

# Genetik der isolierten Ectopia lentis

T. M. Neuhann

## Zusammenfassung

Linsenluxationen kommen in Kombination mit weiteren Merkmalen im Rahmen von Syndromen vor, werden aber auch isoliert vorgefunden. In dieser Studie wurden Patienten mit isolierter Linsenluxation auf das Vorliegen von Mutationen im ADAMTSL4-Gen untersucht (PCR-Amplifikation der kodierenden Exons und Sequenzierung). Bei allen untersuchten Linsen konnte die identische ADAMTSL4-Mutation (NM\_01903d.4:c.759\_778del20) nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse unterstützen die kausale Beziehung von ADAMTSL4-Mutationen und der isolierten Linsenluxation. Die nachgewiesene Mutation scheint besonders häufig zu sein. Die Mutationsanalyse von ADAMTSL4 ist daher bei allen Patienten mit isolierter bzw. nicht sicher syndromaler Linsenluxation zur weiteren differenzialdiagnostischen Abklärung sinnvoll.

## Summary

Ectopia lentis can be a feature of syndromal diseases but can also be present as an isolated finding. In this study patients with isolated ectopia lentis were analysed for mutations within the ADAMTSL4 gene (PCR amplification and sequencing). In all patients, the identical ADAMTSL4 mutation was identified (NM\_01903d.4:c.759\_778del20). These results support the relationship between mutations within ADAMTSL4 and isolated ectopia lentis. The identified mutation seems to be a very frequent mutation. Thus, mutation analysis of ADAMTSL4 should recommend for all patients with (suspected) isolated ectopia lentis.

## Einleitung

Linsenluxationen kommen in Kombination mit weiteren Merkmalen typischerweise im Rahmen von genetisch bedingten Syndromen vor, hier sind insbesondere das Marfan-Syndrom zu nennen; auch bei der Homocystinurie und dem Weill-Marchesani-Syndrom ist eine Linsenluxationen ein typisches Symptom. Allerdings kann eine Linsenluxation auch isoliert vorkommen, ohne weitere systemische Manifestationen. Eine Abgrenzung zwischen beiden Formen ist mitunter schwierig, wodurch die Beratung solcher Patienten oft Probleme aufwirft, auch bezüglich der Entscheidung, ob weitere Vorsorgeuntersuchungen indiziert sind (z. B. kardiologische Kontrollen).

Ziel unserer Studie war es, eine Kohorte von Patienten mit isolierter Linsenluxation auf Mutationen im ADAMTSL4-Gen zu untersuchen. Mutationen in diesem Gen wurden erstmals als ursächlich für eine isolierte Linsenluxation in einer konsanguinen Familie [1] betrachtet.

## Patienten und Methoden

Insgesamt wurde bei acht Patienten aus sieben nicht konsanguinen Familien (ein Geschwisterpaar) mit einer Linsenluxation ohne Hinweis auf systemische Beteiligung die molekulargenetische Untersuchung des ADAMTSL4-Gens durchgeführt. Die Mutationsanalyse erfolgte mittels PCR-Amplifikation der kodierenden Exons und angrenzender intronischer Bereiche des ADAMTSL4-Gens und anschließender Sequenzierung.

## Ergebnisse

Bei allen acht untersuchten Patienten konnte eine identische Mutation identifiziert werden. Die Mutation ist eine homozygote Deletion von 20 Basenpaaren im Exon 6 des ADAMTSL4-Gens (NM\_01903d.4:c.759\_778del20). Weiterführende Analysen (SNP-Untersuchungen, Mikrosatellitenanalyse) ergaben den Hinweis, dass es sich bei dieser Mutation um eine sog. Founder-Mutation handelt. In einer Screening-Untersuchung von 360 Kontrollpersonen ohne Linsenluxation wurden zwei heterozygote Anlageträger für diese Mutation gefunden.

Diese Ergebnisse unterstützen die kausale Beziehung von ADAMTSL4-Mutationen und der isolierten Linsenluxation. Die nachgewiesene Deletion von 20 Basenpaaren wurde auch von zwei weiteren Gruppen beschrieben [2, 3] und wurde insgesamt bei der Mehrzahl von Patienten europäischer Herkunft gefunden. Sowohl in der von uns untersuchten deutschen als auch in einer norwegischen Kontrollgruppe konnten gesunde Anlageträger für diese Mutation identifiziert werden (Anlageträgerfrequenz mind. 1:180). Somit handelt es sich hierbei eine besonders häufige Mutation, wahrscheinlich aufgrund eines Founder-Effekts.

Bei allen Patienten in dieser Studie wurde die Diagnose einer beidseitigen Linsenluxation bereits in früher Kindheit gestellt. Bei einem Teil der Patienten war aufgrund eines ausgeprägten Visusverlustes durch die Luxation eine Linsenextraktion erforderlich. Bei keinem der von uns untersuchten Patienten noch bei Patienten aus den anderen Studien mit einer ADAMTSL4-Mutation konnten schwerwiegende extrakuläre Manifestationen festgestellt werden, wie eine Aortendilatation oder skeletale Veränderungen. Daher ist davon auszugehen, dass Veränderungen dieses Gens zu einer isolierten Linsenluxation führen. Durch den autosomal-rezessiven Erbgang ist die Familienanamnese häufig unauffällig, es können jedoch Geschwisterfälle beobachtet werden.

## Fazit

Die Mutationsanalyse von ADAMTSL4 ist bei allen Patienten mit isolierter bzw. nicht sicher syndromaler Linsenluxation zu empfehlen. Gerade bei Kindern, bei denen eine Linsenluxation das erste Symptom einer syndromalen Erkrankung darstellen kann, ist dies von spezieller Bedeutung. Die Mutationsanalyse stellt eine schnelle und kostengünstige Untersuchung im Rahmen der differenzialdiagnostischen Abklärung und ätiologischen Zuordnung der Linsenluxation dar, insbesondere zu syn-

dromalen Erkrankungen wie dem Marfan-Syndrom oder der Homocystinurie. Bei Nachweis einer Mutation in ADAMTSL4 kann das Vorliegen einer isolierten Linsluxation bestätigt werden; weiterführende aufwendige Untersuchungen zur differenzialdiagnostischen Abklärung sind dann nicht mehr erforderlich.

## Literatur

1. AHRAM D, SATO TS, KOHILAN A ET AL.: A homozygous mutation in ADAMTSL4 causes autosomal-recessive isolated ectopia lentis. *Am J Hum Genet* 2009;84:274–278
2. ARAGON-MARTIN JA, AHNOOD D, CHARTERIS DG ET AL.: Role of ADAMTSL4 mutations in FBN1 mutation-negative ectopia lentis patients. *Hum Mutat* 2010;31:E1622–E1631
3. CHRISTENSEN AE, FISKERSTRAND T, KNAPPSKOG PM ET AL.: A novel ADAMTSL4 mutation in autosomal recessive ectopia lentis et pupillae. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:6369–6373
4. NEUHANN TM, ARTELT J, TINSCHERT S ET AL.: A Homozygous Microdeletion within ADAMTSL4 in Patients with Isolated Ectopia Lentis: Evidence of a Founder Mutation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:695–700