

Zusammengefasster Beitrag:*

Familiäre Neuromyelitis optica

M. Matiello, MD, H.J. Kim, MD, PhD, W. Kim, MD, D.G. Brum, MD, A.A. Barreira, MD, D.J. Kingsbury, MD, G.T. Plant, MD, T. Adoni, MD und B.G. Weinshenker, MD

Neuromyelitis optica (NMO) und NMO-verwandte Erkrankungen sind entzündliche Autoimmunerkrankungen des ZNS, die durch schwere Rückfälle von Optikusneuritis (ON) und Myelitis gekennzeichnet sind. Ein IgG-Antikörper-Marker im Serum, das NMO-IgG¹ und validierte klinische Diagnosekriterien^{2,3,4} ermöglichen heute eine sensitive und spezifische Diagnose der NMO. Die Erkrankungen des NMO-Spektrums lassen sich dadurch zuverlässig diagnostizieren, auch bei Vorliegen von vormals unerkannten klinischen Phänomenen, die in der Vergangenheit eine NMO-Diagnose verhinderten. Außerdem lässt sich NMO heute gut von Formen der Multiplen Sklerose (MS) unterscheiden, die sich in ihrer anfänglichen Erscheinungsform als ON und Myelitis darstellen.^{5,6}

Sporadische Berichte über familiäre Häufungen haben die Möglichkeit einer genetisch bedingten Anfälligkeit nahegelegt. Die betreffenden Berichte stammen jedoch mehrheitlich aus der Zeit vor der Entdeckung des Biomarkers NMO-IgG und vor der kürzlich erfolgten Aktualisierung der Diagnosekriterien.

Dieser Artikel stellt die demographischen und klinischen, sowie die aus Bildgebungsverfahren und Laboruntersuchungen gewonnenen Profile von 12 von NMO betroffenen Familien mit insgesamt 25 betroffenen Angehörigen dar und vergleicht diese NMO-Fälle mit einer Reihe von einzeln aufgetretenen NMO-Fällen. Ausgehend von der allgemeinen Verbreitung der NMO erscheint die Anzahl der Familien mit mehreren NMO-Fällen unerwartet hoch, was vermuten lässt, dass bei der

* Englische Originalfassung:

Matiello M, et al. **Familial neuromyelitis optica.**
Neurology 2010; 75:2310-315

Anfälligkeit für diese Krankheit erbliche Faktoren eine Rolle spielen. Allerdings kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass äußere Verursachungsfaktoren, denen die Familien gemeinsam ausgesetzt sind, dabei auch eine Rolle spielen.

Wir haben die Häufigkeit des familiären Auftretens dieser Krankheit untersucht und Messverfahren entwickelt, die als potenzielle Indikatoren des relativen Gewichts der genetischen Anfälligkeit bzw. dem gemeinsamen Ausgesetztsein externer Faktoren dienen.

ERGEBNISSE

Einundzwanzig Patienten (84%) waren Frauen. Die Familien stammten aus asiatischen (5), lateinamerikanischen (4), weißen (1) und afrikanischen (2) Bevölkerungsgruppen. Das überproportionale Auftreten von NMO unter Menschen asiatischer, lateinamerikanischer und afrikanischer Herkunft in bestimmten Regionen mag unter anderem daran liegen, dass die Häufigkeit des Auftretens an der Häufigkeit des Auftretens von MS gemessen wurde, die in diesen ethnischen Gruppen relativ selten vorkommt.

Die vermutliche Übertragung erfolgte entweder über die Mutter (5) oder den Vater (2). Dieser Unterschied ist wahrscheinlich durch die größere Häufigkeit von NMO unter Frauen als durch einen geschlechtsspezifischen Unterschied bei der Übertragung bedingt.

In einer Familie gab es 3 NMO-Fälle, in allen anderen 2. Sechs Mal waren Geschwisterpaare betroffen, vier Mal ein Elternteil und Kind und drei Mal Tante und Nichte. Neunzehn Patienten (76%) wiesen ein positives NMO-IgG auf. Wir haben 3 gesunde Angehörige auf NMO-IgG getestet, alle mit negativem Ergebnis. Bei zwölf Patienten (48%) lagen klinische oder serologische Anzeichen einer anderen Autoimmunkrankheit vor.

Die familiären NMO-Fälle unterschieden sich nicht oder nur geringfügig von den einzeln auftretenden Fällen – sowohl einzeln als auch als Gruppe im Vergleich zu einer Bezugsreihe von sporadischen NMO-Fällen – in Bezug auf Alter bei Auftreten, Geschlechterverteilung, Häufigkeit anderer Autoimmunkrankheiten, Symptome bei Einlieferung und Schubverlauf.^{2,3} Die Häufigkeit des familiären Auftretens der NMO liegt bei 2,8% in der untersuchten Reihe von 386 NMO-Patienten.

DISKUSSION

Die Untersuchung des Stammbaums der Familien mit mehreren NMO-Fällen kann Aufschlüsse über die Übertragungsmuster und letztlich, in Verbindung mit einer genetischen Molekularanalyse, über das Vorliegen von Anfälligkeitsgenen geben.

Die Häufigkeit familiärer NMO in der untersuchten Reihe von NMO-Fällen im Vergleich zur Prävalenz von 1/100.000 in der Gesamtbevölkerung höher als erwartet.^{7,8} Bei einem durchschnittlichen Stammbaum von 100 Verwandten ersten und zweiten Grades - was wahrscheinlich zu hoch geschätzt ist - hätten wir unter den 386 untersuchten einzelnen NMO-Fällen einen Anteil von 0,38 ebenfalls betroffener Familienmitglieder erwartet, haben tatsächlich aber 12 Fälle gefunden. Die familiären Fälle stellen somit 3% aller NMO-Fälle dar; in Anbetracht der ausgeschlossenen Fälle ist dies allerdings als Minimalschätzung anzusehen.

Es waren nur 1 oder 2 Generationen betroffen. Wir konnten keinen Beweis für einen geschlechtsbedingten Unterschied bei der Übertragung feststellen: die größere Häufigkeit der mutterseitigen Übertragung erklärt sich durch die größere Häufigkeit von NMO unter Frauen.

Die Analyse von Alter und Kalenderjahr bei Ausbruch der Krankheit der innerfamiliären NMO-Patienten ergab keine eindeutigen Hinweise, weder für eine genetisch bedingte noch für eine durch gemeinsam erfahrene externe Faktoren bedingte Anfälligkeit. Eine lineare Regressionsanalyse des Alters bei Ausbruch im Verhältnis zum Lebensalter zeigte, dass das Alter bei Ausbruch vorrangig vom Lebensalter des Patienten abhing und nicht von eventuellen gemeinsam erfahrenen externen Faktoren. Das Alter bei Ausbruch erwies sich bei den innerfamiliären NMO-Fällen als sehr unterschiedlich, was nahelegt, dass gemeinsam erfahrene externe Faktoren als Ursache der Krankheit mit großer Wahrscheinlichkeit keine wesentliche Rolle spielen.

Die geringe Anzahl von Fällen in den betroffenen Familiengruppen, die fehlende Fortsetzung über mehrere Generationen, das hohe Übergewicht der sporadischen im Verhältnis zu den familiären Fällen sowie das Fehlen von kennzeichnenden Eigenschaften der familiären Fälle stützt die Hypothese, dass die NMO eine komplexe genetische Krankheit ist.

Literaturangaben:

1. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004;364:2106-2112.
2. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005;202:473-477.
3. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999;53:1107-1114.
4. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;66:1485-1489.

Englische Originalfassung:

Matiello M, et al. **Familial neuromyelitis optica.**

Neurology 2010; 75:2310-315

- 5 Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S, et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol* 2006;59:566-569.
- 6 Matiello M, Lennon VA, Jacob A, et al. NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology* 2008;70:2197-2200.
- 7 Cabrera-Gomez JA, Kurtzke JF, Gonzalez-Quevedo A, et al. An epidemiological study of neuromyelitis optica in Cuba. *J Neurol* 2009;256:35-44.
- 8 Cabre P. Environmental changes and epidemiology of multiple sclerosis in the French West Indies. *J Neurol Sci* 2009;286:58-61.