

## Епидемиология на херeditарната оптична невропатия на Лебер

Елена Митова, Георги Стефанов

Институт по редки болести, Пловдив

## Epidemiology of Leber's hereditary optic neuropathy

Elena Mitova, Georgi Stefanov

Institute for Rare Diseases, Plovdiv

### Резюме

Херeditарната оптична невропатия на Лебер (Leber's hereditary optic neuropathy, LHON) е митохондриална невродегенеративна болест, засягаща зрителния нерв. Това е една от най-честите наследствени оптични невропатии. Причинява се от точкови мутации в митохондриалната ДНК и последваща митохондриална дисфункция. Заболяването се характеризира с безболезнена загуба на централното зрение – последователно или едновременно в двете очи. Проявява се в млада възраст и засяга предимно мъжкия пол.

LHON е първото клинично описано митохондриално заболяване, а в някои публикации е споменавано и като най-честото. Изучаването на епидемиологията на болестта на Лебер е затруднено. Заболяването има многообразна молекулярно-генетична характеристика, която търпи непрекъснато допълване. При множеството проучвания, обхващащи определени фамилни кохорти, са използвани разнообразни възрастови и други ограничения, което е довело до отразяване на различни фактори в етиологията и молекулярно-генетична характеристика на LHON.

Настоящата публикация има за цел да анализира епидемиологични данни за херeditарната оптична невропатия на Лебер и да предостави епидемиологична оценка за разпространението на това заболяване в България.

**Ключови думи:** херeditарна оптична невропатия на Лебер, LHON, епидемиология, митохондриални заболявания

### Abstract

Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) is a mitochondrial neurodegenerative disease which affects the optic nerve. LHON is among the most frequent hereditary neuropathies caused by point mutations in mitochondrial DNA and subsequent mitochondrial dysfunction. The main clinical manifestation is painless central vision loss affecting both eyes consequently or simultaneously. The condition affects predominantly young male individuals.

LHON is the first clinically described mitochondrial disease, mentioned as the most frequent in some publications. The study of LHON epidemiology is difficult due to its diverse and constantly evolving molecular genetic characteristics. Several cohort studies have assessed individuals from different age groups and described diverse factors causing LHON as well as its molecular genetic specifics.

This publication aims to analyze available epidemiological data on Leber's hereditary optic neuropathy and to provide insights into LHON prevalence in Bulgaria.

**Keywords:** Leber's hereditary optic neuropathy, LHON, epidemiology, mitochondrial diseases

---

### Кореспонденция:

Д-р Елена Митова  
e-mail: [e.mitova@raredis.org](mailto:e.mitova@raredis.org)

### Correspondence:

Dr. Elena Mitova  
e-mail: [e.mitova@raredis.org](mailto:e.mitova@raredis.org)

## Въведение

Херeditарната оптична невропатия на Лебер (LHON) е митохондриална невродегенеративна болест, засягаща зрителния нерв. Клинично тя се характеризира с поява на двустранна, безболезнена, остро или подостро протичаща загуба на зрение и засяга предимно млади мъже. Възрастта на болните при появата на първите зрителни нарушения е най-често във второто или трето десетилетие.

За първи път през 1871 г. немският офталмолог Теодор Лебер описва остро настъпила загуба на зрение при млади мъже от четири фамилии. През 1988 г. се установява, че LHON спада към митохондриалните заболявания и се дължи на мутация в митохондриалния геном [1]. Сред популацията в северноевропейските страни тя варира в съотношение от 1 на 25 000 до 1 на 54 000 [2]. Около 90% от заболяването е предизвикано от следните най-чести първични точкови мутации: G11778A в MT-ND4 гена, G3460A в MT-ND1 гена и T14484C в MT-ND6 гена. Тежестта на симптоматиката е в зависимост от вида на мутацията [2-3].

Генната мутация се предава от майка-носител. Наследствеността е от митохондриално генетичен тип с високо вариабелен клиничен фенотип, като роля във фенотипната изява имат редица фактори. Различната пенетрантност на причиняващите LHON патологични варианти е свързана с пола, възрастта и други фактори [4]. По данни на Man et al. [3], при до 40% от случаите може да се наблюдава само един засегнат индивид в семейството.

Загубата на зрението започва от едното око, като прогресира и в другото в рамките на първите няколко месеца. В повечето случаи тя е перманентна. При малка част от болните може да се наблюдава спонтанно частично възстановяване, обикновено в началото на клиничната изява. Спонтанното възстановяване на зрението се наблюдава при пациентите с мутация T14484C, с честота от 37% до 58%. При мутациите G3460A и G11778A такова възстановяване е докладвано съответно в 20% и в 4% от случаите [4]. Въпреки, че LHON се представя обикновено с изолирана загуба на зрението, някои пациенти страдат и от други, предимно неврологични нарушения (т.нар. LHON или Лебер плус) [4].

## Материал и методи

Осъществено е търсене по ключови думи: „херeditарна оптична невропатия на Лебер“, „епидемиология“, „митохондриални заболявания“ и „LHON“ в PubMed, MEDLINE и OMIM (Online Mendelian inheritance in Man). Разгледани са публикациите и епидемиологичните данни за LHON в Европейския референтен портал за редки болести Orphanet. Търсени са публикации на български език в базите данни на Централна медицинска библиотека и Google Scholar за проследяване на изследванията и опита с това заболяване в България.

## Резултати и обсъждане

### Обобщени данни от Orphanet и други публикации

Европейският референтен портал за редки болести Orphanet [2], определя LHON (ког по МКБ 10 - H47.2; ORPHA ког: 104; OMIM: #535000) като митохондриална невродегенеративна болест, засягаща зрителния нерв, характеризираща се с внезапна загуба на зрението при млади носители. Установената причина са мутации в митохондриалната ДНК (mtDNA). В около 90% от случаите заболяването е предизвикано от трите първични точкови мутации: G11778A в MT-ND4 гена, G3460A в MT-ND1 гена и T14484C в MT-ND6 гена (3,4). По данни на Orphanet честотата на LHON варира от 1 до 9 случая на 100 000.

Болестта е наследствена, предавана от майка към поколението ѝ. Не всеки носител на мутация развива заболяването. Допълнителни генетични и епигенетични фактори могат да окажат влияние върху фенотипната изява на LHON. От значение е дали всички копия на митохондриалната ДНК са носители на патологичната мутация (състояние, наречено хомоплазмия), или част от копията не носят такава мутация (хетероплазмия). Друг рисков фактор е принадлежността към една или друга хаплогрупа (полиморфни мутации на митохондриалната ДНК, обединени в групи, които се унаследяват).

От значение за поява на заболяването при носителство е наличието и на екзогенни фактори, като например: стрес, алкохол, тютюнопушене, някои антибиотици, анти-аритмични, анти-вирусни, анти-маларийни, анти-хипертензивни медикаменти, анти-конвулсанти, витамин B12 дефицит и др. [5]. Предполага се, че по-ниската заболяемост при жените се дължи на протективната роля на естрогените, както и на някои други фактори.

Диагностицирането на херeditарната оптична невропатия на Лебер се основава на следните симптоми [2]: внезапна, безболезнена остра или подостра загуба на централно зрение, често във възрастта между 18 и 30 години, засягаща последователно и двете очи. При офталмоскопия се наблюдава едем на папилата на зрителния нерв, перипапиларни телеангиектазии и микроангиопатия. При изследване на зрителното поле се открива централна скотома. Промените в зрителния нерв се потвърждават с оптична кохерентна томография (Optical coherent tomography, OCT). Обикновено след подострата фаза, настъпва стабилизиране в рамките на няколко седмици. При хроничната фаза се развива атрофия на зрителния нерв. Чрез генетично изследване се откриват мутации в митохондриалната ДНК.

Възможна е появата и на други неврологични симптоми (дистония, постурален тремор, церебеларна атаксия и др.), известни като „Лебер плус“. В редки случаи, могат да се появят симптоми, сходни с тези при множествена склероза

като: тремор, сърдечни аритмии, периферна невропатия, моторни нарушения. Съчетанието на симптомите на множествена склероза с LHON е описано като синдром на Harding [3-4].

#### **Епидемиологични данни от клиничната практика**

Открити са проучвания от Финландия, Дания, Япония и Англия, изследващи разпространението и генетичните характеристики на LHON. Използван е ретроспективен анализ на засегнатите фамилии, оценявано е клиничното значение на различните мутации на митохондриалната ДНК и са разгледани факторите, повлияващи пенетрантността. Едно от проучванията (Япония) е определило заболяемостта от LHON в национален мащаб за 2014 година. Намерени са и описания на фамилни групи с различни мутации в Турция, Бразилия, Русия (Сибир), Китай, Тайланд, Хърватска и Сърбия. Открито е европейско мултицентрово проучване касаещо принадлежността към определени хаплогрупи, както и един метаанализ, обобщаващ честотата на молекулярно потвърдени случаи с LHON в европейските страни.

През 2007 г. Riimä et al. [6] публикуват кохортно проучване на епидемиологията и пенетрантността на LHON във Финландия. Клиничният период на проследяване обхваща периода 1970-2004 г. Проведени са генеалогични изследвания и допълнителни молекулярно генетични анализи, позволили идентифицирането на 36 фамилии с близо 1000 членове, включително и незасегнатите от заболяването. От обхванатите 932 индивида, 140 (108 от мъжки и 32 от женски пол) са имали клинични прояви на LHON. Средната възраст на начало на болестта е 25 години. Първични митохондриални мутации са били открити при 24 от 36-те фамилии, както следва: G11778A в 79%, G3460A в 17% и T14484C в 4%.

Относително голям дял имат спорадичните случаи, при 15 от намерените фамилии (42%) е имало само по един болен с LHON. Най-висока пенетрантност на атрофията на зрителния нерв е намерена при 6 фамилии с мутация G11778A, принадлежащи към митохондриална хаплогрупа J. Общото съотношение по пол мъже – жени е 3.4 към 1. Установена е зависимост на клиничната изява, която е по-честа при поколението на засегнати майки, в сравнение с поколението на клинично здрави носителки. В заключение, честотата на болните от LHON във Финландия е 1:48 000, а един от 9 000 финландци е носител на една от трите първични митохондриални мутации.

През 2016 г. Rosenberg et al. [7] публикуват проучване на болестността от LHON в датската популация, обхващащо близо 70-годишен период (1944-2012 г.). Към описаните вече фамилии до 1980 г. са добавени новодиагностицираните случаи и е проведен генетичен анализ на установената кохорта. Идентифицирани са 40 различни фамилни линии и в края на проучвания период са установени 104 пациенти с доказани мутации на митохондриалната ДНК, от които 82 мъже и 22 жени. При 15 от фамилиите линии е имало само по един случай с LHON. Разпределението на митохондриалните първични мутации е: G11778A при 67% от фамилиите, T14484C при 18% и G3460A при 13%. Описана е и една нова мутация: 3395A. В заключение, болестността от LHON в Дания е 1:54 000, при съотношение по пол мъже – жени 3.7 към 1 и сходен спектър на разпределение на мутации и хаплогрупи както в други европейски популации.

Две студии Man et al. [8-9] описват честотата на LHON в Североизточна Англия и Австралия. Авторите отбелязват, че най-честата точкова мутация, отговорна за 69% от всички случаи, е G11778A, а мутациите T14484C

**Таблица 1. Докладвани патогенни първични mtDNA мутации при LHON (по Man et al, 2002)**

	Мутация	Протеин	Болестност
Често срещани	G3460A	ND1	>95%
	G11778A	ND4	13%
	T14484C	ND6	69%
			14%
Рядко срещани	G13730A	ND5	<5%
	G14459A	ND6	
	C14482G	ND6	
	A14495G	ND6	
	C14498T	ND6	
	C14568T	ND6	
	T14596A	ND6	

и G3460A са представени съответно в около 14% и 13% от случаите (Таблица 1). Коментира се и значимата разлика в пенетрантността на заболяването, като около 50% от носителите мъже и само 10% от носителите жени развиват клинично LHON. В заключение, болестността от LHON е от 1:31 000 в Североизточна Англия до 1:25 000 в общата британска популация. В регистъра на пациенти, страдащи от слепота, в Австралия, са намерени 2%, които са с LHON.

През 2014 г. Ueda et al. [10] провеждат проучване с цел установяване заболяемостта от LHON в японската популация. Изследвани са 1397 медицински центрове, включително всички университетски болници в Япония. Заболяемостта е изчислена, вземайки предвид всички новодиагностицирани с LHON пациенти през 2014 г. Установени са 120 случая на новодиагностицирана болест на Лебер, като 93.2% от тях са били мъже. Средната възраст на начало на болестта при мъжете е била 38 години, а при жените 30 години. При 86.5% е намерена митохондриалната мутация G11778A.

Ще споменем и няколко проучвания в различни географски области, при които са поставяни ограничения в подбора на изследваните фамилни линии, като те не обхващат изцяло подлежащите популации. Въпреки това, намерените резултати дават ценни сведения за многообразната молекулярно генетична характеристика и допълват знанията за пенетрантността на LHON.

Dogulu et al. [11] изследват 32 пациенти в Турция с клинично изявен LHON и намират значителна разлика в молекулярно генетичния спектър при тези болни в сравнение с публикувани данни от други страни. Едва 16% от тях носят една от първичните три мутации, а при 91% не е намерена фамилност.

Sadun et al. [12] описват проучване на 96 фамилно свързани пациенти с LHON в Бразилия, носители на мутацията G11778A и хаплогрупа J. Установена е значителна зависимост на тежестта на клиничната изява от екзогенни фактори, особено тютюнопушене.

Volodko et al. [13] описват спектъра патогенни мутации на mtDNA при болни и носители на LHON в Сибирска област. Намерени са както класическите три първични мутации, така и пет нови патогенни мутации в общо 18 изследвани фамилии, при съотношение М:Ж пол 2.6:1.

Jia et al. [14] описват молекулярната епидемиология при 903 фамилии в Китай, с вероятна болест на Лебер. Намерен е висок процент на спорадичните случаи (65.3%), а половото съотношението М:Ж е 4.6:1.

Phasukkijwatana et al. [15] докладват анализ на 30 фамилии с LHON и мутация G11778A в Тайланд и намират пенетрантност в 37% при мъжете и 13% при жените.

Две хърватски фамилии с LHON и мутация G11778A са

описани от Martin-Kleiner et al [16], а Jancic et al. [17] изследват честотата на LHON в сръбската популация. И в двете студию се описва сравнително по-ниска честота на заболяването, а съотношението М:Ж пол в сръбското проучване е 6:1.

В едно европейско мултицентрово проучване на 3 613 пациенти от 159 различни фамилии, Hudson et al. [18] намират доказателства, че клиничната пенетрантност на трите най-чести митохондриални мутации е повлияна от принадлежността към определени хаплогрупи. Рискът от слепота е по-висок, когато мутациите G11778A или T14484C са налични при хаплогрупни субгрупи съответно J2 и J1, както и когато мутацията G3460A се намери в хаплогрупа K. Обратно, рискът от слепота е по-нисък (OR = 0.79) при наличие на мутацията G11778A в хаплогрупа H.

През 2012 г. Mascialino et al. [19] публикуват мета-анализ за честотата на митохондриалните ДНК мутации при болестта на Лебер в Европа. Авторите разглеждат проучвания, публикувани между 1996 и 2008 г., които предоставят данни за молекулярно доказана болестност от LHON при пациенти с една от трите първични мутации (G11778A, T14484C и G3460A) в различни географски региони на Европа (Финландия, Холандия, Северна Англия, Италия). Очакваната болестност от LHON с една от трите първични мутации, базирана на мета-анализа, е 1:45 000. Клиничният ход е по-тежък при пациентите, носители на мутациите G11778A и G3460A, като при тях шансът за спонтанно подобрение на зрителните нарушения е по-нисък, в сравнение с болните с мутация T14484C. Очакваната болестност при двете по-тежки мутации е изчислена на 1:65 000.

Анализирайки съвкупно публикуваните резултати от посочените проучвания и описаните фамилни случаи, болестността от LHON варира от 1:25 000 до 1:54 000. Това е една от най-честите наследствени оптични невропатии, чиято молекулярно генетична характеристика търпи непрекъснато допълване. Намерените данни за заболяемост и болестност варират в немалка степен в различните по време и географска област изследвания. На базата на проведен мета-анализ средната честота за европейската популация с трите първични точкови мутации е 1:45 000.

#### **Епидемиология на болест на Лебер в България**

При изучаване на българската литература и научни публикации по невроофтальмология е намерен един обширен анализ на заболяването от проф. С. Черникова [5], съдържащ актуални литературни данни за LHON към 2017 г. Описани са клиничната картина, разпределението по възраст и пол, честотата и молекулярно генетичното многообразие на мутациите на митохондриалната ДНК при това заболяване. Обсъдено е патогенетичното значение на нарушенията в митохондриалната респираторна верига, както и терапевтичното поведение.

През юли 2018 г. екип, ръководен от проф. С. Черникова към УМБАЛ „Александровска“, представя случай на херeditарна оптична невропатия на Лебер с негодкладван до този момент генетичен вариант m.15988A>G в митохондриалния геном [20]. При описания болен е наблюдавана фамиленост за LHON, като са коментирани и допълнителни екзогенни рискови фактори.

Трудностите при изучаване и оценяване на епидемиологията на LHON в световен мащаб са валидни и за България. Въпреки наличието на клиничен опит и задълбочено познаване на заболяването, все още няма публикувани епидемиологични данни за българската популация. Това прави екстраполирането на резултати от други страни единствен възможен начин за оценка на разпространението на LHON у нас.

Използвайки данните от Orphanet и извършения обзор на научната литература може да се направят следните изводи. Очакваният брой пациенти с болест на Лебер за България е около 156, които биха могли да варират между 133 и 182 при 95% интервал на доверителност, съобразно докладваната по литературни данни болестност за европейска популация 1:45 000 [19]. Очакваната заболяемост е около 7 нови случая годишно за възрастовата група 15-64 г.. Тези прогнозни болестност и заболяемост касаят пациентите, носители на една от трите най-чести митохондриални мутации при LHON (G3460A, G11778A и T14484C). С оглед многообразната молекулярно генетична характеристика на LHON, възможните спорадични случаи и вече описания нов генетичен вариант у нас, можем да очакваме по-висок брой пациенти с носителство на мутации, различни от основните три.

#### Ограничения

Направената прогнозна оценка за разпространението на херeditарната оптична невропатия на Лебер в България трябва да бъде интерпретирана при следните ограничения. Данните представляват оценка на базата на изследвания в различни популации при различни възрастови групи и генеалогични линии. Данните за заболяемостта са екстраполирани от проучването в Япония (2014 г.) [10]. Използваният мета-анализ [19] е ограничил прогнозната честота до носители само на най-честите мутации в митохондриалната ДНК. Възможно е у нас да има пациенти и извън условните възрастови граници от 15-64 години. Голямата молекулярно генетична хетерогенност и малкият брой клиницисти с експертен опит за това заболяване у нас предполага и ниво на скрита болестност.

#### Заклучение

Данните от научната литература негвуисмислено показват, че херeditарната оптична невропатия на Лебер представлява клиничен и научноизследователски интерес за

специалистите по офталмология, неврология, медицинска генетика, рехабилитация и други. Малкият брой публикации на български автори показва както рядкостта на това заболяване, така и сравнително ограничавания експертен опит у нас. Нужно е допълнително внимание за своевременно поставяне на диагнозата както на спорадичните случаи, така и на пациентите с нетипично протичане или болест на „Лебер плюс“. Обхващането на всички засегнати от заболяването фамилии би подобрило навременната диагностика. Новите терапевтични възможности в тази област ще дадат и по-добра прогноза на страдащите от LHON пациенти.

#### Библиография

- Wallace, D, Singh, G, Lott, M, et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science*. 1988;242(4884):1427-30.
- Orphanet research: Leber hereditary optic neuropathy; Available from link: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=104](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=104)
- Yu-Wai-Man P, Chinnery PF. Leber Hereditary Optic Neuropathy. *GeneReviews*. [Last update Jun 2016]; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1174/>
- Meyerson C, Van Stavern G, McClelland C. Leber hereditary optic neuropathy: current perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2015 Jun 26;9:1165-76.
- Черникова С. Херeditарна оптична невропатия на Лебер. *Български офталмологичен преглед* 2017;2:39-44.
- Puomila A, Hamalainen P, Kivioja S, et al. Epidemiology and penetrance of Leber hereditary optic neuropathy in Finland. *Eur J Hum Genet*. 2007 Oct;15(10):1079-89.
- Rosenberg T, Nørby S, Schwartz M, et al. Prevalence and Genetics of Leber Hereditary Optic Neuropathy in the Danish Population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:1370-1375.
- Man PYW, Turnbull DM, Chinnery PF. Leber hereditary optic neuropathy. *J Med Genet* 2002;39:162-169.
- Man PYW, Griffiths PG, Brown DT, et al. The Epidemiology of Leber Hereditary Optic Neuropathy in the North East of England. *Am J Hum Genet*. 2003;72:333-39.
- Ueda K, Morizane Y, Shiraga F, et al. Nationwide epidemiological survey of Leber hereditary optic neuropathy in Japan. *J Epidemiol*. 2017 Sep;27(9):447-450.
- Dogulu CF, Kansu T, Seyrantepe V, et al. Mitochondrial DNA analysis in the Turkish Leber's hereditary optic neuropathy population. *Eye*. 2001;15:183-188.
- Sadun F, De Negri AM, Carelli V, et al. Ophthalmologic findings in a large pedigree of G11778A/haplogroup J Leber hereditary optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*. 2004;137: 271-277.
- Volodko NV, L'vova MA, Starikovskaya EB, et al. Spectrum of Pathogenic mtDNA Mutations in Leber's Hereditary Optic Neuropathy Families from Siberia. *Genetika*. 2006 Jan;42(1):89-97.
- Jia X, Li S, Xiao X, et al. Molecular epidemiology of mtDNA mutations in 903 Chinese families suspected with Leber hereditary optic neuropathy. *J Hum Genet*. 2006;51:851-856.
- Phasukkijwatana N, Chuenkongkaew W, Suphavilai R, et al. The unique characteristics of Thai Leber hereditary optic neuropathy: analysis of 30 GG11778AA pedigrees. *J Hum Genet*. 2006; 51:298-304.
- Martin-Kleiner I, Gabrilovac J, Bradvica M, et al. LHON Disease in Two Croatian Families. *Coll Antropol*. 2006;30(1): 171-74.
- Jancic J, Dejanovic I, Samardzic J, et al. Leber hereditary optic neuropathy in the population of Serbia. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014

- May;18(3):354-9.
18. Hudson, G, Carelli, V, Spruijt, L, et al. Clinical expression of Leber hereditary optic neuropathy is affected by the mitochondrial DNA-haplogroup background. *Am J Hum Genet.* 2007;81: 228-233.
  19. Mascialino B, Leinonen M, Meier T, et al. Meta-analysis of the prevalence of Leber hereditary optic neuropathy mtDNA mutations in Europe. *Eur J Ophthalmol.* 2012; 22(3): 461-465.
  20. Черникова С, Атемин С, Тодоров Т и съвт. Случай на херeditарна Оптична невропатия на Лебер с нов генетичен вариант m.15988A>G в митохондриалния геном. *Българска неврология.* 2018;19(2):62-67.