

## LEBER'S HEREDITARY OPTIC NEUROPATHY

MICHALIK J, KURCA E, DROBNY M, VOSKO MR, MALIS V, MISOVICOVA N, ZEMAN J, KONRADOVA V, STRATILOVA L, HOUSTEK J

### LEBEROVA HEREDITÁRNA NEUROPATIA ZRAKOVÉHO NERVU

#### Abstract

**Michalik J, Kurca E, Drobny M, Vosko MR, Malis V, Misovicova N, Zeman J, Konradova V, Stratilova L, Houstek J: Lebers hereditary optic nerve neuropathy Bratisl Lek Listy 1999; 100 (11): 598–600**

The authors present a case report of 26 years old man with bilateral optic nerve neuropathy. Detection of heteroplasmic mutation of mitochondrial DNA at G3460A site confirmed the suspicion on Lebers hereditary optic nerve neuropathy (LHON). Genetic and environmental factors of the disease and various accompanying neurologic and other symptoms, which can together with the optic nerve defect participate in the development of of the LOHN clinical pattern are discussed. (Ref. 12.)

**Key words:** Lebers hereditary optic nerve neuropathy, mitochondrial heredity.

Leberova hereditárna neuropatia zrakového nervu (Leber's hereditary optic neuropathy — LHON) je heterogénna skupina genetických ochorení, ktorých vznik je podmienený bodovými mutáciami mitochondriálnej DNA (mtDNA). Fenotypové prejavy ochorenia rozpoznali a opísali pred viac ako 100 rokmi von Graefe (1858) a Leber (1871). V popredí klinického obrazu je progresívna akútna alebo subakútna porucha centrálného vízu. Postihnutí sú prevažne mladí muži. Dedičnosť LHON je výhradne mitochondriálna, čiže prenášačom je vždy matka.

#### Klinické pozorovanie

U 26-ročného pacienta sa začiatkom roka 1996 v priebehu asi 8 týždňov vyvinula ťažká porucha vízu (OD: prsty na 1 m, OS: prsty na 1,5 m). Terč zrakového nervu bol neoostro ohrani-

#### Abstrakt

Michalik J., Kurca E., Drobny M., Vosko M.R., Mális V., Mišovicová N., Zeman J., Konrádová V., Stratilová L., Houštěk J.: Leberova hereditárna neuropatia zrakového nervu Bratisl. lek. Listy, 100, 1999, č. 11, s. 598–600

Autori predkladajú kazuistiku 26-ročného muža s obojstrannou neuropatiou zrakového nervu. Nález heteroplazmickej mutácie mitochondriálnej DNA v polohe G3460A potvrdil podozrenie na Leberovu hereditárnu neuropatiu zrakového nervu (LHON). V práci sa diskutuje o genetických a environmentálnych faktoroch ochorenia, ako aj o rôznych sprievodných neurologických a iných príznakoch, ktoré môžu spolu s postihnutím zrakového nervu vytvárať klinický obraz LHON. (Lit. 12.)

**Kľúčové slová:** Leberova hereditárna neuropatia zrakového nervu, mitochondriálna dedičnosť.

čený a hyperemický s hemorágiami v dolnej temporálnej oblasti obojstranne. Vyšetrením perimetra pre biele svetlo sa zistil obojstranne centrálny skotóm do 10° a zúženie zorného poľa z periférie o 10°. Reakcie zreníc na osvit boli normálne. Bolesti v oblasti orbit nemal. V klinickom neurologickom obraze neboli známky dysfunkcie iných častí nervového systému. Pacient pracoval v štátnom poľnohospodárskom podniku ako ošetrovateľ zvierat. Fajčil asi 20 cigariet denne, častejšie požíval alkohol, hlavne destiláty a pivo. Matka a dvaja bratia sú klinicky zdraví, tretí brat je v súčasnosti vyšetrovaný pre poruchy zraku.

Pacienta sme liečili kortikoidmi (prednizón 80 mg/deň p.o. s postupným znižovaním dávky v priebehu 2 mesiacov) a vitamínmi (vitamíny A, B, E). Vízus sa však nezlepšil a vyvinula sa obojstranná atrofia terča zrakového nervu.

Department of Neurology, Jessenius Faculty of Medicine, Comenius University, Martinus University Hospital, Martin, kurca@sco.medicalh.sk  
Department of Ophthalmology, Jessenius Faculty of Medicine, Comenius University, Martinus University Hospital, Martin, Department of Clinical Genetics, Martinus University Hospital, Martin, and Department of Medicine of Children and Teenagers, 1st Faculty of Medicine, Charles University, Prague

**Address for correspondence:** J. Michalik, MD, Dpt of Neurology JLF UK, Kollarova 2, SK-036 59 Martin, Slovakia.  
Phone: +421.842.203261, Fax: +421.842.330 34

Neurologická klinika a Očná klinika Jeséniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Martinskej fakultnej nemocnice v Martine, Oddelenie klinickej genetiky Martinskej fakultnej nemocnice v Martine a Klinika detského a dorostového lékařství 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Prahe

**Adresa:** MUDr. J. Michalik, Neurologická klinika JLF UK, Kollárova 2, 036 59 Martin.

### Ostatné vyšetrenia

Krvný obraz, FW, biochemický profil, vyšetrenie moču a likvoru ukázali normálne hodnoty. Fyziologické boli aj parametre špecifickej a nešpecifickej celulárnej imunity. V sére neboli protilátky proti neurotrofným vírusovým a bakteriálnym antigénom okrem protilátok triedy IgG proti *Toxoplasma gondii*, čo svedčí o kontakte s uvedenou infekciou v minulosti, nie pre akútnu toxoplazmovú infekciu.

Fluoresceínová angiografia ukázala nefyziologickú tortuozitu retinálnych ciev. Vyšetrenie zrakových evokovaných potenciálov potvrdilo ťažkú obojstrannú léziu zrakovej dráhy. Diskrétné abnormality sme zistili aj pri niektorých ďalších elektrofyziologických testoch senzitivných a motorických systémov na centrálnej a periférnej úrovni (ľahko predĺžená centrálna motorická latencia pri magnetickej stimulácii motorických dráh, predĺžená terminálna motorická latencia n. ulnaris vpravo, znížené rýchlosti vedenia distálnym úsekom n. medianus a n. suralis vpravo pri vyšetrení antidrómných senzitivných neurogramov). Fyziologický nález bol pri emg vyšetrení svalov ihlovou elektródou (m. deltoideus l.dx., m. interosseus dorsalis primus l.dx., m. tibialis anterior l.sin., m. extensor digitorum brevis l. sin.). Na eeg bol plochý graf, obraz CT a MR mozgu a zrakových nervov bol normálny okrem suspektne zhrubnutej chiazmy, ktorá mala v T1 vážení nižší signál. V psychologickom obraze sme nezistili známky organického poškodenia CNS, ale konštatovali sme reaktívnu subdepresiu. Sonografické 2DE vyšetrenie ukázalo ľahko zníženú globálnu systolicú funkciu ľavej komory srdca a na ekg sme zistili nekompletnú blokádu pravého Tawarovho ramienka.

Z dôvodu klinického podozrenia na LHON sme vyšetřili mitochondriálnu DNA pacienta a jeho matky molekulovogenetickými metódami. Pomocou reštrikčných enzýmov sa zistila heteroplazmická mutácia mtDNA v polohe G3460A, čím sa potvrdila predpokladaná diagnóza. Program Image Quant dokázal v krvi pacienta 71 % mtDNA s mutáciou, kým v krvi zdravej matky je 49 % mtDNA. Na základe genealogickej analýzy sme určili rizikových členov rodiny, u ktorých je indikované klinické a molekulovogenetické vyšetrenie.

### Diskusia

LHON je vrodenná forma obojstrannej atrofie zrakových nervov, ktorá je podmienená bodovými mutáciami mtDNA. Doteraz bolo opísaných v súvislosti s týmto ochorením najmenej 18 mutácií. Niektoré tzv. „primárne mutácie“ môžu individuálne podmieniť vznik ochorenia a nevyskytujú sa v normálnej populácii. Význam tzv. „sekundárnych“ mutácií nie je presne objasnený, vyskytujú sa v kombinácii s primárnymi mutáciami, ale aj v normálnej populácii (Brown a spol., 1995). Asi 90 % rodín s LHON vo svete má jednu z troch primárnych mutácií na nukleotidovom páre mtDNA G11778A (gén ND4 podjednotky komplexu I dýchacieho reťazca), G3460A (gén ND1 podjednotky komplexu I dýchacieho reťazca), alebo T14484C (gén ND6 podjednotky komplexu I dýchacieho reťazca). Tieto mutácie spôsobujú funkčné zmeny v aktivite komplexu I (NADH:Q<sub>10</sub> oxidoreduktáza) mitochondriálneho respiračného reťazca a vedú k narušeniu energetického metabolizmu bunky. Zatiaľ nie je jasné, akým mechanizmom spôsobujú uvedené poruchy komplexu I neuropatiu zrako-

vého nervu, pretože mnohí pacienti s inými poruchami komplexu I očné príznaky nemajú. LHON je ochorenie s mimojadrovým (cytoplazmatickým) typom dedičnosti, kde sa genetická informácia nachádza v cytoplazmatických organelách — mitochondriách. Ochorenie môže na potomkov prenášať len matka. Iba ojedinele bol opísaný spontánny vznik ochorenia s dôkazom novovzniknutej mutácie (Biousse a spol., 1997). Na neúplnej penetrancii a variabilnej expresivite ochorenia sa zúčastňujú rôzne modifikujúce faktory, ako je heteroplazmický stav (súčasný výskyt mitochondrií s normálnou aj mutovanou DNA) (Kerrison a Newman, 1997), ďalšie genetické faktory kódované pravdepodobne jadrovou DNA, metabolické vplyvy (nedostatočne kompenzovaný diabetes mellitus, hyperlipidémia), autoimunitné vplyvy (Smith a spol., 1995) a vplyvy prostredia (napr. fajčenie, požívanie alkoholu, intoxikácia kyslíčnikom uhoľnatým).

Podstatu klinického obrazu ochorenia tvorí progredujúca porucha centrálneho vízu, ktorá vzniká následkom degenerácie retinálnych gangliových buniek a axónov zrakových nervov. Začiatok ochorenia môže byť včasný (3.—4. decénium) alebo skorý (6.—7. decénium). Približne 20 % pacientov má bolesť okolo postihnutého oka. Porucha vízu progreduje rýchlo v priebehu týždňa alebo pomaly v priebehu niekoľkých mesiacov (6—9 mesiacov). Všeobecne sú častejšie postihnutí muži ako ženy, vzájomný pomer pohlaví je však rôzny podľa typu mutácie (G11778A — 2,5:1; G3460A — 2:1; T14484C — 5,7:1) (Riordan-Eva a spol., 1995). Pokles zrakovéj ostrosti je ťažký, od 6/60 po vnímanie pohybu rukou a vytvárajú sa centrálné skotómy. Fundoskopický nález očného pozadia je na začiatku ochorenia normálny, alebo môžu byť prítomné: hyperémia ciev terča zrakového nervu, hemorágie vo vrstve nervových vlákien a tortuozity strednokalibrových retinálnych arterií, kapilár a venúl. Za patognomickú pre LHON sa považuje kombinácia cirkumpapilárnej teleangiektatickej mikroangiopatie, „pseudoeoedém“ peripapilárnej retinálnej vrstvy nervových vlákien a neprítomnosť presakovania teleangiektatických ciev pri fluoresceínovej angiografii. Atrofia papil zrakových nervov sa vyvinie obyčajne v chronickom štádiu. K signifikantnému zlepšeniu zrakovéj ostrosti dochádza asi v 70 % pacientov s mutáciou T14484C, prognóza ochorenia prípadov s inými mutáciami nie je priaznivá (Riordan-Eva a spol., 1995).

Tento klinický obraz môže byť združený aj s inými neurologickými prejavmi, ako je napr. demyelinizačné ochorenie podobné sclerosis multiplex (Riordan-Eva a spol., 1995), polyneuropatia a tremor. Zriedkavejšie sa vyskytujú dystónia, parkinsonský syndróm, cerebelárna ataxia, juvenilná subakútna encefalopatia, ako aj deformity chrbtice (Chalmers a Harding, 1996; Nikoskelainen a spol., 1995) a niektoré kardiálne abnormality (syndróm pre-excitácie (Nikoskelainen a spol., 1985), predĺžený interval Q-T na ekg (Ortiz a spol., 1992) a iné).

V súčasnosti nie je známa efektívna medikamentózna liečba LHON. Pacientovi a rizikovým maternálnym príbuzným odporúčame vylúčenie rizikových faktorov straty zrakovéj ostrosti (napr. fajčenie, požívanie alkoholu) a prípadnú úpravu nedostatočne kompenzovaného diabetes mellitus alebo hyperlipidémie. Je potrebné rozpoznať a liečiť abnormality, ako sú napr. srdcové kondukčné defekty a periférna neuropatia. Pre pacientov s nízkym vízom je dôležitá ďalšia rehabilitačno-edukačná starostlivosť s využívaním jednotlivých kompenzačných pomôcok.

V prípade nášho pacienta sme klinicky zistili a elektrofyziologicky potvrdili ťažké poškodenie zrakovej dráhy. Aj niektoré ďalšie ľahké abnormity vo vedení centrálnymi a periférnymi nervovými dráhami svedčia o diskretnom subklinickom poškodení centrálného a periférneho nervového systému. Fajčenie a častejšia konzumácia alkoholu boli pravdepodobne modifikujúcimi faktormi vzniku ochorenia. Na diagnózu LHON je nevyhnutné myslieť pri každom pacientovi s atypickou neuritídou zrakového nervu (obyčajne nebolestivá forma s obojstranným postihnutím bez následného zlepšenia zrakovej ostrosti), alebo s jeho predpokladanou toxickou, či nutričnou neuropatiou (Johns a Smith, 1995). Ostatné príčiny akútnej optickej neuropatie vrátane kompresívnych lézií musíme vylúčiť vhodnými laboratórnymi a zobrazovacími technikami. Pri opodstatnenom klinickom podozrení na LHON sa indikuje molekulogenetické vyšetrenie mtDNA.\*

#### Literatúra

**Biousse V., Brown M.D., Newman N.J., Allen J.C., Rosenfeld J., Meola G., Wallace D.C.:** De novo 14484 mitochondrial DNS mutations in monozygomatic twins discordant for Leber's hereditary optic neuropathy. *Neurology*, 49, 1997, s. 1136–1138.

**Brown M.D., Torroni A., Reckord C.L., Wallace D.C.:** Phylogenetic analysis of Leber's hereditary optic neuropathy mitochondrial DNA's indicates multiple independent occurrences of the common mutations. *Hum-Mutat.*, 6, 1995, č. 4, s. 311–325.

**von Graefe A.:** Ein ungewöhnlicher Fall von hereditäre Amaurose. *Graefes Arch. Ophthalmol.*, 1858, č. 4, s. 266–268.

**Chalmers R.M., Harding A.E.:** A case-control study of Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain*, 119, 1996, s. 1481–1486.

**Johns D.R., Smith K.H.:** Neuro-Ophthalmology of Mitochondrial DNA Diseases. In: Tusa R.J., Newman S.A. (Eds.): *Neuro-Ophthalmological Disorders*. New York—Basel—Hong Kong, Marcel Dekker, Inc., 1995.

**Kerrison J.B., Newman N.J.:** Clinical spectrum of Leber's hereditary optic neuropathy. *Clin. Neurosci.*, 4, 1997, č. 5, s. 295–301.

**Leber T.:** Leber hereditäre und congenital — angelegte Sehnervenleiden. *Graefes Arch. Ophthalmol.*, 1871, č. 17, s. 249–291.

**Nikoskelainen E., K., Marttila R.J., Huoponen K., Juvonen V., Lammien T., Sonninen P., Savontaus M.L.:** Leber's "plus": neurological abnormalities in patients with Leber's hereditary optic neuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 59, 1995, č. 2, s. 160–164.

**Nikoskelainen E., Wanne O., Dahl M.:** Pre-excitation syndrome and Leber's hereditary optic neuroretinopathy (letter). *Lancet*, 1985, č. 1 s. 696.

**Ortiz R.G., Newman N.J., Manoukian S.V., Diesenhouse M.C., Lott M.T., Wallace D.C.:** Optic disk cupping and electrocardiographic abnormalities in an American pedigree with Leber's hereditary optic neuropathy. *Amer. J. Ophthalmol.*, 113, 1992, s. 561–566.

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

**Smith P.R., Cooper J.M., Govan G.G., Riordan Eva, P., Harding A.E., Schapira A.H.:** Antibodies to human optic nerve in Leber's hereditary optic neuropathy. *J. Neurol. Sci.*, 130, 1995, č. 2, s. 134–138.

Received November 15, 1998.

Accepted September 24, 1999.

\*Molekulogenetické vyšetrenie bolo realizované s podporou grantu FRVŠ 1477/98 (ČR)