

# Neuropatia Ótica Hereditária de Leber: Caracterização Clínica e Genética

Ana Maria Cunha<sup>1</sup>; Sérgio Estrela Silva<sup>1,2</sup>; Olinda Faria<sup>1,2</sup>; Fernando Falcão-Reis<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Oftalmologia, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

<sup>2</sup> Departamento de Cirurgia e Fisiologia, Faculdade de Medicina Universidade do Porto, Porto, Portugal

## RESUMO

**Objetivo:** A Neuropatia Ótica Hereditária de Leber (NOHL) é uma neuropatia ótica resultante da mutação pontual do DNA mitocondrial de herança materna. O objetivo deste trabalho é avaliar as características clínicas e genéticas dos doentes diagnosticados com NOHL no Centro Hospitalar Universitário São João (CHUSJ).

**Material e Métodos:** Análise retrospectiva dos doentes com diagnóstico genético de NOHL seguidos na consulta de Neuroftalmologia do CHUSJ.

**Resultados:** Foram incluídos 11 doentes (22 olhos), a maioria do sexo masculino (63.6%). A idade média, à apresentação, era de  $19.0 \pm 10.1$  anos. A mutação mais frequente foi a G11778A (n= 8, 72.7%). A heteroplasmia foi detetada em dois doentes. A média da melhor acuidade visual corrigida inicial foi de  $0.95 \pm 0.43$  logMAR. O achado mais comum na fundoscopia foi a palidez papilar. O defeito de campo visual mais comum foi escotoma cecocentral. Os exames de neuroimagem não apresentaram alterações na maioria dos doentes. Contudo, foi identificado hipersinal no nervo ótico em dois doentes e alterações da substância branca numa doente.

**Conclusão:** As características clínicas e genética deste estudo estão de acordo com outras populações caucasianas estudadas. Por outro lado, alguns dados do nosso estudo, sugerem que o fenótipo desta patologia pode ser influenciado por fenómenos epigenéticos ainda não completamente compreendidos.

**Palavras-chave:** neuropatia ótica hereditária; neuropatia ótica hereditária de leber; mutação; mitocôndria

## ABSTRACT

**Purpose:** Leber Hereditary Optic Neuropathy (NOHL) is an optical neuropathy related to a point mutation in the mitochondrial DNA of maternal inheritance. The purpose of this study is to describe the clinical and genetic profile of patients diagnosed with Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) at Centro Hospitalar de São João (CHSJ).

**Material and Methods:** Retrospective analysis of patients with genetic diagnosis followed in the Ophthalmology Department at CHUSJ.

**Results:** Were included 11 patients (20 eyes), most of them male (63.6%). The mean age at presentation was  $19.0 \pm 10.1$  years. The most frequent mutation was G11778A (n= 8, 72.7%). Heteroplasmy was detected in one patient. The mean best corrected visual acuity was  $0.95 \pm 0.43$  logMAR. The most common finding in fundoscopy was optic disc pallor. The most common visual field defect was cecocentral scotoma. Neuroimaging was normal in most patients. However, in two patients was detected hyper-signal in the posterior region of the optic nerves and white matter changes in one patient.

**Conclusion:** The clinical and genetic characteristics of this study are in agreement with other caucasian populations. On the other hand, some data from our study, suggest that the phenotype of this pathology may be influenced by epigenetic phenomena not yet fully understood.

**Keywords:** hereditary optic neuropathy; leber's hereditary optic neuropathy; mutation; mitochondria

---

## INTRODUÇÃO

A Neuropatia Ótica Hereditária de Leber (NOHL) é uma neuropatia ótica resultante da mutação pontual do DNA mitocondrial de herança materna.<sup>1</sup>

As três mutações mais comuns que representam 80 a 95% dos casos de NOHL são G11778A (p.R340H, *mitochondrially encoded NADH dehydrogenase 4, ND4*), G3460A (p.A52T, *mitochondrially encoded NADH dehydrogenase 1, ND1*), e T14484C (p.M64V, *mitochondrially encoded NADH dehydrogenase 6, ND6*), as quais estão presentes nos genes que codificam o complexo da subunidade I da cadeia respiratória mitocondrial.<sup>2,3</sup>

A idade de início da manifestação da NOHL ocorre, habitualmente, entre 15 a 35 anos. No entanto, a deterioração visual pode surgir em qualquer idade. Quando a apresentação da doença ocorre antes dos 12 anos é designado de NOHL infantil e após os 45 anos de NOHL tardia.<sup>1,4</sup>

Esta entidade é mais frequente no sexo masculino, com o rácio que pode variar de 3:1 a 8:1 e que depende da mutação e da população estudada. Estima-se que cerca de 50% dos homens portadores desenvolvem a doença.<sup>4</sup>

Na fase aguda, a perda de acuidade visual caracteriza-se por uma hipovisão subaguda, rapidamente progressiva e indolor da visão central. O envolvimento é quase sempre

bilateral e é sequencial em 75% casos, com um intervalo médio de 6 a 8 semanas. A maioria dos doentes progride durante um período de 4 a 6 semanas para uma acuidade visual 1/10 ou inferior.<sup>2,3</sup>

Nesta fase, ocorre uma degeneração das células ganglionares da retina, em particular as que contribuem para o feixe papilomacular. O envolvimento preferencial pelo feixe papilomacular é justificado pela elevada necessidade energética deste feixe, que está dependente do bom funcionamento mitocondrial. Desta forma, é característico a presença de um escotoma central ou cecocentral e uma palidez papilar com um preferencial envolvimento do sector temporal.<sup>5</sup>

O objetivo deste trabalho é avaliar as características clínicas e genéticas dos doentes diagnosticados com NOHL no Centro Hospitalar Universitário do São João (CHUSJ).

## MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho consiste na análise retrospectiva dos doentes com diagnóstico NOHL seguidos na consulta de Neuroftalmologia do Centro Hospitalar Universitário São João. O diagnóstico de NHOL baseou-se no estudo genético. Foram colhidos dados demográficos, como sexo e idade dos

doentes no momento do diagnóstico, bem como história familiar.

No exame neuro-oftalmológico, no seu processo clínico, incluía acuidade visual, observação do segmento anterior, caracterização do pólo posterior, bem como características do disco à fundoscopia e angiografia fluoresceínica. O estudo dos campos visuais foi realizado através da perimetria automática estática (Humphrey 30:2 SITA – Swedish Interactive Testing Algorithm). Alguns doentes realizaram um ou dois métodos de neuroimagem, a tomografia axial computadorizada (TAC) e/ou ressonância magnética cerebral (RM-CE).

A análise estatística foi efetuada com o software SPSS (versão 24, Windows IBM Co, Chicago IL, USA). A normalidade da distribuição dos dados foi avaliada usando os testes Kolmogorov-Smirnov. Os dados foram apresentados como média, desvio padrão. O registo da acuidade visual dos doentes realizado em escala decimal foi convertido em logarithm of the minimum angle of resolution (LogMAR) para posterior análise estatística.

## RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 11 doentes (22 olhos). As características clínicas e genéticas estão resumidas na Tabela 1. A maioria dos doentes eram do sexo masculino ( $n=7$ , 63.6%) e a idade média à apresentação foi de  $19.0 \pm 10.1$  anos (variância de 6 e os 36 anos). Quando analisada a média das idades por sexo, verifica-se que a média de idades foi superior no sexo feminino ( $22.5 \pm 12.1$  anos) do que no sexo masculino ( $17 \pm 7.9$  anos).

As mutações G11778A, T14484C e T4216C foram detetadas em 72.7% ( $n=8$ ), 18.2% ( $n=2$ ) e 9.1% ( $n=1$ ) casos, respetivamente. A maioria dos doentes ( $n=9$ ) apresentou a mutação mtDNA em homoplasmia. A heteroplasmia foi detetada nos dois doentes com a mutação T14484C. Foram incluídas 7 famílias (quatro doentes da mesma família com a mutação G11778A e dois primos com mutação T14484C). Relativamente a fatores de risco ambientais, verificou-se que 3 doentes apresentavam hábitos tabágicos pesados e 2 hábitos alcoólicos.

A média da melhor acuidade visual corrigida (MAVC) inicial foi de  $0.95 \pm 0.43$  logMAR (variância de 0.2 a 1.6 logMAR). A perda visual bilateral foi reportada em 81.8% ( $n=9$ ) dos casos e início de hipovisão monocular com envolvimento do olho contralateral após 3 meses em 18.2%

( $n=2$ ) dos casos. Durante o seguimento destes doentes, 81.8% ( $n=9$ ) apresentaram agravamento da acuidade visual. Verificou-se melhoria da acuidade visual nos dois doentes com a mutação T14484C. O doente VI-1, à apresentação tinha MAVC de 1.1 logMAR no olho direito e 1.0 logMAR no olho esquerdo e após 4 meses de seguimento apresentou uma recuperação espontânea para 1.0 logMAR e 0.5 logMAR, respetivamente. O doente VI-2, verificou-se uma melhoria no olho direito de 1.3 logMar para 1.0 logMar.

À apresentação, da avaliação e caracterização do disco e pólo posterior verifica-se hiperemia do disco em 2 doentes, palidez papilar (Fig. 1) em 8 doentes e um caso de pseudoedema da papila. Do estudo por angiografia fluoresceínica, verificou-se a ausência de difusão do disco em todos os casos, e a presença de dilatações capilares peripapilares em dois doentes (Fig. 2).



Figura 1 - Retinografia do caso VI-2 na admissão. Observa-se uma palidez papilar com predomínio temporal

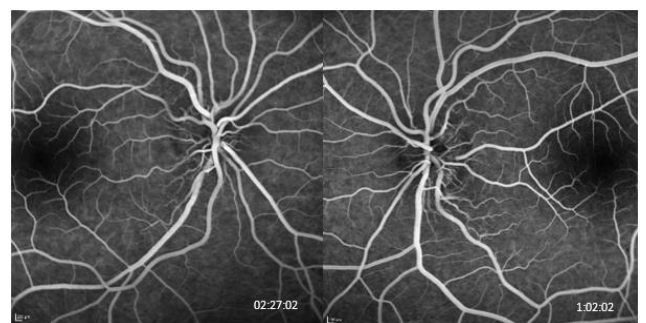


Figura 2 - Angiografia fluoresceínica do caso VI-1. Observa-se dilatações capilares peripapilares bilaterais, na ausência de difusão do disco.

Dez doentes (90.9%) realizaram a avaliação dos campos visuais. O defeito de campo visual mais comum foi o

escotoma cecocentral (n=14 olhos, 63.6%) (Fig. 3).

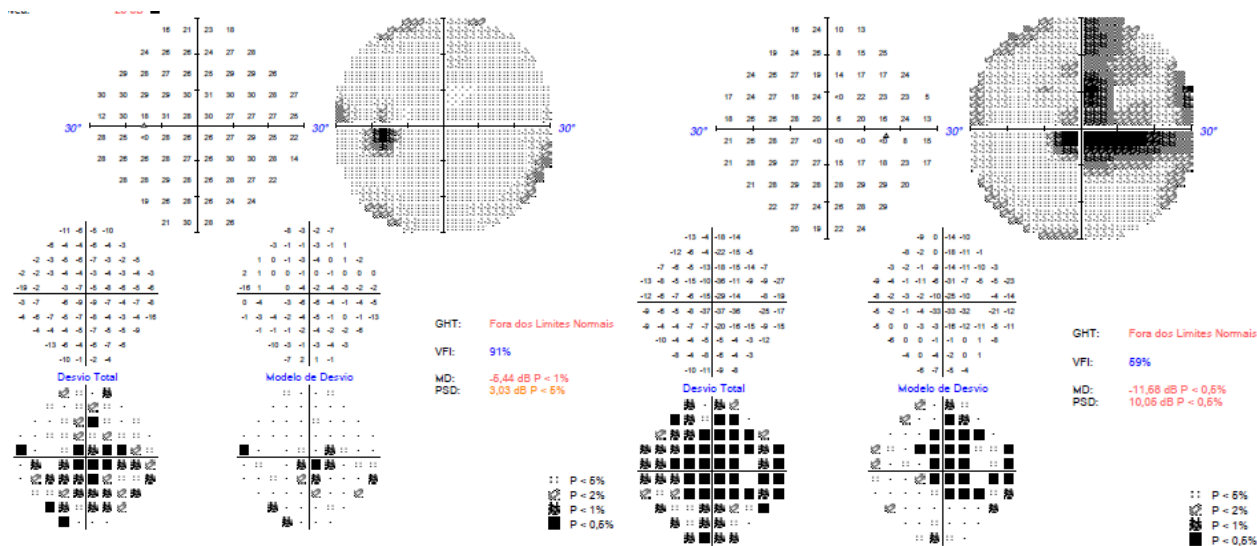


Figura 3 - Campos visuais Humphrey 30:2 SITA do caso V-2. Observa-se um escotoma cecocentral no olho direito e um escotoma central no olho esquerdo

Os exames de neuroimagem foram realizados em 90.9% (n=9) dos casos, dos quais 6 não apresentavam alterações de relevo. Dois doentes (III-1 e VI-1)

apresentaram hipersinal em T2 nas RM-CE na região posterior dos nervos óticos. Uma doente (V-2) apresentou hipersinal em T2 na substância branca na região frontal.

Tabela 1 - Achados clínicos e genéticos dos doentes com NOHL

Caso	Sexo	Idade início, anos	AV inicial, logMAR		AV atual, logMAR		Fatores risco ambientais	Mutação	Genótipo
			OD	OE	OD	OE			
I-1	M	16	1.3	1.3	2.3	2.3	-	G11778A	Homozigotia
II-1	F	16	1.0	0.3	1.1	1.0	-	G11778A	Homozigotia
III-1	M	8	1.0	1.6	1.6	1.6	-	G11778A	Homozigotia
IV-1	M	10	1.0	1.0	-	-	-	G11778A	Homozigotia
V-1	M	13	0.7	0.0	1.2	1.6	-	G11778A	Homozigotia
V-2	F	36	1.0	1.0	2.3	2.3	H. tabágicos	G11778A	Homozigotia
V-3	F	6	1.6	1.6	1.6	1.6	-	G11778A	Homozigotia
V-4	M	20	0.7	0.0	-	-	H. alcoólicos	G11778A	Homozigotia
VI-1	M	18	1.1	1.0	1.0	0.5	H. tabágicos	T14484C	Heterozigotia
VI-2	M	34	1.3	0.7	1.0	0.7	H. tabágicos e alcoólicos	T14484C	Heterozigotia
VII-1	F	32	0.2	1.0	1.0	1.0	-	T4216C	Homozigotia

M: sexo masculino; F: sexo feminino; logMAR: logarithm of the minimum angle of resolution; OD: olho direito; OE: olho esquerdo

## DISCUSSÃO

A NOHL é uma patologia resultante de mutações pontuais no DNA mitocondrial de herança materna. A distribuição das mutações genéticas primárias na população caucasiana é aproximadamente 65% com mutação G11778A, 15-20% com mutação G3460A e 14%

com mutação T14484C.<sup>6-8</sup> O nosso estudo é concordante com a literatura, dado que 72.7% dos doentes apresentavam a mutação mais frequente, G11778A.

O sexo masculino é predominantemente afetado, embora a razão seja variável a nível mundial. Estão descritos rácio de 3.4:1 na Finlândia até 8:1 na população japonesa.<sup>6-10</sup> Neste estudo, foi verificada uma prevalência

superior no sexo masculino (1.75:1), embora menos significativa comparativamente às descritas anteriormente.

Quando este rácio é analisado de acordo com a mutação genética, este valor é mais elevado para a mutação T14484C, do que para as mutações G11778A e G3460A.<sup>11</sup> Este dado pode justificar em parte o baixo rácio observado no nosso estudo pois 72.2% dos doentes do nosso estudo tem a mutação G11778A.

Outros fatores genéticos e ambientais poderão interagir com o defeito primário do DNA mitocondrial e modular a expressão fenotípica da doença, tais como o tabagismo e o consumo de álcool.<sup>13,14</sup> Estudos apontam para uma forte associação entre o tabagismo e a mutação G11778A e haplogrupo J em famílias com elevada penetrância/expressividade e em gerações mais velhas.<sup>11,12</sup> No nosso estudo, foram identificadas 2 doentes do sexo feminino da mesma família com a mutação G11778A. Uma das doentes manifestou a doença aos 36 anos e apresentava consumo tabágico regular. A expressividade significativa nos indivíduos de sexo feminino desta família sugere a presença de fatores epigenéticos desconhecidos com potencial papel etiológico.

A incidência da heteroplasmia é cerca de 5.6%, 40% e 36.4% para as mutações G11778A, G3460A e T14484C, respetivamente.<sup>14</sup> Visto que apenas dois doentes apresentavam heteroplasmia (mutação T14484C), não é possível estabelecer uma comparação com os valores percentuais apresentados anteriormente.

A média de idade de início  $19.0 \pm 10.1$  anos está de acordo com os estudos publicados,<sup>2,3,13</sup> bem como o início mais tardio no sexo feminino.<sup>13,15</sup>

Quanto às alterações do exame objetivo, a perda bilateral da visão e os achados da fundoscopia no nosso estudo estão em conformidade com a literatura.<sup>11</sup> Doentes portadores da mutação T14484C têm melhor prognóstico visual com taxa de recuperação da acuidade visual de 37-58%, em comparação com 4-25% para a mutação G11778A e 22-25% para a mutação G3460A.<sup>15</sup> A recuperação espontânea da acuidade visual é mais frequente nos doentes portadores da mutação T14484C,<sup>11</sup> fenómeno que foi identificado neste estudo.

Os resultados encontrados na angiografia fluoresceínica, nomeadamente a ausência de difusão do disco ótico, estão de acordo com o diagnóstico de NOHL.<sup>5</sup>

Os exames de neuroimagem são habitualmente normais, mas podem revelar lesões da substância branca e/ou hipersinal no nervo óptico,<sup>16</sup> como identificado no

nosso estudo. Uma minoria significativa de doentes com LHON, especialmente mulheres com mutação G11778A, desenvolvem características clínicas e de neuroimagem indistinguíveis de esclerose múltipla (MS).<sup>17,18</sup> A prevalência de doença “MS-like” na NOHL é consideravelmente superior ao esperado, e alguns estudos apontam para o potencial papel autoimune na patogénese da NOHL.<sup>19</sup>

## CONCLUSÃO

As características clínicas e genética deste estudo estão de acordo com outras populações caucasianas estudadas. Por outro lado, alguns dados do nosso estudo, sugerem que o fenótipo desta patologia pode ser influenciado por fenómenos epigenéticos ainda não completamente compreendidos.

Para compreender a importância destes fatores, são necessários estudos adicionais, bem como promover a consciencialização sobre esta patologia.

## BIBLIOGRAFIA

1. Nikoskelainen EK, Huoponen K, Juvonen V, et al. Ophthalmologic findings in Leber Hereditary Optic Neuropathy, with special reference to mtDNA mutations. *Ophthalmology* 1996;103:504–14.
2. Majander A, Robson AG, João C, Holder GE, Chinnery PF, et al. The pattern of retinal ganglion cell dysfunction in Leber hereditary optic neuropathy. *Mitochondrion*. 2017 Sep;36:138-149.
3. Jančić J, Dejanović I, Samardžić J, Radovanović S, Pepić A, et al. Leber hereditary optic neuropathy in the population of Serbia. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014 May;18(3):354-9.
4. Riordan-Eva P, Sanders MD, Govan GG, Sweeney MG, Da Costa J, Harding AE. The clinical features of Leber’s hereditary optic neuropathy defined by the presence of a pathogenic mitochondrial DNA mutation. *Brain* 1995;118:319e37.
5. Kirches E. LHON: mitochondrial mutations and more. *Curr Genomics*. 2011. 12(1):44–54
6. Puomila A, Haˆmaˆ laˆinen P, Kivioja S, et al. Epidemiology and penetrance of Leber hereditary optic

- neuropathy in Finland. *Eur J Hum Genet* 2007;15:1079e89.
7. Mashima Y, Yamada K, Wakakura M, et al. Spectrum of pathogenic mitochondrial DNA mutations and clinical features in Japanese families with Leber's hereditary optic neuropathy. *Curr Eye Res* 1998;17:403e8.
  8. Yu-Wai-Man P, Morris CM, Zeviani M, Carrara F, Turnbull DM, Chinnery PF. The role of APOE in the phenotypic expression of Leber hereditary optic neuropathy. *J Med Genet* 2003a;40:41e3.
  9. Houshmand M, Sharifpanah F, Tabasi A, et al. Leber's hereditary optic neuropathy: the spectrum of mitochondrial DNA mutations in Iranian patients. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1011:345e9.
  10. Dogulu CF, Kansu T, Seyrantepe V, Ozguc M, Topaloglu H, Johns DR. Mitochondrial DNA analysis in the Turkish Leber's hereditary optic neuropathy population. *Eye* 2001;15:183e8.
  11. Carelli, V., Ross-Cisneros, F.N., Sadun, A.A., 2002a. Optic nerve degeneration and mitochondrial dysfunction: genetic and acquired optic neuropathies. *Neurochem. Int.* 40, 573–584
  12. Sadun, A.A., Carelli, V., Salomao, S.R., Berezovsky, A., Quiros, P.A., Sadun, F., DeNegri, A.-M., Andrade, R., Moraes, M., Passos, A., Kjaer, P., Pereira, J., Valentino, M.L., Schein, S., Belfort, R., 2003. Extensive investigation of a large Brazilian pedigree of 11778/ haplogroup J Leber hereditary optic neuropathy. *Am. J. Ophthalmol.* 136, 231–238
  13. Yu-Wai-Man P, 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;72:333e9
  14. 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;111:750e62.
  15. Leo-Kottler B, Christ-Adler M. Leber optic neuropathy in women and children. *Ophthalmology* 1999;96:698e701
  16. Matthews L, Enzinger C, Fazekas F, Rovira A, Ciccarelli O, Dotti MT, Filippi M. MRI in Leber's hereditary optic neuropathy: the relationship to multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 May;86(5):537-42.
  17. Harding AE, Sweeney MG, Miller DH, et al. Occurrence of a multiple sclerosis-like illness in women who have a Leber's hereditary optic neuropathy mitochondrial DNA mutation. *Brain*. 1992;115:979–989.
  18. Jansen PH, Van der Knaap MS, de Coo IF. Leber's hereditary optic neuropathy with 11778 mtDNA mutation and white matter disease resembling multiple sclerosis: clinical, MRI and MRS findings. *J Neurol Sci*. 1996;135:176–180.
  19. Vanopdenbosch L, Dubois B, D'Hooghe MB, et al. Mitochondrial DNA mutations of Leber's hereditary optic neuropathy: a risk factor for multiple sclerosis. *J Neurol*. 2000;247:535–543.

---

## CONTACT

Ana Maria Cunha  
Alameda Prof. Hernâni Monteiro  
4200–319 Porto  
Portugal  
E-mail: ana.cunha.18@gmail.com

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.  
Não foi recebido qualquer apoio financeiro para este trabalho.  
Cedem-se os direitos de autor à Sociedade Portuguesa de Oftalmologia.