

# An Early Case of Leber's Hereditary Optic Neuropathy to Diagnose and Treat

Dan Wang, Nan Xiang, Chenmian Wu, Siqi Ma, Jiajia Yuan, Chang Liu, Bin Li\*

Department of Ophthalmology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan Hubei  
Email: \*libin-12@163.com

Received: May 15<sup>th</sup>, 2017; accepted: Jun. 4<sup>th</sup>, 2017; published: Jun. 7<sup>th</sup>, 2017

---

## Abstract

LHON is caused by a point mutation in mtDNA, which leads to a reduction in energy production by the mitochondria. Because optic nerve tissue requires much more energy than other tissues, it becomes severely damaged when energy production drops, and pathological changes in optic nerve cells and even atrophy can occur. Given the results of the present study, it seems potential to suppose that rAAV2-ND4 therapy supplied normal ND4 to the mitochondria, and thus increased energy supply to the optic nerve. We observed an early case to explore how to diagnose and treat matters earlier. In this case, the patient was newly attacked. He got medicine for energy and nerve nutrition almost immediately. His visual acuity of right eye was improved to 0.8, which of the left eye was improved to 0.6.

## Keywords

Leber's Hereditary Optic Neuropathy, Optic Neuritis, Maternal Inheritance, Mitochondrial Eye Disease, Early Treatment, Gene Therapy

---

# 1例Leber遗传性视神经病变早期诊断和治疗

王丹, 项楠, 吴晨冕, 马思琪, 元佳佳, 刘畅, 李斌\*

华中科技大学同济医学院附属同济医院眼科, 湖北 武汉  
Email: \*libin-12@163.com

收稿日期: 2017年5月15日; 录用日期: 2017年6月4日; 发布日期: 2017年6月7日

---

## 摘要

LHON发病是因为线粒体DNA位点突变导致能量不足, 视神经细胞萎缩甚至死亡。rAAV2-ND4提供正常  
\*通讯作者。

文章引用: 王丹, 项楠, 吴晨冕, 马思琪, 元佳佳, 刘畅, 李斌. 1例 Leber 遗传性视神经病变早期诊断和治疗[J]. 眼科学, 2017, 6(2): 45-50. <https://doi.org/10.12677/hjo.2017.62008>

的ND4, 增加能量供应, 有潜力治愈LHON。我们观察了一例视神经受损早期的患者, 希望能进一步明确早期诊断、治疗对于LHON的影响, 此病例中, 患者病程短, 发病后迅速予以营养神经、能量供给后患者视力曾恢复至OD:0.8 OS:0.6。

## 关键词

Leber遗传性视神经病, 视神经炎, 母系遗传, 线粒体眼病, 早期治疗, 基因治疗

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

LHON 临床表现为双眼急性或亚急性中心视力下降, 主要累及青年至成年男性。LHON 发病是因为线粒体 DNA 位点突变导致能量不足, 视神经细胞萎缩甚至死亡, 我们已经试过给 9 例病人单侧玻璃体腔内注射 rAAV2-ND4, 增加能量供应, 9 个月的随访后, 其中 6 名患者的视力明显提升, 随访过程中也没有发生注射相关并发症或其他并发症。这 9 例病人病程较长, 仍取得了不错的效果, 我们希望能观察早期病例的治疗与预后情况, 因此观察了一例视神经受损早期的患者。

## 2. 病例介绍

患者万 XX, 男, 14 岁。2016.8.30 日因“双眼视物模糊 2 月余”于华中科技大学同济医学院附属同济医院就诊。2 月前无明显诱因出现双眼视物模糊, 视力下降, 渐进性加重, 闭眼时自觉眼前活动性亮点, 当地医院予以(“激素”、抗生素), “营养神经药物”等治疗。视力曾好转, OD 0.5 OS 0.3, 激素减量过程中, 出现视力下降, 遂就诊。

专科体格检查: 视力 OD 0.4 OS 0.1, 眼压 OD 20 mmHg OS 18 mmHg, 眼前段(-), 眼底: 双眼视盘充血, 边界尚清, 黄斑中心凹反光尚可, 余视网膜平伏。

辅助检查: 输血前八套(-); 血常规: 白细胞  $10.70 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞  $6.27 \times 10^9/L$ , 淋巴细胞  $3.51 \times 10^9/L$ ; EB 病毒核抗原 IgG 抗体定量 569.0(+), 巨细胞病毒 IgG 抗体 89(+). 眼底照相显示: 双眼视盘充血, 边界清, 未见明显异常(图 1)。视野检查显示: 双眼中心视野缺损, 右眼生理盲点扩大(图 2)。眼球及眼眶 MR 结果显示: 双眼视神经迂曲, 结合临床视神经炎可能。视盘 OCT 及黄斑 OCT 未见明显异常。眼底荧光血管造影未见明显异常(图 3)。

入院后初步诊断为: 视神经炎, 予以激素冲击, 营养神经、护胃、补钾、补钙等治疗。结合患者年龄及发病特征, LHON 的诊断不能排除, 送检线粒体 mtDNA 基因 G3460A、G11778A、T14484C 三个位点检测, 同时行头部 MRI 等相关检查。

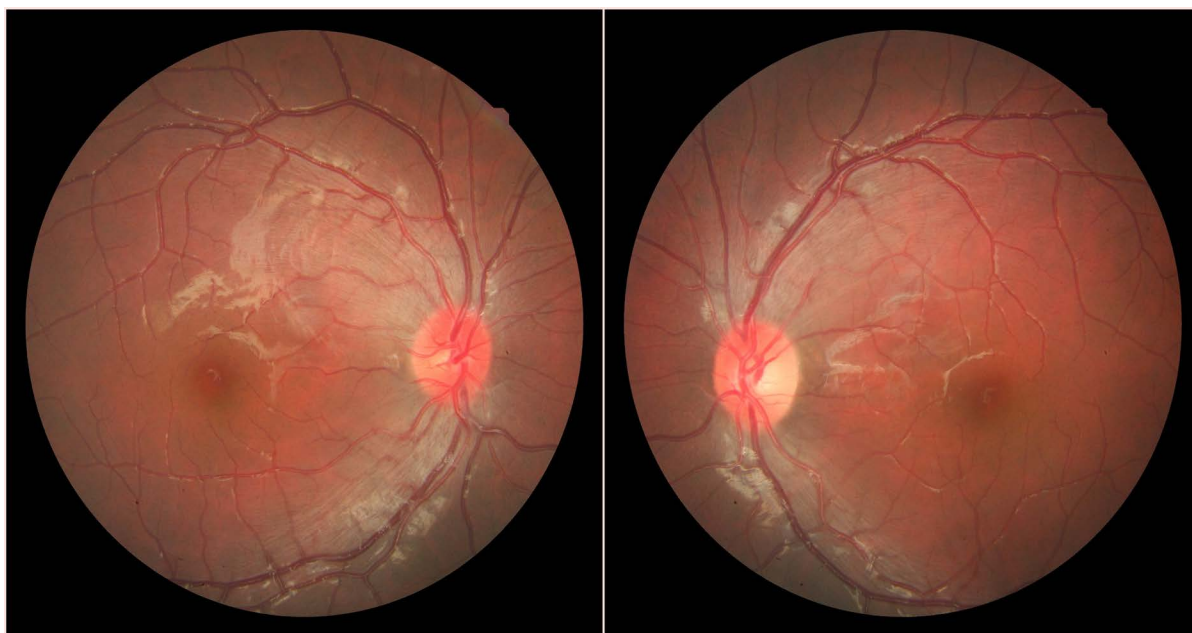
视野检查显示: 双眼中心视野缺损, 右眼生理盲点扩大(图 2)。

治疗一周后, 患者视力稍提高 OD 0.6 OS 0.05, 头部 MR: 双侧额叶点状异常信号, 考虑为炎性脱髓鞘病变。患者基因检测: G11778A 发现异常变异, 此时, 再三追问病史, 得知其舅舅, 母亲的外公有类似视力下降史。似乎两个诊断的证据都在加强, 我们分析: 一种可能是视神经炎, 同时伴有 11,778 位点突变, 但 LHON 没有发病; 一种可能是 LHON 发病, 不是视神经炎; 还有一种可能是视神经炎, 同时诱

使 LHON 发病。

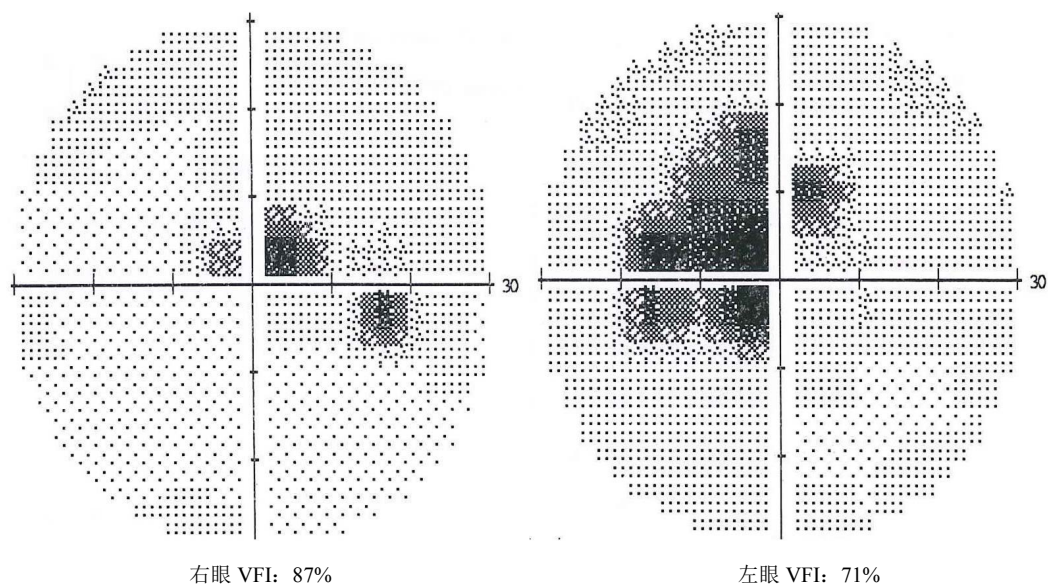
为明确诊断，我们进一步做 AQP4 抗体检测和颈椎平扫，同时对患儿三代行线粒体 mtDNA 基因三个位点检测。两周后患者视力 OD0.8 OS 0.15，复查视野，视野缺损较前稍好转，眼底视盘充血较前减轻，似乎偏向于视神经炎的诊断。

AQP4 抗体(-)，颈椎平扫未见异常。根据患儿三代行线粒体 mtDNA 基因三个位点检测情况，结合患儿家族视力下降史，绘制家系图谱如下(图 4)。



**Figure 1.** Fundus photography. It showed normal eye view of both eyes but the red optic disk

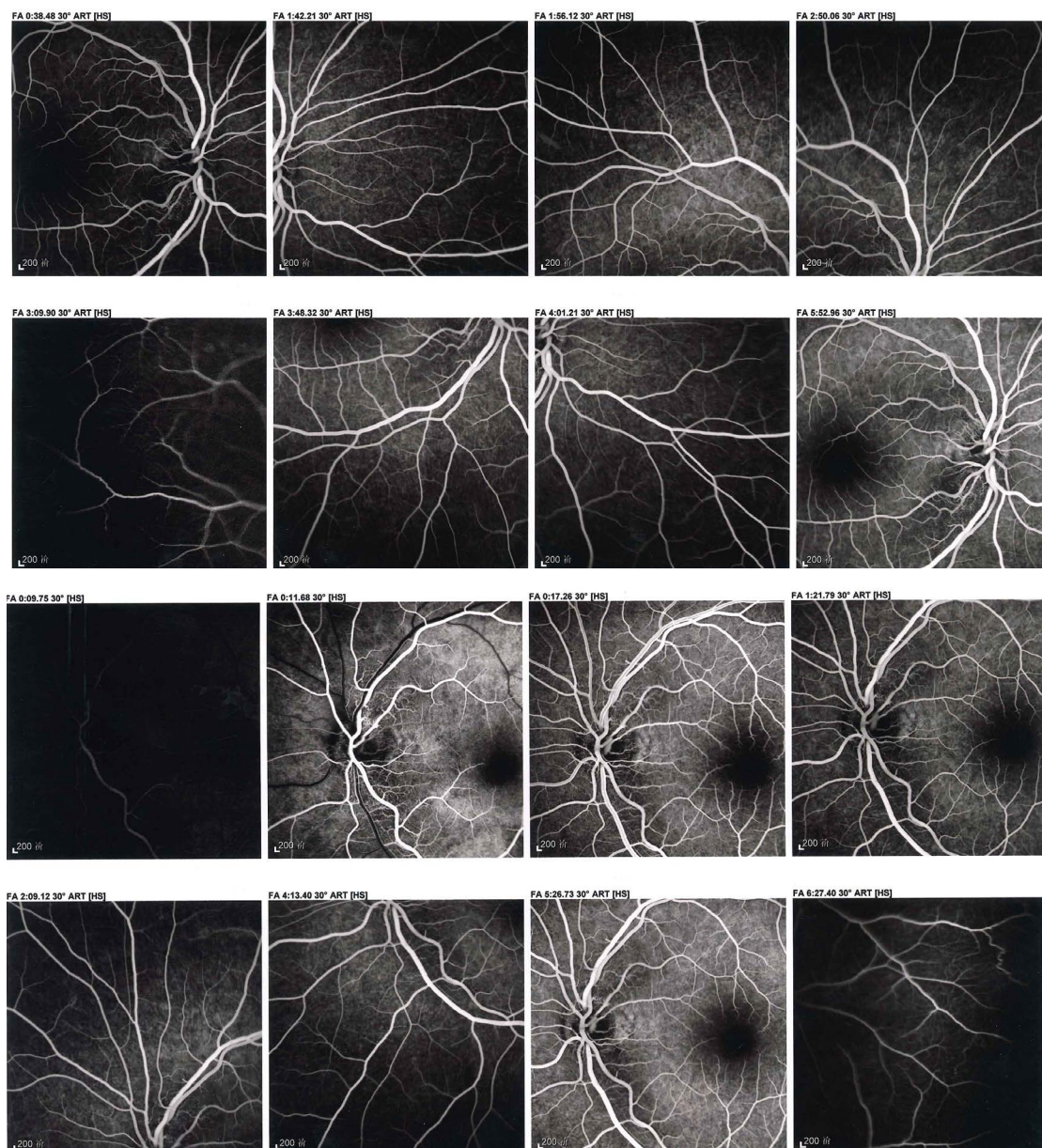
**图 1.** 眼底照相。显示双眼视盘充血，边界清，未见明显异常



**Figure 2.** Visual field examination. It showed central visual field defect of both eyes, the physiological blind spot of the right eye expanded

**图 2.** 视野检查：双眼中心视野缺损，右眼生理盲点扩大

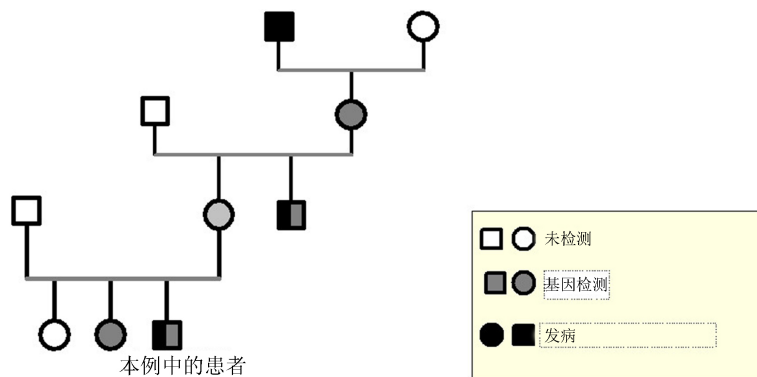




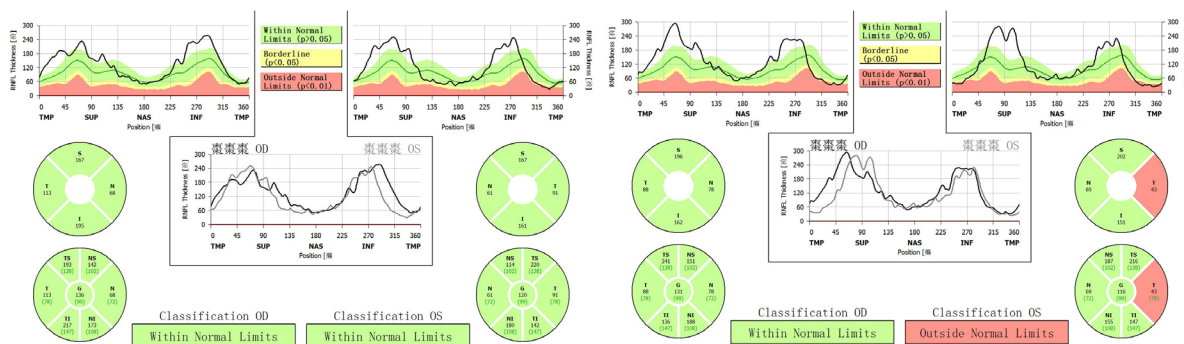
**Figure 3.** Binocular fundus fluoresce in angiography (FFA). It showed a normal view of both eyes

**图 3.** 眼底荧光造影。双眼未见明显异常

患者视力恢复良好，2016.9.14 日视力 OD:0.8 OS 0.15，出院诊断：LHON，视神经炎待排？继续激素，营养神经治疗，2016.9.26 日门诊复查，患儿视力好转，OD:0.8 OS:0.5，瞳孔对光发射灵敏，RAPD(-)，继续随访，2016.10.11 日患者视力进一步好转，OD:0.8 OS:0.6，2016.11.1 日，患儿突发双眼视力急剧下降，伴眼胀，眼压 OD 20 mmHg OS 18 mmHg，视力 OD 0.3 OS 0.25。体格检查：双眼视盘边界尚清，C/D 约为 0.3，颜色偏红，黄斑中心凹反光尚可，余视网膜平伏。入院检查：血常规(-)。予以扩管、营养神经、改善循环、改善能量代谢，2016.11.2 日，患者视力显著提升，OD 0.5 OS 0.3。然而，之后患儿视力持续下降，2016.11.11 日患儿视力 OD 0.3 OS 0.12。此后患儿视力下降反复发作，予以营养神经对症支持治疗后好转，短暂好转后再发视力下降，复查视神经厚度尚可(图 5)，至今 2017.1.17 日患者门诊复查时，患儿视力 OD 0.1 OS 0.1。



**Figure 4.** Binocular fundus fluorescein angiography (FFA). It showed a normal view of both eyes  
**图 4.** 眼底荧光造影。双眼未见明显异常



**Figure 5.** Retinal nerve fiber layer thickness (RNFL) of 31 August, 2016 and 5 January, 2017. It showed a difference of the left eye  
**图 5.** 患者 2016-8-31 日与 2017-1-5 日视神经纤维层厚度对比

### 3. 讨论

此例患者诊断具有极大的困难性，当时认为有三种可能：一种可能是视神经炎，同时伴有 11,778 位点突变，但 LHON 没有发病；一种可能是 LHON 发病，不是视神经炎；还有一种可能是视神经炎，同时诱使 LHON 发病。

当时几乎是同时获得了视神经炎和 LHON 两方面的证据。首先，本例患者为青壮年男性，视力损害严重，无眼部疼痛或转眼痛，眼底未见明显视乳头萎缩，眼底可见视盘充血，眼球及眼眶 MR 结果显示：双眼视神经迂曲，结合临床视神经炎可能。激素治疗后好转，在采集病史时，“视神经炎性疾病”的诊断极大地迷惑了我们。其次，头部 MR：双侧额叶点状异常信号，考虑为炎性脱髓鞘病变，再次干扰了我们的诊断。最终瞳孔对光反射灵敏，RAPD(-)，AQP-4 抗体阴性，眼底荧光造影(-)帮助排除了视神经炎诊断。而在患者再次发病，仅使用扩管、营养神经、改善循环、改善能量代谢后，患者视力提高，则侧面印证我们排除视神经炎诊断的正确性，至此，才完全确诊患者为 LHON。

LHON 临床表现为双眼急性或亚急性中心视力下降，主要累及青年至成年男性[1]-[6]。线粒体突变是其发病基础，迄今为止已经发现不少于 30 个与之相关的线粒体突变位点，临床上的患者都与 3 种原发性线粒体突变(G3460A, G11778A, T14484C)有关[7] [8] [9]。

本病的临床诊断主要依赖典型的临床表现并排除其他引起视神经萎缩的疾病，如视神经炎、多发性硬化、视神经脊髓炎及其谱系疾病、营养性弱视等。临床上可出现散发的不明原因的视神经病变。视神

经炎是一种由病毒或细菌感染、代谢障碍、中毒或脱髓鞘等病因引起的视神经炎症，多发于青少年或中年，临床上表现为视力下降、视野缺损、瞳孔对光反射迟钝等，与 LHON 存在较多相似性[10]。因而两者难以鉴别，对于临床提示为视神经炎或 LHON 者，如条件允许，因尽可能仔细进行眼部体格检查，并详细询问病史、家族史，并行眼底荧光造影和基因检测等相关检查，以明确诊断。

LHON 目前尚无特效治疗方法[11]，最理想的治疗方法应是基因治疗[12]，但目前市面上仍无相关基因治疗药物上市。因此，临床上对 LHON 主要采取对症治疗，某些患者(如本例中的患者)经治疗后视力轻度回升是治疗效果还是遗传学上的异质性等因素所造成的，有待进一步研究观察。

此病例中，患者病程短，发病后迅速予以营养神经、能量供给后患者视力恢复至 OD:0.8 OS:0.6，对于此类视神经受损程度较轻的病患，若能及时给予基因治疗，持续加强能量供应，是否就能保住患者的视力？在后续工作中我们将进一步观察 LHON 早期疗效。

### 参考文献 (References)

- [1] 周和政, 黄震晔. Leber 氏遗传性视神经病变的临床研究进展[J]. 华南国防医学杂志, 2004, 18(6): 33-36.
- [2] Martin-Kleiner, I., Cabrilovac, J., Bradvac, M., *et al.* (2006) Leber's Hereditary Optic Neuroretinopathy (LHON) Associated with Mitochondrial DNA Point Mutation G11778A in Two Croatian Families. *Collegium Antropologicum*, **30**, 171-174.
- [3] Wallace, D.C. (1999) Mitochondrial Diseases in Man and Mouse. *Science*, **283**, 1482-1488. <https://doi.org/10.1126/science.283.5407.1482>
- [4] Brown, M.D., Trounce, I.A., Jun, A.S., *et al.* (2000) Functional Analysis of Lymphoblast and Cybrid Mitochondria Containing the G3460A, G11778A, or T14484C Leber's Hereditary Optic Neuroretinopathy mitochondrial DNA Mutation. *The Journal of Biological Chemistry*, **275**, 39831-39836. <https://doi.org/10.1074/jbc.M006476200>
- [5] Quiros, P.A., Torres, R.J., Salomao, S., *et al.* (2006) Colour Vision Defects in Asymptomatic Carriers of the Leber's Hereditary Optic Neuroretinopathy (LHON) mtDNA G11778A Mutation from a Large Brazilian LHON Pedigree: A Case-Control Study. *The British Journal of Ophthalmology*, **90**, 150-153. <https://doi.org/10.1136/bjo.2005.074526>
- [6] Qu, J., Li, R., Zhou, X., Tong, Y., *et al.* (2006) The Novel A4435G Mutation in the Mitochondrial tRNA<sup>Met</sup> May Modulate the Phenotypic Expression of the LHON-Associated ND4 G11778A Mutation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **47**, 475-483. <https://doi.org/10.1167/iovs.05-0665>
- [7] Mashima, Y., Yamada, K., Wakakura, M., Kigasawa, K., Kudoh, J., Shimizu, N., *et al.* (1998) Spectrum of Pathogenic Mitochondrial DNA Mutations and Clinical Features in Japanese Families with Leber's Hereditary Optic Neuroretinopathy. *Current Eye Research*, **17**, 308-403. <https://doi.org/10.1080/02713689808951221>
- [8] 王燕, 郭向明, 贾小云, 黎仕强, 肖学珊, 郭莉, 等. 中国人 Leber 遗传性视神经病变的原发突变及临床特征[J]. 中华医学遗传杂志, 2005, 22(3): 334-336.
- [9] Howell, N. (1997) Leber Hereditary Optic Neuropathy: Mitochondrial Mutations and Degeneration of the Optic Nerve. *Vision Research*, **37**, 3495-3507. [https://doi.org/10.1016/S0042-6989\(96\)00167-8](https://doi.org/10.1016/S0042-6989(96)00167-8)
- [10] Balcer, L.J. (2006) Clinical Practice. Optic Neuritis. *The New England Journal of Medicine*, **354**, 1273-1280. <https://doi.org/10.1056/NEJMc053247>
- [11] Balayre, S., Gicquel, J.J., Mercie, M., *et al.* (2003) Childhood Leber Hereditary optic Neuropathy. A Case of a 6-Year-Old Girl with Loss of Vision. *Journal Francais D'Ophthalmologie*, **26**, 1063-1066.
- [12] Koilkonda, R.D., Chou, T.H., Porciatti, V., *et al.* (2010) Induction of Rapid and Highly Efficient Expression of the Human ND4 Complex I Subunit in the Mouse Visual System by Self-complementary Adeno-Associated Virus. *Archives of Ophthalmology*, **128**, 876-883. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2010.135>

**期刊投稿者将享受如下服务：**

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：[hjo@hanspub.org](mailto:hjo@hanspub.org)