

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas

Medicinos akademija

Medicinos fakultetas

LSMU NI Oftalmologijos laboratorija

**PAVELDIMA LÈBERIO OPTINÈ NEUROPATIJA: KLINIKINÈS
IŠRAIŠKOS IR mtDNR VISUMINIO GENOMO TYRIMO ANALIZÈ**

Baigiamasis magistro darbas

Mokslinio darbo vadovas: Dr. Rasa Liutkevičienė

Darbo autorius: Lina Matukynaitė

Kaunas, 2020 m.

TURINYS

1. SANTRAUKA.....	3
2. SUMMARY.....	5
3. PADĖKA.....	7
4. INTERESŲ KONFLIKTAS.....	7
5. ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS.....	7
6. SANTRUMPOS.....	8
7. ĮVADAS.....	10
8. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI.....	10
9. LITERATŪROS APŽVALGA.....	11
9.1 PLON PATOGENEZĖ.....	11
9.1.1 MtDNR.....	11
9.1.2 Fermentai.....	12
9.1.3 Aplinkos veiksniai.....	12
9.1.4 Kitos teorijos.....	13
9.2 PLON DIAGNOSTIKA.....	14
9.2.1 PLON diferencinė diagnostika.....	14
9.2.2 PLON genetinė diagnostika.....	15
9.2.3 OPA1 genas.....	15
9.2.4 Mitochondrijų haplogrupės.....	16
9.3 PLON KLINIKINIS VAIZDAS REMIANTIS MTDNR MUTACIJA.....	16
9.4 PLON PLIUS SINDROMAS.....	17
9.4.1 Harding sindromas.....	17
9.5 STADIJOS.....	18
10. TYRIMO METODIKA IR METODAI.....	19
11. REZULTATAI.....	23
11.1 PACIENTAS NR.1.....	23
11.2 PACIENTAS NR.2.....	26
11.3 PACIENTAS NR. 3.....	28
11.4 PACIENTAS NR.4.....	32
11.5 PACIENTAS NR.5.....	36
12. REZULTATŲ APIBENDRINIMAS IR JŲ APTARIMAS.....	39
13. IŠVADOS.....	47
14. LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	48

1. SANTRAUKA

Matukynaitė L.

Magistro baigiamasis darbas „Paveldima Lėberio optinė neuropatija (PLON): klinikinės išraiškos ir mtDNR visuminio genomo analizė“, mokslinė vadovė Dr. R. Liutkevičienė; Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, MF, LSMU NI Oftalmologijos laboratorija. Kaunas, 2020.

Darbą sudaro 53 puslapiai, pateikta 10 lentelių bei 19 paveikslų.

Darbo tikslas išsiaiškinti PLON klinikines išraiškas ir išanalizuoti visuminio mtDNR genomo tyrimo rezultatus.

Pagrindiniai uždaviniai:

1. Išsiaiškinti pacientų sergančių PLON regos funkcijas.
2. Išanalizuoti pacientų sergančių PLON visuminio mtDNR genomo tyrimus.
3. Nustatyti pacientų sergančių PLON išraiškas priklausomai nuo mtDNR mutacijos tipo.

Metodika: pacientai buvo tiriami pagal protokolą sudarytą remiantis LSMUL KK vidiniu PLON diagnostikos susitarimu. Tyrime dalyvavo 5 pilnamečiai pacientai, kurie 2018-01-01–2018-09-01 lankėsi LSMUL KK Akių ligų klinikoje ir jiems buvo diagnozuota PLON bei atliktas visuminis mtDNR genomo tyrimas.

Darbo rezultatai: regos aštrumo netekimas buvo beskausmis ir abipusis bei svyravo nuo $1/\infty$ iki 0,7. Visiems pacientams nustatytos centrinės skotomos, erdvinio matymo ir spalvų joslės sutrikimai. OKT tyrimo metu visiems tiriamiesiems fiksuota regos nervo atrofija. MRT stebėtos regos nervo atrofijos/subatrofijos. Tiriant regos sukeltuosius potencialus - visiems aptikti pakitimai rodantys aksonų žūtį. MtDNR rodmenys atskleidė, jog visi pacientai turėjo skirtingas PLON lemiančias mutacijas. Tik vienam pacientui buvo rasta *MitoMap* patvirtinta patogeninė PLON mutacija (m.11778G>A;MT-ND4) ir vienam galimai patogeninė (m.11253T>C;MT-ND4) mutacija. Kitos rastos mutacijos (m.3866T>C;MT-ND1, m.3391G>A;MT-ND1, m.8836A>G;MT-ATP6, m.3635G>A;MT-ND1) aprašytos literatūroje kaip galimai sukeliančios PLON, tačiau į oficialus sąrašus neįtrauktos. Regos funkcija sergant PLON skyrėsi priklausomai nuo mtDNR mutacijos tipo. Esant m.3866T>C mutacijai ženklus regos aštrumo sumažėjimas tik viena akimi (dešinė akis - perimetrija normali, tačiau stebimas dalinis spalvinio, erdvinio matymo sutrikimas), OKT tyrime - regos nervo atrofijos požymiai abipus. M.11253T>C ir m.3391G>A mutacijų sąlygotas regos aštrumo sutrikimas su po 4 metų pasireiškusių spontaniniu regos pagerėjimu, taip pat vaikystėje pasireiškė neaiškūs tarsi encefalito priepuoliai, ataksija, galvos skausmai, EEG pakitimai, diagnozuota cistinė fibrozė. Esant m.8836A>G mutacijai

pasireiškė PLON ir neurosensorinis abipusis prikurtimas kartu su mišria dislipidemija bei stuburo patologija. M.11778G>A ir m.3635G>A mutacijos sąlygojo tipišką PLON regos sutrikimą.

Išvados: PLON pacientams regos aštrumas svyravo nuo $1/\infty$ iki 0,7, pasireiškė centrinės skotomos, sutrikusi spalvų joslė, regos nervo atrofija bei pakitimai atiekant regos sukeltuosius potencialus. MtDNR nustatytos šios mutacijos: m.11778G>A;MT-ND4, m.11253T>C;MT-ND4, m.3866T>C;MT-ND1, m.3391G>A;MT-ND1, m.8836A>G;MT-ATP6, m.3635G>A;MT-ND1. Esant m.3866T>C mutacijai buvo ženklus regos aštrumo sumažėjimas. Esant M.11253T>C ir m.3391G>A įvyko spontaninis regos pagerėjimas po 4 metų. Esant m.8836A>G pasireiškė PLON ir neurosensorinis abipusis prikurtimas kartu su mišria dislipidemija bei stuburo patologija. M.11778G>A ir m.3635G>A sąlygojo tipišką PLON eigą.

2. SUMMARY

L. Matukynaitė

Master's thesis "Leber Hereditary Optic Neuropathy Clinical Evaluation and Whole mtDNA Genome Sequences Analysis" Research Manager Dr. R. Liutkevičienė, Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine, LUHS NI Laboratory of Ophthalmology. Kaunas, 2020

This work is 53 pages long, with 10 tables and 19 pictures included.

Aim of this study was to find clinical manifestations of LHON and to analyze the results of the whole mtDNA genome sequences analysis.

Objectives

1. To find and analyze the visual functions of patients with LHON.
2. To analyse patients with LHON whole mtDNA genome sequences analysis.
3. To determine patients with LHON clinical manifestation depending on the type of mtDNA mutation.

Methods: patients were investigated according to a protocol based on the LHUSH KC LHON internal diagnostic agreement. The study involved 5 patients: adults who visited LHUSH KC department of Ophthalmology from 2018 January 1 until 2018 September 1 and were diagnosed with LHON and whole mtDNA genome sequences analysis was performed.

Results: loss of visual acuity was painless, reciprocal and ranged from $1/\infty$ to 0.7. We observed that all patients had central scotomas, impaired spatial and color vision. Optic nerve atrophy was observed in all patients during OCT exam. MRI showed optic nerve atrophy or subatrophy. Visual evoked potentials changes were found with all patients and indicate axonal death. Whole mtDNA genome sequence analysis revealed that all patients had different LHON determining mutations. Only one patient had *MitoMap* confirmed pathogenic LHON mutation (m.11778G>A MT-ND4) and one - potentially pathogenic (m.11253T>C MT-ND4) mutation. Other discovered mutations (m.3866T>C MT-ND1, m.3391G>A MT-ND1, m.8836A>G MT-ATP6, m.3635G>A MT-ND1) described in the literature as potentially causing LHON but not included in official lists. Visual function differed depending on mtDNA mutation type. M.3866T>C mutation caused significant decrease in visual acuity in one eye (right eye - perimetry normal, but we observed incomplete color and spatial vision disorder), OCT exam showed optic nerve atrophy signs on both sides. M.11253T>C and m.3391G>A mutations caused visual acuity decrease with spontaneous visual improvement after 4 years, as well as unclear encephalitis episodes, ataxia, headache, EEG changes, and were diagnosed with cystic fibrosis

in childhood. M.8836A>G mutation caused LHON with neurosensory reciprocal deafness, mixed dyslipidemia and spinal pathology. M.11778 G>A and m.3635 G>A mutations resulted in typical LHON visual impairment symptoms.

Conclusions: LHON patients visual acuity ranged from $1/\infty$ to 0.7, they also had central scotomas, impaired spatial and color vision, optic nerve atrophy and visual evoked potentials changes. Patients experienced painless, mostly reciprocal, visual loss at a young age, and only few of the patients had a familial family history of visual impairment. Other tests like blood, intraocular pressure, eye movements were in normal range. MtDNA analysis revealed these mutations: m.11778G>A;MT-ND4, m.11253T>C MT-ND4, m.3866T>C MT-ND1, m.3391G>A MT-ND1, m.8836A>G MT-ATP6, m.3635G>A MT-ND1. M.3866T>C mutation caused significant decrease in visual acuity. M.11253T>C and m.3391G>A mutations caused spontaneous visual improvement after 4 years. M.8836A>G mutation caused LHON with neurosensory reciprocal deafness, mixed dyslipidemia and spinal pathology. M.11778 G>A and m.3635 G>A mutations resulted in typical LHON visual impairment symptoms.

3. PADĖKA

Nuoširdžiai dėkoju savo mokslinei vadovei Dr. Rasai Liutkevičienei už pagalbą, palaikymą bei vertingas pastabas ruošiant šį baigiamąjį magistro darbą. Taip pat dėkoju visam LSMU Neuromokslų instituto, Oftalmologijos laboratorijos kolektyvui už pagalbą, žinias ir galimybę dalyvauti DNR išskyrimo procese.

4. INTERESŲ KONFLIKTAS

Autoriui interesų konflikto nebuvo.

5. ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS

Gautas LSMU „Bioetikos centro“ leidimas Nr. BEC-MF-228.

Leidimo išdavimo data: 2018–01–10.

6. SANTRUMPOS

PLON (*angl. LHON - Leber's hereditary optic neuropathy*) - paveldima Lèberio optinė neuropatija

mtDNR – mitochondrinė deoksiribonukleorūgštis

DNR – deoksiribonukleorūgštis

LSMUL KK – Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė, Kauno Klinikos

OXPHOS (*angl. Oxidative phosphorylation*) – oksidacinis fosforilinimas

RDF (*angl. Reactive oxygen species*) – reaktyviosios deguonies formos

NADH (*angl. Nicotinamide adenine dinucleotide*) - nikotinamido adenino dinukleotidas

FADH₂ (*angl. Flavin adenine dinucleotide*) - flavino adenino dinukleotidas

KoQ - kofermentas Q (ubichinonas)

ATF – adenzintrifosfatas

ADT – adenzindifosfatas

TGL - (*angl. Retinal ganglion cells*) tinklainės ganglijinės ląstelės

SOD - (*angl. Superoxide dismutase*) superoksido dismutazė

RNN – regos nervo neuritas

IS - išsėtinė sklerozė

PLON-IS - Paveldima Lèberio optinė neuropatija kartu su demielinizuojančiu sindromu, kuris kliniškai ir radiologiškai tapatus išsėtinei sklerozei

MRT - magnetinio rezonanso tomografija

DOA (*angl. Dominant optic atrophy*) – Dominuojanti optinė atrofija

LDYT (*angl. Leber's hereditary optic neuropathy and dystonia*) - PLON kartu su progresuojančia distonija

OKT - optinė koherentinė tomografija

RND – regos nervo diskas

TPE – tinklainės pigmentinis epitelis

PKV – pilnas kraujo vaizdas

CRB – C reaktyvusis baltymas

ENG – eritrocitų nusėdimo greitis

RSP (*angl. VEP - visual evoked potential*) - regos sukeltieji potencialai

EDTA - etilendiamintetraacto rūgštis

OD (*lot. oculus dexter*) - dešinė akis

OS (*lot. oculus sinister*) - kairė akis

OU (*lot. oculus uterque*) – abi akys

ON – optinė neuropatija

IOS (*angl. IOP - intraocular pressure*) – intraokulinis spaudimas

TNSS - tinklainės nervinių skaidulų sluoksnis

CMV – Citomegalo virusas

ŽIV – žmogaus imunodeficito virusas

KT – kompiuterinė tomografija

ERG - elektroretinograma

MELAS (*angl. Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes*) -

Mitochondrinė encefalomiopatija, laktatinė acidozė ir insultą primenantys epizodai

NAION – ne arterine išemine regos neuropatija

GKRA (*angl. BCVA - Best corrected visual acuity*) - geriausias koreguotas regėjimo aštrumas

PEM (*angl. Progressive encephalopathy*) - progresuojanti encefalopatija

HCM (*angl. hypertrophic cardiomyopathy*) - hipertrofinė kardiomiopatija

7. IVADAS

Paveldima Lëberio optinė neuropatija (PLON) viena dažniausių paveldimų mitochondinių optinių neuropatijų, pasireiškianti abipusiu, beskausmiu, poūmiu ar ūmiu centrinio regėjimo praradimu. PLON paplitimas siejamas su *m.11778G>A*, *m.14484T>C*, *m.3460G>A* taškinėmis mutacijomis, jų sukeltas ligotumas PLON yra 1:45 000 [1]. Ligos simptomai dažniausiai pasireiškia jauniems vyrams (tik 10-20% nustatoma moterims) nuo 15 iki 35 metų amžiaus [2], tačiau yra aprašytų atvejų, kuomet liga diagnozuota 6 - 87 metų asmenims [3,4]. Ši liga per kelis mėnesius jaunas žmones paverčia silpnaregiais ar net teisiškai aklais ($VA < 0,05$). Regos praradimas yra negrįžtamas ir tik apie 10 proc., dažniausiai esant *m. 14484T>C* mutacijai, pasitaiko spontaninis dalinis regos pagerėjimas. Maždaug 75proc. atvejų regos aštrumo sumažėjimas ir centrinio regėjimo praradimas pasireiškia vienoje akyje, o po 8-12 savačių ir kitoje [3,5]. Vienpusis regos nervo pažeidimas sergant PLON yra labai retas. Regos aštrumo išsaugojimas yra pagrindinis šios ligos gydymo tikslas, tačiau deja iki šiol ligos gydymas buvo nesėkmingas [6].

Nors atrasta jau nemažai taškinių mtDNR mutacijų susijusių su PLON, tačiau šios retos ligos patofiziologija vis dar iki galo nėra aiški. Todėl svarbu tęsti šios ligos tyrinėjimus, nes geresnis patogenezinio mechanizmo, klinikinių simptomų ir diagnostikos suvokimas gali padėti taikyti ankstyvą gydymą, ir taip būtų galima užkirsti ar bent prailginti laiką iki aklumo išsivystymo, šiai ypač jautriai, jaunų darbingo amžiaus žmonių grupei.

8. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Tikslas:

Išsiaiškinti paveldimos Lëberio optinės neuropatijos klinikines išraiškas ir išanalizuoti visuminio mtDNR genomo tyrimo rezultatus.

Pagrindiniai uždaviniai:

1. Išsiaiškinti ir išanalizuoti LSMUL KK Akių ligų klinikoje pacientų sergančių paveldima paveldima Lëberio optine neuropatija regos funkcijas.
2. Išanalizuoti LSMUL KK Akių ligų klinikoje pacientų sergančių paveldima Lëberio optine neuropatija visuminio mtDNR genomo tyrimus.
3. Nustatyti LSMUL KK Akių ligų klinikoje pacientų sergančių paveldima Lëberio optine neuropatija klinikines išraiškas priklausomai nuo mtDNR mutacijos tipo.

9. LITERATŪROS APŽVALGA

9.1 PLON patogenezė

9.1.1 MtDNR

Paveldima Lėberio optinė neuropatija (PLON) yra viena dažniausių paveldimų mitochondrinių optinių neuropatijų lemiančių centrinę regos praradimą abejomis akimis [7].

Mitochondrija yra dvimembranis ląstelių organoidas, kuris atsakingas už energijos susidarymą eukariotuose, taip pat fosfolipidų ir hemo sintezę, kalcio homeostazę, apoptozės aktyvaciją ir ląstelių žūtį. Ląstelėje mitochondrijų skaičius yra susijęs su ląstelės funkciniu aktyvumu ir svyruoja nuo vienos iki keleto tūkstančių. Mitochondrijos turi savo nuosavą genetinės informacijos sistemą, kuri skiriasi nuo ląstelės branduolio genomo. Paprastai mitochondrinė DNR yra žiedinės formos ir viena mitochondrija turi vidutiniškai apie 1-10 mtDNR. Jų dydis skiriasi tarp įvairių rūšių, žmogaus mitochondrijų genomas paprastai turi tik 16kb ir koduoja maždaug apie 13 baltymų iš 80-ties, kurie reikalingi veikti elektronų transporto grandinei (OXPHOS). Likusių baltymų genetinė informacija yra ląstelės branduolyje ir yra paveldima remiantis Mendelio dėsniais. [1,8]

MtDNR paveldima tik iš motinos pusės visiems jos palikuoniams. Taip yra todėl, jog mtDNR apvaisinimo metu gauta iš spermos galiausiai yra prarandama embriono vystymosi metu [2]. Todėl manoma, kad tik motinos palikuoniams gali perduoti paveldimas genetines mitochondrines ligas. Įvykus motininės ląstelės mutacijai, dukterinės ląstelės paveldi pradinės ir pakitusios DNR atsitiktiniu santykiu. Mitochondrijoms taip pat būdingas nepriklausomas nuo ląstelės dalijimosi ciklas ir mtDNR replikacija [9]. Mitochondrijos turi keletą mtDNR kopijų vienu metu, esant identiškoms normalios genetinės informacijos kopijoms tai vadinama homoplazmine mtDNR, esant normalių ir mutavusių mtDNR molekulių mišiniui - homoplazmine mtDNR. MtDNR gali kisti laike, tai vadinama replikacine segregacija, kuri būdinga tik mitochondrijoms, taip vadinamas reiškinys, kuomet per daugelį ląstelės dalijimosi ciklų mutavusi ir normali mtDNR pasidalina skirtingu santykiu tarp ląstelių, pvz.: heteroplazminė mtDNR virsta visiškai normalia homoplazmine ar atvirkščiai [2]. Heteroplazminės ląstelės turi tam tikrą nepakitusios mtDNR kiekį, kuris kompensuoja žalingą mutavusios dalies poveikį ląstelėms [10]. Mutavusios mtDNR riba kurią ląstelė dar gali toleruoti vadinama slenkstine, kuomet mutacijų riba ją viršija atsiranda metabolinė disfunkcija ir susiję klinikiniai požymiai. Taigi heteroplazmiškumas ir replikacinė segregacija stipriai prisideda prie ligos fenotipo nevienalytiškumo, net tarp tos pačios kilmės asmenų [2]. Mitochondrijų genome reikšmingai greičiau kaupiasi mutacijos lyginat su branduolio genomu. Keletas faktorių prisideda prie didelio mutacijų kiekio: nebuvimas apsauginių histonų, trūkumas efektyvių atkuriamųjų mechanizmų, didelis mtDNR replikacijų skaičius

didinantis klaidų tikimybę ir artimas atstumas tarp mtDNR ir kvėpavimo grandinės komplekso, kuriame veikia dideli kiekiai RDF (*angl. Reactive oxygen species*) [11].

9.1.2 Fermentai

PLON tiksliai patogenezė nėra iki galo aiški. Viena pagrindinių teorijų yra, jog mtDNR atsiradusios mutacijos sutrikdo I komplekso (NADH dehidrogenazės) funkciją mitochondrijose. Normoje I kompleksas yra pirmasis kvėpavimo grandinės baltymas reikalingas oksiduoti Krebso ciklo metu matricoje susidariusiam NADH. Kai I ir II kompleksai perneša elektronus nuo NADH (I kompleksas) ir FADH₂ (II kompleksas) ant ubichinono (KoQ), jis yra redukuojamas t.y. ubichinonas virsta ubichinoliu. Ubichinolį reoksiduoja citochromo bc1 kompleksas ir elektronai yra pernešami, kad sumažintų molekulinio deguonies, iš kurio IV komplekse susidaro vanduo. Šio proceso metu išsiskyrusi redokso energija naudojama protonams perduoti iš mitochondrijų matricos į periplazminę erdvę, sukuriančią protonų varomąją jėgą per vidinę mitochondrijų membraną I, III ir IV kompleksuose. V kompleksas naudoja šią protonų varomąją jėgą generuoti ATF (adenozintrifosfato) iš ADF ir neorganinio fosfato. Visas šis procesas sudaro oksidacinio fosforilavimo sistemą - OXPHOS (*angl. oxidative phosphorylation*) [12]. Taigi sutrikus I komplekso veiklai sutrikdoma normali elektronų pernaša, dėl ko sumažėja ATF. ATF sintezės sutrikimo pasekoje, ląstelėms ima trūkti energijos. Suprastėjus pernašai, susidaro laisvų elektronų perteklius, todėl elektronai ima reaguoti su molekulinio deguonimi, dėl ko susidaro didesni nei įprastai kiekiai RDF (*angl. Reactive oxygen species*) taip pat ir tinklainės ganglinėse ląstelėse (TGL) bei jų aksonuose [1,13]. Normoje šiuos junginius pašalina antioksidantas SOD (*angl. superoxide dismutase*), tačiau dėl susidariusio per didelio substrato kiekio, ji nėra pajėgi jų neutralizuoti. Taigi sutrinka oksidacijos – redukcijos reakcijų balansas. TGL junginiai yra labai nestabilūs, todėl gali sukelti DNR, lipidų ir baltymų pažeidimą [14]. Sergant PLON dėl sumažėjusio energijos ir padidėjusio RDF kiekio padidėja jų sąlygotas oksidacinis stresas ir sukelia progresuojančią TCL disfunkciją, dėl kurios galiausiai įvyksta jų apoptozė. Mažėjant TGL skaičiui progresuoja optinė neuropatija [15,16].

9.1.3 Aplinkos veiksniai

Kalbant apie PLON įvairiuose tyrimuose analizuojama daug aplinkos veiksnių, tokių kaip rūkymas, piktnaudžiavimas alkoholiu, nepakankama mityba, psichologinis stresas, ūmios ligos,

antiretrovirusiniai vaistai, antibiotikai, cianidas, metanolis, pesticidai, kurie paankstintų regos praradimą sergant PLON [17]. Tačiau vis tik yra nemažai studijų paneigiančių aplinkos veiksnių įtaką. Išsiaiškinti aplinkos faktorius tokioms ligoms kaip PLON problematiška, nes sunku atlikti didelius ir kokybiškus tyrimus su reta, iki galo neaiškos etiologijos patologija [18]. Daugiausia tyrimų atlikta apie alkoholio ir rūkymo įtaką.

Oksidacinis stresas yra vienas iš aplinkos veiksnių sukeliančių įvairias sunkias neurodegeneracines ligas. RDF ir oksidacinio streso hipotezė kartu su epidemiologinėmis studijomis atrado, jog tokie veiksniai kaip rūkymas ir etanolio vartojimas (kuris dar labiau padidina oksidacinį stresą) gali sukelti PLON bei paankstinti regos praradimą [19].

Viena didelė studija, kurioje buvo tirti 125 pacientai, kurie turėjo vieną iš trijų pagrindinių mutacijų sukeliančių PLON, atskleidė svarbų rūkymo vaidmenį didinant ligos pasireiškimą. Rūkymo poveikis geriausiai atspindėjo vyrų grupės rezultatuose. Net 93% rūkančių vyrų turėjo regėjimo sutrikimų, palyginti su 66% nerūkančių vyrų. Ryšys tarp regos sutrikimo ir alkoholio, buvo pastebėtas tik vartojant didelius jo kiekius [7]. Kitame kohortiniame visą vienos brazilų genealoginį medį apimančiame tyrime, taip pat buvo pastebėta neabejotina rūkymo, su ar be nesaikingo alkoholio vartojimo, įtaka regos praradimui [20]. Dar vienoje studijoje, iš 251 sergančiųjų ir 277 asimptomių PLON nešiotojų, buvo atrinkti 20 pacientų, kurie prarado regėjimą būdami vyresni nei 50 metų. Šių pacientų atsakymai į struktūrizuotus klausimus parodė, jog alkoholio vartojimas ir rūkymas yra svarbūs rizikos veiksniai ir gali lemti ligos manifestaciją vyresniame amžiuje (buvusiems asimptomiems pacientams pasireiškia klinika), kuomet įprastai tai mažai tikėtina [21].

Remiantis šiais atradimais, besimptomiems PLON mtDNR mutacijos nešiotojams reikėtų primygtinai rekomenduoti nerūkyti, taip pat mažinti ar saikingai vartoti alkoholį, net ir vyresniame amžiuje [18].

9.1.4 Kitos teorijos

PLON negali būti paaiškinamas vien mtDNR mutacijomis. Todėl, išanalizavus daug genealoginių duomenų iš skirtingų etninių grupių buvo pasiūlyta, jog toks didelis vyriškosios lyties vyravimas (tik 10-20% nustatoma moterims) gali būti siejamas su X chromosomoje esančiu jautrumo prarasti regą genu (*angl. linked susceptibility gene*) [22]. Tačiau vis dažniau atsirada šią hipotezę paneigiančių tyrimų. Taigi manoma, jog PLON sąlygoja ir branduolio genų, ir mtDNR mutacijų sąveika. Tačiau tiksli etiologija nėra žinoma, panašu, jog ji yra labiau komplikuoata, nei buvo manyta prieš tai [23]. Taigi manoma, jog išsiaiškinus su PLON susijusius branduolinius veiksnius, bus išspręsta daugybė mįslių, o svarbiausia - veiksmingas šios ligos gydymas. [24]

9.2 PLON diagnostika

9.2.1 PLON diferencinė diagnostika

PLON yra būdingas gana greitas (per kelis mėnesius), neskausmingas, abipusis centrinio regėjimo praradimas ir optinė neuropatija. Liga dažniausiai pasireiškia jauniems vyrams ir regos praradimas dažniausiai negrįžtamas procesas. Norint diagnozuoti PLON reikia diferencijuoti šį susirgimą nuo kitų optinių neuropatijų. Glaukoma, viena dažniausių optinės neuropatijos priežasčių lemiančių aklumą, jai būdinga lėta ir laipsniškai progresuojanti eiga, optinio nervo diskui būdingas specifinis įdubos padidėjimas. Uždegiminis regos nervo neuritas (RNN) vienas dažniausių ūmių/poūmių optinių neuropatijų sukėlėjų jauniems žmonėms, tipiniu atveju pažeidžiama tik viena akis, akies judesiai būna skausmingi. RNN dažnai susijęs su išsėtine skleroze (IS), todėl pacientams galima stebėti neurologinius sutrikimus ir būdingus IS požymius MRT tyrime. Viena dažniausių neskausmingos regos praradimo jauniems suaugusiems priežasčių yra infiltracinė optinė neuropatija, jos metu fluoresceino angiogramoje bus matomas kontrasto nutekėjimas (to nematoma PLON), o MRT tyrimo metu galima stebėti kompresinius pažeidimus, taip pat dažniausiai būdinga lėtinė eiga. Išeminės optinės neuropatijos sukelia staigų regėjimo praradimą, tačiau optinio disko išvaizda ir pakraujavimai aplik regos nervą, leidžia lengvai atskirti šią patologiją akių dugno tyrimo metu. DOA (*angl. Dominant optic atrophy*) pasireiškia jaunesniems pacientams nei PLON ir progresuoja per daug metų, t.y. eiga lėtesnė. Optinės neuropatijos priežastys taip pat gali būti paveldimų ligų sukelti pokyčiai, papilede (dėl padidėjusio intrakranijinio spaudimo), traumos, įvairūs uždegimai, toksinai, maistinių medžiagų nepakankamumas ir kt. Diferencijuojant optines neuropatijas reikia atsižvelgti kaip greitai progresavo regėjimo praradimas, ūmi pradžia labiau būdinga kraujagyslinėms ar uždegiminėms patologijoms. Abipusės ir simetrinės optinės neuropatijos su centrine skotoma beveik visada yra metabolinės kilmės ir dažniausiai atsiranda dėl mitochondrijų ligos. Turi būti atskirtos genetinės, toksinės ir alimentarinės priežastys. Progresuojantis pasireiškimas labiau būdingas kompresinėms optinėms neuropatijoms, o neuropatijoms susijusioms su toksiniu poveikiu ar mitybos nepakankamumu būdinga lėta progresuojanti eiga. Alimentarinėms ir toksinėms neuropatijoms būdinga prastos dietos (ypač folio r. ir B12 trūkimas), toksinų poveikio (tokių kaip cianido, rūkymo), kelių medikamentų vartojimo anamnezė. PLON būdingas šeiminis regos sutrikimas, būtent motinos genetinėje linijoje. Diagnozė tampa akivaizdesnė, kai pažeidžiama ir antroji akis. Papildomi testai ir galiausiai genetiniai bendrų mtDNR mutacijų tyrimai dažniausiai patvirtina PLON diagnozę [25–27].

9.2.2 PLON genetinė diagnostika

Kol kas šiuo metu, remiantis MitoMap duomenimis (<http://www.mitomap.org/MITOMAP>) 19 mtDNR mutacijų yra asocijuojamos su PLON ir dar 18 yra kandidatų sąrašė. Yra trys pagrindinės mutacijos, kurių mtDNR patogenetiniai variantai sudaro 90-95 proc. visų variantų yra:

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

Jos visos lokalizuotos regionuose, koduojančiuose adenozintrifosfato (ATF) kvėpavimo grandinės I kompleksą [28]. Todėl įtariant PLON pirmiausiai turėtų būti atlikta analizė ieškant vieno iš šių variantų. Taip pat gali būti naudojama kelių genų panelė, į kurią įtraukiami mitochondriniai genai, koduojantys NADH dehidrogenazės komponentus, MT-ND1, MT-ND2, MT-ND4, MT-ND4L, MT-ND5, ir MT-ND6 [29]. Šio tyrimo jautrumas ir tiriami genai gali skirtis priklausomai nuo laboratorijos ir tyrimo periodo. Be šių dažniausiai pasitaikančių variantų, PLON atveju yra nustatomi ir retesni mutacijų variantai [30].

Visuminis mtDNR geno tyrimas gali būti atliekamas, jei tikslinės geno paieškos ir/ar kartu kelių genų paieškos metu nebuvo rastas patogeninis variantas (arba giminėje nėra sergančių), tačiau kliniškai įtariama PLON. Taip pat šis tyrimas dažnai atliekamas moksliniais tikslais, siekiant išsiaiškinti galimai kitų gretutinių mutacijų buvimą ir tirti jų sąveiką klinikinei ligos išraiškai.

9.2.3 OPA1 genas

OPA1 genas saugo informaciją kaip gaminti OPA1 baltymą, kuris padeda kontroliuoti mitochondrijų formą, kuomet, jos keičia savo konfigūraciją dalijimosi ir susiliejo metu. Toks formos keitimas yra reikalingas norint mitochondrijoms funkcionuoti ir leisti susiformuoti naujoms. OPA1 baltymas taip pat dalyvauja oksidaciniame fosforiliniame, vykstančiame mitochondrijose. Be to, OPA1 baltymas vaidina svarbų vaidmenį palaikant nepakitusią mtDNR ir kontroliuojant ląstelių mirtį (apoptozės procesus) [31]. Dažniausiai OPA1 geno mutacijos lemia nenormaliai mažus OPA1 baltymo susidarymo kiekius, kurie be to dar dažniausiai būna ir nestabilūs ar pernelyg greit suskaidomi. [32]

OPA1 baltymas randamas viso kūno ląstelėse. Tinklainės ganglijinės ląstelės pasižymi ypač dideliais energijos poreikiais, todėl jos yra ypač jautrios OPA1 geno mutacijai, kuri sąlygoja energijos gamybos sumažėjimą mitochondrijose, dėl pakitusios formos. Todėl esant OPA1 mutacijai tinklainės

ganglijinės ląstelės taip pat kaip ir jų tęsiniai, vadinami aksonais, kurie formuoja regos nervą, ima irti (atrofuojasi), todėl ir negali perduoti vaizdinės informacijos smegenims, blogėja regėjimas [33]. Kinijoje atlikto kohortinio tyrimo metu nustatyta, jog iš 520 tirtų pacientų turinčių bilateralinę optinę atrofiją PLON sąlygota mtDNR mutacijos buvo rasta - 52,1%, OPA1 mutacija - 9,4%, OPA3 - 0,4% ir net 37,9% tiriamųjų mutacijų buvo nerasta [6].

9.2.4 Mitochondrijų haplogrupės

Haplogrupės yra mtDNR polimorfiniai sekų variantai, kurie formavosi daugiau nei per 150 000 metų ir buvo susiję su populiacijos geografine vietoje pagal motinos kilmės liniją [8]. J haplogrupė yra viena iš devynių specifinių Europos haplogrupių, kuri ilgą laiką buvo siejama su PLON. Vis naujesni ir išsamesni tyrimai atranda naujų sąsajų. Ištyrus 3 613 tiriamųjų iš 159 PLON sergančių pagal genealoginį medį, pastebėta, jog rizika prarasti regą didesnė, kuomet 1778G>A ar 14484T>C mutacijos yra lokalizuotos specifinėse haplogrupių J subgrupėse (J2 -11778G>A ir J1 - 14484T>C) ir kai 3460G>A mutacija yra K haplogrupėje. Priešingai, rizika prarasti regėjimą reikšmingai mažesnė, kuomet 11778G>A mutacija yra H haplogrupėje [34]. Šios hipotezės nėra plačiai pripažintos ir nėra pakankamai patikimos, reikalingi papildomi didelių imčių tyrimai [35].

9.3 PLON klinikinis vaizdas remiantis mtDNR mutacija

MT-ND4 gene lokalizuota *m. 11778 G>A* mutacija yra pati dažniausia iš sukeliančių PLON, ji nustatoma 50-70% visų atvejų [1]. Pacientams, turintiems šią mutaciją, ligos pradžia būna ūmesnė, o klinikinė ligos išraiška sunkesnė, taip pat jiems rečiau pasireiškia spontaninis regos aštrumo pagerėjimas (apie 4-22%), lyginant su pacientais, kuriems nustatyta *m.14484 T>C* mutacija [1,36]. Nustatyta, jog regos funkcijos pablogėjimas pasireiškia nuo 19,4 iki 27,6 metų [37,38]. *MitoMap* patvirtintų mutacijų duomenimis, *m.11778 G>A* mutacija sukelia ne tik PLON, bet kartu ir progresuojančią distoniją (*angl. LDYT - Leber's hereditary optic neuropathy and dystonia*) bei generalizuotą distoniją [39,40].

MT-ND6 gene esanti *m.14484 T>C* mutacija yra antra dažniausiai sukelianti PLON (15-30%) mtDNA mutacija. Ji taip pat pasižymi geriausiu dalinio regos pagerėjimo procentu 37-71%, nepriklausomai nuo klinikinių simptomų ūmumo ligos pradžioje [1]. *m.11778G>A* ir *m.14484T>C* mutacijos homoplazminėje būklėje dažnai nustatomos ir sveikoms moterims [41], tai leidžia daryti prielaidą apie mažą šių mutacijų skvarbą (33) tai reiškia, jog esant mutacijai simptomai nepasireiškia. Kituose moksliniuose tyrimuose, nustatyta, jog *m.14484 T>C* mutaciją turėjusiems pacientams, regos

aštrumo pablogėjimas pasireiškė tik nuo 10% iki 60% (34–37). Nors *m.14484 T>C* mutacija *MitoMap* patvirtintų mutacijų duomenimis sukelia tik PLON, tačiau literatūroje galima rasti aprašytų atvejų, kuomet *m. 14484 T>C* mutacija sukelia ir neurologinę simptomatiką.

m.3460 G>A mtDNA mutacija yra trečia dažniausiai PLON sukelianti mutacija ir sudaro nuo 5-10% visų sergančiųjų. *m. 3460 G>A* laikoma sunkiausia iš trijų pagrindinių mutacija [13]. Tik 4 % šios mutacijos nešiotojų regėjimas atsistato [1]. MT-ND1 gene esanti *m. 3460 G>A* mtDNA mutacija *MitoMap* patvirtintų mutacijų duomenimis sukelia tik PLON. Tačiau literatūroje aprašyti pavieniai atvejai, kuomet *m. 3460 G>A* mutacijos sąlygota PLON pacientams pasireiškė kartu su torakaline kifoze ir klinikiu neurologiniu sutrikimu, pvz.: posturaliniu ir rankų tremoru, parkinsonizmu kartu su distonija, periferine neuropatija, migrena ir epilepsija [45,46]. Aprašomi ir (į IS panašūs) periventrikulinės baltosios galvos smegenų medžiagos pokyčiai, kartu su spastine distonija [47]. Nustatyta, jog šių PLON simptomų pasireiškimas turint šią mutaciją, *MitoMap* duomenimis svyruoja nuo 14 - 74% [29,30].

9.4 PLON plus sindromas

Buvo manoma, kad PLON sukelia tik regos nervo degeneraciją, tačiau aprašant sergančiųjų fenotipus buvo pastebėti kartu pasireiškiantys įvairūs sisteminiai ir neurologiniai sutrikimai. Tokie kaip aritimijos, nespecifinės miopatijos ir neurologiniai simptomai: posturalinis tremoras, demencija, judesių sutrikimai, epilepsija, migrena, protinis atsilikimas, periferinė neuropatija ir išsėtinė skleroze ar atlikus magnetinio rezonanso tyrimą nustatyti išsėtinei sklerozei būdingi baltosios medžiagos pakitimai. Tokios eigos liga dar vadinama PLON plus sindromu. Papildomi simptomai buvo siejami su mtDNR taškinėmis mutacijomis, turinčiomis įtakos OXPHOS I komplekso aktyvumui, tačiau jos skyrėsi nuo trijų dažniausiai pastebimų PLON. [49,50]

9.4.1 Harding sindromas

Sąsaja tarp sergančių *m.11778G>A* mutacijos sąlygota PLON ir demielinizuojančio sindromo, kuris kliniškai ir radiologiškai tapatus išsėtinei sklerozei (IS), buvo aprašytas jau 1992 metais ir pavadintas *Harding* sindromu (PLON-IS) [51]. Tikimybė susirgti *Harding* sindromu yra didesnė, nei PLON ir IS atskirai [52,53]. Sergant *Harding* sindromu pirmausia netenkama regos, o simptomai rodantys išsėtinę sklerozę, išsivysto vėliau. *Harding* sindromas skiriasi nuo klasikinės PLON: palyginus dažniau serga moterys (2,1:1), pacientai turi daugiau nei du pasikartojančius regėjimo praradimo epizodus (25%) ar regėjimas išnyksta tik vienoje akyje (8,5%), taip pat žymiai ilgesnis laiko intervalas

kuomet pažeidžiama antroji akis (vidutiniškai 1,66 metų, tačiau yra aprašytų atvejų, kuomet rega antrąją akimi prarandama po 17 metų) [54]. Kartu su abipuse optine neuropatija, šiems pacientams taip pat stebima ir diseminuota centrinės nervų sistemos demielinizacija su būdingais baltosios medžiagos pažeidimo plotais, tačiau jos metu nenustatomos oligokloninėmis imunoglobulinų sankaupos smegenų skystyje, kurios būdingos sergant IS.

9.5 Stadijos

Akių dugno pakitimai priklauso nuo ligos stadijos [6]. Asimptominė stadija pasireiškia tuomet, kai pacientams nustatytas mtDNR patogeninis variantas, sukeliantis PLON, tačiau dar nėra klinikinės ligos išraiškos. Pirmasis ligos požymis - periferinė teleangiektazinė mikroangiopatija, kuri gali būti stebima dar prieš simptomams pasireiškiant, taip pat OKT tyrimo metu galima aptikti tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio suplonėjimą apatiniuose ir temporaliniuose kvadrantuose [55]. Pasibaigus asimptominei stadijai laikotarpis nuo ligos pradžios iki 6 mėnesių apibūdinamas kaip ūminis/poūmis, atsižvelgiant į tai, kaip greitai vystosi regos aštrumo sumažėjimas ir centrinis regėjimo praradimas, dėl kurio pacientai dažniausiai ir kreipiasi pas gydytojus. Prasidėję vienoje akyje, panašūs simptomai pasireiškia ir kitoje, vidutiniškai po 2-3 mėnesių, o per pusę metų nuo pirmųjų simptomų dažniausiai jau būna pažeistos abi akys. Vienpusis regos nervo pažeidimas sergant PLON yra labai retas reiškinys. Šioje stadijoje atsiranda tokie būdingi akių dugno požymiai kaip didelė hiperemija, arteriolių dilatacija, RND edema, peripapilinės teleangiektazinės angiopatijos ir paburkęs tinklainės nervinių skaidulų pluoštas. Pasibaigus ūmiai stadijai simptomai ima švelnėti ir akių dugno požymiai gali būti minimalūs ar jų išvis nebebūti, tai vadinamoji dinaminė stadija (6-12 mėnesių laikotarpis nuo ligos pradžios), jai būdingas magiškas langas, kuomet išnyksta paburkimas, o atrofija dar nestebima. Taigi dažnai pacientai pas gydytojus atvyksta tuomet, kai diagnostškai reikšmingi akių dugno požymiai jau būna išnykę. Mikroangiopatijos išnyksta dinaminei stadijai pereinant į lėtinę. Tuo pat metu tinklainės nervinių skaidulų sluoksnis plonėja, pirmiausia papilomakulinis vėliau ir (po mėnesio) visas nervinių skaidulų sluoksnis tampa atrofiškas. Lėtinėje stadijose (daugiau nei po 12 mėnesių nuo ligos pradžios) centrocekalinė skotoma jau būna didelė ir viską apimanti. OKT tyrime stebimas ryškus regos nervo skaidulų išplonėjimas, ypač temporalinėje srityje. Nors daugumai pacientų regėjimo sutrikimas išlieka stabiliai visą likusį gyvenimą, tačiau daliai pacientų gali pasireikšti savaiminis regėjimo pagerėjimas, priklausomai nuo mutacijos potipio ir amžiaus, nuo kurio atsirado ligos simptomai. [23]

10. TYRIMO METODIKA IR METODAI

Tyrimas atliktas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Neuromokslų instituto Oftalmologijos laboratorijoje nuo 2019 gruodžio mėnesio gavus bioetikos leidimą (protokolo Nr. BEC-MF-228).

Tiriamųjų atrankos kriterijai:

- Pacientai, kurie 2018-01-01 – 2018-09-01 lankėsi LSMUL KK Akių ligų klinikoje ir kuriems buvo diagnozuota Paveldima Lėberio optinė neuropatija;
- Pilnamečiai pacientai (>18 metų);
- Pacientai, kuriems buvo atliktas visuminio genomo tyrimas ir rastos mutacijos, kurios sukėlė, ar galimai sukėlė PLON.

Tiriamųjų pilno ištyrimo protokolas

Pacientai buvo tiriami pagal protokolą sudarytą remiantis LSMUL KK PLON vidiniu diagnostikos susitarimu (9.1 lentelė). PLON diagnozė nustatoma, kai probandui pasireiškia būdingi oftalmologiniai požymiai ir/ar nustatoma viena iš mitochondrinės DNR patogeninių variantų molekulinės genetikos tyrimais.

9.1 lentelė. PLON diagnostinių tyrimų lentelė

Klinika, laboratoriniai ir struktūriniai tyrimai	Regėjimo funkcijų ir refrakcijos tyrimai	Genetiniai tyrimai	Papildomi
- Biomikroskopija ir oftalmoskopija - Akių dugno fotografija - RND, makulų OKT - Tonometrija - Neuroradiologiniai/ galvos smegenų MRT tyrimas - Biocheminiai tyrimai - Šeiminė anamnezė - Akių judesių skausmingumas	- Centrinio matymo, refrakcijos tyrimas - Spalvinio matymo tyrimas - Regos elektrodiagnostika - Regėjimo lauko tyrimas (pilno lauko/ HVF FDT 24-2)	- Pirma tiriame dažniausiai pasitaikančias mutacijas, - jei neigiama, arba giminėje nėra sergančių PLON atliekamas mitochondrinės DNR visuminis genomo tyrimas	- Neurologo konsultacija - Terapeuto sekimas

Klinika, laboratoriniai ir struktūriniai tyrimai

1. **Biomikroskopija ir oftalmoskopija** - tai akies priekinio ir užpakalinio segmentų tyrimas plyšine lempa – biomikroskopu, t.y. binokulinis stereomikroskopas su apšvietimo sistema. Atlikta akių dugno netiesioginė oftalmoskopija lęšiu, tiriamųjų vyzdžiai buvo plečiami 1 proc. tropikamidu, vyzdžiui esant midriazėje, naudojant dvigubai asferinį + 78 D lęšį, įvertinta tinklainė ir regos nervas.
2. **Akių dugno nuotrauka** - tai tyrimas, kurio metu specialus mikroskopas kartu su integruotos kameros ir blykstės pagalba padaro akių dugno nuotrauką. Turint išsaugotus vaizdus galima sekti akių dugno pokyčius.
3. **RND, makulų OKT** - optinė koherentinė tomografija (OKT) – pažangi kompiuterinė neinvazinė optinė technika, formuojanti akies tinklainės optinių skersinių pjūvių (tomogramų) vaizdą mažesne nei 10 µm skiriamąja geba (palyginimui – ultragarsinio tyrimo maksimali skiriama geba yra 150 µm). Naudojant OKT tyrimo metodą galima nustatyti ir išmatuoti: morfologinius tinklainės pokyčius, visos tinklainės storį, tinklainės nervinių skaidulų storį, tinklainės tūrį, įvairius optinio nervo disko parametrus [56]. Kartais esant reikalui šis tyrimas gali būti kartu su angiografija. Šis tyrimas atliekama siekiant išvengti galimų intervencinių tyrimų sąlygotų komplikacijų, OKT, esant tam tikroms patologijoms gali pakeisti fluorescencinę angiografiją: tinklainės ir tinklainės pigmentinio epitelio (TPE) seroziniam ir hemoraginiam atšokimui, juvenilinei ir senatvinei amžinei geltonosios dėmės degeneracijai, intraretininėms ir preretininėms neovaskulizacijoms, tinklainės atrofijai.
4. **Neuroradiologinė diagnostika** – galvos smegenų ir akiduobių MRT tyrimas. MRT veikimo principas remias magnetinio lauko sąveika su organizme esančiais vandenilio branduoliais. Magnetinio lauko sužadinti vandenilio branduoliai generuoja signalą, kuris specialiais prietaisų pagalba surenkamas ir apdorojamas [57]. MRT gali patvirtinti silpną regos nervo patinimą, o gadoliniu sustiprintos atitinkamos sekos gali parodyti retrobulbarinio regos nervo uždegimą. MRT tyrimas naudingas diferencijuojant optinės neuropatijos priežastis: infiltracinius procesus, išsėtinę sklerozę (IS).
5. **Biocheminiai tyrimai** - atliekami pilno kraujo vaizdo (PKV), C reaktyvus baltymas (CRB), eritrocitų nusėdimo greitis (ENG) ir kiti tyrimai pagal poreikį diferencinei diagnostikai. Taip pat

galimi atitinkami tyrimai, parodantys kvėpavimo grandinės sutrikimus, kurie yra subtilesni už kitų mitochondrinių genetinių ligų defektus [35].

6. **Šeiminė anamnezė** – renkama išsami informaciją apie šeimos narius, jų regos sutrikimus (ypač iš motinos pusės), šeimoje esančias paveldimas ligas (įskaitant PLON). Sudaromi genealoginiai medžiai ir analizuojama turima informacija.
7. **Tonometrija** – akispūdžio matavimas, paremtas jėgos, reikalingos suplokštinti arba įspausti rageną, matavimu. Šiame tyrime buvo naudotas Goldmann tonometras, jo veikimo mechanizmas paremtas impresine tonometrija, t.y. matuojama jėga reikalinga suplokštinti tam tikrą regos plotą.
8. **Akių judesių skausmingumas** - vertinami akių judesiai visomis kryptimis, skausmingumas jų metu.

Funkciniai tyrimai

1. **Centrinio matymo, refrakcijos tyrimas.** Centrinis matymas – tai gebėjimas skirti daiktų formas, jis matuojamas regos aštrumu - tai akies gebėjimas du tam tikru atstumu vienas nuo kito nutolusius taškus matyti kaip atskirus. Regos aštrumo tyrimas – atliekamas tiriant optotipais – standartiniais ženklais ar paveikslais, šiame tyrime buvo naudota Sneleno lentelė. Vertinamas nekoreguotas ir geriausias koreguotas regos aštrumas (GKRA) į tolį, parenkami korekciniai lęšiai, taip vertinama subjektyvi refrakcija. Daugeliu atvejų regėjimo aštrumas sumažėja iki rankos, pirštų judesių ar šviesos jutimo. Regėjimo aštrumas gali sumažėti dėl refrakcijos sutrikimų. Pacientai buvo tirti automatinio keratorefraktometru taip objektyviai buvo nustatoma akies ragenos laužiamoji geba (keratometrija) ir klinikinė refrakcija – pagrindinio akies židinio santykis su akies ašies ilgiu.
2. **Spalvinio matymo tyrimas** - spalviniam kontrastiniam jautrumui nustatyti buvo naudojami kompiuterinis Ribinio spalvinio kontrastinio jautrumo tyrimas, bei Farnsworth- Munsell 100 (F-M 100) atspalvių tyrimas. F-M 100 tyrimas reikalauja spalvinius pavyzdžius sudėlioti pagal atspalvį. Visų jų šviesumas bei sodrumas yra pastovūs. Yra pateikiamos keturios „dėžutės“ kompiuterio ekrane, į kurias sudėti 88 spalviniai pavyzdžiai. Vertinamas spalvų skyrimo laipsnis. Jis gali būti: labai geras – klaidų skaičius iki 20, normalus vidutinis – klaidų iki 100, sutrikusi spalvų joslė – klaidų daugiau nei 100. Spalvų joslės slenksčio testo metu ekrane parodomas pilko fono skritulys, kuriame atsitiktine tvarka rodomas horizontalus ar vertikalus

parinktos spalvos brūkšnelis. Tiriamasis turi nustatyti brūkšnelio skritulyje kryptį. Kai brūkšnelio skritulyje kryptis nustatyta neteisingai, padidinamas jo spalvos sodris. Nustačius teisingą brūkšnelio kryptį, sumažinamas jo spalvos sodris ir, esant tam pačiam brūkšnelio spalvos sodriui, keičiamas skritulio fono šviesis. Pirmas teisingas atsakymas po neteisingų atsakymų serijos arba pirmas neteisingas atsakymas po teisingų atsakymų serijos suvokiamas kaip spalvų juslės slenkstis šiai spalvai. Nustačius duotosios spalvos juslės slenkstį, keičiama brūkšnelio spalva, ir visas pradeda iš pradžių. Paciento spalvų juslės slenkstis – tai vidutinis spalvų juslės slenkstis visoms bandytoms spalvoms.

3. **Regos elektrofiziologinis tyrimas** - tyrimai suteikia galimybę objektyviai įvertinti regos funkciją, matuojant elektros potencialų atsaką į šviesos stimulą, regos kelyje. Vienas tokių tyrimų yra regos sukeltų potencialų (RSP, *angl. VEP - visual evoked potential*) tyrimas. Jo metu registruojamas smegenų žievės pakaušinės skilties projekcijoje kylantis sujaudinimas į tamsoje rodomą monitorių, kuriame nustatytu dažniu šachmatiškai išsidėstę šviečiantys laukeliai keičiasi ir sukelia, tam tikrą regimąją stimuliaciją [58,59]. Registruojant RSP, tiriama 200 msek. atkarpa, joje gaunamos nuolatinės vėlyvos žievinės N75/P100 bangos, bet vertinama tik P100 banga, jos latentiškumas ir amplitudė. Atliekant regos sukeltųjų potencialų (RSP) tyrimą yra matuojamas P100 bangos latentiškumas ir amplitudė, šių parametų pakitimai (latentiškumo pailgėjimas, amplitudės sumažėjimas arba negavus šios bangos) leidžia įtarti aksonų praradimą regos nerviniame kelyje. Todėl RSP yra plačiai naudojamas demielinizuojančių ligų, optinio neurito ir kitų optinių neuropatijų tyrimams [60].
4. **Akiploto tyrimas (pilno lauko/ HVF FDT 24-2)** - Akiplotis pacientams buvo vertinamas naudojant automatinę statinę perimetriją, šiuo atveju naudojami nejudantys įvairaus dydžio ir intensyvumo stimulai tam tikros iliuminacijos fone Akiplotis buvo tiriamas naudojant Humphrey Field Analyser II. Taikytas SITA – FAST 24 – 2 tyrimo algoritmas. Akiploto tyrimas PLON atveju parodo didėjančią ir gilėjančią centrinę ar centroekalinę skotomą.

Papildomi

1. **Neurologo konsultacija** – tam tikri neurologiniai pokyčiai (pvz. posturalinis tremoras, periferinės neuropatijos, nespecifinės miopatijos, judėjimo sutrikimai, Leigh sindromas) buvo pastebėti sergant PLON ir susieti su šia liga. Kai kuriems PLON pacientams, dažniausiai moterims, gali išsivystyti progresuojanti, išsėtinę sklerozę imituojanti liga (PLON-IS). Regėjimo aštrumo praradimo pobūdis sergant ja skiriasi nuo klasikinės PLON: atsiranda pasikartojantys

regėjimo praradimo epizodai, susiję su akių skausmu, po kurių regėjimo funkcija ne visiškai atsistato ir progresuoja iki visiško aklumo pusei sergančiųjų. Kartu su abipuse optine neuropatija, šiems pacientams kartu atsiranda ir diseminuota centrinės nervų sistemos demielinizacija su būdingais baltosios medžiagos pažeidimo plotais, tačiau jos metu nenustatomos oligokloninėmis imunoglobulinų sankaupos smegenų skystyje.

Genetiniai tyrimai

Pirmiausia pacientai turi būti tiriami dėl dažniausių mutacijų, kurios žinomos kaip PLON sąlygojančios. Tikslinė geno paieška, šiuo atveju būtų nukreipta į tris dažniausiai mtDNR randamus patogeninius variantus, kurie sudaro 90-95 proc. visų variantų, lemiančių PLON. Taigi pirmiausiai tiriama dėl m.3460G>A mutacijos (MT-ND1 gene), m.11778G>A (MT-ND4 gene) ir m.14484T>C (MT-ND6 gene).

Jei šių trijų pagrindinių mutacijų tyrimas neigiamas, arba giminėje nėra sergančių PLON, o kliniškai vis tiek įtariama PLON, tuomet atliekamas mitochondrinės DNR visuminis genomo tyrimas.

Visuminio genomo tyrimo metu diagnostikai buvo naudojama DNR, išskirta iš kraujo leukocitų. Veninis kraujas paimamas į mėgintuvėlius su antikoaguliantu EDTA. Dezoksiribonukleininės rūgšties (DNR) buvo išskirta naudojant Genominės DNR išskyrimo rinkinį (*Genomic DNA Purification Kit*, AB Fermentas) pagal gamintojo rekomendacijas ir silikagelinių kolonėlių metodu išskyrimui naudojant Genominės DNR išskyrimo rinkinį (*SorpoClean™ Genomic DNA Extracion Module*, *SORPO Diagnostics*) pagal gamintojo rekomendacijas. Išskirta DNR buvo siunčiama į CENTOGENE laboratoriją Vokietijoje, kur molekuliniiais genetiniais tyrimo metodais atliktas visuminis mtDNR genomo tyrimas.

11. REZULTATAI

11.1 Pacientas Nr.1

Anamnezė: 19 metų pacientui per tris dienas progresavo neskausmingas centrinis regos praradimas kairiąja akimi, kartu pasireiškė ir galvos skausmas. Pacientas prieš tris metus buvo gydytas LSMUL KK. Vaikių akių ligų skyriuje dėl dešinės akies optinio neurito. Sistemines ligas ar alkoholio vartojimą neigia.

GKRA: OD = 0,1, sph -3,0D = 0,8, OS = 0,02 nekoreguoja

Refrakcija:

OD sph -3,00 cyl -0.75 ax 111°

OS sph -3,75 cyl-0.25 ax 172°

IOS: Tn OD = 14,0 mmHg, Tn OS = 16,0 mmHg

Akiplotis: OU pilno lauko akiplotis: OS mato 105 iš 135 taškų, OD mato 101 iš 135 taškų (1.1 paveikslas).

Akių judesiai: laisvi, neskausmingi visomis kryptimis.

Kraujo tyrimai ir uždegiminiai rodikliai: normos ribose.

Spalvinis matymas: dešiniąja akimi +/-.

Paveldėjimas: nežinoma

Visuminio mitochondrijų genomo tyrimas: m. 3866T>C, p.1187Thr, MT-ND1 ši mutacija patogeniška, ji žinoma kaip PLON sukelianti kinų šeimose [61].

Galvos smegenų MRT: (2016m) Kairėje frontaliai giliojoje baltojoje medžiagoje 2 labai smulkūs hiperintensiniai T2/-flaier vaizduose nespecifiniai, panašu kliniškai nereikšmingi židiniai. Vidurio linijos struktūros nedislokuotos, skilvelių sistema normalaus pločio, nežymi, šoninių skilvelių frontaliųjų ragų asimetrija. Normos variantas. Bazinės cisternos ir subaracnoidiniai konveksitaliniai tarpai diferencijuojasi gerai. Vidiniai klausos kanalai simetriški, nepraplėsi. Pontocerebeliniai kampai laisvi. Retrobulbariniai tarpai abipus laisvi, ON diferencijuojami gerai. Paranasaliai sinusai ir mastoidinės celės abipus be aiškesnių pataloginių pakitimų.

OKT: abiejose akyse regos nervo atrofija, nazaliniuose kvadrantuose - jokių pokyčių (1.2 paveikslas):

OD viršutinis kvadrantas - 71, temporalinis – 28, apatinis – 82, nazalinis – 70

OS viršutinis kvadrantas - 67, temporalinis – 31, apatinis – 83, nazalinis – 69.

Oftalmoskopiškai: OU ramios, optinės terpės skaidrios, dugne dugnuose regos nervų diskai dekoloruoti, riboti, ekskavacijos plokščios, makulose be patologijos, kraujagyslės kiek pasiaurintos.

VEP: OU P100 labai prailginto latentškumo.

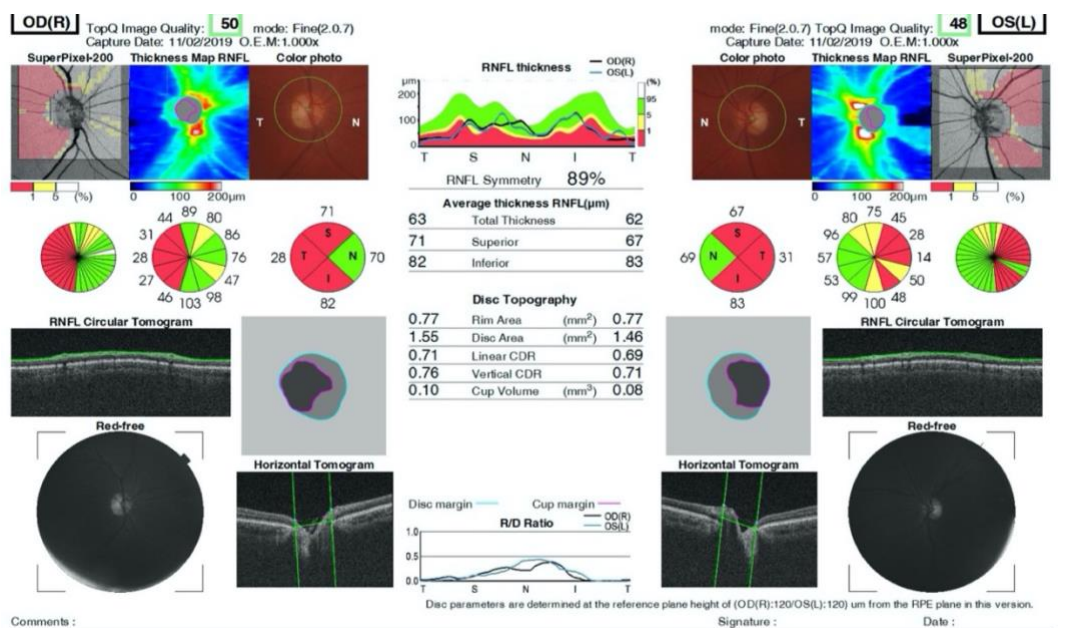
BERA tyrimas: klausos laido pralaidumas abipus nuo sraigės iki vidurinių smegenų nesutrikęs.

Neurologo konsultacija: Neurologinio ištyrimo metu ir neurovizualinių tyrimų metu suplonėję regos nervai ir chiasmos atrofija, be jokių neuroinfekcijai būdingų požymių ar kompresinių pažeidimų. Rekomenduota atlikti galvos smegenų MRT su intraveniniu kontrastavimu dėl galimo demielinizuojančio susirgimo, pokyčių aktyvumo.

Endokrinologo konsultacija: dėl galimos akromegalijos: paimti tyrimai. Rekomenduota galvos MRT (su kontrastavimu dėl galimo demielinizuojančio susirgimo), bet ligonis daugiau nesilankė, tyrimai neatlikti.



1.1 Pav. Paciento Nr. 1 perimetrijos tyrime matoma centrinė skotoma kairėje akyje ir normali perimetrija dešinėje akyje



1.2 Pav. Paciento Nr. 1 OKT tyrime matoma, jog abiejose akyse regos nervo atrofija viršutiniame, temporaliniame ir apatiniame kvadrantuose, nazalinis kvadrantas - be pakitimų

11.2 Pacientas Nr.2

Anamnezė: pacientė susirgo būdama 52 metų amžiaus (2018m), regos aštrumo pablogėjimas labai ženkus (matymas abiejomis akimis 1/oo). PLON diagnozuota po metų. Rega blogėjo palaipsniui, pirmiausia rega sutriko dešiniąja akimi, po 6 mėnesių ir kairiąja, pradžioje pacientė juto “patamsėjimus”, vėliau matymą kaip “pro rūką”.

GKRA (2019 03 mėn.):

V OD = 1/begalybės, šviesos joslės nėra -stiklai negerina

V OS = 1/begalybės, šviesos joslės nėra -stiklai negerina

Refrakcija:

OD sph+0.25cyl-0.25ax112°

OS sph+0.25cyl+0.25ax 66 °

IOS: OD = 15,9 mmHg, OS = 17,3 mmHg

Pachimetrija: OD – 551μm, OS – 548μm.

Perimetrija: Nebuvo įmanoma atlikti.

Akių judesiai: laisvi, neskausmingi visomis kryptimis.

Kraujo tyrimai ir uždegimianieji rodikliai: normos ribose.

Spalvinis matymas (-), stereo matymas (-).

Paveldėjimas: nežinoma.

Visuminio mitochondrijų genomo tyrimas: nustatytas šeiminio patogeninio varianto m. 11778G>A, p. ND4: (Arg340His), MT-ND4 gene siejamo su Leberio paveldima regos neuropatija, genotipas homoplazminėje būklėje.

Galvos smegenų MRT - regos nervų, chiazmų ir traktų atrofijos.

OKT stebimas TNSS ženklus suplonėjimas (2.1. *paveikslas*)

OD: viršutiniame - 66, temporaliniame - 33, apatiniame – 47, nazaliniame - 39, - skaidulos suplonėję visuose kvadrantuose.

OS: viršutiniame - 73, temporaliniame - 17, apatiniame - 55, nazaliniame - 46 (ribinis).

2019-03-20 VEP - atsakai deformuoti, abejotini.

PERG- P50 ir N95 registruojama.

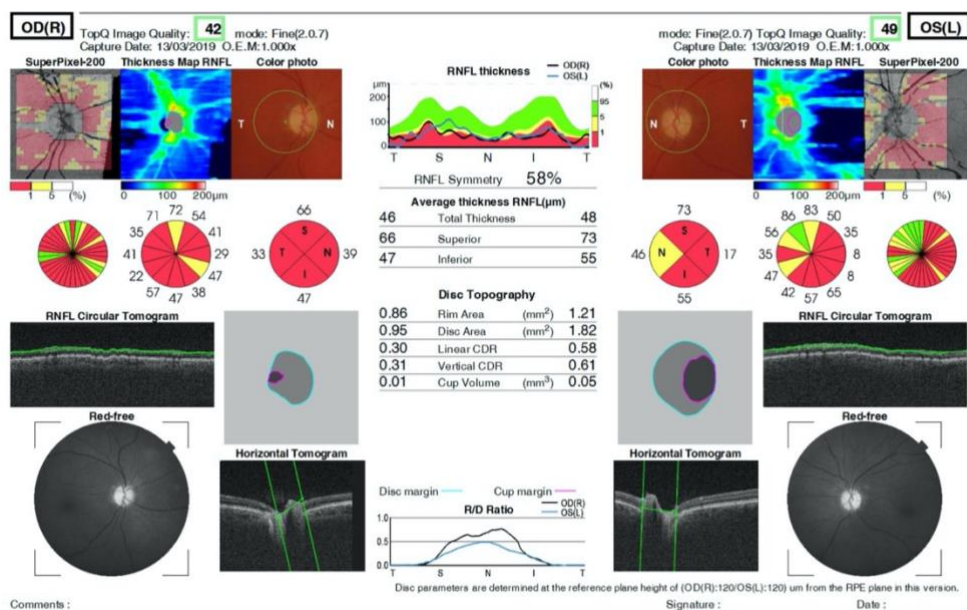
Oftalmoskopiskai: OU ramios, ragenos skaidrios, priekinės kameros vidutinių gylių, rainelės ramios, OD/OS lęšiukai paryškinti, akių dugnuose - RND blyškūs, riboti, dekoloruoti, tinklainės prigulusios, makulinėse srityse - netolygi pigmentacija. Vyzdžių reakcija į šviesą yra. (2.2. *paveikslas*)

Neurologo konsultacija: Skundžiasi, kad laike 6-7 mėnesių apako. Neigia galvos skausmus, svaigimą. Tirta Vilniaus Santaros klinikose, nustatyta regos nervų atrofija. Kelis

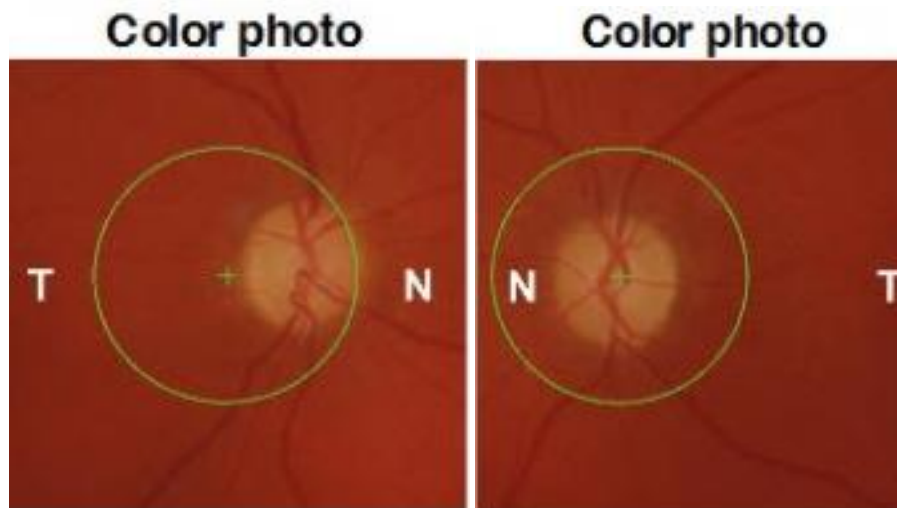
kartus atlikta galvos MRT - stebimi atrofiniai regos nervų ir kryžmės pakitimai. Tirta dėl lėtinių infekcijų, bet patologijos nerado. Nukreipta neurologo konsultacijai dėl kraujagyslių būklės įvertinimo. Neurologinė būklė: sąmoninga, pilnai orientuotas. Vyzdžiai lygūs, akių obuolių judesiai laisvi visomis kryptimis. Liežuvis vidurinėje linijoje. Galūnės valdo. Jėga gera. Raumenų atrofijų nematyti. Rankose refleksai m. biceps, m. triceps ir karpodialis lygūs, dešinėje lygu kairėje, visi išgaunami. Pilvo odos refleksai dešinėje lygu kairėje (+). Kojose refleksai pateliariniai gyvi, dešinėje lygu kairėje (+), Achilo refleksai išgaunami, dešinėje lygu kairėje (+). Patologiniai refleksai - negauta. Rombergo pozoje stabilus svyruoja į šalis ar atgal. Piršto - nosies mėginį ir kelio - kulno mėginį atlieka tiksliai netiksliai su intensiniu tremoru. Jutimo sutrikimų nenurodo. Neurologinio ištyrimo metu ir neurovizualinių tyrimų metu suplonėję regos nervai ir chiasmos atrofija, be jokių neuroinfekcijai būdingų požymių ar kompresinių pažeidimų.

Infektologo konsultacija: Prieš mėnesį pablogėjo matymas. Tirta Santaros klinikoje akių skyriuje. Erkės įkandimą neigia, nuo erkinio encefalito vakcinuota. Vasario mėn. slogavo, tačiau nekarščiavo, praėjo po kelių dienų. Periferiniai limfmazgiai kakle, pažastyse, kirkšnyse nedideli. Liežuvis švarus, pilvas minkštas neskausmingas, kepenys sulig šonk. lanku, sigma (-). Borelio zė IgM, IgG neigiamos, Toxo IgM, IgG neigiamos, ŽIV neigiama, IgE 144 (0-295), rasti IgG CMV 1021.7, IgM neigiama, tai senas kontaktas su CMV virusu, esami skundai ne dėl to. Š.m. duomenų už borelio zę ar kitą infekcinį susirgimą nepakanka.

Išvada: CMV, Toxoplasma, Borelia, ŽIV ir kiti imunologiniai žymenys - neigiami, aukštas CMV IgG titras. Toksinių medžiagų vartojimą neigė.



2.1 Pav. Paciento Nr. 2 OKT tyrime matoma dešinėje akyje visų kvadrantų atrofiją, o kairėje akyje - temporalinio, viršutinio ir apatinio kvadrantų atrofiją ir nazalinio - subatrofiją



2.2 Pav. Paciento Nr. 2 abiejų akių dugnai buvo tirti po midriazės sukeltos tropikamido. Matoma abipusė regos nervų atrofija ir jokių pokyčių makuloje, normalios tinklainės ir normalios arterijos bei venos

11.3 Pacientas Nr. 3

Anamnezė: 21 metų amžiuje diagnozuota PLON. Neskausmingi centrinės regos sutrikimai atsirado staiga, kaire akimi 7-8 metų amžiuje, po poros metų dešine akimi, taip pat atžymi mažėjantį akiplotį. Nuo 4 metų amžiaus kamuoja neaiškūs tarsi encefalito priepuoliai – ataksijos, galvos skausmų, atliktoje EEG stebėti pakitimai, bet šiuo metu duomenų neturi. Kontrolinių vizitų metu naujų simptomų ar pokyčių nestebėta. Regos aštrumas buvo stabilus iki 25 metų amžiaus, kuomet (2018) buvo netikėtas regos pagerėjimas, dokumentuotas OD = 0,6, OS = 0,7, struktūriniai pakitimai liko tie patys, kaip pirmųjų vizitų metu. Po penkių mėnesių gydymo Idobenonu VA OD = 0,8, VA OS = 0,9

GKRA: OD – 0,3(2001- 0,3), OS – 0,3 (2001 - 0,9 su korekcija iki 1,0)

Refrakcija:

OD sph-1,50 cyl+0.25 ax 174°

OS sph-1,50 cyl-0.25 ax13 °

Paveldėjimas: sesei EEG pakitimai.

Sutrikęs spalvinis matymas ir stereo matymo sutrikimas (Isihara OU 20/30. Munsell Farnsworth 100 testas OD-364 klaidos, OS-172 klaidos).

Akių judesiai: laisvi, neskausmingi visomis kryptimis.

Kraujo tyrimai ir uždegiminiai rodikliai: normos ribose.

Akiplotis: OD mato 58 tašką iš 135; OS mato 59 tašką iš 135. Abipus centrinės skotomos. (3.1 paveikslas)

IOP: OD-13,3 mmHg, OS-15 mmHg

Visuminio mitochondrijų genomo tyrimas:

m.11253T>C gene MT-ND4, patogeniškas ir siejamas su PLON.

m.3391G>A gene MT-ND1, spėjama, kad gali būti susijęs su LON.

MT-ND1 gene m.3391G>A p.Gly29Ser (49/0), retas variantas/ galimai patogeninis PLON

MT-ATP6 gene m.8860A>G p.Thr112Ala (44905/0), polimorfizmas, klinikės reikšmės nežinoma.

MT-ND4 gene m.11253T>C p.Ile164Thr (239/0), retas variantas/patogeninis PLON.

MT-CYB gene m.15326A>G p.Thr194Ala (44882/0), polimorfizmas, galimai patogeninis (ClinVar duomenimis), asocijuojamas su šeimyniniu krūtų vėžiu.

Gavos KT (2005): Sub. ir supratentorialiai židinių, dislokacinių pokyčių galvos smegenyse nestebima. Nežymiai ploktesnis kairys šoninis skilvelis. Vagos, cisternos gerai diferencijuojamos. Retrobulbariniai tarpai struktūriniai. Išvada: Galvos KT be matomų židinių pakitimų. (3.2 paveikslas)

Galvos MRT (3.2 paveikslas):

(2012m): sub ir supratentorialiai ryškesnių židinių pakitimų galvos smegenyse nematyti. Vidurio linijos struktūrizuotos, nedislokuotos. Skilvelių sistema normalaus pločio, subarachnoidiniai tarpai diferencijuojami gerai. Retrobulbariniai tarpai laisvi. Optiniai nervai, chiazma ir optiniai traktai atrofiški. (2014m) Optinių nervų ir kryžmės atrofija. Parenchimoje genikulokalkarininių traktų atrofijos požymių nestebima (lyginant su kitais, panašaus amžiaus pacientų DTI tyrimais). Įvertinti atrofijos dinaminos negalima – nepateikti anksčiau MRT vaizdai.

OKT (2009m): OU TNSS vidurkiai žemensi nei 18 metų amžiaus norma OD - 41,87, OS 47,85. OU visuose kvadrantuose nervo skaidulų storis permažas (3.3 paveikslas)

OD: temporalinis kvadrantas – 28, apatinis - 43, viršutinis – 43;

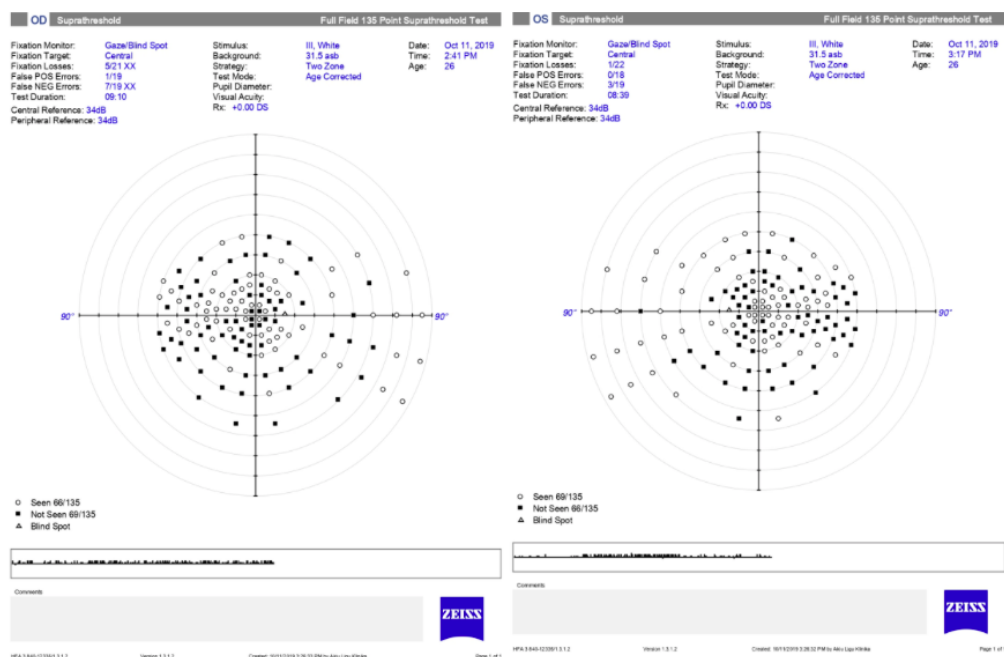
OS: temporalinis kvadrantas – 26, apatinis - 49, viršutinis – 45;

Oftalmoskopiškai: Vokai, junginės n.y. Akių obuolių judesiai laisvi. Vyzdžiai lygus d=k, į šviesą reaguoja gyvai. Akių dugne optinių nervų diskai pablyškę, ypač temporaliai kraštai, plokšti, riboti. Arterijos susiaurintos, vingiuotos. Tinklainė be žymesnių pakitimų. (3.4 ir 3.5 paveikslas)

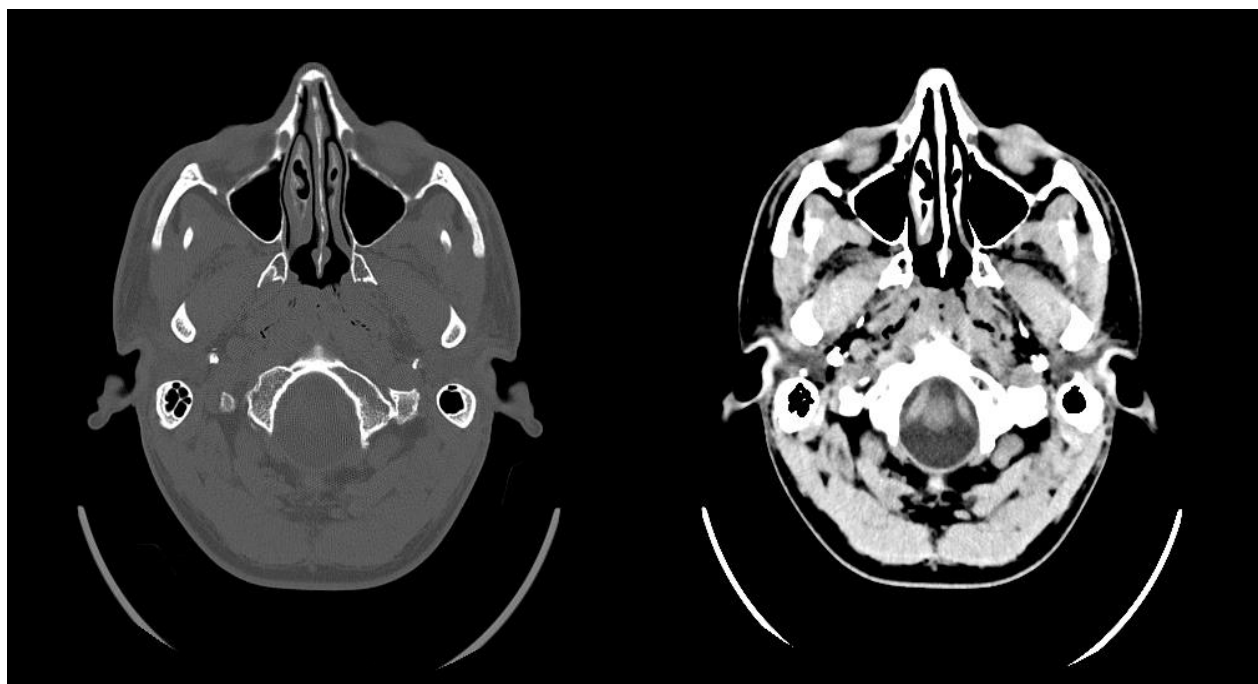
ERG ir VEP: ERG – norma, VEP tyrimas-P-100 OD latentiškumas ribinis, OS – pailgintas. (3.6 paveikslas)

Neurologiškai: n.y.

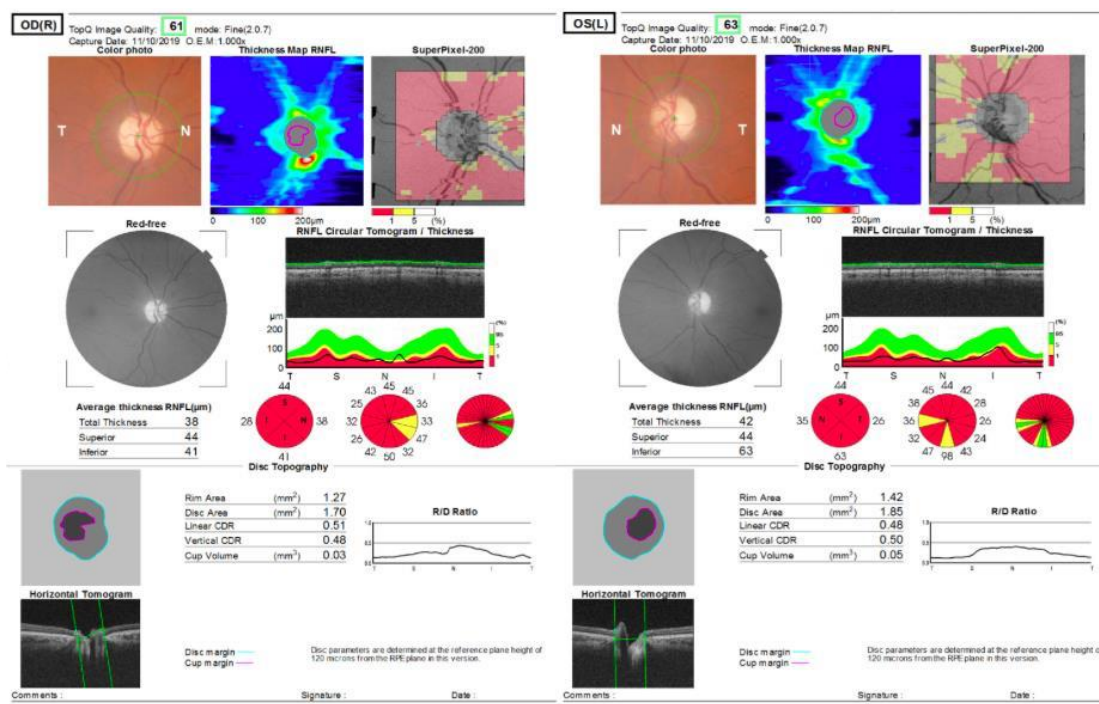
Ligos: Regos nervo atrofija OU. Akipločio defektai. Cistinė fibrozė.



3.1 Pav. Paciento Nr. 3 perimetrijos tyrime ūmaus neskausmingo regos praradimo metu, matomos centrinės skotomos abipus. Nematomi taškai: OS - 69/135, OD - 66/135



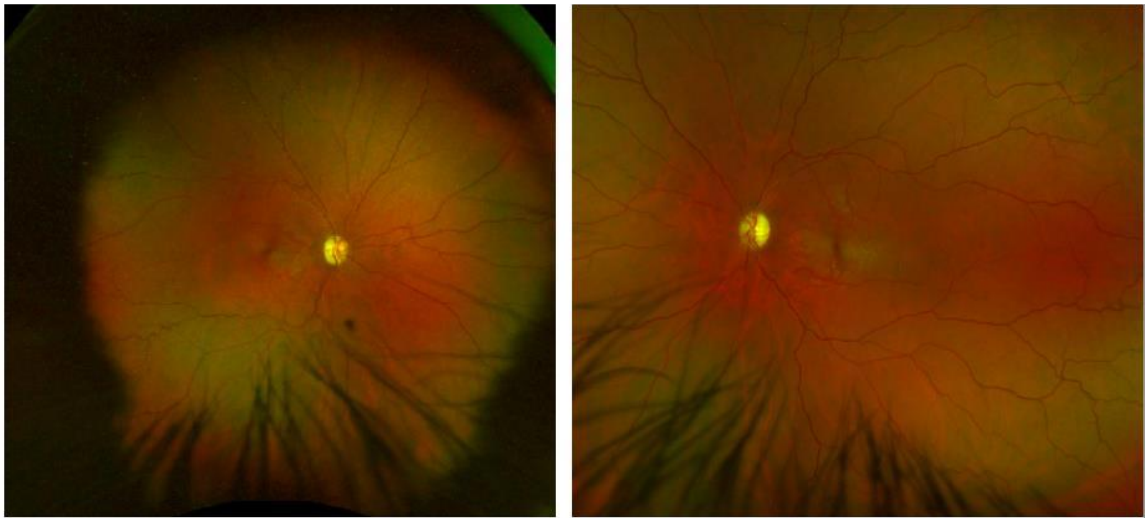
3.2 Pav. Pacientui Nr. 3 atlikti neurovizualiniai tyrimai parodė suplonėjusius optinius nervus ir chiazmos atrofiją, be jokių neuroinfekcijos požymių ar kompresinių pažeidimų.



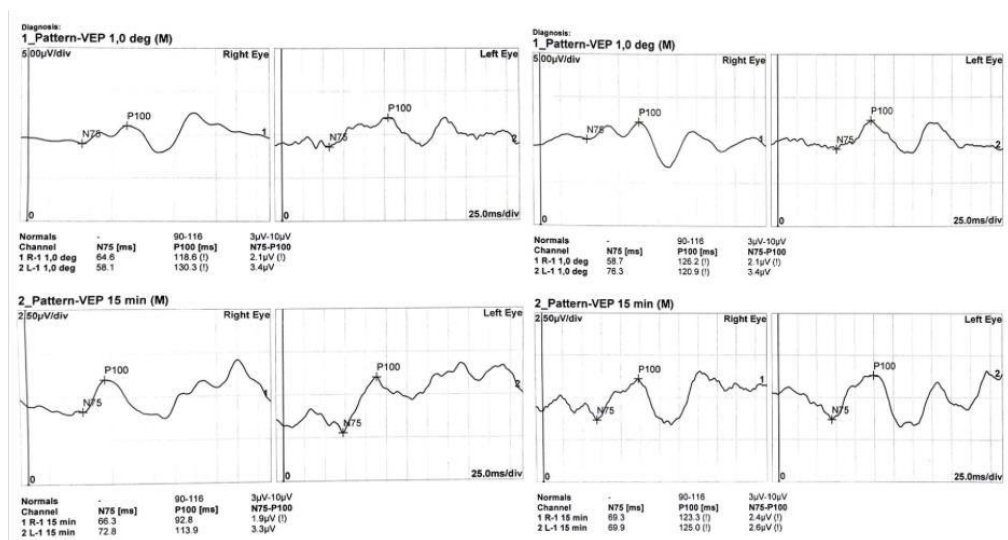
3.3 Pav. Paciento Nr. 3 OKT tyrimas, matomos regos nervo atrofijos abipus, visuose keturiuose kvadrantuose



3.4 Pav. Paciento Nr. 3 akių dugno nuotrauka, matoma bilateralinė regos nervų atrofija, be pokyčių centrinėje ir periferinėje tinklainėje



3.5 Pav. Paciento Nr. 3 akių dugno nuotrauka, abiejų akių dugnai buvo tirti po midriazės sukeltos tropikamido. Matoma abipusė regos nervų atrofija



3.6 Pav. Paciento Nr. 3 Regos sukeltų potencialų tyrimas rodo OD - P 100 sumažėjusio latentiškumo, OS - padidėjęs latentiškumas

11.4 Pacientas Nr.4

Anamnezė: 45 metų vyras. Matymas palaipsniui visblogėja nuo 12 metų amžiaus, šiuo metu nebegali skaityti. Klausą pablogėjusi nuo vaikystės.

GKRA: 2018 metais OD = 0,02 (2000 metais OD = 0,2); OS = 0,02 (2001 metais OS = 0,3)

Refrakcija: OD sph 0,0 cyl-0,5 ax 85/ OS sph+1,25 cyl-1,5 ax 2

Akiplotis: OD mato 91 tašką iš 135; OS mato 90 taškų iš 135. (4.1 paveikslas)

Pachimetrija: OD - 529µm; OS -533µm.

Sutrikęs spalvinis matymas, stereo matymas (-). Farnsworth- Munsell 100 (F-M 100) atspalvių tyrimas: OD - 860 klaidos, OS - 756 klaidos.

Akių judesiai: laisvi, neskausmingi visomis kryptimis.

IOS: OD ir OS – 14,6 mmHg.

Kraujo tyrimai ir uždegiminiai rodikliai: buvo normos ribose.

Visuminio mitochondrijų genomo tyrimas: rasta tikėtina homoplazminiame variante galimai patogeninė m.8836A>G p.Met104Val, gene MT-ATP6 ir m.9957T>C p.Phe251 gene MT-CO3. Pagal *Mitomap* puslapio duomenis abi mitacijos yra patogeninės: m.8836A>G mutacija siejama su PLON, o m.9957T>C siejama su progresuojančia encefalopatija, MELAS sindromu, ne arterine išemine regos neuropatija (NAION), hipertrofine kardiomegalija. Jų abiejų kombinacijos klinikiniam poveikiui kol kas nežinoma.

MT-ND2 gene m.4960C>T p.Ala164Val (127/0), retas variantas/ nepatogeninis abipusiai regos neuropatijomis,

MT-ATP8 gene m.8472C>T p.Pro36Leu (122/0), retas variantas/ siejamas su autizmu,

MT-ATP6 gene m.8836A>G p.Met104Val (132/0), retas variantas/ tikėtina patogeninis, siejamas su PLON tipo neuropatijomis,

MT-ATP6 gene m.8860A>G p.Thr112Ala (44905/0), polimorfizmas

MT-CO3 gene m.9957T>C p.Phe251Leu (39/0), retas variantas kuris galimai patogeninis siejamas su PEM/ MELAS/ NAION/ HCM,

MT-ND5 gene m.13967C>T p.Thr544Met (118/0), retas variantas, rastas dviems suomiams sergantiems PLON, tačiau bendrojoje klasifikacijoje pateikiamas kaip nepatogeninis. Paveldėjimas: šeimoje tėtis, brolis, sesuo bei sesers vaikai turi prastą regą. Galvos KT: Galvos smegenyse patologiinių židinių tankio pakitimų nematyti. Vidurio struktūros nedislokuotos. Šoniniai skilveliai simetriški, vidutinio dydžio, IV skilvelis vidurio linijoje apie 14,9 mm. Subarachnoidiniai tarpai konveksitaliai nepraplėsti. Matoni prienosiniai ančiai, etmoidinės ir mastoidinės celės oringos. Išvada: Galvos KT be matomų židinių pakitimų. Galvos MRT: sub. ir supratentoriniai pakitimų galvos smegenyse nematyti. Retrobulbariniai tarpai – abipus atrofiniai optiniai nervai, optiniai takai, atrofiška chiazma. Apie šias struktūras aiškesnių papildomų darinių nematyti.

OKT: stebimas TNSS ženklus suplonėjimas (4.2 paveikslas):

OD: temporalinis kavdrantas – 26, apatinis - 72, viršutinis – 74

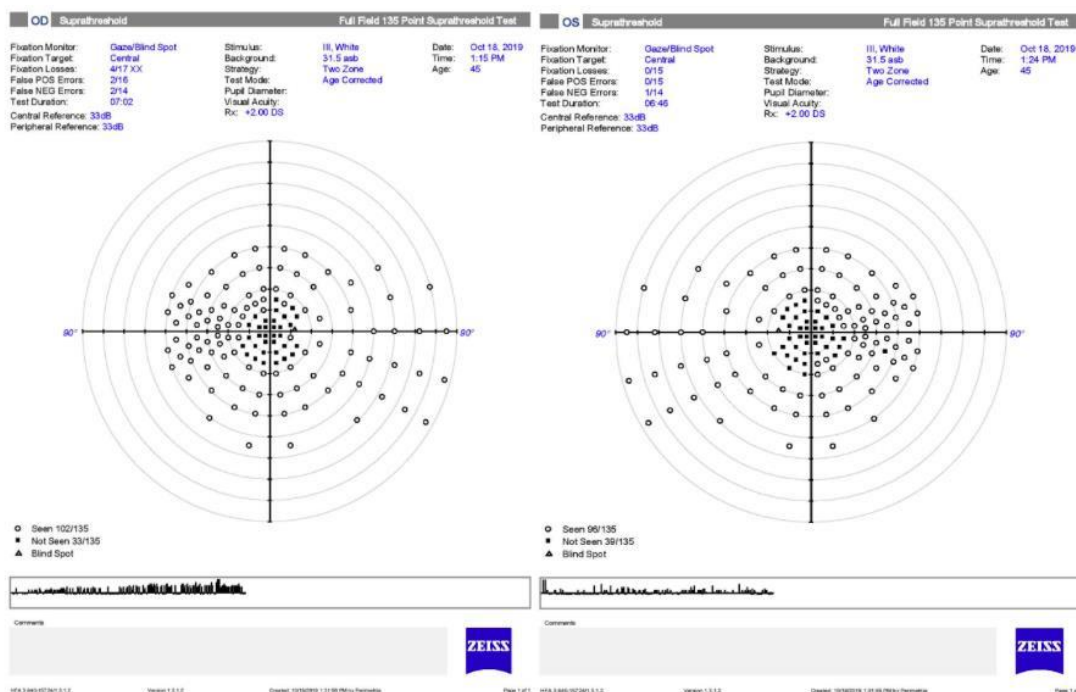
OS: temporalinis kavdrantas – 21, apatinis - 59, viršutinis – 73

Oftalmoskopiskai: OU ramios, optinės terpės skaidrios. OND riboti, kraujagyslių pluoštai dislokuoti nazaliau, temporaliniai kraštai visiškai balti. Atlikta OU fundus foto – stebima OD makuloje hipopigmentacija. OS makula n.y. Vyzdžių reakcija į šviesą yra. (4.3 paveikslas)

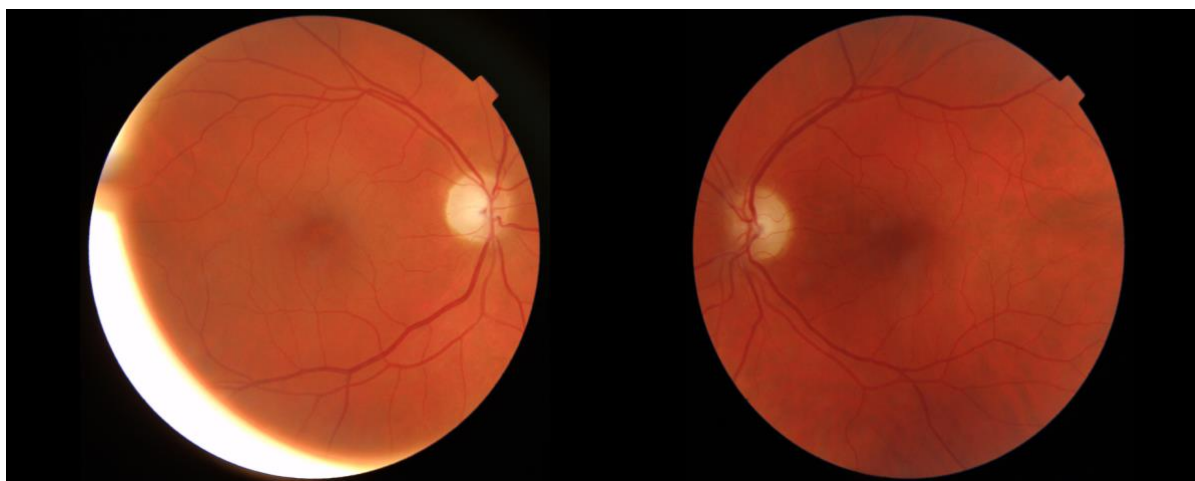
VEP: OU P1 bangos registruojamos, bet bangos deformuotos, mažos amplitudės. Sutrikęs spalvinis matymas, erdvinis matymas (-). (4.4 paveikslas)

Neurologiškai: Neurosensorinis prikurtimas abipusiai. Kita n.y.

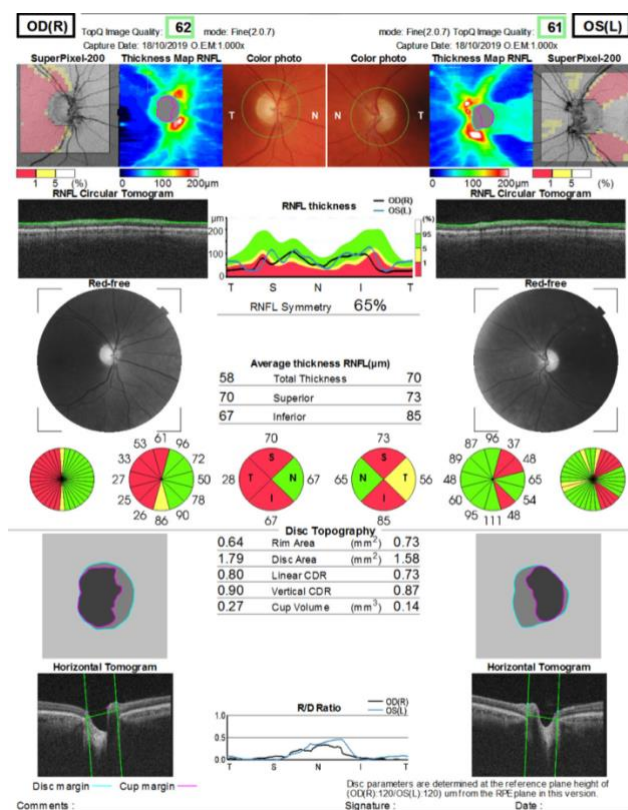
Ligos: Regos nervo atrofija. Vidutinio abiejų akių regėjimo sutrikimas. Neurosensorinis prikurtimas, abipusis. Mišri dislipidemija. C3-5, C6-7 osteochondrozė. Spondilioartrozė. Stuburo torakoliumbalinės dalies kifoskoliozė, osteochondrozė.



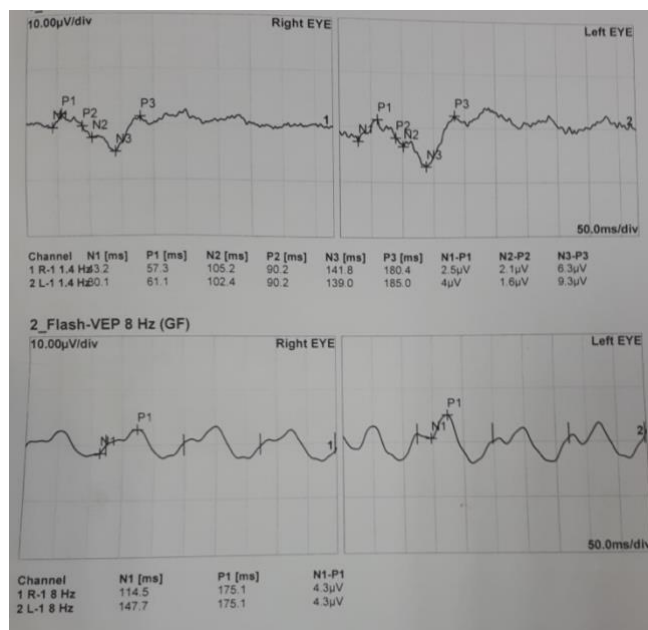
4.1 Pav. Paciento Nr. 4 perimetrijos tyrime matomos centrinės skotomos abiejose akyse. Nematyti taškai: OD - 33/135, OS - 39/135



4.2 Pav. Paciento Nr. 4 akių dugno nuotraukos. Abiejų akių dugnai buvo tirti po midriazės sukeltos tropikamido. Matoma abipusė regos nervų atrofija



4.3 Pav. Paciento Nr. 4 OKT tyrime matoma: OD - matoma regos nervo atrofija temporaliniame, viršutiniame ir apatiniame kvadrantuose ir normalaus storio nazaliniame kvadrante ir makulos hipopigmentacija. OS - matoma regos nervo atrofija temporaliniame, viršutiniame ir apatiniame kvadrantuose ir normalaus storio nazaliniame kvadrante ir makula be pakitimų



4.4 Pav. Paciento Nr. 4 Regos sukeltų potencialų tyrimas: UO – P1 bangos registruojamos, bet bangos deformuotos ir mažos amplitudės

11.5 Pacientas Nr.5

Anamnezė: Šiuo metu 19 metų. Pablogėjęs matymas nuo 14m. Nešioja optinę korekciją OU sph – 0,75D, kuri paskirta prieš metus. Sekamas dėl regos nervo subatrofijų abiejose akyse nustatytų 2017m 11mėn. GKRA: Akis tikrina kasmet, nejaučia blogėjančio regėjimo.

VOD cc 1,0; VOS cc 1,0 (2014)

VOD cc 1,0; VOS cc 1,0 (2015)

VOD cc1,0; VOS cc 1,0 (2016)

VOD cc1,0; VOS cc 0,9 (2017)

VOD – 0,8; VOS – 0,7 (2018).

Atsiradus ženkliai regos sutrikimui (2018m)- VOU=0,1 nekoreguoja.

Refrakcija: OD -1,25 -0,25 ax 118/ OS -1,50 -0.25 ax 65

Pachimetrija: OD – 548µm, OS – 554µm.

Akių judesiai: laisvi, neskausmingi visomis kryptimis.

Kraujo tyrimas ir uždegiminiai rodikliai: normos ribose.

IOP: OD - 17,0 mmHg, OS - 17,9 mmHg

Paveldėjimas. Pusbroliui nustatyta ir genetiškai patvirtinta PLON tipinė mutacija.

Akiplotis: 2016-12-08 akiplotio tyrime centrinės skotomos (OD išplinta į apačią nazaliai). OD 110/120, OS 110/120. (5.1 paveikslas)

Sutrikęs spalvinis matymas, erdvinis matymas (-) - Ishihara OU 15/32. Munsell Farnsworth 100 testas OD-355 klaidos, OS-155 klaidos.

Regos sukeltų potencialų tyrimas: UO – P1 bangos registruojamos, bet bangos deformuotos ir mažos amplitudės. (5.2 paveikslas)

Visuminio mitochondrijų geno tyrimas: Heteroplazminis patogenetinis varinatas m.3635G>A p. Ser110Asn MT-ND1 gene

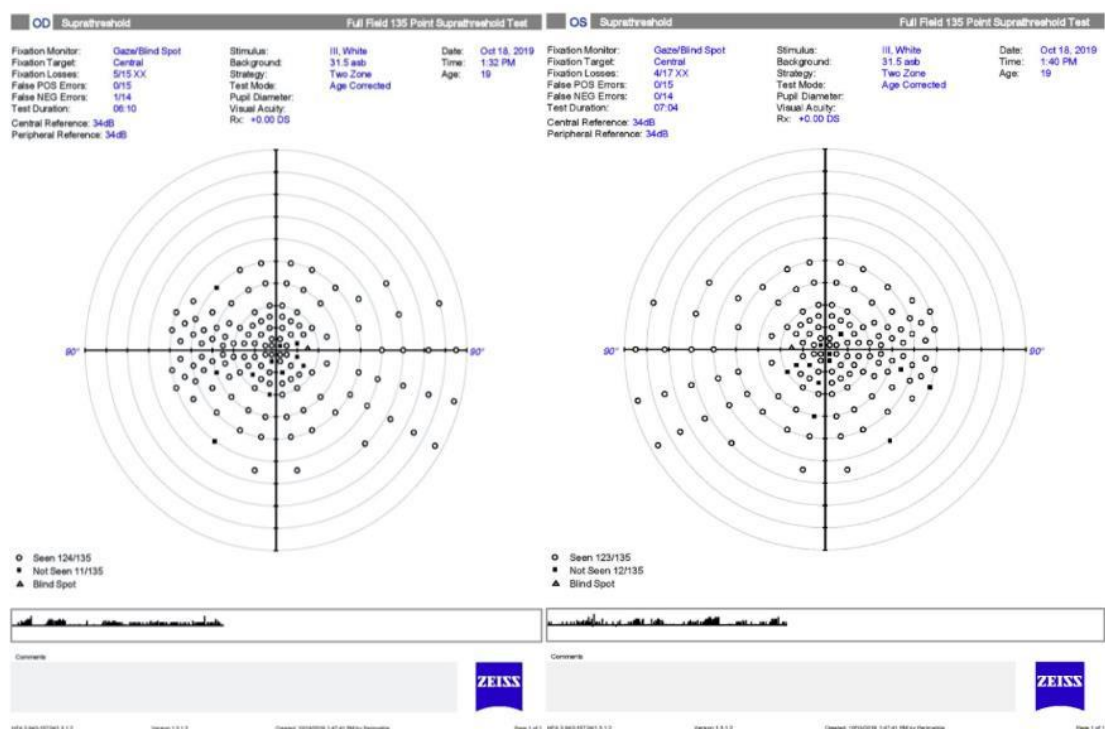
Galvos smegenų MRT - 2017-01-12 MRT: be matomų židinių ir struktūrinių pokyčių. Remiantis Lenhart PD AJO 2014m. abipusė regos nervų subatrofija.

Galvos smegenų MRT (2019m): be matomų židinių ir struktūrinių pokyčių. Matoma regos nervų ir chiazmos atrofija, be neuroinfekcijos ar kompresijos požymių.

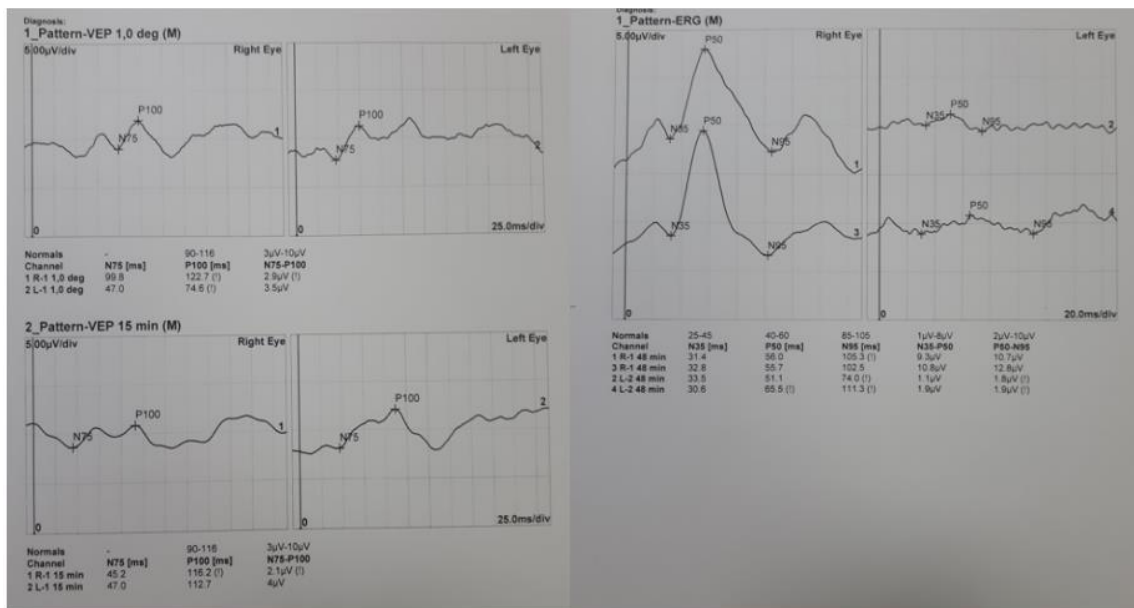
OKT OU TNSS vidurkliai žemesni nei 18metų norma. OD - 41,87, OS - 47,85. (5.3 paveikslas)
OD: viršutiniame - 58, temporaliniame – 25, apatiniame - 68 kvadrantuose matomi išplonėjimai, nazaliniame normos ribose – 58.

OS: viršutiniame - 66, temporaliniame – 28, apatiniame -76 kvadrantuose matomi išplonėjimai, ribinis nazaliniame kvadrante - 44.

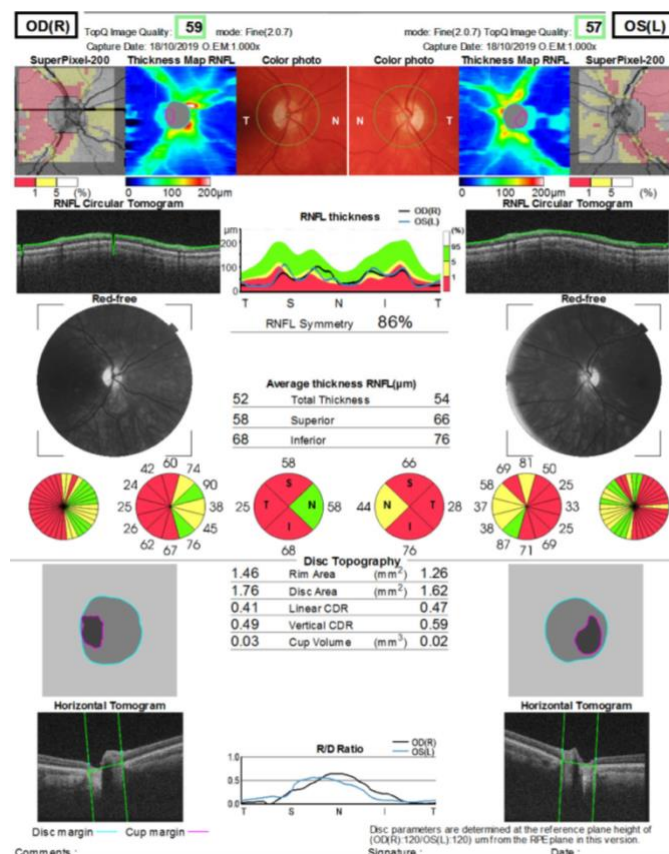
Oftalmoskopiskai: OU ramios, optinės terpės skaidrios, dugno refleksas (+), akių dugne OU OND baltai pilkšvi, riboti, tinklainės prigludusios, venos šiek tiek platesnės nei vidutinės. (5.4 paveikslas)
Neurologiškai: n.y.



5.1 Pav. Paciento Nr. 5 perimetrijos tyrime matomos centrinės skotomos abiejose akyse. Nematyti taškai: OD – 11/135, OS - 12 /135



5.2 Pav. Paciento Nr. 5 regos sukeltų potencialų tyrimas: UO – P1 bangos registruojamos, bet bangos deformuotos ir mažos amplitudės



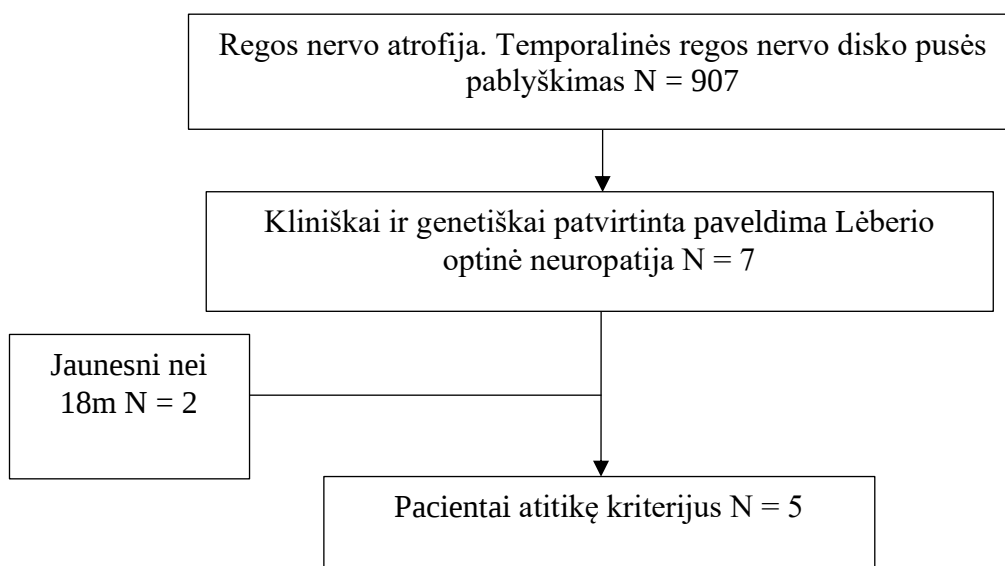
5.3 Pav. Paciento Nr. 5 OKT tyrime matoma: OD - matoma regos nervo atrofija temporaliniame, viršutiniame ir apatiniame kvadrantuose ir normalaus storio nazaliniame kvadrante, makula be pakitimų. OS - matoma regos nervo atrofija temporaliniame, viršutiniame ir apatiniame kvadrantuose ir šiek tiek ribinio storio nazaliniame kvadrante, makula be pakitimų



5.4 Pav. Paciento Nr. 5 akių dugno nuotraukos. Abiejų akių dugnai buvo tirti po midriazės sukeltos tropikamido. Matoma abipusė regos nervų atrofija

12. REZULTATŲ APIBENDRINIMAS IR JŲ APTARIMAS

Iš viso 2018-01-01 – 2018-09-01 nustatyta H47.2 (Regos nervo atrofija. Temporalinės regos nervo disko pusės pablyškimas) – 907 pacientų. Tolimesnei analizei, atitikę visus atrankos kriterijus, buvo siunčiami 5 pacientai. (6.1 paveikslas)



6.1 pav. Tiriamųjų atrankos schema

Pacientų amžiaus vidurkis 27,4 metai (SD = 14,9), literatūroje amžiaus vidurkis nurodomas panašus 22 - 25 metai [62,63]. Pasiskirstymas tarp lyčių buvo 4:1, dauguma sergančiųjų yra vyrai, panašius rezultatai Danijoje (3,72:1) bei šiaurės vakarinėje Anglijos dalyje (3,32:1) atlikose studijose [62,63]. GKRA vidurkiai OD - 0,24 (SD $\pm$ 0,33), OS - 0,08 (SD $\pm$ 0,12). Dažniausiai pažeidžiamos abi akys, tik 1 pacientui ženklus regos sutrikimas stebimas vienoje akyje. Iš 10 akių teisiškai aklomis laikomos (GKRA $<0,05$) – 5. (6.1 lentelė)

Lentelė 6.1. Pacientų pasiskirstymas pagal lytį, amžių ir geriausią koreguotą regos aštrumą (GKRA

Nr.	Lytis	Ženklaus regos sutrikimo pradžia (metai)	GKRA	
			OD	OS
1	V	19	0,1, sph-3.0D = 0,8	0,02 nekoreguoja
2	M	52	1/begalybės, šviesos joslės nėra - stiklai negerina	
3	V	21	0,3	
			25 metų amžiuje (2018) regos pagerėjimas, OD = 0,6, OS = 0,7, struktūriniai pakitimai išliko	
4	V	27	0,02 (2000 metais = 0,2)	0,02 (2001 metais = 0,3)
5	V	18	0,1 nekoreguoja	

Akiplotis pacientams buvo vertinamas naudojant automatinę statinę perimetriją - Humphrey Field Analyser II. Tik pacientas Nr.1 dešiniąja akimi mato gerai - centrinė skotoma nestebėta, perimetrija normali. Visų likusių pacientų akiplotis abipus buvo sutrikęs, stebimos centrinės skotos. (6.2 lentelė)

6.2 lentelė. Akipočio tyrimo rezultatai

Akiplotis / Paciento Nr.	OD	OS	Centrinė skotoma
1	135/135	101/135	+, normali perimetrija OD
2	_*	_*	_*
3	58/135	59/135	+, abipus
4	91/135	90/135	+, abipus
5	110/120	110/120	+, abipus

* Tyrimo nebuvo galima atlikti, paciento regėjimo aštrumas 1/begalybės, šviesos joslės nėra - stiklai negerina

Visų pacientų erdvinis matymas sutrikęs, spalvinis matymas nesutrikęs tik pirmojo paciento dešiniąja akimi. Atspalvių tyrimo metu rasta, jog visų tirtų pacientų spalvų joslė sutrikusi – klaidų daugiau nei 100. (6.3 lentelė)

6.3 lentelė. Pacientų spalvinio, atspalvių ir erdvinio matymo tyrimo rezultatai

Paciento Nr.	Spalvinis matymas		Farnsworth- Munsell 100 (F-M 100) atspalvių tyrimas		Erdvinis matymas	
	OD	OS	OD	OS	OD	OS
1	(+/-)	(-)	-*		(-)	(-)
2	-***		-***		-***	
3	(-)	(-)	364 klaidos	172 klaidos	(-)	(-)
4	(-)	(-)	860 klaidos	756 klaidos	(-)	(-)
5	(-)	(-)	355 klaidos	155 klaidos	(-)	(-)

Farnsworth- Munsell 100 (F-M 100) spalvų skyrimo laipsnis: labai geras – klaidų skaičius iki 20, normalus vidutinis – klaidų iki 100, sutrikusi spalvų joslė – klaidų daugiau nei 100.

(-) – sutrikęs, (+/-) – sutrikęs iš dalies, (+) – nesutrikęs

* Nėra tyrimo rezultatų

** Tyrimo nebuvo galima atlikti, paciento regėjimo aštrumas 1/begalybės, šviesos joslės nėra - stiklai negerina

Pacientų akispūdis buvo normalus, jis svyravo normos ribose (10 – 21 mmHg) (6.4 lentelė). Visų pacientų akių judesiai buvo laisvi, neskausmigi, kraujo tyrimai be žymesnių nuokrypių.

6.4 lentelė. Pacientų intraokulinis spaudimas

IOS/Paciento Nr.	OD (mmHg)	OS (mmHg)
1	14	16
2	15,9	17,3
3	13,3	15
4	14,6	14,6
5	17	17,9

IOS – intraokululis spaudimas

Optinės koherentinės tomografijos (OKT) tyrimo metu visiems pacientams abipus stebima regos nervo atrofija viršutiniame, temporaliniame ir apatiniame kvadrantuose. Nazaliniame kvadrante regos nervas normalaus/ribinio storio trims pacientams, kitiems dviems pacientams stebimos atrofijos ar subatrofijos. (6.5 lentelė)

6.5 lentelė. Optinės koherentinės tomografijos (OKT) tyrimo rezultatai

Paciento Nr.	OD	OS
1	RN atrofija V, T, A kvadrantuose, jokių pokyčių N kvadrante	
2	Visų kvadrantų atrofiją	T, V, A kvadrantų atrofiją ir N kvadranto subatrofiją
3	RN atrofijos abipus, visuose keturiuose kvadrantuose	
4	RN atrofija T, V, A kvadrantuose ir normalaus storio N kvadrante	
5	RN atrofija T, V, A kvadrantuose ir normalaus storio N kvadrante	RN atrofija T, V, A kvadrantuose ir šiek tiek ribinio storio N kvadrante

RN - regos nervas, T - temporalinis, V - viršutinis A - apatinis, N - nazalinis kvadrantai

Atliekant regos sukeltųjų potencialų (RSP) tyrimą P100 bangos latentiškumas ir/ar amplitudė visais atvejais buvo pakitę/abejotini. (6.6 lentelė)

6.6 lentelė. Regos sukeltųjų potencialo tyrimo rezultatai

RSP / Paciento Nr.	OS	OD
1	P100 labai prailginto latentiškumo	
2	Atsakai deformuoti, abejoti	
3	P100 ribinis latentiškumas	P100 pailgintas latentiškumas
4	P100 bangos registruojamos, bet bangos deformuotos, mažos amplitudės	
5	P100 bangos registruojamos, bet bangos deformuotos ir mažos amplitudės	

Atliekant biomikroskopijos ir oftalmoskopijos tyrimus visiems pacientams priekinė kamera buvo be pakitimų, vyzdžio reakcija į šviesą buvo normali, regos nervo diskas (RND) buvo ribotas. Daliai pacientų stebėti nežymūs kraujagyslių pokyčiai. Makulose dviems pacientams buvo stebima

hipopigmentacija, visų pacientų tinklainės buvo prigludusios, RND dekoloruoti ir/ar balti. (6.7 lentelė)

6.7 lentelė. Biomikroskopijos ir oftalmoskopijos tyrimų rezultatai

Paciento Nr.	Priekinė kamera	Vyždžio reakcija į šviesą	Kraujagyslės	Makulose	Tinklainė prigludusi	RND	RND riboti
1	n.y.	yra	kiek pasiaurintos	n.y	(+)	dekoloruoti	(+)
2	n.y.	yra	n.y.	netolygi pigmentacija	(+)	blyškūs, dekoloruoti	(+)
3	n.y.	yra	arterijos susiaurintos, vingiuotos	n.y	(+)	pablyškę	(+)
4	n.y.	yra	kraujagyslių pluoštai dislokuoti nazaliau	OD hipopigmentacija, OS n.y	(+)	temporaliai kraštai visiškai balti	(+)
5	n.y.	yra	venos šiek tiek platesnės nei vidutinės	n.y	(+)	baltai pilkšvi	(+)

n.y. – nieko ypatingo, RND – regos nervo diskas, (+) - taip

Dviems iš 5 pacientų buvo žinoma šeiminė regos sutrikimų anamnezė. Visiems pacientams MRT matomos regos nervo atrofijos ar subatrofijos, keturiems jų stebima ir kryžmės atrofija, dar dviems jų ir regos laido atrofija. Papildoma simptomatika (ne tik regos aštrumo sumažėjimas) stebima dviems pacientams (6.8 lentelė). Trečiajam pacientui kartu su PLON diagnozuota ir cistinė fibrozė (CF), literatūroje šių dviejų susirgimų sąsajos nežinomos, žinoma, tik kad seniau CF sergantiems pacientams infekcijų gydymui naudotas vaistas chloramfenikolis gali sąlygoti PLON ligos pasireiškimą, nes jis specifiskai inhibuoja mitochondrijų baltymų sintezę [64], tačiau dėl toksiškumo jis nebėra naudojamas. Neurologiniai sutrikimai šiam pacientui (tarsi encefalito priepuoliai, ataksija, galvos skausmai, EEG pakitimai) buvo stebėti tik vaikystėje, šiuo metu neurologinės patologijos nestebima. Ketvirtajam pacientui diagnozuotas neurosensorinis priekurtimas. Literatūroje yra aprašytas trijų kartų šeimos atvejis kinijoje, kuomet m.14484T > C ir 12S rRNA 1555 A> G mutacijų buvimas kartu lemė kurtumą, tai rodo kad 1555 A>G mutacija gali atlikti sinergetinį vaidmenį fenotipiniam PLON pasireiškimui [65]. Taip

pat 1555 A>G ir m.3243A>G mutacijos laikomos pirminėmis mitochondrinio būdu paveldimomis neurosensorinio klausos sutrikimo priežastimi [66]. Tačiau pacientui minėtos, ar kitos kurtumą galinčios sukelti, mutacijos nebuvo aptiktos (6.9 lentelė). Stuburo patologijos (C3-5 ir C6-7 osteochondrozė, spondilioartrozė, stuburo torakoliumbalinės dalies kifoskoliozė, osteochondrozė) sąsajos su PLON taip pat nežinomos. *MitoMap* duomeninis PLON dažniausiai siejamas su raumenų sistemos sutrikimais, tokiais kaip Leigh sindromas (psichomotoriniai sutrikimai), LDYT (angl. *Leber's hereditary optic neuropathy and dystonia* - PLON kartu su progresuojančia distonija) ar ataksija.

6.8 lentelė. Pacientų pasiskirstymas priklausomai nuo paveldėjimo, MRT pokyčių ir gretutinių sutrikimų

Paciento Nr.	Paveldėjimas	MRT (regos nervų ir kryžmės atrofija)	Papildoma informacija
1	Nežinoma	+	-
2	Nežinoma	+, taip pat regos laido atrofijos	-
3	Sesei EEG pakitimai	+	Nuo 4 metų amžiaus neaiškūs tarsi encefalito priepuoliai *, diagnozuota cistinė fibrozė
4	Šeimoje tėtis, brolis, sesuo bei sesers vaikai turi prastą regą	+, taip pat regos laido atrofijos	Klausa pablogėjusi nuo vaikystės. Abipusis neurosensorinis prikurtimas. Mišri dislipidemija. C3-5 ir C6-7 osteochondrozė. Spondilioartrozė. Stuburo torakoliumbalinės dalies kifoskoliozė, osteochondrozė
5	Pusbroliai nustatyta ir genetiškai patvirtinta PLON tipinė mutacija	-, Regos nervų subatrofija	-

*taip pat pasireiškė ataksija, kamavo galvos skausmai, atliktoje EEG stebėti pakitimai, bet šiuo metu duomenų neturi.

Remiantis pacientų visuminio genomo tyrimo rezultatais matome, jog visi pacientai turėjo skirtingas PLON lemiančias mutacijas (6.9 lentelė). Pacientas Nr. 2 turėjo m. 11778 G>A mtDNA mutaciją MT-ND4 gene, kuri yra dažniausia PLON sąlygojanti mutacija, ji nustatoma 50-70% visų

atvejų [1]. Pacientui Nr. 5 buvo rasta retai sutinkama m.3635G>A mutacija MT-ND1 gene, kuri yra PLON sukeliančių mutacijų *MitoMap* kandidatų sąrašė, ji buvo rasta 8-iems vienos šeimos nariams Rusijoje sergantiems PLON [67]. MT-ND1 gene esanti m.3866 T>C geno mutacija apibūdinama kaip retas polimorfizmas, ji buvo rasta pacientui Nr.1. Aprašyti atvejai, kuomet esant šiai mutacijai pacientai turėjo PLON būdingus simptomus, taip pat rasta, jog ši mutacija sumažina I komplekso aktyvumą, sukelianti mitochondrijų disfunkciją susijusią su PLON, tačiau ši mutacija dar vis neįtraukta į oficialų patogeninių mutacijų sąrašą [68,69].

Pacientui Nr. 3 buvo nustatyta m.11253 T>C mutacija MT-ND4 gene, kuri retai sutinkama, tačiau manoma, jog gali sukelti PLON. Aprašytas atvejis, kuomet pacientui, turinčiam vienintelę šią su PLON susijusią mutaciją pasireiškė būdinga PLON klinika, o vėliau ir spontaniškas regos atsistatymas [70]. Taip pat trečiajam pacientui rasta ir reta m.3391G>A mutacija MT-ND1 gene, kuri galimai sukelia PLON [71], tačiau jos patogeniškumas nėra apibrėžtas. Kitos dvi aptiktos mutacijos literatūros duomenimis su PLON nesusijusios.

Pacientui Nr. 4 rasta m.8836A>G mutacija MT-ATP6 gene, kuri homoplazminėje būklėje galimai sukelia PLON, ji aprašyta literatūroje, tačiau į oficialius sąrašus kol kas nėra įtraukta [72]. Taip pat šiam pacientui buvo rasta ir m.9957T>C mutacija MT-CO3 gene, kuri siejama su nearerterine išemine regos neuropatija (NAION) [73], atliekant bandymus pastebėta, jog ši mutacija žymiai sumažina mitochondrijų III komplekso aktyvumą. Taip pat siejama su progresuojančia encefalopatija, MELAS sindromu [74], tačiau sąsajų su PLON literatūroje nėra.

6.9 lentelė. Visuminio genomo tyrimo rezultatai ir rastų mutacijų sąsaja su PLON

Nr.	Mutacija	Genas	Jos sąsaja su PLON
1	m.3866T>C	MT-ND1	+ (kinų šeimose) [68]
2	m.11778G>A	MT-ND4	+ (homoplazminėje būklėje) [1]
3	m.11253T>C	MT-ND4	+ retas variantas/patogeninis PLON [70]
	m.3391G>A	MT-ND1	+ (Retas variantas/ galimai patogeninis PLON) [71]
	m.8860A>G	MT-ATP6	- (polimorfizmas)
	m.15326A>G	MT-CYB	- (manoma PLON nesukelia)
4	m.4960C>T	MT-ND2	- (retas variantas, manoma nepatogeninis)
	m.8472C>T	CELSR3	- (retas variantas, siejamas su autizmu)
	m.8836A>G	MT-ATP6	+/-, retas variantas/ tikėtina patogeninis, siejamas su PLON tipo neuropatijomis [72]
	m.8860A>G	MT-ATP6	- (polimorfizmas)
	m.9957T>C	MT-CO3	- (retas var., galimai patogeninis siejamas su PEM/ MELAS/ NAION/ HCM) [73,74]
	m.13967C>T	MT-ND5	- * [75]
5	m.3635G>A	MT-ND1	+ (Heteroplazminis variantas) [67]

MitoMap, CENTOGENE laboratorijos bei literatūros duomenimis mutacijų sąsajos su PLON ir būdingas fenotipas.

* retas variantas, rastas dviems suomiams sergantiems PLON, tačiau bendrojoje klasifikacijoje pateikiamas kaip nepatogeninis variantas.

13. IŠVADOS

PLON pacientams regos aštrumas svyravo nuo $1/\infty$ iki 0,7, pasireiškė centrinės skotomos, sutrikusi spalvų joslė, regos nervo atrofija bei pakitimai atiekant regos sukeltuosius potencialus. MtDNR nustatytos šios mutacijos: m.11778G>A;MT-ND4, m.11253T>C;MT-ND4, m.3866T>C;MT-ND1, m.3391G>A;MT-ND1, m.8836A>G;MT-ATP6, m.3635G>A;MT-ND1. Esant m.3866T>C mutacijai buvo ženklus regos aštrumo sumažėjimas. Esant M.11253T>C ir m.3391G>A įvyko spontaninis regos pagerėjimas po 4 metų. Esant m.8836A>G pasireiškė PLON ir neurosensorinis abipusis prikurtimas kartu su mišria dislipidemija bei stuburo patologija. M.11778G>A ir m.3635G>A sąlygojo tipišką PLON eigą.

14. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Mascialino B, Leinonen M, Meier T. Meta-analysis of the prevalence of Leber hereditary optic neuropathy mtDNA mutations in Europe. *Eur J Ophthalmol*. 2012;22(3):461–5.
2. Fraser JA, Biousse V, Newman NJ. The neuro-ophthalmology of mitochondrial disease. *Surv Ophthalmol*. 2010 Jul;55(4):299–334.
3. Riordan-Eva P, Sanders MD, Govan GG, Sweeney MG, Costa J Da, Harding AE. The clinical features of Leber's hereditary optic neuropathy defined by the presence of a pathogenic mitochondrial DNA mutation. *Brain*. 1995;118(2):319–37.
4. Giraudet S, Lamirel C, Amati-Bonneau P, Reynier P, Bonneau D, Milea D, et al. Never too old to harbour a young man's disease? *Br J Ophthalmol*. 2011 Jun 1;95(6):887–887.
5. Liu H, La Morgia C, Di Vito L, Nazarali S, Gauthier I, Syed M, et al. Differences in onset between eyes in patients with Leber's hereditary optic neuropathy (LHON). *Acta Ophthalmol*. 2017 Sep;95.
6. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Hudson G, Chinnery PF. Inherited mitochondrial optic neuropathies. *J Med Genet*. 2009 Mar;46(3):145–58.
7. Meyerson C, Van Stavern G, McClelland C. Leber hereditary optic neuropathy: current perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:1165–76.
8. Kenney MC, Ferrington DA, Udar N. Chapter 32 - Mitochondrial Genetics of Retinal Disease. In: Ryan SJ, Sadda SR, Hinton DR, Schachat AP, Sadda SR, Wilkinson CP, et al., editors. *Retina (Fifth Edition)*. London: W.B. Saunders; 2013. p. 635–41.
9. Hudson G, Gomez-Duran A, Wilson IJ, Chinnery PF. Recent Mitochondrial DNA Mutations Increase the Risk of Developing Common Late-Onset Human Diseases. *PLOS Genet*. 2014;10(5):e1004369.
10. Taylor RW, Turnbull DM. Mitochondrial DNA mutations in human disease. *Nat Rev Genet*. 2005 May;6(5):389–402.
11. Chinnery PF, Elliott HR, Hudson G, Samuels DC, Relton CL. Epigenetics, epidemiology and mitochondrial DNA diseases. *Int J Epidemiol*. 2012;41(1):177–87.
12. Sharma LK, Lu J, Bai Y. Mitochondrial respiratory complex I: structure, function and implication in human diseases. *Curr Med Chem*. 2009;16(10):1266–77.
13. Tońska K, Kodroń A BE. Genotype-phenotype correlations in Leber hereditary optic neuropathy. *Biochim Biophys Acta - Bioenerg 16th Eur Bioenerg Conf 2010*. 2010 Jan;1797(6):1119–23.
14. Ighodaro OM, Akinloye OA. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire

- antioxidant defence grid. *Alexandria J Med*. 2018 Dec 1;54(4):287–93.
15. Maresca A, la Morgia C, Caporali L, Valentino ML, Carelli V. The optic nerve: a “mito-window” on mitochondrial neurodegeneration. *Mol Cell Neurosci*. 2013;55(100):62–76.
 16. Lin CS, Sharpley MS, Fan W, Waymire KG, Sadun AA, Carelli V, et al. Mouse mtDNA mutant model of Leber hereditary optic neuropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Dec;109(49):20065–70.
 17. Kirches E. LHON: Mitochondrial Mutations and More. *Curr Genomics*. 2011 Mar;12(1):44–54.
 18. Kirkman MA, Yu-Wai-Man P, Korsten A, Leonhardt M, Dimitriadis K, De Coo IF, et al. Gene-environment interactions in Leber hereditary optic neuropathy. *Brain*. 2009 Sep;132(Pt 9):2317–26.
 19. Zhuo Y, Luo H, Zhang K. Leber hereditary optic neuropathy and oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Apr;109(49):19882–3.
 20. Sadun AA, Carelli V, Salomao SR, Berezovsky A, Quiros PA, Sadun F, et al. Extensive investigation of a large Brazilian pedigree of 11778/haplogroup J Leber hereditary optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*. 2003 Aug;136(2):231–8.
 21. Dimitriadis K, Leonhardt M, Yu-Wai-Man P, Kirkman MA, Korsten A, De Coo IF, et al. Leber’s hereditary optic neuropathy with late disease onset: clinical and molecular characteristics of 20 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Dec 23;9(1):158.
 22. Man PYW. Leber hereditary optic neuropathy. *J Med Genet*. 2002 Mar 1;39(3):162–9.
 23. Huoponen K. Leber hereditary optic neuropathy: clinical and molecular genetic findings. *Neurogenetics*. 2001 Jul 16;3(3):119–25.
 24. Jurkute N, Yu-Wai-Man P. Leber hereditary optic neuropathy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017 Sep;28(5):403–9.
 25. Sadun AA, La Morgia C, Carelli V. Leber’s hereditary optic neuropathy: new quinone therapies change the paradigm. *Expert Rev Ophthalmol*. 2012 Jun 9;7(3):251–9.
 26. Sadun AA, Morgia C La, Carelli V. Leber’s Hereditary Optic Neuropathy. *Curr Treat Options Neurol*. 2011 Feb 2;13(1):109–17.
 27. Biousse V, Newman NJ. Diagnosis and clinical features of common optic neuropathies. *Lancet Neurol*. 2016 Dec;15(13):1355–67.
 28. Bi R, Zhang A-M, Yu D, Chen D, Yao Y-G. Screening the three LHON primary mutations in the general Chinese population by using an optimized multiplex allele-specific PCR. *Clin Chim Acta*. 2010 Nov;411(21–22):1671–4.
 29. Rodenburg RJ. Mitochondrial complex I-linked disease. *Biochim Biophys Acta - Bioenerg*. 2016 Jul;1857(7):938–45.
 30. Fauser S, Lubrichs J, Besch D, Leo-Kottler B. Sequence analysis of the complete mitochondrial

- genome in patients with Leber's hereditary optic neuropathy lacking the three most common pathogenic DNA mutations. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002 Jul;295(2):342–7.
31. Chen J, Xu K, Zhang X, Jiang F, Liu L, Dong B, et al. Mutation Screening of Mitochondrial DNA as Well as OPA1 and OPA3 in a Chinese Cohort With Suspected Hereditary Optic Atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Oct 30;55(10):6987–95.
 32. Zanna C, Ghelli A, Porcelli AM, Karbowski M, Youle RJ, Schimpf S, et al. OPA1 mutations associated with dominant optic atrophy impair oxidative phosphorylation and mitochondrial fusion. *Brain*. 2008 Feb;131(2):352–67.
 33. Chao de la Barca JM, Prunier-Mirebeau D, Amati-Bonneau P, Ferré M, Sarzi E, Bris C, et al. OPA1-related disorders: Diversity of clinical expression, modes of inheritance and pathophysiology. *Neurobiol Dis*. 2016 Jun;90:20–6.
 34. Hudson G, Carelli V, Spruijt L, Gerards M, Mowbray C, Achilli A, et al. Clinical Expression of Leber Hereditary Optic Neuropathy Is Affected by the Mitochondrial DNA - Haplogroup Background. *Am J Hum Genet*. 2007 Jan;81(2):228–33.
 35. Man PYW, Turnbull DM, Chinnery PF. Leber hereditary optic neuropathy. *J Med Genet*. 2002 Jan;39(3):162.
 36. Spruijt L, Kolbach DN, de Coo RF, Plomp AS, Bauer NJ, Smeets HJ, et al. Influence of Mutation Type on Clinical Expression of Leber Hereditary Optic Neuropathy. *Am J Ophthalmol*. 2006 Apr;141(4):676-676.e8.
 37. Hung H-L, Kao L-Y, Huang C-C. Clinical features of Leber's hereditary optic neuropathy with the 11778 mitochondrial DNA mutation in Taiwanese patients. *Chang Gung Med J*. 2003 Jan;26(1):41–7.
 38. 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 Jun;111(6):750–62.
 39. Choi EJ, Lee SA, Ja JH AH. Leber's Hereditary Optic Neuropathy with Dystonia Caused by mtDNA 11778 Mutation. *KoreaMed*. 2000;18(2):224–48.
 40. Novotny EJ, Singh G, Wallace DC, Dorfman LJ, Louis A, Sogg RL, et al. Leber's disease and dystonia: A mitochondrial disease. *Neurology*. 1986 Aug 1;36(8):1053–1053.
 41. Montoya J, López-Gallardo E, Díez-Sánchez C, López-Pérez MJ, Ruiz-Pesini E. 20 years of human mtDNA pathologic point mutations: Carefully reading the pathogenicity criteria. *Biochim Biophys Acta - Bioenerg*. 2009 May;1787(5):476–83.
 42. Zhang J, Zhao F, Fu Q, Liang M, Tong Y, Liu X, et al. Mitochondrial haplotypes may modulate the phenotypic manifestation of the LHON-associated m.14484T>C (MT-ND6) mutation in Chinese families. *Mitochondrion*. 2013 Nov;13(6):772–81.

43. Qu J, Zhou X, Zhao F, Liu X, Zhang M, Sun Y-H, et al. Low penetrance of Leber's hereditary optic neuropathy in ten Han Chinese families carrying the ND6 T11484C mutation. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj*. 2010 Mar;1800(3):305–12.
44. Sun Y-H, Wei Q-P, Zhou X, Qian Y, Zhou J, Lu F, et al. Leber's hereditary optic neuropathy is associated with the mitochondrial ND6 T14484C mutation in three Chinese families. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006 Aug;347(1):221–5.
45. Nikoskelainen EK, Marttila RJ, Huoponen K, Juvonen V, Lamminen T, Sonninen P, et al. Leber's "plus": neurological abnormalities in patients with Leber's hereditary optic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995 Aug 1;59(2):160–4.
46. Lev D, Yanoov-Sharav M, Watemberg N, Leshinsky-Silver E L-ST. White matter abnormalities in Leber's hereditary optic neuropathy due to the 3460 mitochondrial DNA mutation. *Eur J Paediatr Neurol*. 2002 Mar;6(2):121–3.
47. Meire FM, Candaele C, Van Coster R, Cochaux P, Obermaier-Kusser B, Martin J-J. Neurological disorders in members of families with Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) caused by different mitochondrial mutations. *Ophthalmic Genet*. 1995 Jan 8;16(3):119–26.
48. Ji Y, Liang M, Zhang J, Zhang M, Zhu J, Meng X, et al. Mitochondrial haplotypes may modulate the phenotypic manifestation of the LHON-associated ND1 G3460A mutation in Chinese families. *J Hum Genet*. 2014 Mar 16;59(3):134–40.
49. Sharifian Dorche M, Khalili MR, Nomovi M, Sharifian Dorche A. Leber Hereditary Optic Neuropathy Plus: A Case Report and Review of Literatures. *Intern Med Med Investig J*. 2017 Sep 11;2(3):108.
50. McClelland C, Meyerson C, Van Stavern G. Leber hereditary optic neuropathy: current perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2015 Jun;1165.
51. Uittenbogaard M, Brantner CA, Fang Z, Wong L-J, Gropman A, Chiaramello A. The m.11778 A > G variant associated with the coexistence of Leber's hereditary optic neuropathy and multiple sclerosis-like illness dysregulates the metabolic interplay between mitochondrial oxidative phosphorylation and glycolysis. *Mitochondrion*. 2019 May;46:187–94.
52. Harding AE, Sweeney MG, Miller DH, Mumford CJ, Kellar-Wood H, Menard D, et al. Occurrence of a multiple sclerosis-like illness in women who have a Leber's Hereditary Optic Neuropathy mitochondrial DNA mutation. *Brain*. 1992;115(4):979–89.
53. Parry-Jones AR, Mitchell JD, Gunarwardena WJ, Shaunak S. Leber's hereditary optic neuropathy associated with multiple sclerosis: Harding's syndrome. *Pract Neurol*. 2008 Apr 1;8(2):118–21.
54. Pfeffer G, Burke A, Yu-Wai-Man P, Compston DAS, Chinnery PF. Clinical features of MS associated with Leber hereditary optic neuropathy mtDNA mutations. *Neurology*. 2013 Dec 10;81(24):2073–81.

55. Carelli V, Carbonelli M, de Coo IF, Kawasaki A, Klopstock T, Lagrèze WA, et al. International Consensus Statement on the Clinical and Therapeutic Management of Leber Hereditary Optic Neuropathy. *J Neuro-Ophthalmology*. 2017 Dec;37(4):371–81.
56. Dr. A. Cimbalas. Optinė koherentinė tomografija. *Liet Oftalmol*. 2005;4(1):14.
57. Slichter CP. Principles of Magnetic Resonance. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1990. (Springer Series in Solid-State Sciences; vol. 1).
58. Jarc-Vidmar M, Tajnik M, Breclj J, Fakin A, Sustar M, Naji M, et al. Clinical and electrophysiology findings in Slovene patients with Leber hereditary optic neuropathy. *Doc Ophthalmol*. 2015 Jun 19;130(3):179–87.
59. Odom JV, Bach M, Brigell M, Holder GE, McCulloch DL, Tormene AP, et al. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update). *Doc Ophthalmol*. 2010 Feb 14;120(1):111–9.
60. Walsh P. The clinical role of evoked potentials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Jun 1;76(suppl_2):ii16–22.
61. Zhou X, Qian Y, Zhang J, Tong Y, Jiang P, Liang M, et al. Leber's Hereditary Optic Neuropathy Is Associated with the T3866C Mutation in Mitochondrial ND1 Gene in Three Han Chinese Families. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2012 Jul 9;53(8):4586.
62. Man PYW, Griffiths PG, Brown DT, Howell N, Turnbull DM, Chinnery PF. The Epidemiology of Leber Hereditary Optic Neuropathy in the North East of England. *Am J Hum Genet*. 2003 Feb;72(2):333–9.
63. Rosenberg T, Nørby S, Schwartz M, Saillard J, Magalhães PJ, Leroy D, et al. Prevalence and Genetics of Leber Hereditary Optic Neuropathy in the Danish Population. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2016 Mar 23;57(3):1370.
64. Shapiro BL. Evidence for a mitochondrial lesion in cystic fibrosis. *Life Sci*. 1989 Jan;44(19):1327–34.
65. Wei Q-P, Zhou X, Yang L, Sun Y-H, Zhou J, Li G, et al. The coexistence of mitochondrial ND6 T14484C and 12S rRNA A1555G mutations in a Chinese family with Leber's hereditary optic neuropathy and hearing loss. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007 Jun;357(4):910–6.
66. Kaheel H, Breß A, Hassan MA, Shah AA, Amin M, Bakhit YHY, et al. Frequency of mitochondrial m.1555A > G mutation in Syrian patients with non-syndromic hearing impairment. *BMC Ear, Nose Throat Disord*. 2018 Dec 21;18(1):7.
67. Brown MD, Zhadanov S, Allen JC, Hosseini S, Newman NJ, Atamonov V V., et al. Novel mtDNA mutations and oxidative phosphorylation dysfunction in Russian LHON families. *Hum Genet*. 2001 Jul 12;109(1):33–9.
68. Hinttala R, Kervinen M, Uusimaa J, Maliniemi P, Finnilä S, Rantala H, et al. Analysis of functional consequences of haplogroup J polymorphisms m.4216T>C and m.3866T>C in human

- MT-ND1: Mutagenesis of homologous positions in *Escherichia coli*. *Mitochondrion*. 2010 Jun;10(4):358–61.
69. Widgren P, Hurme A, Falck A, Keski-Filppula R, Remes AM, Moilanen J, et al. Genetic aetiology of ophthalmological manifestations in children - a focus on mitochondrial disease-related symptoms. *Acta Ophthalmol*. 2016 Feb;94(1):83–91.
 70. Leo-Kottler B, Luberichs J, Besch D, Christ-Adler M, Fauser S. Leber's hereditary optic neuropathy: clinical and molecular genetic results in a patient with a point mutation at np T11253C (isoleucine to threonine) in the ND4 gene and spontaneous recovery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002 Sep 2;240(9):758–64.
 71. Ji Y, Liang M, Zhang J, Zhu L, Zhang Z, Fu R, et al. Mitochondrial ND1 Variants in 1281 Chinese Subjects With Leber's Hereditary Optic Neuropathy. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2016 May 13;57(6):2377.
 72. Abu-Amero KK, Bosley TM. Mitochondrial Abnormalities in Patients with LHON-like Optic Neuropathies. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2006 Oct 1;47(10):4211.
 73. Abu-Amero KK, Bosley TM, Bohlega S, Hansen E. Mitochondrial T9957C Mutation in Association with NAION and Seizures but not MELAS. *Ophthalmic Genet*. 2005 Jan 8;26(1):31–6.
 74. Manfredi G, Schon EA, Moraes CT, Bonilla E, Berry GT, Sladky JT, et al. A new mutation associated with MELAS is located in a mitochondrial DNA polypeptide-coding gene. *Neuromuscul Disord*. 1995 Sep;5(5):391–8.
 75. Puomila A, Hämäläinen P, Kivioja S, Savontaus M-L, Koivumäki S, Huoponen K, et al. Epidemiology and penetrance of Leber hereditary optic neuropathy in Finland. *Eur J Hum Genet*. 2007 Oct 4;15(10):1079–89.