



Leber'in Herediter Optik Nöropatisi: Geniş Bir Aile

Leber's Inherited Optic Neuropathy: A Large Family

Taylan Peköz¹, Pınar Bengi Boz¹, Filiz Koç²

¹Adana Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Bölümü

²Çukurova Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (Journal of Cukurova University Faculty of Medicine) 2012; 37(2):121-124

ABSTRACT:

Leber's hereditary optic neuropathy characterized by loss of central vision is often seen in men and a maternally inherited disease. Here, admitted to our clinic with complaints of unilateral visual loss was diagnosed as Leber's hereditary optic neuropathy which was confirmed by the presence of a mutation at 3460G>A position.

Key words: Optic neuropathy, vision loss, inherited, mutation

ÖZET

Leber'in Herediter Optik Nöropatisi (LHON) sıklıkla erkeklerde görülen ve santral görme kaybı ile karakterize maternal olarak kalıtılan bir hastalıktır. Burada tek taraflı görme kaybı yakınması ile kliniğimize başvuran ve mtDNA 3460G>A mutasyonu saptanarak LHON olarak kabul edilen bir olgu sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Optik nöropati, görme bozukluğu, kalıtsal, mutasyon

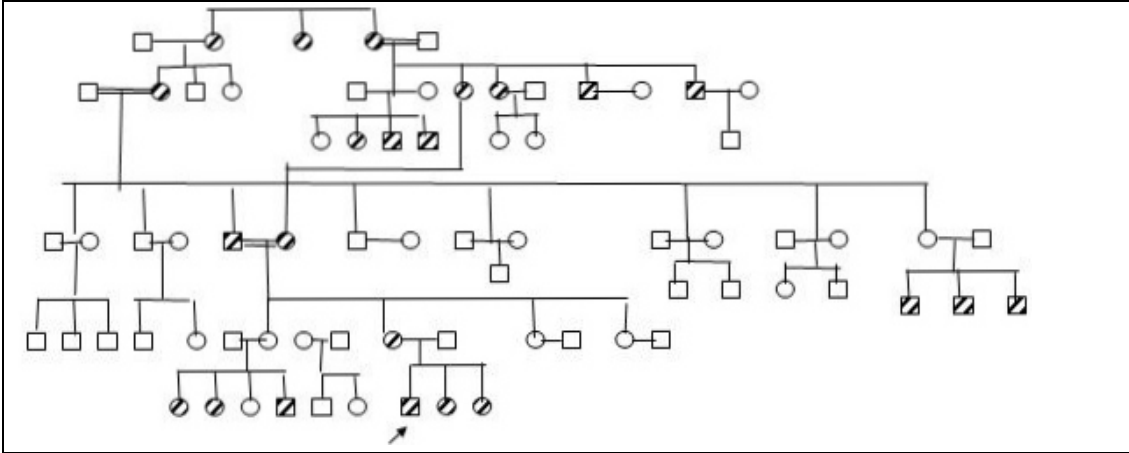
GİRİŞ

Leber optik atrofi olarak da adlandırılan Leberin herediter optik nöropatisi, retinal ganglion hücreleri (RGH) ve aksonal uzantılarında dejenerasyonun neden olduğu akut veya subakut santral görme kaybı ile karakterize mitokondriyal bir hastalıktır. İlk olarak Theodor Leber (1871) tarafından tanımlanmıştır. Mitokondriyal DNA mutasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan bu hastalıkta sıklıkla m.11778 G-A, m.3460 G-A, ve m.14484 T-C nokta mutasyonları izlenir. Bu mutasyonlar oksidatif fosforilasyonda kompleks I'in ND4, ND1 ve ND6 subünit genlerinde yer alan nükleotid pozisyonundadırlar^{1,2,3}. Klinik bulgular tek gözde akut görme kaybı ile başlar, bir kaç hafta veya ay sonra diğer gözde etkilenir. Hastalık

genellikle genç erişkin dönemde başlamakta birlikte oldukça geniş bir yaş aralığına (5-80 yaş) sahiptir⁴. Bu makalede klinik ve genetik veriler ışığında LHON olarak tanınan bir aile sunulmuştur.

Proband

15 yaşındaki erkek hasta, sağ gözde görme bozukluğu yakınması ile kliniğe kabul edildi. Yaklaşık iki yıl önce aile tarafından fark edilen TV'ye yakından bakma ve kitabı yakından okuma yakınmalarının başladığı bildirildi. Öz geçmişinde özellik yoktu. Soygeçmişinde ebeveynlerin ikinci dereceden akraba olduğu (anne ve baba teyze çocukları) ailede benzer yakınmalara sahip bireylerin bulunduğu belirlendi (Şekil 1).



Şekil 1. Pedigre

Nörolojik muayene; sağ gözde görme keskinliği 3/10, sol gözde 10/10. Fundoskopi:vasküler kıvrımlar artmış olup görme alanında sağda kör noktada genişlemiş. Diğer sistem muayeneleri doğal. Tam kan sayımı, biyokimya paneli, idrar ve kan aminoasit düzeyi, idrarda organik asit analizleri normaldi. Laktik asit düzeyi 32.2 mg/dL (referans aralık 4.5-9.8 mg/dL). Görsel uyarılmış potansiyel (VEP) çalışmasında P100 latansları normal olup sağ gözde amplitüd depresyonu

saptandı. Ailede benzer yakınmalara sahip bireylerin ayrıntılı nörolojik muayeneleri yapılarak, görsel uyarılmış potansiyel çalışmaları tamamlandı (Tablo1-2).

Proband , anne, 10 ve 8 yaşındaki kız kardeşlerden PCR-RFLP yöntemi ile yapılan DNA analizinde olguların mtDNA 3460>A mutasyonu taşıdıkları tespit edildi. Aile LHON olarak tanındı ve genetik danışmanlık verildi.

Tablo 1: Klinik ve laboratuvar bulguları

	Cins	Yaş	Baş yaş	Nörolojik muayene	VEP	Serebral-Orbital MRG	Moleküler çalışma
Proband	E	15	13				+
Anne	K	33	28	Optik disk sınırları silik izleniyor. Sağ gözde kör noktada minimal genişleme	Anormal	-	+
Kardeş 1	K	12	9	Funduskopik muayene ve görme alanı nonspesifik değişiklikler dışında normal	Anormal	-	+
Kardeş 2	K	9	6	Sağ göz 5 metreden parmak sayabiliyor. Sol göz 1/10 Her iki gözde tahsisle artış yok. Kör nokta genişlemiş Santral ve parasantral skotomlar Optik atrofi	Anormal	Koronal T2A incelemede optik sinirde kalibrasyon azalması	+

Tablo 2: Görsel uyarılmış potansiyel çalışmaları

Görsel uyarılmış potansiyel	P100 (msn)		P100 (MikV)	
	R	L	R	L
Proband	97,5	98,3	12	35
Anne	116,3	115,0	12	14
Kızkardeş (1)	101,5	102,5	22	35
Kızkardeş (2)	139,5	144,5	8,5	7

TARTIŞMA

Leber'in hereditör optik nöropatisi (LHON), oksidatif fosforilasyon bozukluğuna bağlı mitokondrial DNA nokta mutasyonları sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Klinik bulgular periferik uzanım gösteren ağrısız santral veya çeko-santral görme kaybı ile karakterize olup, genellikle adolesans ya da erken erişkinlik döneminde (ortalama 30 yaş) başlar^{1,3,5,6}. Ağrısız olması özellikle aynı yaş grubunda görülen diğer bir görme kaybı nedeni olan optik nevit ile ayrılmasını sağlar. Ailemizde klinik bulgular 6-28 yaşları arasında başlamıştır. Yakınlarda progresif (1-24 ay) olup yaklaşık iki ay içinde diğer gözde etkilenebilir. Bulgular dört aylık bir süreçte progresyon gösterir. Pupil reaksiyonu vizyon kaybı derecesine bağlı olarak korunabilir. Etambutol gibi bazı ilaçlar hastalığı tetikleyebilir⁷. Funduskopik muayenede optik diskte hiperemi, psödo ödem, retina venlerinde dilatasyon ve kıvrım artışı, makulada ödem, eksudalar, retinal

striasyonlar görülebilir^{8,9}. Geç dönemde optik nöropati gelişir. Görme alanı değerlendirmelerinde santral ve santroçekal görme alanı defektleri saptanır. Ailemizde ağrısız görme kaybı yanı sıra Tablo 1'de de görüldüğü gibi santral ve çeko-santral skotomlar yanı sıra optik atrofiyi içeren bulgular dikkati çekmektedir. Bazı ailelerde kardiyak ileti bozuklukları (preeksitasyon sendromları) görülebilir. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülür. LHON riski taşıyan erkekler kadınlardan daha sık semptomatik hale gelmektedir (erkek %20-60, kadın:%4-32).

LHON mitokondrial DNA nokta mutasyonuna bağlı olarak ortaya çıkar. Olguların %96'sında kompleks I geni üzerine lokalize üç mutasyon (11778A, 14484C, 3460A) dikkati çekmektedir. Bu 3 mutasyon aynı zamanda primer mutasyonlar olarak kabul edilmiştir, çünkü:1) LHON için genetik olarak riskli yapıyı işaret ederler, 2) esansiyel proteinlerin evrimsel olarak korunan kodlanma

şeklini değiştirirler, 3) birçok farklı, irksal olarak değişik soyda bulunurlar ve 4) kontrol soylarda bulunmaz veya çok nadir bulunurlar^{8,9,10,11,12}. Batı toplumunda ND4 (G11778A) (69%), ND1 (G3460A) (13%), ND6 (T14484C) (14%), Çinde ise ND1 (G3460A; G3635A); ND5 sık rastlanan mutasyonlardır (7,13,14). Avrupada yapılan bir metaanaliz çalışmasında kombine m.11778G>A, m.14484T>C, m.3460G>A mutations prevalansı ~1:45,000'dir. Bu mutasyonların tipi de önemlidir. Nitekim 11778G>A veya m.3460G>A mutasyonu taşıyan olgularda klinik prezantasyon m.14484T>C mutasyonu taşıyanlardan daha ağır seyreder. Avrupada yapılan meta analiz çalışmasında ciddi mutasyon taşıyan olguların prevalansı (m.11778G>A or m.3460G>A) ~1:65,000 olarak bulunmuştur¹³. Ailemiz m.3460G>A mutasyonu taşımaktadır.

LHON'da tanı öykü, nörolojik muayene ve moleküler çalışmalar ile konulur. Bu bağlamda genellikle I-IV dekada başlayan vizyon kaybı yakınması ile gelen olgularda herediter optik nöropatiler akılda tutulmalı ayırıcı tanıda konjenital optik atrofi, retrobulber nörit, nutrisyonel ve toksik optik nöropatiler irdelenmelidir.

KAYNAKLAR

- Newman NJ. Hereditary optic neuropathies: from the mitochondria to the optic nerve. *Am J Ophthalmol.* 2005;140:517-23.
- Biousse V, Newman NJ. Neuro-ophthalmology of mitochondrial diseases. *Curr Opin Neurol.* 2003;16:35-43.
- Leo-Kottler B, Wissinger B. Leber's hereditary optic neuropathy *Ophthalmologie.* 2011 ;108:1179-92.
- Wallace DC, Singh G, Lott MT, et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science.* 1988; 242:1427-30.
- P Y W Man, D M Turnbull, P F Chinnery. Leber hereditary optic neuropathy. *J Med Genet.* 2002; 39:162-169
- Mascialino B, Leinonen M, Meier T. Meta-analysis of the prevalence of Leber hereditary optic neuropathy mtDNA mutations in Europe. *Eur J Ophthalmol.* 2012 May;22(3):461-5.
- Erişim: <http://neuromuscular.wustl.edu/neuromuscular>
- Walsh and Hoyt's Clinical Neuroophthalmology, 6th. Ed., Vol. 1, Chapter 11. 2005; 465-501
- Walsh and Hoyt's Clinical Neuroophthalmology, 6th. Ed., Vol. 3, Chapter 46, 2005; 2469-2511
- Brown MD, Starikovskaya E, Derbeneva O, Hosseini S, Allen JC, Mikhailovskaya IE, et al. The role of mtDNA background in disease expression: a new primary LHON mutation associated with Western Eurasian haplogroup J. *Hum Genet.* 2002; 110:130-8.
- Zakharova Elu, Rudenskaia GE, Karlova IZ, Adarcheva LS, Mikhailova EN. Leber's hereditary optic neuropathy: DNA-diagnosis and clinico-genetic comparisons in 12 families. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2003; 103:44-50.
- Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi. Clinical features and the mutation of Leber's hereditary optic neuropathy in Chinese patients. Article in Chinese. 2005; 22:334-6.
- 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.
- Liu XL, Zhou X, Zhou J, Zhao F, Zhang J, Li C, et al. Leber's hereditary optic neuropathy is associated with the T12338C mutation in mitochondrial ND5 gene in six Han Chinese families. *Ophthalmology.* 2011; 118:978-85.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Dr. Taylan Peköz
Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nöroloji Bölümü
ADANA
E- mail: taylanpekoz@gmail.com

geliş tarihi/received :04.05.2012

kabul tarihi/accepted:06.06.2012