate sulfotransferase-6 gene in patients with macular corneal dystrophy. *Clin Genet* 2005; 68: 454 – 460
- 88 Warren JF, Aldave AJ, Srinivasan M, et al. Novel mutations in the CHST6 gene associated with macular corneal dystrophy in southern India. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 1608 – 1612
- 89 Sultana A, Sridhar MS, Jagannathan A, et al. Novel mutations of the carbohydrate sulfotransferase-6 (CHST6) gene causing macular corneal dystrophy in India. *Mol Vis* 2003; 9: 730 – 734
- 90 Liu NP, Smith CF, Bowling BL, et al. Macular corneal dystrophy types I and II are caused by distinct mutations in the CHST6 gene in Iceland. *Mol Vis* 2006; 12: 1148 – 1152
- 91 Niel F, Ellies P, Dighiero P, et al. Truncating mutations in the carbohydrate sulfotransferase-6 gene (CHST6) result in macular corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 2949 – 2953
- 92 Klintworth GK, Smith CF, Bowling BL. CHST6 mutations in North American subjects with macular corneal dystrophy: a comprehensive molecular genetic review. *Mol Vis* 2006; 12: 159 – 176
- 93 El-Ashry MF, Abd El-Aziz MM, Wilkins S, et al. Identification of novel mutations in the carbohydrate sulfotransferase gene (CHST6) causing macular corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 377 – 382
- 94 Akama TO, Nishida K, Nakayama J, et al. Macular corneal dystrophy type I and type II are caused by distinct mutations in a new sulphotransferase gene. *Nat Genet* 2000; 26: 237 – 241
- 95 Aldave AJ, Yellore VS, Thonar EJ, et al. Novel mutations in the carbohydrate sulfotransferase gene (CHST6) in American patients with macular corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 465 – 473
- 96 Ha NT, Chau HM, Cung le X, et al. Mutation analysis of the carbohydrate sulfotransferase gene in Vietnamese with macular corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 3310 – 3316
- 97 Gulas-Canizo R, Castaneda-Diez R, Gomez-Leal A, et al. Corneal macular dystrophy: clinical, histopathologic and ultrastructural features. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2006; 81: 315 – 320
- 98 Ha NT, Chau HM, Cung le X, et al. Identification of novel mutations of the CHST6 gene in Vietnamese families affected with macular corneal dystrophy in two generations. *Cornea* 2003; 22: 508 – 511
- 99 El-Ashry MF, Abd El-Aziz MM, Shalaby O, et al. Novel CHST6 nonsense and missense mutations responsible for macular corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol* 2005; 139: 192 – 193
- 100 Liu NP, Bao W, Smith CF, et al. Different mutations in carbohydrate sulfotransferase 6 (CHST6) gene cause macular corneal dystrophy types I and II in a single sibship. *Am J Ophthalmol* 2005; 139: 1118 – 1120
- 101 Yellore VS, Sonmez B, Chen MC, et al. An unusual presentation of macular corneal dystrophy associated with uniparental isodisomy and a novel Leu173Pro mutation. *Ophthalmic Genet* 2007; 28: 169 – 174
- 102 Iida-Hasegawa N, Furuhashi A, Hayatsu H, et al. Mutations in the CHST6 gene in patients with macular corneal dystrophy: immunohistochemical evidence of heterogeneity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 3272 – 3277
- 103 Abbruzzese C, Kuhn U, Molina F, et al. Novel mutations in the CHST6 gene causing macular corneal dystrophy. *Clin Genet* 2004; 65: 120 – 125
- 104 Orr A, Dube MP, Marcadier J, et al. Mutations in the UBIAD1 gene, encoding a potential prenyltransferase, are causal for Schnyder crystalline corneal dystrophy. *PLoS ONE*. 2007; 2: e685
- 105 Weiss JS, Kruth HS, Kuivaniemi H, et al. Mutations in the UBIAD1 gene on chromosome short arm 1, region 36, cause Schnyder crystalline corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 5007 – 5012
- 106 Yellore VS, Khan MA, Bourla N, et al. Identification of mutations in UBIAD1 following exclusion of coding mutations in the chromosome 1p36 locus for Schnyder crystalline corneal dystrophy. *Mol Vis* 2007; 13: 1777 – 1782
- 107 Weiss JW, Kruth HS, Kuivaniemi H, et al. Genetic analysis of 14 families with Schnyder crystalline corneal dystrophy reveals clues to UBIAD1 protein function. *Am J Med Genet* 2008; 146: 271 – 283
- 108 Rodahl E, Van Ginderdeuren R, Knappskog PM, et al. A second decorin frame shift mutation in a family with congenital stromal corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 520 – 521
- 109 Bredrup C, Knappskog PM, Majewski J, et al. Congenital stromal dystrophy of the cornea caused by a mutation in the decorin gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 420 – 426
- 110 Li S, Tiab L, Jiao X, et al. Mutations in PIP5K3 are associated with Francois-Neetens mouchettee fleck corneal dystrophy. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 54 – 63
- 111 Gottsch JD, Sundin OH, Liu SH, et al. Inheritance of a novel COL8A2 mutation defines a distinct early-onset subtype of Fuchs corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 1934 – 1939
- 112 Biswas S, Munier FL, Yardley J, et al. Missense mutations in COL8A2, the gene encoding the alpha2 chain of type VIII collagen, cause two forms of corneal endothelial dystrophy. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 2415 – 2423
- 113 Aldave AJ, Yellore VS, Yu F, et al. Posterior polymorphous corneal dystrophy is associated with TCF8 gene mutations and abdominal hernia. *Am J Med Genet A*. 2007; 143: 2549 – 2556
- 114 Liskova P, Tuft SJ, Gwilliam R, et al. Novel mutations in the ZEB1 gene identified in Czech and British patients with posterior polymorphous corneal dystrophy. *Hum Mutat* 2007; 28: 638
- 115 Krafchak CM, Pawar H, Moroi SE, et al. Mutations in TCF8 cause posterior polymorphous corneal dystrophy and ectopic expression of COL4A3 by corneal endothelial cells. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 694 – 708
- 116 Sultana A, Garg P, Ramamurthy B, et al. Mutational spectrum of the SLC4A11 gene in autosomal recessive congenital hereditary endothelial dystrophy. *Mol Vis* 2007; 13: 1327 – 1332
- 117 Jiao X, Sultana A, Garg P, et al. Autosomal recessive corneal endothelial dystrophy (CHED2) is associated with mutations in SLC4A11. *J Med Genet* 2007; 44: 64 – 68
- 118 Vithana EN, Morgan P, Sundaresan P, et al. Mutations in sodium-borate cotransporter SLC4A11 cause recessive congenital hereditary endothelial dystrophy (CHED2). *Nat Genet* 2006; 38: 755 – 757
- 119 Desir J, Moya G, Reish O, et al. Borate transporter SLC4A11 mutations cause both Harboyan syndrome and non-syndromic corneal endothelial dystrophy. *J Med Genet* 2007; 44: 322 – 326
- 120 Aldave AJ, Yellore VS, Bourla N, et al. Autosomal recessive CHED associated with novel compound heterozygous mutations in SLC4A11. *Cornea* 2007; 26: 896 – 900
- 121 Kumar A, Bhattacharjee S, Prakash DR, et al. Genetic analysis of two Indian families affected with congenital hereditary endothelial dystrophy: two novel mutations in SLC4A11. *Mol Vis* 2007; 13: 39 – 46

## Institute

- <sup>1</sup> Kresge Eye Institute, Departments of Ophthalmology and Pathology, Wayne State University School of Medicine, Detroit, Michigan, USA
- <sup>2</sup> Viborg Hospital, Viborg, Dänemark
- <sup>3</sup> Klinikum Hanau, Augenklinik, Hanau, Deutschland
- <sup>4</sup> Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan
- <sup>5</sup> The Jules Stein Eye Institute, University of California at Los Angeles, Los Angeles, USA
- <sup>6</sup> Department of Ophthalmology, Albany Medical College, Albany, New York, USA
- <sup>7</sup> Department of Ophthalmology, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland
- <sup>8</sup> Villa Serena Hospital, Forlì, Italien
- <sup>9</sup> Hôpital Ophtalmique Jules Gonin, Lausanne, Schweiz
- <sup>10</sup> Universität des Saarlandes, Augenklinik, Homburg/Saar, Deutschland
- <sup>11</sup> Department of Ophthalmology, University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas, USA
- <sup>12</sup> Section of Ophthalmology, Department of Clinical Medicine, University of Bergen, Bergen, Norwegen
- <sup>13</sup> Department of Ophthalmology and Visual Science, UC Davis Eye Center, University of California, Davis; Sacramento, California, USA
- <sup>14</sup> Wills Eye Institute, Philadelphia, USA
- <sup>15</sup> Department of Ophthalmology Rotterdam, Rotterdam, Niederlande
- <sup>16</sup> Corneal Dystrophy Research Institute, Department of Ophthalmology, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea
- <sup>17</sup> Departments of Pathology and Ophthalmology, Duke University, Durham, North Carolina, USA