



Original Article

Leber Hereditary Optic Neuropathy: Report of Two Cases and Literature Overview

Nguyen Duc Anh¹, Hoang Thanh Tung^{1,2,*}, Le Thi Hong Nhung^{1,2}

¹Hanoi Medical University, 1 Ton That Tung, Kim Lien, Dong Da, Hanoi, Vietnam

²Hanoi Medical University Hospital, 1 Ton That Tung, Kim Lien, Dong Da, Hanoi, Vietnam

Received 01 June 2024

Revised 17 June 2024; Accepted 01 July 2024

Abstract: Introduction: Leber hereditary optic neuropathy (LHON) is a rare genetic condition characterized by bilateral irreversible vision loss, predominantly affecting young males. Case presentation: We report two clinical cases of two young male patients who were admitted to the hospital because of painless vision loss. Their family members either have the LHON condition or carry a mutation of that in their gene. Fundusoscopic examination of the optic nerve currently appeared to have temporal pallor. Orbital Magnetic Resonance Imaging (MRI) scan showed hyperintensity of the optic nerve. Optical Coherence Tomography (OCT) of the optic nerve head and retinal nerve fiber layer showed thinning of the temporal nerve fiber layer. Humphrey visual field revealed paracentral scotoma. Genetic testing revealed the patients had a m.11778G > A mutation in MT-ND4 gene. They were both treated with oral Coenzyme Q10 and Idebenone. Conclusions: Leber's hereditary optic neuropathy may mimic optic neuritis in the acute phase, requiring precise, systematic clinical evaluation and genetic testing for confirmation.

Keywords: Leber hereditary optic neuropathy, mitochondrial dna mutation, vision loss, lhon.

* Corresponding author.

E-mail address: hoangthanhtung@hmu.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4664>

Bệnh thị thần kinh di truyền Leber: Báo cáo ca lâm sàng và tổng quan y văn

Nguyễn Đức Anh¹, Hoàng Thanh Tùng^{1,2,*}, Lê Thị Hồng Nhung^{1,2}

¹Trường Đại học Y Hà Nội, 1 Tôn Thất Tùng, Kim Liên, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

²Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, 1 Tôn Thất Tùng, Kim Liên, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 01 tháng 6 năm 2024

Chỉnh sửa ngày 17 tháng 6 năm 2024; Chấp nhận đăng ngày 01 tháng 7 năm 2024

Tóm tắt: Mở đầu: Bệnh thị thần kinh di truyền Leber (LHON) là bệnh lý về gen hiếm gặp, có thể gây giảm thị lực không hồi phục ở hai mắt, thường gặp ở nam giới trẻ tuổi. Báo cáo ca lâm sàng: Chúng tôi báo cáo hai ca lâm sàng về hai bệnh nhân nam ở độ tuổi thanh niên, vào viện vì nhìn mờ không kèm theo đau nhức. Các bệnh nhân có tiền sử gia đình có người mắc LHON hoặc mang đột biến gen bệnh LHON. Khám đáy mắt ở thời điểm hiện tại thấy gai thị bạc màu phía thái dương. Chụp cộng hưởng từ (MRI – Magnetic Resonance Imaging) hóc mắt có tăng cường độ (hyperintensity) thị thần kinh. Chụp cắt lớp quang học (OCT – Optical Coherence Tomography) gai thị và lớp sợi thần kinh hai mắt thấy mỏng lớp sợi thần kinh phía thái dương. Đo thị trường Humphrey có ám điểm cạnh trung tâm. Xét nghiệm hai bệnh nhân đều có đột biến gen tại vị trí nucleotide 11778. Các bệnh nhân được điều trị uống Coenzym Q10 và Idebenone. Kết luận: Bệnh thị thần kinh di truyền Leber có thể biểu hiện giống viêm thị thần kinh ở giai đoạn cấp, đòi hỏi đánh giá lâm sàng hệ thống, chính xác và xét nghiệm di truyền để khẳng định chẩn đoán.

Từ khóa: Bệnh thị thần kinh di truyền Leber, đột biến dna ty thể, mất thị lực, LHON.

1. Mở đầu

Bệnh thị thần kinh di truyền Leber (LHON) gây ra bởi một đột biến ty thể hiếm gặp, chủ yếu xuất hiện ở nam giới trẻ tuổi, khiến thị lực giảm dần do thoái hóa lớp tế bào hạch võng mạc (RGC) trong võng mạc và thị thần kinh. LHON di truyền do đột biến điểm DNA ty thể từ mẹ, tác động đến phức hợp tiểu đơn vị gen I, đặc biệt tại vị trí nucleotide 11778 (G đến A) ở gen MT-ND4, nucleotide 3460 (G đến A) ở gen MT-ND1, và nucleotide 14484 (T đến C) ở gen MT-ND6 ở trên 90% trường hợp. Tuy nhiên không phải tất cả những người mang gen đều biểu hiện triệu chứng do sự phân bố không đồng đều của

DNA ty thể biến đổi trong các mô khác nhau của cơ thể. Ảnh hưởng của di truyền và môi trường, gen liên kết nhiễm sắc thể X và yếu tố miễn dịch góp phần vào sự khởi phát và tiến triển của bệnh. Có tới 50% bệnh nhân không có tiền sử gia đình bị suy giảm thị lực. LHON thường khởi phát ở một mắt, không đau, tiến triển sang mắt thứ 2 sau vài tuần đến vài tháng, diễn biến cấp tính hoặc bán cấp, dẫn đến suy giảm thị lực nặng, giảm thị lực màu và ám điểm trung tâm. Khám đáy mắt giúp hỗ trợ chẩn đoán, tuy nhiên kết quả khám bình thường vẫn không loại trừ LHON. Chụp cắt lớp quang học có ích cho chẩn đoán và phân giai đoạn bệnh. Điều trị bao gồm điều chỉnh lối sống, bổ sung vitamin và sử dụng Idebenone trong giai

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: hoangthanhtung@hmu.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4664>

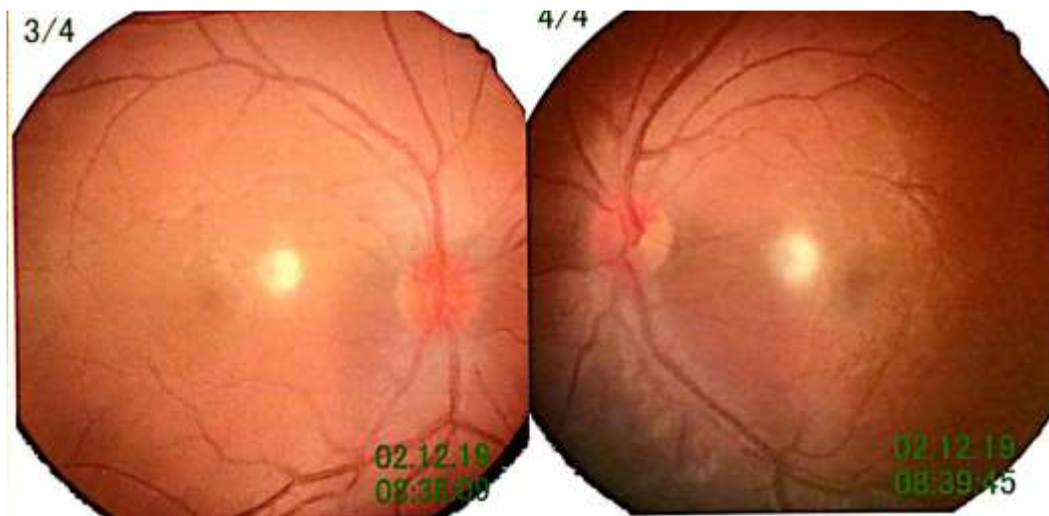
đoạn bán cấp nhằm phục hồi thị lực. Tuy nhiên tiên lượng thị lực kém, thị lực thường không thể phục hồi, bệnh nhân cần chăm sóc đặc biệt và tư vấn di truyền cho các thành viên khác trong gia đình [1-3]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi trình bày 2 trường hợp được chẩn đoán bệnh lý thị thần kinh di truyền Leber bằng xét nghiệm gen và có biểu hiện lâm sàng dễ bị nhầm lẫn với viêm thị thần kinh.

2. Báo cáo ca lâm sàng

2.1. Trường hợp thứ nhất

Bệnh nhân nam, 24 tuổi. Cách vào viện 2 tuần, bệnh nhân tự nhiên xuất hiện mắt trái (MT) nhìn mờ tăng dần, không kèm đau nhức. Sau đó bệnh nhân có sử dụng chất kích thích (không rõ loại) và xuất hiện mắt phải (MP) nhìn mờ không kèm đau nhức.

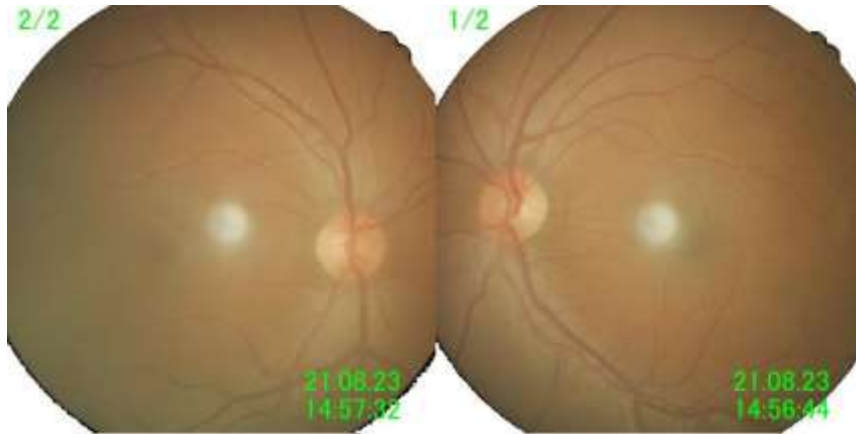
Khám lúc vào viện (năm 2019), thị lực MP là 1/10 qua kính lỗ là 2/10, thị lực MT là 2/10⁺² qua kính lỗ không tăng. Sắc giác hai mắt (2M) là 1/16 đĩa Ishihara. Soi đáy mắt 2M thấy gai thị cương tụ, giãn tĩnh mạch quanh gai, mờ bờ gai (Hình 1). Chụp cộng hưởng từ (MRI – Magnetic Resonance Imaging) hốc mắt có hình ảnh tăng cường độ thị thần kinh hai bên thì T2. Xét nghiệm huyết thanh anti-AQP4, MOG-IgG, OCB đều âm tính. Bệnh nhân ban đầu được chẩn đoán là 2M: Viêm thị thần kinh, được điều trị theo hướng viêm thị thần kinh ở một bệnh viện khác, tuy nhiên tình trạng bệnh không cải thiện. Bệnh nhân sau đó được làm xét nghiệm tìm đột biến di truyền thần kinh thị giác Leber, phát hiện có đột biến tại vị trí nucleotide 11778. Mẹ bệnh nhân làm xét nghiệm gen cũng tìm thấy đột biến tại vị trí 11778. Bệnh nhân được chẩn đoán 2M: Bệnh lý thị thần kinh di truyền 11778, hướng điều trị bao gồm không dùng chất kích thích, duy trì lối sống lành mạnh, kèm sử dụng Coenzym Q10 và Idebenone 200 mg/ngày trong 2 năm.



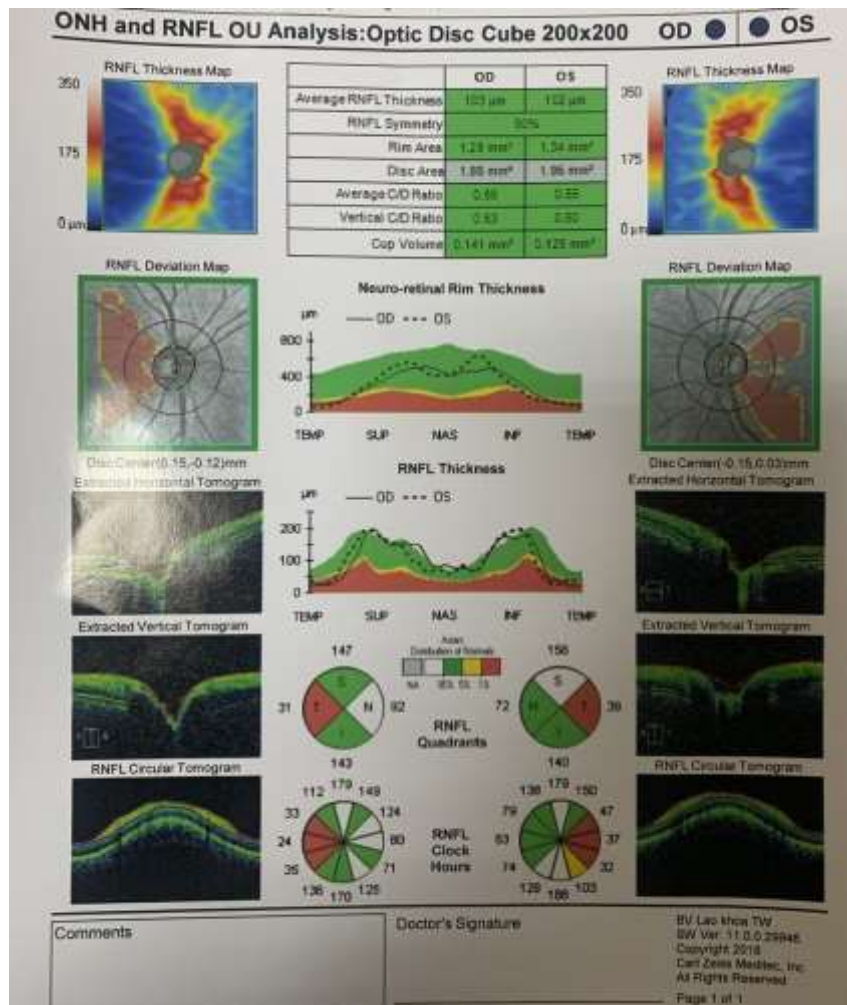
Hình 1. Ảnh màu đáy mắt bệnh nhân thứ nhất lúc bắt đầu biểu hiện bệnh (năm 2019).

Khám lại bệnh nhân tại thời điểm 4 năm sau (năm 2023), thị lực không kính MP đạt 9/10, MT đạt 6,3/10. Thị lực chỉnh kính tối đa 2M không tăng. Nhãn áp 2M là 9 mmHg. Khám sinh hiển vi 2M thấy bán phần trước yên, soi đáy mắt gai thị bạc màu phía thái dương (Hình 2).

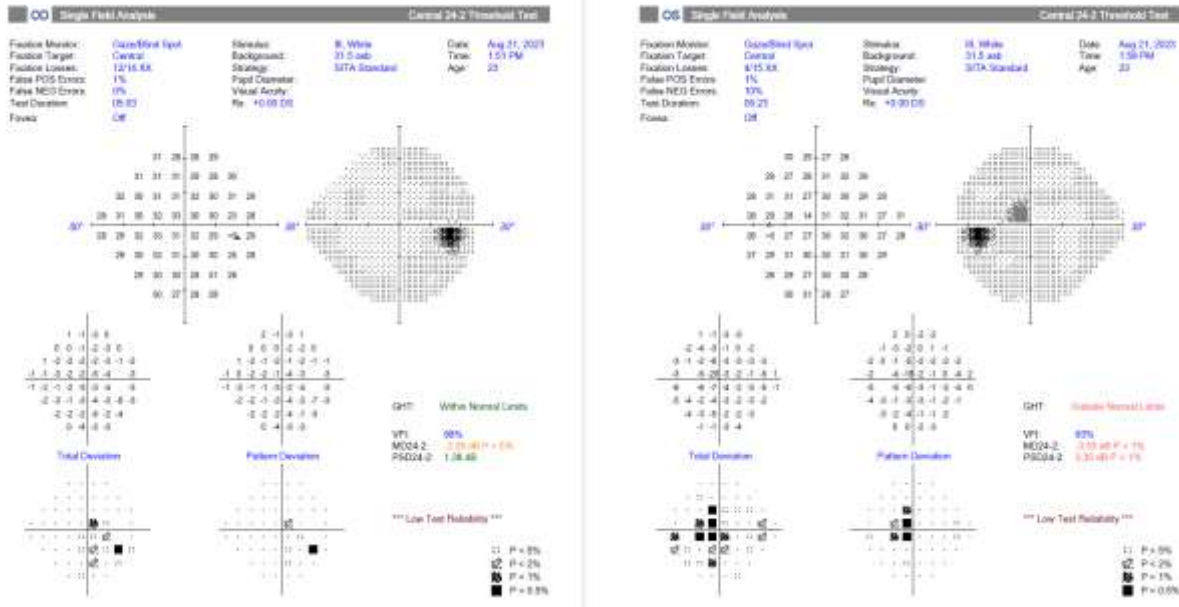
Chụp cắt lớp quang học (OCT - Optical Coherence Tomography) gai thị và lớp sợi thần kinh 2M thấy mỏng lớp sợi thần kinh phía thái dương. Chụp OCT lớp tế bào hạch quanh vùng hoàng điểm 2M thấy tổn hại trầm trọng lớp tế bào hạch (Hình 3).



Hình 2. Ảnh màu đáy mắt bệnh nhân thứ nhất sau 4 năm (năm 2023).



Hình 3. Hình ảnh OCT gai thị và lớp sợi thần kinh hai mắt của bệnh nhân thứ nhất.



Hình 4. Kết quả đo thị trường Humphrey hai mắt của bệnh nhân thứ nhất.

Đo thị trường Humphrey 2M có ám điểm cạnh trung tâm (Hình 4).

Bệnh nhân được chỉ định tiếp tục duy trì Coenzym Q10, kèm lối sống lành mạnh, tránh dùng chất kích thích.

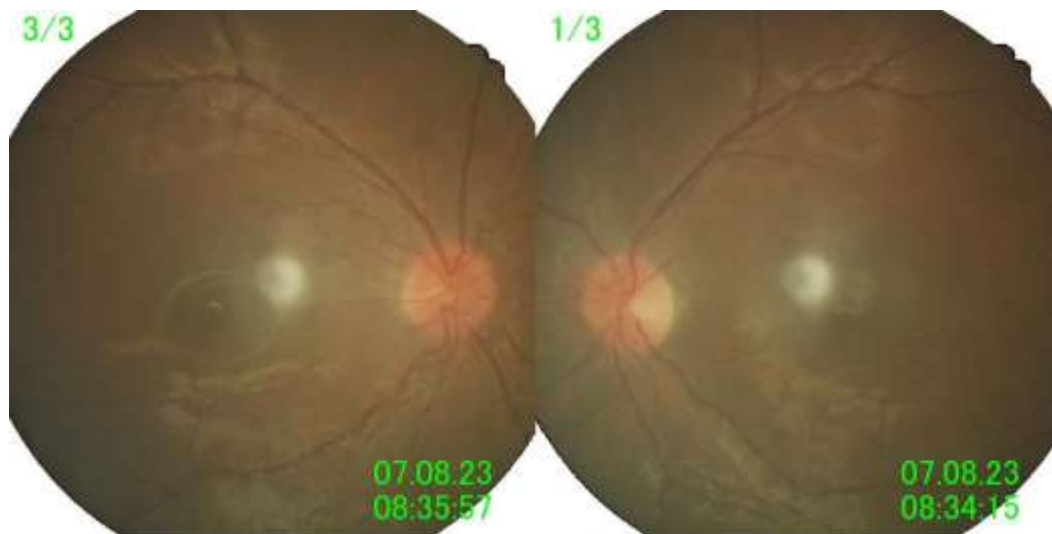
2.2. Trường hợp thứ hai

Bệnh nhân nam, 16 tuổi là em họ của ca đầu tiên. Cách vào viện 1 tuần bệnh nhân xuất hiện MT nhìn mờ khi đang tập thể hình. Triệu chứng nhìn mờ tăng dần, không kèm đau nhức. Vì có anh họ chẩn đoán bệnh lý thị thần kinh di truyền nên gia đình đưa bệnh nhân đến khám ngay để loại trừ bệnh Leber.

Khám lúc vào viện (năm 2023), bệnh nhân có thị lực không kính MP là 1,5/10, MT là đếm ngón tay 0,4 m. Thị lực sau chỉnh kính tối đa MP đạt 7/10, MT không tăng. Nhãn áp MP là 11 mmHg, MT là 12 mmHg. Khám mắt sinh hiển vi, bán phần trước 2M yên, soi đáy mắt MP có mờ bờ gai phía thái dương, giãn tĩnh mạch võng mạc quanh gai, đáy mắt MT có gai thị bạc màu

phía thái dương (Hình 5). Chụp MRI hóc mắt có hình ảnh tăng cường độ của thị thần kinh trái thị T2. Chụp OCT gai thị và lớp sợi thần kinh 2M thấy mỏng lớp sợi thần kinh phía thái dương. Hình ảnh chụp mạch cắt lớp huỳnh quang (OCTA - Optical Coherence Tomography Angiography) đầu thị thần kinh 2M thấy vùng mất mao mạch và giảm mật độ mao mạch quanh gai ở góc phần tư phía thái dương. Đo thị trường Humphrey MP thấy có ám điểm cạnh trung tâm. Bệnh nhân được làm xét nghiệm tìm đột biến di truyền thần kinh thị giác Leber, ghi nhận kết quả đột biến tại vị trí nucleotide 11778. Khai thác tiền sử gia đình, bệnh nhân có anh họ con bác gái ruột bị LHON đột biến gen tại vị trí nucleotide 11778, bác gái ruột mang đột biến gen tại vị trí nucleotide 11778. Sau đó mẹ bệnh nhân đi làm xét nghiệm gen cũng tìm thấy đột biến 11778.

Bệnh nhân được chẩn đoán 2M: Bệnh lý thị thần kinh di truyền Leber 11778. Bệnh nhân được điều trị hỗ trợ bằng Coenzym Q10 và Idebenone 900 mg/ngày trong 2 năm.



Hình 5. Ảnh màu đáy mắt bệnh nhân thứ hai ở thời điểm bắt đầu biểu hiện bệnh.

3. Bàn luận

Bệnh thị thần kinh di truyền Leber là một bệnh lý di truyền ty thể, thường ở nam giới đặc trưng bởi tình trạng mất thị lực trung tâm 2 mắt diễn biến bán cấp, không đau. Tình trạng suy giảm thị lực thường xảy ra trong thập niên thứ 2 và thứ 3 cuộc đời. Điều này đã được quan sát thấy trong nhiều nghiên cứu, về nhiều nhóm dân cư khác nhau trên thế giới [4]. Ngoài nguyên nhân do ty thể, các yếu tố di truyền khác có thể ảnh hưởng đến sự biểu hiện bệnh của LHON, chẳng hạn như gen trong nhân tế bào điều hòa sự biểu hiện của gen ty thể. Do nam giới chiếm đa số trong bệnh LHON, giả thuyết được đưa ra là do một gen liên kết với nhiễm sắc thể X gắn cảm với sự giảm thị lực. Các nghiên cứu gần đây đã xác định được một kiểu haplotype có nguy cơ cao ở Xp21 có liên quan đến tình trạng mất thị lực tăng gấp 35 lần ở những bệnh nhân có đột biến nucleotide vị trí 11778 và 14484 [5]. Bệnh nhân của chúng tôi trong 2 ca lâm sàng kể trên khá điển hình cho người mắc bệnh LHON. Cả hai đều là nam giới, trong độ tuổi thanh thiếu niên. Bệnh đều bắt đầu khởi phát ở một mắt, diễn biến từ từ tăng dần trong vòng 1-2 tuần cách vào viện, không kèm đau nhức mắt.

Về yếu tố khởi phát bệnh, bệnh nhân thứ nhất tự nhiên xuất hiện MT nhìn mờ, tuy nhiên sau đó

bệnh nhân có dùng chất kích thích và xuất hiện nhìn mờ mắt đối diện, bệnh nhân thứ hai xuất hiện MT nhìn mờ sau khi tập thể hình. Ở lớp sợi thần kinh trong võng mạc, ty thể thường tập trung ở đầu gai thị là nơi các tế bào hạch từ võng mạc hậu cực chui vào thị thần kinh. Các sang chấn khi luyện tập hoặc dùng thuốc gây chèn ép hoặc trực tiếp hay gián tiếp ức chế quá trình chuyển hóa của ty thể, kích hoạt quá trình bệnh LHON chuyển sang dạng hoạt động [6].

LHON là căn bệnh có liên quan đến đột biến điểm ty thể, do đó di truyền từ mẹ sang con. Ở quá trình thụ tinh, trong khi cả bố và mẹ đều góp phần tạo nên phân nhân của hợp tử, thì duy nhất chỉ có noãn của mẹ cung cấp các chất trong tế bào chất của hợp tử, nơi chứa hàng trăm ty thể. Bệnh nhân ở cả hai ca lâm sàng báo cáo đều có tiền sử gia đình có người bị bệnh hoặc mang đột biến gen gây bệnh khẳng định yếu tố di truyền của bệnh.

Các tế bào hạch vùng hoàng điểm cho các sợi trục tạo bó gai-hoàng điểm và đóng vai trò cho thị lực trung tâm bị ảnh hưởng đầu tiên, hậu quả là gây ra ám điểm trung tâm và giảm thị lực không đau ở một bên mắt. Suy giảm thị lực mắt bên kia có thể xảy ra đồng thời (25%) hoặc diễn ra sau đó (75%) trong khoảng thời gian trung bình là 8 tuần [7]. Hầu hết các bệnh nhân có thị lực xấu dưới 20/200, thị lực màu bị ảnh hưởng

sớm và nặng. Cả hai bệnh nhân được báo cáo đều có tổn hại thị lực nặng từ 20/200 trở xuống, bệnh nhân thứ nhất có sắc giác 2 mắt chỉ đạt 1/16 đĩa Ishihara. Đo thị trường Humphrey ở 2 ca đều xuất hiện ám điểm cạnh trung tâm. Tổn thương đáy mắt có thể gặp ở bệnh LHON, đặc biệt ở giai đoạn cấp, bao gồm sung huyết gai thị, giãn và xoắn tĩnh mạch quanh gai, xuất huyết võng mạc và gai thị, phù hoàng điểm, mờ bờ gai thị. Bộ ba dấu hiệu đặc trưng của LHON là giãn tĩnh mạch quanh gai, sung huyết gai thị (giả phù gai) và không có rò quanh gai trên chụp mạch huỳnh quang (phân biệt LHON với phù gai thật). Giai đoạn bán cấp được định nghĩa là trong vòng 6 tháng kể từ khi xuất hiện các triệu chứng lâm sàng. Bệnh nhân thường vào viện khi xuất hiện ám điểm trung tâm tiến triển và thị lực trung tâm giảm nhanh. Thị lực thường ổn định trong vòng 4 đến 6 tháng kể từ khi xuất hiện triệu chứng. Sau thời điểm này, bệnh chuyển sang giai đoạn mãn tính. Khi bệnh tiến triển, không còn thấy giãn mạch quanh gai và giả phù gai, thay vào đó là teo gai thị và tổn hại bó sợi thần kinh đặc biệt là bó gai-hoàng điểm trở nên rõ rệt [8]. Teo gai thị được quan sát thấy ở hầu hết các ca sau 6 tháng [7]. Hình ảnh đáy mắt ở 2 bệnh nhân được báo cáo đều có những tổn thương như đã mô tả.

Hình ảnh OCT ở các bệnh nhân LHON có mỏng lớp sợi thần kinh (RNFL) và tổn hại lớp tế bào hạch quanh hoàng điểm, tương ứng với các tổn thương đã mô tả. Hình ảnh OCTA cho thấy các vùng mất mao mạch và giảm mật độ mao mạch quanh gai ở các góc phân tư có RNFL mỏng. Theo Balducci và cộng sự, giảm mật độ mao mạch quanh gai xuất hiện hầu hết ở góc phân tư thái dương trên bệnh nhân ở các giai đoạn bệnh [9]. Người ta đã chứng minh rằng độ dày RNFL tăng ở giai đoạn cấp tính sớm (trong vòng 12 tuần kể từ khi khởi phát triệu chứng) và giảm dần ở giai đoạn cấp tính muộn (12 đến 24 tuần) và giai đoạn mãn tính (24 tuần trở lên) [10]. RNFL tăng giai đoạn đầu có thể do suy giảm khả năng vận chuyển trong tế bào chất và tăng cường sản sinh ty thể bù trừ. Ở giai đoạn sau, RNFL mỏng đi, hoạt động trao đổi chất sẽ giảm kéo theo sự giảm dần của mật độ mao mạch quanh gai.

Cả 2 ca lâm sàng được báo cáo đều có xét nghiệm gen phát hiện đột biến tại vị trí nucleotide 11778. Theo y văn, 95% các trường hợp bệnh do 3 loại đột biến gen ở ty thể gây ra (Bảng 2) [11]. Các đột biến này làm ảnh hưởng đến quá trình hô hấp ty thể, dẫn đến rối loạn chức năng và tổn hại tế bào hạch võng mạc. Xét nghiệm di truyền không chỉ có giá trị chẩn đoán mà còn có giá trị tiên lượng phục hồi thị lực. Biến thể m.3460G > A trong gen MT-ND1 và m.11778G > A trong gen MT-ND4 gây giảm thị lực nhiều và khả năng phục hồi thị lực kém, trong khi biến thể m.14484T > C ở gen MT-ND6 có tiên lượng tốt hơn [12].

Bảng 1. Ba biến thể đột biến gen hay gặp trong ty thể ở bệnh LHON [11]

Biến thể	Gen	Tỷ lệ (%)
m.11778G > A	MT-ND4	69%
m.14484T > C	MT-ND6	14%
m.3460G > A	MT-ND1	13%

Hình ảnh MRI hóc mắt của cả 2 bệnh nhân đều có tăng cường độ (hyperintensity) của thị thần kinh. Đây là một dấu ấn không đặc hiệu của tổn thương thị thần kinh, có thể được tìm thấy ở nhiều bệnh lý thị thần kinh khác nhau. Tăng cường độ trên T2 của thị thần kinh đơn độc có thể bị chẩn đoán nhầm do viêm thị thần kinh (ON) [13]. Thực tế bệnh nhân ở ca thứ nhất của chúng tôi lúc đầu đã bị chẩn đoán nhầm giữa 2 bệnh dẫn tới hướng điều trị chưa phù hợp. Bệnh nhân này khi khám vào năm 2019 đáy mắt có hình ảnh giả sung huyết. Ở bệnh ON giai đoạn cấp tính trên 1/3 bệnh nhân có thể thấy sung đĩa thị. Tuy nhiên hình ảnh đáy mắt trong giai đoạn cấp tính của bệnh LHON cũng có thể thấy đĩa thị sung huyết và sung nhẹ [14]. Về các dấu hiệu có thể có trên hình ảnh MRI não của LHON, theo nghiên cứu của Matthews và cộng sự, 8/31 số bệnh nhân mắc LHON có tổn thương chất trắng tăng cường độ trên T2, tuy nhiên trên những bệnh nhân này các tổn thương hình bầu dục ít hơn đáng kể, không có tổn thương hình ngón tay Dawson hay tổn thương lan tỏa không xác định rõ ranh giới. Tổn thương T2 ở bệnh nhân LHON ít gặp ở thể chai và không gặp ở tiểu não. Trong

8 bệnh nhân này, 3/8 các bệnh nhân này có hình ảnh giảm cường độ trên T1 [15].

Bảng 2. Chẩn đoán phân biệt LHON và ON [16]

Dấu hiệu gợi ý LHON	Dấu hiệu gợi ý ON
Nam (80%)	Nữ (65%)
Không đau	Đau quanh ổ mắt khi vận động mắt
Giảm thị lực bán cấp – triệu chứng nặng dần trong 4-6 tuần mỗi mắt	Giảm thị lực cấp – triệu chứng nặng dần trong vòng 2 tuần
Không tự khỏi	Có thể tự khỏi trong 2-3 tuần
Mất thị lực 2 bên tuần tự	Mất thị lực 1 bên
Không có tổn hại phản xạ đồng tử hướng tâm tương đối	Tổn hại phản xạ đồng tử hướng tâm tương đối
Chụp mạch huỳnh quang không có rò đĩa thị	Chụp mạch huỳnh quang có rò đĩa thị
Không/ít dấu hiệu bệnh đa xơ cứng	Có dấu hiệu gợi ý bệnh đa xơ cứng
MRI không điển hình của bệnh đa xơ cứng (không có tổn thương thần kinh trung ương)	MRI điển hình của bệnh đa xơ cứng (tổn thương thần kinh trung ương)
Tiền sử gia đình bị LHON hoặc mang gen bệnh	Không có tiền sử gia đình LHON

Về điều trị LHON, tất cả các bệnh nhân nên ngừng hút thuốc, uống rượu và sử dụng các chất kích thích, duy trì lối sống lành mạnh, kèm bổ sung vitamin hàng ngày. Sự phục hồi thị lực được hy vọng phần nào khi sử dụng Idebenone, một loại benzoquinone tổng hợp chuỗi ngắn có tác dụng hỗ trợ quá trình tổng hợp ATP ty thể và có tính chống oxy hóa. Thuốc này đã được chứng minh tính hiệu quả và an toàn trong một số nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng [17, 18]. Ngoài ra, điều trị bằng liệu pháp gen cũng là một biện pháp đem lại kết quả hứa hẹn. Ở bệnh LHON, mục tiêu của phương pháp này là đưa gen không bị đột biến vào ty thể của tế bào hạch võng mạc của bệnh nhân. Liệu pháp gen chú trọng điều trị đột biến gen ND4 do đây là đột biến thường gặp nhất ở bệnh LHON. Kết

quả cải thiện thị lực ở các nghiên cứu là đáng khích lệ, tuy nhiên vẫn còn hạn chế và dao động. Cần có các nghiên cứu đánh giá kỹ lưỡng hơn trước khi biện pháp này được coi là thực sự có hiệu quả và áp dụng thường quy trên các bệnh nhân mắc LHON [19].

4. Kết luận

Bệnh thị thần kinh di truyền Leber là bệnh lý di truyền do đột biến gây rối loạn chức năng ty thể có thể dẫn đến mù lòa. Đây là một căn bệnh khó chẩn đoán, biểu hiện triệu chứng lâm sàng có thể gây nhầm lẫn với nhiều bệnh lý thị thần kinh khác, đặc biệt là viêm thị thần kinh ở giai đoạn cấp, đòi hỏi đánh giá lâm sàng hệ thống, chính xác và xét nghiệm di truyền để khẳng định. Việc xác định đột biến gen ty thể là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán. Báo cáo ca lâm sàng của chúng tôi nhằm mục đích bổ sung thêm tư liệu cho những hiểu biết về căn bệnh này.

Tài liệu tham khảo

- [1] M. Bartsakoulia, Investigating The Reversibility and Tissue Specificity of Mitochondrial Disorders, Thesis, Newcastle University, 2017, <http://theses.ncl.ac.uk/jspui/handle/10443/3832> (accessed on: April 26th, 2024).
- [2] K. A. L. Williamson, Idebenone: A Review in Leber's Hereditary Optic Neuropathy, *Drugs*, Vol. 76, No. 7, 2016, pp. 805-813, <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0574-3>.
- [3] S. Evangelisti, Melanopsin Retinal Ganglion Cells in Patients with Leber Hereditary Optic Neuropathy: an fMRI Study of Brain Activations under Monochromatic Light Stimulations, Doctoral Thesis, Alma Mater Studiorum - Università di Bologna, 2017, <https://doi.org/10.6092/unibo/amsdottorato/8021>.
- [4] L. Harper, Living with Leber Hereditary Optic Neuropathy: Exploring Experiences and Perceptions of A Disruptive Mitochondrial Condition, phd, Cardiff University, 2018, <https://orca.cardiff.ac.uk/id/eprint/120232/> (accessed on: April 26th, 2024).
- [5] S. P. Shankar et al., Evidence for A Novel X-Linked Modifier Locus for Leber Hereditary Optic Neuropathy, *Ophthalmic Genet*, Vol. 29, No. 1,

- 2008, pp. 17-24,
<https://doi.org/10.1080/13816810701867607>.
- [6] J. Finsterer, S. Z. Mahjoub, Neuropathy of Peripheral Nerves in Leber's Hereditary Optic Neuropathy, *Journal of the Neurological Sciences*, Vol. 390, 2018, pp. 193-194,
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.04.041>.
- [7] A. E. Harding, M. G. Sweeney, G. G. Govan, and P. R. Eva, Pedigree Analysis in Leber Hereditary Optic Neuropathy Families with A Pathogenic Mtdna Mutation, *Am J Hum Genet*, Vol. 57, No. 1, 1995, pp. 77-86.
- [8] P. Y. W. Man, D. M. Turnbull, P. F. Chinnery, Leber Hereditary Optic Neuropathy, *J Med Genet*, Vol. 39, No. 3, 2002, pp. 162-169, <https://doi.org/10.1136/jmg.39.3.162>.
- [9] N. Balducci et al., Peripapillary Vessel Density Changes in Leber's Hereditary Optic Neuropathy: A New Biomarker, *Clin Exp Ophthalmol*, Vol. 46, No. 9, 2018, pp. 1055-1062,
<https://doi.org/10.1111/ceo.13326>.
- [10] T. R. Hedges, M. Gobuty, R. A. Manfready, N. E. Malona, C. Monaco, C. E. Mendoza-Santiesteban, The Optical Coherence Tomographic Profile of Leber Hereditary Optic Neuropathy, *Neuroophthalmology*, Vol. 40, No. 3, 2016, pp. 107-112,
<https://doi.org/10.3109/01658107.2016.1173709>.
- [11] K. Gunawardena, V. H. W. Dissanayake, T. Chang, The First Genetically Authenticated Case of Leber Hereditary Optic Neuropathy in Sri Lanka: A Case Report and Review of The Literature, *J Med Case Rep*, Vol. 17, 2023, pp. 34,
<https://doi.org/10.1186/s13256-023-03763-x>.
- [12] N. J. Newman, V. Carelli, M. Taiel, P. Y. W. Man, Visual Outcomes in Leber Hereditary Optic Neuropathy Patients with The m.11778G>A (MTND4) Mitochondrial DNA Mutation, *J Neuroophthalmol*, Vol. 40, No. 4, 2020, pp. 547-557,
<https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000001045>.
- [13] F. L. Álvarez et al., Optic Nerve MRI T2-Hyperintensity: A Nonspecific Marker of Optic Nerve Damage, *J Neuroophthalmol*, Vol. 44, No. 1, 2024, pp. 22-29,
<https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000002017>.
- [14] S. Prasad, N. J. Volpe, L. J. Balcer, Approach to Optic Neuropathies: Clinical Update, *The Neurologist*, Vol. 16, No. 1, 2010, pp. 23-34,
<https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e3181be6fad>.
- [15] L. Matthews et al., MRI in Leber's Hereditary Optic Neuropathy: The Relationship to Multiple Sclerosis, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, Vol. 86, No. 5, 2015, pp. 537-542,
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-308186>.
- [16] R. E. Iorga, R. S. M. Dănulescu, C. Danielescu, A Challenging Differential Diagnosis - Leber's Hereditary Optic Neuropathy, *Rom J Ophthalmol*, Vol. 68, No. 1, 2024, pp. 65-71,
<https://doi.org/10.22336/rjo.2024.13>.
- [17] C. B. Catarino et al., Real-World Clinical Experience with Idebenone in the Treatment of Leber Hereditary Optic Neuropathy, *J Neuroophthalmol*, Vol. 40, No. 4, 2020, pp. 558-565,
<https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000001023>.
- [18] P. Y. W. Man et al., Therapeutic Benefit of Idebenone in Patients with Leber Hereditary Optic Neuropathy: The LEROS Nonrandomized Controlled Trial, *CR Med*, Vol. 5, No. 3, 2024,
<https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101437>.
- [19] R. Hage, C. V. Clermont, Leber Hereditary Optic Neuropathy: Review of Treatment and Management, *Front Neurol*, Vol. 12, 2021, pp. 651639,
<https://doi.org/10.3389/fneur.2021.651639>.