

Neuropatía óptica hereditaria de Leber y su posible relación con la reciente epidemia de Cuba

R. Santiesteban-Freixas, M. Rodríguez-Hernández^a, M. Hirano^b,
M. Francisco-Plasencia^c, C. Mendoza-Santiesteban^d, M. Carrero-Salgado^e,
I. Méndez-Larramendi^f, C. Serrano-Verdura^g, S. Luis-González^h

LEBER'S HEREDITARY OPTIC NEUROPATHY AND ITS POSSIBLE RELATION TO A RECENT EPIDEMIC IN CUBA

Summary. Introduction. *This century, the greatest epidemic affecting the nervous system was notified in Cuba seven years ago. At the present time the epidemic continues although to a lesser extent. The clinical findings of the illness were mainly bilateral optic neuropathy sometimes accompanied by other symptoms and peripheral neuropathy. The similarity of the optic form of the illness with Leber's hereditary optic neuropathy, and their common risk factors, were obvious from the beginning. Patients and methods. Statistics from the national reference department of neuro-ophthalmology of the Instituto de Neurología de Cuba were reviewed. From these it was evident that the number of cases of Leber's hereditary optic neuropathy had increased in recent years, coinciding with the period of epidemic and endemic Cuban neuropathy. Many of these patients had previously been diagnosed as having epidemic optic neuropathy. Results. We describe the characteristics of a group of these patients and discuss the differences and possible relationship between the two conditions. In the case of epidemic optic neuropathy, there is strikingly simultaneous loss of vision, less visual changes with much smaller cecentral scotomas, loss of ganglion fibres of the retina around the papillomacular bundle, a good response to multivitamin treatment, and increased frequency of association with peripheral sensory neuropathy. Conclusion. This analysis reinforces the hypothesis that many patients with Leber's hereditary optic neuropathy, which started at the time of the epidemic, were incorrectly classified as suffering from this, and also perhaps their condition worsened due to the toxic nutritional features common to both conditions [REV NEUROL 1999; 29: 289-96].*

Key words. Cuba. Epidemics. Leber's hereditary optic neuropathy. Mitochondrial DNA mutation. Optic neuropathy.

INTRODUCCIÓN

El 4 de mayo de 1993, las autoridades cubanas informaron, en el transcurso de la 45 Asamblea Mundial de la Salud [1], sobre la aparición de una rara epidemia que afectaba fundamentalmente al sistema nervioso y en especial a los nervios ópticos. La misma se caracterizaba por neuropatía óptica, central, bilateral y generalmente simétrica, acompañada en ocasiones de neuropatía periférica, de predominio sensitivo distal, y en algunos casos de mielopatía [2-13]. Esta forma periférica aislada fue interpretada en los primeros casos como la forma seca del beriberi [2,12].

El predominio de las manifestaciones de neuropatía óptica (NOE), periféricas o mixtas, hizo que los casos se clasificaran en función de estas manifestaciones clínicas. Hipoacusia, lesiones de piel y mucosas, y otros fenómenos disautonómicos, como trastornos de la micción, electrocardiograma alterado, etc., podían formar parte del cuadro clínico de la enfermedad [2,12-15].

La epidemia tuvo su pico de incidencia en el primer semestre de 1993, período en que se notificaron más de 50.000 casos en menos de cinco meses, la mitad de ellos de la forma óptica o mixta. A partir del mes de mayo, la incidencia disminuyó brus-

camente, inmediatamente después de comenzar a distribuir a la población, de forma gratuita, tabletas de polivitaminas. Desde entonces se ha mantenido la notificación de casos, con un promedio de 1.000 anuales y tendencia a la disminución, y ya se ha sobrepasado los 56.000 casos en los que predomina la forma periférica.

En el libro *Epidemia y endemias de neuropatía en Cuba* [2] se describen las características de 1.040 pacientes que padecen la forma óptica o mixta: 358 de la provincia de Pinar del Río en 1992, donde se detectaron los primeros y más graves casos de la epidemia, y 682 de La Habana, en el primer semestre de 1993, durante el pico de la curva de incidencia. En la mayoría de ellos se llevó a cabo un seguimiento evolutivo durante más de un año. En ese estudio, se detallaron las características de la enfermedad, que en su forma óptica se describen como: afectación de la agudeza visual bilateral y generalmente simétrica, pequeños escotomas centrales o centrocecales de mayor densidad central, trastornos para la visión de colores en todo el espectro, sobre todo en el eje rojo-verde, afectación de los potenciales evocados visuales, y de una tercera parte de los registros electroretinográficos practicados en estos pacientes. El fondo de ojo solía describirse como normal o con hiperemia del disco, dilatación de capilares y edema de las fibras retinianas peripapilares. Más tarde aparecía pérdida de fibras del haz papilomacular y palidez temporal del disco óptico, proceso que sólo se observaba varias semanas después de iniciarse el déficit visual.

Desde los primeros estudios sobre la epidemia en Pinar del Río, se había relacionado la enfermedad con la ambliopía tabacoalcohólica (ATA) [2], debido al parecido de las características clínicas y a los índices muy elevados de tabaquismo, alcoholismo y mala nutrición detectados en general en toda la población, la

Recibido: 21.04.99. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 02.05.99.

Oftalmólogo. Jefe del Servicio de Neurooftalmología. Instituto de Neurología y Neurocirugía (INN).^a Licenciado en Biología. INN. La Habana, Cuba.
^b Neurólogo. Universidad de Columbia. EE.UU. ^c Oftalmólogo. INN.
^d Neurofisiólogo. INN. ^e Licenciado en Optometría. INN. ^f Oftalmólogo. INN.
^g Clínico. Responsable del Programa Nacional de Neuropatía epidémica.
^h Neurólogo. Director del INN. La Habana, Cuba.

Correspondencia: Dra. Rosaralis Santiesteban Freixas. Servicio de Neurooftalmología. Instituto de Neurología y Neurocirugía. 29 y D, Vedado. CP 10400 La Habana, Cuba. E-mail: lis@infomed.sld.cu

© 1999, REVISTA DE NEUROLOGÍA

cual había sufrido serios problemas carenciales de forma brusca en esa época, al ser sometida, la economía del país, a un duro revés. Estos antecedentes, la propia clínica y la etiología siguen siendo muy discutidos [2-9, 16-26]. Además de los factores nutricionales y tóxicos, se ha propuesto e investigado la posibilidad de agentes virales [19, 21, 25, 27-29]. La mayoría de las opiniones están a favor de un fallo en la producción de energía mitocondrial por numerosos factores –tóxicos, nutricionales o ambos–, dando por resultado estrés oxidativo y muerte de los tejidos que más energía necesitan para su funcionamiento, en especial neuronas con determinados requerimientos.

Esta enfermedad llamó la atención no sólo de las autoridades de salud cubanas, quienes invirtieron en ella todos los recursos disponibles [2, 30-32], sino también de la comunidad científica internacional, que acudió a Cuba para estudiar el fenómeno descrito [3, 5-9, 17, 18, 31, 33-44]. Algunos han denunciado el embargo que el gobierno de Estados Unidos mantiene contra Cuba [33-37], que incluye alimentos y medicinas, como una de las causas principales de esta enfermedad y de la serie de calamidades que afectan actualmente a la población cubana.

También llamó la atención el parecido de esta enfermedad en su forma óptica con la neuropatía óptica hereditaria de Leber (NOHL), por lo que varios de los profesionales que nos visitaron en el curso de la epidemia tomaron muestras de sangre y realizaron estudios moleculares en busca de las mutaciones del ADN mitocondrial (ADNmt), que se han descrito como responsables de la NOHL [38-43].

Esta última es una enfermedad de origen mitocondrial, genéticamente determinada, que se ha relacionado directamente con mutaciones primarias como la A11778G, A3460G, la T14484C y otras mutaciones secundarias.

El mecanismo y las causas que motivan el desarrollo del fenotipo de la enfermedad es incierto, pues pacientes con la mutación nunca sufren la enfermedad y se reconoce penetrancia incompleta, hecho que indica que son necesarios factores etiológicos secundarios para que aparezca [45]. Similares elementos predisponentes a los relacionados con la posible causa de la NOE se han reconocido también en la NOHL, entre ellos la malnutrición, el alcoholismo y el tabaquismo. La NOHL se caracteriza por la pérdida de la visión central bilateral, por lo general con diferencias de apenas unos pocos días o hasta meses entre uno y otro ojo, que afecta principalmente a varones jóvenes, con herencia de tipo mitocondrial. El diagnóstico clínico se basa en la herencia materna, evidencias de una neuropatía óptica bilateral con escotomas centrales o centrocecales y el aspecto característico de fondo de ojo, similar al que hemos descrito en la NOE. Este examen pone en evidencia palidez del disco por afectación de las fibras del haz papilomacular, después de la fase aguda de la enfermedad. En la primera etapa también se observa regularmente hiperemia del disco y edema e ingurgitación de los vasos peripapilares, originando una microangiopatía peripapilar.

Hoy en día, tras el hallazgo de mutaciones puntuales del ADN-mt, el diagnóstico de la enfermedad puede asegurarse [46-48], hecho que ha permitido mejorar la caracterización de la enfermedad y reconocer como esporádicos alrededor de la mitad de los casos [49].

Entre las manifestaciones neurológicas más frecuentemente asociadas con la NOHL también se encuentran la neuropatía periférica, y otros signos tales como trastornos específicos del electrocardiograma [50] que también se comunicaron en los casos con

NOE. De ahí que creciera el interés por investigar, en los sujetos afectados, las principales mutaciones del ADNmt descritas en esta enfermedad.

Los resultados en la búsqueda de las principales mutaciones puntuales de la NOHL en los casos de NOE han sido, en su mayoría, negativos [38-41]; sin embargo es llamativo el número de pacientes atendidos en nuestro servicio de neurooftalmología en los que hemos rectificado el diagnóstico de NOE, realizado unos años antes, por el de NOHL, apoyándonos en sutiles diferencias clínicas y en la comprobación molecular.

Presentamos la breve historia de algunos de estos pacientes con la idea de mostrar similitudes y a la vez destacar las diferencias entre estas dos entidades tan parecidas, que permitan diferenciar nuevos casos, sobre todo cuando el factor hereditario, frecuente en la NOHL, no esté presente.

PACIENTES Y MÉTODOS

Caso 1. Varón de 20 años de edad. Desde hacía un año notó disminución de la visión, más evidente en el ojo derecho. No existían antecedentes de NOHL en la familia. La agudeza visual (AV) era de movimientos de mano, no tenía visión útil para explorar visión a color y en el campo visual, controlando la fijación por propiocepción, podían cartografiarse lagunas de visión periférica inferior. En el fondo de ojo se observaba palidez casi completa de la papila. Estuvo en tratamiento con vitaminas del complejo B y antioxidantes, sin mejorar, por lo que se remitió a nuestro centro con el diagnóstico de NOE en estado grave. Se tomó muestra para el estudio de ADNmt, en el que se demostró una mutación de la guanina por adenina en la posición 11778.

Caso 2. Varón de 35 años de edad. Dos años antes de consultarnos había comenzado a notar disminución de la visión, primero en un ojo y días más tarde en ambos. Fue diagnosticado como NOE, y se le administró tratamiento con vitaminas del complejo B y antioxidantes. Al no mostrar mejoría, dos años después es remitido al Departamento de Neurooftalmología del INN. En el interrogatorio inicial se pudo precisar que un tío materno veía mal desde joven y que tres primos, a quienes también se les diagnosticó NOE, habían quedado con una grave secuela visual a pesar del tratamiento. La AV era de cuenta dedos a dos metros. El primer estudio realizado en nuestro centro, reveló que no tenía visión útil para explorar la percepción de color, pues no veía la primera lámina de las tablas de Ishihara. En el campo visual, controlando la fijación por propiocepción, podía cartografiarse un gran escotoma central y visión periférica de sólo 20 grados. En el fondo de ojo se observaba palidez de la papila casi total. Tras iniciar tratamiento con hidroxicoBALAMINA la visión mejoró a 0,1 (20/200), y el tamaño del escotoma central disminuyó. Su primo de 22 años (*caso 3*), fue atendido en nuestro departamento por un cuadro similar que también mejoró, pero espontáneamente, hasta 0,3 (20/60) a los dos años de haber comenzado los síntomas. En una amplia investigación familiar realizada pudo conocerse que estos pacientes estaban emparentados con nuestro caso 4, quien padecía un cuadro clínico muy similar; todos pertenecían, sin saberlo, a una familia con NOHL de la provincia de Granma, con la mutación 11778, que es la mayormente comunicada en el país. En los tres también se comprobó esta mutación. En el *caso 4* no se ha producido mejoría visual hasta la fecha.

Caso 5. Mujer de 36 años de edad. Le solicitamos que acudiera a nuestra consulta para realizarle un estudio familiar, después de diagnosticar como NOHL a un sobrino de 11 años de edad. La disminución de la visión apareció casi al unísono en los dos ojos, en 1994, por lo que fue diagnosticada como NOE desde entonces. La AV era, en 1998, de movimientos de mano, no tenía visión útil para explorar visión a color y, en el campo visual, controlando la fijación por propiocepción, podían cartografiarse lagunas de visión periférica inferior. En el fondo de ojo se observaba palidez de la papila casi total. Se le administró tratamiento con vitaminas del complejo B y antioxidantes, sin mejorar. El estudio del ADNmt demostró una mutación en la posición 3460 en esta paciente; el resto de los afectados, y seis familiares sanos, fueron homoplásmicos para la misma mutación.

Caso 6. Mujer de 34 años de edad con antecedentes de familiares maternos con mala visión desde la juventud. Cuatro meses antes de acudir a nuestro centro, notó déficit visual bilateral sin otros síntomas acompañantes. Tiene un hermano (*caso 7*) de 22 años, quien unos años antes se diagnosticó como NOE, al igual que ella cuando debutó con el déficit visual. Ninguno de los dos mejoró con el tratamiento multivitamínico administrado. El cuadro clínico era similar en ambos. Los dos hermanos refirieron al unísono déficit visual en ambos ojos. La AV era de 0,05 (20/400); la visión de color, con las láminas de Ishihara, sólo alcanzaba la primera lámina. Los campos visuales mostraron un gran escotoma central de casi 30 grados. En el fondo de ojo se observaba palidez casi total de la papila. Varios tíos maternos tenían déficit visual desde su juventud. Dos de sus primos han perdido la visión en los últimos años y algunos, como en su propio caso, le plantearon que padecían NOE. Ni ellos ni ninguno de sus familiares afectados mejoraron la visión, aunque fueron tratados con multivitaminas. Ambos portaban la mutación 11778 homoplásmica.

Caso 8. Mujer de 39 años de edad, con déficit visual de reciente debut (0,05) en ambos ojos. No reconocía las láminas de color. El fondo del ojo mostraba disco hiperémico, con una franca microangiopatía peripapilar. No tenía antecedentes familiares y mostró la mutación 3460 heteroplásmica.

Durante el cierre de este trabajo incluimos al caso 9. Se trata de una mujer de 30 años de edad al comienzo de la enfermedad, cuando fue diagnosticada de NOE. La AV fue de 0,05 en ambos ojos, defecto que apareció al unísono. No ve láminas de color. Acude al notar en su hija menor de 9 años síntomas parecidos. Durante la investigación familiar, se supo que existían primos y tíos a quienes no conocía con similar enfermedad en los que se constató la mutación 11778, en el año 1994.

DISCUSIÓN

Las enfermedades mitocondriales son un grupo de entidades con cuadros heterogéneos, recientemente reconocidas como tales, a las que se siguen sumando algunas otras que van identificándose según se avanza en el desarrollo de las técnicas moleculares [51-55]. Es un tema de gran actualidad que requiere un abordaje multidisciplinario, como lo demuestran recientes revisiones [51,56-59]. La clasificación genética se basa en las alteraciones del genoma mitocondrial, del nuclear o de la comunicación entre ambos [60]. Entre sus principales manifestaciones están las neurooftalmológicas, como la atrofia óptica, alteraciones pigmentarias de la retina, oftalmoplejías, ceguera cortical etc. [61,62]. La NOHL fue una de las primeras enfermedades en identificarse como mitocondrial y fue la primera enfermedad en la que se describió una mutación del ADN mitocondrial asociada [46].

El 77,7% de los pacientes aquí descritos eran portadores de la mutación puntual 11778, que es la comunicada con mayor frecuencia [49]; dos casos tenían la mutación 3460. En tres pacientes se desconocían los antecedentes familiares antes de realizar la amplia investigación familiar, por lo que consideramos que es necesario llevar a cabo un estudio exhaustivo de los familiares maternos para asegurar el carácter esporádico. En dos casos no hubo antecedentes. Estos casos aislados, en los que no existen antecedentes de herencia mitocondrial, se reconocen cada día con más frecuencia. Newman, en una serie de 49 familias, encuentra que el 57% constituyeron casos esporádicos [49].

Hirano [38], en un estudio para 12 mutaciones asociadas a la NOHL, en 14 casos con diagnóstico de NOE, encontró dos con la mutación 11778 y uno con la mutación 3460. John y Sadun [39], en un estudio de nueve mutaciones, en 12 casos con NOE y tres controles, no detectaron mutación en ninguno. John y Hedges [40], en nueve pacientes a quienes se estudiaron nueve mutaciones, encontraron dos casos con la 9438 y uno con la nueva mutación 9738, en la subunidad III de la citocromo oxidasa. Newman

et al [41], en un trabajo retrospectivo, tras un año de evolución de los primeros casos con la forma óptica de la epidemia aparecidos en la provincia de Pinar del Río, estudiaron cinco mutaciones relacionadas con la NOHL; éstas fueron las mutaciones 11778, 3460, 14484, 7444 y 9804. En 57 casos de NOE y 69 controles, obtuvo la mutación 9438 en tres casos y tres controles, la 13708 en otros tres casos y tres controles y la 15257, unida a la 13708, en un caso y un control [41].

Estos resultados, que descartaban las mutaciones de la NOHL como causa directa de la enfermedad, hicieron sospechar la existencia de una predisposición a enfermar predeterminada, motivo por el que se sugirió un estudio más detallado del ADNmt de estos pacientes. También fue muy discutida la hipótesis de que al menos parte de las NOHL de debut en el período de la epidemia estuvieran enmascaradas dentro de la gran epidemia y quizá aceleradas por los factores tóxico nutricionales, comunes a la epidemia cubana, favorables para la aparición de la enfermedad.

Esta hipótesis se ve favorecida por el aumento de casos con NOHL con comprobación molecular diagnosticados en el departamento de neurooftalmología del INN en los últimos cuatro años, que ya pasan de 16, mientras que sólo fueron reconocidos como tal cinco en los 18 años anteriores. Más de la mitad de esos 16 casos de falsos NOE, que se diagnosticaron como tales durante el pico de la epidemia, apenas mejoraron con el tratamiento vitamínico.

En nuestros casos predominaron las mujeres, dato no muy frecuente en la NOHL ya que la cifra de varones suele ser francamente mayor. El predominio del sexo masculino en esta enfermedad es un elemento típico del cual aún no se conocen las causas, aunque se ha propuesto la participación en la expresión fenotípica de una herencia ligada al cromosoma X [63]. Una de las mujeres y todos los varones fumaban y tres solían beber los fines de semana, o de forma ocasional.

También en los casos de NOE se observó un predominio de varones para la forma óptica de la enfermedad, gran parte de ellos fumadores, factor que, junto a la malnutrición, el alcoholismo y las enfermedades intercurrentes se han propuesto como precipitantes de la NOHL [45,64], así como causa de la NOE [2,7,16-19].

La edad de los casos presentados estaba comprendida entre los 19 y 39 años (promedio 27), lo cual está dentro de lo más frecuentemente referido, esto es, a mediados de la segunda y tercera década de la vida. Destacó, sin embargo, que cinco casos estaban ya en la cuarta década en el momento de iniciar los síntomas. Éste fue el grupo de edad más numeroso de pacientes con NOE. Ocasionalmente, en la NOHL se han comunicado casos de aparición tardía [65].

En cuanto al déficit visual, todos tenían visión de 0,05 (20/400) o peor y en ninguno de ellos mejoró la visión más allá de 0,3 durante los años de seguimiento.

En la NOE fueron excepcionales los pacientes con visiones peores de 0,1 (20/200) y que no hubiesen mejorado con tratamiento vitamínico al cabo de dos o tres meses. En la muestra de 1.040 casos que hemos mencionado, a los 21 días y al año de evolución con tratamiento vitamínico de base y algún otro elemento adicional, el 38,8 y el 76,1%, respectivamente, de los pacientes habían mejorado la AV en más de 0,5 o se habían recuperado totalmente. Al año, el 70% de los pacientes de la muestra de Pinar del Río habían mejorado mucho o se encontraban recuperados [2]. En un estudio de 1998, consistente en el seguimiento en todo el país de los casos que sufrieron neuropatía epidémica, sólo 263 tenían visiones peores a 0,3 en su mejor ojo, lo que representó alrededor del 1% de los casos de la forma óptica notificados en total en los seis años desde que comenzó la epidemia.

En los pacientes con NOHL se ha comunicado gran variedad en la intensidad de la toma visual, pero lo más frecuente son visiones de 0,1 o menos. Los escotomas suelen ser grandes, centrales o cecocentrales, como sucedió en los casos presentados en que todos los escotomas fueron de 15 grados o más. La mejoría suele ser excepcional [49]; cuando se produce, está descrito que el centro del escotoma central se hace menos denso y de tamaño menor, como sucedió en dos de nuestros pacientes. Se ha notificado un mayor grado de recuperación en los casos con la mutación 14484 [66,67].

La pérdida visual en la NOHL puede comenzar por ambos ojos a la vez pero, por lo regular, hay un intervalo de semanas o meses en la toma visual del segundo ojo, a diferencia de la NOE, en que el déficit se nota generalmente al unísono en ambos ojos. La visión de colores (VC) se halla asimismo gravemente afectada en los casos con NOHL, pero en ocasiones es muy difícil explorarla porque la mala visión lo impide, como sucedió en la mayoría de nuestros pacientes.

Por el contrario, en la NOE fue muy raro que los pacientes de peor visión no logran identificar la primera lámina de la prueba de Ishihara, que logran ver los acrómatas. Al igual que el déficit de la AV, la afectación de la VC en la NOE suele ser bilateral y bastante simétrica. El examen de campo visual (CV) con pantalla tangente y estímulos blancos y rojos demostró que el defecto fue central o cecocentral en todos los casos, con bordes en declive y mayor densidad del escotoma en áreas centrales que, normalmente, no sobrepasaban los cinco grados, y que podían ser menores en los casos con mejor visión.

El estudio con el analizador visual de Friedman mostró escotomas cecocentrales en más del 80% de los casos, muchos de los cuales habían sido tenidos como centrales solamente al usar pantalla tangente. En el estudio del CV periférico con perímetro de Goldmann se detectó contracción concéntrica discreta entre el 4 y 10,7% de los ojos en las distintas muestras. El 75% de los casos con contracción concéntrica tenían visiones de 0,2 o menos y no se observó contracción en pacientes con visiones de 0,6 o mejores, lo que nos inclina a pensar que la contracción concéntrica del campo aparece sólo en los casos con NOE más graves. La simetría entre ambos ojos, en la NOE, se hizo evidente también en el estudio de campo visual, con más de un 93% de pacientes con igual tipo de escotoma.

En la NOHL los escotomas son habitualmente grandes, densos y abarcan más de los 10 grados centrales. A veces, y sobre todo en los casos de peor visión, la periferia no está completamente libre, como se evidenció en tres de los casos mostrados en este trabajo.

El estudio del fondo de ojo en todos los pacientes de NOHL presentados mostró atrofia casi completa de ambas papilas, mucho más allá de lo observado en los casos con NOE, en que también se pierden las fibras ganglionares; en este caso la pérdida queda circunscrita al haz papilomacular y sólo se observa palidez papilar temporal después de transcurridos dos o tres meses de iniciados los síntomas.

La ausencia de atrofia de la papila en los casos de NOE, en las primeras semanas de la enfermedad, es un elemento que dificultó el diagnóstico precoz de estos casos durante la epidemia cubana, lo que puede ser asiento de errores diagnósticos. Sin embargo, en algunos casos con poco tiempo de evolución se apreciaron hiperemia del disco, dilatación de capilares y vasos de pequeño calibre peripapilares, con ligero edema de esa zona, lo cual daba paso progresivamente a la pérdida de la congestión vascular y a un cambio de color inmediatamente después de la zona de los vasos temporales, por atrofia de las fibras, más evidente en zonas infe-

riores. Con el transcurso de las semanas se iba haciendo visible la atrofia de fibras del haz papilomacular, con la pérdida de la estriación normal de los haces de fibras, dejando ver, en el área papilomacular, la retina de color naranja más fuerte, los vasos que parecen más rojos y sombreados, y el epitelio pigmentario y la coroide, que se hacen más evidentes al atrofiarse la capa de fibras ganglionares que los cubre. La papila en esa etapa se torna pálida en su sector temporal. Este aspecto se observa en pacientes con NOE que recuperaron la visión completamente, por lo que hemos considerado esta alteración de fondo como huella de la secuela y prueba de que realmente se padeció la enfermedad. El cuadro de congestión papilar y microangiopatía circundante es muy similar a lo que se ve en los casos con NOHL de reciente debut [68-70] o en el segundo ojo, que aún no ha enfermado, y también en familiares asintomáticos, como describe Nikoskelainen [71].

Freisen [72] ha descrito asimismo una peculiar dilatación y tortuosidad de los vasos retinianos en las áreas arcuadas de los polos de la papila con carácter transitorio en la ambliopía nutricional o ATA, lo que explica este autor como circuitos arteriovenosos que pueden ser indicadores específicos de las fases tempranas de la enfermedad; ello no se veía en pacientes con cierto grado de atrofia.

En Cuba, en el siglo pasado [73], Santos Fernández describió un aspecto similar de la papila en pacientes que él había diagnosticado como ambliopía alcohólica, aunque no predominara este hábito tóxico. También Madan y Enrique López [74-76] lo describieron en pacientes con serios problemas nutricionales durante el difícil período de reconcentración de la guerra de independencia, en el cual murieron de hambre y enfermedades intercurrentes más de 200.000 personas de no más de un millón y medio de habitantes en el país [77], y cuando los puertos, entre ellos el de La Habana, fueron bloqueados [78]. Esta enfermedad fue interpretada como nueva, diferente a la ATA por la ausencia de los mencionados hábitos tóxicos [2, 74-78], y su descripción se corresponde con la actual NOE [2, 7, 9, 68].

En los casos de NOHL se observó, desde la descripción inicial de la enfermedad [79, 80], un aspecto similar del fondo de ojo que fue comprobado por otros autores [69-71] mediante angiografía fluoresceínica, técnica que permitió observar la dilatación de capilares y pequeños circuitos de vasos en las zonas arcuadas. Nikoskelainen demostró la transmisión materna con este examen de fondo de ojo, antes de que los estudios moleculares estuvieran disponibles [71].

Actualmente los exámenes de oftalmoscopia con láser permiten visualizar con más detalle las capas de fibras y detectar la pérdida de las mismas en la NOHL [81], lo que, junto a la alteración de los potenciales evocados visuales y retinianos, permite ubicar y detectar precozmente el daño funcional [82].

¿Y por qué el área del haz papilomacular es la más afectada en estas dos enfermedades? En la NOE se ha comprobado un cuadro humoral de estrés oxidativo [2, 7, 19, 23, 27], que se cree puede ser atribuible a una alimentación poco equilibrada o carencial. Este tipo de dieta con pocas vitaminas y antioxidantes, a expensas fundamentalmente de carbohidratos, hace que se consuman en su metabolismo las pocas vitaminas que se ingieren, tan necesarias para los procesos de producción de energía por las mitocondrias mediante la cadena de fosforilación oxidativa. El flujo axonal anterógrado rápido depende críticamente del metabolismo oxidativo en el cual se consume gran cantidad de ATP [83]. Estudios histológicos e histoquímicos han mostrado un alto grado de actividad respiratoria mitocondrial en la porción prelaminar del nervio óptico [84, 85]. Se ha sugerido que una explicación para la

afectación preferencial de los nervios ópticos puede ser sus características anatomofisiológicas y la actividad de trabajo constantemente mantenida por éstos [29]. Específicamente, las fibras del haz papilomacular son las menos mielinizadas, con distancias internódulos más cortas y menor relación volumen-superficie; esto le impide a la fibra nerviosa aumentar la producción de energía mediante la multiplicación de mitocondrias, que son casi del diámetro de la luz de la propia fibra (0,3 micras), como pueden hacer en compensación otras fibras más gruesas y el propio músculo. La actividad de trabajo constantemente mantenida también podría explicar la afectación de los nervios acústicos, que, junto con las neuritis periféricas sensitivas, se observaron con tanta frecuencia en la NOE y que en ocasiones se han descrito en la NOHL. En el caso de los nervios periféricos, la afectación puede justificarse porque la longitud de las fibras es más larga, lo que hace que se consuma más energía en el transporte axonal. En el caso del nervio óptico la situación es aún más compleja a nivel de la lámina cribosa, donde los axones a su salida del globo ocular están circunscritos por una estrecha y rígida faja escleral y donde cada axón debe atravesar las perforaciones de aproximadamente 40 laminillas cuyos ejes no se encuentran superpuestos directamente unos sobre otros, por lo que se requiere más cantidad de energía para el transporte axonal que es ATP-dependiente.

Ha quedado demostrado que ésta es la mayor zona de conflicto también en la enfermedad de Leber [29,84,86], en la que se observa acúmulo de mitocondrias destruidas en la porción prelaminar. Este hecho fue descrito por Sadun mediante microscopía electrónica en el nervio óptico de uno de los pacientes con neuropatía epidémica cubana fallecido y autopsiado, en el nervio óptico de pacientes con NOHL y en ratones en los cuales reprodujo la enfermedad con dieta deficiente en ácido fólico y pequeñas cantidades de alcohol metílico [29,84]. En los estudios de microscopía electrónica este autor describe el nervio óptico de aspecto normal por detrás de la lámina cribosa; pero en la porción prelaminar, a su entrada, las fibras estaban llenas de vacuolas y edematosas que se extendían a las capas internas de la retina. Las primeras laminillas de colágeno, del área llamada lámina cribosa, estaban fracturadas por fibras nerviosas muy distendidas a ese nivel. Todos estos hechos descritos por Sadun pueden justificar el estado de congestión y edema que hemos observado en la papila y áreas circundantes en pacientes con NOE de poco tiempo de evolución y en los pacientes con NOHL de reciente debut o sus familiares asintomáticos, como refiere Nikoskelainen [71].

Antes de la aparición de la epidemia en Cuba, nuestro departamento de neuroftalmología del INN, centro de referencia nacional, tenía registrados, en 18 años, cinco casos de dos familias con diagnóstico clínico de NOHL y herencia materna evidente, pero sin comprobación molecular. Sólo en los cuatro últimos años hemos diagnosticado más del triple con comprobación molecular de las mutaciones 11778 y 3460. Los casos descritos en este trabajo se habían diagnosticado como NOE, los cuales, junto a varios familiares maternos que también sufrieron igual cuadro clínico, constituyen 20 casos con diagnóstico erróneo, que debutaron durante el período epidémico o endémico de neuropatía en Cuba y fueron tenidos como casos.

Sadun interpretó a la NOE cubana como una neuropatía mitocondrial, pero secundaria y adquirida [6,29,84], cuyo lugar principal de lesión en la vía visual es prelaminar. También para la NOHL el sitio primario de lesión se sugiere que es intraocular [87]. En realidad, es llamativo que exista tanta similitud entre la clínica, sitio de la lesión, fisiopatología [88] y los factores que se

dicen pueden desencadenar o favorecer la pérdida visual en estas dos enfermedades.

A nuestro juicio, la diferencia entre ellas se centra fundamentalmente en el deterioro más intenso en los casos de NOHL que, aun cuando sean de los que excepcionalmente mejoran, suelen quedar con un importante déficit visual. En cuanto al mayor número y grado de recuperación visual en los pacientes con la mutación 14484, se ha especulado que los casos con esta mutación pueden depender más, para el desarrollo y recuperación de la enfermedad, de factores externos como los déficit nutricionales o los procesos tóxicos [89].

En la NOE la mejoría de la visión fue la regla y sólo alrededor del 1% de los casos registrados con la forma óptica de la enfermedad quedaron con baja visión. Es probable que en ese 1% esté incluido un importante número de casos con NOHL, como nos sugiere la casuística aquí mostrada y el número de familiares maternos de estos casos que habían sido mal diagnosticados como NOE. Otra de las diferencias entre ambas enfermedades es la más frecuente asociación con síntomas de neuropatía periférica sensitiva en los casos de NOE. Estos síntomas son similares a los que pueden verse en el beriberi seco, enfermedad en la que el déficit de la alimentación ha sido probado, o en la forma periférica de la neuropatía epidémica cubana.

La aparición como esporádico, el desconocimiento de otros familiares que hubieran sido diagnosticados previamente como NOHL, o la falta de un buen interrogatorio y examen exhaustivo, podrían explicar el error inicial en el diagnóstico, hecho que se ha reconocido como frecuente [90-92]. Por tanto, se debe alertar a profundizar en el estudio familiar de estos casos para tratar de detectar antecedentes maternos que ayuden a llegar al verdadero diagnóstico.

El aumento de casos con NOHL al que hemos asistido en nuestro departamento, podría explicarse en parte por la mayor experiencia en sospechar la enfermedad, la búsqueda de NOHL aun en casos esporádicos o por un aumento real de la NOHL debido a la presencia de los factores que se dicen precipitan la enfermedad y que parecen ser los mismos que los que provocaron la epidemia de neuropatía en Cuba. En la NOHL la penetrancia incompleta indica que son necesarios factores etiológicos secundarios para que se desarrolle la enfermedad [45].

El número de casos de NOHL aquí presentados con diagnóstico de NOE apoyaría la hipótesis propuesta por Hirano et al de que en la epidemia cubana habría, al menos, un grupo de casos de NOHL encubiertos.

Creemos que el evidente incremento de estos casos en el Servicio de Neuroftalmología del INN se debe a un aumento real de los mismos, debido a la presencia de los factores antes mencionados.

Ello no sería raro dada la situación epidémica tan apremiante que hubo en Cuba y la necesidad de que el diagnóstico lo establecieran oftalmólogos no familiarizados con la enfermedad, lo que introdujo un porcentaje de errores en la apreciación de estos casos, como se ha demostrado en otros trabajos [2,29,31,92].

La peor visión, de forma y color, los tipos de escotomas mucho más grandes—comparados con los pequeños escotomas observados en la NOE—, la palidez intensa de la papila más allá del lado temporal y la no recuperación con tratamiento multivitamínico son los índices más importantes para sospechar que no se trata de una NOE y pensar en otra etiología como la NOHL. Esto estaría sustentado si encontramos herencia de tipo materna o las mutaciones puntuales descritas en esta entidad, para probar los casos esporádicos. No obstante, las atipicidades de la NOHL justifican el

estudio de ADN frente a cualquier atrofia de causa no precisada [91], ya que de otra forma los errores diagnósticos son frecuentes.

Ambas enfermedades comparten fallo mitocondrial en la producción de energía; en la NOE adquirido por factores tóxico nutricionales y en la NOHL determinado genéticamente y posiblemente acelerado por similares factores. A su vez, el daño directo a la cadena de fosforilación oxidativa, una posible predisposición genéticamente determinada para padecer la enfermedad y qué sitios de este proceso pueden estar afectados en la NOE estaría por estudiar.

Esta epidemia fue un proceso desconocido para los actuales profesionales de las ciencias médicas en Cuba antes de su aparición en 1993, sobre la cual aún se sigue investigando [92-95] y discutiendo [31]. Enfermedades con características clínicas similares, a veces no bien reconocidas, se continúan comunicando actualmente [96]. Ello, unido a las malas condiciones sociopolíticas existentes en gran cantidad de países subdesarrollados y al incremento de las guerras, hacen de este tema un reto para los científicos de este tiempo y para la humanidad por tratar de eliminarlas.

BIBLIOGRAFÍA

- Antelo Pérez J. Discurso presentado ante el plenario de la 46 Asamblea Mundial de Salud. 4 de Mayo, 1993. En Almirall Hernández P, Antelo Pérez J, Ballester Santovenia J, Borrajero Martínez I, Cabrera Hernández A, Calcagno Tey E, et al, eds. *Neuropatía epidémica en Cuba 1992-1994*. La Habana: Ciencias Médicas; 1995.
- Santiesteban R. Epidemias y endemias de neuropatía en Cuba. La Habana: Ciencias Médicas; 1997.
- Llanos G, Asher D, Brown P. Neuropatía epidémica en Cuba. *Boletín epidemiológico OPS* 1993; 2: 14.
- Santiesteban R, Márquez M. Manifestaciones oftalmológicas de la Neuropatía Óptica Epidémica. En Almirall Hernández P, Antelo Pérez J, Ballester Santovenia J, Borrajero Martínez I, Cabrera Hernández A, Calcagno Tey E, et al, eds. *Neuropatía epidémica en Cuba 1992-1994*. La Habana: Ciencias Médicas; 1995.
- Lincoff NS, Odel JG, Hirano M. Outbreak of optic and peripheral neuropathy in Cuba? *JAMA* 1993; 270: 511-8.
- Sadun A, Martone JF, Muci-Mendoza R, Reyes L, Dubois L, Silva JC, et al. Epidemic optic neuropathy in Cuba. Eye findings. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 691-9.
- The Cuban neuropathy field team. Epidemic Neuropathy. Cuba. *JAMA* 1994; 1154-6.
- Newman N, Torroni A, Brown M, Lott M, Wallace D, Philen R, et al. Cuban optic neuropathy. *Neurology* 1995; 45: 397.
- Roman GC. An epidemic in Cuba of optic neuropathy, sensorineural deafness, peripheral sensory neuropathy and dorsolateral myeloneuropathy. *J Neurol Sci* 1994; 127: 11-28.
- Cabrera-Gómez JA, Collazo H, García-Francisco L, López-Hernández O, Rodríguez-Roque MO, Gómez A, et al. Características clínicas de la neuropatía epidémica, forma periférica, en la provincia de Cienfuegos. *Rev Neurol* 1997; 25: 1852-8.
- Gómez-Viera N, Rodríguez-Silva H, Pérez-Nellar J, Tellería-Díaz A, Nassiff A, Márquez M, et al. Caracterización clínica de la neuropatía epidémica cubana. *Rev Neurol* 1997; 25: 1848-52.
- Espinosa A, Apollinaire JJ, Álvarez O. Algunas consideraciones sobre un brote de neuropatía epidémica en el reclusorio de Ariza. Provincia de Cienfuegos. *Rev Finlay* 1993; 2-3: 357.
- Seife R, Arteaga J, Díaz de Villegas E. Manifestaciones pelagroides en enfermos con neuropatía epidémica. *Rev Finlay* 1993; 7: 173.
- Arias L, Echemendía E. Estudio del VIII par en la neuropatía epidémica en Cuba. Informe preliminar. *Rev Cub Oftalmol* 1994; 1-2: 33-9.
- Gutiérrez J, García H, Sánchez J, Ortega L. Diagnóstico topográfico de las lesiones del sistema autónomo en la neuropatía epidémica cubana. Valor de la respuesta simpática cutánea. *Rev Cub Med Trop* 1998; 50 (Supl): 245-50.
- Espinosa A, Ordúñez P. Nuevas reflexiones sobre las determinantes de la epidemia de neuropatía en Cuba. *Rev Finlay* 1993; 7: 1-103.
- Tucker K, Hedges TR. Food storages and an epidemic of optic and peripheral neuropathy in Cuba. *Nutr Rev* 1993; 51: 349-57.
- Cotton P. Cause of Cuban outbreak neuropathologic puzzle. *JAMA* 1993; 270: 421-3.
- Pérez R, Fleites P. Análisis y discusión de la hipótesis tóxico nutricional como posible etiología de la neuropatía epidémica ocurrida en Cuba. En Almirall Hernández P, Antelo Pérez J, Ballester Santovenia J, Borrajero Martínez I, Cabrera Hernández A, Calcagno Tey E, et al, eds. *Neuropatía epidémica en Cuba 1992-1994*. La Habana: Ciencias Médicas; 1995.
- Alfaro I, González Quevedo A, del Pino M, Serrano C, Lara R, González H, et al. Immunoglobulins in epidemic neuropathy in Cuba. *J Neurol Sci* 1994; 127: 234-5.
- Espinosa A. Nuevas reflexiones sobre las determinantes de la epidemia de Neuropatía en Cuba. *Rev Finlay* 1993; 7: 1-91.
- IPK *Boletín Epidemiológico*. Neuropatía epidémica. Breve reseña epidemiológica. 1993; 93: 1-8.
- Gay J, Porrata C, Hernández M, Clua AM, Argüelles JM, Cabrera A, et al. Factores dietéticos de la neuropatía epidémica en la Isla de la Juventud, Cuba. *Bol Oficina Sanit Panam* 1994; 117: 389-98.
- Tula L. Resultados de los estudios clínico terapéuticos controlados en la neuropatía epidémica. En Almirall Hernández P, Antelo Pérez J, Ballester Santovenia J, Borrajero Martínez I, Cabrera Hernández A, Calcagno Tey E, et al, eds. *Neuropatía epidémica en Cuba 1992-1994*. La Habana: Ciencias Médicas; 1995.
- IPK. Resultados de las investigaciones virológicas en pacientes con neuropatía epidémica. En Almirall Hernández P, Antelo Pérez J, Ballester Santovenia J, Borrajero Martínez I, Cabrera Hernández A, Calcagno Tey E, et al, eds. *Neuropatía epidémica en Cuba 1992-1994*. La Habana: Ciencias Médicas; 1995.
- Borrajero N, Román G, Navarro Román L. Epidemic neuropathy in Cuba: morphological characterization of peripheral nerve lesions in sural nerve biopsies. *J Neurol Sci* 1994; 127: 68-76.
- Espinosa A, Álvarez F, Ordúñez P, Vázquez L. Anaclorhidria y sobrecrecimiento bacteriano del tractus digestivo superior en la neuropatía epidémica en Cuba. *Rev Finlay* 1993; 7: 170-1.
- Espinosa A, Álvarez F, Martínez L, Ordúñez P. Marcadores de riesgo para la neuropatía epidémica. Estudios a partir de los primeros 181 casos ingresados en Cienfuegos. *Rev Finlay* 1993; 7: 119-29.
- Sadun A. Acquired mitochondrial impairment as a cause of optic nerve disease. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1998; 45: 881-923.
- Ramírez A, Más P, Mesa G, Hadad J, Marrero A, Zacca E. Síntesis de los principales aspectos y manejo de la neuropatía epidémica. En Almirall Hernández P, Antelo Pérez J, Ballester Santovenia J, Borrajero Martínez I, Cabrera Hernández A, Calcagno Tey E, et al, eds. *Neuropatía epidémica en Cuba 1992-1994*. La Habana: Ciencias Médicas; 1995.
- Sadun A, Martone JF. Cuba: response of medical science to a crisis of optic and peripheral neuropathy. *Int Ophthalmol* 1995; 18: 373-8.
- Castro F. Discurso. Clausura del Taller Internacional sobre Neuropatía Epidémica. En Almirall Hernández P, Antelo Pérez J, Ballester Santovenia J, Borrajero Martínez I, Cabrera Hernández A, Calcagno Tey E, et al, eds. *Neuropatía epidémica en Cuba 1992-1994*. La Habana: Ciencias Médicas; 1995.
- Román GC. On politic and health: an epidemic of neurologic disease in Cuba. *Ann Intern Med* 1995; 122: 530-3.
- Román G. Epidemic neuropathy in Cuba: a plea to end the United States embargo on a humanitarian basis. *Neurology* 1994; 44: 1784-6.
- Stix G. Ban that embargo. Physicians advocate lifting sanctions against Cuba. *Sci Am* 1995: 32-4.
- American Academy of Neurology. AAN Urges lifting of Cuban embargo. *American Academy of Neurology News* 1994; 7: 7.
- Kirpatrick AF, Garfield R, Smith W. The time has come to lift the economic embargo against Cuba. *J Fla Med Assoc* 1994; 81: 681-5.
- Hirano M, Clearly JM, Steward AM, Lincoff MS, Odel JG, Santiesteban R, et al. Mitochondrial DNA Mutations in outbreak of optic neuropathy in Cuba. *Neurology* 1994; 44: 843-5.
- Johns DR, Sadun A. Cuban epidemic optic neuropathy. Mitochondrial DNA analysis. *J Neuroophthalmol* 1994; 14: 130-4.
- Johns DR, Neufeld MJ, Hedges III TR. Mitochondrial DNA mutations in Cuban optic and peripheral neuropathy. *J Neuroophthalmol* 1994; 14: 135-40.
- Newman NJ, Torroni A, Brown M, Lott MA, Márquez M, Wallace DC, and the Cuba neuropathy field investigation team. Epidemic neuropathy in Cuba not associated with mitochondrial DNA mutations found in Leber's hereditary optic neuropathy patients. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 158-68.
- Hirano M, Lincoff N, Mojon D, Odel JG. LHON mutations in an outbreak of optic neuropathy in Cuba. *Clin Neurosci* 1994; 2: 173-8.
- Hirano M, Odel JG, Lincoff N. Cuban optic neuropathy. Reply for the authors. *Neurology* 1995; 45: 397.

44. Johns DR, Heher KL, Miller NR, Smith KH. Leber's hereditary optic neuropathy. Clinical manifestation of the 14484 mutation. Arch Ophthalmol 1993; 111: 495-8.
45. Howell N. Leber hereditary optic neuropathy. Vision Res 1997; 37: 3495-507.
46. Wallace DC, Singh G, Lott MT, et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. Science 1988; 242: 1427-30.
47. Johns DR, Smith KH, Miller NR. The 3460 mitochondrial DNA mutation associated with Leber hereditary optic neuropathy. Biochem Biophys Res Commun 1992; 187: 1551-7.
48. Houponen K, Vilkki J, Aula P, Nikoskelainen EK, Savontaus ML. A new mt DNA mutation associates with Leber hereditary optic neuroretinopathy. Am J Human Genet 1991; 48: 1147-53.
49. 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: 750-62.
50. Nikoskelainen E, Wanne O, Dahl M. Pre-excitation syndrome and Leber's hereditary optic neuroretinopathy. Lancet 1985; 2: 695.
51. López de Munain A. Clasificación de las enfermedades mitocondriales. Rev Neurol 1998; 26 (Supl 1): S9-14.
52. Ortí-Pareja M, Jiménez Jiménez FJ, Molina Arjona JA. Envejecimiento cerebral y mitocondrias. Rev Neurol 1998; 26 (Supl 1): S107-11.
53. Muñoz-Blanco JL. Miopatías lipídicas. Rev Neurol 1998; 26 (Supl 1): S72-80.
54. Jiménez Jiménez FJ, Ortí-Pareja M, Molina Arjona JA. Alteraciones mitocondriales en las enfermedades neurodegenerativas. Rev Neurol 1998; 26 (Supl 1): S112-7.
55. Castro-Gago M, Novo-Rodríguez MI, Eirís-Puñal J. Encefalomiopatías mitocondriales de comienzo en la infancia y adolescencia. Rev Neurol 1998; 26 (Supl 1): S61-71.
56. Guerrero A, Castro M, Martín-Estefanía C. Aspectos clínicos de las enfermedades mitocondriales. Rev Neurol 1998; 26 (Supl 1): S50-60.
57. Rubio JC, Martín MA, del Hoyo P, de Busto F, Campos Y, Arenas J. Déficit de los complejos enzimáticos de la cadena respiratoria mitocondrial. Rev Neurol 1998; 26 (Supl 1): S15-20.
58. Cabello A, Navarro C, Ricoy JR. Alteraciones morfológicas de las miopatías mitocondriales. Rev Neurol 1998; 26 (Supl 1): S44-9.
59. Martín MA, Campos Y, de Bustos F, del Hoyo P, Rubio JC, Arenas J. Genética molecular de las alteraciones de la cadena respiratoria mitocondrial. Rev Neurol 1998; 26 (Supl 1): S27-35.
60. DiMauro S. Mitochondrial diseases: clinical considerations. Biofactors 1998; 7: 277-85.
61. Newman NJ. Mitochondrial disease and the eye in neuro-ophthalmology in systemic disease. Ophthalmol Clin North Am 1992; 5: 405.
62. Newman NJ. Leber's hereditary optic neuropathy. Ophthalmol Clin North Am 1991; 4: 431.
63. Bu X, Rotter JI. X chromosome-linked and mitochondrial gene control of Leber's hereditary optic neuropathy: evidence from segregation analysis for dependence on X chromosome inactivation. Proc Natl Acad Sci U S A. Genetic 1991; 88: 8198-202.
64. DuBois LG, Feldon SE. Evidence for a metabolic trigger for Leber's hereditary optic neuropathy. A case report. J Clin Neuroophthalmol 1992; 12: 15-6.
65. Ajax ET, Kardon R. Late onset Leber's hereditary optic neuropathy. J Neuroophthalmol 1998; 18: 30-1.
66. Macmilan C, Kirkham T, Fu K, Allison V, Andermann E, Chitayat D, et al. Pedigree analysis of French Canadian families with 14484 Leber's hereditary optic neuropathy. Neurology 1998; 50: 7-422.
67. Howell N. Leber hereditary optic neuropathy: mitochondrial mutations and degenerative of the optic nerve. Vision Res 1997; 37: 3495-507.
68. Santiesteban-Freixas R, Pamiás-González E, Luis-González S, Serrano-Verdecia C, González-Quevedo A, Alfaro-Capdegelle I, et al. Neuropatía epidémica: proposición y argumentación para renombrar la enfermedad de Strachan, como Strachan y Madan. Rev Neurol 1997; 25: 1950-6.
69. Smith JL, Hoyt WF, Susac OH. Ocular fundus in acute Leber's optic neuropathy. Arch Ophthalmol 1973; 90: 349-54.
70. Nikoskelainen E, Sogg RL, Rosenthal R, Friberg TR, Dorfman LJ. The early phase in Leber hereditary optic atrophy. Arch Ophthalmol 1977; 95: 969-78.
71. Nikoskelainen E, Hoyt WF, Nummelin K. Ophthalmoscopic findings in Leber's hereditary optic neuropathy, I: fundus findings in asymptomatic family members. Arch ophthalmol 1982; 44: 597-1602.
72. Freizen L. Fundus changes in acute malnutritional optic neuropathy. Arch Ophthalmol 1983; 101: 577-9.
73. Santos Fernández J. Consideraciones sobre las enfermedades de los ojos, observados en la Isla de Cuba durante el año 1875. Crónica Médico Quirúrgica de La Habana 1876; 2: 581-92.
74. Madam D. Notas sobre una forma sensitiva de neuritis periférica. Ambliopía por neuritis óptica retrobulbar. Crónica Médico Quirúrgica de La Habana 1898; 24: 81-6.
75. Santos Fernández J. Ambliopía por neuritis periférica debido a autointoxicación de origen intestinal por alimentación defectuosa. Crónica Médico Quirúrgica de la Habana 1900; 26: 330-4.
76. López E. Ambliopía por desnutrición o ambliopía del bloqueo. Archivos de la Policlínica 1900; 8: 85-7.
77. Izquierdo R. La reconstrucción 1896-1897. La Habana: Verde Olivo; 1997.
78. Ordúñez PO, Nieto FJ, Espinosa AD, Caballero B. Cuban epidemic neuropathy, 1991 to 1994: history repeats itself a century after the 'Amblyopia of blockade'. Am J Public Health 1996; 86: 738-43.
79. Nikoskelainen E, Hoyt WF, Nummelin K. Ophthalmoscopic findings in Leber's hereditary optic neuropathy. The fundus findings in the affected family members. Arch Ophthalmol 1983; 101: 113-22.
80. Leber T. Ueber hereditäre und congenitalangelegte Sehnervenleiden. Graefes Arch Ophthalmol 1871; 17: 249-91.
81. Lindblom B, Bond-Taylor L. Scanning laser ophthalmoscopy as a tool for detecting atrophy of the central retinal nerve fiber layer in Leber's hereditary optic neuropathy. Acta Ophthalmol Scand 1998; 76: 356-9.
82. Mashima Y, Imamura Y, Oguchi Y. Dissociation of damage to spatial and luminance channels in early Leber's hereditary optic neuropathy manifested by the visual evoked potential. Eye 1997; 11: 707-12.
83. Ochs S. Local supply of energy to the fast axonal transport mechanism. Proc Natl Acad Sci 1971; 68: 1279-82.
84. Sadun A. Morphological findings in a case of Leber's hereditary optic neuropathy. Clin Neurosci 1994; 2: 165-72.
85. Lessell S, Horovitz B. Histochemical study of enzymes of optic nerve of monkey and rat. Am Ophthalmol 1972; 74: 118-26.
86. Saadati HG, Hsu H, Heller KB, Sadun A. A histologic and morphometric differentiation of nerves in optic nerve hypoplasia and Leber hereditary optic neuropathy. Arch Ophthalmol 1998; 116: 911-6.
87. Mashima Y, Ashitani K, Imamura Y, Momoshima S, Shiga H, Oguchi Y. Orbital high resolution magnetic resonance imaging with fast spin echo in the acute stage of Leber optic hereditary neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 64: 124-7.
88. Howell N. Leber hereditary optic neuropathy: respiratory chain dysfunction and degeneration of the optic nerve. Vision Res 1998; 38: 1495-504.
89. Johns RD, Heher KL, Miller NR, Smith KH. Leber's hereditary optic neuropathy. Clinical manifestation of the 14484 mutation. Arch Ophthalmol 1993; 111: 495-8.
90. Kottler L, Christ Adler M, Wissinger B, Zrenner E. Diagnostic error in Leber hereditary optic neuropathy. Value of clinical and molecular study. Ophthalmologie 1998; 95: 549-54.
91. Oostra RJ, Tijmes NT, Cobben JM, Bolhuis PA, van Nesslrooij BP, Houtman WA, et al. On the many faces of Leber hereditary optic neuropathy. Clin Genet 1997; 51: 388-93.
92. Santiesteban R, Carvajal S, Francisco M, Luis S, Méndez I, Fayad Y, et al. Estudio retrospectivo de pacientes con neuropatía óptica epidémica en un área de salud. Rev Cub Med Trop 1998; 50 (Supl 229-30): 264-73.
93. Gutiérrez J, García H, Sánchez J, Ortega L. Diagnóstico topográfico de las lesiones del sistema autónomo en la neuropatía epidémica cubana. Valor de la respuesta simpática cutánea. Rev Cub Med Trop 1998; 50 (Supl 229-30): 245-50.
94. Luis S, Santiesteban R, González Quevedo A, Gutiérrez J, Pascual A, et al. Investigaciones y tareas del Instituto de Neurología y Neurocirugía de Cuba sobre la neuropatía epidémica desde el primer taller, en 1994, hasta la fecha del segundo taller, en 1998. Rev Cub Med Trop 1998; 50 (Supl 229-30): 273.
95. Los aminoácidos como marcadores bioquímicos de la neuropatía óptica epidémica. En González Quevedo A, Obregón F, Santiesteban R, Fernández R, Lima L, eds. Rev Cub Med Trop 1998; 50 (Supl 229-30): 241-4.
96. Dolin PJ, Plant GJ. Epidemic of bilateral optic neuropathy in Dar es Salaam, Tanzania. N Engl J Med 1998; 338: 1547.

NEUROPATÍA ÓPTICA HEREDITARIA DE LEBER Y SU POSIBLE RELACIÓN CON LA RECIENTE EPIDEMIA DE CUBA

Resumen. Introducción. La epidemia con afectación del sistema nervioso más grande del siglo se notificó en Cuba hace ya siete años. Actualmente se mantiene como una endemia, con tendencia a la dis-

NEUROPATIA ÓPTICA HEREDITÁRIA DE LEBER E SUA POSSÍVEL RELAÇÃO COM A EPIDEMIA DE CUBA

Resumo. Introdução. A maior epidemia do século que envolveu o sistema nervoso foi notificada em Cuba há sete anos. Atualmente é mantida como uma endemia, com tendência à diminuição. A doença

minución. Esta enfermedad se manifestó, fundamentalmente, por una neuropatía óptica bilateral, en concomitancia o no con otros síntomas y neuropatía periférica. El parecido de la forma óptica de la enfermedad con la neuropatía óptica hereditaria de Leber, así como los factores de riesgo comunes, llamó la atención desde el inicio. Pacientes y métodos. Se revisan las estadísticas del departamento de referencia nacional para la neurooftalmología, del Instituto de Neurología de Cuba, en las cuales se hace evidente el aumento del número de casos de neuropatía óptica hereditaria de Leber en los últimos años, coincidiendo con los del período de epidemia y endemia de la neuropatía cubana, gran parte de los cuales habían sido mal diagnosticados previamente como neuropatía óptica epidémica. Resultados. Se describen las características de un grupo de estos pacientes y se discuten las diferencias y relaciones posibles entre ambas entidades. En el caso de la neuropatía óptica epidémica, destacan la simultaneidad de la pérdida visual, la menor afectación de la visión con escotomas cecocentrales mucho más pequeños, la pérdida de fibras ganglionares de retina circunscrita al haz papilomacular y la respuesta favorable al tratamiento multivitamínico, además de la mayor frecuencia de asociación con neuropatía sensitiva periférica. Conclusión. En este análisis se refuerza la hipótesis de que muchos de los pacientes con neuropatía óptica hereditaria de Leber, de debut en el período de la epidemia, estuvieron mal incluidos en la misma y quizá aumentaron acelerados por los factores tóxico-nutricionales comunes a ambas entidades [REV NEUROL 1999; 29: 289-96].

Palabras clave. Cuba. Epidemias. Mutación ADN mitocondrial. Neuropatía óptica. Neuropatía óptica hereditaria de Leber.

manifestou-se, fundamentalmente por uma neuropatia óptica bilateral, concomitantemente ou não com outros sintomas de neuropatia periférica. A semelhança da forma óptica da doença, com a neuropatia óptica hereditária de Leber, assim como os factores de risco comuns, chamou a atenção desde o seu início. Doentes e métodos. Revêm-se as estatísticas do departamento de referência nacional para a neurooftalmologia, do Instituto de Neurologia de Cuba, nas quais é evidente o aumento do número de casos de neuropatia óptica hereditária de Leber nos últimos anos. Este aumento coincidiu com o período de epidemia e endemia da neuropatia cubana, tendo sido, a maior parte dos casos, mal diagnosticados previamente como neuropatia óptica epidémica. Resultados. Descrevem-se as características de um grupo destes doentes e discutem-se as diferenças e relações possíveis destas duas entidades. No caso da neuropatia óptica epidémica, ressalta a simultaneidade da perda visual, o menor envolvimento da visão com escotomas centrais muito mais pequenos, a perda de fibras ganglionares da retina circunscrita ao feixe papilomacular e a resposta favorável ao tratamento multivitamínico, além da maior frequência de associação com neuropatia sensitiva periférica. Conclusão. Nesta análise reforça-se a hipótese de que muitos dos doentes com neuropatia óptica hereditária de Leber no período da epidemia, estiveram inicialmente mal incluídos na mesma, e provavelmente aumentaram, devido aos factores tóxicos nutricionais, comuns a ambas entidades [REV NEUROL 1999; 29: 289-96].

Palavras chave. Cuba. Epidemias. Mutação ADN mitocondrial. Neuropatia óptica. Neuropatia óptica hereditária de Leber.