

HOSPITAL UNIVERSITARIO  
"ARNALDO MILIÁN CASTRO"  
SANTA CLARA, VILLA CLARA

## COMUNICACIÓN

### ESTUDIO GENÉTICO Y OFTALMOLÓGICO DE LA NEUROPATÍA ÓPTICA HEREDITARIA DE LEBER

Por:

Dr. Carlos Eddy Lima León<sup>1</sup>, Dra. María Elena Artilles Monteagudo<sup>2</sup> y Dra. Carol Cardet Sánchez<sup>3</sup>

1. Especialista de I Grado en Oftalmología. Centro de Retinosis Pigmentaria. Hospital Universitario "Arnaldo Milián Castro". Santa Clara, Villa Clara. e-mail: [drcarlos68@yahoo.es](mailto:drcarlos68@yahoo.es)
2. Especialista de I Grado en Oftalmología. Hospital Universitario "Arnaldo Milián Castro". Santa Clara, Villa Clara. Instructora. ISCM-VC.
3. Especialista de I Grado en Oftalmología. Hospital Universitario "Arnaldo Milián Castro". Santa Clara, Villa Clara. e-mail: [cardet@capiro.vcl.sld.cu](mailto:cardet@capiro.vcl.sld.cu)

**Descriptor DeCS:**

ATROFIA OPTICA HEREDITARIA DE  
LEBER/genética

**Subject headings:**

OPTIC ATROPHY, HEREDITARY,  
LEBER/genetic

La Oftalmología es una de las ciencias médicas que más se presta para los estudios genéticos. En primer lugar, por su alto número de afecciones de origen génico y las características hereditarias oculares; en segundo, por los excelentes recursos de diagnóstico de que se dispone.

Las enfermedades mitocondriales son un grupo heterogéneo que día a día se enriquecen con el descubrimiento de trastornos moleculares que explican el origen de muchas dolencias; además, permiten el reconocimiento del gen afectado y explican si corresponde a mutaciones del ADN nuclear o mitocondrial. Estos defectos están asociados a un amplio espectro de enfermedades y a la aparición de los más diversos síntomas y signos<sup>1,2</sup>.

La neuropatía óptica hereditaria de Leber (NOHL) forma parte de este grupo de enfermedades; fue descrita en 1858 por Von Graffe y publicada en 1871 por Leber, de quien adoptara su nombre<sup>3</sup>.

En el año 1993 nuestro país estuvo afectado por la neuritis óptica epidémica, por lo que se llevó a cabo un estudio profundo de dicha enfermedad, con la participación, incluso, de científicos extranjeros; se incluyeron algunos casos de NOHL en el diagnóstico de la misma, pues al hacer pruebas de genética molecular fueron encontrados varios pacientes portadores de esta enfermedad<sup>4</sup>. Posteriormente, se realizó un estudio, desde el punto de vista oftalmológico y genético, en las provincias centrales y orientales cubanas.

En la NOHL, parece que la pérdida de la visión involucra tanto a factores genéticos como epigénicos. El fallo está determinado genéticamente por deleciones del ADN mitocondrial y, posiblemente, su comienzo esté favorecido por fenómenos tóxicos nutricionales, como: el tabaquismo, la ingestión de alcohol y de alimentos que contienen cianuro, entre otros<sup>5</sup>.

En la bibliografía se informa que la afectación es más frecuente en varones, en un 80 %, y en una proporción de 3:1. Este predominio de la enfermedad en el sexo masculino sugiere que puede existir alguna influencia de un gen nuclear situado en el cromosoma X y, de hecho, en familias finlandesas se ha descrito un ligamento con el locus DXS7, aunque no se ha confirmado en familias de otro origen<sup>1,3,5</sup>.

Diversos autores corroboraron que esta enfermedad de transmisión materna se debe a un cambio del nucleótido de guanina por adenina, en la posición 111778 en el gen ND4 del ADN mitocondrial<sup>5</sup>. En estudios realizados en diferentes poblaciones se ha encontrado que esta mutación es la más frecuente, con una incidencia del 87 %. Otras se producen en la posición 3460 en el gen ND1 y en la 14484 en el gen ND6. Sobre la base de criterios genéticos, clínicos y bioquímicos, han sido consideradas como primarias por su alto riesgo de producir la enfermedad. Cada una de ellas difiere en grado de severidad. Estas tres mutaciones suelen ser homoplásmicas, se encuentran distribuidas de forma homogénea en todos los tejidos, y puede confirmarse el diagnóstico de la enfermedad mediante el análisis del ADN mitocondrial en la sangre. Es característico en estas familias la presencia de niveles homoplásmicos de la mutación en individuos asintomáticos, razón por la que se ha especulado que existe penetrancia incompleta de estas mutaciones<sup>1,5,6</sup>.

Hasta el momento se han identificado mutaciones en ambos genomas que pueden originar enfermedad, si bien son mucho más numerosas las descritas en el ADN materno. Aunque habitualmente son de naturaleza multisistémica, las enfermedades mitocondriales pueden circunscribirse en ocasiones a un único tejido u órgano, como es el caso de la afectación del nervio óptico en la NOHL<sup>2</sup>; en ella se han encontrado combinaciones de mutaciones que aparecen asociadas entre sí, que forman lo que se ha denominado haplotipos. Se ha demostrado que existen algunos relacionados con la raza caucásica, en la que aparece con mayor frecuencia la enfermedad de Leber<sup>6</sup>.

Por lo general, estos pacientes presentan una pérdida visual aguda o subaguda; algunos plantean que existe simultaneidad entre ambos ojos, aunque un número elevado señala diferencias en el tiempo entre un ojo y otro, teniendo en cuenta que algunos enfermos pueden no haber notado el déficit visual hasta afectarse el segundo ojo<sup>1,6,7</sup>.

Un rasgo neurooftalmológico de gran interés en la NOHL es la relativa ausencia de disfunción pupilar, que se explica por la conservación de las fibras aferentes, probablemente por mantenerse la integridad de los axones de las células ganglionares. En los inicios de la enfermedad, se produce una afectación de la sensibilidad cromática, escotoma central o cecocentral, hiperemia de la papila, microangiopatía peripapilar y pseudoedema del disco<sup>1</sup>.

En su evolución posterior, aparece una atrofia óptica por desmielinización de la porción axial del nervio óptico<sup>4</sup>.

Como síntomas menos comunes, se pueden presentar: demencia leve, ataxia, espasticidad, neuropatía periférica y defectos en los conductos cardíacos<sup>3</sup>.

El conocimiento por parte del oftalmólogo de los principios generales de la genética mitocondrial, de su naturaleza multisistémica y de los mecanismos fisiopatológicos de estos procesos, ayudarán en gran medida a identificar con mayor precisión las manifestaciones oftalmológicas de estas enfermedades y, de esta forma, conocer la patogenia de otras, de interés en la Oftalmología.

### ***Referencias bibliográficas***

1. Arenas J, Martín MA. Neurooftalmología de las enfermedades mitocondriales. Arch Soc Esp Oftalmol. 2002;4:2-4.
2. Smeitink J, van den Heuvel L, DiMauro S. The genetics and pathology of oxidative phosphorylation. Nat Genet Rev. 2001;2:342-52.
3. Zeviani M, Klopstock T. Mitochondrial disorders. Curr Opin Neurol. 2001;14:553-60.
4. Rodríguez Vázquez M, Aquino Perna A. Neuropatía óptica hereditaria de Leber en pacientes con secuelas de neuropatía óptica epidémica. Rev Cubana Genética Hum. 2003;4(1):20-2.
5. Buono LM, Foroozan R, Sergott RC. Unexplained visual loss. Surv Ophthalmol. 2003;48(6):626-30.
6. Solano A, Playán A, López-Pérez MJ, Montoya J. Enfermedades genéticas del ADN mitocondrial humano. Salud Pública Mex. 2001;43(2):10-3.
7. Payne M, Yang Z, Katz BJ, Warner JE, Weight CJ, Zhao Y, et al. Dominant optic atrophy, sensorineural hearing loss, ptosis, and ophthalmoplegia: a syndrome caused by a missense mutation in OPA1. Am J Ophthalmol. 2004;138(5):749-55.