MGZ

Medizinisch Genetisches Zentrum

Fachinformation Genetik der Optikusatrophie

HEREDITÄRE ISOLIERTE OPTIKUSATROPHIEN

Hereditäre isolierte Optikusatrophien haben eine Häufigkeit von bis zu 1:10.000. Die häufigsten – und bekanntesten - Krankheitsbilder sind die **autosomal-dominante Optikusatrophie** (ADOA; Optikusatrophie Typ Kjer) und die **Leber´sche hereditäre Optikusneuropathie** (LHON).

- Die **ADOA**, verursacht durch Mutationen im ***OPA1*-Gen**, ist die **häufigste Ursache** für eine hereditäre Optikusatrophie. Symptome treten bereits ab dem Kindesalter auf. Trotz des autosomal-dominanten Erbgangs können auch bei Patienten mit unauffälliger Familienanamnese *OPA1*-Mutationen vorliegen, da z.B. die Optikusatrophie bei weiteren Familienmitgliedern sehr mild ausgeprägt sein kann und somit subjektiv nicht bemerkt wird (starke Variabilität) oder eine Neumutation vorliegt.
- Bei der **LHON** werden die Patienten in aller Regel erst im jungen Erwachsenenalter symptomatisch. Es wurden jedoch auch atypische Verläufe mit höherem Erkrankungsalter beschrieben. Insgesamt sind deutlich häufiger Männer betroffen, die genaue Ursache hierfür ist bisher nicht endgültig geklärt. Ursächlich ist in >90% eine von drei charakteristischen pathogenen Mutationen in der mitochondrialen DNA. Die Vererbung ist maternal. Auch hier kann die Familienanamnese unauffällig sein da nur ein Teil der Mutationsträger erkrankt (reduzierte Penetranz).

Darüber hinaus konnten inzwischen noch weitere Gene identifiziert werden, die eine hereditäre isolierte Optikusatrophie verursachen: *OPA3*, *TMEM126A* und *WFS1*. Bisher sind nur wenige Familien / Patienten mit Mutationen in diesen Genen beschrieben, daher liegen bisher erst wenige Informationen bezüglich der Häufigkeit vor.

- Patienten mit *OPA3*-Mutationen haben eine autosomal-dominante Optikusatrophie, zusätzlich liegt bei vielen Patienten eine (früh einsetzende) Katarakt vor.
- Mutationen in *TMEM126A* verursachen eine autosomal-rezessive Optikusatrophie.
- Auch heterozygote Mutationen im *WFS1*-Gen können eine Optikusatrophie (ggf. in Kombination mit Schwerhörigkeit) verursachen, diese wird autosomal dominant vererbt. Homozygote *WFS1*-Mutationen sind ursächlich für das **Wolfram-Syndrom (DIDMOAD)**. Hier liegen – neben der Optikusatrophie – meist mehrere zusätzlich Symptome vor, wie: Diabetes mellitus, Diabetes insipidus, Taubheit, psychiatrische und neurologische Auffälligkeiten.

Die LHON wird durch Mutationen innerhalb der mitochondrialen DNA (mtDNA) verursacht. Die Gene *OPA1*, *OPA3*, *TMEM126A* sind im nukleären Genom lokalisiert, die Proteine sind jedoch ebenfalls in den Mitochondrien lokalisiert und wichtig für deren Funktion. Somit sind auch diese Optikusatrophien als Mitochondriopathien anzusehen.

Genetik und Klinik der hereditären Optikusatrophie in Abhängigkeit vom Gen

	OPA1	*LHON*	*OPA3*	*TMEM126A*	*WFS1*
Erbgang	Autosomal-dominant	maternal	Autosomal-dominant	Autosomal-rezessiv	Autosomal-dominant
Manifestations-alter	Kindheit	Junges Erwachsenen-alter ♂ >> ♀	Späte Kindheit	Kindheit	Kindheit – Erwachsenenalter
Klinik	Langsam progre-dient, Tritano-malie	Plötzlicher Visusabfall, Beginn häufig unilateral	Ggf. zusätzlich Katarakt	Sehr früh manifest, mit deutlicher Progredienz	Sehr variabel
Visusverlust	Meist moderat (bis subklinisch)	Sehr ausgeprägt	Moderat ausgeprägt	Sehr ausgeprägt	Variabel
Mögliche extra-okuläre Befunde	Bei ca. 20% der Patienten neurologische Auffälligkeiten (z.B. Ataxie, Neuropathie)	Evtl. leichte neurologische Auffälligkeiten; MS-ähnliche Symptomatik	In höherem Lebensalter leichte neurologische Auffälligkeiten möglich	Subklinische Schwerhörigkeit	Fakultativ Schwerhörigkeit; gestörte Glukosetoleranz; Verhaltensauffälligkeiten.

HEREDITÄRE OPTIKUSATROPHIEN IM RAHMEN VON KOMPLEXEN ERKRANKUNGEN

Optikusatrophien können als Erstmanifestation, Begleit- oder Leitsymptom bei zahlreichen übergeordneten genetisch bedingten Erkrankungen auftreten. Je nach Grunderkrankung liegen zusätzlich noch weitere – meist neurologische – Symptome vor bzw. treten im Verlauf auf. Aus diesem Grund sollten Patienten mit einer Optikusatrophie unklarer Genese immer interdisziplinär betreut werden. Nachfolgend ist eine Auswahl von Krankheitsgruppen / -bildern näher erläutert.

(EG = Erbgang; AD = autosomal dominant, AR = autosomal rezessiv, XR = X-chromosomal rezessiv, M = maternal)

MITOCHONDRIOPATHIEN[1]	Gen	EG	Leitsymptome neben Optikusatrophie
mtDNA-Mutationen	*MTND1-6*	M	Sehr variabler Verlauf möglich oligosymptomatisch (DD LHON) bis hin zum Leigh-Syndrom Myopathie, Belastunsintoleranz, Laktatazidose, Dystonie
	MTTK	M	= MERFF-Syndrom (Myoklonusepilepsie mit Ragged Red Fasern) Epilepsie, Myopathie

1) Die Optikusatrophie ist ein häufiges Begleitsymptom bei verschiedenen Mitochondriopathien. Zusätzliche Symptome können u.a. eine Ptose, externe Ophthalmoplegie, Myopathie, Kardiomyopathie, Schwerhörigkeit, Diabetes mellitus bis hin zum Vollbild eines Leigh-Syndroms sein. Zahlreiche nukleäre und mitochondriale Genmutationen können ursächlich sein.

HEREDITÄRE NEUROPATHIEN	Gen	EG	Leitsymptome neben Optikusatrophie
CMT2A2	*MFN2*	AD	langsam progrediente axonale Neuropathie, Paresen, Atrophien
CMTX5	*PRPS1*	XR	periphere Neuropathie, Schwerhörigkeit
HSAN3	*IKBKAP*	AR	Autonome Dysfunktion, gestörtes Schmerz- / Temperaturempfinden, muskuläre Hypotonie

ATAXIEN	Gen	EG	Leitsymptome neben Optikusatrophie
autosomal-dominante spinozerebelläre Ataxien (SCA)	u.a. *ATXN1, CACNA1A, TBP*	AD	langsam progrediente axonale Neuropathie, Paresen, Atrophien
Friedreich-Ataxie	*FXN*	AR	periphere Neuropathie, Schwerhörigkeit

KINDLICHE NEURODEGENRATIVE ERKRANKUNGEN / STOFFWECHSELDEFEKTE[2]			
	Gen	EG	Leitsymptome neben Optikusatrophie
Leukodystrophien z.B. metachromatische L., M. Krabbe, M. Pelizaeus-Merzbacher, Adrenoleukodystropie	u.a. *ARSA* *GALC* *PLP1* *ABCD1*	AR AR XR XR	In der Regel typisches MRT-Bild, progrediente Spastik / muskuläre Hypertonie, psychiatrische Symptome
Weitere Sphingolipidosen z.B. GM1-Gangliosidose, M. Tay-Sachs, M. Sandhoff, M. Niemann-Pick	u.a. *GLB1* *HEXA* *HEXB* *NPC1*	AR	Kirschroter Fleck / Pigmentdegeneration, z.T. Hepatosplenomegalie, variable neurologische Symptomatik
Ceroid-Lipofuszinosen	*CLN1-3, 5, 6, 7, 8, 10,*	AR	Epilepsie, Demenz, Ataxie
Neurodegeneration mit Eisenablagerung (NBIA)	*PKAN* *PLA2G6* *FAHN* *C19orf12*		Gangstörung, Dystonie, Dysarthrie, Demenz MRT: „Eye of the tiger" im Globus pallidus (Eisenablagerung)

2) Bei diesen Erkrankungen liegt meist eine unterschiedlich stark ausgeprägte Entwicklungsverzögerung vor, auch eine Regression kann häufig beobachtet werden. Z. T. kann das Manifestationsalter sehr variabel sein.