

Paveldima Lėberio optinė neuropatija

R. Liutkevičienė*

A. Sidaraitė**

I. Kozlovskaja***

V. Ašmonienė****

N. Jurkutė*****

**Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademija, Akių ligų klinika; Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademija, Neuromokslų institutas*

***Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademija*

****Vaikų ligoninė, viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų filialas*

*****Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademija, Genetikos ir molekulinės medicinos klinika*

******Moorfield akių ligoninė, Londonas, Anglija; Oftalmologijos institutas-UCL, Londonas, Anglija*

Santrauka. Paveldima Lėberio optinė neuropatija (PLON) yra viena dažniausiai pasitaikančių mitochondrinių ligų ir paveldimų optinių neuropatijų, kuri paveldima kartu su mitochondrinės DNR mutacija. Trys dažniausiai pasitaikančios taškinės DNR mutacijos sąlygoja mitochondrijų kvėpavimo grandinės I komplekso pažeidimą. Liga dažniausiai prasideda 15–35 metų žmonėms. Didžioji dalis sergančiųjų yra vyrai (apie 90 %). Ligai būdingas greitas, neskausmingas, abipusis centrinio regėjimo praradimas, dėl ko jauni žmonės per keletą mėnesių tampa silpnaregiai ir teisiškai akli ($V < 0,05$). Regos praradimas yra negrįžtamas ir tik apie 10 % atvejų, dažniausiai esant m.14484T>C mutacijai, pasitaiko spontaninė dalinė regresija.

Šiuo metu gydymo galimybės, sergant PLON, yra ribotos, todėl geresnis patogenezinio mechanizmo bei klinikinių simptomų ir diagnostikos supratimas padėtų pradėti ankstesnį gydymą idebenonu, stengiantis apsaugoti nuo aklumo išsivystymo.

Šiame straipsnyje apžvelgiame PLON klinikinius simptomus, diagnostikos ir gydymo galimybes.

Raktažodžiai: paveldima, Lėberio, optinė, neuropatija, etiologija, diagnostika, gydymas.

ĮVADAS

Paveldima Lėberio optinė neuropatija (PLON) yra viena dažniausių paveldimų mitochondrinių optinių neuropatijų, pasireiškianti abipusiu, beskausmiu, poūmiu regėjimo praradimu. Liga dažniausiai užklumpa jauno darbingo am-

žiaus žmones, tačiau yra aprašyti atvejai, kai diagnozuota 2–84 metų asmenims. Taškinė DNR mutacija sąlygoja mitochondrijų kvėpavimo grandinės I komplekso pažeidimą, dažniausiai pasitaikančių trijų mutacijų atvejais. Liga dažniausiai prasideda 15–35 metų žmonėms. Apie 90 % sergančiųjų yra vyrai. PLON yra būdingas sunkus ir gana greitas, neskausmingas, abipusis centrinio regėjimo praradimas, dėl ko jauni žmonės per keletą mėnesių tampa silpnaregiai ir teisiškai akli ($V < 0,05$). Regos praradimas yra negrįžtamas ir tik apie 10 % atvejų, dažniausiai esant m.14484T>C mutacijai, pasitaiko spontaninė dalinė regresija. Regos aštrumo išsaugojimas yra pagrindinis šios ligos

Adresas:

*Agnė Sidaraitė
Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademija
Eivenių g. 2, LT-50161 Kaunas
El. paštas agnesidaraitė@gmail.com*

© Neurologijos seminarai, 2018. Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License CC-BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

gydymo tikslas. Iki šiol ligos gydymas buvo nesėkmingas [1].

Japonijoje (127 milijonai gyventojų) 2014 m. nustatyta 120 naujų PLON atvejų [2]. Vertinant Europos pranešimų metaanalizės duomenis, manoma, kad ligotumas PLON yra apie 1/45 000, sergamumas 1:1 000 000 [3].

Deja, iki šiol gydymo galimybės, sergant PLON, yra ribotos, todėl geresnis patogenezinio mechanizmo bei klininių simptomų ir diagnostikos supratimas padėtų pradėti ankstesnį gydymą idebenonu, stengiantis išvengti aklumo išsivystymo šioje, ypač jautrioje, jauno ir darbingo amžiaus žmonių, grupėje.

Šiame straipsnyje apžvelgiame PLON etiologiją, klininius simptomus, diagnostikos ir gydymo galimybes.

ETIOLOGIJA

PLON susergama dėl mitochondrinėje DNR pasitaikančių mutacijų. Ligos atveju dažniausiai nustatomos trys taškinės mtDNR mutacijos: m.3460G>A *MT-ND1* (5–10 %), m.11778G>A *MT-ND4* (50–70 %), m.14484T>C *MT-ND6* (15–30 %) [4, 5]. Tačiau taip pat galimos ir retos, egzotinės mutacijos, sąlygojančios PLON pasireišimą. Visai neseniai buvo aprašyti atvejai, kai PLON klinika pasireiškė žmogui, turinčiam branduolinės DNR mutaciją. Tikėtina, kad, populiarėjant visuotiniam genomo tyrimui, vis daugiau branduolinės DNR variantų bus aptinkama su identiška PLON simptomatika.

MtDNR yra paveldima tik su motinos linija. Tai reiškia, kad motina perduoda defektyvią mtDNR visiems vaikams, tačiau dėl mtDNR subtilybių, tokių kaip homoplastiškumas arba heteroplastiškumas, liga pasireiškia ne visiems mutacijos nešiotojams. Vyrų, sergantys PLON ar paveldėję defektyvią mtDNR (nešiotojai), mutacijos neperduoda savo vaikams.

KLINIKA IR DIAGNOSTIKA

PLON yra viena iš mitochondrinių ligų, kuri išskirtinai pažeidžia akies struktūras. Tačiau aprašyti atvejai, kai, be akių pažeidimo, buvo nustatyti papildomi neurologiniai simptomai ar, atlikus magnetinio rezonanso tyrimą (MRT), nustatyti išsėtinei sklerozei būdingi baltosios medžiagos pakitimai. Tokia liga vadinama PLON plus sindromu.

Oftalmologiniai simptomai gali būti:

- Funkciniai:
 - » Abipusis beskausmis poūmis centrinis regėjimo pablogėjimas. Didžiąją dalį pacientų po regos sutrikimo vienoje akyje, kitos akies pažeidimas pastebimas per 12 mėnesių (vidutiniškai per 3–4 mėnesius). Apie 25 % rega nusilpsta iškart abipus. Daugeliu atvejų regėjimo aštrumas sumažėja iki rankos, pirštų judesių ar šviesos jutimo ir pacientai tampa

teisiškai akli ar silpnaregiai. Yra aprašytas spontaniškas regėjimo aštrumo pagerėjimas, tačiau jis labiau būdingas pacientams su m.14484T>C patogeniniu variantu nei pacientams, turintiems m.11778G>A ar m.3460G>A patogeninius variantus. Buvo nustatyti ir kiti geresnę ligos prognozę rodantys veiksniai, pavyzdžiui, ankstesnė ligos pradžia (amžius <10 metų), poūmė PLON manifestacija su lėtu regėjimo aštrumo mažėjimu, taip pat santykinai didelis regos nervo diskas [6, 7].

» Spalvinio regėjimo sutrikimai, ypač raudonos-žalios spalvos spektro.

» Akipločio tyrimas kinetine ar statine perimetrija parodo didėjančią ir gilėjančią centrinę ar centrocekalinę skotomą.

» Sumažėjęs kontrastinis jautrumas.

» Elektrofiziologiniai tyrimo metodai: šabloninė elektroretinograma (pERG) ir regos sukelti potencialai (VEP) parodo regos nervo, tinklainės ganglinių ląstelių disfunkciją ir padeda atmesti kitas tinklainės ligas. Pastaruoju metu didelis dėmesys kreipiamas į fotopinį neigiamą atsaką (phNR), kuris išskirtinai parodo ganglinių ląstelių pažeidimą.

- Struktūriniai: skirtingoms ligos stadijoms nustatomi būdingi regos nervo disko pakitimai (aprašyta toliau).

Remiantis bendru sutarimu (parengtu 2010 m., atnaujintu 2016 m.), PLON skirstoma į stadijas:

- Asimptomė (mutacijos nešiotojai). Pacientams su nustatytu mtDNR patogeniniu variantu, sukeliančiu PLON, tačiau dar nepasireiškus klinikiniams ligos požymiams, atliekant optinę koherentinę tomografiją (OKT), buvo nustatytas temporalinio tinklainės nervinio pluošto sustorėjimas, kas parodė, kad papildomakulinis pluoštas šios ligos metu yra ypač jautrus pažeidimui [8].
- Poūmė (nuo ligos pradžios iki 6 mėnesių). PLON sergantys pacientai dažniausiai nepastebi simptomų, kol jiems pasireiškia neryškus centrinis matymas viena akimi (ūmi fazė); panašūs simptomai pasireiškia ir kitoje akyje vidutiniškai po 2–3 mėnesių, o per 6 mėnesius dažniausiai pacientams jau būna pažeistos abi akys. Vienpusis regos nervo pažeidimas, sergant PLON, yra labai retas. Jei taip yra, būtina aktyviai ieškoti ir atmesti kitas galimas ligas. Labiausiai būdingas kliniškas simptomas yra didėjanti centrinė ar centrocekalinė skotoma tiek dydžiu, tiek tankumu, taip pat kartu ryškiai mažėja regėjimo aštrumas iki pirštų skaičiavimo ar dar blogiau. Jau šioje stadijoje, net ir pacientui neįėjus jokių pirminių simptomų, galima stebėti akių dugno pokyčius: peripapilines teleangiektazines kraujagysles, peripapilinių tinklainės nervinių skaidulų pluošto (TNSP) paburkimą, kuris, išsibėgėjant ligai, didėja, o vėliau įvyksta atrofija [5].
- Dinaminė (6–12 mėnesių). Šioje stadijoje akių dugno pakitimai, aprašyti poūmės stadijos metu, švelnėja: nyksta TNSP paburkimas. Kartais akių dugnas

Lentelė. PLON diagnostikos galimybės ir kriterijai

Simptomatika / kriterijai	Funkciniai tyrimai	Struktūriniai tyrimai	Genetiniai tyrimai	Papildomi tyrimai / konsultacijos
<ul style="list-style-type: none"> • Oftalmologinė • Ekstraokulinė • Neuroradiologinė • Biocheminiai tyrimai • Šeiminė anamnezė 	<ul style="list-style-type: none"> • GKRA • RAPD (visada normalus) • Spalvinio matymo tyrimas • Regos elektrodiagnostika • Akiplėčio tyrimas (pilno lauko / HVF FDT 24-2). 	<ul style="list-style-type: none"> • Akių dugno fotografija • RND, makulų OKT • Angio-OKT 	<ul style="list-style-type: none"> • Pirma tiriamos dažniausiai pasitaikančios mutacijos (m.11778G>A, m.14484T>C, m.3460G>A) • jei nerandama arba giminėje nėra sergančiųjų PLON, atliekamas mitochondrinės DNR visuminis genomo tyrimas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Galvos smegenų MRT tyrimas • Neurologo konsultacija • Kepenų funkcijos rodikliai (ALT, AST, ŠF – vaikams)

GKRA – geriausias koreguotas regėjimo aštrumas, RND – regos nervo diskas.

gali atrodyti visiškai normalus (vadinamasis „magiškas langas“ – paburkimas išnyksta, o atrofija dar nestebima).

- Lėtinę (daugiau nei 12 mėnesių). Šios stadijos metu progresuoja regos nervo disko atrofija (gali išsivystyti per 6 savaites nuo regėjimo praradimo pradžios, tačiau gali trukti įvairiai, kartais net iki metų ar ilgiau). Didėja centrinė ar centrocekalinė skotoma. Daugumai pacientų labai menkas regėjimo aštrumas išlieka ir jiems tinka teisiniai aklumo apibrėžimo kriterijai [9]. OKT tyrimo metu dokumentuojamas regos nervo skaidulų išplonėjimas, ypač temporalinėje srityje.

Ekstraokuliniai simptomai ir sutrikimai (PLON plus sindromas)

- Neurologiniai pokyčiai:
 - » Posturalinis tremoras
 - » Periferinės neuropatijos
 - » Judėjimo sutrikimai
 - » Išsėtinę sklerozę imituojančios ligos (Harding sindromas: būdinga PLON ir išsėtinės sklerozės simptomai drauge)
- Nespecifinės miopatijos
- Aritmijos.

Kiti neurologiniai požymiai, susiję su PLON. Kai kurie neurologiniai pokyčiai (pvz., posturalinis tremoras, periferinės neuropatijos, nespecifinės miopatijos, judėjimo sutrikimai, Leigh sindromas) buvo pastebėti sergant PLON ir susieti su šia liga [10, 11]. Kai kuriems PLON pacientams, dažniausiai moterims, gali išsivystyti progresuojanti, išsėtinę sklerozę imituojanti liga (PLON-IS). Regėjimo aštrumo praradimo pobūdis, sergant ja, skiriasi nuo klasikinės PLON: atsiranda pasikartojantys regėjimo praradimo epizodai, susiję su akių skausmu, po kurių regėjimo funkcija nevisiškai atsistato ir pusei sergančiųjų progresuoja iki visiško aklumo [12]. Kartu su abipuse optine neuropatija šiems pacientams atsiranda ir diseminuota centrinės nervų sistemos demielinizacija su būdingais baltosios medžiagos pažeidimo plotais, tačiau jos metu nenustatomos oligokloninės imunoglobulinų sankaupos smegenų skystyje [13–15].

Neuroradiologiniai tyrimai. Magnetinio rezonanso tomografija (MRT) dažniausiai pokyčių nerodo, bet yra ga-

limi baltosios smegenų medžiagos pažeidimai ir (ar) regos nervuose matomi aukštų signalų plotai [16]. MRT parodo išplonėjusius atrofavusius regos nervus ir regos traktą.

Biocheminiai tyrimai parodo mitochondrijų kvėpavimo grandinės sutrikimus, kurie yra subtilesni už kitų mitochondrinų genetinių ligų defektus, tačiau rutiniškai nenaudojami klinikinėje diagnostikoje.

Širdies laidumo sutrikimai ir PLON. Suomų populiacijoje atliktas tyrimas parodė, kad sergantiesiems PLON padidėja širdies aritmijų dažnis dėl papildomų laidumo takų širdies laidumo sistemoje [17], tačiau šis atradimas nebuvo pastebėtas tiriant kitas populiacijas [18].

PLON diagnozė nustatoma, kai probandui pasireiškia jau minėti oftalmologiniai požymiai ir (ar) nustatoma viena iš mitochondrinės DNR patogeninių variantų molekulinės genetikos tyrimais. Diagnostikos galimybės parodytos lentelėje.

Molekulinės genetikos tyrimai gali būti: geno tikslinė paieška, kelių genų panelės panaudojimas ar visuminis mtDNR genomo tyrimas.

Tikslinė geno paieška. Trys dažniausi mtDNR patogeniniai variantai sudaro 90–95 % visų variantų, atsakingų už PLON. Tikslinė analizė, ieškant vieno iš šių variantų, turėtų būti atlikta pirmiausiai:

- m.3460G>A, esantis *MT-ND1* gene,
- m.11778G>A *MT-ND4* gene, randamas 70 % sergančių Šiaurės europiečių ir 90 % sergančių azijiečių [19–21],
- m.14484T>C *MT-ND6* gene, dažnai randamas Kanados prancūzų populiacijoje dėl įkūrėjų efekto [19, 22–24].

Taip pat gali būti naudojama kelių genų panelė, į kurią įtraukiami mitochondriniai genai, koduojantys NADH dehidrogenazės komponentus: *MT-ND1*, *MT-ND2*, *MT-ND4*, *MT-ND4L*, *MT-ND5* ir *MT-ND6*. Šio tyrimo jautrumas ir genai, įtraukti į jas, gali skirtis priklausomai nuo laboratorijos ir tyrimo periodo. Be dažniausiai pasitaikančių variantų, PLON atveju yra nustatomi ir retesni variantai [25].

Visuminis mtDNR genomo tyrimas gali būti atliekamas, jei tikslinės geno paieškos ir (ar) kartu kelių genų paieškos metu nebuvo rastas patogeninis variantas, tačiau kliniškai įtariama PLON.

GYDYMAS

Buvo atlikta daugybė mokslinių tyrimų, nagrinėjančių PLON gydymo galimybes: neuroprotektinius agentus, kamieninių ląstelių terapiją, infraraudonosios spinduliuotės gydymą ar net mitochondrinės DNR pakeitimą.

Idebenonas yra pirmas (ir kol kas vienintelis specifinis) vaistas, patvirtintas gydyti PLON. „Raxone“ (idebenoną) Europos vaistų agentūra įregistravo 2015 m. rugsėjo mėnesį. Rekomenduojama dozė yra 900 mg per dieną (vienkartinė dozė – 300 mg, vartojama 3 kartus per dieną).

Idebenonas pasižymi antioksidacinėmis savybėmis ir perneša elektronus tiesiai į mitochondrijų elektronų transporto grandinės III kompleksą, praleisdamas I kompleksą, kurį pažeidžia PLON sukeliančios mtDNR mutacijos. Taip atkuriamas ATF gamyba ląstelėse [26]. Vertinant biocheminį mechanizmą, poūmėje stadijoje idebenonas gali reaktyvinti gyvybingas, bet neaktyvias gangliones ląsteles, kas buvo patvirtinta *in vivo* tyrimuose [27]. Idebenonas gali skatinti regos funkcijos gerėjimą, tačiau tai priklauso nuo simptomų pasireiškimo pradžios laiko (preparatas veiksmingiausias pradėjus gydymą per 1 metus nuo ligos pradžios) [28] ir jau žuvusių ganglinių ląstelių skaičiaus. Nors idebenonas vadinamas sintetiniu kofermento Q10 analogu, šios medžiagos skiriasi gebėjimu pereiti hematoencefalinį barjerą ir savo struktūra, kas nulemia, kad idebenonas aktyvuojamas nepriklausomai nuo I komplekso veikimo, o kofermentas Q10 tiesiogiai nuo jo priklauso [26]. Todėl pastarasis, gydant PLON, mažai reikšmingas, skiriant jį paauglių ir suaugusių pacientų, sergančių PLON, regėjimo sutrikimams gydyti [29]. „Raxone“ veiksmingumas ir saugumas, gydant PLON, buvo įrodytas pirmu dvigubai aklų, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamu tyrimu (RHODOS) [30]. Tyrime dalyvavo 84 pacientai, jo metu vertintas efektas po 24 savaičių nuo vartojimo pradžios. Grupėje, kurioje vaistas buvo vartotas, pastebėtas didesnis regos pagerėjimas ir mažesnis pablogėjimas nei placebo grupėje. Pogrupyje su blogiausiu regos aštrumu ($V < 0,1$) pagerėjimas bent 5 raidėmis siekė 19,7 % ir buvo didesnis nei kontrolinėje grupėje. RHODOS-OFU – tolesnio stebėjimo studijoje vertintas gydymo efekto stabilumas, praėjus 30 mėnesių po RHODOS. Regos aštrumas išliko reikšmingai geresnis vartojusiųjų idebenoną grupėje pagal visus vertintus regos parametrus [31]. Idebenono poveikis toliau stebėtas išplėstinėje programoje (angl. *Expanded Access Programme*, EAP), kuri apėmė 111 PLON pacientų, 38 centruose iš 10 šalių. 78 % gydytų pacientų, kuriems nuo ligos pradžios nebuvo praėję metai, preparato poveikis buvo efektyviausias. Kliniškai reikšmingas regos pagerėjimas (kliniškai reikšmingu buvo laikomas pagerėjimas bent 5 raidėmis, kai regos aštrumas $< 0,1$, ir pagerėjimas bent 10 raidžių, kai regos aštrumas $> 0,1$) buvo pasiektas beveik pusei pacientų [32]. Gavus kliniškai reikšmingą pagerėjimą, pacientams regos funkcija toliau gerėjo 4–7 eilutėmis per vidutiniškai 23 mėnesius gydymo. Ekspertų grupė iš Europos ir Šiaurės Amerikos, įvertinusi ir apsvačiusi šiuos faktorius: ligos sunkumą ir gydy-

mo tikslingumą, tikslią populiaciją, dozavimą ir gydymo trukmę, paskelbė gydymo taktikos rekomendacijas [33].

Pastaruoju metu moksliniai duomenys parodė, kad pastebimas teigiamas gydymo efektas (regos funkcijos pagerėjimas 2,4 eilutėmis pagal EDTRS), kai gydymas skiriamas net ir praėjus daugiau nei 5–34 metams nuo ligos pradžios. Taip pat, kitų tyrėjų duomenimis, gydant praėjus daugiau nei penkeriems metams nuo ligos pradžios, stebimas regos aštrumo ir kontrastinio jautrumo pagerėjimas [31]. Remiantis tarptautinio susitarimo dėl PLON išvados, tikimasi, kad gydymas idebenonu apsaugo nuo tolimo regos praradimo, pagerina regos aštrumą ir paciento matymas pasiekia bent 0,1 raidės Sneleno lentelėje arba 5 raides ETDRS lentelėje. Gydymo efektyvumas vertinamas nustatant regos aštrumą ir atlikus kompiuterinę perimetriją (pilno lauko perimetriją ir 24–2 režimu). Jei gydant po 12 mėnesių nestebima jokio pagerėjimo, gydymas nutraukiamas. Gavus teigiamą atsaką, stebima, kada regėjimas stabilizuosis (6 mėnesius regos aštrumas nesikeičia), o gydymas nutraukiamas po 12 mėnesių nuo stabilizavimosi. Ateityje, tokiu atveju, pacientams nereikia kartoti gydymo kurso [31].

Struktūriškai panašus į kofermentą Q10 ir idebenoną yra EPI-743, kuris veikia sąveikaudamas su fermentu NADPH kinono reduktaze (NQO1) ir formuoja stabilius hidrokinonus, pasižyminčius antioksidacinėmis savybėmis [33]. Pirmieji EPI-743 vartojimo rezultatai atrodo daug žadantys, nes, ištyrus 4 iš 5 PLON sergančius pacientus su skirtingomis mitochondrijų mutacijomis, buvo stebėtas teigiamas atsakas: regos aštrumo, spalvinio regėjimo ir kitų parametrų rodiklių pagerėjimas [34].

Kai kuriuose eksperimentiniuose modeliuose buvo pastebėta, kad, naudojant artimo atstumo infraraudonųjų spindulių terapiją, gerinamas mitochondrijų funkcinis aktyvumas ir ląstelių išgyvenamumas. Tačiau šio metodo veikimas nėra visuotinai priimtas ir visiškai išaiškintas. Manoma, kad artimo atstumo infraraudonieji spinduliai didina ATF sintezę, stimuliuodami citochromo c oksidazės aktyvumą [35]. Genų terapija, kurios metu pakitęs genas pakeičiamas normaliu, manoma, gali būti naudojama gydant mitochondrijų ligas. Sergant PLON, genų terapija galėtų būti plačiai taikoma dėl lengvai pasiekiamo tinklainės ganglinių ląstelių sluoksnio, tačiau, norint integruoti normalų geną į mitochondrijų genomą, susiduriama su sunkumais dėl mitochondrijose esančios dvigubos membranos. Taigi reikia naudoti vektorius, tokius kaip adenoasocijuoti virusai (AAV), ir alotopinę genų ekspresiją [36].

Genų terapijos galimybės pirmą kartą buvo padeonstruotos hibridinėse PLON ląstelėse, turinčiose mutaciją m.11778G>A [37].

Keliuose tyrimuose regos nervo ir tinklainės ligoms gydyti buvo bandoma naudoti autologines kaulų čiulpų kamienines ląsteles. Pacientams su PLON, kuriems buvo taikytas šis gydymo metodas, pastebėtas regos aštrumo pagerėjimas nuo rankos judesių matymo iki 20/200 ir nuo pirštų matymo iki 20/100. Kartu pastebėtas akipločio padidėjimas

mas ir nenustatyta rimtų gydymo komplikacijų [38]. Tačiau šiuo atveju reikalingi tolimesni tyrimai dėl kamieniųjų ląstelių terapijos taikymo sergant PLON.

IŠVADA

Remiantis naujausiais tyrimais, buvo įrodyta, kad idebenonas, genų terapija ar kamieniųjų ląstelių terapija galėtų būti taikomi efektyviam PLON gydymui.

Literatūra

1. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Hudson G, Chinnery PF. Inherited mitochondrial optic neuropathies. *J Med Genet* 2009; 46: 145–58. <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.054270>
2. Ueda K, Morizane Y, Shiraga F, et al. Nationwide epidemiological survey of Leber hereditary optic neuropathy in Japan. *J Epidemiol* 2017; 27(9): 447–50. <https://doi.org/10.1016/j.je.2017.02.001>
3. Mascialino B, Leinonen M, Meier T. Meta-analysis of the prevalence of Leber hereditary optic neuropathy mtDNA mutations in Europe. *Eur J Ophthalmol* 2012; 22: 461–5. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000055>
4. Dimitriadis K, Leonhardt M, Yu-Wai-Man P, Kirkman MA, Korsten A, De Co IF, et al. Leber's hereditary optic neuropathy with late disease onset: clinical and molecular characteristics of 20 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 158. <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0158-9>
5. Nikoskelainen EK. Clinical picture of LHON. *ClinNeurosci* 1994; 2: 115–20.
6. Barboni P, Savini G, Valentino ML, La Morgia C, Bellusci C, De Negri AM, et al. Leber's hereditary optic neuropathy with childhood onset. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 5303–9. <https://doi.org/10.1167/iovs.06-0520>
7. Ramos CV, Bellusci C, Savini G, Carbonelli M, Berezovsky A, Tamaki C, et al. Association of optic disc size with development and prognosis of Leber's hereditary optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 1666–74. <https://doi.org/10.1167/iovs.08-2695>
8. Savini G, Barboni P, Valentino ML, Montagna P, Cortelli P, De Negri AM, et al. Retinal nerve fiber layer evaluation by optical coherence tomography in unaffected carriers with Leber's hereditary optic neuropathy mutations. *Ophthalmology* 2005; 112: 127–31. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2004.09.033>
9. Kirkman MA, Korsten A, Leonhardt M, Dimitriadis K, De Co IF, Klopstock T, et al. Quality of life in patients with leber hereditary optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 3112–5. <https://doi.org/10.1167/iovs.08-3166>
10. McFarland R, Chinnery PF, Blakely EL, Schaefer AM, Morris AA, Foster SM, et al. Homoplasmy, heteroplasmy, and mitochondrial dystonia. *Neurology* 2007; 69: 911–6. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000267843.10977.4a>
11. Martikainen MH, Ng YS, Gorman GS, Alston CL, Blakely EL, Schaefer AM, et al. Clinical, genetic, and radiological features of extrapyramidal movement disorders in mitochondrial disease. *JAMA Neurol* 2016; 73: 668–74. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.0355>
12. Pfeffer G, Burke A, Yu-Wai-Man P, Compston DA, Chinnery PF. Clinical features of MS associated with Leber hereditary optic neuropathy mtDNA mutations. *Neurology* 2013; 81: 2073–81. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000437308.22603.43>
13. Bhatti MT, Newman NJ. A multiple sclerosis-like illness in a man harboring the mtDNA 14484 mutation. *J Neuroophthalmol* 1999; 19: 28–33. <https://doi.org/10.1097/00041327-199903000-00007>
14. Horváth R, Abicht A, Shoubridge EA, Karcagi V, Rózsa C, Komoly S, et al. Leber's hereditary optic neuropathy presenting as multiple sclerosis-like disease of the CNS. *J Neurol* 2000; 247: 65–7. <https://doi.org/10.1007/s004150050015>
15. Palace J. Multiple sclerosis associated with Leber's Hereditary Optic Neuropathy. *J Neurol Sci* 2009; 286: 24–7. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.09.009>
16. Matthews L, Enzinger C, Fazekas F, Rovira A, Ciccarelli O, et al., MAGNIMS Network. MRI in Leber's hereditary optic neuropathy: the relationship to multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 537–42. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-308186>
17. Puomila A, Hamalainen P, Kivioja S, Savontaus ML, Koivumaki S, Huoponen K, et al. Epidemiology and penetrance of Leber hereditary optic neuropathy in Finland. *Eur J Hum Genet* 2007; 15: 1079–89. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201828>
18. Bower SP, Hawley I, Mackey DA. Cardiac arrhythmia and Leber's hereditary optic neuropathy. *Lancet* 1992; 339: 1427–8. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)91257-9](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)91257-9)
19. Mackey DA, Oostra RJ, Rosenberg T, Nikoskelainen E, Bronte-Stewart J, Poulton J, et al. Primary pathogenic mtDNA mutations in multigeneration pedigrees with Leber hereditary optic neuropathy. *Am J Hum Genet* 1996; 59(2): 481–5.
20. Mashima Y, Yamada K, Wakakura M, Kigasawa K, Kudoh J, Shimizu N, et al. Spectrum of pathogenic mitochondrial DNA mutations and clinical features in Japanese families with Leber's hereditary optic neuropathy. *Curr Eye Res* 1998; 17: 403–8. <https://doi.org/10.1080/02713689808951221>
21. Jia X, Li S, Xiao X, Guo X, Zhang Q. Molecular epidemiology of mtDNA mutations in 903 Chinese families suspected with Leber hereditary optic neuropathy. *J Hum Genet* 2006; 51: 851–6. <https://doi.org/10.1007/s10038-006-0032-2>
22. Macmillan C, Kirkham T, Fu K, Allison V, Andermann E, Chitayat D, et al. Pedigree analysis of French Canadian families with T14484C Leber's hereditary optic neuropathy. *Neurology* 1998; 50: 417–22. <https://doi.org/10.1212/WNL.50.2.417>
23. Chinnery PF, Andrews RM, Turnbull DM, Howell NN. Leber hereditary optic neuropathy: Does heteroplasmy influence the inheritance and expression of the G11778A mitochondrial DNA mutation? *Am J Med Genet* 2001; 98: 235–43. [https://doi.org/10.1002/1096-8628\(20010122\)98:3<235::AID-AJMG1086>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/1096-8628(20010122)98:3<235::AID-AJMG1086>3.0.CO;2-O)
24. Man PY, Griffiths PG, Brown DT, Howell N, Turnbull DM, Chinnery PF. The epidemiology of Leber hereditary optic neuropathy in the North East of England. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 333–9. <https://doi.org/10.1086/346066>
25. Jurkute N, Majander A, Bowman R, Votruba M, Abbs S, Acheson J, et al. Clinical utility gene card for: inherited optic neuropathies including next-generation sequencing-based approaches. *Eur J Hum Genet* 2018. <https://doi.org/10.1038/s41431-018-0235-y>
26. Lyseng-Williamson K, et al. Idebenone: a review in Leber's hereditary optic neuropathy. *Drugs* 2016; 76: 805–13. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0574-3>

27. Heitz FD, Erb M, Anklin C, Robay D, Pernet V, Gueven N. Idebenone protects against retinal damage and loss of vision in a mouse model of Leber's hereditary optic neuropathy. *PLoS* 2012; 7: e45182. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045182>
28. Carelli V, Carbonelli M, de Coo IF, Kawasaki A, Klopstock T, Lagrèze WA, et al. International consensus statement on the clinical and therapeutic management of Leber's hereditary optic neuropathy. *J Neuro Ophthalmol* 2017; 37(4): 371–81. <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000570>
29. Raxone: EPAR-Product information. [Cited 2018 Apr 26]. Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/raxone-epar-product-information_en.pdf
30. Klopstock T, Yu-Wai-Man P, Dimitriadis K, Rouleau J, Heck S, Bailie M, et al. A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain* 2011; 134: 2677–86. <https://doi.org/10.1093/brain/awr170>
31. Klopstock T, Metz G, Yu-Wai-Man P, Büchner B, Gallenmüller C, Bailie M, et al. Persistence of the treatment effect of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain* 2013; 136: e230. <https://doi.org/10.1093/brain/aws279>
32. Johns DR, Smith KH, Miller NR. Leber's hereditary optic neuropathy. Clinical manifestations of the 3460 mutation. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 1577–81. <https://doi.org/10.1001/archophth.1992.01080230077025>
33. Iyer S. Novel therapeutic approaches for Leber's hereditary optic neuropathy. *Discov Med* 2013; 15: 141–9.
34. Sadun AA, Chicani CF, Ross-Cisneros FN, Barboni P, Thoolen M, Shrader WD, et al. Effect of EPI-743 on the clinical course of the mitochondrial disease Leber hereditary optic neuropathy. *Arch Neurol* 2012; 69: 331–8. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.2972>
35. Desmet KD, Paz DA, Corry JJ, Eells JT, Wong-Riley MT, Henry MM, et al. Clinical and experimental applications of NIR-LED photobiomodulation. *Photomed Laser Surg* 2006; 24: 121–8. <https://doi.org/10.1089/pho.2006.24.121>
36. Yu-Wai-Man P. Therapeutic approaches to inherited optic neuropathies. *Semin Neurol* 2015; 35: 578–86. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1563574>
37. Guy J, Qi X, Pallotti F, Schon EA, Manfredi G, Carelli V, et al. Rescue of a mitochondrial deficiency causing Leber hereditary optic neuropathy. *Ann Neurol* 2002; 52: 534–42. <https://doi.org/10.1002/ana.10354>
38. Weiss JN, Levy S, Benes SC. Stem Cell Ophthalmology Treatment Study (SCOTS): bone marrow-derived stem cells in the treatment of Leber's hereditary optic neuropathy. *Neural Regen Res* 2016; 11: 1685–94. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.193251>

R. Liutkevičienė, A. Sidaraitė, I. Kozlovskaja,
V. Ašmonienė, N. Jurkutė

LEBER HEREDITARY OPTIC NEUROPATHY

Summary

Leber hereditary optic neuropathy (LHON) is one of the most common inherited mitochondrial optic neuropathies, caused by mitochondrial DNA mutations. Three most common mutations, namely m.11778G>A, m.14484T>G, and m.3460G>A, account for the majority of LHON cases. These mutations lead to mitochondrial respiratory chain complex I damage. Typically, LHON presents at the age of 15–35 years, with male predominance. LHON is associated with severe, subacute, and painless bilateral vision loss and accounts for one of the most common causes of legal blindness in young individuals. Spontaneous visual acuity recovery has been reported in patients harbouring m.14484T>C mutation, however, this inherited optic neuropathy results in irreversible vision loss.

Up to date LHON treatment is limited. Idebenone has been approved by EMA to treat LHON. However, better understanding of disease mechanisms and ongoing treatment trials are promising and brings hope for patients.

In this article we summarise clinical presentation, diagnostic features, and treatment of LHON.

Keywords: Leber hereditary optic neuropathy, etiology, diagnosis, treatment.

Gauta:
2018 11 10

Primta spaudai:
2018 11 20