

LEBER'S HEREDITARY OPTIC NEUROPATHY

Lia Meuthia Zaini

Abstrak. *Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON)* adalah kelainan genetika mitokondria yang ditandai dengan adanya penurunan tajam penglihatan bilateral tanpa nyeri. Kelainan ini pertama kali ditemukan oleh Theodor Leber (1871), dimana sebagian besar kasus menyerang laki-laki usia 10-30 tahun. LHON berhubungan dengan mutasi DNA mitokondria, terutama pada nukleotida 11778. Beberapa kasus dapat pula disebabkan oleh mutasi pada nukleotida 3460 atau 14484. Manifestasi klinis yang dapat dijumpai adalah kehilangan tajam penglihatan mendadak ($<2/20$), progresif tanpa nyeri. Selain itu juga dapat ditemukan menurunnya refleks cahaya pada pupil, defek lapang pandangan, dan gangguan penglihatan warna merah hijau. Gambaran fundus dapat terlihat hiperemi dan elevasi diskus optik, penebalan peripapil retina (pseudoedema), telangiectasia peripapil, dan arteriol retina berkelok. Diagnosis ditegakkan berdasarkan manifestasi klinis dan pemeriksaan penunjang yang kompleks. Antioksidan, vitamin B12 dan asam folat telah digunakan, namun tidak menunjukkan hasil yang baik. Berbagai strategi pengobatan seperti terapi gen dan obat-obatan lain masih dalam tahap penelitian. (JKS 2014;3: 152-158)

Kata kunci : *Leber's hereditary optic neuropathy, hereditary optic neuropathies, DNA mitokondria*

Abstract. *Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON)* is mitochondrial genetic disease characterized by a bilateral painless loss of vision, which firstly described by Theodore Leber in 1871. This disease typically affects males age 10-30 years. LHON is related to mitochondria DNA mutations, most frequently at the nucleotides 11778, less commonly at the nucleotides 3460 and 14484. The syndrome presents with acute severe painless loss of vision ($<2/20$, decrease pupillary reflex, visual field defect, and red green color vision defect. The classic fundus appearance includes hyperemia and elevation of the optic disc, thickening of the peripapillary retina (pseudoedema), peripapillary telangiectasia, and tortuosity of the retinal arterioles. Diagnosis made by clinical manifestations and complex investigations. Antioxidants, vitamin B12, and folic acid have been used, but no definite benefit has been shown. Various promising strategies of therapy for LHON, such as gene therapy and pharmacologic agents, are presently being investigated. (JKS 2014;3: 152-158)

Key words: *Leber's hereditary optic neuropathy, hereditary optic neuropathies, mitochondria DNA*

Pendahuluan

Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON) adalah kelainan genetika mitokondria yang ditandai dengan adanya penurunan tajam penglihatan bilateral tanpa disertai rasa sakit.¹⁻³ Lebih dari 98% penderita LHON mengalami penurunan tajam penglihatan berat (kurang dari 2/20), disertai skotoma sentral atau sekusentral.² Kelainan ini pertama kali ditemukan oleh Theodor Leber pada tahun 1871. Ia melaporkan bahwa pada kasus tersebut terjadi degenerasi pada lapisan sel ganglion retina dan aksonnya.⁴

Prevalensi LHON di Inggris Utara dan Irlandia adalah 1/30.000 sampai 1/50.000.² Di Banjarnegara, Jawa Tengah dilaporkan 12 kasus LHON ditemukan pada tahun 1989.⁵ LHON biasanya dijumpai pada laki-laki usia 10-30 tahun, tetapi dapat terjadi lebih lama. Pada wanita, kelainan ini dapat ditemukan pada 10%-20% kasus.⁶

Anatomi dan Fisiologi Saraf Optik

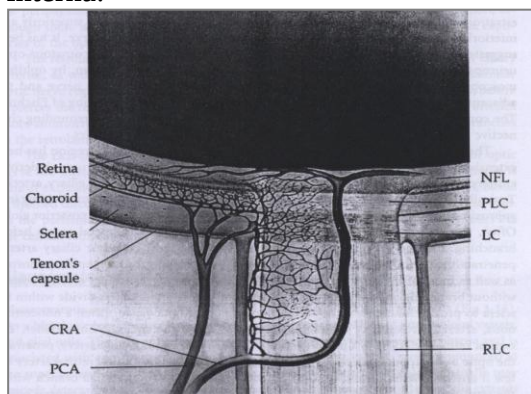
Saraf optikus secara anatomis berawal dari diskus optikus, namun secara fisiologis berawal dari lapisan sel-sel ganglion retina. Saraf optikus memiliki lebih dari satu juta akson yang berasal dari lapisan sel-sel ganglion retina sampai ke korteks serebri.⁶ Saraf optikus terdiri dari empat bagian. Bagian pertama adalah bagian

Lia Meuthia Zaini adalah Dosen Bagian Ilmu Penyakit Mata Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh

intraokular yang terdiri dari diskus optikus atau papil saraf optik, prelaminar, dan laminar.⁶⁻⁹

Pada pemeriksaan oftalmoskopi bagian ini terlihat sebagai diskus optikus dengan bentuk bulat. Panjang diameter horizontal sekitar 1,5 mm dan diameter vertikal 1,75 mm. Diskus optikus merupakan kumpulan dari sekitar 1,0-1,2 juta akson sel-sel ganglion. Struktur saraf optikus yang merupakan saluran sempit dengan beberapa pembuluh darah (sebagian besar cabang dari arteri siliaris posterior) berperan terhadap beberapa kelainan optik neuropati. Akson-akson saraf optikus bergantung dari proses metabolisme yang terjadi sepanjang saraf optikus. Proses metabolisme ini membutuhkan oksigen dengan konsentrasi tinggi dan sensitif terhadap proses iskemia, inflamasi, dan kompresi. Bagian ini merupakan daerah yang sering terlibat pada kelainan-kelainan okular, baik kongenital maupun didapat.⁶

Bagian yang lainnya adalah bagian intraorbital yang terdapat dalam konus otot, bagian intrakanalikular yang terletak dalam kanalis optikus, dan bagian intrakranial yang berakhir pada kiasma optikum.^{6,8,9} Suplai darah saraf optikus berasal dari beberapa sumber. Pada bagian intraokular perdarahan berasal dari cabang arteri siliaris posterior, bagian intraorbita diperdarahi oleh arteri retina sentral. Bagian intrakanalikular dan intrakranial saraf optikus diperdarahi oleh arteri oftalmika, dan cabang-cabang arteri karotis interna.^{6,9}



Gambar 1. Anatomi saraf optik⁹

Aspek Genetika dan Patogenesis

DNA mitokondria (mtDNA) mengisi 0,3% dari total seluruh DNA pada sel-sel tubuh manusia. Untuk sintesis DNA, mitokondria menggunakan polimerase DNA spesifik (DNA polimerase γ), dimana nukleus menggunakan polimerase DNA α , β , δ , dan ϵ . Jumlah mutasi pada mtDNA 10-20 kali lebih tinggi daripada DNA nuklear. Hal tersebut disebabkan karena mtDNA tidak memiliki protein histon dan enzim perbaikan. Selain itu, konsentrasi oksigen yang tinggi pada mitokondria dapat menyebabkan kerusakan DNA oleh oksigen reaktif.⁹

Kelainan LHON berhubungan dengan mutasi mtDNA, terutama pada nukleotida 11778. Selain itu pada beberapa kasus yang jarang dapat disebabkan oleh mutasi pada nukleotida 3460 atau 14484. Nukleotida-nukleotida tersebut terletak pada gen ND4, ND1, dan ND6.^{4,7,10} Mutasi terjadi pada satu pasangan basa yang disebut sebagai mutasi noktah. Pada mutasi noktah tersebut terjadi substitusi basa guanin menjadi basa adenin sehingga asam amino pada posisi ke-340 berubah dari arginin menjadi histidin.^{4,10}

DNA mitokondria diturunkan oleh ibu kesemua keturunannya. Ayah tidak menurunkan mitokondria karena pada saat fertilisasi ekor sperma yang mengandung mitokondria terlepas dari sperma. Pola penurunan yang disebut sebagai *maternal inheritance* tersebut menjelaskan perbedaan kelainan genetik mitokondria dengan kelainan genetik yang disebabkan mutasi DNA nuklear.^{4,6}

Mutasi pada mtDNA tersebut dapat bersifat homoplasmia atau heteroplasmia. Homoplasmia adalah seluruh mitokondria memiliki materi genetik yang normal saja atau materi genetik yang mutasi saja. Heteroplasmia adalah campuran dari materi genetik yang normal dan materi genetik yang mengalami mutasi. Mutasi mtDNA pada LHON sebagian besar bersifat

homoplasm. Namun mutasi heteroplasm pada pasien LHON dapat ditemukan pada 15% kasus.⁴

Neuropati optik pada LHON memperlihatkan penetrasi inkomplit. Kemungkinan timbulnya manifestasi pada seorang karier adalah 30%-50% pada penderita laki-laki, serta 10%-15% pada perempuan.^{2,4,5} Disparitas penetrasi antara laki-laki dan perempuan menyimpulkan lokus X-linked terlibat, namun penelitian terakhir tidak dapat menemukan lokus yang pasti. Predominan pasien LHON terjadi pada laki-laki karena fisiologi berdasarkan gender dan/atau perbedaan anatomi.⁴

LHON terjadi akibat adanya mutasi primer pada mtDNA pada nukleotida 11778, 3460, dan 14484.^{6,10} Mutasi dan delesi spontan dari mtDNA mengakibatkan perubahan asam amino arginin menjadi histidin pada posisi asam amino ke-340.^{4,6} Hal tersebut mengakibatkan terganggunya proses fosforilasi oksidasi, menurunnya efisiensi dan fungsi dari sistem transport elektron sehingga produksi ATP menjadi berkurang.^{1,4} Produksi energi yang tidak cukup untuk mempertahankan fungsi sel dan jaringan, mempengaruhi saraf optik yang merupakan jaringan yang sangat tergantung dengan energi tinggi (*highly energy-dependent tissue*).⁴

Beberapa peneliti mengatakan mutasi primer pada mtDNA tersebut tidak cukup untuk menimbulkan manifestasi pada LHON. Manifestasi terjadi jika terdapat faktor etiologi sekunder. Etiologi sekunder tersebut dapat berupa faktor genetik atau faktor lainnya.^{2,4,5,7} Faktor genetik sekunder yang pernah dilaporkan adalah adanya mutasi mtDNA pada nukleotida 15257, 3394, 4216, 4917, dan 7444. Mutasi pada nukleotida-nukleotida tersebut disebut sebagai mutasi sekunder karena mutasi tersebut sangat jarang ditemukan pada kelainan ini, dan sebagian dari mutasi yang terjadi dapat ditemukan pada

penyakit lain. Selain itu, mutasi pada nukleotida tersebut hanya berpengaruh pada progresifitas LHON jika terdapat bersamaan dengan mutasi lainnya.^{5,11} Faktor diluar genetika adalah merokok, penggunaan obat-obatan, trauma, konsumsi alkohol dan tembakau serta defisiensi asam folat dan B12. Seluruh faktor-faktor tersebut dianggap dapat meningkatkan risiko neuropati optik pada keluarga penderita LHON. Peran faktor etiologi sekunder dalam menimbulkan manifestasi akut belum diketahui.^{4,12} Derajat keseringan dan lama penderita merokok dilaporkan memiliki korelasi dengan meningkatnya risiko timbulnya gejala pada pasien.^{12,13} Namun Kerrison JB dkk melaporkan hasil yang berbeda. Mereka mengatakan bahwa tembakau dan alkohol tidak terbukti dapat memperburuk penurunan tajam penglihatan.¹⁴

Serabut saraf optikus merupakan serabut yang tidak bemyelin dan mengandung banyak mitokondria. Proses fosforilasi oksidasi yang terganggu akan mengakibatkan suplai energi berkurang yang menyebabkan atrofi sel saraf optikus. Mutasi yang terjadi juga dapat mengakibatkan gangguan mikrovaskular berupa mikroangiopati.⁴

Berkurangnya sel-sel ganglion retina dan akson saraf optikus menyebabkan terjadinya degenerasi saraf optik. Terdapat dua tipe model degenerasi saraf optik yang terjadi pada LHON. Pertama adalah "*threshold*" model yaitu hilangnya fungsi sel ganglion secara perlahan dan relatif konstan. Saat terjadi disfungsi serabut saraf optikus dalam jumlah tertentu, maka fungsi untuk mempertahankan penglihatan tidak cukup sehingga muncul manifestasi fase akut. Menurunnya fungsi serabut saraf optikus tersebut dapat dipercepat oleh faktor etiologi sekunder. Kedua adalah "*trigger*" model yaitu fungsi ganglion normal meskipun rantai respiratori terganggu. Pada degenerasi ini manifestasi hanya terjadi jika terdapat etiologi

sekunder yang menjadi triger onset fase akut.⁴

Manifestasi Klinis

Tanda klinis pasien LHON yaitu kehilangan tajam penglihatan mendadak ($<2/20$) yang terjadi pada satu mata (*monocular visual loss*). Penurunan tajam penglihatan tersebut bersifat progresif tanpa disertai rasa nyeri dan kebutaan dapat terjadi. Waktu terjadinya penurunan tajam penglihatan kurang dari satu bulan pada keadaan akut atau satu bulan hingga dua tahun (subakut).^{2,6} Selain itu pada

LHON juga dapat ditemukan menurunnya refleks cahaya pada pupil dan defek lapang pandangan. Pada tahap awal defek lapang pandang yang terjadi adalah sekosentral, namun dapat meluas menjadi defek sentral.^{1,13,15} Gangguan penglihatan warna pada pasien LHON terjadi pada warna merah dan hijau, yang terkait dengan kelainan pada saraf optikus.⁶ Pada gambaran fundus dapat terlihat hiperemi dan elevasi diskus optik, penebalan peripapil retina yang biasa disebut pseudoedema, telangiektasia peripapil arteriol retina berkelok^{4,6,12}



Gambar 2. Gambaran fundus penderita LHON. A) Papil saraf optik tampak pucat pada bagian temporal. B) Atrofi papil pada penderita LHON¹⁶

Penemuan kelainan pada fundus dapat muncul sebelum terjadi penurunan tajam penglihatan. Namun, pada LHON dapat dijumpai fundus yang normal (lebih dari 40%). Mata sebelahnya dapat terkena dalam hitungan minggu atau bulan, mata yang terkena lebih dahulu biasanya telah mengalami atrofi diskus optikus dengan hilangnya telangiektasia peripapil.⁶

Pada pemeriksaan histopatologi dapat ditemukan adanya kerusakan akson pada serat saraf optik. Sadun dkk melaporkan pada penderita LHON dapat terjadi penurunan jumlah serat saraf optik sekitar 95%-99%.¹⁰ Selain gejala-gejala tersebut pada penderita LHON tidak jarang ditemukan kelainan lain seperti adanya gangguan konduksi jantung, tremor, dan defisit neurologis ringan lainnya.^{2,6}

Diagnosis

Diagnosis LHON ditegakkan berdasarkan manifestasi klinis di atas dan pemeriksaan penunjang yang kompleks. Pemeriksaan tajam penglihatan dan *funduscopy* saja kurang sensitif untuk menegaskan diagnosis.⁴

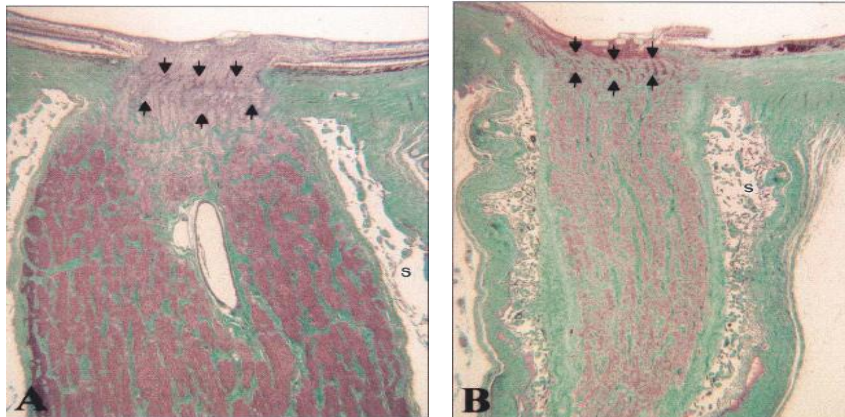
Pemeriksaan *visual evoked potentials* (VEPs) pada fase akut awal terlihat desinkronisasi, amplitudo menurun, dan latensi yang memanjang. Pada fase atrofi, VEP seringkali tidak memperlihatkan kehilangan fungsi sel ganglion retina. Sebaliknya pada pemeriksaan elektroretinogram (ERG) dan elektro-okulogram (EOG) terlihat normal yang menandakan fungsi integritas fotoreseptor, lapisan sel bipolar, dan epitel pigmen retina.⁴

Pemeriksaan lain yang dapat dilakukan adalah pemeriksaan fundus fluorescein angiografi (FFA). Pada pemeriksaan tersebut dapat terlihat tidak adanya kebocoran atau staining pada diskus optik. Hal tersebut dapat digunakan untuk membedakan LHON dengan *infiltrative optic neuropathy*. Pemeriksaan lapang pandangan dan pemeriksaan penglihatan warna juga dapat dilakukan untuk memastikan diagnosis. Pada pemeriksaan lapangan pandang biasanya dijumpai skotoma sekosentral atau sentral. Pada pemeriksaan penglihatan warna dapat ditemukan gangguan penglihatan warna merah hijau.^{4,6}

Optical Coherence Tomography (OCT) adalah teknik pemeriksaan *noncontact* dan *noninvasive* yang dapat digunakan untuk menentukan ketebalan *retinal nerve fiber layer (RNFL)*. Pada pemeriksaan OCT penderita LHON dalam 6 bulan setelah serangan akut dapat ditemukan penebalan

RNFL pada seluruh kuadran, sedangkan pada pemeriksaan yang dilakukan setelah 6 bulan pasca serangan akut dapat ditemukan penipisan RNFL. Serabut saraf yang mengalami penipisan paling sedikit adalah pada bagian nasal, sedangkan bagian yang paling dahulu dan paling parah mengalami kerusakan adalah serabut saraf yang paling kecil, yaitu pada bagian temporal (*papilomacullar bundle*).^{7,18} Penebalan RNFL tersebut juga dapat ditemukan pada karier LHON yang tidak menunjukkan gejala.¹⁸

Pemeriksaan yang masih baru dan jarang dilakukan adalah teknik pemeriksaan dengan menggunakan *Extremely High-resolution Magnetic Resonance Imaging (μMRI)*. Pada pemeriksaan saraf optik penderita LHON dapat terlihat adanya kompresi atau kolaps lamina cribrosa, penebalan jaringan penunjang (*pial-collagen septae*), serta pelebaran *sub-arachnoid space*.¹⁹



Gambar 3. A) Hasil pemeriksaan μ MRI pada potongan sagital saraf optik normal. B) Gambaran saraf optik penderita LHON, terlihat adanya kompresi (kolaps) lamina cribrosa (tanda panah), penebalan collagen septae, serta pelebaran *subarachnoid space*.¹⁹

Terapi

Saat ini pilihan terapi untuk pasien LHON masih sangat terbatas.^{2,6} Kortikosteroid tidak berperan. Antioksidan, vitamin B12 dan asam folat telah digunakan, tetapi tidak menunjukkan hasil yang baik.^{4,6} Data klinis terbaru mendapatkan penggunaan *redox active electron carriers* memungkinkan terjadinya proteksi dan *recovery* tajam penglihatan. Uji klinis lain

yang menjanjikan adalah dengan penggunaan antibiotik minocycline.^{20,21} Saat ini hanya ada satu *randomized double-blind placebo controlled trial* yang menggunakan idebenone pada LHON yang dibuktikan efektif meningkatkan angka *recovery* pada pasien LHON.²² Rudolf G, et all membuktikan bahwa penggunaan idebenone dapat mencegah terjadinya kehilangan penglihatan warna.²³ Berbagai

strategi pengobatan seperti terapi gen dan obat-obatan lain masih dalam tahap penelitian.^{4,6,20} Penderita LHON dengan mutasi 14484 tidak diberikan terapi, karena kelainan ini dapat terjadi pemulihan penglihatan spontan.⁴

Prognosis

Kehilangan tajam penglihatan pada pasien LHON biasanya bersifat permanen, namun beberapa pasien dapat menunjukkan perbaikan. Pasien dengan mutasi 11778 jarang menunjukkan perbaikan (4%). Mutasi 3460 memiliki kemungkinan pemulihan yang lebih baik, yaitu 20%-40%, sedangkan pasien dengan mutasi 14484 memperlihatkan pemulihan tajam penglihatan 37%-65%.^{2,6}

Van Senus² mengatakan bahwa prognosis lebih baik pada penderita yang lebih muda.² Penelitian terakhir menyimpulkan bahwa pada mutasi 14484 pemulihan dapat terjadi pada penderita dengan usia kurang dari 20 tahun. Pemulihan biasanya tidak terjadi dalam tahun pertama setelah serangan akut dan tidak terjadi secara kompleks, namun beberapa penderita dapat membaca tanpa menggunakan bantuan kacamata. Prognosis pada wanita dan laki-laki adalah sama.²

Daftar Pustaka

1. Kerrison JB. Latent, Acute, and Chronic Leber's Hereditary Optic Neuropathy. *Ophthalmology* 2005;112:1-2.
2. Spruijt L, et all. Influence of Mutation Type on Clinical Expression of Leber Hereditary Optic Neuropathy. *Am J Ophthalmol* 2006;141:676-82.
3. Jacobson DM, et all. Relative Afferent Pupillary Defects in Patients With Leber Hereditary Optic Neuropathy and Unilateral Visual Loss. *Am J Ophthalmol* 1998;126:291-5.
4. Howell N. Leber Hereditary Optic Neuropathy: Potential Opportunities/Potential Pitfalls for Drug Therapy of Optic Nerve Degenerative Disorders. *Drug Dev Res* 1999;46:34-43.
5. Nishioka T, et all. Leber's Hereditary Optic Neuropathy with 14484 mutation in Central Java, Indonesia. *J Hum Genet* 2003;48: 385-389.
6. American Academy of Ophthalmology Staff. Leber Hereditary Optic Neuropathy. In: American Academy of Ophthalmology Staff, editor. *Neuro-Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course. Sec 5.* San Fransisco: The foundation of American Academy of Ophthalmology; 2011-2012. 137-9.
7. Barboni P, et all. Retinal Nerve Fiber Layer Evaluation by Optical Coherence Tomography in Leber's Hereditary Optic Neuropathy. *Ophthalmology* 2005;112: 120-6.
8. Gareis O, Lang GK. Optik Nerve. In: Lang GK, editor. *Ophthalmology: A short text book.* Stuttgart: Thieme; 2000. 359-62.
9. American Academy of Ophthalmology Staff. Cranial Nerve II (Optic Nerve). In: American Academy of Ophthalmology Staff, editor. *Fundamentals and Principles of Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course. Sec 2.* San Fransisco: The foundation of American Academy of Ophthalmology; 2011-2012. 87-97.
10. Sadun AA, Win PH, Ross-Cisneros FN, Walker SO, Carelli V. Leber's Hereditary Optic Neuropathy differentially affects smaller axons in the optic nerve. *Tr Am Ophth Soc* 2000;98:223-35.
11. Mojon DS, et all. Leber's hereditary optic neuropathy mitochondrial DNA mutations in familial multiple sclerosis. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999;237: 348-50.
12. Sadun F, et all. Ophthalmic Findings in a Large Pedigree of 11778/Haplogroup J Leber Hereditary Optic Neuropathy. *Am J Ophthalmol* 2004;137:271-7.
13. Wilhelm H. Leber's hereditary optic neuropathy and the pupil. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:1077-9.
14. Kerrison JB, et all. A Case-control Study of Tobacco and Alcohol Consumption in Leber Hereditary Optic Neuropathy. *Am J Ophthalmol* 2000;130:803-12.
15. Newman NJ, et all. Progression of Visual Field Defects in Leber Hereditary Optic Neuropathy: Experience of the LHON Treatment Trial. *Am J Ophthalmol* 2006;141:1061-6.
16. Sadun AA, et all. Extensive Investigation of a Large Brazilian Pedigree of

- 11778/Haplogroup J Leber Hereditary Optic Neuropathy. *Am J Ophthalmol* 2003;136:231-8.
17. Savini G, et al. Retinal Nerve Fiber Layer Evaluation by Optical Coherence Tomography in Unaffected Carriers with Leber's Hereditary Optic Neuropathy Mutations. *Ophthalmology* 2005;112:127-31.
18. Walsh TJ. Blurred Vision. In: Walsh TJ, editor. *Neuro-Ophthalmology Clinical Signs and Symptoms*. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins;1997. 387-96
19. Sadun AA, Carelli V, Bose S, Ross-Cisneros FN, Barboni P, Ahrens ET. First Application of Extremely High-resolution Magnetic Resonance Imaging to Study Microscopic Features of Normal and LHON Human Optic Nerve. *Ophthalmology* 2002;109:1085-91.
20. Can JW. Hereditary Optic Neuropathies. In: Chan JW, editor. *Optic Nerve Disorders*. New York: Springerw; 2007. 171-600.
21. Gueven N, Faldu D. Therapeutic strategies for Leber's hereditary optic neuropathy: A current update. *Vestn Oftalmol*. 2014; 130(6): 62-70
22. Morgia CL, Carbonelli M, Barboni P, Sadun A, Carelli V. Medical Management of Hereditary Optic Neuropathies. *Front Neurol*. 2014;5:141
23. Rudolph G, Dimitriadis K, Buchner B, Heck S, Al Tamami J, Seidensticker F. et al. Effects of Idebenone on Color vision in Patients with Leber Hereditary Optic Neuropathy. *J Neuroophthalmol*. 2013 Mar 33(1):30-36