



Leberjeva hereditarna optična nevropatija – pregled bolezni z analizo prisotnosti v Sloveniji

Leber's hereditary optic neuropathy – a review and prevalence analysis in the Slovenian population

Rok Šega,¹ Jan Burgar,¹ Ana Fakin,¹ Sanja Petrović Pajić,² Marija Volk,³ Damjan Glavač,⁴ Marko Hawlina,¹ Martina Jarc-Vidmar¹

Izvleček

Leberjeva hereditarna optična nevropatija (LHON) je redka dedna mitohondrijska bolezen, ki povzroča slepoto najpogosteje pri mladih odraslih. Navadno se izrazi kot subakutna, neboleča izguba vida na eno oko, ki ji sledi poslabšanje vida drugega očesa v nekaj tednih do mesecih. Bolezen večinoma pušča trajne posledice, le pri nekaterih bolnikih lahko v redkih primerih pride do delnega spontanega izboljšanja vida. Razmerje med moškimi in ženskimi bolniki se ocenjuje na 3 : 1. V zadnjih letih je z razvojem zdravilne učinkovine idebenone možno podporno farmakološko zdravljenje, ki lahko prispeva k delnemu izboljšanju vidne funkcije. Bolezen zaradi svoje redkosti velikokrat ostane ne- ali napačno diagnosticirana. V članku predstavljamo štiri klinične primere bolnikov, pri katerih se je po obsežnem in dolgotrajnem diagnosticiranju izkazalo, da imajo LHON. Od leta 1996 se v Sloveniji vodi baza bolnikov z redkimi dednimi očesnimi boleznimi. Na tej podlagi je ocenjena prevalenca LHON 1/72.000. Ob sumu na bolezen so ključni družinska anamneza slabovidnosti po materini strani, genetsko testiranje in napotitev na obravnavo ter zdravljenje v terciarno ustanovo.

Abstract

Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) is a rare genetic mitochondrial disorder that causes blindness in young adults. Typically, it presents with a subacute, painless loss of vision in one eye, followed by the involvement of the other eye in a few weeks to months. It usually leaves permanent visual disability; rarely, partial spontaneous recovery of visual function is possible in some patients. The male to female ratio is estimated at 3:1. In recent years, the drug idebenone was registered for supportive pharmacological treatment possibly leading to partial vision improvement. Due to its rare nature,

¹ Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

² Klinika za očesne bolezni, Klinični center Srbije, Beograd, Srbija

³ Klinični inštitut za genomsko medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

⁴ Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Martina Jarc-Vidmar, e: martina.jarcvidmar@gmail.com

Ključne besede: mitohondrijske bolezni; genetika; slabovidnost; kap; tobak

Key words: mitochondrial diseases; genetics; amblyopia; stroke; tobacco

Prispelo / Received: 22. 2. 2021 | **Sprejeto / Accepted:** 30. 5. 2021

Citirajte kot/Cite as: Šega R, Burgar J, Fakin A, Petrović Pajić S, Volk M, Glavač D, et al. Leberjeva hereditarna optična nevropatija – pregled bolezni z analizo prisotnosti v Sloveniji. Zdrav Vestn. 2022;91(9–10):398–411. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3234>



Avtorske pravice (c) 2022 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

the disorder often remains misdiagnosed or undiagnosed. In this article, we present four clinical cases which, after an extensive and long-lasting diagnostics, unveiled themselves as LHON. In the Slovenian database of rare eye disorders that has been kept since 1996, the prevalence of LHON is 1/72000. When suspected, the family history of poor eyesight in the maternal line, genetic testing, and referral to a tertiary institution are crucial for confirmation and treatment.

1 Uvod

Leberjeva hereditarna optična nevropatija (LHON) je najpogostejša dedna mitohondrijska bolezen z ocenjeno prevalenco 1/32.000 do 1/65.000 (1). V več kot 90 % primerov bolezen povzroči točkovna mutacija v mitohondrijski DNA na enem od treh značilnih mest. V približno 50–70 % gre za mutacijo G11778A, mutacija G3460A predstavlja 8–25 %, mutacija T14484C pa 10–15 % primerov (2). Vse tri mutacije povzročijo nepravilno delovanje kompleksa I dihalne verige mitohondrijev ganglijskih celic mrežnice. Posledici sta slabša preskrba z adenozin trifosfatom (ATP), ki je ključen za normalno delovanje celičnih mehanizmov, in sočasno veliko oksidativno breme. Zaradi sinergističnega učinka obeh patofizioloških procesov, ki sta med seboj neposredno povezana, sledi postopna apoptoza celic, kar se v očesu izrazi kot propad ganglijskih celic in s tem atrofija vidnega živca. To privede do hitrega slabšanja vida, ki se stopnjuje do skoraj popolne izgube centralnega vida (3,4). Na pojav bolezni pomembno vplivajo tudi drugi genetski, hormonski in okoljski dejavniki. Znana dejavnika tveganja za razvoj bolezni sta kajenje in čezmerno uživanje alkohola (5–7). Razmerje med moškimi in ženskimi bolniki je ocenjeno na 3 : 1 (8). Pri nekaterih bolnikih, zlasti tistih z mutacijo T14484C, se lahko pojavi spontano delno izboljšanje vida tudi več let po nastopu bolezni (1).

V nadaljevanju predstavljamo klinične značilnosti bolezni in možnosti zdravljenja, analizo prisotnosti bolezni v Sloveniji ter štiri primere obravnavanih bolnikov na Očesni kliniki v Ljubljani, ki so se po dolgotrajnem diagnosticiranju izkazali za LHON.

2 Klinična slika

Za LHON je značilna subakutna neboleča izguba vida na eno oko s pridruženim poslabšanjem vida drugega očesa v nekaj tednih. Lahko se pojavi kadar koli v življenju, najpogosteje v drugem in tretjem desetletju, zelo redko po 50. letu (8,9).

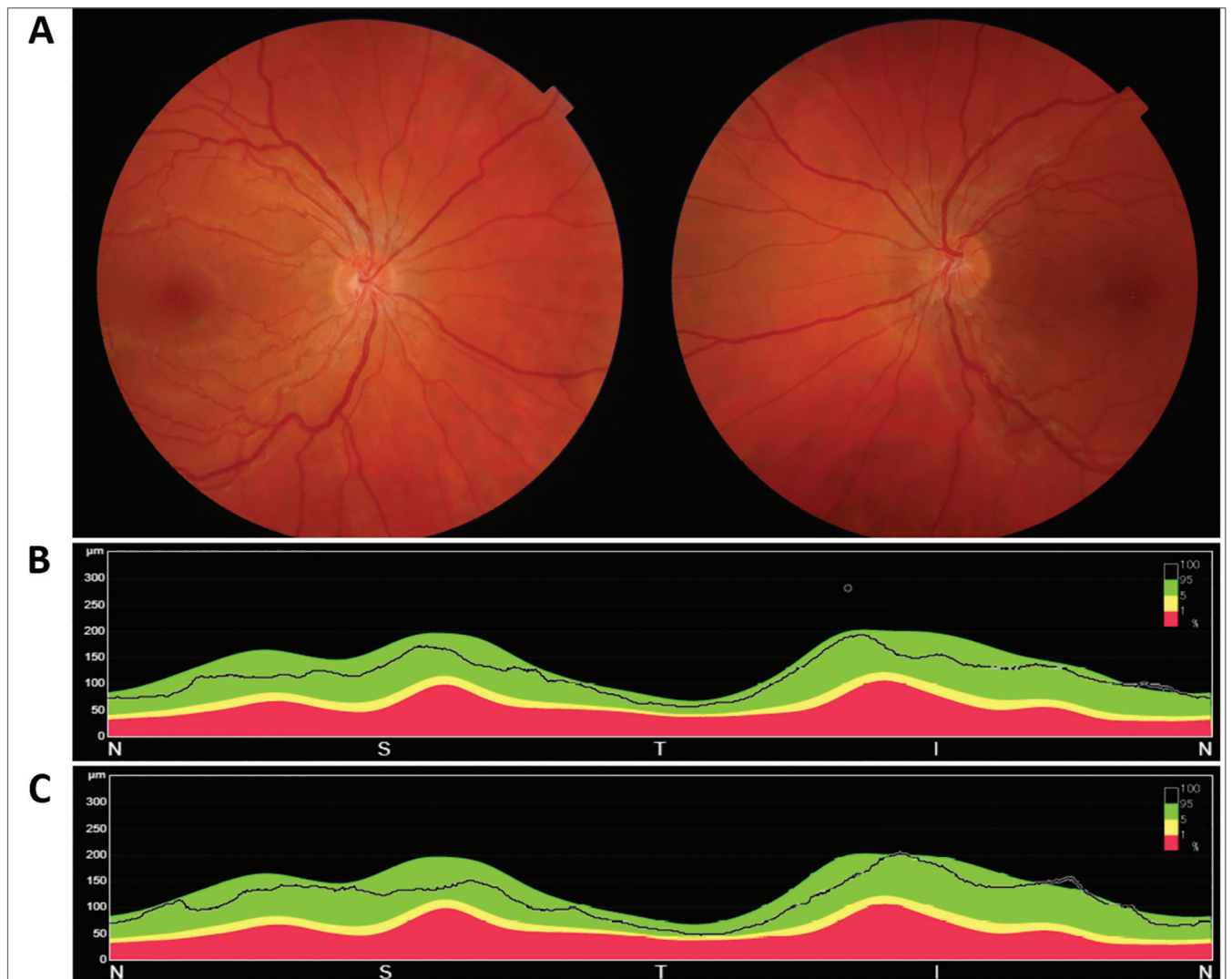
LHON kronološko razdelimo v štiri faze. V fazi brez simptomov lahko opazimo spremembe na očesnem ozadju, vključno s peripapilarnimi telangiektatičnimi žilami in različnimi stopnjami edema v plasti mrežničnih

živčnih vlaken ter odstopanja v elektrofizioloških diagnostičnih elementih (Slika 1) (11,12).

V subakutni fazi, ki označuje prvih šest mesecev po pojavu simptomov, bolniki navajajo slabšanje vidne ostrine, prizadetost zaznave barvnega vida, predvsem na rdeče-zelenem barvnem spektru, in zmanjšanje kontrastne občutljivosti z začetnim pojavom centralnih skotomov v vidnem polju enega očesa. Podobni simptomi se na drugem očesu pojavijo v povprečju 6–8 tednov pozneje, s prizadetostjo obeh oči v roku šestih mesecev. Le v približno četrtini primerov je izguba vida že na začetku obojestranska (Slika 2A, 4A) (9,11).

Dinamična faza označuje čas od 6 mesecev do prvega leta od pojava simptomov. Za to fazo je značilno nadaljnje slabšanje vidne ostrine na raven štetja prstov in povečanje izpadov v centralnem vidnem polju. V subakutni in dinamični fazi so na očesnem ozadju vidne zvijugane žile, peripapilarna telangiektatična mikroangiopatija, psevdooedem optičnega diska ter povečana debelina sloja mrežničnih živčnih vlaken (Slika 2B, 4A, 5, 6). Pogoste so navedbe, da se zenične reakcije ohranijo, vendar to velja le, če se patološki proces simultano dogaja na obeh očeh. Če je prizadet le en vidni živec, je prisoten relativni aferentni pupilarni defekt (RAPD). V 20–40 % primerov lahko optični disk izgleda še povsem normalno (9,13).

Po prvem letu od pojava simptomov nastopi kronična faza, za katero so značilni sorazmerno stabilni izpadi v centralnem delu vidnega polja (centrocekalni skotomi), stanjšanje temporalnega dela optičnega živca ter propad papilomakularnih živčnih vlaken (Slika 2C, 4C–D) (9,13). Pri večini oseb se vid vse življenje ne popravi in v skladu z zakonskimi predpisi izpolnjujejo zahteve za izdajo potrdila o kategorizaciji slepote in slabovidnosti (14). Pri nekaterih bolnikih lahko opazimo spontano izboljšanje vida tudi več let po nastopu bolezni, predvsem pri nosilcih mutacije T14484C (1). Izboljšanje ni omejeno samo na vidno ostrino, temveč lahko vključuje tudi razvoj majhnih otočkov normalnega vida (fenestracije) znotraj osrednjega izpada v vidnem polju in izboljšanje zaznave barvnega vida (11). Pozitivni napovedni dejavniki za izboljšanje vida so zgodnja starost (do 20 let), subakutni potek s počasnim napredovanjem, tip genetske mutacije (T14484C) in velika površina optičnega diska (1,15,16).



Slika 1: Bolnik brez simptomov, nosilec mutacije G3460A (ni opisan v članku) prikazuje: A) očesni ozadji s telangiektatično mikroangiopatijo papil in zvijuganimi žilami obojestransko, B) optično koherentno tomografijo papil desno in C) optično koherentno tomografijo papil levo – ohranjena debelina peripapilarnega sloja mrežničnih živčnih vlaken preko celotnega premera obeh vidnih živcev.

Črna črta prikazuje srednjo debelino živčnih vlaken.

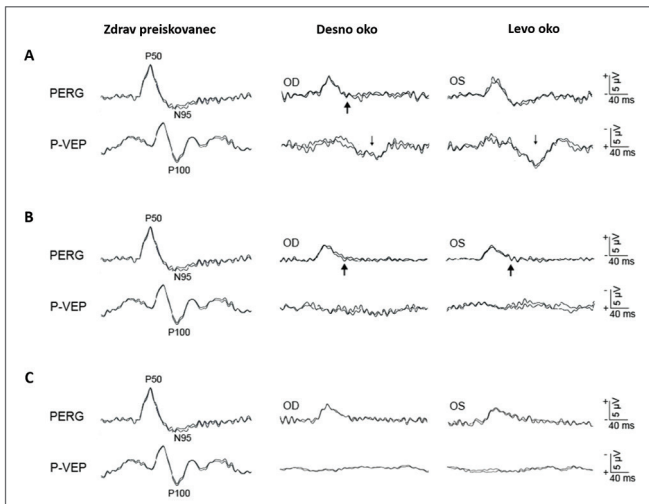
Legenda: N – nazalno; S – superiorno; T – temporalno; I – inferiorno.

V redkih primerih se lahko pojavijo zunajočesni pojavi, ki vključujejo periferno nevropatijo, demielinizacijske spremembe osrednjega živčevja, posturalni tremor, ataksijo, mioklonus, miopatije in motnje ritma, kar opisujemo kot sindrom LHON plus oziroma Hardingovo bolezen (17-19).

3 Diagnosticiranje

Bolezen je sorazmerno redka, zato je pot do končne diagnoze velikokrat zahtevna in lahko traja več let (10). Za postavitev diagnoze je najpomembnejša pozitivna družinska anamneza (izguba vida po materini strani pri več

članih družine), ki nas napelje na sum genetske bolezni (Slika 3). Diagnosticiranje vključuje oftalmološki pregled (vključno z oceno vidne ostrine, barvnega vida, vidnega polja, tonometrijo, pregledom očesnega ozadja), optično koherentno tomografijo (OCT), elektrofiziološke ter laboratorijske in slikovne preiskave. Klinična slika in rezultati preiskav so odvisni od faze bolezni (13). Končno diagnozo potrdimo z genetskim testiranjem vzorca krvi (9). Glede na trenutno klinično stanje in dinamiko moramo v procesu diagnosticiranja izključiti številne druge bolezni, ki se lahko kažejo s podobno klinično sliko. S pregledom očesnega ozadja in elektrofiziološkimi preiskavami v začetku izključimo retinopatijo (20). Pri hitrem postopnem



Slika 2: Elektrofiziološke spremembe pri bolnikih, ki imajo Leberjevo hereditarno optično nevropatijo (niso opisani v članku) glede na kronološki potek bolezni.

A) v subakutni fazi, B) v dinamični fazi, C) v kronični fazi.

A) v subakutni fazi – 2 tedna po nastopu simptomov je val N95 PERG na desnem očesu dvignjen na raven izoliniije (označen z odebeljeno puščico), medtem ko je na levem še normalen. Val P100 VEP je podaljšan na obeh očesih (označen z ozko puščico) z znižano amplitudo na desnem. B) v dinamični fazi – 5 mesecev kasneje – sta oba valova N95 PERG nenormalna (označeno z odebeljeno puščico), prav tako je obojestransko neizviven val P100 VEP. C) v kronični fazi – 2 leti in pol po nastopu simptomov ostaja stanje nespremenjeno.

Legenda: PERG – slikovna elektroretinografija (*angl.* pattern electroretinography), VEP – vidni evocirani potenciali.

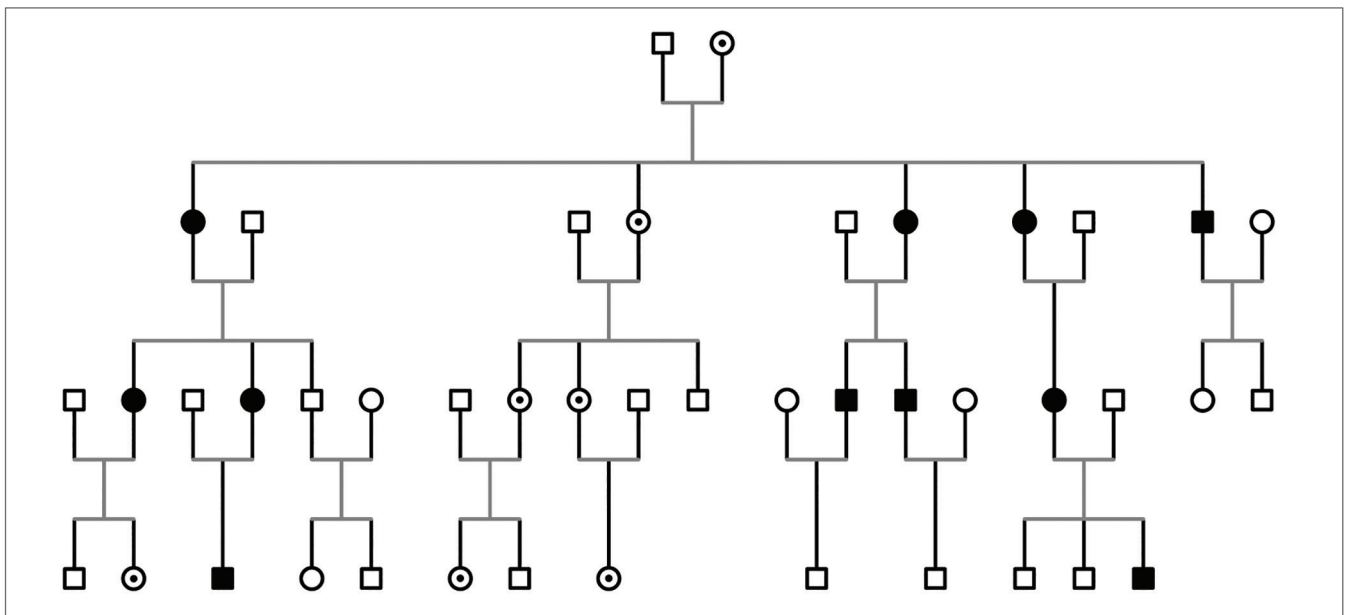
Z dovoljenjem avtorjev (34).

nebolečem poslabšanju vida, ki zajema nekaj dni ali tednov, navadno v subakutni in dinamični fazi pomislimo na optični nevritis ali nevromielitis optica (Devicovo bolezen), pri obojestranski prizadetosti pa na toksično ter nutritivno optično nevropatijo. Pri počasnem napredovanju bolezni oziroma že dalj časa prisotne slabovidnosti (v kronični fazi) izključujemo normotenzivni glavkom, kompresivno in infiltrativno optično nevropatijo ter dominantno optično atrofijo (13,21,22).

Oftalmologi moramo biti pri obravnavi bolnikov pozorni na obremenilno družinsko anamnezo. Bolnike z obojestransko izgubo vida, ki se ne izboljšuje, in tiste z nepojasnjeno klinično sliko ob sumu na dedno bolezen vida moramo napotiti na obravnavo v ustrezno terciarno ustanovo.

4 Zdravljenje

V letu 2015 je Evropska agencija za zdravila odobrila uporabo zdravila idebenone za zdravljenje LHON (23). Idebenone je sintetični ubikvinski derivat koencima Q10 z izraženim močnim antioksidativnim delovanjem in izboljšano farmakokinetiko. Zaradi svoje strukture lažje prehaja žilno-možgansko pregrado in membrano mitohondrijev, kjer elektrone iz citosola prenaša neposredno na kompleks III oksidativne verige. Tako obide nedelujoči kompleks I in s tem izboljša ustvarjanje ATP. Na ta način upočasni oziroma zaustavi propadanje ganglijskih celic mrežnice in ponovno aktivira tiste, še viabilne



Slika 3: Rodovnik družine, ki ima Leberjevo hereditarno optično nevropatijo (ne iz opisanega primera v članku).

Značilen primer mitohondrijskega dedovanja, pri katerem mati prenese mtDNA mutacijo na vse svoje otroke. Očetje mtDNA mutacije na potomce ne prenašajo. S kvadrati so predstavljeni moški, s krogi pa ženske. Črno izpolnjeni simbol predstavlja bolnika s simptomi. Zdrava prenašalka je označena s črno piko v krogu.

celice, ki so prešle v stanje zmanjšane aktivnosti zaradi pomanjkanja ATP. To se izrazi predvsem kot izboljšanje vidne ostrine in skrajšani čas do spontanega izboljšanja simptomov na področju vida (10,24). Najpogostejši neželeni učinki zdravljenja z idebenonom so povečana možnost za nazofaringitis, kašelj in driska (23). Klinično učinkovitost idebenona so preizkušali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji RHODOS na 85 bolnikih, ki so izgubili vid v zadnjih 5 letih pred študijo. Zaradi samih vključitvenih meril, ki so vključevala tudi bolnike z napredovalo atrofijo vidnega živca in tiste z mutacijo T14484C, pri katerih je delež spontanega izboljšanja največji, avtorji študije sicer niso potrdili ciljev primarnega opazovanega dogodka – tj. povrnitve vidne ostrine, so pa dve leti kasneje poročali o trajnosti učinkov zdravljenja pri kar 60 od 85 bolnikov (25). Na podlagi rezultatov te raziskave in dodatnih retrospektivnih analiz 103 bolnikov, ki so prejeli idebenone zunaj študije, je evropska agencija za zdravila izdala dovoljenje za izjemno uporabo pri bolnikih z LHON (26).

Glede na trenutne smernice je pri bolnikih, ki imajo simptome izražene manj kot leto dni, smiselno začeti zdravljenje z idebenonom čim prej. Zdravilo je treba jemati v odmerku 900 mg/dan, razdeljeno v 3 odmerke. Najkrajši čas zdravljenja je eno leto. Po enem letu ocenimo odziv na zdravljenje. Po nekaterih podatkih lahko odziv traja vse do 30 mesecev. V primeru izboljšanja simptomov zdravimo, dokler se ne doseže plato in nato še vsaj eno leto. Kljub nekaterim objavam, ki poročajo o učinkovitosti zdravila tudi pri bolnikih v kronični fazi, ko so bili simptomi izraženi več kot leto dni s prizadetostjo obeh oči, pa o tem še ni strokovnega konsenza. Prav tako ni strokovnega konsenza, da bi nosilcem mutacije, ki nimajo simptomov, koristilo preventivno jemanje idebenona (13,21). V Sloveniji je zdravljenje z idebenonom do leta 2021 prejelo 9 bolnikov, 2 bolnika sta z zdravljenjem zaključila.

Z napredkom biotehnologije je v ospredje prišla možnost zdravljenja z gensko terapijo, ki bo v prihodnosti verjetno tlakovala pot zdravljenju številnim redkim dednim boleznim. Trenutno je v fazi testiranja več možnih terapij, ki temeljijo na uporabi adenovirusnih vektorjev. Cilj terapije je z intravitrealnim pristopom dostaviti kopijo zdravega gena v jedra ganglijskih celic mrežnice, kjer se ta ohrani in vodi v tvorbo normalno funkcionalnega proteina, ki se nato prenese v mitohondrije. Rezultati pred kratkim objavljenih študij REVERSE in RESCUE na živalih z mutacijo G11778A dajejo spodbudne rezultate, saj je bilo klinično pomembno izboljšanje, v vsaj enem očesu, opazno pri 78 % in 64 %, v primerjavi s spontanim pričakovanim izboljšanjem, ki se pri tej

mutaciji ocenjuje na 4–33 % (27,28).

Pomembno je, da nudimo možnost genetskega svetovanja vsem bolnikom z LHON, še posebej pa mladim oz. bolnikom v akutni fazi. S prenatalno diagnostiko in uporabo tehnik *in vitro* fertilizacije je že danes mogoče ponuditi načine reprodukcije (z ali brez uporabe donorskega jajčeca), kjer se prenos bolezni na potomce v določeni meri prepreči (29).

5 Leberjeva hereditarna optična nevropatija v Sloveniji

V sklopu vodenja baze redkih dednih očesnih boleznih na Očesni kliniki UKC Ljubljana smo v Sloveniji do leta 2021 skupno potrdili 16 primerov LHON iz 9 različnih slovenskih družin (pedigrejcev). Podatki so predstavljeni v Tabeli 1.

Tabela 1: Število bolnikov z boleznijo Leberjevo hereditarno optično nevropatijo in njihovi deleži glede na spol in vrsto spremembe.

| LHON pri slovenskih bolnikih in njihove mutacije | Št. bolnikov | % |
|---|--------------|-----------|
| Demografija | | |
| Moški | 16 | 59 |
| Ženske | 11 | 41 |
| Značilne mutacije | 20 | 74 |
| G3460A (potrjene) | 11 (5) | 41 (18,5) |
| G11778A (potrjene) | 9 (4) | 33 (15) |
| Patogene različice | 4 | 15 |
| G13042T | 2 | 7 |
| A8381G | 1 | 4 |
| G3700A | 1 | 4 |
| Različice z nejasnim pomenom (VUS); kombinacije več različic | 3 | 11 |
| A3902G | 3 | |
| G3392C | 1 | |
| C3904A | 1 | |
| C12417A | 1 | |
| T15309C | 1 | |

Vrednosti v oklepaju predstavljajo število in delež potrjenih primerov, razlika do polne vrednosti predstavlja **prizadete primere, ki so še** v diagnostičnem postopku.

Legenda: LHON – Leberjeva hereditarna optična nevropatija.

Pri 4 obolelih je prisotna mutacija G11778A, pri 5 mutacija G3460A. 11 bolnikov z izraženo klinično sliko in potrjeno prisotnostjo LHON v družini je trenutno v postopku diagnosticiranja, 6 bolnikov izhaja iz družine z mutacijo G3460A, 5 bolnikov pa iz družine z mutacijo G11778A.

Pri 4 obolelih smo potrdili prisotnost patogenih različic G13042T, G3700A in A8381G, ki jih povezujejo z nastankom atipičnega LHON (30-32). Pri ostalih treh z izraženo klinično sliko LHON smo potrdili prisotnost različic A3902G, G3392C, C3904A, C12417A in T15309C v različnih kombinacijah, ki do sedaj še niso bile prepoznane kot morebitno patogene. Označujemo jih kot različice z nejasnim pomenom (*angl.* variants of unknown significance, VUS).

Prevalenco LHON tako ocenjujemo na 1/72.000, kar je nižje v primerjavi z ocenjeno prevalenco v ostalih evropskih državah. Gre za grobo oceno, ki temelji na doslej že znanih podatkih in pričakovanih potrditvah patoloških različic pri bolnikih v diagnostičnem postopku. Metaanaliza 5 epidemioloških študij, v katerih so analizirali podatke prevalence severne Anglije (1/32.000), Nizozemske (1/40–52.000) in Finske (1/50.000), ocenjuje prevalenco LHON v Evropi pri 3 značilnih mutacijah na 1/45.000 (33). Trenutno smo v Sloveniji še vedno v stanju odkrivanja novih bolnikov, kar bo v prihodnje po vsej verjetnosti vodilo v povišanje prevalence tudi pri nas.

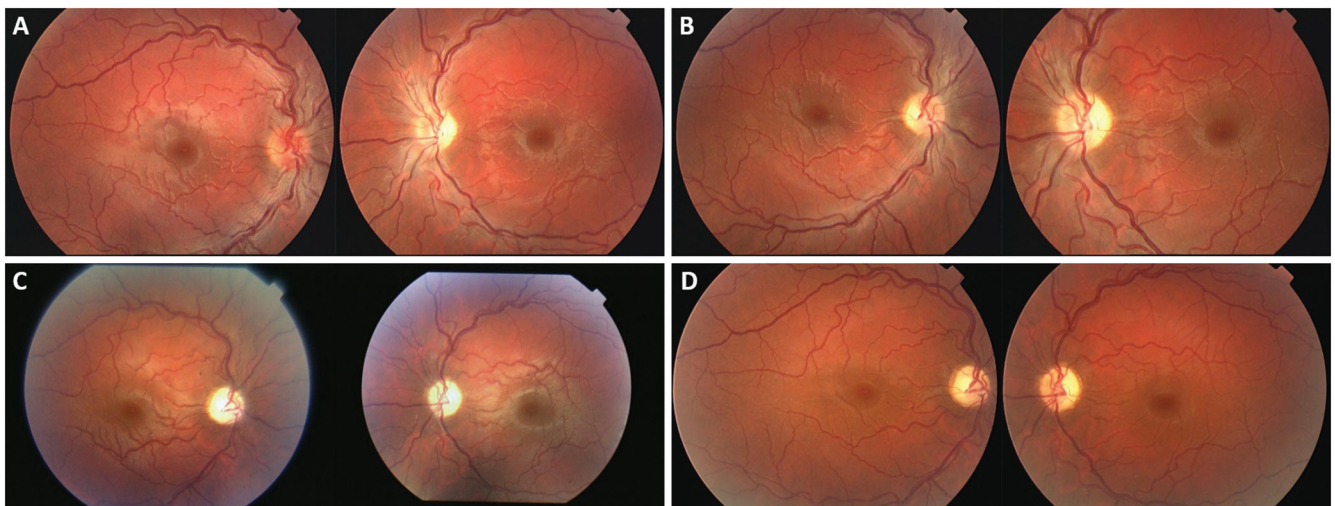
Razmerje med moškimi s simptomi (16 bolnikov) in ženskami (11 bolnic) ocenjujemo na 3 : 2, kar lahko

pojasnimo z relativno majhnim vzorcem, na podlagi katerega lahko le približno ocenimo stanje v populaciji. Prevladujeta mutaciji G3460A (41 %) in G11778A (33 %). Prav tako opažamo visok delež patogenih različic (15 %) in različic z nejasnim pomenom (11 %), ob čemer mutacija T14484C sploh ni prisotna. Deleži za LHON značilnih mutacij so pri nas razporejeni drugače, kot je opisano v literaturi držav severne Evrope. Patogene različice so skupaj z različicami z nejasnim pomenom pri nas kar 2,6-krat bolj prisotne na račun odsotnosti mutacije T14484C, ki je običajno prisotna v 10–15 %, in 2-krat manjši prisotnosti mutacije G11778A, ki je v Evropi s 50–70 % najbolj pogosta. Ob tem je mutacija G3460A izražena 2,5-krat bolj kot drugod po Evropi (8–25 %) (2). Razlike v spektru najpogostejših mutacij bi lahko pripisali dejstvu, da se redke patogene različice sorazmerno bolj izrazijo v manjših, bolj zaprtih populacijah in pri manjšem vzorcu bolnikov. Pri 2 bolnicah (7 %) s sočasno pridruženimi nevrološkimi simptomi gre za sindrom LHON-plus.

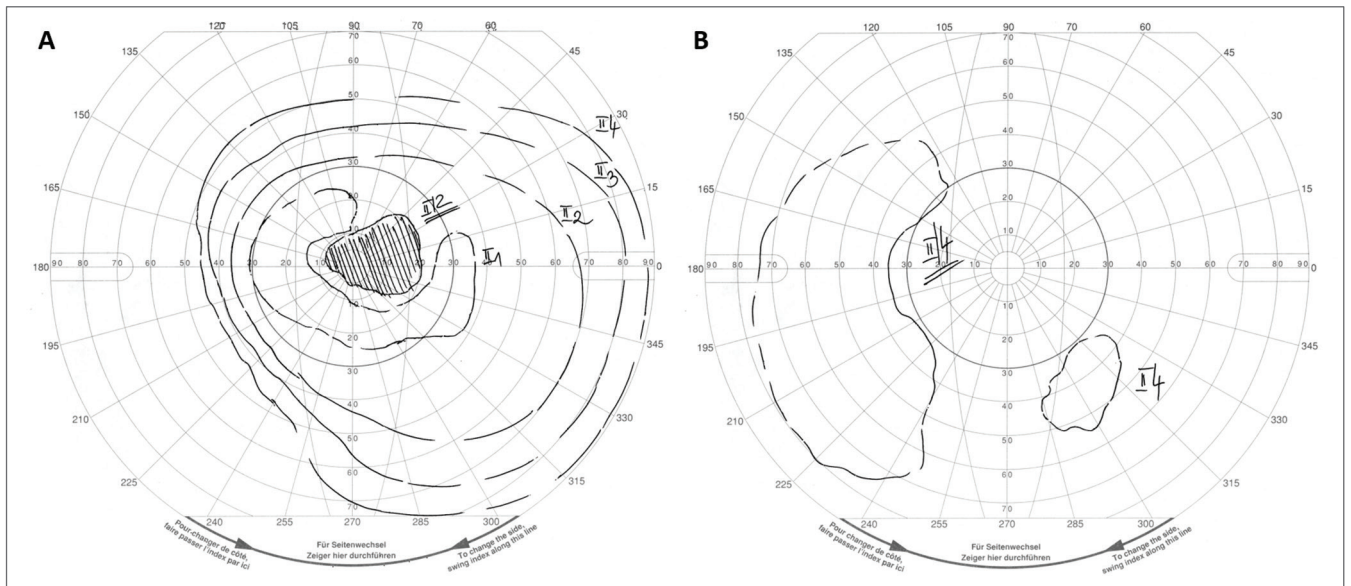
6 Klinični primeri

6.1 Značilna predstavitev bolnika z Leberjevo hereditarno optično nevropatijo

Klinični primer: 20-letni moški je bil julija 2004 obravnavan v regionalni bolnišnici zaradi nenadnega poslabšanja vida na levo oko. Predpisana mu je bila



Slika 4: Klinični primer; značilna predstavitev osebe z Leberjevo hereditarno optično nevropatijo; prikazuje očesno ozadje bolnika z Leberjevo hereditarno optično nevropatijo ob: A) prvem pregledu – na desnem očesnem ozadju vidna hiperemična papila, zvijugano ožilje, psevdoedem optičnega živca, na levem očesnem ozadju vidna predvsem temporalno bleđa, atrofična papila; B) čez dva meseca – na desnem očesnem ozadju opazno zmanjševanje psevdoedema, postopna bleđica papile, na levem očesnem ozadju nadaljevanje bleđice in atrofije; C) čez 2 leti – izrazita bleđica in atrofija obeh optičnih živcev; D) čez 5 let – stanje nespremenjeno.

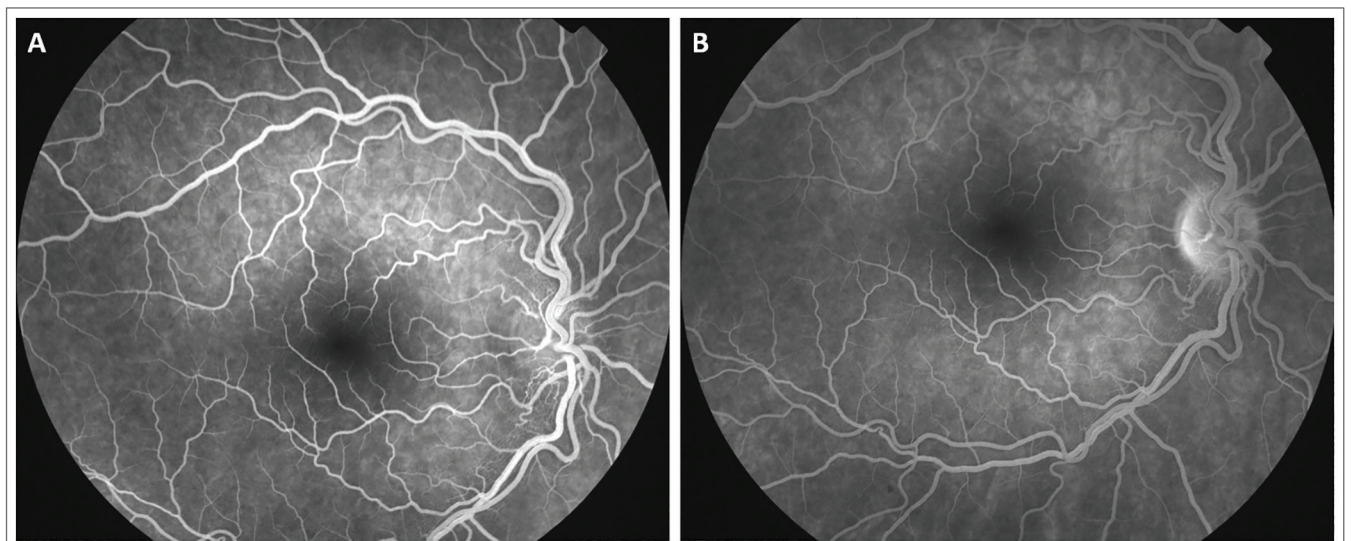


Slika 5: Klinični primer; značilna predstavitev bolnika, ki ima Leberjevo hereditarno optično nevropatijo; prikazuje Goldmannovo vidno polje ob prvem pregledu (vdo: 0,2 sc, vlo: gib roke).

A) tipičen centrocekalni skotom na desnem očesu, B) popoln centralni izpad v vidnem polju na levem očesu.

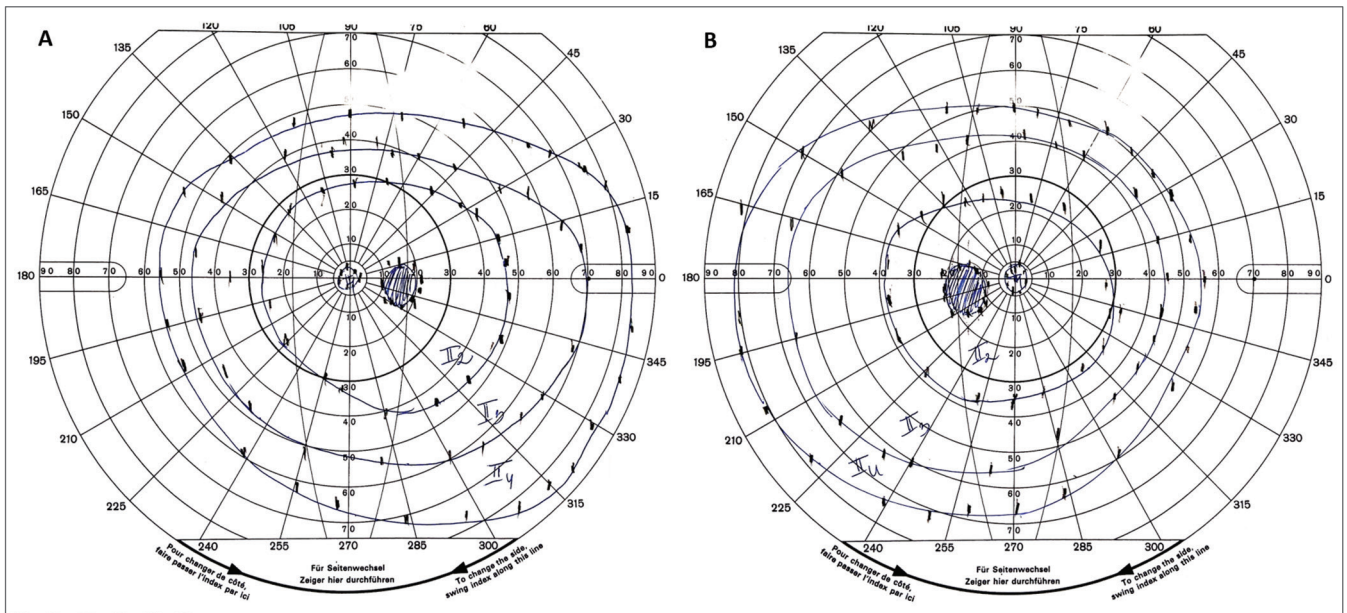
terapija s kortikosteroidi zaradi suma na optični nevritis. Čez 2 meseca se mu je vid poslabšal še na desno oko. Napoten je bil na dodatne preiskave na Očesno kliniko v Ljubljano. Ob prvem pregledu je bila ugotovljena slaba vidna ostrina (vdo: 0,2, vlo: gib roke) in motnja zaznave barvnega vida (Ishihara do: 3/15, lo: 0/15). Pri pregledu očesnega ozadja je bila na desnem očesu vidna hiperemična papila, zvijugano ožilje in psevdodem optičnega živca, na levem očesu pa je izstopala temporalno

bleda, atrofična papila (Slika 4A). V vidnem polju (Goldmannova preiskava vidnega polja) je bil na desnem očesu prisoten centrocekalni skotom, levo pa popoln centralni izpad v vidnem polju (Slika 5). Opravljena je bila fluoresceinska angiografija, ki je na obeh očeh, predvsem pa na desnem, pokazala izrazito zvijugano ožilje, normalne polnilne čase in odsotnost puščanja kontrasta na papili v poznih fazah (Slika 6). V nadaljevanju je opravljen dodatno diagnosticiranje za izključitev infekcijskih



Slika 6: Klinični primer; značilna predstavitev bolnika, ki ima Leberjevo hereditarno optično nevropatijo; prikazuje zgodnje (A) in pozne (B) faze fluoresceinske angiografije pri bolniku z Leberjevo hereditarno optično nevropatijo.

Na obeh slikah vidimo izrazito zvijugano ožilje mrežnice s hiperemijo papile, a brez puščanja kontrasta na papili v poznih fazah preiskave.



Slika 7: Klinični primer; obojestranska slabovidnost (ambliopija); prikazuje Goldmannovo vidno polje ob prvem pregledu (Vdlo: 0,1).

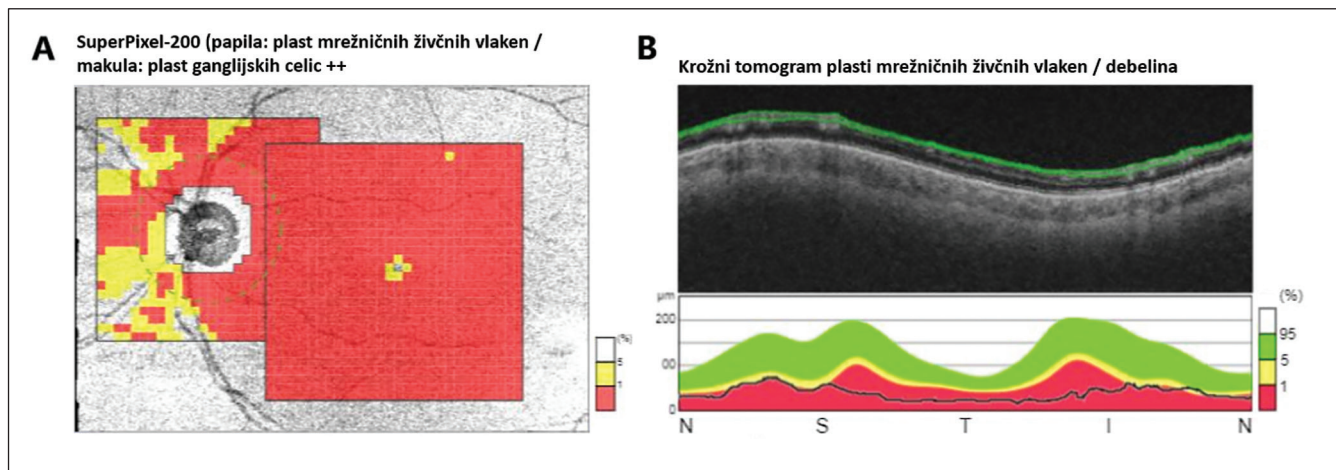
A) desno oko, B) levo oko. Pri tipičnem bolniku, ki ima Leberjevo hereditarno optično nevropatijo, bi pričakovali centrocekalni oziroma centralni skotom, pri tem bolniku pa je obojestransko opazna le zožena izoptera II/1 in rahlo povečana slepa pega (izvid je zaradi zelo slabe vidne ostrine lahko nezanesljiv).

in demielinizacijskih vzrokov optične nevropatije. MRI glave je bil brez odstopanj. Zaradi suma na LHON je opravil genetsko testiranje, ki ni pokazalo nobene od treh najpogostejših mutacij LHON, a je potrdilo novo patogeno različico G13042T, ki so jo kasneje našli še pri bolnikovem bratrancu s podobnimi simptomi (34). Svetovali smo abstinenco od alkohola in tobanih izdelkov. Specifično zdravljenje v tem času še ni bilo poznano. Vid se mu je v nadaljevanju poslabšal na zaznavo prstov pred obrazom. Redno se spremlja. Ob zadnjem pregledu leta 2020 stanje vida ostaja nespremenjeno (Slika 4B-D).

6.2 Obojestranska slabovidnost (ambliopija)

Ambliopija je enostranska, redkeje obojestranska, motnja vidne ostrine zaradi nepravilne stimulacije vidnih nevronov možganov v prvih letih življenja, ki je ne moremo popraviti kljub optimalni korekciji refrakcijske napake, ali pripisati strukturni napaki očesa ali vidne poti. Če se ne zdravi, povzroči nepopravljivo poslabšanje vida na slabovidnem očesu (35). Ambliopija je najpogostejši razlog enostranskega poslabšanja vida pri otrocih. Najpogosteje se pojavi zaradi strabizma, lahko pa tudi zaradi hujše anizometrije, ptoze ali kongenitalne katarakte (36). Zdravimo jo s pokrivanjem zdravega očesa nekaj ur dnevno in sočasnimi vajami za vid (37).

Klinični primer: 6-letni deček je bil obravnavan zaradi poslabšanja vidne ostrine (vdo: 0,1, vlo: 0,7) na desnem očesu. Postavljena je bila diagnoza ambliopija, predpisana so mu bila korekcijska očala in okluzivna terapija boljšega levega očesa. Po 1 letu nošenja očal in pokrivanju se je vidna ostrina za malenkost izboljšala (vdo: 0,3, vlo: 1,0). Redno so ga spremljali, a brez bistvene spremembe vida desno. Pri 17 letih, decembra 2015, je bil obravnavan zaradi dodatnega poslabšanja vida, ki je nastopilo 4 mesece pred pregledom na Očesni kliniki v Ljubljani. Ugotovljena je bila zelo slaba vidna ostrina obojestransko (Vdlo: 0,1). Na pregledu očesnega ozadja sta bili obojestransko vidni blede papili. V vidnem polju (Goldmannova preiskava vidnega polja) je bila obojestransko zožena izoptera II/1 in rahlo povečana slepa pega (Slika 7). OCT papil je pokazal obojestransko temporalno stanjšanje peripapilarnega sloja mrežničnih živčnih vlaken. Elektrofiziološke preiskave so potrdile prisotnost nevropatije. Izključeni so bili infekcijski in demielinizacijski vzroki. Po opravljenem genetskem testiranju je bila postavljena diagnoza LHON s patogeno različico G3700A v mitohondrijskem genomu. Uvedena je bila terapija z idebenonom. Na kontrolnem pregledu čez leto in pol je bilo opazno dodatno poslabšanje vidne ostrine (Vdo: prsti na 1 m, Vlo: prsti na 1,5 m). Pregled očesnega ozadja je pokazal še izrazitejšo bledico papil. Na OCT posnetkih je bilo vidno dodatno stanjšanje



Slika 8: Klinični primer; obojestranska slabovidnost (ambliopija); prikazuje debelino živčnih vlaken makule in papile 5 let po nastopu simptomov.

A) opazno izrazito stanjšanje ganglijskega sloja živčnih vlaken preko celotne površine makule in temporalno stanjšanje peripapilarnega sloja mrežničnih živčnih vlaken, B) optična koherentna tomografija (OCT) papile – prečni prerez.

Legenda: N – nazalno; S – superiorno; T – temporalno; I – inferiorno.

peripapilarnega sloja mrežničnih živčnih vlaken, obojestransko centralno in temporalno. V zdravljenje so bile zaradi možnega nevroprotektivnega delovanja dodane kapljice brimonidina. Leto kasneje je bila vidna ostrina podobna (Vdlo: prsti na 1 m) in tudi debelina sloja mrežničnih živčnih vlaken je ostala stabilna. Stanje vida ob zadnjem kontrolnem pregledu leta 2020 je bilo nespremenjeno (Slika 8).

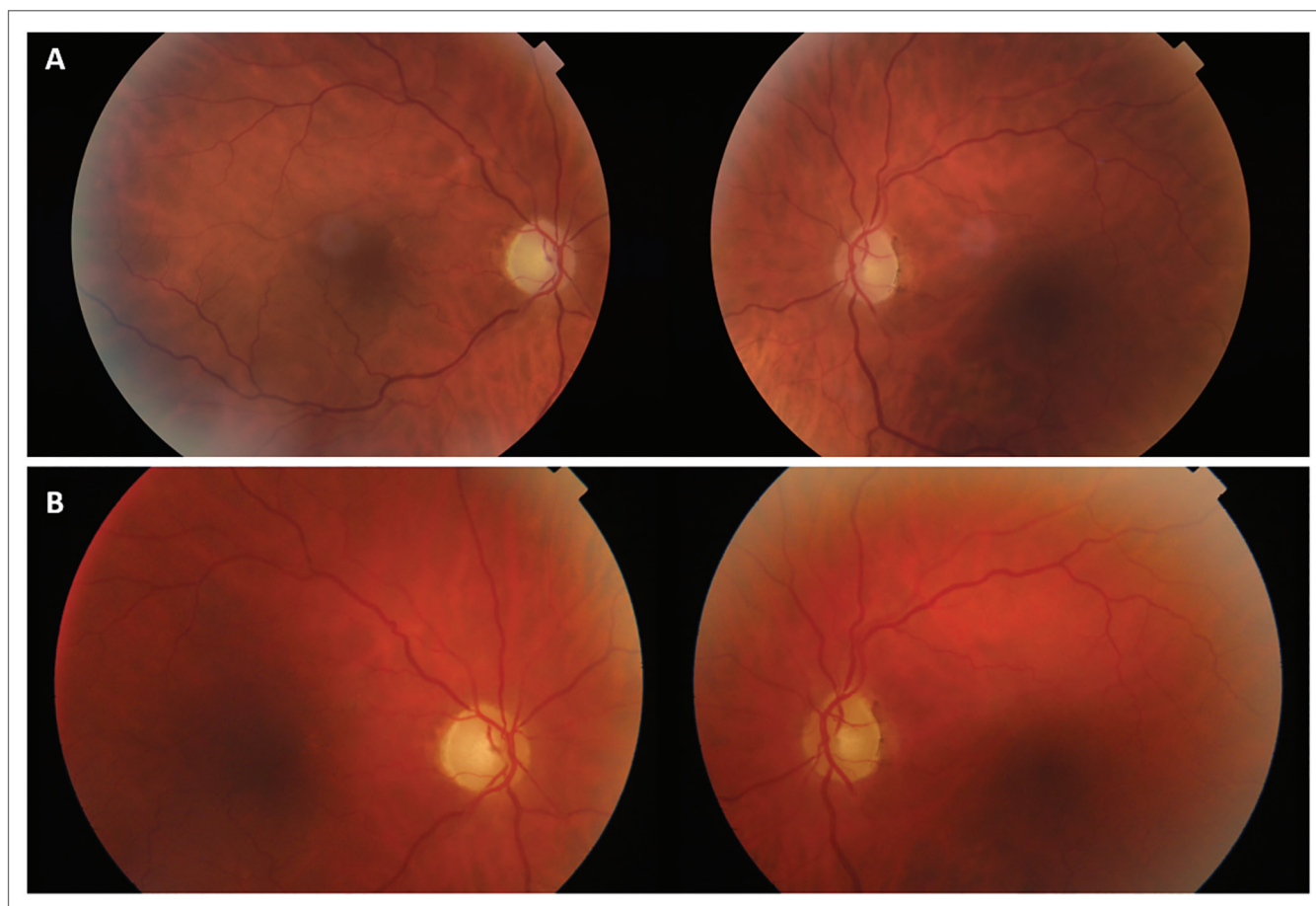
Razpravljanje: Patogena različica G3700A sicer ne sodi med tri značilne mutacije, a je prav tako znani vzrok za LHON. Pojav bolezni LHON v otroštvu predstavlja redko, a pomembno fenotipsko podskupino, ki se nekoliko razlikuje po klinični sliki in izidu v primerjavi z boleznijo LHON v odrasli dobi. V angleški pediatrični kohortni raziskavi, ki je vključevala 27 otrok, so ugotovili, da se v dobri polovici primerov (63 %) bolezen izrazi kot klasična oblika z akutnim nastankom, v 15 % kot počasni napredujoča, v 22 % pa kot prikrita oz. subklinična. Zaradi počasnega napredovanja bolezni v nekaterih primerih se lahko postavitve diagnoze zavleče celo od 3 do 15 let. Porazdelitev 3 značilnih mutacij je primerljiva s pogostostjo v odrasli dobi (16). Razmerje med moškim in ženskim spolom je ocenjeno na 1,8 : 1, kar bi lahko nakazovalo na nevroprotektivni učinek ženskih spolnih hormonov (38). Ocenjujejo, da v približno tretjini vseh primerov pride do spontanega delnega izboljšanja simptomov, in to celo v kar 60 % pri bolnikih z akutnim potekom bolezni (16,39). V primerjavi z boleznijo LHON v odrasli dobi, pri kateri mutacija T14484C izkazuje najboljši izid spontanega izboljšanja vida v 40–70 %, pa v pediatrični populaciji

po podatkih angleške študije izkazuje visok delež spontanega izboljšanja tako mutacija G3460A v 57 % kot mutacija T14484C v 43 %. Pri mutaciji G11778A se spontano izboljšanje pričakuje le v 23 %. Končno vidno ostrino, večjo od 0,1, je imelo kar 94 % otrok z mutacijo T14484C in 86 % z mutacijo G3460A. Otroci z mutacijo G11778A so dosegli primerljive rezultate v 55 % (16,40). Metaanaliza 67 oseb z boleznijo LHON v otroški dobi nakazuje dobro napoved izida, saj je bila končna vidna ostrina pri 39 % otrok nad 0,5 in le pri 19 % otrok manj kot 0,05 (16). V zelo redkih primerih se čas do prizadetosti drugega očesa lahko podaljša tudi za več let. Opisani so primeri, pri katerih se je poslabšanje vida na drugem očesu pojavilo po 12, 16 in celo 18 letih (41–43).

6.3 Kortikalna slepota

Kapi zatilnega režnja so razmeroma redke. Predstavljajo okoli 5–10 % kapi možganov in so v večini primerov enostranske (44). Glavna klinična značilnost je prizadetost vida, ki se kaže kot homonimna hemianopsija ali homonimna kvadrantanopsija. V zelo redkih primerih je kap lahko obojestranska, kar lahko vodi v centralno izgubo vida in popolno slepoto. Ob akutnih izpadih prekrvavitve so lahko, glede na obsežnost prizadetega področja, sočasno pridružene zmedenost, amnezija, ataksija, vidne halucinacije, iluzije ali anozognozija (44,45).

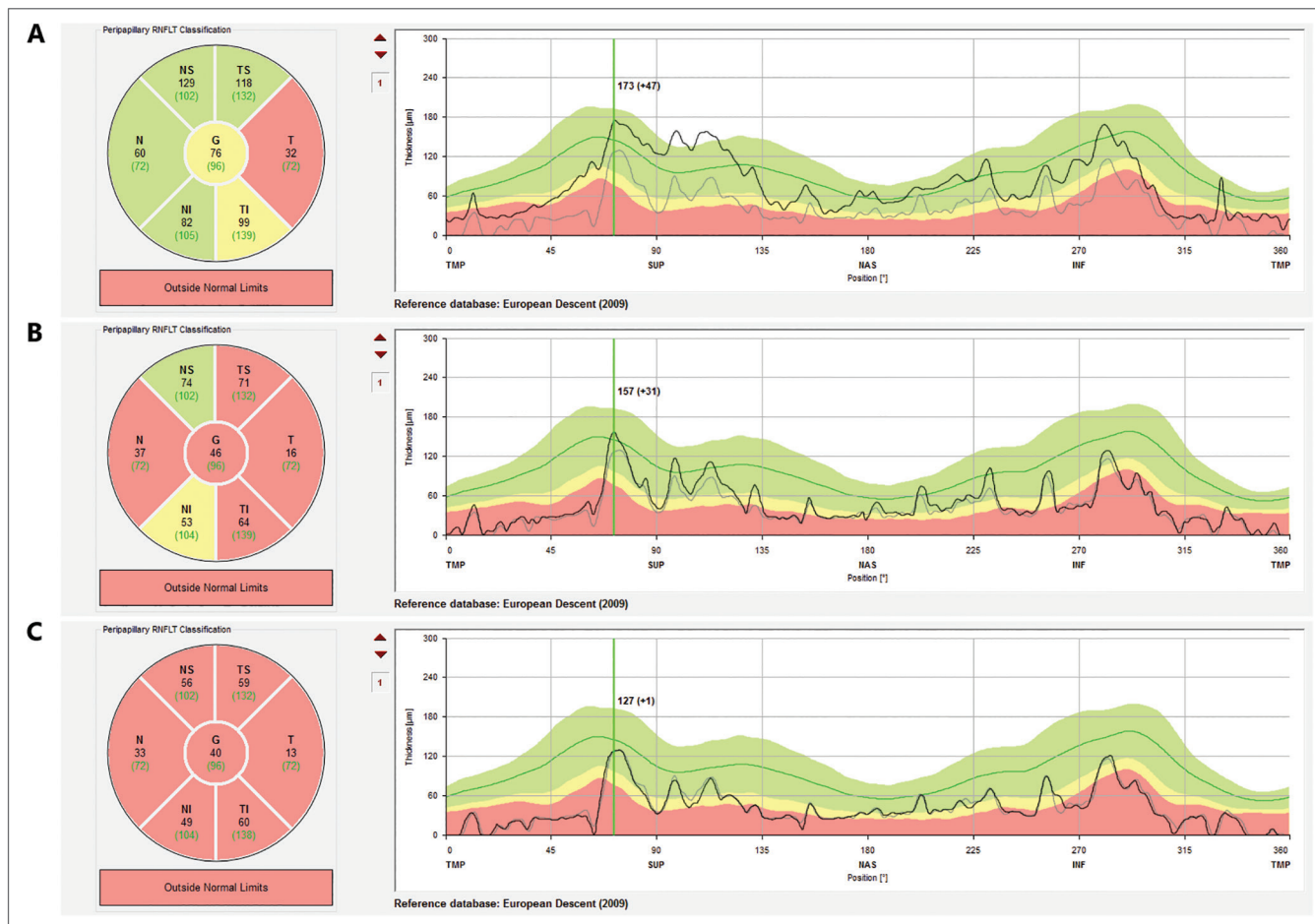
Klinični primer: 57-letnika so aprila 2016 v regionalni bolnišnici obravnavali zaradi postopnega poslabšanja vida na obeh očesih kljub optimalni korekciji z očali.



Slika 9: Klinični primer; kortikalna slepota; prikazuje: A) očesno ozadje ob prvem pregledu, B) 5 let kasneje. Obojestransko vidni bleđi, atrofični papili.

Ugotovljena je bila izjemno slaba vidna ostrina (Vdo: prsti na 2 m, Vlo: prsti na 1 m). Na pregledu očesnega ozadja sta bili vidni bleđi in atrofični papili, kar sicer ni značilno za prizadetost vidnega korteksa (Slika 9A). Opravljeni sta bili slikovni preiskavi CT in MRI glave, ki sta razkrili 3,1 x 3,6 cm veliko ishemično spremembo v desnem zatilnem režnju. CTA je pokazala 50–60 % stenoze skupnih in notranjih karotidnih arterij. Zaradi stanja po možganski kapi je bil postavljen sum na kortikalno izgubo vida. Napoten je bil na Očesno kliniko v Ljubljani na dodatno diagnosticiranje. Pol leta kasneje je bil prvič pregledan v nevrooftalmološki ambulanti. Vidna ostrina se je v vmesnem času poslabšala na zaznavo prstov pred obrazom, hkrati pa so se pridružile motnje barvnega vida in obojestranski centrocekalni skotom. Pregled očesnega ozadja je pokazal bledico in atrofijo papil. Opravljena sta bila OCT makule in papil. Slednja je pokazala začetno obojestransko temporalno stanjšanje peripapilarnega sloja mrežničnih živčnih vlaken (Slika 10A). Napoten je bil na dodatno elektrofiziološko diagnosticiranje. Ob kontrolnem pregledu leto

kasneje je bolnik podal obširnejšo družinsko anamnezo, s prisotnostjo slepote pri 7 sorodnikih po materini strani. Elektrofiziološke preiskave so pokazale znake obojestranske prizadetosti delovanja ganglijskih celic – znižanje vala N95 slikovnega ERG ter znake hude prizadetosti prevajanja po vidnem živcu – neizviven VEP (20). Tovrstni vzorec spremembe je pokazal, da gre poleg kortikalne prizadetosti tudi za obojestransko optično nevropatijo z okvaro ganglijskih celic. Ponovno je opravil OCT, ki je pokazal dodatno stanjšanje ganglijskega sloja mrežnice in peripapilarnega sloja mrežničnih živčnih vlaken temporalno ter nazalno (Slika 10B). Napoten je bil na genetsko testiranje za LHON, pri katerem so ugotovili značilno mutacijo v mitohondrijskem genomu (G11778A). Uvedeno je bilo zdravljenje z idebenonom. Leto kasneje je bilo opazno delno izboljšanje vida s štetjem prstov na 30 cm, ob nadaljnjem tanjšanju peripapilarnega sloja mrežničnih živčnih vlaken v celotnem premeru vidnega živca (Slika 10C). Bolezen smo v nadaljevanju potrdili še pri ostalih članih širše družine. Stanje vida ob zadnjem kontrolnem pregledu leta 2021



Slika 10: Klinični primer; kortikalna slepota; prikazuje optično koherentno tomografijo papil z opaznim postopnim tanjšanjem peripapilarnega sloja mrežničnih živčnih vlaken preko celotnega premera vidnega živca.

A) ob prvem pregledu; B) čez 1 leto; C) čez 3 leta. Zelena krivulja predstavlja srednjo debelino peripapilarnih mrežničnih živčnih vlaken pri zdravi osebi. Črna krivulja predstavlja izvid srednje debeline peripapilarnih mrežničnih živčnih vlaken bolnika na dan snemanja, siva krivulja predstavlja primerjalni izvid (srednjo debelino mrežničnih živčnih vlaken bolnika pri predhodnem oziroma pri naslednjem snemanju).

Legenda: N / NAS – nazalno; SUP – superiorno; T / TMP – temporalno; INF – inferiorno; NS – nazalnosuperiorno; TS – temporalnosuperiorno; NI – nazalnoinferiorno; TI – temporalnoinferiorno; G – povprečna debelina; outside normal limits – zunaj normalnega območja; thickness – debelina; position – položaj; peripapillary RNFLT classification – klasifikacija peripapilarnih debeline mrežničnih živčnih vlaken (reference database: European descent – referenčna baza: evropsko potomstvo).

ostaja nespremenjeno (Slika 9B).

Razpravljanje: Pri bolnikih z obojestransko izgubo vidne ostrine moramo ne glede na starost in prizadetost možganov (prav tako je lahko posledica mitohondrijske disfunkcije možganskih nevronov) posumiti na LHON. Na podlagi potrditve diagnoze pri tem bolniku smo prepoznali obširno družino z izraženimi simptomi. Številne člane so že obravnavali oftalmologi, a vzroka slabovidnosti dolgo niso prepoznali. Pomembna je klinična obravnava vseh sorodnikov, ki so možni nosilci mutacije, genetsko testiranje bolnikov s simptomi, svetovanje o izogibanju kajenja in alkohola ter navodila, da je ob izgubi vida nujen čimprejšnji pregled pri oftalmologu,

saj lahko s hitrim začetkom zdravljenja z idebenonom izboljšamo potek bolezni.

6.4 Tobačno-alkoholna optična nevropatija

Tobačno-alkoholna optična nevropatija je zelo redka oblika optične nevropatije, ki se lahko pojavi pri osebah, ki čezmerno uživajo alkohol in tobakne izdelke. Bila je zelo pogosta diagnoza v 20. stoletju, z razvojem diagnostičnih metod pa se je umaknila v ozadje in jo danes zelo redko srečamo, saj gre večinoma za diagnozo izključevanja. Raziskave kažejo, da gre največkrat za dva ločena procesa (46). Zaradi čezmernega uživanja

alkohola in sočasne slabe prehranjenosti se pogosto razvije pomanjkanje vitaminov B kompleksa (največkrat B1 in B12) in folata, kar vodi v nutritivno optično nevropatijo, ki se izboljša po nadomeščanju vitaminov B in uravnoteženi prehrani (47). V redkih primerih, še posebej pri starejših kadilcih pipe, cigar in pri uporabnikih tobaka za žvečenje, se lahko razvije tobačna optična nevropatija, ki se izboljša v roku 3–12 mesecev po opustitvi tobačnih izdelkov (48,49). Natančen patofiziološki mehanizem delovanja še danes ni znan. Predvideva se, da pomanjkanje folata in vitamina B12 vpliva na demielinizacijo optičnega živca, prosti radikali in cianid v tobaku pa na oksidativno fosforilacijo v mitohondriju (50,51). Obe klinični sliki se tako lahko izrazita podobno kot LHON z obojestranskim zmanjšanjem vidne ostrine, centrocekalnim skotomom in pridruženimi motnjami barvnega vida (52).

Klinični primer: 60-letnik je bil leta 2001 hospitaliziran v regionalni bolnišnici zaradi nenadne izgube vida na eno oko. V času hospitalizacije se mu je vid poslabšal tudi na drugem očesu. Opravili so mu CT glave, ki je pokazal blago atrofijo frontalnega režnja. Izključeni so bili infekcijski in demielinizacijski vzroki. Čez 2 meseca je bil hospitaliziran na Očesni kliniki v Ljubljani za nadaljnje diagnosticiranje. Ugotovljena je bila zelo slaba vidna ostrina (Vlo: gibi pred očesom, Vdo: 0,1). Na pregledu očesnega ozadja sta bili vidni rožnati in nazalno slabo omejeni papili. Goldmannov test vidnega polja je pokazal obsežen obojestranski centralni skotom. Slikovni elektroretinogram (ERG) je pokazal primerno amplitudo obeh valov, tako P50 kot N95. Vidni evocirani potenciali (VEP) so pokazali obojestransko slabo oblikovane valove, desno W oblika, levo podaljšana latenca vala P100. Zaradi večletnega kajenja (20 cigaret na dan) in pitja alkohola je bila postavljena diagnoza toksične optične nevropatije. Svetovali so mu abstinenco od alkohola in cigaret, prehranske nadomestke ter injekcije vitamina B12 v mišico. Pri njegovem bratrancu so 17 let kasneje po naključju potrdili LHON. Leta 2020 je opravil genetsko testiranje, ki je potrdilo značilno mutacijo G11778A. Stanje vida ostaja nespremenjeno.

Razpravljanje: Čeprav se LHON najpogosteje izrazi v drugem in tretjem desetletju življenja, pa zaradi anamneze dolgoletnega kajenja in uživanja alkohola možnost, da gre za genetsko okvaro, ob pregledu leta 2001, ni bila vključena v diferencialno diagnozo. Elektrofiziološke preiskave so že ob pregledu nakazovale na začetno okvaro prevajanja po optičnem živcu, kar pa bi bilo značilno tudi za toksično optično nevropatijo. Navkljub izključevanju ostalih vzrokov optične

nevropatije je zaradi dejavnikov tveganja in takratni odsotnosti pozitivne družinske anamneze prevladalo mnenje v smeri pridobljene/toksične nevropatije. Kasnejše raziskave so pokazale, da ima v subakutni in dinamični fazi bolezni okoli 50–70 % bolnikov val N95 slikovnega ERG zmanjšano amplitudo s sočasnimi spremembami v amplitudi in latenci vala P100 VEP v večini primerov. Val P50 slikovnega ERG večinoma ostaja primerno oblikovan z normalno amplitudo, a nekoliko krajšo latenco. To nakazuje na postopno propadanje ganglijskih celic mrežnice in selektivno prizadetost mieliniziranih živčnih vlaken. V kronični fazi bolezni so zmanjšane predvsem amplitude vala N95 slikovnega ERG in zelo znižane in podaljšane latence P100 VEP (34,53). Ob nastopu spontanega izboljšanja vida lahko hkrati opazimo izboljšanje vseh ali samo posameznih elektrofizioloških parametrov, opisani pa so tudi primeri, ko se je izboljšanje pojavilo kljub odsotnosti elektrofizioloških sprememb (34,54,55). Z nastopom preiskav OCT po letu 2003 se je močno izboljšalo prepoznavanje in zmožnost ocenjevanja stanja bolezni, saj nam ta omogoča natančno opredelitev debeline in strukture živčnih vlaken mrežnice ter vidnega živca.

7 Zaključek

Leberjeva hereditarna optična nevropatija je genetska motnja vida, s katero se le redko srečamo v vsakdnevni klinični praksi. V Sloveniji prevalenco ocenjujemo na 1/72.000, kar je nižje kot poročajo ostale evropske študije, in z večjim deležem atipičnih različic. Gre za grobo oceno, ki temelji na do zdaj že znanih podatkih in pričakovanih potrditvah patoloških različic pri bolnikih, ki so v diagnostičnem postopku. V prihodnje pričakujemo, da se bo prevalenca ob večji prepoznavnosti bolezni povišala tudi pri nas. Diagnoza temelji na dobri anamnezi, oceni prizadetosti in funkcionalnosti vidnih struktur ter potrditvi z genetskim testiranjem. Bolniku moramo nuditi genetsko svetovanje, informiranje o morebitnih dejavnih tveganja in v primeru subakutne ali dinamične klinične slike tudi farmakološko zdravljenje z idebenonom. Pot do potrditve bolezni je največkrat dolgotrajna in zahteva obsežno subspecialistično diagnosticiranje. V redkih primerih je zamaskirana s pridruženo nevrološko simptomatiko in nemalokrat, predvsem pri otrocih in starejših bolnikih, ostane neprepoznana oziroma se lahko zamenja z ambliopijo ali toksično optično nevropatijo, kot kažejo tudi naši primeri. LHON moramo vedno izključiti pri obojestranski, sočasni ali zaporedni, neboleči izgubi vida, ne glede na starost in spol. Odrasli bolniki v večini

primerov ostanejo trajno slabovidni oziroma ohranijo delno stopnjo okvare vida. Pri otrocih se bolezen lahko kaže s kroničnim, subkliničnim potekom in izkazuje večji delež spontanega izboljšanja. V prihodnje so potrebne dodatne študije za izboljšanje razumevanja patofizioloških procesov, obravnave in zdravljenja bolnikov.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

Soglasje bolnika za objavo

Bolniki se strinjajo z objavo članka, ki opisuje njihov primer.

Literatura

- Meyerson C, Van Stavern G, McClelland C. Leber hereditary optic neuropathy: current perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:1165-76. PMID: 26170609
- Hudson G, Yu-Wai-Man P, Chinnery PF. Leber hereditary optic neuropathy. *Expert Opin Med Diagn*. 2008;2(7):789-99. DOI: 10.1517/17530059.2.7.789 PMID: 23495818
- Howell N. Leber hereditary optic neuropathy: respiratory chain dysfunction and degeneration of the optic nerve. *Vision Res*. 1998;38(10):1495-504. DOI: 10.1016/S0042-6989(97)00444-6 PMID: 9667014
- Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Chinnery PF. Mitochondrial optic neuropathies - disease mechanisms and therapeutic strategies. *Prog Retin Eye Res*. 2011;30(2):81-114. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2010.11.002 PMID: 21112411
- Kirkman MA, Yu-Wai-Man P, Korsten A, Leonhardt M, Dimitriadis K, De Coo IF, et al. Gene-environment interactions in Leber hereditary optic neuropathy. *Brain*. 2009;132(Pt 9):2317-26. DOI: 10.1093/brain/awp158 PMID: 19525327
- Giordano L, Deceglie S, d'Adamo P, Valentino ML, La Morgia C, Fracasso F, et al. Cigarette toxicity triggers Leber's hereditary optic neuropathy by affecting mtDNA copy number, oxidative phosphorylation and ROS detoxification pathways. *Cell Death Dis*. 2015;6(12):e2021. DOI: 10.1038/cddis.2015.364 PMID: 26673666
- Newman NJ. Leber hereditary optic neuropathy: bad habits, bad vision? *Brain*. 2009;132(Pt 9):2306-8. DOI: 10.1093/brain/awp195 PMID: 19710181
- Poincenot L, Pearson AL, Karanjia R. Demographics of a Large International Population of Patients Affected by Leber's Hereditary Optic Neuropathy. In: *Ophthalmology*. Elsevier Inc.; 2020. p. 679-88. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.11.014 PMID: 31932089
- Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Hudson G, Chinnery PF. Inherited mitochondrial optic neuropathies. *J Med Genet*. 2009;46(3):145-58. DOI: 10.1136/jmg.2007.054270 PMID: 19001017
- Jurkute N, Yu-Wai-Man P. Leber hereditary optic neuropathy: Bridging the translational gap. Vol. 28, *Current Opinion in Ophthalmology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 403-9 DOI: 10.1097/ICU.0000000000000410 PMID: 28650878
- Barboni P, Savini G, Valentino ML, Montagna P, Cortelli P, De Negri AM, et al. Retinal nerve fiber layer evaluation by optical coherence tomography in Leber's hereditary optic neuropathy. *Ophthalmology*. 2005;112(1):120-6. DOI: 10.1016/j.ophtha.2004.06.034 PMID: 15629831
- Riordan-Eva P, Sanders MD, Govan GG, Sweeney MG, Da Costa J, Harding AE. The clinical features of Leber's hereditary optic neuropathy defined by the presence of a pathogenic mitochondrial DNA mutation. *Brain*. 1995;118(Pt 2):319-37. DOI: 10.1093/brain/118.2.319 PMID: 7735876
- 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 hereditary optic neuropathy. *J Neuroophthalmol*. 2017;37(4):371-81. DOI: 10.1097/WNO.0000000000000570 PMID: 28991104
- Kirkman MA, Korsten A, Leonhardt M, Dimitriadis K, De Coo IF, Klopstock T, et al. Quality of life in patients with Leber hereditary optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(7):3112-5. DOI: 10.1167/iov.08-3166 PMID: 19255150
- 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(4):1666-74. DOI: 10.1167/iov.08-2695 PMID: 19098324
- Majander A, Bowman R, Poulton J, Antcliff RJ, Reddy MA, Michaelides M, et al. Childhood-onset Leber hereditary optic neuropathy. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(11):1505-9. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-310072 PMID: 28314831
- Howell N. Mitochondrial gene mutations and human diseases: a prolegomenon. *Am J Hum Genet*. 1994;55(2):219-24. PMID: 8037201
- Nikoskelainen EK, Marttila RJ, Huoponen K, Juvonen V, Lamminen T, Sonninen P, et al. Leber's "plus": neurological abnormalities in patients with Leber's hereditary optic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;59(2):160-4. DOI: 10.1136/jnnp.59.2.160 PMID: 7629530
- Yu-Wai-Man P. Genetic manipulation for inherited neurodegenerative diseases: myth or reality? *Br J Ophthalmol*. 2016;100(10):1322-31. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-308329 PMID: 27002113
- Šuštar M, Hawlina M, Breclj J. Clinical electrophysiological testing of the visual system: review of the methods and indications for referral. *Zdrav Vestn*. 2020;89(7-8):378-97.
- Carelli V, Hawlina M, Klopstock T, Vignal-Clermont C, Yu-Wai-Man P. Leber's Hereditary Optic Neuropathy - A Global Perspective. *Eur Ophthalmol*. 2019;13:3-7.
- Sadun AA, La Morgia C, Carelli V. Leber's hereditary optic neuropathy: new quinone therapies change the paradigm. *Expert Rev Ophthalmol*. 2012;7(3):251-9. DOI: 10.1586/eop.12.27
- European Medicines Agency. Raxone. Amsterdam: European medicines Agency; 2018 [cited 2021 Jan 5]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/raxone>.
- Hargreaves IP. Coenzyme Q10 as a therapy for mitochondrial disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2014;49(1):105-11. DOI: 10.1016/j.biocel.2014.01.020 PMID: 24495877
- 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(Pt 9):2677-86. DOI: 10.1093/brain/awr170 PMID: 21788663
- Carelli V, La Morgia C, Valentino ML, Rizzo G, Carbonelli M, De Negri AM, et al. Idebenone treatment in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain*. 2011;134(Pt 9):e188. DOI: 10.1093/brain/awr180 PMID: 21810891
- Moster M, Sadun A, Klopstock T, Newman N, Vignal-Clermont C, Carelli V, et al. rAAV2/2-ND4 for the Treatment of Leber Hereditary Optic Neuropathy (LHON): Final Results from the RESCUE and REVERSE Phase III Clinical Trials and Experimental Data in Nonhuman Primates to Support a Bilateral Effect (2339). *Neurology*. 2020;94(15):2339.
- Lam BL, Feuer WJ, Schiffman JC, Porciatti V, Vandenbroucke R, Rosa PR, et al. Trial end points and natural history in patients with G11778A Leber hereditary optic neuropathy: preparation for gene therapy clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(4):428-36. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2013.7971 PMID: 24525545

29. Hyslop LA, Blakeley P, Craven L, Richardson J, Fogarty NM, Fragouli E, et al. Towards clinical application of pronuclear transfer to prevent mitochondrial DNA disease. *Nature*. 2016;534(7607):383-6. DOI: [10.1038/nature18303](https://doi.org/10.1038/nature18303) PMID: [27281217](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27281217/)
30. Valentino ML, Barboni P, Rengo C, Achilli A, Torroni A, Lodi R, et al. The 13042G→A/ND5 mutation in mtDNA is pathogenic and can be associated also with a prevalent ocular phenotype. *J Med Genet*. 2006;43(7):e38-38. DOI: [10.1136/jmg.2005.037507](https://doi.org/10.1136/jmg.2005.037507) PMID: [16816025](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16816025/)
31. NIH National Library of Medicine. NC_012920.1(MT-ATP8):m.8381A>G AND Leigh syndrome. Bethesda: NIH NLM; 2021 [cited 2021 Jan 4]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/RCV000854165/>.
32. Achilli A, Iommarini L, Olivieri A, Pala M, Hooshyar Kashani B, Reynier P, et al. Rare primary mitochondrial DNA mutations and probable synergistic variants in Leber's hereditary optic neuropathy. 2012;7(9):e42242. DOI: [10.1371/journal.pone.0042242](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042242) PMID: [22879922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22879922/)
33. 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(3):461-5. DOI: [10.5301/ejo.5000055](https://doi.org/10.5301/ejo.5000055) PMID: [21928272](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21928272/)
34. Jarc-Vidmar M, Tajnik M, Breclj J, Fakin A, Sustar M, Naji M, et al. Clinical and electrophysiology findings in Slovene patients with Leber hereditary optic neuropathy. *Doc Ophthalmol*. 2015;130(3):179-87. DOI: [10.1007/s10633-015-9489-7](https://doi.org/10.1007/s10633-015-9489-7) PMID: [25690485](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25690485/)
35. Holmes JM, Clarke MP. Amblyopia. *Lancet*. 2006;367(9519):1343-51. DOI: [10.1016/S0140-6736\(06\)68581-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68581-4) PMID: [16631913](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16631913/)
36. Group TP; Pediatric Eye Disease Investigator Group. The clinical profile of moderate amblyopia in children younger than 7 years. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(3):281-7. DOI: [10.1001/archophth.120.3.281](https://doi.org/10.1001/archophth.120.3.281) PMID: [11879130](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11879130/)
37. Jefferis JM, Connor AJ, Clarke MP. Amblyopia. *BMJ*. 2015;351(November):h5811. DOI: [10.1136/bmj.h5811](https://doi.org/10.1136/bmj.h5811) PMID: [26563241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26563241/)
38. Black GC, Craig IW, Oostra RJ, Norby S, Rosenberg T, Morten K, et al. Leber's hereditary optic neuropathy: implications of the sex ratio for linkage studies in families with the 3460 ND1 mutation. *Eye (Lond)*. 1995;9(Pt 4):513-6. DOI: [10.1038/eye.1995.117](https://doi.org/10.1038/eye.1995.117) PMID: [7498577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7498577/)
39. 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(12):5303-9. DOI: [10.1167/iovs.06-0520](https://doi.org/10.1167/iovs.06-0520) PMID: [17122117](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17122117/)
40. Fraser JA, Biousse V, Newman NJ. The neuro-ophthalmology of mitochondrial disease. *Surv Ophthalmol*. 2010;55(4):299-334. DOI: [10.1016/j.survophthal.2009.10.002](https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2009.10.002) PMID: [20471050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20471050/)
41. Ohden KL, Tang PH, Lilley CC, Lee MS. Atypical Leber hereditary optic neuropathy: 18 Year interval between eyes. *J Neuroophthalmol*. 2016;36(3):304-7. DOI: [10.1097/WNO.0000000000000346](https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000346) PMID: [26819093](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26819093/)
42. Brenner L, Bynke G, Bynke H. Leber's hereditary optic neuropathy: A report of two unusual cases. *Neuroophthalmology*. 1999;22(4):239-44. DOI: [10.1076/noph.22.4.239.3715](https://doi.org/10.1076/noph.22.4.239.3715)
43. 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. *Ophthalmology*. 1996;103(3):504-14. DOI: [10.1016/S0161-6420\(96\)30665-9](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(96)30665-9) PMID: [8600429](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8600429/)
44. Cereda C, Carrera E. Posterior cerebral artery territory infarctions. *Front Neurol Neurosci*. 2012;30:128-31. DOI: [10.1159/000333610](https://doi.org/10.1159/000333610) PMID: [22377879](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22377879/)
45. Merwick Á, Werring D. Posterior circulation ischaemic stroke. *BMJ*. 2014;348(May):g3175. DOI: [10.1136/bmj.g3175](https://doi.org/10.1136/bmj.g3175) PMID: [24842277](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24842277/)
46. Grzybowski A, Zülsdorff M, Wilhelm H, Tonagel F. Toxic optic neuropathies: an updated review. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(5):402-10. DOI: [10.1111/aos.12515](https://doi.org/10.1111/aos.12515) PMID: [25159832](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25159832/)
47. Carroll FD. Nutritional amblyopia. *Acta Ophthalmol*. 1966;76(3):406-11. DOI: [10.1001/archophth.1966.0385001040802](https://doi.org/10.1001/archophth.1966.0385001040802) PMID: [5946114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5946114/)
48. Newman NJ. Optic neuropathy. *Neurology*. 1996;46(2):315-22. DOI: [10.1212/WNL.46.2.315](https://doi.org/10.1212/WNL.46.2.315) PMID: [8614487](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8614487/)
49. Foulds WS, Chisholm IA, Pettigrew AR. The toxic optic neuropathies. *Br J Ophthalmol*. 1974;58(4):386-90. DOI: [10.1136/bjo.58.4.386](https://doi.org/10.1136/bjo.58.4.386) PMID: [4370506](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4370506/)
50. Smiddy WE, Green WR. Nutritional amblyopia. A histopathologic study with retrospective clinical correlation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1987;225(5):321-4. DOI: [10.1007/BF02153397](https://doi.org/10.1007/BF02153397) PMID: [3666474](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3666474/)
51. Pryor WA. Biological effects of cigarette smoke, wood smoke, and the smoke from plastics: the use of electron spin resonance. *Free Radic Biol Med*. 1992;13(6):659-76. DOI: [10.1016/0891-5849\(92\)90040-N](https://doi.org/10.1016/0891-5849(92)90040-N) PMID: [1334034](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1334034/)
52. Chiotoroiu SM, Noaghi M, Stefaniu GI, Secureanu FA, Purcarea VL, Zemba M. Tobacco-alcohol optic neuropathy—clinical challenges in diagnosis. *J Med Life*. 2014;7(4):472-6. PMID: [25713605](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25713605/)
53. Ziccardi L, Sadun F, De Negri AM, Barboni P, Savini G, Borrelli E, et al. Retinal function and neural conduction along the visual pathways in affected and unaffected carriers with Leber's hereditary optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(10):6893-901. DOI: [10.1167/iovs.13-12894](https://doi.org/10.1167/iovs.13-12894) PMID: [24071953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24071953/)
54. Holder GE. The pattern electroretinogram in anterior visual pathway dysfunction and its relationship to the pattern visual evoked potential: a personal clinical review of 743 eyes. *Eye (Lond)*. 1997;11(Pt 6):924-34. DOI: [10.1038/eye.1997.231](https://doi.org/10.1038/eye.1997.231) PMID: [9537157](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9537157/)
55. Hrynchak PK, Spafford MM. Visual recovery in a patient with Leber hereditary optic neuropathy and the 14484 mutation. *Optom Vis Sci*. 1994;71(10):604-12. DOI: [10.1097/00006324-199410000-00002](https://doi.org/10.1097/00006324-199410000-00002) PMID: [7877803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7877803/)