



Luigi Maria Brotto¹, Marco Battista², Andrea Lembo¹, Paolo Nucci¹, Piero Barboni^{2,3}

¹ U.O. Oculistica, Ospedale San Giuseppe, Università degli Studi di Milano

² U.O. Oculistica, Università Vita-Salute, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

³ Studio Oculistico d'Azeglio, Bologna

Neuropatia ottica ereditaria di Leber a esordio infantile associata a sospetta ambliopia: descrizione di un caso e valutazione del ruolo della terapia occlusiva

Abstract: La neuropatia ottica ereditaria di Leber (LHON) rappresenta una rara malattia mitocondriale che, in età pediatrica, può manifestarsi con caratteristiche cliniche atipiche e avere importanti difficoltà diagnostiche¹. Descriviamo il caso di una paziente di 4 anni con calo visivo acuto bilaterale, associato a pseudoedema del disco. La valutazione neuro-oftalmologica e l'approfondimento genetico hanno consentito di identificare la mutazione m.3460G>A del DNA mitocondriale, confermando la diagnosi di LHON a esordio infantile². Dopo l'avvio della terapia con idebenone, la paziente è stata sottoposta a bendaggio occlusivo nell'ipotesi di una componente di ambliopia associata. Nonostante una buona aderenza terapeutica e un follow-up prolungato, il recupero funzionale è risultato modesto e l'occlusione è stata progressivamente sospesa per assenza di ulteriori benefici clinici. Il caso evidenzia la complessità dell'inquadramento diagnostico delle forme pediatriche di LHON. Un approccio multidisciplinare e una diagnosi precoce rimangono elementi fondamentali per la gestione di questi pazienti^{1,2}.

Parole chiave: Neuropatia ottica ereditaria di Leber, LHON, Neuroftalmologia pediatrica, Malattie mitocondriali, Idebenone, Ambliopia, Bendaggio.

LHON

La neuropatia ottica ereditaria di Leber rappresenta un'importante causa di cecità nella popolazione maschile, con una prevalenza stimata compresa tra 1 su 31.000 e 1 su 50.000^{1,2}.

Si tratta di una malattia a trasmissione materna; tre comuni mutazioni puntiformi del DNA mitocondriale (mtDNA) - m.3460G>A, m.11778G>A e m.14484T>C - tutte a carico delle subunità del complesso I della catena respiratoria mitocondriale, sono responsabili di circa il 90% dei casi^{2,3}:

- m.11778G>A è la più comune e si stima che rappresenti il 70% dei casi nelle popolazioni dell'Europa settentrionale e il 90% dei casi nelle popolazioni asiatiche. È associata a una forma di malattia più grave, con minore probabilità di un recupero visivo significativo.
- m.14484T>C è associata alla prognosi complessivamente migliore, con un certo grado di recupero visivo documentato nel 37%-58% dei casi. Questo recupero si verifica tipicamente dopo il raggiungimento del

nadir visivo (il punto di massima riduzione dell'acuità visiva).

- m.3460G>A è generalmente associata a prognosi peggiore.

Queste mutazioni mitocondriali sono responsabili di difetti in diverse subunità del complesso I della catena respiratoria mitocondriale; questi determinano un'alterazione del trasporto del glutammato e un aumento della produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) nelle cellule ganglionari retiniche, inducendone l'apoptosi^{2,3}. La LHON è caratterizzata da una perdita visiva con marcata predominanza nel sesso maschile e penetranza incompleta: circa il 50% dei maschi portatori della mutazione mitocondriale manifesta effettivamente la malattia, rispetto a circa il 10% delle femmine.

Il decorso classico della malattia è clinicamente caratterizzato da una perdita visiva centrale subacuta, indolore e grave, che interessa entrambi gli occhi simultaneamente o sequenzialmente nell'arco di settimane o mesi. L'acuità visiva peggiora nell'arco di 3-6 mesi, con una progressiva espansione dello scotoma centrale o centrocaale e un progressivo pallore del disco ottico, prevalentemente nel settore temporale, a testimoniare un predominante interessamento a livello del fascio papillomaculare. Un anno dopo l'esordio della malattia, la maggior parte dei pazienti, che entra nella fase cronica della patologia, presenta una grave perdita visiva centrale che li qualifica generalmente come ciechi civili (definiti in Italia come acuità visiva inferiore a 1/20 in decimali).

La maggior parte degli individui portatori di mutazioni LHON del mtDNA diventa sintomatica tra i 15 e i 35 anni, ma l'età di esordio riportata in letteratura va dai 2 agli 87 anni^{1,5}.

L'età di picco di esordio negli uomini è stata recentemente definita tra i 14 e i 26 anni, con

un'età mediana di 20 anni, rispetto a un'età mediana più tardiva di 30 anni nella popolazione femminile.

Un esordio atipico prima dei 12 anni, denominato LHON ad esordio infantile, è stato riportato in diversi studi, e rappresenta circa l'8-10% dell'intera popolazione con LHON⁶. In questa sottopopolazione la predominanza maschile si mantiene, con un rapporto maschi: femmine compreso tra 2:1 e 6:1.

Tuttavia, nei soggetti colpiti prima dei 5 anni di età, la proporzione di maschi e femmine affetti è simile.

La distribuzione delle 3 mutazioni primarie del mtDNA nella LHON è comparabile a quella della LHON a esordio in età adulta, con la mutazione m.11778G>A che è responsabile della maggioranza dei casi⁶.

La LHON a esordio infantile è distinta da quella ad esordio in età adulta per una prognosi visiva migliore e una presentazione clinica più variabile, che può essere insidiosa, subclinica, lentamente progressiva e in alcuni casi unilaterale. L'età di esordio atipica e i pattern non classici di perdita visiva determinano frequentemente significativi ritardi diagnostici, con misdiagnosi comuni di neurite ottica, neuropatia ottica compressiva e perdita visiva funzionale⁶.

Attualmente non esiste una vera cura per la LHON. Ai pazienti viene raccomandato di evitare sostanze come tabacco e alcol, poiché possono aumentare lo stress ossidativo. Esiste un razionale teorico per l'impiego di antiossidanti, con l'obiettivo di ridurre lo stress neurotossico indotto dalle specie reattive dell'ossigeno (ROS); ad oggi l'idebenone, un analogo sintetico del coenzima Q10, rappresenta l'unica terapia che sembra avere un certo beneficio in questi pazienti; In pazienti affetti da LHON di età inferiore a 12 anni, la sicurezza e l'efficacia di Idebenone non sono state ancora stabilite^{1,4}.

Caso clinico – Neuropatia ottica ereditaria di Leber (LHON) in età pediatrica

Una bambina di 3 anni giunge all'osservazione nel giugno 2016 per marcata fotofobia e la tendenza a tenere gli oggetti molto vicini al viso. Alla prima valutazione oculistica l'acuità visiva corretta (simboli Lea) risulta pari a 0,1 in OD e 0,4 in OS. All'esame ortottico non si evidenziano limitazioni della motilità oculare, ma si evidenzia la presenza di una esotropia intermittente dell'occhio destro. L'esame del fondo oculare mostra un'iperemia e margini sfumati del disco ottico, in modo più marcato in OD. La presenza di sospetto edema bilaterale del disco ottico in una bambina così giovane porta al ricovero presso il reparto di Neurologia per ulteriori approfondimenti.

L'ecografia oculare evidenzia un aumento del fluido nello spazio periottico senza segni di drusen del nervo ottico. La risonanza magnetica encefalo e orbite con mezzo di contrasto mostra una lieve distensione delle guaine dei nervi ottici e un moderato ampliamento degli spazi liquorali periottici, in assenza di lesioni intracraniche o di enhancement patologico dei nervi ottici. L'esame del liquor cerebrospinale risulta nella norma, con una pressione di apertura pari a 20 cm H₂O, dato che non supporta una significativa ipertensione endocranica. Nonostante ciò, sulla base del quadro clinico e neuroradiologico viene posta una diagnosi iniziale di pseudotumor cerebri e la paziente viene dimessa in terapia con acetazolamide.

Quattro mesi dopo, a causa della progressione del deficit visivo bilaterale, della persistenza dell'edema del disco ottico e della comparsa di un lieve pallore temporale, la paziente viene sottoposta a un trattamento ex juvantibus con corticosteroidi ad alte dosi: boli endovenosa di metilprednisolone per 5 giorni, seguiti da un decalage di prednisone per os nell'arco di 2

settimane, in seguito al quale il quadro rimane sostanzialmente invariato. Data la mancata risposta all'acetazolamide, la diagnosi di pseudotumor cerebri viene messa in discussione e la terapia viene gradualmente sospesa. La diagnosi differenziale rimane orientata verso una possibile neuropatia ottica ereditaria, in particolare la DOA e la LHON.

La consulenza neuro-oftalmologica viene richiesta nel dicembre 2016, a 6 mesi dall'esordio; l'acuità visiva è di 0,06 in OD e di 1,25 in OS a 1 metro. L'esame della motilità oculare evidenzia un'esotropia dell'occhio destro di circa 8 diottrie prismatiche sia per lontano sia per vicino, con stereopsi assente e PAC con inclinazione del capo su spalla sinistra. Le pupille sono isocoriche e isocicliche, senza evidente difetto pupillare afferente relativo (RAPD). L'esame del fundus mostra un disco ottico lievemente rilevato, compatibile con pseudoedema, associato a sottili alterazioni microangiopatiche peripapillari. L'analisi dello spessore delle fibre nervose retiniche (RNFL) documenta una riduzione più marcata all'occhio destro rispetto al sinistro.

Il test genetico conferma successivamente la presenza della mutazione omoplasmica m. 3460G>A, consentendo di porre diagnosi di LHON a esordio infantile. La giovane paziente viene quindi indirizzata a trattamento con idebenone.

A un anno e sette mesi dall'esordio dei sintomi, la paziente viene sottoposta a una valutazione strabologica completa, al termine della quale viene proposta una terapia occlusiva dell'occhio sinistro per sei ore al giorno. Inizialmente la paziente esegue l'occlusione con qualche difficoltà, ma aderisce regolarmente al trattamento. Negli anni successivi, l'occlusione viene proseguita con una durata giornaliera ridotta a circa due ore al giorno, effettuata in modo intermittente secondo la tollerabilità. Nonostante

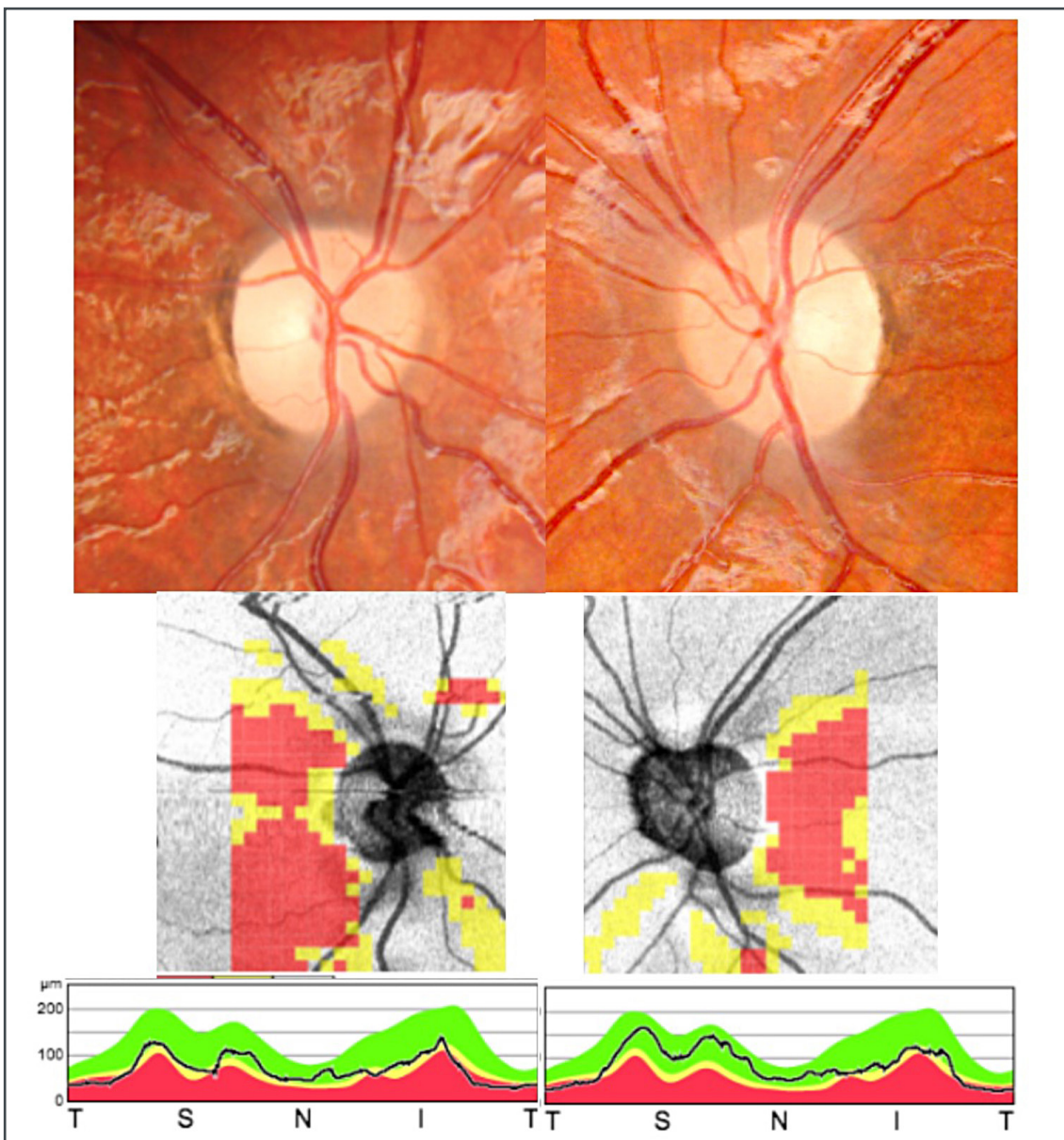


Figura 1 - Follow-up a 6 mesi dall'esordio. Fotografie del fundus oculi (in alto) evidenziano microangiopatia peripapillare e pallore temporale della papilla ottica bilateralmente. OCT RNFL (al centro e in basso) dimostra un difetto del fascio papillomaculare, più pronunciato in OD rispetto a OS.

la buona aderenza terapeutica, il miglioramento visivo rimane limitato nell'occhio deviato 0.1 mentre l'altro occhio mostra un miglioramento visivo 0,16 decimi a 4 metri. La terapia occlusiva viene infine sospesa circa 3 anni e 8 mesi dopo l'esordio dei sintomi, poiché la prosecuzione del trattamento non comporta ulteriori benefici funzionali.

Questo caso evidenzia le difficoltà diagnostiche della LHON in età pediatrica. L'assenza di

risposta alle terapie convenzionali, l'evoluzione progressiva dell'otticopatia e il contributo degli esami strumentali e genetici consentono di giungere alla diagnosi definitiva.

Il caso sottolinea inoltre l'importanza di considerare precocemente le neuropatie ottiche mitocondriali nella diagnosi differenziale dell'edema di papilla e di un calo del visus non altrimenti inquadrabile in età pediatrica, al fine di ridurre i ritardi diagnostici e avviare tempestivamente

un appropriato percorso terapeutico e di counselling genetico.

Quando sospettare una patologia organica piuttosto che un'ambliopia?

Nei bambini, distinguere un'ambliopia funzionale da una malattia del nervo ottico o della retina può essere difficile, soprattutto quando la presentazione clinica è sfumata o asimmetrica. L'ambliopia funzionale è, per definizione, una riduzione funzionale dell'acuità visiva in assenza di anomalie strutturali rilevabili nell'occhio o nelle vie visive. Il fundus appare normale, l'OCT mostra profili RNFL e GCL conservati, e i test elettrofisiologici (PEV, ERG) rivelano risposte normali o quasi normali⁷.

Al contrario, l'ambliopia organica si riferisce a una riduzione dell'acuità visiva causata da un danno strutturale all'occhio, alla retina o al nervo ottico, piuttosto che da un deficit funzionale dell'elaborazione corticale. Le neuropatie ottiche (ereditarie, infiammatorie, compressive o ischemiche) sono caratterizzate da alterazioni strutturali o funzionali, come pallore o gonfiore del disco ottico, riduzione dell'RNFL/GCL o potenziali evocati visivi anomali.

La tradizionale distinzione tra ambliopia funzionale e organica è stata recentemente riconsiderata. Le evidenze mostrano che anche nelle forme organiche cosiddette irreversibili è possibile un certo miglioramento sul piano funzionale. Al contrario, l'ambliopia puramente funzionale è stata associata a modifiche strutturali nel nucleo genicolato laterale e nella corteccia visiva primaria, suggerendo che entrambe le forme comportino una combinazione di alterazioni funzionali e anatomiche⁷.

Perché presenta un'inclinazione del capo?

Nei casi di esotropia sensoriale, una posizione anomala del capo non è costantemente

presente; una lieve inclinazione del capo può svilupparsi come meccanismo compensatorio per ottimizzare la fissazione con l'occhio migliore. Man mano che la funzione visiva si stabilizza e la soppressione dell'occhio con visus peggiore diventa consistente, questa posizione anomala del capo può gradualmente scomparire, riflettendo un adattamento funzionale piuttosto che un miglioramento della motilità extraoculare.

Qual è l'effetto dell'idebenone nei bambini con LHON?

Il ruolo dell'idebenone nella LHON pediatrica rimane ancora incerto. L'idebenone, un benzo-chinone a catena corta che agisce come trasportatore di elettroni bypassando il deficit del complesso I, è stato approvato dall'EMA per il trattamento del deficit visivo negli adolescenti e negli adulti con LHON, ma la sua indicazione non si estende al di sotto dei 12 anni, principalmente per l'assenza di dati da trial in bambini più piccoli¹.

Tuttavia, l'esperienza pediatrica sta crescendo attraverso case report e piccoli case series, suggerendo che l'idebenone possa essere considerato sia sicuro che potenzialmente efficace nella popolazione pediatrica. Nei bambini, il razionale fisiopatologico per il trattamento può essere ancora più forte che negli adulti: la plasticità mitocondriale è maggiore e il sistema visivo ha una maggiore capacità di recupero^{1,6}.

Nella storia naturale della LHON pediatrica, i pazienti tra i 9 e i 12 anni tendono a mostrare un decorso della malattia paragonabile a quello osservato negli adulti, mentre quelli al di sotto dei 9 anni mostrano generalmente una prognosi visiva più favorevole. Di conseguenza, la necessità e l'efficacia del trattamento con idebenone nei bambini al di sotto dei 9 anni rimangono incerte⁶.

Dal punto di vista della sicurezza, l'idebenone è

generalmente ben tollerato; la maggior parte dei pazienti non presenta effetti avversi significativi. Gli effetti avversi più frequentemente riportati sono lievi disturbi gastrointestinali, come dolore addominale, diarrea o nausea. Questi sono tipicamente transitori, autolimitanti e raramente richiedono la sospensione della terapia e il controllo degli enzimi epatici. Tuttavia, non essendo disponibili dati clinici nei pazienti di età inferiore ai 9 anni, l'utilizzo in questa popolazione richiede particolare cautela e un aggiustamento del dosaggio in base al peso corporeo.

Lo strabismo è un fattore prognostico negativo in questi casi?

Lo strabismo appare in modo consistente in quasi tutti i casi riportati di LHON infantile unilaterale, dove è solitamente associato a una grave perdita visiva. Nelle famiglie colpite, la presenza di strabismo può quindi segnalare una neuropatia ottica sottostante. L'occhio controllaterale può rimanere indenne fino all'adolescenza o essere coinvolto solo in modo subclinico, un pattern raramente osservato nella LHON ad esordio in età adulta. Questo insolito esordio asimmetrico nell'infanzia può essere collegato a sottili differenze anatomiche tra i due occhi, come variazioni nella morfologia del disco ottico o a differente numero di assoni.

Lo sviluppo di strabismo in questi casi può essere età-dipendente: la deprivazione sensoriale in un occhio durante i periodi critici dello sviluppo visivo può compromettere la normale funzione binoculare, in particolare negli occhi colpiti in modo unilaterale o in modo asincrono, portando a un disallineamento oculare.

Trattare l'ambliopia funzionale in pazienti con strabismo da LHON è appropriato?

Il trattamento dell'ambliopia funzionale in pazienti con strabismo correlato a LHON

rappresenta una importante sfida terapeutica. A differenza della tipica ambliopia da strabismo in occhi altrimenti sani, il sistema visivo di questi pazienti presenta deficit strutturali o funzionali preesistenti, che limitano la plasticità corticale e riducono l'efficacia della terapia occlusiva convenzionale. Il grado di miglioramento dipende dalla funzione visiva residua, dalla durata della deprivazione e dalla tempistica dell'intervento. Il razionale del bendaggio nell'ambliopia sensoriale è principalmente quella di massimizzare l'utilizzo dell'occhio più debole, stimolando così le vie corticali residue. Tuttavia, poiché in questi casi la soppressione deriva spesso da deprivazione sensoriale piuttosto che da un'interazione binoculare anomala, i protocolli di trattamento devono essere attentamente personalizzati. Bendaggio intermittente e ore di trattamento inferiori rendono il bendaggio in questi pazienti più tollerabile rispetto a un trattamento occlusivo a tempo pieno, che spesso è molto difficile da tollerare a causa della scarsa funzione visiva residua.

La diagnosi precoce in questi pazienti è fondamentale. La neuroplasticità diminuisce con l'età, per cui un intervento precoce aumenta la probabilità di un eventuale guadagno in termini funzionali. Anche miglioramenti limitati, difatti, possono migliorare significativamente la qualità di vita dei piccoli pazienti, riducendo la visione eccentrica, migliorando la stabilità di fissazione e facilitando le normali attività di vita quotidiana.

Conclusione

La LHON a esordio infantile rappresenta una sfida diagnostica rilevante, spesso caratterizzata da presentazioni atipiche che possono simulare un'ambliopia o altre neuropatie ottiche, determinando ritardi nell'inquadramento eziologico. Il caso descritto evidenzia come una valutazione

neuro-oftalmologica e genetica precoce possano favorire una diagnosi puntuale, ed evitare trattamenti non mirati. L'esperienza con il bendaggio occlusivo evidenzia inoltre come, in

presenza di una neuropatia ottica strutturale, il beneficio funzionale dell'occlusione sia limitato e debba essere attentamente valutato caso per caso.

REFERENCES

1. Barboni P, Carelli V, Carbonelli M, et al. Clinical and therapeutic management of Leber hereditary optic neuropathy: consensus statement and disease overview. *J Neuroophthalmol.* 2017;37(3):379–385.
2. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Brown DT, et al. Leber hereditary optic neuropathy: mitochondrial dysfunction and disease mechanisms. *Prog Retin Eye Res.* 2016;55:1–27.
3. Carelli V, La Morgia C, Valentino ML, Barboni P, Ross-Cisneros FN, Sadun AA. Retinal ganglion cell neurodegeneration in mitochondrial inherited disorders. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1787(5):518–528.
4. Catarino CB, von Livonius B, Priglinger C, et al. Real-world clinical experience with idebenone in the treatment of Leber hereditary optic neuropathy. *J Neuroophthalmol.* 2020;40(4):558–565.
5. Kirkman MA, Yu-Wai-Man P, Korsten A, et al. Gene–environment interactions in Leber hereditary optic neuropathy and risk of visual failure. *Brain.* 2009;132(9):2317–2326.
6. Barboni P, La Morgia C, Cascavilla ML, et al. Childhood-onset Leber hereditary optic neuropathy—clinical and prognostic insights. *Am J Ophthalmol.* 2023;249:99–107.
7. Birch EE. Amblyopia and binocular vision. *Prog Retin Eye Res.* 2013 Mar;33:67–84. doi: 10.1016/j.preteyeres.2012.11.001. Epub 2012 Nov 29. PMID: 23201436; PMCID: PMC3577063.