

LHON är en gåtfull sjukdom

Referat av professor Thomas Rosenbergs föreläsning på LHON Eye Society's seminarium, Hagaberg, 25-26 oktober 2013.

År 1871 publicerade Theodor Karl Gustav von Leber, professor i Göttingen i Tyskland, en avhandling där han var först att beskriva den sjukdom vi idag kallar LHON, Lebers Hereditära Optikus Neuropati.

LHON, ofta helt enkelt kallad Leber, har sitt namn därför att den angriper synnerven, nervus opticus. Denna nerv förbinder ögat med hjärnan och den vägen tar alla synintryck. Man ser alltså inte med ögonen utan med hjärnan. Den fungerar som en dator som dechiffrerar synintrycken.

När en läkare kikar in genom ögat ser hen synnervens fäste på ögats baksida och det är på ett litet ställe där som diagnosen ställs.

Man ställer också diagnos efter den karakteristiska ärftligheten. Den har numera ersatts av modernare mutationsundersökningar. Vilket dock kräver att man har en aning om att patienten kan ha Leber.

Förloppet

Så, vad händer då med synen? Som alla som fått sjukdomen vet, så kommer den först i ett öga, sedan i det andra. Synen försämras oftast inom loppet av en eller ett par veckor eller någon månad. Sjukdomen kommer plötsligt och drabbar mycket hårt människor som dittills sett helt normalt. Man har ingen föräning, ingen smärta. Man ser lite sämre och tror först inte det är något allvarligt. Men synen blir sämre och sämre och sämre. Efter några månader ser man endast någon procent av vad man tidigare sett – 0,03 är ett vanligt slutstadium.

Synen i periferin bevaras alltid med Leber. Sjukdomen drabbar nervtrådar, egentligen några celler vid näthinnan som ska skicka synimpulser genom synnerven till hjärnan. Det är alltså en nervsjukdom. Dessa celler ligger i det centrala området där vi ser starkt och tydligt, det område där vi känner igen ansikten, där vi vill läsa. Det försvinner – men hela periferin blir alltid intakt. På doktorlatin kallar vi det centralt skotom. Ett skotom är ett ställe i ögat där man inte ser, där man är blind. Är det centralt förloras det centrala synfältet.

Alltså har man endast kvar sin syn i periferin där man inte heller med normal synförmåga ser lika tydligt och bra som man gör centralt. Men man kan träna synen i periferin. Det gör man genom att se excentriskt. Då tittar man inte direkt på det man vill se utan lite åt sidan. Några ska titta lite över, andra under, andra åter lite till höger eller vänster.

Även andra nerver än synnerven kan drabbas. Det kan förklaras med samma mutation. Det kan yttra sig som yrsel eller känslor av att det kryper i kroppen, gångbesvär eller epilepsi. Ibland kan man få något sklerosliknande. Man kan också känna förändrad hjärtrytm. Dessa symtom är ovanliga, de flesta får endast ögonproblem. Men – känner man något ovanligt så ska man ta det på allvar. Läkare blir allt mer medvetna om detta och kan koppla ihop sådant som patienter berättar med att det är typiskt för just denna sjukdom. Leber kan alltså förklara även andra typer av symtom. De är dock inte farliga även om de kan upplevas som obehagliga.

Ärftlighetens gåtor

Den ärftliga aspekten innehåller flera gåtor.

En av dem som vi ännu inte fått något svar på är att män drabbas mycket oftare än kvinnor. Det finns olika teorier om varför men ingen är bevisad. Så det är en gåta som vetenskapen har att lösa i framtiden.

Gåta nummer två är att LHON i ärftligheten inte liknar några andra ögonsjukdomar.

Det vanliga är att ärftlighet uppträder på andra sätt. Den kan vara autodominant och jämlik mellan kvinnor och män. Eller de drabbar alla i en syskongrupp därför att bägge föräldrarna bär på anlagen, så kallad recessiv ärftlighet. Så har vi den könsbundna ärftligheten, som färgblindhet som går från kvinnor som inte har något fel på synen och till ofta hälften av söner som blir färgblinda. Det drabbar sju till åtta procent av alla män. De har dock kvar normal synskärpa så de märker det inte själva förrän de uppmärksammar det i skolan. De ärver det av sin mamma och det går vidare till deras döttrar. Det kallas också X-kromosomal ärftlighet.

Det är karakteristiskt för LHON att män aldrig kan ge sjukdomen vidare till sina barn medan kvinnorna ger anlagen vidare till *alla* sina barn. Och de kan vara bärare i många generationer utan att sjukdomen manifesterar sig. Ofta lyckats man inte spåra någon anmoder till mutationen eftersom den kan gå tillbaka till kanske 1700-talet. Andra mutationer har uppstått senare och vi kommer att också i framtiden att se uppkomst i nya familjer som en följd av nya mutationer.

En tredje gåta man ännu inte kan lösa är vad som utlöser sjukdomen. När vi tittar på en släkt ser vi ofta att vissa grenar av den drabbas mycket mer av LHON än andra. Vi vet inte varför. Vad beror det på att vissa anlagsbärande kvinnors barn blir sjuka och andra inte? Vi vet inte. I vissa grenar av en släkt finns en nedsatt penetrans vilket betyder att de som ärver mutationen inte får sjukdomen. Denna nedsatta penetrans kan gå genom många släktled. Om varför det är så finns flera teorier.

Den jag själv tror på är att mutationen kan gå tillbaka igen. Den kan försvinna. Att sådant förekommer i naturen är mycket intressant. Vi har hittat visst stöd för detta genom noggrann släktforskning där vi hittar släktskap mellan familjer många generationer tillbaka. Att hitta dessa släktskap på mödernet var ju viktigare förr, innan vi hade dna-teknik.

Mitokondrier

Nu kommer vi till själva orsaken. Den handlar om mitokondrier. Vi har miljoner celler i kroppen. Varje cell har en kärna, nukleus, som innehåller nästan alla de tre miljarder element som våra gener är uppbyggda av. Tre miljarder element som är fördelade på 23 kromosompar som innehåller 23 000 gener. Orsaken till de flesta ärftliga sjukdomar ligger i denna nukleära ärftlighetsfaktor. Det är kemiska förbindelser som kallas dna och som ligger i långa strängar som alltså innehåller tre miljarder byggstenar.

Det behöver endast vara en förändring på *en* byggsten av dessa tre miljarder – så har man en mutation. Sannolikheten att vi har en mutation är 100 procent, vi går *alla* omkring med flera mutationer. Det vet vi nu. Men de flesta mutationer yttrar sig inte genom någon sjukdom. En mutation är endast en ändring i något av alla dessa element som utgör vårt genom, som är begreppet för våra samlade arvsanlag. Så sjukdomen kan inte förklaras genom vanligt dna, för sådan ärftlighet ger vad jag talade om nyss, dominant eller recessiv ärftlighet.

Nej, i cellen ligger också, utanför kärnan, några små korn som kallas mitokondrier. De kan vara 200, kanske. De innehåller 160 000 av de tre miljarderna byggstenarna. De kallas därför mitokondrie DNA, MtDNA. Mitokondrierna är enormt viktiga. De är kraftstationer som producerar kemisk energi som heter ATP.

ATP är en kemisk förbindelse som alla celler i kroppen, även nervceller, kan använda för att se till att allt, alla transportsystem, hjärtat, alla muskler, att allt kan fungera. Allt drivs med ATP. Och alla människor producerar 75 kilo dna, denna lilla kemiska förbindelse, per dygn. Hela vår kroppsvikt produceras alltså gång på gång av vårt dna som bränsle i kroppen. Det bryts ned och byggs upp igen. Och det är där, i den processen, felet ligger. Det är fel på denna kraftstation som förlorat effekt och inte klarar att skapa ATP-molekylen i tillräcklig mängd.

Ett fel i mitokondriekromosomen innebär alltså att mitokondrien producerar mindre energi. Och var förbrukar vi mest energi? Det gör vi i nervsystemet. Och vilka nerver kräver mest energi? Det gör synnerverna. Vi är ett seende djur och en stor andel av våra nervsignaler kommer från ögat. När synnerven inte får tillräckligt med energi blir den metaboliskt överlastad. Därför är mitokondrierna så betydelsefulla och därför är det viktigt att ATP-syntesen fungerar väl.

Det finns flera mutationer som orsakar LHON. Nittio procent av mutationerna ligger i en av tre gener: ND1, ND4 och ND6. Den första mutationen upptäcktes 1988 av en amerikansk forskare i Atlanta som hette Douglas C. Wallace. Den kallas fortfarande Wallace-mutationen och är den vi oftast ser (*G11778A i ND4*). Två år därefter upptäcktes ytterligare två mutationer (*G3460A i ND4 och T14484C i ND6*). Så finns det ungefär 20 ytterligare mutationer som är väldigt sällsynta och som drabbar samma system; de utgör ungefär fem procent. Det finns alltid leberfall där vi inte primärt kan hitta sjukdomen. I Danmark finns två enstaka män och ytterligare två i en tredje familj, de är avlägset släkt, där vi inte kan finna någon mutation hur vi än söker. Ändå är jag övertygad om att de har LHON. Så sjukdomen har även i mutationsbestämningen sina hemligheter.

Varje cell innehåller flera mitokondrier. En kvinnas äggceller innehåller omkring 200. Ett ägg utvecklas till en individ och om det blir en pojke eller flicka avgörs av sädescellen från mannen. Mannen har en x- och en y-kromosom, kvinnan har två x-kromosomer. Spermien innehåller inga mitokondrier, endast ett paket av kärn-dna. Det smälter samman med kvinnans kärn-dna. Därtill har kvinnan alltså även mitokondrie-dna.

När äggcellen börjar dela sig ska ju dessa mitokondrier föras in i nya celler – två, fyra, åtta, till slut miljoner nya celler. Det sker därmed hela tiden ett urval av mitokondrier till alla celler. Mitokondrierna måste alltså förmera sig och några gör det mer än andra. Ofta är det de muterade mitokondrierna som förmerar sig mer. Exempelvis kan en kvinna med 32 procent muterat mitokondrie-dna få en son med 45 procent muterat mitokondrie-dna. Inom ett par, tre generationer kan det födas barn med 100 procent muterat mitokondrie-dna. Det är en helt slumpartad selektion vilka mitokondrier som förs vidare. Och på samma sätt kan en mutation också försvinna ur en släkt. Vad som styr den processen vet man heller inte.

Eftersom det finns så många sådana här frågor vi inte har svar på är det också närmast omöjligt att veta hur man skulle kunna behandla sjukdomen.

Haplotyper

Så ska jag nämna ett fenomen som heter haplotyper. De är mitokondrievariationer, alltså mutationer, som inte leder till sjukdom men som karakteriserar familjen, eller släkten eller stammen.

Risken att få LHON påverkas även av vilka haplotyper man har. Olika familjer kan ha haplotyper som visar att de kanske inte är släkt i historisk tid – men kan vara det i förhistorisk tid. Sedan har en rad andra mutationer inträffat som karakteriserar olika släkter gentemot varandra. Har två familjer samma haplotyp är det nästan säkert att de är besläktade med varandra. Det har vi använt för att undersöka samband mellan olika fall av LHON. Ser vi att om två män inte har samma haplotyp så är de inte besläktade.

En risk för män som är mutationsbärare att få LHON är ungefär 50 procent. Men det är en osäker siffra eftersom det, som jag nämnde, finns släkter där väldigt många får sjukdomen och andra där väldigt få eller ingen utvecklar den. Bland kvinnor som har mutationen är det cirka tio procent som utvecklar sjukdomen. Så de flesta kvinnor som bär mutationen har ingen aning om det. För det krävs ju att man har släktingar som fått sjukdomen. Detta är än så länge ett teoretiskt problem. Det blir mer konkret den dag vi kan förebygga sjukdomen.

Uppkomst

Varför uppstår LHON? Också det är något vi inte förstår. Varför utlöses LHON hos några människor men inte hos andra? Sjukdomen yttrar sig också olika från person till person. Några få förlorar synen helt, andra får endast en begränsad synnedsättning.

Några återvinner också synen. Det är vanligast hos pojkar under tio års ålder. Det ser ut om man har en viss regenerationsförmåga när man fått sjukdomen så tidigt.

Vi känner några utlösande orsaker. Många har fått LHON en kort tid efter ett kraftigt slag mot huvudet. Eller efter ett stort trauma, som en trafikolycka. Man förstår att en sådan skada skapar behov av mer energi för att reparera skadan. Alltså en biologisk orsak.

Man känner också igen en miljöfaktor. LHON drabbar oftare storrökare än icke-rökare. Det förstår man också, eftersom röken innehåller cyanid som är ett enzymgift och får man det i kroppen (det kan man också få av bittermandel) så drabbar det enzymsystemet direkt. Det räcker med 30 cigaretter om dagen så har man en verklig fara. Men samtidigt – jag har haft många patienter som aldrig rökt.

Alkohol har också varit en misstänkt faktor. Forskningen visar motstridiga resultat, men de största undersökningarna visar att även om man är väldigt glad i öl, vin och sprit så kan det statistiskt inte påvisas några samband. Därmed har vi avfört alkohol som riskfaktor.

Vi har alltså ingen tillfredsställande förklaring till vad som utlöser sjukdomen.

Och varför får några sjukdomen tidigt och andra senare i livet? Vi har många unga män som drabbas. Och många som får sjukdomen högt upp i medelåldern. Man har exempelvis undersökt om det finns samband med testosteronnivåer, eftersom fler män än kvinnor drabbas. Men vi har inte sett det. Och pojkar på tio år producerar inte så mycket testosteron, inte äldre män heller. Vad det handlar om är säkerligen att hitta inte en, utan en kombination av orsaker som utlöser sjukdomen.

Förekomst

2002 fanns i Danmark 113 personer i 34 familjer som var sjuka, alltså ett fall på 47 500 personer. 2013 hade vi 109 sjuka från 44 familjer. Det motsvarar ett fall på 51 000 personer. I Finland har vi ett fall på 50 000. Så det är nog ungefär där utbredningen av LHON ligger. Vad vi ser över åren är ungefär samma antal drabbade – fast från fler familjer. Det är svårt att förstå men kan delvis tillskrivas invandringen, precis som vi vet att vi också exporterat mutationen från Danmark till bland annat Kanada och USA. Vi ser att i kända familjer är det färre fall medan enstaka fall från nya familjer tillkommer. Varför det är så, fler familjer men konstant antal drabbade, är ytterligare en omständighet vi inte förstår. Det verkar som om biologin ändrar sig men varför och hur vet vi inte heller. Under 1900-talet har vi i alla fall registrerat tio nya mutationer i den danska befolkningen på fem-sex miljoner. Så varje 100 år kommer det i varje fall tio helt nya mutationer.

Bland män som drabbas får 50 procent LHON i 20-25-årsåldern, 100 procent vid cirka 65 år. För kvinnor debuterar sjukdomen ungefär tio år senare medan de når 100 procent vid cirka 60 år. De som har ND6-mutationen återfår oftare än andra bättre syn efter en tid.