

U.O. CLINICA OCULISTICA U64	OSPEDALE POLICLINICO SAN MARTINO		PDTAU64_0001		
	PDTA		Rev. 0	Data 18/08/2022	Pag 1 di 12
Inquadramento efficace ed efficiente dei pazienti affetti da neuropatie ottiche congenite come Otticopatia di Leber o Otticopatia Autosomica Dominante					

1. OGGETTO E SCOPO

Oggetto:

- Inquadramento efficace ed efficiente dei pazienti affetti da neuropatie ottiche congenite come Otticopatia di Leber o Otticopatia Autosomica Dominante.

Scopo:

- Individuare criteri condivisi per la selezione del paziente da inviare a visita oftalmologica specialistica, neurologica e genetica, ottimizzando l'appropriatezza assistenziale.
- Favorire la presa in carico tempestiva del paziente affetto da patologia oculare da parte del Medico Oftalmologo, Neurologo o Genetista Clinico.

2. CAMPO DI APPLICAZIONE

Il territorio

- **Medici specializzati in oftalmologia, neurologia, genetica medica, pediatria, neuro-radiologia**

3. CAMPO DI APPLICAZIONE

3.1 Premessa

Le neuropatie ottiche o otticopatie congenite sono malattie neurodegenerative del nervo ottico di natura genetica, dovuta a mutazioni differenti ma che portano, in entrambi i casi ad una riduzione delle fibre retiniche ganglionari con conseguente calo del visus subacuto consecutivo bilaterale e atrofia del nervo ottico. Per questo motivo presentiamo un PORMR unico.

3.2 Neuropatia ottica ereditaria di Leber (Leber's hereditary optic neuropathy, LHON)

Definizione

Malattia neurodegenerativa del nervo ottico dovuta a mutazioni del DNA mitocondriale a trasmissione matrilineare. (codice di esenzione: RF0300)

Caratteristiche cliniche

La LHON è responsabile dallo 0.42 al 2% dei casi di invalidità visiva. Il rapporto M:F è di circa 4:1, più precisamente:

- 3460 rapporto 3:1
- 11778 rapporto 4-6:1
- 14484 rapporto 8:1

Redatto UO	Controllato RAQ di U.O.	Approvato Direzione U.O.
---------------	----------------------------	-----------------------------

L'età media di esordio è fra i 15 e i 35 anni, anche se il range è molto più ampio, tra i 2 e gli 87 anni, con una differenza di genere, di 25-26 aa per gli uomini e di 27-29 aa per le donne. La penetranza è del 50% nei maschi e del 10% nelle femmine. Si stima una incidenza in Italia pari a 6-9 casi l'anno.

La malattia generalmente non ha sintomi prodromici, presentandosi con un annebbiamento monoculare che evolve poi in modo acuto o subacuto e senza dolore in severo deficit visivo centrale. In rari casi la malattia può avere un decorso lentamente progressivo.

Nel 40-50% dei casi l'esordio nei due occhi è simultaneo mentre nei rimanenti casi è sequenziale, con un intervallo di coinvolgimento tra i due occhi che varia da settimane ad anni (fino a 8) con una media di 2.0 mesi (97% entro un anno). La neuropatia tipicamente progredisce per circa 3 mesi (media 3.46 mesi) e nel 79% dei soggetti l'acuità visiva si riduce fino alla sola conta delle dita variando dai 20/50 alla non percezione luminosa. La curva dell'acuità visiva scende drasticamente fino ad un livello molto basso nei primi tre mesi, si mantiene costante per circa un anno, per poi stabilizzarsi o andare incontro ad un leggero miglioramento.

Inizialmente l'esame del campo visivo può evidenziare solo lievi alterazioni sotto forma di allargamento della macchia cieca con scotoma relativo che tende verso l'area di fissazione; nelle settimane successive però lo scotoma centrale relativo diviene assoluto e di maggiori dimensioni estendendosi nel 67% dei casi oltre i 20 gradi centrali.

Riconosciamo 4 fasi cliniche:

1. Fase asintomatica in cui il paziente non presenta calo dell'acuità visiva, ma vi possono essere segni subclinici, quali la presenza di gonfiore delle fibre del nervo ottico alla valutazione tomografica del *fundus*; *tali pazienti sono difficili da individuare perché senza sintomi, pertanto, la loro individuazione avviene soltanto attraverso uno screening familiare (presenza di un componente affetto);*
2. Fase subacuta (0-6 mesi) in cui si manifestano i primi segni della malattia in uno o entrambi gli occhi ed il paziente diviene sintomatico. L'occhio adelfo è interessato in maniera simile dopo un massimo di 6 mesi dall'esordio del primo occhio, ma può essere concomitante o insorgere dopo i 6 mesi;
3. Fase dinamica (tra 6 e 12 mesi dall'esordio clinico) con ampliamento dello scotoma centro-ecale, alterazione della percezione dei colori e calo del visus;
4. Fase cronica: entro un anno dall'esordio l'acuità visiva tende a stabilizzarsi, ma le misurazioni oggettive, tramite l'esame del campo visivo e l'OCT, mostrano un'ulteriore evoluzione che si stabilizza (plateau) dopo oltre un anno dall'insorgenza nel secondo occhio.

Gli esami strumentali oftalmologici consentono un corretto inquadramento clinico, discriminando tra forme infiammatorie e degenerative e definendo l'entità del danno e la

progressione della malattia. Secondo le quattro fasi della LHON si osservano i seguenti quadri obiettivi:

- I. Fase asintomatica: alterazioni fluttuanti del fondo oculare, iperemia peripapillare e talvolta edema delle fibre intraretiniche del nervo ottico (RNFL);
- II. Fase subacuta: aumento dello spessore delle fibre nervose retiniche, iperemia del disco ottico, comparsa di danno dello strato delle cellule ganglionari retiniche (GCL), alterazione del campo visivo con rilevamento dello scotoma centrale, evidenti talvolta anche prima della soggettiva sensazione di riduzione della capacità visiva;
- III. Fase dinamica: evoluzione del quadro OCT con comparsa di atrofia di alcuni settori del nervo ottico;
- IV. Fase cronica: risoluzione dell'iperemia della papilla ottica, dell'edema e dell'ipertrofia della papilla che viene sostituita da atrofia del nervo ottico e pallore papillare.

Altri segni di disfunzione del nervo ottico nella fase acuta della malattia sono la presenza di discromatopsia sull'asse rosso-verde e l'alterazione dei potenziali visivi evocati in forma di ridotta ampiezza e aumento della latenza. La fluorangiografia retinica esclude la presenza di un vero edema della papilla in quanto non è presente *leakage* di colorante.

Riguardo la diagnosi differenziale, sono numerose le descrizioni di casi di LHON associati a quadri clinici suggestivi di sclerosi multipla (SM). Data l'eterogeneità di presentazione della Leber, sia in termini di età dei pazienti che di caratteristiche cliniche, si ritiene che in ogni forma di neuropatia ottica bilaterale in cui non sia possibile una diagnosi etiologica definita si dovrebbe procedere all'analisi del mtDNA. Ciò è particolarmente vero per le forme di neurite ottica atipica progressiva, in qualsiasi età essa si manifesti, in cui manchino chiari segni di una patologia sistemica associata; per le neuropatie ottiche ereditarie tipo malattia di Kjer; in casi selezionati di atrofia ottica del bambino, anche nei primi anni di vita, se non presenti altri segni di definite sindromi malformative.

Alterazioni extra-oculari

Nella maggior parte dei pazienti con LHON l'alterazione visiva è la sola manifestazione clinica significativa. In alcune famiglie sono state però riscontrate anomalie di conduzione cardiaca (sindromi da pre-eccitazione e prolungato intervallo QT), alterazioni muscoloscheletriche (cifoscoliosi, aracnodattilia, sindattilia, piede cavo) e neurologiche (alterati riflessi, tremore attitudinale, mioclono, lieve atassia cerebellare, disordini del movimento, neuropatie periferiche, distonia da lesione uni/bilaterale del putamen). Inoltre, alcuni pazienti, soprattutto donne, con LHON confermata con analisi genetico-molecolare, manifestano sintomi e segni di sclerosi multipla (comprese le alterazioni del liquor e della sostanza bianca evidenziate dalla RM) e allo stesso tempo manifestano la grave e progressiva neuropatia ottica tipica della LHON. Il significato di tale associazione non è ancora completamente chiaro: studi di popolazione non hanno dimostrato una maggiore prevalenza delle mutazioni del mtDNA nei pazienti con SM. È quindi possibile che l'apparente associazione di LHON e SM sia non superiore alla semplice prevalenza delle due malattie. Tuttavia, una sottostante alterazione del mtDNA potrebbe peggiorare la prognosi della neurite ottica nei pazienti con SM.

Le opzioni terapeutiche della LHON sono possibili approcci utilizzabili da soli o in combinazione: antiossidanti, co-fattori del metabolismo mitocondriale (Coenzima Q10, Idebenone, EPI-743), agenti antiapoptotici che prevengono la cascata di eventi che conducono alla morte delle RGCs (Ciclosporina A), terapia genica e farmaci in grado di stimolare la biogenesi mitocondriale (strategia di compenso).

La terapia genica apre promettenti scenari per la cura delle otticopatie congenite. Innanzitutto, l'occhio costituisce un target idoneo per la terapia genica, essendo accessibile agevolmente per l'inoculazione di vettori virali tramite iniezioni intravitreali. L'approccio maggiormente studiato riguarda l'introduzione di virus adeno-associati (AAV *vector*) che si integrano nel genoma nucleare della cellula ganglionare ospite, inducendo l'espressione di proteine mitocondriali.

Negli ultimi anni, sono stati fatti progressi significativi nella generazione di popolazioni di cellule ganglionari a partire dalle cellule staminali pluripotenti mediante approcci 2D e 3D, grazie alle conoscenze dello sviluppo in vivo del tessuto retinico. L'ultimo traguardo è l'impianto di RGCs differenziate da cellule staminali pluripotenti, la loro integrazione e le loro connessioni con le cellule amacrine e bipolari. Al momento non esistono studi clinici in corso per valutare tale possibilità, ma i successi nel campo delle biotecnologie pongono le basi per una realistica modalità terapeutica per soggetti affetti da LHON.

3.3 Neuropatia ottica autosomica dominante (DOA)

Definizione

Malattia neurodegenerativa del nervo ottico dovuta a mutazioni del DNA a trasmissione autosomica dominante. (codice di esenzione: RCG 081) La maggior parte dei pazienti affetti da DOA presenta mutazioni nel gene nucleare OPA1 (3q28-29), che codifica per una proteina (*dynamin-related GTP-asi*) della membrana mitocondriale interna coinvolta in maniera complessa nella biogenesi mitocondriale, nella replicazione del DNA mitocondriale e nella stabilità della rete. Si conoscono oltre 200 mutazioni del gene OPA1 che causano frammentazione e distruzione della morfologia mitocondriale, compromissione della stabilità del complesso respiratorio, risultanti in un incremento dei livelli di ROS e in una riduzione della sintesi di ATP, con conseguente apoptosi finale delle cellule ganglionari retiniche. La trasmissione avviene con pattern autosomico dominante. Lo spettro fenotipico, ovvero il grado di compromissione visiva, è estremamente variabile tra famiglie e all'interno della stessa famiglia, anche quando la mutazione è identica. È stata riscontrata un'ampia varietà di quadri clinici, da quelli asintomatici fino alla cecità legale.

Dati epidemiologici mostrano una incidenza di almeno 1 individuo affetto su 35.000 nel nord dell'Inghilterra. Il registro danese per le otticopatie ereditarie rivela una prevalenza in Danimarca di 1:12.000. Mostra un fenotipo più attenuato rispetto alla Leber e 1 paziente su 4 può essere asintomatico.

Di solito la malattia viene diagnosticata nella prima decade di vita, intorno a 4-6 anni, spesso attraverso i programmi scolastici di screening della vista, ma è possibile anche un esordio più tardivo.

È caratterizzata dalla perdita insidiosa e progressiva della visione bilaterale che inizia nelle prime due decadi di vita, con un'età media d'esordio intorno ai 6-10 anni. Il deficit visivo centrale si accompagna a pallore della papilla ottica, anomalie perimetriche ed alterazioni della percezione cromatica (il 10% dei pazienti esibisce solo tritanopia (fattore patognomonico per tale neurotticopatia). Il deficit visivo è moderato ed in genere irreversibile, senza alcun recupero della funzionalità visiva. L'acuità visiva varia tra 20/80 e 20/120, ma può anche essere lieve o grave, fino a moto mano. Sono stati descritti solo alcuni casi di guarigione spontanea. Di solito la perdita della vista è lieve, ma in alcuni pazienti può peggiorare successivamente. La malattia non influisce sullo sviluppo intellettuale e sull'aspettativa di vita. I pazienti hanno una vita familiare e sociale normale, sebbene talvolta l'inserimento professionale possa essere problematico. Sono comunemente associate ansia e depressione.

La diagnosi viene ipotizzata nei bambini che presentano perdita della vista associata ad una storia familiare positiva (che può tuttavia mancare nel 50% dei casi). L'analisi del fondo oculare evidenzia pallore bilaterale e asimmetrico del lato temporale della papilla ottica, atrofia del contorno del nervo ottico e presenza di una semiluna temporale grigia (segmento triangolare di pallore temporale con conservazione del colore della parte nasale). L'OCT evidenzia una riduzione generalizzata dello spessore dello strato delle fibre nervose retiniche peripapillari, soprattutto nel quadrante infero-temporale.

A causa del primario coinvolgimento del fascio papillo-maculare, tipicamente i difetti perimetrici sono scotomi centrocecali, centrali o paracentrali, e successivamente un difetto supero-temporale con il risparmio del campo visivo periferico.

Alterazioni extra-oculari

Presenti in circa il 20% dei pazienti. Nel 2008 è stata descritta una condizione multi-sistemica, denominata "DOA plus", caratterizzata dall'associazione di DOA con sordità neurosensoriale o altri sintomi neurologici più gravi, che si estrinsecano successivamente come miopia, atassia, neuropatia periferica e oftalmoplegia esterna progressiva cronica.

La diagnosi differenziale si pone con tutte le forme comuni di neuropatia ottica (da compressione, infiammazione, ischemia, da cause tossiche e metaboliche). Altre neuropatie ottiche ereditarie, come la neuropatia ottica ereditaria di Leber e la sindrome di Wolfram, sono caratterizzate da segni clinici d'esordio diversi (che successivamente possono associarsi ad altri sintomi neurologici o sistemici), anche se il quadro clinico finale della neuropatia ottica non è specifico.

Non sono disponibili trattamenti risolutivi. Fino ad oggi venivano prescritti esclusivamente supplementi nutrizionali come la vitamina B12, la vitamina C e la luteina al fine di ridurre lo stress ossidativo indotto dalle specie reattive dell'ossigeno che in ultimo conduce a morte cellulare.

L'utilizzo di Idebenone può essere efficace. Attualmente AIFA concede l'utilizzo di questa terapia ai pazienti che la richiedono. Tuttavia, sono necessari studi clinici randomizzati controllati.

Risultati altrettanto positivi ottenuti in laboratorio mediante la terapia genica, veicolata da promotori virali, fanno ipotizzare che in tempi brevi un trial clinico potrà confermare la possibilità di controllare o ridurre la progressione di questa malattia oculare.

Si raccomanda di evitare il fumo, l'eccessiva assunzione di bevande alcoliche e di farmaci che possano causare tossicità mitocondriale.

3.3 PORMR per le Otticopatie Congenite della Liguria

Paziente con improvvisa diminuzione dell'acuità visiva non spiegabile con altre patologie.

- Reclutamento

Di norma, la prima figura che valuta il paziente è l'oculista su richiesta del MMG o dello Specialista di riferimento (neurologo), a cui il paziente di solito si presenta nella fase in cui compare lo scotoma centrale accompagnato da un deterioramento rapido dell'acuità visiva centrale. In alternativa il paziente viene reclutato nel percorso attraverso consulenza specialistica neurologica o oculistica durante accesso al Pronto Soccorso. Nel processo diagnostico, neuroftalmologo, oculista e neurologo lavorano insieme.

L'oculista ha il compito di valutare la capacità visiva del paziente, considerare altre patologie oculari che possano ridurre l'acutezza visiva rapidamente.

Il Neurologo ha il compito di valutare l'obiettività neurologica del paziente, di inquadrare l'anamnesi familiare e personale, di considerare tutte le possibili diagnosi differenziali in cui l'atrofia ottica può essere solo un elemento in un corteo sintomatologico più ampio.

Il Genetista clinico ha il compito di ricostruire l'albero genealogico su almeno tre generazioni, ed inviare i campioni del sangue ai laboratori per l'analisi genetica.

- Diagnosi

Il percorso deve avvalersi delle seguenti strutture:

- **Oftalmologia/neuro-oftalmologia:** per l'esame obiettivo dell'occhio con visus, l'orientamento diagnostico (discriminare tra forme di neurite interstiziale o retrobulbare), per gli esami specialistici (esame del campo visivo, OCT, fluorangiografia, PEV, ERG).
- **Neurologia:** per gli aspetti clinico-anamnestici, per l'inquadramento del paziente e corretto orientamento diagnostico-terapeutico. La valutazione neurologica rappresenta uno strumento essenziale e irrinunciabile per un corretto inquadramento eziologico delle forme di neuropatie ottiche retrobulbari, e per una corretta diagnostica differenziale. Nella valutazione neurologica è fondamentale la raccolta anamnestica familiare e personale, con la ricostruzione dell'albero genealogico su almeno tre generazioni.
- **Genetica Clinica:** per la definizione del pedigree con costruzione dell'albero genealogico e per il *counseling*.

Inquadramento efficace ed efficiente dei pazienti affetti da neuropatie ottiche congenite come Otticopatia di Leber o Otticopatia Autosomica Dominante

- **Laboratorio di genetica:** per l'identificazione dell'alterazione genetico-molecolare. L'analisi molecolare viene effettuata su DNA estratto dal prelievo di sangue del paziente acquisito a seguito di consulenza genetica e permette di confermare un sospetto clinico. L'identificazione della mutazione nel probando consente di confermare la diagnosi clinica. La ricerca della specifica mutazione nei familiari permette di accertarne il pattern ereditario (oppure in alcuni casi l'insorgenza de novo), determinando uno specifico rischio di ricorrenza per l'eventuale prole.
- **Neuroradiologia:** per esami di neuroimaging cerebrale. Un esame di neuroimaging dell'encefalo e del rachide è fondamentale per escludere la causa più comune di neuropatia ottica retrobulbare che è quella infiammatoria disimmunitaria (sclerosi multipla, malattia di Devic). Tuttavia la diagnosi differenziale non è sempre facile e sono descritti casi di overlap (sindrome di Harding, forme di Leber plus).
- **Cardiologia:** per valutazione clinica ed ECGrafica nei follow-up.
- **Laboratorio di Biochimica:** Può essere utile l'analisi del lattato e del piruvato.
- **Neurofisiologia:** Potenziali evocati visivi ed acustici.

Conclusione del percorso diagnostico è:

l'inserimento dei dati del paziente nel Registro Regionale Malattie Rare da parte dell'oculista, del neuro-oftalmologo o del neurologo abilitato.

- **Follow-up**
 - Oculista-Neuro-oftalmologo (Visus, OCT, Esame campo visivo) (esami richiesti dall'AIFA per iniziare il trattamento o per continuarlo)
 - Neurologo
 - Genetista clinico

ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

Esame/Procedura	Indicazioni
Visita neuro-oftalmologica/oculistica	Diagnosi e follow-up
Valutazione neurologica	Diagnosi e follow-up
OCT	Diagnosi e follow-up
RMN encefalo con studio del nervo ottico	Diagnosi
Analisi genetica	Diagnosi
Counseling genetico	Diagnosi
Campo visivo	Diagnosi e follow-up
Genetista clinico	Diagnosi e follow-up
Visita cardiologica	Diagnosi e follow-up
ERG, PEV, Test dei colori	Diagnosi

- **Trattamento**

Idebenone (Raxone) è attualmente la prima e unica terapia approvata per la LHON, mentre per la DOA iniziano ad esserci evidenze che suggeriscono la stessa terapia che però deve essere approvata dall'AIFA per i singoli casi.

La posologia per entrambe le forme è la stessa e una precoce diagnosi ha notevoli ripercussioni sul successo terapeutico.

L'idebenone deve essere iniziato il prima possibile al dosaggio **di 900mg/die (Raxone 150 mg 3 cp x3/die)** nei pazienti che hanno una durata di malattia inferiore al 1 anno dall'insorgenza di malattia nel secondo occhio. Il trattamento con Idebenone deve essere continuato per almeno 12 mesi prima di vedere se la terapia sia effettivamente efficace. La valutazione di efficacia della terapia deve attualmente si attiene ai criteri della scheda AIFA che prevedono che possano proseguire la terapia pazienti che abbiano un recupero clinicamente rilevante. Se la terapia non è efficace dopo un anno di stabilizzazione (ossia assenza di recupero) va considerata l'interruzione di malattia. Se vi è una risposta positiva la terapia viene continuata sino alla fase di raggiungimento del plateau (stabilità dopo un altro anno di terapia).

Tali raccomandazioni sono il frutto di una consensus internazionale pubblicata sul JNO (Carelli et al., JNO 2017).

Attualmente la fornitura di Idebenone è sotto il monitoraggio AIFA.

Per la LHON il genotipo può influenzare significativamente il recupero:

- m.3460G>A è associata con la peggiore possibilità di recupero nell'acuità visiva
- m.11778G>A ha un fenotipo intermedio.
- m.14484T>C è associata con il miglior recupero a lungo termine

Astenersi dal fumo e da altre possibili sostanze tossiche in ogni fase di malattia.

In discussione l'uso di farmaci neurotrofici come terapia a lungo termine.

- **Profilo assistenziale in corso di gravidanza**

Non vi sono particolari necessità assistenziali delle donne in gravidanza.

- **Aspetti assistenziali**

Prevista invalidità civile (età adulta): si

Prevista indennità di frequenza (età pediatrica): si

L'uso di ausili visivi può essere benefico nei pazienti che presentano una grave riduzione dell'acuità visiva: si

In caso vi fosse un sospetto diagnostico di LHON o DOA sulla base dei criteri menzionati nel presente documento, le indagini diagnostiche potranno essere effettuate utilizzando il codice di esenzione R99, che corrisponde al codice di sospetta malattia rara.

Inquadramento efficace ed efficiente dei pazienti affetti da neuropatie ottiche congenite come Otticopatia di Leber o Otticopatia Autosomica Dominante

Esenzione dopo l'accertamento della diagnosi:

- per la LHON utilizzare il codice RF0300 per il certificato di diagnosi di malattia rara e per il piano terapeutico annuale.
- per la DOA utilizzare il codice RCG081 per il certificato di diagnosi di malattia rara e per il piano terapeutico annuale.

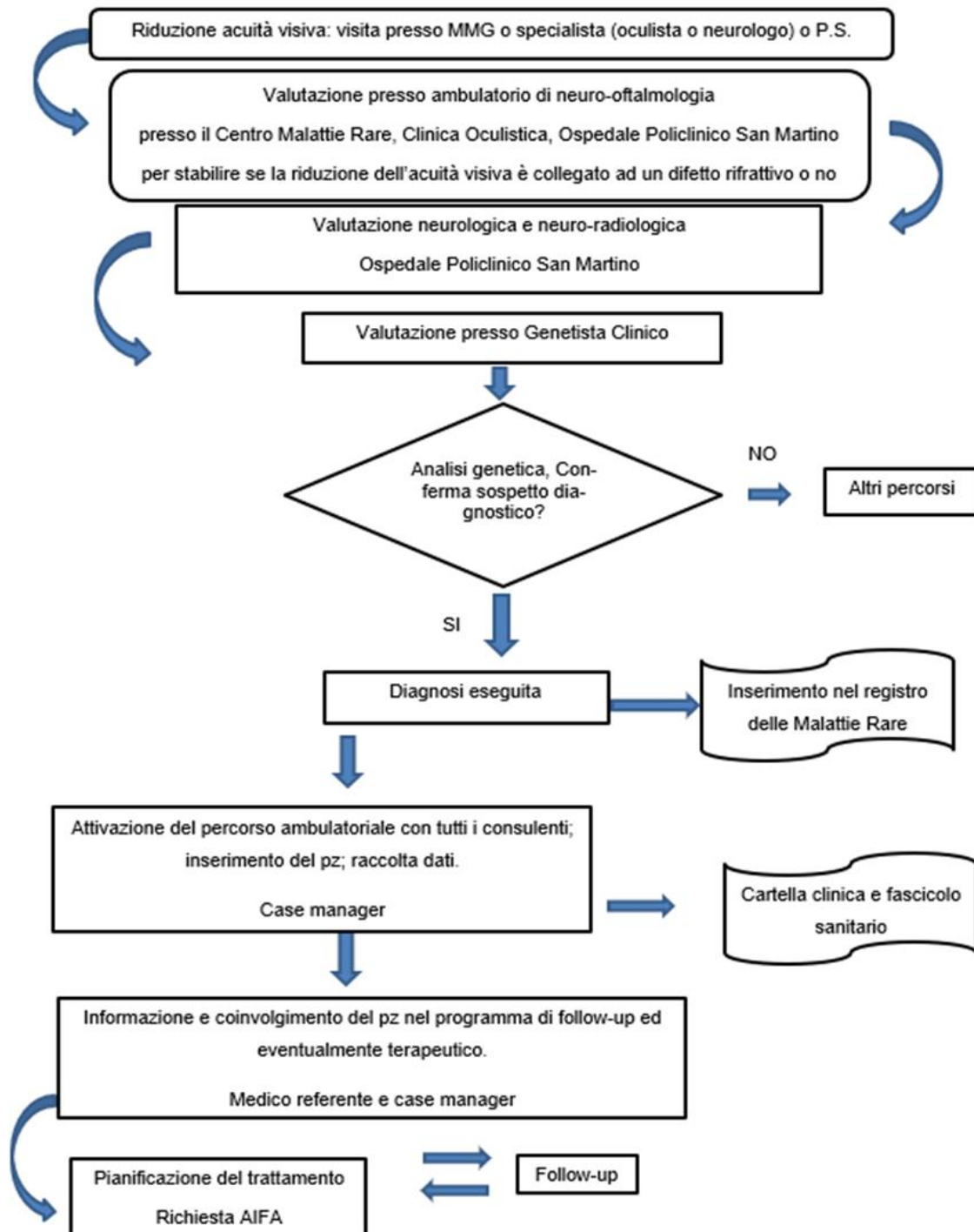
Tale codice serve al malato per avere gratuitamente esami utili nel follow-up clinico, biochimico e strumentale e per i farmaci relativi alla patologia di base elencati nel piano terapeutico di ogni paziente.

Provvedimenti Legge 104/1992 per frequenti visite di controllo, trattamenti riabilitativi e terapeutici.

Dataset minimo utile anche per AIFA legati al singolo controllo:

- Valutazione genetista clinico per anamnesi familiare
- Data insorgenza (primo occhio / secondo occhio) e loro progressione
- Controllo oculistico con valutazione acuità visiva, campo visivo, OCT
- Valutazione neurologica

FLOWCHART PORMR OTTICOPATIE CONGENITE



4. Documenti di Riferimento

1. Carelli V, Ross-Cisneros FN, Sadun AA. *Mitochondrial dysfunction as a cause of optic neuropathies*. Prog Retin Eye Res. 2004;23(1):53–89.
2. Harding AE, Sweeney MG, Govan GG, Riordan-Eva P. *Pedigree analysis in Leber hereditary optic neuropathy families with a pathogenic mtDNA mutation*. Am J Hum Genet. 1995;57(1):77–86.
3. Jurkute N, Harvey J, Yu-Wai-Man P. *Treatment strategies for Leber hereditary optic neuropathy*. Curr Opin Neurol. 2019 Feb;32(1):99-104.
4. Jurkute N, Yu-Wai-Man P. Leber hereditary optic neuropathy: bridging the translational gap. Curr Opin Ophthalmol. 2017 Sep;28(5):403-409
5. Carelli V, Carbonelli M, de Coo IF, Kawasaki A, Klopstock T, Lagrèze WA, La Morgia C, Newman NJ, Orssaud C, Pott JWR, Sadun AA, van Everdingen J, Vignal-Clermont C, Votruba M, Yu-Wai-Man P, Barboni P. International Consensus Statement on the Clinical and Therapeutic Management of Leber Hereditary Optic Neuropathy. J Neuroophthalmol. 2017 Dec;37(4):371-381.
6. La Morgia C, Carbonelli M, Barboni P, Sadun AA, Carelli V. Medical management of hereditary optic neuropathies. Front Neurol. 2014 Jul 31;5:141.
7. Wang MY, Sadun AA. *Drug-related mitochondrial optic neuropathies*. Neuroophthalmol. 2013 Jun;33(2):172-8.
8. Balducci N, Savini G, Cascavilla ML, La Morgia C, Triolo G, Giglio R, Carbonelli M, Parisi V, Sadun AA, Bandello F, Carelli V, et al. *Macular nerve fibre and ganglion cell layer changes in acute Leber's hereditary optic neuropathy*. Br J Ophthalmol. 2016;100(9):1232–7.
9. Barboni P, Carbonelli M, Savini G, Ramos Cdo V, Carta A, Berezovsky A, Salomao SR, Carelli V, Sadun AA. *Natural history of Leber's hereditary optic neuropathy: longitudinal analysis of the retinal nerve fiber layer by optical coherence tomography*. Ophthalmology. 2010;117(3):623–7.
10. Carelli V, La Morgia C, Valentino ML, Rizzo G, Carbonelli M, De Negri AM, Sadun F, Carta A, Guerriero S, Simonelli F, Sadun AA, et al. *Idebenone treatment in Leber's hereditary optic neuropathy*. Brain. 2011;134(Pt 9):e188.
11. Garone C, Viscomi C. *Towards a therapy for mitochondrial disease: an update*. Biochem Soc Trans. 2018;46(5):1247–61.
12. Ghelli A, Degli Esposti M, Carelli V, Lenaz G. *Changes in mitochondrial complex I activity and coenzyme Q binding site in Leber's hereditary optic neuropathy (LHON)*. Mol Aspects Med. 1997;18(Suppl):S263-267.
13. Giordano L, Deceglie S, d'Adamo P, Valentino ML, La Morgia C, Fracasso F, Roberti M, Cappellari M, Petrosillo G, Ciaravolo S, Parente D, et al. *Cigarette toxicity triggers Leber's hereditary optic neuropathy by affecting mtDNA copy number, oxidative phosphorylation and ROS detoxification pathways*. Cell Death Dis. 2015;6:e2021.

14. Heitz FD, Erb M, Anklin C, Robay D, Pernet V, Gueven N. *Idebenone protects against retinal damage and loss of vision in a mouse model of Leber's hereditary optic neuropathy.* PLoS ONE. 2012;7(9):e45182.
15. Zullo SJ. *Gene therapy of mitochondrial DNA mutations: a brief, biased history of allotopic expression in mammalian cells.* Semin Neurol. 2001;21(3):327–35.
16. Amati-Bonneau P, Valentino ML, Reynier P, Gallardo ME, Bornstein B, Boissiere A, Campos Y, Rivera H, de la Aleja JG, Carroccia R, Iommarini L, et al. *Opa1 mutations induce mitochondrial DNA instability and optic atrophy "plus" phenotypes.* Brain. 2008;131(Pt 2):338–51.
17. Barboni P, Valentino ML, La Morgia C, Carbonelli M, Savini G, De Negri A, Simonelli F, Sadun F, Caporali L, Maresca A, Liguori R, et al. *Idebenone treatment in patients with opa1-mutant dominant optic atrophy.* Brain. 2013;136(Pt 2):e231.
18. Romagnoli M, La Morgia C, Carbonelli M, Di Vito L, Amore G, Zenesini C, Cascavilla ML, Barboni P, Carelli V. *Idebenone increases chance of stabilization/recovery of visual acuity in opa1-dominant optic atrophy.* Ann Clin Transl Neurol. 2020;7(4):590–4.
19. Sarzi E, Seveno M, Piro-Megy C, Elziere L, Quiles M, Pequignot M, Muller A, Hamel CP, Lenaers G, Delettre C. *Opa1 gene therapy prevents retinal ganglion cell loss in a dominant optic atrophy mouse model.* Sci Rep. 2018;8(1):2468.
20. Smith TG, Seto S, Ganne P, Votruba M. *A randomized, placebo-controlled trial of the benzoquinone idebenone in a mouse model of opa1-related dominant optic atrophy reveals a limited therapeutic effect on retinal ganglion cell dendropathy and visual function.* Neuroscience. 2016;319:92–106.