

Anna Majander

Leberin perinnöllinen näköhermonsurkastuma – katse kohti hoitoa

Leberin perinnöllinen näköhermonsurkastuma on maternaalisesti periytyvä, mitokondriaaliseen geenivirheeseen kytkeytyvä harvinaistauti. Näkövammaan johtavan äkillisen näönmenetyksen kokee useimmiten nuori mies. Geenitestien myötä on osoittautunut, että merkittävällä osalla potilaista kliininen kuva on epätyypillinen ja sukutausta voi puuttua. Verkkokalvon ja näköhermon rakenne- ja toimintatutkimusten perusteella kyseessä on primaarinen verkkokalvon gangliosolutauti, jossa pysyvä hermosoluvaurio kehittyy muutaman kuukauden kuluessa oireiden alkamisesta. Parantavaa hoitoa ei toistaiseksi tunneta. Idebenonihoidon aikana on raportoitu osittaista näön palautumista, mutta toisen silmän sairastumista lääke ei estä. Käynnissä on useita kliinisiä tutkimuksia geenihoidosta. Taudin nopean etenemisen vuoksi näköä säästävä hoito edellyttää jatkossa varhaista hoidon aloitusta ja ennen kaikkea viiveetöntä diagnoosia.

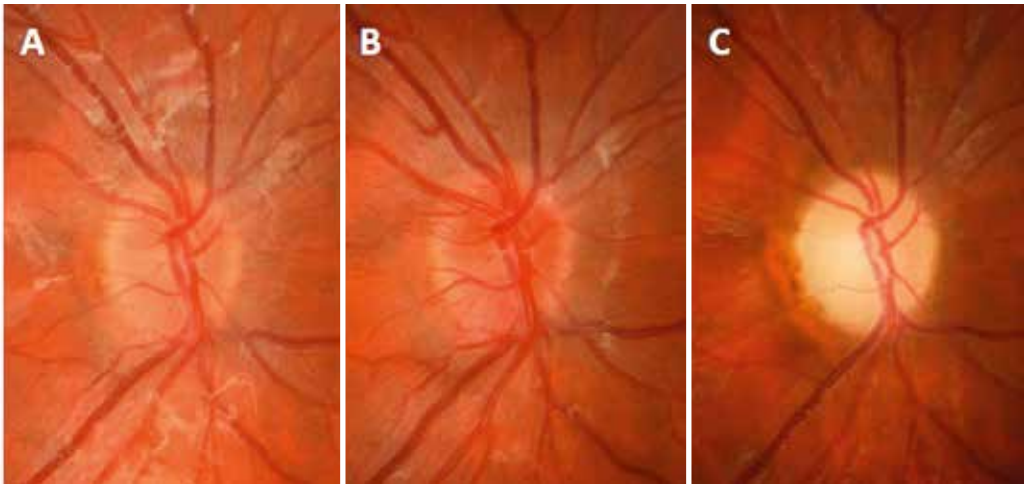
Leberin perinnöllinen näköhermonsurkastuma (Leber hereditary optic neuropathy, LHON) tunnistettiin lähes 150 vuotta sitten ja ensimmäinen tautiin liittyvä geenivirhe 30 vuotta sitten (1,2). Suomalaisia potilaita kuului jo näiden ensimmäisten molekyylogeneettisen diagnoosin saaneiden joukkoon. Turussa toimineella professori Eeva Nikoskelaisen tutkimusryhmällä on ollut merkittävä rooli Leberin perinnöllisen näköhermonsurkastuman kliinisen kuvan ja geneettisen taustan selvittämisessä (3,4).

Leberin perinnöllinen näköhermonsurkastuma on mitokondriotauti, mutta useimmista muista mitokondriotaudeista poiketen sen kliininen kuva rajoittuu näköhermoon. Molempien silmien äkillinen kivuton keskeisen näön menetys johtaa yleensä pysyvään näkövammaan. Klassinen taudinkuva on hyvin tunnusomainen, mutta geenitestien myötä kliinisen kuvan kirjo on laajentunut (7). Näköhermon ja verkkokalvon kuvantamisen avulla käsitys näönmenetyksen taustalla olevista rakennemuutoksista on tarkentunut (5,6). Vaikka näönmenetykseen johtavia solutason mekanismeja ei edelleenkaan aukottomasti tunneta, alan tutkimus tähtää hoitojen kehittämiseen.

Maternaalisesti periytyvä harvinaistauti

Leberin perinnöllinen näköhermonsurkastuma on harvinaistauti, jonka esiintyvyys Suomessa on 1:50 000 (4). Suomessa todetaan arviolta 2–3 uutta tapausta vuodessa. Taustalla on geenivirhe mitokondrio-DNA:n (mtDNA) rakennegeenissä (2,7). Geenivirhe periytyy munasolun mitokondrioiden mukana maternaalisesti äidiltä jokaiselle lapselle. Selkeästä periytymismallista huolimatta jopa 40 %:lta sairastuneista puuttuu sukuanamneesi (7).

Lähes kaikilla potilailla (90 %) todetaan jokin kolmesta yleisimmästä geenivirheestä, jotka sijaitsevat mitokondrion soluhengitykseen osallistuvan kompleksin I geeneissä. MT-ND4-geenin muutos m.11778G>A on yleisin ja esiintyy vähintään 50 %:lla potilaista. Kaksi muuta yleistä geenivirhettä ovat MT-ND1-geenin muutos m.3460G>A ja MT-ND6-geenin muutos m.14484T>C (7). Vuonna 2004 suomalaisessa aineistossa oli yksi geenivirhettä m.14484T>C ja neljä geenivirhettä m.3460G>A kantavaa sukua, kun m.11778G>A-mutaatio esiintyi 19 eri suvussa (4). Edellisten lisäksi tunnetaan parikymmentä



KUVA 1. Leberin perinnöllistä näköhermonsurkastumaa sairastavan potilaan oikean silmän näköhermon nysty kolme kuukautta ennen näönmenetystä (A) sekä viikko (B) ja kolme kuukautta (C) näönmenetyksen alkamisen jälkeen.

yksittäisissä perheissä esiintyvää, patogeenisena pidettyä mtDNA:n geenivirhettä (7).

Geenitestejä on saatavana kolmessa suomalaisessa sairaalalaboratoriossa ja useissa kaupallisissa laboratorioissa. Diagnoosi perustuu geenivirheen osoittamiseen. Suvussa esiintyvä, geenitestillä osoitettu geenivirhe voi myös riittää diagnoosiin, jos maternaalinen periytymismalli toteutuu ja kliininen kuva sopii Leberin perinnölliseen näköhermonsurkastumaan.

Yleensä henkilön mitokondriaalinen perimä on kaikissa soluissa samanlainen eli homoplasmien, mutta noin 10 % potilaista kantaa sekä normaalia että geenivirheellistä mitokondriaalista perimää. Tällöin geenivirhe on heteroplasmien ja virheellisen perimän osuus voi vaihdella merkittävästi yksittäisissä soluissa, myös munasoluissa, minkä vuoksi sairastumisriski ja toisaalta seuraavaan sukupolveen siirtyvän heteroplasmian voimakkuus voivat vaihdella (4,7).

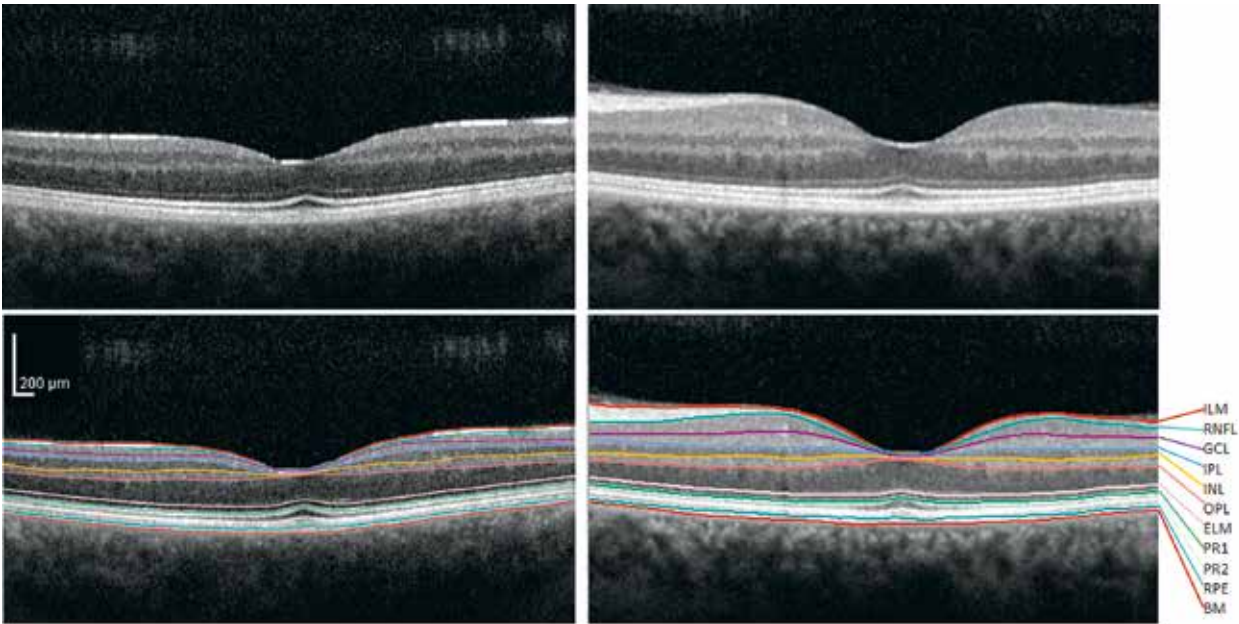
Näönmenetyksen kokee useimmiten nuori mies

Mitokondriaaliseen geenivirheeseen liittyvä alttius sairastua periytyy kantajanaisen kaikille lapsille, mutta keskimäärin vain joka kymmenes nainen ja puolet miehistä menettää näkönsä (7). Suomalaisissa suvuissa miesten sai-

rastuvuus on tosin selvästi vähäisempi (27 %) (4). Miesten osuus kaikista sairastuneista on noin 80 %. Näönmenetyksen ilmenemiseen eli penetranssiin vaikuttavista tekijöistä on sukupuolen lisäksi tunnistettu mitokondriaalisen perimän muuntelu, josta osaan näönmenetys kytkeytyy tavanomaista useammin ja osaan harvemmin (8). On myös havaittu, että oireetomilla geenivirheen kantajilla on sairastuneita suurempi mtDNA:n kopoluku, jonka ajatellaan olevan kompensatorinen, sairastumiselta suojaava mekanismi (7).

Geneettisten tekijöiden lisäksi sairastuvuuteen vaikuttavat ympäristö- ja mahdollisesti myös hormonaaliset tekijät. Runsaasti tupakoivien geenivirheen kantajien näönmenetyksen on osoitettu olevan merkittävästi yleisempää kuin tupakoimattomien (9). Myös runsas alkoholinkäyttö lisää sairastumisriskiä. Geenivirheen kantajien tulisikin välttää näiden nautintoaineiden runsasta käyttöä. Estrogeenin on puolestaan arveltu suojaavan sairastumiselta ja selittävän naisten vähäisempää sairastuvuutta (10).

Sairastumisikä on yleensä 15–35 vuotta, mutta näönmenetys voi ilmaantua missä iässä tahansa. Noin 10 % potilaista sairastuu lapsuusiässä (3,11). Lapsuusiässä ilmenneen taudin yhteydessä näön säilymisen ennuste on tavanomaista parempi ja sairastuminen voi tapah-



KUVA 2. Leberin perinnöllistä näköhermonsurkastumaa sairastavan potilaan oikean silmän tarkan näön alueen valokerroskuva kolme kuukautta näönmenetyksen alkamisen jälkeen (vasemmanpuoleinen kuvapari) sekä normaali tarkan näön alue (oikeanpuoleinen kuvapari). Alemmassa kuvaparissa verkkokalvon kerrosten rajoja on havainnollistettu väreillä. Potilaan valokerroskuvassa todetaan verkkokalvon hermosäiekerroksen (RNFL), gangliosolukerroksen (GCL) ja sisemmän pleksiformisen kerroksen (IPL) ohentuma.

ILM = verkkokalvon sisempi rajakerros, INL = sisempi tumakerros, OPL = ulompi pleksiforminen kerros, ELM = verkkokalvon ulompi rajakerros, PR1 = valoistinsolujen sisempi segmentti, PR2 = valoistinsolujen ulompi segmentti, RPE = verkkokalvon pigmenttisolukerros, BM = Bruchin kalvo.

tua ilman selvää lapsen näönkäytön muutosta. Tällöin Leberin perinnöllistä näköhermonsurkastumaa ei osata epäillä ja diagnoosi voi viivästyä (12). Yksiselitteistä syytä osittaiseen penetranssiin, sukupuolieroon tai tyypilliseen sairastumisikään ei tunneta.

Sairastuminen johtaa yleensä pysyvään näkövammaan

Leberin perinnöllisen näköhermonsurkastuman klassinen muoto etenee kahdessa vaiheessa. Akuutissa vaiheessa näkö heikkenee yleensä ensin toisessa ja keskimäärin 6–8 viikon kuluttua toisessakin silmässä, harvemmin (25 %:lla) molemmissa silmissä samanaikaisesti (3,7). Useimpien potilaiden näöntarkkuus heikkenee seuraavan puolen vuoden aikana niin voimakkaasti, että he erottavat enää käden liikkeen, minkä jälkeen se saattaa hieman palautua, enin-

tään yhden taulurivin verran. Näkökentissä todetaan keskeinen, 20–30 asteen suuruisiksi laajeneva näkökenttäpuutos. Värinäkö on voimakkaasti heikentynyt. Vuoden kuluttua oireiden alkamisesta seuraa krooninen vaihe, jossa näöntarkkuus ei enää merkittävästi muutu (3,7).

Tyypillinen klassinen taudin kulku koskee noin 60 %:a potilaista. Osalla potilaista näkö kuitenkin heikkenee hitaammin, puolen vuoden tai pidemmän ajanjakson aikana (3,7). Harvinaisen toispuoleisen näköhermonsurkastuman yhteydessä potilas ei välttämättä edes huomaa näönmenetystä. Näiden taudin epätyypillisten muotojen diagnoosin viivästyminen on yleistä. Tämä koskee erityisesti varhaislapsuuden harvinaista tautimuotoa (12).

Noin 10 % potilaista kokee näöntarkkuuden merkittävän palautumisen (7). Tämä tapahtuu yleensä 1–2 vuoden kuluessa taudin puhkeamisesta. Näöntarkkuus paranee parhaimmil-

laan lähes normaalkiksi, mutta näkökentässä todetaan edelleen keskeinen puutosalue, jossa voi olla paremmin näkeviä saarekkeita. Ilmiön mekanisme ei tunneta, mutta spontaania näön paranemista esiintyy erityisesti potilailla, joilla on geenivirhe m.14484T>C (keskimäärin 50 % potilaista), lapsipotilailla sekä silmissä, joissa näköhermon nysty on kookas ja väljäkuoppainen (7,11,12,13). Yli puolella akuutisti näkönsä menettäneistä lapsista näkö palautuu merkittävästi, myös geenivirheiden m.11778G>A ja m.3460G>A kantajilla (11,12).

Käytännössä potilaille jää lähes aina pysyvä näkövamma, ja useimmat heistä ovat vähintään vaikeasti heikkonäköisiä: keskimäärin 85 %:lla geenivirheen m.11778G>A ja 75 %:lla geenivirheen m.3460G>A vuoksi sairastuneista potilaista näöntarkkuus on noin 0,1 tai heikompi. Geenivirhettä m.14484T>C kantavien näköennuste on hieman parempi, ja tällaisista potilaista keskimäärin 40 %:lla näöntarkkuus on 0,1 tai heikompi (3,14–17). Vuoteen 2016 mennessä Näkövammarekisteriin rekisteröidyistä 114 suomalaisesta Leberin perinnöllistä näköhermonsurkastumaa sairastavasta potilaasta 60 %:n näöntarkkuus oli 0,1 tai heikompi (18). Huolimatta keskeisen näkökentän menetyksestä useimpien potilaiden perifeerinen näkökenttä riittää liikkumiseen ja vain osa tarvitsee valkoista keppiä.

Näköhermonsurkastuma on yleensä ainoa tautiin liittyvän mitokondriaalisen geenivirheen ilmentymä. Joillakin potilailla esiintyy kuitenkin myös erilaisia yleisoireita, kuten vapiinaa, liikehäiriöitä, sydämen rytmihäiriöitä, dementiaa, ääreishermostojen neuropatiaa ja myopatiaa, sekä erityisesti MS-tautia tai sen kaltaisia aivojen valkean aineen muutoksia (7).

Keskeisen verkkokalvon gangliosolut surkastuvat muutamassa kuukaudessa

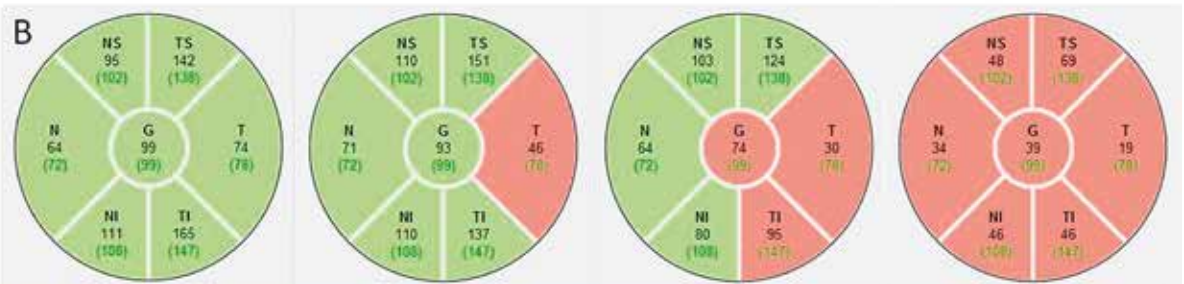
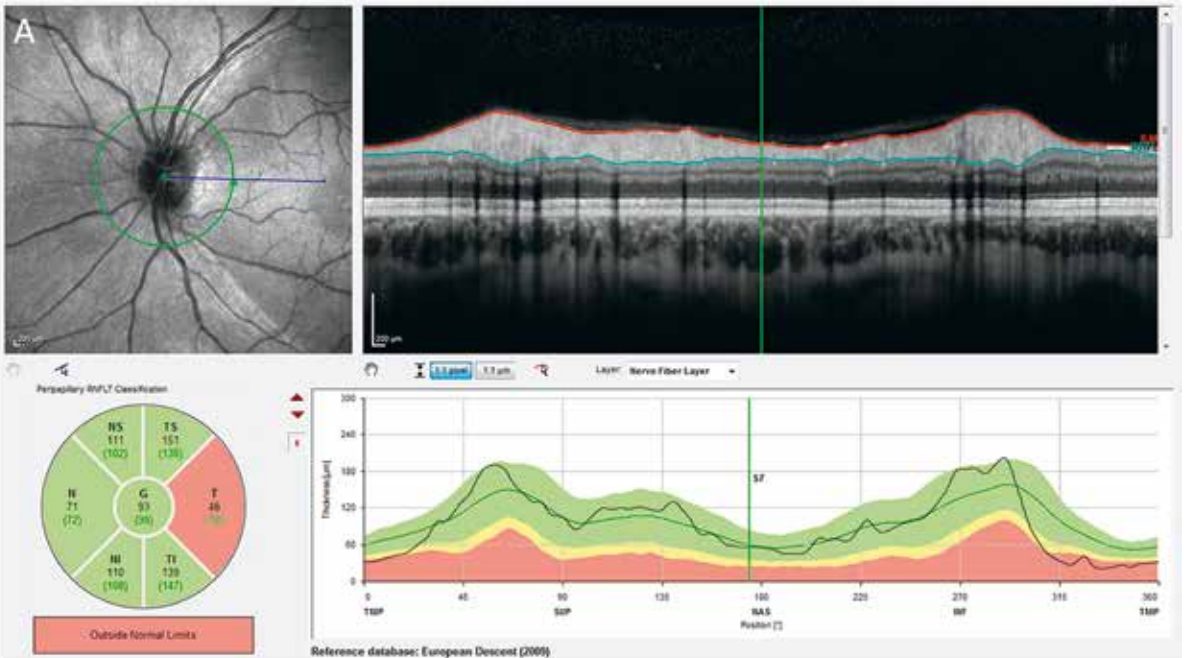
Verkkokalvon gangliosolut ovat Leberin perinnöllisen näköhermonsurkastuman kohdekuudos, vaikka mitokondrioita esiintyy kaikissa soluissa punasoluja lukuun ottamatta. Gangliosolujen aksoneista muodostuvan näköhermon nystyn tyypilliset muutokset kuvattiin jo vuonna 1871

(1). Taudin akuutissa vaiheessa todetaan veressä, lievästi turvonnut näköhermon nysty ja sitä ympäröivän verkkokalvon mikroangiopatiaa (KUVA 1) (3). Mikroangiopatia ilmaantuu usein jo ennen näköoireita, ja sitä voi esiintyä lievänä myös niillä oireettomilla geenivirheen kantajilla, jotka eivät koskaan menetä näköään (19). Turvotuksen väistyttyä paljastuu etenevä, temporaalisektorista alkava näköhermon nystyn atrofia. Joka neljänneltä potilaalta akuutin vaiheen tyyppimuutokset kuitenkin puuttuvat (7).

Käsitys gangliosoluvaurion etenemisestä on tarkentunut verkkokalvon ja näköhermon nystyn valokerroskuvauksen (OCT) avulla. Varhaisimpana muutoksena, jo ennen näönmenetyksen alkua, voidaan havaita tarkan näön alueella paikallista gangliosolun sooman ja dendriittejä sisältävien kerrosten ohentumaa (6). Näköoireiden alkua seuraavien kolmen kuukauden aikana gangliosolukerros ja sisempi pleksiforminen kerros surkastuvat puoleen normaalista paksuudestaan (KUVA 2) (5,6). Oireiden alkaessa näköhermon nystyä ympäröivässä hermosäiekerroksessa todetaan lievä turvotus, jonka väistyttyä hermosäiekerros ohenee sektoreittain, ensin temporaalisessa, sitten inferiorisessa, superiorisessa ja viimeiseksi nasaalisessa sektorissa (KUVA 3) (5). Muutokset ovat pysyviä. Voimakas tarkan näön alueen gangliosolukerroksen ohentuma on tyypillinen useille perinnöllisille näköhermonsurkastumataudeille.

Patofysiologia

Näköhermon ja makulan gangliosolujen sähköinen toiminta on voimakkaasti heikentynyt näköoireiden alusta lähtien. Näköhermon johdonopeutta mittaava ja makulan toimintaan kytkeytyvä visuaalinen herätepotentiaali (visual evoked potential, VEP) käytännössä katoaa (20). Kuvioelektroretinografian (pattern electroretinographia, PERG) negatiivinen aalto N95, joka muodostuu pääosin makulan gangliosolujen sooman ja sisemmän pleksiformisen kerroksen sähköisestä toiminnasta, on voimakkaasti madaltunut (21,22). Löydökset viittaavat yhdessä verkkokalvon rakennemuutosten kanssa primaariseen gangliosoluvaurioon.



KUVA 3. A) Leberin perinnöllistä näköhermonsurkastumaa sairastavan potilaan vasemman silmän näköhermon nystyn valokerroskuva kolme kuukautta näönmenetyksen alkamisen jälkeen. Temporaalinen näköhermon nystyä ympäröivän hermosäikekerroksen ohentuma. B) Saman potilaan näköhermon nystyn valokerroskuvan tulkintaosio 1, 3, 4 ja 8 kuukautta näönmenetyksen alkamisen jälkeen. Seurannassa todetaan etenevä näköhermon nystyä ympäröivän hermosäikekerroksen ohentuma (sektorin punainen väri viittaa merkittävään ohentumaan normaaliaineistoon verrattuna). Tulkintaosion lohkoissa hermosäikekerroksen keskimääräinen paksuus on ilmoitettu mikrometreinä sektoreittain siten, että lohkon musta lukema kuvaa potilaan arvoa ja sulkeissa oleva vihreä lukema viitearvoa.

G = yleinen, INF = inferiorinen, N ja NAS = nasaalinen, NI = alanasaalinen, NS = ylänasaalinen, SUP = superioren, T ja TMP = temporaalinen, TI = alatemporaalinen, TS = ylätemporaalinen

Näköfysiologisten tutkimusten perusteella vaurio koskee kaikkia kolmea yleisintä gangliosolutyyppeä, jotka osallistuvat muun muassa spatiaalisen resoluution, värien erottelun, valon voimakkuuden ja liikkeen aistimiseen (22). Sen sijaan mustuaisreaktioita välittävien, melanopsiinia sisältävien gangliosolujen toiminta säilyy, mikä selittää usein varsin hyvät mustu-

aisreaktiot huolimatta menetetyistä keskeisistä näöstä (23).

Leberin perinnölliseen näköhermonsurkastumaan liittyvät mtDNA:n geenivirheet heikentävät lievästi mitokondrioiden soluhengitystä ja lisäävät happiradikaalien muodostusta (7,24). Solu- ja eläinmallien perusteella ajatellaan, että muuntunut energia-aineenvaihdunta,

Ydinasiat

- ▶ Leberin perinnöllisen näköhermonsurkastuman epätyypilliset muodot koskevat jopa 40 % sairastuneista.
- ▶ Pysyvä, keskeisen makulan gangliosolujen ja näköhermon temporaalisten hermosäikeiden surkastuma kehittyy kolmessa kuu-kaudessa näköoireiden alkamisesta.
- ▶ Makulan gangliosolurakenteita sisältävien kerrosten voimakas ohentuminen on tyy-pillistä perinnöllisille näköhermonsurkas-tumataudeille.
- ▶ Idebenonihoidon aikana on raportoitu tavanomaista yleisemmin näön osittaista palautumista, mutta idebenoni ei estä toi-sen silmän näönmenetystä.
- ▶ Geenihoidosta on käynnissä klinisiä tut-kimuksia.

lisääntynyt happiradikaalien muodostuminen ja mahdollisesti poikkeava glutamaatin aineenvaihdunta johtavat ohjelmoituneeseen gangliosolukuolemaan (7). On myös esitetty ajatus, että solukuolema käynnistää vauriota lisäävän tulehdusprosessin (25).

Varhaisimmat muutokset todetaan keskeisen makulan alueen gangliosoluissa ja näiden aksoneissa, jotka muodostavat papillomakulaarisen hermosäiekipun. Syytä juuri tämän gangliosolupopulaation vaurioitumiselle ei tiedetä, mutta sen ajatellaan liittyvän alueen gangliosolujen erityispiirteisiin ja mitokondrioiden paikalliseen runsauteen. Mitokondrioiden elinkaareen kuuluu myös niiden aktiivinen kulkeutuminen aksonisissa näköhermon nystyyn, jossa vaurioituneet mitokondriot eliminoituvat (26). Syy oireiden äkilliseen alkuun jää kuitenkin edelleen epäselväksi.

Hoitoa kohden

Parantavaa hoitoa ei toistaiseksi tunneta, mutta siihen tähtäävää tutkimusta tehdään kahdella päälinjalla: geenivirheen aiheuttamiin soluta-sion prosesseihin kohdistuva lääkeainetutkimus

ja perimään puuttuva hoito. Varsinkin solu- ja eläinmallien tutkimus on aktiivista. Sen sijaan harvinaistautia koskevan, riittävän laajan ja kontrolloidun kliinisen tutkimuksen toteuttaminen on vaikeampaa. Omat ongelmansa tuovat taudin erityispiirteet, oireiden äkillinen alku, nopea eteneminen ja joillakin potilailla ilmenevä näön spontaani palautuminen.

Lääkeainetutkimuksen tavoitteena on löytää lääkkeitä, joilla on muun muassa mitokondrioiden toimintaa ja monistumista tukevia, antioksidatiivisia ja verkkokalvon tulehdusprosesseihin vaikuttavia ominaisuuksia (25). Toistaiseksi idebenoni on ainoa Euroopan lääkevirastolta myyntiluvan saanut Leberin perinnöllisen näköhermonsurkastuman hoitoon tarkoitettu lääkeaine. Kyseessä on vesiliukoinen kinoni-analogi, jonka ajatellaan tukevan mitokondrioiden energia-aineenvaihduntaa ja toimivan antioksidanttina. Tutkimusten perusteella idebenoni lisää jo sairastuneiden potilaiden näön palautumisen todennäköisyyttä. Kuuden kuukauden hoitajakson aikana merkittävää näön paranemista ilmeni 30 %:lla idebenonilla hoidetuista potilaista, kun vastaava osuus lumelääkettä saaneista oli 10 %. Idebenonin käytöstä on julkaistu asiantuntijaryhmän lausunto, jossa painotetaan hoidon varhaista aloittamista, määritellään hoitovaste ja annetaan suositus hoidon kestosta (10,27,28). Valitettavasti idebenoni ei ehkäise toisen silmän sairastumista.

Perimään puuttuvaa hoitoa on kehitetty ehkäisemään äidillä esiintyvän mitokondriaalisen geenivirheen siirtymistä lapselle. Mitokondriionsiirto on hedelmöityshoito muoto, jossa hedelmöityneen munasolun tuman kromosomit siirretään luovuttajan munasoluun (10,29). Kehittyvän alkion tuman kromosomit ovat siten peräisin biologisilta vanhemmilta ja mtDNA lähes kokonaan terveeltä luovuttajalta. Huolimatta hoitoon liittyvistä epäselvistä lääketieteellisistä ja eettisistä kysymyksistä menetelmä on saanut viranomaisluvan Isossa-Britanniassa, jonne on perustettu ensimmäinen hoitoa tarjoava klinikka. Hoitoa on kehitetty ensisijaisesti niitä mitokondriaalisia geenivirheitä varten, jotka aiheuttavat vaikean lapsuusiässä ilmenevän ja usein kuolemaan johtavan yleissairauden, mutta teknologiana mitokondriionsiirto

soveltuisi myös Leberin perinnöllisen näköhermonsurkastuman ennaltaehkäisyyn.

Varsinaisen geenihoidon osalta on käynnissä geenivirhettä m.11778G>A koskevia kliinisiä tutkimuksia. Niissä hyödynnetään geeninkuljettimena adenoassosioitunutta virusta, jonka avulla normaali mitokondriaalinen ND4-geeni liitetään tumän genomiin. Tumassa sijaitsevasta ND4-geenistä tuotetaan proteiini, joka ohjautuu mitokondrioon ohjauspeptidin avulla samoin kuin monet tumän kromosomeista koodautuvat mitokondriaaliset proteiinit. Hoito tuottaa näin viallisen proteiinin rinnalle normaalia proteiinia. Raportit ruiskeina lasiaiseen annettun hoidon tuloksista ovat toistaiseksi koskeneet lähinnä hoidon turvallisuutta, virusannosta ja potilaita, joiden oireiden alkamisesta on kulunut vähintään kolme kuukautta (30–32). Mielenkiinto kohdistuu niiden potilaiden hoitotuloksiin, joiden sairastumises-

ta on kulunut alle kolme kuukautta ja joiden gangliosoluvaurio on vasta kehittymässä.

Lopuksi

Verkkokalvon ja näköhermon in vivo -rakenne- ja toimintatutkimukset ovat osoittaneet, että Leberin perinnöllistä näköhermonsurkastumaa sairastavalle kehittyy pysyvä gangliosoluvaurio muutamassa kuukaudessa oireiden alusta. Aikataulu aiheuttaa mittavan haasteen oikea-aikaiselle, vauriota ehkäisevälle hoidolle ja sen kehittämiselle. Diagnostiikan nopeuttaminen sekä epätyypillisten tautimuotojen, näönmenetystä ennustavien biomarkkerien ja sairastumisriskissä olevien geenivirheen kantajien tunnistaminen ovat tulevaisuuden parantavaa hoitoa mahdollistavia kehityskohteita, joissa kliinikon osaamisella on keskeinen rooli. ■

**ANNA MAJANDER, dosentti, silmätautien erikoislääkäri,
apulaissyliilääkäri**
HYKS, silmätautien klinikka

SIDONNAISUUDET
Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Santen, Santhera)

SUMMARY

Leber hereditary optic neuropathy – towards treatment

Leber hereditary optic neuropathy (LHON) is a rare disease that associates with a maternally inherited mutation in the mitochondrial DNA. Bilateral, subacute vision loss leading to visual impairment is commonly experienced by a young man. Genetic tests have shown that a significant proportion of patients present with atypical clinical features and lack family history. Based on the structural and functional studies of the retina and optic nerve, LHON is a primary retinal ganglion cell disease that leads to permanent nerve cell injury within few months after the disease onset. There is no sight-saving treatment so far. Partial visual recovery has been reported under idebenone medication, but it does not prevent vision loss of the second eye. There are several clinical trials on gene therapy. Due to the rapid progression of the disease, prevention of vision loss will require early start of treatment and, above all, prompt diagnosis.

KIRJALLISUUTTA

1. Leber T. Leber hereditäre und congenital-angelegte Sehnervenleiden. *Graefes Arch Ophthalmol* 1871;17:2498–91.
2. Wallace DC, Singh G, Lott MT, ym. Mitochondrial-DNA mutation associated with Lebers hereditary optic neuropathy. *Science* 1988;242:1427–30.
3. Nikoskelainen EK, Huoponen K, Juvonen V, ym. Ophthalmologic findings in Leber hereditary optic neuropathy, with special reference to mtDNA mutations. *Ophthalmology* 1996;103:504–14.
4. Puomila A, Hämäläinen P, Kivioja S, ym. Epidemiology and penetrance of Leber hereditary optic neuropathy in Finland. *Eur J Hum Gen* 2007;15:1079–89.
5. Barboni P, Carbonelli M, Savini G, ym. Natural history of Leber's hereditary optic neuropathy: longitudinal analysis of the retinal nerve fiber layer by optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2010;117:623–7.
6. Balducci N, Savini G, Cascavilla ML, ym. Macular nerve fibre and ganglion cell layer changes in acute Leber's hereditary optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 2016; 100:1232–7.
7. Yu-Wai-Man P, Chinnery PF. Leber hereditary optic neuropathy. Kirjassa: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, ym. toim. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington 1993–2018.
8. Hudson G, Carelli V, Spruijt L, ym. Clinical expression of Leber hereditary optic neuropathy is affected by the mitochondrial DNA-haplogroup background. *Am J Hum Genet* 2007;81:228–33.
9. Kirkman MA, Yu-Wai-Man P, Korsten A, ym. Gene-environment interactions in Leber hereditary optic neuropathy. *Brain* 2009;132:2317–26.
10. Jurkute N, Yu-Wai-Man P. Leber hereditary optic neuropathy: bridging the translational gap. *Curr Opin Ophthalmol* 2017;28: 403–9.
11. Barboni P, Savini G, Valentino ML, ym. Leber's hereditary optic neuropathy with childhood onset. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:5303–9.
12. Majander A, Bowman R, Poulton J, ym. Childhood-onset Leber hereditary optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 2017;101: 1505–9.
13. Ramos Cdo V, Bellusci C, Savini G, ym. Association of optic disc size with development and prognosis of Leber's hereditary optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:1666–74.
14. Riordan-Eva P, Harding A, Da Costa J, ym. The clinical features of Leber's hereditary optic neuropathy defined by the presence of a pathogenic mitochondrial DNA mutation. *Brain* 1995;118:319–37.
15. Newman NJ, Lott MT, Wallace DC. The clinical characteristics of pedigrees of Leber's hereditary optic neuropathy with the 11778 mutation. *Am J Ophthalmol* 1991;111:750–62.
16. Johns DR, Smith KH, Miller NR. Leber's hereditary optic neuropathy: clinical manifestations of the 3460 mutation. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1577–81.
17. Johns DR, Heher KL, Miller NR, ym. Leber's hereditary optic neuropathy: clinical manifestations of the 14484 mutation. *Arch Ophthalmol* 1993;111:495–8.
18. Ojamo M. Näkövammarekisterin vuosikirja 2016. Helsinki: Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2016.
19. Savini G, Barboni P, Valentino ML, ym. Retinal nerve fiber layer evaluation by optical coherence tomography in unaffected carriers with Leber's hereditary optic neuropathy mutations. *Ophthalmology* 2005; 112:127–31.
20. Salomão SR, Berezovsky A, Andrade RE, ym. Visual electrophysiologic findings in patients from an extensive Brazilian family with Leber's hereditary optic neuropathy. *Doc Ophthalmol* 2004;108:147–55.
21. Ziccardi L, Sadun F, De Negri AM, ym. Retinal function and neural conduction along the visual pathways in affected and unaffected carriers with Leber's hereditary optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:6893–901.
22. Majander A, Robson AG, João C, ym. The pattern of retinal ganglion cell dysfunction in Leber hereditary optic neuropathy. *Mitochondrion* 2017;36:138–49.
23. La Morgia C, Ross-Cisneros FN, Sadun AA, ym. Melanopsin retinal ganglion cells are resistant to neurodegeneration in mitochondrial optic neuropathies. *Brain* 2010;133:2426–38.
24. Majander A, Finel M, Savontaus ML, ym. Catalytic activity of complex I in cell lines that possess replacement mutations in the ND genes in Leber's hereditary optic neuropathy. *Eur J Biochem* 1996;239:201–7.
25. Yu AK, Datta S, McMackin MZ, ym. Rescue of cell death and inflammation of a mouse model of complex I-mediated vision loss by repurposed drug molecules. *Hum Mol Genet* 2017;24:4929–36.
26. Yu-Wai-Man P, Votruba M, Burté F, ym. A neurodegenerative perspective on mitochondrial optic neuropathies. *Acta Neuropathol* 2016;132:789–6.
27. Klopstock T, Yu-Wai-Man P, Dimitriadis K, ym. A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain* 2011;134:2677–86.
28. Carelli V, Carbonelli M, de Coo IF, ym. International consensus statement on the clinical and therapeutic management of Leber's hereditary optic neuropathy. *J Neuro-ophthalmol* 2017;37:371–81.
29. Kang E, Wu J, Gutierrez NM, Koski A, ym. Mitochondrial replacement in human oocytes carrying pathogenic mitochondrial DNA mutations. *Nature* 2016;540:270–5.
30. Yang S, Ma SQ, Wan X, ym. Long-term outcomes of gene therapy for the treatment of Leber's hereditary optic neuropathy. *Ebiomedicine* 2016;10:258–68.
31. Guy J, Feuer WJ, Davis JL, ym. Gene therapy for leber hereditary optic neuropathy: low- and medium-dose visual results. *Ophthalmology* 2017;124:1621–34.
32. Vignal C, Uretsky S, Fitoussi S, ym. Safety of rAAV2/2-ND4 gene therapy for leber hereditary optic neuropathy. *Ophthalmology* 2018;S0161-6420;33673–4.