

Mere fokus på ADOA

(Kjers Sygdom)

ADOA i korte træk

ADOA (i Danmark bedst kendt som Kjers Sygdom) er en forkortelse for Autosomal Dominant Optikus Atrofi. I Danmark har cirka 1 ud af 10.000 mennesker denne mitokondrielle synsnerve sygdom, i modsætning til 1 ud af 30.000 mennesker i resten af verden. Det er (anslået) næsten 600 mennesker.

Hvordan ADOA manifesterer sig, varierer fra person til person, selv inden for samme familie. Nogle patienter har kun få synsproblemer, mens andre bliver næsten helt blinde. Mellem 10 og 20 procent af ADOA-patienterne har ADOA-plus. De får også ekstraokulære symptomer.

Karakteristika

Karakteristisk for ADOA er det langsomt fremadskridende bilaterale synstab. Hyppige symptomer er nedsat skarpsyn, sløret syn, nedsat kontrast og afvigende farveopfattelse.

Hos mennesker med ADOA-plus kan nerveudfald føre til døvhed, balanceproblemer, muskelsvaghed, nedsat koordinationsevne eller nedsat følsomhed. Forværringen af synsproblemerne ved ADOA-plus kan også ske hurtigere.

Diagnostik

Optikusatrofi (OA) kan i første omgang diagnosticeres ved en øjenundersøgelse. En genetisk undersøgelse kan ofte bekræfte diagnosen Autosomal Dominant Optikus Atrofi (ADOA) og udelukke andre differentialdiagnostiske overvejelser. Det er dog ikke altid muligt at finde den arvelige årsag. I den differentialdiagnostiske vurdering af ADOA (Kjers Sygdom) indgår blandt andet glaukom, Leber optikusatrofi (LHON), optisk neuritis og optisk neuropati på grund af andre årsager: vitamin B12-mangel, toksiske stoffer (alkohol, tobak), iskæmi eller traume.

Synstab opstår normalt i den tidlige barndom, men også senere: Fra ungdomsårene eller den unge voksenalder. Den gennemsnitlige alder er omkring 10 år. På grund af manglende kendskab til ADOA og det varierede sygdomsbillede stilles diagnosen i en række tilfælde først i voksenalderen.

Øget opmærksomhed på synsproblemer kan begrænse denne diagnostiske forsinkelse: Det er vigtigt at være mere opmærksom på ADOA.

Årsag

ADOA er en arvelig mitokondriel sygdom, en synsnervekrumpling der nedarves autosomt dominant. En række gener er forbundet med sygdommen. I genetiske undersøgelser er OPA1 det mest forekommende (40-70%). OPA1 er et nukleært gen, der koder for et protein med forskellige funktioner i mitokondrier. Dette OPA1-protein sikrer membranstabilitet i mitokondrier og regulerer fusionen af mitokondrier. Cellens evne til at producere energi kan dermed øges, når energibehovet er stort. Ved patogene OPA1-varianter er der mangel på velfungerende OPA1-protein. Mitokondrierne kan derfor ikke reagere korrekt på cellernes energibehov, hvilket medfører vævsskader.

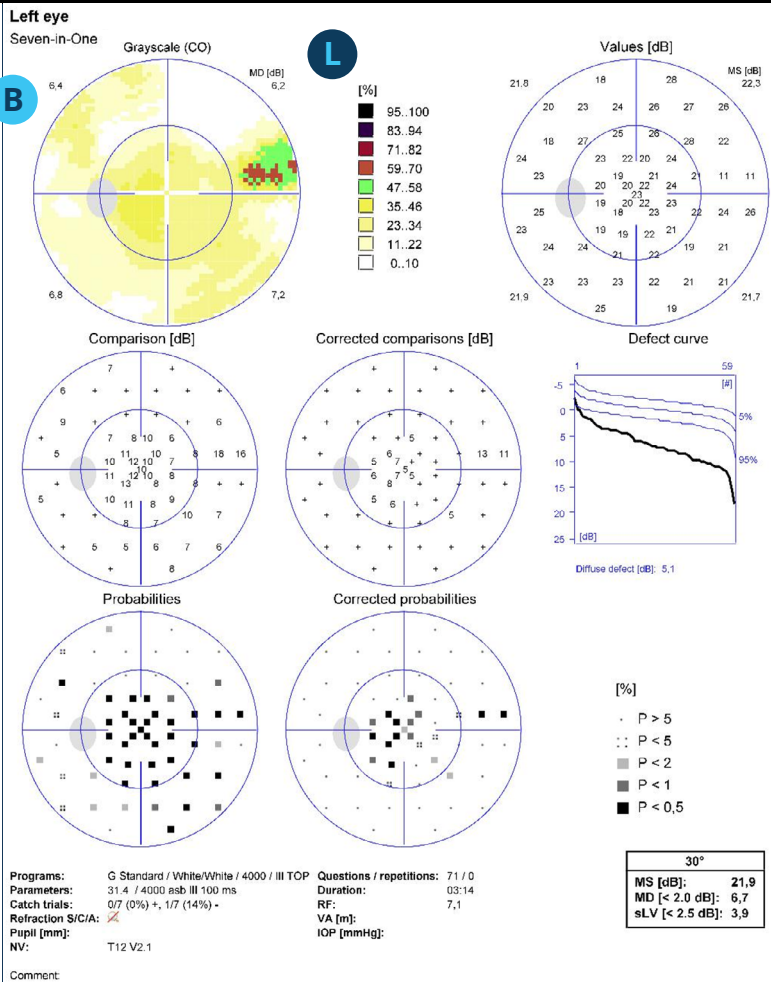
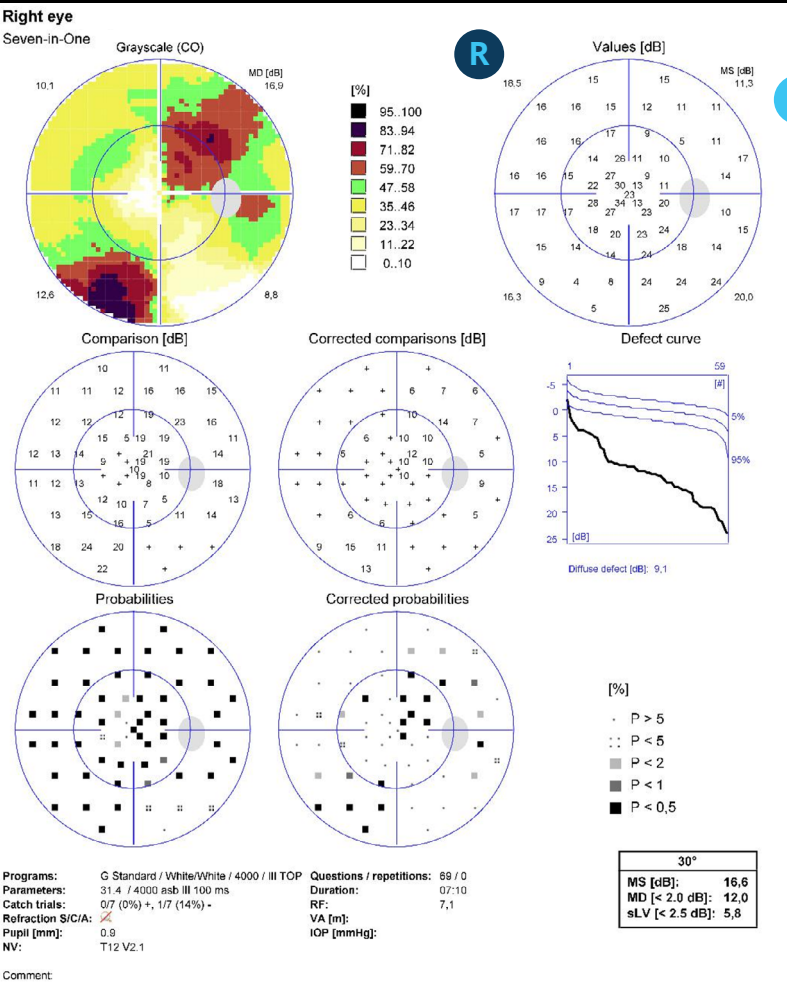
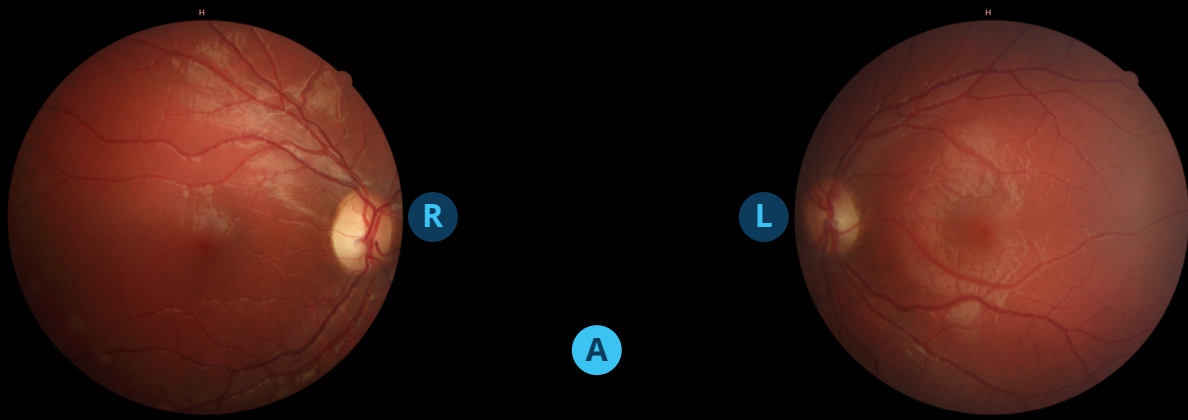
Retinale gangliaceller har et højt energibehov og påvirkes derfor tidligere end andre væv ved OPA1-varianter. Især papillomakulærbunden er følsom over for denne vævsskade. Disse nervefibre (fra makula til synsnerven) udgør den temporale side af synsnerven. Dette forklarer de karakteristiske fund ved fundusundersøgelse.

Om Cure ADOA Foundation

Siden november 2018 har Cure ADOA Foundation arbejdet for mennesker med ADOA(-plus) og deres familier. Stiftelsen har fire mål: videnskabelig forskning, interessevaretagelse, øget kendskab til sygdommen og kontakt mellem ligestillede. Vores endelige mål er at forebygge og helbrede ADOA(-plus). Hjemmeside: adoa.eu/da/
E-mail: info@adoa.eu

CURE
ADOA
FOUNDATION





Eksempel: Otte-årig, visus 0,3 (Billeder offentliggjort med patientens samtykke.)

- A** Fundus: Bilateral temporal bleghed af synsnervepapillerne.
- B** Synsfelt: Generaliseret følsomhedsreduktion med relative centrale skotomer.
- C** OCT RNFL: Temporal udtynding af det retinale nervefiberlag bilateralt.
- D** OCT GCL: Central udtynding af gangliacellelaget.

Oftalmologiske fund

Typiske fund ved ADOA omfatter:

- Fundusundersøgelse: Blege papiller, især temporalt.
- OCT (Optical Coherence Tomography): Udtynding af gangliacellelaget og det retinale nervefiberlag.

- VEP (visuelt fremkaldte potentialer): Initialt lavamplituderesponser, senere forlænget latenstid eller ophævede responser.

- Synsfeltsundersøgelse: Der kan forekomme centrale skotomer.

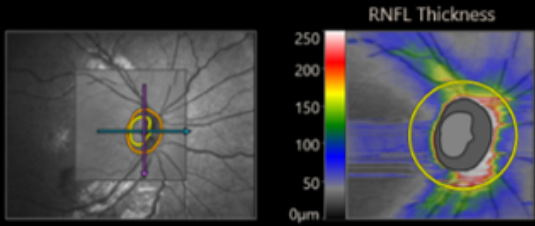
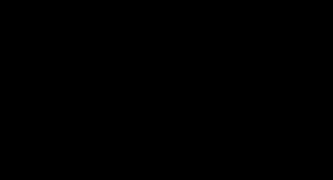
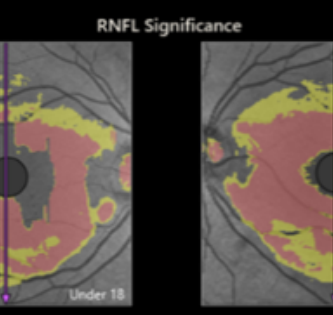
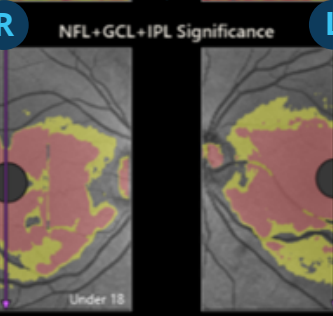
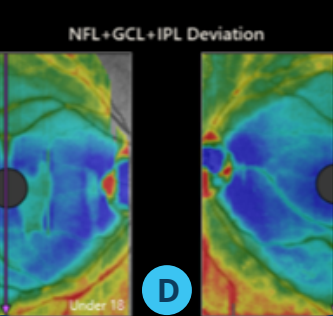
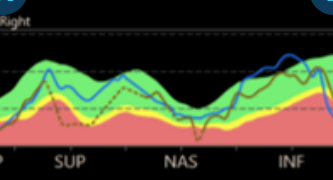
- Farvesyn: Tidlige tritan-defekter (blå-gul-farvesynsdefekter), efterfulgt af rød-grøn-farvesynsdefekter.

ONH Measurement

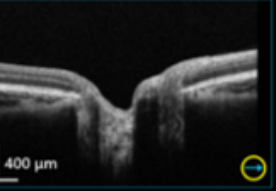
ONH Parameters	Right	Left
Disc Area (mm ²)	3,29	2,61
Rim Area (mm ²)	2,03	1,88
Cup Volume (mm ³)	0,23	-
Rim Volume (mm ³)	0,29	0,30
C/D Area	0,38	0,28
C/D Vertical	0,64	0,39
C/D Horizontal	0,59	0,68
R/D Minimum	0,05	0,09
Rim Absence (°)	-	-
DDLS	4	5

RNFL Measurement

TSNIT Parameters	Right	Left
TSNIT Average (μm)	99	85
Standard Deviation	46,5	43,6
Symmetry	0,90	



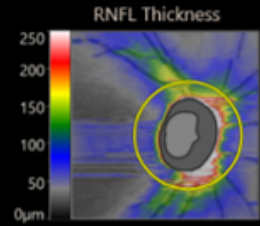
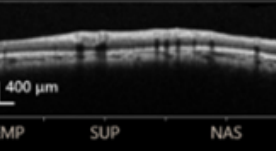
5 mm Radial 1 / 24



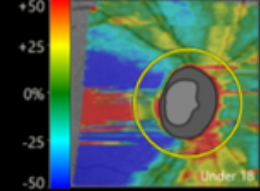
5 mm Radial 7 / 24



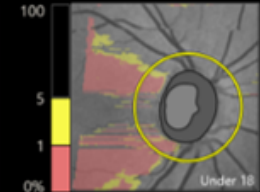
3,45 mm Circle



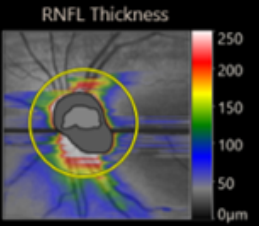
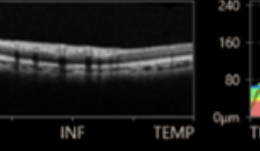
5 mm Radial 1 / 24



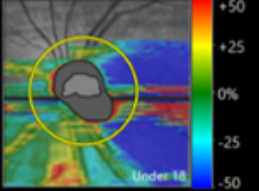
5 mm Radial 7 / 24



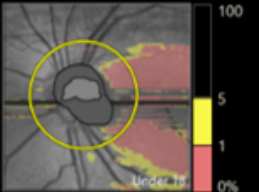
3,45 mm Circle



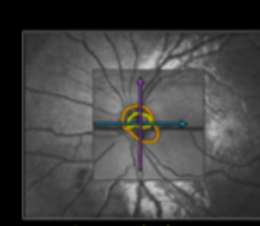
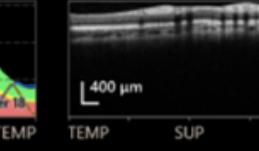
5 mm Radial 1 / 24



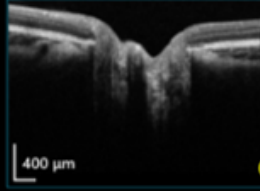
5 mm Radial 7 / 24



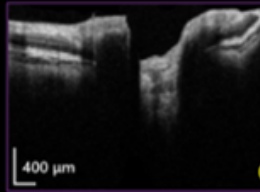
3,45 mm Circle



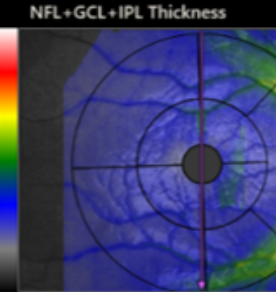
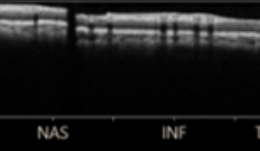
5 mm Radial 1 / 24



5 mm Radial 7 / 24



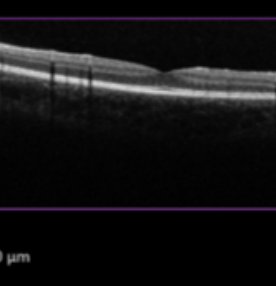
3,45 mm Circle



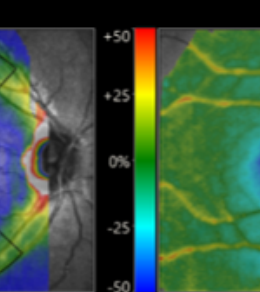
3,45 mm Circle



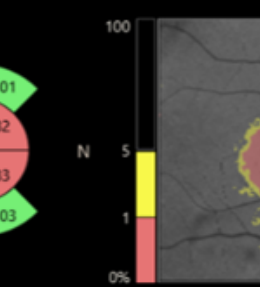
3,45 mm Circle



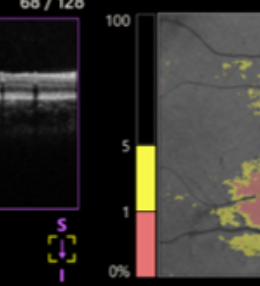
3,45 mm Circle



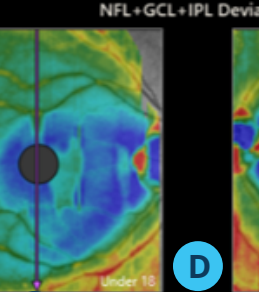
3,45 mm Circle



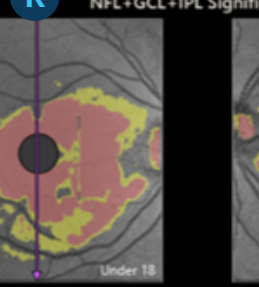
3,45 mm Circle



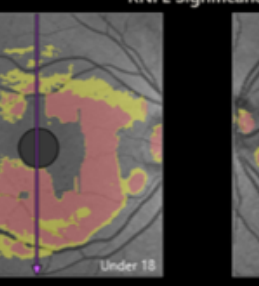
3,45 mm Circle



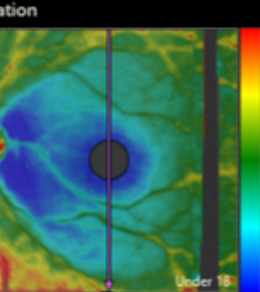
3,45 mm Circle



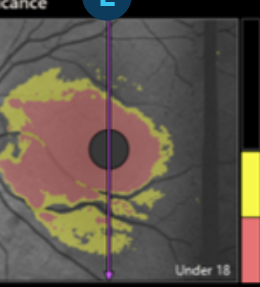
3,45 mm Circle



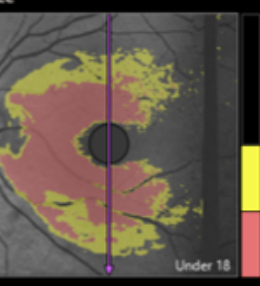
3,45 mm Circle



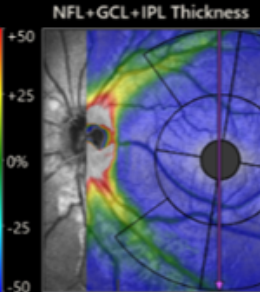
3,45 mm Circle



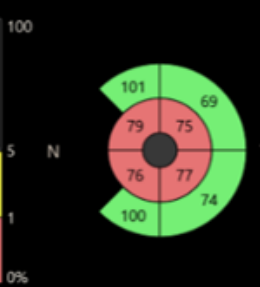
3,45 mm Circle



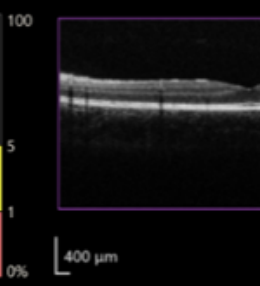
3,45 mm Circle



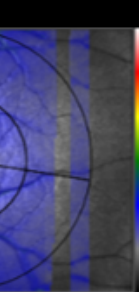
3,45 mm Circle



3,45 mm Circle



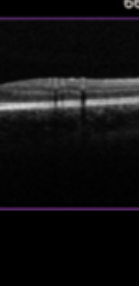
3,45 mm Circle



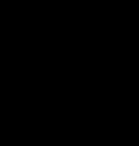
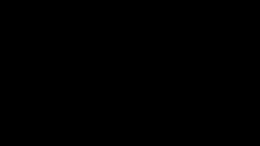
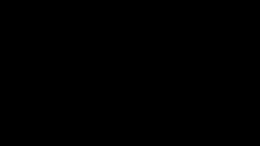
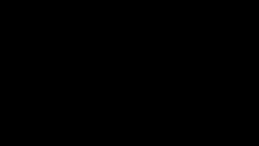
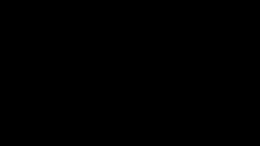
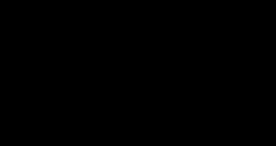
3,45 mm Circle



3,45 mm Circle



3,45 mm Circle



Genetisk forskning

Arveligheden er autosomal dominant, hvilket betyder, at der er 50 % risiko for, at efterkommere arver varianten. Nogle gange opstår varianten hos en person som noget nyt ("de novo"). Autosomal recessiv arvelig optikusatrofi forekommer sjældent.

DNA-undersøgelse kan bestå af:

- målrettet DNA-undersøgelse af en bestemt variant, hvis der er kendskab til en variant i familien
- undersøgelse af en gruppe gener, som vides at kunne forårsage optikusatrofi (genpanel for optikusatrofi)

Presymptomatisk (prædiktiv) DNA-undersøgelse hos familiemedlemmer, prænatal diagnostik ved efterfølgende graviditeter eller en præimplantationsgenetisk test (PGT) kan tilbydes familier med en kendt (patogen) variant. Graden af alvor og arten af symptomerne kan variere betydeligt hos bærere af den patogene genvariant, både mellem familier og inden for familier (variabel ekspression). Det kan også forekomme, at nogle familiemedlemmer, der bærer en patogen genvariant, forbliver asymptomatiske (ufuldstændig penetrans). Graden af dette kan variere mellem familier.

Den kliniske genetiker kan give information, så der kan træffes et informeret valg om genetisk undersøgelse (genetisk rådgivning).

Forløb

ADOA (Kjers Sygdom) er en langsomt fremadskridende sygdom. Naturhistoriske studier viser, at synet forværres med ca. 0,05 Snellen (0,03 LogMAR) om året. Der er dog variation i hastigheden af synsforværringen blandt patienterne. Selv medlemmer af samme familie kan opleve forskellige grader af symptomer.

En del af bærerne af en genvariant forbliver asymptomatiske. Dette varierer fra genvariant til genvariant og fra familie til familie (se "genetisk undersøgelse"). Patienter med bestemte genvarianter har en større risiko for ADOA-plus. En dårligere visuel prognose forekommer også oftere hos patienter med mutationsvarianter i en specifik del af OPA1-genet (exon 8–24, dvs. GTPase-/dynamin-domænet) (1, 3, 5).

Det er normalt meget vanskeligt at give en individuel prognose på baggrund af et DNA-resultat. Dette skyldes en høj grad af klinisk variabilitet både inden for og mellem familier, fordi der findes mange forskellige mutationer, og fordi genotype-fænotype-korrelationerne er ufuldstændige.

Behandling, opfølgning og vejledning

Der findes på nuværende tidspunkt ingen behandling, der kan helbrede ADOA(-plus). Det er vigtigt regelmæssigt at undersøge synsstyrken, synsfeltet og farvesynet for at vurdere sygdommens forløb.

I Danmark findes der flere instanser, som kan hjælpe patienter med vejledning, hjælpemidler og tilpasninger i hjemmet og på arbejdspladsen, herunder Øjenforeningen, Kennedy Centret, Institutet for Blinde og Svagsynede (IBOS), Dansk Blindesamfund og raadomsyn.dk.

Råd til patienter

Henvi patienter til patientorganisationen Cure ADOA Foundation. Denne organisation tilbyder patienter information og kontakt til andre i samme situation. Via hjemmesiden www.adoa.eu/da har patienter adgang til informationsbrochurer, podcasts og den nyeste information om forskning.

Diskuter følgende supplerende muligheder for selvforvaltning og støtte med patienterne:

- sund livsstil: sund kost, undgå rygning samt alkohol og andre vanedannende stoffer
- træthed: almindeligt ved ADOA(-plus) og kan blandt andet skyldes høj kognitiv belastning, depressive tanker, visuel anstrengelse eller problemer med lysintensiteten
- en ergoterapeut kan hjælpe patienterne med at fordele deres energi hensigtsmæssigt
- nogle patienter har gavn af briller med farvede glas, der filtrerer lyset

Medicin med mitokondriel toksicitet

Visse typer medicin frarådes ved mitokondrielle sygdomme såsom ADOA (Kjers Sygdom). Et internationalt panel bestående af seksten eksperter har udarbejdet en liste over medicin, hvor der er enighed om sikkerheden. En artikel om deres forskning blev offentliggjort i juli 2020 i Journal of Inherited Metabolic Disease (6).

Se www.adoa.eu/da/downloads for oversigter over sikre og potentielt usikre lægemidler:

- oversigt over lægemidler, der anses for sikre
- oversigt over potentielt usikre lægemidler

Arvelighedsrådgivning

Den kliniske genetiker kan give arvelighedsrådgivning og udlevere et brev med information om sygdommen til familiemedlemmer (familiebrev). Familiemedlemmer kan henvises til en afdeling for klinisk genetik til en informativ samtale. Det er et personligt valg, om man vil få foretaget en (prædiktiv) DNA-undersøgelse. Den kliniske genetiker kan hjælpe med at træffe dette valg på et velinformeret grundlag.

Hvis man ønsker at få børn, anbefales det at drøfte arvelighed i god tid før undfangelsen. Par kan i samtale med den kliniske genetiker få information om handlingsmuligheder i forbindelse med graviditeten. På baggrund af denne information kan par træffe en personlig beslutning. En specialiseret socialrådgiver kan også yde støtte i denne forbindelse.

Videnskabelige udviklinger

Forskellige universiteter og farmaceutiske virksomheder forsker i behandling af ADOA(-plus), men denne forskning er stadig på et tidligt stadium.

CRISPR/CAS9- eller RNA-baserede teknikker til genterapi er eksempler på behandlingsmuligheder, der fortsat er under forskning.

Referencer

Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Burke A, Sellar PW, Clarke MP, Gnanaraj L, et al. The Prevalence and Natural History of Dominant Optic Atrophy Due to OPA1 Mutations. *Ophthalmology*. 2010;117(8):1538-46.

1. Cohn AC, Toomes C, Hewitt AW, Kearns LS, Inglehearn CF, Craig JE, Mackey DA. The natural history of OPA1-related autosomal dominant optic atrophy. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(10):1333-6.
2. Borrelli E, Bandello F, Boon CJF, Carelli V, Lenaers G, Reibaldi M, et al. Mitochondrial retinopathies and optic neuropathies: The impact of retinal imaging on modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. *Prog Retin Eye Res*. 2024;101:101264.
3. Rocatcher A, Desquirit-Dumas V, Charif M, Ferré M, Gohier P, Mirebeau-Prunier D, et al. The top 10 most frequently involved genes in hereditary optic neuropathies in 2186 probands. *Brain*. 2023;146(2):455-60.
4. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Gorman GS, Lourenco CM, Wright AF, Auer-Grumbach M, et al. Multi-system neurological disease is common in patients with OPA1 mutations. *Brain : a journal of neurology*. 2010;133(Pt 3):771-86.
5. De Vries MC, Brown DA, Allen ME, et al. Safety of drug use in patients with a primary mitochondrial disease: An international Delphi-based consensus. *J Inherit Metab Dis*. 2020;43:800-818. <https://doi.org/10.1002/jimd.12196>

