



Diag - L_XON

Proyecto de investigación para
la confirmación genética de LHON
(Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber)

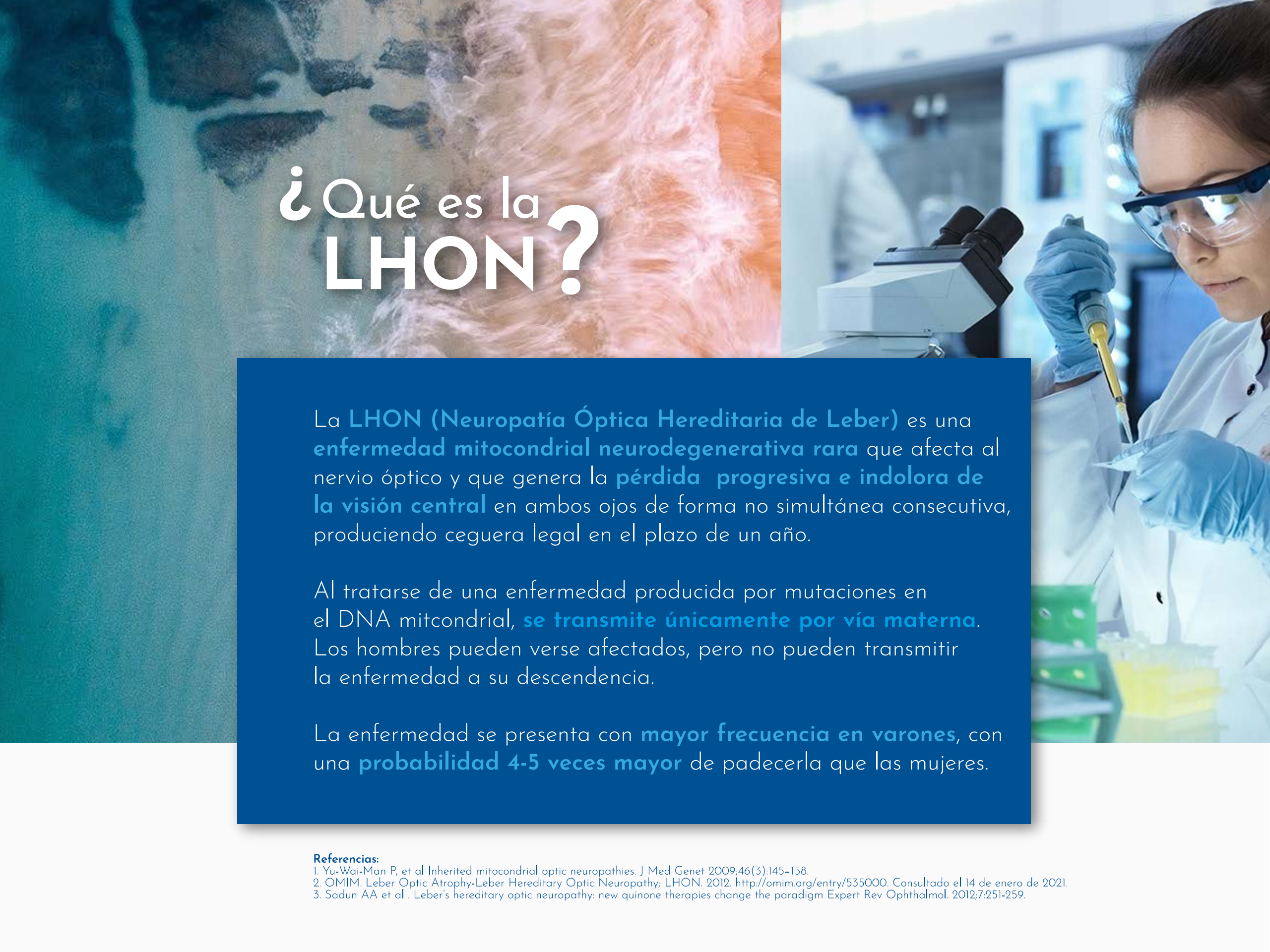
Un proyecto de:



Universidad
Zaragoza

Con la colaboración de:





¿Qué es la LHON?

La **LHON (Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber)** es una **enfermedad mitocondrial neurodegenerativa rara** que afecta al nervio óptico y que genera la **pérdida progresiva e indolora de la visión central** en ambos ojos de forma no simultánea consecutiva, produciendo ceguera legal en el plazo de un año.

Al tratarse de una enfermedad producida por mutaciones en el DNA mitocondrial, **se transmite únicamente por vía materna**. Los hombres pueden verse afectados, pero no pueden transmitir la enfermedad a su descendencia.

La enfermedad se presenta con **mayor frecuencia en varones**, con una **probabilidad 4-5 veces mayor** de padecerla que las mujeres.

Referencias:

1. Yu-Wai-Man P, et al Inherited mitochondrial optic neuropathies. J Med Genet 2009;46(3):145-158.
2. OMIM. Leber Optic Atrophy-Leber Hereditary Optic Neuropathy; LHON. 2012. <http://omim.org/entry/535000>. Consultado el 14 de enero de 2021.
3. Sadun AA et al . Leber's hereditary optic neuropathy: new quinone therapies change the paradigm Expert Rev Ophthalmol. 2012;7:251-259.



¿Cómo se diagnostica la LHON?

La clínica típica, los antecedentes familiares y la exploración neuro-oftalmológica pueden proporcionar el diagnóstico de sospecha, mientras que el análisis genético molecular confirma la enfermedad e identifica la mutación existente.

El diagnóstico diferencial más habitual es la neuritis óptica.

Referencias:

1. Yu-Wai-Man P, et al Inherited mitochondrial optic neuropathies. J Med Genet 2009;46(3):145-158.
2. OMIM. Leber Optic Atrophy-Leber Hereditary Optic Neuropathy; LHON. 2012. <http://omim.org/entry/535000>. Consultado el 14 de enero de 2021.
3. Sadun AA et al . Leber's hereditary optic neuropathy: new quinone therapies change the paradigm Expert Rev Ophthalmol. 2012;7:251-259.



¿Qué provoca la LHON?

¿En qué consiste este proyecto?

La enfermedad está causada **fundamentalmente** por **tres mutaciones en el DNA mitocondrial** que afectan al complejo I de la cadena respiratoria, dando lugar a una disminución de la producción de ATP y, por tanto, a una pérdida drástica de la función de las células ganglionares de la retina, y, posteriormente, a una pérdida de visión. **Sin embargo, se han descrito otras mutaciones menos frecuentes que causan la enfermedad.**

Por ello, **el proyecto Diag-LHON** permitirá, ante un caso que cumpla los requisitos de sospecha para LHON*:

1. *Analizar la presencia de las 3 mutaciones más comunes en LHON (m.3460 G>A; m.11778G>A y m.14484T>C)*
2. *En aquellos pacientes que carezcan de las mutaciones comunes, se les secuenciará el DNA mitocondrial completo para verificar la presencia de otras mutaciones menos frecuentes y que puedan estar asociadas a LHON.*

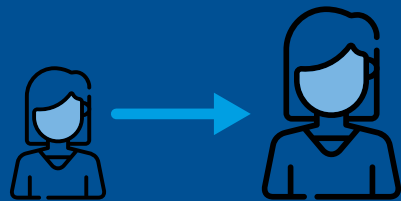
Referencias:

1. Yu-Wai-Man P, et al Inherited mitochondrial optic neuropathies. J Med Genet 2009;46(3):145-158.
 2. OMIM. Leber Optic Atrophy-Leber Hereditary Optic Neuropathy; LHON. 2012. <http://omim.org/entry/535000>. Consultado el 14 de enero de 2021.
 3. Sadun AA et al . Leber's hereditary optic neuropathy: new quinone therapies change the paradigm Expert Rev Ophthalmol. 2012;7:251-259.
- * Según las características clínicas, antecedentes familiares, y exploración neuro-oftalmológica compatibles con LHON según se describe en el folleto. Se verificará la adecuación del caso (resumen anonimizado) a los criterios de LHON con un experto clínico independiente.

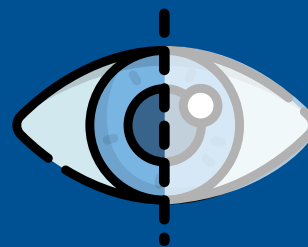
Señales de alerta para la sospecha de LHON



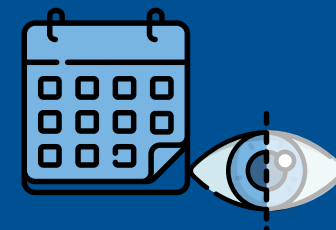
Aunque puede presentarse en ambos sexos y a cualquier edad



Afecta con mayor frecuencia a varones jóvenes (15-30 años)



Pérdida de visión indolora

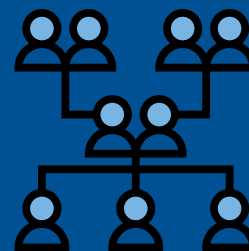


Afectación de un ojo inicialmente seguido por el segundo ojo durante las siguientes semanas o meses

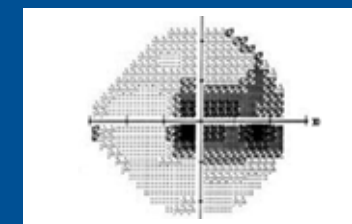
*En algunos casos, ambos ojos se verán afectados desde el inicio



Pseudoedema papilar



Antecedentes familiares

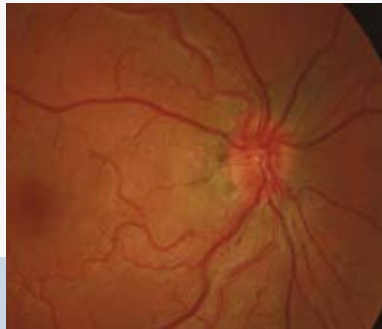


Escotoma central o cecocentral

Referencias:

1. Yu-Wai-Man P, et al. Inherited mitochondrial optic neuropathies. J Med Genet 2009;46(3):145-158.
2. Sadun AA et al. Leber's hereditary optic neuropathy: new quinone therapies change the paradigm Expert Rev Ophthalmol. 2012;7:251-259.

Fondo de ojo



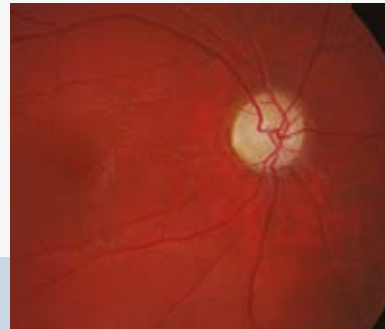
FASE AGUDA

Elementos indicativos

Microangiopatía
telangiectásica
circumpapilar

Tortuosidad vascular
central de los vasos
retinianos

Hiperemia de la papila
óptica



FASE CRÓNICA

Elementos indicativos

Palidez de la papila óptica

Excavación papilar

Pérdida de fibras y atrofia
a partir de los 6 meses

Sin embargo, en muchos casos la papila óptica no muestra ninguna anomalía

A nivel clínico, la enfermedad se presenta con una pérdida aguda o subaguda de visión central, por lo general de forma no simultánea consecutiva, y evoluciona a atrofia óptica con una pérdida permanente de agudeza visual.

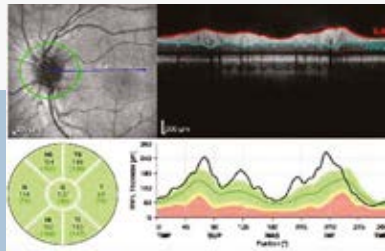
La oftalmoscopia puede revelar cambios sutiles en la papila óptica y la vascularización retiniana, que suelen iniciarse antes de que se vea afectada la agudeza visual. Los pacientes con enfermedad subclínica tienen una afectación preferente por el haz papilomacular. En el estudio de OCT se observa que los pacientes no afectados pero portadores de la mutación 11778 pueden presentar un aumento del espesor de la capa de fibras nerviosas retinianas a nivel temporal.

Durante las fases agudas, el nervio óptico está hiperémico, los capilares y las arterias de medio tamaño y las vénulas se hacen más tortuosas. La clásica tríada de la forma aguda de la LHON incluye:

1. Telangiectasias circumpapilares en el 30 a 60 % de los ojos
 2. Pseudoedema en la capa de fibras del nervio óptico
 3. Ausencia de pérdida de fluoresceína en el disco óptico en la región peripapilar, lo cual distingue esta enfermedad del edema del nervio óptico.
- Posteriormente, entre 2 y 6 meses se desarrolla una atrofia óptica de predominio temporal inicialmente, pasando a ser difusa afectando a todo el disco óptico posteriormente.

Exploración complementaria:

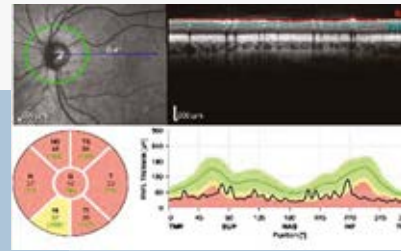
OCT^{4,5}



FASE AGUDA

Engrosamiento de las fibras ópticas peripapilares

Engrosamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR)



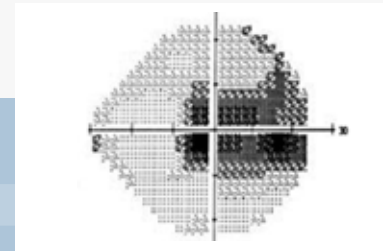
FASE CRÓNICA

Pérdida axonal difusa

El reflejo pupilar, generalmente, se mantiene en la LHON

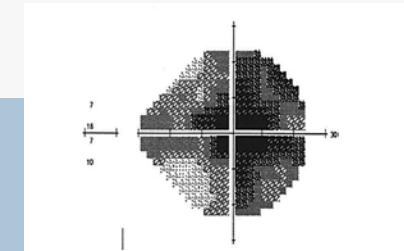
OCT: Tomografía de Coherencia Óptica

Campo visual



FASE AGUDA

Presencia de escotoma central



FASE CRÓNICA

Persistencia de un gran escotoma central

A nivel del campo visual se pueden encontrar defectos centrales o centros cecales que pueden ser relativos, pero que con el tiempo aumentan de tamaño y se convierten en absolutos.

Referencias:

1. Galdos M et al. Protocolos en neuropatías ópticas. Parte 2. Revista de información e investigación oftalmológica de Laboratorios Thea . Enero 2013 (66)
2. Barboni P et al . Natural History of Leber's Hereditary Optic Neuropathy: Longitudinal Analysis of the Retinal Nerve Fiber Layer by Optical Coherence Tomography Ophthalmology. 2010;117:623-7.
3. Moura ALA, et al . The Pupil Light Reflex in Leber's Hereditary Optic Neuropathy: Evidence for Preservation of Melanopsin-Expressing Retinal Ganglion Cells Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013;54(7):4471-4477.

Datos de Contacto

Si dispone de un caso con sospecha de LHON que cumple los criterios previamente mencionados, el proyecto Diag-LHON permite realizar un estudio genético completo del DNA mitocondrial para confirmación de LHON a coste cero, siempre que el caso cumpla dichos criterios *(se verificará previamente)*.

Para ello, por favor póngase en contacto con:

Dr. Julio Montoya

Departamento de Bioquímica,
Biología Molecular y Celular

Universidad de Zaragoza

CIBER de Enfermedades Raras
Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón

E-mail: jmontoya@unizar.es



Por favor incluir un breve resumen anonimizado con la clínica del paciente, pruebas complementarias y antecedentes familiares para verificar que el caso cumple criterios de LHON.

Un proyecto de:



**Universidad
Zaragoza**

Con la colaboración de:

