



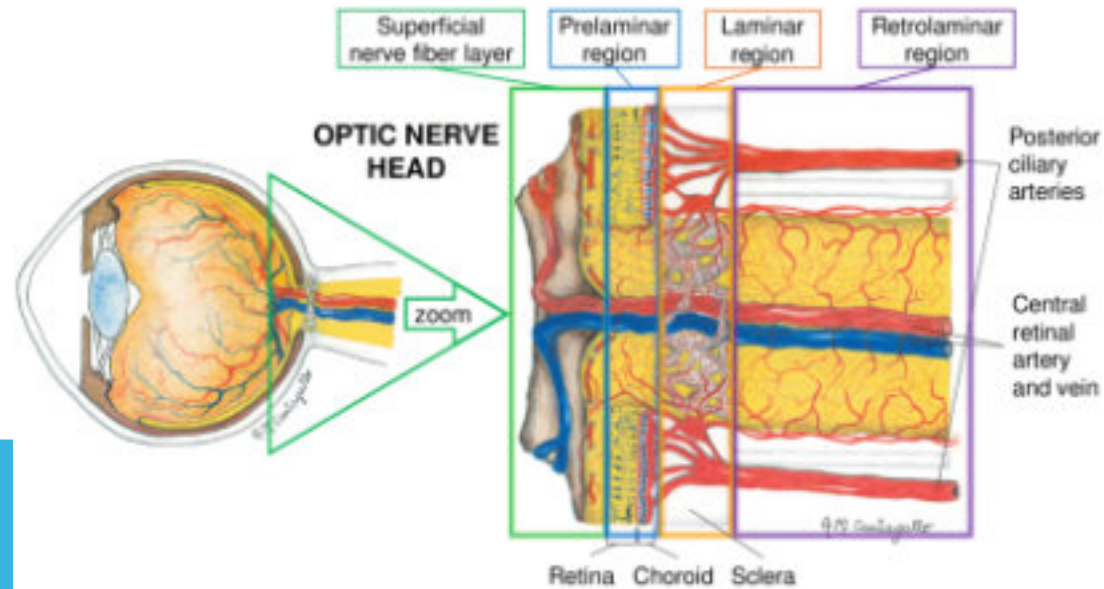
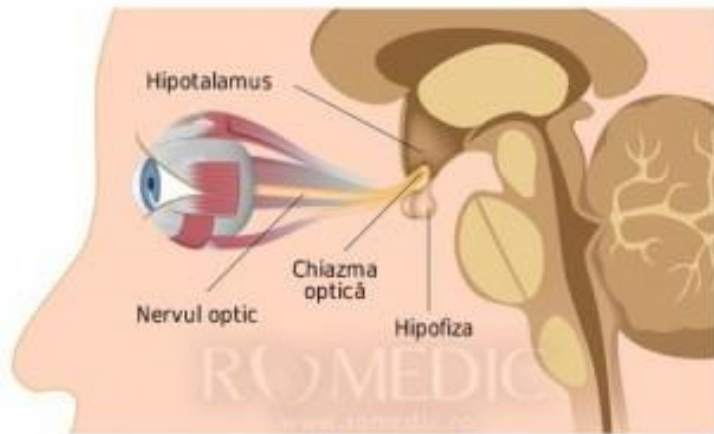
**NEUROPATIILE OPTICE EREDITARE  
CONDUITĂ DE DIAGNOSTIC  
ȘI  
TRATAMENT**



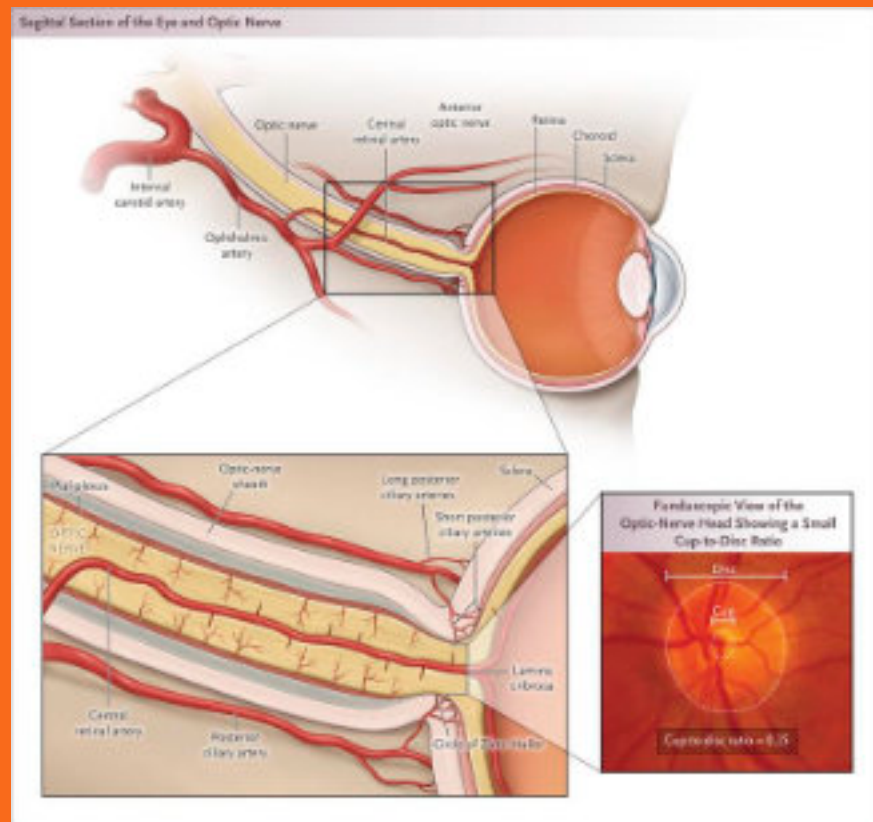
DR. IORGARALUCA, DR. UNTU RĂZVAN,  
AN,

PROF. DR. COSTIN DĂNUȚ

Neuropatiile optice ereditare reprezintă un grup heterogen de afecțiuni caracterizate prin degenerescenta axonilor celulelor ganglionare și a țesutului de susținere, fiind rezultatul unor alterări genetice

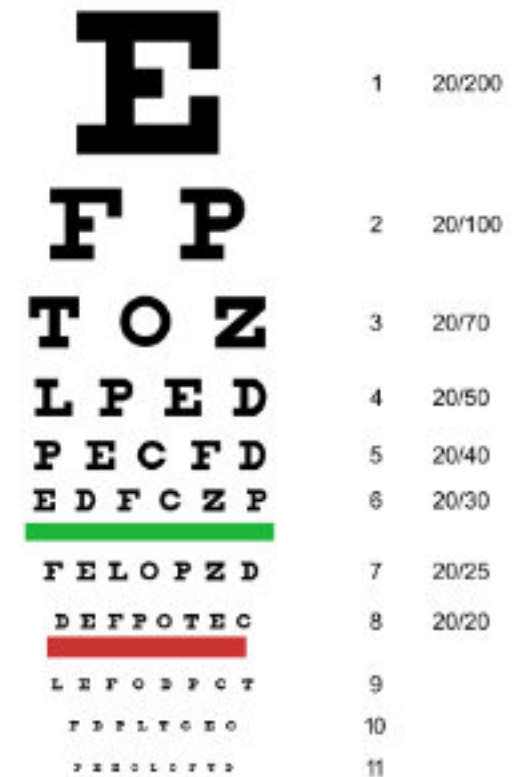


# CARACTERISTICILE UNEI NEUROPATII OPTICE

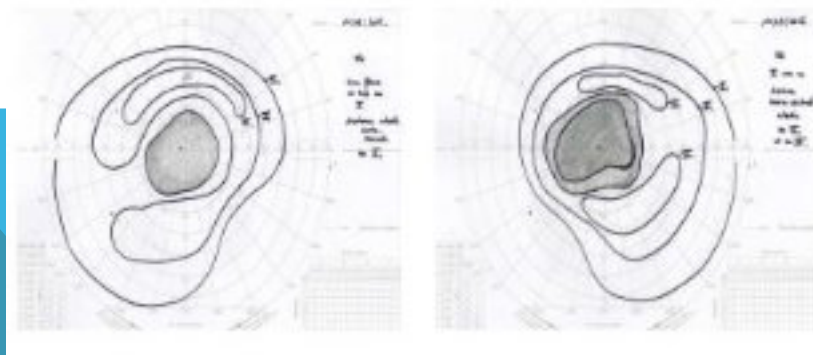
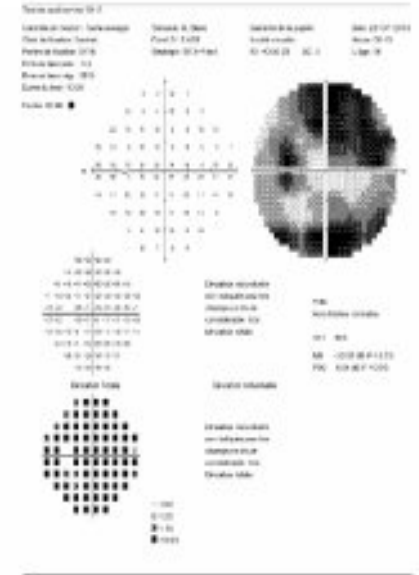
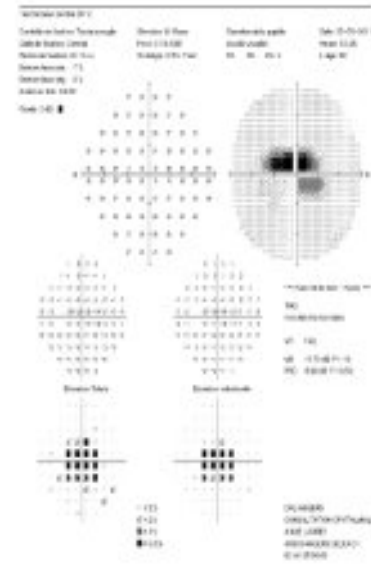
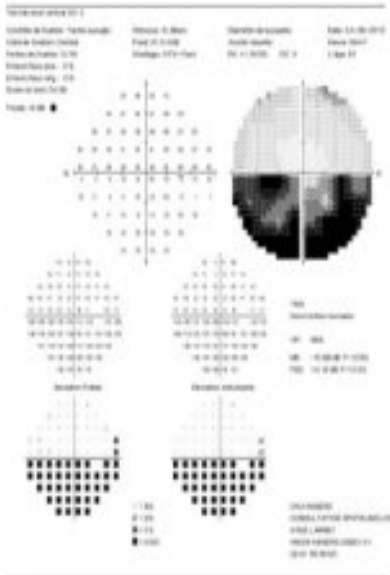


# 1. Scăderea acuității vizuale

- Variabilă în funcție de cauză
- De la 10/10 la absența percepției luminii
- Acut sau progresiv
- Unilateral sau bilateral

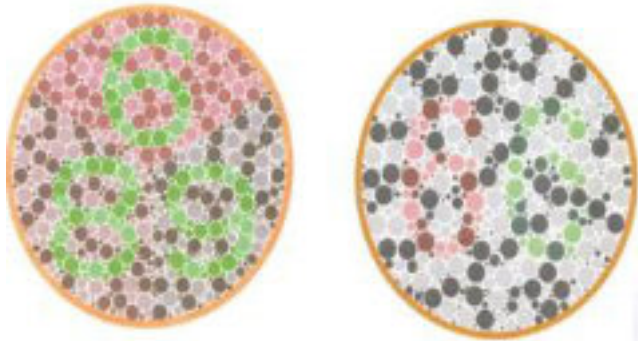


## 2. Afectarea câmpului vizual



### 3. Afectarea simțului cromatic –discromatopsie

În neuropatia optică sunt afectate cel mai frecvent conurile receptoare pentru culoarea roșie – discromatopsie axa roșu – verde.



Normal

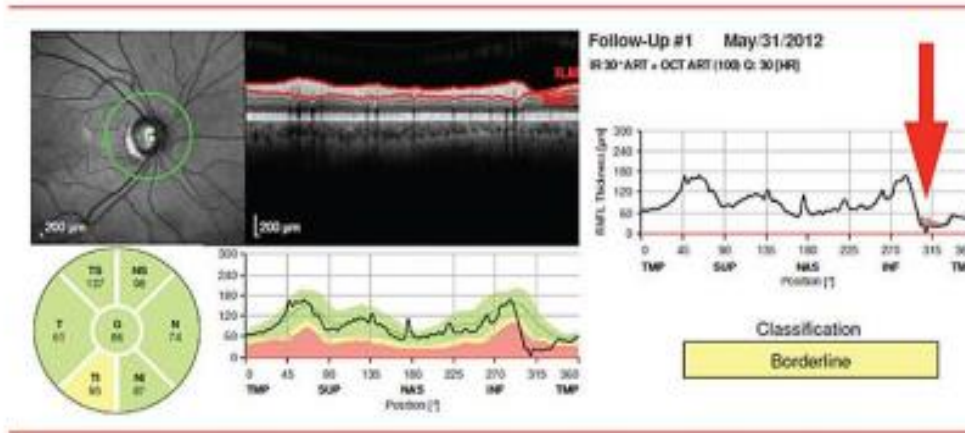
Protanopie

Deutérano pie

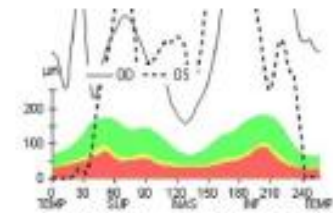
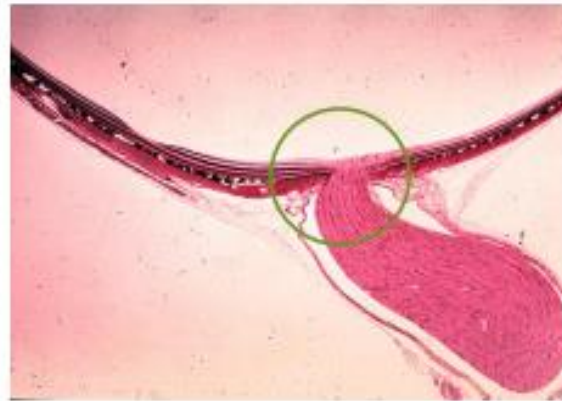
Tritanopie

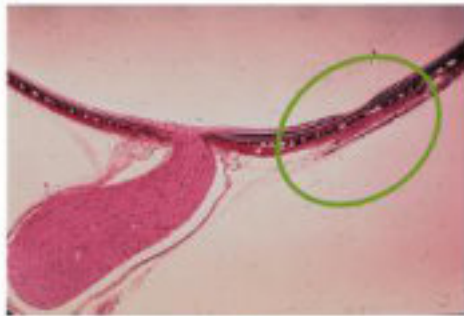
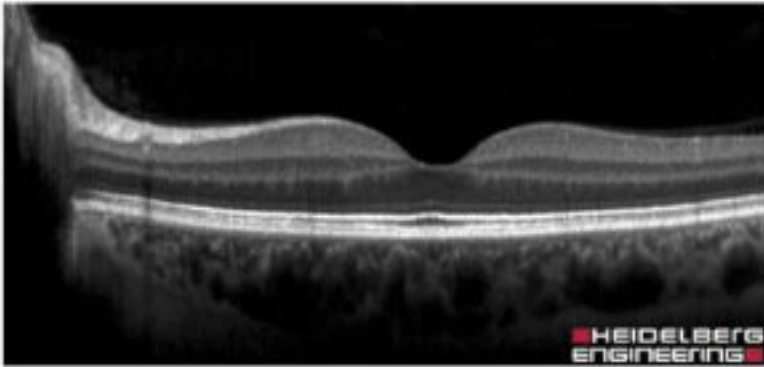


# Metode de explorare în neuropatiile optice

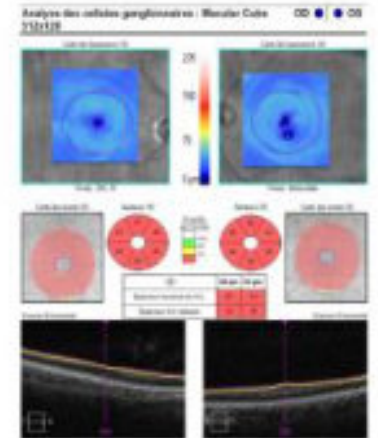
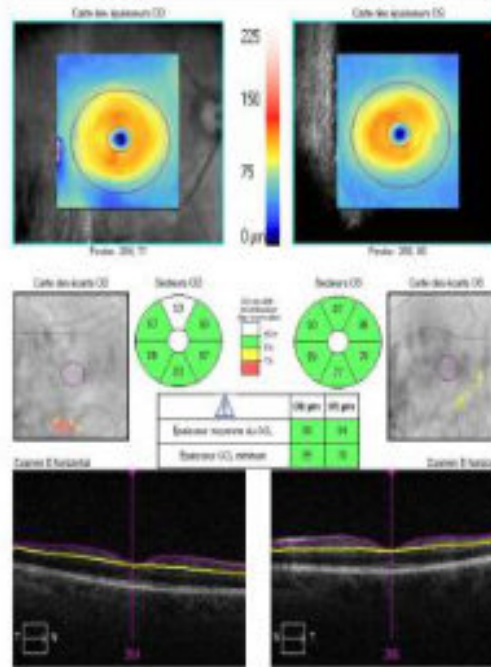


OCT RNFL





lyse des cellules ganglionnaires : Macular Cube 00 08  
x128



## OCT CELLULES GANGLIONNAIRES



## Semne clinice în neuropatiile optice

Neuropatiile optice se împart în

-Glaucomatoase

-Inflamatorii -durere unilaterală și acută în timpul mobilizării, răspuns bun la terapia cu corticosteroizi, fund de ochi normal sau edem papilar

-Ischemice - deficit altitudinal unilateral, edem papilar (de exclus boala Horton)

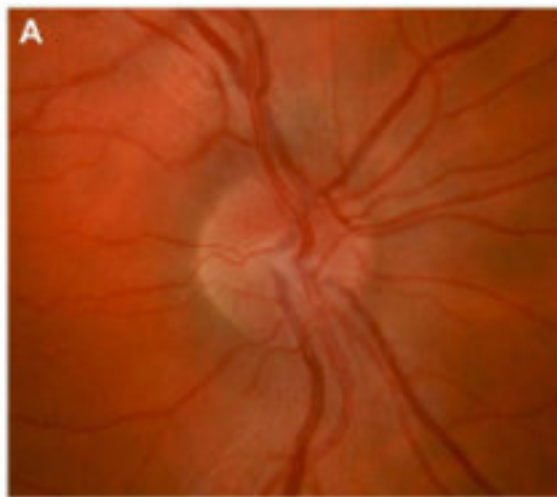
-Toxice -bilateral, context anamnestic

-Compresive -pot fi asociate cu alte semne clinice, paralizie oculomotorie, exoftalmie

-Traumatice - context evident

-Ereditare -istoric familial (dar nu întotdeauna ...), semne suplimentare oftalmologice, bilaterale.

# NEUROPATIA OPTICĂ EREDITARĂ

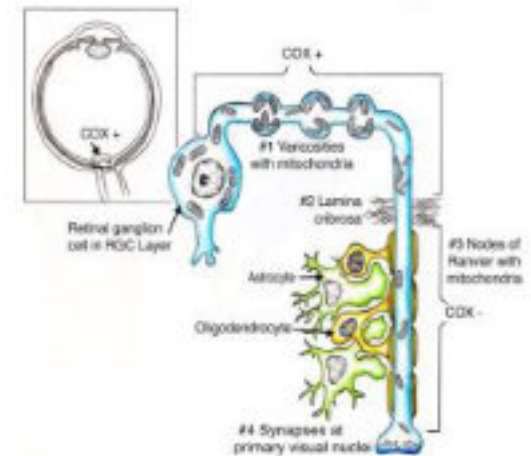


Neuropatiile optice ereditare –un grup heterogen de patologii ale nervul optic

- pot fi transmise în mod autozomal dominant, autozomal recesiv, legat de X sau mitocondrial
- vulnerabilitatea și moartea selectivă a celulelor ganglionare retiniene suprapuse unei disfuncții mitocondriale


### Clinic

- scăderea bilaterală a acuității vizuale
- afectarea centrală a câmpului vizual –scotoame centrale sau cecocentrale.
- Afectarea nervului optic este de cele mai multe ori permanentă și progresivă, conducând la atrofie optică



Carelli et al. 2004

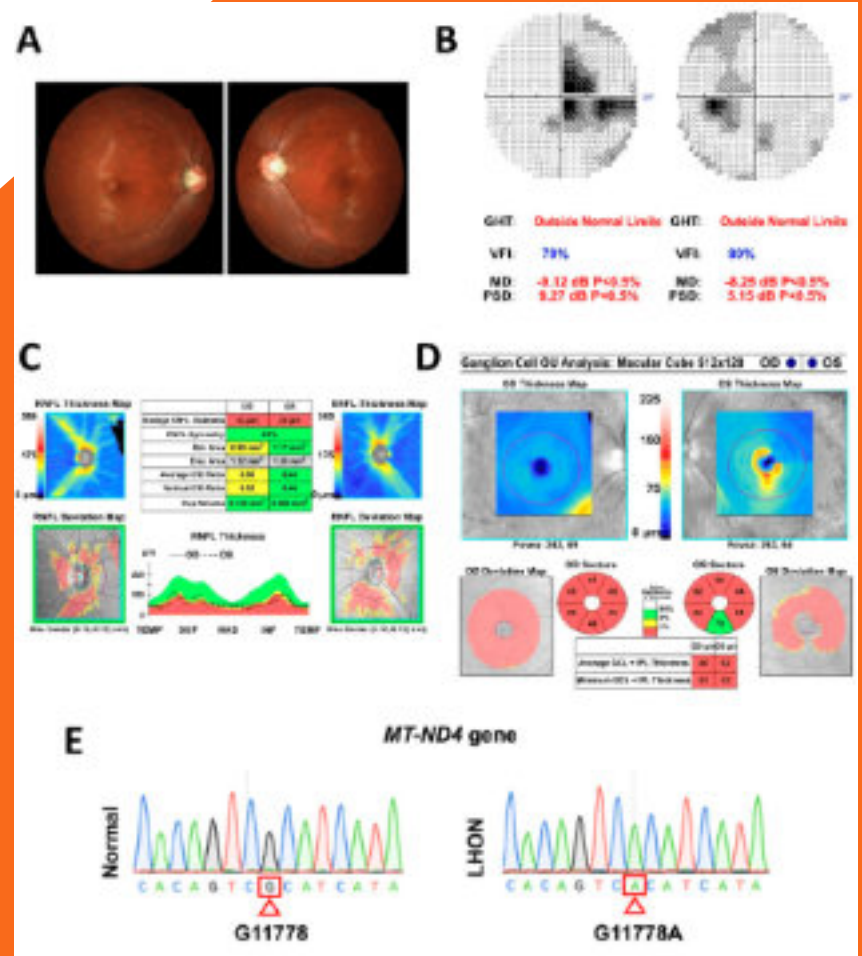
În practică întâlnim patru situații clinice

- Neuropatia optică aparent izolată
  - Neuropatia optică ca simptom predominant sau revelator
  - Neuropatia optică ca simptom printre altele în cadrul unui sindrom neurologic
  - Sindrom neurologic complex unde descoperirea neuropatiei optice ne poate orienta
- 

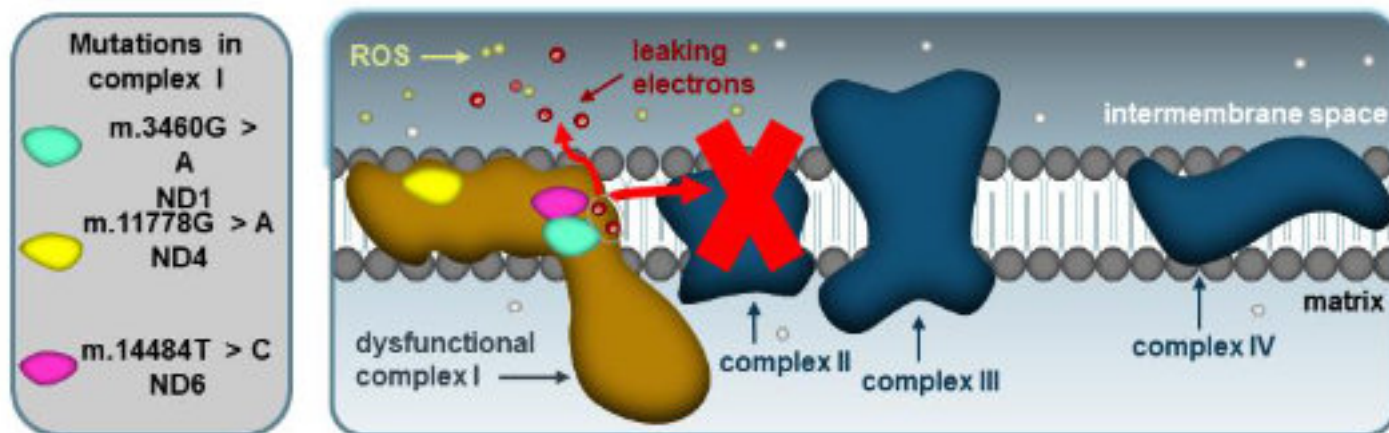
## Diagnostic diferențial atrofie optică dominantă vs neuropatia optică Leber

	Atrofia optică dominantă	Neuropatia optică ereditară Leber
Prevalența	1/50000–1/10000	1–9/100000
Mod de transmitere	autozomal dominant	Mitocondrial, matern
Gene implicate	OPA1	ADN mitocondrial Mutatii frecvente m.1778G>A, m.3460A>G, m.14484T>C
Sexe ratio	B=F	B>>>F(10–20%)
Vârsta de apariție	Primua decadă	10–30ani
Mod de apariție	Progresiv	Brutal, Sever Unilateral apoi afectare bilaterală în săptămânile/lunile următoare
Severitate	AV>1/10	AV<1/10
Discromatopsie	Albastru –galben	Roșu – verde
Fund de ochi	Atrofie +-excavație papilară	debut: pseudo edeme papilar apoi atrofie
Simptome asociate	20% cazuri: surditate, oftalmoplegie, ptoză, neuropatie periferica, ataxie	Leber « plus » : neuropatie periferică, miopatie, afectare cardiacă, simptome similar scleroză multiplă

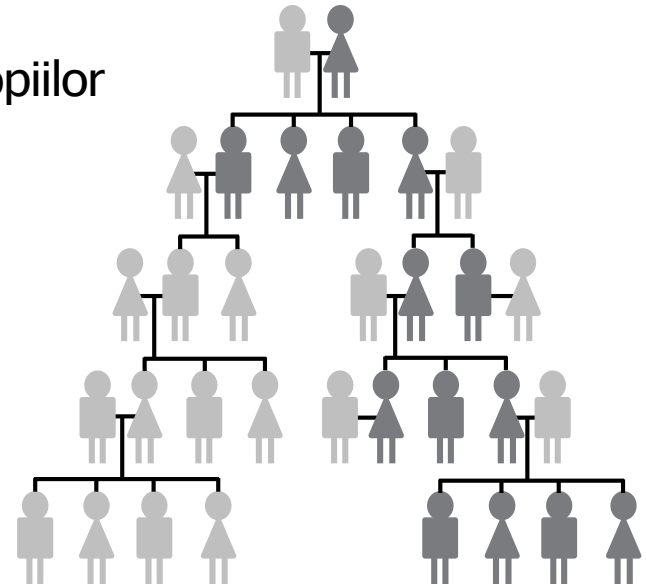
# NEUROPATIA OPTICĂ EREDITARĂ LEBER



- Neuropatia optică ereditară (LHON) Leber a fost descrisă pentru prima dată în 1871 de oftalmologul german Theodore Leber
- LHON se caracterizează prin pierderi vizuale subacute bilaterale, nedureroase, care se dezvoltă pe parcursul vieții adulte tinere.
- LHON este cea mai frecventă afecțiune mitocondrială și aproximativ 45 de mutații au fost legate de LHON.
- Este mai frecvent la bărbați decât la femei.
- Apare de obicei între 15 și 35 de ani.
- În termen de 1 an > 90% dintre pacienți prezintă deficiență de vedere la ambii ochi.
- Prevalența este de ~ 1,9 - 3,2 / 100 000 în UE

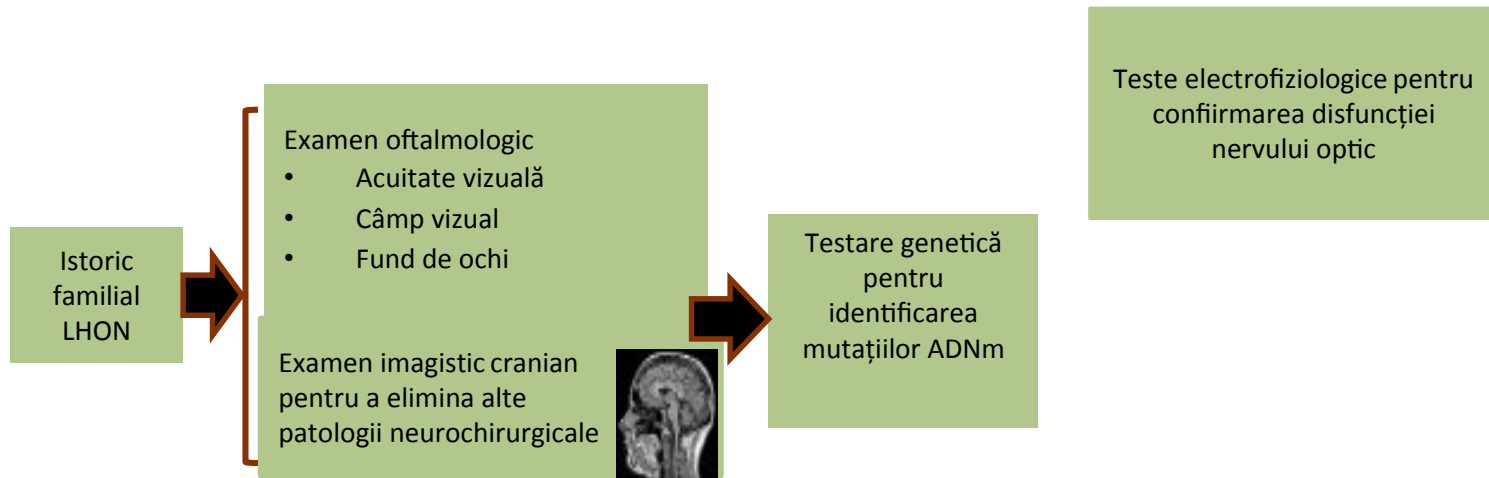


- LHON este cea mai frecventă afecțiune mitocondrială moștenită matern.
- O persoană poate purta o mutație a ADN-ului mitocondrial (mtDNA) fără să prezinte semne sau simptome vizuale .
- Mutațiile LHON sunt transmise exclusiv de la mamă copiilor săi, fără contribuție paternă.
- Nu toți purtătorii de mutații LHON dezvoltă simptome.
- Interacțiunea factorilor genetici și de mediu, precum și a factorilor anatomici, fiziologici și hormonalți modulează riscul afectării vizuale





Diagnosticul de LHON implică o serie de examene clinice, incluzând consult oftalmologic, neurologic, de medicină internă.



Sunt utilizate următoarele teste genetice:

- Analiza mutațiilor AND mitocondrial -m.11778 G> A, m.3460 G> A și m.14484 T> C
- Analiza secvențială/scanarea restului genomului mitocondrial pentru alte mutații mitochondriale care pot apărea la ~ 10% din pacienți

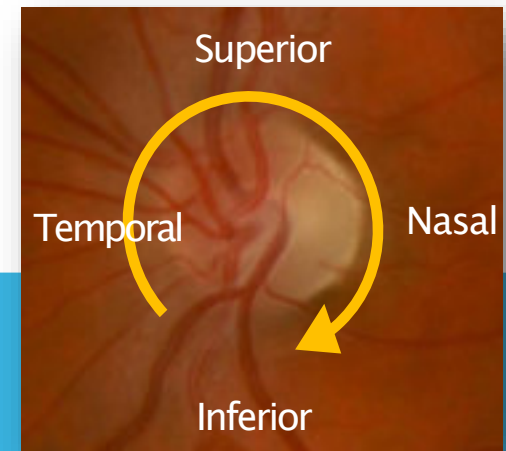
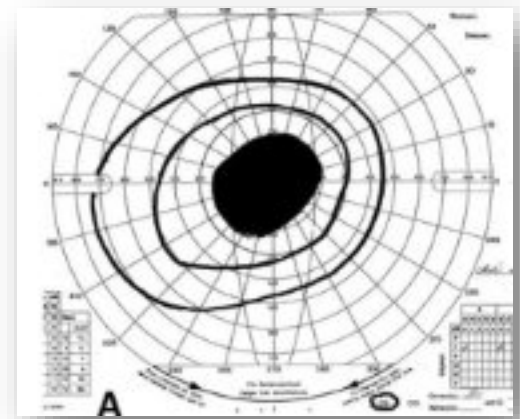
Confirmarea diagnosticului LHON prin testare genetică trebuie efectuată cât mai curând posibil pentru inițierea precoce a tratamentului.

Primele simptome includ:

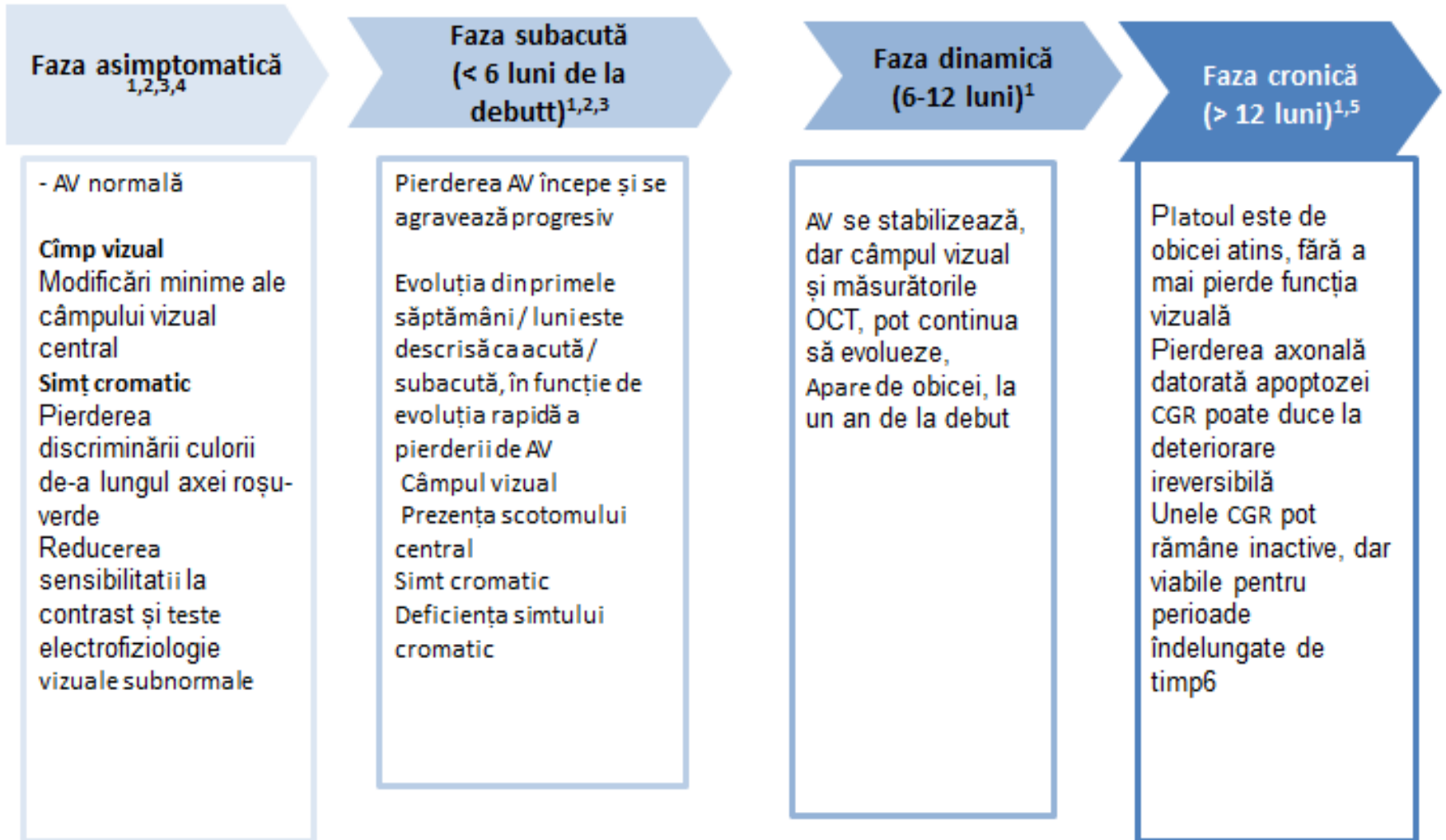
- Scotom central sau centralcecal
- Discromatopsie
- poate exista deficit pupilar (la pacienții cu pierderi de vedere asimetrice / monoculare)

Fundul de ochi în faza acută poate arăta:

- tortuozitate vaselor, fără leakage
- edemațierea fibrelor nervoase retiniene RNFL în jurul discului optic
- hiperemia discului optic datorită telangiectazilor peripapilare
- edemațierea și apoi atrofia RNFL

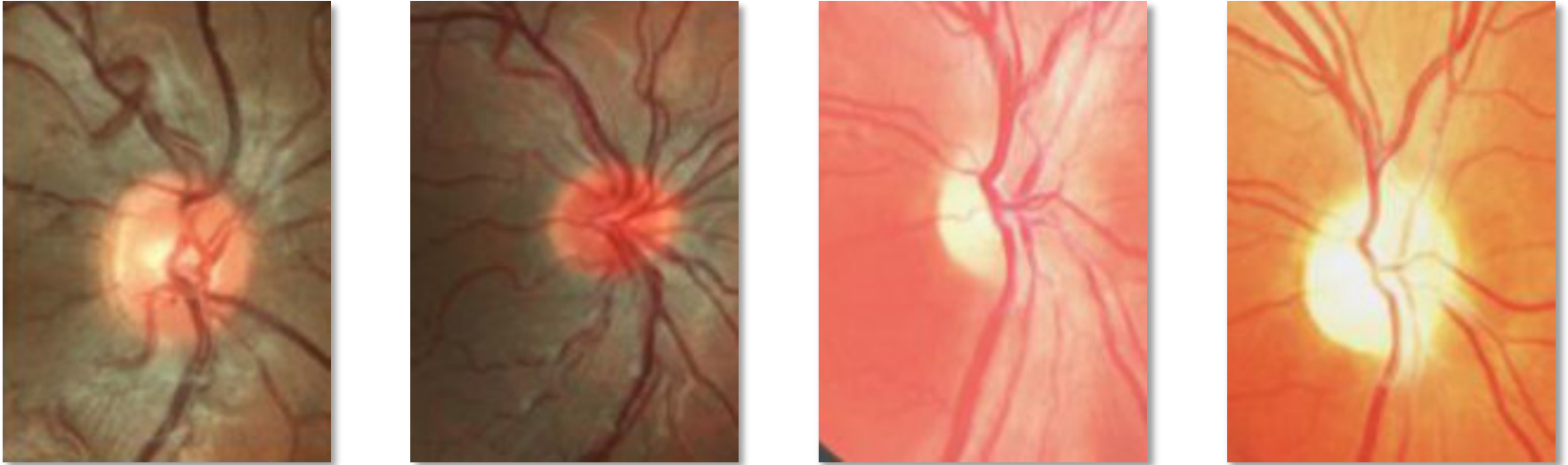


# Stadiile evolutive LHON



1. Carelli V et al. Acta Ophthalmologica. 2016; 94:S256; 2. Yu-Wai-Man et al. Prog Retin Eye Res. 2011; 30:81-114;  
3. Yu-Wai-Man et al. J Med Genet. 2009; 46: 145-8; 4. Newman NJ et al. Am J Ophthalmol. 2006; 141:1061-7;  
5. Gueven N. Biol Med. 2014; 1:1-6; 6. Howell N. Vision Res. 1998; 38:1495-1504

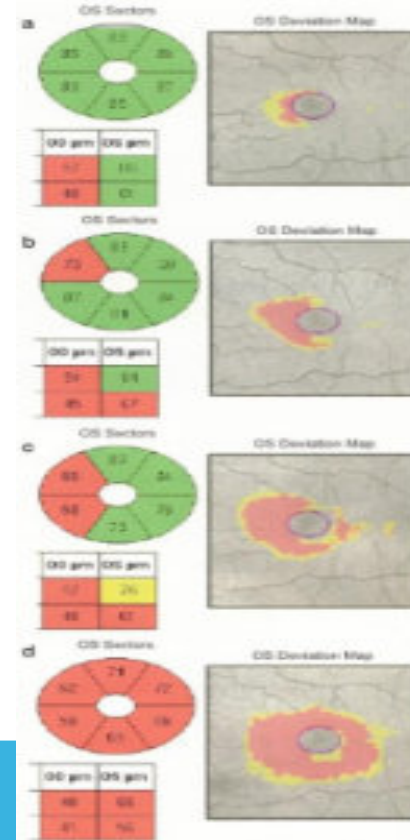
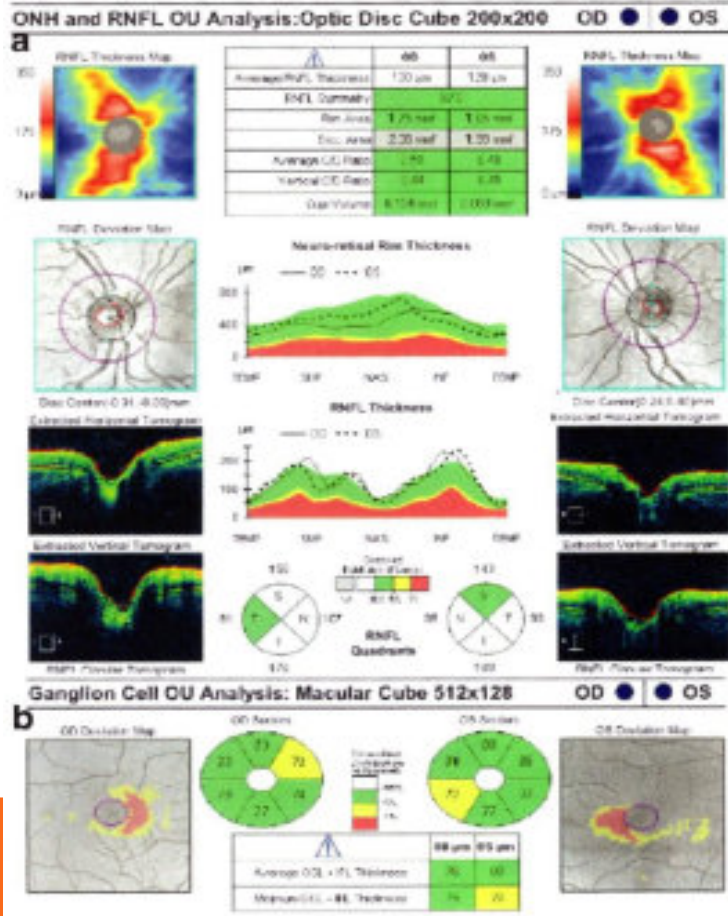
# Examenul fundului de ochi



Carelli V et al. Acta Ophthalmologica. 2016

- În faza asimptomatică modificările discului optic și a vascularizației retiniene sunt subtile, începând adesea înainte ca acuitatea vizuală să fie afectată.
- În faza subacută se observă edemația RNFL și paloarea temporală a discului optic.
- În faza dinamică, edemația scade și este evidentă extinderea palorii.
- În faza cronică, atrofia și subțierea RNFL se manifestă ca paloare a discului optic

OCT este o investigație utilă la pacienții cu LHON.



OCT în faza acută LHON

Evoluția atrofiei RGC în LHON

(from Andrzej Grzybowski, Piero Barboni, OCT in central nervous system disease. The eye as a window to the brain, 2016, Switzerland, Springer International Publishing, ISBN 978-3-319-24083-1)

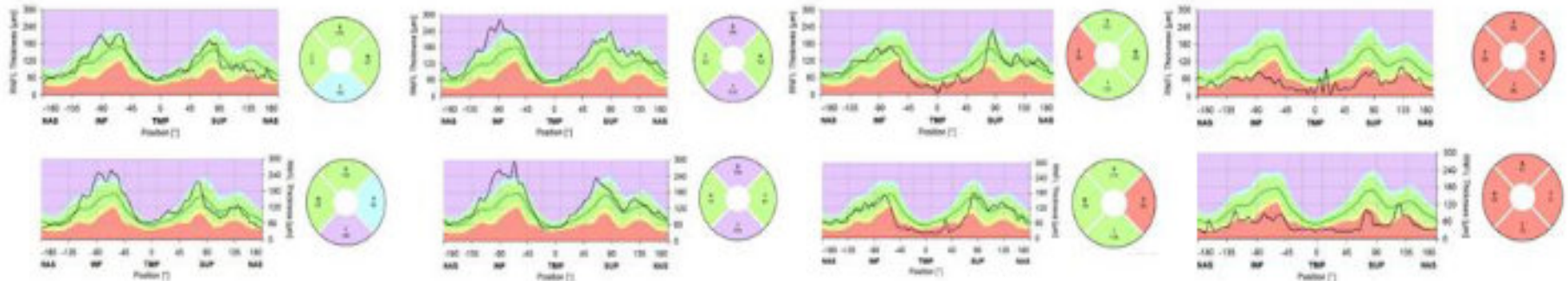
1. În faza asimptomatică se observă edemațierea semnificativă a RNFL peripapilare în cadranele temporale și inferioare.
2. Faza subacută arată o edemațiere RNFL în cadranele nazale și superioare și atrofie în cadranul temporal.
3. În faza dinamică se detectează atrofie RNFL peripapilar .
4. În faza cronică atrofia este adesea vizibilă pe imaginile de fund de ochi.

**Asymptomatic phase**  
(mutation carriers, pre-onset)<sup>1</sup>

**Subacute phase**  
(< 6 months from onset)<sup>1</sup>

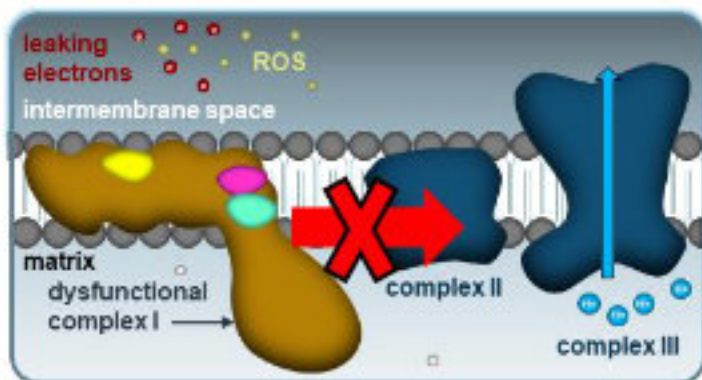
**Dynamic phase**  
(6-12 months)<sup>1</sup>

**Chronic phase**  
(> 12 months)<sup>1</sup>

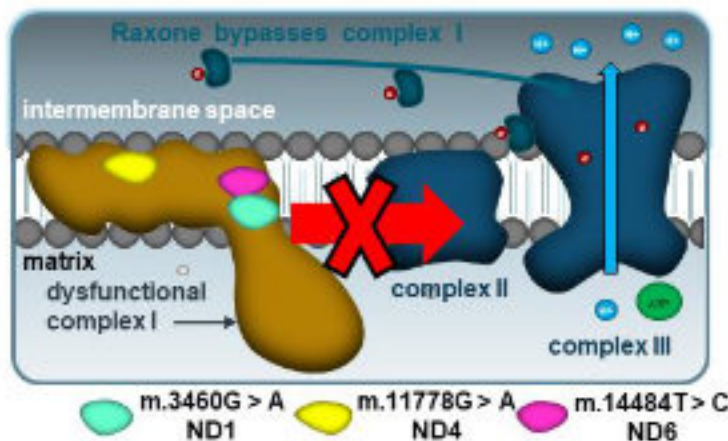


- Idebenona (Raxone (®)), o benzoquinonacu lanț scurt, este singurul medicament specific bolii aprobat pentru a trata afectarea vizuală la pacienții cu LHON.
- Idebenona restabilește producția de energie celulară și reactivează celulele reticulare inactive, dar viabile, favorizând recuperarea vederii.
- Klopstock T a efectuat un studiu de 24 de săptămâni multi-centric, dublu-orb, randomizat, la 85 de pacienți cu LHON. Acest prim studiu randomizat oferă dovezi că pacienții cu acuitate vizuală scăzută beneficiază cel mai mult de tratamentul cu idebenonă, care este sigur și bine tolerat.
- Heitz și colab. au investigat efectul protector al idebenonei într-un model de șoarece LHON, prin care disfuncția complexului mitocondrial a fost cauzată de expunerea la rotenonă. În acest model, idebenona a protejat împotriva pierderii celulelor ganglionului retiniene, reducerii grosimii retiniene și a gliozei.

Disruption of the electron transport chain reduces the number of protons pumped into the intermembrane space



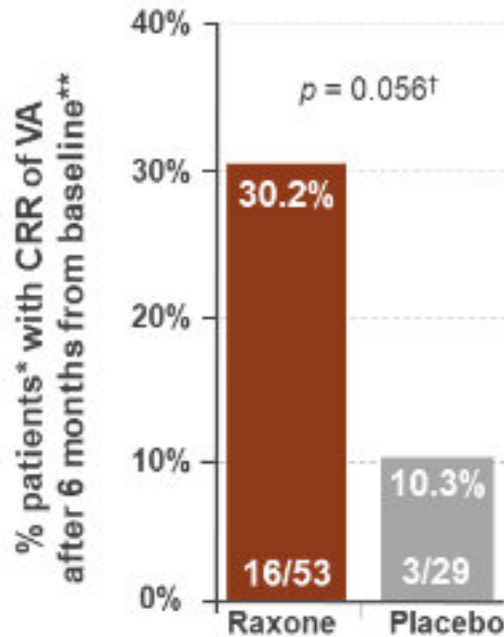
Raxone acts as an electron shuttle - restores proton pumping and ATP production



RHODOS este primul și singurul studiu randomizat, placebo–controlled cu Raxone la pacienții cu LHON. Evoluția AVa arătat un beneficiu la pacienții tratați cu idebenonă.

Studiul a constatat că:












- 1 din 3 pacienți din grupul Raxone au prezentat o recuperare clinică relevantă
- 28% dintre pacienții care au fost „off-chart” la baseline au prezentat o recuperare clinică relevantă în grupul tratat cu idebenonă
- Toți pacienții din grupul tratat cu AV bună la momentul inițial ( $\leq 0,5$  logMAR) au rămas sub pragul deficienței vizuale severe



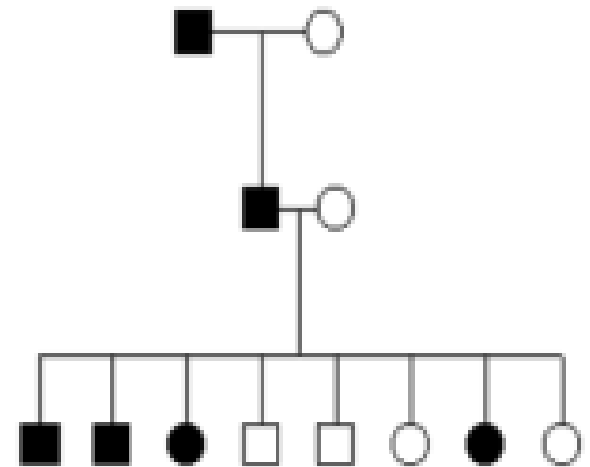


# ATROFIE OPTICĂ DOMINANTĂ SAU BOALA KJER

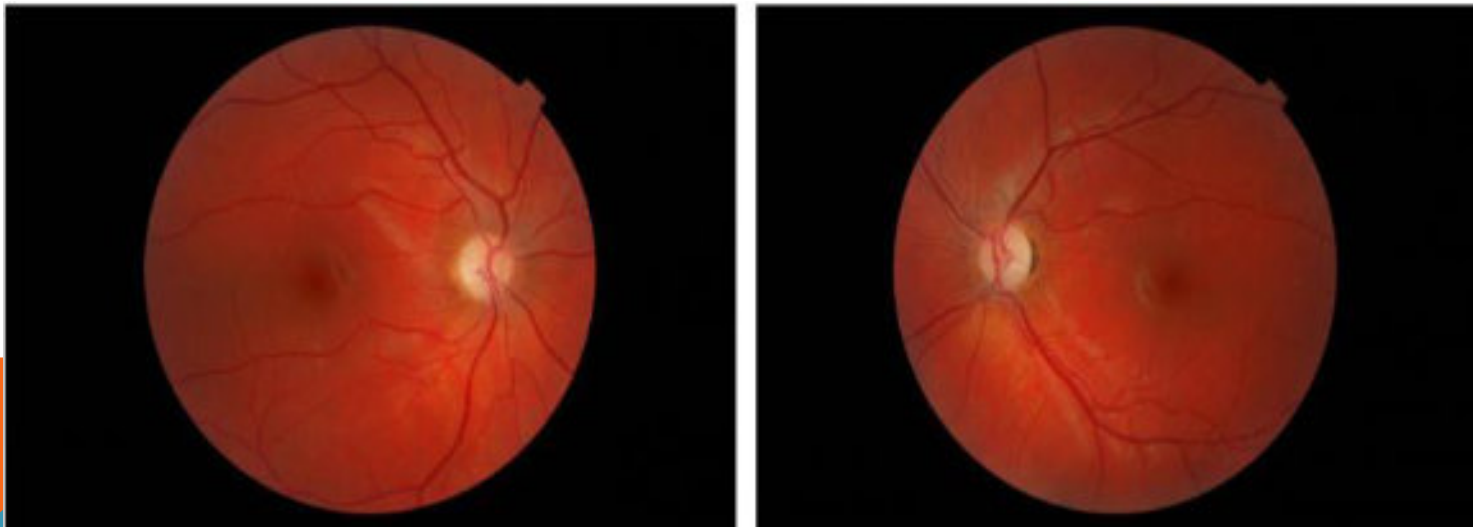
## DOMINANT OPTIC ATROPHY

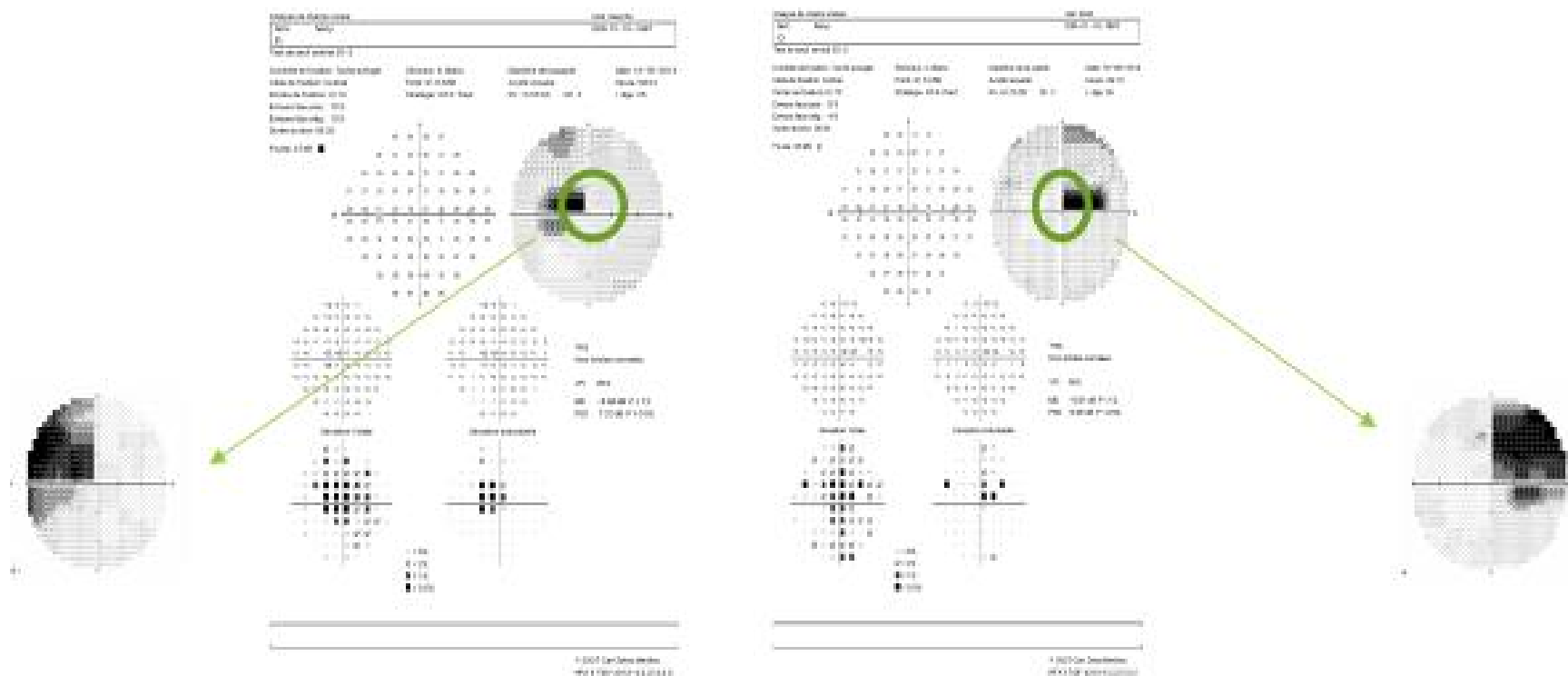
Condition that affects vision 	Affects 1 in 50,000 people worldwide 	More common in certain areas like Denmark i.e. 1 in 10,000 	Disease begins during 1 <sup>st</sup> decade of life 
Severity of vision loss varies even among members of same family 	Caused by inherited genetic defect from parents 	Characterized by degeneration of optic nerve on both sides 	Symptoms are progressive vision loss, tunnel vision, color blindness 
Diagnosed by optic nerve pallor on eye examination & history 	No curative treatments available; managed by visual aids 	Genetic counseling advised to affected families 	

- Boala lui Kjer
- de la 1/10000 la 1/50000
- Transmisia autosomal dominantă
- Gena OPA1 în 60% din cazuri, mai rar OPA2 până la OPA8 (<1%)
- Localizare -braț lung Cromosomul 3 (3q28-q29)
- Codează GTPaza implicată în întreținere și diviziunea mitocondriilor



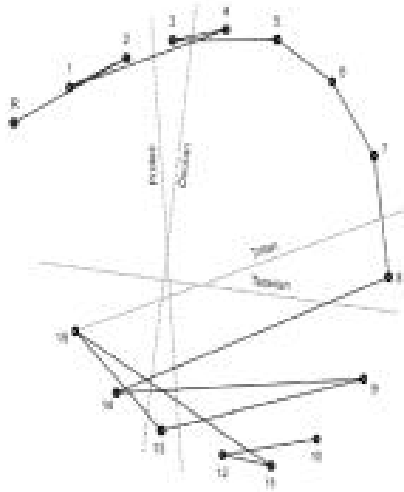
- Debut în copilărie (<20 de ani),
- scăderea progresivă a acuității vizuale, bilateral
- Atrofie optică la fundul de ochi
- Acuitatea vizuală foarte variabilă, poate fi chiar asimptomatică





(Dr LERUEZ Stéphanie, LES NEUROPATHIES OPTIQUES HÉRÉDITAIRES, DU Neuroophthalmologie 2018- 2019, Paris)

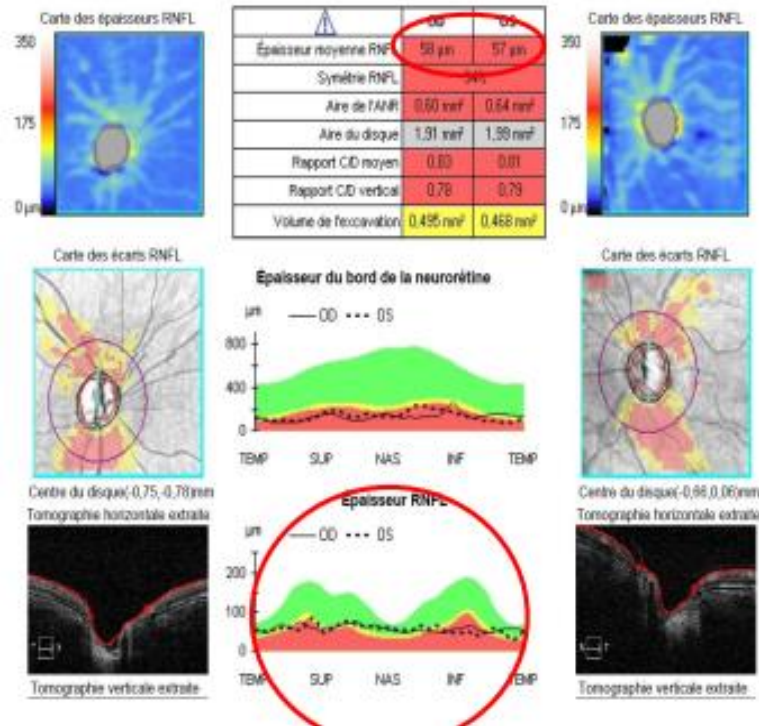
La examenul câmpului vizual observăm un scotom central sau paracentral, sau scotoame bitemporale (diagnostic diferențial cu leziunile chiasmatic).



Discromatopsia este mai frecventă în axa albastru-galben, cel puțin la debutul bolii

## RNFL et ONH : Optic Disc Cube 200x200

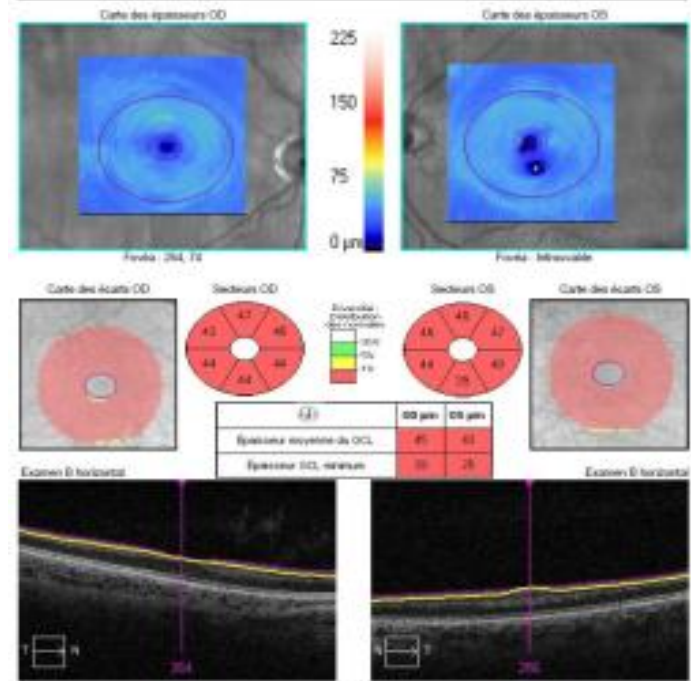
OD OS



OCT- NO la un pacient cu AOD

## Analyse des cellules ganglionnaires : Macular Cube 512x128

OD OS

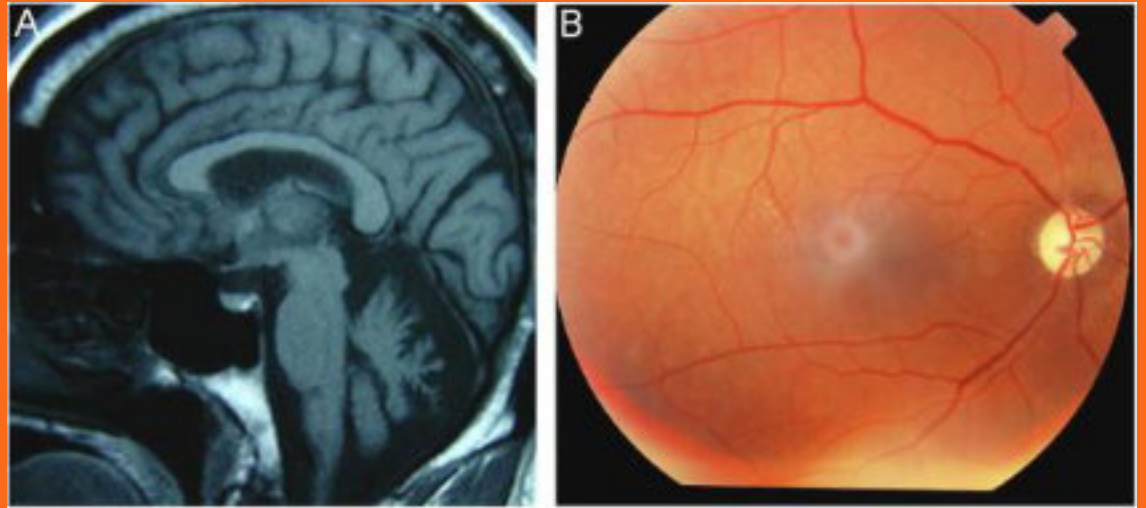


OCT- str. cel. ganglionare retiniene

(Dr LERUEZ Stéphanie, LES NEUROPATHIES OPTIQUES HÉRÉDITAIRES, DU Neuroophtalmologie 2018- 2019, Paris)

Examenul OCT arată atrofie optică secundară pierderii celulelor ganglionare retiniene și morții axonale, de cele mai multe ori stratul celulelor fotoreceptoare fiind integru

# SINDROMUL BEHR



# AOD«PLUS » NEONATAL=SINDROM BEHR (2014)



## LETTER TO THE EDITOR

### Heterozygous OPA1 mutations in Behr syndrome

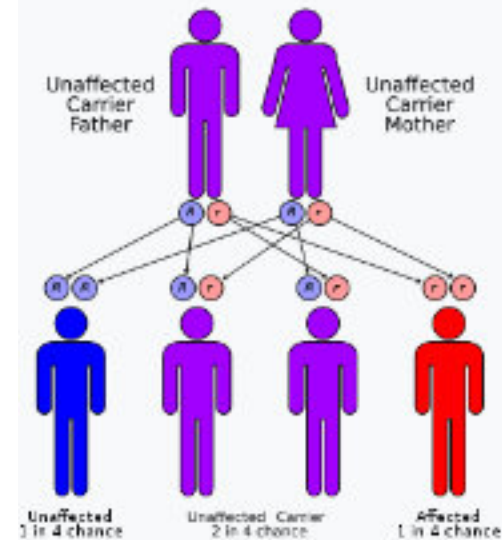
Cecilia Marelli,<sup>1,2,3,4</sup> Patrizia Amati-Bonneau,<sup>5</sup> Pascal Reynier,<sup>5</sup> Valérie Layet,<sup>6</sup> Antoine Layet,<sup>7</sup> Giovanni Stevanin,<sup>1,2,3,4</sup> Etienne Brissaud,<sup>8</sup> Dominique Bonneau,<sup>5</sup> Alexandra Dum<sup>1,2,3,4</sup> and Alexis Brice<sup>1,2,3,4</sup>

Molecular Genetics and Metabolism 100 (2011) 382–387



Molecular Genetics and Metabolism

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ymgme



### Early-onset severe neuromuscular phenotype associated with compound heterozygosity for OPA1 mutations

Christian P. Schaaf<sup>a</sup>, Maria Blaz<sup>b</sup>, Richard Alan Lewis<sup>a,c</sup>, Ross E. Tonini<sup>d</sup>, Hidehiro Takei<sup>e</sup>, Jing Wang<sup>f</sup>, Lee-Jun Wong<sup>g</sup>, Fernando Scaglia<sup>a,h</sup>



## LETTER TO THE EDITOR

### Early-onset Behr syndrome due to compound heterozygous mutations in OPA1

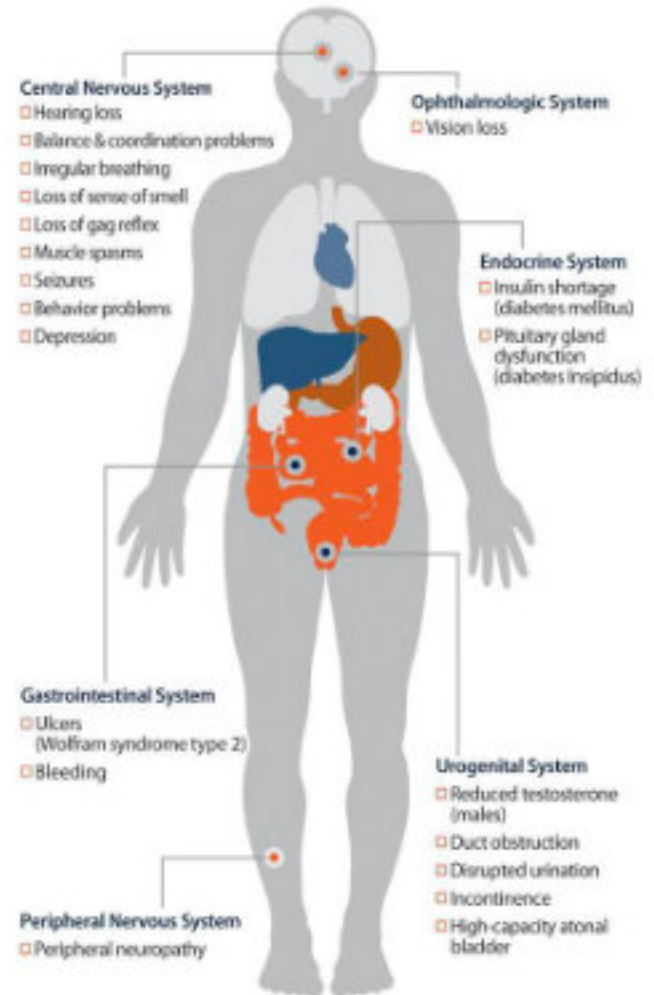
Dominique Bonneau,<sup>1</sup> Estelle Colin,<sup>1</sup> Florine Oca,<sup>1</sup> Marc Ferré,<sup>1</sup> Arnaud Chevrollier,<sup>1</sup> Naig Guéguen,<sup>1</sup> Valérie Desquret-Dumas,<sup>1</sup> Sylvie N'Guyen,<sup>2</sup> Magalie Barth,<sup>3</sup> Xavier Zanlonghi,<sup>3</sup> Marlène Rio,<sup>4</sup> Isabelle Desguerre,<sup>5</sup> Christine Barnerias,<sup>5</sup> Marta Momtchilova,<sup>6</sup> Diana Rodríguez,<sup>7</sup> Abdelhamid Slama,<sup>8</sup> Guy Lenaers,<sup>9</sup> Vincent Procaccio,<sup>1</sup> Patrizia Amati-Bonneau<sup>1</sup> and Pascal Reynier<sup>1</sup>

**Sindrom Behr:**  
Atrofie optică precoce  
cu nistagmus  
Ataxie cerebeloasă  
Semne piramidale  
Neuropatie periferică  
Retard de dezvoltare  
Mai multe moduri de  
transmitere



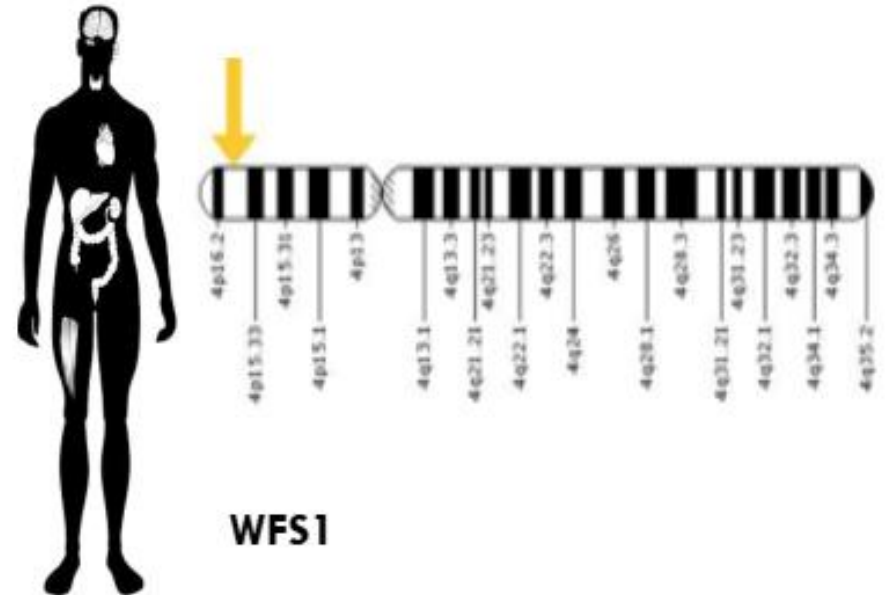
# SINDROMUL WOLFRAM (WS)

## The Effects of Wolfram Syndrome



# SINDROM WOLFRAM = DIDMOAD

Diabet zaharat  
Atrofie optică  
Surditate  
Diabet insipid  
Neuropatie periferică  
Anomalii ale tractusului urinar  
Anomalii psihiatrice

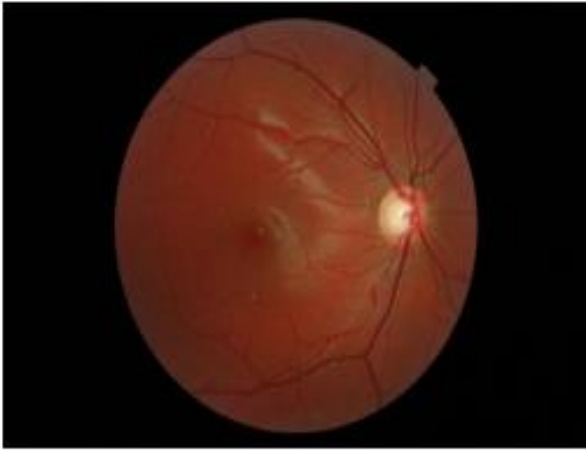


WFS1

Codează Wolframina

Transmisie autosomal recesivă: sindrom Wolfram

Transmisie autosomal dominantă: Wolfram -like



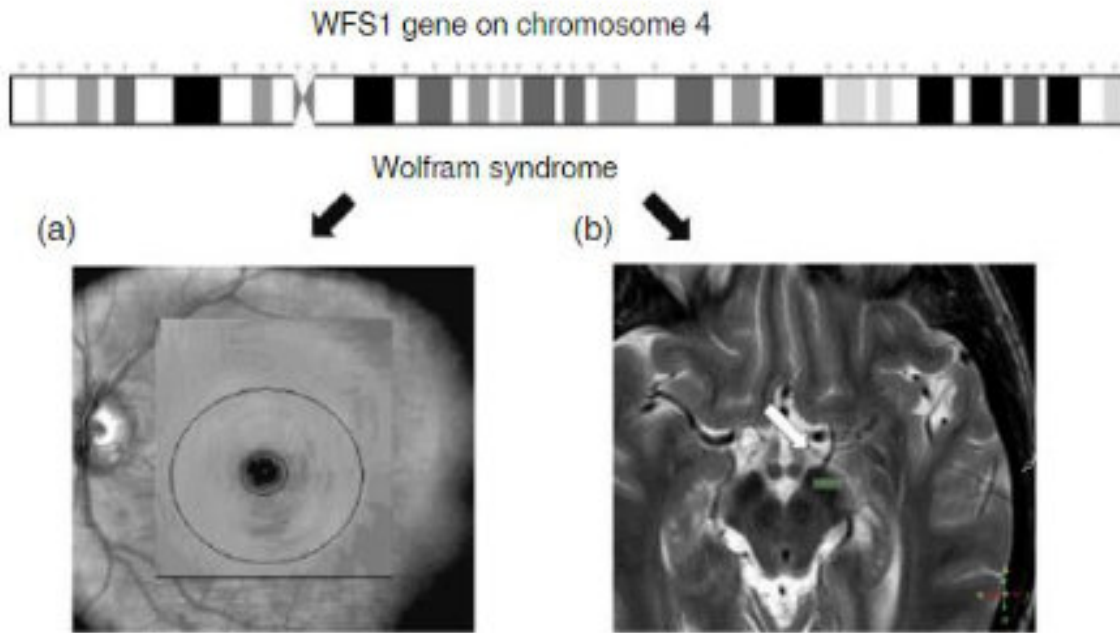
## Aspectul FO in WS

(Dr LERUEZ Stéphanie, LES  
NEUROPATHIES OPTIQUES  
HÉRÉDITAIRES, DU Neuroophthalmologie  
2018 - 2019, Paris)

Neuropatie optică bilaterală

Cataractă

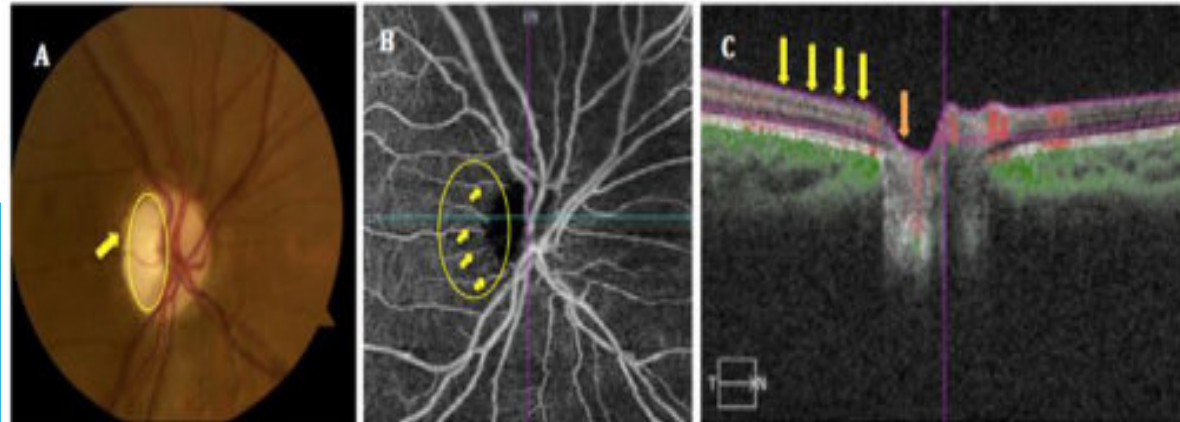
Retinopatie diabetică (mai puțin frecventă decât în diabetul de tip 1)



## Reducerea grosimii retiniene pe OCT și RMN în WS

(Agnieszka Zmyslowska, Arleta Waszczykowska, Dobromila Baranska et al. Optical Coherence Tomography and Magnetic Resonance Imaging Visual Pathway Evaluation in Wolfram Syndrome. Dev Med Child Neurol 2019 Mar;61(3):359-365)

- A. paloare temporală,
- B. OCT-A rețea vasculară superficială,
- C. C. deficit de perfuzie asociat cu un disc optic mic



(Samuel Asanad, Jessica Wu, Marco Nassisi, Fred N. Ross-Cisneros, Alfredo A. Sadun. Optical coherence tomography angiography in Wolfram syndrome: a mitochondrial etiology in disease pathophysiology. Can J Ophthalmol 2019;54:e27-e30)

Principalele obiective ale tratamentului în WS sunt reprezentate de oprirea progresiei bolii și stoparea afectării celulelor pancreatice și a celor retiniene.

- O strategie terapeutică se bazează pe utilizarea de chaperone chimice, o clasă de molecule care ajută pliere proteinelor la nivelul reticulului endoplasmic ER.
- O altă țintă posibilă de a controla eliberarea calciului de la nivelul ER ar putea fi receptorul canalului de calciu activat de inositol trifosfat (IP3R).
- Pioglitazona, un medicament utilizat deja în tratamentul diabetului, a fost testat la șoareci knockout WFS1, iar rezultatele au arătat că celulele  $\beta$  pancreatice au fost protejate.
- Rapamicina, un medicament imunosupresor, reduce calciul citoplasmic printr-un mecanism similar cu pioglitazona, dar, în mod similar, are efecte secundare și este scump, caracteristici care îl fac o opțiune terapeutică mai puțin promițătoare.
- Activarea căii muscarinice s-a dovedit eficientă în gestionarea diabetului la pacienții cu WS.
- Câțeva studii au raportat că acidul valproic are efect neuroprotector, exercitând efecte neurotrofice și promovând creșterea neuronală prin inhibarea stresului la nivelul ER.

Pentru un management adecvat al pacientului cu WS, este necesară înțelegerea biologiei moleculare și a fiziopatologiei în acest sindrom.

# PREZENTARE CAZ CLINIC



**HB, 40 ani**

- Debut scaderea AVin urma cu 5 ani
- AVdebutul urmaririi T0 nd 2m
- FO: papila palidata

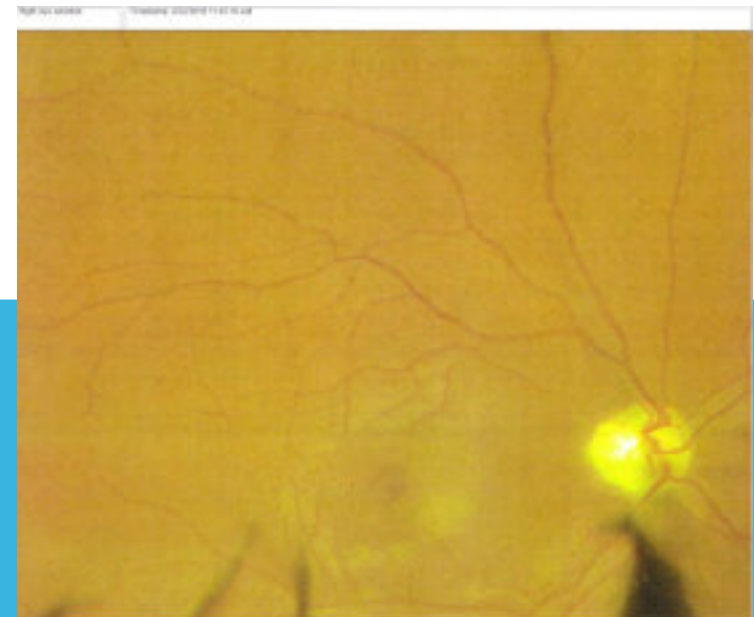
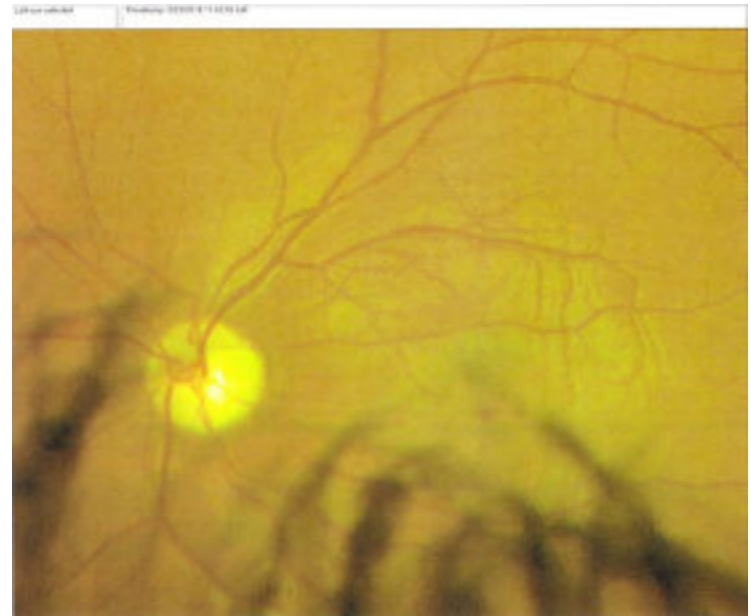
**HF, 38 ani**

- debut scaderea AVin urma cu 3 ani
- AVdebutul urmaririi T0 nd 1m
- FO: papila palidata

Analizele mtADNau evidențiat **mutația**  
**3460 G>A** asupra genei **mtND1** la ambii  
pacienți.



**LHON**



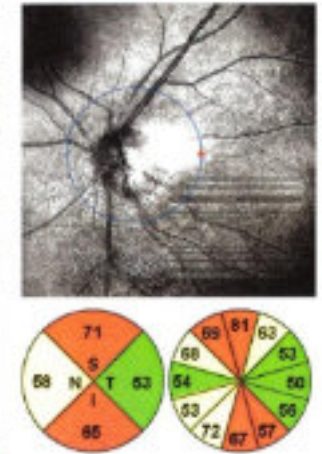
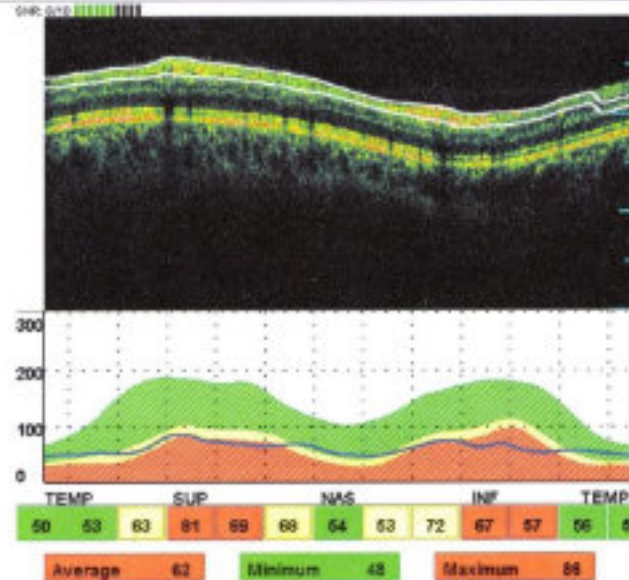
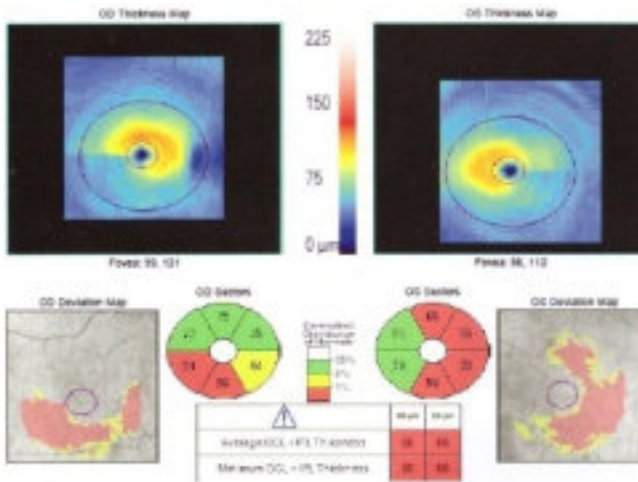
Patient Name:

Patient ID:

OS

D.O.B.:

Exam date: Sep 26, 2017



### OCTnerv optic T0

-Subtiere RNFL sector superior si inferior

### OCTmaculaT0

-afectarea difuza a GCL

### RNFL Analysis

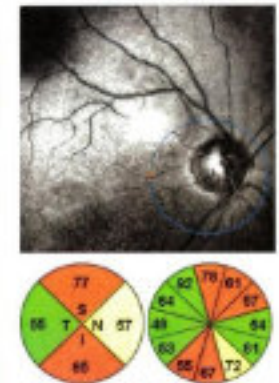
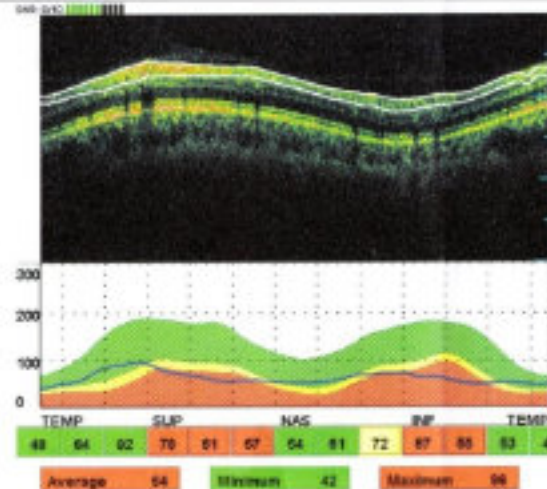
Patient

Patient ID: 016060312

OD

D.O.B.: Jun 27, 1971

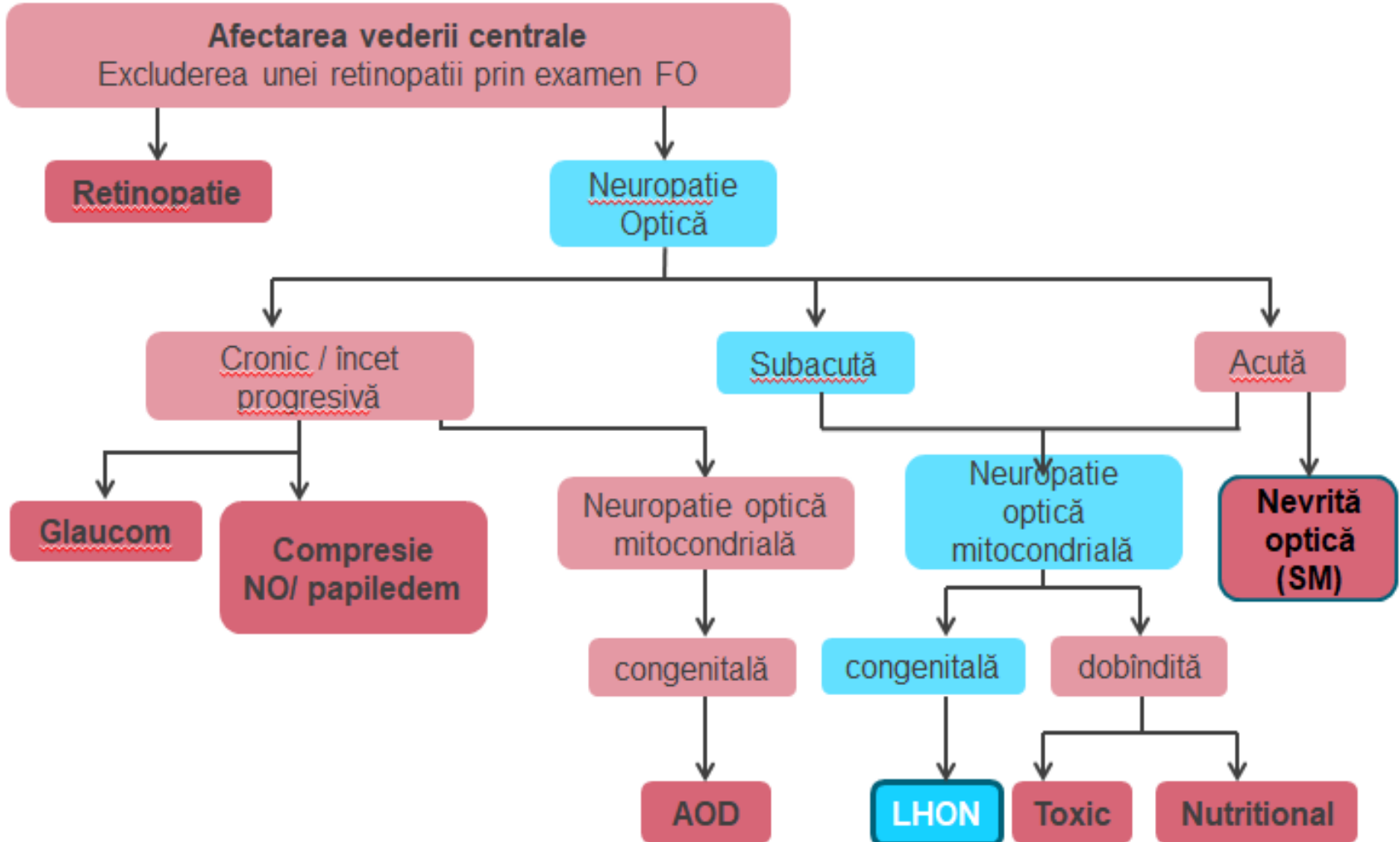
Exam date: Sep 26, 2017



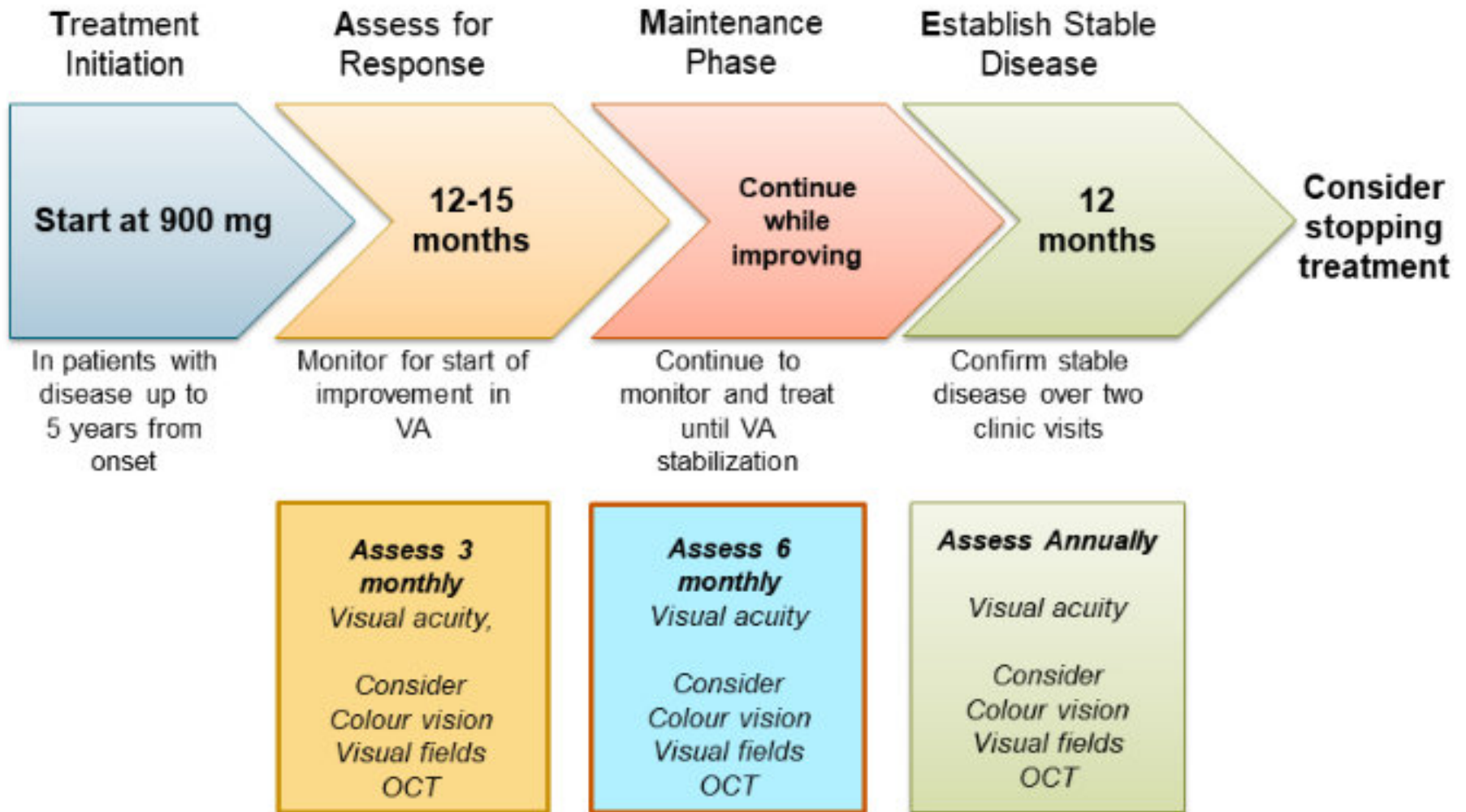




## Diagnostic Diferențial LHON



## Inițierea tratamentului cu idebenonă



T1 si T2 la 3 luni, respectiv 6 luni

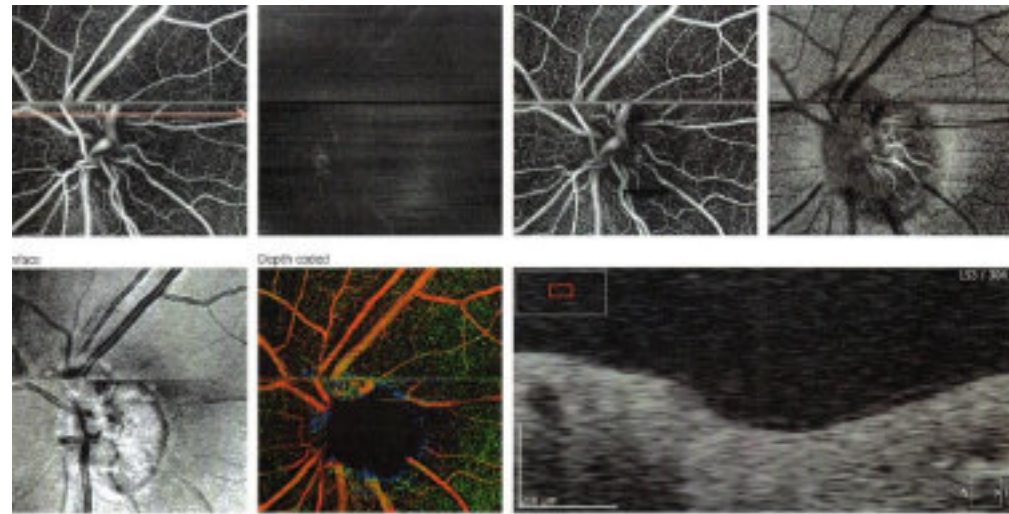
HB: -AV = nd 4m T1, T2

HF: -AV = nd 2m T1, nd 3m T2

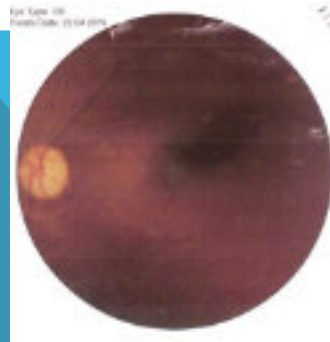
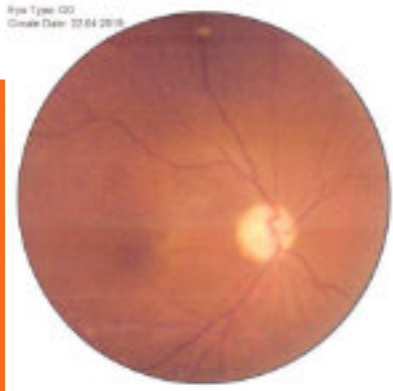
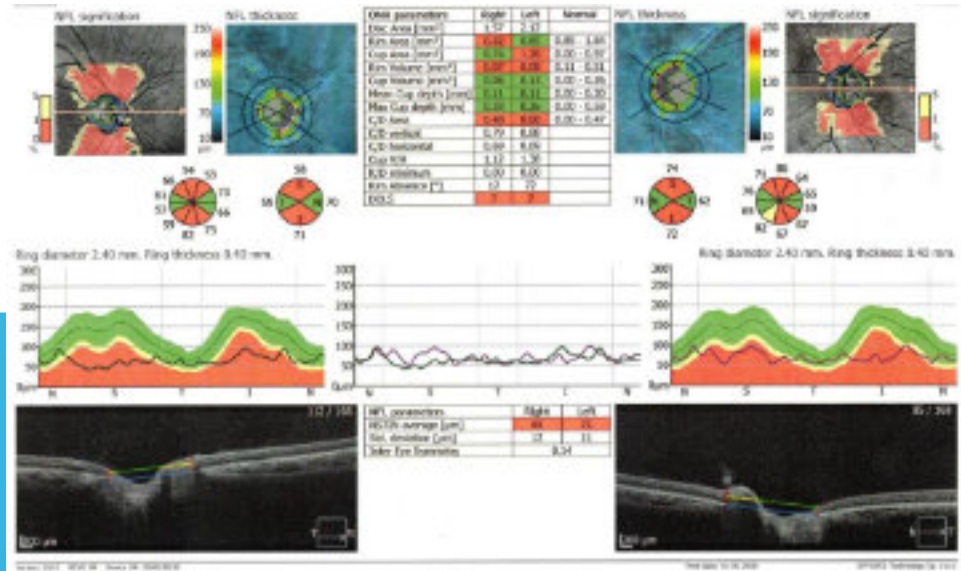
OCT nerv optic T2

-Subtiere RNFL superior si inferior - stationar

-telangiectazii DO



Small text at the bottom of the image grid: "Date: 2011-10-18 14:30:00" and "OCT: 10/18/2011" on the right.



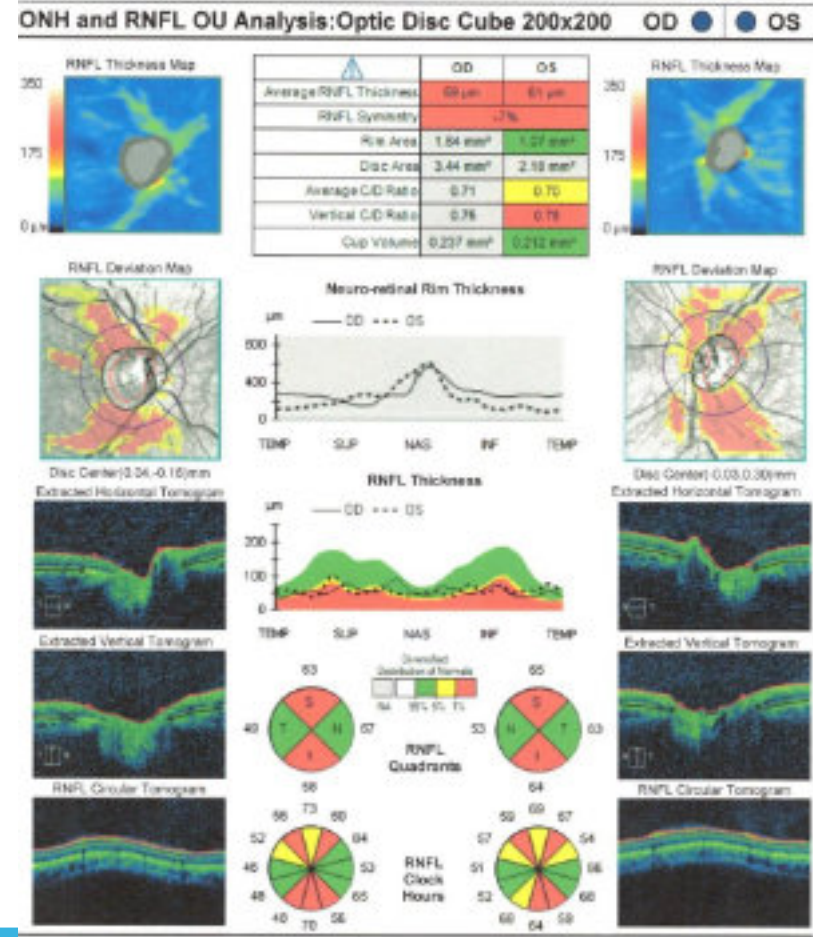
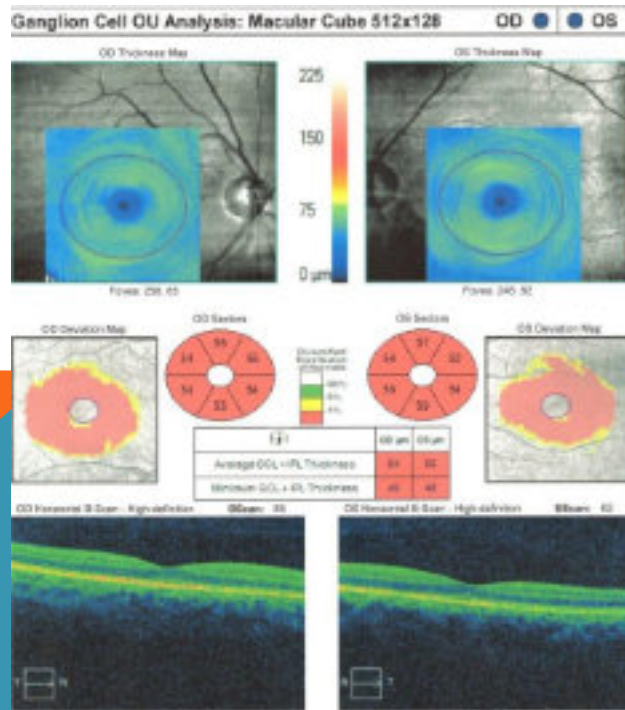
# T3 la 12 luni

HB: AV=0,12

HF: AV=nd 4 m

## OCT Nerv optic T3

- afectare importantă RNFL mai ales în cadranele superioare și inferioare
- Regiunea maculară –stratul celulelor ganglionare afectat



## Bibliografie

1. Alessandro Iannaccone. The Genetics of Hereditary Retinopathies and Optic Neuropathies. *Compr Ophthalmol Update*. 2005;6(1):39–62.
2. Yu–Wai–Man P, Griffiths PG, Chinnery PF. Mitochondrial optic neuropathies disease mechanisms and therapeutic strategies. *Prog Retin Eye Res*. 2011;30:81–114.
3. D. Milea, C. Verny. **Neuropathies optiques héréditaires**. *Revue neurologique*. 2012; 168:706 – 709
4. Andrzej Grzybowski, Piero Barboni, OCT in central nervous system disease. *The eye as a window to the brain*, 2016, Switzerland, Springer International Publishing, ISBN 978–3–319–24083–1
5. Alexander C, Votruba M, Pesch UE, Thiselton DL, Mayer S, Moore A, et al. OPA1, encoding a dynamin-related GTPase, is mutated in autosomal dominant optic atrophy linked to chromosome 3q28. *Nat Genet* 2000;26:211–5.
6. Milea D, Amati–Bonneau P, Reynier P, Bonneau D. Genetically determined optic neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2010;23(1):24–8.
7. Newman NJ. Hereditary optic neuropathies: from the mitochondria to the optic nerve. *Am J Ophthalmol* 2005;140:517–23.
8. Biousse V, Newman NJ. Hereditary optic neuropathies. *Ophthalmol Clin NA* 2001; 14: 547–568.
9. Dr LERUEZ Stéphanie, LES NEUROPATHIES OPTIQUES HÉRÉDITAIRES, DU Neuroophthalmologie 2018 – 2019, Paris
10. Carelli V. Leber's hereditary optic neuropathy. In: Schapira Ahv, DiMauro S, editors. *Mitochondrial disorders in neurology*. Blue books of practical neurology, vol. 26. 2nd ed. Boston: Butterworth–Heinemann; 2002. p115–42.
11. Sadun AA, La Morgia C, Carelli V. Mitochondrial optic neuropathies: our travels from bench to bedside and back again. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2013;41:702–12.
12. Carelli V, Ross–Cisneros FN, Sadun AA. Mitochondrial dysfunction as a cause of optic neuropathies. *Prog Retin Eye Res*. 2004;23:53–89.
13. Barboni P, Savini G, Valentino ML, Montagna P, Cortelli P, De Negri AM. Retinal nerve fiber layer evaluation by optical coherence tomography in Leber's hereditary optic neuropathy. *Ophthalmology*. 2005;112:120–6.
14. Savini G, Barboni P, Valentino ML, Montagna P, Cortelli P, De Negri AM, et al. Retinal nerve fiber layer evaluation by optical coherence tomography in unaffected carriers with Leber's hereditary optic neuropathy mutations. *Ophthalmology* 2005;112:127–31.
15. Zhang Y, Huang H, Wei S, Qiu H, Gong Y, Li H. Characterisation of retinal nerve fiber layer thickness changes associated with Leber's hereditary optic neuropathy by optical coherence tomography. *Exp Ther Med*. 2014;7:483–7.
16. Zhang Y, Huang H, Wei S, Gong Y, Li H, Dai Y. Characterization of macular thickness changes in Leber's hereditary optic neuropathy by optical coherence tomography. *BMC Ophthalmol*. 2014;14:105.
17. Ramos C do V, Bellusci C, Savini G, Carbonelli M, Berezovsky A, Tamaki C. Association of optic disc size with development and prognosis of Leber's hereditary optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:1666–74.
18. Angebault C, Gueguen N, Desquret–Dumas V, Chevrollier A, Guillet V, Verny C, et al. Idebenone increases mitochondrial complex I activity in fibroblasts from LHON patients while producing contradictory effects on respiration. *BMC Res Notes* 2011;4:557.;136:e231–e231.
19. Carelli V, La Morgia C, Valentino ML, Rizzo G, Carbonelli M, De Negri AM, et al. Idebenone Treatment In Leber's Hereditary Optic Neuropathy. *Brain* 2011;134:e188–e188
20. [Thomas Klopstock T](#), [Yu–Wai–Man P](#), [Dimitriadis K](#), [Rouleau J](#), [Heck S](#), [Maura Bailie M](#), [Atawan A](#). A randomized placebo–controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain*. 2011 Sep; 134(9): 2677–2686.

21. 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.
22. Lenaers G, Hamel CP, Delettre C, Amati-Bonneau P, Procaccio V, Bonneau D, et al. Dominant optic atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7(1):46
23. Amati-Bonneau P, Milea D, Bonneau D, Chevrollier A, Ferre M, Guillet V, et al. OPA1-associated disorders: phenotypes and pathophysiology. *Int J Biochem Cell Biol* 009;41:1855-65
24. Ferre M, Bonneau D, Milea D, Chevrollier A, Verny C, Dollfus H, et al. Molecular screening of 980 cases of suspected hereditary optic neuropathy with a report on 77 novel OPA1 mutations. *Hum Mutat* 2009;30(7):E692-705
25. Andrzej Grzybowski, Piero Barboni, OCT in central nervous system disease. The eye as a window to the brain, 2016, Switzerland, Springer International Publishing, ISBN 978-3-319-24083-1
26. Urano F. Wolfram syndrome: diagnosis, management, and treatment. *Curr Diabetes Rep*. 2016;16(1):6
27. Rigoli L, Lombardo F, Di Bella C. Wolfram syndrome and WFS1 gene. *Clin Genet*. 2011;79(2):103-17.
28. Dhalla MS, Desai UR, Zuckerbrod DS. Pigmentary maculopathy in a patient with Wolfram syndrome. *Can J Ophthalmol*. 2006;41(1):38-40
29. Cremers CW, Wijdeveld PG, Pinckers AJ. Juvenile diabetes mellitus, optic atrophy, hearing loss, diabetes insipidus, atonia of the urinary tract and bladder, and other abnormalities (Wolfram syndrome). A review of 88 cases from the literature with personal observations on 3 new patients. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1977;264:1-16
30. Chacon-Camacho O, Arce-Gonzalez R, Granillo-Alvarez M, Flores-Limas S, Ramirez M, Zenteno JC. Expansion of the clinical ocular spectrum of Wolfram syndrome in a family carrying a novel WFS1 gene deletion. *Ophthalmic Genet*. 2013;34(4):243-8
31. Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet*. 1995;346(8988):1458-63
32. Pallotta et al. Wolfram syndrome, a rare neurodegenerative disease: from pathogenesis to future treatment perspectives *J Transl Med* (2019) 17:238
33. [Agnieszka Zmysłowska](#), [Arlęta Waszczykowska](#), [Dobromiła Barańska](#) et al. Optical Coherence Tomography and Magnetic Resonance Imaging Visual Pathway Evaluation in Wolfram Syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2019 Mar;61(3):359-365
34. Samuel Asanad, Jessica Wu, Marco Nassisi, Fred N. Ross-Cisneros, Alfredo A. Sadun. Optical coherence tomography angiography in Wolfram syndrome: a mitochondrial etiology in disease pathophysiology. *Can J Ophthalmol* 2019;54:e27-e30
35. Fonseca SG, Ishigaki S, Osłowski CM, Lu S, Lipson KL, Ghosh R, et al. Wolfram syndrome 1 gene negatively regulates ER stress signaling in rodent and human cells. *J Clin Invest*. 2010;120(3):744-55
36. Rigoli L, Bramanti P, Di Bella C, De Luca F. Genetic and clinical aspects of Wolfram syndrome 1, a severe neurodegenerative disease. *Pediatr Res*. 2018;83(5):921-9
37. Kumar S. Wolfram syndrome: important implications for pediatricians and pediatric endocrinologists. *Pediatr Diabetes*. 2010;11(1):28-37
38. Zatyka M, Da Silva Xavier G, Bellomo EA, Leadbeater W, Astuti D, Smith J, et al. Sarco (endo) plasmic reticulum ATPase is a molecular partner of Wolfram syndrome 1 protein, which negatively regulates its expression. *Hum Mol Genet*. 2014;24(3):814-27.
39. Li Z, Wu F, Zhang X, Chai Y, Chen D, Yang Y, et al. Valproate attenuates endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in SH-SY5Y cells via the AKT/GSK3 $\beta$  signaling pathway. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2):315
40. Milea D, Amati-Bonneau P, Reynier P, Bonneau D. Genetically determined optic neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2010;23(1):24-8.