



Emilia Kerty

Lebers hereditære optikusnevropati

Lebers hereditære optikusnevropati (LHON) ble første gang beskrevet av Albrecht von Graefe, tysk oftalmolog, i 1858, men navnet ble knyttet til Theodor Leber, som i 1871 rapporterte om fire familier med denne tilstanden. LHON var den første sykdommen som ble identifisert med mutasjon i mitokondrielt DNA (mtDNA) av Wallace og hans kolleger i 1988.

EMILIA KERTY, PROFESSOR, DR.MED.SPESIALIST I OFTALMOLOGI OG NEVROLOGI
NEVROLOGISK AVDELING, OSLO UNIVERSITETSSYKEHUS, RIKSHOSPITALET

Genskade i underenheten respiratorisk kompleks I i den respiratoriske rekken fører til nedsatt glutamattansport, økt produksjon av reaktive oksygenforbindelser og økt apoptose. Over 90 % av tilfellene har en av de tre vanligste mutasjonene: 34606>A, 117786ZA og 144844, og frekvensen av disse tre mutasjonene varierer. I Europa er 117786G>A funnet i 56,6 % av pasientene, mens 34606G>A og 144844T>C er funnet i henholdsvis 22,6 og 20,8 % av pasientene. En del sjeldnere mutasjoner er også beskrevet.

Forekomsten varierer i europeiske land mellom 1–25 000 og 1–50 000. Det er inkomplett penetrans, ikke alle bærere har kliniske uttrykk av sykdommen, og det kan variere også innen den samme familie. Hovedsakelig affiseres unge menn i alderen 15–35 år. Omtrent halvparten av mannlige bærere får synsnedsettelse, og bare ca. 10 % av kvinnelige bærere, ofte etter klimakteriet. Østrogen tillegges en viss

beskyttende effekt. Miljøfaktorer, som røyking og overforbruk av alkohol, kan spille en utløsende eller forsterkende rolle, og familiemedlemmer som er bærere av genet, bør informeres om det.

Det kliniske bildet starter med ensidig, akutt eller subakutt, smertefri synsreduksjon, sentral/cecosentral skotoma og fargesynsdefekt. I denne *akutte fasen* er papillen hyperemisk, med dilaterte og tortuose peripapillære blodkar, retinale blødninger, eksudater og makulaødem. Den teleangiektatiske mikroangiopatien – pseudoødem – gir ingen lekkasje ved fluoresceinangiografi, i motsetning til det ekte papilleødemet. OCT viser peripapillært fortykket retinalt nervefiberlag (RNFL) i nedre og temporal kvadrant. Hos en fjerdedel av pasientene er fundusbildet upåfallende også i det akutte stadiet, mens hos noen kan det forekomme subtile forandringer i retinale kar allerede *før synssymptomene* (fig. 1). I den *dynamiske fasen*, 6–12 måneder

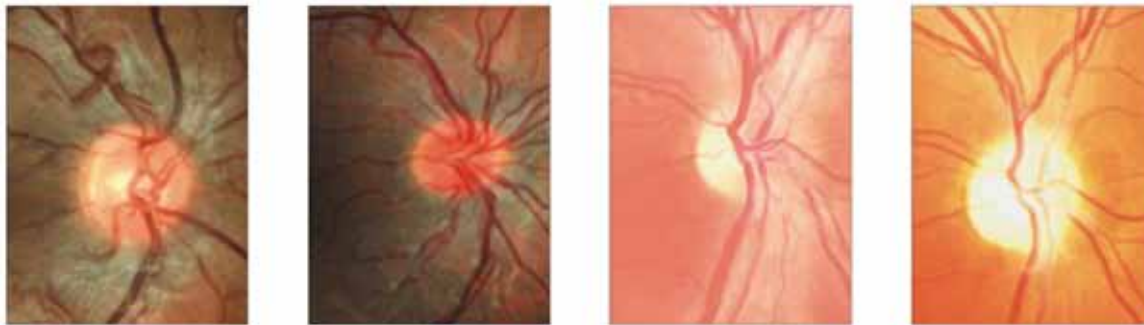
etter synsaffeksjonen, avtar ødemet. I den *kroniske fasen* er papillen avbleket, atrofisk, og det er tap av RNLF. I makulaområdet starter forandringer i retinale ganglionceller (RGC) i nasal kvadrant og progredierer til inferior, temporal og superior kvadrant (fig. 2).

Pupillerefleksjonen kan være nedsatt, men en pupillo-visuell dissosiasjon, det vil si at pupillerefleksjonen er mer bevart enn man ville forvente ut ifra synsfunksjonen, forekommer ofte (personlig observasjon). Flere studier viser at maksimal pupillkonstriksjon er redusert, men de intrinsisk fotosensitive retinale ganglioncellene er velbevarte både ved pupillometri og ved immunhistokjemiske undersøkelser.

De papillomakulære fibre skades mest, og innen fire–seks måneder stabiliseres visus, men OCT og synsfelt kan vise fortsatt progresjon – i opptil ett år.

Det andre øyet affiseres innen uker/måneder, opptil 95 % innen et år. En

Fundusforandringer ved Lebers hereditære optikusnevropati



Asymptomatisk fase

Subakutt fase

Dynamisk fase

Kronisk fase

Reprodusert med permisjon av Dr. Piero Barboni, Universitetet i Bologna, Italia

Figur 1. Subtile forandringer kan ofte sees i papillen og i de retinale karene før synsaffeksjon. I subakutt fase (< 6 md.): hevelse (pseudødem) i peripapillære retinalt nervefiberlag (RNFL), mikroangiopati og temporal avblekning av papillen. I dynamisk fase (6–12 md.) minsker ødemet, og papillen blir mer avbleket. I kronisk fase (> 12 md.): RNFL-atrofi og avbleket papille.

beskjeden visusbedring skjer i noen tilfeller, mest i den mildere formen med 14484 -T-C mutasjonen, men de fleste pasienter forblir alvorlig synshemmet.

Retinale forandringer, som mikroangiopati og teleangiektasier, sees hos uaffiserte bærere.

En magnetisk-resonanstomografiundersøkelse (MR-undersøkelse) av synsnervene er som regel normal, men hyperintensitet i T2-vektede serier kan forekomme, mest på den bakre delen av synsnervene og i chiasma.

Andre organmanifestasjoner, som affeksjon av hjerte og sentralnervesystemet, epilepsi og dystoni, er ikke sjeldne. LHON-pluss-syndrom er en multipel sklerose-lignende tilstand med alvorlig synsaffeksjon hos pasienter med LHON-mutasjon.

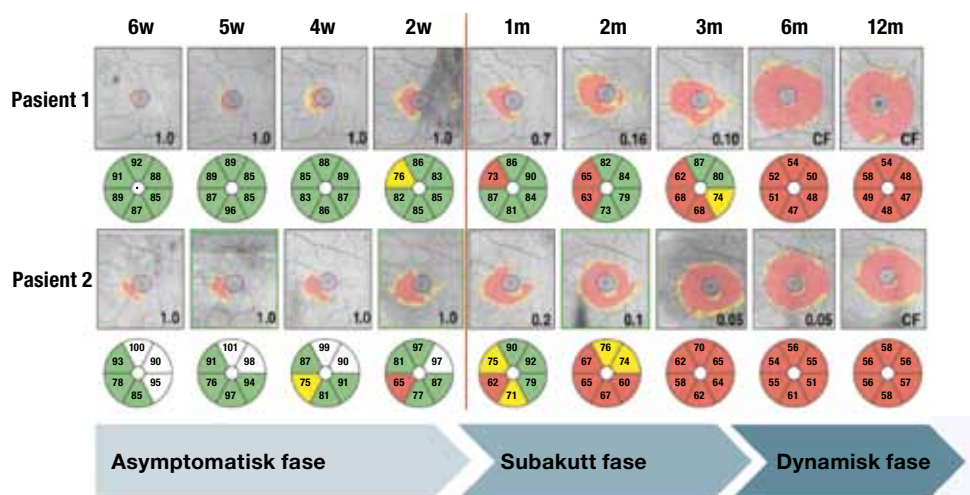
Diagnosen stilles hovedsakelig på klinisk grunnlag, og ved familær forekomst med maternal arvegang er den relativ enkel. I sporadiske tilfeller er den vanskelig å differensiere mot andre, i hovedsak inflammatoriske optikusnevropatier.

Behandling

Tidligere enkeltskasuistikker viste positiv effekt av Idebenone ved LHON. Idebenone er en antioksidant. Den første randomiserte placebokontrollerte undersøkelsen omfattet 85 pasienter med LHON. Idebenone (Raxone) var veltolerert.

En internasjonal konsensusrapport anbefalte nylig bruk av Idebenone

Forandringer påvist ved OCT



Reprodusert med permisjon av Dr. Piero Barboni, Universitetet i Bologna, Italia

Figur 2. Sektorkart over makulaområdet hos to pasienter med LHON som ble fulgt før synstap. Liten nasal fortynning presymptomatisk og progresjon i sentrifugalt og spiralt mønster tilsvarende den anatomiske fordelingen av papillomakulære fibre. Tallene i bildet representerer visus, hvor CF angir fingertelling. Tallene i sektorkartene representerer tykkelse av nervefiberlaget i μm . w = weeks. m = months. OCT: Optical coherence tomography.

når LHON-diagnosen er stilt eller det foreligger sterk mistanke. Behandlingen bør starte tidlig og skal stoppes hos ikke-responderende pasienter innen ett år. Effekten er usikker hvis behandlingen starter i kronisk fase.

Genterapi er en raskt økende behandlingsform. Sykdommer som skyldes enkel genmutasjon, er spesielt velegnet for slik behandling. Etter dyrestudier har flere små grupper av pasienter med LHON fått intravitreale injeksjoner av adenoassosiert virus type

2 som bærer dehydrogenase subunit 4 i det ene øyet i håp om at det normale genet i RGC vil gjenopprettes. Resultatet er lovende, men langtidseffekten og risikoen for tumorutvikling er ennå ikke avklart.

I fremtiden bør man fokusere på å få en bedre forståelse av patofysiologien ved retinalt celledap og behandlingsformer som kan forebygge synstapet ved LHON.

Referanseliste: www.oftalmolog.com ■

Kilder:

Brodal P.: Sentralnervesystemet. Universitetsforlaget 2013.

Carter R et al.: The Brain Book. Dorling Kindersley 2014.

Foulsham T: Eye movements and their functions in everyday tasks. Eye (Lond). 2015 Feb; 29(2): 196–199.

Cole WG. et al.: Bouts of Steps: The Organization of Infant Exploration. Dev Psychobiol. 2016 April; 58(3): 341–354.

Kennedy D. et al.: Genetic Influence on Eye Movements to Complex Scenes at Short Timescales. Current Biology. 2017 November; Volume 27, Issue 22: 3554–3560

Lee D. et al.: Reading What the Mind Thinks From How the Eye Sees. Psychological Science, 2017; 28 (4): 494

Fiebelkorn I et al.: A Dynamic Interplay within the Frontoparietal Network Underlies Rhythmic Spatial Attention. Neuron, 2018; 99 (4): 842

Hoppe S. et al.: Eye Movements During Everyday Behavior Predict Personality Traits. Frontiers in Human Neuroscience, 2018 Apr 13;