

*VI Congresso Triregionale SIN SNO
Liguria, Piemonte e Valle d'Aosta*

**Genova, 23 - 24 novembre 2018
Hotel Bristol Palace**

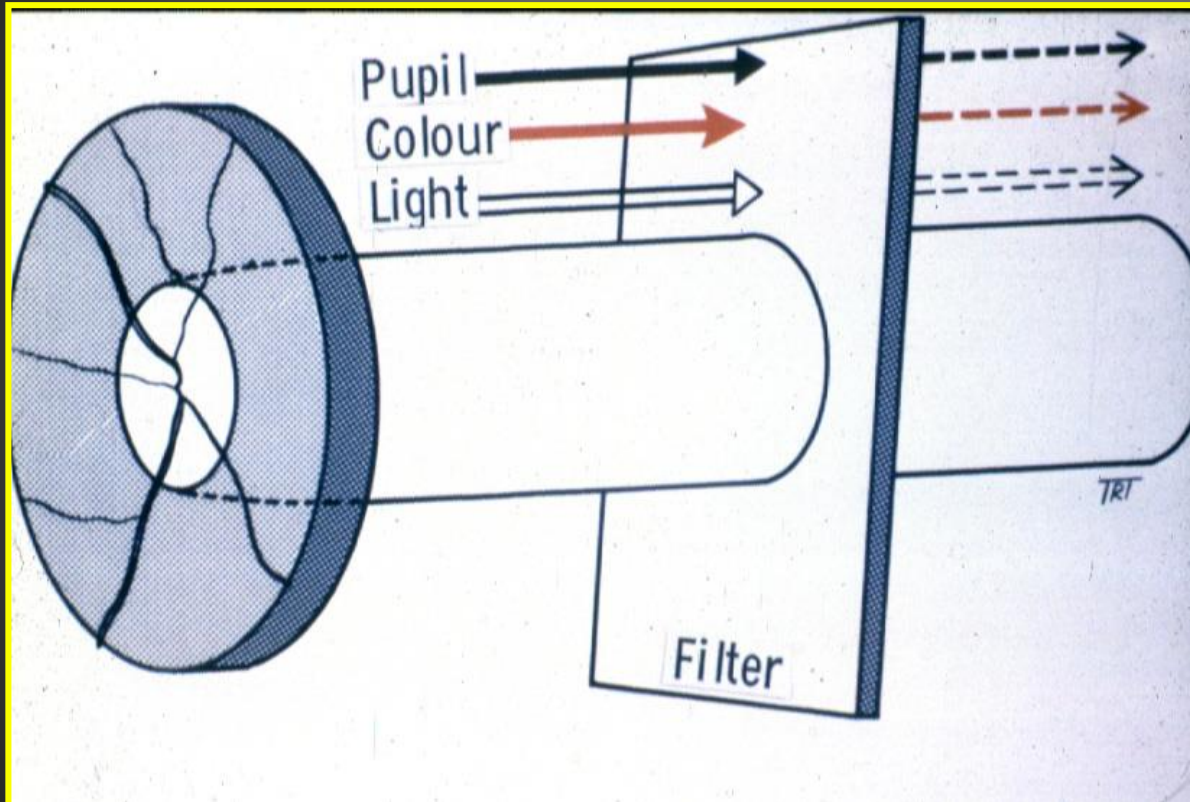
**Neuriti ottiche e dintorni
diagnosi differenziale e proposta di un percorso**

A. Bertolotto, Orbassano, TO – F. Bandini, Savona

Sin
SOCIETÀ ITALIANA DI NEUROLOGIA

SNO
SCIENZE
EUROLOGICHE
SPEDALIERE

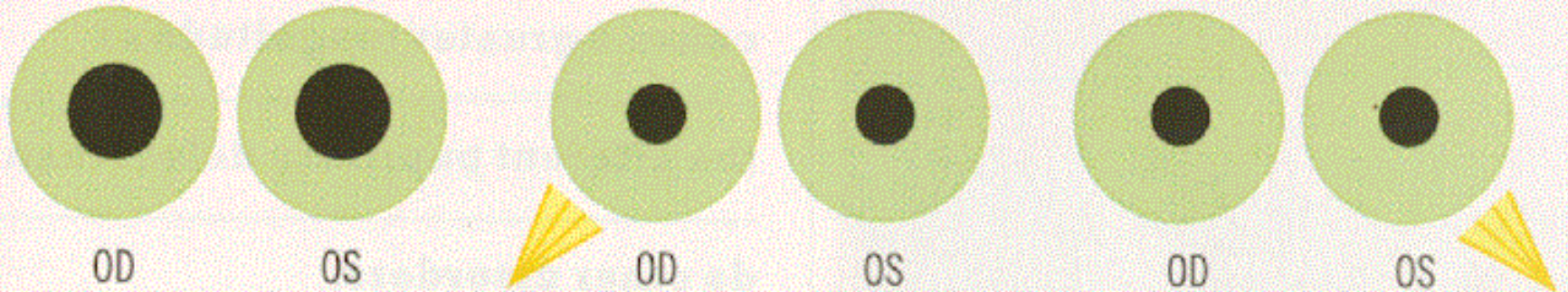
Segni di disfunzione del nervo ottico



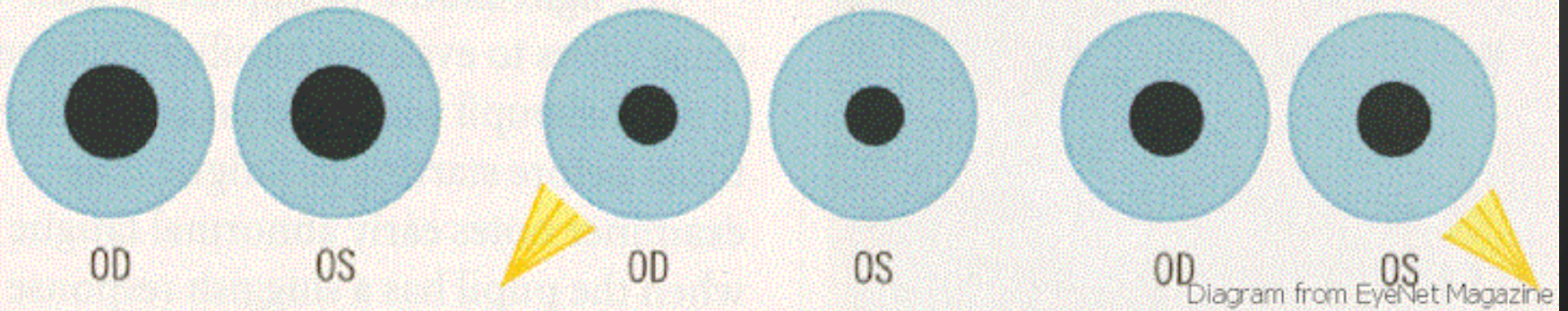
Calo acuità visiva
Difetti del campo visivo
Discromatopsia
Alterazione sensibilità
al contrasto
Difetto pupillare
afferente relativo
Riduzione percezione
luminosità ambientale

RAPD

Normal Pupillary Response



Relative Afferent Pupillary Defect in the Left Eye



RAPD – ON Right Eye



Caratteristiche ON demielinizzante

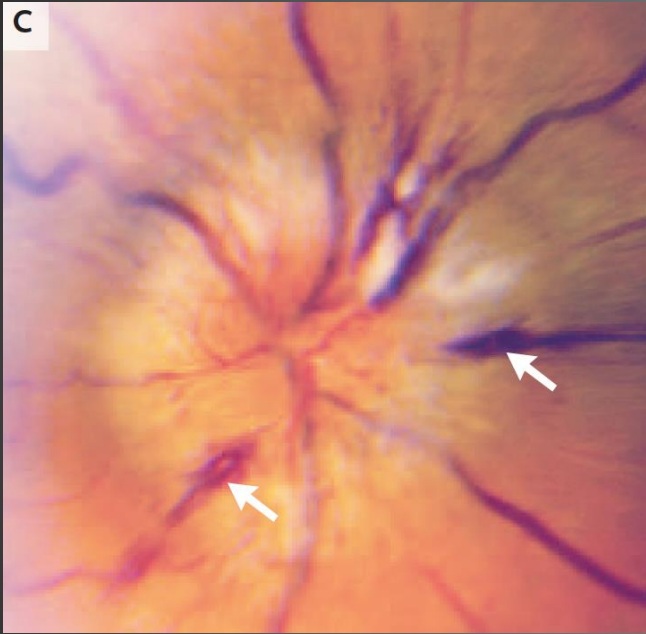
Aspetti tipici

- Paziente giovane
- Unilaterale, esordio acuto/subacuto e progressione tra 2-14 gg
- Dolore perioculare, specie con i movimenti del globo oculare
- Discromatopsia e alterazione CS
- Fenomeno di Uthoff
- Fenomeno di Pulfrich
- Miglioramento spontaneo in >90% a partire dalla II-III sett.
- Non peggioramento alla sospensione dello steroide
- Esami strumentali suggestivi SM

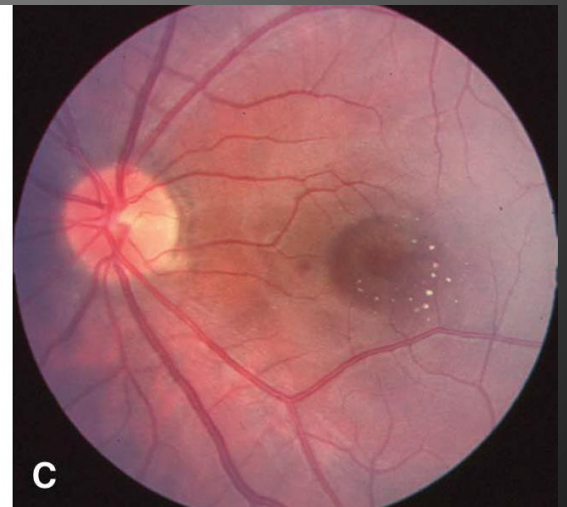
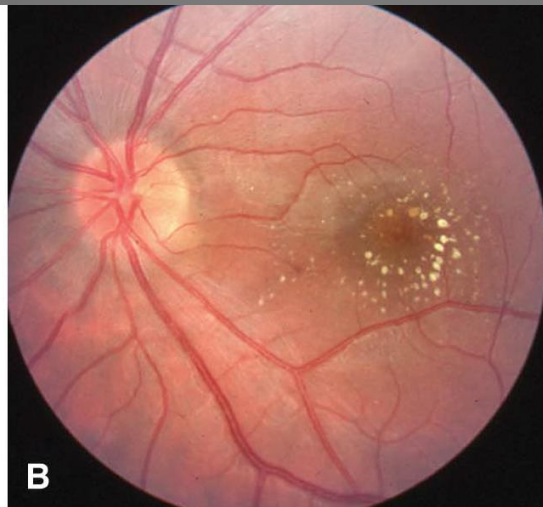
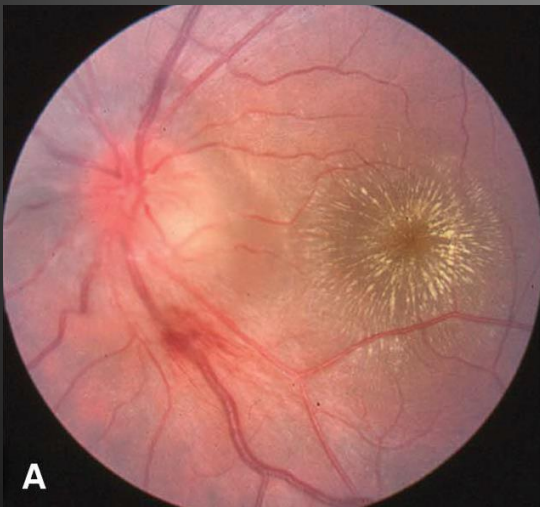
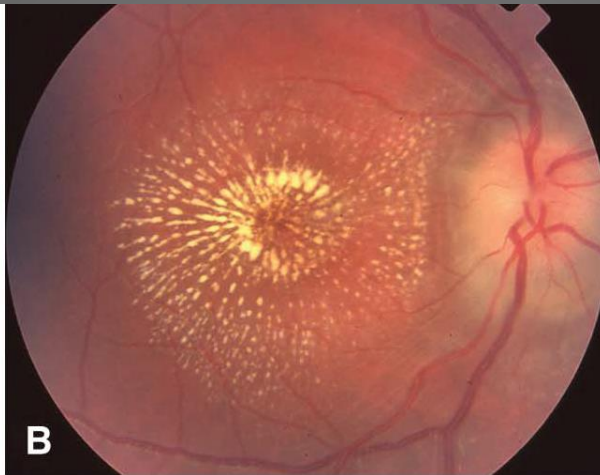
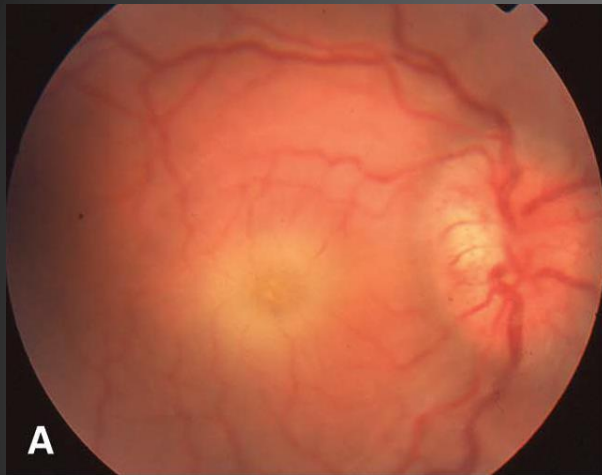
Aspetti atipici

- Età >50 o <12
- Razza asiatica o africana
- Storia familiare
- Esordio bilaterale
- Assenza di dolore
- Progressione calo visivo > 2 sett. dall'esordio
- Aspetti oftalmoscopici
 - Emorragie peripapillari
 - Stella maculare
 - Papilledema marcato
- Assenza di recupero entro le 5 sett.
- Sintomi e/o segni di malattia sistemica
- Peggioramento alla sospensione dello steroide

Aspetti atipici



Neuroretinite



Neuroretinitis

Aumento di permeabilità della vascolarizzazione del nervo ottico con leakage di essudato nella retina circostante

Idiopathic neuroretinitis

High-dose oral corticosteroids
Consider antibiotics (see below) while
cat scratch disease serology pending

Cat scratch disease neuroretinitis

Adults: Ciprofloxacin or azithromycin
Children: Azithromycin or sulfamethoxazole–
trimethoprim

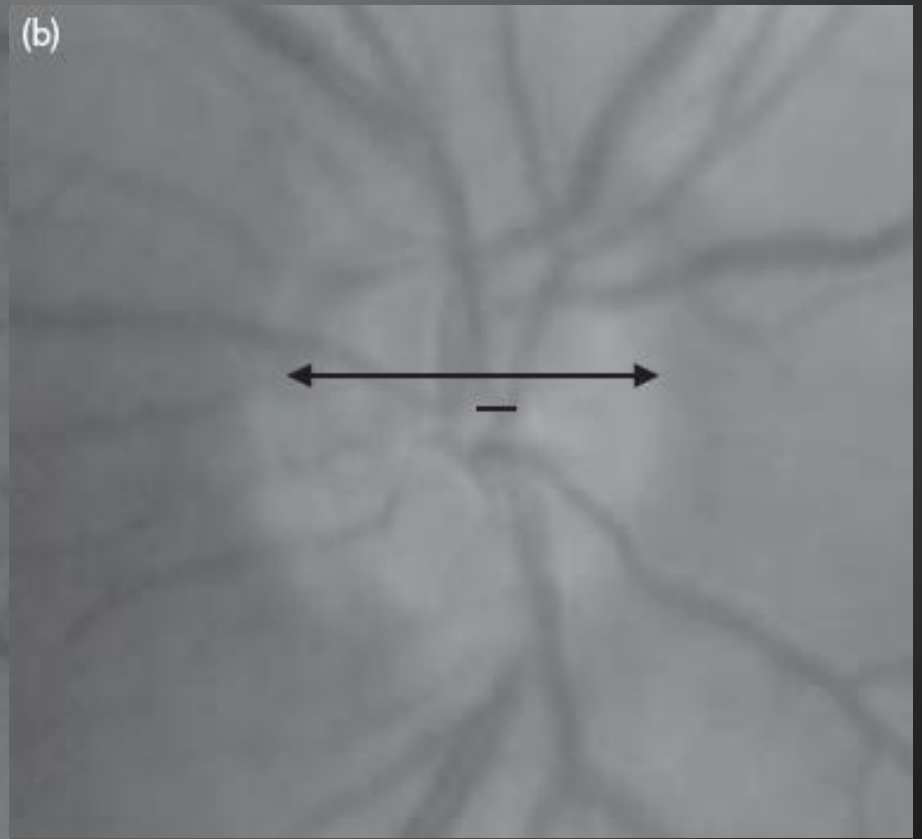
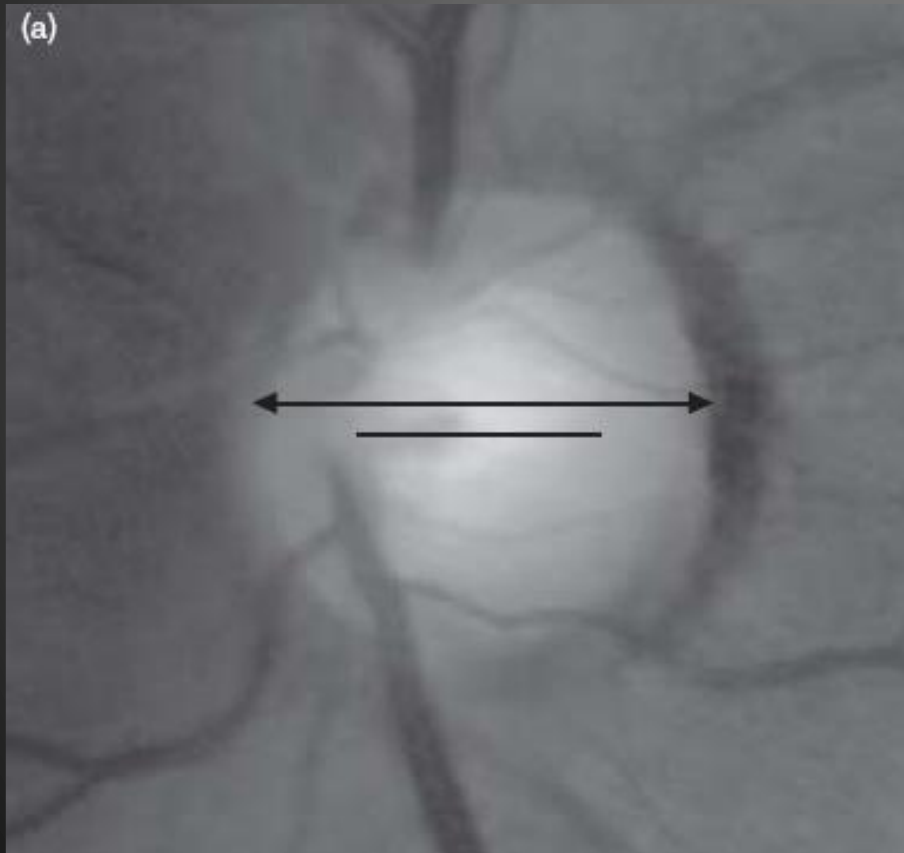
Recurrent neuroretinitis

High-dose intravenous or oral corticosteroids
Taper oral prednisone to 10 mg every other day
Consider azathioprine for long-term
immunosuppression

Neuropatia Ottica Ischemica

- Malattia ischemica del nervo ottico
- Due tipi:
 - 1 Anterior Ischemic Optic Neuropathy (**AION**)
 - Arteritic o AAION (GCA)
 - Non-Arteritic o NAION
 - 2 Posterior Ischemic Optic Neuropathy (**PION**)

'Disk at risk'



Neurite Ottica – Diagnosi Differenziale

- Neuriti ottiche steroide sensibili
 - Sarcoidosi
 - LES
 - M. di Behcet
 - NMO
 - RION
 - ON autoimmune
- Altre condizioni infiammatorie
 - Post-infettiva
 - Post-vaccinica
 - Neuroretinite
 - ADEM
- Neuropatie infettive
 - Lue
 - TBC
 - M. di Lyme
- Neuropatie tossico-carenziali
- Neuropatie ottiche ischemiche
- Neuropatie compressive
- Neuropatie ereditarie
 - LHON
 - DOA
- Maculopatie e retinopatie
- Disturbi funzionali

Neurite Ottica – Diagnosi Differenziale

- Neuriti ottiche steroide sensibili
 - Sarcoidosi
 - LES
 - M. di Behcet
 - NMO
 - RION
 - ON autoimmune
- Altre condizioni infiammatorie
 - Post-infettiva
 - Post-vaccinica
 - Neuroretinite
 - ADEM
- Neuropatie infettive
 - Lue
 - TBC
 - M. di Lyme
- Neuropatie tossico-carenziali
- Neuropatie ottiche ischemiche
- Neuropatie compressive
- **Neuropatie ereditarie**
 - **LHON**
 - **DOA**
- **Maculopatie e retinopatie**
- **Disturbi funzionali**

Central vision loss
Exclude retinopathy with fundus examination

Retinopathy

Optic neuropathy

Slowly progressive

Subacute

Acute

Glaucoma

Optic nerve
compression

Mitochondrial optic
neuropathy

Mitochondrial optic
neuropathy

Optic neuritis/
multiple sclerosis

Inherited

Inherited

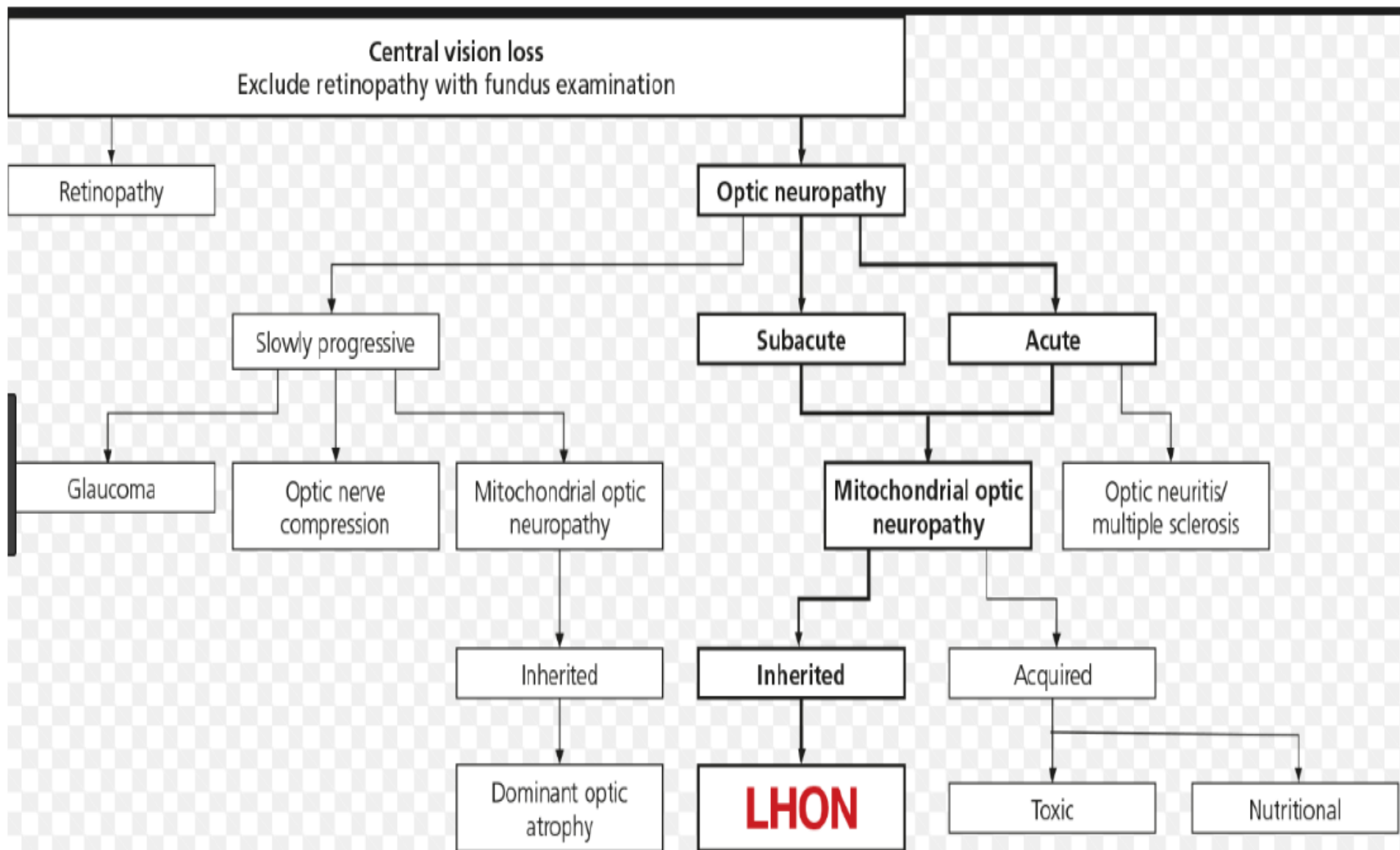
Acquired

Dominant optic
atrophy

LHON

Toxic

Nutritional



Neuropatie Ottiche Ereditarie

- Patologie monosintomatiche relativamente rare
- Sintomatologia comune ad una vasta gamma di disturbi comuni della visione
- Spesso non riconosciute come malattie su base familiare

Neuropatie Ottiche Ereditarie - Classificazione

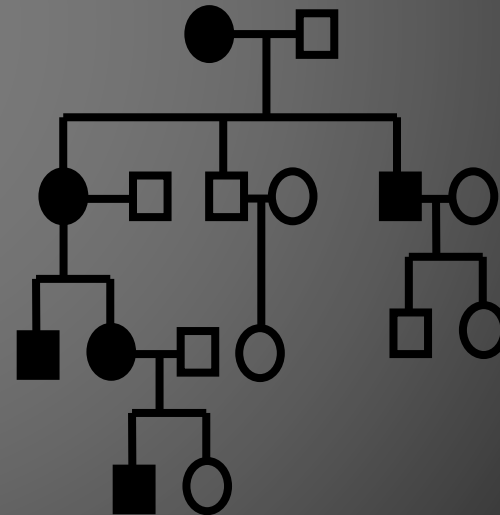
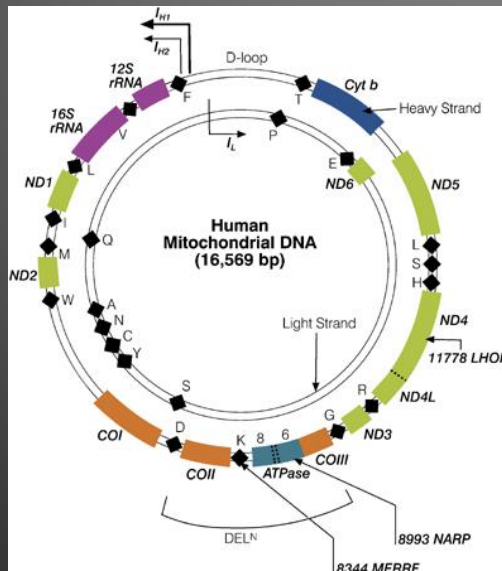
- **Autosomica Dominante**
 - Atrofia Ottica Autosomica Dominante (DOA)
- **Autosomica Recessiva**
 - Atrofia Ottica Congenita Recessiva (ROA)
 - Neuropatia Ottico-Chiasmatica Recessiva
- **Materna (Mitocondriale)**
 - Neuropatia Ottica Ereditaria di Leber (LHON)

Neuropatia Ottica Ereditaria di Leber (LHON)

- Caratteristiche cliniche note da 150 anni (*Leber, 1871*)
- Prevalenza 1 per 30.000 (*Man et al., 2003*)
- Più comune malattia mitocondriale (*Chinnery et al., 2000*)
- Australia: 2% delle cecità legali sotto i 65 anni (*Mackey, 1994*)

Neuropatia Ottica Ereditaria di Leber (LHON)

- Prima malattia a trasmissione materna associata a mutazione puntiforme del DNA mitocondriale (*Wallace et al., 1988*)
- Oltre 90% dei casi tre mutazioni 'primarie' del Complesso I:
 - 11778 Sub ND4 Compl I (69%)
 - 14484 Sub ND6 Compl I (14%)
 - 3460 Sub ND1 Compl I (13%)



Neuropatia Ottica Ereditaria di Leber (LHON)

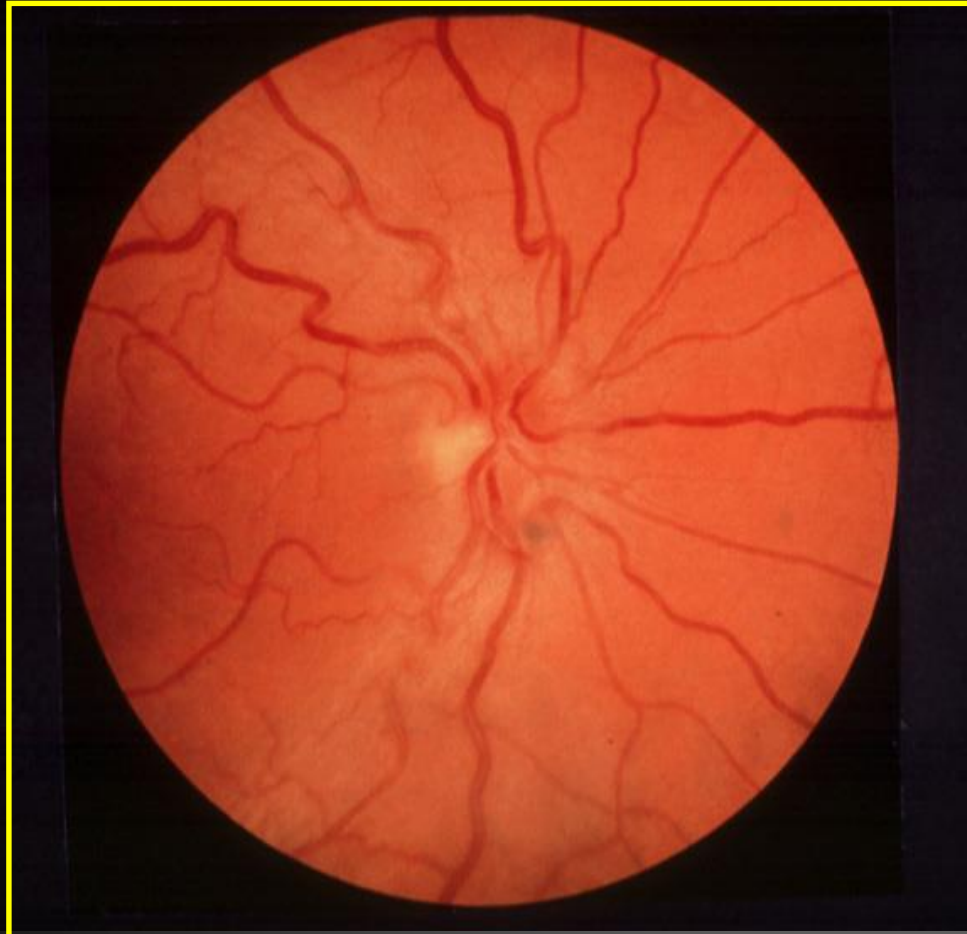
- Tipicamente maschi (predominanza maschile 80-90%) (*Man et al., 2002; 2003*)
- Rapporto M:F (*Carelli et al., 2004*)
 - 3460 3:1
 - 11778 4-6:1
 - 14484 8:1
- Penetranza variabile e marcatamente incompleta
- Esordio nella terza decade di vita (15-35 anni) con andamento acuto/subacuto
- Fattori epigenetici: importanza del fumo di sigaretta e dell'alcol come fattori di rischio (*Taso et al., 1999; Sadun et al., 2003; Kerrison et al., 2000*)

LHON – Fase Acuta



- Calo visivo acuto monoculare, senza dolore
- In circa 2 mesi interessamento dell'altro occhio (97% entro 1 anno) (*Newman, 2012*).
- 25% dei casi esordio bilaterale
- Visus molto compromesso, sino alla 'conta dita' o peggio
- Discromatopsia diffusa e grave

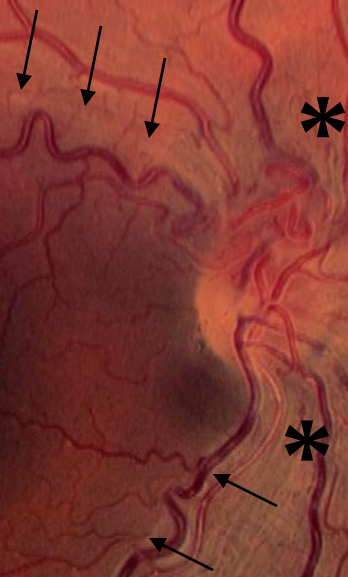
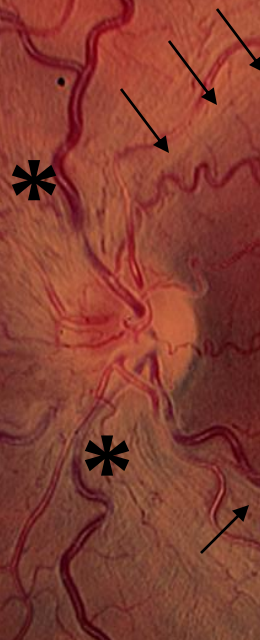
LHON – Fase Acuta



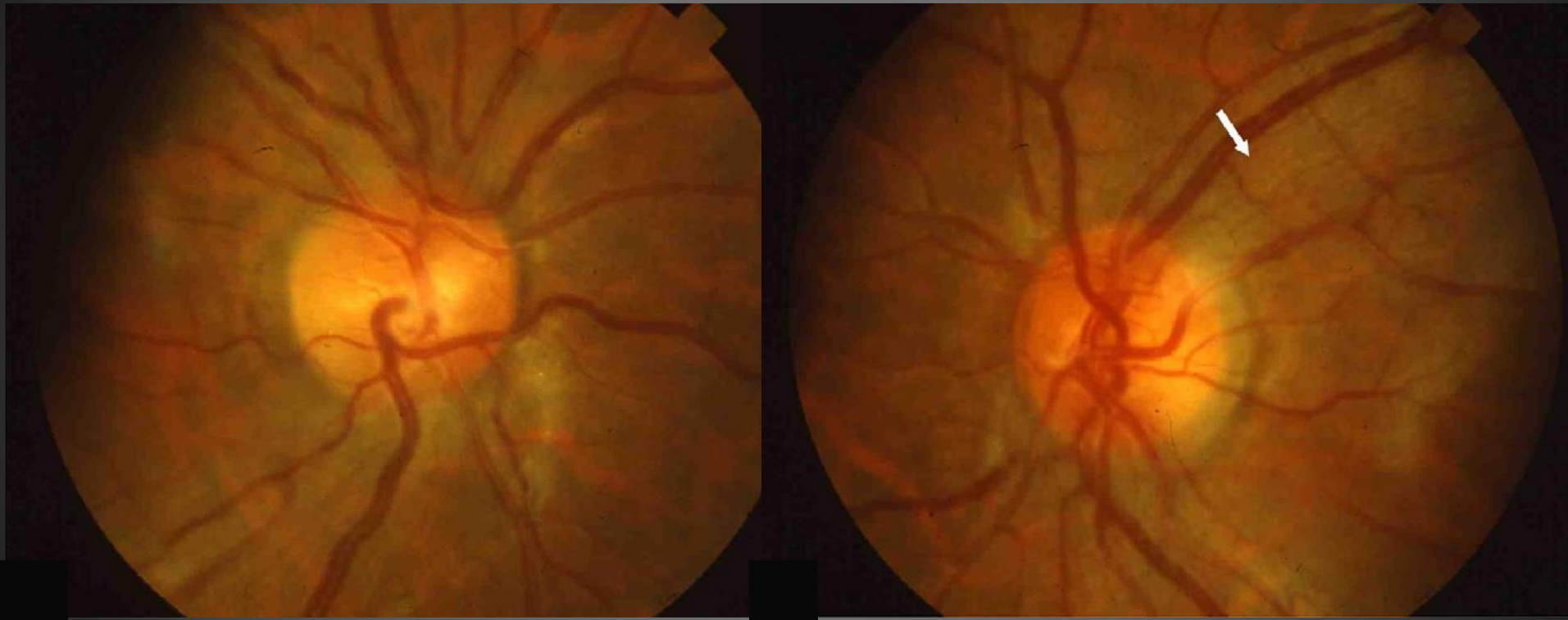
- Tipiche alterazioni fundus:
 - Iperemia della papilla
 - (Pseudo)edema dello strato delle fibre nervose peripapillari
 - Telangiectasie retiniche peripapillari
 - Aumento della tortuosità e dilatazione vasale
 - (più rari emorragie, edema maculare, essudati)
- 20% → Fundus normale

LHON – Fase Acuta

- **Triade patognomonica** (*Smith et al., 1973*):
 - Teleangectasie peripapillari
 - Pseudoedema (peri)papillare
 - FAG: Assenza di leakage papillare di fluoresceina
- Presente anche in fase presintomatica o nei familiari asintomatici (*Nikoskelainen et al., 1996*)

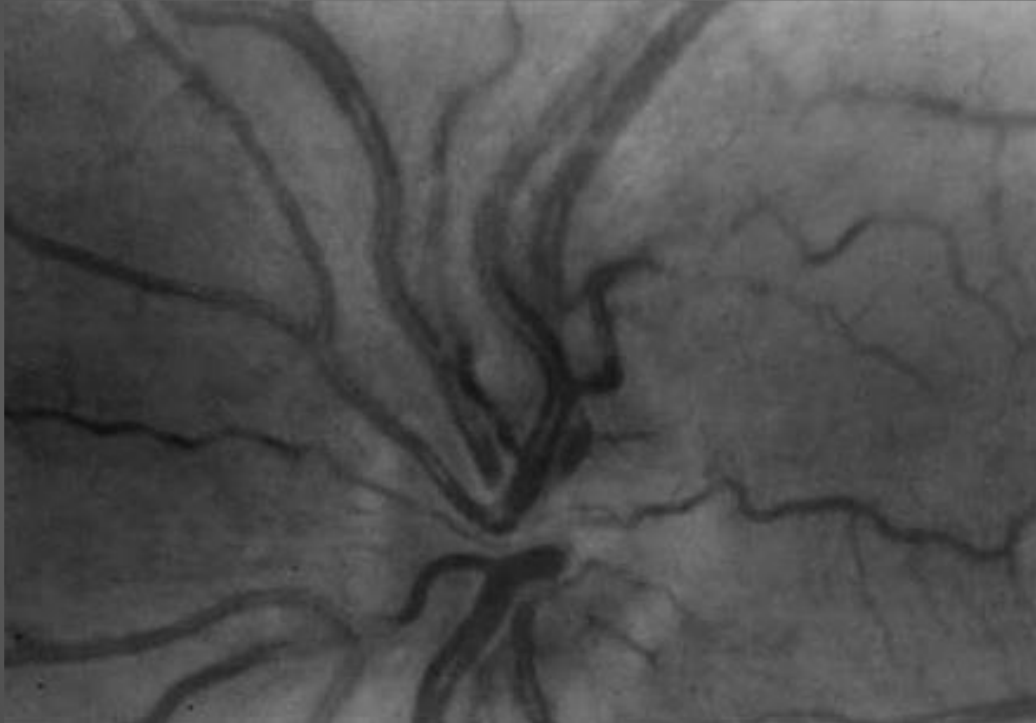
A**B**

LHON – Fase Acuta



Iperemia della papilla e (pseudo)edema dello strato delle fibre nervose peripapillari

LHON – Fase Acuta



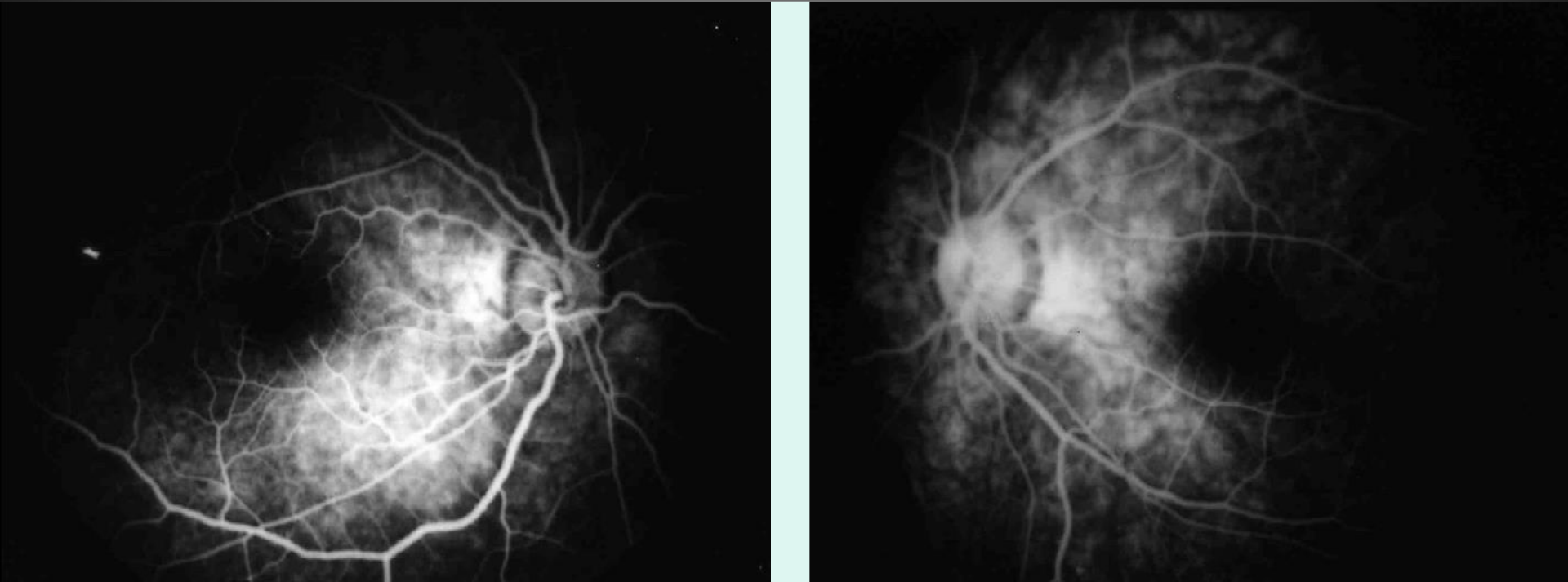
Iperemia della papilla e (pseudo)edema dello strato delle fibre nervose peripapillari

LHON – Fase Acuta



Iperemia papillare e teleangiectasie

LHON – Fase Acuta - FAG



Microangiopatia teleangectasica peripapillare senza leakage di fluoresceina

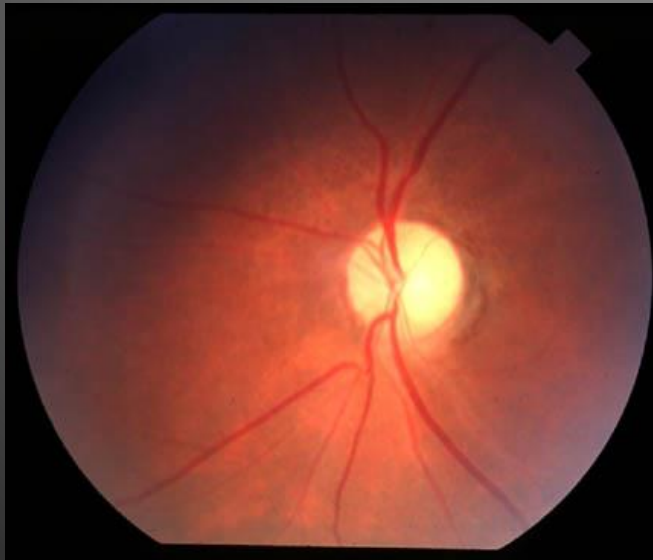
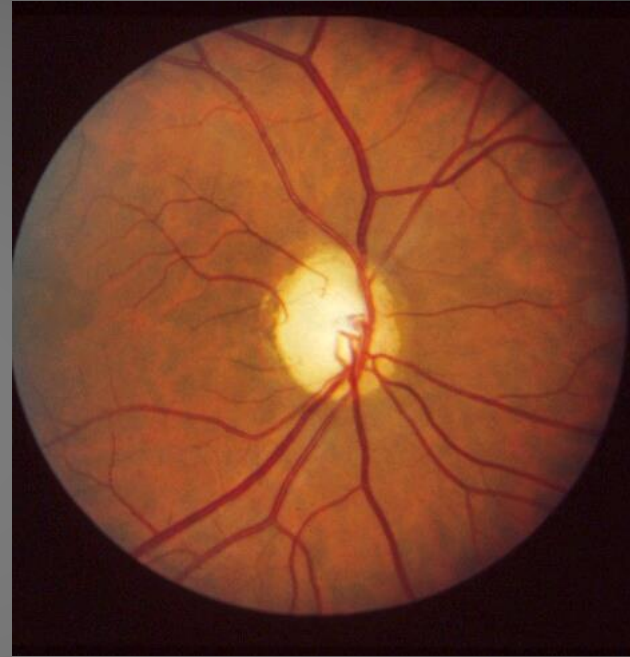
A**B**

LHON – Fase Atrofica

- In alcuni mesi il nervo ottico diventa atrofico (pallore temporale, poi diffuso)



LHON – Fase Atrofica

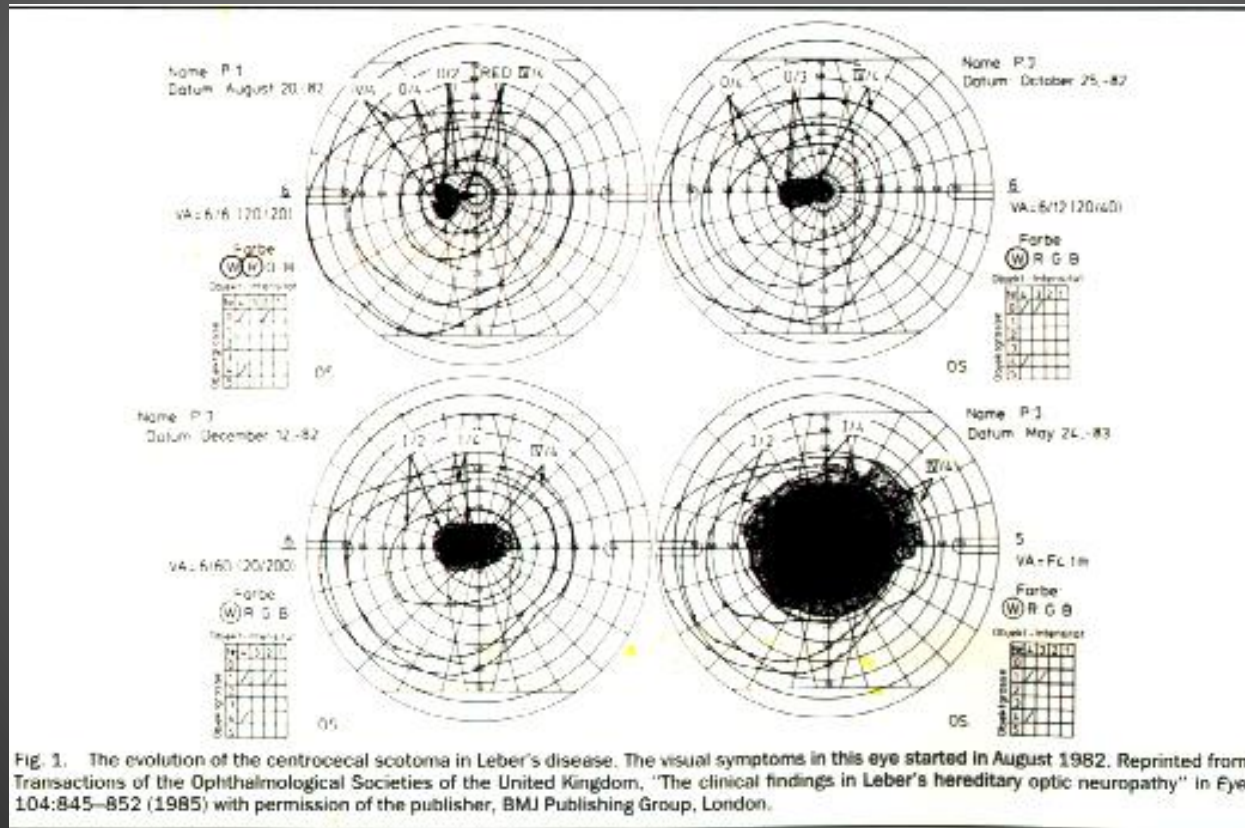


LHON – Indagini Neuro-Oftalmologiche

- Perimetria Visiva: Scotoma centrale o centrocecale
- Esame sensibilità cromatica (Farnsworth-Munsell 100 hue): Discromatopsia diffusa, in particolare rosso-verde
- Potenziali Evocati Visivi: Alterazioni di latenza ed ampiezza. Con il progredire della malattia i PEV si estinguono. Utilità di diagnosi preclinica e specificità dell'indagine non chiare
- ERG da flash: nella norma. ERG da pattern (PERG): risultati controversi
- RM orbite: nervi ottici nella norma

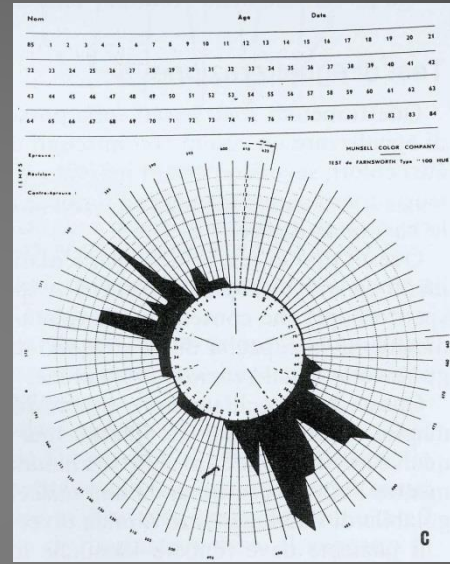
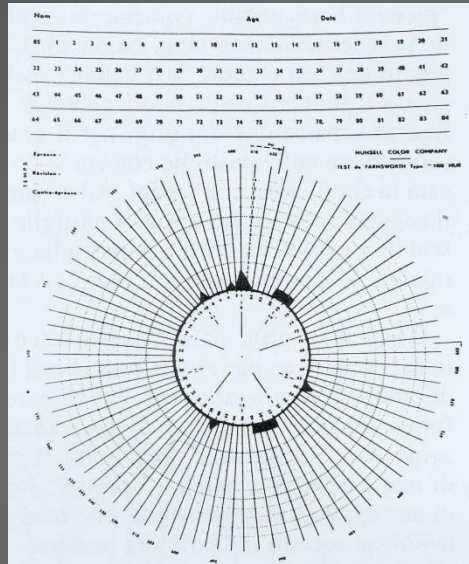
LHON – Perimetria Visiva

Scotoma centrale o centrocecale

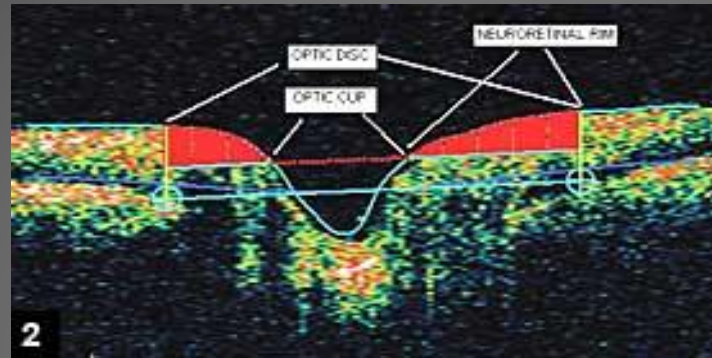


Scotoma centrale o centrocecale

LHON – Discromatopsia Rosso-Verde



LHON – Optical Coherence Tomography (OCT)



- Fase acuta: Ispessimento dello strato di fibre nervose retinico (RNFL) (*Barboni et al., 2005*)
- Fase atrofica: Grave assottigliamento del RNFL (*Barboni et al., 2005*)
- Portatori LHON asintomatici: Ispessimento del RNFL del quadrante temporale (*Savini et al., 2005*). Non noto se si tratti di un dato subclinico, preclinico, o benigno (*Kerrison, 2005*)

LHON – Prognosi

- Visione gravemente compromessa (da $< 1/10$ a LP).
- Occasionalmente miglioramento della acuità visiva, anche a distanza di anni (*Stone et al., 1992; Nikoskelainen et al., 1996*)
- Relazione tra genotipo e miglioramento acuità visiva:
 - 11778: 4% (*Stone et al., 1992*)
 - 3460: 22% (*Stone et al., 1992*)
 - 14484: 37-65% (*Riordan-Eva et al., 1995*)
- 14484: Acuità visiva migliore rispetto a 11778 e 3460 (*Riordan-Eva et al., 1995*)
- Precoce età di insorgenza fattore prognostico favorevole (*Riordan-Eva et al., 1995; Pezzi et al., 1998*)

LHON – Sintomatologia associata

- **Neurologica**
 - Tremore attitudinale
 - Mioclono
 - Disturbi del movimento
 - Neuropatia periferica
 - Distonia da lesione uni/bilaterale del putamen (14459)
- **Extra neurologica**
 - Aritmie cardiache: sindromi da pre-eccitazione, WPW (*Newman, 2005; 2012*)
 - Anomalie scheletriche: cifoscoliosi, aracnodattilia, sindattilia, piede cavo

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;71:813–816

Leber's hereditary optic neuropathy (LHON/11778) with myoclonus: report of two cases

V Carelli, M L Valentino, R Liguori, S Meletti, R Vetrugno, F Provini, G L Mancardi,
F Bandini, A Baruzzi, P Montagna

Leber's hereditary optic neuropathy associated with multiple sclerosis: Harding's syndrome

A R Parry-Jones, J D Mitchell, W J Gunawardena, S Shaunak

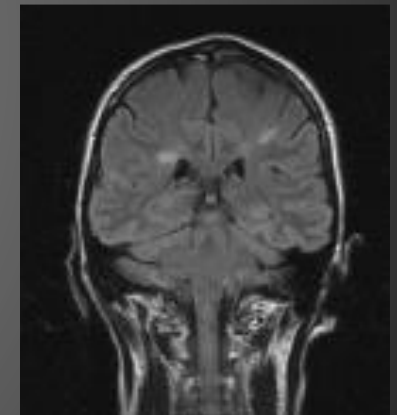
A R Parry-Jones
Specialist Registrar in Neurology

J D Mitchell
Consultant Neurologist

W J Gunawardena
Consultant Neuroradiologist

S Shaunak
Consultant Neurologist

We describe a 32-year-old woman with sequential, severe, painless visual loss in one eye and then the other, and three temporally distinct episodes of neurological disturbance suggestive of demyelination in the spinal cord. She was positive for the T14484C mutation in the mitochondrial genome, one of three common mutations causing Leber's hereditary optic neuropathy. In addition, MRI identified areas of demyelination within the periventricular white matter of the brain and within the spinal cord. The coexistence of multiple sclerosis and Leber's hereditary optic neuropathy (Harding's syndrome) is known to occur more often than would be expected by chance; therefore, screening for the Leber's mutations in multiple sclerosis patients with severe visual loss should be considered because this has important prognostic and genetic implications.



Numerose segnalazioni di pazienti con mutazione 11778 LHON e malattia SM-like, specie nel sesso femminile (*Harding et al., 1992*)

Quadro clinico dominato dalla neuropatia ottica. RM e liquor con alterazioni tipiche SM (*Kovacs et al., 2005*)

LHON

- More common in men
- All have visual involvement
- No ocular pain
- ≤ 2 visual events
- Visual loss persists

MS

- More common in women
- Minority has visual involvement (optic neuritis)
- Ocular pain
- > 2 visual events
- Visual loss may recover



RCC dysfunction
Oxidative stress
Glutamate excitotoxicity

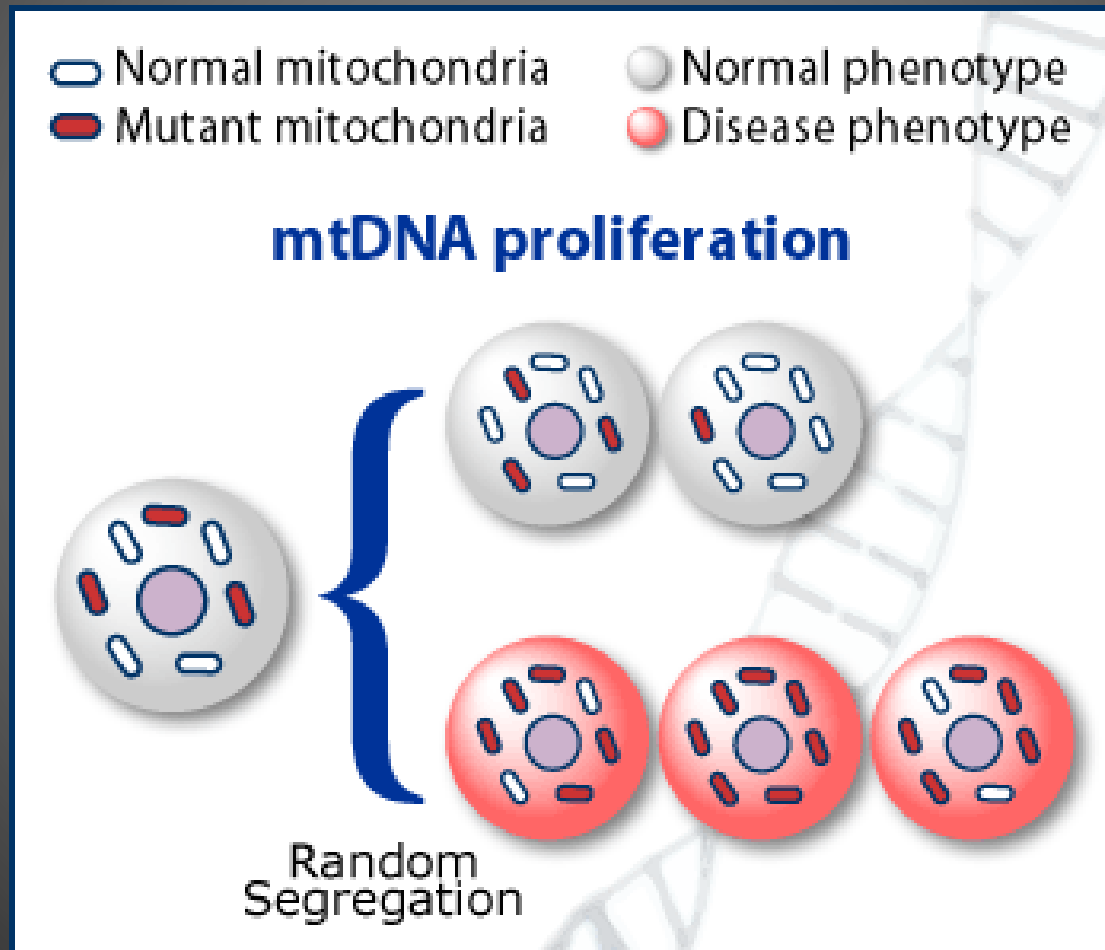
LHON-MS

- More common in women
- Almost all have visual involvement
- No ocular pain
- > 2 visual events
- Visual loss persists

LHON – Unexplained Features

- Homoplasmic mtDNA mutation
- Male prevalence (X-linked vision loss susceptibility gene? Estrogen Neuroprotection?)
- Variable penetrance
- Almost exclusive involvement of the optic nerve and of the papillo-macular bundle
- Rare occurrence of widespread involvement (Leber's plus)

LHON – Homoplasmia



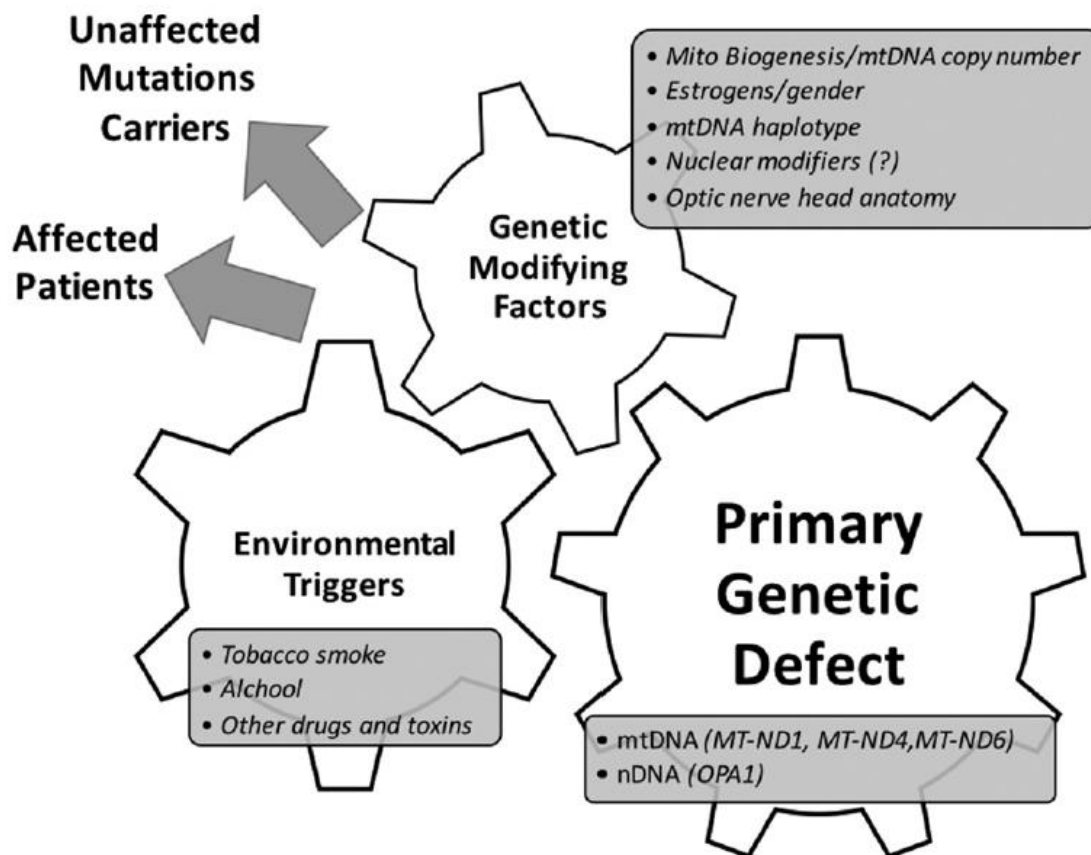


ELSEVIER



Incomplete penetrance in mitochondrial optic neuropathies

Leonardo Caporali^{a,1}, Alessandra Maresca^{a,1}, Mariantonietta Capristo^a, Valentina Del Dotto^b,
Francesca Tagliavini^a, Maria Lucia Valentino^{a,b}, Chiara La Morgia^{a,b}, Valerio Carelli^{a,b,*}



LHON – Trattamento

- Co-fattori metabolismo mitocondriale (Coenzima Q10, Idebenone, EPI-743) (*Sadun et al., 2012; Carelli et al., 2017*)
- RHODOS: Idebenone (Raxone®, Santhera) va iniziato più precocemente possibile ad alte dosi (900 mg/die)
- Terapia genica (*DeBusk and Moster, 2017; Kim et al., 2018*)
- Raccomandazioni: evitare fumo, alcool, tossine ambientali. Visita cardiologica. Consulenza genetica.

KEY POINTS

- Gene therapy clinical trials for LHON have shown safety and feasibility of the AAV2-ND4 viral vector.
 - Animal studies suggest viral and nonviral gene therapies may be potential options for optic nerve regeneration and neuroprotection in the future.
 - Sustained efficacy and long-term risks such as tumor formation are issues that will have to be further evaluated.
-



PDTA

Percorso diagnostico terapeutico e assistenziale nella malattia di Leber

Ipotesi PDTA nella LHON (Leber Hereditary Optic Neuropathy)

Campo di applicazione - Il percorso deve avvalersi delle seguenti strutture:

- **Oftalmologia:** esame obiettivo, orientamento diagnostico, esami specialistici (OCT, FAG), visite di follow-up.
- **Neurologia:** aspetti clinico-anamnestici, inquadramento del paziente e corretto orientamento diagnostico-terapeutico.
- **Genetica Medica:** definizione del pedigree con costruzione dell'albero genealogico e *counseling*.
- **Neurogenetica:** identificazione dell'alterazione genetico-molecolare.
- **Neuroradiologia:** esami di neuroimaging cerebrale.
- **Cardiologia:** valutazione clinica ed ECGrafica nei follow-up.
- **Laboratorio di Biochimica:** analisi lattato e piruvato.
- **Neurofisiologia:** ERG, PEV, BAER.
- Inserimento dei dati dei pazienti nel **Registro Regionale Malattie Rare**.

Modalità operative (1/4)

Nr.	Fasi	Funzione Resp.le	Descrizione delle fasi
1	Reclutamento	Oftalmologo	Valutazione clinica del paziente su richiesta MMG o Specialista di riferimento. In alternativa, reclutamento attraverso consulenza specialistica durante episodio di ricovero ordinario. Il sospetto di LHON può essere già stato formulato dal medico richiedente oppure può essere posto dallo Specialista aziendale che valuta il paziente.
2	Valutazione e follow-up	Oftalmologo	<u>Fase diagnostica e follow-up</u>: esame del <i>fundus</i>, OCT, FAG, perimetria visiva: definizione dell'entità del danno e progressione di malattia. Attivazione della Neurologia per le valutazioni di competenza.

Modalità operative (2/4)

Nr.	Fasi	Funzione Resp.le	Descrizione delle fasi
3	Valutazione e follow-up	Neurologo	Valutazione neurologica essenziale per un corretto inquadramento eziologico delle forme di neuropatie ottiche e per una corretta diagnostica differenziale. Fondamentale la raccolta anamnestica familiare e personale, con ricostruzione dell'albero genealogico su almeno tre generazioni. <u>Fase diagnostica:</u> esame clinico neurologico; esami ematochimici (diabete mellito tipo 1 o diabete insipido che orientano verso la sindrome di Wolfram; screening tossico-carenziale) ; esami di Neuroimaging di encefalo e rachide. A diagnosi avvenuta, inserire il paziente nel Registro Regionale Malattie Rare, e rilasciare certificazione di Malattia Rara con il codice RF0300 (NEUROPATIA OTTICA EREDITARIA) <u>Fase terapeutica e di follow-up:</u> la LHON è suscettibile di trattamento in fase acuta con idebenone ad alte dosi. Una precoce diagnosi ha notevoli ripercussioni sul successo terapeutico. Il follow-up clinico neurologico è fondamentale nel percorso assistenziale del paziente. In discussione l'uso di farmaci neurotrofici come terapia a lungo termine. Astensione dal fumo e da altre possibili sostanze tossiche.

Nr.	Fasi	Funzione Resp.le	Descrizione delle fasi
4	Neuroradiologia	Neuroradiologo	Neuroimaging dell'encefalo e del rachide fondamentale per escludere la causa più comune di neuropatia ottica retrobulbare che è quella infiammatoria disimmunitaria (Sclerosi Multipla, NMO). Diagnosi differenziale non sempre facile con casi di overlap (sindrome di Harding, forme di Leber plus)
5	Test genetico	Biologo	Mutazioni genetiche LHON sono 95% dei casi mutazioni puntiformi del mtDNA (le più frequenti sono le G3640A, T14484C o G11778A). Il restante 5% è legato a mutazioni molto rare del mtDNA. Analisi molecolare effettuata su DNA estratto dal prelievo di sangue del paziente acquisito a seguito di consulenza genetica e permette di confermare un sospetto clinico. L'identificazione della mutazione nel probando consente di confermare la diagnosi clinica. La ricerca della specifica mutazione nei familiari permette di accertarne il pattern ereditario (oppure in alcuni casi l'insorgenza de novo), determinando uno specifico rischio di ricorrenza per l'eventuale prole.
6	Studio neuropatologico	Neuropatologo	Biopsia muscolare negativa per la presenza di fibre <i>ragged-red</i> , e in effetti la biopsia non è in questo caso necessaria per la diagnosi. Può essere utile se il sospetto diagnostico resta alto e l'esame genetico classico volto alla ricerca delle 3 mutazioni tipiche risulta negativo per effettuare sequenziamento completo del mtDNA.

Modalità operative (4/4)

Nr.	Fasi	Funzione Resp.le	Descrizione delle fasi
7	Esame cardiologico	Cardiologo	I pazienti affetti da LHON possono presentare turbe del ritmo (sindrome di pre-eccitazione ventricolare) per cui un controllo cardiologico nel tempo è consigliato. La presenza di una sindrome di pre-eccitazione può rafforzare l'ipotesi diagnostica in casi dubbi.

Terapia

Fase acuta: La LHON è suscettibile di trattamento in fase acuta con idebenone ad alte dosi (900 mg/die) fino a 6-12 mesi, controllando periodicamente il recupero dell'acuità visiva.

Il genotipo può influenzare significativamente il recupero:

- m.3460G>A è associata con la peggiore possibilità di recupero nell'acuità visiva
- m.11778G>A ha un fenotipo intermedio.
- m.14484T>C è associata con il miglior recupero a lungo termine

Una precoce diagnosi ha notevoli ripercussioni sul successo terapeutico.

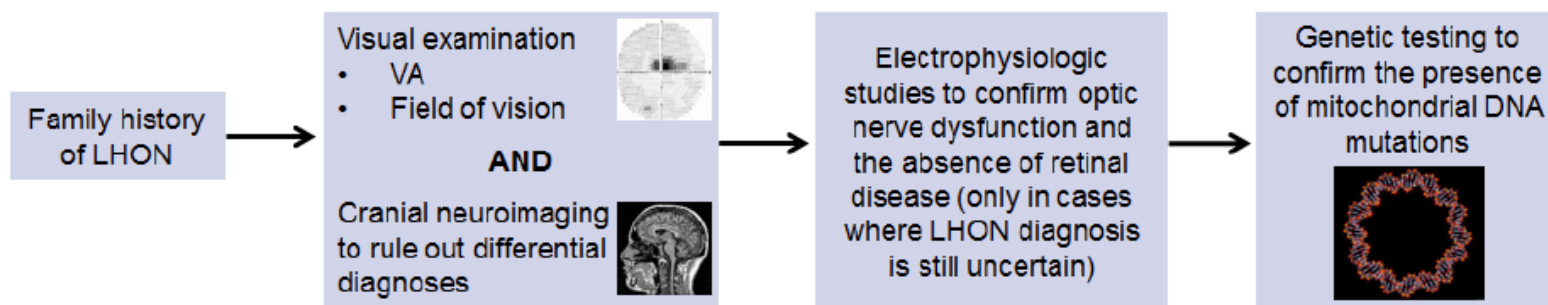
Il follow-up clinico neurologico è fondamentale nel percorso assistenziale del paziente.

Terapia di mantenimento a lungo termine: In discussione l'uso di farmaci. Sono stati recentemente inseriti dal piano farmaceutico regionale i seguenti farmaci per tale malattia: Ubidecarenone 500 mg Riboflavina 200 mg.

Astenersi dal fumo e da altre possibili sostanze tossiche in ogni fase di malattia.

Confirming the diagnosis of LHON using genetic testing

- Testing and diagnosis of LHON involves a number of HCPs, including primary care physicians, ophthalmologists, neurologists, and LHON specialists
- LHON diagnosis is usually based on the following:¹



- The following genetic tests are used:¹
 - Targeted mutation analysis for m.11778 G>A, m.3460 G>A, and m.14484 T>C mutations
 - Sequence analysis/mutation scanning of the rest of the mitochondrial genome for other select mitochondrial mutations that can occur in ~10% of patients

Confirmation of an LHON diagnosis by genetic testing should be carried out as soon as possible to support an early diagnosis and early initiation of treatment

VA: visual acuity

1. Yu-Wai-Man P & Chinnery PF. Leber Hereditary Optic Neuropathy in *GeneReviews*® 2013.

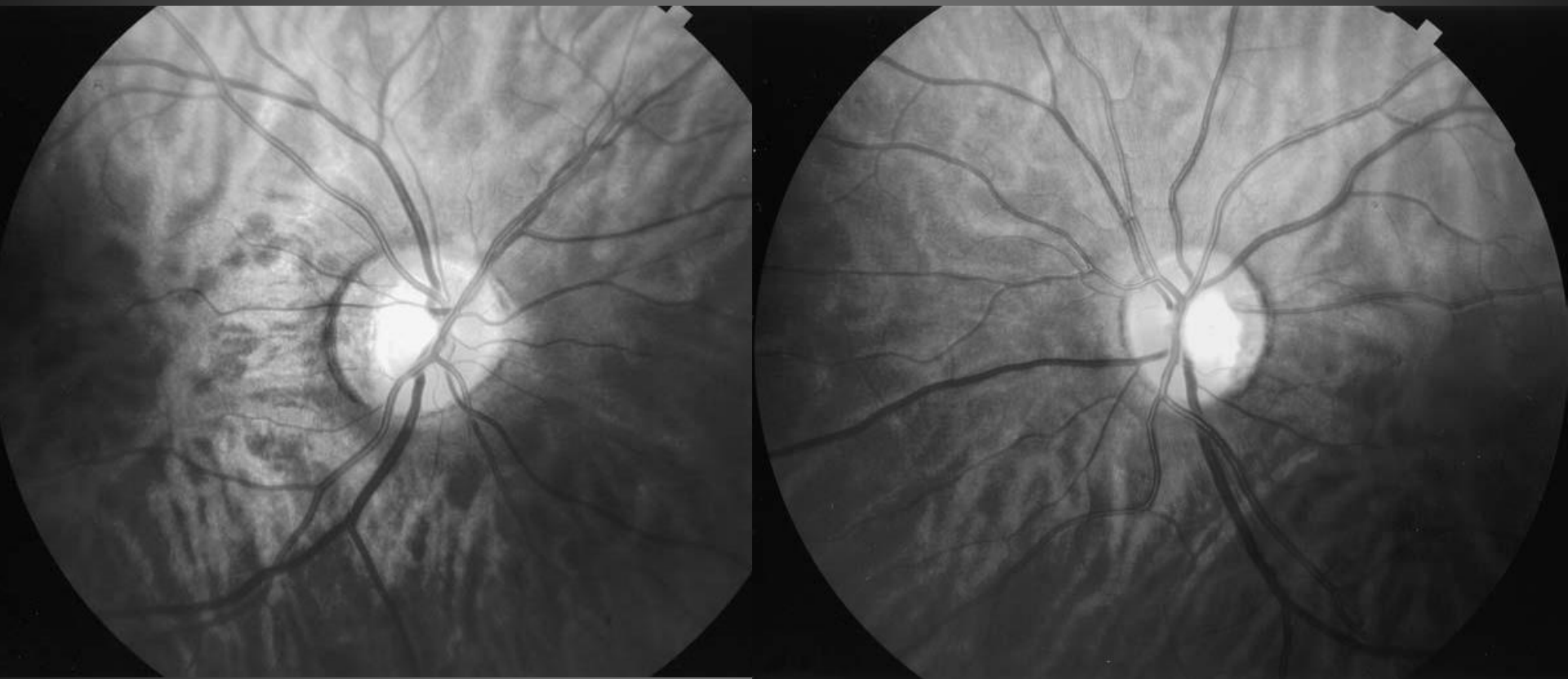
Atrofia Ottica Dominante (DOA)

- Prevalenza: da 1 su 12.000 a 1 su 50.000
- OPA1: gene nucleare (3q28-29) che codifica una proteina (dynamin-related GTP-ase) coinvolta nella regolazione della fissione/fusione mitocondriale
- Oltre 200 mutazioni del gene OPA1
- Frammentazione mitocondriale e conseguente apoptosi RGC

Atrofia Ottica Dominante (DOA)

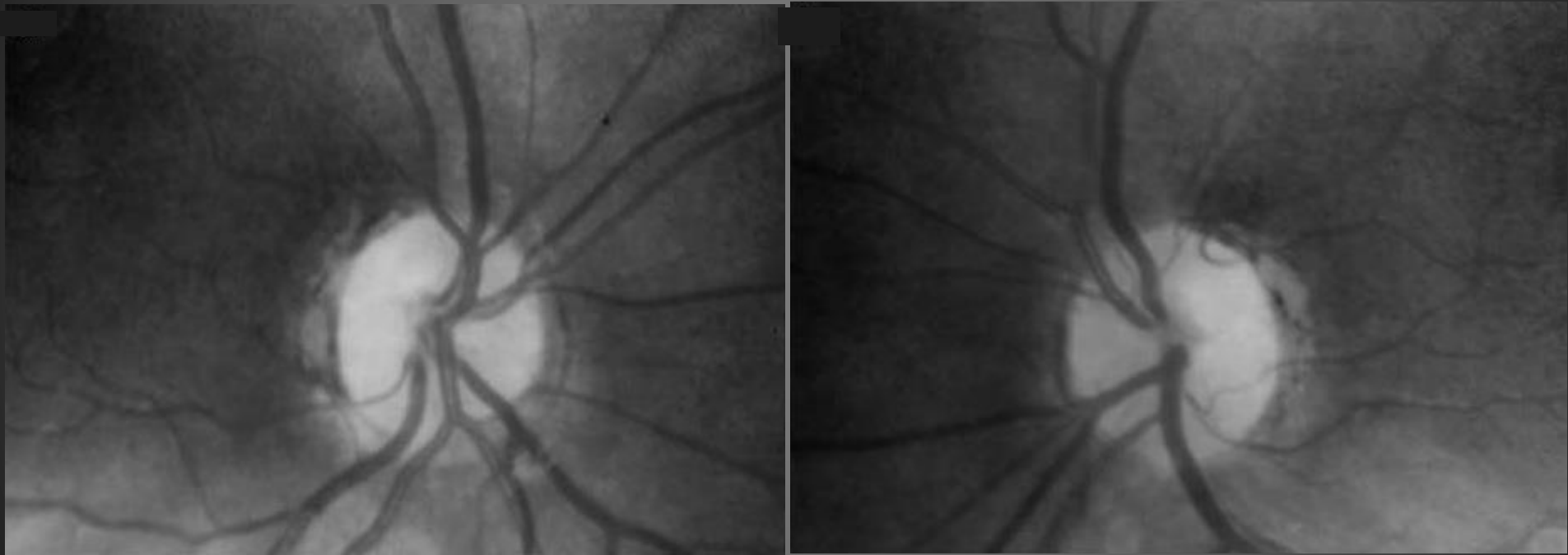
- Età di esordio: generalmente 4-6 anni
- Acuità visiva raramente compromessa nei bambini
- Calo visivo bilaterale ad esordio tardivo
- Importanti variazioni fenotipiche intra e interfamiliari (da asintomatica a cecità)
 - 40% 3/10
 - 45% 3/10 < > 1/10
 - 15% < 1/10

Atrofia Ottica Dominante (DOA)



OO: segmento triangolare di pallore temporale della papilla con conservazione del colore della parte nasale.

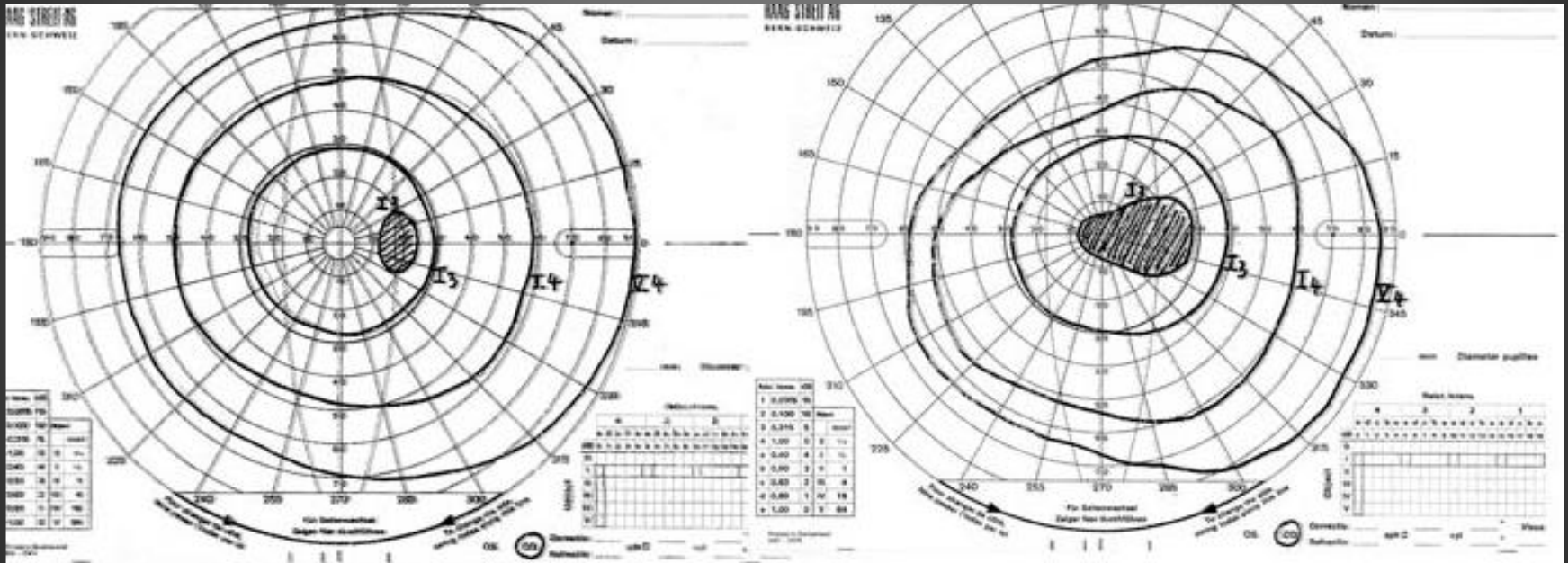
Atrofia Ottica Dominante (DOA)



DOA – Indagini Neuro-Oftalmologiche

- Perimetria Visiva: Scotoma centrale o centrocecale
- Esame sensibilità cromatica (Farnsworth-Munsell):
Discromatopsia blu-giallo (tritanopia) (Delettre et al., 2002)
- Potenziali Evocati Visivi: Alterazioni di ampiezza e, in minor misura, di latenza
- ERG da flash: nella norma. ERG da pattern: riduzione N95
- RM orbite: assottigliamento dei nervi ottici

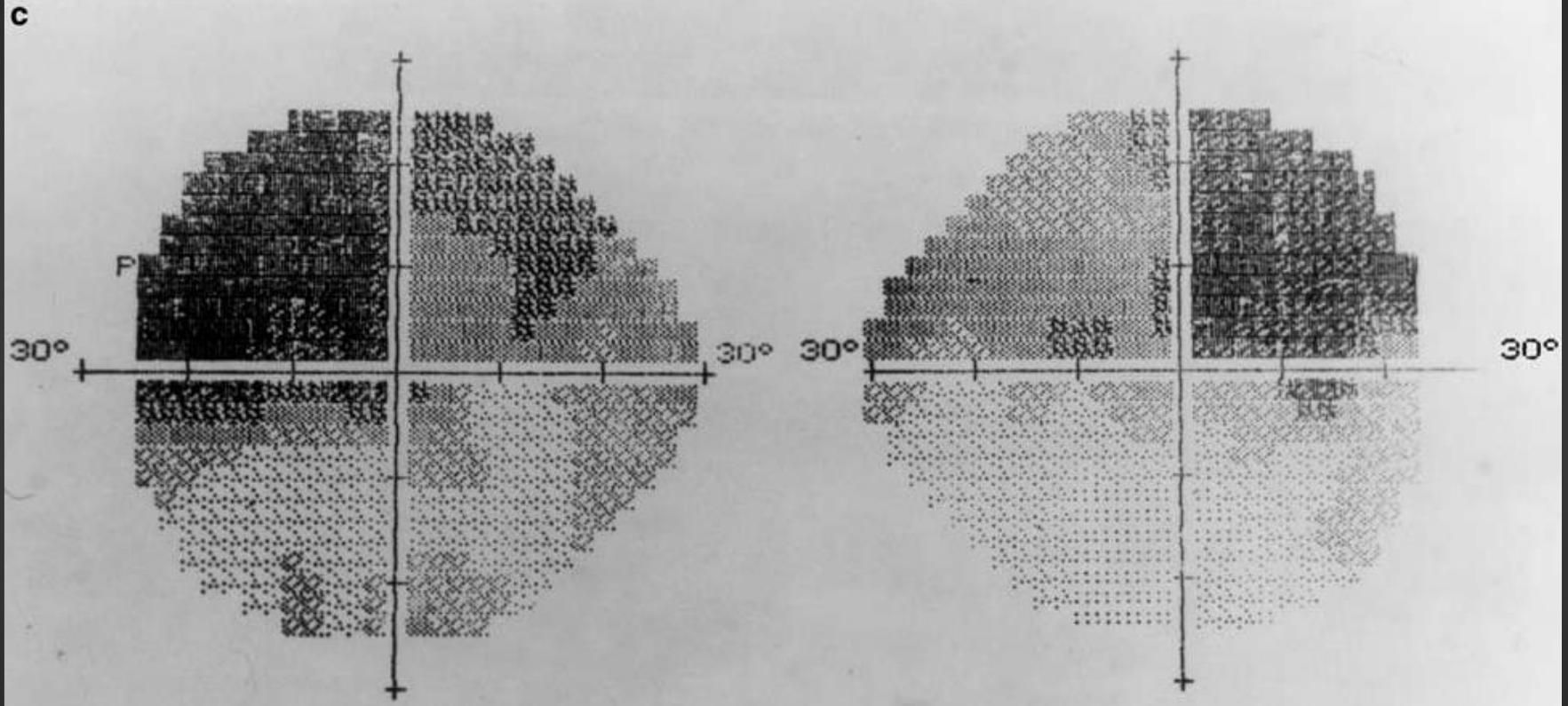
DOA – Perimetria Visiva



Normale

DOA

DOA – Perimetria Visiva



Difetto centrale e superotemporale in OO

DOA – Prognosi

- Visione moderatamente compromessa ($> 3/10$)
- Nessun recupero della funzione visiva
- Non sicure correlazioni genotipo fenotipo (*Puomila et al., 2005*)

DOA – Sintomatologia associata

- Usualmente nessun disturbo neurologico associato
- Casi di ipoacusia neurosensoriale (*Hoyt, 1980*)
- Casi di OPA1 “plus”

DOA – Terapia

- Idebenone (*Barboni et al., 2013; Man et al, 2015*)
- Terapia Genica

OPA1 mutations induce mitochondrial DNA instability and optic atrophy ‘plus’ phenotypes

Patrizia Amati-Bonneau,^{1,2,*} Maria Lucia Valentino,^{3,*} Pascal Reynier,^{1,2} Maria Esther Gallardo,⁴ Belén Bornstein,⁴ Anne Boissière,⁵ Yolanda Campos,⁶ Henry Rivera,⁶ Jesús González de la Aleja,⁶ Rosanna Carroccia,³ Luisa Iommarini,³ Pierre Labauge,⁷ Dominique Figarella-Branger,⁸ Pascale Marcorelles,⁹ Alain Furby,¹⁰ Katell Beauvais,¹⁰ Franck Letournel,¹¹ Rocco Liguori,³ Chiara La Morgia,³ Pasquale Montagna,³ Maria Liguori,¹² Claudia Zanna,¹³ Michela Rugolo,¹³ Andrea Cossarizza,¹⁴ Bernd Wissinger,¹⁵ Christophe Verny,¹⁶ Robert Schwarzenbacher,¹⁷ Miguel Ángel Martín,⁶ Joaquín Arenas,⁶ Carmen Ayuso,¹⁸ Rafael Garesse,⁴ Guy Lenaers,⁵ Dominique Bonneau^{1,2} and Valerio Carelli³

doi:10.1093/brain/awm272

Brain (2007) Page 1 of 9

Mutation of *OPA1* causes dominant optic atrophy with external ophthalmoplegia, ataxia, deafness and multiple mitochondrial DNA deletions: a novel disorder of mtDNA maintenance

Gavin Hudson,¹ Patrizia Amati-Bonneau,² Emma L. Blakely,¹ Joanna D. Stewart,¹ Langping He,¹ Andrew M. Schaefer,¹ Philip G. Griffiths,³ Kati Ahlqvist,⁴ Anu Suomalainen,⁴ Pascal Reynier,² Robert McFarland,¹ Douglass M. Turnbull,^{1,5} Patrick F. Chinnery^{1,5} and Robert W. Taylor^{1,5}

OBSERVATION

Progressive External Ophthalmoplegia and Vision and Hearing Loss in a Patient With Mutations in *POLG2* and *OPA1*

Silvio Ferraris, MD; Susanna Clark, PhD; Emanuela Garelli, PhD; Guido Davidzon, MD; Steven A. Moore, MD, PhD; Randy H. Kardon, MD, PhD; Rachelle J. Bienstock, PhD; Matthew J. Longley, PhD; Michelangelo Mancuso, MD; Purificación Gutiérrez Ríos, MS; Michio Hirano, MD; William C. Copeland, PhD; Salvatore DiMauro, MD

DOA and Normal Tension Glaucoma

Is normal tension glaucoma actually an unrecognized hereditary optic neuropathy? New evidence from genetic analysis

Lawrence M. Buono, MD, Rod Foroozan, MD, Robert C. Sergott, MD, and Peter J. Savino, MD

Normal tension glaucoma and dominant optic atrophy share many overlapping clinical features, and differentiating between these two diseases is often difficult. The gene responsible for dominant optic atrophy is the *OPA1* gene located on chromosome 3. This gene encodes for a protein product that is involved in mitochondrial metabolic function. Recent genetic linkage analysis of patients with normal tension glaucoma has shown an association with polymorphisms of the *OPA1* gene. This association suggests that normal tension glaucoma may actually be a hereditary optic neuropathy with a pathophysiology based in mitochondrial dysfunction. Curr Opin Ophthalmol 2002, 13:362–370 © 2002 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Neuro-Ophthalmology Service, Wills Eye Hospital, Thomas Jefferson Medical College, Philadelphia, Pennsylvania, USA.

Correspondence to Robert C. Sergott, Neuro-Ophthalmology Service, Wills Eye Hospital, Thomas Jefferson Medical College, Philadelphia, Pennsylvania, USA

Current Opinion in Ophthalmology 2002, 13: 362–370

DOA vs Normal Tension Glaucoma (NTG)

Disc Excavation in Dominant Optic Atrophy *Differentiation from Normal Tension Glaucoma*

Annick V. Fournier, MD, FRCS(C),¹ Karim F. Damji, MD, FRCS(C),¹ David L. Epstein, MD,²
Stephen C. Pollock, MD²

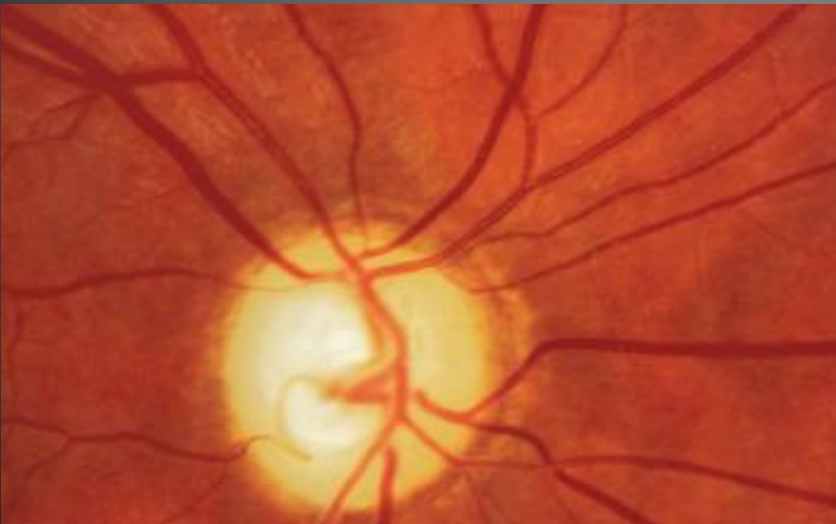
We encountered several patients with a diagnosis of normal-tension glaucoma (NTG) on the basis of disc excavation who were diagnosed subsequently as having DOA.

Conclusions: Several clinical features, including early age of onset, preferential loss of central vision, sparing of the peripheral fields, pallor of the remaining neuroretinal rim, and a family history of unexplained visual loss or optic atrophy, help to distinguish patients with DOA from those with NTG. *Ophthalmology* 2001;108:1595–1602
© 2001 by the American Academy of Ophthalmology.

DOA – NTG (Cup)

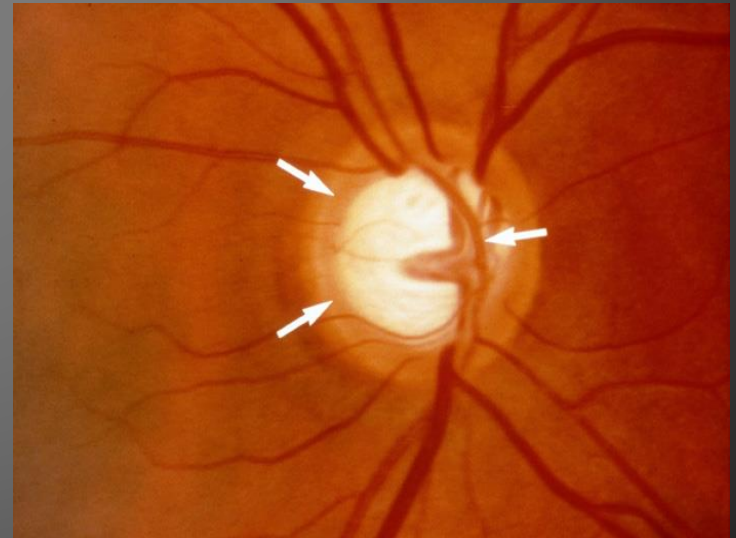
Non-glaucoma

- Aree non-escavate pallide
- Cupping - rim intatto



Glaucoma

- Aree non-escavate rosee
- Cupping - rim perso



DOA - NTG

Parametro	DOA	NTG
Età esordio	I decade	VI decade
Storia familiare	Atrofia ottica	POAG
Fattori rischio	Non noti	Emicrania, Raynaud
Acuità visiva	Moderatamente affetta	Poco/nulla affetta
Senso cromatico	Tritanopia	Normale
Pallore papilla	Temporale, pallore neuroretinal rim	Neuroretinal rim intatto
Cup Papilla	Temporale e settoriale	Temporale
Gray crescent	Spesso presente	Frequenza ignota
Atrofia peripapillare	Spesso presente	Frequenza ignota
Progressione cup	Non nota	Progressiva
Emorragie papillari	Rare	25%

DOA – Unexplained Features

- **Variable penetrance**
- Almost **exclusive involvement of the optic nerve** and, in particular, of the papillo-macular bundle
- **Variability of clinical expression**, even in the same family carrying the same mutant allele

LHON and DOA

Both show a **remarkable selectivity for retinal ganglion cell death** and an identical endpoint of the pathological process.

Both show a **variable penetrance** despite the homoplasmic mtDNA mutation in LHON and the heterozygous OPA1 mutation in DOA.

In both diseases the influence of **genetic modifying factors**, as well as **environmental triggers**, are hypothesized.

Is there any **common final pathogenic pathway** to link the two diseases??

LHON - DOA

LHON

- Degenerazione selettiva RCG
- Ereditarietà materna
- Esordio unilaterale
- Andamento subacuto
- Prevalenza maschile
- Deficit visivo grave
- Possibile recupero

DOA

- Degenerazione selettiva RCG
- Ereditarietà dominante
- Esordio bilaterale
- Andamento cronico
- M:F: 1:1
- Deficit visivo moderato
- No recupero

Remember the retina: retinal disorders presenting to neurologists

Zhaleh Khaleeli,¹ William R Tucker,² Lana del Porto,³ Jonathan D Virgo,^{2,3} Gordon T Plant^{1,2,3}

- ▶ There are phosphenes (flickering and shimmering) more visible in the dark.
- ▶ There is distortion of images (straight lines become wavy, objects look a different size compared between the two eyes).
- ▶ There is nyctalopia or 'night blindness', that is, reduced vision in dim light (rod dysfunction, which can be receptor or postreceptor).
- ▶ The vision deteriorates in bright light (cone dysfunction, which can be receptor or postreceptor).
- ▶ There is slower recovery in the affected eye after exposure to bright light.
- ▶ Blind spot enlargement is not explained by disc swelling.
- ▶ Scotomata are irregular, patchy or ring shaped, not respecting the vertical or horizontal meridians (known as geographic scotomas).

...think twice when diagnosing optic neuropathy...

- ▶ Abnormalities of colour vision and photophobia may be retinal.
- ▶ Disorders of the peripapillary retina may be accompanied by mild disc swelling and a relative afferent pupillary defect.¹³

Retinopatía o neuropatía óptica?

Table 2. *Retinopathies Mistaken for Optic Neuropathies*

Separation of the foveolar retina

Central serous retinopathy

Vitreomacular traction syndrome

X-linked juvenile retinoschisis

Microholes of the retina

Optic disc pit with associated central schisis

Inflammations of the retina, pigment epithelium, and choroid

Big blind spot syndromes (MEWDS, APMPE, multifocal choroiditis, AZOOR)

Acute macular neuroretinopathy

Chorioidal ischemia

Cystoid macular edema (with or without optic nerve swelling)

Unilateral acute idiopathic maculopathy

Cancer-associated retinopathy/melanoma-associated retinopathy

Acute multifocal retinitis

Retinal degenerations

Rod or cone dystrophies

Stargardt's disease

Leber's congenital amaurosis

Drug toxicities

Miscellaneous

Traumatic chorioretinopathy

Retinal damage with an afferent pupillary defect

Retinopatia o neuropatia ottica?

Table 1. *Features Helpful in Distinguishing Between Retinal Disease and Optic Nerve Disease*

Afferent pupillary defect (an extremely sensitive test of optic nerve function)

Dyschromotopsia (most commonly associated with optic nerve disease; occasionally caused by acquired retinal disease)

Metamorphopsia (distortion of the image at the level of the retina)

Photopsia (usually associated with retinal disease)

Visual field examination (both disorders can cause visual field defects, but generally central and paracentral field defects are associated with optic nerve disease)

Fundus examination

Fluorescein and indocyanine green angiography (useful for characterizing retinal and choroidal pathology)

Disk swelling (a hallmark of optic nerve disease)

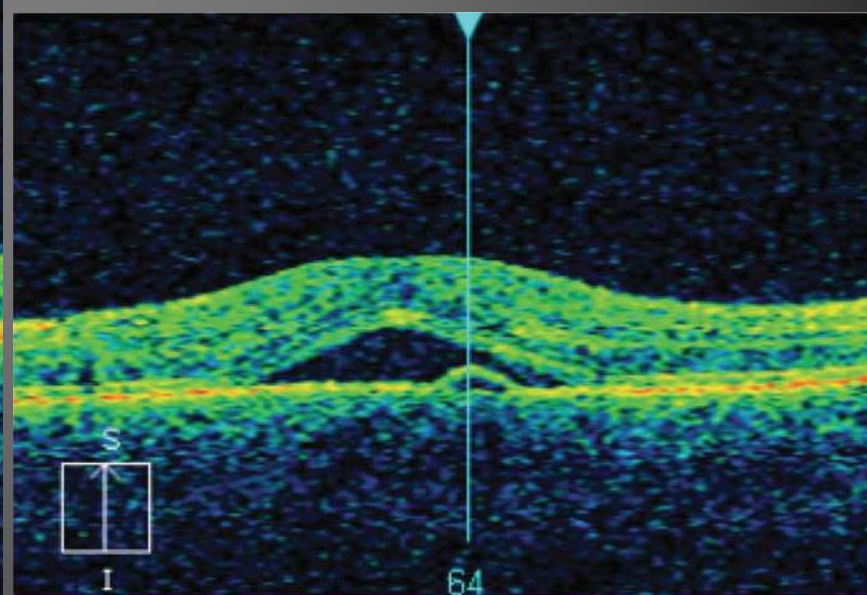
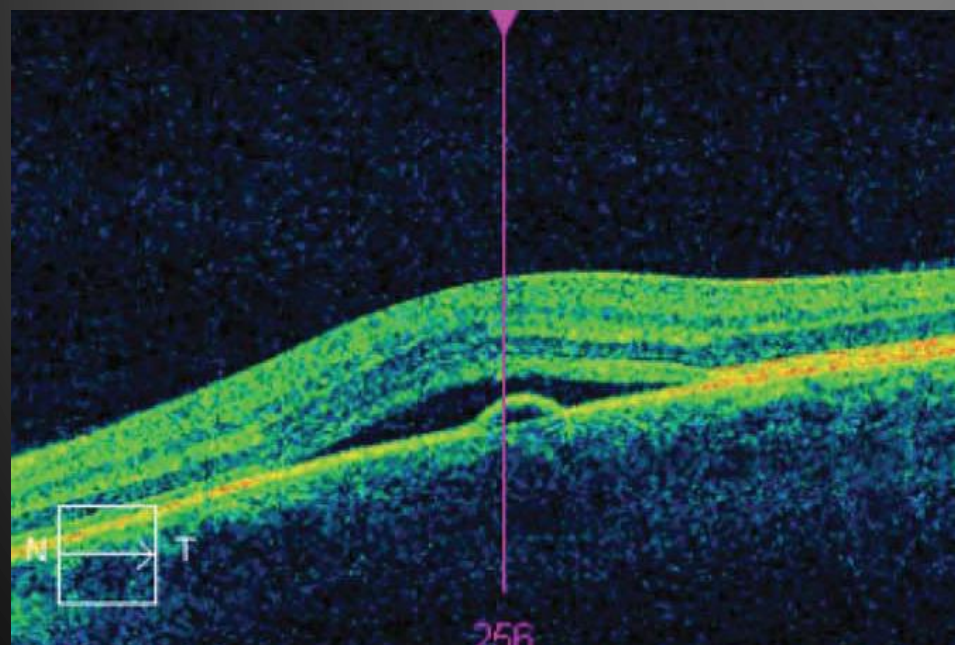
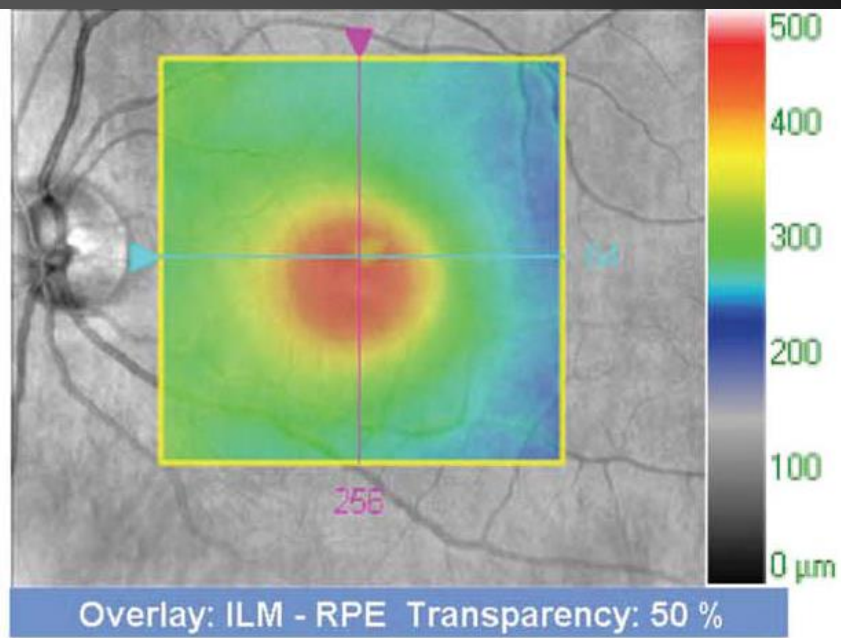
Electroretinogram (useful for assessing physiological function of the retina)

Visual evoked response (useful for assessing physiological function of the optic nerve)

Photostress test (recovery of sensitivity after light stimulation slower in diseased retina)*

Retinopatia sierosa centrale (CSR)

- Prevalente nel maschio adulto (30-50 anni)
- Esordio subdolo con sintomi monolaterali
- Calo del visus con scotoma centrale positivo e metamorfopsia
- Assenza di dolore

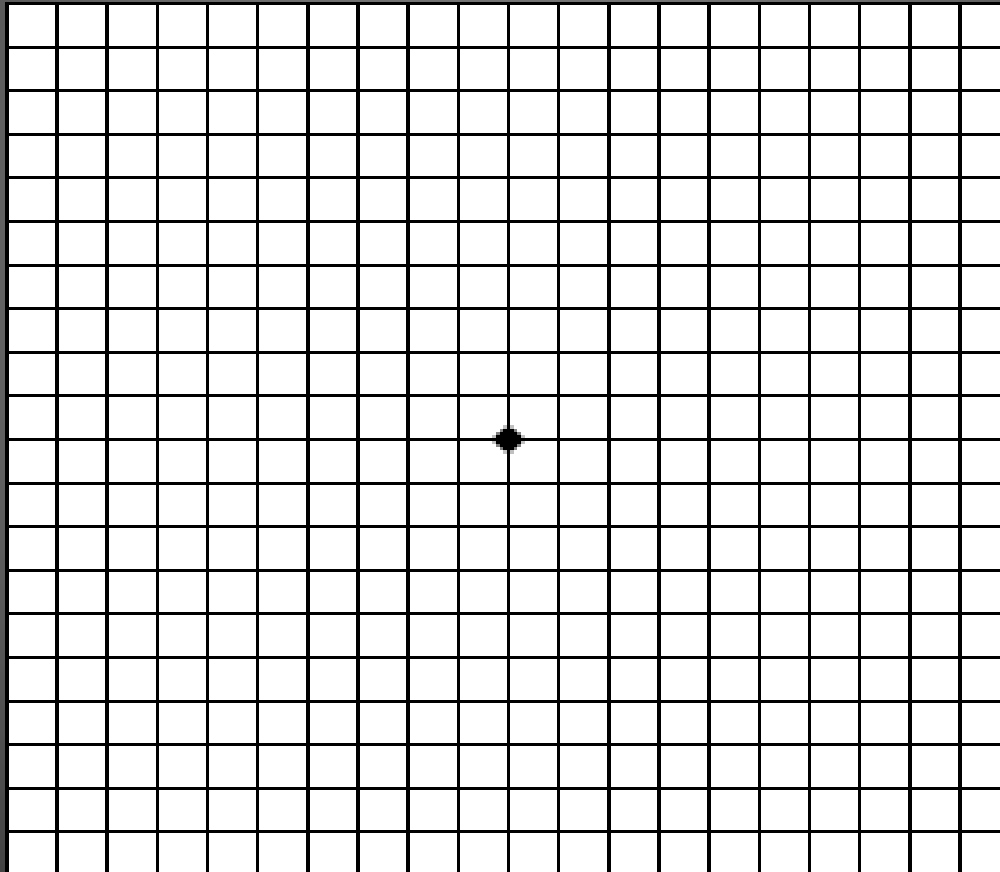


Sintomatologia ME

- Calo dell'acuità visiva
- Scotoma centrale
- Micropsia
- Macropsia
- Metamorfopsia
- Difetti sensibilità cromatica asse rosso-verde

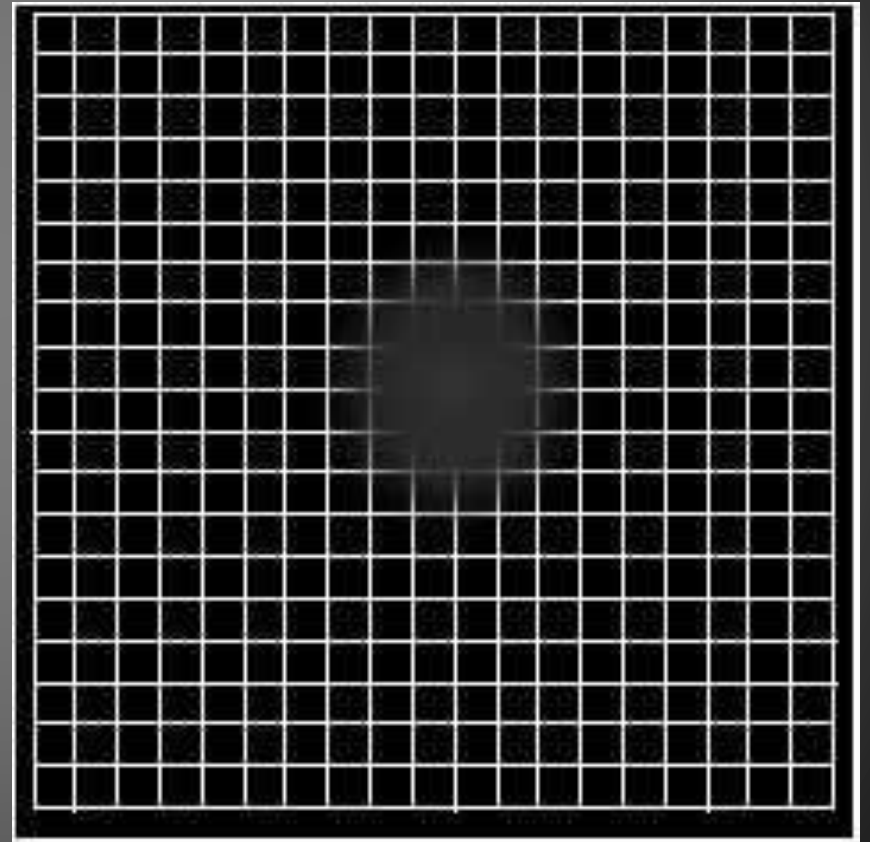
Griglia di Amsler

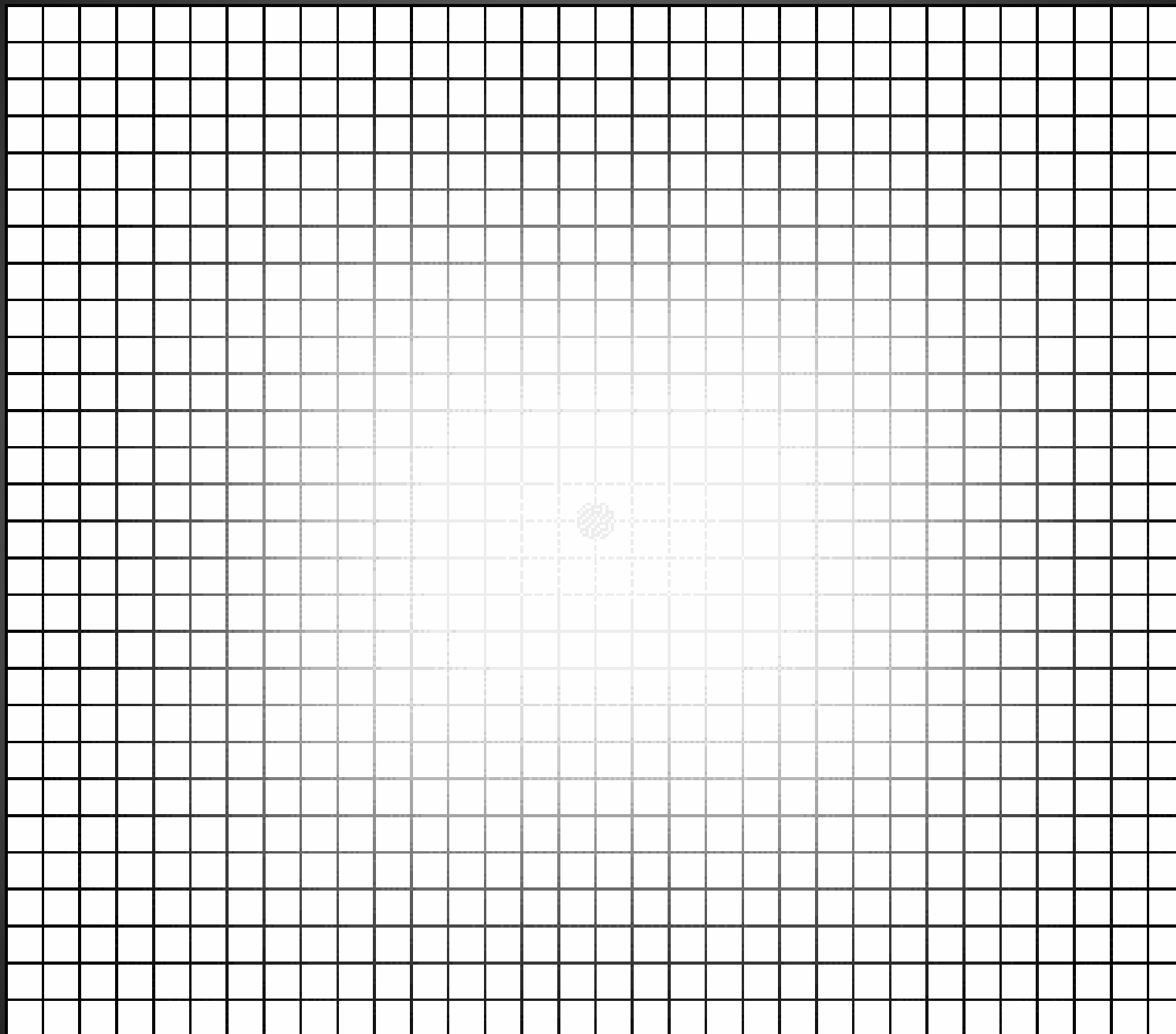
Ogni quadrato misura 5 mm e quando la griglia é tenuta a 30 cm dal paziente ogni quadrato sottende 1° di angolo visivo

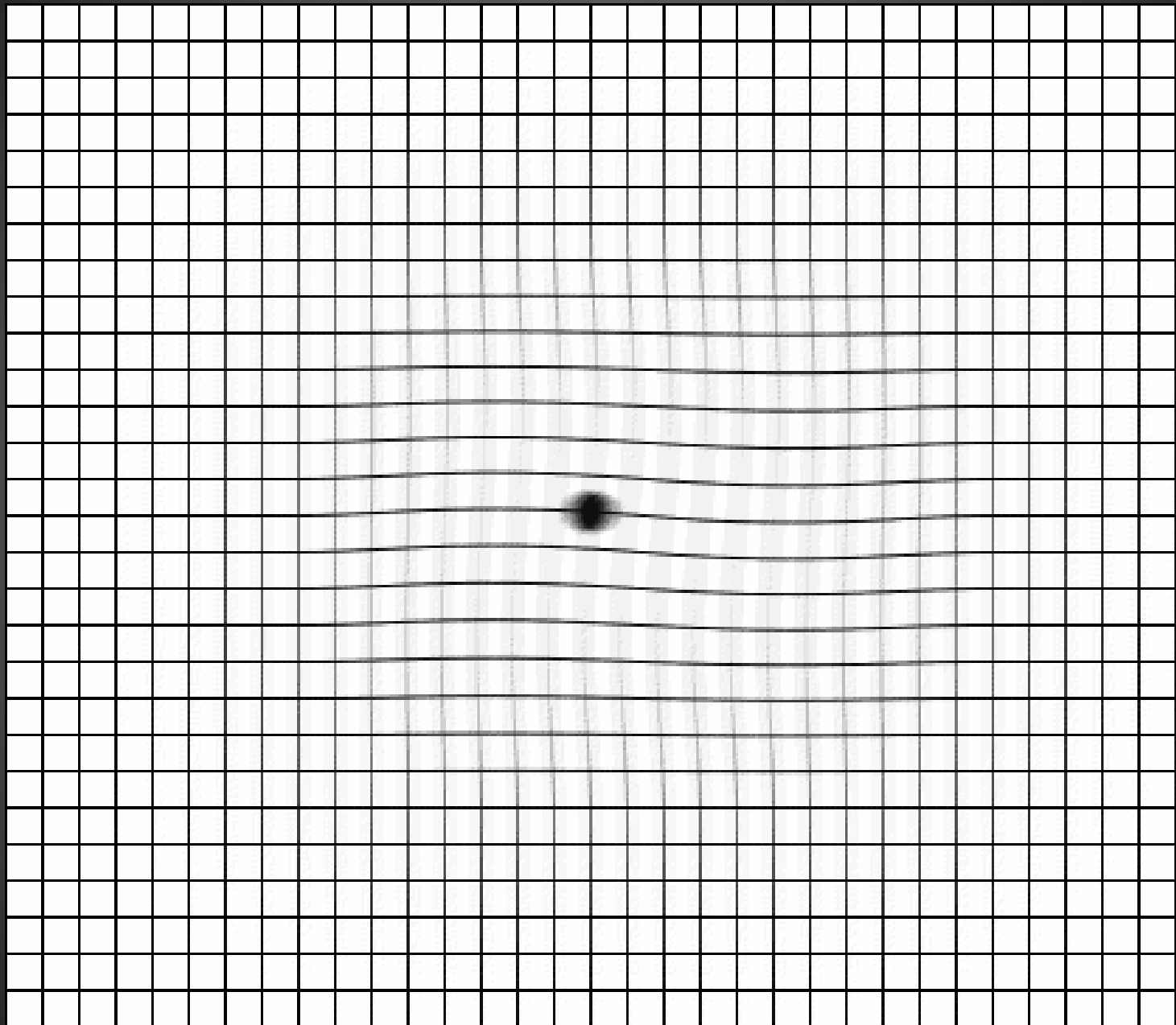


Scotoma centrale (ME)

- Positivo o assoluto

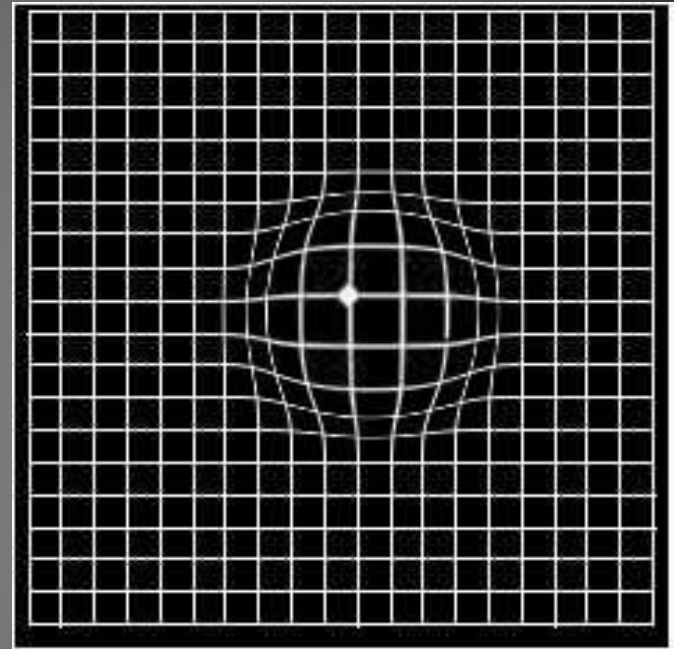






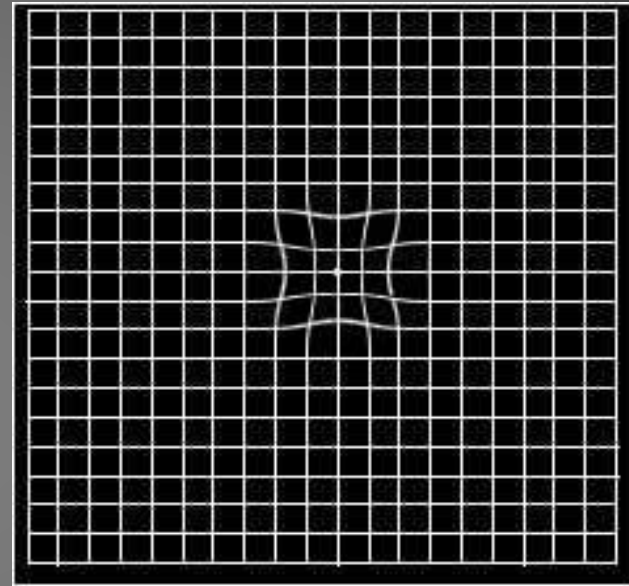
Macropsia

- L'avvicinamento forzato dei coni maculari causa una visione distorta della griglia
- L'immagine retinica cade su un numero maggiore di coni rispetto alla norma e le linee della griglia verranno viste come più grandi e piegate verso l'osservatore



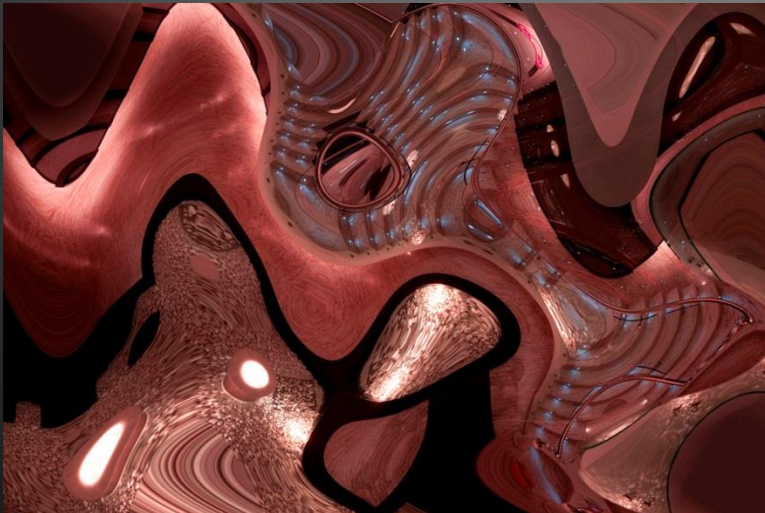
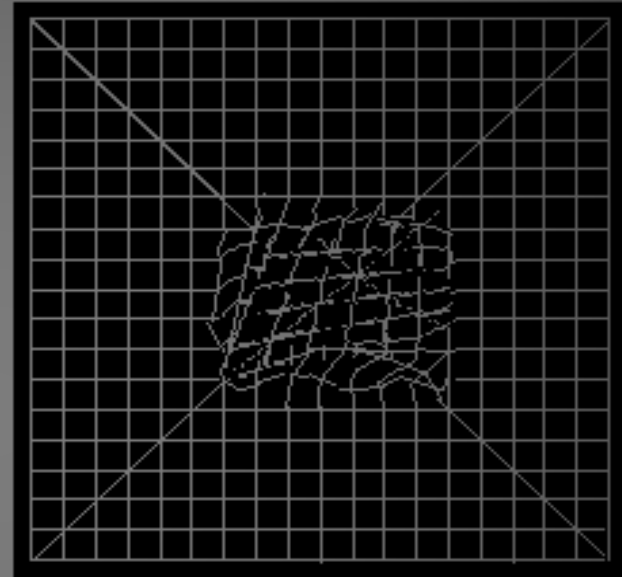
Micropsia

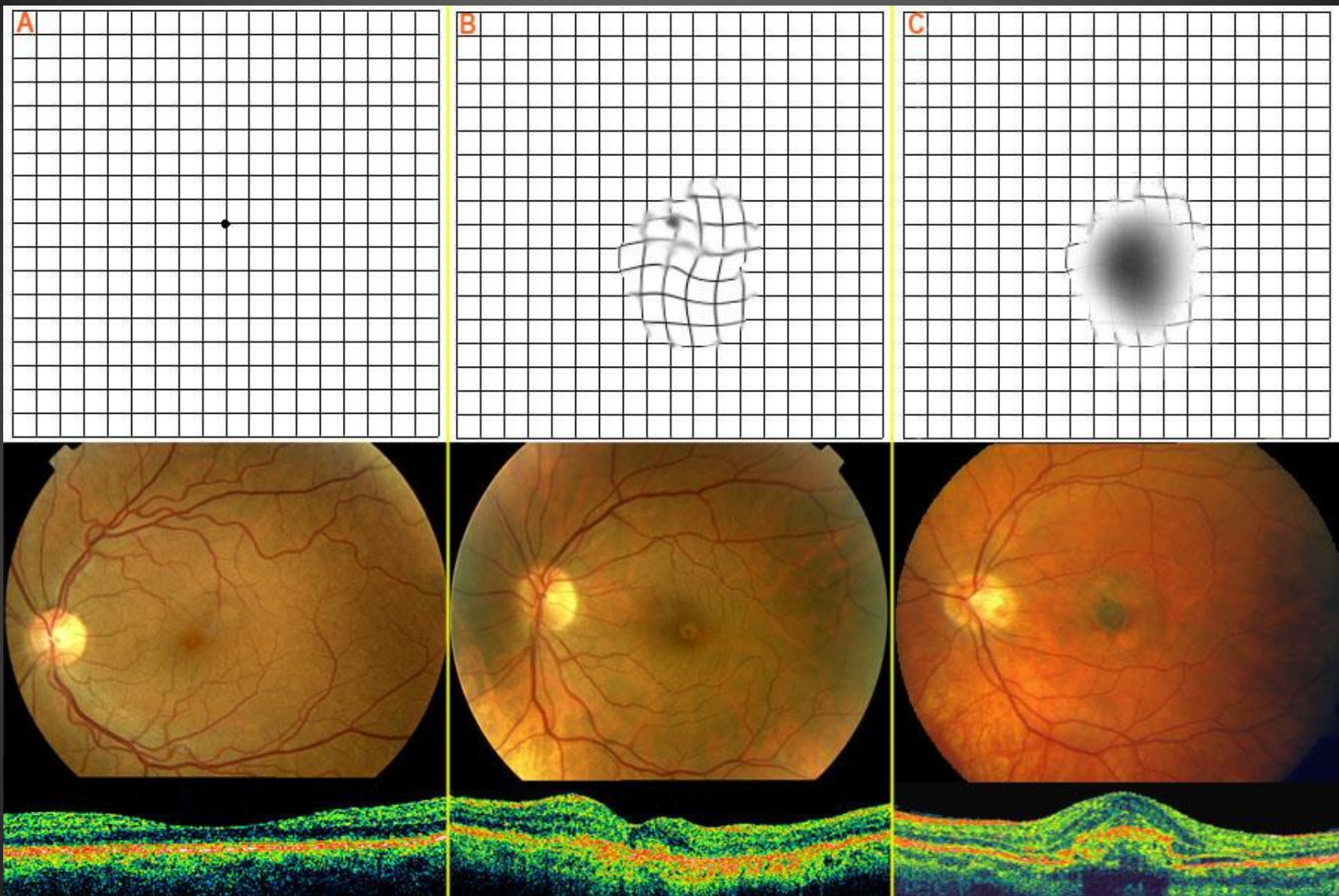
- L'allontanamento forzato dei coni della macula provoca una stimolazione di un numero inferiore di coni rispetto alla norma.
- Le linee della griglia verranno viste più piccole e piegate in direzione opposta all'osservatore



Metamorfopsia

- Una combinazione di affastellamento ed allontanamento dei coni causa una distorsione globale dell'immagine retinica
- Le linee della griglia appaiono distorte e non uniformi





Case Report

Early Bilateral Cystoid Macular Oedema Secondary to Fingolimod in Multiple Sclerosis

Lei Liu and Fiona Cuthbertson

Department of Ophthalmology, Royal United Hospital Bath, Bath BA1 3NG, UK

We report a case of fingolimod-associated bilateral cystoid macular oedema in a patient with multiple sclerosis (MS). A 34-year-old female, diagnosed with MS at age of 30, developed bilateral blurred vision 5 days after initiation of fingolimod. She was misdiagnosed as optic neuritis initially and fingolimod was only discontinued 3 weeks after onset of her visual symptoms when OCT showed prominent bilateral cystoid macular oedema and subretinal fluid. Although her left corrected vision returned to 6/6, she had persistently decreased right visual acuity of 6/12 after 5 months. This paper aims to raise awareness among ophthalmologists and neurologists of the importance of early recognition of macular oedema associated with fingolimod.

between 2010 and 2011 despite interferon beta-1b, oral fingolimod 0.5 mg was started on November 9th, 2011. She developed painless blurred vision 5 days after initiation of fingolimod, which was diagnosed as optic neuritis by her neurologist. Fingolimod was continued for a further 3 weeks. She was reviewed in ophthalmology at that point, when fundoscopy and OCT revealed significant bilateral cystoid macular oedema with subretinal fluid (Figure 1). Her visual acuity then was 6/24 OD and 6/12 OS. Fingolimod was discontinued and she was thereafter followed up in eye clinic monthly. Although the macular oedema and subretinal fluid had improved, they were still present in February 2012 (Figure 2). At this point she started topical 1% prednisolone (Pred Forte) and ketorolac (Acular) three times a day for both eyes. The macular oedema in her left eye was completely resolved by April 2012 with a best-corrected vision of 6/6,

Caratteristiche	NEURITE OTTICA	MACULOPATIA
Acuzie	SI	SI/NO
Calo acuità visiva	SI	SI
Scotoma Centrale	SI	SI
Dolore	SI	NO
Difetto Pupillare Afferente Relativo	SI	SI/NO
Discromatopsia	SI	SI
Micro, macro, metamorfopsia	NO	SI
Alterazioni papillari	SI/NO	NO
Alterazioni maculari	NO	SI
Alterazioni OCT maculari	NO	SI
Alterazioni FAG maculari	NO	SI