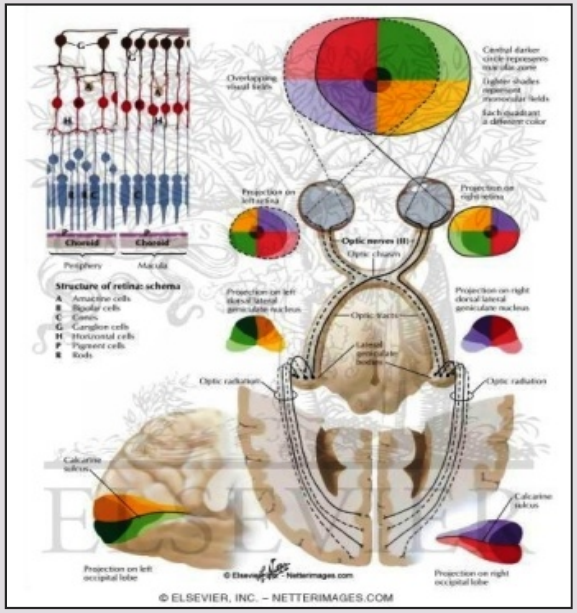
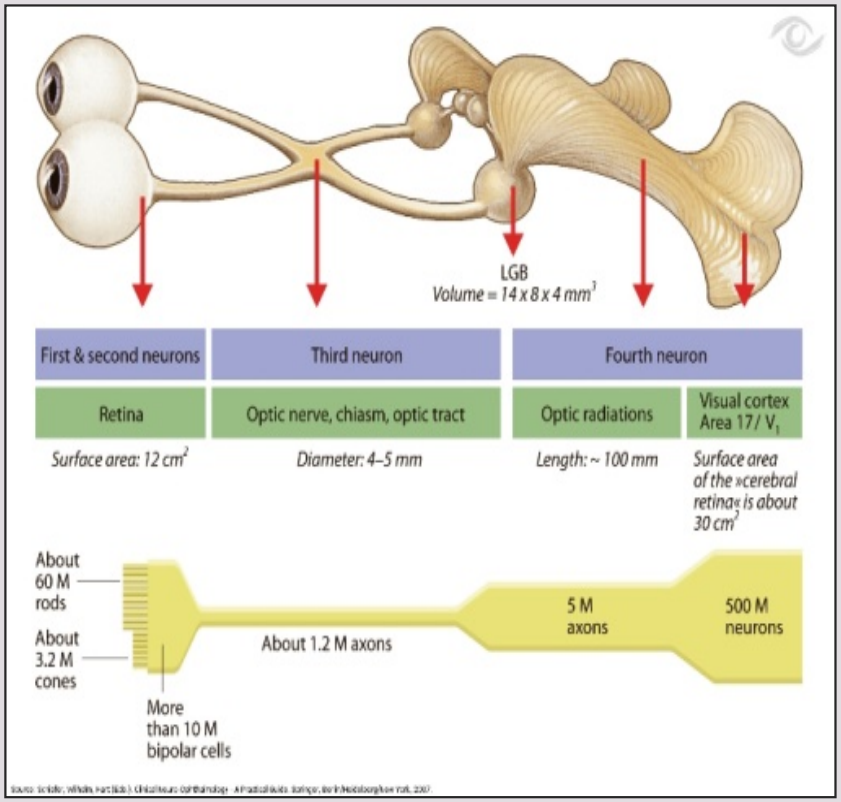
A Léber féle Herediter Opticus Neuropathia (LHON)

diagnosztikus algoritmusa – kritériumok

az antechiasmalis opticus léziók

differenciál diagnosztikája





Somlai Judit

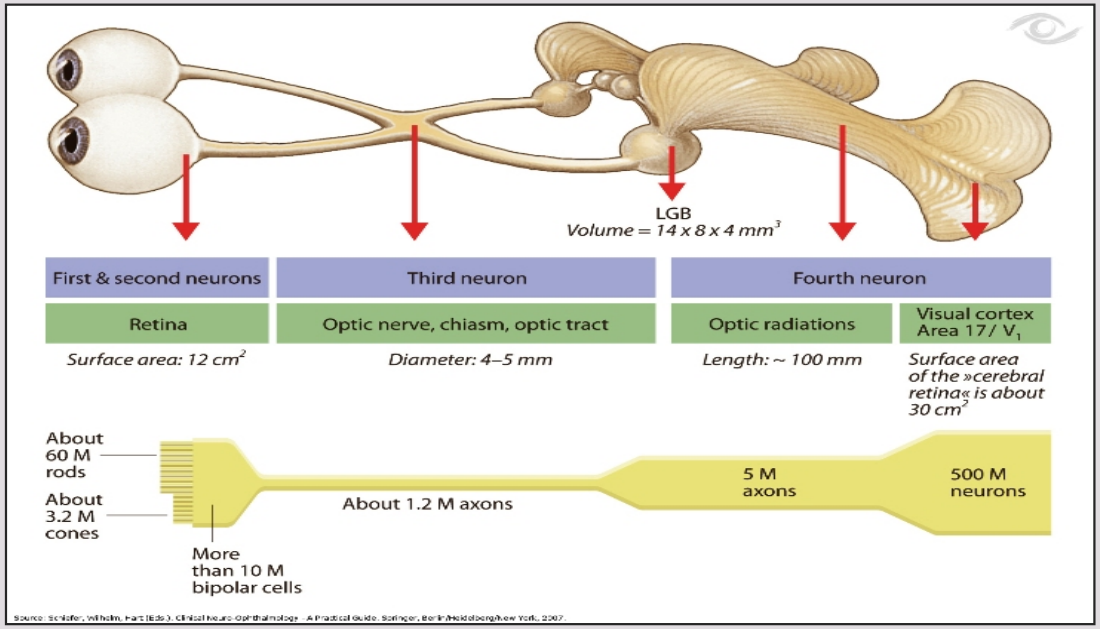
- *HM Honvéd kórház Neurológia Stroke Neuro-ophthalmológia,*
- *Oculus Stroke Bt. - Neuro-Ophthalmológia*

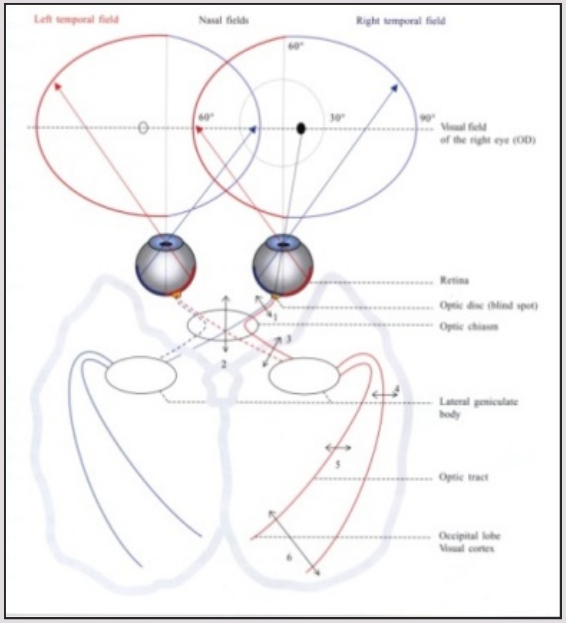
dr@somlaijudit.hu

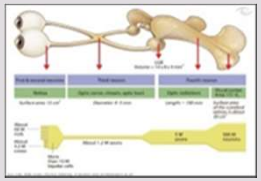
www.somlaijudit.hu

A neuro-ophthalmológus –szemész
diagnosztikai megközelítése
egy vagy kétoldali, progresszív **LÁTÁSVESZTÉS** *esetén*

- *fordított a gondolkodás:* *szemtünet ⟶ KIR rendszerbetegség*
- *bizonyos tünetcsoportok:* *etiológia specifikusak*
- *funkció vesztés :* *morfológiai eltérés nélkül (MR neg.)*
- *magassági diagnosztika:* *lokalizációs dg. + károsodás mértéke*
- *a kezelés-, rehabilitáció* *hatékonyságának követése*
- *korai diagnózis* *kevesebb az irreverzibilis látásvesztés*

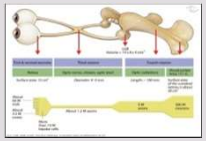






ANTECHIASMÁLIS OPTICOPATHIÁK
betegség csoportok
pathomechanizmus szerint
az egy vagy kétoldali, progresszív **LÁTÁSVESZTÉS** *hátterében*

Betegség FŐ csoportok	**Betegség ALCSOPORTOK**			
KIR demyelinizációs bets. - *SM variánsok*	*neuritis n. II.* **SM**	*Devic féle* **optico-spinalis** *demyelinizáció*	**NMO spektrum** *betegség*	**ADEM, Schilder kór, Marburg betegség**
KIR vascularis *opticopathiák*	**NA - AION**		**A - AION**	
KIR traumás *opticopathiák (TON)*	**Indirekt TON**		**Direkt TON**	
KIR kompressziós *n.II. léziók*+**paraneoplasia**	**primer** *kompresszió* **szekunder** *kompresszió*	**KNyF**		**retinopathia (CAR) opticopathia (MAR)**
Genetikai *betegségek*	**Monogénes neurológiai betegségek +/-OA**	**LHON** *és* **mitochondriális kk.**	**Charcot Marie – Tooth** *szindróma*	**Spinocerebellaris degenerációk**
Autoimmun *kórképek-KIR*	**APS sy. ,**	**SLE** *szindróma* **Sjögren** *szindróma*	**GCA- óriás sejtes arteriitis**	**Sarcoidosis, Wegener** gran.
Fertőző KIR *kórképek*	**bakteriális**	**virális**		**mykogén**



MITOCHONDRIÁLIS monogénes *(autoszomális domináns-/recesszív-/maternális)*
Neurológiai Szindrómák (KIR) és/vagy izolált opticus neuropathiák
betegség csoportok
az egy vagy kétoldali, progresszív **látásvesztés** *hátterében*

Monogénes neurológiai megbetegedések

I. Mitochondrialis betegségek

I./1. *mtDNS hiba okozta:*

- **Leber Herediter Neuropathia (LHON)**
- Neuropathia, Ataxia, Retinitis Pigmentosa (**NARP**)
- Chronicus Progresszív Ophthalmoplegia Externa (**Kearns- Sayre szindróma, CPEO**)

I./2. *Nukleáris DNS hiba következtében kialakuló:*

- Progresszív Ophthalmoplegia Externa , PEO
- **Opticus atrophia, 1-es típus ,OPA1**
- Mitofusin okozta neuropathia

II. HEREDITER NEUROPATHIA

Congenitális Cataracta Facialis Dysmorphismus Neuropathia szindróma **(CCFDN)**

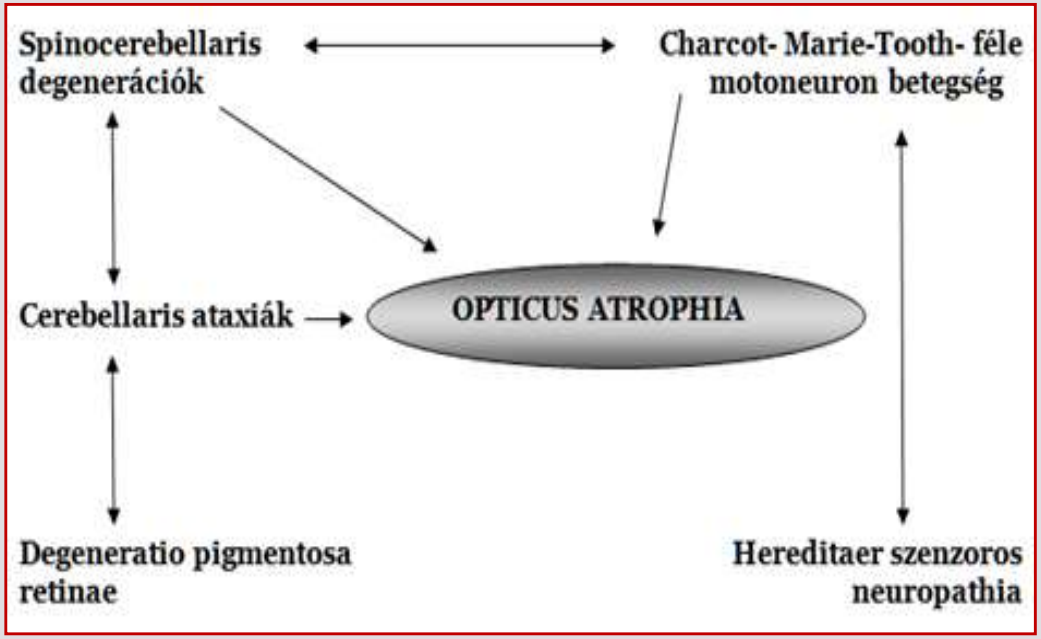
Charcot- Marie Tooth sy. (CMT1, CMT2)

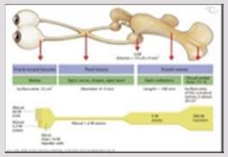
- Mitofusin mutáció : OA

III. Myasthenia congenitalis szindrómái

IV. Izom dystrophiák

A heredodegeneratív szindrómák és az opticus atrophiák kapcsolata

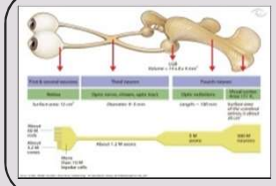




MITOCHONDRIÁLIS monogénes *(autoszomális domináns-/recesszív-/maternális)*
izolált opticus neuropathiák
betegség csoportok
az egy vagy kétoldali, progresszív **LÁTÁSVESZTÉS** *hátterében*

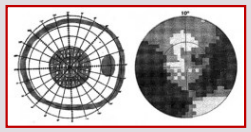
A legfontosabb herediter OPTICUS ATROPHIÁK *(OA)*

etiológia	*domináns*	*recesszív*	*recesszív*	*mitochondrium betegsége*
típus	**JUVENILIS**	**BEHR -FÉLE**	**DIABETES MELLITUS**	**LHON**
életkor	**4-8**	**1-9**	**6-14**	**18-30**
távoli vizus	**0,1-0,5**	**0,1**	**kml – 0,05**	**kml – 0,1**
nystagmus	**nincs**	**van (50%)**	**nincs**	**nincs**
decoloratio papillae	**temporalis**	**temporalis**	**teljes**	**teljes**
színtévesztés	**+/-**	**+/-**	**+++**	**centrális++**
progresszió	**enyhe**	**nincs**	**jelentős**	**stagnálás/ progresszió**



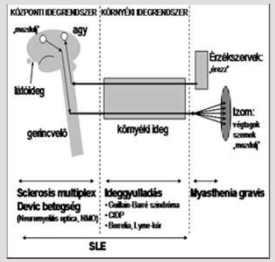
A Léber féle Herediter Opticus Neuropathia, LHON
DIFFERENCIÁL DIAGNOSZTIKÁJA
az egy vagy kétoldali, progresszív **LÁTÁSVESZTÉS** *hátterében*

a **retinális ok kizárása**
centrális látásvesztés hátterében
(macula-, perimacularis régió



retinopathia

OPTICUS NEUROPATHIA



krónikus/ lassan progrediáló

SZUBAKUT

akut

glaucoma

Kompressziós OA – ***KIR térfoglaló folyamata/ papilla oedema***

Mitochondriális Opticus Neuropathia

Mitochondriális Opticus Neuropathia

Neuritis *n.II.* SM

öröklődő

öröklődő

szerzett

Domináns öröklődésmenetű **Opticus Atrophia,DOA**

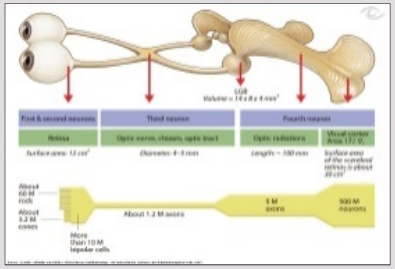
LHON

Toxikus ON

Metabolikus ON

The evolution of LHON in the first weeks/months is described canonically as acute/subacute, depending on how rapidly the loss of VA evolves.[2]
DOA: dominant optic atrophy; LHON: Leber's hereditary optic neuropathy; MS: multiple sclerosis.

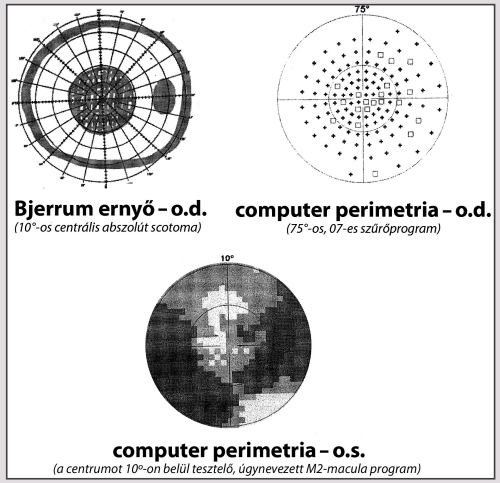
1. Sadun AA et al. Expert Rev Ophthalmol. 2012; 7:251–9; 2. Carelli V et al. Acta Ophthalmologica. 2016; 94:S256.

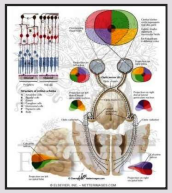
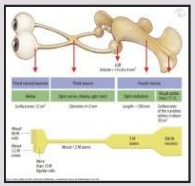


Jellegzetes ***szubjektív szemtünetek***
egy vagy kétoldali, progresszív **látásvesztés** *esetén*

LÁTÁSVESZTÉS
retina+/- látóideg

- ***egy / mindkét oldali szemen***
- ***hirtelen kezdettel***
  (prechiasmalis - retrochiasmális)
- ***átmeneti vagy tartós***
- ***centrális a látásvesztés***
- ***perifériás látótér defektus***
  (centrális látás-megkíméltséggel)
- ***társuló neurológiai tünetek,***
  urgens beavatkozás
- ***átmeneti vagy végleges***
  látásvesztéssel *járhat*



Diagnózis –látásvesztés
Metodikák

Vision in Multiple Sclerosis: The Story, Structure-Function Correlations, and Models for Neuroprotection

Reiko E. Sakai, BA, Daniel J. Feller, Kristin M. Galetta, MS, Steven L. Galetta, MD, Laura J. Balcer, MD, MSCE Journal of Neuro-Ophthalmology 2011;31:362–373

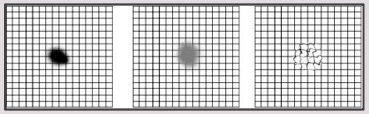
A látóideg FUNKCIONÁLIS vizsgálatai *anamnaesis*

>>>

A látóideg MORFOLÓGIAI eltéréseinek vizsgálatai

Alapvető metodikák:

visus: távolra & közelre
színlátás, AMSLER rács teszt,
pupillomotoros afferens reflex



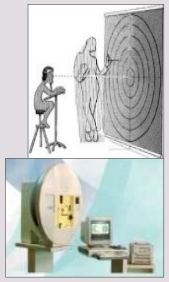
www.amslerrács teszt

Ingervezető képesség mérése :

kritikus fúziós frekvencia (CFF)
ERG-, VEP elektrofiziológia

Látótér vizsgálata:

konfrontális – betegágy mellett
Bjerrum ernyő – centrum, vakfolt
projekciós perimetria
(statikus, kinetikus)

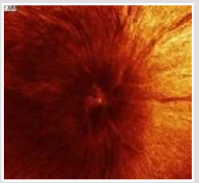


Keringési vizsgálatok

Heidelberg Retina Flowmeter (HRF)
Fluorescein angiográfia (FLAG)

A szemfenék vizsgálata:

direkt-,
indirekt tükrözés



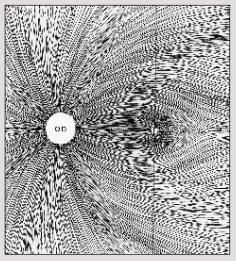
A papilla rostveszteségének mérése

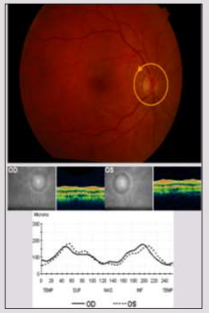
Heidelberg Retina Tomográfia *(HRT)*

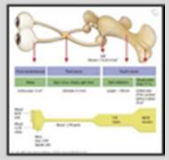
A macula, papillomacularis régiók vizsgálata

*a **ganglionsejt komplexum (GCC)** vizsgálata*
GCC: RNFL+ GCL+IPL vastagság/változás mérése

Optikai Coherens Tomográfia *(OCT)*







LÁTÁSVESZTÉS - kivizsgálási algoritmusa

Folyamat ábra

Betegség-csoport

Tünet, lelet

Döntés

Funkciók vizsgálata

Morfológiai eltérés mérése

Kiegészítő vizsgálat

Látásfunkciók vizsgálata

Anamnaesis

1. macularis-, papillomacularis papillaris régiók -

Stenop lyuk
(Fixációs zavar ?)
→ **I**

N

Afferens **pupillomotoros** funkció
→ **I**

N

FUNDUS
Kóros eltérés?
→ **I**

N

2. prechiasmalis-, chiasmalis – retrochiasmalis látóideg szakasz

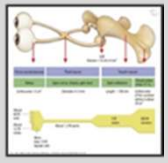
LÁTÓTÉR
(*Scotoma)*
→ **I**

N

3 kiegészítő vizsgálatok

KIEGÉSZÍTŐ vizsgálatok
(+/- *bizonytalan az etiológia)*
→ **I**

tünet



LÁTÁSVESZTÉS - kivizsgálási algoritmusa

Macula – Papillomacularis köteg - Papilla

Látásfunkciók vizsgálata

↓

anamnaesis

↓

STLY=V?

↓ **nem**

Afferens **pupillomotoros** funkció

↓

Szemtükri vizsgálat
kóros eltérés?

igen ← **Macula**

Amsler, OCT →

kétoldali:
Heredodegeneratív
egyoldali:
vascularis, gyulladás, traumás

NINCS ↓

nincs / **van** → **látóidegfő**

Látás vesztés?

NINCS ↑

kétoldali:
papilla oedema

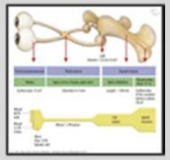
egyoldali:
praethrombosis

VAN ↑

Opticus léziók:
GYULLADÁS
ischaemia
kompresszió

látóidegfő →

- **ép papilla/ decoloratio**
- **papilla oedema**
- **atrophia**



LÁTÁSVESZTÉS - kivizsgálási algoritmusa

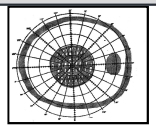
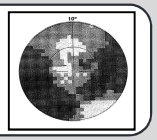
chiasma – retrochiasmalis látóideg szakasz

MONOCULARIS

BINOCULARIS

NEURITIS
macula betegség

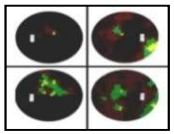
Centro - coecalis scotoma

ko. AION
toxikus-
nutricion-
herediter-

Eo. AION
OACR
Inc, papilla oedema

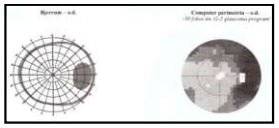
rost típusú kiesés



Ko. AION
glaucoma
papilla oedema

Prethromb.
Incip. AION

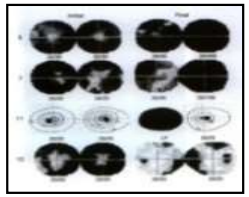
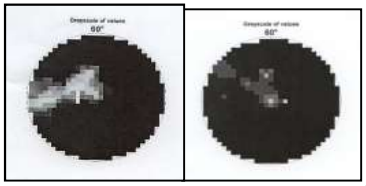
nagy vakfolt szindróma



ko. papilla oedema
pseudoFoster
Kennedy sy

PRAE-,
PERI-
CHIASMA
lézió

koncentrikus kontrakció quadrantopia-, hemianopia

Látásélesség (T, K)=

STLY=
V?

RAPD

FUNDUS

LÁTÓTÉR
SCOTOMA
átmeneti-, relatív-, abszolút

intracranialis kompressziós folyamat

Heteronym

Binasalis

Bitemporális

Homonym

CHIASMA LÉZIÓ

RETRO CHIASMALIS LÉZIÓ

KIEGÉSZÍTŐ vizsgálatok
(+/-bizonytalan az etiológia)

L

tünet

EGYOLDALI LÁTÁSVESZTÉS - kivizsgálás folyamata
kiegészítő vizsgálatok *folyamat ábra*

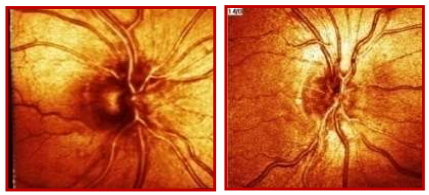
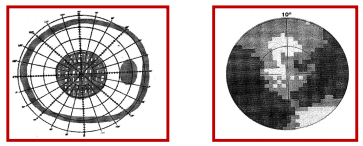
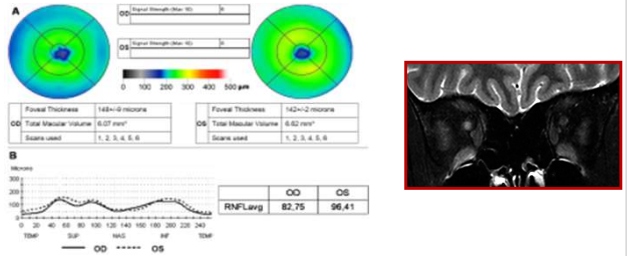
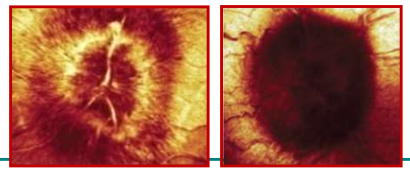
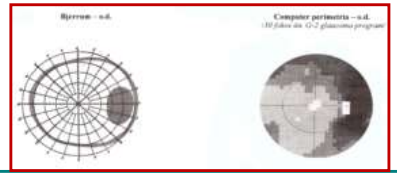
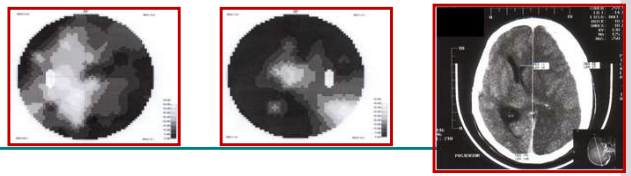
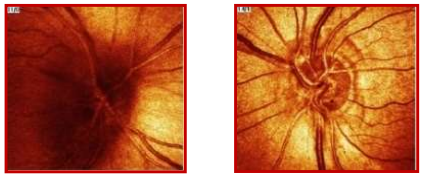
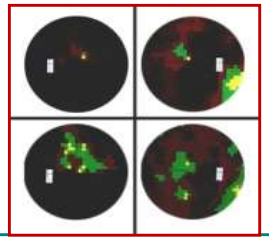
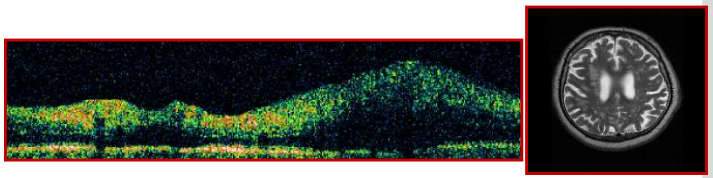
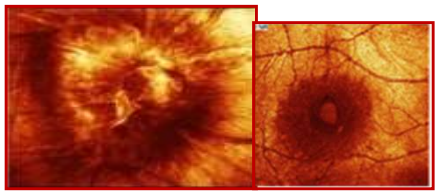
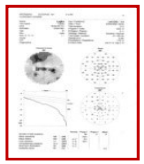
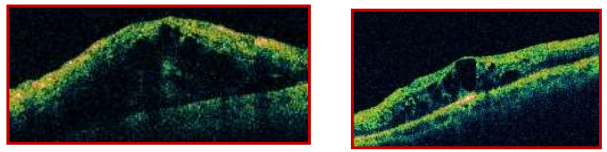
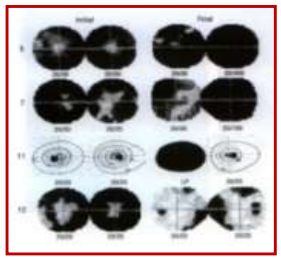
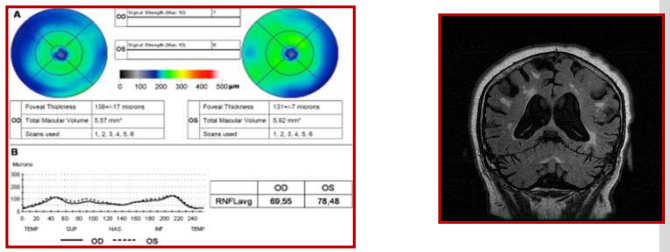
PRAE – ÉS PERICHIASMALIS LÉZIÓ

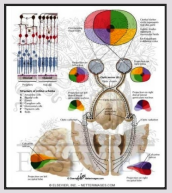
CHIASMA LÉZIÓ

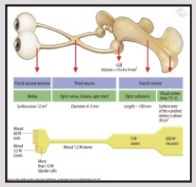
RETRO CHIASMALIS LÉZIÓ

KIEGÉSZÍTŐ vizsgálatok
+/-bizonytalan az etiológia

- **Szemfenéki morfológiai dg.**
  - **HRT, OCT, Scanning Laser polarimeter - Gdx**
- **RÉSZLETES ELEKTROFIZIOLÓGIA**
  - **pattern-, FLASH VEP**
  - **Ganzfeld ERG**
  - **Multifokális ERG**
- **Fluorescein Angiográfia, FLAG**
- **Szakkonzilium - társszakmák**
  - **Belgyógyász (cardiológus, haematológus, etc)**
  - **Laboratóriumi konzulens +/-GENETIKAI szakkonzilium** *(izombiopszia, ENG)*
  - **NEUROLÓGUS-NEURO-GENETIKUS Neuro-immunológus**
- **Neuroradiológia**
  - **CT, CT - AG**
  - **MRI**
  - **MR - AG**
  - **DSA**

DIFFERENCIÁL DIAGNÓZIS	**Vizus CFF**	**Papilla képe**	**Látótér**	**OCT, FLAG, MR**
neuritis retro-bulbaris	↓			
papilla oedema	N			
kétoldali NA – AION	↓			
thrombosis VCR	↓			
kétoldali opticus atrophia (LHON)	↓			



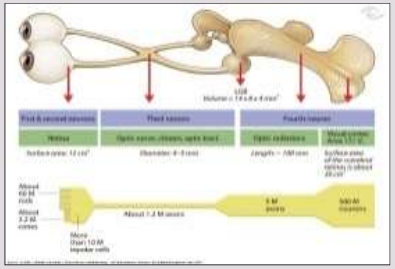


Differenciál diagnózis

LHON – Neuritis retrobulbaris *(SM, NMO)*

Fraser J et al. Surv Ophthalmol. 2010; 55:299–334; 2. Yu-Wai-Man P et al. J Med Genet. 2009; 46: 145–58; 3. Beck RW et al. Ophthalmology 1995; 102:1504–8; 4. Petzold A et al. Nat Rev Neurol. 2014; 10:447–58; 5. Sawaya R et al. Postgrad Med J. 2015; 91:698–703; 6. Voss E et al. Ther Adv Neurol Disord. 2011; 4:123-34; 7. Hoorbakht H & Bagherkashi F. Open Ophthalmol J. 2012; 6:65-72

Leber féle Herediter Opticus Neuropathia, LHON	**<<< NEURITIS retrobulbaris *(SM, Devic – NMO sy.)***
***Férfiak** megbetegedése (esetek 80%)*	***Nők** megbetegedése (esetek 65%)*
*a látásvesztés **szubakut** ~ 4-6 hét*	***akut** a látásvesztés ~2 héten belül*
*Steroidra sem és spontán **sincs vizus javulás***	***Spontán<steroid kezelésre látásjavulás** 2-3 héten belül*
***kétoldali** a látásvesztés- szimmetrikus*	*e**gyoldali** a látásvesztés többnyire, **NMO-kétoldali**vá válik*
RAPD : -	*RAPD:+*
neurológiai társuló tünetek : nincs	***neurológiai társuló tünetek : többnyire:**+*
*koponya/gerinc **MR: -***	*•koponya/gerinc **MR: + (Birhkoff** féle kritérium rendszer)*
családi anamnaesis: +	***családi anamnaesis: -***
*FLAG**: negatív***	*FLAG**: pozitív - lehet***
*terápia: **Raxone (Idebenone)***	*terápia: **steroid, immunmoduláns***

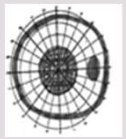


A **genetikai teszt** jelentősége a **Léber - kór** adekvát diagnosztizálásákor és a differenciál diagnosztikában

A Léber kór korai diagnosztikája:

Családi anamnaesis: +

Szemészeti vizsgálat
-látásfunkciók:



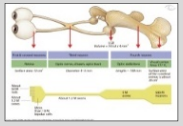
- *V, CFF, Amsler, színlátás,*
- *látótér*
- *Fundus vizsgálata*
- *Afferens pupillomotoros reflex*

Koponya +/-nyaki gerinc MRI:
differenciál diagnosztikai jelentősége
•Birhkoff féle kritérium rendszer

Multimodális elektrofiziológiai vizsgálatok megerősítik:
1./ Az antechiasmalis opticus szakasz funkció vesztésének mértékét - magassági dg.
2./ Kizárja a retina diszfunkciót – topográfiai dg.

Genetikai vizsgálatok
megerősítik
*a **mt-DNS mutáció oki szerepét***

***LHON+** mtDNS mutáció formák:*
- ***G11778A** (50% - 70%)*
- ***T14484C** (15% - 30%)*
- ***G3460A** (5% - 10% -a az összes betegnek*



A **TEAM** jelentősége – feladat megosztás az antechiasmalis látóideg - opticus neuropathia **differenciál diagnosztikájában** *és* **etiológia specifikus** *kezelésben*

SZEMORVOS *feladata, szerepe:*

- *a n.II.* ***funkcionális állapotának*** *megállapítása*
- ***differenciál dg****.:* LHON / más eredetű OA
- **TEAM** *: társszakmákkal konzilium*
- **LHON+** *: az* ***adekvát kezelés*** *során szoros kontrollok, együttes gondozás a látásfunkciókra vonatkozóan, a beteg élete végéig*
- **LHON -***: az etiológia szerinti neurológiai, stroke, idegsebészeti centrumokba továbbküldeni, majd együttesen gondozni*

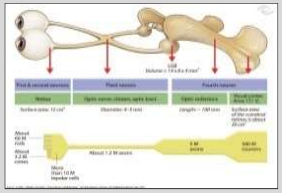
LHON – opticus léziók

NEUROLÓGUS-NEUROIMMUNOLÓGUS
feladata, szerepe:

- **NR+/ LHON-,** *: osztályos felvétel!* (***neuroimmunomnológiai*** **TEAM**)
- *a dg., diff.dg. etiológia megállapítása*
- *neuroradiológiai szakkonzilium*
- *etiológia specifikus-,* ***akut-adekvát szisztémás kezelés*** *a Neuroimmunológiai Decentrumában*

Genetikai –Neurogenetikai
Genetikus -szemész szakember
feladata, szerepe:

- ***Genetikai dg – diff dg.:*** *+/-*
- ***Kooperáció*** *a területi Orvos Genetikai centrumokkkal*
- *(pl. SE-AOK, Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete)*



TEAM jelentősége – Take Home Mesage!

a szem genetikai és neurogenetikai opticus neuropathiák eseteiben

szemész,
szemész-genetikus
neuro-ophthalmológus

MAGYAR SZEMORVOSTÁRSASÁG
SOCIETAS OPHTHALMOLOGICA HUNGARICA

Magyar Szemorvos Társaság
Genetikai szekció
Neuro-Ophthalmológiai szekció
htpp://szemorvostarsasag.hu

LHON – opticus léziók

Neurológus
Neuro-immunológus
Neuro -radiológus

MAGYAR NEUROIMMUNOLÓGIAI TÁRSASÁG

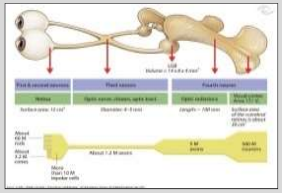
htpp://neuroimmun.hu, www.miet.hu

HUNGARIAN SOCIETY OF NEURORADIOLOGY 1989

Magyar Neuroradiológiai Társaság (MNRT)
www.mnrt.hu

Genetikai –Neurogenetikai
Genetikus -szemész szakember

SE-AOK, Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete
http://semmelweis.hu/genomikai-medicina
PTE –ÁOK, Neurológai klinika
www.cnsc.hu
Klinikai Központ Orvosi Genetikai Intézet
http://mhgt.hu



TEAM jelentősége – Take Home Message!

a szem genetikai és neurogenetikai opticus neuropathiák eseteiben

szemész,
szemész-genetikus
neuro-ophthalmológus

MAGYAR SZEMORVOSTÁRSASÁG
SOCIETAS OPHTHALMOLOGICA HUNGARICA

Magyar Szemorvos Társaság
Genetikai szekció
Neuro-Ophthalmológiai szekció
htpp://szemorvostarsasag.hu

LHON – opticus léziók

Neurológus
Neuro-immunológus
Neuro -radiológus

MAGYAR NEUROIMMUNOLÓGIAI TÁRSASÁG

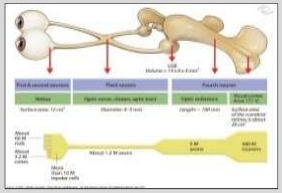
htpp://neuroimmun.hu, www.miet.hu

HUNGARIAN SOCIETY OF NEURORADIOLOGY 1989

Magyar Neuroradiológiai Társaság (MNRT)
www.mnrt.hu

Genetikai –Neurogenetikai
Genetikus -szemész szakember

SE-AOK, Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete
http://semmelweis.hu/genomikai-medicina
PTE –ÁOK, Neurológai klinika
www.cnsc.hu
Klinikai Központ Orvosi Genetikai Intézet
http://mhgt.hu



Take Home Message!
Bár a *gyakoribb betegségre hamarabb kell gondolni, mint a ritkán előforduló betegségekre ….*

LHON ?
Genetikai teszet?
Terápiás megoldás?

1./ Anamnaesis *(egyéni+családi, sz.e. hetero-)*

2./ LHON+/-? - kétoldali -, progrediáló, steroid rezisztens centrális látásvesztés :

- *klinikai differenciál diagnosztika (TEAM)*
- *neuradiológia kivizsgálás*
- *genetikai kivizsgálás, szakkonzilium*

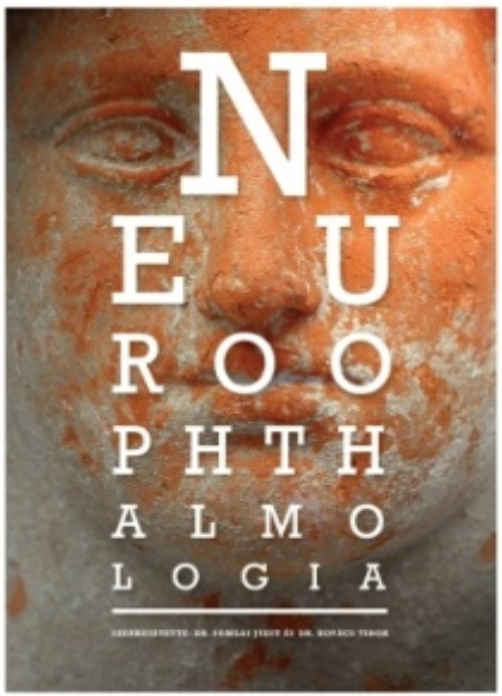
3./Országos hálózati rendszer!

4./ Raxone (Idebenone): *gyógyszeres , adjuváns terápia*
- nem genetikai, ***szekunder antechiasmalis*** *opticopathiák esetében is indikációt jelenthet?*

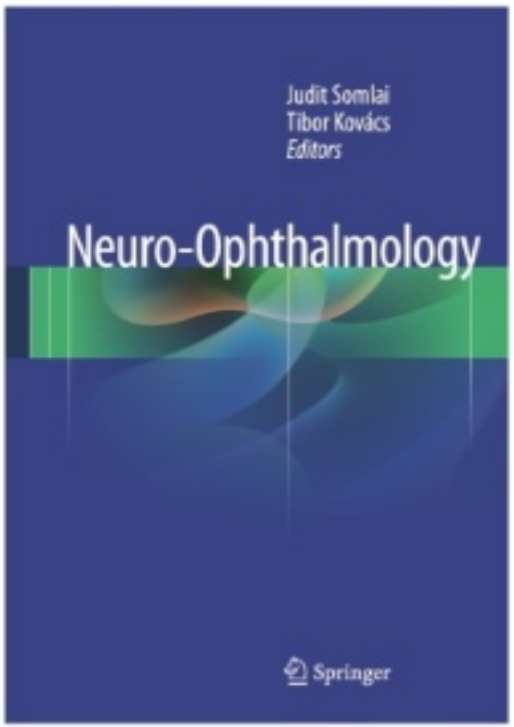
LHON – opticus lézió

Genetikai –Neurogenetikai Genetikus -szemész szakember

SE-AOK, Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete
http://semmelweis.hu/genomikai-medicina
PTE –ÁOK, Neurológai klinika
www.cnsc.hu
Klinikai Központ Orvosi Genetikai Intézet
http://mhgt.hu



Köszönöm a megtisztelő figyelmet!



www.nosza.eu

www.springer.com