

СЛУЧАЙ НА ЛЕБЕРОВА ОПТИЧНА АТРОФИЯ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ

РЕЗЮМЕ

СЛУЧАЙ НА ЛЕБЕРОВА ОПТИЧНА АТРОФИЯ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ

М. Колева^{1,2}, Ф. Мехмедова³, С. Черникова²,
К. Каменарова⁴, В. Божинова¹

¹ Клиника по нервни болести за деца,
УМБАЛНП „Св. Наум“ София

² Медицински Университет – София

³ СОБАЛ „Д-р Тасков“ – Търговище

⁴ Център по молекулна медицина

Херeditарната оптична невропатия на Лебер (Leber's hereditary optic neuropathy, LHON) е рядка, митохондриална невродегенеративна болест, засягаща зрителния нерв, с честота около 1:45 000 в европейската популация. В около 90% заболяването се причинява от три най-чести точкови мутации в митохондриалната ДНК – (m.11778G.A/MTND4, m.3460G.A/MT-ND1, m.14484T.C/MT-ND6). Характеризира с безболезнена загуба на централното зрение – последователно или едновременно в двете очи, с различна бързина на прогресия на клиничната картина. Описвани са случаи на изява от 2 до 80-годишна възраст, като пикът на засягане е през втора и трета декада от живота, с преобладаващо засягане на мъжкия пол (80-90%). По данни от няколко провеждани метаанализи честотата на Леберовата атрофия в детска възраст е около 15-20%.

Ключови думи: Леберова оптична невропатия, заболяване с начало в детска възраст; митохондриално унаследяване

ВЪВЕДЕНИЕ:

Наследствената оптична невропатия на Лебер (LHON) е оптична невропатия с митохондриално или

ABSTRACT

A CASE OF LEBER OPTIC ATROPHY IN CHILDHOOD

M. Koleva^{1,2}, F. Mehmedova³, S. Cherninkova²,
K. Kamenarova⁴, V. Bojinova¹

¹ Clinic of child neurology, UMHATNP „St. Naum“
Sofia

² Medical university – Sofia

³ SOBAL „D-r Taskov“ – Targovishte

⁴ Molecular Medicine Center – Sofia

Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) is a rare, mitochondrial neurodegenerative disease affecting the optic nerve with an incidence of about 1:45,000 in the European population. In about 90%, the disease is caused by three most common point mutations in mitochondrial DNA – (m.11778G.A/MTND4, m.3460G.A/MT-ND1, m.14484T.C/MT-ND6). It is characterized by a painless loss of central vision – sequentially or simultaneously in both eyes, with different speed of progression of the clinical picture. Cases of onset have been described from 2 to 80 years of age, with the peak of involvement occurring in the second and third decade of life, with a predominant male gender involvement (80-90%). According to data from several conducted meta-analyses, the frequency of Leber's atrophy in childhood is about 15-20%.

Key words: Leber hereditary optic neuropathy, childhood-onset disease, mitochondrial inheritance

т.нар. майчино унаследяване (13). LHON е първото заболяване, свързано с точкови мутации на митохондриална ДНК (mtDNA) и следователно се наслед-

ява по майчина линия. Докато бащата и майката допринасят за ядрената част на зиготата, яйцеклетката на майката е на практика единственият доставчик на цитоплазменото съдържание на зиготата, което съдържа няколкостотин интрацитоплазматични митохондрии. „Майчино унаследяване“ се отнася до предаването на митохондриалния геном от майка на всички нейни деца, без бащин принос на мтДНК. При LHON митохондриалните мутации засягат комплексни I субединични гени в дихателната верига, което води до селективна дегенерация на ганглийни клетки на ретината и оптична атрофия в рамките на една година от началото на заболяването. С изключение на редки случаи на *de novo* мутация в mtDNA, мутацията ще присъства във всички членове на семейството по майчина линия, въпреки че много от тях никога няма да извият симптоми на заболяването. Следователно, наличието на mtDNA мутация е необходимо, но не винаги достатъчно за фенотипна експресия. Основен фактор е количеството на мутантната mtDNA в оптичните нерви или т.нар. хетероплазмия (15).

Други генетични фактори могат да повлияят на фенотипната експресия на LHON като ядрени гени, които регулират експресията на митохондриални гени.

Трите най-често срещани мутации, представляващи 80 до 95% от случаите на LHON, са m.11778G>A (p.R340H, митохондриално кодирана NADH дехидрогеназа 4, ND4), m. 3460G>A (p.A52T, митохондриално кодирана NADH дехидрогеназа 1, ND1) и m.14484T>C (p.M64V, митохондриално кодирана NADH дехидрогеназа 6, ND6). Всички те са свързани с функционирането на митохондриална дихателна верига (7). Поради преобладаването на мъжката загуба на зрение при LHON, се предполага наличието на X-свързан ген за чувствителност към загуба на зрение. Скорешни проучвания идентифицираха високорисков хаплотип при Xp21, свързан с 35-кратно увеличение на загубата на зрение сред пациенти с мутации 11778 и 14484.

Клинично, симптоматичната фаза на LHON често се характеризира с остра или подостра двустранна безболезнена централна зрителна загуба, свързана с дискова хиперемия и телангиектатични съдове в перипапиларната област (17, 21). LHON се класифицира като остра двустранна, остра едностранна, бавно прогресираща и субклинична според характеристиките на заболяването. Наследствената оптична невропатия на Leber (LHON) е най-честата митохондриална болест с разпространение, вариращо от 1 на 27 000 в Североизточна Англия до 1 на 45 000 в мета-анализ на доклади в европейското население. Има силно преобладаване сред мъжете (80% до 90%), а обичайната възраст на начало е второ-трето десетилетие.

Въпреки че началото на заболяването може да настъпи от първото до осмото десетилетие от живота, пиковата възраст на поява на загуба на зрение сред носителите на LHON е между 15 и 30 години (15). Болестта с начало в детска възраст е относително рядка и по-малко от 10% от пациентите са били на 12 години или по-млади по време на диагностицирането (3, 15). Данните за педиатричната популация пациенти са ограничени, като показват както типично за заболяването протичане, така и някои различия, с нетипични модели на загуба на зрение (3, 11).

Има специфични фундоскопски аномалии, които могат да се видят при пациенти с LHON, особено по време на острата фаза, когато се проявяват със загуба на зрение. Те включват хиперемия на главата на зрителния нерв, разширяване и извиване на съдовете на главата на зрителния нерв, кръвоизливи в ретината и диска, оток на макулата, ексудати, набраздяване на ретината и затъмняване на ръбовете на диска в някои случаи.

Триада от признаци, патогномонична за LHON, е циркумпапиларна телангиектатична микроангиопатия, оток на слоя на нервните влакна около диска (псевдоедем) и липса на „изтичане“ от диска или папиларната област при флуоресцеинова ангиография

(разграничаване на LHON от наистина едематозни дискове).

ЛЕБЕРОВА ОПТИЧНА АТРОФИЯ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ

Въпреки това, заболяването с начало в детска възраст е важна подгрупа пациенти и фенотипът изглежда различен от класическия LHON с начало в зряла възраст с атипични модели на загуба на зрение. Децата с LHON често се описват като страдащи от по-лека форма на заболяването, отколкото при възрастни. Подкласификацията на начина на възникване и прогресиране на загубата на зрение при тези пациенти обикновено се класифицира като остра, ако зрителната острота се е влошила бързо, достигайки най-ниската си стойност в рамките на 6 месеца от началото на заболяването; бавно прогресиращо, ако зрителното влошаване е настъпило за период над 6 месеца; и скрит или субклиничен, ако пациентът е бил клинично асимптоматичен по време на диагностицирането на оптична атрофия или субнормално зрение и не е имало промяна в зрителната острота по време на последващи проследявания (3, 11, 15). В литературата са публикувани малко на брой проучвания или метаанализи (3, 9, 11) за протичане и еволюция на заболяването при деца, както и възможностите за прилагане на Идебенон от 4 годишна възраст (9).

Cunha и съавт. Представят 3 интересни случая, 2 от които с атипично протичане, а третия – на дете от женски пол:

Първи случай: Пациент на 8-годишна възраст с изпъкване на диска на зрителния нерв, идиопатична интракраниална хипертензия и хиперинтензитет на зрителния нерв и chiasma opticum при MPT изследването. Такива атипични характеристики по време на първоначалното представяне могат да създадат впечатление за други оптични невропатии като етиология за загуба на зрение. Въпреки това, отсъствието на изтичане при флуоресцеинова ангиография е фундаментално за разграничаването на

псевдопапиледема от папиледема (2, 12, 17). Освен това обикновено LHON има нормални находки при MPT. Малко проучвания обаче съобщават за хиперинтензитет на зрителния път, участващ в LHON, както е описано в този случай (10, 20).

В настоящия случай вътречерепната хипертония може да действа като отключващ фактор за LHON. Lamirel et (10) съобщават за един случай на 11778 mtDNA LHON-специфични мутации с потвърдена диагноза при млад възрастен мъж с идиопатична интракраниална хипертония с оток на папилата. Въпреки това, доколкото ни е известно, не е докладвано никакво начало при деца с идиопатична интракраниална хипертония при представяне. Хипотезата е, че идиопатичната интракраниална хипертония може да причини смущение на съществуващия субнормален аксоплазмен транспорт в LHON, което вероятно е отговорно за допълнителен дисбаланс на оксидативната регулация в ганглийните клетки на ретината (2).

Втори случай – Момче на 12 години с бавно прогресиращо влошаване на зрението и субклинично представяне на дясното око. Според предишни проучвания, въпреки че класическите остри модели на загуба на зрение са най-честата проява при LHON в детска възраст, над една трета от пациентите са страдали от бавна прогресия или субклинична еволюция на заболяването и този процент е по-висок от началото при възрастни (11). Освен това, подгрупата от пациенти с бавна прогресия обикновено има по-добра прогноза поради бавната скорост и асинхронната загуба на нервни влакна с по-висок процент на спонтанно подобрене на зрителната острота (3). При този пациент обаче, при 7-годишно проследяване, се отчита значимо и необратимо снижено зрение.

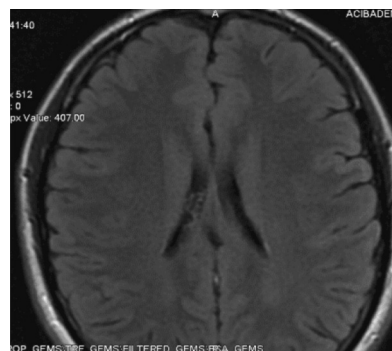
Трети случай – Момиче на 6 години, с остро протичане, с бързо влошаване на зрението. Острото представяне на LHON в детска възраст обикновено има по-лоша прогноза и имитира LHON с начало в зряла възраст. Има бърза ранна загуба на папило-

макуларния сноп, последвана от пълна оптична атрофия след началото на заболяването, обикновено без възможност за известна степен на зрително възстановяване.

ПРЕДСТАВЯНЕ НА СЛУЧАЙ:

Момче на 17-годишна възраст с оплаквания от често главоболие и случайно констатирано нарушение на зрението на ляво око по типа на централен скотом, без друга сигурна неврологична симптоматика. Консултиран с офталмолог с съмнение за ретробулбарен неврит и насочен за допълнителен консулт с детски невролог – без наличие на друга отпадна неврологична симптоматика. Проведена МРТ на главен мозък (Фиг. 1, 2 и 3) – нормален МРТ образ на мозък и суспекция за по-хиперинтенсен и с намален напречник ляв зрителен нерв, като при атрофичен процес. Проведено ликворно изследване, установен олигоклонал ликвор, предвид което е обсъдена възможна МС – клинично изолиран синдром. В ДД план се обсъди и възможна невроборелиоза поради двукратно позитивните IgG в серум, при негативен ликвор. Проведен кортикостероиден курс – без подобрене по отношение на визуса – нетипично за ретробулбарен неврит! Около 2 месеца след началната очна симптоматика, момчето се представя с нарушение във визуса и констатиран централен скотом и на дясно око, с липса на възстановяване на първоначално засегнатото ляво око. Предвид данните от ликворното изследване се насочи за контролна МРТ на главен мозък около 2 месеца след първото изследване, като отново нямаше лезии като при МС. Мъжкия пол, липсата на ефект от курса КС, прогресията на заболяването със засягане и на другото око с типичен за заболяването централен скотом, при липса на обратно развитие у засегнатото първоначално ляво око както и допълнително проведените очни консултации, в това число и с Опто-кохерентна томография ни насочи към диагнозата. Пациентът бе насочен за генетично изследване за Леберова оптична атрофия. Устано-

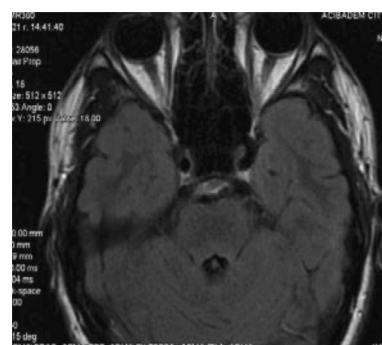
вена беше една от трите типични мутации – хомоплазмен патогенен вариант в MT-ND1 ген – G3460A – патогенен вариант, асоцииран с по-тежко протичане и бърза прогресия на заболяването, установен и у клинично здравата майка на пациента. Мутацията е отговорна за около 15% от случаите на Леберова оптична атрофия и описваната с най-неблагоприятна прогноза.



Фиг. 1 Нормална МРТ на главен мозък



Фиг. 2 Нормална МРТ на главен мозък



Фиг. 3 Нормална МРТ на главен мозък; суспектен намален напречник на ляв зрителен нерв

ОБСЪЖДАНЕ

Представения случай на пациент с генетично верифицирана Леберова оптична атрофия е демонстрира възможното атипично протичане на заболяването – детска възраст, бърза прогресия за по-малко от 6 месеца, значимо и прогресиращо увреждане на зрението, без обратно развитие, с придружаващо често главоболие от тензионен тип. Поставянето на правилната диагноза беше предизвикателство поради началните данни за ретробулбарен неврит в съчетание с олигоклонален ликвор, а също и поради рядката за тази възраст честота на Леберовата атрофия. Липсата на друга отпадна неврологична симптоматика, двукратно нормалната МРТ на главен мозък и колаборацията с офталмолози ни даде основание за насочване на пациента за генетично изследване и поставяне на дефинитивната диагноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Apinyawasisuk S, Chan JW, Arnold AC. Trauma-associated leber hereditary optic neuropathy. *Neuro-Ophthalmology*. 2016;40(4):192–196
2. Arianti A, Chuman H, Kajihara N, Sakamoto N, Nao N. Atypical clinical and neuroimaging findings in Leber's hereditary optic neuropathy: a case report. *JOJ Ophthalmol*. 2018;6(5):555698
3. Barboni P, Savini G, Valentino ML, et al. Leber's hereditary optic neuropathy with childhood onset. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:5303–5309
4. Cunha AM, Vilares-Morgado R, Moleiro AF, Falcão-Reis F, Faria O. Childhood-Onset Leber Hereditary Optic Neuropathy: Particular Features. *Int Med Case Rep J*. 2021 Mar 12;14:163-169
5. Dombi E, Diot A, Morten K, et al. The m.13051G>A mitochondrial DNA mutation results in variable neurology and activated mitophagy. *Neurology*. 2016;86:1921–1923
6. Eva P, Sanders MD, Govan GG, et al. The clinical features of leber's hereditary optic neuropathy defined by the presence of a pathogenic mitochondrial DNA mutation. *Brain*. 1995;118(Pt 2):319–337
7. Fraser JA, Bioussé V, Newman NJ. The neuro-ophthalmology of mitochondrial disease. *Surv Ophthalmol*. 2010; 55, 299-334
8. Giordano C, Iommarini L, Giordano L, et al. Efficient mitochondrial biogenesis drives incomplete penetrance in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain*. 2014; 137, 335–353
9. Koenig, S. F. et al. Childhood onset Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON) treated with Idebenone compared to an age-related untreated patient cohort. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2019, 60, 9, 1832
10. Lamirel C, Cassereau J, Cochereau I, et al. Papilloedema and MRI enhancement of the prechiasmatic optic nerve at the acute stage of leber hereditary optic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010, 81, 5, 578–580
11. Majander A, Bowman R, Poulton J. Childhood-onset Leber hereditary optic neuropathy. *Br J Ophthalmol*. 2017, 1–5
12. Meyerson C, Van Stavern G, McClelland C. Leber hereditary optic neuropathy: current perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:1165–1176
13. Newman NJ, Bioussé V. Hereditary optic neuropathies. *Eye*. 2004;18:1144–1160
14. Newman NJ, Lott MT, Wallace DC. The clinical characteristics of pedigrees of Leber's hereditary optic neuropathy with the 11778 mutation. *Am J Ophthalmol*. 1991, 111, 750–762
15. Nikoskelainen EK, Huoponen K, Juvonen V, et al. Ophthalmologic findings in Leber Hereditary Optic Neuropathy, with special reference to mtDNA mutations. *Ophthalmology*. 1996;103:504–514
16. Ong E, Biotti D, Abouaf L, et al. Teaching neuroimages: chiasmal enlargement and enhancement in leber hereditary optic neuropathy. *Neurology*. 2013;7, 126–127
17. Piotrowska A, Korwin M, Bartnik E, Tonska K. Leber hereditary optic neuropathy - historical report in comparison with the current knowledge. *Gene*. 2015, 555, 1, 41–49
18. Shemesh A, Sood G, Margolin E. Leber Hereditary Optic Neuropathy (LHON) [Updated 2022 Sep 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
19. Ueda K, Morizane Y, Shiraga F, et al. Nationwide epidemiological survey of leber hereditary optic neuropathy in japan. *J Epidemiol*. 2017;27, 9, 447–450.
20. Van Westen D, Hammar B, Bynke G. Magnetic resonance findings in the pregeniculate visual pathways in leber hereditary optic neuropathy. *J Neuroophthalmol*. 2013;31, 1, 48–51.
21. Yu-Wai-Man P, Turnbull DM, Chinnery PF. Leber hereditary optic neuropathy. *J Med Genet*. 2002, 39, 162–169.