



Neue Variante im *ADAMTS10*-Gen bei 30-jähriger Patientin mit Myopie und Engwinkelglaukom

Anne-C. Zajonz¹ · Max Griebisch¹ · Anton Vurdaft¹ · Olga Riemer¹ · Annechristin Meiner² · Hubertus von Below¹

¹ Villa Doc Augenärztliche Praxis Dr. med. Hubertus von Below, Grimma, Deutschland

² amedes MVZ für Pathologie, Zytodiagnostik und Humangenetik, Halle (Saale), Deutschland

Anamnese

Im August 2019 stellt sich die 28-jährige Patientin erstmals mit subjektiv verschwommenem Sehen bei bekannter Amblyopie und zunehmender Myopie ohne adäquaten Refraktionsausgleich in unserer ambulanten Sprechstunde vor. In der erweiterten Anamnese zeigt sich, dass bei ihr als Säugling ein Vorhofseptumdefekt festgestellt worden ist, der sich im Alter von 7 Jahren spontan verschlossen hat. Außerdem bestehen seit dem 11. Lebensjahr eine idiopathische Skoliose sowie eine relativ geringe Körpergröße von 153 cm mit verhältnismäßig kurzen Fingern.

Weiterhin leidet die Patientin unter einer Epilepsie, welche medikamentös (Carbamazepin) eingestellt ist.

Familienanamnese

In der deutschstämmigen (sächsischen) Familie existiert über 4 Generationen kein Verwandter mit einer Kombination aus Myopie, angeborenem Herzfehler und Skelettveränderungen wie kleinen Händen oder Skoliose. Beide Eltern sind normal groß (Mutter 1,62 m und Vater 1,71 m), gesund und konsanguin (Cousine und Cousin). Die Patientin hat keine Geschwister.

Ophthalmologischer Befund

Es erfolgt eine Ordination aktueller Brillenwerte.

Der bestkorrigierte Visus beläuft sich auf rechts $-3,75/-2,25/130^\circ = 0,5$ und links $-3,0/-4,0/47^\circ = 0,5$.

Bei einer wiederholten Vorstellung beträgt der Augeninnendruck rechts 46 mmHg und links 48 mmHg bei beidseits flacher Vorderkammer und fraglicher Linsenektomie. Klinisch und in der Sonographie imponieren die Augen wie ein Nanophthalmus, jedoch stellen sich im IOL-Master mit einer Achsenlänge von R 21,49 und L 21,64 mm lediglich kurze Augen dar.

Aufgrund der festgestellten Mikrosphärophakie (Linse klein und kugelig) wird die Verdachtsdiagnose eines ziliolentikulären Winkelblockglaukoms bei Weill-Marchesani-Syndrom (WMS) gestellt, und eine genetische Beratung und Diagnostik werden eingeleitet (▣ Abb. 1 und 2).

Molekulargenetischer Befund

Mittels Next-Generation-Sequencing (NGS) werden die bisher bekannten ursächlichen Gene *ADAMTS10*, *ADAMTS17*, *FBN1* und

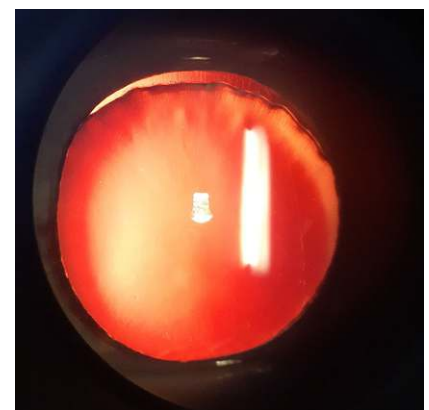
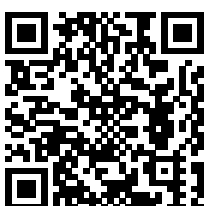


Abb. 1 ▲ Mikrosphärophakie mit sichtbaren Zonulafasern in medikamentöser Mydriasis



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

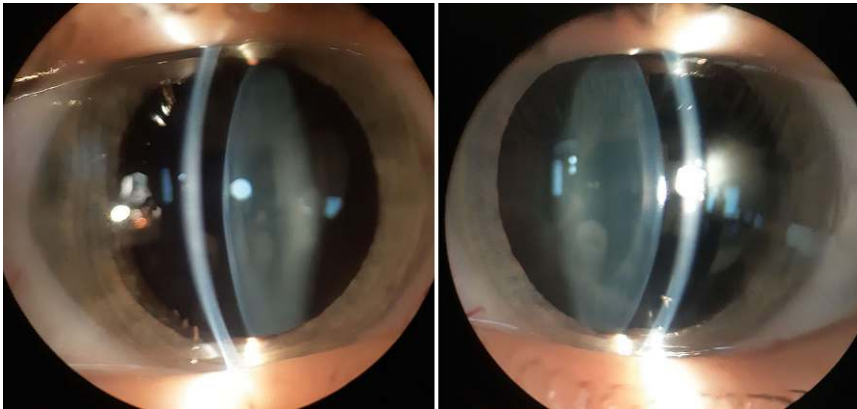


Abb. 2 ▲ Flache Vorderkammer in der Spaltlampenmikroskopie

Wie lautet Ihre Diagnose?

Therapie

Zunächst steht bei der Patientin die Therapie des Glaukoms im Sinne des lentikulären Winkelblocks im Vordergrund, diese erfolgt mittels solitärer und später zirkulärer YAG-Iridotomie. Des Weiteren erfolgt die Druckeinstellung mittels Lokalthherapie mit kombinierten Augentropfen (Fixaprost, Timolol hydrogenmaleat und Latanoprost lokal, Firma Thea Pharma GmbH, Berlin Deutschland) und systemisch Acetazolamid (Glaupax, Firma OmniVision GmbH, Puchheim, Deutschland). Nachdem die Patientin weder Acetazolamid noch β -Blocker gut verträgt, wird auf diese Wirkstoffe verzichtet, und der Intraokularer Druck (IOD) kann mittels Dorzolamid-Augentropfen (DORZO-Vision sine, Dorzolamid hydrochlorid, Firma OmniVision GmbH, Puchheim, Deutschland) und Brimonidin-Augentropfen (BRIMONIDIN HEXAL, Hexal AG, Holzkirchen, Deutschland) im Normbereich gehalten werden. Eine Clear-lens-Extraktion ist jederzeit auch als drucksenkende Maßnahme und zur Myopiekorrektur möglich.

Diskussion

Die beschriebene Mutation im *ADAMTS10*-Gen führt zu einem Austausch der Aminosäuren Arginin (Arg, R) gegen Cystein (Cys, C) an Position 341 der Proteinase (sog. Missence-Mutation oder Aminosäureaustausch). Diese sehr seltene Variante ist weder in der Literatur, noch

in den internationalen Datenbanken für die krankheitsverursachenden Mutationen oder in denen für sog. Polymorphismen (Normvarianten) gelistet und deshalb als Variante unklarer Signifikanz (VUS) Klasse 3 eingestuft. Lediglich in der dpSNP-Short-Genetic-Variations-Datenbank findet sich ein Vermerk [1]. Web-basierte bioinformatische Vorhersageprogramme stufen diese Genvariante übereinstimmend jedoch als krankheitsverursachend ein (MutationTaster, SIFT, Polyphen –2). Bei der Kombination aus typischem Augenbefund, skelettalen Symptomen wie Brachydaktylie, Skoliose und Kleinwuchs, angeborenem Herzfehler sowie der besonderen familiären konsanguinen Situation kann die nachgewiesene homozygote VUS im *ADAMTS10*-Gen als krankheitsverursachend für ein autosomal-rezessives WMS1 (OMIMP 277600) als Multisystemerkrankung eingeschätzt werden [2].

Das *ADAMTS10*-Gen befindet sich auf Chromosom 19 (19p13.2). Eine uniparentale Disomie für das Chromosom 19 (UPD19), welche prinzipiell auch homozygote molekulargenetische Befunde in einem Gen mit rezessiver Wirkung erklären kann, ist zum einen ausgesprochen selten und geht u. a. mit einer schweren mentalen Entwicklungsverzögerung und Intelligenzmindering einher, die bei der Patientin keinesfalls besteht.

Das Weill-Marchesani-Syndrom ist eine sehr seltene genetisch bedingte Multisystemerkrankung des Bindegewebes, die durch Kleinwuchs, Skelettveränderungen

LTBP2 analysiert, und es kann zunächst keine bisher beschriebene krankheitsverursachende Sequenzvariante nachgewiesen werden. Es kann aber im *ADAMTS10*-Gen eine homozygote Sequenzvariante c.1039C>T (= p.Arg347Gys) als Variante unbekannter Signifikanz (VUS) Klasse 3 identifiziert werden, die bisher nicht in den internationalen Datenbanken für krankheitsverursachende Varianten und in denen für sog. Polymorphismen (Normvarianten ohne Krankheitswert) beschrieben ist. Beide Eltern sind leider weiterhin einer molekulargenetischen Diagnostik nicht zugänglich.

mit Brachydaktylie und Skoliose sowie typische Augen- und Zahnanomalien charakterisiert ist [2]. Die sehr charakteristischen augenärztlichen Befunde wie Engwinkelglaukom und Mikrosphärophakie sollten Anlass sein, sich einen klinischen Gesamteindruck zu verschaffen und eine genaue Anamnese zu erstellen. Das WMS wurde erstmals von Weill und Marchesani beschrieben [3, 4]. Man unterscheidet 4 Typen von WMS, je nach dem Gen, in welchem die Veränderung(en) beschrieben sind. Aussagen zur Prävalenz sind aufgrund der Seltenheit nur bedingt möglich, werden in der Literatur aber mit etwa 1:100.000 angegeben [5]. Typische Augenanomalien wie Myopie (ca. 94% der Betroffenen), Mikrosphärophakie (84%), Glaukom (80%) sind auch bei dieser Patientin zu finden.

Linsenektopie (73%) und Katarakt (23%) sind ebenfalls häufig beschrieben [2, 3].

Eine ursächliche Therapie für das Weill-Marchesani-Syndrom ist nicht möglich. Jedoch wird die Prognose im Allgemeinen als gut eingeschätzt. Wegen der Besonderheiten am Auge sind regelmäßige ophthalmologische Kontrollen empfehlenswert. Häufig werden WMS-Patienten als Patienten mit hoher Myopie oder Winkelblockglaukom fehldiagnostiziert [6]. Patienten mit WMS haben eine hohe Inzidenz von Sekundärglaukomen und rezidivierenden Glaukomanfällen, was zu einer Schädigung des Trabekelwerks, zu einem chronisch erhöhten Intraokularer Druck (IOD) und somit zu

einer dauerhaften Schädigung des Sehnervs führen kann [6].

» Diagnose: Phänotypisches Weill-Marchesani-Syndrom (WMS) mit VUS („variant of uncertain significance“) im *ADAMTS10*-Gen

Die Mikrosphärophakie liefert eine gute Erklärung für die hohe Myopie auch ohne myopische Retinopathie. Eine abnorme Zunahme der Linsenkrümmung führt zu einer erhöhten Brechkraft. Daher sollten Patienten mit hoher Myopie ohne Achsenverlängerung des Auges oder pathologisch myope Veränderungen der Netzhaut weiter auf eine Mikrosphärophakie untersucht werden. Die vermehrte Linsendicke führt zu einer Verengung der Vorderkammer und des Kammerwinkels, die zu einer kleinen Linse bewegt sich nach vorn, was zu einem ziliolentikulären Winkelblock im Sulcus ciliaris und erhöhtem IOD führt [6].

Roszkowska beschrieb zusätzlich in einer Kohorte von 5 Patienten eine Zunahme der Hornhautdicke aufgrund von Aktivierungen von Keratozyten im vorderen Stroma [7]. Daher ist es empfehlenswert, bei der Messung und Beurteilung des IOD den Einfluss der größeren Hornhautdicke auf die IOD-Messung zu berücksichtigen [6, 7]. Im vorliegenden Fall zeigt sich eine Hornhautdicke von R 663 nm und L 642 nm, was nach Dresdner Korrekturabelle zu einem Korrekturfaktor von -4 mm Hg führt.

Eine Augenoperation ist bei Patienten zu empfehlen, die ein Glaukom entwickeln. Die Entfernung der mikrosphärophaken Linse wird empfohlen, um den Augeninnendruck zu kontrollieren und das Sehvermögen zu stabilisieren [6, 8, 9].

Wenn der Patient ein frühes Glaukom aufweist und der größte Teil des Vorderkammerwinkels offen bleibt, kann eine einfache Clear-lens-Extraktion durchgeführt werden. Wenn der Patient ein fortgeschrittenes Glaukom mit Winkelblock hat, sollte eine kombinierte Glaukomoperation mit Linsenextraktion in Betracht gezogen werden [6]. Eine rechtzeitige Diagnose und Behandlung von Patienten mit WMS ist von entscheidender Bedeutung für den Erhalt der Sehfunktion.

Fazit für die Praxis

- Das Weill-Marchesani-Syndrom ist eine sehr seltene Erkrankung, die durch Mikrosphärophakie, hohe Myopie, Sekundärglaukom und eine systemische Bindegewebsstörung mit Kleinwuchs und Brachydaktylie gekennzeichnet ist.
- Bei Patienten mit hoher Myopie, die eine enge Vorderkammer, aber keine myopen Netzhautveränderungen oder sogar ein kurzes Auge aufweisen, sollte ein WMS ausgeschlossen werden.
- Eine kausale Therapie des WMS ist nicht bekannt.
- Aufgrund der ophthalmologischen Befunde sollte eine regelmäßige augenärztliche Kontrolle erfolgen.
- Häufig ist das fortschreitende Glaukom behandlungsbedürftig, wobei der Verlauf des Glaukoms das Ausmaß der Therapie und ggf. einer Operation bestimmt.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Anne-C. Zajonz

Villa Doc Augenärztliche Praxis Dr. med.
Hubertus von Below
Leipziger Str. 45, 04668 Grimma, Deutschland
vonBelow@t-online.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A.-C. Zajonz, M. Griebisch, A. Vurdaft, O. Riemer, A. Meiner und H. von Below geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren 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 Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

Literatur

1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/rs.782789174>. Zugegriffen: 23. März 2021
2. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LHJ, Stephens K, Amemiya A (2020) Weill-Marchesani syndrome. In: Marzin P, Cormier-Daire V, Tsilou E (Hrsg) GeneReviews. 1993–2020. University of Washington, Seattle
3. Weill G (1932) Ectopie du cristallin et malformations generales. Ann Ocul 169:21–44
4. Marchesani O (1939) Brachydaktylie and angeborene Kugellinse als Systemerkrankung. Klin Monatsbl Augenheilkd 103:392–406
5. Jeanes EC, Oliver JAC, Ricketts SL, Gould DJ, Mellersh CS (2019) Glaucoma-causing *ADAMTS17* mutations are also reproducibly associated with height in two domestic dog breeds: selection for short stature may have contributed to increased

prevalence of glaucoma. Canine Genet Epidemiol. <https://doi.org/10.1186/s40575-019-0071-6>

6. Guo H, Wu X, Cai K, Qiao Z (2015) Weill-Marchesani syndrome with advanced glaucoma and corneal endothelial dysfunction: a case report and literature review. BMC Ophthalmol 15:3
7. Roszkowska AM, Aragona P (2011) Corneal microstructural analysis in weill-marchesani syndrome by in vivo confocal microscopy. Open Ophthalmol J 5:48–50
8. Yue Q, Hong C (2011) The new surgical options for secondary glaucoma in Weill-Marchesani syndrome. Ophthalmol CHN 20:44–49
9. Harasymowycz P, Wilson R (2004) Surgical treatment of advanced chronic angle closure glaucoma in Weill-Marchesani syndrome. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 41:295–299