

# Leber'in Herediter Optik Nöropatisi / Leber's Hereditary Optic Neuropathy

## ABSTRACT

### Leber's Hereditary Optic Neuropathy

Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) is a disease which presents at the second or third decades and is characterized with the findings of acute or subacute, painless, unilateral or bilateral visual loss. Though usually there is a positive family history on the maternal side definitive diagnosis can be established by finding the change in the mitochondrial gene. In our study, the patient who had the diagnosis of LHON with the confirmation of medical history, neuro-ophthalmological examination and genetic evaluation was presented.

## Sayın Editör

Leber'in herediter optik nöropatisi (LHON) LHON ağrısız görme kaybı ve diskromatopsi ile karakterize, mitokondrial DNA mutasyonu ile oluştuğu bilinen maternal geçişli bir hastalıktır.<sup>1,2,3,4</sup> 5-80 yaşları arasında herhangi bir dönemde başlayabilse de sıklıkla 2-3. dekatta ve %80 erkeklerde görülür.<sup>1</sup> Taşıyıcılar akut veya subakut gelişen, ağrısız, unilateral ya da bilateral olabilen görme kaybı ortaya çıkana kadar asemptomatiktir. Vakaların %25 'inde her iki göz eş zamanlı etkilenirken %75'inde 1 hafta-3 ay (ortalama 8 hafta) içinde diğer göz de etkilenir.<sup>1,5</sup> Semptomlar başladıktan yaklaşık 4-6 hafta sonra görme keskinliği azalır ve 1/10 seviyesine iner. Vakaların çoğunda görme kaybı ilerleyici ve geri dönüşümsüzdür.<sup>4</sup>

LHON optik atrofi görülen diğer patolojilerle karışabilmektedir. Özellikle sebebi açıklanamayan optik atrofilerde aile öyküsü bulunmasa bile tanıda akla gelmelidir. Çalışmamızda unilateral başlayıp 6 hafta sonra bilateral olan ağrısız görme kaybı şikayeti ile başvuran, ailesinde benzer öykü bulunmayan, yapılan görüntüleme, laboratuvar ve genetik tetkikler sonucunda LHON tanısı konulan hasta literatür eşliğinde tartışılmıştır.

16 yaşında erkek hasta kliniğimize her iki gözde görme kaybı yakınması ile başvurdu. Hastanın 2004 yılının 12. ayında ateşli bir hastalık sonrası şikayetlerinin önce sağ gözünde başladığı, ağrının eşlik etmediği görme kaybının 6 hafta içerisinde ilerleyerek sol gözünde de ortaya çıktığı öğrenildi. Görme kaybı dışında şikayeti olmayan hastanın özgeçmişinde özellik saptanmadı. Sigara ve alkol kullanım öyküsü yoktu. Soygeçmişinde benzer şikayetler tariflenmiyordu. Fizik muayenede özellik yoktu. Nörolojik muayenede, sağ elini kullanan hastanın bilinci açık, koopere ve oriente idi. Konuşması spontan akıcı, anlama, isimlendirme ve tekrarlama muayeneleri normaldi. Pupiller izokorik, direkt ve indirekt ışık refleksi ve bilateral göz hareketleri doğaldı. Hasta bilateral 30 cm.den parmak sayabiliyordu.

**Keywords:** bilateral optic atrophy, mitochondrial DNA

**Anahtar kelimeler:** İskemik inme, kardiyak hastalık, ekokardiyografi

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:**

Uzm. Dr. Fusun Mayda Domaç  
Ataşehir 50 Ada Akasya 1/2 Blok D:11 Kadıköy / İstanbul  
fusundomac@yahoo.com.tr  
Tel: 0216 455 67 58

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 10.04.2006  
Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 15.06.2006

41. Ulusal Nöroloji Kongresi'nde Poster Bildiri olarak sunulmuştur.

Fundus muayenesinde bilateral optik atrofi saptandı. Kuvvet ve duyu muayenesi normaldi. Derin tendon refleksleri tüm extremitelerde normoaktif idi. Patolojik refleks saptanmadı. Diğer sistem muayeneleri doğaldı.

Laboratuar incelemesinde tam kan sayımı ve biyokimya tetkiklerinde patoloji saptanmadı. Sifiliz ve vaskülit tetkikleri negatifti. Tiroid hormon ve vitamin B<sub>12</sub> düzeyleri normal sınırlarda bulundu. BOS incelemesinde; görünüm berrak, basıncı 120 cmH<sub>2</sub>O, protein ve glukoz düzeyleri normal sınırlarda, hücre 0, pandy negatifti. BOS IgG indexi: 0.3 olup oligoklonal bant saptanmadı. Hastanın kranial MRI tetkiki normal olarak değerlendirildi. Görme alanında bilateral santroçekal skotom saptandı. Görsel uyarılmış potansiyel incelemesinde bilateral yanıt alınamadı. Sinir ileti ve iğne elektromyografi incelemesinde nörojen veya myojen tutulum görülmedi. Yapılan genetik incelemede G11778A mutasyonu saptanan hastaya LHON tanısı konuldu. Vitamin B<sub>12</sub> ampul 1x1/gün ve oftalmoloji konsültasyonu sonucu Prednol 16 mg tb 1x5 başlandı ve azaltılarak kesildi. Halen takip edilmekte olan hastanın muayenesinde değişiklik bulunmamaktadır.

Leber'in herediter optik nöropatisinin (LHON) nadir ve X geçişli bir genetik hastalık olduğu düşünülmekte iken son yıllarda yapılan çalışmalar mitokondrial disfonksiyona yol açan mitokondria DNA'sındaki nokta mutasyonların LHON patogenezinde rol oynadığını göstermiştir.<sup>6</sup> Onsekiz farklı mutasyon saptanmış olmasına karşın vakaların %90-95'inde primer mutasyonlar denilen, mitokondrial respiratuar zincirin kompleks I subunitini kodlayan gen içeren ND4/11778A, ND1/3460 ve ND6/14484 mutasyonları saptanmaktadır.<sup>4,7</sup> G11778A en sık rastlanan mutasyondur.<sup>8</sup> Mutasyonlar sonucu gelişen oksidatif fosforilasyon ve yetersiz ATP sentezi serbest radikal üretiminde artışa yol açmakta ve bunun sonucunda retinal gangliyon hücreleri ile optik sinire toksik etki göstererek atrofiye neden olmaktadır.<sup>7,9,10</sup> Primer mutasyon saptanan erkeklerin sadece %50'si ile kadınların %10'unda optik nöropati gelişmesi ve erkek predominansının olması nuklear veya mitokondrial genler ile sigara, diyet, toksinlere maruz kalma, kafa travması gibi çevresel faktörlerin de patogeneizde rol

oynadığını ve hastalığın semptomatik hale gelmesine neden olduklarını düşündürmektedir.<sup>4,7,11</sup> Ülkemizde 32 LHON hastasında yapılan genetik incelemede hastaların 3'ünde ND6/14484, 1'inde ND4/11778A, 1'inde ND1/3460, 4'ünde ise sekonder mutasyonlar saptanmış ve daha önceki yazılarla karşılaştırıldığında Türk LHON hastalarında farklılık olduğu ve primer ile sekonder mutasyonların benzer oranda görüldüğü belirtilmiştir.<sup>12</sup> Öte yandan bizim hastamızda, literatürde en sık olarak bildirilen ve ülkemizde ikinci vaka olarak bilinen ND4/11778A primer mutasyonu saptanmıştır.

Hastaların çoğunda fonksiyonel iyileşme görülmektedir. G11778A taşıyıcılarında prognoz daha kötü seyirlidir.<sup>4</sup> Etkif tedavi olmayan LHON tedavisinde kortikosteroidler ile siyanid bağlayıcı özelliğinden dolayı yüksek doz vitamin B<sub>12</sub> uygulanmış ancak etkili olmadıkları görülmüştür.<sup>4,13</sup> Koenzim Q analogu olan idebenone ile vitamin B ve C tedavide birlikte denenmiş, tedavi edilmeyen grupla karşılaştırıldığında tedavi edilen grupta görmede düzelmelerin daha önce başladığı saptanmıştır.<sup>14,15</sup> Bir çalışmada ise görme keskinliğini kötüleştirdiği için idebenone tedavisi kesilmiştir.<sup>16</sup> Gen tedavisi ise deneysel aşamadır.<sup>17</sup> Hastamıza vitamin B<sub>12</sub> ampul 1x1 /gün ve oftalmoloji konsültasyonu ile prednol 16 mg tb 1x5 başlandı ve azaltılarak kesildi. Halen takip edilmekte olan hastanın muayene bulgularında bir değişiklik bulunmamaktadır. Hastaya koenzim Q tedavisi planlanmış olup hasta maddi nedenlerden dolayı tedaviyi kabul etmemiştir.

Sonuç olarak, LHON sık karşılaşılan oftalmik hastalıkların semptom ve bulguları ile seyredebilmektedir. Akut veya subakut gelişen bilateral optik nöropatilerde konjenital, demyelinizan, toksik, nutrisyonel, vasküler ve kompresif nedenler araştırılmalı ve yapılan tetkikler sonucunda belirli bir neden bulunamıyorsa aile öyküsü olmasa dahi Leber'in herediter optik nöropati mutlaka akla gelmelidir. Hastalığın tanısının doğru konması ve genetik tetkik ile mutasyonun tipinin belirlenmesi prognoz ve genetik danışmanlık açısından önemlidir.

**Özlem Araal, Füsün Mayda Domaç, Handan Mısırlı, Pınar Topaloğlu**

*Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi I.Nöroloji Kliniği, İSTANBUL*

## KAYNAKLAR

1. Chronister CL, Gurwood AS, Burns CM, Merckle SJ. Leber's hereditary optic neuropathy: a case report. *Optometry*. 2005 May;76(5):302-308.
2. Kawasaki A, Borruat FX. Rapid onset of visual recovery following acute visual loss due to leber's hereditary optic neuropathy. *Rev Neurol*. 2005;161(5):599-601.
3. Teive HA, Troiano AR, Raskin S, Werneck LC. Leber's hereditary optic neuropathy. Case report and literature review. *Sao Paulo Med J*. 2004;122(6):276-279. Epub 2005 Feb 2.
4. Man PYW, Turnbull DM, Chinnerry PF. Leber hereditary optic neuropathy. *J Med Genet* 2002;39:162-169.
5. Harding AE, Sweeney MG, Govan GG, Riordan-Eva P. Pedigree analysis in Leber hereditary optic neuropathy families with a pathogenic mtDNA mutation. *Am J Hum Genet* 1995;57:77-86.
6. Mackey DA, Buttery RG. Leber's hereditary optic neuropathy in Australia. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1992;20:177-184.
7. Battisti C, Formichi P, Cardaioli E, Bianchi S, Mangiavacchi P, Tripodi SA, Tosi P, Federico A. Cell response to oxidative stress induced apoptosis in patients with Leber's hereditary optic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1731-1736.
8. Mashima Y, Yamada K, Wakakura M, Kigasawa K, Kudoh J, Shimizu N, Oguchi Y. Spectrum of pathogenic mitochondrial DNA mutations and clinical features in Japanese families with Leber's hereditary optic neuropathy. *Curr Eye Res*. 1998;17:403-408.
9. Floreani M, Napoli E, Martinuzzi A, Pantano G, De Riva V, Trevisan R, Bisetto E, Valente L, Carelli V, Dabbeni-Sala F. Antioxidant defences in cybrids harboring mtDNA mutations associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *FEBS J*. 2005 Mar;272(5):1124-35.
10. Nakamura M. A review of the molecular mechanism of development of Leber's hereditary optic neuropathy. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2005;109(4):189-96.
11. Tsao K, Aitken PA, Johns DR. Smoking as an aetiological factor in a pedigree with Leber's hereditary optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 1999;83:577-581.
12. Dogulu CF, Kansu T, Seyrantepe V, Ozguc M, Topaloglu H, Johns DR. Mitochondrial DNA analysis in the Turkish Leber's hereditary optic neuropathy population. *Eye* 2001;15(29):183-188.
13. Behrens MM, Rowland LP. Leber hereditary optic atrophy. In; *Mitochondrial encephalomyopathies*. Rowland LP (ed). 9th edition. Williams&Wilkins, New York. 1995; 10:623-625.
14. Mashima Y, Kigasawa K, Wakakura M, Oguchi Y. Do idebenone and vitamin therapy shorten the time to achieve visual recovery in Leber hereditary optic neuropathy? *J Neuroophthalmol* 2002; 22(1):166-170.
15. Oguchi Y. Past, present, and future in Leber's hereditary optic atrophy. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2001;105(12):809-827
16. Carelli V, Valentino ML, Liguori R, Meletti S, Vetrugno R, Provini F, Mancardi GL, Bandini F, Baruzzi A, Montagna P. Leber's hereditary optic neuropathy (LHON/11778) with myoclonus: report of two cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:813-816.
17. Martin KR, Quigley HA. Gene therapy for optic nerve disease. *Eye*. 2004; 18(11):1049-1055.