

Neuropatía óptica hereditaria de Leber

Leber's hereditary optic neuropathy

Dra. Yannara Elina Columbié Garbey,^I DrC. Rosaralis Santiesteban Freixas,^I
Dra. Yaimara Hernández Silva,^{II} Dra. Odelaisys Hernández Echavarría^{II}

^I Instituto de Neurología y Neurocirugía "Rafael Estrada González". La Habana, Cuba.

^{II} Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". La Habana, Cuba.

RESUMEN

La neuropatía óptica hereditaria de Leber es una enfermedad de herencia materna que se caracteriza por la pérdida subaguda, indolora y bilateral, aunque por lo general no siempre al unísono de la visión central. Predomina en hombres jóvenes y es causada por mutaciones puntuales del ADN mitocondrial. Esta es una de las neuropatías ópticas hereditarias más frecuentes y altamente invalidante, cuyo diagnóstico de certeza lo constituyen los estudios moleculares. El propósito de esta revisión es alertar en cuanto a su diagnóstico y posible incremento en condiciones ambientales favorecedoras. Se realizó una búsqueda automatizada de artículos científicos relacionados con el tema, en PUBMED e Hinari, que resultó en 37 publicaciones realizadas durante los años 1988-2010. Se estudiaron y discutieron aspectos de la enfermedad tales como antecedentes históricos, factores de riesgo, epidemiología, genética, características clínicas, diagnóstico y tratamiento; además de profundizar en su estado actual en nuestro contexto. En Cuba actualmente se conoce de la existencia de varias familias que padecen la neuropatía óptica hereditaria de Leber. El alza de la incidencia probablemente se debió a las condiciones medioambientales que favorecen o son factores de riesgo de esta entidad, como ocurrió durante la pasada epidemia de neuropatía óptica en Cuba. Cada día se producen más avances en el campo de la genética, que permiten identificar un número mayor de mutaciones asociadas a esta entidad. Esto unido al conocimiento de las características clínicas de la enfermedad ha permitido identificar las familias afectadas y actuar sobre los factores de riesgo.

Palabras clave: Neuropatía óptica hereditaria de Leber, ADN mitocondrial, discapacidad visual por neuropatía óptica.

ABSTRACT

Leber's hereditary optic neuropathy is a maternally inherited disease characterized by subacute, painless and bilateral loss of the central vision, although not always at the same time. It predominates in young men and is caused by mitochondrial DNA spot mutations. This is one of the most common hereditary and highly disabling optic neuropathy, the precise diagnosis of which is based on the molecular studies. The purpose of this article was to alert specialists on the possible diagnosis and increase of this impairment under favorable environmental conditions. A computerized search of scientific articles related to the subject was made in Hinari and PUBMED, which resulted in 37 publications during the years 1988 through 2010. Several disease aspects such as historical background, risk factors, epidemiology, genetics, clinical features, diagnosis and treatment were studied and discussed, in addition to delving into current status of the disease in our country. Several Cuban families are presently known to be affected by Leber's hereditary optic neuropathy. The rise of incidence was probably due to environmental conditions that favor or are risk factors for this entity, as occurred during the last epidemic of optic neuropathy in Cuba. Every day there are more advances in the field of genetics that allows identifying a higher number of mutations associated with this disease. This event together with advanced knowledge of its clinical features has made it possible to identify the affected families and to control the risk factors.

Key words: Leber's hereditary optic neuropathy, mitochondrial DNA, visual impairment from optic neuropathy.

INTRODUCCIÓN

La neuropatía óptica hereditaria de Leber (NOHL) es una enfermedad de transmisión materna, que fue descrita por primera vez en 1871 por *Theodor Leber*.¹ Se demostró un siglo después que se debía a mutaciones puntuales del ADN mitocondrial (ADNmt),²⁻⁵ aunque se sospecha que otros factores ambientales y genéticos están relacionados.⁶⁻⁹ El hallazgo de mutaciones específicas en el ADNmt en pacientes con similar fenotipo ha permitido garantizar el diagnóstico que hasta hace algunos años se basaba en la herencia de tipo mitocondrial, las características clínicas y el aspecto del fondo de ojo que en ocasiones puede resultar similar a otras neuropatías ópticas.^{6,7,10} Este tipo de neuropatía por lo regular se sospecha tardíamente, sobre todo si no se han precisado antecedentes de herencia mitocondrial.

En Cuba fueron reportados varios casos de la enfermedad, en la década de los 90, durante la epidemia de neuropatía óptica (NOE) y periférica que sufrieron más de 50 000 habitantes del país. Esto se debió posiblemente al estrés oxidativo a que estuvo sometida la población debido a carencias nutricionales; así como a la exposición a factores tóxicos y medioambientales comunes a ambas enfermedades. Entre estos el cigarro y el alcohol, que además del déficit nutricional, se identificaron como factores de riesgo en la NOE y en ocasiones asociados a la NOHL como factores predisponentes.⁷

Las similitudes clínicas que presentaban ambas entidades hicieron diagnosticar de inicio a casi todos los casos de NOHL equívocamente como NOE;^{7,8} sobre todo en pacientes con clínica sugestiva de neuropatía epidémica y déficit visual grave que no mejoraban con tratamiento. Un grupo de ellos fueron sometidos a estudios moleculares para descartar NOHL y se detectó varias mutaciones primarias del ADNmt responsables de esta entidad. Desde esa fecha se tiene más en cuenta esta enfermedad en Cuba como causa de pérdida visual en adultos jóvenes en los que se sospecha diagnóstico de neuropatía óptica nutricional, más cuando los factores de riesgo persisten, aunque en menor cuantía que cuando surgió la epidemia.

Por ser una enfermedad altamente relacionada con discapacidad, que disminuye de forma importante la calidad de vida de quienes la padecen, es de vital importancia su diagnóstico para dar el apropiado consejo genético a enfermos y familiares, y evitar el nacimiento de posibles afectados. Somos del criterio además, que la identificación temprana de estos pacientes, facilita la instauración de medidas encaminadas al control de factores de riesgo; esto pudiera retardar en cierta manera el curso de la enfermedad o su aparición en el otro ojo con tanta gravedad y que no apareciera en los familiares portadores de la mutación. Lo antes expuesto constituyó motivo para realizar esta revisión del tema. Conociendo las principales características de esta entidad, podremos tener un manejo más adecuado de estos pacientes.

Se realizó una búsqueda automatizada de artículos científicos relacionados con el tema, en PUBMED e Hinari, que resultó en 55 publicaciones realizadas durante los años 1988-2010. Los descriptores utilizados fueron neuropatía óptica hereditaria de Leber, enfermedades mitocondriales y nervio óptico. Los idiomas de los artículos revisados fueron español e inglés. Para profundizar en el estado actual de la NOHL, se revisaron artículos desde los años 2000 hasta 2010, con excepción de los artículos que aportaban información histórica.

De la neuropatía óptica hereditaria de *Leber* se abordaron los siguientes aspectos: antecedentes históricos, factores de riesgo, epidemiología, características clínicas y tratamiento. Además se profundizó en el estado actual de la enfermedad en el contexto cubano.

DESARROLLO

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

En 1988, *Wallace* y otros identificaron por primera vez, el primer punto de mutación en el ADNmt ligado a una enfermedad hereditaria. Describieron la sustitución de un simple nucleótido, adenina por guanina, en la posición 11 778 del ADNmt, en ND4 del complejo I de la cadena respiratoria.²

En 1991, *Huoponen* y otros encontraron un nuevo tipo de mutación en la posición 3 460, que codifica para la subunidad I ND1, del complejo I, que ha sido confirmada por otros autores.^{3,4} Fue propuesta otra mutación en la posición 14 484 por *Howell* y otros.⁵ A estas tres mutaciones se les ha designado como marcadores de la enfermedad o primarias, porque con solo una presente los pacientes con NOHL tienen un alto riesgo de padecer la enfermedad.

En Cuba, la primera notificación de casos con NOHL la hizo el médico sueco *Anton Lutz*, en 1912; el segundo reporte lo hizo el doctor *Michio Hirano* en 1994, de la Universidad de Columbia, en un paciente con la mutación 3 460, durante el acmé de

la neuropatía epidémica cubana, en la ciudad de Santiago de Cuba. Le siguió *Newman* y otros, 1994, quienes notificaron un caso con la mutación 11 778; *Rodríguez* en 1998, en el laboratorio de genética molecular de Sancti Spíritus notificó cinco familias con la mutación 11 778, pertenecientes al centro y oriente de Cuba.⁷ *Santiesteban* y otros, en 1999, reportan 14 casos de NOHL, diagnosticados en el Instituto de Neurología y Neurocirugía, considerado centro de referencia nacional para el estudio de esta enfermedad.⁷ Actualmente se conoce de la existencia de 14 familias con NOHL en el país con comprobación mitocondrial.

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

La enfermedad en el mundo tiene una incidencia aproximada de 1/40 000 habitantes.^{8,11} Se reporta una prevalencia de 1/50 000 habitantes en Finlandia, país con un número de 36 familias de NOHL diagnosticadas, que comprenden casi 1000 miembros. Los estudios en estas familias indican que la penetrancia global de NOHL es más baja que el estimado previo, y que las hembras afectadas tienen una incidencia de descendencia afectada mayor en comparación con las no afectadas.¹²

En el Instituto de Neurología y Neurocirugía de Cuba, *Santiesteban* y otros comprobaron el diagnóstico de NOHL en 76 sujetos de 13 familias, mediante estudios de biología molecular. En las familias estudiadas por este autor se encontraron los 3 tipos de mutaciones primarias que se describen en esta enfermedad, con una distribución por tipo de mutación primaria similar a las descritas hasta ahora en América y en Europa. La mutación 11 778 como la más frecuente, seguida de la 3 460 y la 14 484, aunque en un porcentaje menor para esta última.⁷

Actualmente, la mutación de *Wallace* es considerada como la responsable del 40 al 80 % de los casos con NOHL, a excepción de Japón en que llega al 90 % de los pacientes. La 3 460 y 14 484, también primarias, han sido notificadas entre el 10 y 15 % de estas familias.^{9,13} *Santiesteban* comprobó y notificó un aumento en la incidencia de la enfermedad durante los años de la epidemia de neuropatía óptica tóxica nutricional.⁷

La edad de inicio usual descrita por los diferentes autores oscila entre los 15 y 35 años de edad.^{6,7,12,14,15} En el estudio realizado por *Santiesteban*, el promedio de aparición fue de 28 a 30 años de edad, mayor en los individuos con la mutación 11 778 en la que dos pacientes con esa mutación sobrepasaban los 40 años al debut.⁷

En relación con el sexo se observa un predominio de afectación de pacientes varones.^{15,16} *Newman* y otros, en un estudio de 72 afectados de 43 familias con la 11 778, encontraron que 81,9 % eran varones.¹⁵ En general, la afectación de varones está entre 77 y 90 % de los pedigrís, excepto en Japón.^{7,9,11} En los casos estudiados por *Santiesteban* y otros se produjo un leve predominio de varones 57 %, con excepción de dos familias con la mutación 3 460, en la que hubo un predominio del sexo femenino.⁷

FACTORES DE RIESGO

En diferentes estudios se reportan factores tóxicos como el consumo de cigarro, alcohol, deficiencias nutritivas; así como enfermedades intercurrentes, como factores que propician la aparición de la enfermedad, pues todos son capaces de dañar la

fosforilación oxidativa y por tanto la producción de ATP.^{6,9,17} Tal es el caso del cianuro del cigarro y tabaco ya mencionados, y del ácido fórmico proveniente del alcohol metílico que tienen en pequeñas cantidades las bebidas alcohólicas. Una deficiencia de vitamina B12 o ácido fólico, llevaría a la acumulación de ácido fórmico y cianuro que son inhibidores de la citocromo c oxidasa, la cual es parte de la cadena de transporte de electrones. Esto puede interferir con la producción de ATP a cuya falta es muy sensible el nervio óptico, porque para su correcto metabolismo requiere grandes cantidades de este nucleótido; por lo cual sería fácil entender la magnitud del daño ocasionado por estos agentes externos.

GENÉTICA

Dado que las mitocondrias de una persona derivan del citoplasma del óvulo, la herencia de esta enfermedad es materna. Cada mitocondria contiene de dos a diez copias de ADN circular donde se localizan los genes, que codifican para 13 de las 67 proteínas que componen la cadena respiratoria.^{14,18}

Las mutaciones primarias de NOHL 11 778, 14 484 y 3 460 afectan el complejo I del ADN mitocondrial o los genes de la ubiquinona oxidoreductasa.¹⁴ La neuropatía óptica hereditaria de *Leber* es el resultado de un defecto en la cadena respiratoria. Las mutaciones mitocondriales afectan los tejidos altamente dependientes del metabolismo oxidativo, tales como la retina, el sistema nervioso central, el corazón y el riñón. Se han hecho estudios para comprender la bioquímica de las células afectadas por las mutaciones que causan NOHL, usando híbridos citoplasmáticos sin mitocondrias a las cuales se les introducen mitocondrias de individuos afectados. Estas investigaciones han permitido determinar que las mutaciones de la posición 14 484 producen una reducción en la transferencia de electrones y en la síntesis de ATP del complejo I, por su parte la mutación 11 778 induce un desdoblamiento de la respiración en el híbrido, mientras que la mutación 3 460 afecta la velocidad del consumo del oxígeno.¹⁹ El estrés oxidativo induce la apoptosis en las células portadoras de las mutaciones.²⁰ Además se ha visto una disminución en las defensas antioxidantes (superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y glutatión reductasa) en las células portadoras de mutaciones de esta enfermedad.^{20,21} La apoptosis celular que se produce en esta neuropatía óptica, es la responsable de las manifestaciones clínicas de la enfermedad y el deterioro visual. El nervio óptico es dependiente de ATP, para garantizar el constante flujo axoplásmico, necesario para el transporte de la información a lo largo de la vía visual.

Recientemente *Yang* y otros confirmaron la presencia de la mutación G3635A como una forma rara de mutación primaria implicada en la patogenia de esta enfermedad²² y fueron estudiadas dos familias. Anteriormente esta mutación había sido reportada en una familia rusa, como una mutación que contribuía al aumento de la expresión de la enfermedad. No se encontró otros artículos que reporten esta nueva mutación en otras familias afectadas.

Además de los tres puntos conocidos de mutaciones en el ADNmt, se ha descrito otro como la mutación 15 257 que se ha concluido forma parte de las llamadas mutaciones secundarias, que deben asociarse para dar el fenotipo de la enfermedad.²³ Estas mutaciones secundarias suman más de diez en tres complejos diferentes de la cadena de fosforilación oxidativa, sin que hasta ahora se sepa exactamente qué efecto provocan. Se supone que la enfermedad puede ser dada por el efecto aditivo de varios insultos genéticos y medioambientales.^{10,17,18} Compartimos este último criterio emitido por varios autores, lo que parece estar presente en los casos descritos por *Santiesteban*.⁷ El alza en el comportamiento que tuvo la NOHL en Cuba, durante la

epidemia de neuropatía óptica sufrida en los inicios de la década del 1990, donde fue evidente el hecho de que no todos los pacientes mal alimentados que abusaron del alcohol y del cigarrillo desarrollaron este tipo de neuropatía óptica, es un elemento que sugiere una posible susceptibilidad genética individual de los afectados. Por lo tanto habría que estudiar si pudiera estar asociado a una mutación del ADN, aunque el Centro de Control de Enfermedades de Atlanta no detectó mutaciones primarias ni secundarias para poder sostener esta hipótesis.

El 85 % de los pacientes con NOHL presentan mutaciones ADNmt homoplásmicas (un solo tipo de ADNmt), el restante 15 % son heteroplásmicas (presencia de ADNmt mutante y no mutante en diferentes proporciones). Las mutaciones mitocondriales son generalmente heteroplásmicas. El grado de heteroplasma de un paciente determina si va a tener o no la enfermedad. La relación entre los niveles de heteroplasma y la condición clínica fue estudiada por *Man* y otros, quienes mostraron que pacientes heteroplásmicos con alto grado de mutación en ADNmt tenían mayor probabilidad de desarrollar pérdida visual.¹⁸ Diferentes estudios han demostrado que con cerca de un 70 % del ADNmt mutado se expresa la enfermedad.^{8,24} Por otra parte la presencia de una de las mutaciones primarias de la enfermedad, como la 11 778, 3 460 y 14 484, no significa que se vaya a padecer la misma, porque se ha observado que sujetos con la mutación de forma homoplásmica no siempre llegan a padecer los síntomas.^{8,24}

Las mutaciones secundarias como 3 394, 4 216, 4 917, 5 244, 7 444, 9 438, 13 708, han sido estudiadas con respecto a la génesis de la enfermedad. Actualmente se conocen más de 19 mutaciones secundarias y cada día con el desarrollo de la genética seguirán reportándose otras relacionadas con esta enfermedad.

Ninguna de estas mutaciones primarias ya mencionadas ocurre simultáneamente. Se ha propuesto que las mutaciones secundarias actúan en forma sinérgica y que pueden aumentar la incidencia de NOHL cada vez que una mutación adicional se acumula en un linaje. Los hallazgos oftalmológicos y el pronóstico de los pacientes parece ser independiente de las mutaciones secundarias.²³

Newman y otros, en un gran estudio de 49 familias con la mutación 11 778, encontraron 57 % de casos esporádicos, o sea sin un patrón de herencia mitocondrial.²⁵ Debido a la presencia de casos esporádicos, otros autores como *Floreari* y el propio *Newman*, coinciden en que en los pacientes con fenotipo sugestivo de NOHL, aunque no exista herencia conocida, es necesario buscar al menos las 3 mutaciones primarias que se consideran en esta enfermedad.^{21,25}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación de los síntomas es de forma subaguda, con deterioro visual en días o semanas, lo que ocurre al unísono o con un intervalo por lo regular de semanas o meses entre uno y otro ojo.^{7,15} Los estudios psicofísicos como agudeza visual, la visión de color, y el campo visual muestran alteraciones que evidencian el daño en el nervio óptico. La visión de color en el eje rojo verde está muy afectada como es propio de la mayoría de las neuropatías.^{16,26}

Ventura y otros demostraron la afectación en el eje rojo verde en portadores asintomáticos de esta neuropatía. Este déficit se comportó con mayor incidencia y gravedad en los portadores masculinos, no siendo así en las mujeres con la mutación.²⁶ La misma diferencia intersexo encontró *Santiesteban* en los estudios de visión de color en la NOE, lo que en esos casos atribuyó en parte al defecto congénito

de visión en el eje rojo verde que padece el 8 % de los hombres.⁷ El defecto del campo visual en la NOHL es el escotoma cecocentral denso.^{7,14,18,25} Los hallazgos fundoscópicos varían en dependencia del estadio en que llegue el paciente.^{7,14}

En los casos de NOHL es característico, al inicio de la enfermedad (etapa presintomática), la tríada de microangiopatía telangiectásica, edema de fibras alrededor de la papila y ausencia de fuga de contraste de los vasos en la angiografía fluoresceínica. Las dilataciones capilares y telangiectasias, han sido reconocidas en el segundo ojo afectado aún antes de que comiencen a referirse en él, algún déficit visual.^{7,16,24}

Los cambios en el fondo de ojo pueden ser mínimos o estar ausentes. Muchas veces el paciente se examina cuando los cambios importantes para el diagnóstico ya han desaparecido y se muestra palidez total del disco sin ningún valor localizador. Se plantea que el aspecto hiperémico es la primera fase de la enfermedad (fase aguda), lo que da paso a la pérdida del haz de fibras papilomacular y seguidamente a la atrofia (fase atrófica), casi total, o total en la mayoría de los casos. En la etapa aguda es cuando se pierde visión, lo cual ocurre en pocos días. Se observa entonces en el fondo de ojo dilatación arteriolar, edema de fibras nerviosas peripapilares y angiopatía telangiectásica. La mejoría de la función visual es poco frecuente.^{14,16}

En portadores asintomáticos con la mutación primaria *Santiesteban* ha detectado daño funcional mediante estudios más precisos, como la prueba de sensibilidad al contraste y la visión de colores. En el examen de fondo de ojo, observó la dilatación de capilares en pacientes antes de hacerse sintomáticos.⁷

La neuropatía óptica hereditaria de Leber se puede manifestar en otras tres diferentes formas aunque atípicas, además de la clásica forma subaguda de días o semanas de evolución.¹⁴

- Subclínica
- De desarrollo lento
- De estadio agudo clásico pero con recuperación espontánea.

En la neuropatía óptica hereditaria de Leber subclínica, la agudeza visual disminuye poco. El inicio de la enfermedad de desarrollo lento es por lo regular en la niñez y el resultado visual es favorable.

Según *Newman* y otros autores, la mutación que portan los pacientes determina la agudeza visual final y la posibilidad de recuperación.^{14,25} Los pacientes más afectados con la mutación 11 778 pueden llegar a no percibir la luz. Los que presentan una forma grave de la mutación 3 460 pueden preservar la percepción de ésta. Casos con la mutación 15 257 y 14 484 perciben movimiento de mano y cuenta dedos. Sólo el 4 % de la 11 778 muestra recuperación después de 36 meses del inicio de la enfermedad; 22 % de los pacientes con 3 460 después de 68 meses; 28 % de los pacientes con 15 257 y 37 % de los pacientes con 14 484 después de 16 meses.^{14,27}

En relación con el pronóstico visual, en un estudio reciente *Ramos* y otros detectaron correlación entre el tamaño del disco óptico y el grado de recuperación visual, y describen mayor recuperación en enfermos con discos ópticos de mayor diámetro.²⁸ Esto hace pensar en que la anatomía del disco pudiera jugar un papel protector o de riesgo. En ese estudio también se encontraron diferencias importantes en las medidas del disco óptico entre portadores y enfermos, con mayores diámetros para los portadores de NOHL y menores en enfermos.²⁸ El por qué el tamaño del disco constituye un factor protector en el caso de discos grandes, se entiende si analizamos la anatomía del disco óptico. Estructuralmente el nervio óptico está constituido por los

axones de fibras nerviosas retinianas que emergen agrupadas en paquetes de fibras, en número alrededor de 1,5 millón. En discos ópticos pequeños estas fibras emergen por una cavidad más estrecha y además al pasar por los orificios de la lámina cribosa, los cuales son angostos, asimétricos y desalineados, se incrementa la probabilidad de sufrir daño. De esta forma un disco óptico grande tendrá menor riesgo de daño axonal ante la agresión de agentes exógenos y endógenos, como es el caso de los factores de riesgo identificados para la enfermedad.

Una pequeña proporción de los pacientes con NOHL y sus familias tienen otros síntomas acompañantes, algunos afectados presentan defectos en la conducción cardíaca. *Nikoskelainen, Puomila* y otros autores describen que en los pacientes finlandeses y en las familias japonesas los síndromes de preexcitación como el *Wolff-Parkinson-White* y el *Lown-Ganong-Levine* son frecuentes.^{12,29} La mutación del ADN mitocondrial causante de NOHL, podría contribuir a la aparición de estos síndromes, como ha sido notificado en pacientes y familiares (con mutación 11 778). Se han descrito varios problemas neurológicos menores, como reflejos osteotendinosos alterados y mioclonus.³⁰ En algunas familias con NOHL se ha asociado la mutación 11 778 a la esclerosis múltiple, rara comorbilidad, por lo que han sido consideradas las mutaciones de NOHL factores de riesgo en su fisiopatología.³¹ La neuropatía óptica hereditaria de *Leber* también puede estar asociada a distonía; en un estudio reciente se detectó una nueva mutación del ADNmt, 3697G A/ND1, capaz de producir la enfermedad unido a distonía espástica, alteración descrita en una familia en ausencia de las mutaciones primarias conocidas de esta neuropatía.³² Esta mutación también puede causar otra enfermedad mitocondrial que cursa con miopatía, encefalopatía, acidosis láctica y accidentes vasculares encefálicos (MELAS).³² Estas asociaciones raras, han sido descritas de forma aislada por algunos autores. En Cuba no se ha encontrado asociación de la NOHL con la esclerosis múltiple y la distonía. Se conoce que otros factores genéticos pueden contribuir con la expresión clínica de la enfermedad.^{10,14,17}

DIAGNÓSTICO

Lo expuesto hasta ahora, demuestra que el diagnóstico de certeza de NOHL se realiza mediante la comprobación por estudios moleculares de mutaciones en el ADNmt, ya sean primarias o asociación de secundarias. Esto unido a las características clínicas antes descritas.

La anamnesis, la herencia materna en la mayoría de los casos, el examen psicofísico, el fondo de ojo, unido a otros exámenes como la tomografía de coherencia óptica (OCT) y las neuroimágenes ayudan a confirmar clínicamente la enfermedad.³³⁻³⁵ *Barboni* describe 38 pacientes con NOHL y encuentra en el estudio mediante OCT aumento del grosor de la capa de fibras nerviosas (CFN) mayor en los sectores superior, inferior y nasal en las fases precoces y una disminución difusa en todos los cuadrantes en estadios de atrofia; además comprobó que los pacientes que recuperaban agudeza visual, tras la fase aguda, tenían un grosor de CFN mayor en los cuadrantes superior, inferior y nasal con respecto a los que no recuperaban visión.³⁵ *Seo*, en su estudio comparativo mediante el estudio con OCT del grosor de la CFN en 30 pacientes, demostró un incremento significativo del espesor de la capa de fibras en la fase aguda en el grupo con la mutación 11 778, así como una disminución mayor en fase tardía de este grupo en relación a los enfermos con la mutación 14 484.³⁴ Estos nuevos medios diagnósticos unido a los estudios moleculares, están demostrando su utilidad en esta neuropatía.

TRATAMIENTO

Hasta la fecha no existe un tratamiento específico. En un estudio caso-control con pacientes portadores de mutaciones 14 484, 3 460 y 11 778 recibieron tratamiento combinado de idebenona/vitamina B2/vitamina C, sin mejoría visual ni detención del curso de la enfermedad.³⁶ En los últimos años, se ha adelantado mucho en temas como neuroprotección, apoptosis, enfermedades neurodegenerativas y terapia génica, por lo que en un futuro podrían emplearse estos conocimientos para encontrar agentes terapéuticos efectivos en la NOHL; la terapia génica pudiera ser un buen comienzo.³⁷

CONCLUSIONES

La neuropatía óptica hereditaria de Leber es una de las neuropatías ópticas hereditarias más frecuentes, que afecta predominantemente a adultos jóvenes. En Cuba hasta hace alrededor de dos décadas, se comportaba como una enfermedad extremadamente rara según la notificación de casos. El número de pacientes y de familias confirmadas con estudios de ADNmt, actualmente sobrepasa el de 1/40 000 referido en los países de mayor índice. Esto sucedió en un período determinado coincidente con la gran epidemia de neuropatía sufrida por los habitantes de Cuba en la que se demostró que la población estaba sometida a grave estrés oxidativo. Cada día se producen más avances en el campo de la genética, que permite identificar un número mayor de mutaciones asociadas a la NOHL, lo que unido al conocimiento de las características clínicas de la enfermedad ha permitido identificar las familias afectadas y actuar sobre los factores de riesgo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carelli V, Ross-Cisneros FN, Sadun AA. Mitochondrial dysfunction as a cause of optic neuropathies. *Prog Retin Eye Res.* 2004 [citado dic 2010]; 23(1). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14766317>
2. Wallace DC, Singh G, Lott MT, Hodge JA, Schurr TG, Lezza AM, et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science.* 1988 [citado dic 2010]; 242(4884). Disponible en: <http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/sci;242/4884/1427>
3. Huoponen K, Vilkki J, Aula P, Nikoskelainen EK, Savontaus ML. A new mtDNA mutation associated with Leber hereditary optic neuroretinopathy. *Am J Hum Genet.* 1991 Jun [citado dic 2010]; 48(6). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1683111/>
4. Johns DR, Neufeld MJ, Park RD. An ND-6 mitochondrial DNA mutation associated with Leber hereditary optic neuropathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 1992 [citado dic 2010]; 187(3). Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0006291X92904795>
5. Howell N, McCullough D, Bodis-Wollner I. Molecular genetic analysis of a sporadic case of Leber hereditary optic neuropathy. *Am J Hum Genet.* 1992 [citado dic 2010]; 50(2). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1682448/>

6. Sadun AA, Carelli V, Salomao SR, Berezovsky A, Quiros PA, Sadun F, et al. Extensive investigation of a large Brazilian pedigree of 11778/haplogroup Leber hereditary optic neuropathy. *Am J Ophthalmol.* 2003 [citado dic 2010]; 136(2). Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939403000990>
7. Santiesteban-Freixas R, Rodriguez-Hernandez M, Mendoza-Santiesteban CE, Carrero-Salgado M, Francisco-Plasencia M, Mendez-Larramendi I, et al. Manifestaciones clínicas e identificación molecular de pacientes con Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber en centro de referencia nacional para la neurooftalmología en Cuba. *Rev Neurol.* 1999;29(5):408-15.
8. Hudson G, Carelli V, Horvath R, Zeviani M, Smeets HJ, Chinnery PF. X- inactivation patterns in females harbouring mtDNA mutations that cause Leber hereditary optic neuropathy. *Molecular Vision.* 2007 [citado dic 2010]; 13. Disponible en: <http://www.molvis.org/molvis/v13/a265/>
9. Yen MY, Wang AG, Wei YH. Leber's Hereditary Optic Neuropathy: a Multifactorial Disease. *Prog Retin Eye Res.* 2006 Jul [citado dic 2010]; 25(4):381-96. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1350946206000152>
10. Carelli V, Ross-Cisneros FN, Sadun AA. Optic Nerve Degeneration and Mitochondrial Dysfunction: Genetic and Acquired Optic Neuropathies. *Neurochem Int.* 2002 [citado dic 2010]; 40(6). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11850115>
11. Man PYW, Griffiths PG, Brown DT, Howell N, Turnbull DM, Chinnery PF. The epidemiology of Leber hereditary optic neuropathy in the North East of England. *Am J Hum Genet.* 2003 Feb [citado dic 2010]; 72(2). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC379226/>
12. Puomila A, Hämäläinen P, Kivioja S, Savontaus ML, Koivumaki S, Huoponen K, et al. Epidemiology and penetrance of Leber hereditary optic neuropathy in Finland. *Eur J Hum Genet.* 2007 [citado dic 2010]; 15(10). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17406640>
13. Qu J, Zhou X, Zhao F, Liu X, Zhang M, Sun YH, et al. Low penetrance of Leber's hereditary optic neuropathy in ten Han Chinese families carrying the ND6 T11484C mutation. *Biochim Biophys Acta.* 2010 Mar [citado dic 2010]; 1800(3). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2826595/?tool=pubmed>
14. Carvajal Cuenca A, Fernández Morales H, Heyden Cordero M. Reporte de la primera familia costarricense con neuropatía Óptica Hereditaria de Leber y una revisión del tema. *Neuroeje.* 2006 [citado dic 2010]; 20(1). Disponible en: <http://www.binasss.sa.cr/revistas/neuroeje/20n1/art4.pdf>
15. Newman NJ, Lott MT, Wallace DC. The clinical characteristics of pedigrees of Leber's hereditary optic neuropathy with the 11778 mutation. *Am J Ophthalmol.* 1991 [citado dic 2010]; 111(6). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2039048>
16. Río Torres M, Santiesteban Freixas R, Mendoza Santiesteban C, Columbié Garbey Y. Neuropatías ópticas hereditarias y tóxico-nutricionales. En: Río Marcelino. *Oftalmología. Criterios y Tendencias actuales.* La Habana: ECIMED; 2009. p. 565.

17. Carelli V, Franceschini F, Venturi S, Barboni P, Savini G, Barbieri G, et al. Grand rounds: Could occupational exposure to n-hexane and other solvents precipitate visual failure in Leber hereditary optic neuropathy? *Environ Health Perspect.* 2007 [citado dic 2010]; 115(1). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1797843/?tool=pubmed>
18. Man PYW, Turnbull DM, Chinnery PF. Leber Hereditary Optic Neuropathy. *J Med Genet.* 2002 [citado dic 2010]; 39. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1735056/pdf/v039p00162.pdf>
19. Baracca A, Solaini G, Sgarbi G, Lenaz G, Baruzzi A, Schapira AH, et al. Severe impairment of complex I-driven adenosine triphosphate synthesis in Leber hereditary optic neuropathy cybrids. *Arch Neurol.* 2005 [citado dic 2010]; 62(5). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15883259>
20. Ghelli A, Porcelli AM, Zanna C, Martinuzzi A, Carelli V, Rugolo M. Protection against oxidant-induced apoptosis by exogenous glutathione in Leber hereditary optic neuropathy cybrids. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008 [citado dic 2010]; 49(2):6716. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18235013>
21. Floreari M. Antioxidant defenses in cybrids harbouring mtDNA mutations associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *FEBS J.* 2005 [citado dic 2010]; 3(272):1124-35. Disponible en: <http://www.bentham.org/open/tobioj/articles/V003/53TOBIOJ.pdf>
22. Yang J, Zhu Y, Tong Y, Chen L, Liu L, Zhang Z, Wang X, Huang D, Qiu W, Zhuang S, Ma X. Confirmation of the mitochondrial ND1 gene mutation G3635A as a primary LHON mutation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009 Aug [citado dic 2010]; 386(1):50-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19497304>
23. Solano A, Playán A, López-Pérez MJ, Montoya J. Enfermedades genéticas del ADN mitocondrial humano. *Salud Pública Mex.* 2001 [citado dic 2010]; 43:151-61. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0036-36342001000200010&script=sci_arttext
24. Genasetti A, Valentino ML, Carelli V, Vigetti D, Viola M, Karousou EG, et al. Assessing heteroplasmic load in Leber's hereditary optic neuropathy mutation 3460G A/MT-ND1 with a real-time PCR quantitative approach. *J Mol Diagn.* 2007 [citado dic 2010]; 9(4). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1975109/>
25. Newman NJ, Biousse V, Newman SA, Bhatti MT, Hamilton SR, Farris BK, et al. Progression of Visual Field Defects in Leber Hereditary Optic Neuropathy: Experience of the LHON Treatment Trial. *Am J Ophthalmol.* 2006 [citado dic 2010]; 141(6). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765674>
26. Ventura DF, Gualtieri M, Oliveira AGF, Costa MF, Quiros P, Sadun F, et al. Male prevalence of acquired color vision defects in asymptomatic carriers of Leber's Hereditary Optic Neuropathy. *Inv Ophthalmol Vis Sci.* 2007 [citado dic 2010]; 48(5). Disponible en: <http://www.iovs.org/content/48/5/2362.full>
27. Newman NJ. Hereditary Optic Neuropathies: From the Mitochondria to the Optic Nerve. *Am J Ophthalmol.* 2005 [citado dic 2010]; 140(6):51723. Disponible en: [http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002-9394\(06\)00018-3](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002-9394(06)00018-3)
-

28. Ramos Cdo V. Association of optic disc size with development and prognosis of Leber's hereditary optic neuropathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009 Abr [citado dic 2010];50(4):1666-74. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19098324>
29. Nikoskelainen EK, Savontaus ML, Huoponen K, Antila K, Hartiala J. Pre-excitation syndrome in Leber's hereditary optic neuropathy. Lancet. 1994 Sep 24 [citado dic 2010];344(8926):857-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7916404>
30. La Morgia C. Rare mtDNA variants in Leber hereditary optic neuropathy families with recurrence of myoclonus. Neurology. 2008 Mar 4 [citado dic 2010];70(10):762-70. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18216301>
31. Palace J. Multiple sclerosis associated with Leber's Hereditary Optic Neuropathy. J Neurol Sci. 2009 Nov 15 [citado dic 2010];286(1-2):24-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19800080>
32. Spruijt L, Hubert J, Hendrick A, Wefers M, Maat-Kievit A, Schoonderwoerd KC, et al. A MELAS associated ND1 mutation causing Leber hereditary optic neuropathy and Spastic Dystonia. Arc Neurol. 2007 [citado dic 2010];64(6): 890-93. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17562939>
33. Sánchez-Tocino H., De-Andrés-Santos A., Pascual-González P., Sanchidrián-Mayo M. Utilización de la tomografía óptica de coherencia en neuropatías ópticas hereditarias. Descripción de una familia. Arch Soc Esp Oftalmol 2008 [citado dic 2010];83:57-62. Disponible en: http://www.oftalmo.com/seo/archivos/pubmed_links/pubmed_index.php
34. Seo JH, Hwang JM, Park SS. Comparison of retinal nerve fibre layers between 11778 and 14484 mutations in Leber's hereditary optic neuropathy. Eye Lond. 2010 Jan [citado dic 2010];24(1): 107-11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19247386>
35. Barboni P, Savini G, Valentino M, Montagna P, Cortelli P, De Negri AM et al. Retinal nerve fiber layer evaluation by optical coherence tomography in Leber's hereditary optic neuropathy. Ophthalmology. 2005 [citado dic 2010];112(1):120-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15629831>
36. Barnils N., Mesa E., Muñoz S., Ferrer-Artola A., Arruga J. Respuesta a la idebenona asociada a multivitaminoterapia en Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber. Arch Soc Esp Oftalmol. 2007 Jun [citado dic 2010];82(6):377-80. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0365-66912007000600012&script=sci_arttext
37. Johns DR, Colby KA. Treatment of Leber's hereditary optic neuropathy: theory to practice. Semin Ophthalmol. 2002 Mar [citado dic 2010];17(1):33-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15513454>

Recibido: 4 de enero de 2011.

Aprobado: 15 de noviembre de 2011.

Dra. *Yannara Elina Columbié Garbey*. Instituto de Neurología y Neurocirugía "Rafael Estrada González". Calle 29 esquina a D #112. Vedado. La Habana, Cuba. Correo electrónico:yannara@inn.sld.cu