Riktlinje för Lebers hereditära optikusneuropati
Nationellt programområde Ögonsjukdomar
<table>
<thead>
<tr>
<th>Datum</th>
<th>Version/beskrivning av förändring</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>2022-12-15</td>
<td>Version 1</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Innehållsförteckning

Syfte ................................................................................................................................................................. 4
Metodbeskrivning – så har riktlinjen arbetats fram ......................................................................................... 4
Bakgrund .......................................................................................................................................................... 5
  Definition ....................................................................................................................................................... 5
  Epidemiologi (incidens och prevalens) ........................................................................................................... 5
  Etiologi ........................................................................................................................................................... 5
  Ärftlighet ........................................................................................................................................................ 6
  Utlösnande faktorer ......................................................................................................................................... 6
  Samsjuklighet ................................................................................................................................................. 6
  Symtom .......................................................................................................................................................... 6
Utredning/diagnostisering ............................................................................................................................... 7
  Anamnes ........................................................................................................................................................ 7
  Status ............................................................................................................................................................. 7
  Handläggning vid utredning ........................................................................................................................... 7
  Laboratorieprover .......................................................................................................................................... 7
  Bildagnostik .................................................................................................................................................... 8
  Undersökningar ........................................................................................................................................... 8
  Diagnoskriterier ............................................................................................................................................. 8
  Differentialdiagnoiser ................................................................................................................................... 8
  Diagnoskod ..................................................................................................................................................... 8
Behandling/handläggning ................................................................................................................................ 9
  Läkemedelsbehandling .................................................................................................................................. 9
  Ärftlighet och patientinformation .................................................................................................................. 9
  Remissrutiner ................................................................................................................................................. 10
  Utbildning och stöd ....................................................................................................................................... 10
  Sjukskrivning ............................................................................................................................................... 10
Vårdnivå ......................................................................................................................................................... 10
Uppföljning .................................................................................................................................................... 11
  Klinisk uppföljning ....................................................................................................................................... 11
  Kvalitetsuppföljning .................................................................................................................................... 11
Innehållsansvarig ........................................................................................................................................... 11
Referenser ..................................................................................................................................................... 12
Syfte

Syftet med detta dokument är att ge ett stöd till ögonsjukvården för att på ett enhetligt sätt bedöma, behandla och följa patienterna med Lebers hereditära optikusneuropati (LHON).

Metodbeskrivning – så har riktlinjen arbetats fram

Dokumentet har författats av professor och överläkare Fatima Pedrosa Domellöf, Norrlands Universitetssjukhus i samråd med övriga medlemmar i NAG neurooftalmologi, med konsultation också av dr Martin Engvall, centrum för metabola och medfödda sjukdomar Karolinska, Stockholm och LHON patientföreningen. Internationell konsensusartikel (Carelli et al. 2017) har varit starkt vägledande i rekommendationerna.
Bakgrund

Definition
LHON är en mitokondriell sjukdom som leder till förlust av retinala ganglieceller och optikusatrofi inom ett år från debut.

Epidemiologi (incidens och prevalens)
Prevalensen av LHON är beräknad till knappt 2 per 100 000 i Europa, uppskattningsvis 200 personer i Sverige. Sjukdomen är 4–8 gånger vanligare hos män än hos kvinnor. Vanligen drabbas män mellan 15 och 35 år. 95 procent av alla fall debuterar före 50 årsålder men kan även förekomma både hos spädbarn och hos personer över 80 år.

Etiologi
I nästan alla fall går det att identifiera en gendefekt i någon av de tre mitokondriella generna som kodar för proteiner i mitokondriens enzymkomplex I, som är första delen av elektrontransportkedjan. Dessa mtDNA gendefekter, som går under namnet LHON-mutationer, är

- m.11778G>A/MT-ND4 (vanligast i Sverige)
- m.3460G>A/MT-ND1
- m.14484T>C/MT-ND6.

Det förekommer även sporadiska fall utan känd hereditet.

LHON kan indelas i olika faser:

- **Asymtomatiska bärare** kan ha mikroangiopati och telangiectasier, hyperemi av papillen och ökad tjocklek av pRNFL (peripapillära retinala nervfiberlagret) vid fundus inspektion och/eller OCT (optical coherence tomography).
- **Subakut och dynamisk fas** börjar med förlust av retinala ganglieceller i maculaområdet (OCT) och utvecklar därefter centralet skotom och snabb försämring av visus. Skotomet fortsätter att växa under några veckor/månader och stabiliseras omkring 6 månader efter debuten. OCT förändringarna stabiliseras kring 1 år efter debut. Sjukdomen börjar oftast på ena ögat och inom veckor/månader drabbas även det andra ögat. Hos cirka 25 procent börjar symptomen samtidig i båda ögonen.
- **Kronisk fas (sjukdomsduration mer än 1 år)**. Majoriteten av patienterna fortsätter att ha oförändrad grav synnedsättning, men en del kan få spontan förbättring, speciellt om det rör sig om m.14484T>C och i andra hand m.3460G>A. Enbart en mycket liten andel patienter som har den vanligaste mutationen m.11778G>A får en spontan förbättring. Yngre ålder vid debut är en positiv prognostisk faktor. I enstaka fall blir synen mycket nedsatt med stora skotom medan andra, särskild unga, kan ha upp till normalt visus, men med synfältsdefekter.
Ärftlighet
Riskfaktor för LHON är känd maternell hereditet och/eller känd status som bärare.
Det är inte fullständigt känt varför bara omkring hälften av männen och cirka 10 procent av kvinnorna som bär på mutationen i sitt mtDNA utvecklar synnedsättning. Vid homoplasmi är risken högre än vid heteroplasmi.

Utlösande faktorer
Rökning och alkohol i stora mängder har visat sig ha ett visst samband med ökad risk att insjukna med synnedsättning och därför rekommenderas personer med känd hereditet att avstå från detta.

Samsjuklighet
De flesta patienter med LHON har bara synproblem, men enstaka patienter kan även utveckla andra symtom såsom nystagmus, ataxi, muskeldystoni, tremor, polyneuropati, retledningsrubningar och/eller epilepsi och, framför allt hos kvinnor, MS-liknande tillstånd. Detta brukar benämnas ”LHON Plus-syndrom”.

Symtom
LHON debuterar med kraftig och snabbt progredierande synnedsättning utan ögonrörelsesmärta. Synfältsdefekten är central i form av dimma, defekt färgseende, centralt eller cecocentralt skotom, på grund av att de papillomakulära axonerna drabbas först.
Symtomen börjar oftast i ett öga och inom några veckor/månader senare i andra ögat, men kan också debutera bilateralt. Symtomen stabiliseras omkring sex månader efter debuten. Spontan synförbättring kan förekomma.
Utredning/diagnostisering

Anamnes
Viktigt att fråga om det finns hereditet för LHON på mammas sida.

Status
Bärare utan symtom:

- normal syn
- fundus med mikroangiopati, telangiektasier, papillhyperemi

Subakut symtomatisk:

- nedsatt visus (oftast uttalat nedsatt)
- ingen smäta vid ögonrörelser
- central synfältsdefekt, oftast bevarat synfält i periferin, runt om
- RAPD saknas ofta
- fundus kan vara normal initialt
- papill med temporal blekhet, peripapillärt ödem (dock ej ett fulminant/rejält papillödem)
- telangiektasier/slingriga blodkärl peripapillärt
- defekt färgseende.

Kronisk fas:

- nedsatt visus (oftast uttalat nedsatt)
- blek och välavgränsad papill / synnervsatyrofi.

Den slutliga centrala synfältsdefekten är ofta lika stor på båda ögonen. Det centrala bortfallets storlek varierar mycket mellan olika drabbade individer.

Handläggning vid utredning

Vid känd hereditet kan diagnosen ställas på basis av klinisk bild. Vid okänd hereditet behövs samarbete mellan ögonspecialist och neurolog/genetiker.

Laboratorieprover

Blodprov för genetisk diagnostik med frågeställning LHON. 90 procent har mutation i en av de tre ovannämnda mitokondriella gener. Sekvensering av hela mtDNA kan krävas för att hitta sällsynta mutationer.
Bilddiagnostik

Optical Coherence Tomography (OCT):

- Symptomfria bärare kan ha förtyckning av nervfiberlagret i nedre-temporala kvadranterna.
- Vid konversion till symptomatiskt stadium: förlust av retinala ganglioceller i macula som syns som förtunning framförallt nasalt. Denna förtunning debuterar ofta redan innan den subjektiva synnedsättningen.

Undersökningar

Undersökningar vid LHON:

- visus (helst ETDRS för att kunna bedöma eventuell effekt av behandlingen)
- fundusundersökning
- fundusfoto
- pupillreflexer (RAPD)
- färgseende
- synfältundersökning (statisk automatiserad perimetri, t. ex. Humphrey perimetri 24–2. Goldmann perimetri eller Esterman monokulär behövs som komplement för att dokumentera det centrala skotomets utbredning och synfältet utanför centrala zonen.)
- OCT: RNFL, GC-IPL

Diagnoskriterier

Diagnoskriterier för LHON:

- klinisk bild
- genmutation i mtDNA.

Differentialdiagnoser

Differentialdiagnoser till LHON:

- optikusneuropatier som leder till optikusatrofi, dvs optikusneurit
- ischemisk optikusneuropati
- toxiska, metabola, andra hereditära eller kompressionsrelaterade optikusneuropatier
- makulopatier
- funktionell synnedsättning.

Diagnoskod

- H47.2
- H470
- H480w
Behandling/handläggning

Läkemedelsbehandling
Behandling med Idebenone tablett 300 mg x 3 per dag i samband med födointag hos patienter som är äldre än 12 år och med synnedstdödlighet mindre än 1 år. Behandlingen startas så snart som möjligt. Hos yngre barn bör behandling diskuteras med barnspecialist. För att fånga graden av synnedsättning vid lägsta nivån är det lämpligt att kontrollera patienternas syn ca var tredje månad under det första året efter insjuknandet. Behandlingen bör fortsätta minst 1 år från start då vissa patienter visar ett sent men positivt svar på behandling. Enligt nuvarande konsensus fortsättes behandlingen under ytterligare 1 år om svar på behandling har konstaterats. Med svar på behandling menas förbättrad visus (2 rader eller mer från nadir eller från off-chart till on-chart minst en rad på ETDRS) eller klinisk signifikant minskning av synfältsdefekten.

I nuläget rekommenderas start av behandling inom ett år efter insjuknandet, dvs innan patientens sjukdom har gått över i kronisk fas. När även det andra ögat har gått över i kronisk fas är nytta av att påbörja behandling tveksam och därför föreslås inte behandlingsstart mera än ett år efter insjuknandet av det andra ögat.

Ärftlighet och patientinformation
Mutationerna i mtDNA vid LHON nedärvs via äggcellen från modern och samtliga barn ärver mutationen och blir själva anlagsbärare.

En man som har LHON kan inte föra sjukdomen vidare till sina barn då mtDNA nedärvs enbart från modern. Män har mycket större risk av att utveckla LHON än kvinnor och hos kända bärare av anlaget är risken av att utveckla LHON betydligt högre hos män. Personer med känd mutation eller hereditet för LHON avråds bestämt från rökning och även från alkoholintag i stora mängder.

De flesta som drabbas av LHON kommer att ha grav synnedstdödlighet med centrala skotom livet ut, men en del kan få spontan förbättring:

- m.11778G>A/MT-ND4 (<25% chans till synförbättring )
- m.3460G>A/MT-ND1 (ca 25% chans till synförbättring)
- m.14484T>C/MT-ND6 (25–50% chans till synförbättring)

Idebenone kan ses som en krishanterare som kan hjälpa synnerven att ”försöka hitta tillbaka” till tillståndet då läkemedlet fungerade trots att mutationen fanns där.
Andra organ drabbas sällan, men det är viktigt att vara uppmärksam om hjärtarytmier eller neurologiska symtom (tremor, rörelserelaterade symtom eller MS-liknande symtom). Patienter ska erbjudas stöd för avbrytning av rökning eller bruk av alkohol.

**Remissrutiner**

Remiss till syncentral/synrehabilitering. Alla patienter med LHON remitteras för stöd via Synrehabilitering/Syncentralen med utprovning av synhjälpmedel, hjälp med information om olika typer av stöd och insatser från samhället, praktisk hjälp i vardagen och stöd i skolan eller i arbetet.

Eventuell remiss till klinisk genetisk mottagning för rådgivning.

**Utbildning och stöd**

Många patienter med centrala skotom kan lära sig läsa med stor förstoring (8-20X) och excentrisk fixation, när visus överstiger cirka 0,03/0,04.

Både optisk och elektronisk förstoring är viktiga liksom kompensatoriska tekniker med syntetiskt tal och röststyrning via smartphone. Personer med LHON saknar i många fall ledsyn enligt definitionen men klarar sig bra på kända platser med synens hjälp och hjälpmedel.

Patienten bör erbjudas genetisk rådgivning på klinisk genetisk mottagning.

Vid krisreaktion, vilket inte är ovanligt, kan patienten behöva professionellt stöd, till exempel kurator, läkare inom psykiatrin eller psykolog.

**Sjukskrivning**

Sjukskrivning är aktuell i akutfas hos patienter med bilateralt engagemang.

Det är mycket viktigt att se till att patienten tidigt kommer igång med synrehabilitering och att kontakt etableras med arbetsgivaren, Försäkringskassan och Arbetsförmedlingen för planering av framtida arbete.

**Vårdnivå**

LHON eller misstänkt LHON bör handläggs i samråd med ögonläkare med erfarenhet av LHON på regions- eller universitetssjukhus.
**Uppföljning**

**Klinisk uppföljning**
LHON eller misstänkt LHON bör handläggas i samråd med ögonläkare som har erfarenhet av LHON på regions- eller universitetssjukhus.

Patienterna med LHON har särskilt behov att möta personer i samma situation eftersom de ofta möter begränsad kunskap och förståelse i sin omgivning för den ovanliga diagnosen. Patienter och bärare bör därför få information om att det finns en patientorganisation som kan ge information, hjälpa och stödja. Patientorganisationen [LHON Eye Society](https://www.lhon.org).

**Kvalitetsuppföljning**
Patienter och bärare av LHON-mutation bör erbjudas att delta i [nationella LHON registret](https://www.lhon.org/registret) (pdf)

**Innehållsansvarig**
Fatima Pedrosa Domellöf, professor i ögonsjukdomar, överläkare, Ögonkliniken, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Ordförande för arbetsgruppen: Frank Träisk, överläkare, S:t Eriks ögonsjukhus, Stockholm

Representanter för patientorganisationen LHON Eye Society och överläkare Martin Engvall CMMS, Karolinska, Solna har deltagit i arbetet med detta dokument.
Referenser

Referenserna gäller generellt för riktlinjen.


Socialstyrelsen. Lebers hereditära optikusneuropati Internet. Hämtad 2022-06-29