

Genotipo ir fenotipo sąsajos, sergant paveldima Lèberio optine neuropatija

L. Matukynaitė*
R. Liutkevičienė**
A. Gelžinis***
R. Žemaitienė***

*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija

**Akių ligų klinika, Neuromokslų institutas, Lietuvos sveikatos mokslų universitetas;
Neuromokslų institutas, Lietuvos sveikatos mokslų universitetas

***Akių ligų klinika, Neuromokslų institutas, Lietuvos sveikatos mokslų universitetas

Santrauka. Paveldima Lèberio optinė neuropatija (PLON) – viena dažniausių paveldimų mitochondrinių optinių neuropatijų, pasireiškianti abipusiu, beskausmiu, poūmiu ar ūminiu centrinio regėjimo praradimu. Liga dažniausiai pasireiškia 15–35 metų žmonėms. Didžioji dalis sergančiųjų yra vyrai (apie 90 %). PLON pasireiškimas paprastai siejamas su trimis dažniausiai pasitaikančiomis taškinėmis mutacijomis mitochondrinėje deoksiribonukleorūgštyje (mtDNR): m.11778G>A, m.14484T>C, m.3460G>A. Taškinės deoksiribonukleorūgšties mutacijos sąlygoja kvėpavimo grandinės I komplekso pažeidimą mitochondriose visų pagrindinių žinomų mutacijų atvejais.

Šiame straipsnyje apžvelgiame PLON genotipo ir fenotipo sąsajas, esant įvairioms mtDNR mutacijoms, sergant PLON.

Raktažodžiai: paveldima Lèberio optinė neuropatija, genotipas, fenotipas, sąsajos.

ĮVADAS

Paveldima Lèberio optinė neuropatija (PLON) – viena dažniausiai pasitaikančių mitochondrinių optinių neuropatijų. PLON paplitimas siejamas su m.11778G>A, m.14484T>C, m.3460G>A taškinėmis mutacijomis [1]. Liga įprastai pasireiškia abipusiu, beskausmiu, poūmiu ar ūminiu centrinio regėjimo praradimu. Literatūroje aprašoma vis daugiau atvejų, kai daliai PLON sergančių pacientų stebima ne tik įprasta klinika, bet ir mitochondrinės encefalomiopatijos, laktatinės acidozės ir insultą primenančių epizodų (angl. *Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes*, MELAS), Leigh, Harding ir kitų sindromų klinikinės išraiškos. Todėl vis dau-

giau tyrinėjamos genotipo ir fenotipo sąsajos, sergant PLON.

Šiame straipsnyje aptariame PLON klinikinius simptomus ir klinikinę išraišką, nulemtas skirtingų mutacijų.

PLON BENDRI KLINIKINIAI SIMPTOMAI

PLON būdingas gana greitas, neskausmingas, abipusis centrinio regėjimo praradimas (1 lentelė). Ligos simptomai dažniausiai pasireiškia jauniems vyrams (tik 10–20 % nustatoma moterims) nuo 15 iki 35 metų amžiaus [2]. Tačiau yra aprašyta atvejų, kai liga diagnozuota 5–87 metų asmenims [3, 4]. Dėl šios ligos jauni žmonės per kelis mėnesius tampa silpnaregiais. Regos praradimas dažniausiai yra negrįžtamas procesas, tačiau kartais ir po kelerių metų galimas spontaninis regos atsistatymas, tai priklauso nuo mutacijos tipo ir paciento amžiaus, kuriame pasireiškė ligos simptomai [1]. Maždaug 75 % atvejų regos aštrumo sumažėjimas ir centrinio regėjimo praradimas pasireiškia vienoje akyje, o po 8–12 savaičių – ir kitoje [5, 6]. Vienpu-

Adresas:

Lina Matukynaitė
Lietuvos sveikatos mokslų universitetas
Eivenių g. 2, Kaunas
El. paštas l.matukynaitė@gmail.com

© Neurologijos seminarai, 2020. Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License CC-BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

sis regos nervo pažeidimas, sergant PLON, yra labai retas. Akių dugno pakitimai priklauso nuo ligos stadijos [7]. Asimptomėje stadijoje pacientai skundų neturi, pirmasis ligos požymis – periferinė teleangiektazinė mikroangiopatija, taip pat optinės koherentinės tomografijos (OKT) tyrimo metu galima aptikti tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio (TNSS) suplonėjimą apatiniame ir temporaliniame kvadrantuose [8], galimas sumažėjęs kontrastinis jautrumas, spalvų jausmų ir erdvinio matymo sutrikimai [9]. Esant poūmei ligos stadijai (nuo ligos pradžios iki 6 mėnesių), stebimos peripapilinės teleangiektazinės kraujagyslės, peripapilinis TNSS paburkimas. Dinaminės stadijos metu (per 6–12 mėnesių) TNSS peripapilinis paburkimas mažėja. Esant lėtinei stadijai (daugiau nei 12 mėnesių), OKT tyrimo metu dokumentuojamas peripapilinis TNSS išplonėjimas, ypač temporaliniuose kvadrantuose [10].

MUTACIJOS

Remiantis MitoMap duomenimis (<http://www.mitomap.org/MITOMAP>), 19 mitochondrinės deoksiribonukleorūgšties (mtDNR) mutacijų yra siejamos su PLON pasireiškimu ir dar 18 mutacijų yra genų „kandidatų“ sąrašė. Taip pat nemažai mutacijų yra galimai patogeninės. Jos nėra įtrauktos į oficialius sąrašus, nes nėra pakankamos tiriamųjų imties patogeniškumui nustatyti. Šiuo metu žinomos trys pagrindinės mutacijos, kurių mtDNR patogenetiniai variantai sudaro 90–95 % visų atvejų:

- m.3460G>A, esanti *MT-ND1* gene,
- m.11778G>A, esanti *MT-ND4* gene,
- m.14484T>C, esanti *MT-ND6* gene.

Jos visos lokalizuotos regionuose, koduojančiuose adenzintrifosfato (ATF) kvėpavimo grandinės I kompleksą [11]. Priklausomai nuo mutacijos, gali skirtis klinikinė eiga ir ligos prognozė [12].

GENOTIPO IR FENOTIPO KORELIACIJA

m.11778G>A

MT-ND4 m.11778G>A mtDNR mutacija yra dažniausia iš sukeliančių PLON, ji nustatoma 50–70 % visų atvejų [1]. Pacientams, turintiems šią mutaciją, ligos pradžia būna ūmesnė, o klinikinė ligos išraiška – sunkesnė, taip pat rečiau pasireiškia spontaniškas regos aštrumo pagerėjimas (apie 4–22 %), lyginant su pacientais, kuriems nustatyta m.14484T>C mutacija [1, 13]. Nustatyta, kad m.11778G>A mutacijos pasireiškimo santykis tarp vyrų ir moterų yra 4:1 [14], o regos funkcijos sutrikimas pasireiškia 19,4 metų amžiuje [15]. MitoMap patvirtintų mutacijų duomenimis, m.11778G>A mutacija sukelia ne tik PLON, bet ir progresuojančią distoniją (angl. *Leber's hereditary optic neuropathy and dystonia*, LDYT) bei generalizuotą distoniją.

1 lentelė. Pagrindiniai PLON klinikiniai simptomai

Požymis	Klinikiniai simptomai
Klinika	Poūmis, neskausmingas, abipusis centrinio regėjimo praradimas, sumažėjęs kontrastinis jautrumas, spalvų jausmų ir erdvinio matymo sutrikimai
Ligos eiga	Pasireiškia vienoje akyje, o po 8–12 savaičių – ir antroje. Galimas spontaniškas dalinis regos pagerėjimas.
Akių dugno pokyčiai	Kinta priklausomai nuo ligos stadijos: nuo peripapilinio TNSS paburkimo ūmioje stadijoje iki peripapilinio TNSS atrofijos temporaliniuose kvadrantuose lėtineje stadijoje.
OKT tyrimas	OKT peripapilinių TNSS išplonėjimas, ypač temporalinėse srityse, vėliau atrofija pasireiškia ir kituose kvadrantuose.

Sąsajos tarp m.11778G>A mutacijos sukeltos PLON ir demielinizuojančio sindromo, kuris kliniškai ir radiologiškai yra tapatus išsėtinei sklerozei (IS), buvo aprašytos jau 1992 m. ir pavadintos Harding sindromu (PLON-IS) [16]. Vėliau buvo nustatyta, kad ne tik ši, bet ir kitos dvi pagrindinės PLON sukeliančios mutacijos gali sukelti IS ar į IS panašius simptomus [17]. Dažniausiai nustatoma m.11778G>A mutacija – 80,4 %, o kitos dvi sutinkamos daug rečiau (m.3460G>A – 10,7 %, m.14484T>C – 8,8 %) [18]. Tikimybė susirgti Harding sindromu yra didesnė, nei PLON ir IS atskirai [19]. Sergant Harding sindromu, pirmiausia sutrinka regos aštrumas, o simptomai, rodantys IS, išsivysto vėliau. Harding sindromas skiriasi nuo klasikinės PLON: palyginus dažniau serga moterys (2,1:1), pacientai turi daugiau nei du pasikartojančius regos aštrumo praradimo epizodus (25 %) ar regėjimas sutrinka tik vienoje akyje (8,5 %), taip pat daug ilgesnis laiko intervalas, kai pažeidžiama antroji akis (vidutiniškai 1,66 metų, tačiau yra aprašyta atvejų, kai rega antrąją akimi pablogėja po 17 metų). Kartu su abipuse regos nervų atrofija, šiems pacientams taip pat pasireiškia ir diseminuota centrinės nervų sistemos demielinizacija su būdingais baltosios medžiagos pažeidimo plotais [18].

Svarbu žinoti, kad pacientams, kuriems pasireiškia PLON, taip pat gali išsivystyti ir kita neurologinė simptomatika. Aprašyti atvejai, kai m.11778G>A mutacija pasireiškė ne tik regos aštrumo sutrikimu, bet ir ataksine eiseną dėl smegenėlių atrofijos, kardiomiopatija ir periferinėmis neuropatijomis [20], užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromo požymiais [21], miokloniniais trūkčiojimais [22] ar psichomotorine regresija, refrakterine epilepsija ir progresuojančiais neurologiniais sutrikimais [23]. Literatūroje yra aprašytas atvejis, kai Perrault sindromas (PS) (tai retas, dažniau pasireiškiantis moterims, susirgimas, kuris paveldimas autosominiu recesyviniu būdu ir lemia kiaušidžių disgenezę, klausos bei neurologinius sutrikimus) pasireiškė drauge su PLON, esant m.11778G>A mutacijai, o kitų PS sukeliančių mutacijų nebuvo nustatyta. Kartu su PLON ir PS požymiais pasireiškė ataksija ir lengvas protinis atsilikimas [24].

m.14484T>C

MT-ND6 m.14484T>C yra antra dažniausiai sukelianti PLON (15–30 %) mtDNR mutacija. Ši mutacija taip pat pasižymi geriausiu regos aštrumo atsistatymo procentu – 37–71 %, nepriklausomai nuo klinikinių simptomų ūmumo ligos pradžioje [1]. Įdomu tai, kad klinikinių tyrimų metu buvo pastebėtas šios mutacijos paplitimas pagal regionus: daugiau kaip 86 % prancūzų kanadiečių tautybės pacientų, sergančių PLON, turėjo m.14484T>C mutaciją [25], o Suomijoje ir Olandijoje ši mutacija sutinkama ypač retai – 1:40 000 ir rečiau [1]. m.11778G>A ir m.14484T>C mutacijos homoplazminėje būklėje dažnai nustatomos ir sveikoms moterims [26]. Tai leidžia daryti prielaidą apie mažą šios mutacijos skvarbą. Kituose moksliniuose tyrimuose nustatyta, kad m.14484T>C mutaciją turėjusiems pacientams regos aštrumo pablogėjimas pasireiškė tik nuo 10 iki 60 % [27–29]. Atliekant mitochondrijų visuminio genomo tyrimus, nustatyta, kad M9, M10 ir N9 haplogrupėse nustatyti mutacijų variantai: m.3394T>C (*MT-ND1*) [30], m.14502T>C (*MT-ND4*) ir m.14693A>G (*MT-TE*), didina klinikinių požymių pasireiškimo dažnį [27], o m.10680G>A mutacija, būdama kartu su m.14484T>C mutacija, lemia šimtaprocentį PLON pasireiškimą [31].

Nors *MT-ND6* m.14484T>C mutacija, MitoMap patvirtintų mutacijų duomenimis, sukelia tik PLON, tačiau literatūroje galima rasti aprašytų atvejų, kai m.14484T>C mutacija sukelia ir neurologinę simptomatiką.

Paciento per didelis alkoholio ir cigarečių vartojimas, esant m.14484T>C mutacijai, lemia psichomotorinę regresiją ir pseudobradikineziją su difuzine smegenų atrofijs, stuburo deformacijas ir į metabolinį sindromą panašius pakitimus. Literatūroje yra aprašytas atvejis, kai m.14484T>C ir *12S rRNA* m.1555A>G mutacijų buvimas kartu lėmė kurtumą [32]. Šie radiniai rodo, kad fenotipinis PLON spektras dėl m.14484T>C mutacijos gali būti platus ir galimai turėtų būti siejamas su genetinių ir epigenetinių veiksnių sąveika [27].

m.3460G>A

m.3460G>A mtDNR mutacija yra viena iš trijų dažniausiai PLON sukeliančių mutacijų ir sudaro 5–10 % visų sergančiųjų. Iš trijų pagrindinių mutacijų, m.3460G>A mutacija pasireiškia sunkiausia klinicine eiga [12]. Tik 4 % šios mutacijos nešiotojų regėjimas atsistato [1]. I ATF komplekso fermentiniai tyrimai atskleidė, kad m.3460G>A mutacija sumažino jo specifinį aktyvumą 79 %, kai m.11778G>A mutacija sumažino tik 20 %, o m.14484T>C mutacija išvis neturėjo įtakos I ATF komplekso aktyvumui [33]. Atliekant tyrimus, buvo nustatytas m.3460G>A PLON mutacijos specifinis biocheminis pasiskirstymas audiniuose: mitochondrijų funkcijos sutrikimas galvos smegenyse (pakaušio skiltyje), tačiau nepakitęs oksidacinis metabolizmas ekstraneuraliniame audinyje (griaučių raumenyse) [34]. *MT-ND1* m.3460G>A mtDNR mutacija, MitoMap patvirtintų mutacijų duomenimis, sukelia tik PLON. Tačiau literatūroje aprašyti pavieniai atvejai, kai

m.3460G>A mutacijos sąlygota PLON pacientams pasireiškė kartu su torakaline kifoze ir klinikiniu neurologiniu sutrikimu, pavyzdžiui, posturaliniu ir rankų tremoru, parkinsonizmu kartu su distonija, periferine neuropatija, migrena ir epilepsija [35, 36].

m.14459G>A

MT-ND6 m.14459G>A mutacija sutinkama retai, jos pasireiškimo dažnis nėra žinomas. MitoMap patvirtintų mutacijų duomenimis, ji sukelia PLON su distonija arba Leigh sindromą (LS). m.14459G>A heteroplazminė būklė labiau susijusi su PLON, o homoplazminė daugiau būdinga vaikams su distonija. Regos pažeidimas, esant m.14459G>A mutacijai, paprastai pasireiškia vėliau, o distonija išsivysto ankstyvoje vaikystėje [37]. Galimas ir PLON klinikinės išraiškos nebuvimas (aklumo / regos nervo atrofijos), kai stebimi tik distonijos požymiai [38].

Šios mutacijos fenotipas yra itin platus. Ligos pradžioje sergantysis gali būti vos 2 mėnesių amžiaus. Liga jam gali pasireiški kaip LS kartu su distonija ir turėti tokių papildomų simptomų, kaip psichomotorinis atsilikimas, distonija ir hipotonija [37], arba pasireikšti klinikiniais insulto epizodais be PLON požymių [39]. m.14459G>A mutacijos sąlygotos PLON galvos magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrime matomi būdingi aukšti T2 signalai lęšinio branduolio kiaučio dalyje abipus [37]. Literatūroje aprašytas 3 metų mergaitės, turinčios šią mutaciją, klinikinis atvejis, kuriai pasireiškė anartrija (sunkesnė dizartrijos forma), distonija, spastiškumas ir švelni encefalopatija. MRT – tipiniai pokyčiai. Jos mamos pirmos eilės pusbroliui nustatyti nauji klinikiniai simptomai: šlubčiojimas ir švelni hemiparezė bei minėti pokyčiai, atlikus MRT [39]. Neurologiniai simptomai, primenantys Leigh sindromą, kurie komplikavosi PLON, buvo aprašyti trijų tarpusavyje nesusijusių vyrų klinikinių atvejų analizėje. Pacientai turėjo mtDNR mutacijas: m.3460G>A, m.14459G>A ir m.14484T>C nukleotidų padėtyse, atitinkamai. Stebint šių pacientų į LS panašias encefalopatijas, atrodytų, kad šių mutacijų buvimas yra susijęs su daug sunkesnėmis išėtimis, nei sergant tik izoliuota PLON [40].

m.3376G>A

MT-ND1 m.3376G>A mutacija, MitoMap duomenimis, yra reta ir siejama su MELAS sindromu. Remiantis literatūros duomenimis, aprašytas vienas 20 metų amžiaus pacientės klinikinis atvejis, kuriai pasireiškė migrena su aura, traukuliai ir *status epilepticus*. Sulaukus 25 metų, pasireiškė širdies ir kvėpavimo funkcijų sutrikimas, manifestavo kairės pusės hemiparezė ir „tunelinis matymas“. Hemiparezė ėmė ryškiau progresuoti sulaukus 30 metų, kartu pasireiškė koordinacijos sutrikimai ir ataksija. Ligai progresuojant, stebėti židininiai traukuliai ir migrenos epizodai, pacientei išsivystė kurtumas ir mioklonijos. Apie penkiasdešimtuosius gyvenimo metus regos aštrumas sumažėjo iki rankos judesių prieš akį [41]. Tačiau yra aprašyti ir atvejai, kai m.3376G>A kartu su c.4667A>T mutacija (kuri

žinoma kaip sukelianti Joubert sindromą, kuriam būdinga smegenėlių pažaida) pasireiškė tik lengva fenotipine išraiška. Dviem negiminingiems vyrams nustatytos šios dvi heterozigotinės – c.4667A>T ir c.3376G>A mutacijos. Jiems liga pasireiškė okulomotorine apraksija ir nežymiu motorikos sutrikimu (jie pradėjo vaikščioti 18 ir 19 mėnesių amžiaus, ataksija nepasireiškė), nebuvo pažinimo funkcijos sutrikimų, o abiejų asmenų pirmos eilės giminaičiai buvo sveiki [42].

m.10197G>A

MitoMap duomenimis, *MT-ND3* m.10197G>A mutacija gali sukelti PLON, Leigh ligą, distoniją, insulto ar LDYT fenotipą. Nors mutacijos sukeliama ligų sąrašas yra ilgas, dviejų ligų simptomų derinys, mūsų duomenimis, nėra aprašytas literatūroje. Aprašyti tik atskiri PLON ir LDYT atvejai. m.10197G>A mutacija gali sukelti tipinį PLON fenotipą tiek moterims, tiek vyrams, galimas ligos pasireiškimas ir vyresniame amžiuje [43, 44]. Taip pat galimas LDYT fenotipas, kurį sudaro PLON ir progresuojančios generalizuotos distonijos derinys [45].

m.13094T>C

MT-ND5 m.13094T>C mutacija, MitoMap duomenimis, sukelia PLON, ataksiją su progresuojančios išorinės oftalmoplegijos (PEO) / MELAS / Leigh sindromais. Esant šiai mutacijai, gali pasireikšti labai įvairi neurologinė simptomatika, sunki ligos eiga ir ankstyva mirtis. Ištyrus 24 pacientus, kuriems buvo nustatyta ši mutacija, tik vienam pacientui kliniškai pasireiškė PLON. Dar vienam pacientui buvo nustatytas MELAS / PLON fenotipas, jam pasireiškė optinės neuropatijos simptomai kartu su traukuliais ir į insultą panašiais epizodais (pažinimo funkcijų sutrikimu, ataksija ir periferine neuropatija) [46].

m.3866T>C

MT-ND1 m.3866T>C geno mutacija apibūdinama kaip retas polimorfizmas. Hinttala R. ir bendraautorai ištyrė penkias kartas (27 giminaičius iš motinos pusės). Tyrimų duomenimis, keturiems asmenims buvo nustatyta PLON, vienam – šlubavimas, o dar keturiems pasireiškė PLON kartu su šlubavimu. Atlikę šios šeimos mitochondrinės DNR geno sekos analizę, mokslininkai nustatė m.3866T>C mutaciją, o ištyrus 135 kontrolinius asmenis – ši mutacija nebuvo rasta. m.3866T>C mutacija sumažina I ATF komplekso aktyvumą [47], sukeliantį mitochondrijų disfunkciją, susijusią su PLON pasireiškimu. Todėl m.3866T>C mutacija siejama su PLON pasireiškimu kartu su šlubavimu [48]. m.3866T>C mutacija taip pat buvo nustatyta vaikui, turinčiam raumenų silpnumą, žemą ūgį, padidėjusį laktato kiekį kraujyje ir izoliuotą I ATF komplekso nepakankamumą raumenyse [47]. Taip pat aprašytas jaunos merginos atvejis, kai, turint šią mutaciją, stebėti tokie klinikiniai požymiai, kaip įgimtas nistagmas, optinė neuropatija ir encefalomiopatija, kurie pasireiškė 4 metų amžiuje [49]. Yra duomenų, kad m.3866T>C mutacija yra būtina,

tačiau jos vienos savaime nepakanka, kad būtų sukelta klinikinė PLON išraiška, kaip tai vyksta esant: m.11778G>A, m.14484T>C ir m.12338T>C mutacijoms. Tačiau neabejojama, kad m.3866T>C mutacija turėtų būti įtraukta į PLON patogeninių mutacijų sąrašą [50].

m.11253T>C

MT-ND4 gene m.11253T>C mutacija nustatoma retai, tačiau manoma, kad ji gali sukelti PLON. Aprašytas atvejis, kai pacientui, turinčiam vienintelę šią su PLON susijusią mutaciją, pasireiškė būdinga klinika, o vėliau – ir spontaniškas regos atsistatymas [51]. Ši mutacija taip pat siejama su Parkinsono ligos etiologija. Tyrimo metu iš atrinktų galimai patogeninių mutacijų buvo nustatyta, kad labiausiai tikėtina, jog m.11253T>C mutacija turi didžiausią funkcinę reikšmę PLON vystymuisi [52].

MUTACIJŲ SĄVEIKA

Dvi PLON lemiančios mutacijos vienam pacientui – itin retas reiškinys, tačiau panašu, kad jų buvimas kartu nesukelia sunkesnės ligos fenotipinės išraiškos. Literatūros duomenimis, aprašyta šeima, turėjusi m.11778G>A ir m.3460G>A mutacijas homoplazminėje būklėje, be jokių kitų klinikinių simptomų, išskyrus PLON. Du pacientai apako būdami 20 ir 33 metų atitinkamai, tačiau jiems nebuvo nustatyta jokios neurologinės simptomatikos, o dvi moterys buvo asimptomės mutacijų nešiojos [53]. Sunkesnės fenotipinės išraiškos nebuvimas, esant dviem mutacijoms kartu, gali būti aiškinamas tuo, kad mutacijos sutrikdo tą patį procesą mitochondrijose, todėl suminis efektas nesidubliuoja [12, 54].

m.11778G>A ir m.14484T>C mutacijų kombinacija taip pat nelėmė sunkesnės fenotipinės išraiškos. Panašu, kad jų buvimas kartu tik didina tikimybę turėti klinikinę ligos išraišką. PLON plus fenotipas buvo nustatytas tik vienoje šeimoje, turinčioje abi – m.11778G>A ir m.14484T>C – mutacijas [12]. Moterims, turinčioms abi m.11778G>A ir m.14484T>C pirmines mutacijas, klinikiniai simptomai pasireiškė dažniau nei vyrams (3:1). Panašūs duomenys buvo aprašyti ir kituose moksliniuose tyrimuose, tačiau atsirado ir didesnį moterų sergamumą paneigiančių tyrimų. Dėl mažo pacientų skaičiaus sunku atlikti tyrimus ir pateikti patikimas išvadas [54]. Manoma, kad m.11696G>A mutacija gali veikti sinergistiškai su pagrindine PLON m.11778G>A mutacija ir sukelti didesnį regėjimo praradimo dažnį, nei esant mutacijoms atskirai [54]. m.14502T>C, p.58I>V mutacija *ND6* gene reikšmingai dažniau lemia didesnę fenotipinę išraišką, sergant pirmine PLON, sąlygota m.11778G>A mutacijos [55].

Įprastai m.3394T>C mutacija siejama su PLON, tačiau ji taip pat aprašyta ir kaip sukelianti cukrinį diabetą, miopatijas, encefalomiopatijas, širdies aritmijas ir Fraser sindromą. Manoma, kad m.11778G>A ir m.3394T>C mutacijų kombinacija gali sukelti atipinę fenotipinę išraišką, sergant PLON. Aprašytas 37 metų vyro klinikinis atvejis,

2 lentelė. Pagrindiniai PLON klinikiniai simptomai, priklausomai nuo mutacijos

Mutacija	MitoMap patvirtintas fenotipas	Papildomos ypatybės
m.11778G>A	PLON, LDYT	Ūmesnė eiga, sunkesnė klinikinė išraiška ir mažesnė tikimybė spontaniniam regos pagerėjimui, lyginant su m.14484T>C mutacija. Siejama su Harding sindromu (PLON-IS).
m.3460G>A	PLON	Sunkiausia iš trijų pagrindinių mutacijų, nes turi mažiausią tikimybę spontaniniam regos atsistatymui, stipriausiai sutrikdo I komplekso veiklą.
m.14484T>C	PLON	Mutacija pasižymi geriausiu dalinio regos pagerėjimo dažniu ir gana maža tikimybe turėti klinikinę ligos išraišką.
m.14459G>A	PLON su ar be distonijos, Leigh sindromas	Heteroplazminė forma labiau susijusi su PLON, o homoplazminė – su vaikams pasireiškiančia distonija.
m.3376G>A	Persidengiantis sindromas, apimantis PLON ir MELAS	–
m.10197G>A	Leigh liga, distonija, insultas ar LDYT	Šių skirtingų ligų simptomų derinio, aprašyto vienam pacientui, literatūroje, mūsų duomenimis, nėra.
m.13094T>C	PLON, ataksija su PEO, MELAS, Leigh liga, mioklonija, nuovargis	Yra susijusi su sunkia ligos eiga ir ankstyvu mirštamumu.
m.3866T>C	– (retas polimorfizmas)	Pasireiškia PLON su ar be šlubavimo.
m.11253T>C	– (manoma, kad gali sukelti PLON)	PLON būdinga klinikinė išraiška. Mutacija siejama su Parkinsono ligos etiologija.

kai jam nuo 10 metų pasireiškė horizontalus žvilgsnio paralyžius, žvilgsnio sukeltas nistagmas, dizartrija ir smegenėlių ataksija. Smegenų ir akiduobės MRT tyrime – regos nervo ir smegenėlių atrofija, taip pat degeneraciniai pakitimai abiejuose apatiniuose alyvos branduoliuose [56].

APTARIMAS

Taigi PLON lemiančio genotipo klinikinė išraiška gali būti labai įvairi – nuo besimptomės iki sunkios, kai stebimas ne tik regos aštrumo praradimas, bet ir MELAS, Leigh ar Harding sindromai kartu (2 lentelė). Klinikinėje praktikoje yra svarbu žinoti paciento genotipą, nes tai gali padėti nuspėti ligos išėitį ir galimus gretutinius susirgimus. Žinoma, PLON patogenezė vis dar nėra iki galo aiški, nes mtDNR mutacijos klinikinės išraiškos net toje pačioje šeimoje gali būti skirtingos. Tai patvirtina hipotezę, kad nukleariniai (branduoliniai) genai gali turėti įtakos modifikuojant mitochondrinių ligų klinikinę išraišką [38]. Taip pat manoma, kad tam didelį vaidmenį gali vaidinti epigenetiniai ir aplinkos veiksniai, kurie gali modifikuoti fenotipo pasireiškimą. Svarbu toliau tęsti tyrimus ir išsiaiškinti genotipo ir fenotipo koreliaciją bei tirti PLON patogenezinį mechanizmą, kad būtų galima geriau suprasti ligą, nuspėti galimas gretutines patologijas ir ieškoti efektyviausio gydymo.

Literatūra

- 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. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000055>
- Fraser JA, Biouesse V, Newman NJ. The neuro-ophthalmology of mitochondrial disease. *Surv Ophthalmol* 2010; 55(4): 299–334. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2009.10.002>
- Giraudet S, Lamirel C, Amati-Bonneau P, Reynier P, Bonneau D, Milea D, et al. Never too old to harbour a young man's disease? *Br J Ophthalmol* 2011; 95(6): 887. <https://doi.org/10.1136/bjo.2009.161539>
- Ohden KL, Tang PH, Lilley CC, Lee MS. Atypical Leber hereditary optic neuropathy. *J Neuro-Ophthalmology* 2016; 36(3): 304. <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000346>
- 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(2): 319–37. <https://doi.org/10.1093/brain/118.2.319>
- Liu H, La Morgia C, Di Vito L, Nazarali S, Gauthier I, Syed M, et al. Differences in onset between eyes in patients with Leber's hereditary optic neuropathy (LHON). *Acta Ophthalmol* 2017; 95(S259). <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2017.0T039>
- Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Hudson G, Chinnery PF. Inherited mitochondrial optic neuropathies. *J Med Genet* 2009; 46(3): 145–58. <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.054270>
- Savini G, Barboni P, Valentino M, Montagna P, Corteli P, Denegri A, et al. Retinal nerve fiber layer evaluation by optical coherence tomography in unaffected carriers with Leber's hereditary optic neuropathy mutations. *Ophthalmology* 2005; 112(1): 127–31. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2004.09.033>
- Sadun AA, Salomao SR, Berezovsky A, Sadun F, Denegri AM, Quiros PA, et al. Subclinical carriers and conversions in Leber hereditary optic neuropathy: a prospective psychophysical study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2006; 104: 51–61.
- Huoponen K. Leber hereditary optic neuropathy: clinical and molecular genetic findings. *Neurogenetics* 2001; 3(3): 119–25. <https://doi.org/10.1007/s100480100115>
- Bi R, Zhang A-M, Yu D, Chen D, Yao Y-G. Screening the three LHON primary mutations in the general Chinese popu-

- lation by using an optimized multiplex allele-specific PCR. *Clin Chim Acta* 2010; 411(21-22): 1671-4. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.06.026>
12. Tońska K, Kodroń A, Bartnik E. Genotype-phenotype correlations in Leber hereditary optic neuropathy. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1797(6): 1119-23. <https://doi.org/10.1016/j.bbabo.2010.02.032>
 13. Spruijt L, Kolbach DN, de Coo RF, Plomp AS, Bauer NJ, Smeets HJ, et al. Influence of mutation type on clinical expression of Leber hereditary optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 2006; 141(4): 676-676.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.11.007>
 14. Hudson G, Carelli V, Spruijt L, Gerards M, Mowbray C, Achilli A, et al. Clinical expression of Leber hereditary optic neuropathy is affected by the mitochondrial DNA-haplotype background. *Am J Hum Genet* 2007; 81(2): 228-33. <https://doi.org/10.1086/519394>
 15. Hung H-L, Kao L-Y, Huang C-C. Clinical features of Leber's hereditary optic neuropathy with the 11778 mitochondrial DNA mutation in Taiwanese patients. *Chang Gung Med J* 2003; 26(1): 41-7.
 16. Harding AE, Sweeney MG, Miller DH, Mumford CJ, Kellar-Wood H, Menard D, et al. Occurrence of a multiple sclerosis-like illness in women who have a Leber's hereditary optic neuropathy mitochondrial DNA mutation. *Brain* 1992; 115(4): 979-89. <https://doi.org/10.1093/brain/115.4.979>
 17. Hwang J-M, Chang BL, Park SS. Leber's hereditary optic neuropathy mutations in Korean patients with multiple sclerosis. *Ophthalmologica* 2001; 215(6): 398-400. <https://doi.org/10.1159/000050896>
 18. Pfeiffer G, Burke A, Yu-Wai-Man P, Compston DA, Chinnery PF. Clinical features of MS associated with Leber hereditary optic neuropathy mtDNA mutations. *Neurology* 2013; 81(24): 2073-81. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000437308.22603.43>
 19. Parry-Jones AR, Mitchell JD, Gunarwardena WJ, Shaunak S. Leber's hereditary optic neuropathy associated with multiple sclerosis: Harding's syndrome. *Pract Neurol* 2008; 8(2): 118-21. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.139360>
 20. Watanabe Y, Odaka M, Hirata K. [Case of Leber's hereditary optic neuropathy with mitochondrial DNA 11778 mutation exhibiting cerebellar ataxia, dilated cardiomyopathy and peripheral neuropathy]. *Brain Nerve* 2009; 61(3): 309-12.
 21. Da Y, Zhang X, Li F, Yang X, Zhang X, Jia J. Posterior reversible encephalopathy syndrome in a Leber hereditary optic neuropathy patient with mitochondrial DNA 11778G>A point mutation. *J Neuro-Ophthalmology* 2013; 33(3): 276-8. <https://doi.org/10.1097/WNO.0b013e31828f8d75>
 22. Carelli V. Leber's hereditary optic neuropathy (LHON/11778) with myoclonus: report of two cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71(6): 813-6. <https://doi.org/10.1136/jnnp.71.6.813>
 23. Grazina MM, Diogo LM, Garcia PC, Silva ED, Garcia TD, Robalo CB, et al. Atypical presentation of Leber's hereditary optic neuropathy associated to mtDNA 11778G>A point mutation - A case report. *Eur J Paediatr Neurol* 2007; 11(2): 115-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2006.11.015>
 24. Badura-Stronka M, Wawrocka A, Zawieja K, Silska S, Krawczyński MR. Severe manifestation of Leber's hereditary optic neuropathy due to 11778G>A mtDNA mutation in a female with hypoaerogenesis due to Perrault syndrome. *Mitochondrion* 2013; 13(6): 831-4. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2013.05.011>
 25. Macmillan C, Kirkham T, Fu K, Allison V, Andermann E, Chitayat D, et al. Pedigree analysis of French Canadian families with T14484C Leber's hereditary optic neuropathy. *Neurology* 1998; 50(2): 417-22. <https://doi.org/10.1212/WNL.50.2.417>
 26. Montoya J, López-Gallardo E, Díez-Sánchez C, López-Pérez MJ, Ruiz-Pesini E. 20 years of human mtDNA pathologic point mutations: carefully reading the pathogenicity criteria. *Biochim Biophys Acta Bioenerg* 2009; 1787(5): 476-83. <https://doi.org/10.1016/j.bbabo.2008.09.003>
 27. Zhang J, Zhao F, Fu Q, Liang M, Tong Y, Liu X, et al. Mitochondrial haplotypes may modulate the phenotypic manifestation of the LHON-associated m.14484T>C (MT-ND6) mutation in Chinese families. *Mitochondrion* 2013; 13(6): 772-81. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2013.05.002>
 28. Qu J, Zhou X, Zhao F, Liu X, Zhang M, Sun Y-H, et al. Low penetrance of Leber's hereditary optic neuropathy in ten Han Chinese families carrying the ND6 T11484C mutation. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1800(3): 305-12. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2009.08.010>
 29. Sun Y-H, Wei Q-P, Zhou X, Qian Y, Zhou J, Lu F, et al. Leber's hereditary optic neuropathy is associated with the mitochondrial ND6 T14484C mutation in three Chinese families. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 347(1): 221-5. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.06.075>
 30. Ji Y, Zhang J, Yu J, Wang Y, Lu Y, Liang M, et al. Contribution of mitochondrial ND1 3394T>C mutation to the phenotypic manifestation of Leber's hereditary optic neuropathy. *Hum Mol Genet* 2019; 28(9): 1515-29. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy450>
 31. Yang J, Zhu Y, Tong Y, Zhang Z, Chen L, Chen S, et al. The novel G10680A mutation is associated with complete penetrance of the LHON/T14484C family. *Mitochondrion* 2009; 9(4): 273-8. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2009.04.003>
 32. Wei Q-P, Zhou X, Yang L, Sun Y-H, Zhou J, Li G, et al. The coexistence of mitochondrial ND6 T14484C and 12S rRNA A1555G mutations in a Chinese family with Leber's hereditary optic neuropathy and hearing loss. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 357(4): 910-6. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.04.025>
 33. Brown MD, Trounce IA, Jun AS, Allen JC, Wallace DC. Functional analysis of lymphoblast and cybrid mitochondria containing the 3460, 11778, or 14484 Leber's hereditary optic neuropathy mitochondrial DNA mutation. *J Biol Chem* 2000; 275(51): 39831-6. <https://doi.org/10.1074/jbc.M006476200>
 34. Lodi R. Phosphorus MR spectroscopy shows a tissue specific in vivo distribution of biochemical expression of the G3460A mutation in Leber's hereditary optic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72(6): 805-7. <https://doi.org/10.1136/jnnp.72.6.805>
 35. 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. <https://doi.org/10.1136/jnnp.59.2.160>
 36. Lev D, Yanoov-Sharav M, Waternberg N, Leshinsky-Silver E, Lerman-Sagie T. White matter abnormalities in Leber's hereditary optic neuropathy due to the 3460 mitochondrial DNA mutation. *Eur J Paediatr Neurol* 2002; 6(2): 121-3. <https://doi.org/10.1053/ejpn.2001.0558>
 37. Ronchi D, Cosi A, Tonduti D, Orcesi S, Bordoni A, Fortunato F, et al. Clinical and molecular features of an infant

- patient affected by Leigh Disease associated to m.14459G>A mitochondrial DNA mutation: a case report. *BMC Neurol* 2011; 11(1): 85. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-11-85>
38. Kim I-S, Ki C-S, Park K-J. Pediatric-onset dystonia associated with bilateral striatal necrosis and G14459A mutation in a Korean family: a case report. *J Korean Med Sci* 2010; 25(1): 180–4. <https://doi.org/10.3346/jkms.2010.25.1.180>
39. Gropman A, Chen T-J, Perng C-L, Krasnewich D, Chernoff E, Tiffit C, et al. Variable clinical manifestation of homoplasmic G14459A mitochondrial DNA mutation. *Am J Med Genet* 2004; 124A(4): 377–82. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20456>
40. Funalot B, Reynier P, Vighetto A, Ranoux D, Bonnefont J-P, Godinot C, et al. Leigh-like encephalopathy complicating Leber's hereditary optic neuropathy. *Ann Neurol* 2002; 52(3): 374–7. <https://doi.org/10.1002/ana.10299>
41. Blakely EL, de Silva R, King A, Schwarzer V, Harrower T, Dawidek G, et al. LHON/MELAS overlap syndrome associated with a mitochondrial MTND1 gene mutation. *Eur J Hum Genet* 2005; 13(5): 623–7. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201363>
42. Srour M, Schwartzentruber J, Hamdan FF, Ospina LH, Patry L, Labuda D, et al. Mutations in C5ORF42 cause Joubert syndrome in the French Canadian population. *Am J Hum Genet* 2012; 90(4): 693–700. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.02.011>
43. Huang TL, Wang JK, Yoong Pang C, Kung Tsai R. Leber's hereditary optic neuropathy associated with the m.10197G>A mutation. *J Clin Exp Ophthalmol* 2017; 8(673): 4–8. <https://doi.org/10.4172/2155-9570.1000673>
44. Solyman O, MacIntosh P. Leber hereditary optic neuropathy in a mother and daughter associated with m.10197G>A mutation. *J Neuro-Ophthalmology* 2019; 39(1): 142. <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000714>
45. Wang K, Takahashi Y, Gao Z-L, Wang G-X, Chen X-W, Goto J, et al. Mitochondrial ND3 as the novel causative gene for Leber hereditary optic neuropathy and dystonia. *Neurogenetics* 2009; 10(4): 337–45. <https://doi.org/10.1007/s10048-009-0194-0>
46. Ng YS, Lax NZ, Maddison P, Alston CL, Blakely EL, Hepplewhite PD, et al. MT-ND5 mutation exhibits highly variable neurological manifestations at low mutant load. *EBioMedicine* 2018; 30: 86–93. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.02.010>
47. Hinttala R, Kervinen M, Uusimaa J, Maliniemi P, Finnilä S, Rantala H, et al. Analysis of functional consequences of haplogroup J polymorphisms m.4216T>C and m.3866T>C in human MT-ND1: mutagenesis of homologous positions in *Escherichia coli*. *Mitochondrion* 2010; 10(4): 358–61. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2010.02.002>
48. Liu Y, Zhuang S-L, Tong Y, Qu J, Zhou X-T, Zhao F-X. Leber's hereditary optic neuropathy and limbs abnormality claudication may be associated with the mitochondrial ND1 T3866C mutation. *Hered* 2010; 32(2): 141–7. <https://doi.org/10.3724/SP.J.1005.2010.00141>
49. Widgren P, Hurme A, Falck A, Keski-Filppula R, Remes AM, Moilanen J, et al. Genetic aetiology of ophthalmological manifestations in children – a focus on mitochondrial disease-related symptoms. *Acta Ophthalmol* 2016; 94(1): 83–91. <https://doi.org/10.1111/aos.12897>
50. Zhou X, Qian Y, Zhang J, Tong Y, Jiang P, Liang M, et al. Leber's hereditary optic neuropathy is associated with the T3866C mutation in mitochondrial ND1 gene in three Han Chinese families. *Investig Ophthalmology Vis Sci* 2012; 53(8): 4586–94. <https://doi.org/10.1167/jovs.11-9109>
51. Leo-Kottler B, Lubrichs J, Besch D, Christ-Adler M, Fauser S. Leber's hereditary optic neuropathy: clinical and molecular genetic results in a patient with a point mutation at np T11253C (isoleucine to threonine) in the ND4 gene and spontaneous recovery. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240(9): 758–64. <https://doi.org/10.1007/s00417-002-0494-7>
52. Kösel S, Grasbon-Frodl EM, Mautsch U, Egensperger R, von Eitzen U, Frishman D, et al. Novel mutations of mitochondrial complex I in pathologically proven Parkinson disease. *Neurogenetics* 1998; 1(3): 197–204. <https://doi.org/10.1007/s100480050029>
53. Tonska K, Kurzawa M, Ambroziak AM, Korwin-Rujna M, Szaflik JP, Grabowska E, et al. A family with 3460G>A and 11778G>A mutations and haplogroup analysis of Polish Leber hereditary optic neuropathy patients. *Mitochondrion* 2008; 8(5–6): 383–8. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2008.08.002>
54. Catarino CB, Ahting U, Gusic M, Iuso A, Repp B, Peters K, et al. Characterization of a Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) family harboring two primary LHON mutations m.11778G>A and m.14484T>C of the mitochondrial DNA. *Mitochondrion* 2017; 36: 15–20. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2016.10.002>
55. Jiang P, Liang M, Zhang C, Zhao X, He Q, Cui L, et al. Biochemical evidence for a mitochondrial genetic modifier in the phenotypic manifestation of Leber's hereditary optic neuropathy-associated mitochondrial DNA mutation. *Hum Mol Genet* 2016; 25(16): 3613–25. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw199>
56. Nakaso K, Adachi Y, Fusayasu E, Doi K, Imamura K, Yasui K, et al. Leber's hereditary optic neuropathy with olivocerebellar degeneration due to G11778A and T3394C mutations in the mitochondrial DNA. *J Clin Neurol* 2012; 8(3): 230–4. <https://doi.org/10.3988/jcn.2012.8.3.230>

L. Matukynaitė, R. Liutkevičienė, A. Gelžinis, R. Žemaitienė

GENOTYPE AND PHENOTYPE ASSOCIATION IN LEBER'S HEREDITARY OPTIC NEUROPATHY

Summary

Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) is one of the most common hereditary mitochondrial optic neuropathies characterized by bilateral, painless, subacute or acute loss of central vision. The disease usually develops between the ages of 15 and 35. The majority of LHON patients are men (about 90%). LHON prevalence is commonly associated with the three most common point mutations in the mitochondrial deoxyribonucleic acid (mtDNA): m.11778 G>A, m.14484 T>C, m.3460 G>A. Point mutations that occur in deoxyribonucleic acid leads to mitochondrial respiratory chain I complex damage in all main known mutations.

In this article, we review associations between the genotype and phenotype of LHON with the various mtDNA mutations in patients with LHON.

Keywords: Leber's hereditary optic neuropathy, genotype, phenotype, associations.

Gauta:
2020 05 04

Primta spaudai:
2020 06 24