

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

| | <i>OPA1</i> | <i>LHON</i> | <i>OPA3</i> | <i>TMEM126A</i> | <i>WFS1</i> |
|--------------------------------------|--|--|--|--|--|
| Erbgang | Autosomal-dominant | maternal | Autosomal-dominant | Autosomal-rezessiv | Autosomal-dominant |
| Manifestationsalter | Kindheit | Junges Erwachsenenalter ♂ >> ♀ | Späte Kindheit | Kindheit | Kindheit – Erwachsenenalter |
| Klinik | Langsam progredient, Tritanomalie | 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 extraokuläre 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

Optikusatrophen 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 | <i>MTND1-6</i> | M | Sehr variabler Verlauf möglich oligosymptomatisch (DD LHON) bis hin zum Leigh-Syndrom Myopathie, Belastungsintoleranz, Laktatazidose, Dystonie |
| | <i>MTTK</i> | 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 | <i>MFN2</i> | AD | langsam progrediente axonale Neuropathie, Paresen, Atrophien |
| CMTX5 | <i>PRPS1</i> | XR | periphere Neuropathie, Schwerhörigkeit |
| HSAN3 | <i>IKBKAP</i> | AR | Autonome Dysfunktion, gestörtes Schmerz- / Temperaturempfinden, muskuläre Hypotonie |

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

| KINDLICHE NEURODEGENERATIVE ERKRANKUNGEN / STOFFWECHSELDEFEKTE ² | Gen | EG | Leitsymptome neben Optikusatrophie |
|--|--|----------------------|---|
| Leukodystrophien z.B. metachromatische L., M. Krabbe, M. Pelizaeus-Merzbacher, Adrenoleukodystrophie | u.a. <i>ARSA</i> <i>GALC</i> <i>PLP1</i> <i>ABCD1</i> | 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. <i>GLB1</i> <i>HEXA</i> <i>HEXB</i> <i>NPC1</i> | AR | Kirschroter Fleck / Pigmentdegeneration, z.T. Hepatosplenomegalie, variable neurologische Symptomatik |
| Ceroid-Lipofuszinosen | <i>CLN1-3, 5, 6, 7, 8, 10</i> | AR | Epilepsie, Demenz, Ataxie |
| Neurodegeneration mit Eisenablagerung (NBIA) | <i>PKAN</i> <i>PLA2G6</i> <i>FAHN</i> <i>C19orf12</i> | | 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.