

Protocolo de actuación en las Neuropatías ópticas en la infancia

Marta Galdós





Anamnesis:

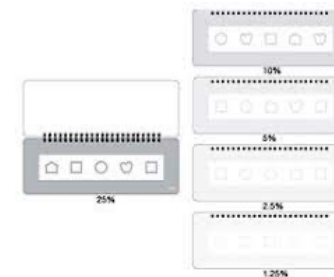
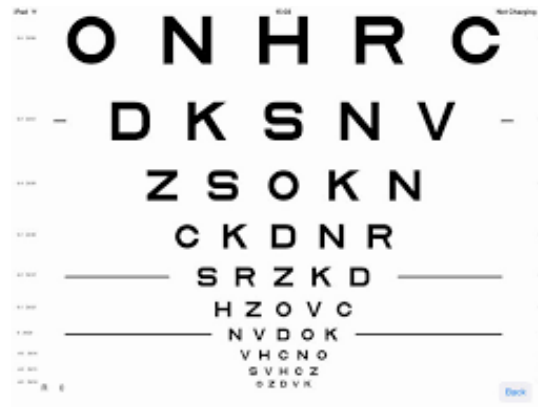
- **Antecedentes personales:** Infecciosos (pródromos viral o infección activa); fiebre o clínica respiratoria; Oncológicos; Fármacos; inmunosupresión; otros sistémicos (diabetes, sordera, neurológico etc)
- **Clínica neurológica asociada, multifocalidad neurológica**
- **Antecedentes familiares:** Despistaje hereditarias; Consumo alcohol en el embarazo
- **Edad:** prepuberal/ postpuberal
- **Tiempo de evolución:** aguda, subagudo, crónica
- **Lateralidad**

Evaluación oftalmológica:

- Déficit visual compatible:
- DPAR si es unilateral

FUNCION VISUAL

- **Agudeza Visual**
- **Reacción pupilar:**
Normales en LOHN
- **Campo Visual**
- *Visión cromática*
- *Sensibilidad al Contraste*



Evaluación oftalmológica:



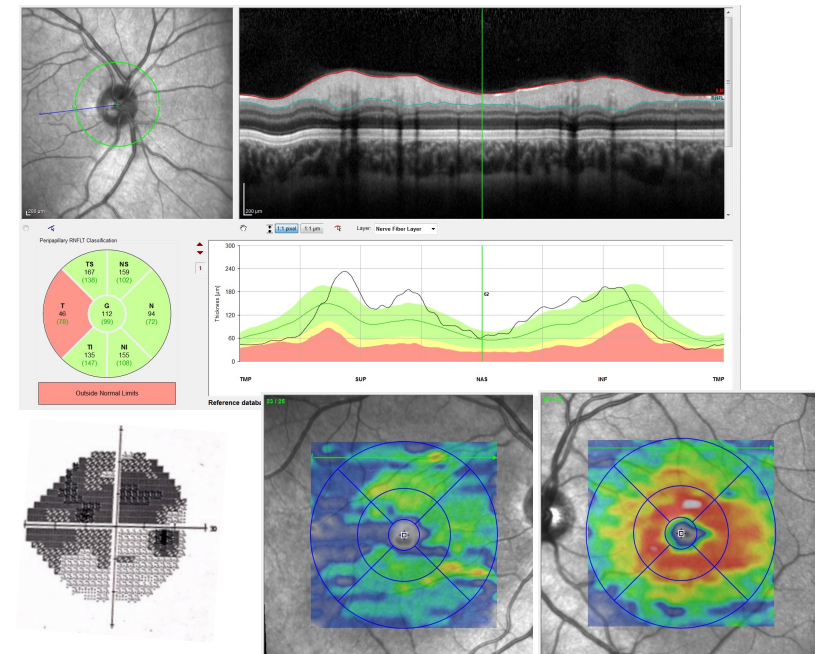
CARACTERIZAR DAÑO ORGANICO NERVIO OPTICO

- Fondo de Ojo

- **OCT:**

RNFL

Ganglionares/GCIPL

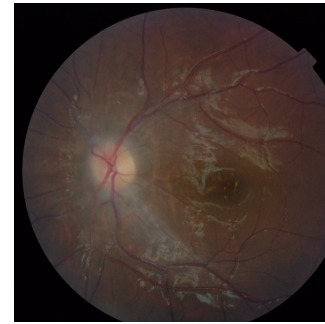
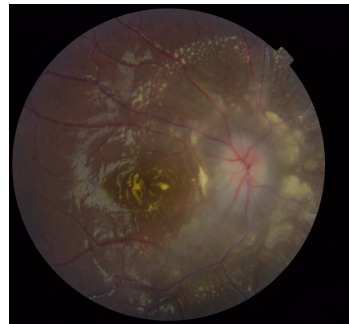


CASO: Niño de 12 años disminución AVL OD, *de 2 semanas de evolución* con pródromos sinusitis previa.
AVL 0.2, DPAR, Discromatopsia rojo-verde moderada, sensibilidad al contraste reducida OD (OI borderline)

FO: Hallazgos asociados; lateralidad



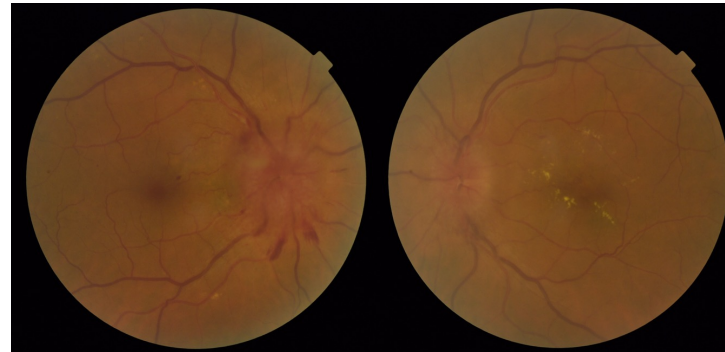
INFILTRACIÓN LEUCEMICA



GLIOMA DE QUIASMA

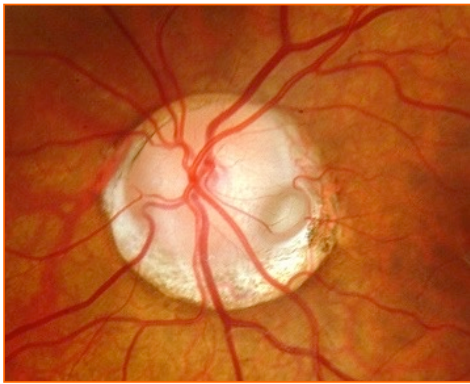


RETINOPATÍA HIPERTENSIVA

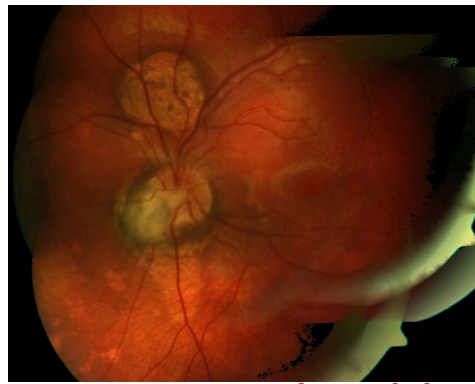


TROMBOSIS DE SENOS VENOSOS

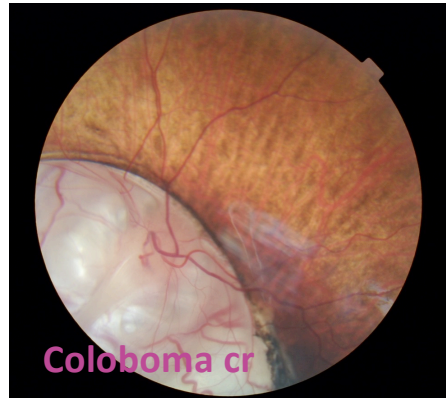
Otros hallazgos: Reorientar dx



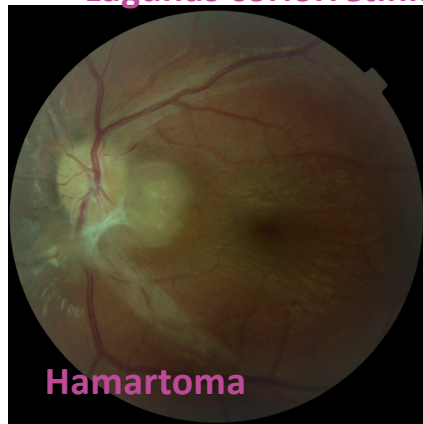
Foseta



Lagunas coriorretinianas



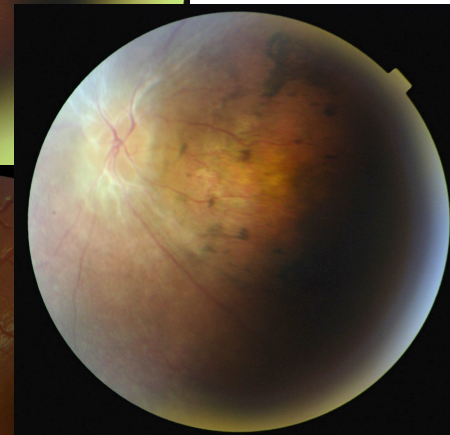
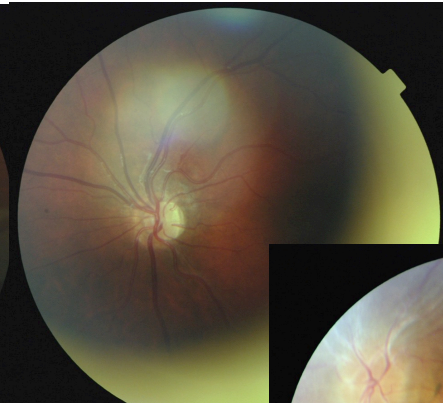
Coloboma cr



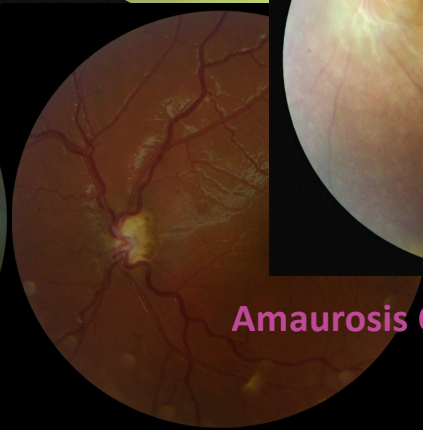
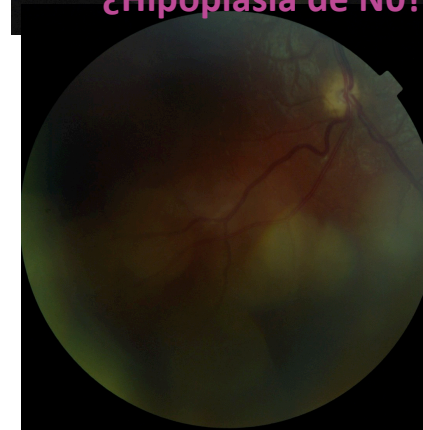
Hamartoma



¿Hipoplasia de NO?



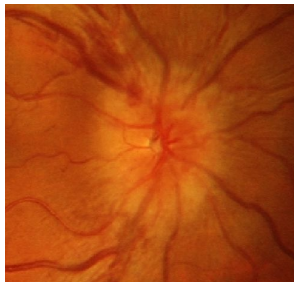
Amaurosis Congénita de Leb



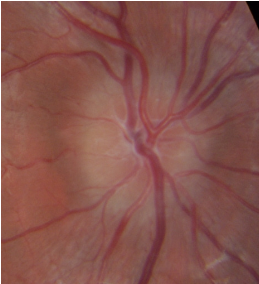
Fondo de ojo:

AGUDA:
Edema o Normal

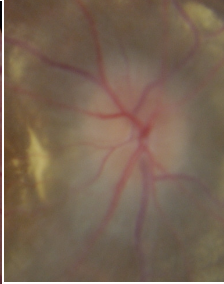
SUBAGUDA O CRÓNICA:
Palidez



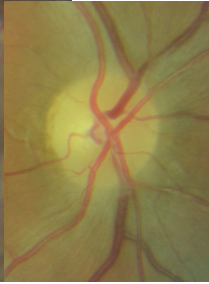
Papiledema



Papiledema



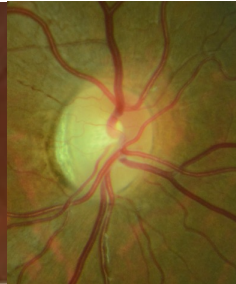
Glioma
quiasma



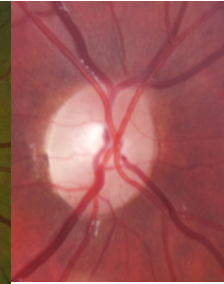
Neuritis
óptica



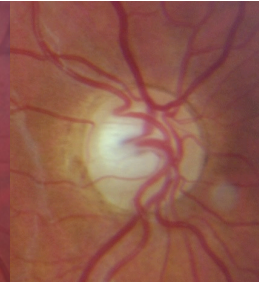
NOHL
Fase
dinámica



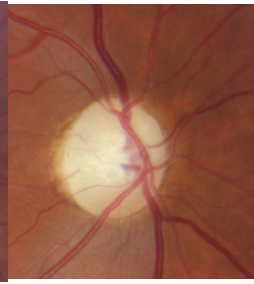
OPA 1



EM



SAF



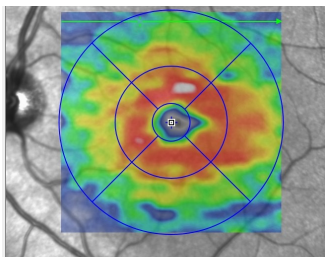
Craneo-
faringioma

OCT:

- 

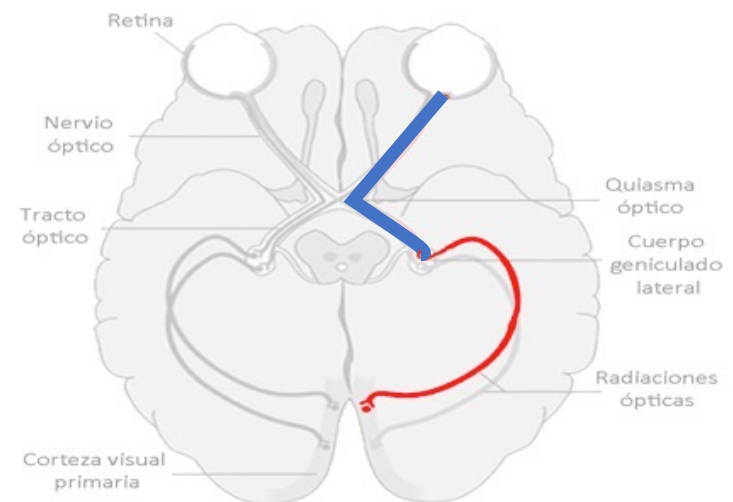
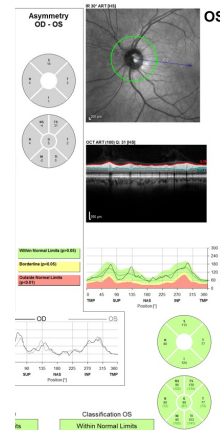
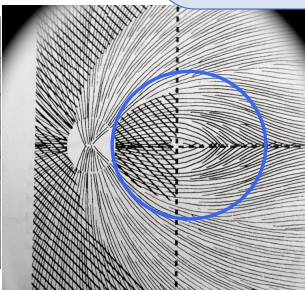
MACULA (somas)

- Células Ganglionares
- Plexiforme Interna



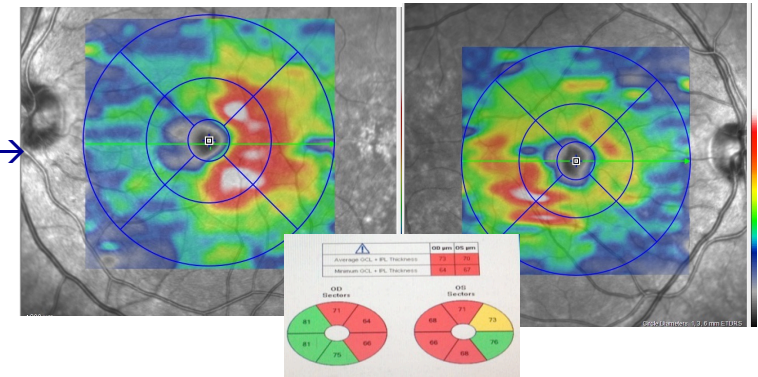
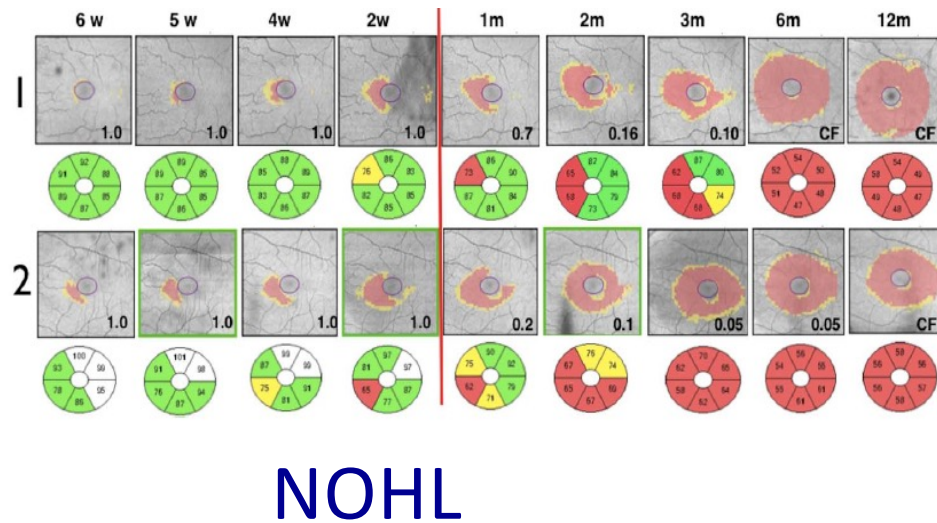
NERVIO ÓPTICO (axones)

RNFL: Capa de fibras nerviosas de la retina



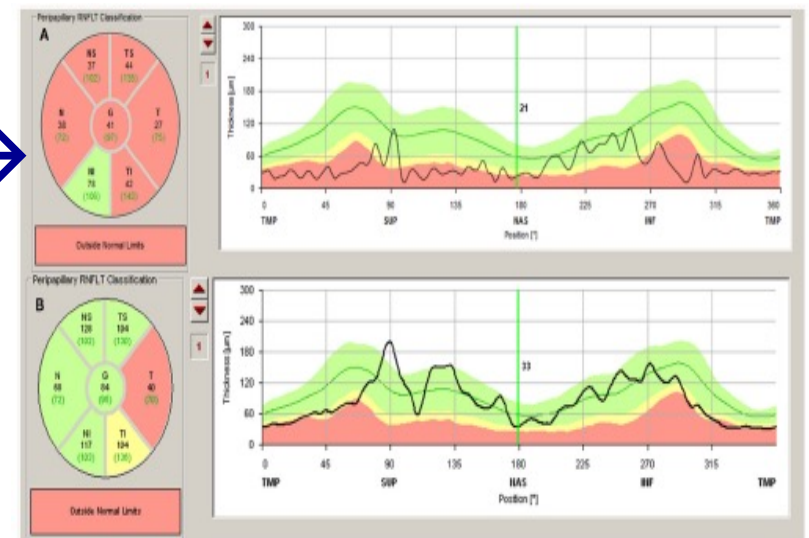
Craneofaringioma→

OCT:



NMO→

EM→



Levin et al. Optic Neuritis in Neuromyelitis Optica. Prog Retin Eye Res

Mateo J et al. The Contribution of Optical Coherence Tomography in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders Frontiers in Neurology 2017.

Sospecha diagnóstica Neuropatía

Diagnóstico Diferencial de Neuritis óptica

NP Compresiva

NP Infiltrativa

NP Infecciosa

NP Tóxica (Síndrome Alcohólico Fetal)

NP Vasculítica

NP Hereditaria (Leber, OPA)

NP Post radioterapia

Papiledema (tumoral; pseudotumor cerebri; trombosis senos venosos cerebrales)

HTA maligna

Sospecha diagnóstica Neuropatía

Neuritis

- Aisladas
- EM
- ADEM
- NMO
- MOG

Hereditarias

- Atrofias ópticas
- NOHL

Con agente causal:

- Tumorales: *Glioma/ Craneofaringioma*
- Hidrocefalia
- Tóxicas: Etilismo durante el embarazo-> Sd Alcohólico Fetal
- PostRadioterapia

Borramientos bilaterales:

- Lesión ocupante de espacio
- Papiledema Hipertensión intracraneal: idiopática; trombosis de senos venosos o tumoral
- HTA maligna

Estudio sistémico:

Descartar patología sistémica: *Infecciosa, Neoplásica, Vasculitis, Neuroinflamatorias*

- **Evaluación neurológica**
- **Analítica y serologías**
- **RMN craneal y orbitarias**
- **PEV**
- **Rx Torax, PPD, quantiferón**
- **RMN cervical**
- **Punción Lumbar**

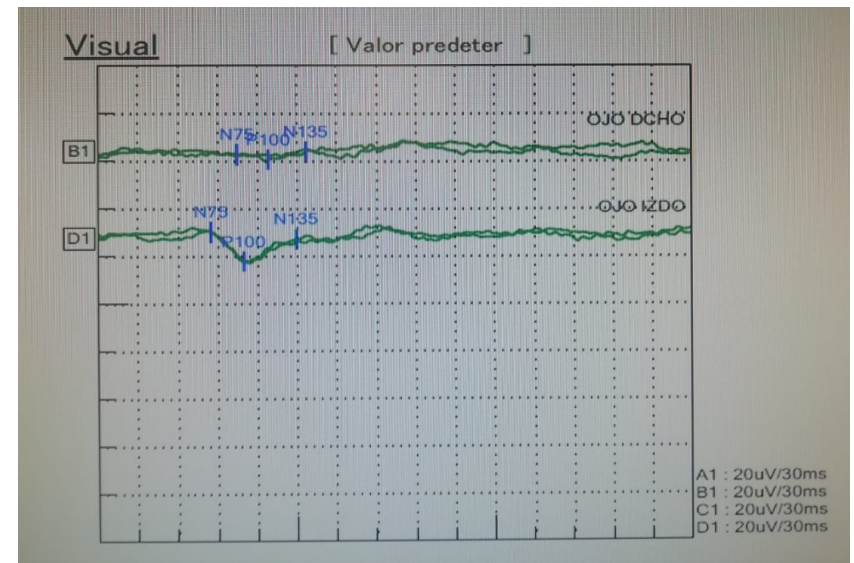
Protocolo de estudio 1: Neuropediatría + Analítica

- **Neuropediatría:** Evaluación neurológica y sistémica
- **Analítica y estudio serológico:** Hematimetría, ANCA, ANA, ECA. Serología: Bartonella, Borrellia, Toxoplasma, Sífilis, Lyme, Toxocara, Mycoplasma Pneumonie.
- **Anticuerpos:** AQP4-IgG(NMO-IgG); Si AQP4-IgG – y atípico → anti-MOG y Genética de NOHLeber

PEV: Constatar disfunción del NO

- **PEV:** Los PEV se encuentran alterados (aumento de la latencia y/o reducción de la amplitud) en el 83% de los niños con Neuritis Óptica.

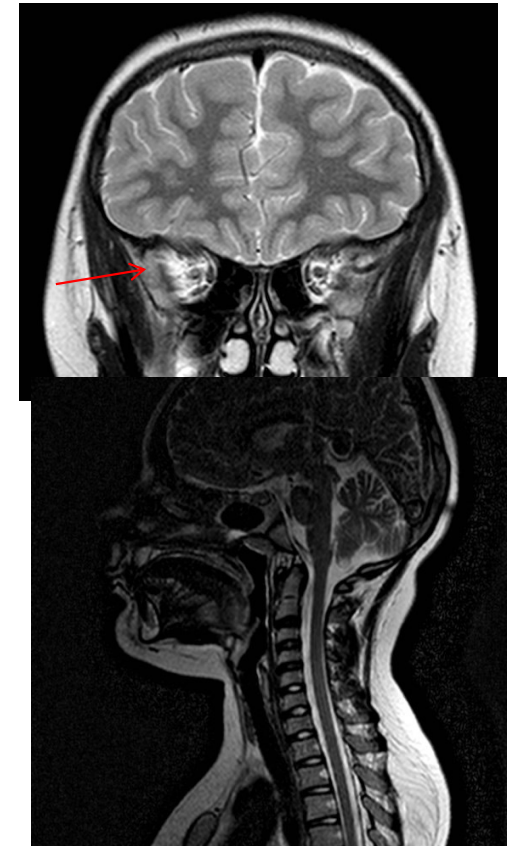
EM sin NO previa → Pev pattern pg 53%



Tekavcic-Pompe M et al. Optic neuritis in children-clinical and electrophysiological follow up. Doc Ophthalmol 2003

Protocolo de estudio 2: RMN craneal + órbita/ medular

- **RMN craneal y orbitaria:**
 - Descartar: sinusitis esfenoidal; lesión compresiva; realce meníngeo; lesiones inflamatorias o desmielinizantes en el SNC.
 - Confirmar: realce del nervio óptico NEURITIS
- ***RMN medular si:***
signos medulares o AQP4-IgG+.



Punción Lumbar:

- **Sospecha de Neuritis:** *Realizar PL en Neuritis óptica con enfermedad de sustancia blanca polifocal (sugestiva de EM) → Bandas Oligoclonales (BOC).*
 - Si la AQP4-IgG suero es negativa no tiene sentido repetirla en LCR.
 - No está clara la indicación de PL en NO aislada.
- **En contexto oncológico:** Citología
- **Contexto infeccioso:** Bioquímica
- **En contexto de sospecha de HII:** Sospecha de Pseudotumor Cerebri

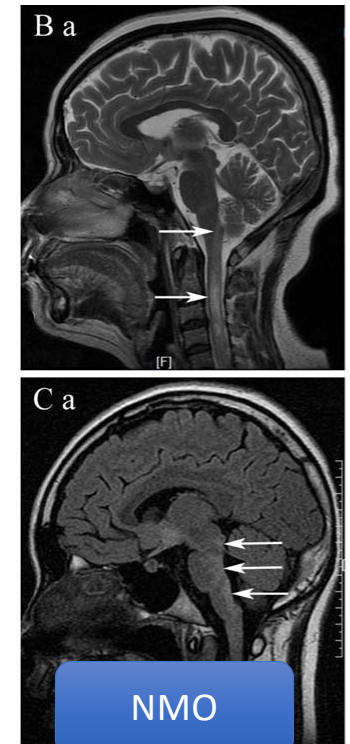
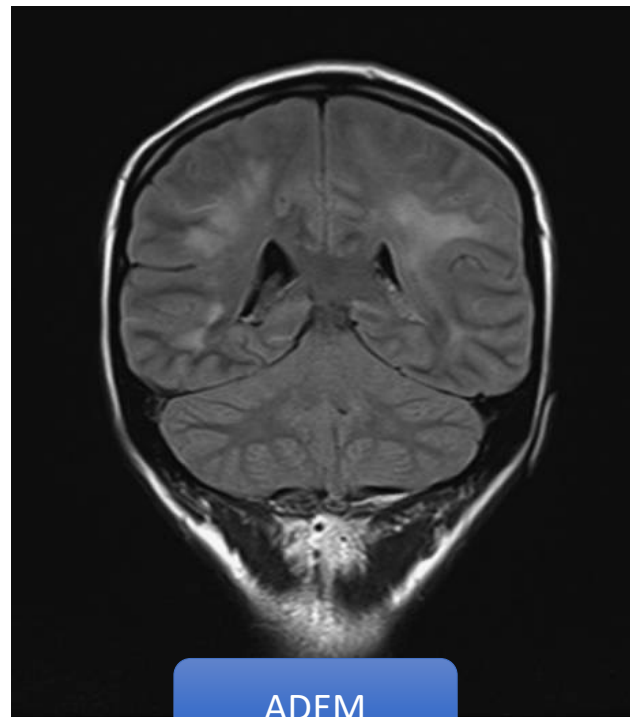
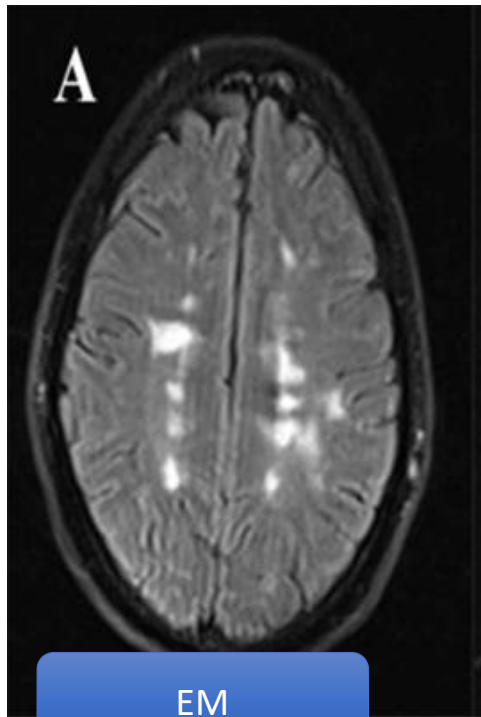
Neuritis ópticas en los niños:

- **Baja incidencia: 0,09-0,2/100.000**
- **Prepuberales < 10 años:** bilateral y anterior, pródromos viral-vacunal
- **Dolor con MOE:** Sólo 20% niños
- **Clínica neurológica asociada:** 50% de los niños clínica acompañante: cefaleas, náuseas, vómitos, letargo.
- **Esclerosis Múltiple:** Menos riesgo global de Esclerosis Múltiple (+ frec en pubertad)
- **Neuromielitis Óptica (NMO):** Debut en niños como Neuritis Óptica aislada (sin mielitis)
- **Encefalomielitis Aguda Diseminada (ADEM):** Neuritis Óptica como manifestación inicial en niños prepuberales

Síndromes neuroinflamatorios:

- **Neuritis óptica aislada Monofásica:** Único brote de NO aislada uni o bilateral, sin evidencia de otra afectación del SNC y con AQP4-IgG negativos.
- **Neuritis óptica aislada Recurrente/CRION:** AQP4-IgG negativos; BOC, MOG + o – (**Variante Crónica**)
- **Síndrome Clínicamente aislado:** Típicas lesiones EM o BOC + pero no cumplen criterios
- **Esclerosis Múltiple:** Criterios de MacDonald 2010. Lesiones típicas, diseminación en el espacio y tiempo
- **Neuromielitis Óptica Spectrum Disorders (NMSD):** Wingerchuk et al, 2015: Neuritis + Mielitis (2/3: AQP4;RMN)
- **Encefalomielitis Aguda Diseminada:** Polifocal del SNC con encefalopatía, lesiones grandes difusas
- **Enfermedad asociada a MOG (MOGAD):** Variable ADEM en niños pequeños NO o Mielitis transversa en más mayores. Menos frecuente: encefalitis, afectación de tronco o cerebelar. NO tendencia a la recurrencia (CRION).

RMN: Craneal y órbita y medular



Comparative Brain Stem Lesions on MRI of Acute Disseminated Encephalomyelitis, Neuromyelitis Optica, and Multiple Sclerosis. Plos One 2011; Iranian J Neurol 2016; Eye 2014

Protocolo Neuroinflamatorias:

- ¿Aislada?
- ¿AQP4-IgG?
- ¿Signos Medulares?
- ¿1er brote o recurrencia?
- ¿RMN típica de Esclerosis Múltiple?
- ¿Encefalopatía?

TRATAMIENTO:

- Tratamiento específico de la Neuritis Óptica SIEMPRE:

- **Metilprednisolona iv** (20-30 mg/kg/ día; dosis máxima de 1 g/d) 3-5 días/7NMO

○  **Prednisona vo** pauta descendente en 2 semanas .

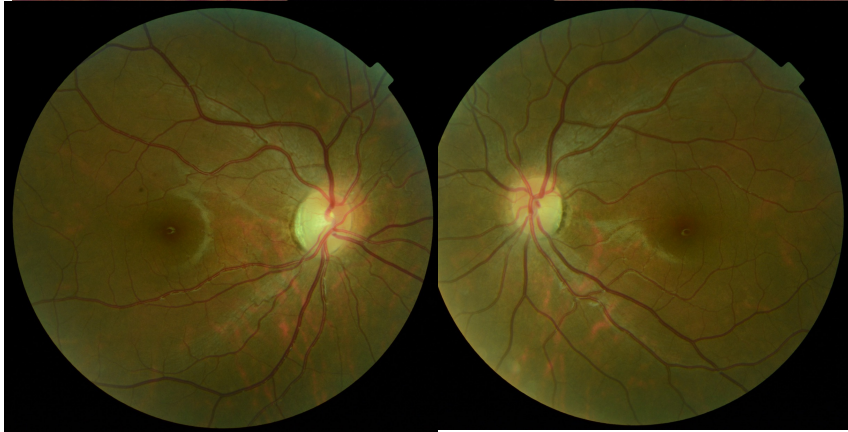
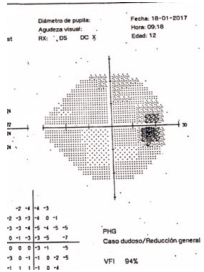
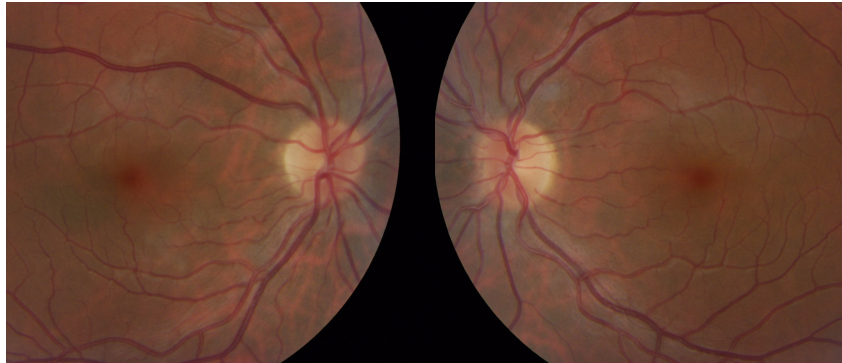
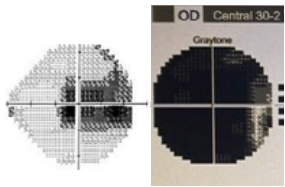
- Si no hay respuesta a la MP iv o afectación difusa del SNC:

-  **Inmunoglobulina G intravenosa (IVIg) y/o plasmaféresis.**

- Tratamiento del Síndrome Neuroinflamatorio de base si hubiere (terapias modificadoras de la enfermedad):.

Neuropatías ópticas hereditarias:

Exclusión (estudio completo)+ Historia Familiar



NOH Leber

Varón joven (15-30) años

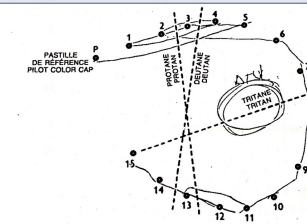
Aguda: Indolora, severa progresiva, escotoma central

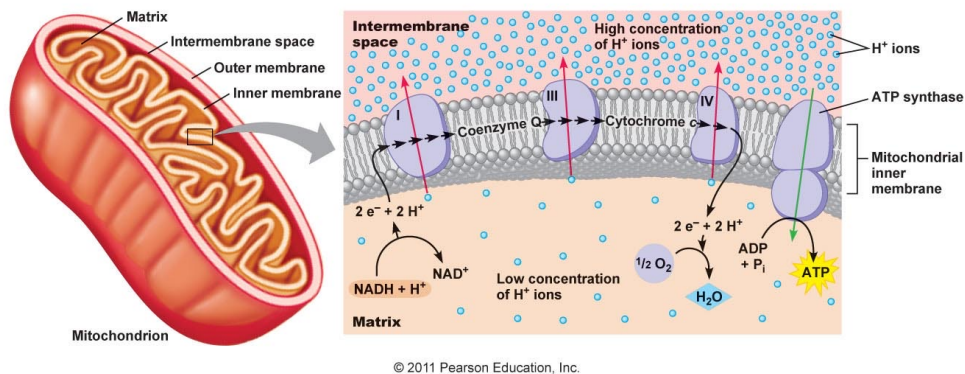
Bilateral secuencial o simultáneo,
Discromatopsia rojo-verde

Idebenona

Atrofia óptica dominante OPA 1

Subaguda: Av variable, menos severa, discromatopsia tritán





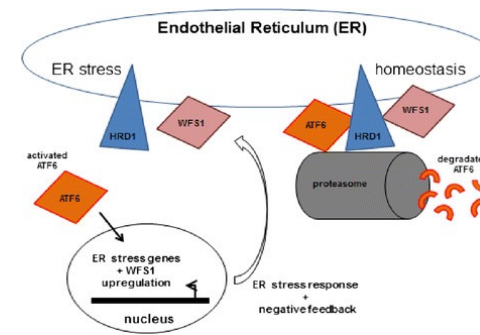
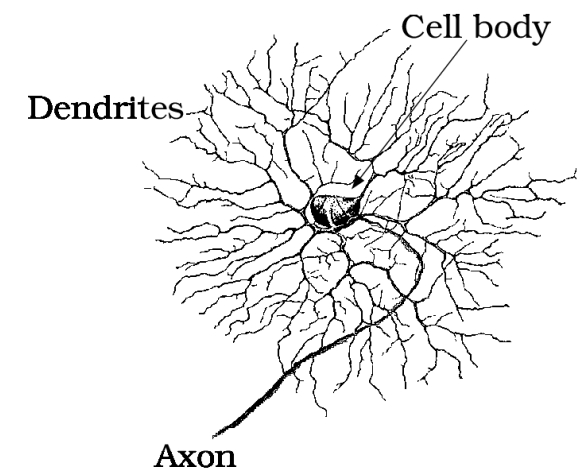
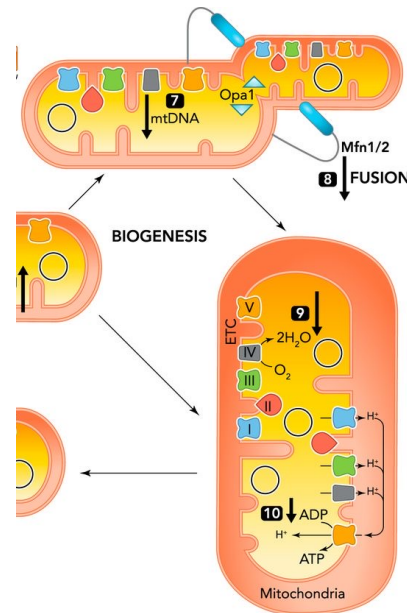
1. Aislada:

- AO Dominante OPA 1 (60-70%)
- NOH de Leber (Herencia mitocondrial)
- Recesiva, Ligada al X

2. Plus/ Síndrómica:

Atrofia óptica + Déficit Neurológico Sistémico

- Behr OPA 1 AR
- Fatal ligada al X
- DIDMOAD
- Herencia mitocondrial: Leber Plus



3. Atrofia óptica en trastornos degenerativos, de desarrollo o sindrómicos

- Ataxias Hereditarias

- Ataxia Friedreich

- Ataxia Espinocerebelar Tipo 1

- Polineuropatías hereditarias:

- Hereditary Motor and Sensory Neuropathy VI with Optic Atrophy

- Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy Type III (Disautonomía familiar)

- Trastornos Neurodegenerativos:

- Mucopolisacaridosis

- Lipidosis

- Sustancia gris ND

- Sustancia blanca ND

- Otros Síndromes hereditarios con AO:

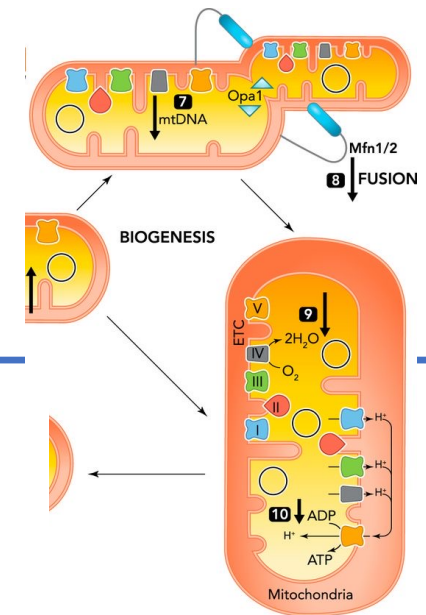
- Anomalías congénitas/Síndromes con discapacidad intelectual con AO

Atrofia Optica Dominante: OPA 1

Prevalencia: (1:25000)

>500 Variantes patogénicas descritas

Atrofia óptica:



OPA 1	
Edad debut	Infancia 4-8 years
Déficit Visual	Leve/moderado 20/40-20/200
Nistagmus	Raro
Visión Cromática	Discromatopsia azul amarillo
Disco óptico	Palidez temporal leve ± excavación temporal
Evolución	Variable. Ligera progresión

AOD PLUS (20%) o Sindrónica

Sordera
Catarata

Neurológico:
Parkinsonismo
Demencia
Encefalopatía
EM
Paraplejia espástica



Ataxia y miopatía
Adultos < 30 a
- Miopatía proximal
- Ataxia sensorial y cerebelar
- Neuropatía axonal sensorial o motora

Ptosis
Oftalmoplejia externa
progresiva

Miocardopatía hipertrófica:

Nuclear genes identified in patients with isolated or syndromic optic atrophy

Associated gene/locus	Cytogenetic location	OMIM ^a of associated gene	Inheritance mode	Name of disease/associated phenotype		OMIM ^a of the disease
				Isolated optic atrophy	Syndromic optic atrophy	
<i>MFN2</i>	1p36.22	608507	AD		Optic atrophy + motor and sensory neuropathy (Charcot-Marie-Tooth disease, axonal, type 2A2A; CMT2A2A)	609260
					Optic atrophy + hereditary motor and sensory neuropathy VIA (HMSN6A)	601152
			AR		Optic atrophy + motor and sensory neuropathy (Charcot-Marie-Tooth disease, axonal, type 2A2B; CMT2A2B)	617087
<i>ATAD3A</i>	1p36.33	612316	AD/AR		Harel-Yoon syndrome: optic atrophy, peripheral neuropathy, delayed psychomotor development, intellectual disability, spastic paraplegia (HAYOS)	617183
<i>NDUFS2</i>	1q23.3	602985	AR	+		^b
<i>NDUFS1</i>	2q33.3	157655	AR/XLD		Optic atrophy + multisystem neurological disorder	252010
<i>DNAJC19</i>	3q26.33	608977	AR		Optic atrophy + dilated cardiomyopathy with ataxia, type V 3-methylglutaconic aciduria (DCMA syndrome)	610198
<i>OPA1</i>	3q29	605290	AD	+	Optic atrophy + deafness, ophthalmoplegia, myopathy, ataxia, neuropathy (DOA+)	165500/125250
					Optic atrophy + dementia, parkinsonism and chronic progressive ophthalmoplegia (CPEO)	
			AR		Optic atrophy + lethal infantile encephalopathy, hypertrophic cardiomyopathy	
					Behr syndrome: myoclonic epilepsy, progressive spastic paraplegia, dysarthria, extra-pyramidal tract signs, ataxia, urinary incontinence, mental retardation, posterior column sensory loss or muscle contractures (BEHRS)	210000
<i>WFS1</i>	4p16.1	606201	AD	+	Wolfram-like syndrome (WFSL); Wolfram syndrome-like phenotype	614296
			AR	+	Wolfram syndrome 1 (WFS1)	222300
<i>CISD2</i>	4q24	611507	AR		Wolfram syndrome 2 (WFS2)	604928
<i>NR2F1</i>	5q15	132890	AD		Bosch-Boonstra-Schaaf optic atrophy syndrome	615722
<i>SLC25A46</i>	5q22.1	610826	AR		Optic atrophy + motor and sensory neuropathy (Charcot-Marie-Tooth disease, type 6B, HMSN6B, CMT6B)	616505
<i>RTN4IP1</i>	6q21	610502	AR	+	Optic atrophy + ataxia, mental retardation, epilepsy (OPA10)	616732
<i>DNAJC30</i>	7q11.23	618202	AR	+	Optic atrophy + childhood-onset Leigh syndrome	^b
<i>OPA6^c</i>	8q21-q22	258500	AR	+		258500
<i>FXN</i>	9q21.11	606829	AR		Friedreich ataxia (FRDA)	229300

Continued

Continued

Associated gene/locus	Cytogenetic location	OMIM ^a of associated gene	Inheritance mode	Name of disease/associated phenotype		OMIM ^a of the disease
				Isolated optic atrophy	Syndromic optic atrophy	
<i>AUH</i>	9q22.31	600529	AR		Type I 3-methylglutaconic aciduria, optic atrophy	250950
<i>MTPAP</i>	10p11.23	613669	AR		Optic atrophy + spastic ataxia (SPAX4)	613672
<i>YME1L1</i>	10p12.1	607472	AR		Optic atrophy + sensorineural hearing impairment, ataxia, other CNS symptoms (OPA11)	617302
<i>TMEM126A</i>	11q14.1	612988	AR	+	Optic atrophy + auditory neuropathy (OPA7)	612989
<i>DNM1L</i>	12p11.21	603850	AD/AR	+	Optic atrophy + hypoplasia, encephalopathy, myopathy (EMPF1)	614388
<i>TSFM</i>	12q14.1	604723	AR		Optic atrophy + multisystem neurological disorder	610505
<i>C12orf65</i>	12q24.31	613541	AR		Optic atrophy + hereditary spastic paraplegia, peripheral neuropathy (SPG55)	615035
<i>POLG</i>	15q26.1	174763	AR		Mitochondrial DNA depletion syndrome 4A (Alpers type), optic atrophy	258450
<i>OPA8^a</i>	16q21-q22	616648	AD	+		616648
<i>SPG7</i>	16q24.3	602783	AD/AR	+	Optic atrophy + hereditary spastic paraplegia type 7 (SPG7)	607259
<i>ZNHIT3</i>	17q12	604500	AR		Progressive encephalopathy with edema, hypsarrhythmia, and optic atrophy (PEHO)	260565
<i>AFG3L2</i>	18p11.21	104206	AD	+	Optic atrophy + intellectual disability	
<i>OPA4^a</i>	18q12.2-q12.3	605293		+		605293
<i>C19orf12</i>	19q12	614297	AR		Optic atrophy + spastic paraplegia, peripheral neuropathy, cognitive impairment (SPG43)	615043
<i>OPA3</i>	19q13.32	606580	AD		Autosomal dominant optic atrophy with early-onset cataract (ADOAC)	165300
<i>NDUF5</i>	20p12.1	612360	AR		Type III 3-methylglutaconic aciduria (Costeff syndrome)	258501
<i>MCAT</i>	22q13.2	614479	AR	+	Optic atrophy with bilateral lower extremity dystonia	^b
<i>ACO2</i>	22q13.2	100850	AR	+	Optic atrophy + cerebellar degeneration, hypotonia, epilepsy (OPA9)	616289
<i>OPA2^a</i>	Xp11.4-p11.21	311050	XL	+	Optic atrophy + mental retardation, peripheral neuropathy (OPA2)	311050
<i>TMM8A</i>	Xq22.1	300356	XLR		Mohr-Tranebjaerg syndrome (MTS)	304700

Adapted from Jiang P, Liang M, Zhang C et al. (2016a). Biochemical evidence for a mitochondrial genetic modifier in the phenotypic manifestation of Leber's hereditary optic neuropathy-associated mitochondrial DNA mutation. *Hum Mol Genet* 25: 3613–3625. Jiang P, Jin X, Peng Y, Wang M et al. (2016b). The exome sequencing identified the mutation in YARS2 encoding the mitochondrial tyrosyl-tRNA synthetase as a nuclear modifier for the phenotypic manifestation of Leber's hereditary optic neuropathy-associated mitochondrial DNA mutation. *Hum Mol Genet* 25: 584–596.

^aThe causative nuclear gene has not yet been identified.

^bNuclear gene reported in patients with a LHON-like phenotype.

AD: autosomal dominant; AR: autosomal recessive; XL: X-linked; XLR: X-linked recessive; XLD: X-linked dominant.

Caso 1

Niña 12 años déficit visual leve-moderado

AF: padre disfunción visual leve

AVCC:

RE: 0.5

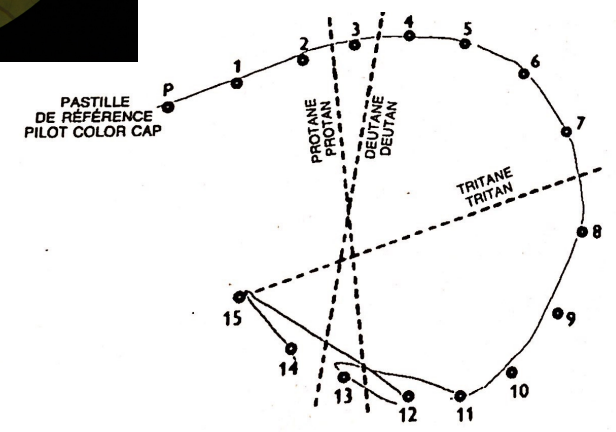
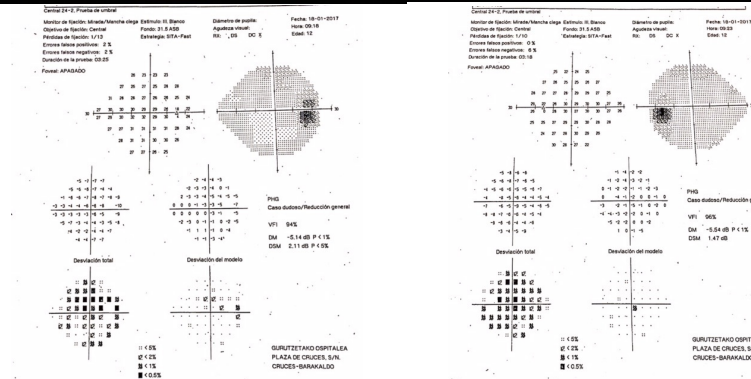
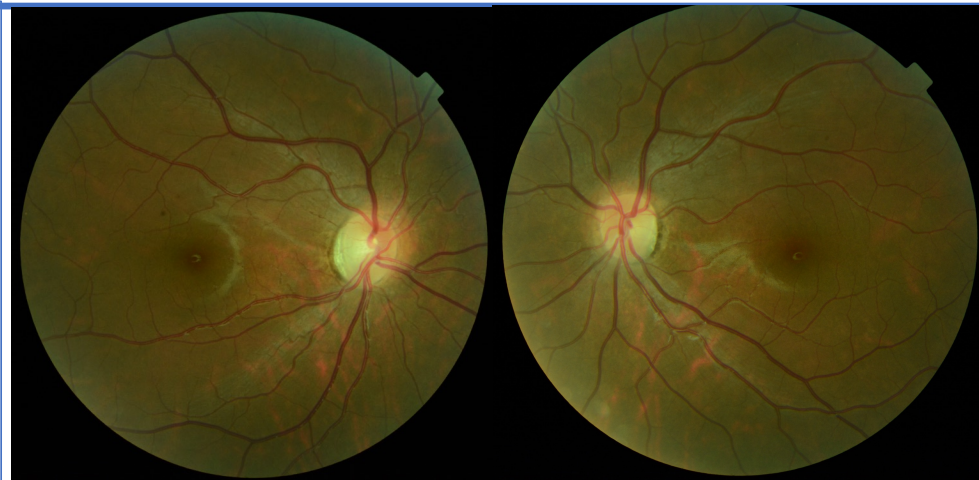
LE: 0.6

Colores: Discromatopsia muy leve

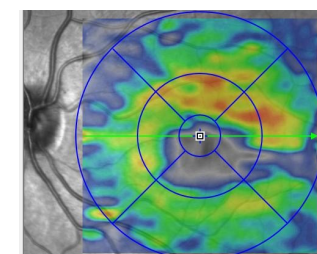
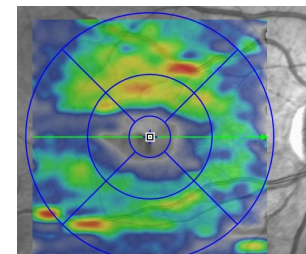
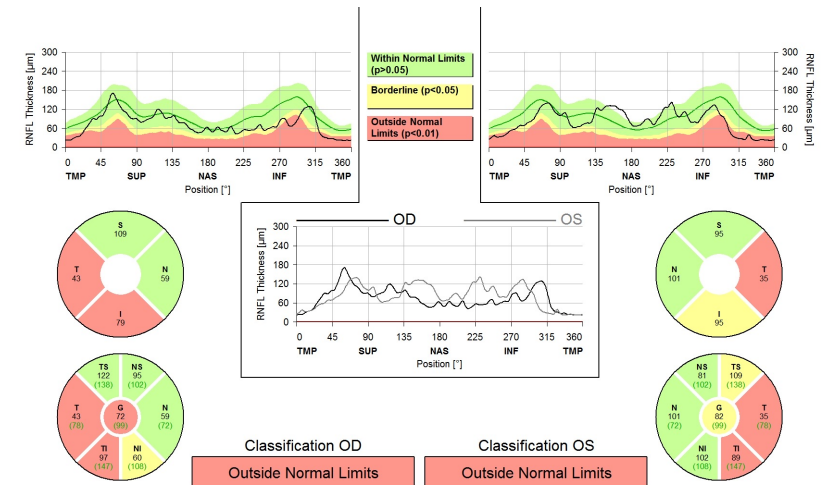
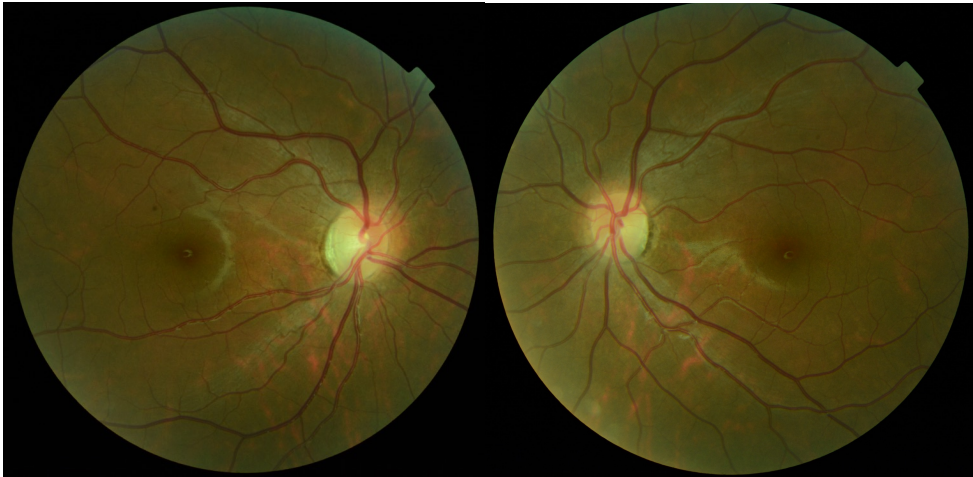
Ishihara 16/17 Y 16/17

Pupilas; BMC: Normal

PIO: 15/16:



Caso Clínico: OCT



Patient 2: Padre

49 años, CR Lasik Miópico

AV:

RE: 0.7

LE: 0.6

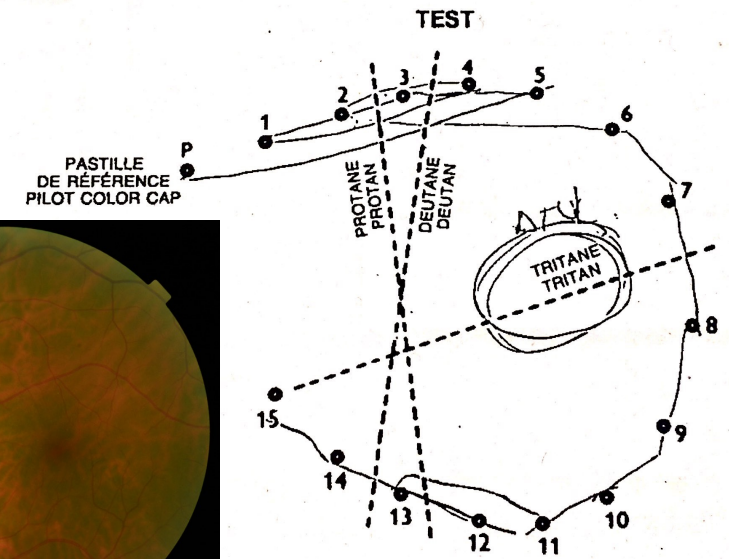
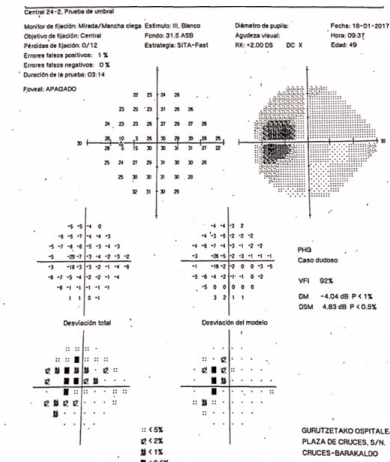
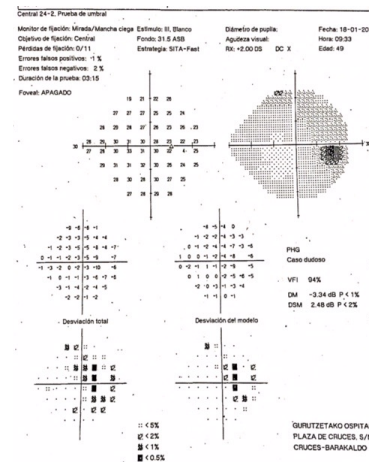
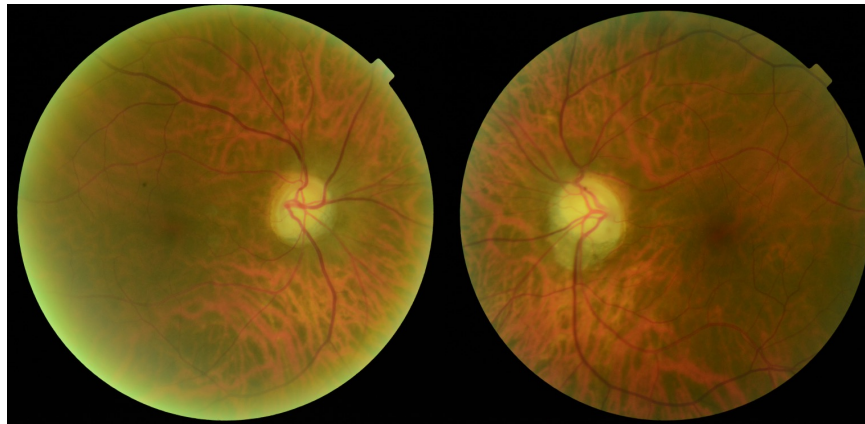
ColorEs:

Ishihara 4/17 Y 3/17

HRR: Azul moderado severo; Rojo-Verde. amarillo leve

Pupilas, BMC: Normal

IOP: 15/15 Paqui: 462/463:



Estudio:

Padre

Hija

RMN:

Electrofisiología:

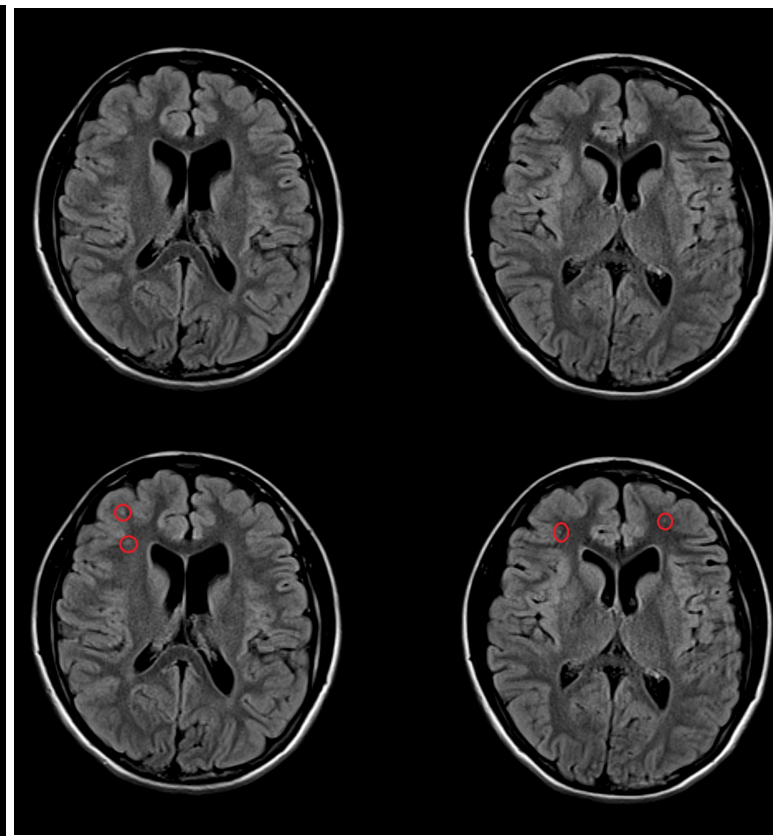
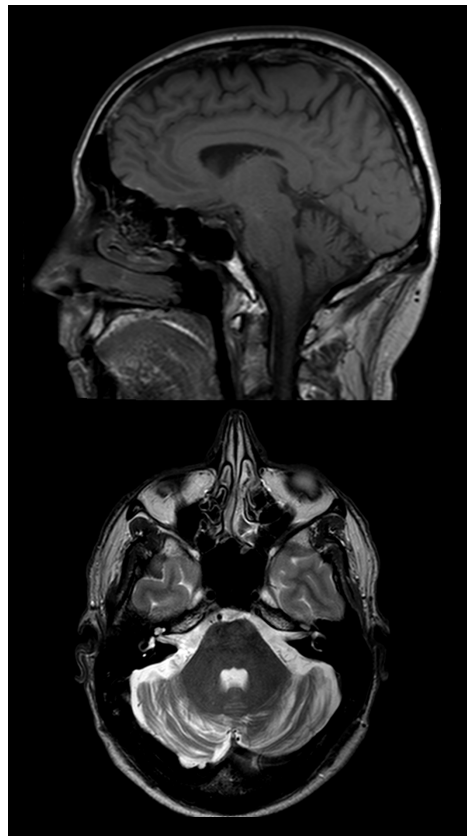
- PEV Pattern: Retrasados
- ERG flash: Normal

Genética:

Mutación heterocigota
gen

OPA 1

(exon 24; c.2470C>T,
p.Arg824G)



Caso 3

Niña 10 años déficit visual moderado

AF: No conocidos

AVCC:

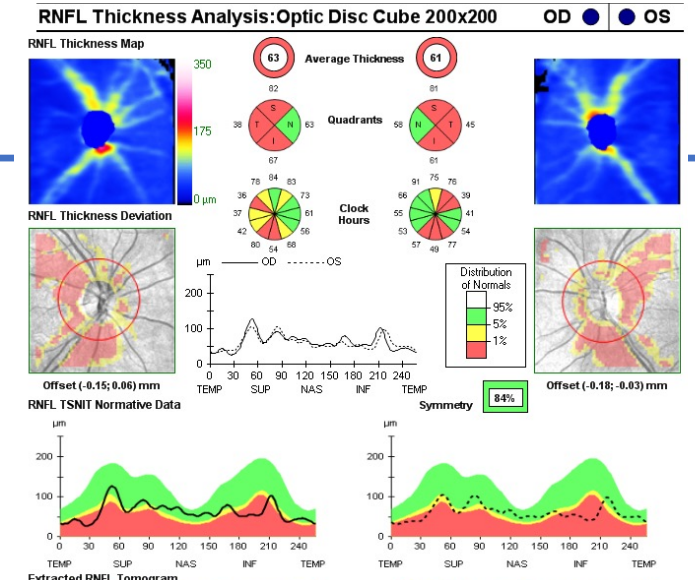
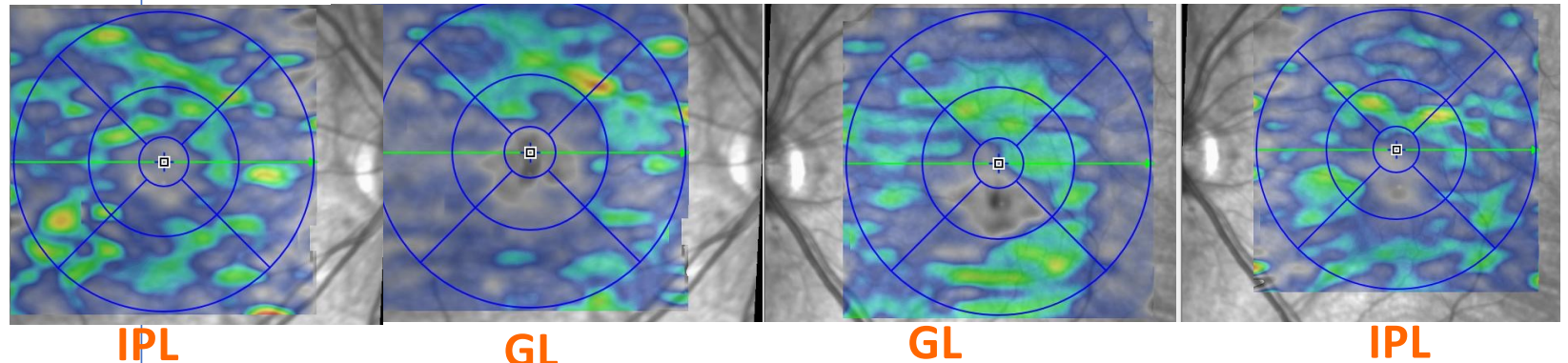
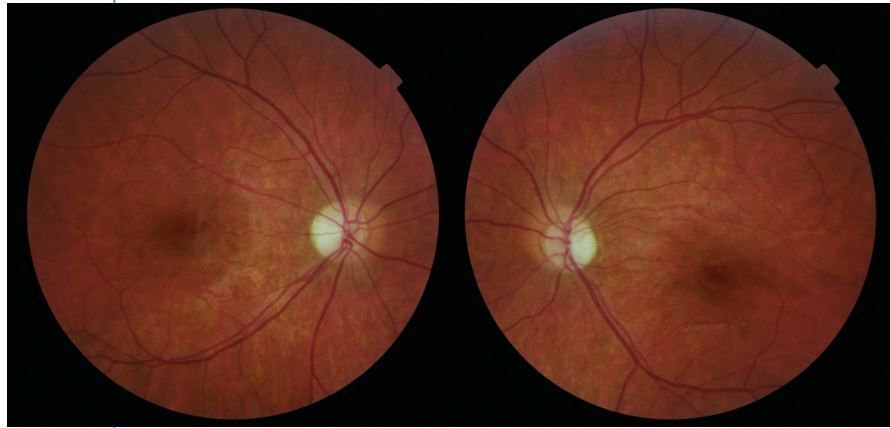
RE: 0.4 → 0.2

LE: 0.4 → 0.2

Colores:

Ishihara 2/17; 2/17

Mutación OPA1:



Caso 4

Niña 7 años déficit
visual moderado

AF: Padre afecto

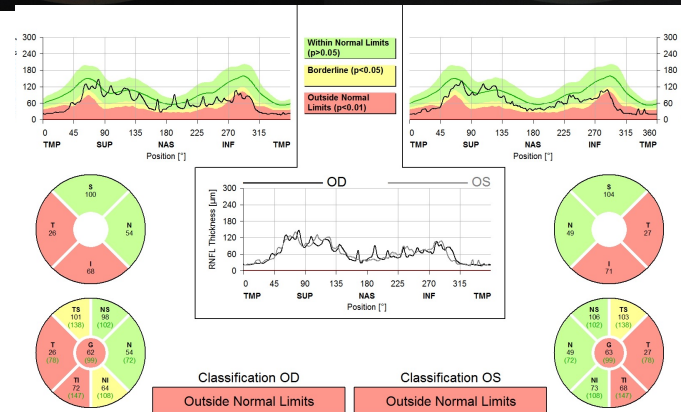
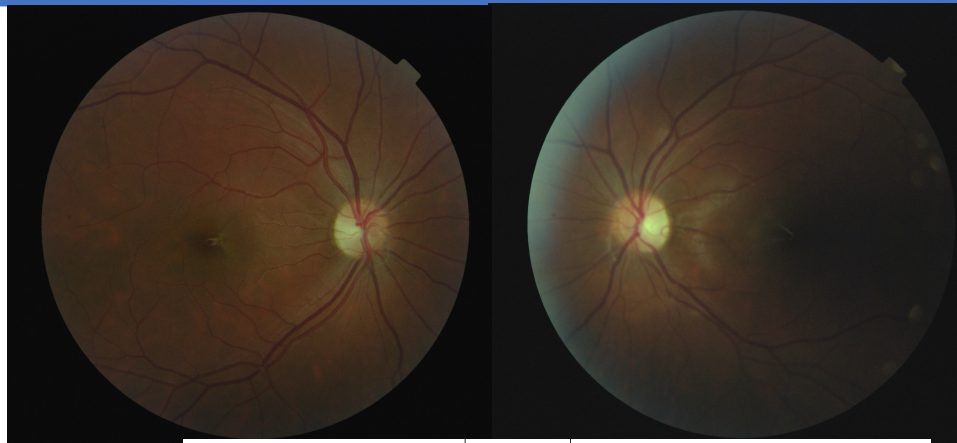
AVCC:

RE: 0.5

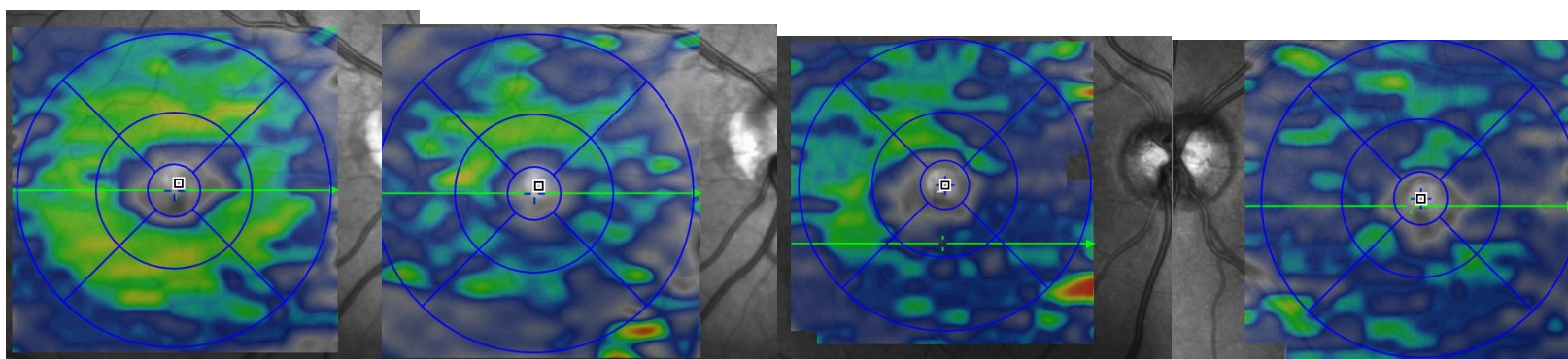
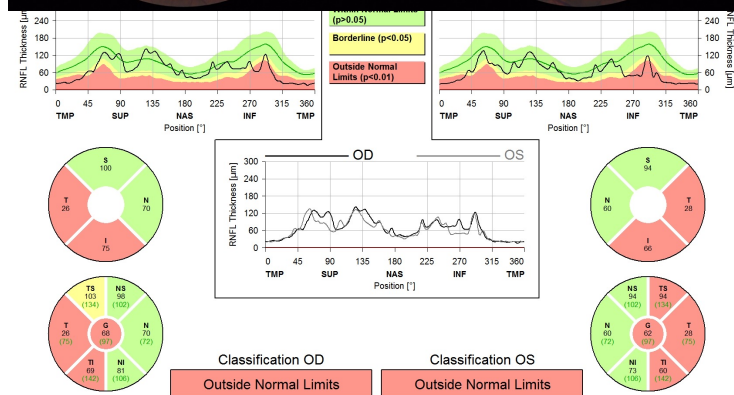
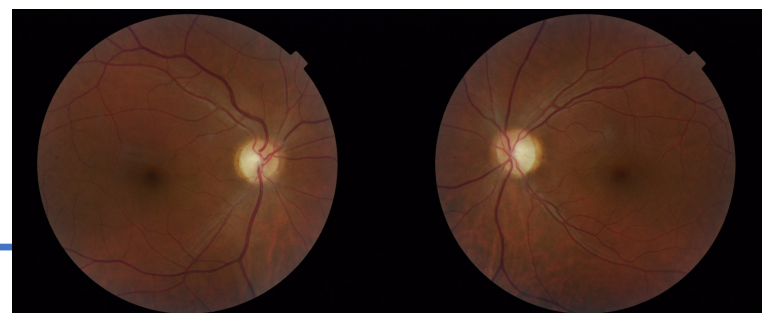
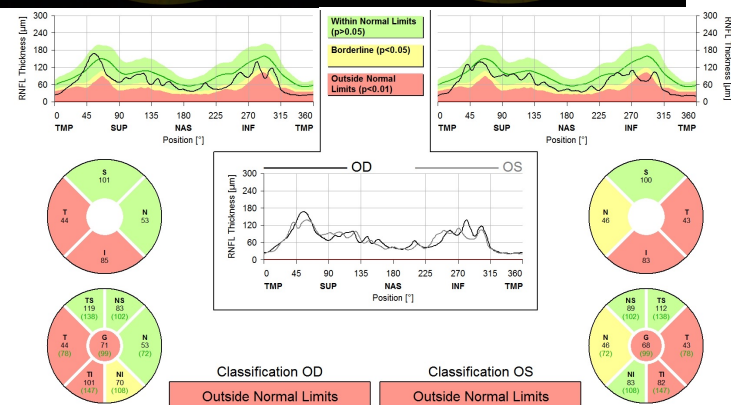
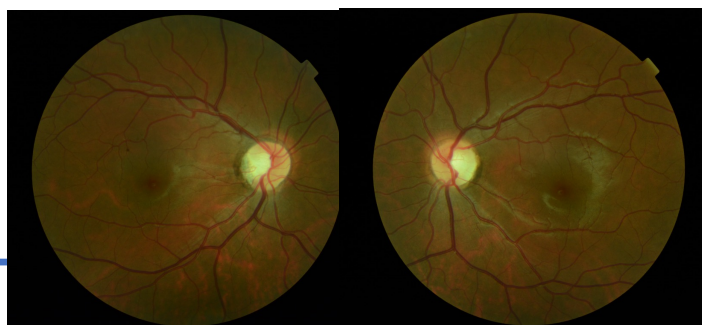
LE: 0.4

CV: Defectos paracentrales

Mutación OPA1



Paciente 5-6: Niña y padre afecto



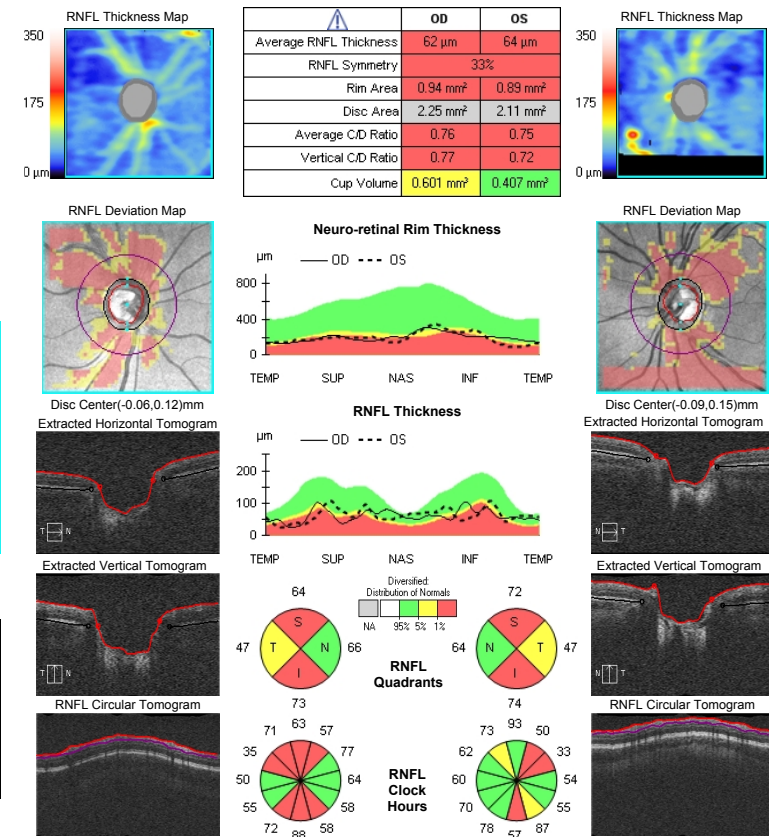
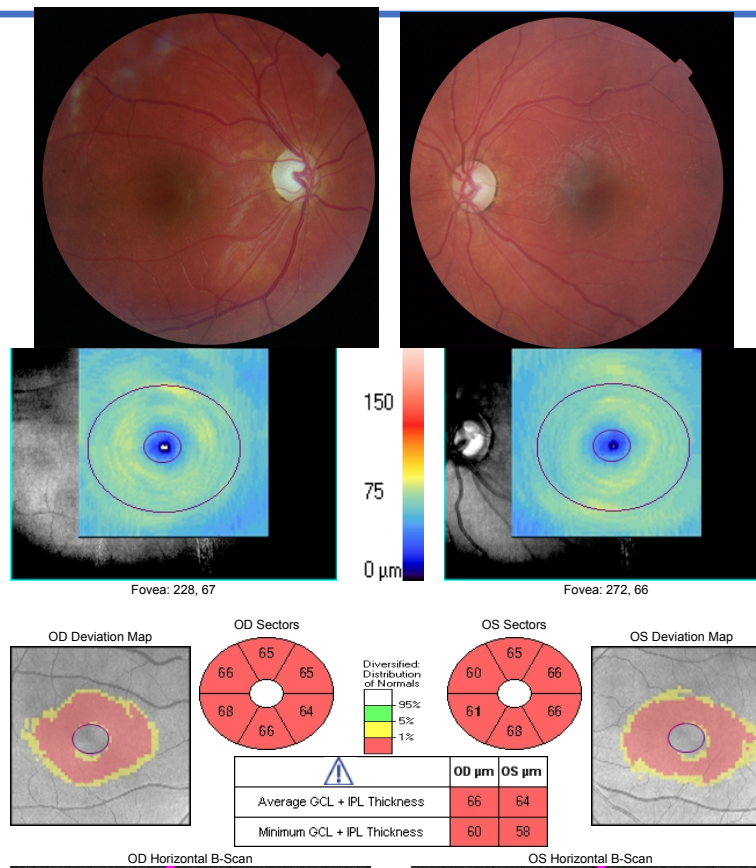
Autosómicas Recesivas

	Infantil precoz (congenita) simple	Behr's type; complicada	Con diabetes mellitus ±sordera WFS1 DIDMOAD
Edad debut	3-4 años	1-9 años	6-14 años
Déficit visual	Moderado 20/200 a MM	Moderado 20/200	Severo 20-400 a CD
Nistagmus	Usual	50%	No
Visión cromática	Severa discromatopsia*	Moderada-severa discromatopsia	Severa discromatopsia
Disco óptico	50% leve palidez temporal	leve palidez temporal	Palidez marcada difusa
Sistémico	NO AO Aislada	SI: Oftalmoparesia, nistagmus, ataxia, paraplejia espástica, NPP, discapacidad intelectual	Si: Diabetes Mellitus, Diabetes Insípida, Sordera, Vejiga neurógena
Evolución	Estable OP 16-80	Estable AO/Progresiva severe	Progresiva

Patient 7: Diabetes Mellitus + Optic Atrophy

Niña de 6 a
AVL: 0.3/ 0.3
ISHIHARA: 2/17
Y 3/17
WFS1 Mutation

***Importante
Diagnóstico:**
manejo
multidisciplinary/
Centros de
referencia



Patient 8: Hipoplasia de NO

Niña de 5

AVL: 0.15/0,2

Nistagmus, endotropia

Refracción cicloplejia:

+1 -1 x 136

+1,25-0,75 x 41

Estudio:

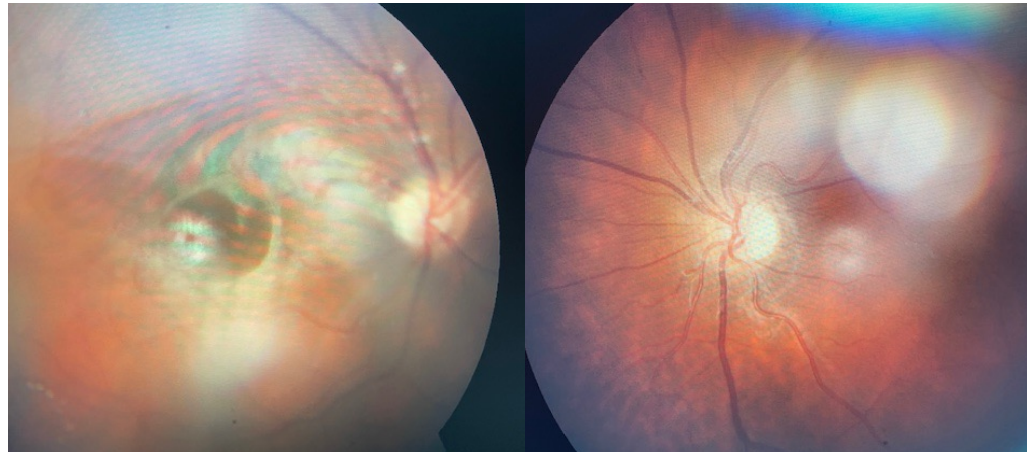
RMN, PEV, Neuropediatría y
endocrino

RMN:

- Atrofia NO

Endocrino: Normal

Neuropediatría: Retraso del
lenguaje y psicomotricidad,
problemas de comportamiento y
socialización



Patient 8: Atrofia NO AD Hereditaria PLUS

Niña de 8 años

AVL: 0,2+1/0,3→ Binocular 0,5

Nistagmus, endotropia +5°

Tortícolis mentón bajo

HRR: Discromatopsia rojo-verde moderada

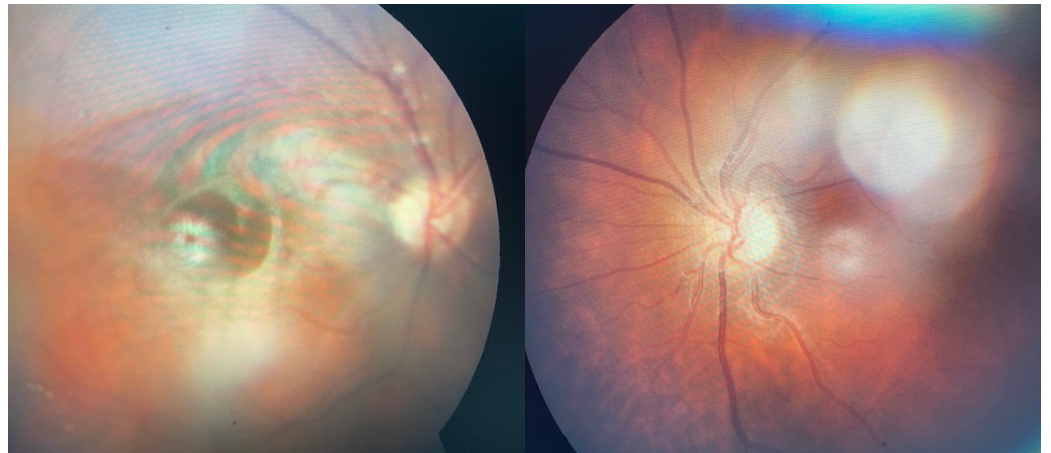
CV: Confrontación: parece negligencia hemicampos inferiores

Estudio genético: atrofas ópticas hereditarias:

Variante missense o delecciones en

gen **NR2F1** **Síndrome Bosch.Boonstra AD:**

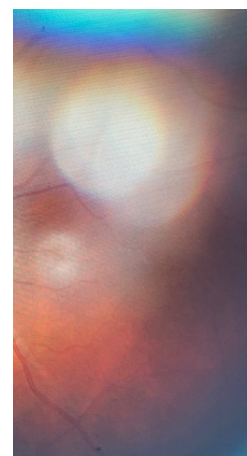
Discapacidad intelectual variable, hipotonía, trastornos del comportamiento, atrofia del nervio óptico



Nuclear genes identified in patients with isolated or syndromic optic atrophy

Associated gene/locus	Cytogenetic location	OMIM ^a of associated gene	Inheritance mode	Name of disease/associated phenotype		OMIM ^a of the disease
				Isolated optic atrophy	Syndromic optic atrophy	
<i>MFN2</i>	1p36.22	608507	AD		Optic atrophy+ motor and sensory neuropathy (Charcot-Marie-Tooth disease, axonal, type 2A2A; CMT2A2A)	609260
					Optic atrophy+hereditary motor and sensory neuropathy VIA (HMSN6A)	601152
			AR		Optic atrophy+ motor and sensory neuropathy (Charcot-Marie-Tooth disease, axonal, type 2A2B; CMT2A2B)	617087
<i>ATAD3A</i>	1p36.33	612316	AD/AR		Harel-Yoon syndrome: optic atrophy, peripheral neuropathy, delayed psychomotor development, intellectual disability, spastic paraplegia (HAYOS)	617183
<i>NDUFS2</i>	1q23.3	602985	AR	+		^b
<i>NDUFS1</i>	2q33.3	157655	AR/XLD		Optic atrophy+ multisystem neurological disorder	252010
<i>DNAJC19</i>	3q26.33	608977	AR		Optic atrophy+ dilated cardiomyopathy with ataxia, type V 3-methylglutaconic aciduria (DCMA syndrome)	610198
<i>OPA1</i>	3q29	605290	AD	+	Optic atrophy+ deafness, ophthalmoplegia, myopathy, ataxia, neuropathy (DOA+)	165500/125250
					Optic atrophy+ dementia, parkinsonism and chronic progressive ophthalmoplegia (CPEO)	
			AR		Optic atrophy+ lethal infantile encephalopathy, hypertrophic cardiomyopathy	
					Behr syndrome: myoclonic epilepsy, progressive spastic paraplegia, dysarthria, extra-pyramidal tract signs, ataxia, urinary incontinence, mental retardation, posterior column sensory loss or muscle contractures (BEHR)	210000
<i>WFS1</i>	4p16.1	606201	AD	+	Wolfram-like syndrome (WFSL); Wolfram syndrome-like phenotype	614296
			AR	+	Wolfram syndrome 1 (WFS1)	222300
<i>CISD2</i>	4q24	611507	AR		Wolfram syndrome 2 (WFS2)	604928
<i>NR2F1</i>	5q15	132890	AD		Bosch-Boonstra-Schaaf optic atrophy syndrome	615722
<i>SLC25A46</i>	5q22.1	610826	AR		Optic atrophy+ motor and sensory neuropathy (Charcot-Marie-Tooth disease, type 6B, HMSN6B, CMT6B)	616505
<i>RTN4IP1</i>	6q21	610502	AR	+	Optic atrophy+ ataxia, mental retardation, epilepsy (OPA10)	616732
<i>DNAJC30</i>	7q11.23	618202	AR	+	Optic atrophy+ childhood-onset Leigh syndrome	^b
<i>OPA6^a</i>	8q21-q22	258500	AR	+		258500
<i>FXN</i>	9q21.11	606829	AR		Friedreich ataxia (FRDA)	229300

Continued



Niña de 8 años
AVL: 0.15/0,2
Nistagmus, e
Torícolis men
HRR: Discro
CV: Confronta
inferiors

Estudio gené
Variante miss
Síndrome B

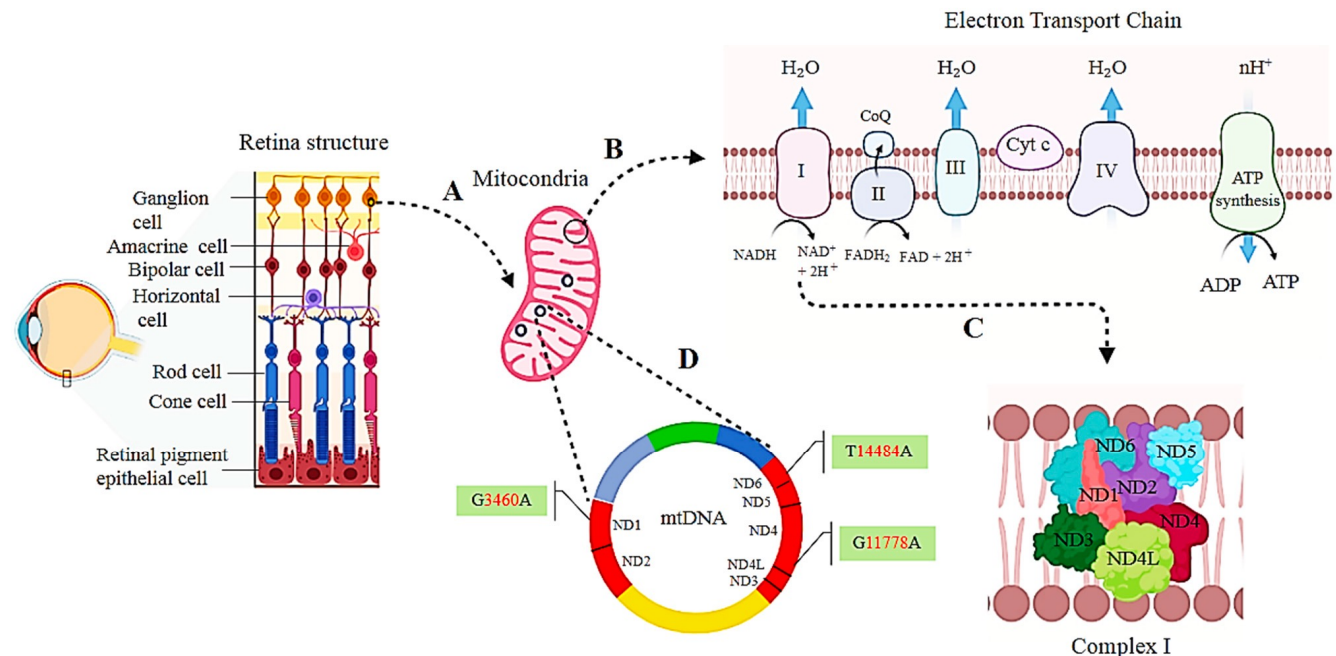
Discapacida
trastornos d
atrofia del n

Manejo y seguimiento AO Hereditarias:

- **Control de función visual:** AV; Visión de colores; CV; MOE; OCT (anual)
- **Evaluación auditiva (anual)**
- **Test de tolerancia oral de glucosa (excluir DIDMOAD):** *Importante dxco precoz y manejo multidisciplinar Wolfram: oftalmo, ORL, endocrino urólogo, neurólogo, psiquiatra*
- **Evaluación neurológica:** Formas plus o sistémicas
- **Estudio genético:** Realizarlo en las hipoplasias sin displasia septo-óptica

Neuropatía óptica Hereditaria de LEBER (NOHL)

- Enfermedad mitocondrial más frecuente en adultos: 1/30.000-50.000 individuos
- 3 mutaciones principales (variaciones “missense”) >95% de los casos:
- 10% Otras mutaciones (>50 variantes)
- Mayor prevalencia en Varones: 3-1
- Bilateral 97% al año (6-8 semanas)

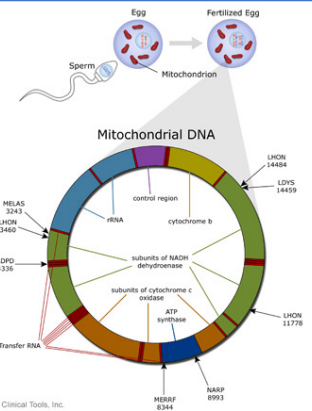


Current and Future Landscape in Genetic Therapies for Leber Hereditary Optic Neuropathy. Cells 2023

Neuropatía óptica Hereditaria de LEBER (NOHL)

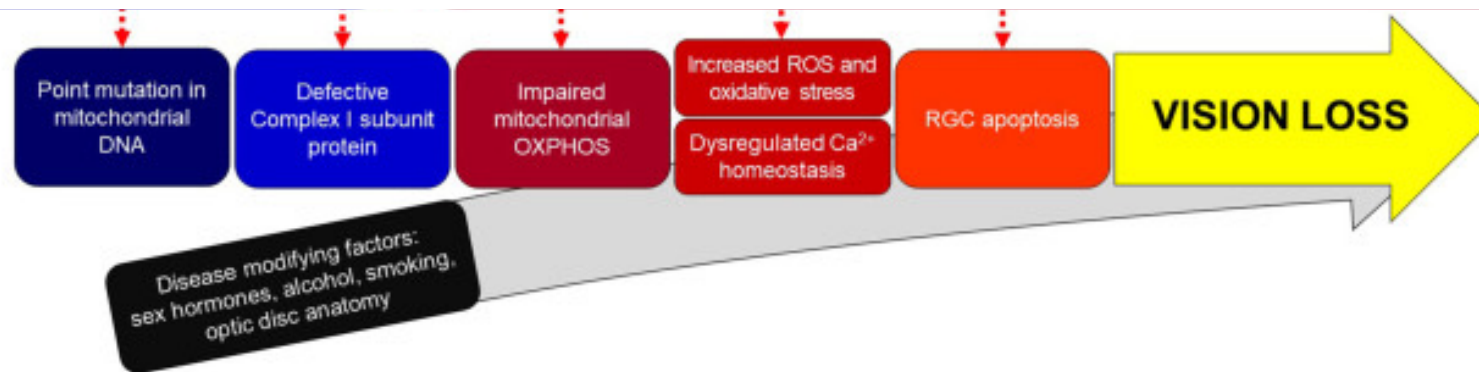
Consejo genético complejo/ penetrancia variable:

- Varones penetrancia 50% y mujeres 10%
- Factores genéticos (mutaciones secundarias; heteroplasmía; 85% de los afectados son en homoplasmía).
- Factores ambientales desencadenantes: tabaco, alcohol, tóxicos, trauma, edad



Variación de DNAm subunidad 1	NT Δ	% Pacientes portadores de la variante	Penetrancia (% en varones)	Recuperación de visión (%)
m.11778 G > A/ND4	G > A	69	82	4–25
m.3460 G > A/ND1	G > A	13	40–80	22–25
m.14484 T > C/ND6	T > C	14	68	37–65

NOHL: Fisiopatología



Shamsnajafabadi H et al. Current and Future Landscape in Genetic Therapies for Leber Hereditary Optic Neuropathy.

Neuropatía óptica Hereditaria de LEBER (NOHL): Clínica y diagnóstico

- Varón de 15 años sano deportista,
- Déficit de visión indolora OD de 10 días de evolución
- AF: Tío materno tuvo una pérdida de visión unilateral de niño que no recuperó

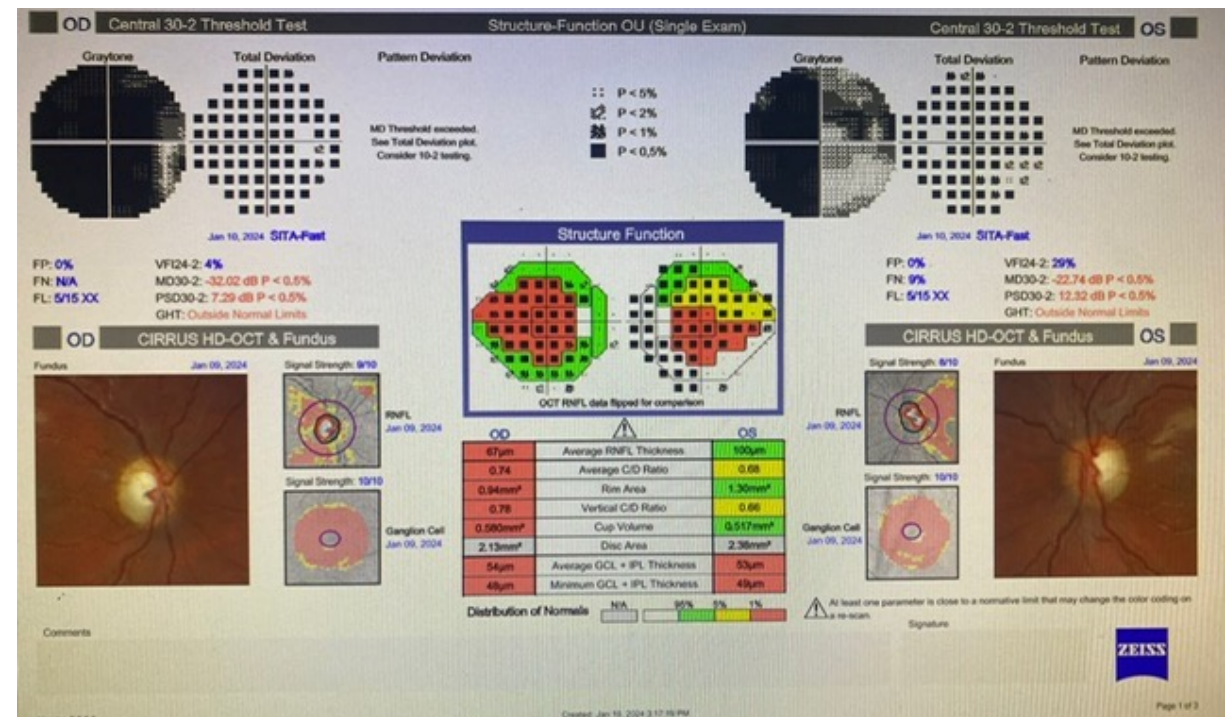
○ AVCC:

OD: Bultos

OI: 0,5

Diagnóstico genético:

MT-ND5 M-13084T>C

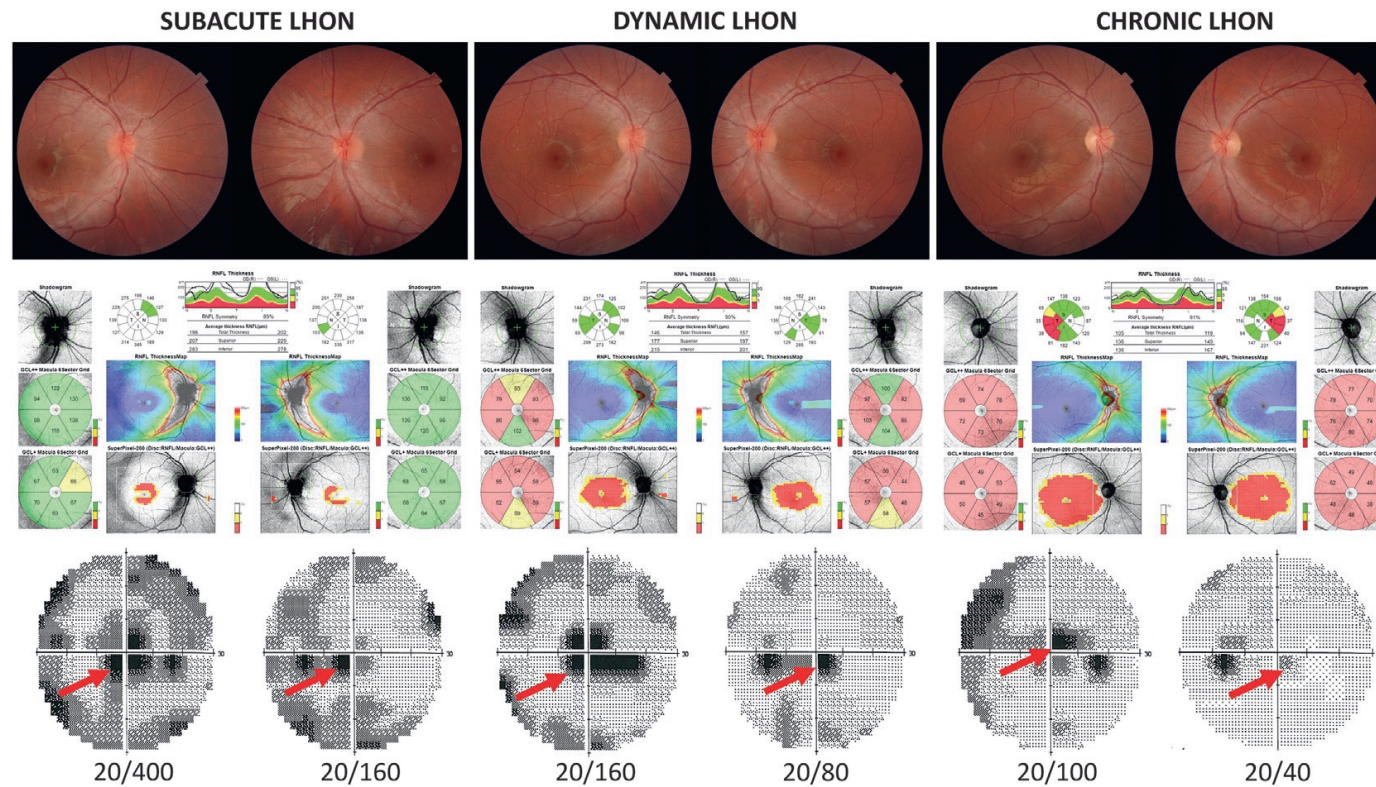


Cortesía de la Dra. Ana Arce (Hospital de Manacor)

Neuropatía óptica Hereditaria de LEBER (NOHL): Niños <12 años mejor pronóstico recuperación visual

90% 3 MUTACIONES PRINCIPALES ND4. ND1, ND 6	
Edad debut	Pico 15-30 años
Déficit Visual	Severo progresivo: <20/200→ off chart (central y periférico)
Campo Visual	Escotoma Central--> Abolido
Nistagmus	No
Visión Cromática	Muy alterada
Disco óptico	Palidez temporal leve ± excavación temporal
Evolución	Severa y progresiva Bilateral Puede existir recuperación espontánea a partir del año
Mejor pronóstico	Niños <12 años, Mutación 14484 (ND6); Evolución más lenta; Papilas más grandes

Fases evolutivas en NOHL



Carelli et al. Mitochondrial optic neuropathies Handbook of Clinical Neurology, Vol. 194 (3rd series) Mitochondrial Diseases, 2023

NOHL Plus: Manifestaciones extraoculares

- **Síndrome de Leigh:** déficit del complejo piruvato-deshidrogenasa y/o déficit de los complejos I-IV de la cadena respiratoria mitocondrial . Clínica: crisis convulsivas, retraso psicomotor, atrofia óptica, hipotonía, debilidad, letargia, vómitos, movimientos anormales (ataxia, temblor), signos piramidales, irritabilidad, *nistagmo*, *oftalmoplejía externa*, *pérdida de visión*, anormalidades respiratorias
- **Encefalopatía juvenil complicada con distonía espástica, ataxia y pg psiquiátrica**
- **LHON- MELAS**
- **NOHL-EM: Enfermedad de Harding**
- **LHON- Parkisonismo**
- **Ataxia cerebelar**
- **Mioclonus**
- **Anomalías de conducción cardíaca**

NOHL Diagnóstico:

- **Sospecha clínica → Remitir a Centro terciario con Neuroftalmología:**
- **Estudio genético precoz:**
 - **Estudio genético de las 3 mutaciones principales (90%)**
 - **Secuenciación masiva del DNA-Mitocondrial (10%)**
- **Instaurar Idebenona precoz**

NOHL: Aproximación terapéutica

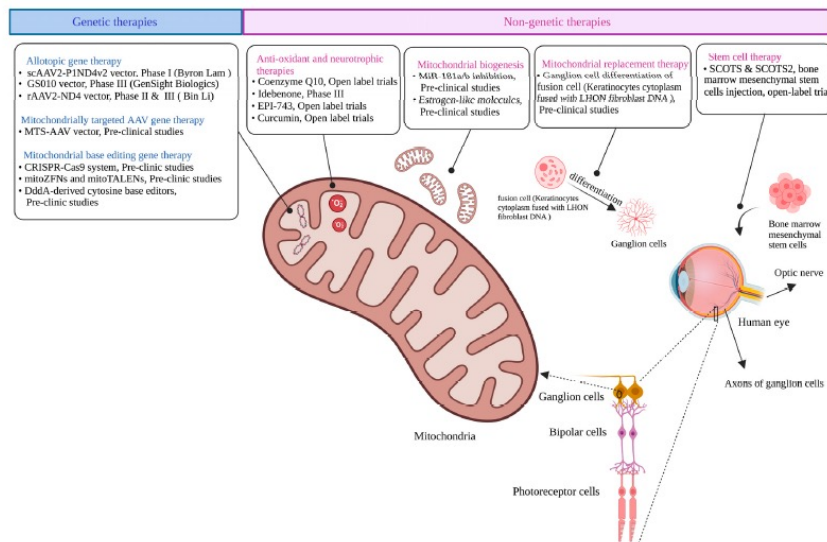
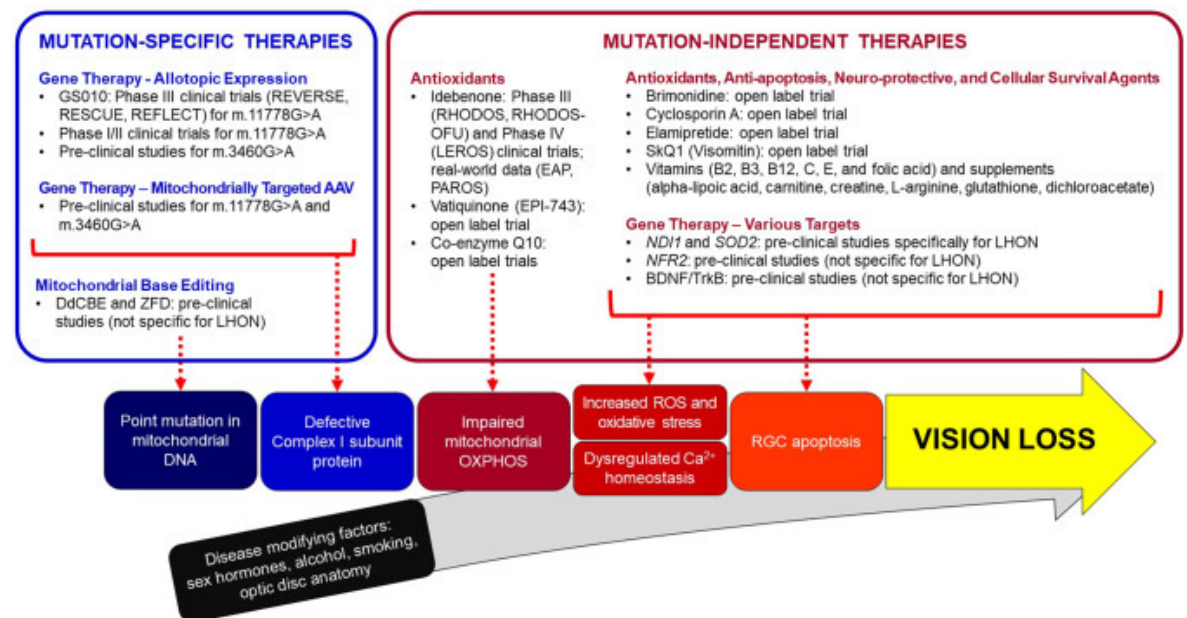


Figure 3. Schematic presentation of different therapeutic approaches in LHON. Current therapeutic strategies for LHON include genetic therapies, antioxidant and neurotrophic therapies, mitochondrial biogenesis, mitochondrial replacement therapy, and stem cell therapy. The figure was created using BioRender (www.biorender.com).

THERAPEUTIC DEVELOPMENT PIPELINE FOR LEBER HEREDITARY OPTIC NEUROPATHY



Shamsnajafabadi H et al. Current and Future Landscape in Genetic Therapies for Leber Hereditary Optic Neuropathy. Cells. 2023 ;Chen BS, Yu-Wai-Man P, Newman NJ. Developments in the Treatment of Leber Hereditary Optic Neuropathy. Curr Neurol Neurosci Rep. 2022

Tratamiento Idebenona, Raxone (EMA 2015)

○ **Indicación principal:**

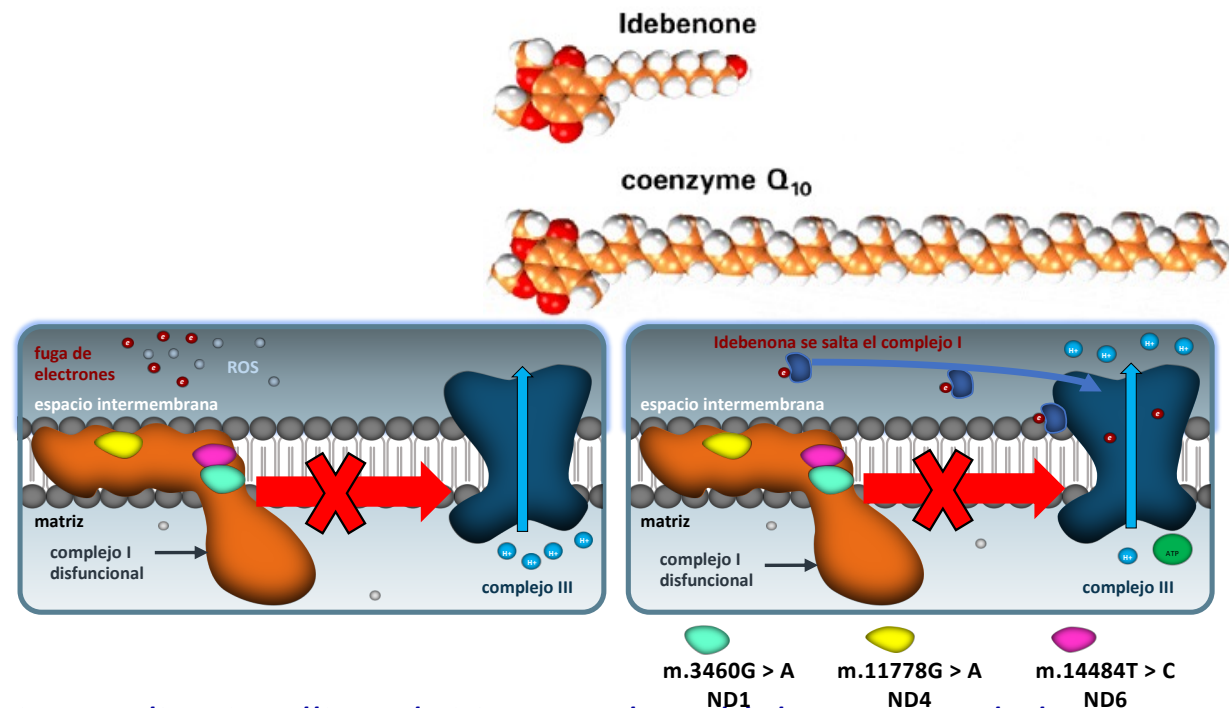
Pacientes <1 año de evolución:

○ Tratamiento 900 mg/ 24 h: 2 comp 150 /8 h

-1 año mínimo

-Hasta alcanzar la meseta de recuperación

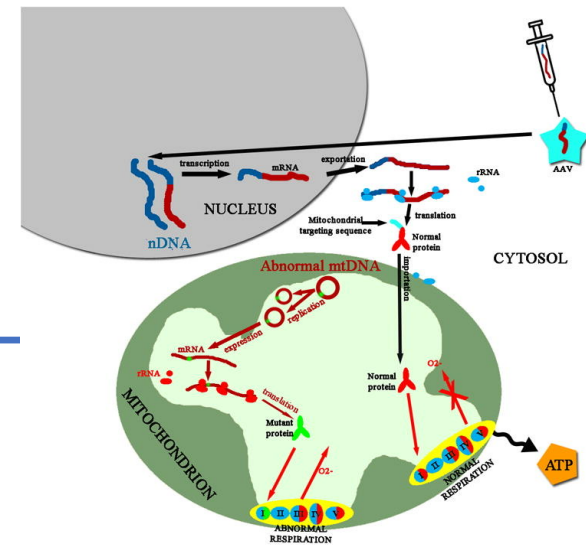
visual



RHODOS trial Klopstock et al., 2011; Retrospective studies Carelli et al., 2011; Real world data, Expanded Access Program Catarino et al., 2020; Gueven et al 2021

Carelli V et al. International Consensus Statement on the Clinical and Therapeutic Management of Leber Hereditary Optic Neuropathy J Neuroophthalmol. 2017; 37:371-81;

NOHL: Terapia génica: rAAV-ND4 LUMEVOQ (GS010lenadogene nolparvovec)



○ Expresión alotópica:

Versión nuclear codificada de ND4.MT (salvaje o no mutada) → vector AAV2 → Expresión del gen en el núcleo → síntesis de la proteína ND4 en citoplasma → proteína importada a la mitocondria mediante una MTS (secuencia mitocondrial diana)

○ Estudios **RESCUE**; **REVERSE**: **Fármaco**: Lumevoq Gensight → bajo revisión EMA

- No evitan bilateralización o progresión al Nadir
- Resultados a 2 años: Mejoría Clínicamente relevante en 71% y 82% de los pacientes: 22.5 letras

Yu- Wai Man et al 2020; Newman et al 2021; Peragallo y Newman 2015

Conclusiones NOHL: Raro en niños

- **Pensar en ella en el diagnóstico diferencial:** de Pérdida aguda/ subaguda severa de la visión central, indolora, bilateral, pupilas respetadas, mala recuperación y exclusión de secundarias y neuroinflamatorias
- **Evolución atípica y grave-> sospecharlo**
- **Niños prepuberales mejor pronóstico**
- **Centros de referencia con Neuroftalmología**
- **Diagnóstico genético**
- **Interconsulta a Neurología (formas plus)**
- **Pautar Idebenona 900 mg/ día lo antes posible**