



Leber's Hereditary Optic Neuropathy: a Case Report

ARTICLE INFO

Article Type
Case Report

Authors

Daneshvar Kakhki R.* MD

How to cite this article

Daneshvar Kakhki R. Leber's Hereditary Optic Neuropathy: a Case Report. *Horizon of Medical Sciences*. 2017;23(2):157-159.

*Neurology Department, Medical School, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

Correspondence

Address: Neurology Ward, Shahid Beheshti General Hospital, Kilometer 5 of Qotb-e-Ravandi Boulevard, Kashan, Iran
Phone: +98 (31) 55345455
Fax: +98 (31) 55345456
redaneshvar@gmail.com

Article History

Received: June 28, 2016
Accepted: January 30, 2017
ePublished: March 25, 2017

ABSTRACT

Aims One of the most prevalent mitochondrial genetic diseases is Leber disease. Most of the patients are with the bilateral ocular involvement, simultaneously in 25% and one after another in 75% of the patients with an average of 8-week involvement distance between two eyes. The aim of the study was to report a rare case of Leber disease with 11-year engagement distance between two eyes.

Patient Profile A 38 years old male patient, who had been hospitalized in autumn 2012 in Beheshti Hospital in Kashan, Iran, due to his left-eye vision loss, was studied. One day before referring to the hospital, his left-eye vision had gradually blurred, only could perceive light. The patient were with HBs Ag positive (Carrier), and was hypertensive from about one year before hospitalization. Based on the ophthalmoscopy results, the right-eye disc was lost and the left-eye disc was pale.

Findings At first, the patient received methylprednisolone pulse therapy, while no treatment response was observed after a 2-week therapy. Based on the genetic assessments of peripheral blood cells, the homoplasmic 14233 mutation was diagnosed, confirming the clinical suspicion of Leber disease (LHON). The patient received 100mg a day Q10 coenzyme and multivitamin.

Conclusion The diagnosis of Leber hereditary optic neuropathy should be noticed in young men with bilateral optic atrophy.

Keywords Leber Hereditary Optic Neuropathy; Optic Neuritis; Mitochondrial DNA; Mutation

CITATION LINKS

[1] Ueber hereditäre und congenital-angelegte Sehnervenleiden [2] The epidemiology of pathogenic mitochondrial DNA mutations [3] Pedigree analysis in Leber hereditary optic neuropathy families with a pathogenic mtDNA mutation [4] Leber's hereditary optic neuropathy: The clinical relevance of different mitochondrial DNA mutations [5] Ophthalmologic findings in Leber hereditary optic neuropathy, with special reference to mtDNA mutations [6] Hereditary optic neuropathies [7] High incidence of visual recovery among four Japanese patients with Leber's hereditary optic neuropathy with the 14484 mutation [8] Alternative, simultaneous complex I mitochondrial DNA mutations in Leber's hereditary optic neuropathy [9] Clinical, genetic, and biochemical characterization of a Leber hereditary optic neuropathy family containing both the 11778 and 14484 primary mutations [10] Extensive investigation of a large Brazilian pedigree of 11778/haplogroup J Leber hereditary optic neuropathy [11] Heteroplasmy in Leber's hereditary optic neuropathy [12] Leber hereditary optic neuropathy: Does heteroplasmy influence the inheritance and expression of the G11778A mitochondrial DNA mutation? [13] Leber hereditary optic neuropathy: Clinical and molecular genetic findings [14] Mitochondrial mutations of Leber's hereditary optic neuropathy: A risk factor for multiple sclerosis [15] Multiple sclerosis and Leber's hereditary optic neuropathy mitochondrial DNA mutations [16] Mitochondrial DNA mutations in multiple sclerosis [17] Leber's hereditary optic neuropathy mitochondrial DNA mutations at nucleotides 11778 and 3460 in multiple sclerosis [18] Do idebenone and vitamin therapy shorten the time to achieve visual recovery in Leber hereditary optic neuropathy? [19] Variable pattern of visual recovery of Leber's hereditary optic neuropathy

نورپاتی ارثی عصب بینایی لبر: گزارش مورد

رضا دانشور کاخکی MD*

گروه نورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

چکیده

اهداف: بیماری لبر، یکی از شایع‌ترین بیماری‌های ژنتیکی میتوکندریایی است. درصد زیادی از بیماران دچار درگیری چشمی دوطرفه می‌شوند که این اتفاق در ۲۵٪ مواقع همزمان و در ۷۵٪ مواقع یکی بعد از دیگری رخ می‌دهد و فاصله درگیری دو چشم به‌طور میانگین ۸ هفته است. هدف از این مقاله گزارش یک مورد نادر از بیماری لبر بود که فاصله درگیری دو چشم در آن ۱۱ سال بود.

مشخصات بیمار: بیمار مرد ۳۸ ساله‌ای بود که به دلیل کاهش دید چشم چپ در پاییز سال ۱۳۹۱ در بیمارستان شهید بهشتی کاشان بستری شده بود. در روز قبل از مراجعه دید چشم چپ بیمار به تدریج تار شده بود. بیمار ۱۱ سال قبل از بستری، طی چند روز دچار کاهش دید چشم راست شده و فقط قادر به درک نور بوده است. بیمار حدود ۲۰ سال حامل هپاتیت B بود (HBS Ag مثبت) و از حدود یک سال قبل از بستری، فشار خون داشت. بر اساس افتالموسکوپی، دیسک چشم سمت راست بیمار تحلیل رفته و سمت چپ رنگ پریده بود.

یافته‌ها: بیمار در ابتدا تحت درمان با پالس متیل‌پردنیزولون قرار گرفت که با گذشت ۲ هفته از درمان هیچ پاسخ درمانی دیده نشد. طی بررسی ژنتیک روی سلول‌های خون محیطی جهش هموپلاسمی ۱۴۲۳۳ تشخیص داده و شک بالینی به بیماری لبر (LHON) تأیید شد. بیمار تحت درمان با کوآنزیم Q10 100 میلی‌گرم در روز و مولتی‌ویتامین قرار گرفت.

نتیجه‌گیری: تشخیص نورپاتی عصب بینایی لبر در مردان جوان مبتلا به تحلیل عصب بینایی دوطرفه بایستی مد نظر قرار گیرد.

کلیدواژه‌ها: نورپاتی عصب بینایی ارثی لبر، نوریت اپتیک، DNA میتوکندریایی، جهش

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۰۴/۰۸

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۱۰/۲۵

*نویسنده مسئول: redaneshvar@gmail.com

مقدمه

آتروفی عصب بینایی لبر اولین بار در سال ۱۸۷۱ توسط چشم‌پزشکی آلمانی، تئودور لبر (۱۸۴۰ تا ۱۹۱۷)، معرفی شد^[1]. بیماری لبر، یکی از شایع‌ترین بیماری‌های ژنتیکی میتوکندریایی است که در شمال شرق انگلستان حدود ۱ در ۲۵۰۰۰ نفر شیوع دارد^[2].

حاملین ژن بیماری لبر بی‌علامت هستند تا زمانی که دچار تاری دید در یک چشم می‌شوند. درصد زیادی از بیماران دچار درگیری چشمی دوطرفه می‌شوند که این اتفاق در ۲۵٪ مواقع همزمان و در ۷۵٪ مواقع یکی بعد از دیگری رخ می‌دهد و فاصله درگیری دو چشم به‌طور میانگین ۸ هفته است^[3]. چشم دوم بیمار مورد گزارش بعد از ۱۱ سال درگیر شده بود. در جست‌وجوی گزارشات ثبت‌شده، چنین فاصله طولانی بین درگیری دو چشم یافت نشد. شایع‌ترین تظاهر پریمتری بیماران اسکوتوم به صورت سکوسترال است. لازم به تأکید است که در ۲۰٪ موارد در فاز حاد بیماری دیسک اپتیک کاملاً نرمال است^[4]. در فاز مزمن بیماری به تدریج لایه عصبی شبکیه تجزیه می‌شود. در تمام بیماران، بعد از ۶ ماه دیسک اپتیک تحلیل می‌رود و عملاً در این مرحله تمیز دادن آن از سایر علل اپتیک تحلیلی براساس معاینه امکان‌پذیر نیست و بررسی ژنتیکی باید انجام شود^[5]. هدف از این مقاله گزارش یک مورد نادر از بیماری لبر بود که فاصله درگیری دو چشم در آن خارج از حد معمول و ۱۱ سال بود.

مشخصات بیمار

بیمار مرد ۳۸ ساله‌ای بود که به دلیل کاهش دید چشم چپ در پاییز سال ۱۳۹۱ در بیمارستان شهید بهشتی کاشان بستری شده بود. در

روز قبل از مراجعه دید چشم چپ بیمار به تدریج تار شده و پس از دو روز بستری، به حدود فقط درک هاله‌ای از اجسام رسید و قادر به تشخیص چهره‌ها نبود (شمارش انگشتان در حد ۲۰ سانتی‌متر). بیمار ۱۱ سال قبل از بستری، طی چند روز دچار کاهش دید چشم راست شده و فقط قادر به درک نور بوده است؛ اما دید چشم چپ بیمار تا قبل از پذیرش عادی بوده است. سابقه‌ای از بیماری ویروسی و سوء مصرف مواد یا دارو در بیمار وجود نداشت و فقط تا حدود ۱۱ سال قبل از بستری سیگاری بود (به مدت ۱۰ سال، روزانه نصف بسته استعمال کرده بود) اما به دنبال کاهش دید چشم راست در ۱۱ سال قبل، مصرف سیگار را قطع کرده بود. بیمار حدود ۲۰ سال حامل هپاتیت B بود (HBS Ag مثبت) و از حدود یک سال قبل از بستری، فشار خون داشت و برای کنترل آن آملودیپین دریافت می‌کرد.

معاینات چشم بیمار حدت بینایی در حد درک نور در چشم راست و شمارش انگشتان در فاصله ۲۰ سانتی‌متری در چشم چپ را نشان داد. پاسخ مردمک به نور مستقیم و غیرمستقیم کاهش داشت، اما حرکات چشم عادی بود. بر اساس افتالموسکوپی، دیسک چشم سمت راست بیمار تحلیل رفته و سمت چپ رنگ پریده بود. سایر معاینات سیستمی و عصب‌شناختی بیمار عادی بود.

تصویربرداری رزونانس مغناطیسی مغز هنگام بستری و ۱۱ سال قبل بیمار عادی بود. مجموع پتانسیل برانگیخته بینایی (VEP) هر دو چشم P100 نشد. براساس نتایج فلوروسین آنژیوگرافی، دیسک عصب بینایی حالت رنگ پریده داشت؛ بدون توروتوزیته یا انسداد عروقی. آزمایش‌ها برای بیماری‌های واسکولیتی و سارکوئیدوزیس منفی بود. بیمار در ابتدا با تشخیص نوریت اپتیک تحت درمان با پالس متیل‌پردنیزولون (۱ گرم در ۳ روز متوالی) قرار گرفت که با گذشت ۲ هفته از درمان هیچ پاسخ درمانی دیده نشد. بررسی ژنتیک روی سلول‌های خون محیطی با تکنیک PCR و تجزیه محدود DNA و روش توالی‌یابی مستقیم انجام شد که جهش هموپلاسمی ۱۴۲۳۳ تشخیص داده و شک بالینی به بیماری لبر (LHON) تأیید شد. بیمار تحت درمان با کوآنزیم Q10 ۱۰۰ میلی‌گرم در روز و مولتی‌ویتامین قرار گرفت و طی ۶ ماه پیگیری، قادر به درک اجسام در فاصله ۷۰ سانتی‌متری با چشم چپ بود.

بحث

الگوی انتقال ژنتیکی این بیماری اتوزومال غالب، اتوزومال مغلوب، وابسته به X و انتقال از طریق مادر گزارش شده است. در ۵۰٪ موارد ارثی، انتقال از طریق مادر رخ می‌دهد^[6] و ۵۰٪ بیماران نیز حاصل جهش جدید هستند (اسپورادیک)^[7]. در ۹۰٪ بیماران یکی از ۴ جهش ۱۱۷۷۸ (زیرواحد ژنتیکی ND4)، ۱۴۴۸۴ (ND6)، ۳۴۶۰ (ND1) یا ۱۴۴۵۹ (ND6) در DNA میتوکندری رخ داده است^[8]. این واریانت آخر مسئول بدقوامی ماهیچه‌ای (دیستونی) همراه با تحلیل عصب بینایی لبر است^[9].

سادون و همکاران با بررسی گروه وسیعی از بیماران هاپلوگروپ (۱۱۷۷۸ بیمار) در برزیل بر نقش عوامل خطر محیطی در بروز این بیماری تأکید کرده و استعمال دخانیات را شایع‌ترین عامل خطر معرفی کرده‌اند^[10]. ۸۵٪ بیماران لبر برای جهش DNA میتوکندری هموپلاسم و بقیه هتروپلاسم هستند^[11]. بیماران هتروپلاسمی، با میزان بیشتر از جهش DNA میتوکندریایی، با احتمال بالاتری دچار کوری می‌شوند. زنانی که تا ۸۰٪ DNA میتوکندریایی جهش‌یافته دارند، نسبت به زنان هموپلاسم، خطر پایین‌تری برای

families with a pathogenic mtDNA mutation. *Am J Hum Genet* 1995;57:77-86.

4- Riordan-Eva P, Harding AE. Leber's hereditary optic neuropathy: The clinical relevance of different mitochondrial DNA mutations. *J Med Genet* 1995;32(2):81-7.

5- Nikoskelainen EK, Huoponen K, Juvonen V, Lamminen T, Nummelin K, Savontaus ML. Ophthalmologic findings in Leber hereditary optic neuropathy, with special reference to mtDNA mutations. *Ophthalmol.* 1996;103(3):504-14.

6- Kerrison JB. Hereditary optic neuropathies. *Ophthalmol Clin North Am.* 2001;14(1):99-107.

7- Yamada K, Mashima Y, Kigasawa K, Miyashita K, Wakakura M, Oguchi Y. High incidence of visual recovery among four Japanese patients with Leber's hereditary optic neuropathy with the 14484 mutation. *J Neuroophthalmol.* 1997;17(2):103-7.

8- Johns DR, Berman J. Alternative, simultaneous complex I mitochondrial DNA mutations in Leber's hereditary optic neuropathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 1991;174(3):1324-30.

9- Brown MD, Allen JC, Van Stavern GP, Newman NJ, Wallace DC. Clinical, genetic, and biochemical characterization of a Leber hereditary optic neuropathy family containing both the 11778 and 14484 primary mutations. *Am J Med Genet.* 2001;104(4):331-8.

10- Sadun AA, Carelli V, Salomao SR, Berezovsky A, Quiros PA, Sadun F, et al. Extensive investigation of a large Brazilian pedigree of 11778/haplogroup J Leber hereditary optic neuropathy. *Am J Ophthalmol.* 2003;136(2):231-8.

11- Smith KH, Johns DR, Heher KL, Miller NR. Heteroplasmy in Leber's hereditary optic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 1993;111:1486-90

12- 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(3):235-43.

13- Huoponen K. Leber hereditary optic neuropathy: Clinical and molecular genetic findings. *Neurogenetics.* 2001;3(3):119-25.

14- Vanopdenbosch L, Dubois B, D'Hooghe MB, Meire F, Carton H. Mitochondrial mutations of Leber's hereditary optic neuropathy: A risk factor for multiple sclerosis. *J Neurol.* 2000;247(7):535-43.

15- Pénisson-Besnier I, Moreau C, Jacques C, Roger JC, Dubas F, Reynier P. Multiple sclerosis and Leber's hereditary optic neuropathy mitochondrial DNA mutations. *Rev Neurol (Paris).* 2001;157(5):537-41. [French]

16- Kalman B, Lublin FD, Alder H. Mitochondrial DNA mutations in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 1995;1(1):32-6.

17- Mojon DS, Herbert J, Sadiq SA, Miller JR, Madonna M, Hirano M. Leber's hereditary optic neuropathy mitochondrial DNA mutations at nucleotides 11778 and 3460 in multiple sclerosis. *Ophthalmologica.* 1999;213(3):171-5.

18- 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.* 2000;20(3):166-70.

19- Nakamura M, Yamamoto M. Variable pattern of visual recovery of Leber's hereditary optic neuropathy. *Br J Ophthalmol.* 2000;84(5):534-5.

داشتن پسران مبتلا به لبر دارند^[12]؛ با این حال، هویون این مساله را رد می‌کند، زیرا میزان هتروپلاسمی در سلول‌های خون محیطی با نورون‌ها احتمالاً متفاوت است^[13].

جهش‌های دیگری همچون ۳۳۹۴، ۴۲۱۶، ۴۹۱۷، ۵۲۴۴، ۷۴۴۴، ۹۴۳۸، ۱۳۷۰۸، ۱۴۲۳۳ و ۱۵۲۵۷ نیز در ایجاد بیماری لبر مورد مطالعه قرار گرفته است^[8]. احتمال همراهی بیماری‌های خانواده MS با بیماری لبر غیرشایع است ولی برخی از بیماران مبتلا به لبر علایم بالینی پیدا می‌کنند که از بیماری MS غیرقابل تمایز است و تصور می‌شود که جهش منجر به تحلیل عصب بینایی لبر عامل خطری برای پاتوفیزیولوژی MS باشد^[14]. مطالعات همه‌گیری‌شناسی تاکنون نتوانسته‌اند در بیماران مبتلا به MS جهش میتوکندریایی DNA را نشان دهند^[15-17].

بررسی ژنتیکی برای لبر برای تمام مردانی که با شک به MS به دلیل تظاهرات بینایی به مراکز درمانی مراجعه می‌کنند و میکروآنتیوپاتی پری‌پاپیلاری دارند، به‌خصوص اگر درگیری در هر دو چشم یا سابقه خانوادگی مثبت برای نابینایی دارند، توصیه می‌شود. درمان اختصاصی برای لبر وجود ندارد و بسیاری از بیماران با تشخیص نورویاتی عصب بینایی در ابتدا پالس متیل‌پردنیزولون با دوز بالا دریافت کرده‌اند، بدون اینکه پاسخی دیده شده باشد. یک مطالعه مورد شاهدی روی بیماران با جهش‌های ۱۴۴۸۴، ۳۴۶۰ و ۱۱۷۷۸ که درمان ترکیبی با ایدیبونون/ب/۲ ویتامین سی که سبب بهبود در دسترس قرار گرفتن ATP می‌شود، دریافت کرده‌اند، نشان می‌دهد که زمان لازم تا بازگشت نسبی بینایی با این درمان (۱/۱ ماه) در مقایسه با دارونما (۱۷/۴ ماه) کوتاه شده است (p=0.03)^[18]. پروگنوز بهبود بینایی به جهش وابسته است؛ به‌طوری‌که تا ۵۰٪ بیمارانی که جهش ۱۴۴۸۴ دارند پروگنوز خوبی دارند، در حالی‌که فقط ۴٪ بیمارانی که جهش ۱۱۷۷۸ را دارند بهبودی تدریجی نشان می‌دهند^[19].

نتیجه‌گیری

تشخیص نورویاتی عصب بینایی لبر در مردان جوان مبتلا به تحلیل عصب بینایی دوطرفه (معمولاً یکی بعد از دیگری و اغلب با فاصله حدود ۲ ماه)، به‌خصوص در کسانی که سابقه خانوادگی مثبت دارند، بایستی مد نظر قرار گیرد.

تشکر و قدردانی: با سپاس از آقای دکتر اقصایی‌فر (نروافتالمولوژیست، بیمارستان فارابی، تهران) که در ارزیابی‌های چشم‌پزشکی بیمار همکاری فرمودند و آزمایشگاه ژنتیک دکتر صنعتی که با بررسی ژنتیکی تشخیص بیماری را تایید نمودند.

تاییدیه اخلاقی: مقاله ضمن اخذ رضایت کتبی از بیمار، بدون ذکر نام و با تایید شورای اخلاق دانشگاه به چاپ رسیده است.

تعارض منافع: وجود ندارد.

سهم نویسندگان: رضا دانشور کاخکی (۱۰۰٪)

منابع مالی: برای مقاله فوق بودجه‌ای تخصیص داده نشده است.

منابع

1- Leber Th. Ueber hereditäre und congenital-angelegte Sehnervenleiden. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1871;17(2):249-91. [Germany]

2- Chinnery PF, Johnson MA, Wardell TM, Singh-Kler R, Hayes C, Brown DT, et al. The epidemiology of pathogenic mitochondrial DNA mutations. *Ann Neurol.* 2000;48(2):188-93.

3- Harding AE, Sweeney MG, Govan GG, Riordan-Eva P. Pedigree analysis in Leber hereditary optic neuropathy