Наследственная оптическая нейропатия Лебера с неврологическими проявлениями. Клинический случай

Н.А. Андреева

Н.Л. Шеремет

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
ул. Россолимо 11а, б, Москва, 119435, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(3S):753–757

Наследственная оптическая нейропатия Лебера (НОНЛ) — наследуемое по материнской линии митохондриальное заболевание, характеризующееся двусторонней потерей зрения у людей трудоспособного возраста. Хотя при данной патологии преимущественно поражаются ганглиозные клетки сетчатки и основным проявлением заболевания являются зрительные нарушения, заболевание в некоторых случаях может протекать как НОНЛ+ с дополнительными неврологическими и кардиологическими симптомами. В настоящей работе представлен клинический случай пациентки 42 лет с потерей центрального зрения и неврологической симптоматикой. Помимо зрительных нарушений, пациентка отмечает онемение ступней и голеней, прогрессирующее со временем, периодический тремор рук, слабость в ногах. Из анамнеза известно, что с 2013 года пациентка наблюдается у невролога с подозрением на рассеянный склероз, неврит зрительного нерва демиелинизирующего генеза, в связи с этим получала лечение, в том числе и кортикостероидную терапию, которая не дала положительного результата. Пациентке было выполнено стандартное офтальмологическое обследование, оптическая когерентная томография (ОКТ) сетчатки и зрительного нерва, компьютерная периметрия. Данные дополнительного обследования носили неспецифический характер. Учитывая жалобы пациента, анамнез заболевания, данные методов исследования, а также потенциальную возможность сочетания НОНЛ с неврологическими симптомами, спустя 3 года был заподозрен наследственный характер заболевания. Методом MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) и прямого автоматического секвенирования пациентке проведен тест на частые мутации, вызывающие наследственную оптическую нейропатию Лебера. Выявлена мутация m.11778 G>A. В клинической практике необходимо помнить о существовании пациентов с НОНЛ в сочетании с неврологической симптоматикой, которая может проявиться от снижения зрения до потери зрительных функций и привести к ошибкам в диагностике и, как следствие, неправильно назначенному лечению. Комбинация симптомов потери зрения с характерными для наследственной оптической нейропатии признаками в сочетании с неврологической симптоматикой должна побуждать клиницистов к назначению пациентам генетического анализа на мутации, присущие НОНЛ.

Ключевые слова: наследственная оптическая нейропатия Лебера, неврологические симптомы, наследственные заболевания зрительного нерва

Для цитирования: Андреева Н.А., Шеремет Н.Л. Наследственная оптическая нейропатия Лебера с неврологическими проявлениями. Клинический случай. *Офтальмология*. 2021;18(3S):753–757. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-753-757>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует

Leber's Hereditary Optic Neuropathy with Neurological Abnormalities. Case Report

N.A. Andreeva, N.L. Sheremet

Research Institute of Eye Diseases

Rossolimo str., 11 A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(3S):753–757

Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) is a maternal inherited mitochondrial disease characterized by bilateral vision loss in working age population. Although this pathology affects the retinal ganglion cells, the main manifestation of the disease is visual loss, the disease in some cases can occur as LHON+ with additional neurological and cardiological symptoms. This article presents a clinical case of a 42-year-old female patient with central vision loss and neurological symptoms. In addition to visual impairments, the patient notes numbness of the feet and shins, which have progressed over time, periodic tremor of the hands, weakness in the legs. Since 2013, the patient has been observed by a neurologist with suspected multiple sclerosis, demyelinating optic neuritis, and therefore received treatment, including corticosteroid therapy, which did not give a positive result. The patient underwent a standard ophthalmological examination, optical coherence tomography (OCT) of the retina and optic nerve, and computer perimetry. The additional survey data were non-specific in nature. Taking into account the patient's complaints, anamnesis of the disease, the data of the research methods, as well as the potential possibility of combining LHON with neurological symptoms, three years later the hereditary nature of the disease was suspected. Using MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) and direct automatic sequencing, the patient was tested for frequent LHON mutations. Mutation m.11778 G>A was detected. In clinical practice, it is necessary to keep in mind the existence of patients with LHON in combination with neurological symptoms, both of them can manifest before and after vision acuity decline which could lead to misdiagnosis and, as a result, incorrectly prescribed treatment. The combination of symptoms of vision loss with the characteristic features of hereditary optical neuropathy in combination with neurological symptoms should encourage clinicians to prescribe a genetic analysis of patients for LHON mutations.

Keywords: Leber's hereditary optic neuropathy, neurological symptoms, hereditary optic neuropathies

For citation: Andreeva N.A., Sheremet N.L. Leber's Hereditary Optic Neuropathy with Neurological Abnormalities. Case Report.

Ophthalmology in Russia. 2021;18(3S):753–757. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-753-757>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

Наследственная оптическая нейропатия Лебера — наследуемое по материнской линии митохондриальное заболевание, характеризующееся двусторонней потерей зрения в раннем взрослом возрасте [1]. Заболевание передается по материнской линии. В связи с неполной пенетрантностью НОНЛ развивается у 50–60 % мужчин и 8–32 % женщин в течение их жизни [2]. Три распространенных патогенных варианта митохондриальной ДНК составляют 90–95 % НОНЛ: m.3460G>A, m.11778G>A, m.14484T>C в генах, кодирующих субъединицы I комплекса дыхательной цепи митохондрий. Помимо трех наиболее часто встречающихся мутаций при НОНЛ, согласно данным международной базы Mitomap, в список 16 первичных мутаций входят (m.3376G>A, m.3635G>A, m.3697G>A, m.3700G>A, m.3733G>A, m.4171C>A в гене *ND1*, m.10197G>A в гене *ND3*, m.10663T>C в гене *ND4L*, m.13051G>A, m.13094T>C в гене *ND5*, m.14568C>T, m.14502T>C, m.14495A>G, m.14482C>G, m.14482C>A, m.14459G>A в гене *ND6*) [3]. Основной мишенью поражения при НОНЛ являются ганглиозные клетки сетчатки, богатые митохондриями. Это приводит к дегенерации зрительного нерва, и у большинства пациентов нет других неврологических проявлений помимо зрительных нарушений, которые являются основными проявлениями НОНЛ. Однако в некоторых случаях заболевание может протекать как НОНЛ+ с дополнительными неврологическими и кардиологическими симптомами

[4, 5]. К дополнительным экстраокулярным расстройствам, описанным в родословных с НОНЛ, относятся: сердечная аритмия, тремор, деменция, двигательные расстройства, периферическая нейропатия и проявления, подобные рассеянному склерозу, неспецифические миопатии, дистонии, миоклонии, которые, как отмечают многие авторы, более распространены среди носителей мутаций НОНЛ по сравнению с контрольной группой [6–8]. В редких случаях отмечают более тяжелые внеглазные проявления НОНЛ+, при которых оптическая нейропатия сочетается с психическими расстройствами, ювенильной энцефалопатией. Идентифицированы также мутации m.3376G>A и m.3697G>A, которые приводят к случаям НОНЛ+, имеющим перекрестные клинические проявления с MELAS-синдромом, характеризующимся митохондриальной энцефалопатией, лактацидозом и инсультподобными эпизодами [9–11].

В 1992 году А.Е. Harding и соавт. выявили ассоциацию между первичными митохондриальными мутациями, связанными с НОНЛ, у женщин с демиелинизирующими заболеваниями. После снижения зрения у этих пациентов развивались клинические и МРТ-признаки, типичные для рассеянного склероза [12, 13]. В дальнейшем описаны случаи сочетания НОНЛ с рассеянным склерозом [14].

Проблема своевременного установления наследственной природы оптической нейропатии, в том числе

Н.А. Андреева, Н.Л. Шеремет

Контактная информация: Андреева Наталья А. natalia.hanakova@gmail.com

с неврологическими нарушениями, остается актуальной, несмотря на широкий спектр клинических и молекулярно-генетических методов, применяемых в современной офтальмологии и генетике. От постановки диагноза зависит правильно назначенное лечение и, как следствие, течение заболевания у пациентов, ведь многие группы препаратов, назначаемые пациентам с оптической нейропатией ненаследственного генеза, могут не только не помочь в восстановлении зрительных функций, но и нанести вред.

В настоящей работе представлен клинический случай ранее не выявленной НОНЛ у пациентки с потерей центрального зрения и неврологической симптоматикой.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В ФГБНУ «НИИГБ» в 2019 г. обратилась пациентка Г. 42 лет с жалобами на низкое зрение обоих глаз с 2014 г., зрение снижалось безболезненно и постепенно, одновременно на обоих глазах.

Из анамнеза известно, что с 2013 года пациентка наблюдается у невролога с подозрением на рассеянный склероз, поэтому снижение зрения через один год от начала неврологического заболевания было расценено как неврит зрительного нерва демиелинизирующего генеза.

По данным МРТ головного мозга от 2014 года, в белом веществе головного мозга паравентрикулярно, конвексально имеются единичные очаги 2–4 мм, МРТ головного мозга с контрастным веществом от 2015 года — без динамики.

При первичном осмотре в поликлинике по месту жительства в 2013 г. острота зрения по таблицам Сивцева — Головина составляла 0,05 и 0,1 на правом и левом глазу соответственно. Наличие предрасполагающих факторов, которые бы предшествовали ухудшению зрения (травмы, прием токсических препаратов или алкоголя, прием лекарственных средств, перенесенные инфекционные

заболевания) пациентка отрицала. Наследственный анамнез по атрофии зрительного нерва со слов пациентки не отягощен. Помимо зрительных нарушений, пациентка отмечала онемение ступней и голени, прогрессирующее с 2013 г., периодический тремор рук, слабость в ногах. Появление неврологических симптомов пациентка связывает со стрессом.

В выписке невролога при осмотре в 2018 г. было отмечено расстройство чувствительности: гиперестезия в стопах, в позе Ромберга неустойчивость с закрытыми глазами, пальценосовая проба — интенция с двух сторон, пяточно-коленная проба — дискоординация. По данным МРТ головного мозга от 2018 г., имелись МР-признаки очагов глиоза белого вещества головного мозга как начальные проявления микроангиопатии, расширение наружных ликворных и периваскулярных пространств. Участков патологического накопления контрастного препарата не выявлено. На основании жалоб, анамнестических сведений, данных неврологического осмотра и дополнительных методов исследования данных за рассеянный склероз нет. Предположительно имеет место энцефалопатия сложного генеза.

В связи с рекомендованным дообследованием пациентка обратилась в ФГБНУ «НИИГБ». При осмотре через 3 года после начала заболевания зрение обоих глаз — 0,04 эксцентрично, при проверке цветового зрения по полихроматическим таблицам для исследования цветоощущения Е.Б. Рабкина пациентка демонстрировала выраженную дисхроматопию на обоих глазах. При офтальмоскопическом осмотре — бледные диски зрительного нерва (ДЗН) обоих глаз с экскавацией 0,7–0,4 ДД на правом и левом глазу соответственно. Картина глазного дна не менялась в динамике (рис. 1).

По данным компьютерной периметрии (Octopus 900, Interzeag AG, Switzerland), выполненной по программе LVC (low vision, central), выявлены центральные скотомы в поле зрения (рис. 2). Представлены данные

Рис. 1. Фотографии глазного дна правого и левого глаза пациентки Г.

Fig. 1. Fundus photographs right and left eyes of the patient G.

Рис. 2. Статическая периметрия пациентки Г.

Fig. 2. Static perimetry of the patient G.

Рис. 3. Карты толщины комплекса ганглиозных клеток и слоя нервных волокон сетчатки пациентки Г.

Fig. 3. Ganglion cell complex and retinal nerve fibers layer thickness map of the patient G.

периметрии последнего исследования, без динамики по сравнению с 2019 г.

При проведении ОКТ сетчатки и зрительного нерва с помощью спектрального ретинотомографа RTVue-100 (США) определены структурные нарушения в виде истончения СНВС по всем секторам, выраженное истончение комплекса ганглиозных клеток, высокий уровень глобальных и фокальных потерь (рис. 3).

При проведении ОКТ в динамике в 2021 г. отмечена небольшая отрицательная динамика, которая свойственна хроническому течению НОНЛ, а также уменьшение общей толщины сетчатки во всех секторах пара- и перифовеально при интактной фовеа (рис. 4).

Структурные изменения соответствовали картине атрофии зрительного нерва, существенно не изменялись в динамике и не носили специфичный характер, это объясняется тем, что пациентка проходила обследование уже спустя 3 года от начала клинических проявлений и оценить структурные нарушения на начальной стадии заболевания не представилось возможным. Неврологические симптомы — тремор конечностей, чувство онемения ступней и голеней — по-прежнему сохранялись.

По данным осмотра, дополнительных методов исследования пациентке поставлен диагноз: частичная атрофия зрительного нерва неясного генеза и рекомендовано генетическое исследование крови для исключения НОНЛ.

Методом MLPA и прямого автоматического секвенирования пациентке проведен тест на частые мутации, вызывающие наследственную оптическую нейропатию Лебера. Выявлена мутация m.11778 G>A в гене MT-ND4 в гомоплазмическом состоянии. Результат подтвержден методом прямого автоматического секвенирования. Как было сказано выше, выявленная мутация относится к трем распространенным мутациям мтДНК при НОНЛ и имеет наиболее неблагоприятный прогноз по восстановлению зрительных функций.

При динамическом наблюдении, на фоне курсов проводимой антиоксидантной, метаболической и нейротропной терапии, применения митохондриально направленных препаратов, зрительные функции обоих глаз, результаты дополнительных методов исследования остались без существенных изменений.

Офтальмоскопическая картина по-прежнему соответствовала атрофии зрительного нерва обоих глаз с выраженной экскавацией ДЗН.

В клинической практике необходимо помнить о существовании пациентов с НОНЛ в сочетании с неврологической симптоматикой, которая может проявиться как после снижения зрения, так и до потери зрительных функций и привести к ошибкам в диагностике

и, как следствие, неправильно назначенному лечению. Комбинация симптомов потери зрения с характерными для НОНЛ признаками в сочетании с неврологической симптоматикой должна побуждать клиницистов к назначению пациентам генетического анализа на мутации, присущие НОНЛ.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Андреева Н. А. — написание текста, сбор и обработка результатов;
Шеремет Н. Л. — написание текста, сбор и обработка результатов, научное редактирование.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Yu-Wai-Man P, Griffiths P, Chinnery P.F. Mitochondrial optic neuropathies — Disease mechanisms and therapeutic strategies. *Prog Retin Eye Res.* 2011;30(2-2):81-114. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2010.11.002
- Feng X, Pu W, Gao D. Diagnostic and differential diagnostic potential of mitochondrial DNA assessment in patients with Leber's hereditary optic neuropathy. *Chung Hua Yen Ko Tsa Chih.* 2001;37:174-177.
- MITOMAP A human mitochondrial genome database. <https://www.mitomap.org/MITOMAP>
- Newman N.J. Leber's hereditary optic neuropathy. New genetic considerations. *Arch Neurol.* 1993;50:540-548. DOI: 10.1001/archneur.1993.00540050082021
- Grazina M.M., Diogo L.M., Garcia P.C., Silva E.D. 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):115-118. DOI: 10.1016/j.ejpn.2006.11.015
- Matthews L., Enzinger Ch., Fazekas F., Rovira A. MRI in Leber's hereditary optic neuropathy: the relationship to multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(5):537-542. DOI: 10.1136/jnnp-2014-308186
- La M.C., Achilli A., Iommarini L., Barboni P., Pala M., Olivieri A., Zanna C., Vidoni S., Tonon C., Lodi R., Vetrugno R., Mostacci B. Rare mtDNA variants in Leber hereditary optic neuropathy families with recurrence of myoclonus. *Neurology.* 2008;70:762-770. DOI: 10.1212/01.wnl.0000295505.74234.d0
- Nikoskelainen E.K., Marttila R.J., Huoponen K., Juvonen V., Lamminen T., Soninen P., Savontaus M.L. Leber's "plus": neurological abnormalities in patients with Leber's hereditary optic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995;59:160-164. DOI: 10.1136/jnnp.59.2.160
- Blakely E.L., de Silva R., King A., Schwarzer V., Harrower T., Dawidek G., Turnbull D.M., Taylor R.W. LHON/MELAS overlap syndrome associated with a mitochondrial MTND1 gene mutation. *Eur J Hum Genet.* 2005;13:623-627. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201363
- Al-Enezi M., Al-Saleh H., Nasser M. Mitochondrial Disorders with Significant Ophthalmic Manifestations. *Middle East Journal of Ophthalmology.* 2008;15(2):81-86. DOI: 10.4103/0974-9233.51998
- Spruijt L., Smeets H.J., Hendrickx A., Bettink-Remeijer M.W., Maat-Kievit A., Schoonderwoerd K.C., Sluiter W., De C., Hintzen R.Q. A MELAS-associated ND1 mutation causing leber hereditary optic neuropathy and spastic dystonia. *Arch. Neurol.* 2007;64:890-893. DOI: 10.1001/archneur.64.6.890
- Koch-Henriksen N., Sorensen P.S. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet. Neurol.* 2010;9:520-532. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70064-8
- Palace J. Multiple sclerosis associated with Leber's Hereditary Optic Neuropathy. *J. Neurol. Sci.* 2009;286:24-27. DOI: 10.1016/j.jns.2009.09.009
- Rosciszewka-Zukovska I., Bartosik-Psujek H. Optic nerve atrophy and whole and regional brain atrophy in Leber's hereditary optic neuropathy with multiple sclerosis-like disease with m.11778G>A mutation. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;42:102071. DOI: 10.1016/j.msard.2020.10207
- Lamb R., Ozsvari B., Lisanti C.L., Tanowitz H.B. Antibiotics that target mitochondria effectively eradicate cancer stem cells, across multiple tumor types: treating cancer like an infectious disease. *Oncotarget.* 2015;6(7):4569-4584. DOI: 10.18632/oncotarget.3174

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Андреева Наталья Алексеевна
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения патологии сетчатки и зрительного нерва
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-7329-5725>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Шеремет Наталия Леонидовна
доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения патологии сетчатки и зрительного нерва
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-4597-4987>

ABOUT THE AUTHORS

Research Institute of Eye Diseases
Andreeva Nataliya A.
PhD, researcher of Retinal and Optic Nerve Pathology Department
Rossolimo str., 11 A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-7329-5725>

Research Institute of Eye Diseases
Sheremet Nataliya L.
MD, chief researcher of Retinal and Optic Nerve Pathology Department
Rossolimo str., 11 A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4597-4987>

Рис. 4. Карта толщины центральной зоны сетчатки пациентки Г.

Fig. 4. Retinal macular thickness map of the patient G.