



Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung:

Okulokutaner Albinismus Typ IA und Typ IB infolge von Mutationen im Tyrosinase (TYR)-Gen

Der okulokutane Albinismus (OCA) ist durch eine reduzierte bis fehlende Melanin-Synthese in der Haut, in den Haaren und in den Augen charakterisiert. Häufig werden außerdem ein reduzierter Visus infolge einer Hypoplasie der Fovea centralis und einer Fehlleitung der Nervenbahnen zwischen Retina und Sehirinde, ein Augenzittern (Nystagmus) und eine Photophobie beobachtet. Unterschieden werden zurzeit fünf verschiedene Formen, von denen der okuläre Albinismus Typ IA (OAC1A) der gravierendste ist, da die Melanin-Produktion völlig fehlt, während die Subtypen OCA1B, OCA2, OCA3 und OCA4 über die Zeit zu einer gewissen Pigmentakkumulation und einer Färbung der Haare führen. Die Häufigkeit der unterschiedlichen Subtypen variiert in verschiedenen Bevölkerungsgruppen ganz erheblich. Bei Afrikanern sind mit einer Prävalenz von ca. 1:8.500 bzw. 1:3.900 bis 1:10.000 die Subtypen OCA3 und OCA2 am häufigsten. Bei Europäern sind dagegen OCA2 mit einer Prävalenz von etwa 1:36.000 und OCA1 mit einer Prävalenz von rund 1:40.000 die führenden Subtypen, während OCA3 und OCA4 nur sehr selten bzw. bei etwa 5-8 % aller deutschen Albinos die Ursache der fehlenden Pigmentation sind.

Eine eindeutige Zuordnung eines Patienten zu einem dieser Subtypen ist ohne eine molekulargenetische Untersuchung schwierig. Beim Subtyp OCA1A sind die Haut, die Augenlider und die Augenbrauen weiß und bleiben es auch mit zunehmendem Alter. Die Farbe der Iris ist hellblau bis pink und völlig durchsichtig. Der Visus ist stark vermindert und die Photophobie sehr ausgeprägt. Patienten mit dem Subtyp OCA1B entwickeln dagegen nach etwa ein bis drei Jahren ein wenig Pigment und die Irisfarbe kann dementsprechend zu grün oder braun wechseln. Handelt es sich um eine Temperatur-sensitive Variante, so ist die Körperbehaarung weiß, während die Haare der Hände und Füße wegen der niedrigeren Körpertemperatur der Extremitäten pigmentiert sind. Neugeborene mit dem Subtyp OCA2 haben dagegen bei der Geburt pigmentiertes Haar. Die Irisfarbe ist unterschiedlich, aber gewöhnlich nicht pink. Der Visus ist wie beim Typ IB reduziert, aber längst nicht so drastisch wie beim Typ IA. Von dem Subtyp OCA2 betroffene Afrikaner haben hellbraune Haut und Haare, während die Iris grau ist, während der Subtyp OCA3 bei ihnen zu roten Haaren und rotbrauner Hautfarbe führt. Dagegen kann der Subtyp OCA4 klinisch nicht vom Subtyp OCA2 unterschieden werden. Differentialdiagnosen sind der rein okuläre Albinismus (OA) sowie das Hermansky-Pudlak- (zusätzlich Blutungsneigung und Lungenfibrose), das Chediak-Higashi- (zusätzlich Hepatosplenomegalie und rezidivierende Infektionen), das Griscelli- (zusätzlich Makrophagen-Aktivierungssyndrom oder früh beginnende neurologische Beeinträchtigung) und das Waardenburg Syndrom Typ II (zusätzlich angeborener sensorineuraler Hörverlust). Ursache der fünf OCA-Subtypen sind autosomal rezessiv vererbte Mutationen in vier verschiedenen Genen. Beim Subtyp OCA1A und OCA1B ist das TYR-Gen betroffen, das für das 529 Aminosäuren lange, Kupfer-haltige Glykoenzym Tyrosinase kodiert, welches in einem Proteinkomplex die Umwandlung von Tyrosin zu Dopachinon katalysiert. Beim Typ IA fehlt die Enzymaktivität völlig, so dass überhaupt kein Melanin entsteht, während beim Subtyp IB eine geringe Restaktivität vorhanden ist, die eine gewisse Melanin-Synthese möglich macht. Die Subtypen 2 bis 4 werden dagegen durch Alterationen in den Genen OCA2, TYRP1 und MATP/SLC45A2 verursacht, die für das OCA2-Protein, das Tyrosinaseverwandte ("related") Protein 1 bzw. das Membran-assoziierte Transporter-Protein kodieren. Diese Proteine spielen eine wichtige Rolle in der Melanin-Biosynthese (TYRP1) bzw. in der Melanosomen-Bildung (OCA2) und -Funktion (MATP). Die zu einem OCA1 führenden TYR-Mutationen sind ganz überwiegend Aminosäure-Substitutionen, während kleine Deletionen und Insertionen sowie Spleißstellen-Mutationen deutlich seltener beobachtet werden. Darüber hinaus sind partielle Deletionen eines oder mehrerer Protein-kodierender Exons bis hin zum kompletten Verlust des Genlokus als Ursache der Erkrankung identifiziert worden.

Material: 0,5 - 2 ml EDTA-Blut, Mundschleimhautabstrich, DNA (normaler Postversand)

Methode: Nach Isolierung der genomischen DNA des Patienten werden die fünf Exons des TYR-Gens auf Chromosom 11q14.3 mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion amplifiziert und sequenziert.

Zeitdauer: ca. ein bis zwei Wochen