

Et que plus se cache derrière la branche fleurie?

Club de Neuro-Ophthalmologie Francophone - 9 Mai 2016

MOURA-COELHO, Nuno – Interne en Ophtalmologie | Centro Hospitalar Lisboa Central

SILVA, Ana– Interne en Ophtalmologie | Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto

NUNES, Ana Teresa – Praticienne Spécialiste en Ophtalmologie | Hospital Cascais, Dr José de Almeida

VALADARES, Joana – Praticienne Spécialiste en Ophtalmologie | Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto

JORGE, Isabel– Assistante Spécialiste en Ophtalmologie, Neuro-Ophtalmologie | Hospital Cascais, Dr. José de Almeida

CUNHA, João Paulo – Chef du Département de Neuro-Ophtalmologie du Centro Hospitalar de Lisboa Central

Lisbonne, PORTUGAL

- CAS CLINIQUE -

Femme, 40 ans, caucasienne

CONSULTE EN URGENCE...

BAISSE D'ACUITÉ VISUELLE (AV)



- CAS CLINIQUE -

Femme, 40 ans, caucasienne

CONSULTE EN URGENCE...

BAISSE D'ACUITÉ VISUELLE (AV)

SÉQUENTIELLE (3 SEMAINES) (1^{ère} OS à OD)

SÉVÈRE, INDOLORE, RAPIDEMENTE PROGRESSIVE

SANS diplopie, vertiges, céphalée, ou histoire de traumatisme

- CAS CLINIQUE -

FEMME, 40 ANS, CAUCASIENNE

▮ ANTÉCÉDENTS PERSONNELS:

- ▮ Séropositive VIH-1 (depuis 2002)
 - ▮ Bonne adhérence a ARV (depuis 2005)
 1. LPV/r + Truvada
 2. AZT + Truvada
 3. NVP + FTC/TDF
 - ▮ CV HIV-RNA < 20 c/mL; CD4+ > 500/mm³
- ▮ Hépatite C VHC génotype 1a (depuis 2002)

▮ ANTÉCÉDENTS OPHTALMOLOGIQUES:

- Dacryocystorhinostomie bilatérale

▮ CONSOMMATION

- Tabagisme sévère, actif (2 paquets/jour)
- Toxicomanie, en rémission (heroïne, cocaïne)

▮ ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX

- Mère – Toxicomanie, VIH (morte)
- Père – Morte subite d'origine cardiaque
- Sans autres antécédents relevant

- CAS CLINIQUE -

Femme, 40 ans, caucasienne

OPHTALMOLOGIE

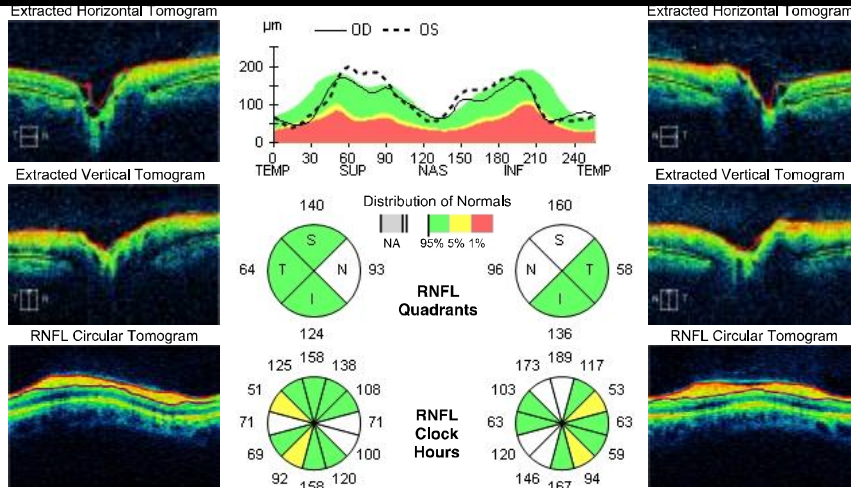
- MAVC OD sph + 0,50 cyl -1,50 (180°) = "compte les doigts" à 1 mètre
- MAVC OS sph plano cyl -1,25 (170°) = "compte les doigts" à 1 mètre
- Oculomotricité extrinsèque normal
- Réflexes pupillaires symétriques, sans déficit pupillaire afférent relatif, mais diminution de l'amplitude
- Tension oculaire normal ODS (TAG)
- Segment antérieur sans altération ODS

- CAS CLINIQUE -

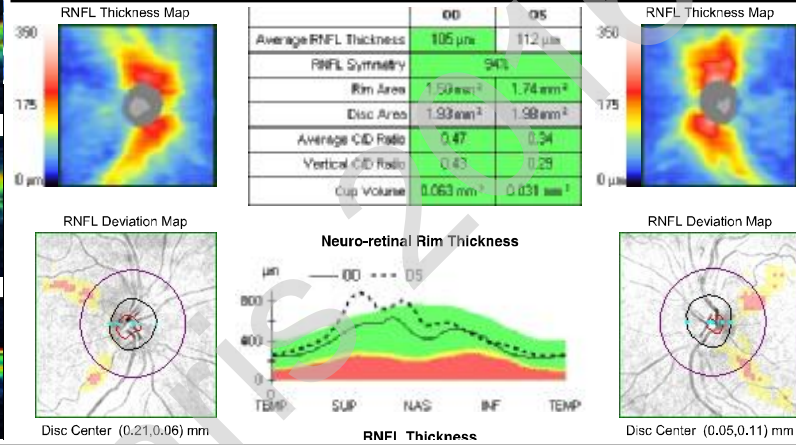
OPHTALMOLOGIE

- MAVC OD sph + 0,50 cyl -1,50 (180°) = "compte les doigts" à 1 mètre
- MAVC OS sph plano cyl -1,25 (170°) = "compte les doigts" à 1 mètre
- Oculomotricité extrinsèque normale
- Réflexes pupillaires symétriques, sans déficit pupillaire afférent relatif, mais diminution de l'amplitude
- Tension oculaire normale ODS (TAG)
- Segment antérieur sans altération ODS
- Ophthalmoscopie – flou sectoriel du DO, avec œdème léger**



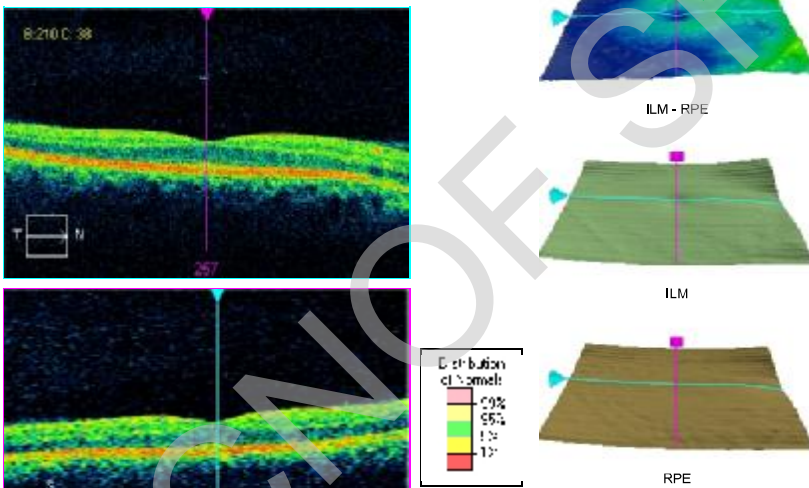
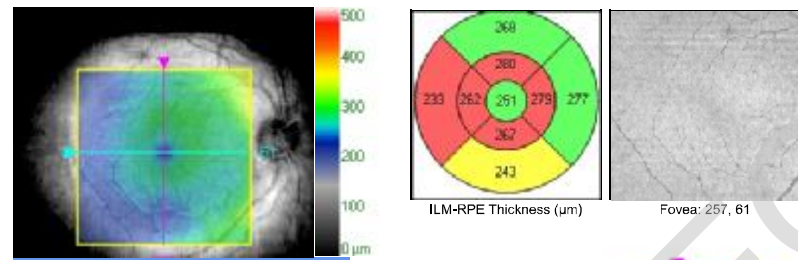


RNFL and ONH: Optic Disc Cube 200x200



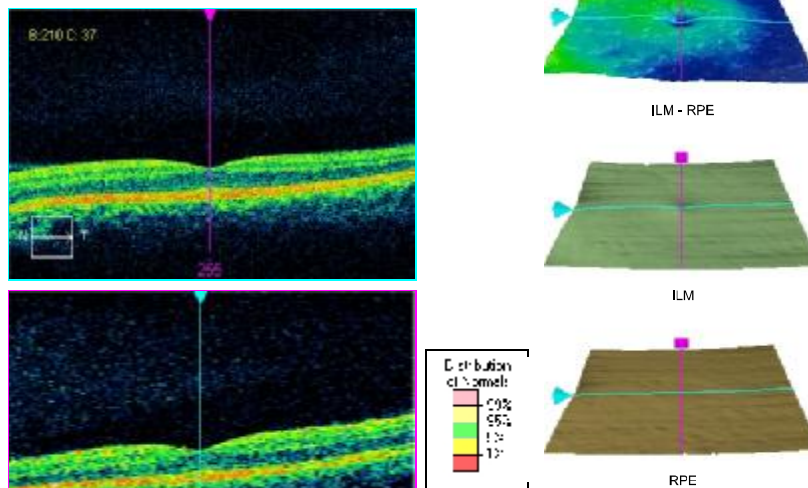
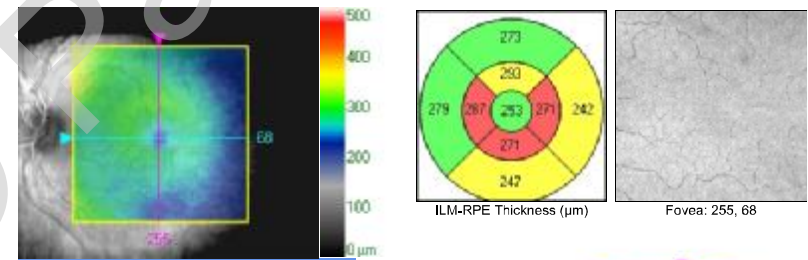
Macula Thickness : Macular Cube 512x128

OD ● ○ OS

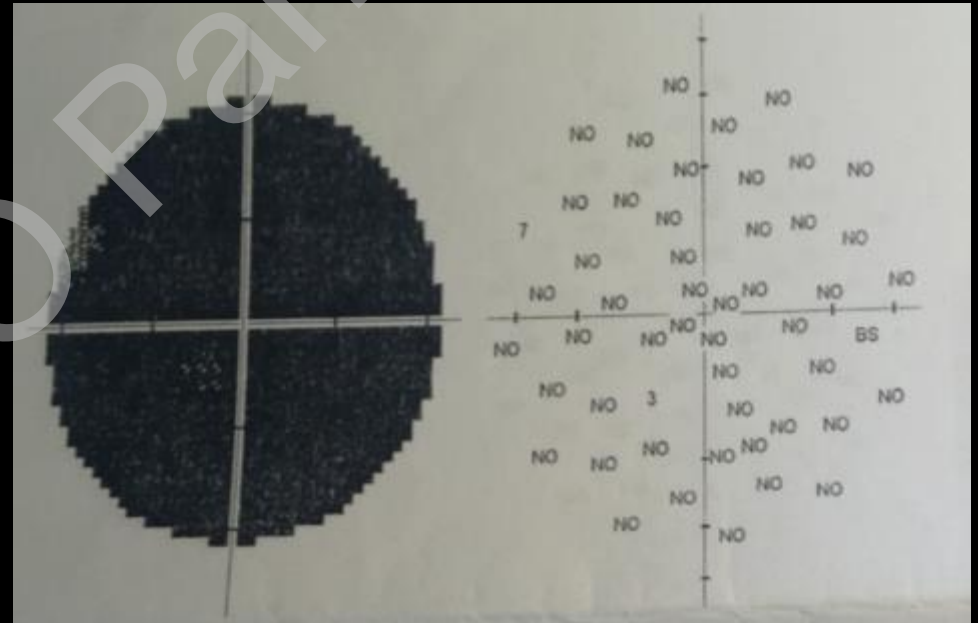
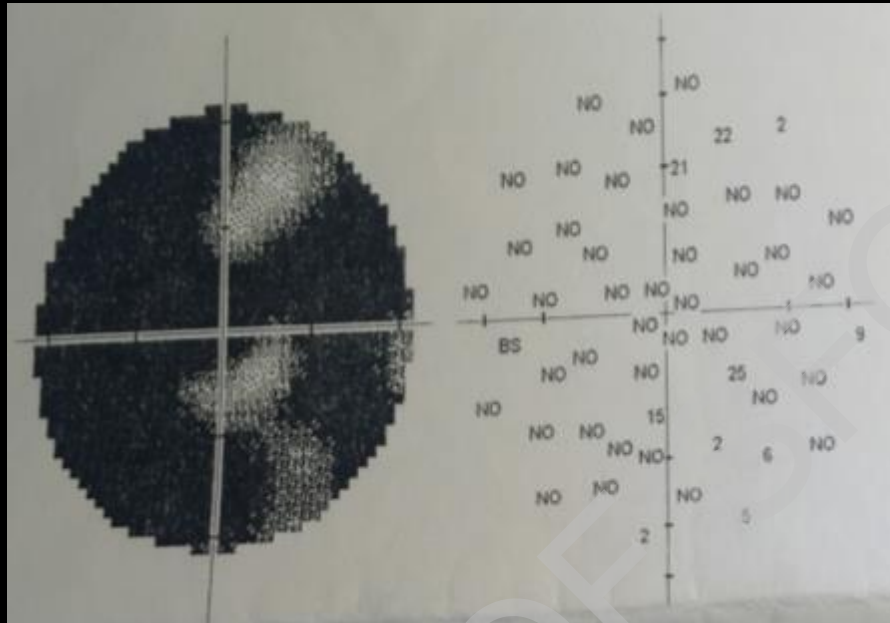


Macula Thickness : Macular Cube 512x128

OD ○ ● OS



- CAS CLINIQUE -



- CAS CLINIQUE -

OPHTALMOLOGIE

- MAVC OD sph + 0,50 cyl -1,50 (180°) = "compte les doigts" à 1 mètre
- MAVC OS sph plano cyl -1,25 (170°) = "compte les doigts" à 1 mètre
- Oculomotricité extrinsèque normale
- Réflexes pupillaires symétriques, sans déficit pupillaire afférent relatif, mais diminution de l'amplitude
- Tension oculaire normal ODG (TAG)
- LAF normal ODG
- Ophtalmoscopie – flou sectorielle du DO, avec œdème léger

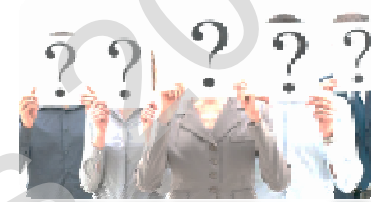
NEUROLOGIE

- Paresthésie distale des extrémités + Aréflexie du réflexe achilléen droite + Altération de la sensibilité posturale (orteils)

PSYCHIATRIE

- Anhédonie + perturbation de l'adaptation
- Exclue amaurose bilatérale de conversion

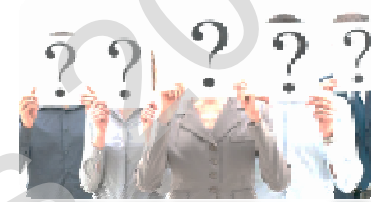
- CAS CLINIQUE -



Étiologie?...

- A. Inflammatoire / Infectieuse
- B. Ischémique
- C. Toxique / Métabolique
- D. Compressive / Infiltrative
- E. Héréditaire

- CAS CLINIQUE -



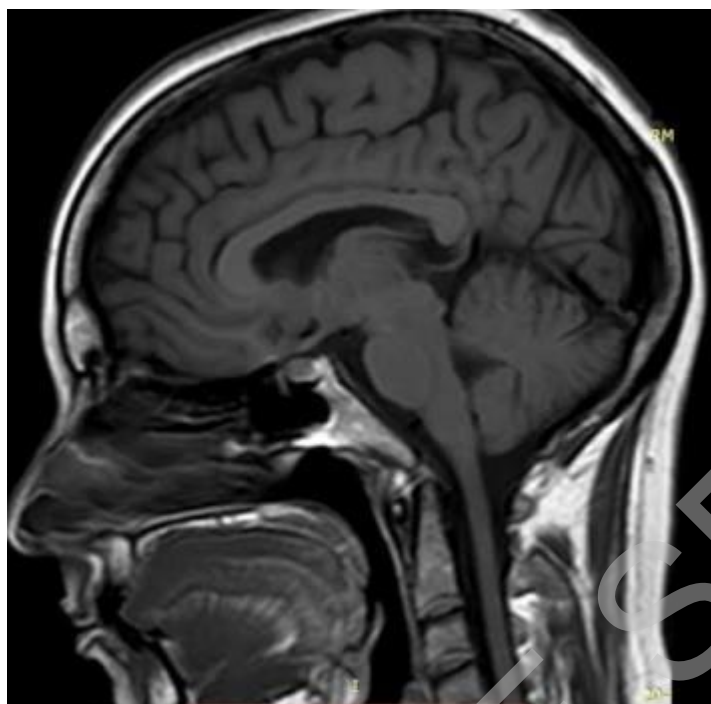
Quel(s) examen(s) demandez-vous maintenant?

- A. Bilans immunologiques
- B. Sérologies infectieuses
- C. Angiographie en Fluorescence
- D. Résonance Magnétique cérébrale et de l'orbite
- E. Tous les antérieurs

- CAS CLINIQUE -

- ▭ Bilans Biologiques:
 - ▭ Hb 11g/dL, Leucocytes $6 \times 10^9/L$, plaquettes
 - ▭ Biochimie clinique sans altérations
 - ▭ Protéine C 96%; Protéine S 15%
 - ▭ Vitamines B1, B12, acide folique sériques normales
 - ▭ Électrophorèse de protéines sériques sans altérations
 - ▭ ECA 29 U/L
 - ▭ CPR et VS normales
- ▭ Bilans Auto-immunes:
 - ▭ IgG anti-NMO; ANA; c-ANCA et p-ANCA; Anti-CL; ACL; Anti-DNAs à négatifs
- ▭ Bilans Infectieuses:
 - ▭ VIH-1 : CV indétectable; CD4+ 864/mm³
 - ▭ VHC-1^a : CV indétectable
 - ▭ Toxoplasmose, Mycoplasma, CMV, EBV, Brucella, Listeria, Borrelia burgdorferi, Adénovirus à Négatives
- ▭ PONCTION LOMBAIRE: Pression d'ouverture normale; analyse cyto-chimique normale; Anti-AQP négatif; sans bandes oligoclonales
- ▭ ECG: Sans altérations de la fréquence, du rythme et des intervalles PR, QRS et QTc
- ▭ ÉCHOGRAPHIE-DOPPLER DES VAISSEAUX DU COU: Sans altérations
- ▭ TAC CORPS: foie des dimensions maintenues et contours réguliers. Nodules hépatiques multiples (plus de 17mm) de nature angiomateux.
- ▭ ÉLECTROMYOGRAPHIE: neuropathie périphérique du sciatique poplité externe droit distale, du type axonale, sans signes de polyneuropathie.

- CAS CLINIQUE -

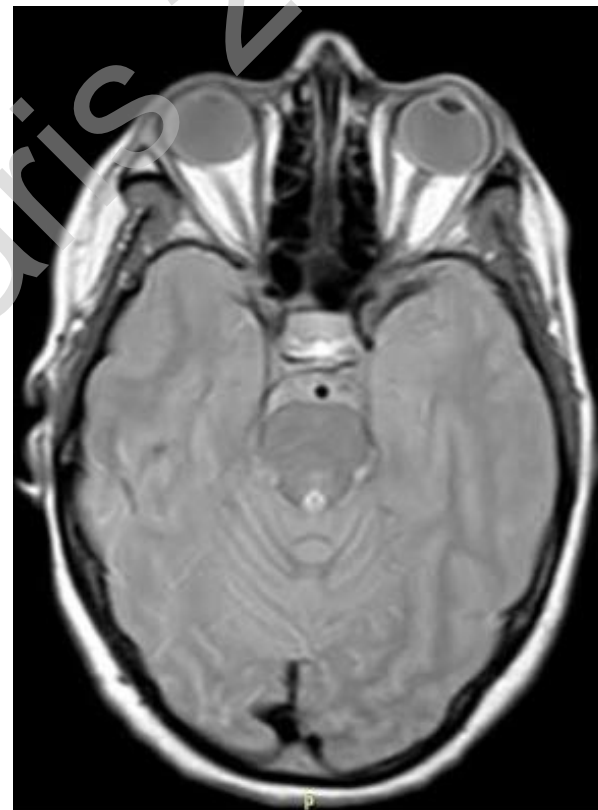


IRM CÉRÉBRAL: sans altérations

IRM de l'ORBITE

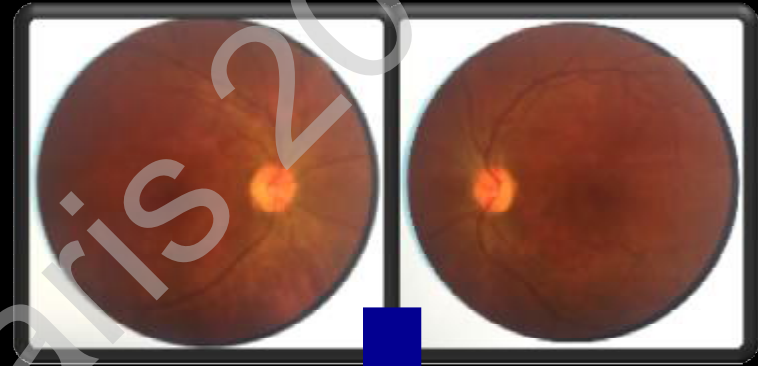
" ... nerfs optiques de diamètre réduit, de trajet et signal sans altérations... "

POTENTIELS ÉVOQUÉS VISUELS: "absence de l'onde P100"



- CAS CLINIQUE -

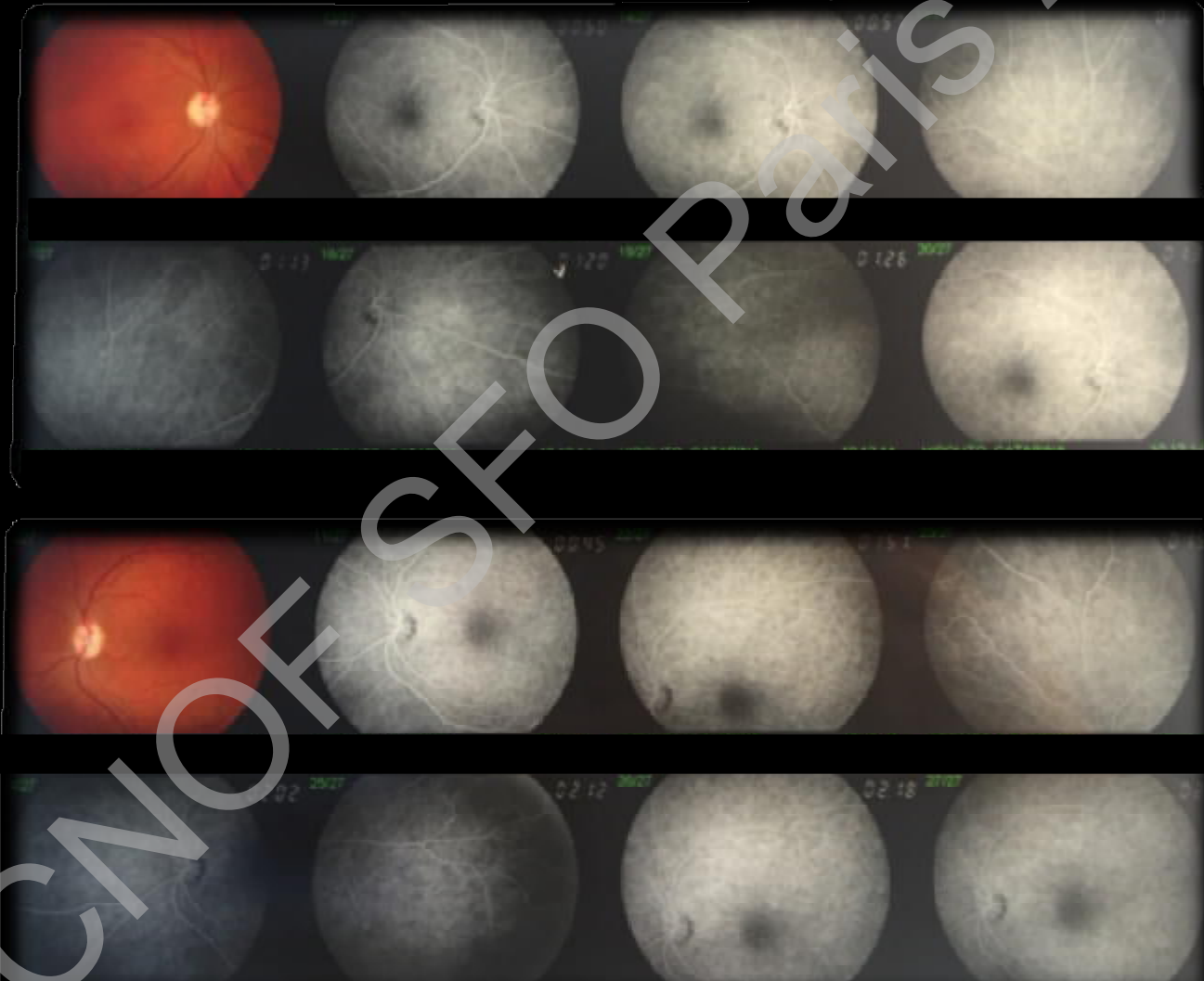
1^{ère} Rétinographie



2^{ème} Rétinographie

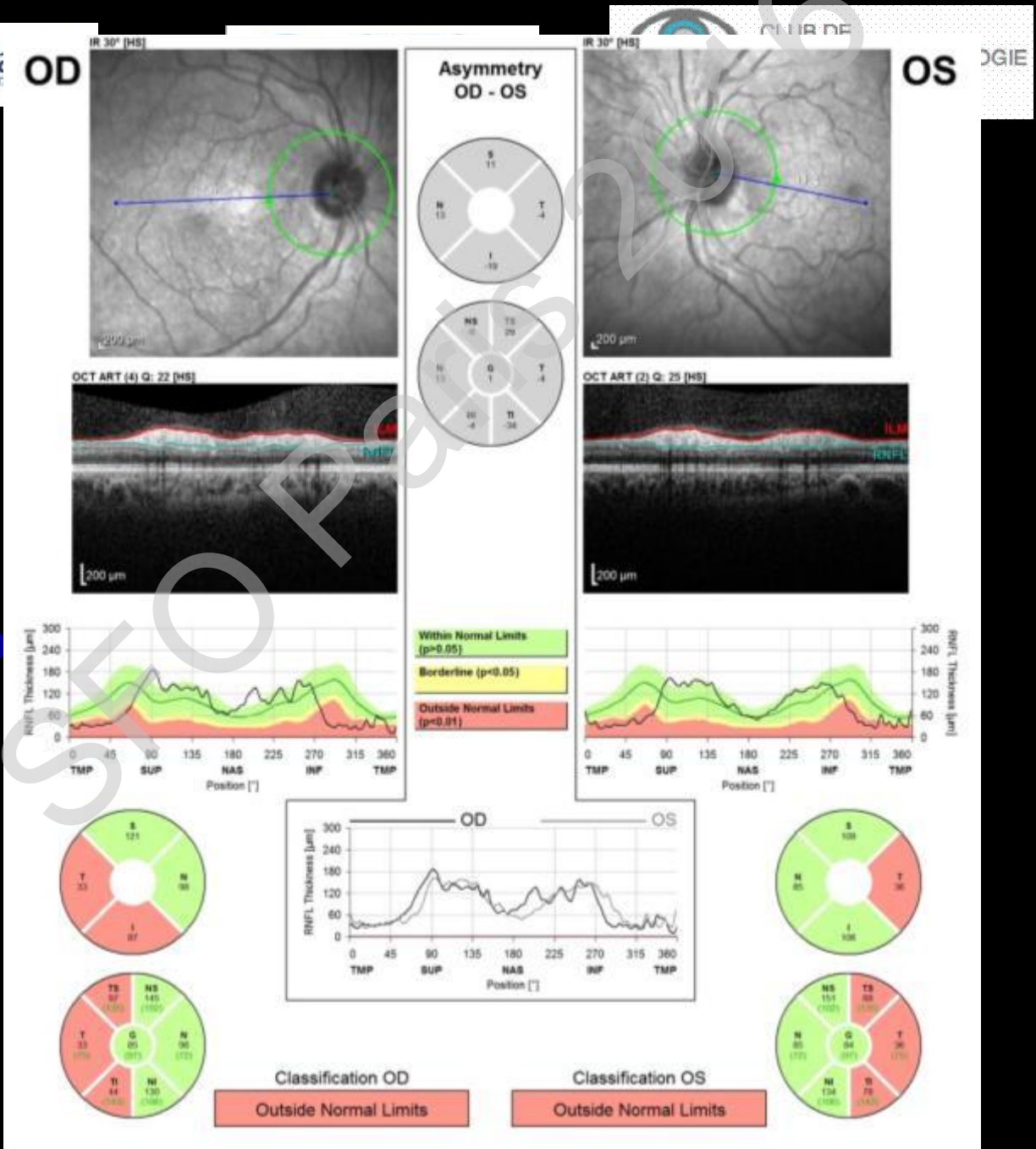
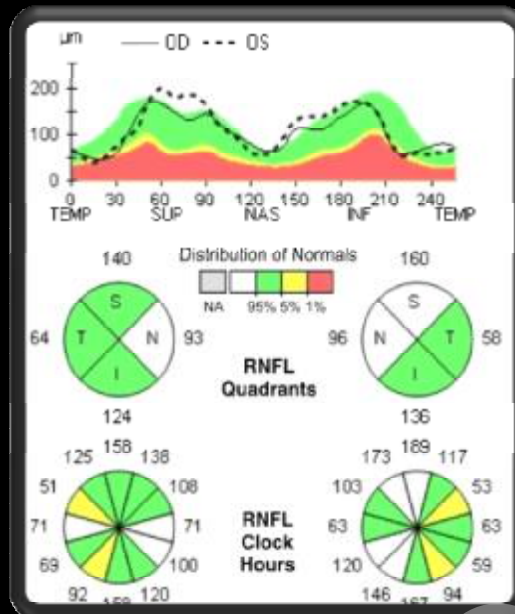


- CAS CLINIQUE - L'angiographie en fluorescence



- CAS CLINIQUE -

1ère OCT DO

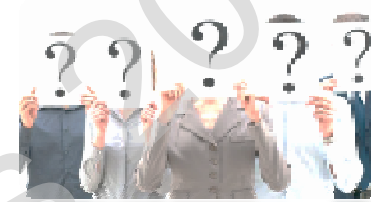


- CAS CLINIQUE -

Resumé

- Femme, 40 ans
- VIH+, VHC+
- Fumeuse, toxicomaniaque en rémission
- Neuropathie optique ODS
 - D'installation séquentielle, rapidement progressive, indolore
 - Pseudo-œdème des DO
 - Progression pour atrophie optique bitemporal
- Neuropathie périphérique

- CAS CLINIQUE -



Étiologie

- Toxique / Métabolique
- Compressive / Infiltrative
- Héréditaire

- CAS CLINIQUE -

→ FEMME | 40 ANS

ESSAI GÉNÉTIQUE “*Targeted Mutation Analysis*”

Mutation m.3460 G>A

Homoplasmie MT - ND1



NEUROPATHIE OPTIQUE HÉRÉDITAIRE DE LEBER “PLUS”

- NEUROPATHIE OPTIQUE HÉRÉDITAIRE DE LEBER - (Theodore Leber, 1871)

Maladie Génétique

ADN mitochondrial – sous-unités du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondrial

- ND4 – m.11778G>A (69-87%)
- ND6 – m.14484T>C (9-14%)
- ND1 – m.3460G>A (4-13%)
- Autres genes mitochondriales (10%)
- Homoplasmie (85-90%) vs Heteroplasmie (10-15%)

Pénétrance incomplète

20-60% des hommes avec mutation ont NO; 4-32% des femmes avec mutation ont NO

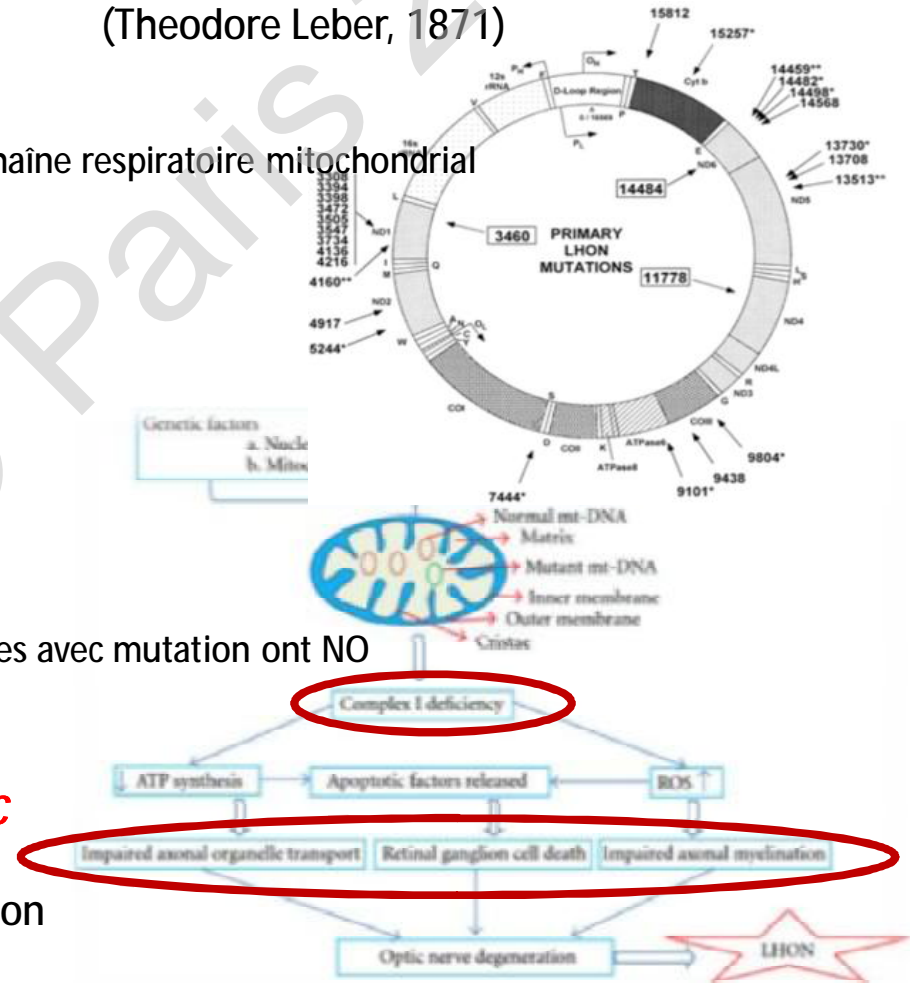
Rare Prévalence 1:15.000 – 1:50000

Neuropathie Optique *Mauvais Prognostic*

- Perte visuelle centrale grave aiguë / subaiguë
- Séquentielle 75% cas, < 25% bilatérale à presentation
- Bilatéralise 97% cas après le 1er année

Degeneration Selective des CGR – CGL atteint avant RNFL dans l'OCT!

Faisceau Inter-papillo-maculaire



1- http://www.medscape.com/viewarticle/410870_3

2- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15111111>

3- Teive, Hélio Afonso Ghizoni. (2004). Neuropatia óptica hereditária de Leber : relato de caso e revisão da literatura . São

Paulo Medical Journal. Volume 122/nº6, pp 276-279

4- João Quadrado Gil e Eduardo da Silva, capítulo 7: neuropatias ópticas hereditárias; Neuroftalmologia baseada na evidência, grupo português de neuroftalmologia, 1ª edição

- NEUROPATHIE OPTIQUE HÉRÉDITAIRE DE LEBER -

TAKE-HOME MESSAGE

Neuro-Ophthalmology of Mitochondrial Diseases

Valérie Blouise, MD, Ophthalmology and Neurology, and Nancy J. Newman, MD, Ophthalmology, Neurology, and Neurological Surgery, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia. | Semin Neurol. 2001;21(3)

"...Genetic analysis has allowed for a broader view of what constitutes the clinical profile of LHON. Singleton cases, patients without a family history of visual loss, have been reported frequently (57% of one series).[27,49] Some of these cases are women, some outside the typical age range for LHON, and some without any fundusoscopic abnormalities.

The diagnosis of mitochondrial optic neuropathy should be considered in any case of unexplained bilateral optic neuropathy, regardless of:

- *age of onset,*
- *gender,*
- *family history,*
- *or fundusoscopic appearance."*

15-30 ans



40 ans

Homme 80-90% des cas



Femme

>60% des cas



Non

66-80% altérations typiques



Flou sectoriel DO

Expression Variable

- NEUROPATHIE OPTIQUE HÉRÉDITAIRE DE LEBER - (Theodore Leber, 1871)

TAKE-HOME MESSAGE

“...Genetic analysis has allowed for a broader view of what constitutes the clinical profile of LHON. Singleton cases, patients without a family history of visual loss, have been

OPEN

Citation: Cell Death and Disease (2015) 6, e2021; doi:10.1038/cddis.2015.364
© 2015 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 2041-4889/15

www.nature.com/cddis



Eye (2015) 13, 312–317
© 2015 Nature Publishing Group All rights reserved 0950-2208/15 \$25.00

www.nature.com/eye

Cigarette toxicity triggers Leber's hereditary optic neuropathy by affecting mtDNA copy number, oxidative phosphorylation and ROS detoxification pathways

L Giordano¹, S Deceglie¹, P d'Adamo^{2,3}, ML Valentino^{4,5}, C La Morgia^{4,5}, F Fracasso¹, M Roberti¹, M Cappellari¹, G Petrosillo⁶, S Ciaravolo⁷, D Parente⁷, C Giordano⁸, A Maresca^{4,5}, L Iommarini^{4,5}, V Del Dotto⁹, AM Ghelli⁹, SR Salomao¹⁰, A Berezovsky¹⁰, R Belfort Jr¹⁰, AA Sadun¹¹, V Carelli^{4,5}, P Loguercio Polosa¹ and P Cantatore^{4,5}

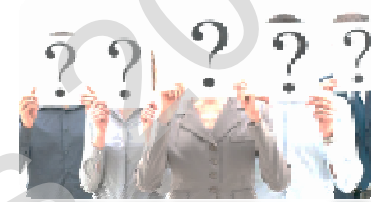
CLINICAL STUDY

Leber's hereditary optic neuropathy triggered by antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus

DA Mackey¹, JH Finger¹, JZ Luchansky¹, PJ McCluskey⁴, N Howell⁶, AJH Hall⁶, AB Pierce⁶ and JF Hoy^{1,1}

- Rechercher des associations systémiques – **NOHL- «plus»**
 - Neuropathie périphérique
 - Modifications du rythme cardiaque
 - Surdité neuro-sensorielle
 - « MS-like syndrome »
- Considerer l'influence des **facteurs environnementaux – facteurs déclencheurs**

- CAS CLINIQUE -



Quel serait votre stratégie thérapeutique?

- A. Conseil génétique + Aides visuelles + Cessation tabagique + Réviser l'ARV
- B. Idébénone + Vitamine B12
- C. Thérapie génique
- D. Tous les options antérieurs



Congresso Nacional 2016
08/12/2016 - 10/12/2016

Congresso Nacional 2016
8 a 10 Dezembro

Convento São Francisco, Coimbra
PORTUGAL



BIBLIOGRAPHIE

- Valérie Biousse, MD, *Neuro-Ophthalmology of Mitochondrial Diseases - Semin Neurol.* 2001;21(3)
- Akiyana, Hideo, Retinal Ganglion Cell Analysis in Leber's Hereditary Optic Neuropathy, *Ophthalmology* Volume 120, Number 9, September 2013
- Piero Barboni, Optical Coherence Tomography, In *Neuro-Ophthalmology, PART 9 NEURO-OPHTHALMOLOGY, SECTION 1 Imaging in Neuro-Ophthalmology*
- Yu-Wai-Man, Patrick (2011). Leber hereditary optic neuropathy – Therapeutic challenges and early promise. *Taiwan Journal of Ophthalmology.* Volume 1 (2011), pp12-15
- Peragallo, Jason H. (2015). Is there treatment for leber hereditary optic neuropathy?. *Current Opinion Ophthalmology.* Volume 26/n°6 (November-2015), pp 450-45
- DA Mackey¹, Leber's hereditary optic neuropathy triggered by antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus, *Eye* (2003) 17, 312–317, 2003 Nature Publishing Group All rights reserved 0950-222X/03
- Byron L. Lam, Leber Hereditary Optic Neuropathy Gene Therapy Clinical Trial Recruitment , *Arch Ophthalmol.* 2010;128(9):1129-1135
- Rajeshwari D. Koilkonda, Safety and Effects of the Vector for the Leber Hereditary Optic Neuropathy Gene Therapy Clinical Trial, *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(4):409-420
- Byron L. Lam, MD - Trial End Points and Natural History in Patients With G11778A Leber Hereditary Optic Neuropathy Preparation for Gene Therapy Clinical Trial, *AMA Ophthalmol.* 2014;132(4):428-436
- Cordonnier, M.(2007). Bulletin de la Societe belge d'ophtalmologie. *Toxicité des médicaments récents et moins récents sur le nerf optique . Le viagra rend-il aveugle?*.Volume 304, pp 23-31 (2007).
- Rajeshwari Koilkonda , LHON Gene Therapy Vector Prevents Visual Loss and Optic Neuropathy Induced by G11778A Mutant Mitochondrial DNA: Biodistribution and Toxicology Profile - *IOVS* j December 2014 j Vol. 55 j No. 12 j 7742
- M Bricout; D Grévent; Brain Imaging in Mitochondrial Respiratory Chain Deficiency - Combination of Brain MRI Features as a Useful Tool for Genotype/Phenotype Correlations - *J Med Genet.* 2014;51(7):429-435.
- Osborne, Benjamin (2015) . Optic neuropathies. UptoDate
- Don C Bienfang, MD (2016) Overview and differential diagnosis of papilledema . UptoDate
- Esteves, Filipe et al.(2012). Neuropatia Óptica Hereditária de Leber num Doente do Sexo Feminino. *Oftalmologia.* Volume 3/n°1 – Janeiro-Março 2012, pp 81-83
- Rodríguez Ramírez, Gabriela.(2012).Neuropatia óptica hereditaria de Leber: reporte de caso. *Ciencias & Tecnología para Salud Visual y Ocular.*Volume 10/n°2 – Julio –Diciembre del 2012, pp 145-154
- Lazrak, Zineb. (2011). Neuropathie optique héréditaire de Leber. *Les Cahiers d'Ophtalmologie*(2011).n°147,21-3, pp 1-3
- Leveziel, N. (2015). Neuropathie optique de Leber se présentant comme une neuropathie optique alcool-tabagique. *Journal Français d'Ophtalmologie.* Vendredi/20 Novembre 2015.