

**ХЕРЕДИТАРНА ОПТИЧНА НЕВРОПАТИЯ НА LEBER**

С. Черникова

Клиника по Нервни болести, УМБАЛ „Александровска“

Медицински Университет, София

**Leber's hereditary optic neuropathy**

S. Cherninkova

Clinic of Nervous diseases, University Alexandrovska Hospital, Medical University, Sofia

**Резюме**

Херeditарната оптична невропатия на Leber (LHON) е рядко наследствено заболяване, предаващо се от страна на майката и причинено от митохондриални ДНК точкови мутации в гените, кодиращи MT-ND1, MT-ND4, MT-ND4L и MT-ND6 субединици на комплекс I на митохондриалната респираторна верига. Най-честите мутации G11778A в MT-ND4 гена, G3460A в MT-ND1 гена и T14484C в MT-ND6 гена предизвикват заболяването при 90% от болните, но са налице и други много по-редки мутации. LHON се характеризира с двустранна остро или подостро протичаща оптична невропатия и се наблюдава най-често при млади мъже. Възрастта на болните при първата поява на зрителни нарушения най-често е във втора или трета декада. Зрителната острота е значително редуцирана, а типичната периметрична находка е двустранен централен скотом. В острия стадий на LHON офталмоскопично се установява хиперемия на оптичния диск, тортуозитет и телеангиектазии на перипапиларните ретинални съдове, а след острия стадий се наблюдава картина на двустранна оптична атрофия. В последните години се установява добър терапевтичен ефект от прилагане на синтетичния аналог на коензим Q10 Idebenon, който действа като трансфер на електрони директно към комплекс III на митохондриалната респираторна верига, като по този начин се подобрява продукцията на АТФ и се реактивират ретиналните ганглийни клетки.

**Ключови думи:** Херeditарна оптична невропатия на Leber, невро-офталмологична симптоматика, генетично изследване

**Abstract**

Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) is a rare maternally inherited disease caused by mitochondrial DNA point mutations in genes encoding the MT-ND1, MT-ND4, MT-ND4L and MT-ND6 subunits of complex I in the mitochondrial respiratory chain. The most common mutations G11778A in MT-ND4 gene, G3460A in MT-ND1 gene and T14484C in MT-ND6 gene cause the disease in 90% of patients but there are also a number of less common mutations. LHON is characterized by bilateral acute or subacute optic neuropathy and usually occurs in young males. The common age at onset of visual failure is in second or third decade. The visual acuity is markedly diminished and the typical perimetric finding is bilateral central scotoma. Ophthalmoscopy reveals

**Адрес за кореспонденция:**

Проф. Д-р Силвия Черникова, д.м., д.м.н.  
Клиника по Нервни болести, УМБАЛ „Александровска“,  
Медицински Университет, София  
Моб.тел. 0888-531-142, e-mail: s\_cherninkova@abv.bg

**For correspondence:**

Prof. Dr. Silvia Cherninkova  
Clinic of Nervous Diseases, University Hospital  
„Aleksandrovska“, Medical University, Sofia  
Mobile 0888-531-142, e-mail: s\_cherninkova@abv.bg

optic disc hyperemia, tortuous, telangiectatic peripapillary retinal vessels in the acute stage of LHON but bilateral optic atrophy after the acute stage is present. Recently the synthetic analogue of coenzyme Q10 Idebenone is an approved drug for LHON patients. Idebenone acts as an electron carrier transferring electrons directly to the complex III of the mitochondrial respiratory chain. In this way the production of mitochondrial adenosine triphosphate increases and the retinal ganglion cells are protected from oxidative damage.

**Key words:** Leber's hereditary optic neuropathy, neuro-ophthalmological symptomatology, genetic investigation

Заболяването е описано за пръв път от немския офталмолог Theodor Leber през 1871 година, който наблюдава при млади мъже от 4 фамилии остро настъпила загуба на зрение в двете очи. Първоначално се е предполагал X-свързан начин на унаследяване на заболяването. През 1988 г. се установява, че херeditарната оптична невропатия на Leber (LHON) принадлежи към групата на митохондриалните заболявания, които се унаследяват единствено от страна на майката и се дължат на мутации в митохондриалния геном (31). Мутации в гените, кодиращи MT-ND1, MT-ND4, MT-ND4L и MT-ND6 субединици на комплекс I в митохондриалната респираторна верига предизвикват LHON (22). Най-честите три точкови мутации в митохондриалния геном, предизвикващи заболяването в 85-90% от случаите, са G11778A, T14484C и G3460A, въпреки че са известни и други относително по-редки мутации (33, 34, 7, 1, 29, 28). В литературата е известно, че мутацията G11778A е най-честа сред европейската популация и се свързва с относително най-тежката клинична картина на зрителна загуба (33, 7, 36).

Вследствие на подобни мутации в митохондриалния геном се намалява продукцията на АТФ, а се увеличава количеството на свободни радикали, водещо до дисфункция и апоптоза на ретинални ганглийни клетки, съответно до зрителна загуба (10, 7). Не всеки носител на генна мутация развива за-

боляването, освен това мъжете-носители са с 4 - 5 по-висок риск да развият заболяването от жените-носители по неясни причини (26). От значение е и съотношението между „засегнатите“ и „нормални“ митохондрии, изразено в проценти. Наличието както на „засегнати“, така и на „нормални“ митохондрии, се означава като хетероплазмия, докато при наличие само на „засегнати“ митохондрии състоянието се обозначава като хомоплазмия. Независимо от по-високия риск от развитие на заболяването при носителство в хомоплазмено състояние, известни са индивиди-носители в хомоплазмено състояние, които са напълно здрави (11). От значение за поява на заболяването при носителство е и наличието на добавени екзогенни фактори и токсични субстанции, като тютюнопушене, алкохолна консумация, някои анти-вирусни, анти-маларийни препарати, антибиотици, анти-аритмични, анти-канцерогенни, анти-хипертензивни препарати, анти-конвулсанти, стрес, витамин B12 дефицит и др. (27, 23, 35, 4). За по-малката заболяемост на жените се предполага протективната роля на женските полови хормони (8) или особености на метаболизма при жените (2, 24). По-рядката заболяемост от LHON при жените е многократно цитирана в литературата с наличие на различни хипотетични обяснения на този феномен (26,33, 7,36, 8, 2, 24).

Честотата на заболяването сред попу-

лацията в северно-европейски страни варира от 1: 31000 до 1:50000 (34,25), а мутацията G11778A е отговорна за възникване на заболяването при около 70% от пациентите с LHON от северно-европейската популация (15). Освен това мутацията G11778A се свързва с относително най-тежката клинична картина на зрителна загуба (33, 7, 36).

Клиническо заболяването се характеризира с двустранна, безболезнена остро или подостро протичаща оптична невропатия при индивиди в млада възраст, предимно млади мъже. Най-често дебютът е във възрастта между 15 и 35 години (33, 7, 36, 14), но е възможен дебют в по-късна възраст, като са описани и изключително редки случаи с начало на заболяването дори в 7-ма/8-ма декада (3, 6).

По-често се наблюдава засягане зрението на едното око, последвано от засягане и на второто око за период от 2 - 3 месеца. По данни от литературата засягането на едното, впоследствие и на второто око става обикновено в рамките на 2 - 3 месеца или понякога в по-дълъг интервал от време и по-рядко, при около 20-25% от болните двете очи се засягат едновременно (5, 21, 26). Характерна за заболяването е тежката двустранна зрителна загуба, при болшинството случаи достигаща до степен на броене на пръсти пред окото, а при възможно осъществяване на кинетична или статична периметрия се установява голям централен или цекоцентрален скотом. Нарушава се и цветоусещането в червено-зеления спектър. Зеничните реакции на светлина са относително съхранени. В острия стадий се формира класическата симптоматика на острата фаза на херeditарната оптична невропатия на Leber, описана в литературата: перипапиларна телеангиектатична микроангиопатия при около 30-60% от очите, оток

на невро-фибрилерния слой около оптичния диск и отсъствие на изтичане на флуоресцеин от папилата на зрителния нерв или папиларната област, което го отличава от застойната папила например (19, 20, 9). Не рядко тези характерни за острия стадий изменения в очното дъно са дискретно проявени или дори отсъстват при около 20% от болните (35).

След острата фаза в рамките на няколко седмици или месеци се формира двустранна атрофия на зрителния нерв. В болшинството болни зрителната острота остава дефинитивно ниска. При малък брой пациенти може да се наблюдава известно подобрение на зрителните функции, например при носители на мутацията T14484C или при болни с ранно начало на заболяването (под 20 годишна възраст). По правило при болшинството болни с LHON двустранната зрителна загуба персистира без промяна, като те остават със значително редуцирана зрителна острота (12, 36).

Зрителните нарушения са кардинален и единствен симптом при болните с LHON, но в литературата са описани и отделни случаи, при които зрителната симптоматика може да се асоциира с добавена клинична симптоматика като проводни сърдечни дефекти, скелетни абнормности, дискретни или по-манифестни неврологични симптоми, като при наличие на по-тежка добавена симптоматика състоянието се дефинира като „LHON плюс синдром“ (7, 36). Такива неврологични симптоми например са: постурален тремор, периферна невропатия, миопатия, екстрапирамидни нарушения, понякога симптоми, наподобяващи клиничната картина на множествена склероза (18, 16).

За диагностиката на LHON са необходими: оценка на анамнестичните данни относно характеристиката на зрителните нарушения, евентуално наличие на фамиленост от страна

на майката; пълно невро-офталмологично изследване, включващо определяне на зрителна острота, кинетична или автоматизирана прагова статична периметрия, биомикроскопия на преден очен сегмент, изследване на зенични реакции, цветоусещане, офталмоскопия; при необходимост оптично-кохерентна томография и електрофизиологични тестове (електроретинография и зрителни евокирани потенциали) и категорично доказващо заболяването молекулярно-генетично изследване.

За изключване на оптични невропатии с друга генеза се провеждат магнитно-резонансно изследване (МРТ) на главен мозък, при необходимост ликворно изследване, изследване на аутоантитела за изключване на инфекциозна или васкулитна етиология на лезията на зрителния нерв и др.

По данни от литературата магнитно-резонансното изследване на главен мозък открива обикновено при болни с LHON нормална находка или понякога наличие на лезии в бялото вещество, съответно хиперинтензни лезии по хода на зрителните нерви (17).

Независимо, че LHON е рядко заболяване, то се среща в неврологичната и офталмологична практика и често остава неразпознато или се диагностицира погрешно.

При болни с LHON до скоро не се прилагаше фармакологична терапия. На болните се препоръчваха „помощни оптични средства при ниско зрение” – лупи, телескопични очила. По презумпция антиоксидантни агенти, които подпомагат да се „заобикали” комплекс I на митохондриалната респираторна верига, могат да предотвратят апоптозата на ретиналните ганглийни клетки, асоциирани с LHON. Такъв антиоксидантен агент е синтетичният аналог на коензим Q10 Idebenon, който действа като трансфер на електрони директно към комплекс III на митохондриалната респираторна верига, като по този начин се подо-

брява продукцията на АТФ и се реактивират ретиналните ганглийни клетки. Рандомизирани, мултицентрови, двойно-сляпи и плацебо-контролирани проучвания показват добрата ефикасност и безопасност на орален Idebenon (13, 14). Тези резултати дават известна надежда на болните с LHON и са още една причина за необходимостта от разпознаване и ранно диагностициране на заболяването.

### Книгопис

1. Bi, R., Zhang, A., Jia, X., Zhang, Q., Yao, Y. Complete mitochondrial DNA genome sequence variation of Chinese families with mutation m.3635G>A and Leber hereditary optic neuropathy. *Mol Vis*, 2012, 18, 3087-3094.

2. Blaak, E. Gender differences in fat metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2001, 4, 6, 499-502.

3. Buchan, J., Ong, C., Dabbs, T. Acute Leber hereditary optic neuropathy in a 73-year-old man. *Eye*, 2007, 21, 2, 859-860.

4. Carelli, V., d'Adamo, P., Valentino, M., La Morgia, C., Ross-Cisneros, F., Caporali, L., Maresca, A., Loguercio Polosa, P., Barboni, P., De Negri, A., Sadun, F., Karanjia, R., Salomao, S., Berezovsky, A., Chicani, F., Moraes, M., Moraes Filho, M., Belfort, R. Jr, Sadun, A. Parsing the differences in affected with LHON: genetic versus environmental triggers of disease conversion. *Brain*, 2016, 139, 3, e17.

5. Carroll, W., Mastaglia, F. Leber's optic neuropathy: a clinical and visual evoked potentials study of affected and asymptomatic members of a six generation family. *Brain*, 1979, 102, 3, 559-580.

6. Dimitriadis, K., Leonhardt, M., Yu-Wai-Man, P., Kirkman, M., Korsten, A., De Co, I., Chinnery, P., Klopstock, T. Leber's hereditary optic neuropathy with late disease onset: clinical and molecular characteristics of 20 patients.

*Orphanet J Rare Dis*, 2014, 9, Oct 23, 158.

7. Fraser, J., Biouesse, V., Newman, N. *The neuro-ophthalmology of mitochondrial disease. Surv Ophthalmol*, 2010, 55, 4, 299-334.

8. Giordano, C., Montopoli, M., Perli, E., Orlandi, M., Fantin, M., Ross-Cisneros, F., Caparrotta, L., Martinuzzi, A., Ragazzi, E., Ghelli, A., Sadun, A., d'Amat, i G., Carelli, V. *Oestrogens ameliorate mitochondrial dysfunction in Leber's hereditary optic neuropathy. Brain*, 2011, 134, 1, 220-234.

9. Harding, A., Sweeney, M., Govan, G., Riordan-Eva, P. *Pedigree analysis in Leber hereditary optic neuropathy families with a pathogenic mtDNA mutation. Am J Hum Genet*, 1995, 57, 1, 77-86.

10. Howell, N. *Leber hereditary optic neuropathy: respiratory chain dysfunction and degeneration of the optic nerve. Vis Res*, 1998, 38, 10, 1495-1504.

11. Kerrison, J., Newman, N. *Clinical Spectrum of Leber's Hereditary Optic Neuropathy. Clin Neuroscience*, 1997, 4, 5, 295-301.

12. Kirkman, M., Korsten, A., Leonhardt, M., Dimitriadis, K., De Coo, I., Klopstock, T., Griffiths, P., Hudson, G., Chinnery, P., Yu-Wai-Man, P. *Quality of life in patients with Leber hereditary optic neuropathy. Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 5, 7, 3112-3115.

13. Klopstock, T., Yu-Wai-Man, P., Dimitriadis, K., Rouleau, J., Heck, S., Bailie, M., Atawan, A., Chattopadhyay, S., Schubert, M., Rummey, C., Metz, G., Leinonen, M., Griffiths, P., Meier, T., Chinnery, P. *A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. Brain*, 2011, 134, 9, 2677-2686.

14. Lyseng-Williamson, K. *Idebenone: A review in Leber's hereditary optic neuropathy. Drugs*, 2016, 76, 7, 805-813.

15. Mackey, D., Oostra, R., Rosenberg, T., Nikoskelainen, E., Bronte-Stewart, J., Poulton,

J., Harding, A., Govan, G., Bolhuis, P., Norby, S. *Primary pathogenic mtDNA mutations in multigeneration pedigrees with Leber hereditary optic neuropathy. Am J Hum Genet*, 1996, 59, 2, 481-485.

16. Martikainen, M., Ng, Y., Gorman, G., Alston, C., Blakely, E., Schaefer, A., Chinnery, P., Burn, D., Taylor, R., McFarland, R., Turnbull, D. *Clinical, genetic, and radiological features of extrapyramidal movement disorders in mitochondrial disease. JAMA Neurol*, 2016, 73, 6, 668-674.

17. Matthews, L., Enzinger, C., Fazekas, F., Rovira, A., Ciccarelli, O., Dotti, M., Filippi, M., Frederiksen, J., Giorgio, A., Küker, W., Lukas, C., Rocca, M., De Stefano, N., Toosy, A., Yousry, T., Palace, J. *MRI in Leber's hereditary optic neuropathy: the relationship to multiple sclerosis. J NeurolNeurosurg Psychiatry*, 2015, 86, 5, 537-542.

18. McFarland, R., Chinnery, P., Blakely, E., Schaefer, A., Morris, A., Foster, S., Tuppen, H., Ramesh, V., Dorman, P., Turnbull, D., Taylor, R. *Homoplasmy, heteroplasmy, and mitochondrial dystonia. Neurology*, 2007, 69, 9, 911-916.

19. Nikoskelainen, E., Hoyt, W., Nummelin, K. *Ophthalmoscopic findings in Leber's hereditary optic neuropathy.I. Fundus findings in asymptomatic family members. Arch Ophthalmol*, 1982, 100, 10, 1597-1602.

20. Nikoskelainen, E., Hoyt, W., Nummelin, K. *Ophthalmoscopic findings in Leber's hereditary optic neuropathy.II. The fundus findings in the affected family members. Arch Ophthalmol*, 1983, 101, 7, 1059-1068.

21. Nikoskelainen, E., Hoyt, W., Nummelin, K. *Fundus findings in Leber's hereditary optic neuroretinopathy. Ophthalmic Paediatr Genet*, 1985, 5, 1-2, 125-130.

22. Online 'Mendelian Inheritance in Man' (OMIM) *LEBER OPTIC ATROPHY -535000*

23. Pott, J., Wong, K. *Leber's hereditary optic*

neuropathy and vitamin B12 deficiency. *Graefes Arch ClinExpOphthalmol*, 2006, 244Z, 10, 1357-1359.

24. Power, M., Schulkin, J. Sex differences in fat storage, fat metabolism, and the health risks from obesity: possible evolutionary origins. *Br J Nutr*, 2008, 99, 5, 931-940.

25. Puomila, A., Hämäläinen, P., Kivioja, S., Savontaus, M., Koivumäki, S., Huoponen, K., Nikoskelainen, E. Epidemiology and penetrance of Leber hereditary optic neuropathy in Finland. *Eur J Hum Genet*, 2007, 15, 10, 1079-1089.

26. Riordan-Eva, P., Sanders, M., Govan, G., Sweeney, M., Da Costa, J., Harding, A. The clinical features of Leber's hereditary optic neuropathy defined by the presence of a pathogenic mitochondrial DNA mutation. *Brain*, 1995, 118, 2, 319-337.

27. Sadun, A., Carelli, V., Salomao, S., Berezovsky, A., Quiros, P., Sadun, F., DeNegri, A., Andrade, R., Moraes, M., Passos, A., Kjaer, P., Pereira, J., Valentino, M., Schein, S., Belfort, R. Extensive investigation of a large Brazilian pedigree of 11778/haplogroup J Leber hereditary optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*, 2003, 136, 2, 231-238.

28. Shu, L., Zhang, Y., Huang, X., Chen, C., Zhang, X. Complete mitochondrial DNA sequence analysis in two southern Chinese pedigrees with Leber hereditary optic neuropathy revealed secondary mutations along with the primary mutation. *Int J Ophthalmol*, 2015, 5, 1, 28-31.

29. Vladimirova, Z., Todorova, A., Zaharova, B., Cherninkova, S. Leber's disease with G3635A mutation. *Ophthalmology Times*, 2014, 10, 1, 39-41.

30. Volodko, N., L'vova, M., Starikovskaya, E., Derbeneva, O., Byshkov, I., Mikhailovskaya, I., Pogozneva, F., Fedotov, F., Soyana, G., Procaccio, V., Wallace, D., Sukernik, R. Spectrum of pathogenic mtDNA mutations in Leber's hereditary optic neuropathy families from Siberia. *Russian J Genet*, 2006, 42, 1, 89-97.

31. Wallace, D., Singh, G., Lott, M., Hodge, J., Schurr, T., Lezza, A., Elsas, L., Nikoskelainen, E. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science*, 1988, 242, 4884, 1427-1430.

32. Yang, J., Zhu, Y., Tong, V., Chen, L., Liu, L., Zhang, Z., Wang, X., Huang, D., Qui, W., Zhuang, S., Ma, X. Confirmation of the mitochondrial ND1 gene mutation G3635A as a primary LHON mutation. *Biochemical and Biophysical Research Communication*, 2009, 386, 50-54.

33. Yu-Wai-Man, P., Turnbull, D., Chinnery, P. Leber hereditary optic neuropathy. *J Med Genet*, 2002, 39, 3, 162-169.

34. Yu-Wai-Man, P., Griffiths, G., Brown, D., Howell, N., Turnbull, D., Chinnery, P.

The Epidemiology of Leber Hereditary Optic Neuropathy in the North East of England. *Am J Hum Genet*, 2003, 72, 2, 333-339.

35. Yu-Wai-Man, P., Griffiths, P., Chinnery, P. Mitochondrial optic neuropathies—Disease mechanisms and therapeutic strategies. *Prog Retinal Eye Res*, 2011, 30, 2, 81-114.

36. Yu-Wai-Man, P., Votruba, M., Moore, A., Chinnery, P. Treatment strategies for inherited optic neuropathies: past, present and future. *Eye*, 2014, 28, 5, 521-527.