

LIBRO PARA LA FORMACIÓN DE LOS RESIDENTES EN OFTALMOLOGÍA

NEUROFTALMOLOGÍA

7

Neuropatías ópticas hereditarias

Anna Camós Carreras, Marina Dotti Boada,
Marc Figueras Roca, Bernardo F. Sánchez Dalmau

Institut Clínic d'Oftalmologia. Hospital Clínic. Barcelona.



SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE OFTALMOLOGÍA

INTRODUCCIÓN

Las neuropatías ópticas hereditarias (NOH) son un grupo heterogéneo de enfermedades causadas en gran parte por una disfunción mitocondrial. Las NOH las podemos clasificar en aisladas: Atrofia Óptica Dominante (AOD), Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber (NOHL), Atrofia Óptica Recesiva y Atrofia Óptica ligada al cromosoma X; con otros signos neurológicos o sistémicos asociados: Síndrome de Wolfram, Síndrome de Behr; o como asociadas a enfermedades degenerativas hereditarias o del desarrollo: heredoataxias, polineuropatías hereditarias, enfermedades de depósito y degeneraciones cerebrales de la infancia. Este capítulo se centrará sobre todo en las dos NOH más frecuentes que son la AOD y la NOHL (1).

ATROFIA ÓPTICA DOMINANTE

También llamada Síndrome de Kjer. Es la neuropatía óptica hereditaria más frecuente (1:10000-50000). Afecta igual a hombres y mujeres y su inicio es insidioso entre los 4 y 8 años, aunque algunos pacientes pueden desarrollar la enfermedad en la edad adulta. Tiene una herencia autosómica dominante con un 15-20% de asintomáticos (2).

Se puede presentar como una pérdida visual lentamente progresiva durante años o como un descubrimiento accidental de una agudeza visual disminuida en una exploración rutinaria. La afectación es bilateral y simétrica, con una agudeza visual disminuida (20/40 - 20/200), discromatopsia del eje azul-amarillo, y en el campo visual de observa un escotoma central con extensión superotemporal.

El diagnóstico de sospecha suele ser clínico con una palidez papilar y una excavación triangular temporal a la exploración del fondo de ojo (fig. 1). También se pueden observar cambios pigmentarios peripapilares. En diagnóstico de confirmación es genético, la mutación más frecuente es en el gen OPA1 en el cromosoma 3q28-q29 (1).

El diagnóstico diferencial hay que realizarlo con el resto de las neuropatías ópticas hereditarias y con las neuropatías ópticas adquiridas (compresiva, tóxica, traumática e infiltrativa).

La AOD no tiene tratamiento, se aconseja derivar a los pacientes a consejo genético. Hay que recordar la importancia de contraindicar algunos fármacos que pueden ser dañinos en estos pacientes como lo son algunos antibióticos, antiepilépticos, antiarrítmicos, antiretrovirales y tóxicos como el tabaco y el alcohol. Se aconseja que antes de tomar uno de esos fármacos los pacientes consulten con su neurooftalmólogo.

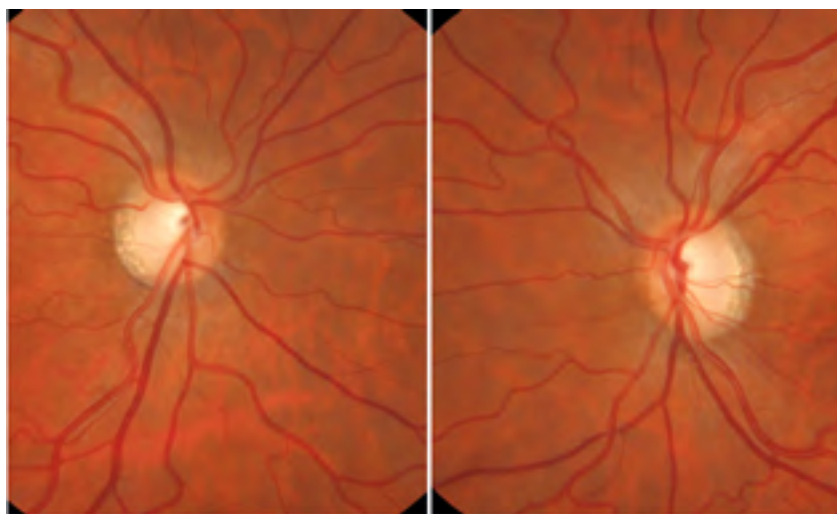


Figura 1: Retinografías de un paciente varón de 32 años con diagnóstico genético positivo para AOD. Presenta una agudeza visual de 0.6 en ojo derecho y 0.5 en ojo izquierdo. Se observa la palidez papilar triangular temporal en ambos ojos y atrofia peripapilar.

NEUROPATÍA ÓPTICA HEREDITARIA DE LEBER

La NOHL afecta predominantemente a varones con una relación de 9 hombres por cada mujer afecta, con unas edades comprendidas entre los 15 y 30 años (con un rango de 1 a 80 años) (3). La transmisión de la enfermedad es por vía materna. Se produce una mutación del ADN mitocondrial presente en todos los hijos varones (con un 50% de afectados) y en todas las hijas (15% afectadas, 85% portadoras).

La NOHL se presenta inicialmente de forma unilateral, con una afectación secuencial del segundo ojo en semanas o meses. La pérdida visual es bilateral, indolora y subaguda (<20/200) (4). Existe una disociación visual-pupilar (pérdida de visión sin defecto pupilar aferente relativo). Los tóxicos mitocondriales como el tabaco y el alcohol pueden desencadenar la enfermedad.

La NOHL no suele asociar síntomas neurológicos, aunque algunos pacientes presentan síntomas parecidos a la Esclerosis Múltiple (la llamada Enfermedad Leber Plus). Los pacientes con NOHL pueden tener anomalías de conducción cardíaca.

A la exploración del fondo de ojo en fase aguda se puede observar un pseudoedema de papila, hiperemia del disco, telangiectasias papilares (que no fugan en la angiografía fluoresceínica y se pueden encontrar en el 60% de los familiares asintomáticos) y tortuosidad vascular (4). Con el tiempo suele aparecer una palidez tardía del disco óptico (fig. 2). En el campo visual es característico un escotoma denso central.

El diagnóstico de la enfermedad es genético. Se han descrito 3 tipos de mutaciones del ADN mitocondrial: primarias: 11778G>A, 3460, 14484T>C; intermedia: 14459G>A; y secundarias.

El diagnóstico diferencial como en la AOD hay que realizarlo con otras neuropatías ópticas hereditarias, así como otras causas de neuropatía óptica adquirida.

Se han realizado varios estudios en relación con la búsqueda de un tratamiento que mejore la función visual. Se ha aprobado el tratamiento con Idebenona (Raxone®), una benzoquinona que estimula la formación de adenosina trifosfato (ATP) e inhibe la peroxidación lipídica en la membrana mitocondrial (5). La pauta de tratamiento aconsejada es de 900mg al día durante al menos 6 meses y se ha visto que el fármaco es más efectivo si se usa de forma precoz a la aparición de la pérdida de visión. Algunos pacientes presentan una mejoría de la agudeza visual después de meses o años de tratamiento. Recientemente se está estudiando la modificación del ADN mitocondrial con terapia génica para pacientes con la mutación 11778G>A. Los resultados del tratamiento con inyecciones intravítreas con el vector del gen han mostrado mejoría de la agudeza visual en algunos pacientes. Este es un campo de estudio prometedor para los pacientes con NOHL (6,7).

Es importante que en los pacientes con NOHL, así como en los portadores, aconsejar la abstinencia al alcohol y al tabaco, y referir los pacientes al cardiólogo y a consejo genético.

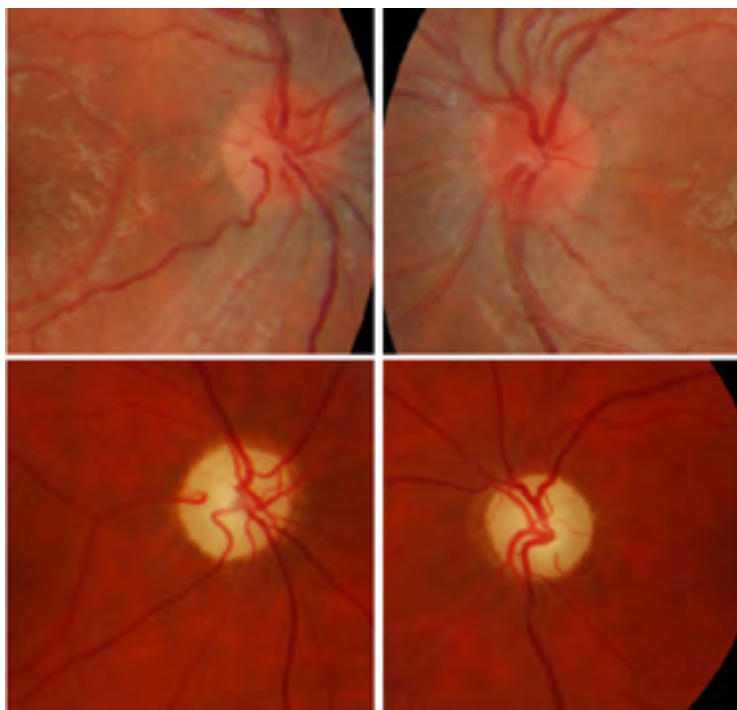


Figura 2: Retinografías de un paciente con NOHL. Las imágenes superiores corresponden al momento del debut de la pérdida de visión a los 20 años. Se observan unas papilas hiperémicas, pseudoedematosas y con telangiectasias en superficie. Las imágenes inferiores corresponden al mismo paciente con 32 años y se observa una palidez papilar difusa marcada en ambos ojos. Las visiones del paciente son de contar dedos en ambos ojos.

SÍNDROME DE WOLFRAM

Enfermedad con herencia autosómica recesiva que presenta una edad de inicio entre los 5 y 21 años y es lentamente progresiva. La agudeza visual está disminuida (<20/400)

y a la exploración se presenta con atrofia óptica difusa en el contexto de un paciente con DIDMOAD (Diabetes insípida, Diabetes mellitus, Atrofia óptica, Sordera). En algunos casos puede asociar ataxia, convulsiones y retraso mental.

SÍNDROME DE BEHR

Se caracteriza por una atrofia óptica hereditaria infantil complicada que debuta antes de los 10 años y es más frecuente en varones. No es progresiva, la pérdida de visión es de moderada a severa, suele asociar nistagmus y atrofia óptica difusa. A nivel sistémico suele asociar ataxia, espasticidad, hipotonía y retraso mental.

RESUMEN

- Las NOH son un grupo heterogéneo de enfermedades causadas en gran parte por una disfunción mitocondrial.
- La AOD afecta por igual a hombres y mujeres y se caracteriza por una mutación en el gen OPA1.
- La AOD se caracteriza por una excavación triangular a nivel del fondo de ojo.
- La NOHL afecta predominantemente a varones causando una pérdida visual severa secuencial.
- Se han probado nuevos tratamientos para la NOHL con la Idebenona y la terapia génica.

BIIBLIOGRAFÍA

1. Chun BY, Rizzo JF 3rd. Dominant Optic Atrophy and Leber's Hereditary Optic Neuropathy: Update on Clinical Features and Current Therapeutic Approaches. *Semin Pediatr Neurol.* 2017 May; 24(2):129-134.
2. Patrick Yu-Wai-Man, Philip G. Griffiths, Patrick F. Chinnery, Mitochondrial optic neuropathies – Disease mechanisms and therapeutic strategies, *Progress in Retinal and Eye Research*, 2011;30(2):81-114.
3. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Brown DT, Howell N, Turnbull DM, Chinnery PF. The epidemiology of Leber hereditary optic neuropathy in the Northeast of England. *Am J Hum Genet.* 2003; 72:333-9.
4. Bi R, Logan I, Yao YG. Leber Hereditary Optic Neuropathy: A Mitochondrial Disease Unique in Many Ways. *Handb Exp Pharmacol.* 2017; 240:309-336.
5. Pilz YL, Bass SJ, Sherman J. A Review of Mitochondrial Optic Neuropathies: From Inherited to Acquired Forms. *J Optom.* 2017 oct-Dec;10(4):205-214.
6. Theodorou-Kanakari A, Karampitianis S, Karageorgou V, Kampourelli E, Kapasakis E, Theodossiadis P, Chatziralli I. Current and Emerging Treatment Modalities for Leber's Hereditary Optic Neuropathy: A Review of the Literature. *Adv Ther.* 2018 oct;35(10):1510-1518.
7. Zuccarelli M, Vella-Sziji J, Serracino-Ingloft A, Borg JJ. Treatment of Leber's hereditary optic neuropathy: An overview of recent developments. *Eur J Ophthalmol.* 2020 nov;30(6):1220-1227.

PREGUNTA TIPO TEST

(pulse en la flecha para comprobar las respuestas)

1. Sobre la Atrofia Óptica Dominante:

- a) Afecta por igual a hombres y mujeres.
- b) Se produce una pérdida visual unilateral.
- c) Son características las telangiectasias papilares en el fondo de ojo.
- d) Tiene un tratamiento curativo que revierte la pérdida de visión.
- e) Se asocia a mutaciones en el gen OPA.

2. Sobre la Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber.

- a) Es más frecuente en varones por su herencia ligada al cromosoma Y.
- b) Característicamente aparece una pérdida visual severa secuencial.
- c) En el fondo de ojo se puede ver una excavación papilar triangular característica de esta patología.
- d) Enfermedad Leber Plus hace referencia a síntomas neurológicos asociados parecidos a la Esclerosis Múltiple.
- e) Se están estudiando nuevos tratamientos cómo la terapia génica.