

DERLEME

REVIEW

Hereditör Optik Nöropatiler

Hereditary Optic Neuropathies

¹Pınar BİNGÖL KIZILTUNÇ / ORCID No: 0000-0003-4394-7926¹Doç. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Vehbi Koç Göz Bankası, Mamak, Ankara, Türkiye**Geliş Tarihi/Received:** 29/05/2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 10/08/2024 **DOI:** 10.37783/CRJ-0440**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Vehbi Koç Göz Bankası, Mamak, Ankara, Türkiye**Tel./Phone:** +905448214153 **E-posta/E-mail:** pinarbingol84@gmail.com

ÖZ

Hereditör optik nöropatiler, optik sinir fonksiyon bozukluğunun ailesel geçiş veya genetik analize dayandığı kalıtsal nadir bir hastalık grubunu içerir. Leber'in Hereditör Optik Nöropatisi (LHON), Dominant Optik Atrofi (DOA) ve Resesif Optik Atrofiler bu hastalık grubunda yer almaktadır. Bu hastalıklar izole olabileceği gibi, başka sistemik bozukluklarla birlikte izlenebilir. Leber'in Hereditör Optik Nöropatisi en sık izlenen kalıtsal mitokondriyal hastalıktır. Leber'in Hereditör Optik nöropatisi yaşamın 2.-3. dekadında akut-subakut, ağrısız görme kaybı şeklinde bulgu verir ve sıklıkla 6-8 hafta içinde diğer göz tutulur. Dominant Optik Atrofi ise en sık izlenen hereditör optik nöropati olup, birinci dekada yavaş ilerleyen, bilateral, simetrik görme kaybına neden olur. Resesif optik atrofiler DOA'ya göre daha erken yaşta başlar, bu hastalarda nistagmus ve ciddi görme kaybı izlenir. Günümüzde hereditör optik nöropatilerin kesin tedavisi bulunmamakla beraber, LHON hastalarında idebenon tedavisi ve 11778 gen mutasyonu olan hastalarda gen tedavisi uygulanmaktadır.

Anahtar kelimeler: Dominant Optik Atrofi, idebenon, Leber'in Hereditör Optik Nöropatisi, resesif optik atrofi

Abstract

The hereditary optic neuropathies comprise a rare group of disorders in which the cause of optic nerve dysfunction appears to be heritable based on familial expression or genetic analysis. Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON), Dominant Optic Atrophy (DOA) and Recessive Optic Atrophies are included in this disease group. These diseases may be isolated or accompanied by other systemic or central nerve system disorders. Leber's Hereditary Optic Neuropathy is the most common hereditary mitochondrial disease. Leber's Hereditary Optic neuropathy presents with acute-subacute, painless vision loss in the 2nd-3rd decade of life, and the other eye is usually affected within 6-8 weeks. Dominant Optic Atrophy is the most common hereditary optic neuropathy and causes slowly progressive, bilateral, symmetric vision loss in the first decade. Recessive optic atrophy begins at an earlier age than DOA, and nystagmus and severe vision loss are observed in these patients. Although there is no definitive treatment for hereditary optic neuropathies today, idebenone treatment and gene therapy for 11778 gene mutation are performed for LHON.

Keywords: Dominant Optic Atrophy, idebenone, Leber's Hereditary Optic Neuropathy, recessive optic atrophy

Giriş

Herediter optik nöropatiler heterojen bir hastalık grubu olup, bu hastalarda optik sinir disfonksiyonuna bağlı görme kaybı gelişir. Bu hastalıklar izole olabileceği gibi, başka sistemik veya santral sinir sistemi (SSS) patolojileri ile birlikte izlenebilir. Herediter optik nöropatiler dominant, resesif veya mitokondriyal kalıtım paternine sahip olabileceği gibi sporadik olarak da gelişebilir.

Leber'in Herediter Optik Nöropatisi

Leber'in Herediter Optik Nöropatisi (LHON) ilk kez 1871 yılında Leber tarafından tanımlanan herediter optik nöropati olup, en sık izlenen kalıtsal mitokondriyal hastalıktır. Hızlı ve ciddi bilateral görme kaybı yapan bu hastalık 1/27.000-45.000 prevalans ile nadir izlenmektedir.¹

Fizyopatoloji

Hücreler için gerekli ATP üretiminde görevli olan mitokondrilerin iç membranında 5 kompleks bulunur. Glikoliz ve Krebs siklusu ile elde edilen bileşiklerdeki hidrojen atomları elektron taşıma zincirini (ETZ) oluşturan ilk 4 kompleksten geçtikten sonra kompleks 5'te hücreler için gerekli olan ATP üretilir. Leber'in Herediter Optik Nöropatisi'nde diğer adı NADH dehidrogenaz kompleksi olan ETZ'nin kompleks I'inde defekt mevcuttur. Bu defekt sonucu oksidatif strese bağlı serbest radikal oluşumu meydana gelir ve reaktif oksijen ürünleri artar.²⁻⁴

Hastalık mitokondriyal DNA'daki nokta mutasyonlar sonucu gelişmektedir ve mitokondriyal DNA maternal geçiş özelliğine sahip olduğu için LHON maternal geçiş özelliği göstermektedir. Gelişen nokta mutasyonlar ETZ Kompleks I'ı etkileyerek hastalığın gelişmesine yol açar. Günümüzde hastalık patogenezi ile ilişkili birçok mitokondriyal mutasyon tanımlanmış olsa da vakaların %95'inden fazlasında 11778, 3460 ve 14484 kromozomları üzerindeki üç nokta mutasyonu sorumludur. Hastaların %50-76'sında G11778A, %7-30'unda G3460A ve %7-30'unda T14484C nokta mutasyonu mevcuttur.⁵ Bu üç mutasyon primer mutasyon olarak adlandırılır ve sağlıklı kişilerde bulunmaz. Fakat primer mutasyonu olan her kişide hastalık gelişmek zorunda değildir. 11778 nokta mutasyonu kompleks I'in ND4 alt ünitesini, 3460 mutasyonu ND1 alt ünitesini, 14484 mutasyonu ise ND6 alt ünitesini etkilediği için bu gen mutasyonları ilgili alt ünitenin adı ile de adlandırılmaktadır (11778 gen mutasyonunun diğer adı ND4 mutasyonu gibi).

Her ne kadar hastalık gelişiminden sorumlu olan mitokondriyal DNA mutasyonu hem kız hem de erkek çocuklara aktarılsa da hastalığın neden erkeklerde daha sık izlendiği tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca primer mutasyonu taşıyan herkeste hastalık gelişmez ve aynı ailede farklı fenotipik özellikler izlenebilir. Bu nedenle hastalığın gelişiminde bazı genetik ve çevresel düzenleyici faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir.

Hastalığın erkeklerde daha sık izlenmesinin nükleer genetik faktörlerle ve hormonal faktörlerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Her ne kadar hastalık mitokondriyal DNA mutasyonu ile gelişse de yapılan çalışmalarda X kromozomu üzerinde hastalık gelişiminde rolü olan bölgeler tanımlanmıştır.⁶⁻⁸ Bu X kromozomu kadınlara aktarılsa bile ikinci X kromozomu sayesinde hastalık izlenmeyebilir. Fakat erkeklerde tek X kromozomu varlığı nedeniyle patolojik X kromozomunun aktarılması durumunda hastalık gelişebilir.^{9,10} Ayrıca hastalığın erkeklerde daha sık izlenmesinde hormonal faktörlerin rolü olduğu da düşünülmektedir. 17-beta östradiol tedavisi uygulanan mutasyonlu hücrelerde patolojik değişikliklerin azaldığı ve mitokondriyal biyogenezinin daha etkili olduğu gösterilmiştir.¹¹ Bu durum, kadınlarda hastalığın daha az izlenmesinin yüksek östrojen düzeyleri ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Aynı ailede farklı fenotipik özelliklerin izlenmesinde mitokondriyal genetik faktörlerin etkisi olabilir. Normal ve mutant mitokondriyal DNA'nın bir arada bulunması mitokondriyal DNA heteroplazmisi olarak adlandırılır ve bu oran kişiler arası farklılık göstermektedir. Heteroplazmik LHON taşıyıcılarında mutant DNA miktarı %60'ın üzerinde olduğu zaman görme kaybı gelişmektedir.¹² Ayrıca monozigot ikizlerde farklı etkilermelerin bildirilmesi, hastalığın gelişiminde çevresel faktörlerin de rolünün olduğunu göstermektedir.¹³ Oksidatif fosforilasyonu hasarlandıran dış faktörler hastalığın gelişimine katkıda bulunabilir. Tütün ve alkol bu dış faktörlerin başında gelmektedir.¹⁴ Vaka raporlarında bazı ilaçların (antitüberküloz ve antiretroviral ilaçlar), diyet takviyelerinin ve kimyasal toksinlerin hastalık başlangıcı ile ilişkili olabileceği de gösterilmiştir.¹⁴⁻¹⁷

Klinik Bulgular

Hastalık tipik olarak yaşamın 2.-3. dekadında izlenir. Fakat yine de farklı yaşlarda bulgu verebileceği akılda tutulmalıdır. Leber'in Herediter Optik Nöropatisi başlangıcı farklı çalışmalarda 8-60 yaş aralığında bildirilmiştir.¹⁸ Hastaların %80-90'ını erkekler oluşturur. Bu nedenle özellikle erkek hastalarda optik nöropati geliştiği zaman ayırıcı tanıda LHON yer almalıdır.

Preseptomatik Dönem Bulguları: Aseptomatik taşıyıcılarda görme keskinliğinde azalma olmasa da subklinik renk görme bozuklukları ve santral görme alanı defektleri izlenebilir. Bazı taşıyıcılarda optik disk etrafında telenjektatik damarlar ve lokal retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlaşması olabilir.

Akut Dönem Bulguları: Hastalar akut-subakut, ağrısız, tek taraflı, santral görmede azalma şikayeti ile başvurur ve 4-6 hafta içinde görme kaybı progresyon gösterir. Görme keskinliği sıklıkla 5/200-20/200 aralığındadır. Fakat yine de ışık hissine kadar düşen ciddi görme kayıpları gelişebilir. Bu hastalarda renkli görme ciddi düzeyde etkilenir, fakat ciddi görme kaybında bile ışık reaksiyonları normal alınabilir. Normal ışık reaksiyonu yanıtının melanopsin içeren retina gangliyon hücrelerinin selektif olarak korunmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Melanopsin içeren gangliyon hücreleri ATP'ye daha az duyarlı oldukları için oksidatif strese daha dirençlidir.¹⁹ Fakat bazı çalışmalarda ise unilateral veya asimetrik etkilenme olan hastalarda afferent pupil defektinin olduğu gösterilmiştir.²⁰ Bu hastalarda ciddi görme kaybıyla beraber, santral ve santroçekal görme alanı defektleri izlenir.

Leber'in Hereditör Optik Nöropatisi hastalarında, preseptomatik ve akut dönemde fundus muayenesinde karakteristik triad mevcuttur. Optik disk ve etrafındaki RSLT'de yalancı ödem veya hiperemi ile birlikte şişme, sirkümpapiller telenjektatik mikroanjyopati ve fundus flöresein anjiyografide (FFA) sızıntı veya gerçek ödem olmaması hastalığın klasik triadını oluşturur. Enerji bağımlı bir olay olan hücre iskeleti taşıma sisteminin etkilenmesi sonucu aksoplazmik staz gelişmekte ve bu durum RSLT'de şişme ile sonuçlanmaktadır. Bu hastalarda asıl olarak etkilenen lifler papilomaküler liflerdir. Fakat hastaların %20'sinde optik disk normal izlenebilir ve yanlışlıkla fonksiyonel görme kaybı tanısı alabilir.^{21,22} Ayrıca LHON hastalarında optik disk sıklıkla kalabalık görünümündedir ve damarlarda geç dallanma değişiklikleri izlenir.

Kronik Dönem Bulguları: Altı hafta içinde fundus bulgularından bağımsız olarak optik diskte atrofi gelişir. Papilomaküler liflerin erken etkilenmesi nedeniyle atrofi ilk olarak disk temporalinde izlenir. Optik atrofi geliştikten sonra yalancı papilödem ve telenjektatik görünüm kaybolduğu için fundus muayenesi ile LHON tanısının konulması zordur.

Diğer Gözün Tutulumu

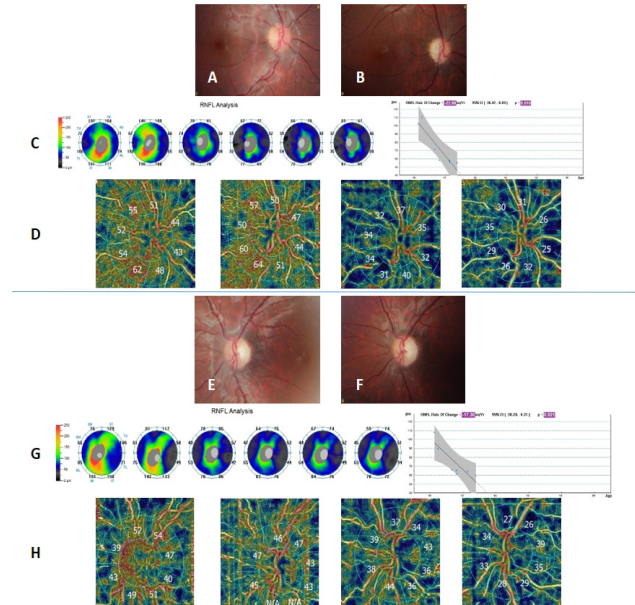
Sıklıkla 2-3 ay içinde diğer gözde tutulum olur. Fakat iki göz tutulumu arasında geçen süre değişken olabilir veya az da olsa eş zamanlı tutulum izlenebilir.^{22,23} Eş zamanlı tutulum olan vakaların bir kısmı ilk gözde tutulumun atlandığı vakalardır.

Optik Koherens Tomografi Bulguları

Leber'in Hereditör Optik Nöropatisi taşıyıcılarında ve hastalığın preseptomatik döneminde papilomaküler liflerde kalınlık artışı izlenebilir. Görme kaybının başladığı fakat fundus bulgularının belirgin olmadığı erken dönemde retina gangliyon hücre kaybı mevcuttur. Hastalığın semptomatik hale gelmesi ile öncelikle papilomaküler RSLT'de, ardından süperior ve inferior RSLT'de incelmeye gelişir. Optik atrofi gelişimi ile papilomaküler liflerde en belirgin olmak üzere RSLT'de yaygın incelmeye izlenir.

Optik Koherens Tomografi Anjiyografi Bulguları

Leber'in Hereditör Optik Nöropatisi peripapiller mikrovasküler değişikliklerin izlenmesi nedeniyle günümüzde nörovasküler bozukluk olarak kabul edilmektedir. Optik koherens tomografi anjiyografide peripapiller, yüzeyel ve derin kapiller pleksus damar yoğunluğunda azalma izlenebilir (Şekil).^{24,25}



Şekil: LHON tanısı ile takip edilen 8 yaşında erkek çocuğun 30 aylık izleminde optik diskinde izlenen progresif değişiklikler

Sistemik Bulgular

Leber'in Hereditör Optik Nöropatisi hastalarında preekstasyon sendromları ve aritmi gibi kardiyak patolojiler, iskelet sistemi bozuklukları, SSS ve periferik sinir sistemi tutulumu izlenebilir.^{26,27} Bu hastalarda multiple skleroz benzeri nörolojik bozukluklar bildirilmiştir.²⁸ Optik nöropati ile ciddi psikiyatrik bozukluk, spastik distoni, ataksi ve ensefalopatinin birlikte olduğu durumda hastalık LHON Artı Sendromu olarak adlandırılmaktadır.²⁹

Hastalık Seyri

Görme keskinliği 4-6 hafta içinde azaldıktan sonra sıklıkla bu düzeyde kalır. Fakat mevcut olan gen mutasyonu tipine bağlı olarak hastaların %4-32'sinde spontan düzelme olabilir.^{30,31} Spontan düzelme olasılığı 14484 mutasyonunda en fazla, 11778 mutasyonunda ise en düşüktür.^{23,32} Nadir de olsa görme kaybında rekürrensler olabilir.

Tedavi

Günümüzde LHON hastalığının kesin tedavisi olmamakla birlikte, hastalık gelişimini ve progresyonunu önlemeye yönelik umut vadeden yöntemler denenmektedir.

Yaşam Tarzı Değişikliği ve Genel Önlemler: Hastalığın etyopatogenezinde ve progresyonunda etkisi olduğu düşünülen faktörlerden uzak durulması gerekmektedir. Hastalar, bu faktörlerin başında gelen sigara kullanımından kaçınılmalıdır. Alkol kullanımının etkisi ise sigaradan daha az olup, alkol kullanımı azaltılmalıdır. Mitokondriyal hastalıklarda olduğu gibi LHON hastalarında da mitokondri fonksiyonunu etkileyen ilaçlar kullanılmamalıdır. Bu ilaçlar arasında valproik asit, aminoglikozidler ve anesteziye kullanılan nöromusküler bloke edici ajanlar yer almaktadır.³³

Antioksidan Tedaviler: Antioksidan tedavi ile amaç mitokondriyal solunumun artırılması ve böylelikle reaktif oksijen ürünü oluşumunun azaltılmasıdır. Bu amaçla ubiñon ailesinden koenzim Q10 denenmiştir. Koenzim Q10 elektronları direkt olarak sitozolden kompleks 3'e taşır ve böylelikle kompleks 1'in bypass edilmesini sağlayarak reaktif oksijen ürünü oluşumunu azaltır. Fakat koenzim Q10 oral kullanıldığı zaman kan beyin bariyerini geçemez. Diğer mitokondriyal hastalıklarda faydalı olmasına rağmen LHON hastalarında etkisi yoktur. Bu nedenle koenzim Q10'un sentetik suda çözünen analogu olan idebenon kullanılmaktadır. İdebenon, 2015 yılında Avrupa İlaç Ajansı tarafından LHON tedavisi için onay almıştır. Adolesan ve erişkinler için bölünmüş 3 doz şeklinde 900 mg/gün kullanılması önerilmektedir. İdebenon tedavisinin özellikle hastalığın erken döneminde etkili olduğu düşünülmektedir. Fakat profilakside ve diğer gözün korunmasında etkili değildir.³⁴

Gen Tedavisi: Gen tedavisi ile eksik veya hatalı genin kopyasının hedef hücreye aktarılması ve böylece eksik protein üretiminin sağlanması amaçlanmaktadır. Leber'in Hereditör Optik Nöropatisi'nde mutasyon mitokondriyal DNA'da olduğu için bu aktarımın mitokondriyal DNA'ya yapılması gerekmektedir. Fakat mitokondriyal membranın çift tabakalı yapısı, ilgili genin mitokondriye geçişi için bariyer etkisi oluşturur. Bu hastalarda allotopik ekspresyon tekniği ile

mitokondriyal genin nükleus içine fonksiyonel relokasyonu ve bu gen tarafından kodlanan polipeptidin sitoplazmadan mitokondriye taşınımı sağlanır.³⁵ Günümüzde sadece 11778 gen mutasyonu için gen tedavisi mevcut olup, adenovirüs vektörü kullanılarak intravitreal uygulama yapılmaktadır. Tek göze gen tedavisi uygulanan hastalarda diğer gözde de görme keskinliğinde artış olduğu gösterilmiştir. Bu durumun, viral vektör DNA'nın optik yollarla diğer göze transferi ile ilgili olabileceği düşünülmektedir.³⁶

Diğer Tıbbi Tedaviler: Brimonidin bir alfa-2 agonist analogu olup, topikal kullanımında optik sinir üzerinde nöroprotektif etkisi vardır. Bu nedenle, LHON hastalarında etkili olabileceği düşünülmektedir. Fakat tek taraflı tutulumu olan hastalarda erken dönemde başlanan tedavinin, diğer gözün tutulumunu engellemediği gösterilmiştir.³⁷

Üçüncü jenerasyon kinin molekülü olan alfa-tokotrienol kinon (EPI-743) ise glutatyon depolarını yenileyerek oksidatif stresi azaltan nöroprotektif ve antioksidatif bir ilaçtır. Diğer mitokondriyal hastalıkların tedavisinde kullanılan bu ilacın LHON hastalarında faydalı olabileceği düşünülmektedir.³⁸

Siklosporin A mitokondriyal geçirgenlikte etkili olan geçiş porlarının açılışını inhibe eder. Bu porların açılışı, hasar ile indüklenen hücre ölümünde etkilidir. Fakat son 6 ay içinde tutulumu olan gözlerde uygulanan oral siklosporin A tedavisine rağmen görme kaybında progresyonun devam ettiği ve diğer gözde tutulum olduğu gösterilmiştir.³⁹

Yeni Tedavi Seçenekleri: Leber'in Hereditör Optik Nöropatisi hastalarında bazı yeni tedavi seçenekleri gündemdedir. Bunların arasında ketojenik diyet uygulaması, mitokondriyal biyogenezis aktivasyonu, östrojen tedavisi ve kök hücre uygulamaları yer almaktadır.

Yüksek yağ ve düşük karbonhidrat içeriğinden oluşan ketojenik diyet açlığın neden olduğu ketozis durumunu taklit eder. Böylelikle, ketojenik diyetin antioksidan kapasiteyi artırarak nöroprotektif bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Ketojenik diyetle sibirid hücrelerde m.13094 T>C heteroplazmik mutasyonunda azalma olduğu gösterilmiştir.⁴⁰

Fizyolojik bir süreç olan mitokondriyal biyogeneziste ise hücre mitokondrilerinin sayısı ve büyüklüğü artırılarak daha fazla enerji üretilir. Leber'in Hereditör Optik Nöropatisi taşıyıcılarında artmış mitokondriyal biyogenezis olduğu ve bu durumun hastalıktan koruyucu bir etkisinin olduğu düşünülmektedir.⁴¹ Bu nedenle mitokondriyal biyogenezisin artırılması hastalık gelişiminin önlenmesinde etkili olabilir.

Hastalığın özellikle erkek cinsiyette gelişmesi hastalık gelişiminde östrojenin koruyucu rolünün olduğunu

düşündürmektedir. Östrojen mitokondriyal biyogenezisi aktive eder, bu nedenle östrojenin hem hastalığın tedavisinde hem de profilaksisinde kullanılabileceği düşünülmektedir.¹¹

Son zamanlarda LHON hastalarında kök hücre tedavisi üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Kök hücre tedavisi ile bu hastalarda görme keskinliğinde artış elde edilmiştir.⁴²

Leber'in Herediter Optik Nöropatisi ile ilgili olarak 2016 yılında çok sayıda nörolog ve oftalmoloğun katıldığı konsensüs sonucu bir tedavi algoritması oluşturulmuştur.⁴³ Bu algoritmaya göre 1 yıldan daha kısa süreli görme kaybı olan hastalara yaşam tarzı değişikliği, idebenon tedavisi (900 mg/gün, en az 1 yıl) ve 11778 (ND4) gen mutasyonu olan hastalara gen tedavisi önerilmektedir. Görme kaybı 1 yıldan daha uzun süreli olan hastalarda ise bu tedavilerin yerinin olmadığı, hastaların az görme rehabilitasyonuna yönlendirilmesi gerektiği belirtilmektedir.

Dominant Optik Atrofi

Tip 1 Optik Atrofi veya Kjer Optik Nöropatisi olarak da adlandırılan Dominant Optik Atrofi (DOA) en sık izlenen herediter optik nöropatidir. İnkomplet penetransta otozomal dominant geçiş özelliği ve farklı klinik ekspresyon gösteren bu hastalık kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta izlenir.

Fizyopatoloji

Hastaların %70'inden fazlasında 3. kromozom üzerinde bulunan OPA1 gen mutasyonu mevcuttur.⁴⁴ OPA 1 geni mitokondri iç membranında bulunan ve mitokondriyal füzyon sürecinde görevli olan GTPaz'ı kodlar.⁴⁵ OPA1 gen mutasyonu sonucu mitokondri iç membranının yapısı ve bütünlüğü bozularak primer retina gangliyon hücre dejenerasyonu gelişir. Daha az sıklıkta OPA3, OPA4, OPA5 ve OPA8 gen mutasyonları bildirilmiştir.⁴⁶⁻⁴⁹

Klinik Bulgular

Dominant Optik Atrofi genellikle yaşamın birinci dekadında hafif-orta düzeyde, bilateral, simetrik görme kaybı şeklinde bulgu verir. Görme kaybının yavaş ilerlemesi nedeniyle hastalar sıklıkla görme kaybının başlangıç zamanını tam olarak bilemez.⁵ Görme keskinliği tipik olarak 20/70-20/100 arasında olsa da tam veya parmak sayma düzeyinde değişebilir ve sıklıkla iki gözde aynı düzeydedir. Fakat aynı ailenin etkilenen bireylerinde farklı düzeylerde olabilir. Bu hastalarda renk görme bozukluğu karakteristik olarak mavi-sarı bozukluk şeklindedir. Fakat yine de daha yaygın etkilenme izlenebilir. Hastalarda tipik olarak santral, parasantral veya santroçekal skotom şeklinde görme alanı defekti gelişir.

Fundus muayenesinde tipik olarak papilomaküler liflerin etkilenmesi nedeniyle optik disk temporalinde solukluk izlenmektedir.⁵⁰ Fakat optik atrofi belirgin olmayacağı gibi, tüm diskte solukluk gelişen hastalar da olabilir. Optik disk solukluğunun şiddeti ile görme keskinliği, renk görme ve görme alanı değişiklikleri arasında ilişki yoktur.

Optik Koherens Tomografi Bulguları

Optik koherens tomografide erken dönemde papilomaküler liflerde daha belirgin olmak üzere retina gangliyon hücre kaybı izlenir. Ardından temporal ve inferior kadrantlarda daha belirgin olacak şekilde RSLT'de diffüz incelme gelişir. Bu incelme son dönemde nazal kadranda rölatif olarak korunma ile birlikte süperior, inferior ve temporal kadranda izlenir.

Sistemik Bulgular

Hastaların yaklaşık %20'sinde sensörinöral işitme kaybı, serebellar ataksi, periferik nöropati, miyopati ve spastik parapleji gibi göz dışı bulgular izlenmektedir. Bu durumda hastalık DOA Artı Hastalığı olarak adlandırılmaktadır.⁵¹ Bu nedenle DOA hastaları başta sensörinöral işitme kaybı olmak üzere eşlik edebilecek diğer sistemik bulgular açısından araştırılmalıdır.

Hastalık Seyri

Hastalığın prognozu genel olarak iyi olsa da görme keskinliğindeki azalma kişiler arası farklılık gösterebilir. Progresyon ikinci dekadadan sonra sabit kalabileceği gibi bazı hastalarda çok yavaş olarak ilerleyen dekadalarda da devam edebilir. Bu hastalarda spontan düzelme olmamaktadır.

Tedavi

Dominant Optik Atrofi'nin herhangi bir tedavisi bulunmamakla birlikte idebenon tedavisinin görsel fonksiyonları iyileştirdiğine dair çalışmalar mevcuttur.^{52,53} Valentin ve ark.'ın⁵³ çalışmasında OPA1 gen mutasyonu olan 16 hastaya 12 ay boyunca 900 mg idebenon tedavisi verilmiş ve tedavi sonunda görme keskinliğinde artış olduğu gösterilmiştir. Romagnoli ve ark.⁵⁴ ise OPA 1 gen mutasyonu pozitif olan 7 DOA hastasında idebenon tedavisinin etkisini değerlendirmiş ve tedavi alan hastalarda tedavi almayan hastalara göre görme keskinliğinde artış veya stabilizasyon açısından anlamlı fark olduğunu göstermiştir.

Son yıllarda yapılan kök hücre tedavisi çalışmaları ile DOA hastalarında görme keskinliğinin arttırıldığına dair sonuçlar elde edilmiştir. SCOTS (Stem Cell Ophthalmology Treatment Study) çalışmasında 6 hastaya otolog kemik iliği kökenli kök hücre uygulaması yapılmış ve 6 hastanın 5'inin (%83,3) her iki gözünde görme keskinliğinde ortalama 2,125 Snellen sırası artış bildirilmiştir.⁵⁵ Ayrıca bu hastalarda gen

tedavisi üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Jüschke ve ark. snRNA adaptasyonu ile OPA1 gen mutasyonunu düzelten yeni bir gen tedavisi tanımlamışlardır.⁵⁶

Resesif Optik Atrofiler

Resesif optik atrofiler çok nadir görülen bir hastalık grubu olup, izole veya başka nörolojik bozukluklarla birlikte izlenebilir. Otozomal resesif kalıtım paternine sahip bu hastalıkta sıklıkla akraba evliliği öyküsü vardır. Resesif Optik Atrofi, DOA'ya göre daha erken yaşlarda daha ciddi bulgularla seyredir. Hastalık sıklıkla yaşamın ilk yıllarında bulgu verir. Bazen konjenital olarak da gelişebilir.

Bu hastalarda görme keskinliğinde belirgin azalma ile birlikte arayıcı nistagmus mevcuttur. Renk görme ciddi düzeyde etkilenmiştir. Fundus muayenesinde optik diskte derin bir çukurlaşma ile birlikte belirgin diffüz atrofi izlenir. Görme alanında parasantral skotomlar ile birlikte değişken düzeyde periferik daralma izlenebilir.

Resesif optik atrofiler; Behr Sendromu, Wolfram Sendromu (DIDMOAD), Costeff Sendromu (Tip-III Metilglutakonik asidüri) ve SPOAN Sendromu (Spastik Parapleji-Optik Atrofi- Nöropati) ile birlikte izlenebilir. Behr Sendromu'nda optik atrofi ile birlikte serebellar ataksi, spinoserebellar dejenerasyon, mental retardasyon ve piramidal yol bozuklukları mevcuttur.⁵⁷ Wolfram Sendromu'nda optik atrofiye diabetes insipidus, diabetes mellitus ve sağırılık eşlik eder. Hastalığın diğer adı olan DIDMOAD bu bulguların baş harflerinden oluşmaktadır (Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, Deafness).⁵⁸ Costeff Sendromu erken başlangıçlı bilateral optik atrofi, geç başlangıçlı spastisite, ekstrapiramidal yol disfonksiyonları, ataksi ve kognitif bozukluklarla karakterize bir sendromdur.⁵⁹ SPOAN Sendromu'nda ise konjenital optik atrofi, infantil dönemde başlayan spastik parapleji, çocukluk döneminde başlayan progresif motor ve duyuşal nöropati ve üçüncü dekatta başlayan dizartri izlenir.⁶⁰

Tedavi

Dominant Optik Atrofi hastalarında olduğu gibi günümüzde resesif optik atrofilerin herhangi bir tedavisi bulunmamaktadır. Fakat vaka sunumu şeklinde tedaviler mevcuttur. Bababeygy ve ark.⁶¹ Wolfram Sendromu olan 21 yaşında bir hastada idebenon tedavisi ile görme keskinliğinde artış olduğunu bildirmiştir. Rotsos ve ark.⁶² ise Wolfram Sendromu olan başka bir hastada 6 aylık idebenon tedavisi sonrası görme fonksiyonunda artış olduğunu göstermiştir.

Sonuç

Sonuç olarak hereditör optik nöropatiler nadir izlenen heterojen bir hastalık grubu olup, bu hastalıklarda her iki gözde ciddi düzeyde görme kaybı gelişmektedir. Günümüzde hereditör optik nöropatilerin kesin bir tedavisi olmamakla beraber, bu konuda çalışmalar yürütülmektedir.

Açıklama

Bu derleme yazısında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Catarino CB, von Livonius B, Priglinger C, et al. Real-World Clinical Experience With Idebenone in the Treatment of Leber Hereditary Optic Neuropathy-Response to Dr. Finsterer's Letter. *J Neuroophthalmol.* 2023;43(3):e96.
2. Wong A, Cavelier L, Collins-Schramm HE, et al. Differentiation-specific effects of LHON mutations introduced into neuronal NT2 cells. *Hum Mol Genet.* 2002; 11(4):431-438.
3. Carelli V, Rugolo M, Sgarbi G, et al. Bioenergetics shapes cellular death pathways in Leber's hereditary optic neuropathy: a model of mitochondrial neurodegeneration. *Biochim Biophys Acta.* 2004; 1658(1-2):172-179.
4. Baracca A, Solaini G, Sgarbi G, et al. Severe impairment of complex I-driven adenosine triphosphate synthesis in leber hereditary optic neuropathy cybrids. *Arch Neurol.* 2005;62(5):730-736.
5. 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.
6. Hudson G, Keers S, Yu-Wai-Man P, et al. Identification of an X-chromosomal locus and haplotype modulating the phenotype of a mitochondrial DNA disorder. *Am J Hum Genet.* 2005;77(6):1086-1091.
7. Ji Y, Jia X, Li S, Xiao X, Guo X, Zhang Q. Evaluation of the X-linked modifier loci for Leber hereditary optic neuropathy with the G11778A mutation in Chinese. *Mol Vis.* 2010;16:416-424.
8. Shankar SP, Fingert JH, Carelli V, et al. Evidence for a novel x-linked modifier locus for leber hereditary optic neuropathy. *Ophthalmic Genet.* 2008; 29(1):17-24.
9. Hudson G, Carelli V, Horvath R, Zeviani M, Smeets HJ, Chinnery PF. X-Inactivation patterns in females harboring mtDNA mutations that cause Leber hereditary optic neuropathy. *Mol Vis.* 2007;13:2339-2343.
10. Oostra RJ, Kemp S, Bolhuis PA, Bleeker-Wagemakers EM. No evidence for 'skewed' inactivation of the X-chromosome as cause of Leber's hereditary optic neuropathy in female carriers. *Hum Genet.* 1996;97(4):500-505.
11. Giordano C, Montopoli M, Perli E, et al. Oestrogens ameliorate mitochondrial dysfunction in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain.* 2011;134(Pt 1):220-234.

12. Chinnery PF, Andrews RM, Turnbull DM, Howell NN. Leber hereditary optic neuropathy: Does heteroplasmy influence the inheritance and expression of the G11778A mitochondrial DNA mutation?. *Am J Med Genet.* 2001;98(3): 235-243.
13. Biousse V, Brown MD, Newman NJ, et al. De novo 14484 mitochondrial DNA mutation in monozygotic twins discordant for Leber's hereditary optic neuropathy. *Neurology.* 1997; 49(4):1136-1138.
14. Kirkman MA, Yu-Wai-Man P, Korsten A, et al. Gene-environment interactions in Leber hereditary optic neuropathy. *Brain.* 2009;132(Pt 9):2317-2326.
15. Sadun AA, Carelli V, Salomao SR, et al. Extensive investigation of a large Brazilian pedigree of 11778/haplogroup J Leber hereditary optic neuropathy. *Am J Ophthalmol.* 2003;136(2):231-238.
16. Sanchez RN, Smith AJ, Carelli V, Sadun AA, Keltner JL. Leber hereditary optic neuropathy possibly triggered by exposure to tire fire. *J Neuroophthalmol.* 2006; 26(4):268-272.
17. Carelli V, Franceschini F, Venturi S, et al. Grand rounds: could occupational exposure to n-hexane and other solvents precipitate visual failure in leber hereditary optic neuropathy? *Environ Health Perspect.* 2007;115(1):113-115.
18. Newman NJ, Lott MT, Wallace DC. The clinical characteristics of pedigrees of Leber's hereditary optic neuropathy with the 11778 mutation. *Am J Ophthalmol.* 1991; 111(6):750-762.
19. La Morgia C, Ross-Cisneros FN, Sadun AA, et al. Melanopsin retinal ganglion cells are resistant to neurodegeneration in mitochondrial optic neuropathies. *Brain.* 2010;133(Pt 8):2426-2438.
20. Jacobson DM, Stone EM, Miller NR, et al. Relative afferent pupillary defects in patients with Leber hereditary optic neuropathy and unilateral visual loss. *Am J Ophthalmol.* 1998;126(2):291-295.
21. Nikoskelainen E, Sogg RL, Rosenthal AR, Friberg TR, Dorfman LJ. The early phase in Leber hereditary optic atrophy. *Arch Ophthalmol.* 1977;95(6):969-978.
22. 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):504-514.
23. Harding AE, Riordan-Eva P, Govan GG. Mitochondrial DNA diseases: genotype and phenotype in Leber's hereditary optic neuropathy. *Muscle Nerve Suppl.* 1995;3:S82-84.
24. Balducci N, Cascavilla ML, Ciardella A, et al. Peripapillary vessel density changes in Leber's hereditary optic neuropathy: a new biomarker. *Clin Exp Ophthalmol.* 2018;46(9):1055-1062.
25. Bingöl Kızıltunç P, Tüntaş Bilen F, Atilla H. Optical coherence tomography angiography findings in long-term follow-up of Leber's Hereditary Optic neuropathy: report of two cases. *Türk J Ophthalmol.* 2020;50(5):313-316.
26. Nikoskelainen EK, Savontaus ML, Huoponen K, Antila K, Hartiala J. Pre-excitation syndrome in Leber's hereditary optic neuropathy. *Lancet.* 1994;344(8926):857-858.
27. Finsterer J, Zarrouk-Mahjoub S. Neuropathy of peripheral nerves in Leber's hereditary optic neuropathy. *J Neurol Sci.* 2018;390:193-194.
28. Matthews L, Enzinger C, Fazekas F, et al. MRI in Leber's hereditary optic neuropathy: the relationship to multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(5):537-542.
29. Sunshine A, Mandle QJ, Cabal Herrera AM, Zapanta B, Varma H, Magaña S. Pearls & Oy-sters: Leber hereditary optic neuropathy-plus masquerading as neuromyelitis optica spectrum disorder in a 2-year-old child. *Neurology.* 2023;101(24):e2585-e2588.
30. Spruijt L, Kolbach DN, de Coö RF, et al. Influence of mutation type on clinical expression of Leber hereditary optic neuropathy. *Am J Ophthalmol.* 2006;141(4):676-682.
31. Yamada K, Mashima Y, Kigasawa K, Miyashita K, Wakakura M, Oguchi Y. High incidence of visual recovery among four Japanese patients with Leber's hereditary optic neuropathy with the 14484 mutation. *J Neuroophthalmol.* 1997;17(2):103-107.
32. Newman NJ, Carelli V, Taiel M, Yu-Wai-Man P. Visual outcomes in Leber hereditary optic neuropathy patients With the m.11778G>A (MTND4) mitochondrial DNA mutation. *J Neuroophthalmol.* 2020;40(4):547-557.
33. De Vries MC, Brown DA, Allen ME, et al. Safety of drug use in patients with a primary mitochondrial disease: an international Delphi-based consensus. *J Inherit Metab Dis.* 2020;43(4):800-818.
34. Barnils N, Mesa E, Muñoz S, Ferrer-Artola A, Arruga J. Response to idebenone and multivitamin therapy in Leber's hereditary optic neuropathy. *Arch Soc Esp Ophthalmol.* 2007; 82(6):377-380.
35. de Grey AD. Mitochondrial gene therapy: an arena for the biomedical use of inteins. *Trends Biotechnol.* 2000;18(9): 394-399.
36. Yu-Wai-Man P, Newman NJ, Carelli V, et al. Bilateral visual improvement with unilateral gene therapy injection for Leber hereditary optic neuropathy. *Sci Transl Med.* 2020; 12(573).
37. Newman NJ, Biousse V, David R, et al. Prophylaxis for second eye involvement in leber hereditary optic neuropathy: an open-labeled, nonrandomized multicenter trial of topical brimonidine purite. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(3):407-415.
38. Sadun AA, Chicani CF, Ross-Cisneros FN, et al. Effect of EPI-743 on the clinical course of the mitochondrial disease Leber hereditary optic neuropathy. *Arch Neurol.* 2012;69(3): 331-338.
39. Leruez S, Verny C, Bonneau D, et al. Cyclosporine A does not prevent second-eye involvement in Leber's hereditary optic neuropathy. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):33.
40. Emperador S, López-Gallardo E, Hernández-Ainsa C, et al. Ketogenic treatment reduces the percentage of a LHON heteroplasmic mutation and increases mtDNA amount of a LHON homoplasmic mutation. *Orphanet J Rare Dis.* 2019; 14(1):150.
41. Giordano C, Iommarini L, Giordano L, et al. Efficient mitochondrial biogenesis drives incomplete penetrance in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain.* 2014;137(Pt 2): 335-353.
42. Weiss JN, Levy S, Benes SC. Stem Cell Ophthalmology Treatment Study (SCOTS): bone marrow-derived stem cells in the treatment of Leber's hereditary optic neuropathy. *Neural Regen Res.* 2016; 11(10):1685-1694.
43. Carelli V, Carbonelli M, de Coö IF, et al. International consensus statement on the clinical and therapeutic management of Leber hereditary optic neuropathy. *J Neuroophthalmol.* 2017;37(4):371-381.
44. Williams PA, Morgan JE, Votruba M. Mouse models of dominant optic atrophy: what do they tell us about the pathophysiology of visual loss?. *Vision Res.* 2011;51(2):229-234.
45. Van Bergen NJ, Chakrabarti R, O'Neill EC, Crowston JG, Trounce IA. Mitochondrial disorders and the eye. *Eye Brain.* 2011;3:29-47.

46. Reynier P, Amati-Bonneau P, Verny C, et al. OPA3 gene mutations responsible for autosomal dominant optic atrophy and cataract. *J Med Genet.* 2004;41(9):e110.
47. Kerrison JB, Arnould VJ, Ferraz Sallum JM, et al. Genetic heterogeneity of dominant optic atrophy, Kjer type: Identification of a second locus on chromosome 18q12.2-12.3. *Arch Ophthalmol.* 1999; 117(6):805-810.
48. Barbet F, Hakiki S, Orssaud C, et al. A third locus for dominant optic atrophy on chromosome 22q. *J Med Genet.* 2005;42(1):e1.
49. Carelli V, Schimpf S, Fuhrmann N, et al. A clinically complex form of dominant optic atrophy (OPA8) maps on chromosome 16. *Hum Mol Genet.* 2011; 20(10):1893-1905.
50. Asanad S, Tian JJ, Frousiakis S, et al. Optical coherence tomography of the retinal ganglion cell complex in Leber's hereditary optic neuropathy and dominant optic atrophy. *Curr Eye Res.* 2019;44(6):638-644.
51. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Gorman GS, et al. Multi-system neurological disease is common in patients with OPA1 mutations. *Brain.* 2010;133(Pt 3):771-786.
52. Barboni P, Valentino ML, La Morgia C, et al. Idebenone treatment in patients with OPA1-mutant dominant optic atrophy. *Brain.* 2013;136(Pt 2):e231.
53. Valentin K, Georgi T, Riedl R et al. Idebenone treatment in patients with OPA1-dominant optic atrophy: a prospective phase 2 trial. *Neuroophthalmology.* 2023;47(5-6):237-247.
54. Romagnoli M, La Morgia C, Carbonelli M, et al. Idebenone increases chance of stabilization/recovery of visual acuity in OPA1-dominant optic atrophy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020;7(4):590-594.
55. Weiss JN, Levy S. Stem cell ophthalmology treatment study (SCOTS): bone marrow derived stem cells in the treatment of dominant optic atrophy. *Stem Cell Investig.* 2019;6:41.
56. Jüschke C, Klopstock T, Catarino CB, Owczarek-Lipska M, Wissinger B, Neidhardt J. Autosomal dominant optic atrophy: A novel treatment for OPA1 splice defects using U1 snRNA adaption. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2021;26:1186-1197.
57. Kleffner I, Wessling C, Gess B, et al. Behr syndrome with homozygous C19ORF12 mutation. *J Neurol Sci.* 2015;357(1-2):115-118.
58. Du D, Tuhuti A, Ma Y et al. Wolfram syndrome type 1: a case series. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18(1):359.
59. Yahalom G, Anikster Y, Huna-Baron R, et al. Costeff syndrome: clinical features and natural history. *J Neurol.* 2014;261(12):2275-2282.
60. Bazvand F, Keramatipour M, Riaz-Esfahani H, Mahmoudi A. SPOAN syndrome: a novel mutation and new ocular findings; a case report. *BMC Neurol.* 2021;21(1):24.
61. Bababegy SR, Wang MY, Khaderi KR, Sadun AA. Visual improvement with the use of idebenone in the treatment of Wolfram syndrome. *J Neuroophthalmol.* 2012; 32(4):386-389.
62. Rotsos T, Papakonstantinou E, Symeonidis C, Krassas A, Kamakari S. Wolfram syndrome: a case report of two sisters Wolfram syndrome: case report of two sisters. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2022;26:101452.



Doç. Dr. Pınar Bingöl Kızıltunç

2008 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun olmuştur. 2009-2014 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Vehbi Koç Göz Bankası'nda asistanlık eğitimini tamamlamıştır. 2015-2017 yılları arasında Kars-Kağızman Devlet Hastanesi'nde mecburi hizmetini tamamladıktan sonra Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Vehbi Koç Göz Bankası'nda uzman doktor olarak çalışmaya başlamıştır. 2021 yılında doktor öğretim üyesi olan Dr. Kızıltunç, Mart 2022 yılında doçent ünvanını almıştır. Taiwan Academy of Ophthalmology tarafından verilen akademik değişim bursu ile 2015 yılında 1 aylık süre ile Taipei Veterans General Hospital'da nörooftalmoloji ve şaşılık alanında gözlemci olarak bulunmuştur. 2022 yılında ise International Ophthalmological Fellowship Foundation Bursu ile Royal Free Hospital/ Londra'da şaşılık alanında 3 aylık gözlemcilik yapmıştır. 2024 yılında Görme, Yapay Görme ve Az Görenlerin Rehabilitasyonu (Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü) doktora programını tamamlamıştır. Dr. Kızıltunç şu an Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Vehbi Koç Göz Bankası'nda pediatrik oftalmoloji, şaşılık ve nörooftalmoloji alanında doçent doktor olarak çalışmaktadır.