

La neuropatia ottica ereditaria di Leber (*Leber Hereditary Optic Neuropathy*, LHON)

Maria Lucia Cascavilla

Unità Operativa di Oftalmologia, Ospedale San Raffaele, Milano

Descrizione della patologia e della sua sintomatologia

La neuropatia ottica ereditaria di Leber (LHON) è una patologia invalidante a carattere ereditario, che porta a una rapida e, nella maggior parte dei casi, permanente perdita della vista in pazienti generalmente giovani o adulti, peraltro sani, determinando un grave impatto sulla qualità della vita.

Clinicamente la LHON si traduce in una rapida perdita della visione e, generalmente, in un'ipovisione o cecità permanente che rende i pazienti anche "legalmente ciechi". È una malattia causata da un disturbo della funzionalità mitocondriale e attualmente si stima che sia la malattia mitocondriale con la maggiore prevalenza (1 su 27.000-45.000) [1].

Si tratta di una malattia a trasmissione materna,

che colpisce tipicamente giovani adulti maschi con un'età media di esordio di 18-35 anni; ma possono essere colpiti anche le donne, i bambini piccoli e i pazienti di età > 60 anni [2].

Nel 90% dei casi la LHON è dovuta a tre mutazioni del DNA mitocondriale (11778/ND4, 3460/ND1 e 14484/ND6) che alterano tre geni codificanti la subunità *complex 1* della catena respiratoria mitocondriale [3].

La malattia è caratterizzata da perdita indolore rapida e grave dell'acuità visiva (AV) e della visione dei colori (discromatopsia) associata a scotoma centrale o centrocecale denso inizialmente in un occhio, generalmente seguita da una simile perdita di visione nel secondo occhio nell'arco di settimane o pochi mesi (in genere, 2-4 mesi) [Figura 1] [4,5].

Di solito il paziente si presenta all'attenzione del medico nella fase in cui compare lo scotoma centrale accompagnato da un deterioramento rapido dell'acuità visiva centrale. Entro 4/6 mesi l'acuità visiva si stabilizza ma le misurazioni oggettive, tramite l'esame del campo visivo e la tomografia ottica a luce coerente (*optical coherence tomography*, OCT), mostrano un'ulteriore evoluzione che si stabilizza (plateau) a 1 anno dall'insorgenza. A questo punto, la cosiddetta fase acuta termina con una transizione alla fase cronica della malattia.

Indirizzo per la corrispondenza:

Maria Lucia Cascavilla
e-mail: cascavilla.marialucia@hsr.it

Accettato: 08/02/2017 - Pubblicato online: 23/02/17

© 2017 The Authors. This article is published by HPS Srl and licensed under Creative Commons Attribution-NC-ND 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0). Any commercial use is not permitted and is subject to Publisher's permissions. Full information is available at www.aboutpharma.com/publishing/riviste/aboutopen/



Figura 1. Come vede un paziente affetto da LHON. La figura illustra l'impatto clinico della LHON sulla vista dei pazienti, con la scomparsa di una parte dell'immagine e il cambiamento dei colori degli oggetti osservati.

Benché la maggioranza dei pazienti rimanga in condizioni stabili di severa perdita dell'acuità visiva per il resto della vita, un sottogruppo di soggetti può manifestare un certo grado di recupero spontaneo della vista sotto forma di restringimento o fenestrazione dello scotoma. Tale recupero può essere messo in correlazione con il sottotipo di mutazione di cui il paziente è affetto e con l'età di insorgenza [6]. Storicamente, la LHON è stata classificata in 3 sottogruppi clinicamente distinti:

- asintomatici (portatori della sola mutazione),
- acuti (con insorgenza dei sintomi da non oltre un anno calcolato dal coinvolgimento del secondo occhio),
- cronici (con insorgenza dei sintomi da oltre un anno) [7,8].

Più recentemente, la valutazione con OCT dei diversi stadi della LHON [6,9], associata alla storia naturale della malattia [10,11] e all'esame di parametri predefiniti quali la *best corrected visual acuity* (BCVA) e il campo visivo, ha fornito nuove indicazioni suggerendo la suddivisione dello stadio acuto in due sottogruppi: pazienti in fase "subacuta" (0-6 mesi dall'insorgenza dei sintomi) e pazienti in fase "dinamica" (6-12 mesi dall'insorgenza dei sintomi). Per "paziente cronico" si intende ancora quella classe di pazienti con insorgenza dei sintomi da oltre 12 mesi calcolati dal coinvolgimento del secondo occhio.

Epidemiologia

Dati epidemiologici riportati da diverse fonti bibliografiche tra cui Mascialino et al. (2012), indicano una prevalenza della patologia oltre 20 volte inferiore alla soglia definita dalla Commissione Europea che pone la LHON nella categoria delle malattie ultra-orfane [12].

Tuttavia, l'epidemiologia della LHON non è ancora correttamente definita non solo per la rarità della patologia, ma anche per aspetti peculiari della malattia che possono tradursi in una variabilità delle osservazioni. Per esempio, la penetranza incompleta spiegherebbe perché, tra i portatori della mutazione genica, solo il 50% dei maschi e il 10% delle femmine sviluppa la malattia; fattori anatomici [13], ambientali, abitudini di vita (tipicamente il fumo) [14-18] e fattori ormonali [19] influenzerebbero l'espressione fenotipica della malattia, come anche la presenza di differenze geografiche e tra popolazioni.

Per quanto riguarda i dati epidemiologici in Italia, il portale delle malattie rare e dei farmaci orfani Orphanet.it [20] indica per la LHON una prevalenza di 1,5 casi/100.000 (pari a circa 912 pazienti teorici in Italia). Ciò è in linea con i dati del Registro della Rete delle Malattie Rare della Regione Toscana [21] che riporta un dato di prevalenza della malattia pari a 1,3 casi/100.000 (pari a 790 pazienti teorici in Italia). A causa della ultra rarità della patologia, non ci

sono dati di incidenza pubblicati. L'incidenza, calcolata sulla base dei dati di prevalenza, è di circa 0,07/100.000 [12].

Le fasi della malattia

Il quadro di progressione della patologia non è sempre omogeneo: in alcuni casi, nella fase presintomatica e nella fase acuta di perdita della visione sono state riportate alterazioni del fundus, mentre in altri casi, nella stessa fase di malattia, il fundus risulta completamente normale.

Nella fase cronica i dischi ottici divengono atrofici in genere a partire da 6 settimane dall'esordio della malattia. Le alterazioni del fundus osservate nella LHON possono essere ulteriormente caratterizzate e quantificate tramite OCT.

L'esame del fundus durante o precedente la fase acuta di perdita della visione può evidenziare segni caratteristici, tra cui iperemia del disco ottico, vasi sanguigni peripapillari teleangectasici, tortuosità vascolare e rigonfiamento dello strato di fibre nervose

retiniche (*retinal nerve fiber layer*, RNFL) intorno al disco ottico, senza corrispondente perdita delle fibre nervose riscontrabile all'angiografia con fluoresceina (talvolta definito come "pseudoedema") (Figura 2A). Il fundus può sembrare normale nel 20-40% dei pazienti in fase attiva di perdita di visione, fatto che può ritardare la diagnosi.

Mano a mano che la malattia progredisce, l'iperemia del disco, la teleangectasia peripapillare e lo pseudoedema si risolvono. Circa 6 settimane dopo l'inizio della perdita della vista, si sviluppa pallore del disco ottico che può essere accompagnato da *cupping* del disco ottico: questo processo indica la morte delle cellule ganglionari della retina che si verifica nella fase atrofica cronica (Figura 2B). [Nota: si definisce con il termine *cupping* (*cup/disk ratio*) il rapporto del *cup* (C), corrispondente allo spazio al centro della papilla sprovvisto di fibre ottiche, rispetto al disco (D), corrispondente al diametro esterno della papilla. Normalmente questo rapporto C/D è uguale a 0,1. In caso di perdita di fibre ottiche (per esempio nel glaucoma), il *cupping* è aumentato, con conseguente aumento del rapporto C/D].

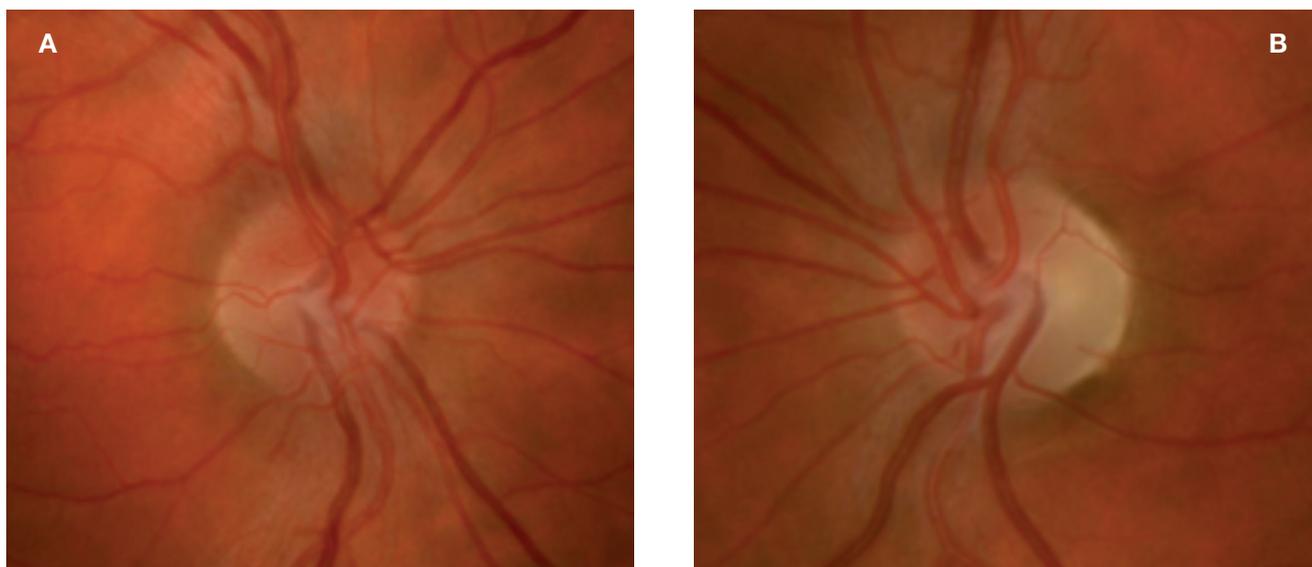


Figura 2. Immagini del nervo ottico in pazienti affetti da LHON. (A) Nervo ottico dell'occhio destro in un paziente con perdita acuta della visione correlata alla LHON: è presente lieve iperemia, offuscamento del margine del disco ed elevazione della testa del nervo ottico dovuta a rigonfiamento dello strato delle fibre nervose retiniche peripapillari. (B) La perdita della visione dall'occhio sinistro correlata alla LHON si era verificata 6 mesi prima, determinando pallore temporale del nervo ottico e atrofia dello strato delle fibre nervose retiniche (per gentile concessione del Dr. Piero Barboni, Studio D'Azeglio, Bologna).

Lo strato delle fibre nervose retiniche si assottiglia progressivamente durante la fase cronica, che dopo alcune settimane o anche mesi dall'insorgenza della perdita visiva fa seguito alla fase acuta.

La valutazione quantitativa della papilla ottica e delle fibre nervose peripapillari avviene mediante HRT, GDx e OCT:

- la tomografia neuro-retinica HRT (*Heidelberg retinal tomography*) ricostruisce in tre dimensioni le scansioni effettuate con laser confocale;
- la polarimetria a scansione laser (GDx) studia la birifrangenza dello strato delle fibre del nervo ottico;
- la tomografia ottica a luce coerente (OCT) è basata sull'interferometria, tecnica di misurazione per alcuni aspetti simile all'ecografia, che sfrutta però le onde luminose anziché le onde sonore come nell'ecografia.

Questi apparecchi consentono spesso di individuare alterazioni morfologiche del nervo ottico prima ancora che appaiano le alterazioni funzionali all'esame del campo visivo.

Evoluzione della patologia e impatto sulla qualità della vita

Solo una minoranza di pazienti mostra un recupero spontaneo dell'acuità visiva, che avviene mediante un meccanismo non ancora compreso, probabilmente correlato al tipo di mutazione e all'età di insorgenza [6]. Il recupero visivo, quando si manifesta, si verifica in genere fra i 6 e i 12 mesi successivi all'esordio della perdita iniziale della visione, benché un netto e improvviso miglioramento della visione sia stato riportato anche molti anni dopo l'esordio dei sintomi [2].

La maggior parte dei pazienti (circa il 97%) progredisce verso una riduzione bilaterale dell'acuità visiva $\leq 20/200$ entro 1 anno dall'esordio della malattia. Il deficit visivo simmetrico, bilaterale fisso rientra per la maggioranza dei pazienti e per tutta la vita nell'ambito della definizione legale di cecità [2].

Poiché la LHON è riconducibile a una patologia generale del metabolismo mitocondriale conseguente

a una mutazione del DNA mitocondriale (mtDNA), sebbene la diminuzione dell'acuità visiva sia solitamente l'unica manifestazione, sono state associate alla malattia anche anomalie cardiache diverse (sia cliniche sia elettrocardiografiche con cardiomiopatia ipertrofica), così come alterazioni scheletriche o neurologiche caratterizzate da tremori posturali, ma anche quadri con neuropatia periferica, miopia aspecifica e disturbi motori [22].

Infine, sono state descritte anche alcune forme più complesse della malattia, che si associa a un danno encefalico simile alla sindrome di Leigh o alla sclerosi multipla, fenotipo definito di "Leber plus" [22-24].

Anche se sono stati individuati alcuni fattori positivi per la prognosi, quali un'età più giovane all'esordio (< 20 anni) con una presentazione subacuta, un deterioramento visivo lento e un disco ottico grande [22], la prognosi visiva globale per le persone affette da LOHN è negativa e la maggior parte dei pazienti è destinata a rimanere cieca.

La gravità della malattia emerge quindi dal fatto che la compromissione visiva rappresenta una delle principali cause di disabilità che affliggono la persona, la famiglia e la società [25]; la LHON infatti ha mostrato di avere un impatto enorme sulla qualità della vita e di causare un significativo incremento dei costi sociali.

Come riporta il sito Orphanet.it, nella LHON "l'abbassamento importante dell'acuità visiva ha ovviamente una ripercussione importante sulle persone al momento della sua insorgenza", e aggiunge che "...la perdita parziale di autonomia può avere ripercussioni importanti sulla vita quotidiana e richiedere il cambiamento di casa e lavoro, e il sostegno della famiglia".

Nel complesso la LHON è una malattia evolutiva, che dà origine a un gravissimo handicap e a un impatto psicosociale estremamente rilevante rispetto ad altre patologie oftalmiche.

Quanto più è precoce l'identificazione delle cause di danno funzionale o di ostacolo alla maturazione della visione, tanto più viene garantita la possibilità di trattamento e/o di implementare efficaci provvedimenti riabilitativi. A questo proposito è importan-

te ricordare che lo Stato italiano, con l'introduzione della Legge 284/97 sulla riabilitazione visiva, ha riconosciuto l'utilità della prevenzione sostenendo economicamente tutte le Regioni affinché garantiscano lo sviluppo della prevenzione dell'ipovisione e della cecità.

La base biochimica e fisiopatologica della malattia

La base biochimica della malattia risiede in una disfunzione della subunità *complex 1* della catena della fosforilazione ossidativa, dovuta a un'alterazione ereditaria del DNA mitocondriale causata nel 90% dei casi da una delle tre mutazioni elencate nella **Figura 3**.

Questa disfunzione del *complex 1* si traduce in una riduzione della produzione di energia da parte dei numerosissimi mitocondri che si trovano nella parte demielinizzata degli assoni delle cellule ganglionari retiniche (RGC); a causa di questa riduzione di energia le RGC che danno origine al fascio papillo-maculare non riescono più a trasmettere le complesse informazioni necessarie al cervello per elaborare la visione e vanno incontro a progressiva involuzione funzionale (ibernazione) che, se non corretta, porterà all'apoptosi cellulare (morte cellulare) con conseguente atrofia ottica (**Figura 4** [29]).

Raxone® (idebenone) nel trattamento della LHON

La LHON è la prima malattia mitocondriale per la quale, nel giugno 2015, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha approvato una terapia a base di idebenone, in virtù della sua attività antiossidante [2]. Idebenone è un derivato del benzochinone a catena corta e può essere considerato un derivato sintetico dell'ubichinone o coenzima Q10 (CoQ10). Idebenone esercita proprietà antiossidanti e inibisce la perossidazione lipidica, proteggendo di conseguenza le membrane cellulari e i mitocondri dal danno ossidativo (**Figura 5**).

Idebenone condivide la porzione di chinoni (l'anello benzenico) con il CoQ10, da cui differisce per la presenza di una coda molto più corta che termina con un ossidril (OH) riducendo in tal modo le proprietà lipofile a favore di quelle idrofiliche e acquisendo, pertanto, la capacità di attraversare le membrane cellulari e soprattutto mitocondriali.

Questa diversa struttura molecolare porta a una diversa localizzazione subcellulare delle due molecole: il CoQ10 a causa della sua lunga coda idrofobica (cioè lipofila) rimane agganciato alla membrana mitocondriale, mentre idebenone grazie alla sua breve coda idrofila, dopo essere stato assorbito e veicolato all'interno delle cellule, può attraversare facilmente la membrana mitocondriale in entrambi i sensi (dall'esterno all'in-

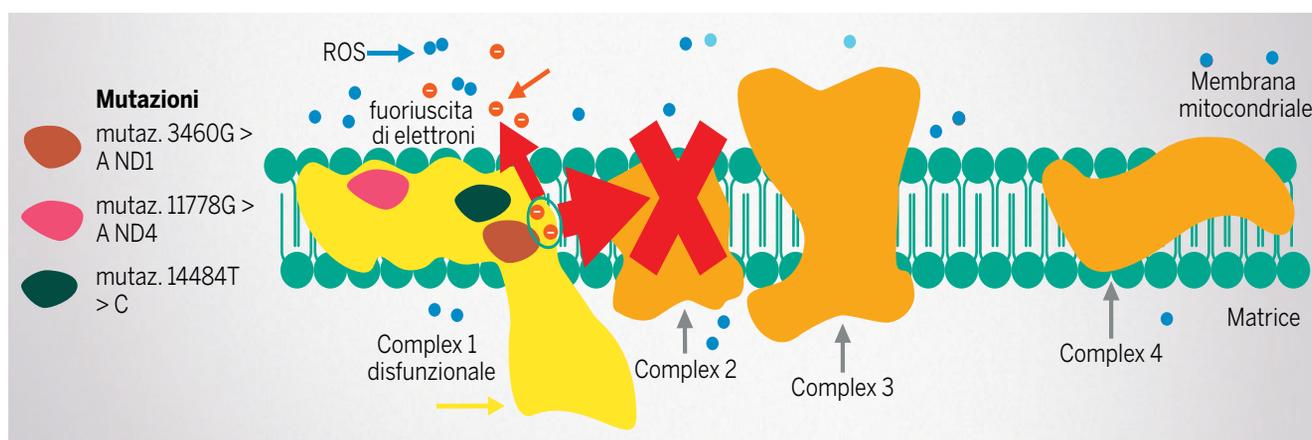


Figura 3. Illustrazione schematica della disfunzione del *complex 1*, subunità della catena respiratoria mitocondriale. La disfunzione è correlata a una mutazione del DNA mitocondriale (modificata da [4,26-28]). ROS, specie reattive dell'ossigeno

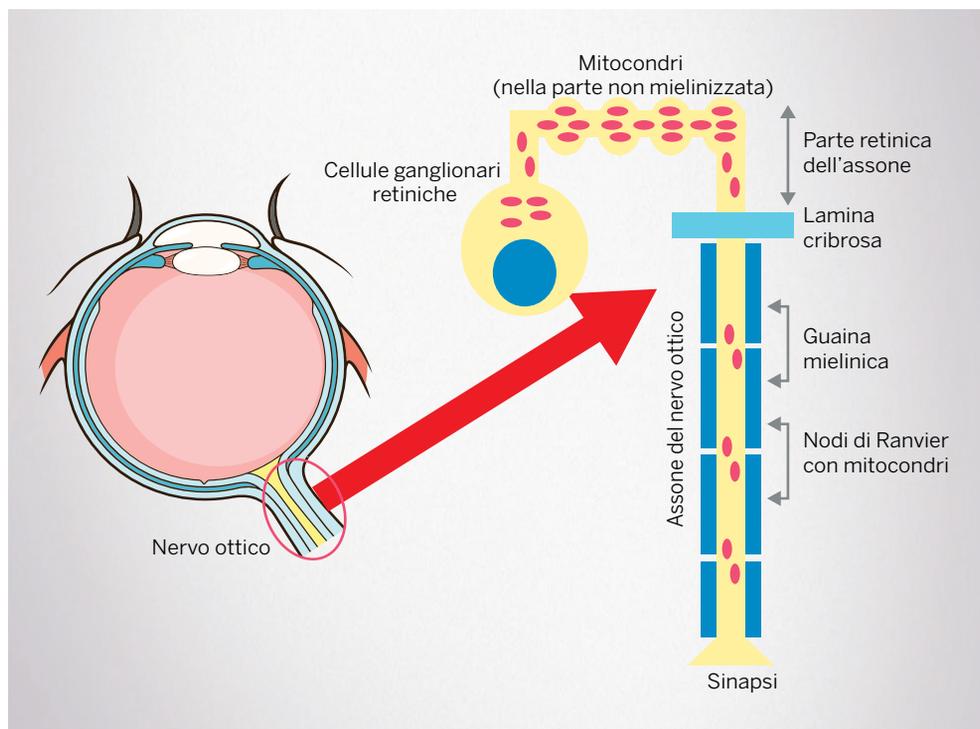


Figura 4. Rappresentazione dell'affastellamento dei mitocondri nella parte non mielinizzata degli assoni delle cellule ganglionari retiniche (prima della lamina cribrosa) (modificata da [29]).

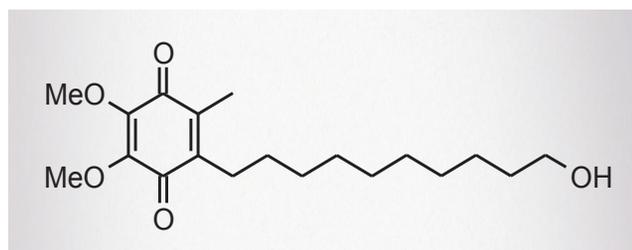


Figura 5. Struttura chimica di idebenone.

terno e viceversa). Questa caratteristica gli permette di esercitare la sua peculiare funzione di shuttle di elettroni ad alta energia che, bypassando il *complex 1* difettoso (a causa dell'alterazione del DNA mitocondriale), ricostituirà il gradiente fra la matrice mitocondriale e lo spazio intermembrana necessario per riattivare la pompa protonica (complex 5 della catena respiratoria mitocondriale) che ripristinerà la produzione di ATP, fornendo nuovamente alle RGC l'energia necessaria per la loro funzione di trasmissione degli impulsi visivi. Pertanto, in base alle suddette differenze strutturali e funzionali, il CoQ10 non può sostituire idebenone [30]. Il meccanismo di azione proposto nella LHON è che idebenone mitighi la disfunzione delle cellule gan-

glionari retiniche (inattive ma ancora vitali), trasportando gli elettroni direttamente al complex 3 della catena di trasporto mitocondriale, bypassando così il *complex 1* difettoso, ripristinando la produzione di energia cellulare e riducendo lo stress ossidativo nelle cellule interessate (Figura 6 [3]).

Idebenone è l'unico farmaco autorizzato nell'Unione Europea per il trattamento della compromissione visiva in pazienti adulti e adolescenti affetti da neuropatia ottica ereditaria di Leber alla dose di 900 mg/die (300 mg × 3 volte/die). Tuttavia, a causa di una mancanza di consenso su definizioni, criteri e linee guida per la gestione delle malattie mitocondriali in generale, anche per la terapia della LHON con idebenone rimangono alcuni elementi cruciali non ancora ben definiti quali la popolazione ottimale di pazienti che maggiormente beneficerebbe della terapia, le fasi di inizio e fine del trattamento, i dosaggi e la frequenza di somministrazione.

Per dare una risposta a queste domande, si è tenuta recentemente una *Consensus Conference* [31] che ha coinvolto un panel di esperti internazionali con l'obiettivo di stabilire le prime linee guida per la ge-

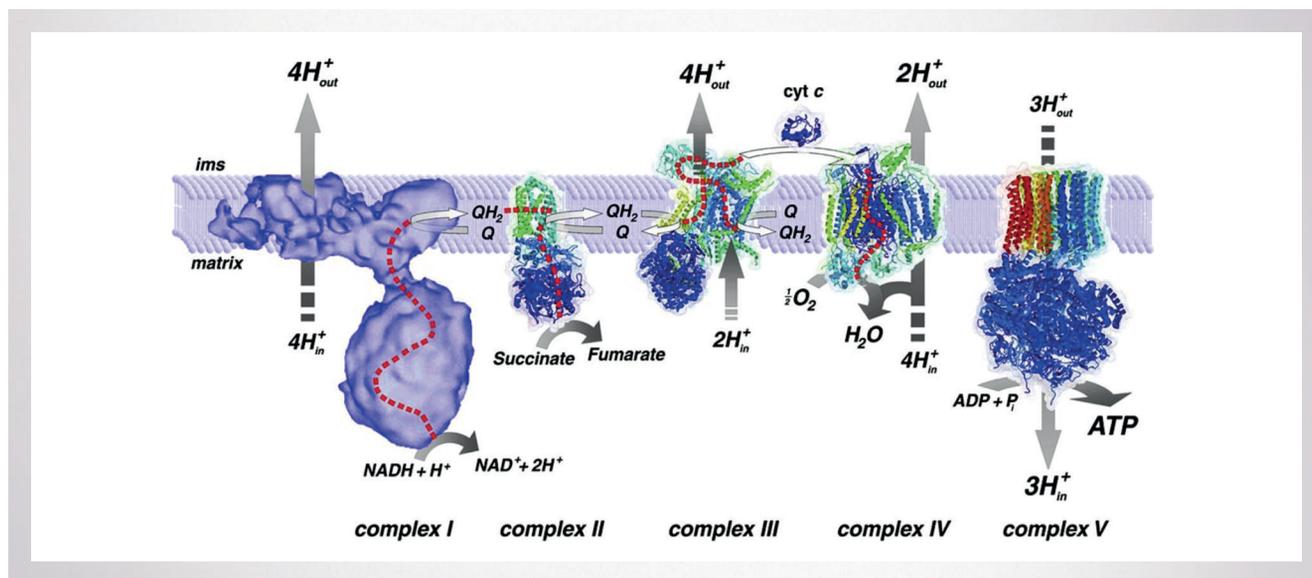


Figura 6. Catena respiratoria mitocondriale e fosforilazione ossidativa [ripresa da [3]; riprodotta con permesso da Nijtmans et al. (2004)].

stione della terapia con idebenone nei pazienti con diagnosi di LHON.

Sulla base della letteratura disponibile e dell'esperienza clinica personale, gli esperti hanno elaborato un algoritmo di gestione della terapia con idebenone (Figura 7) concordando nel raccomandare l'inizio della terapia con idebenone 900 mg/die suddivisi in 3 somministrazioni, il più presto possibile nei pazienti con insorgenza dei sintomi entro 12 mesi calcolati dal

coinvolgimento del secondo occhio affetto (pazienti subacuti e dinamici).

Il trattamento con idebenone 900 mg/die deve essere continuato per almeno 12 mesi prima di poter effettuare qualsiasi valutazione della risposta alla terapia. Analogamente, una valutazione circa l'entità della risposta al trattamento dovrà essere effettuata solo al raggiungimento del plateau di miglioramento (Figura 7 [32]). Dopo il raggiungimento del plateau di ri-

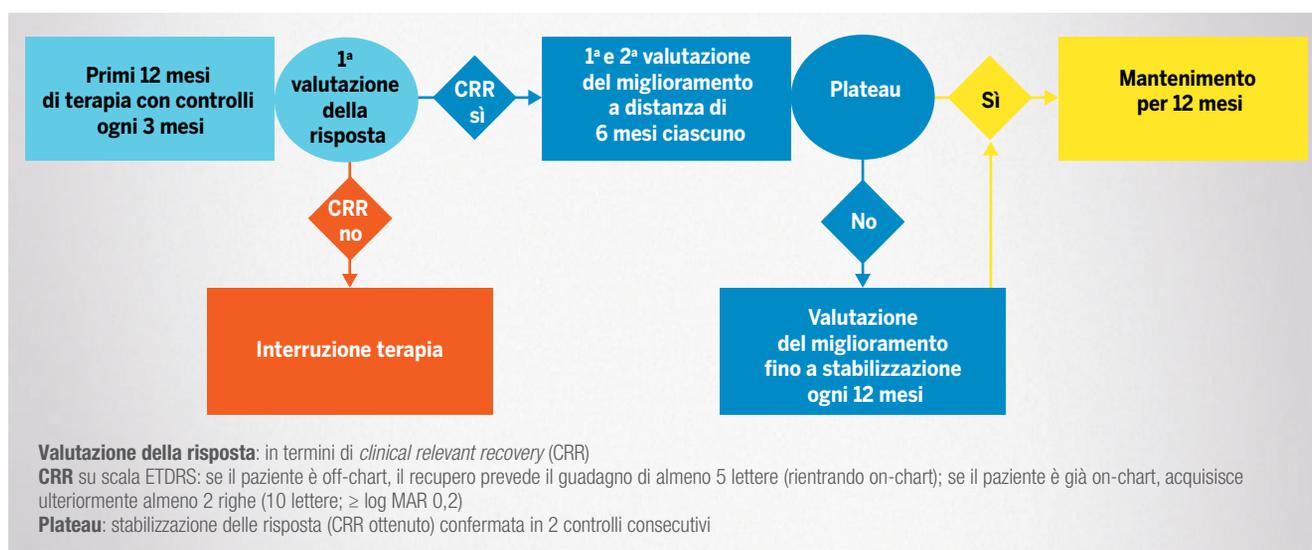


Figura 7. Algoritmo di gestione della terapia.

sposta, una terapia di mantenimento con 900 mg/die dovrà essere continuata per ulteriori 12 mesi.

La frequenza ideale delle visite per monitorare la risposta alla terapia (follow-up) è ogni 3 mesi per i pazienti nelle fasi subacuta e dinamica dunque nel primo anno di terapia, ogni 6 mesi nel secondo anno di terapia e una volta all'anno nei periodi successivi.

La risposta alla terapia dovrà essere valutata come miglioramento di due linee di BCVA (*Best-Corrected Visual Acuity*) su scala ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Scale*) (o da off-chart a on-chart) e

secondo il test automatizzato del campo visivo (MD9). Gli esperti hanno convenuto che non c'è ad oggi ancora sufficiente evidenza per raccomandare la terapia con idebenone oltre i 12 mesi dall'insorgenza dei sintomi calcolata dal coinvolgimento del secondo occhio. Non ci sono dati di efficacia terapeutica nei pazienti dopo 5 anni dall'insorgenza della malattia sempre calcolata dal secondo occhio, così come anche non è raccomandato dagli esperti alcun trattamento da riservare ai familiari dei pazienti, salvo *lifestyle counselling*.

Disclosures

Financial support: This Open Access Publication was made possible by an unrestricted educational grant from Santhera (Italy) Srl.

Conflict of interest: MLC has no conflict of interest to declare concerning the content of this article.

Bibliografia

1. Klopstock T, Metz G, Yu-Wai-Man P et al. Persistence of the treatment effect of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain* 2013 Feb;136(Pt 2):e230
2. EMA/480039/2015. Raxone EPAR - Public Assessment Report. 25 giugno 2015. Consultabile al sito: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003834/WC500193838.pdf
3. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Chinnery PF. Mitochondrial optic neuropathies—Disease mechanisms and therapeutic strategies. *Prog Retinal Eye Res* 2011;30(2):81-114
4. Yu-Wai-Man P, Hudson G, Klopstock T, Chinnery PF. Reply: Parsing the differences in affected with LHON: genetic versus environmental triggers of disease conversion. *Brain* 2016 Mar;139(Pt 3):e18. doi: 10.1093/brain/awv340
5. Rosenberg T, Nørby S, Schwartz M et al. Prevalence and genetics of Leber hereditary optic neuropathy in the Danish population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016 Mar;57(3):1370-5
6. Giordano C, Carelli V. Reply: Mitochondrial DNA copy number differentiates the Leber's hereditary optic neuropathy affected individuals from the unaffected mutation carriers. *Brain* 2016 Jan;139(Pt 1):e2. doi: 10.1093/brain/awv217
7. Cruz-Bermúdez A, Vicente-Blanco RJ, Hernández-Sierra R et al. Functional characterization of three concomitant mtDNA LHON mutations Shows no synergistic effect on mitochondrial activity. *PLoS One* 2016 Jan 19;11(1):e0146816
8. Bianco A, Martínez-Romero I, Bisceglia L et al. Mitochondrial DNA copy number differentiates the Leber's hereditary optic neuropathy affected individuals from the unaffected mutation carriers. *Brain* 2016 Jan;139(Pt 1):e1. doi: 10.1093/brain/awv216
9. Malouf MA, Levin M, Mathews MK. Leber's hereditary optic neuropathy--Not just a young men's disease. *J Am Geriatr Soc* 2016 Jan;64(1):237-9. doi: 10.1111/jgs.13899.
10. Feuer WJ, Schiffman JC, Davis JL et al. Gene therapy for Leber hereditary optic neuropathy: initial results. *Ophthalmology* 2016 Mar;123(3):558-70. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.10.025.
11. Jiang P, Jin X, Peng Y et al. The exome sequencing identified the mutation in YARS2 encoding the mitochondrial tyrosyl-tRNA synthetase as a nuclear modifier for the phenotypic manifestation of Leber's hereditary optic neuropathy-associated mitochondrial DNA mutation. *Hum Mol Genet* 2016 Feb 1;25(3):584-96
12. Mascialino B, Leinonen M, Meier T. Meta-analysis of the prevalence of Leber hereditary optic neuropathy mtDNA mutations in Europe. *Eur J Ophthalmol* 2012 May-Jun;22(3):461-5
13. Khetan V, Zanolli M, Levin AV. Acute Bilateral Leber hereditary optic neuropathy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2015 Jul-Aug;52(4):256. doi: 10.3928/01913913-20150709-01
14. Allen KF, Gaier ED, Wiggs JL. Genetics of primary inherited disorders of the optic nerve: clinical applications. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015 Jul 1;5(7):a017277
15. Chen YT, Chen WL, Chen SN, Liu CS. Brain stem lesion in mitochondrial DNA G11778A mutation of Leber's hereditary optic neuropathy. *J Formos Med Assoc* 2015 Jul;114(7):668-9
16. Jiang P, Liang M, Zhang J et al. Prevalence of mitochondrial ND4 mutations in 1281 Han Chinese subjects with Leber's hereditary optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015 Jul;56(8):4778-88
17. Manners DN, Rizzo G, La Morgia C et al. Diffusion tensor imaging mapping of brain white matter pathology in mitochondrial optic

- neuropathies. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015 Jul;36(7):1259-65. doi: 10.3174/ajnr.A4272
18. Carbonelli M, La Morgia C, Savini G et al. Macular Microcysts in mitochondrial optic neuropathies: prevalence and retinal layer thickness measurements. *PLoS One* 2015 Jun 5;10(6):e0127906
 19. Jarc-Vidmar M, Tajnik M, Breclj J et al. Clinical and electrophysiology findings in Slovene patients with Leber hereditary optic neuropathy. *Doc Ophthalmol* 2015 Jun;130(3):179-87
 20. I Quaderni di Orphanet, maggio 2014. Numeri 1 e 2
 21. Rete Toscana Malattie Rare. Consultabile al sito: <http://malattierare.toscana.it/>
 22. Man PY, Turnbull DM, Chinnery PF. Leber hereditary optic neuropathy. *J Med Genet* 2002;39(3):162-9
 23. Kellar-Wood H, Robertson N, Govan GG et al. Leber's hereditary optic neuropathy mitochondrial DNA mutations in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994;36:109-12
 24. Jansen PH, van der Knaap MS, de Coo IF. Leber's hereditary optic neuropathy with the 11 778 mtDNA mutation and white matter disease resembling multiple sclerosis: clinical, MRI and MRS findings. *J Neurol Sci* 1996;135:176-80
 25. Brézin AP, Lafuma A, Fagnani F et al. Prevalence and burden of self-reported blindness, low vision, and visual impairment in the French community: a nationwide survey. *Arch Ophthalmol* 2005 Aug;123(8):1117-24
 26. Yu-Wai-Man P, Votruba M, Moore AT, Chinnery PF. Treatment strategies for inherited optic neuropathies: past, present and future. *Eye (Lond)* 2014;28:521-37
 27. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Hudson G, Chinnery PF. Inherited mitochondrial optic neuropathies. *J Med Genet* 2009; 46:145-8
 28. Sadun AA et al. Leber's hereditary optic neuropathy: new quinone therapies change the paradigm. *Expert Rev Ophthalmol* 2012;7:251-9
 29. Gueven N. Optic neurodegeneration: time to act. *Biol Med* 2014;S1:1-6
 30. Gueven N, Woolley K, Smith J. Border between natural product and drug: comparison of the related benzoquinones idebenone and coenzyme Q10. *Redox Biol* 2015;4:289-95
 31. Carelli V a nome del Consensus Study Group. Consensus on guidelines for idebenone administration in Leber's hereditary optic neuropathy (LHON). *Acta Ophthalmologica* 2016;94(S256). (abstract).
 32. Santhera Symposium, Leber's hereditary optic neuropathy (LHON): latest advances in diagnosis, staging and patient management – (6 October 2016, EVER Congress Nice)