

Ophthalmologie 2024 · 121:141–145  
<https://doi.org/10.1007/s00347-023-01929-y>  
 Eingegangen: 10. Juli 2023  
 Überarbeitet: 10. Juli 2023  
 Angenommen: 31. August 2023  
 Online publiziert: 10. Oktober 2023  
 © The Author(s) 2023



# Seltene Ursache einer okklusiven retinalen Vaskulopathie

Anja Nattmann<sup>1</sup> · Erdmute Kunstmann<sup>2</sup> · Michael Gernert<sup>3</sup> · Dorothee Schwabe<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Augenklinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland

<sup>2</sup> Institut für Humangenetik, Universität Würzburg, Würzburg, Deutschland

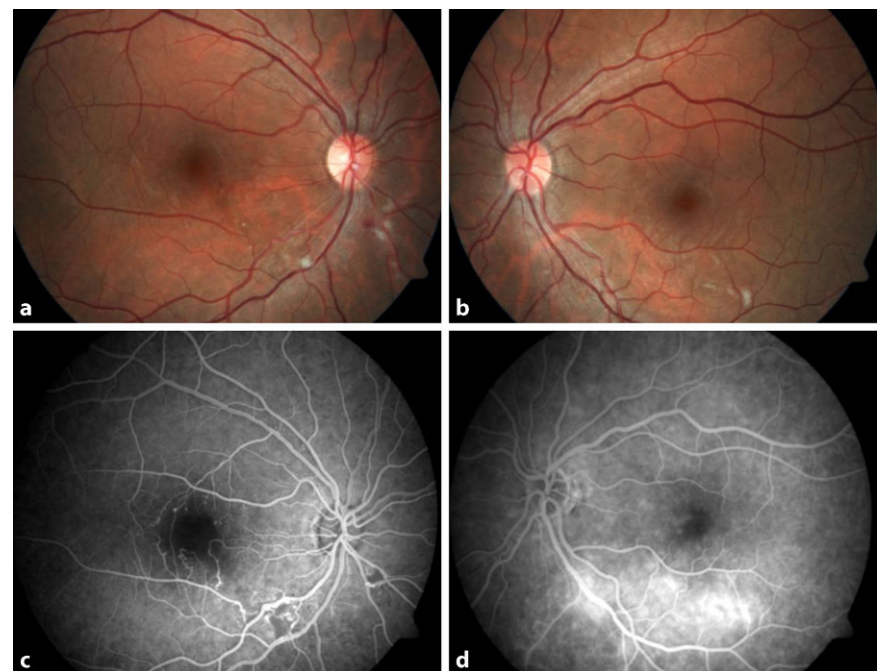
<sup>3</sup> Medizinische Klinik II, Abteilung für Rheumatologie und klinische Immunologie, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland

## Anamnese

Der 31-jährige Patient stellte sich mit seit 3 Monaten bestehender, subakut aufgetretener Visusminderung des rechten Auges vor. Das linke Auge sei nach Okklusionsbehandlung im Kindesalter mild amblyop, ein Trauma war nicht erinnerlich. Allgemeinerkrankungen bestanden anamnestisch nicht.

## Befund

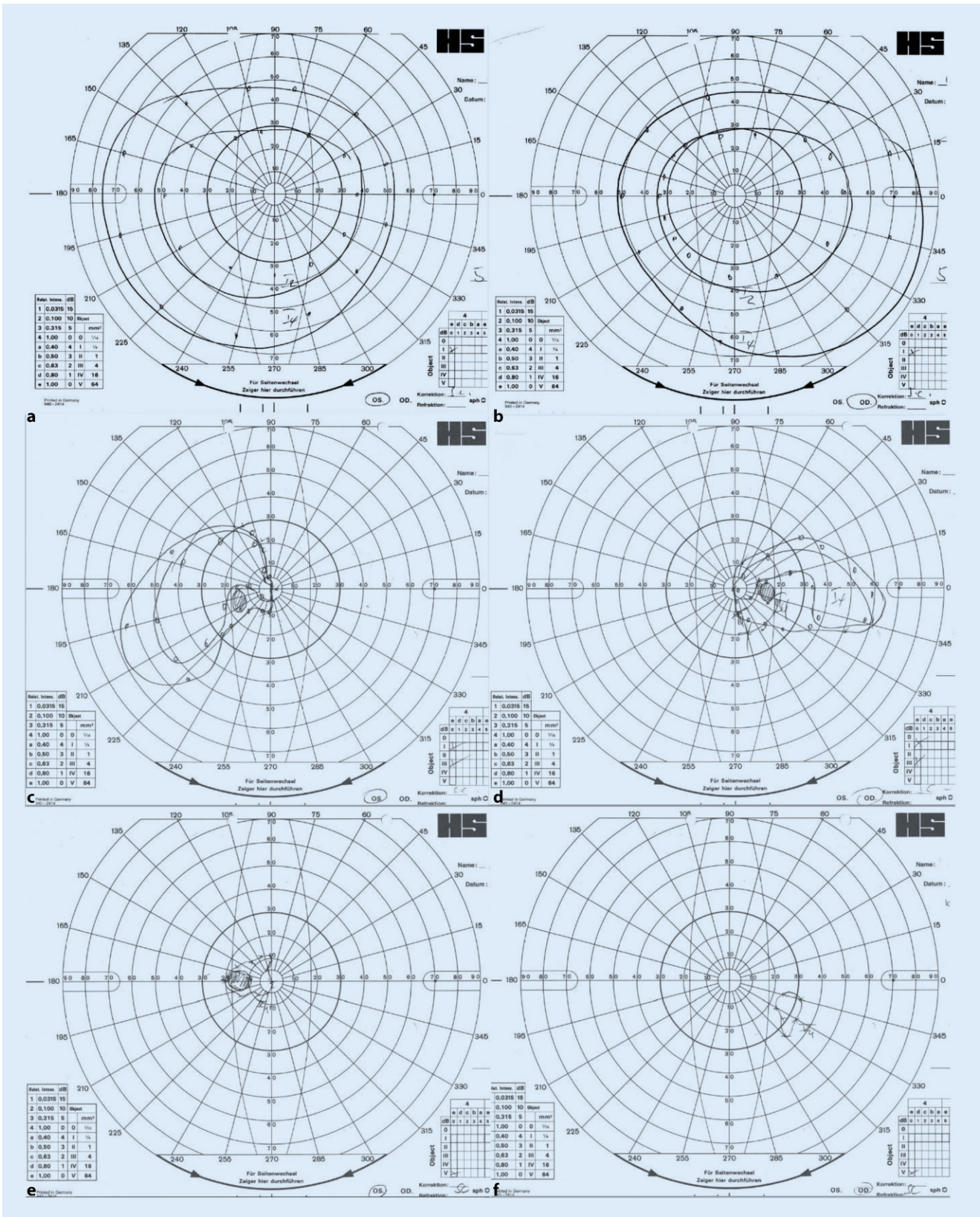
Der bestkorrigierte Visus betrug 0,9 am rechten und 0,7 am linken Auge. Der Augeninnendruck war normoton. Die Spaltlampenuntersuchung ergab einen reizfreien Vorderabschnitt mit klaren Medien. Fundoskopisch zeigten sich im Bereich des hinteren Pols beidseits Cotton-Wool-Herde und streifige Blutungen mit Gefäßtortuositas. Die Papille war rand-scharf und vital, die Netzhaut anliegend ( **Abb. 1a, c**).



**Abb. 1** ▲ Fundusfoto (a, b) und Fluoreszenzangiographie (c, d) des a, c rechten und b, d linken Auges 2010. Im Bereich der inferioren Gefäßbögen zeigt sich eine vermehrte Gefäßtortuositas mit Blutungen und Cotton-Wool-Herden. Rechts bestehen eine verbreiterte zentrale avaskuläre Zone sowie Kapillarausfälle bei okklusiver retinaler Vaskulitis. Im Bereich des temporal unteren Gefäßbogens des linken Auges stellt sich die floride arteriovenöse Vaskulitis dar

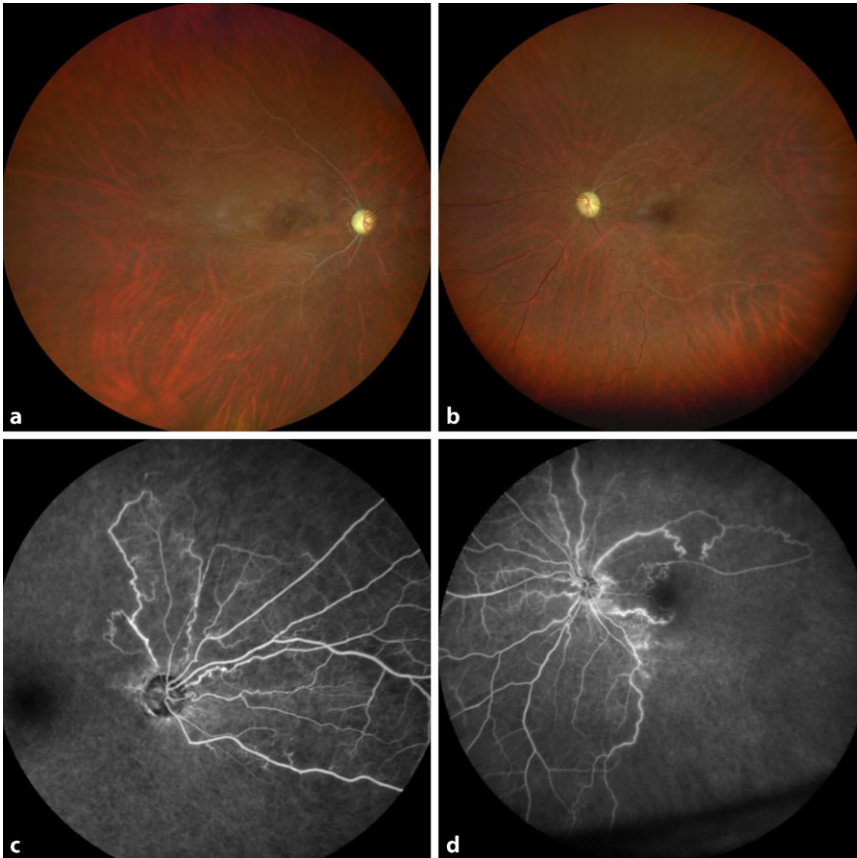


QR-Code scannen & Beitrag online lesen



**Abb. 2** ▲ Kinetische Perimetrie nach Goldmann des a, c, e linken und b, d, f rechten Auges im Krankheitsverlauf. a, b Gesichtsfeld bei Erstvorstellung 2010 mit regelrechten Außengrenzen. c, d 2021: deutliche Gesichtsfeldeinschränkung nach superior, inferior und nasal. e, f 2022: am linken Auge ist ein zentraler Gesichtsfeldrest vorhanden, am rechten Auge eine kleine exzentrische Restinsel





**Abb. 3** ▲ Fundusfoto (a, b) und FAG (c, d) des a, c rechten und b, d linken Auges 2021. Fundoskopisch lässt sich eine fortgeschrittene Optikusatrophie erkennen, am hinteren Pol imponieren „ghost vessels“. Die Netzhaut ist atroph. Die FAG zeigt nasal eine Restperfusion mit sektorieller Schrankenstörung als Zeichen einer aktiven Vaskulitis

### Diagnostik bei Erstvorstellung 2010

Die Goldmann-Perimetrie war frei (▣ Abb. 2a, b). Die Fluoreszenzangiographie (FAG) zeigte eine floride okklusive Vaskulitis links bei bereits abgelaufenem Geschehen rechts (▣ Abb. 1b, d). Die kraniale Magnetresonanztomographie (cMRT) war blande ohne Hinweis auf eine zerebrale vaskuläre Erkrankung. Eine rheumatologische Vorstellung offenbarte keine entzündlich rheumatische Systemerkrankung. Die Thrombophiliediagnostik fiel unauffällig aus. Die Infektionsserologie (Hepatitis, HIV, Lues, Borrelien) war negativ. Es folgte ein Wohnortwechsel mit zwischenzeitlicher auswärtiger Weiterbetreuung.

### Diagnostik bei Wiedervorstellung 2021

Im Jahr 2021 stellte sich unser Patient mit Visusminderung auf Handbewegungen/0,125 und Augeninnendruckanstieg auf 30 mmHg rechts mit Rubeosis iridis rechts mehr als links erneut bei uns vor. Fundoskopisch zeigte sich eine Optikusatrophie mit Kollateralenbildung und „ghost vessels“ am hinteren Pol ohne retinale Neovaskularisationen (▣ Abb. 3a, c). Korrespondierend bestand eine fortgeschrittene Gesichtsfeldeinschränkung (▣ Abb. 2c, d). In der FAG erhärtete sich der Verdacht auf eine aktive okklusive Vaskulitis (▣ Abb. 3c, d). Im cMRT zeigten sich nun Hinweise auf eine zerebrale Vaskulitis. Da auch der 2 Jahre jüngere Bruder mit Visusminderung bei Optikusatrophie und milder Vaskulitis vorstellig wurde, erfolgte die genetische Abklärung. Es wurde gezielt die Analyse von *TREX1* im Medizinisch Genetischen Zen-

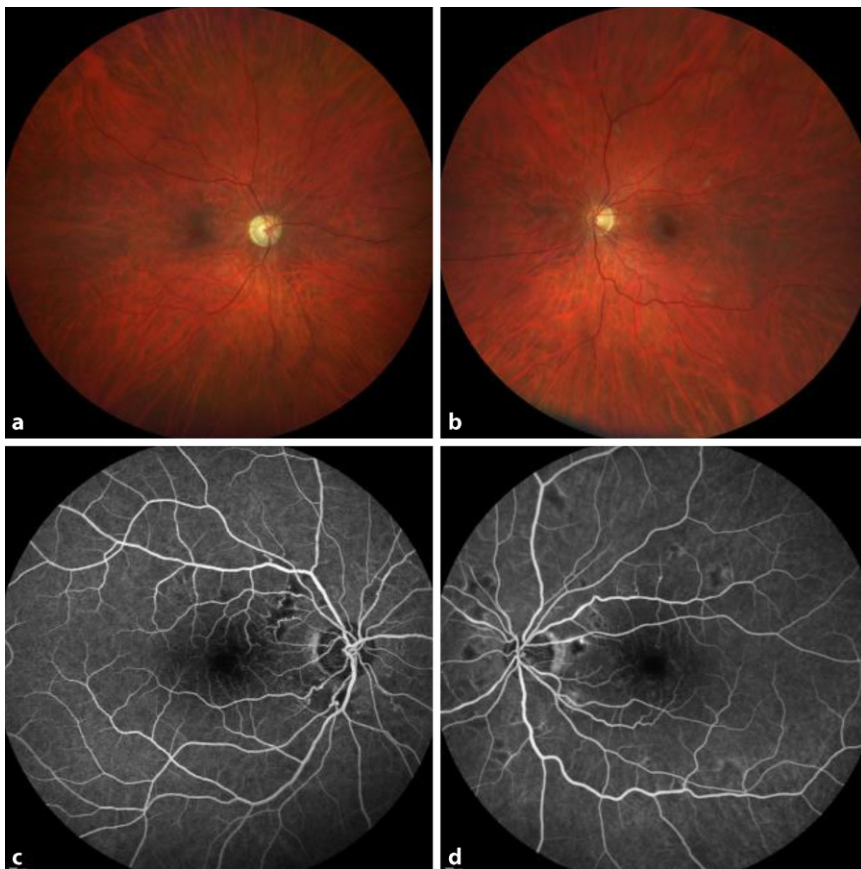
trum München (MGZ) eingeleitet, die den Nachweis der wahrscheinlich pathogenen Variante c.796G>T p.Glu266\* im heterozygoten Zustand erbrachte, passend zu dem nun klinischen Verdacht einer retinalen Vaskulopathie mit zerebraler Leukenzephalopathie und systemischen Manifestationen (RVCL-S).

### Diagnose

Retinale Vaskulopathie mit zerebraler Leukenzephalopathie und systemischen Manifestationen

### Therapie und weiterer Verlauf

Im Jahr 2010 erhielt unser Patient einen Prednisolon-Stoß mit anschließendem Ausschleichen auf eine Erhaltungsdosis von 5 mg. In der Verlaufskontrolle 2011 betrug der Visus beidseits 0,7. Unter der Diagnose einer okklusiven retinalen Vaskulitis erfolgten auswärts über einen Zeitraum von 10 Jahren immunsuppressive Therapien mit Cyclosporin und Mycophenolat-Mofetil, worunter es zu progredienten Okklusionen kam; bei Unverträglichkeit und unzureichendem Ansprechen erfolgte die Umstellung der Basistherapie auf Adalimumab. Im Jahr 2021 bestanden neu aufgetretene Systemerkrankungen: arterielle Hypertonie, Niereninsuffizienz Grad II sowie ein Tinnitus. Die Medikation setzte sich aus Adalimumab, Prednisolon, einer antihypertensiven Vierfachtherapie und Lipidsenkern zusammen. Bei weiterhin bestehender Aktivität folgte die antiinflammatorische Therapie mit Prednisolon von 1 g über 3 Tage und Therapie mit Dorzolamid/Timolol rechts. Danach begann die Induktionstherapie mit Cyclophosphamid, die Erhaltungstherapie mit Azathioprin gefolgt von Rituximab. Im Jahr 2022 hatte sich die Sehschärfe trotz Therapieeskalation permanent auf Handbewegungen/1/50 Metertafel reduziert, außerdem war es beidseits zu einer Zunahme der Gefäßokklusionen mit weiterer Gesichtsfeldreduktion (▣ Abb. 2e, f) gekommen. Nachdem das humangenetische Ergebnis vorlag, schlichen wir die Immunsuppression aus. Der Bruder wies eine geringere Krankheitsaktivität auf; sein bestkorrigierter Visus betrug an beiden Augen 0,9. In der FAG blieben die



**Abb. 4** ▲ Fundusfoto (a, b) und FAG (c, d) des a, c rechten und b, d linken Auges des Bruders. Man erkennt eine Optikusatrophy sowie vereinzelte Cotton-Wool-Herde und eine vermehrte Gefäßtortuosität bei mikrovaskulären Okklusionen peripapillär. Die FAG zeigt beidseits eine stattgehabte okklusive arteriovenöse Vasculitis peripapillär sowie eine milde Schrankeinstörung am linken Auge

Okklusionen umschrieben und peripapillär begrenzt (Abb. 4). Das cMRT ergab eine Leukenzephalopathie ohne zerebrale Vasculitis.

## Diskussion

Die RVCL-S beruht auf einer heterozygoten Mutation im *TREX1*-Gen bei autosomal-dominantem Erbgang mit Erkrankungsbeginn zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr [7]. *TREX1* ist ein Polypeptid, bestehend aus 314 Aminosäuren, welches im Zytoplasma lokalisierte DNA-Moleküle degradiert. Haploinsuffizienz von *TREX1* führt zur Induktion einer anhaltenden Interferon-Typ-I-Reaktion mit Inflammation. Die bei unserem Patienten nachgewiesene Stoppmutation befindet sich im C-terminalen Bereich des *TREX1*-Gens. Nonsense-Mutationen im C-terminalen Bereich des *TREX1*-Gens wurden bei mehreren Patienten mit retinaler Vasculopathie mit zerebraler

Leukenzephalopathie und systemischen Manifestationen als ursächlich beschrieben [6]. Frühe ophthalmologische Befunde sind Cotton-Wool-Herde, Mikroaneurysmata und Teleangiectasien, während im späteren Verlauf Kapillarausfälle, Gefäßobliterationen und Neovaskularisationen mit großen Ischämiearealen auftreten [7]. Spätkomplikationen sind Makulaödem und Sekundärglaukom [7]. Im Krankheitsverlauf kommt es neben neurologischen Manifestationen zu Niereninsuffizienz, Raynaud-Syndrom und arterieller Hypertension mit reduzierter Lebenserwartung [4, 7]; Systemerkrankungen, die auch bei unserem Patienten auftraten. Andere mögliche genetische Ursachen für okklusive retinale Vasculitiden sind Mutationen in den Genen *CAPN5* und *TNFAIP3* [1]. Weitere Differenzialdiagnosen sind das Susac-Syndrom, das sich mit einer Trias aus retinalem Arterienastverschluss, Hörverlust und Enzephalopathie manifestiert [4],

sowie die lysosomale Speicherkrankheit Morbus Fabry, die aufgrund eines Mangels an  $\alpha$ -Galaktosidase A zu Gefäßanomalien und Leukenzephalopathie führt [2]. Derzeit gibt es für die RVCL-S keine etablierte Therapie. Die European Academy of Neurology empfiehlt aufgrund fehlender Evidenz weder Thrombozytenaggregationshemmung noch Immunsuppression [3]. Nach Diagnosestellung werden Erkrankungsmanifestationen therapiert: bei Makulaödem die intravitreale Gabe von VEGF-Inhibitoren, bei retinaler Ischämie eine panretinale Laserkoagulation und bei Sekundärglaukom die Augeninnendruckkontrolle [7]. Die University of Pennsylvania führt derzeit eine klinische Studie zum humanen Antikörper Crizanlizumab durch, der die Krankheitsprogression der RVCL-S durch die Blockade von P-Selectin, was bei RVCL-S proinflammatorisch und obstruktiv wirkt, verhindern soll [5]. Die Ergebnisse dieser Studie stehen noch aus.

### Fazit für die Praxis

- Bei okklusiver Vasculitis und neurologischer Beteiligung sowie Malresponse auf Immunsuppression sollten im Rahmen der erweiterten Abklärung eine genetische Ursache und entsprechende Diagnostik in Betracht gezogen werden.
- Neben der *TREX1*-Mutation können Mutationen im *CAPN5*- und *TNFAIP3*-Gen ursächlich für eine retinale Vasculitis sein.
- Sinnvoll ist bei entsprechendem Verdacht auch die Identifikation möglicher betroffener Angehöriger.

### Korrespondenzadresse

#### Anja Nattmann

Augenklinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Würzburg  
Würzburg, Deutschland  
nattmann\_a@ukw.de

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

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** M. Gernert gibt folgende Interessenkonflikte an: Beratungshonorar: Takeda; Bezahlung oder Honorare für Vorträge, Präsentationen, Rednerbüros, Manuskripterstellung oder Bildungsveranstaltungen: Lilly, Janssen, Novartis; Reisekostenunterstützung: Abbvie, Lilly, Hexal; Entgegennahme von

Geräten, Materialien, Medikamenten, medizinischen Schriften, Geschenken oder anderen Leistungen: Thermo Fisher, A. Nattmann, E. Kunstmann und D. Schwabe geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patient/-innen zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern/Vertreterinnen eine schriftliche Einwilligung vor.

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

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

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

## Literatur

1. Arepalli SR, Thomas AS (2022) Occlusive retinal vasculitis: novel insights into causes, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Ophthalmol* 33:147–156
2. Lenders M, Brand E (2021) Fabry disease: the current treatment landscape. *Drugs* 81:635–645
3. Mancuso M, Arnold M, Bersano A et al (2020) Monogenic cerebral small-vessel diseases: diagnosis

and therapy. Consensus recommendations of the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol* 27:909–927

4. Pelzer N, Hoogeveen ES, Haan J et al (2019) Systemic features of retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations: a monogenic small vessel disease. *J Intern Med* 285:317–332
5. Rvcl Research Center, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine DOR Finding a Cure for RVCL. <https://www.med.upenn.edu/rvcl/the-search-for-a-cure.html#Whatispreimplantationgenetictesting6>. Zugegriffen: 17. Febr. 2023
6. Simpson SR, Hemphill WO, Hudson T et al (2020) TREX1—Apex predator of cytosolic DNA metabolism. *DNA Repair* 94:102894
7. Wilms AE, De Boer I, Terwindt GM (2022) Retinal Vasculopathy with Cerebral Leukoencephalopathy and Systemic manifestations (RVCL-S): An update on basic science and clinical perspectives. *Cereb Circ Cogn Behav* 3:100046



## Das neue Standardwerk der Augenheilkunde



### Erste Kapitel bereits online publiziert!

- 170 Kapitel zur Diagnostik und Therapie
- Expertenwissen aus dem gesamten deutschsprachigen Raum
- Printbuch erscheint 2024

### Schauen Sie direkt rein :



<https://link.springer.com/referencework/10.1007/978-3-662-65929-8>