

Paveldimos regos nervo atrofijos: literatūros apžvalga

R. Kučinskaitė*
J. Paulavičiūtė**
R. Liutkevičienė***
V. Ašmonienė****

*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Kauno klinikos, Akių ligų klinika

**Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija

***Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Kauno klinikos, Akių ligų klinika; Neuromokslų institutas, Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija

****Neuromokslų institutas, Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija

Santrauka. Dažniausiai *regos nervo disko atrofija* yra ne savarankiškas susirgimas, bet pasekmė kitų ligų, pakenkiančių regos nervą, regos nervų kryžmę ar regos laidą, tokių kaip retrobulbarinis neuritas, kaukolės traumas, išorinis regos nervo spaudimas, tinklainės ligos ir įvairios paveldimos ligos. Iš pastarųjų dažniausiai pasitaiko autosominiu dominantiniu būdu paveldima regos nervo disko atrofija, nulemta *OPA1* geno mutacijų, kurių šiandien yra daugiau kaip 200.

Šiame straipsnyje aptariame paveldimas regos nervo disko atrofijas, jų priežastis, kliniką ir diagnostiką.

Raktažodžiai: regos nervo disko atrofija, paveldėjimas, klinika, diagnostika.

Neurologijos seminarai 2013; 17(58): 255–259

ĮVADAS

Dažniausiai *regos nervo disko atrofija* (RND atrofija) vystosi dėl kitų ligų, kurios pakenkia regos nervą, regos nervų kryžmę ar regos laidą [1, 2]. Pagrindinės priežastys, lemiančios regos nervo disko atrofiją, yra retrobulbarinis neuritas, kaukolės trauma (pamato ar akiduobės), išorinis regos nervo spaudimas (augliai, aneurizmos, kaulinės anomalijos, sąauginis arachnoiditas ir kt.), tinklainės ligos (centrinės ir periferinės tinklainės distrofijos, chorioretinitas ir kt.), didelio laipsnio trumparegystė, kraujagyslių ligos (aterosklerozė (*a. carotis int.*, *a. ophthalmica*), arterinė hipertenzija, centrinės tinklainės arterijos nepraeinamumas ir kt.), glaukoma, vaistai (etambutolis, izoniazidas,

streptomocinas, vigabatrinas, amiodaronas ir kt.), toksinai (metilo alkoholis ir kt.) ir įvairios paveldimos ligos. Regos nervo disko atrofija vystosi palaipsniui, kai, veikiant etiologiniams veiksniams, sutrikdoma normali kraujo apykaita, dėl ko demielinizuojasi nervinės skaidulos [1, 3]. Pagal patogenezę regos nervo disko atrofija skirstoma į: a) pirminę ir antrinę; b) kylančią ir nusileidžiančią; c) visišką ir dalinę; d) difuzinę ir sektoringę; e) vienpusę ir abipusę bei f) įgimtą ir įgytą [1, 2]. Pirminė RND atrofija pasireiškia be prieš tai buvusio regos nervo disko (RND) paburkimo [1, 3, 4]. Dažniausiai pirminė RND atrofija pasireiškia dėl retrobulbarinio neurito, regos nervo spaudimo galvos smegenų auglių, aneurizmos, kaulinių išaugų (pastarosios gali sukelti ir antrinę RND atrofiją), taip pat dėl paveldimų optinių neuropatijų ir toksinių optinių neuropatijų [5]. Antrinė RND atrofija pasireiškia su prieš tai buvusiu RND paburkimu [5]. Ji gali išsivystyti dėl: lėtinio regos nervo disko paburkimo, priekinės išeminės neuropatijos ir paplito [1]. Kylanti RND atrofija pasireiškia po 3–6 mėnesių, jei pakenkimas yra regos nervo kryžmėje, jei regos laide – po 8–12 mėnesių [1]. Difuzinė ir sektorinė RND atrofija pri-

Adresas:

Ramunė Kučinskaitė
Eivenių g. 2, Kaunas
LSMU, Medicinos akademija
El. paštas rramunekkucinskaite@gmail.com
Tel. (8 629) 65 763

klauso nuo pažeidimo lokalizacijos ir laipsnio. Pavyzdžiui, pažeidus regos nervų kryžmę, vystysis nazalinių ir smilkininių RND dalių atrofija. Vienpusė RND atrofija diagnozuojama, kai nustatomas *tik* regos nervo disko pakankimas, abipusė – kai pažeidžiama regos nervų kryžmė ar regos laidai [1, 6]. RND atrofijos pagrindinis klinikinis požymis – regėjimo aštrumo sumažėjimas, taip pat nustatomi: regos nervo disko pakitimai, akipločio pokyčiai, sutrikusi vyzdžio aferentinė reakcija į šviesą, dischromatopsija – spalvų (raudonos ir žalios) juslės sutrikimas, šviesos ryškumo jutimo sutrikimas (daiktai atrodo pilki ir neryškūs) ir kt. [7–9].

Šiame straipsnyje apžvelgiame paveldimas regos nervo atrofijas, jų priežastis, kliniką ir diagnostiką.

AUTOSOMINIU DOMINANTINIU BŪDU PAVELDIMA REGOS NERVO DISKO ATROFIJA

Autosominiu dominantiniu būdu paveldima regos nervo disko atrofija (ADRNDA), kitaip dar vadinama *Kjer* tipo RND atrofija, yra reta liga. Paplitimas pasaulyje 1:10 000–1:50 000 [5]. Ją lemia *OPA1* geno mutacijos (3q28–q29) [10]. Genas koduoja mielino GTP-ą (guanozin-5'-trifosfatą), kurį gamina tinklainės ir regos nervo ganglinės ląstelės, ir Msp baltymą [5]. *OPA1* geno mutacijos sukelia mitochondrijų struktūros ir dalijimosi pokyčius, manoma, kad tai lemia mažėjantį tinklainės ganglinių ląstelių skaičių [5]. ADRNDA dažniausiai pasireiškia 4–6 gyvenimo metais tinklainės ganglinių ląstelių ir jų aksonų degeneracija papilo-makuliniame pluošte [3]. Tiriant histologiškai, stebima nepakitusi periferinė tinklainės dalis ir žuvusios ganglinės tinklainės ląstelės, pirmiausia, regos nerve, geltonojoje dėmėje ir papilo-makuliniame pluošte [1, 3]. Ligos pradžioje nustatomas neryškus regėjimo aštrumo sumažėjimas, vėliau, ligai progresuojant – labai sumažėja [1]. Pagrindinis ADRNDA požymis yra regos nervo diskų blyškumas, dažniausiai jis būna abipusis ir simetriškas, apie 50 % atvejų – temporalinių regos nervo disko kraštų ir apie 50 % atvejų – pilnas [11]. Esant lengvai ligos formai, regėjimas gali likti normalus iki pilnametystės, bet visais atvejais silpsta su amžiumi [12]. Kartais nustatomas greitas ligos progresavimas, kai regėjimo aštrumas (RA) prarandamas dar jaunystėje [3, 12, 13]. Sergant ADRNDA, regėjimo aštrumo sutrikimai skirstomi į tris grupes: dažniausiai pasitaiko vidutinio sunkumo (gali svyruoti nuo 6/10 iki 2/10), tačiau gali būti ir sunkus (iki aklumo < 1/20) ir labai lengvas ar visai nepastebimas [14]. Daugeliu atvejų regėjimas nusilpsta abiejose akyse vienodai, asimetrija nustatoma retai [14]. Klasikiniu atveju ADRNDA pasireiškia negrįžtamam regėjimo aštrumo susilpnėjimu, nors kartais pasitaiko ir pagerėjimų [14]. 2008 m. Cornille ir bendraautorai aprašė 23 metų vyro klinikinį atvejį, kuriam be priežasties progresavo regos nervo disko atrofija su abipuse skausminga regos nervo neuropatija, dėl ko per tris mėnesius pasireiškė centrinės skotomos, o regėjimo aštrumas sumažėjo iki 20/200 dešinėje akyje ir

20/100 – kairėje akyje [15]. Po šešių mėnesių liga regresavo, regėjimo aštrumas pagerėjo (20/30 dešinėje akyje ir 20/50 kairėje akyje)[15]. Pacientams, sergantiems ADRNDA, dažnai nustatomos centrinės ar paracentrinės skotomos [5, 13]. Atliekant spalvų juslės tyrimą, stebimas mėlynos ir geltonos spalvos juslės sutrikimas [3, 5]. Atliekant magnetinio rezonanso tyrimą, nustatoma regos nervo atrofija per visą jo ilgį, kas patvirtina, kad regos nervas netenka „masės“ dėl mažėjančio ganglinių ląstelių skaičiaus [5]. Apie 10 % atvejų ADRNDA gali pasireikšti sunkia daugiasisteme forma, kai kartu nustatomas neurosensorinis klausos sutrikimas, ataksija ir miopatijos [6, 16]. Neurosensorinio klausos sutrikimo laipsnis svyruoja nuo lengvo iki sunkaus [16]. Amati-Bonnet ir bendraautorai apibendrino turimus duomenis ir padarė išvadą, kad klausos netekimą lemia klausos nervo neuropatijos [6, 16]. Asmenims, kuriems nustatyta pArg455His mutacija *OPA1* gene, sukeltųjų potencialų (BERA) tyrimo metu neregistruojamas atsakas į garsą, atsakas gaunamas otoakustinės emisijos (OAE) tyrimo metu [7, 14]. Taip yra todėl, kad OAE tyrimo metu sužadinami išorinių plaukuotųjų ląstelių presinapsiniai elementai [17], tuo tarpu BERA tyrimas atspindi klausos „kelio“ vientisumą nuo klausos nervo iki apatinių keturkalnio kalnelių [18]. Sergant ADRNDA, nustatomi regos nervo laidumo sutrikimai. Sukelti regos potencialai (VEP) nepasirodo arba itin vėluoja. Standartinė elektroretinograma rodo patologinę N95:P50 santykį ir sumažėjusią N95 bangos amplitudę [19]. Apie 35 % ADRNDA atvejų kartu nustatoma proksimalinė miopatija, apie 29 % atvejų – kombinuota smegenelių ir sensorinė ataksija ar sensorinių ir (ar) motorinių aksonų neuropatija, kurios požymiai išryškėja vyresniame amžiuje [14]. Raumenų biopsijos medžiagoje nustatoma miocitų ir mitochondrijų pakitimų, sumažėjęs raumeninių skaidulų COX (ciklooksigenazės) aktyvumas [14]. Treft ir Meire su bendraautorais aprašė dvi šeimas, neturinčias giminytės ryšio, sergančias ADRNDA su klausos sutrikimais, ptoze, oftalmoplegija [20]. Vėlesnių tyrimų metu buvo nustatyta, kad abi šeimos turėjo *OPA1* geno p.Arg445His mutaciją [20]. Li ir bendraautorai taip pat nustatė p.Arg445His mutaciją šeimoje, kurioje buvo diagnozuota regos nervo disko atrofija ir klausos sutrikimai, bet be ptozės ir akių judesių sutrikimų [11]. Šąsajos tarp regėjimo aštrumo sumažėjimo laipsnio ir *OPA1* geno mutacijos tipo nenustatytos [21]. Pilna *OPA1* geno iškrita atsakinga už klasikinę autosominiu dominantiniu būdu paveldimą regos nervo atrofiją, bet ne už sunkumo laipsnį ar gretutines patologijas [22]. Manoma, kad *OPA1* geno rėmelio poslinkio mutacija lemia regėjimo aštrumo sumažėjimą (vidutiniškai 1/10), kuris yra sunkesnis, nei nustačius kito tipo *OPA1* geno mutacijas (vidutiniškai 2/10) [14].

Costeff regos nervo disko atrofijos sindromas (CRNDAS), arba III tipo 3-metilgliutakono rūgšties apykaitos sutrikimas, yra neurooftalmologinis sindromas, prasidedantis abipuse regos nervo disko atrofija ir vėliau išryškėjančiu spastiškumu, kognityviniu deficitu, ekstrapiramidiniais sutrikimais [23]. CRNDAS paveldimas AR būdu, jo metu nustatoma *OPA3* geno mutacija, tarp

Irako žydų paplitimas siekia 1:10 000 [24]. Šios ligos metu kraujyje ir audiniuose pradeda kauptis su šlapimu šalinamos 3-metilglutakono ir 3-metglutarato rūgštys [23].

Leber paveldima regos nervo disko atrofija (LPRNDA) yra pagrindinė liga, nuo kurios turėtume diferencijuoti OPA1 tipo regos nervo atrofiją. LPRNDA pasireiškia jauname amžiuje (apie 15–30 gyvenimo metus) neskausmingu, lėtiniu, abipusiu regėjimo aštrumo sumažėjimu [25]. Dažniau pasitaiko vyrams, net 4–5 kartus dažniau, negu moterims. Moterims liga pasireiškia šiek tiek vėliau, bet eiga būna sunkesnė. Ūmios fazės metu silpnėja centrinis matymas ir spalvų juslė. Nuo pirmųjų simptomų pasirodymo akys pažeidžiamos per šešis mėnesius, 50 % pacientų pažeidžiamos abi iš karto. Apie 80 % atvejų regėjimo aštrumas sumažėja iki „pirštų skaičiavimo“ lygio. Retais atvejais regėjimo aštrumas vėliau gali šiek tiek atsistatyti, tačiau asmenys, kuriems išsivysto RND atrofija, dažniausiai lieka akli visą likusį gyvenimą, kadangi nustatomos plačios centrinės skotomos. Galimi nedideli neurologiniai sutrikimai: posturalinis tremoras arba čiurnos refleksų išnykimas. Kai kurie, sergantieji LPRNDA, dažniau moterims, serga ir išsėtine skleroze.

Diagnozuojama remiantis oftalmoskopiniais radiniais, tai yra regos nervo disko būkle, kraujagyslių pakitimais (ypač ligos pradžioje), taip pat kinetine (Goldmano) ir statine perimetrija, kuriose nustatomos centrinės ar centrocekalinės skotomos, taip pat remiantis elektrofiziologiniais tyrimais ir galvos smegenų radiologiniais tyrimais, norint ekskliuduoti kompresiją, infiltraciją ir uždegimines priežastis, galinčias daryti įtaką abipusei optinei neuropatijai. Pacientams, turintiems mitochondrinės DNR mutaciją, ypač patariama nevertoti alkoholio ir nerūkyti. LPRNDA, nulemta mutacijos mitochondrinėje DNR, yra paveldima iš motinos pusės. Apie 90 % pacientų, sergančių LPRNDA, nustatoma viena iš šių taškinių mutacijų mitochondrinėje DNR: m.3460G > A, m.11778G > A ar m.14484T > C.

AUTOSOMINIU RECESYVINIU BŪDU PAVELDIMA REGOS NERVO ATROFIJA

Tikslus autosominiu recesyviniu (AR) būdu paveldimos regos nervo atrofijos (ARRNA) paplitimas nėra žinomas, bet yra žinoma, kad liga yra labai reta. Šiuo metu nėra nustatytas genas, kuris yra atsakingas už AR būdu paveldimą regos nervo atrofiją.

Sergant ARRNA, nebūdinga neurologinė simptomatika, tačiau nustatomas ryškus regėjimo aštrumo susilpnėjimas. Kadangi regos funkcijos sutrikimai yra ryškūs, ARRNA diagnozuojama anksti, dažniausiai iki 4 metų, o su amžiumi liga tik toliau progresuoja. Esant tikrai ARRNA, regėjimo sutrikimai atsiranda pirmais gyvenimo metais ar net iškart po gimimo, jie būna labai sunkūs, lydimi neįgalumo ar net aklumo. Sensorinis nistagmas stebimas visais atvejais [5]. Labai mažiems vaikams ARRNA sunku atskirti nuo įgimto Lėberio RNA sukulto aklumo ar

kitos tinklainės degeneracijos, kadangi įgimtoms tinklainės distrofijoms būdingas tinklainės kraujagyslių susiaurėjimas ir tinklainės pigmentacijos pakitimai gali pasireikšti vėliau. Magnetinio rezonanso tyrimo metu pacientams, sergantiems ARRNA, nustatoma ryški regos nervo atrofija. Tiriant akių dugną, stebima nepakitusi tinklainė ir pablyškęs regos nervo diskas, akipločio tyrimo metu nustatoma centrinė skotoma. Diagnozė patvirtinama elektrofiziologiniais tyrimais. Regos sukeltų potencialų tyrimo metu registruojamas regimosios smegenų žievės atsakas į centrinės tinklainės dalies stimuliaciją. Tinklainė gali būti stimuliuojama dvejopai: besimainančiu šachmatų lentos stimulu (BŠLS) arba šviesos blyksniu (ŠB). Stimuliuojant tinklainę BŠLS abiejų akių ERG, stebimas N95 komponento sumažėjimas ir normalus ar santykinai sumažėjęs P50 komponentas. Stimuliuojant tinklainę ŠB ERG, nustatomi normalūs N95 ir P50 komponentai [26].

Kurtumo-distonijos-optinio nervo neuropatijos sindromas (KDONNS). Vyrams, sergantiems KDONNS, jau paauglystėje išryškėja neurosensorinis klausos pakenkimas su lėtai progresuojančia distonija ir ataksija [27]. Apie 20 metus pradeda silpti regėjimo aštrumas dėl regos nervo atrofijos, o apie 40-uosius – pasireiškia demencijos požymiai [27]. Psichologiniai simptomai, tokie kaip asmenybės pakitimai ar paranoja, gali būti stebimi jau vaikystėje ir su amžiumi progresuoti [27]. Klausos susilpnėjimas priklauso nuo *n. auricularis* neuropatijos progresavimo, tuo tarpu regėjimo, neurologiniai ir neuropsichologiniai simptomai gali būti įvairaus sunkumo ir įvairaus progresavimo laipsnio. Moterims gali būti nustatomas nedidelis klausos susilpnėjimas ir židininė distonija [27]. Sindromas paveldimas su X chromosoma [28].

Volframo sindromas. Mutacija WFS1 gene yra susijusi su regos nervo atrofija ir yra paveldima AR būdu. Fenotipiškai sindromas pasireiškia (ne) cukriniu diabetu, regos nervo atrofija, kurtumu [29]. Tačiau mutacija gali būti paveldėta ir AD būdu, kai pasireiškia progresuojantis žemų dažnių neurosensorinis klausos susilpnėjimas, lydymas regėjimo sutrikimų [29]. Kliniškai sindromas prasideda 5–21 metų amžiuje. RND difuziškai pablyškęs. Be minėtų simptomų, galima ir anosmija, ataksija, protinis atsilikimas, žemas ūgis. Vienoje šeimoje buvo atrasta WFS1 geno mutacija, susijusi su AD būdu paveldima regos nervo atrofija, kurtumu, sutrikusia gliukozės reguliacija; iš to galima daryti prielaidą, kad WFS1 geno mutacijos, kaip OPA1 geno mutacijos, gali sukelti regos nervo atrofiją kartu su klausos susilpnėjimu [30].

Šarko Mari Tuto (ŠMT) 2A2 tipo (ŠMT2A2) neuropatija, pasireiškianti regėjimo aštrumo sumažėjimu dėl regos nervo atrofijos, yra priskiriama paveldimoms motorinių ir sensorinių nervų neuropatijoms, VI tipui (PMSN VI) [31]. Iš viso literatūroje yra aprašytos šešios šeimos su PMSN VI, kurioms pasireiškė poūmė regos nervo atrofijos eiga, kuri vėliau regresavo ir regėjimas pagerėjo 60 % pacientų [32]. Liga paveldima AD būdu.

Kitos optinės neuropatijos. Yra nustatytos ir kitų genų mutacijos, sukeliančios regos nervų atrofiją, tai: OPA2 genas, kuris susijęs su X chromosoma (Xp11.4) [33];

OPA6 genas, esantis 8 chromosomos ilgajame petyje (8q), mutacija paveldima AR būdu; ir OPA7 genas, esantis 11 chromosomos ilgajame petyje (11q14.1-q21), kurio mutacija paveldima AR būdu. Šios regos nervo atrofijos pasireiškia jauname amžiuje [33]. Šių mutacijų metu sutrinka raudonos ir žalios spalvų skyrimas, kas padeda atskirti nuo OPA1 geno mutacijos, kurios metu sutrinka mėlynos ir geltonos spalvų skyrimas.

APIBENDRINIMAS

ADRND, nulemta OPA1 geno mutacijų, yra dažniausiai pasitaikanti paveldima liga, sukelianti regos nervų atrofiją. Klasikiniu atveju ADRND pasireiškia negrįžtamam regėjimo aštrumo susilpnėjimu, centrinėmis ar paracentrinėmis skotomomis, sutrikusiu mėlynos ir geltonos spalvų skyrimu. Pagrindinis ADRND požymis yra regos nervo diskų blyškumas. Tiriant histologiškai, stebima nepakitusi periferinė tinklainės dalis ir žuvusios ganglinės tinklainės ląstelės, pirmiausia, regos nerve, geltonojoje dėmėje ir papilo-makuliniame pluošte. Atliekant magnetinio rezonanso tyrimą, nustatoma regos nervo atrofija per visą jo ilgį. Elektrotinogramos metu nustatomi regos nervo laidumo sutrikimai.

RNA gali sukelti ir kitos, rečiau sutinkamos paveldimos ligos, kurios turi savo ypatumų, jų metu kraujyje ir audiniuose gali kauptis su šlapimu šalinamos 3-metilglutakono ir 3-metilglutarato rūgštys, prisidėti neurosensoriniai ir psichologiniai simptomai, kurtumas. Diagnozei patikslinti atliekami klinikiniai ir genetiniai tyrimai.

Gauta:
2013 09 09

Priimta spaudai:
2013 09 28

Literatūra

1. Blužienė A, Jašinskas V. Akių ligų vadovas. Šiauliai, 2005.
2. American Academy of Ophthalmology. Basic and clinical science course, fundamentals and principles of ophthalmology. San Francisco, 2009–2010.
3. Kanski JJ. Clinical ophthalmology. A systematic approach. 2007. Available from: URL: <http://www.amazon.com/Clinical-Ophthalmology-Systematic-Approach-5e/dp/0750655410>
4. Cullom RD, Chang B. The Wills eye manual. Diagnosis and treatment of eye disease. 1993.
5. Orssaund C. Optic atrophy. Orphanet encyclopedia. 2002. Available from: URL: <https://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-OA.pdf>
6. Amati-Bonneau P, Guichet A, Olichon A, Chevrollier A, Viala F, Miot S, et al. OPA1 R445H mutation in optic atrophy associated with sensorineural deafness. *Ann Neurol* 2005; 58: 958–63.
7. American Academy of Ophthalmology. Basic and clinical science course, neuroophthalmology. San Francisco, 2009–2010.
8. Markkanen A. Principles of ophthalmology. 1995.
9. Coles WH. Ophthalmology. A diagnostic text. Baltimore, 1989.
10. Odom JV, Leys M, Weinstein GW. Clinical visual electrophysiology. Philadelphia, 2009.
11. Li C, Kosmorsky G, Zhang K, Katz BJ, Ge J, Traboulsi EI. Optic atrophy and sensorineural hearing loss in a family caused by an R445H OPA1 mutation. *Am J Med Genet A* 2005; 138A: 208–11.
12. Kjer B, Eiberg H, Kjer P, Rosenberg T. Dominant optic atrophy mapped to chromosome 3q region. II. Clinical and epidemiological aspects. *Acta Ophthalmol Scand* 1996; 74: 3–7.
13. American Academy of Ophthalmology. Basic and clinical science course, Sections 1–12. San Francisco, 2009–2010.
14. Delettre-Cribaillet C, Hamel CP, Lenaers G. Optic Atrophy Type 1. *GeneReviews* 2007. Available from: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1248/>
15. Cornille K, Milea D, Amati-Bonneau P, Procaccio V, Zazoun L, Guillet V, et al. Reversible optic neuropathy with OPA1 exon 5b mutation. *Ann Neurol* 2008; 63(5): 667–71.
16. Amati-Bonneau P, Odent S, Derrien C, Pasquier L, Malthiery Y, Reynier P, et al. The association of autosomal dominant optic atrophy and moderate deafness may be due to the R445H mutation in the OPA1 gene. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 1170–1.
17. Christopher S. Otoacoustic emissions: clinical applications. Third edition. *Ear & Hearing* 2008; 29(6): 971–2.
18. Sharma A. Auditory evoked potentials: basic principles and clinical application. *Ear & Hearing* 2008; 29: 476–7.
19. Holder GE, Votruba M, Carter AC, Bhattacharya SS, Fitzke FW, Moore AT. Electrophysiological findings in dominant optic atrophy (DOA) linking to the OPA1 locus on chromosome 3q 28-qter. *Doc Ophthalmol* 1998; 95: 217–28.
20. Payne M, Yang Z, Katz BJ, Warner JE, Weight CJ, Zhao Y, et al. Dominant optic atrophy, sensorineural hearing loss, ptosis, and ophthalmoplegia: a syndrome caused by a missense mutation in OPA1. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 749–55.
21. Puomila A, Huoponen K, Mantjarvi M, Hamalainen P, Paananen R, Sankila EM, et al. Dominant optic atrophy: correlation between clinical and molecular genetic studies. *Acta Ophthalmol Scand* 2005; 83: 337–46.
22. Marchbank NJ, Craig JE, Leek JP, Toohey M, Churchill AJ, Markham AF, et al. Deletion of the OPA1 gene in a dominant optic atrophy family: evidence that haploinsufficiency is the cause of disease. *J Med Genet* 2002; 39: e47.
23. Ho G, Walter JH, Christodoulou J. Costeff optic atrophy syndrome: new clinical case and novel molecular findings. *Inherit Metab Dis* 2008; 31: 419–23.
24. Costeff H, Gadoth N, Apter N, Prialnic M, Savir H. A familial syndrome of infantile optic atrophy, movement disorder, and spastic paraplegia. *Neurology* 1989; 39: 595.
25. Sadun A, Morgia Ch, Carelli V. Leber's hereditary optic neuropathy. *Current Treatment Options in Neurology* 2011; 13: 109–17.
26. Chalmers RM, Riordan EP. Autosomal recessive inheritance of hereditary motor and sensory neuropathy with optic atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 385–7.
27. Tranebjærg L, Johannsen W. Deafness-dystonia-optic neuropathy syndrome. *GeneReviews*. 2003. Available from: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1216/>
28. Ezquerro M, Campdelacru J, Munoz E, Tolosa E, Marti MJ. A novel intronic mutation in the DDP1 gene in a family with X-linked dystonia-deafness syndrome. *Arch Neurol* 2005; 62: 306–8.
29. Cryns K, Sivakumaran TA, Van den Ouweland JM, Pennings RJ, Cremers CW, Flothmann K, et al. Mutational spectrum of the WFS1 gene in Wolfram syndrome, nonsyn-

- dromic hearing impairment, diabetes mellitus, and psychiatric disease. *Hum Mutat* 2003; 22: 275–87.
30. Eiberg H, Hansen L, Kjer B, Hansen T, Pedersen O, Bille M, et al. Autosomal dominant optic atrophy associated with hearing impairment and impaired glucose regulation caused by a missense mutation in the WFS1 gene. *J Med Genet* 2006; 43: 435–40.
 31. Voo I, Allf BE, Udar N, Silva-Garcia R, Vance J, Small KW. Hereditary motor and sensory neuropathy type VI with optic atrophy. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 670–7.
 32. Zuchner S, De Jonghe P, Jordanova A, Claeys KG, Guergueltcheva V, Cherninkova S, et al. Axonal neuropathy with optic atrophy is caused by mutations in mitofusin 2. *Ann Neurol* 2006; 59: 276–81.
 33. Katz BJ, Zhao Y, Warner JE, Tong Z, Yang Z, Zhang K. A family with X-linked optic atrophy linked to the OPA2 locus Xp11.4-Xp11.2. *Am J Med Genet A* 2006; 140(20): 2207–11.

**R. Kučinskaitė, J. Paulavičiūtė, R. Liutkevičienė,
V. Ašmonienė**

INHERITED OPTIC NERVE ATROPHIES: LITERATURE REVIEW

Summary

Optic nerve atrophy is mostly not an independent disease but a result of other diseases that damage optic nerve, optic chiasma or optic tract as retrobulbar neuritis, cranial injury, direct pressure on the nerve, retinal diseases, and other hereditary disorders.

Autosomal dominant hereditary optic atrophy is associated with more than 200 mutations in the *OPA1* gene.

In this article we review inherited optic atrophy, its causes, clinics, and diagnostics.

Keywords: optic nerve atrophy, heredity, clinic, diagnosis.