



## **Hereditaire opticusatrofie van Leber**

### **Wat is hereditaire opticusatrofie van Leber?**

Hereditaire opticusatrofie van Leber is een erfelijke ziekte waarbij kinderen en volwassenen last krijgen van plotselinge blindheid vaak eerst aan en het ene oog en snel daarna aan het andere oog.

### **Hoe wordt hereditaire opticusatrofie van Leber ook wel genoemd?**

Hereditaire opticusatrofie van Leber wordt ook wel de ziekte van Leber genoemd. Dit kan echter zorgen voor verwarring omdat er ook nog een ziekte bestaat die congenitale amaurosis van Leber wordt genoemd. Dit is een hele andere ziekte die ook wel ziekte van Leber wordt genoemd.

Hereditaire opticusatrofie van Leber wordt ook wel afgekort met de letters LHON.

Leber is een oogarts die dit syndroom beschreven heeft. De term hereditair betekent erfelijk, de term opticusatrofie geeft aan dat de oogzenuw (ook wel opticus genoemd) dun wordt en niet meer goed functioneert (de term atrofie).

In Nederland wordt deze ziekte ook wel LOA genoemd: Leber's opticus atrofie.

### **Hoe vaak komt hereditaire opticusatrofie voor bij kinderen?**

Hereditaire opticusatrofie is een zeldzame aandoening. Geschat wordt dat in Nederland een op de 25.000 tot 40.000 mensen last heeft van de ziekte van Leber.

### **Bij wie komt hereditaire opticusatrofie van Leber voor?**

Hereditaire opticusatrofie kan op elke leeftijd voorkomen, van kinderleeftijd tot volwassen leeftijd. Het wordt het meest gezien bij volwassen mannen rond de leeftijd van 30 jaar.

De jongste bekende patiënt met hereditaire opticusatrofie was 1 jaar oud, toen hij de eerste klachten kreeg.

Jongens en mannen hebben vaker last van hereditaire opticusatrofie dan meisjes en vrouwen.

### **Wat is de oorzaak van hereditaire opticusatrofie van Leber?**

#### *Foutje in erfelijk materiaal*

Hereditaire opticusatrofie wordt veroorzaakt door een foutje in het erfelijk materiaal. Het gaat om een foutje in het erfelijk materiaal van de zogenaamde energiefabriekjes die mitochondrieën worden genoemd. De informatie van het erfelijk materiaal van de mitochondrieën bestaat uit allemaal letters. Een fout lettertje in dit erfelijk materiaal kan de oorzaak zijn van LHON. Bij het merendeel van de kinderen gaat het om één van drie bekende foutjes in het erfelijk materiaal. Het erfelijk materiaal van de mitochondrieën bestaat uit een paar duizend letters. Wanneer een letter vervangen wordt door een andere letter op een bepaalde plaats, kan dit voldoende zijn om LHON te veroorzaken. De meest voorkomende foutjes zijn het vervangen van de letter G voor een A op plaats 3460, het vervangen van de letter G voor de letter A op plaats 11778 of het vervangen van de letter T voor een C op plaats 14484.

Naast deze foutjes hebben jongeren met LHON vaak ook nog andere foutjes in het erfelijk materiaal. Deze foutjes kunnen van invloed zijn op de hoeveelheid en soort klachten die iemand kan krijgen.

#### *Afwijkende eiwitten*

Als gevolg van het foutje in het erfelijk materiaal worden bepaalde eiwitten niet goed aangemaakt. Deze eiwitten zijn onderdeel van het zogenaamde complex I van de mitochondrieën. Dit complex I speelt een belangrijke rol bij de aanmaak van energie. De



mitochondrieën zijn namelijk de energiefabriekjes van de verschillende cellen in het lichaam. Zonder energie kunnen de cellen niet goed functioneren en niet hun functie uitoefenen. Ook komen er schadelijke stoffen vrij die er voor zorgen dat er cellen kapot kunnen gaan.

## *Oogzenuw*

Mitochondrieën komen in alle lichaamscellen voor. Toch hebben de meeste kinderen en volwassenen met LHON alleen klachten van slecht zien omdat de cellen van de oogzenuw het niet goed doen. Waarom met name de cellen in de oogzenuw in de problemen komen en andere lichaamscellen in veel minder mate is niet goed bekend.

## *Andere organen*

Een deel van de kinderen en volwassenen met LHON heeft behalve problemen met zien, ook problemen met het functioneren van bijvoorbeeld het hart en de hersenen omdat deze cellen ook in de problemen komen als gevolg van tekort aan energie.

## *Overerving*

LHON wordt veroorzaakt door een fout in het erfelijk materiaal van de mitochondrieën. Dit maakt dat deze ziekte alleen via de vrouwelijke lijn overerft. Een baby ontstaat uit een eikel en een zaadcel die samensmelten. Bij dit samensmelten komen alleen de mitochondrieën van de moeder in de samengesmolten cel, de zaadcel neemt geen mitochondrieën mee. Alleen een moeder kan het foutje in het erfelijk materiaal doorgeven aan haar kinderen. Vaak is het zo dat niet alle mitochondrieën de fout in het erfelijk materiaal bevatten. In sommige cellen bevat een groot deel van de mitochondrieën de fout, in de andere cellen maar een klein deel. De ene eikel kan veel mitochondrieën met een fout bevatten, de andere weinig. Dit maakt dat het heel moeilijk te voorspellen is hoe groot de kans is dat een kind klachten gaat krijgen van LHON.

## *Jongens en mannen*

Jongens en mannen hebben vaker last van LHON dan meisjes en vrouwen. Hoe dit komt is niet goed bekend. Mogelijk speelt het X-chromosoom ook een rol bij het ontstaan van LHON. Jongens hebben namelijk één X-chromosoom en meisjes twee. Wanneer één X-chromosoom een foutje bevat, kan een meisje nog een ander X-chromosoom hebben zonder een foutje. Dit normale X-chromosoom kan compenseren voor het foute X-chromosoom. Jongens die maar één X-chromosoom hebben kunnen dit echter niet.

## *Andere factoren*

Naast een fout in het erfelijk materiaal van de mitochondrieën spelen ook andere factoren een rol bij het ontstaan van LHON. Lang niet al deze factoren zijn bekend. Wel is bekend dat roken de kans op klachten als gevolg van LHON kan vergroten.

## **Wat zijn de symptomen van LHON?**

### *Variatie*

Er bestaat variatie tussen de klachten die verschillende kinderen en volwassenen met LHON hebben. Deze variatie wordt voor een deel bepaald door het soort fout in het erfelijk materiaal. Daarnaast spelen ook nog andere factoren een rol.

### *Problemen met zien*

De meeste jongeren en volwassenen met LHON krijgen eerst problemen met het zien met één oog. Met dit oog zien jongeren wazig. Soms kan alleen maar licht en donker worden gezien. Opvallend is dat met name daar waar naar gekeken wordt, niet goed gezien kan worden,



terwijl er in de ooghoeken nog wel redelijk scherp beeld aanwezig is. Ook zien de kleuren er anders uit. Beelden kunnen vervormd zijn. Jongeren hebben geen pijn aan het oog. Aan de buitenkant valt er niets bijzonders te zien aan het oog. Het zien wordt vaak in de eerste weken tot maanden na het ontstaan van de klachten geleidelijk aan nog slechter. Vaak krijgt binnen enkele weken tot maanden het andere oog dezelfde problemen..

Eén op de vier jongeren krijgt tegelijkertijd problemen met het zicht van beide ogen.

### *Hartritmeproblemen*

Bij één op de twaalf jongeren met LHON komen hartritmeproblemen voor. Deze hoeven lang niet altijd klachten te geven.

### *Problemen met horen*

Een deel van de jongeren met LHON krijgt ook last van een verminderd gehoor.

### *Andere problemen*

Een klein deel van de jongeren met LHON krijgt naast de problemen met zien ook andere problemen omdat andere organen ook onvoldoende energie krijgen om goed te kunnen functioneren. Zo kunnen er problemen zijn met lopen en bewegen, problemen met bewaren van het evenwicht, problemen met het ervaren van gevoel of problemen met onthouden en leren.

## **Hoe wordt de diagnose LHON gesteld?**

### *Verhaal en onderzoek*

Op grond van het verhaal en de bevindingen bij onderzoek kan de diagnose LHON worden vermoed. Andere ziektes van het oog kunnen echter soortgelijke klachten geven. Nadere onderzoeken kunnen nodig zijn. Het kan lastig zijn om de diagnose te stellen. Herkennen van dit ziektebeeld is belangrijk voor het tijdig stellen van de diagnose.

Wanneer LHON al in de familie voorkomt, is het vaak niet moeilijk om de diagnose te stellen.

### *Oogarts*

De oogarts kan de ernst de problemen met zien vastleggen.

Bij oogarts kan bij jongeren en volwassenen met LHON typische afwijkingen aan het netvlies zien. Hiervoor worden vaak eerst druppels in het oog gedruppeld om er voor te zorgen dat de pupil van het oog mooi groot wordt, zodat de oogarts met een speciaal instrument het netvlies goed kan bekijken. In het netvlies lopen typische kronkelende bloedvaatjes.

Soms maakt de oogarts ook speciale foto's van het netvlies om zo de afwijkingen aan het netvlies goed te kunnen zien. Dit onderzoek wordt fluorescentie-angiografie genoemd.

Na enkele weken verdwijnen deze typische afwijkingen weer. Wanneer een jongere met LHON in dat stadium pas gezien wordt, kan het erg moeilijk zijn om de diagnose te stellen.

### *Perimetrie*

Met behulp van een perimetrie onderzoek kan aangetoond worden dat met name het zien in de richting waar naar gekeken wordt ernstig verstoord is, terwijl er vanuit de ooghoeken kijkend nog een redelijk scherp beeld aanwezig is. Dit onderzoek gebeurt met behulp van een halve bol waarin telkens lampjes oplichten. Wanneer een jongere een lampje ziet, moet hij op een knop drukken.



## *VEP*

Een ander onderzoek wat vaak verricht wordt bij jongeren met LHON is een zogenaamde VEP (Visual Evoked Potential). Hierbij wordt de reactiesnelheid van de oogzenuw gemeten. Bij jongeren met LHON is deze reactiesnelheid te laag.

## *MRI-scan*

Vaak zal ook een scan van de hersenen gemaakt worden om te kijken of er afwijkingen zijn in de hersenen of achter het oog die de problemen met het zien veroorzaken. Meestal worden bij jongeren met LHON geen afwijkingen aan de hersenen gevonden.

Een enkele keer worden vlekjes gezien in de zogenaamde witte stof van de hersenen op de MRI-scan die kunnen lijken op de vlekjes die gezien worden bij multipale sclerose.

## *Bloedonderzoek*

Met behulp van bloedonderzoek kan het erfelijk materiaal van de mitochondrieën onderzocht worden. Er wordt dan gekeken of er een fout gevonden kan worden in dit erfelijk materiaal. Het erfelijk materiaal bestaat uit allemaal lettertjes. Een verkeerde letter op een bepaalde plaats kan al voldoende zijn om LHON te veroorzaken.

Vaak zal er met bloedonderzoek ook gekeken worden of er bijvoorbeeld sprake is van vitamine B-tekort. Hiervan is bij LHON geen sprake.

## *Kindercardioloog*

Omdat bij jongeren met LHON relatief vaak hartritme problemen voorkomen, worden alle jongeren tenminste een maal gezien door de kindercardioloog. Deze zal vaak een hartfilmpje (ECG) maken en een ECHO van het hart om te beoordelen of er sprake is van een hartritme probleem of een ander probleem met het functioneren van het hart.

## **Hoe wordt LHON behandeld?**

### *Geen genezing*

Er bestaat geen behandeling die LHON kan genezen. De behandeling is erop gericht om zo goed mogelijk om te gaan met de gevolgen van de problemen met zien.

### *Hulpmiddelen*

Er bestaan diverse hulpmiddelen die jongeren met sterk verminderde mogelijkheden tot zien kunnen helpen om zo goed mogelijk te functioneren. Vaak kunnen de instellingen voor slechtzienden en blinden Bartimeus, Sensis en Visio hierbij behulpzaam zijn. Zij hebben veel ervaring met allerlei oogziekten en bieden ondersteuning, advies en begeleiding van jongeren en volwassenen die ernstige problemen met zien hebben.

### *Medicijnen*

Er wordt veel onderzoek gedaan naar het effect van bepaalde medicijnen die het herstel van de problemen met zien kunnen beïnvloeden. Medicijnen die onderzocht worden zijn bijvoorbeeld cytochroom C, hoge doseringen vitamine B en C en idebenone. Tot nu toe is van geen van deze medicijnen goed aangetoond dat ze daadwerkelijk effect hebben.

Wel wordt geadviseerd om niet de medicijnen valproïnezuur, vancomycine of pentobarbital te gebruiken, deze kunnen mogelijk klachten veroorzaken of juist verergeren.



## *Roken en alcohol*

Roken en overmatig gebruik van alcohol kunnen mogelijk de kans op het ontstaan van problemen als gevolg van LHON vergroten. Daarom wordt het mensen met LHON aangeraden om niet te roken en geen of weinig alcohol te gebruiken.

## *Begeleiding*

Begeleiding van jongeren en volwassenen met plotseling ernstige problemen met zien is erg belangrijk. Een maatschappelijk werkende of psycholoog kunnen een jongere en zijn of haar familie daarbij helpen.

Via de Nederlandse contactgroep kunt u in contact komen met andere mensen die ook LHON hebben. Ook kunt u via een oproepje op het forum van deze site in contact komen met andere ouders die een kind hebben met LHON.

## **Wat betekent het hebben van LHON voor de toekomst?**

### *Herstel*

De problemen met zien zullen bij een deel van de kinderen en volwassenen met LHON geleidelijk aan verbeteren. Het duurt vaak vele maanden tot jaren (gemiddeld anderhalf tot vijf jaar) voordat dit herstel begint.

De kans op herstel hangt af van de soort fout in het erfelijk materiaal. Bij sommige fouten in het erfelijk materiaal is de kans op herstel groter dan bij andere fouten.

### *Blijvende problemen*

Het merendeel van de kinderen en volwassenen met LHON houdt blijvende problemen met het zien. Bij hen komt er geen verbetering van het zien. Zij zullen moeten leren omgaan met de beperkingen die zij hebben als gevolg van de slechthooftheid.

### *Kinderen*

Jongeren en volwassenen met LHON kunnen normaal kinderen krijgen. Mannen kunnen de ziekte niet door geven aan hun kinderen. Dit komt omdat de zaadcel geen mitochondrieën doorgeeft aan het kind. Vrouwen kunnen de fout in het erfelijk materiaal wel door geven aan hun kinderen. Een jongentje heeft daarbij een grotere kans om dan ook zelf klachten te krijgen dan een meisje.

## **Hebben broertjes en zusjes een verhoogde kans om ook LHON te krijgen?**

LHON is een erfelijke ziekte. Broertjes en zusjes hebben daarom een verhoogde kans om ook zelf LHON te krijgen. Hoe groot deze kans is, is lastig aan te geven. Dat komt omdat het foutje in het erfelijk materiaal wat een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van LHON ligt in het erfelijk materiaal van de mitochondrieën. Zoals hierboven vermeld geeft alleen de moeder haar mitochondrieën door aan de kinderen. Vaak bevatten niet alle mitochondrieën de fout. De verhouding tussen mitochondrieën met de fout en zonder de fout bepaalt de kans dat een persoon klachten zal gaan krijgen. Daarnaast spelen nog andere factoren een rol. Wanneer naar grote groepen mensen wordt gekeken dan heeft een jongen 50-60% kans om ook de ziekte te krijgen en een meisje 8-32%. In onze eigen ervaring liggen deze kansen mogelijk nog lager. Het blijft altijd lastig om de kans om klachten te krijgen bepaald in een grote groep mensen terug te vertalen naar een individueel gezin. Een klinisch geneticus kan hier meer informatie over geven.



## Links

[www.loa-contactgroep.nl](http://www.loa-contactgroep.nl)

(Nederlandse contactgroep van mensen met LHON)

[www.bartimeus.nl](http://www.bartimeus.nl)

(organisatie voor slechtziende en blinde mensen)

[www.sensis.nl](http://www.sensis.nl)

(organisatie voor slechtziende en blinde mensen)

[www.visio.org](http://www.visio.org)

(organisatie voor slechtziende en blinde mensen)

## Referenties

- 1) Salomao SR, Berezovsky A, Andrade RE, Belfort R Jr, Carelli V, Sadun AA. Visual electrophysiologic findings in patients from an extensive Brazilian family with Leber's hereditary optic neuropathy. *Doc Ophthalmol.* 2004;108:147-55.
- 2) Man PY, Turnbull DM, Chinnery PF. Leber hereditary optic neuropathy. *J Med Genet.* 2002;39:162-9.
- 3) Spruijt L, Smeets HJ, Hendrickx A, Bettink-Remeijer MW, Maat-Kievit A, Schoonderwoerd KC et al. A MELAS-associated ND1 mutation causing leber hereditary optic neuropathy and spastic dystonia. *Arch Neurol.* 2007;64:890-3.
- 4) Jacobson DM, Stone EM, Miller NR, Pollock SC, Fletcher WA, McNussen PJ et al. Relative afferent pupillary defects in patients with Leber hereditary optic neuropathy and unilateral visual loss. *Am J Ophthalmol.* 1998 ;126:291-5
- 5) Huoponen K. Leber hereditary optic neuropathy: clinical and molecular genetic findings. *Neurogenetics.* 2001;3:119-25
- 6) 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;141:676-82.
- 7) Shankar SP, Fingert JH, Carelli V, Valentino ML, King TM, Daiger SP et al. Evidence for a novel x-linked modifier locus for leber hereditary optic neuropathy. *Ophthalmic Genet.* 2008;29:17-24.
- 8) Harding AE, Sweeney MG, Miller DH, et al. Occurrence of a multiple sclerosis like illness in women who have a Leber's hereditary optic neuropathy mitochondrial DNA mutation. *Brain* 1992;115:979-89.
- 9) D'Aguanno S, Barassi A, Lupisella S, d'eril GM, Del Boccio P, Pieragostino D et al. Differential cerebro spinal fluid proteome investigation of Leber hereditary optic neuropathy (LHON) and multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2008;193:156-60.
- 10) Johns DR, Colby KA. Treatment of Leber's hereditary optic neuropathy: theory to practice. *Semin Ophthalmol.* 2002;17:33-8.

Laatst bijgewerkt: 28 augustus 2008

Auteur: J.H. Schieving