



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

TRABAJO FIN DE GRADO

Mutaciones mitocondriales no comunes de la neuropatía óptica hereditaria de Leber: META-ANÁLISIS

Uncommon mitochondrial mutations of Leber hereditary optic neuropathy: META-ANALYSIS

AUTOR

Jaime Moliner Yago

DIRECTOR

Eduardo Ruiz Pesini

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular

Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza

Curso académico 2021-2022

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	5
III.	MATERIAL Y MÉTODOS	5
IV.	RESULTADOS	7
	a. Casos por familia	7
	b. Penetrancia	7
	c. Proporción varón/mujer con LHON	7
	d. Edad de inicio de la enfermedad	8
	e. Manifestaciones clínicas y oftalmológicas	9
	f. Afectación de la agudeza visual	10
	g. Tiempo de afectación entre ambos ojos	10
	h. Recuperación clínica	11
	i. Fenotipos adicionales	11
	j. Antecedentes tóxicos y medicamentosos	12
	k. Homoplasma/Heteroplasma	13
V.	DISCUSIÓN	14
VI.	CONCLUSIONES	19
VII.	BIBLIOGRAFÍA	20

INTRODUCCIÓN: La neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON) es una enfermedad caracterizada por producir clínica oftalmológica de pérdida de visión aguda/subaguda y escotomas centrales del campo visual, hiperemia/palidez del disco papilar, adelgazamiento de las capas de la retina y presencia de microvascularización o telangiectasias. La afectación visual suele afectar primero a un ojo y en un intervalo de semanas o meses, afectar al ojo contrario. Esta enfermedad se debe a una alteración del sistema de fosforilación oxidativa (OxPhos), encargado de la formación de ATP. Es debida principalmente a mutaciones a nivel del DNA mitocondrial, siendo la m.3460G>A, m.11778G>A y m.14484T>C responsables entre el 85-90 % de los casos, pero hay otras mutaciones llamadas no clásicas que también son patógenas de la enfermedad.

OBJETIVO: Ver si hay diferencias clínicas o fenotípicas entre LHON debido a mutaciones clásicas y no clásicas.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio comparativo no estadístico entre casos LHON por mutaciones clásicas y no clásicas.

RESULTADOS: Media global de casos LHON no clásico por familia = 3,2, con una penetrancia del 34 %. Proporción varón/mujer de 1,6. Media global de inicio de la enfermedad de 22 años, con una media y mediana de tiempo de afectación entre ambos ojos de 62 y 14 días respectivamente. Media de agudeza visual del ojo derecho de 0,118 y 0,123 del ojo izquierdo. Mayor asociación a fenotipos adicionales para los genes *MT-ND5* y *MT-ND6*. Características fenotípicas similares a los LHON clásicos. Proporción de homoplasma del 74 % y 26 % de heteroplasma, aunque mayor número de casos heteroplásmicos en los genes *MT-ND5* y *MT-ND6*.

DISCUSIÓN: Tanto la edad de aparición de la enfermedad como la clínica y presentación fenotípica de los LHON no clásicos no difiere significativamente de los LHON clásicos. La heteroplasma sin embargo parece tener más importancia en las mutaciones no clásicas en cuanto a la presentación de fenotipos adicionales y gravedad clínica; no tanto así en la LHON clásica. Mayor patogenia y presencia de fenotipos adicionales en las mutaciones a nivel del gen *MT-ND5*.

CONCLUSIÓN: No se han encontrado diferencias clínicas significativas entre el LHON clásico y no clásico.

INTRODUCTION: Leber hereditary optic neuropathy (LHON) is a disease characterized by clinical ophthalmological production of acute/subacute vision loss and central scotomas of the visual field, hyperemia/pallor of the papillary disc, thinning of the retinal layers and presence of microvascularization or telangiectasias. Visual impairment usually affects one eye first and within weeks or months, affects the opposite eye. This disease is due to an alteration of the oxidative phosphorylation system (OxPhos), responsible for the formation of ATP. It is mainly due to mitochondrial DNA mutations, being m.3460G>A, m.11778G>A and m.14484T>C responsible between 85-90% of cases, but there are other mutations called non-classical that are also pathogenic of the disease.

OBJECTIVE: To see if there are clinical or phenotypic differences between LHON due to classical and non-classical mutations.

MATERIAL AND METHODS: Non-statistical comparative study between LHON cases due to classical and non-classical mutations.

RESULTS: Global mean of non-classical LHON cases per family = 3.2, with a penetrance of 34 %. Male/female ratio of 1.6. Global mean of disease onset of 22 years, with a mean and median involvement time between both eyes of 62 and 14 days respectively. Mean visual acuity of the right eye of 0.118 and 0.123 of the left eye. Increased association with additional phenotypes for the *MT-ND5* and *MT-ND6* genes. Phenotypic characteristics similar to classic LHON. Homoplasmy ratio of 74 % and heteroplasmy of 26 %, although higher number of heteroplasmic cases in the *MT-ND5* and *MT-ND6* genes.

DISCUSSION: Both the age of disease onset and the clinical and phenotypic presentation of non-classical LHON do not differ significantly from classical LHON. Heteroplasmy, however, seems to have more importance in non-classical mutations in terms of the presentation of additional phenotypes, not so much so in classical LHON. Greater pathogenesis and presence of additional phenotypes in mutations at the level of the *MT-ND5* gene.

CONCLUSION: No clinically significant differences have been found between classical and non-classical LHON.

PALABRAS CLAVE: Neuropatía, Leber, mutaciones, mtDNA, fenotipo, homoplasma, heteroplasma

INTRODUCCIÓN

La neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON) es una enfermedad caracterizada por la pérdida de agudeza visual (AV) que suele afectar más frecuentemente a varones jóvenes, y cuyo comienzo suele darse alrededor de la segunda o tercera década de la vida, aunque se han descrito casos cuyo inicio de enfermedad fue desde los 2 hasta los 87 años (1) (2). LHON se caracteriza por producir una pérdida

aguda/subaguda e indolora de la AV, conllevando en la mayoría de los casos escotomas centrales en el campo visual, típicamente primero en un ojo y, secuencialmente, afectando al otro en un intervalo de días hasta meses. La mayoría de casos acaba sufriendo una afectación visual bilateral en el primer año de enfermedad, aunque cabe mencionar que hay entre un 25-50 % de casos en donde la afectación se produce simultáneamente en ambos ojos desde el comienzo de la enfermedad (2).

La presentación clínica típica durante la fase aguda se puede observar en un estudio de fundoscopia, caracterizándose por la aparición de hiperemia de los discos ópticos, edema de la capa de las fibras nerviosas de la retina (RNFL), presencia de microvascularización peripapilar/telangiectasias, y tortuosidad vascular. Además, la tomografía de coherencia óptica (OCT) puede mostrar ya en esta fase aguda un adelgazamiento de las células ganglionares retinianas y RNFL, inicialmente en los cuadrantes temporal e inferior. Posteriormente, conforme va progresando la enfermedad, en la fase crónica se puede apreciar en la OCT un adelgazamiento también de los cuadrantes superior y nasal de RNFL, así como una palidez del disco papilar (1) (2). (Ver **Fig 1**)

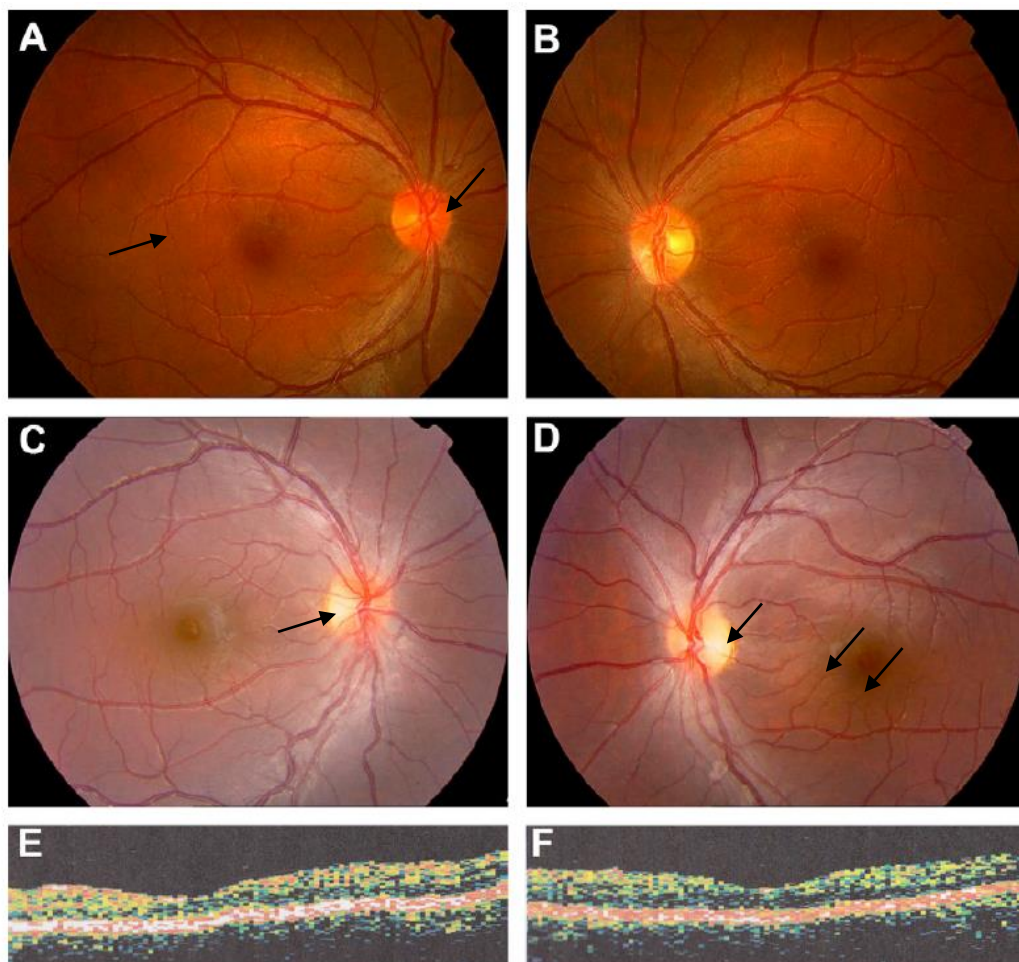


Fig 1. Imagen de fundoscopia y tomografía de coherencia óptica de un paciente con afectación típica de LHON. Las imágenes A, C y E corresponden al ojo derecho. B, D y F al ojo izquierdo. En A y B se muestra microangiopatía e hiperemia de disco papilar (Fase Aguda). En C y D se aprecia palidez temporal bilateral en estadio más avanzado de la enfermedad y microangiopatía. E y F muestran adelgazamiento de RNFL en ambos ojos en la tomografía de coherencia óptica. (3)

El pronóstico de los afectados es variable y depende de la mutación responsable de enfermedad, habiendo casos donde los pacientes sufren una recuperación de la visión espontánea. En general, el pronóstico es pobre y muchos evolucionan a pérdida parcial o casi total (Counting Fingers) (1).

LHON es una enfermedad hereditaria causada principalmente por mutaciones del DNA mitocondrial (mtDNA). Alrededor del 85 - 90 % de los casos de la enfermedad están producidos por tres mutaciones clásicas, también llamadas primarias (1). Dichas mutaciones afectarían principalmente a los genes codificantes de los componentes del complejo I del sistema de fosforilación oxidativa (OxPhos). Este sistema es un conjunto de proteínas mitocondriales cuya función es realizar la fosforilación oxidativa y la formación de ATP. Mutaciones a nivel de este sistema OxPhos llevaría a la disfunción celular por disminución en la formación de ATP, afectando a RNFL y produciéndose una degeneración del nervio óptico. Estas mutaciones clásicas son la m.11778G>A en el gen *MT-ND4*, responsable del 70 % de los casos, m. 3460G>A en el gen *MT-ND1* y la m.14484T>C en el gen *MT-ND6*, responsables entre ambas del 20 % restante (1). Estas mutaciones clásicas presentan variaciones de presentación geográfica (Ver **Tabla1**).

Population	m.3460G>A (%)	m.11778G>A (%)	m.14484T>C (%)	Total
North East of England (82 individuals from 16 families)	33.0	60.0	7.0	100 %
Finland (932 individuals from 36 families)	11.0	53.0	3.0	67 %
Netherlands (111 individuals)	13.0	67.0	18.0	98 %
Canada – Quebec (42 individuals from 28 families)	3.6	14.3	82.1	100 %
Mainland China (903 individuals)	0.4	34.6	3.3	38,3 %
Mainland China (275 individuals)	0.7	58.9	9.1	68,7 %
Japan (142 individuals from 125 families)	4.0	91.0	5.0	100 %
Turkey (32 individuals)	3.1	3.1	9.3	15,5 %
South Korea (34 individuals)	0.0	58.8	8.8	67,6 %
South India (75 individuals) ¹	2.6	26.6	1.3	30,5 %
North India (n = 40 individuals) ²	0.0	27.5	0.0	27,5 %

Tabla 1. Frecuencias geográficas de las mutaciones mitocondriales **clásicas** de LHON (2). Véase como en los países occidentales en general hay mayor prevalencia de estas mutaciones que en los países orientales.

Muchos de los casos de LHON causados por estas mutaciones tienen carácter homoplásmico, entendiéndose como la presencia de todas las copias de mtDNA de un individuo idénticas entre ellas. Así pues, la heteroplasmia se refiere a la situación en donde hay diferentes copias de mtDNA en un mismo individuo, con dos o más nucleótidos diferentes en una posición específica. El mtDNA se transmite por linaje materno a la descendencia. La LHON se caracteriza por tener penetrancia incompleta a pesar de la homoplasmia general, lo que significa que no todo portador de la mutación acabará desarrollando la enfermedad. La LHON suele afectar en mayor proporción a varones que a mujeres. El 50% y el 10% de los hombres y mujeres respectivamente portadores de las mutaciones acabarán desarrollando la enfermedad. Esta diferencia entre sexos se cree que es debida a factores ambientales adicionales al componente genético, pudiendo influir factores fisiológicos, anatómicos y hormonales (2).

Sin embargo, hay casos de LHON donde no están presente las mutaciones primarias, o lo están de forma simultánea con otras mutaciones llamadas raras o no clásicas. Se han encontrado mutaciones no clásicas en estudios genéticos del mtDNA de casos índice y sus familiares relacionados maternalmente, y que, han acabado desarrollando afectación visual y presentación clínica sugerente de LHON (Ver **Tabla 2**).

GEN	MUTACIÓN	PROTEÍNA	CAMBIO AA	REFERENCIA
MT-ND1	m.3376G>A	p.MT-ND1	E24K	(4)
MT-ND1	m.3472T>C	p.MT-ND1	F56L	(5-9)
MT-ND1	m.3632C>T	p.MT-ND1	S109F	(1)
MT-ND1	m.3634A>G	p.MT-ND1	S110G	(10)
MT-ND1	m.3635G>A	p.MT-ND1	S110N	(11-18)
MT-ND1	m.3697G>A	p.MT-ND1	G131S	(19)
MT-ND1	m.3700G>A	p.MT-ND1	A132T	(20)(21)
MT-ND1	m.3733G>A	p.MT-ND1	E143K	(6)(22)
MT-ND1	m.3733G>C	p.MT-ND1	E143Q	(21)
MT-ND1	m.3890G>A	p.MT-ND1	R195Q	(23-25)
MT-ND1	m.4160T>C	p.MT-ND1	L285P	(26)
MT-ND1	m.4171C>A	p.MT-ND1	L289M	(12)(21)(27-29)
MT-ND2	m.4852T>A	p.MT-ND2	L128Q	
MT-ND2	m.5244G>A	p.MT-ND2	G259S	
MT-ND3	m.10197G>A	p.MT-ND3	A47T	(30-33)
MT-ND3	m.10350C>A	p.MT-ND3	L98M	(1)
MT-ND4L	m.10663T>C	p.MT-ND4L	V65A	(21) (34-36)
MT-ND5	m.12848C>T	p.MT-ND5	A171V	(37)
MT-ND5	m.13045A>C	p.MT-ND5	M237L	(38)
MT-ND5	m.13046T>C	p.MT-ND5	M237T	(39)
MT-ND5	m.13051G>A	p.MT-ND5	G239S	(40)
MT-ND5	m.13094T>C	p.MT-ND5	V253A	(41)(42)
MT-ND5	m.13151T>C	p.MT-ND5	L272P	
MT-ND5	m.13259G>A	p.MT-ND5	S308N	(43)
MT-ND5	m.13340T>C	p.MT-ND5	F335S	(1)
MT-ND5	m.13345G>A	p.MT-ND5	A337T	(44)
MT-ND5	m.13379A>G	p.MT-ND5	H348R	(1)
MT-ND5	m.13513G>A	p.MT-ND5	D393N	(45-48)
MT-ND5	m.13514A>G	p.MT-ND5	D393G	(49)
MT-ND5	m.13730G>A	p.MT-ND5	G465E	(50)
MT-ND6	m.14279G>A	p.MT-ND6	S132L	(51)
MT-ND6	m.14459G>A	p.MT-ND6	A72V	(52)(53)
MT-ND6	m.14482C>A	p.MT-ND6	M64I	(54)(55)
MT-ND6	m.14482C>G	p.MT-ND6	M64I	(56)
MT-ND6	m.14495A>G	p.MT-ND6	L60S	(21)(57)(58)
MT-ND6	m.14498T>C	p.MT-ND6	Y59C	(59)
MT-ND6	m.14538A>G	p.MT-ND6	F46L	(1)
MT-ND6	m.14568C>T	p.MT-ND6	G36S	(21)(59)
MT-ND6	m.14597A>G	p.MT-ND6	I26T	(47)
MT-ND6	m.14596A>T	p.MT-ND6	I26M	(60)

Tabla 2. Mutaciones mitocondriales clasificadas como **no clásicas** relacionadas con casos LHON, separadas según el gen mtDNA al que afectan, y el cambio de aminoácido de cada proteína, referenciadas según la *Revised Cambridge Reference Sequence* del mtDNA.

Con este estudio queremos analizar las características fenotípicas de casos LHON debido a mutaciones **no clásicas** haciendo un meta-análisis de múltiples estudios que presentan pacientes LHON con dichas mutaciones, y comparar los resultados de forma no estadística con el fenotipo de LHON debido a las tres mutaciones **clásicas**.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis del estudio:

Hay diferencias fenotípicas significativas entre LHON por mutaciones clásicas y LHON por mutaciones no clásicas.

Objetivos:

El objetivo general es demostrar la distinta presentación fenotípica de LHON clásico y no clásico.

1. Revisión sistemática de los artículos de casos LHON con mutaciones **no clásicas**.
2. Extraer, recopilar y estudiar la información fenotípica y clínica de los casos.
3. Comparar con LHON **clásico**.

MATERIAL Y MÉTODOS

Las bases de datos empleadas en la búsqueda bibliográfica han sido Mitomap y PubMed.

Los criterios de búsqueda de los artículos en PubMed han sido: mtDNA mutation LHON NOT review, obteniéndose un total de 717 artículos. Se han excluido aquellos artículos que tratasen sobre casos clínicos debido a mutaciones clásicas, y aquellos que no presentasen información clínica o fenotípica de los casos, obteniéndose finalmente un total de 60 artículos. Se han incluido en este estudio artículos desde el año 1995 hasta el 2022 debido a la baja proporción de casos LHON descritos con las mutaciones no comunes a interés de estudiar, por lo que se ha sido más laxo en el criterio de exclusión de fecha de publicación a la hora de la revisión sistemática.

Respecto a la revisión, clasificamos cada artículo según el gen mtDNA y la mutación **no clásica** presente en un archivo Excel que se adjunta en **MATERIAL ADICIONAL**, estableciendo las siguientes variables por caso: mtDNA homoplásmico/heteroplásmico, casos LHON/familia, penetrancia de la enfermedad en dicha familia, proporción varón/mujer, edad de aparición de los síntomas, antecedentes de consumo de tóxicos o medicamentos, presencia o ausencia de recuperación clínica, asociación a fenotipos de otras enfermedades adicionales, y las características clínicas y fenotípicas de cada caso: Presencia de discromatopsia, afectación del campo visual, afectación macular, afectación del disco papilar, presencia de tortuosidad vascular o telangiectasias, conservación del reflejo pupilar, AV en cada ojo y tiempo transcurrido entre la afectación de cada ojo. Una vez recopilados los

datos, se ha calculado la media y la mediana para los casos por familia y penetrancia a nivel global de todos los genes, y además específicamente para los genes *MT-ND1*, *MT-ND5* y *MT-ND6* debido a que la mayoría de mutaciones afectan a estos 3 genes. Para el cálculo de la penetrancia en cada familia, se ha tenido en cuenta a todos los individuos relacionados por linaje materno, y en ausencia de información genotípica de algunos individuos, se ha asumido que eran portadores de la mutación para el cálculo de la penetrancia familiar debido a la gran prevalencia de homoplasmia general. Además, otros artículos solo mencionan el caso índice, sin conocer siquiera el número de individuos relacionados maternalmente, por lo que no se han tenido en cuenta para el cálculo de la media y mediana de la penetrancia. Tampoco se han incluido en este cálculo aquellos artículos donde nombraban antecedentes familiares de LHON en uno o dos miembros exclusivamente, sin poder acceder al pedigrí completo, ya que no conocemos el resto de individuos maternalmente relacionados. Por lo tanto, si solo tuviéramos en cuenta a los casos que se presentan en el artículo, sería un número de individuos relacionados muy reducido, obteniéndose en la penetrancia de dichas familias valores elevados, incurriendo en un sesgo importante de sobreestimación a la hora del cálculo de la media y mediana. Además, aunque en algunos artículos se presentaban varios casos en una misma familia, a la hora de calcular media y mediana de la penetrancia, proporción varón/mujer y número de casos por familia, únicamente se ha tenido en cuenta una vez a cada familia, para no incurrir nuevamente en un sesgo de sobrestimación.

En cuanto al cálculo de la proporción varón/mujer, se han sumado el total de individuos LHON varones y el de mujeres y se ha calculado la proporción tanto globalmente como específicamente en los genes *MT-ND1*, *MT-ND5* y *MT-ND6*. Para estos mismos genes, hemos calculado la media y mediana de inicio de la enfermedad, de la AV en cada ojo y el tiempo de afectación entre cada ojo. Para el análisis de la AV, para el correcto cálculo numérico, aquellos que tenían agudeza Counting Fingers o Hand Motion se les ha establecido una AV de 20/1600 (0,013) y 20/800 (0,025) (61).

En el análisis de cada caso, ha habido artículos donde no todas las variables establecidas mencionadas anteriormente estaban presentes, por lo que únicamente se ha podido analizar la información descrita en dichos artículos.

Para el estudio del gen *MT-ND2*, ningún artículo de los revisados que hablasen sobre mutaciones no clásicas a nivel de este gen presentaba información clínica de los casos, por lo que no se ha tenido en cuenta en esta comparación.

En este meta-análisis no se ha podido realizar una comparación estadística debido a que no se ha podido contar con la información clínica de un grupo control de LHON por mutaciones clásicas, por lo que se ha realizado un estudio observacional de las diferencias según los datos obtenidos del grupo de casos LHON no clásico, comparándolos con la presentación típica de LHON por mutaciones clásicas.

RESULTADOS

Casos por familia

Teniendo en cuenta todos los genes (*MT-ND1*, *MT-ND3*, *MT-ND4L*, *MT-ND5* y *MT-ND6*,) la media global de casos por familia es **3,2** (mediana = 2). En el gen *MT-ND5* la media es **1,5** (mediana = 1). Para el gen *MT-ND1* se ha obtenido una media de **3,1** casos por familia (mediana = 2). Respecto al gen *MT-ND6*, media de **4** casos por familia (mediana = 2).

Hay algunas mutaciones concretas como la m.3635G>A en donde se ve mayor presencia de casos por familia: 8 casos (11), 12 casos (15) y 11 casos (16). En la mutación m.4160T>C 13 casos (26) y la m.4171C>A 11 casos (12). En el gen *MT-ND3*, en la mutación m.10197G>A, 18 casos (30). Para el gen *MT-ND4L*, en la mutación m.10663T>C, 14 casos (36) y, por último, en el gen *MT-ND6*, en la mutación m.14495A>G 18 casos (58) y en m.14596A>T 10 casos (60).

Penetrancia

La media global de penetrancia en las familias para todos los genes es **34 %** (mediana = 29 %). Concretamente para las mutaciones del gen *MT-ND5*, se ha obtenido una media de **47 %** (mediana = 36,5 %). En el gen *MT-ND1*, se ha obtenido una media de **32 %** de penetrancia (mediana = 27 %), y en el gen *MT-ND6*, una media de **31 %** (mediana = 27 %). Individualmente, se pueden observar familias donde la penetrancia es notablemente más baja, como en la mutación m.3472T>C del gen *MT-ND1*, donde hay una familia con una penetrancia de 5,5 %, habiendo 1 solo caso en los 18 individuos maternalmente relacionados (6). Hay otras familias, como una con la mutación m.4171C>A, en donde la penetrancia alcanza el 77,3 % (12), con 11 casos entre 15 relacionados. Otra con un 90 % de penetrancia con la mutación m.10197G>A, habiendo 18 casos entre 20 relacionados (30), y otras dos con una penetrancia de hasta el 100% para las mutaciones m.13094T>C del gen *MT-ND5* (42) o la m.14482C>A en el gen *MT-ND6* (54), donde los 5 individuos del pedigrí relacionados por línea materna presentaban la enfermedad en ambas familias.

Proporción Varón/Mujer con LHON

Globalmente para todos los genes, hay un total de 130 varones y 82 mujeres que presentan la enfermedad, obteniéndose una proporción de **1,6** más varones afectados que mujeres, observándose un claro predominio de la enfermedad en el sexo masculino (Ver **Fig 2**). Hay incluso familias, como la descrita en *Behbehani et al 2014* (36), en donde hay 14 varones con LHON y ninguna mujer afectada. Para las mutaciones del gen *MT-ND5*, el número total de afectados son 12 varones y 10 mujeres, con una proporción de **1,2**. En el gen *MT-ND1*, el número total de varones afectados por la enfermedad son 72 varones y 46 mujeres, habiendo una proporción de **1,6** varones afectados por LHON por cada mujer afectada. Respecto al gen *MT-ND6*, el número total de varones afectados alcanza los 46 y mujeres 26, con una proporción de **1,8**.

Sin embargo, podemos observar que, en ciertas mutaciones, como la m.10197G>A, hay familias donde la proporción es exactamente igual entre varones y mujeres con LHON, habiendo 9 varones y 9 mujeres afectadas (30). Incluso hay familias donde los casos de mujeres con enfermedad superan a los hombres, como en una familia que presenta la mutación m.3635G>A, donde hay 5 casos varones y 7 mujeres afectadas (15). Ocurre lo mismo en otra familia con la mutación m.14495A>G, habiendo 7 casos LHON varones y 11 mujeres (58).



Fig 2. Porcentaje de varones y mujeres afectados por LHON del total de individuos estudiados para las mutaciones **no clásicas** de los genes *MT-ND1*, *MT-ND3*, *MT-ND4L*, *MT-ND5* y *MT-ND6*.

Edad de inicio de la enfermedad

La media global de edad de inicio para todas las mutaciones es de **22** años (mediana = 18)

La media de edad de inicio obtenida para las mutaciones del gen *MT-ND5* es **21** años (mediana = 17,5 años). El caso LHON con mayor edad de aparición en este gen es una mujer que comenzó la clínica con 53 años, y presentaba la mutación m.13514A>G (49). El de menor edad, un niño de 9 años con la mutación m.13045A>C (38). En las mutaciones del gen *MT-ND1*, la media de edad de aparición de los primeros síntomas de la enfermedad es **22** años (mediana = 19 años). El caso LHON del gen *MT-ND1* con menor edad de inicio de la sintomatología es un niño que comenzó con la pérdida de AV a los 5 años y presentaba la mutación m.4171C>A (27). El de mayor edad de inicio, una mujer cuya enfermedad comenzó clínicamente a los 63 años, y presentaba la mutación m.3890G>A (25). En el gen *MT-ND6*, la media es **24** años (mediana = 22 años). (Ver **Fig 3**). El caso LHON con inicio más precoz en este gen es un niño turco que comenzó a los 10 años con pérdida repentina y bilateral de AV, el cual presentaba la mutación m.14482C>A (54). Respecto al caso de mayor edad de aparición, un hombre de 62 años con la mutación m.14568C>T (21).

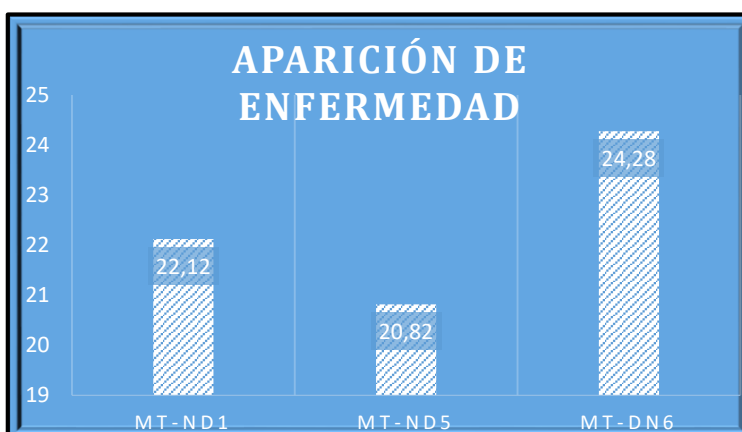


Fig 3. Edad media de aparición de los primeros síntomas en cada uno de los genes mitocondriales principales debido a mutaciones **no clásicas**.

Manifestaciones clínicas y oftalmológicas

De forma global, la gran mayoría de todos los casos estudiados presentaban al inicio o acabaron desarrollando las mismas lesiones clínicas y oftalmológicas. Estas fueron discromatopsia, escotomas centrales bilaterales del campo visual, atrofia macular o adelgazamiento de las fibras ganglionares de la retina. También han presentado muchos casos hiperemia inicial y posteriormente palidez del disco papilar, mayormente del lado temporal, y presencia de microvascularización o telangiectasias. Recaltar nuevamente que no se ha podido disponer de la información clínica o estudio oftalmológico de todos los pacientes, por lo que solo vamos a comentar aquellos donde sí estuviese reflejada.

En el gen *MT-ND1*, 11 pacientes refirieron discromatopsia establecida según el test de Ishihara y 23 presentaron escotomas centrales en ambos ojos en su campo visual. En 8 casos en la OCT tenían adelgazamiento de las capas de la retina macular o papilo-macular. 13 pacientes en el fondo de ojo presentaron atrofia macular temporal (13) y bilateral (15) (17) (21). La gran mayoría de los casos presentaban hiperemia papilar, sobre todo inicialmente al comienzo de la enfermedad, y posteriormente palidez papilar. También la gran mayoría han tenido afectación bilateral en ambos ojos. A 4 casos se les observó directamente atrofia papilar al realizar el fondo de ojo (3) (12) (14) (19). 1 caso con engrosamiento peripapilar (7). Del total de casos observados en este gen, la mayoría, que son 18 casos, presentaban telangiectasias bilaterales. 2 de ellos además de la afectación del disco papilar, presentaban reflejo pupilar disminuido o alterado (10) (24) (25).

En los casos con mutaciones del gen *MT-ND3* y *MT-ND4L*, los 8 pacientes con información clínica refirieron todos escotomas centrales bilaterales. También sufrieron adelgazamiento macular y de las capas de la retina. A 4 casos de una familia con la mutación m.10197G>A se les observó una atrofia bilateral de los discos papilares (30). En el resto de los casos de otras familias se observó principalmente atrofia o edemas papilares. Llama la atención que en ningún individuo con mutaciones de los genes *MT-ND3* y *MT-ND4L* se haya objetivado o venga reflejado en sus historias clínicas presencia de microvascularización.

Para los genes *MT-ND5* y *MT-ND6*, 30 individuos presentaron escotomas centrales en ambos ojos en su campo visual. La afectación más frecuente fueron el adelgazamiento y la atrofia. A un paciente con la mutación m.14279G>A (51) se le observó en el fondo de ojo la presencia de hemorragias retinianas. En otro individuo con la mutación m.14495A>G, se objetivó edema macular peripapilar. La gran mayoría de casos presentaron las mismas alteraciones en el disco papilar. 18 de ellos palidez temporal bilateral y 3 individuos hiperemia en ambos discos papilares (37) (46) (55). De los 16 donde venía reflejada la información oftalmológica, únicamente 3 no presentaron afectación microvascular (45) (49) (53), desarrollando el resto de los 13 individuos telangiectasias bilaterales.

Afectación de la Agudeza Visual

En general para todos los genes, se ha calculado una media de AV del ojo derecho (OD) de **0,118** y **0,123** del ojo izquierdo (OI) (medianas respectivas de 0,060 y 0,055).

En el gen *MT-ND5*, la media de AV en el OD y OI es **0,093** y **0,074** respectivamente (medianas = 0,04 en OD y 0,02 en OI).

Para el gen *MT-ND1*, la media de afectación de AV en el OD es **0,076** y **0,091** en OI (mediana = 0,05 para ambos ojos).

En cuanto al gen *MT-ND6*, la media de AV del OD es **0,155** y **0,150** del OI (medianas= 0,040 en OD y 0,035 en OI).

Tiempo de afectación entre cada ojo

El tiempo medio de afectación entre ambos ojos globalmente es de **62** días. Esto está causado por valores extremos de hasta dos años en algún caso, como el descrito en un individuo con la mutación m.3376G>A (4). Sin embargo, la mediana para las mutaciones de todos los genes ha sido 14 días.

Respectivamente para cada gen individual, en el *MT-ND5*, el tiempo medio transcurrido entre la afectación de un ojo y el otro es de **26** días, habiendo hasta 7 casos (38) (39) (42) (45) (46) (47) (50) con una afectación simultánea bilateral de ambos ojos de los 12 estudiados en este gen. Los otros restantes, la mujer mencionada anteriormente que comenzó la clínica con 53 años, presentó un tiempo de 14 días hasta la afectación del otro ojo (49). Otro caso con la mutación m.13513G>A fueron 30 días (48). Otros dos casos los cuales presentaban la mutación m.13379A>G y m.13259G>A transcurrieron 2 meses entre la afectación de ambos ojos (1) (43). El de mayor tiempo transcurrido para este gen *MT-ND5* es un chico que comenzó su sintomatología a los 19 años, el cual inició con disminución de la AV en su OI, y tras 5 meses, reportó también una aguda pérdida visual en su OD (37).

Para el gen *MT-ND1*, el tiempo medio de afectación entre un ojo y otro es de **81** días (hemos calculado la mediana = 30 días, ya que hay valores extremos en algunos casos debido a que hay muchos pacientes donde la afectación ocular es prácticamente simultánea en ambos ojos. Sin embargo, hay otros donde el tiempo trascurrido hasta la afectación bilateral es de 120 días (18) (27), de 180 (11) (19) y hasta en un caso de 730 días con la mutación m.3376G>A) (4).

Respecto al gen *MT-ND6*, el tiempo medio de afectación entre ambos ojos es de **30** días (mediana = 2,5). Ha habido 7 pacientes con afectación bilateral simultánea (47) (51) (53) (54) (55) (57). También hay otros dos casos con la mutación m.14568C>T cuyo tiempo es mucho mayor, de 120 días (21), y hasta 150 días en un paciente con la mutación m.14495A>G) (57).

Recuperación clínica

De todos los individuos estudiados del gen *MT-ND5* que presentaban información acerca de la recuperación clínica, 6 pacientes se encontraron sin mejoría de la sintomatología. 2 únicamente alcanzaron a mejorar parcialmente. 3 consiguieron un restablecimiento clínico completo. En total, 6 de 11 casos **no** recuperaron la AV (54,5 %).

Para el gen *MT-ND1*, 19 de ellos permanecieron con ceguera casi total aún tras tratamiento. 10 tuvieron una recuperación o mejoría parcial de la AV. 16 casos la recuperaron completamente. En total, 19 de 44 **no** recuperaron la AV (43,2 %).

Finalmente, en el gen *MT-ND6* hubo 6 pacientes que no tuvieron mejoría clínica. 3 la tuvieron parcialmente. 7 alcanzaron la mejoría completamente. En total, 6 de 16 **no** recuperaron la AV (37,5 %).

Fenotipos adicionales

Respecto a la presencia de casos con mutaciones patógenas de LHON, se ha estudiado también la presencia de otras enfermedades concomitantes asociadas. La LHON acompañada de otras anomalías sistémicas o neurológicas es lo que se denomina como LHON plus o Leber plus.

En los casos con mutaciones pertenecientes al gen *MT-ND1*, un caso con la mutación m.3376G>A asociaba al LHON el trastorno MELAS (4). Este síndrome es un trastorno genético neurometabólico multisistémico por una disfunción también de origen mitocondrial. Se caracteriza por la presencia de encefalomiopatía, episodios similares a un accidente isquémico cerebral, y acidosis láctica. Otro caso con la mutación m.3472T>C desarrolló esquizofrenia. Para la mutación m.3635G>A, un caso que además de LHON, presentaba una malformación de Arnold-Chiari y acabó desarrollando Esclerosis Múltiple (11). Esta misma mutación tenía un paciente que fue diagnosticado como Leber Plus, y que presentaba, además de las alteraciones oftalmológicas propias de la enfermedad LHON, incontinencia urinaria, parestesias ascendentes de extremidades inferiores y afectación de los reflejos tendinosos. Este paciente acabó evolucionando hasta la afectación de la médula espinal torácica debido a una mielopatía secundaria al Leber plus (18). Otro caso que presentaba la mutación m.3697G>A, tenía antecedentes familiares de un hermano con distonía espástica, y otro con la m.3700G>A acabó desarrollando atrofia cerebelosa. En cuanto a la mutación m.4171C>A, un caso de un varón de 16 años (28) que, además de desarrollar clínica típica de LHON, presentaba episodios agudos de vértigo y vómitos, además de niveles anormalmente elevados de lactato, asociando lesiones bilaterales a nivel del troncoencéfalo, sugestivas de Síndrome de Leigh. Este síndrome se trata de una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por poder producir multitud de síntomas, que incluyen debilidad generalizada, falta de tono muscular, espasticidad, trastornos del movimiento, incapacidad para coordinar el equilibrio, la marcha o los movimientos de los ojos (ataxia cerebelosa) y neuropatía periférica con episodios de acidosis láctica. Puede conducir a un deterioro de la

respiración, del corazón y de la función renal, y en algunos casos hay un aumento en el tamaño del músculo cardíaco (62). Por último, un paciente con la mutación m.3890G>A tenía antecedentes familiares de segundo grado de distrofia de Fuchs corneal, pero ningún fenotipo adicional en el propio paciente (24) (25). No es así para otro caso del mismo artículo, el cual, con la misma mutación m.3890G>A, desarrolló Diabetes Mellitus tipo I y Migraña (25).

Comentar respecto al gen *MT-ND3*, una familia con la mutación m.10197G>A donde de 20 individuos relacionados maternalmente, 18 comenzaron con clínica compatible con LHON. 6 de ellos evolucionaron desarrollando distonía espástica (30).

En ninguno de los artículos que presentan casos para las mutaciones del gen *MT-ND4L* se reflejaron ningún antecedente personal o familiar de fenotipos adicionales. No ocurre lo mismo para el gen *MT-ND5*, en donde, de 21 casos estudiados, 9 de ellos sí asocian fenotipos además de LHON. El primer caso, un niño de 9 años con la mutación m.13045A>C (38), que asociaba LHON junto con MELAS y Síndrome de Leigh. Este mismo síndrome de Leigh asociado al LHON lo presentaban tres pacientes con la mutación m.13051G>A (40). Otros 4 casos de pacientes con las mutaciones m.13046T>C (39), m.13094T>C (42) y m.13513G>A asociaban LHON + MELAS (45) (46). Por último, una mujer con la mutación m.13514A>G que además de LHON, desarrolló una enfermedad Tubulo-Intersticial Renal del Adulto.

En el gen *MT-ND6*, únicamente dos pacientes con las mutaciones m.14459G>A (52) y m.14596A>T (60) que presentaron un trastorno neurodegenerativo y síntomas neurológicos inespecíficos respectivamente. Comentar que, principalmente en el gen *MT-ND5* y en parte en el *MT-ND6*, hemos observado que muchos familiares de los casos, aunque no desarrollaron LHON, sí presentaban una mayor manifestación de Síndrome de Leigh, MELAS, ataxia cerebelosa (42) o distonía (52). Muchos de estos familiares con fenotipos adicionales asociados a mutaciones del gen *MT-ND5* acabaron falleciendo en la primera o segunda década de la vida. Dichos familiares al no ser LHON, no se han tenido en cuenta en este estudio.

Antecedentes tóxicos y medicamentosos

La mayoría de los pacientes estudiados no refieren antecedentes de consumo de ningún medicamento específico o tóxico. Los que sí refieren, la gran mayoría fueron exclusivamente alcohol o tabaco. En los casos con mutaciones del gen *MT-ND1*, solo 2 casos presentan antecedentes de consumo de alcohol y 5 de tabaco. El resto no han consumido, o no hay información explícitamente reflejada. Comentar tres casos con la mutación m.3733G>A donde un paciente refiere haber llevado una dieta hiperproteica, pero no alcohol ni tabaco. Los otros dos casos con la misma mutación m.3733G>A, pertenecientes a la misma familia, estuvieron expuestos a vapores de pinturas (22). En el gen *MT-ND3*, una mujer con la mutación m.10197G>A, la cual refiere consumo de alcohol e inicio de los síntomas tras dejar el tratamiento con anticoncepción hormonal (32). Para el gen *MT-ND5*, un caso con la mutación m.13340T>C refiere consumo de alcohol y tabaco (1). También en este gen, dos pacientes con la mutación m.13345G>A pertenecientes a la misma familia, uno

refiere consumo moderado de alcohol y tabaco, además de suplementos con VitB12. El otro, un joven de 19 años con antecedentes de consumo de drogas recreativas y consumo casi diario de cannabis (44). Los pacientes con mutaciones del gen *MT-ND6* exclusivamente 4 de ellos refirieron consumo de tabaco, y 3 de alcohol.

Homoplasmia/Heteroplasmia

La presencia de mutaciones homoplásmicas a nivel global es de **121** (74 % de homoplasmia) en comparación con los **42** casos de mutaciones heteroplásmicas (26 % de heteroplasmia) (Ver Fig 4). A nivel del gen *MT-ND1*, **59** casos homoplásmicos y **6** heteroplásmicos (9,2 % de heteroplasmia). En el gen *MT-ND3*, **8** homoplásmicos y únicamente **1** caso heteroplásmico (11,1 % de heteroplasmia). En el gen *MT-ND4* directamente los 13 individuos estudiados son homoplásmicos, no habiendo ninguna mutación heteroplásmica (0 %). Sin embargo, en *MT-ND5* se observan **8** homoplásmicos, pero **12** heteroplásmicos (60 % de heteroplasmia). En el gen *MT-ND6* la heteroplasmia es aún mayor, encontrándose **23** casos frente a únicamente **6** homoplásmicos (79,3 % de heteroplasmia). (Ver Fig 3).

Como se ha visto en el apartado de **Fenotipos adicionales**, es en las mutaciones de estos genes *MT-ND5* y *MT-ND6*, donde más presencia de fenotipos asociados al LHON hay. Así pues, se puede observar una mayor relación entre los individuos con mutaciones del mtDNA heteroplásmicas, y la presentación en estos casos LHON de fenotipos adicionales como MELAS o Síndrome de Leigh.

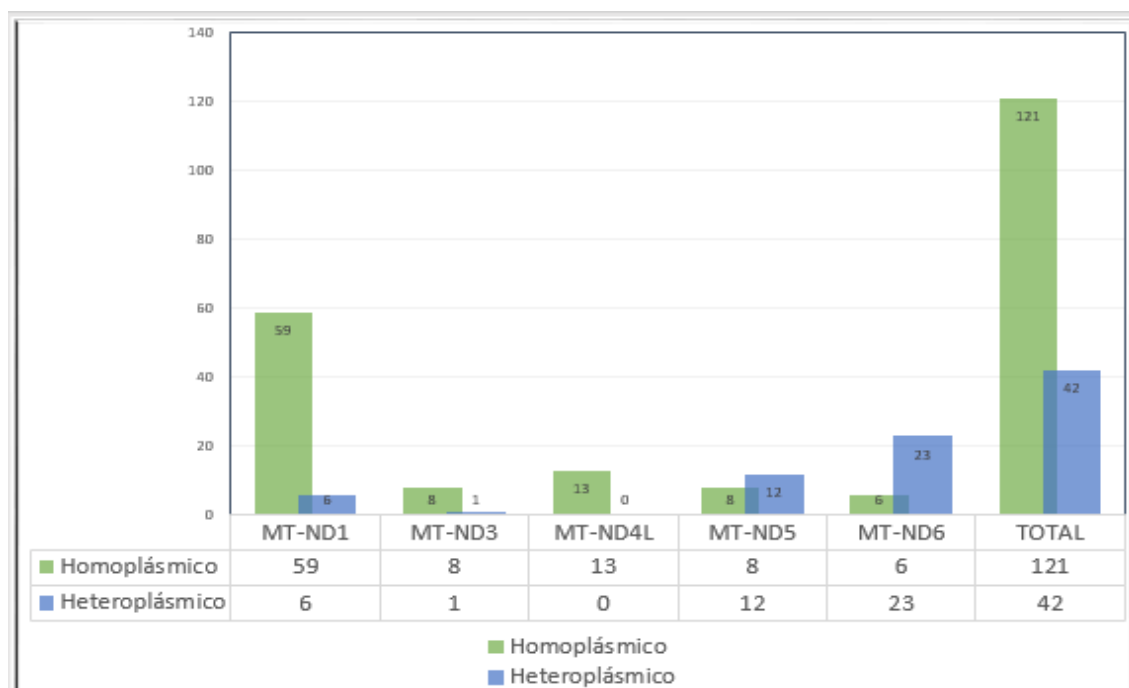


Fig 3. Número de casos homoplásmicos y heteroplásmicos según el gen mitocondrial. Véase que en *MT-ND1*, *MT-ND3* y *MT-ND4L* predominan más los casos homoplásmicos, sin embargo, llama la atención el aumento de casos heteroplásmicos frente a los homoplásmicos en *MT-ND5* y *MT-ND6*.

DISCUSIÓN

En este estudio hemos analizado las mutaciones **no clásicas** que afectan a los genes *MT-ND1*, *MT-ND3*, *MT-ND4L*, *MT-ND5* y *MT-ND6* y como se manifiestan clínicamente y fenotípicamente en los individuos. Se ha calculado la penetrancia dentro de una misma familia, observando la proporción varón/mujer y las edades de inicio sintomático. Además, hemos estudiado la presencia de fenotipos adicionales al LHON debidos a ciertas mutaciones concretas, mayoritariamente en los genes *MT-ND5* y *MT-ND6*. Comentar que ha habido algunas dificultades en la recopilación de datos por la falta de historias clínicas detalladas o completas. Concretamente, a los genes *MT-ND2* y *MT-ND4* no los hemos tenido en cuenta en el estudio por la falta de información clínica de los casos con mutaciones a nivel de estos genes. El objetivo después de analizar los resultados obtenidos es ver si hay verdaderas diferencias en todos estos apartados comparado con los casos LHON debido a las mutaciones clásicas m.3460G>A, m.11778G>A y m.14484T>C. Esta comparación no es estadística, pues no hemos obtenido una base de datos de un grupo control LHON por mutaciones clásicas debido a la amplia cantidad de casos LHON clásicos que hay, sobre todo en comparación con el escaso número de casos LHON por mutaciones raras o no clásicas. Por lo tanto, no disponemos de las características fenotípicas y clínicas de los LHON clásicos. Así pues, no hemos realizado un estudio estadístico, sino una comparación general observacional acerca de las supuestas diferencias.

Respecto a la afectación varón/mujer, de forma global para las mutaciones no clásicas hay una prevalencia de enfermedad mayor en los varones que en las mujeres de igual manera que ocurre en el LHON clásico. De todos los casos LHON no primarios estudiados, un 61% corresponden a varones, y solamente el 39% son mujeres. Aun así, no todos los portadores de las mutaciones no clásicas acaban desarrollando la enfermedad, habiendo una penetrancia incompleta de predominio masculino, de igual forma que ocurre con las mutaciones clásicas (2). Esta mayor afectación en los varones podría implicar la existencia de más factores adicionales. Los propiamente genéticos (la mutación mitocondrial, y, además, mutaciones del DNA nuclear que pudiesen afectar al sistema OxPhos, ya que se han descrito casos LHON con mutaciones a este nivel), así como factores ambientales fisiológicos u hormonales que contribuyesen a la mayor expresión clínica de LHON en el sexo masculino.

La heteroplasmia, aun siendo minoritaria en la mayoría de LHON, alcanza el 26 % en los no clásicos (Ver **Gráfico 4**) y hasta 10-15 % en los casos LHON clásicos (2). Respecto a estos últimos, un análisis retrospectivo en familias las cuales presentaban la mutación clásica m.11778G>A heteroplásmica indicó un bajo riesgo de pérdida visual en portadores con cargas mutacionales inferiores al 76 % (2). También se observó que las madres con una carga mutacional heteroplásmica del 80 % o menos tenían un riesgo significativamente menor de tener clínicamente hijos afectados en comparación con las madres que presentaban las mutaciones homoplásmicas. Otros estudios mostraron pacientes con la coexistencia de la mutación clásica m.11778G>A al 94 % de heteroplasmia y la mutación clásica m.14484T>C homoplásmica, como en una niña de 9 años afectada por LHON clásico,

no asociado a otros fenotipos. Su madre mostraba un nivel inferior de heteroplasmia de la mutación m.11778G>A (31%), además de la homoplásmica m.14484T>C (2), y no acabó siquiera desarrollando LHON. Otro caso en la India donde el caso índice LHON era portador de las mutaciones clásicas m.11778G>A y m.14484T>C a niveles homoplásmicos, pero la madre del probando presentaba niveles homoplásmicos para la mutación m.14484T>C y heteroplásmicos para la mutación m.11778G>A. Sin embargo, ésta no desarrolló la enfermedad (2). Todos estos estudios podrían indicar que la heteroplasmia en los LHON por mutaciones clásicas no está tan fuertemente relacionada con la severidad clínica o fenotipos adicionales, aunque pudiesen tener un efecto sinérgico negativo junto a la presencia concomitante de mutaciones homoplásmicas.

En las mutaciones no clásicas, sin embargo, se puede observar que las mutaciones heteroplásmicas son las que más afectan al gen *MT-ND5* y *MT-ND6*. Precisamente, son estos casos con mutaciones del gen *MT-ND5* los que mayor severidad clínica desarrollan y se asocian a cuadros y fenotipos adicionales más graves, siendo la mayoría de enfermos LHON + MELAS y LHON + Síndrome de Leigh portadores de mutaciones heteroplásmicas. Aun así, la homoplasmia sigue siendo más frecuente también en las mutaciones no clásicas como ya se ha comentado (Ver **Fig 4**). Por lo tanto, al ser más frecuente, también se dan casos LHON homoplásmicos asociados a otros fenotipos adicionales, como la familia comentada en **Resultados** portadores de la mutación m.10197G>A, todos homoplásmicos. 6 casos de esta familia acabaron desarrollaron distonía espástica además de LHON (30). También tres individuos con la mutación m.13051G>A en el gen *MT-ND5*, donde dos de ellos asociaban Síndrome de Leigh y el otro caso, fenotipo Leigh-like. Los tres presentaban la mutación homoplásmica (40).

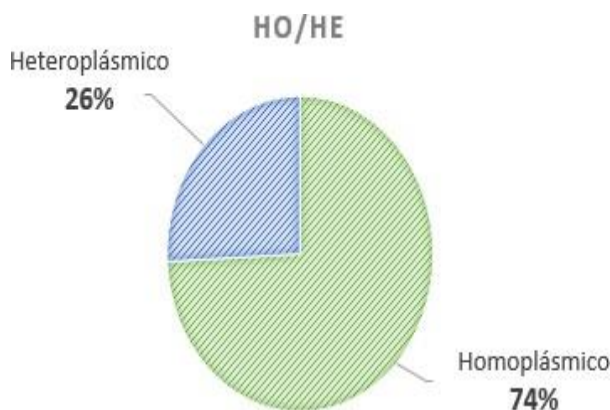


Fig 4. Porcentaje de los casos estudiados de las mutaciones **no clásicas** con homoplasmia y heteroplasmia en los genes *MT-ND1*, *ND3*, *ND4L*, *ND5* y *ND6*. Véase la mayor proporción de casos homoplásmicos de igual manera que en el LHON clásico.

Así pues, parece ser que las alteraciones a nivel del gen *MT-ND5* presentan una mayor patogenia. De los otros genes estudiados, le seguiría las mutaciones del gen *MT-ND1* en cuanto a severidad clínica. Por último, el menos patógeno sería el gen *MT-ND6*. Esto es interesante pues se puede observar esta tendencia de patogenicidad y severidad en muchos de los apartados analizados en este estudio. Para los casos por familia, hemos visto que en el gen *MT-ND5* de media hay 1,5 casos, 3,1 para el *MT-ND1* y 4 en el gen *MT-ND6*. Esto pudiera deberse a que si las

mutaciones en el gen *MT-ND5* son más patógenas, los individuos con mutaciones en este gen fallecerían de manera más precoz sin llegar a desarrollar LHON, o incluso no llegarían a nacer. Habría así un número menor de casos por familia en las mutaciones del gen *MT-ND5*. Sin embargo, las mutaciones en *MT-ND6*, al ser menos patógenas, los individuos con las mutaciones sobrevivirían en mayor medida y habría mayor número de casos por familia de LHON.

En cuanto al estudio de la penetrancia, observamos nuevamente que es mayor en los genes más patógenos, habiendo un 47 % para *MT-ND5* y solo un 32 % y 31 % de penetrancia en *MT-ND1* y *MT-ND6* respectivamente.

Al analizar la proporción de varones afectados respecto a mujeres, podemos observar una tendencia a mayor proporción de varones con la enfermedad en aquellos genes con menor patogenicidad, habiendo una proporción de 1,2 en *MT-ND5*, 1,6 en *MT-ND1* y 1,8 en *MT-ND6*. Este fenómeno se podría explicar ya que el sexo masculino actuaría como factor de riesgo, y, por lo tanto, éste podría ser más determinante en el desarrollo de la enfermedad en aquellos genes menos patógenos por sí solos (*MT-ND6*). Así, en los casos con mutaciones de los genes más patógenos como *MT-ND5*, el sexo masculino podría ser menos determinante en el desarrollo de LHON, debido a la mayor patogenicidad de las mutaciones por sí mismas. Por eso se puede observar una proporción varón/mujer más reducida en *MT-ND5* que en *MT-ND6*.

La edad de aparición también es más precoz en el gen *MT-ND5* (21 años) que en los genes *MT-ND1* (22 años) y *ND6* (24 años), orientando una vez más a la mayor patogenicidad del gen *MT-ND5*. Respecto al tiempo de afectación entre ambos ojos, en este caso ha sido mayor en el gen *MT-ND1* que en el gen *MT-ND6*. Sin embargo, nuevamente es en el gen *MT-ND5* donde la afectación bilateral ocular es más precoz (26 días).

En cuanto a la afectación de la AV, las medias para *MT-ND5* y *MT-ND1* que hemos calculado en **Resultados** son prácticamente las mismas, aunque nuevamente observamos que la menor afectación media de la AV ha sido en los casos con mutaciones a nivel *MT-ND6*. Lo mismo ocurre con los pacientes que no recuperaron la visión ni tuvieron mejoría clínica, en donde sólo el 37,5 % de los pacientes con mutaciones del gen *MT-ND6* no alcanzaron ningún tipo de mejoría. En el gen *MT-ND1* ha habido un 40,9 % sin mejoría. Pero en el gen *MT-ND5* se ha obtenido hasta un 54,5 %. Esto significa que más de la mitad de los pacientes con mutaciones a nivel del gen *MT-ND5* no mejoraron clínicamente, conduciendo una vez más a pensar en la mayor patogenicidad de las mutaciones no clásicas principalmente del gen *MT-ND5* (Ver **Tabla 3**) y en menor medida las del gen *MT-ND1*, respecto a los casos del gen *MT-ND6*. Esto mismo puede observarse en las mutaciones clásicas, ya que la mutación m.3460G>A que afecta al gen *MT-ND1* se ha asociado a casos más graves, y, por lo tanto, mayor patogenicidad que la mutación clásica m.14484T>C del gen *MT-ND6*.

	Casos/Familia	Penetrancia	Tasa Varón/Mujer	Edad Aparición	AV OD	AV OI	Tiempo entre ojos	NO recuperación
MT-ND5	1,5	47 %	1,2	21 años	0,093	0,074	26 días	54,5 %
MT-ND1	3,1	32 %	1,6	22 años	0,076	0,091	81 días	43,2 %
MT-ND6	4	31 %	1,8	24 años	0,155	0,15	30 días	37,5 %

Tabla 3. Se muestra la media global de los diferentes parámetros estudiados para cada uno de los genes con mayor afectación por **mutaciones no clásicas** (*MT-ND1*, *MT-ND5* y *MT-ND6*). Véase como la mayoría de parámetros que indican mayor patogenicidad (remarcados en **rojo**) se encuentran en el gen *MT-ND5*.

En cuanto a las características fenotípicas observadas en los casos LHON causados por las mutaciones no clásicas, la clínica y manifestaciones oftalmológicas son muy parecidas a los LHON clásicos. En este estudio se ha observado que los casos con mutaciones no clásicas, tienen una media de inicio de la enfermedad de 22,2 años, muy similar a los casos LHON clásicos o primarios, cuya edad de inicio ronda sobre la segunda década de la vida. Aunque como ya se ha dicho, tanto en LHON primario como LHON no primario, hay individuos donde la edad de inicio es mucho más precoz o tardía, habiendo individuos que debutan con la enfermedad en los primeros años de vida. Otros casos, sin embargo, las manifestaciones comienzan ya a una edad mucho más avanzada, incluso en la séptima u octava década de la vida (2). Muchos pacientes con LHON por mutaciones no primarias comienzan la afectación visual en un ojo y tras una media de 62 días, comienzan la pérdida visual en el otro ojo. De igual forma ocurre en los LHON clásicos, donde en cuestión de semanas o meses, sufren la pérdida visual contralateral, y ya en el primer año, la gran mayoría presentan ceguera total o subtotal (1). Además, como ocurre nuevamente en los LHON clásicos, hasta un 25% de los pacientes LHON no clásicos la afectación comienza de forma simultánea sin ningún tiempo de latencia entre ambos ojos. De forma general, la mitad de los pacientes LHON no clásico no sufrirán mejoría alguna aún tras tratamiento, mayormente en las mutaciones que afectan al gen *MT-ND5*. La otra gran mitad de estos pacientes LHON evolucionarán hacia la recuperación parcial o total. Sin embargo, hay algunas mutaciones en concreto como la m.4171C>A del gen *MT-ND1* que, aunque se había asociado a una recuperación mayor que otras mutaciones, se ha visto en otros estudios como el *Cui et al 2020* o *Yang et al 2009* que ciertas asociaciones de mutaciones como la dicha m.4171C>A junto con otras como la m.14841A>G del gen *MT-ND6* podrían producir una menor recuperación clínica estando presentes conjuntamente (29). Lo mismo ocurre a nivel de las mutaciones clásicas, donde gran cantidad de pacientes no acaban teniendo mejoría de la AV aún tras tratamiento, siendo por tanto igual de malo el pronóstico en los LHON clásicos y no clásicos.

Las características fenotípicas en los casos LHON no clásicos analizados tampoco difieren significativamente de la presentación LHON clásica en cuanto a manifestaciones oftalmológicas. En ambos, la gran mayoría de pacientes cursan con escotomas centrales bilaterales del campo visual, así como discromatopsia. En cuanto al estudio de fondo de ojo y OCT, los casos LHON no clásicos presentaban en su mayoría hiperemia del disco papilar, que evolucionaban posteriormente a una palidez papilar bilateral, o cursaban con ella ya de inicio en el primer estudio oftalmológico. Respecto a la afectación retiniana, al igual que en los LHON clásicos, en la gran mayoría de casos se encontró adelgazamiento de las capas de fibras de la retina en la OCT y atrofia o edema macular. La clásica presencia de telangiectasias y tortuosidad vascular también se ha encontrado en estos casos LHON no clásicos en multitud de pacientes.

Esto hace pensar que la forma de manifestación clínica de las mutaciones no clásicas no difiere significativamente del caso típico de LHON primario, exceptuando como ya se ha comentado, la importancia de la heteroplasmia en estos LHON no clásicos. De todas formas, es interesante comentar que puede existir la posibilidad de un sesgo de selección, debido a que los artículos de las mutaciones no clásicas publicados podrían incluir en su mayoría únicamente aquellos pacientes con las mutaciones no clásicas pero que cuyas manifestaciones clínicas no cupiese duda de ser enfermedad de LHON. Esto podría ser debido a que aquellos pacientes con estas mutaciones mitocondriales no clásicas que tuviesen características clínicas que se saliesen del LHON típico, podrían no publicarse debido al dudoso diagnóstico de la enfermedad. Esto podría llevar a un sesgo ya que, la gran mayoría de casos analizados en estos artículos, las manifestaciones clínicas serían las típicas de LHON, y, por lo tanto, a la hora del estudio, no encontrásemos diferencias significativas entre LHON primario y no primario.

A destacar también que varios artículos revisados tratan sobre familias de países asiáticos, en donde parece que la presencia de estas mutaciones no clásicas es mayor que en los países europeos, donde hay mayor porcentaje de casos LHON debido a mutaciones clásicas que no clásicas. En países por ejemplo como India o China, de donde se han obtenido muchos de los artículos revisados en este estudio, hay un porcentaje de casos LHON no clásicos mayor. Esto puede ser debido a que realmente haya una mayor prevalencia de estas mutaciones no clásicas, y, por lo tanto, haya una distribución geográfica que produzca mayor número de familias afectadas por LHON no primario en estos países. Sin embargo, habría que reflexionar si cabe la posibilidad de que estos casos diagnosticados como LHON, sean verdaderamente causados por estas mutaciones, o que, por el contrario, haya pacientes que no sean verdaderamente LHON y hayan sido diagnosticados como tal simplemente por presentar en su mtDNA estas mutaciones y una clínica similar al LHON. Otra posibilidad es que, en estos países, los casos LHON no clásicos descritos fueran causados también a la presencia de mutaciones a nivel no mitocondrial, sino a nivel del DNA nuclear. Esto podría explicar la menor prevalencia de mutaciones mitocondriales clásicas en estos países, como se ha mostrado en la **Tabla 1**.

CONCLUSIONES

1. La edad de inicio de la afectación es similar entre LHON clásico y no clásico.
2. El tiempo de afectación entre cada ojo es similar entre casos LHON clásicos y no clásicos, sin diferencias significativas.
3. Las manifestaciones fenotípicas oftalmológicas, así como la evolución y recuperación de las mismas, son similares entre casos LHON clásicos y no clásicos.
4. La penetrancia de LHON no clásico es incompleta y con predominio en varones al igual que en el LHON clásico.
5. Tanto en LHON clásico como no clásico, hay mayor prevalencia de homoplasmia que heteroplasmia.
6. Parece que en los LHON no clásicos, la heteroplasmia se asocia a mayor afectación clínica y asociación a fenotipos adicionales que en los LHON clásicos, donde la heteroplasmia no jugaría un papel tan patógeno.
7. Los casos LHON no clásicos asociados a fenotipos adicionales son más prevalentes en las mutaciones de los genes *MT-ND5* y *MT-ND6*.
8. Las mutaciones a nivel del gen *MT-ND5* asocian mayor patogenicidad, además de mayor y más precoz afectación de la AV, con una menor recuperación clínica.
9. Las mutaciones a nivel del gen *MT-ND5* tiene una mayor penetrancia de enfermedad que el resto de mutaciones no clásicas a nivel de otros genes.

Con este estudio, **no hemos conseguido demostrar** verdaderas diferencias significativas entre la presentación fenotípica de LHON clásico y no clásico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peverelli L, Catania A, Marchet S, Ciasca P, Cammarata G, Melzi L, et al. Leber's hereditary optic neuropathy: A report on novel mtDNA pathogenic variants. *Front Neurol* [Internet]. 2021;12:657317. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2021.657317>
2. Sundaramurthy S, SelvaKumar A, Ching J, Dharani V, Sarangapani S, Yu-Wai-Man P. Leber hereditary optic neuropathy-new insights and old challenges. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* [Internet]. 2021;259(9):2461–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-020-04993-1>
3. Jia X, Li S, Wang P, Guo X, Zhang Q. mtDNA m.3635G>A may be classified as a common primary mutation for Leber hereditary optic neuropathy in the Chinese population. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2010;403(2):237–41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.11.017>
4. Blakely EL, de Silva R, King A, Schwarzer V, Harrower T, Dawidek G, et al. LHON/MELAS overlap syndrome associated with a mitochondrial MTND1 gene mutation. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2005;13(5):623–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201363>
5. Martínez-Romero Í, Herrero-Martín MD, Llobet L, Emperador S, Martín-Navarro A, Narberhaus B, et al. New MT-ND1 pathologic mutation for Leber hereditary optic neuropathy: New Leber mutation. *Clin Experiment Ophthalmol* [Internet]. 2014;42(9):856–64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/ceo.12355>
6. Ji Y, Liang M, Zhang J, Zhu L, Zhang Z, Fu R, et al. Mitochondrial ND1 variants in 1281 Chinese subjects with Leber's hereditary optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2016;57(6):2377–89. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.16-19243>
7. Sheremet NL, NevinitSYna TA, Zhorzholadze NV, Ronzina IA, Itkis YS, Krylova TD, et al. Previously unclassified mutation of mtDNA m.3472T>C: Evidence of pathogenicity in leber's hereditary optic neuropathy. *Biochemistry (Mosc)* [Internet]. 2016;81(7):748–54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1134/S0006297916070117>
8. Seong M-W, Choi J, Park SS, Kim JY, Hwang J-M. MtDNA m.3472T>C could be classified as a primary mutation of Leber's hereditary optic neuropathy. *J Neurol Sci* [Internet]. 2017;380:174–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2017.07.017>
9. Seong M-W, Choi J, Park SS, Kim JY, Hwang J-M. Author reply: "MtDNA m.3472T>C could be classified as a primary mutation of Leber's hereditary optic neuropathy". *J Neurol Sci* [Internet]. 2017;382:166–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2017.09.046>

10. Carreño-Gago L, Gamez J, Cámara Y, Alvarez de la Campa E, Aller-Alvarez JS, Moncho D, et al. Identification and characterization of the novel point mutation m.3634A>G in the mitochondrial MT-ND1 gene associated with LHON syndrome. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* [Internet]. 2017;1863(1):182–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.09.002>
11. Brown MD, Zhadanov S, Allen JC, Hosseini S, Newman NJ, Atamonov VV, et al. Novel mtDNA mutations and oxidative phosphorylation dysfunction in Russian LHON families. *Hum Genet* [Internet]. 2001;109(1):33–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s004390100538>
12. Yang J, Zhu Y, Tong Y, Chen L, Liu L, Zhang Z, et al. Confirmation of the mitochondrial ND1 gene mutation G3635A as a primary LHON mutation. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2009;386(1):50–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.05.127>
13. Zhang A-M, Zou Y, Guo X, Jia X, Zhang Q, Yao Y-G. Mitochondrial DNA mutation m.3635G>A may be associated with Leber hereditary optic neuropathy in Chinese. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2009;386(2):392–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.06.051>
14. Bi R, Zhang A-M, Jia X, Zhang Q, Yao Y-G. Complete mitochondrial DNA genome sequence variation of Chinese families with mutation m.3635G>A and Leber hereditary optic neuropathy. *Mol Vis*. 2012;18:3087–94.
15. Zhang J, Jiang P, Jin X, Liu X, Zhang M, Xie S, et al. Leber's hereditary optic neuropathy caused by the homoplasmic ND1 m.3635G>A mutation in nine Han Chinese families. *Mitochondrion* [Internet]. 2014;18:18–26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mito.2014.08.008>
16. Starikovskaya E, Shalaurova S, Dryomov S, Nazhmidenova A, Volodko N, Bychkov I, et al. Mitochondrial DNA variation of Leber's hereditary optic neuropathy in Western Siberia. *Cells* [Internet]. 2019;8(12):1574. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cells8121574>
17. Birnbaum FA, Gospe SM. Severe Leber hereditary optic neuropathy plus disease in a middle-aged man. *J Neuroophthalmol* [Internet]. 2021;41(4):e715–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/wno.0000000000001151>
18. Lackey E, Lefland A, Eckstein C. Leber's hereditary optic neuropathy plus causing recurrent myelopathy due to an MT-DN1 mutation at G3635A. *Case Rep Neurol Med* [Internet]. 2022;2022:1628892. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2022/1628892>
19. Spruijt L, Smeets HJ, Hendrickx A, Bettink-Remeijer MW, Maat-Kievit A, Schoonderwoerd KC, et al. A MELAS-associated ND1 mutation causing leber hereditary optic neuropathy and spastic dystonia. *Arch Neurol* [Internet]. 2007;64(6):890–3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.64.6.890>

20. Fauser S, Luberichs J, Besch D, Leo-Kottler B. Sequence analysis of the complete mitochondrial genome in patients with Leber's hereditary optic neuropathy lacking the three most common pathogenic DNA mutations. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2002;295(2):342–7. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0006-291x\(02\)00672-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0006-291x(02)00672-1)
21. Achilli A, Iommarini L, Olivieri A, Pala M, Hooshiar Kashani B, Reynier P, et al. Rare primary mitochondrial DNA mutations and probable synergistic variants in Leber's hereditary optic neuropathy. *PLoS One* [Internet]. 2012;7(8):e42242. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0042242>
22. Valentino ML, Barboni P, Ghelli A, Bucchi L, Rengo C, Achilli A, et al. The ND1 gene of complex I is a mutational hot spot for Leber's hereditary optic neuropathy. *Ann Neurol* [Internet]. 2004;56(5):631–41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.20236>
23. Caporali L, Ghelli AM, Iommarini L, Maresca A, Valentino ML, La Morgia C, et al. Cybrid studies establish the causal link between the mtDNA m.3890G>A/MT-ND1 mutation and optic atrophy with bilateral brainstem lesions. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 2013;1832(3):445–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.12.002>
24. Murray JJ, Nolan KW, McClelland C, Lee MS. Leber hereditary optic neuropathy: Visual recovery in a patient with the rare m.3890G>A point mutation. *J Neuroophthalmol* [Internet]. 2017;37(2):166–71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/WNO.0000000000000462>
25. Vacchiano V, Caporali L, La Morgia C, Carbonelli M, Amore G, Bartolomei I, et al. The m.3890G>A/MT-ND1 mtDNA rare pathogenic variant: Expanding clinical and MRI phenotypes. *Mitochondrion* [Internet]. 2021;60:142–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mito.2021.08.007>
26. Howell N, Kubacka I, Xu M, McCullough DA. Leber hereditary optic neuropathy: involvement of the mitochondrial ND1 gene and evidence for an intragenic suppressor mutation. *Am J Hum Genet*. 1991;48(5):935–42.
27. Kim JY, Hwang J-M, Park SS. Mitochondrial DNA C4171A/ND1 is a novel primary causative mutation of Leber's hereditary optic neuropathy with a good prognosis. *Ann Neurol* [Internet]. 2002;51(5):630–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.10177>
28. La Morgia C, Caporali L, Gandini F, Olivieri A, Toni F, Nasseti S, et al. Association of the mtDNA m.4171C>A/MT-ND1 mutation with both optic neuropathy and bilateral brainstem lesions. *BMC Neurol* [Internet]. 2014;14(1):116. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2377-14-116>

29. Cui S, Yang L, Jiang H, Peng J, Shang J, Wang J, et al. Clinical features of Chinese sporadic Leber hereditary optic neuropathy caused by rare primary mtDNA mutations. *J Neuroophthalmol* [Internet]. 2020;40(1):30–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/WNO.0000000000000799>
30. Wang K, Takahashi Y, Gao Z-L, Wang G-X, Chen X-W, Goto J, et al. Mitochondrial ND3 as the novel causative gene for Leber hereditary optic neuropathy and dystonia. *Neurogenetics* [Internet]. 2009;10(4):337–45. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10048-009-0194-0>
31. Huang TL, Wang JK, Yoong Pang C, Kung Tsai R. Leber's hereditary optic neuropathy associated with the m.10197G>A mutation. *J Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. 2017;08(04). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4172/2155-9570.1000673>
32. Fantini M, Asanad S, Karanjia R, Sadun A. Hormone replacement therapy in Leber's hereditary optic neuropathy: Accelerated visual recovery in vivo. *J Curr Ophthalmol* [Internet]. 2019;31(1):102–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joco.2018.10.003>
33. Solyman O, MacIntosh P. Leber hereditary optic neuropathy in a mother and daughter associated with m.10197G>A mutation. *J Neuroophthalmol* [Internet]. 2019;39(1):142. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/WNO.0000000000000714>
34. Brown MD, Starikovskaya E, Derbeneva O, Hosseini S, Allen JC, Mikhailovskaya IE, et al. The role of mtDNA background in disease expression: a new primary LHON mutation associated with Western Eurasian haplogroup J. *Hum Genet* [Internet]. 2002;110(2):130–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00439-001-0660-8>
35. Abu-Amero KK, Bosley TM. Mitochondrial abnormalities in patients with LHON-like optic neuropathies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2006;47(10):4211–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.06-0295>
36. Behbehani R, Melhem M, Alghanim G, Behbehani K, Alsmadi O. ND4L gene concurrent 10609T>C and 10663T>C mutations are associated with Leber's hereditary optic neuropathy in a large pedigree from Kuwait. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2014;98(6):826–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-304140>
37. Mayorov V, Biousse V, Newman NJ, Brown MD. The role of the ND5 gene in LHON: characterization of a new, heteroplasmic LHON mutation. *Ann Neurol* [Internet]. 2005;58(5):807–11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.20669>
38. Liolitsa D, Rahman S, Benton S, Carr LJ, Hanna MG. Is the mitochondrial complex I ND5 gene a hot-spot for MELAS causing mutations? *Ann Neurol* [Internet]. 2003;53(1):128–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.10435>
39. Kolarova H, Liskova P, Tesarova M, Kucerova Vidrova V, Forgac M, Zamecnik J, et al. Unique presentation of LHON/MELAS overlap syndrome caused by m.13046T>C in MTND5. *Ophthalmic Genet* [Internet]. 2016;37(4):419–23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3109/13816810.2015.1092045>

40. Dombi E, Diot A, Morten K, Carver J, Lodge T, Fratter C, et al. The m.13051G>A mitochondrial DNA mutation results in variable neurology and activated mitophagy. *Neurology* [Internet]. 2016;86(20):1921–3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000002688>
41. Emperador S, Vidal M, Hernández-Ainsa C, Ruiz-Ruiz C, Woods D, Morales-Becerra A, et al. The decrease in mitochondrial DNA mutation load parallels visual recovery in a Leber hereditary optic neuropathy patient. *Front Neurosci* [Internet]. 2018;12:61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2018.00061>
42. Ng YS, Lax NZ, Maddison P, Alston CL, Blakely EL, Hepplewhite PD, et al. MT-ND5 mutation exhibits highly variable neurological manifestations at low mutant load. *EBioMedicine* [Internet]. 2018;30:86–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.02.010>
43. Seong M-W, Choi J, Park SS, Kim JY, Hwang J-M. Novel MT-ND5 gene mutation identified in Leber’s hereditary optic neuropathy patient using mitochondrial genome sequencing. *J Neurol Sci* [Internet]. 2017;375:301–3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2017.01.064>
44. Engvall M, Kawasaki A, Carelli V, Wibom R, Bruhn H, Lesko N, et al. Case report: A novel mutation in the mitochondrial MT-ND5 gene is associated with Leber hereditary optic neuropathy (LHON). *Front Neurol* [Internet]. 2021;12:652590. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2021.652590>
45. Pulkes T, Eunson L, Patterson V, Siddiqui A, Wood NW, Nelson IP, et al. The mitochondrial DNA G13513A transition in ND5 is associated with a LHON/MELAS overlap syndrome and may be a frequent cause of MELAS. *Ann Neurol* [Internet]. 1999;46(6):916–9. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1002/1531-8249\(199912\)46:6<916::aid-ana16>3.0.co;2-r](http://dx.doi.org/10.1002/1531-8249(199912)46:6<916::aid-ana16>3.0.co;2-r)
46. Hsieh Y-T, Yang M-T, Peng Y-J, Hsu W-C. Central retinal vein occlusion as the initial manifestation of LHON / MELAS overlap syndrome with mitochondrial DNA G13513A mutation--case report and literature review. *Ophthalmic Genet* [Internet]. 2011;32(1):31–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3109/13816810.2010.531880>
47. Krylova TD, Sheremet NL, Tabakov VY, Lyamzaev KG, Itkis YS, Tsygankova PG, et al. Three rare pathogenic mtDNA substitutions in LHON patients with low heteroplasmy. *Mitochondrion* [Internet]. 2020;50:139–44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mito.2019.10.002>
48. Sun C-B, Bai H-X, Xu D-N, Xiao Q, Liu Z. Mitochondrial 13513G>A mutation with low mutant load presenting as isolated Leber’s hereditary optic neuropathy assessed by next generation sequencing. *Front Neurol* [Internet]. 2021;12:601307. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2021.601307>

49. Bakis H, Trimouille A, Vermorel A, Redonnet I, Goizet C, Boulestreau R, et al. Adult onset tubulo-interstitial nephropathy in MT-ND5-related phenotypes. *Clin Genet* [Internet]. 2020;97(4):628–33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/cge.13670>
50. Howell N, Halvorson S, Burns J, McCullough DA, Paulton J. When does bilateral optic atrophy become Leber hereditary optic neuropathy? *Am J Hum Genet*. 1993;53(4):959–63.
51. Zhadanov SI, Atamanov VV, Zhadanov NI, Oleinikov OV, Osipova LP, Schurr TG. A novel mtDNA ND6 gene mutation associated with LHON in a Caucasian family. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2005;332(4):1115–21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.05.059>
52. Jun AS, Brown MD, Wallace DC. A mitochondrial DNA mutation at nucleotide pair 14459 of the NADH dehydrogenase subunit 6 gene associated with maternally inherited Leber hereditary optic neuropathy and dystonia. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1994;91(13):6206–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.91.13.6206>
53. Shoffner JM, Brown MD, Stugard C, Jun AS, Pollock S, Haas RH, et al. Leber's hereditary optic neuropathy plus dystonia is caused by a mitochondrial DNA point mutation. *Ann Neurol* [Internet]. 1995;38(2):163–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410380207>
54. Luberichs J, Leo-Kottler B, Besch D, Fauser S. A mutational hot spot in the mitochondrial ND6 gene in patients with Leber's hereditary optic neuropathy. *Arbeitsphysiologie* [Internet]. 2002;240(2):96–100. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-001-0423-1>
55. Valentino ML, Avoni P, Barboni P, Pallotti F, Rengo C, Torroni A, et al. Mitochondrial DNA nucleotide changes C14482G and C14482A in the ND6 gene are pathogenic for Leber's hereditary optic neuropathy. *Ann Neurol* [Internet]. 2002;51(6):774–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.10193>
56. Howell N, Bogolin C, Jamieson R, Marendra DR, Mackey DA. mtDNA mutations that cause optic neuropathy: how do we know? *Am J Hum Genet* [Internet]. 1998;62(1):196–202. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1086/301675>
57. Chinnery PF, Brown DT, Andrews RM, Singh-Kler R, Riordan-Eva P, Lindley J, et al. The mitochondrial ND6 gene is a hot spot for mutations that cause Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain* [Internet]. 2001;124(Pt 1):209–18. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/124.1.209>
58. Li S, Duan S, Qin Y, Lin S, Zheng K, Li X, et al. Leber's hereditary optic neuropathy-specific heteroplasmic mutation m.14495A>G found in a Chinese family. *Transl Vis Sci Technol* [Internet]. 2019;8(4):3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1167/tvst.8.4.3>
59. Wissinger B, Besch D, Baumann B, Fauser S, Christ-Adler M, Jurklies B, et al. Mutation analysis of the ND6 gene in patients with Leber's hereditary optic neuropathy. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 1997;234(2):511–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1006/bbrc.1997.6660>

60. De Vries DD, Went LN, Bruyn GW, Scholte HR, Hofstra RM, Bolhuis PA, et al. Genetic and biochemical impairment of mitochondrial complex I activity in a family with Leber hereditary optic neuropathy and hereditary spastic dystonia. *Am J Hum Genet.* 1996;58(4):703–11.
61. Abel S. Registro de la agudeza visual sub-20/200 en pacientes con ambliopía profunda y baja visión mediante optotipos de escala logarítmica [Internet]. *El Palomar: Oftalmic Clin Exp*; 2017 [cited 5 May 2022]. Available from: https://oftalmologos.org.ar/oce_antteriores/items/show/368
62. Síndrome de Leigh [Internet]. Nih.gov. [citado el 11 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/12945/sindrome-de-leigh>

MATERIAL ADICIONAL

GEN	MUTACIÓN	CAMBIO AA	He/Ho	CASOS/FA	PENETRAN	PENET	TASA	N° VA	N° MUJE	EDAD	RECUPERACIÓN	TÓXICO	FENOTIPOS ADICIONALES	DISCROMATOPSIA	AFECTACIÓN VISUAL	AFECTACIÓN MACU	AFECT	TELANG	REFLEJ	TIEMPO	A. V OD	A. V OI	ARTICULO				
GenMT-ND1	m.3376G>A	E24K	Heteroplásmico	1	20%	(1/5)	(0:1)		1	20	No	No	MELAS									0,25	0,33	Sundaramurthy2005			
GenMT-ND1	m.3460G>A	A52T																						MUTACIÓN CLÁSICA			
GenMT-ND1	m.3472T>C	F56L	Homoplásmico	1		(1:1)	(1/0)		1	40	No	No Alcohol	Esquizofrenia	Sí	Escotoma Central bilateral							0,05	0,05	Blackely 2005			
GenMT-ND1	m.3472T>C	F56L	Homoplásmico	1	5,55%	(1:18)	(1:1)		1	21												0,03	0,04	MartinezRomero2014			
GenMT-ND1	m.3472T>C	F56L	Homoplásmico	2	25%	(2:8)	(2/0)		2	18												0,02	0,01	Ji2016			
GenMT-ND1	m.3472T>C	F56L	Homoplásmico	2	10%	(2:20)	(2/0)		2	16												0,06	0,02	Ji2016			
GenMT-ND1	m.3472T>C	F56L	Homoplásmico	1		(1:2)	(1:0)		1	19		No	No	Sí	Escotoma Central bilateral							0,04	0,04	Sheremet2016			
GenMT-ND1	m.3472T>C	F56L	Heteroplásmico	1		(1:1)	(1/0)		1	40	Parcial	Alcohol	No	Sí, bilateral	Escotoma Central bilateral							0,06	0,06	Sheng2017b y c			
GenMT-ND1	m.3632C>T	S109F	Homoplásmico	2		(1:1)	(1:1)		1	30	Parcial	No Alcohol	No	Sí	Escotoma Central bilateral							0,025	0,025	Peverelli2021			
GenMT-ND1	m.3634A>G	S110G	Homoplásmico	2	50%	(2:4)	(1:1)		1	25	No	Tabaco	No		Escotoma Central bilateral							0,01	0,1	CarreñoGago2017			
GenMT-ND1	m.3635G>A	S110N	Homoplásmico	8	40%	(8/20)	(3:1)		3	22	Sí		Esclerosis Múltiple, Malformación Arnold-Chiari									0,03	0,03	Brown2001b			
GenMT-ND1	m.3635G>A	S110N	Homoplásmico	6	60%	(6/10)	(4:2)		4	2	14	Sí			Escotoma Central bilateral							0,025	0,025	Yang2008b			
GenMT-ND1	m.3635G>A	S110N	Homoplásmico	1	12,50%	(1/8)	(1:0)		1	21	No	No			Escotoma Central bilateral							0,1	0,07	Yang2008b			
GenMT-ND1	m.3635G>A	S110N	Homoplásmico	2	33,30%	(2/6)	(1:1)		1	18	No	No										0,04	0,04	Zhang2009			
GenMT-ND1	m.3635G>A	S110N	Homoplásmico	2	50%	(2/4)	(2:0)		2	15		No										0,1	0,1	Bi2012 y Jia2010			
GenMT-ND1	m.3635G>A	S110N	Homoplásmico	1	12,50%	(1/8)	(1:0)		1	15		No										0,1	0,02	Bi2012 y Jia2010			
GenMT-ND1	m.3635G>A	S110N	Homoplásmico	2	28,57%	(2/7)	(1:1)		1	18		No										0,3	0,12	Bi2012 y Jia2010			
GenMT-ND1	m.3635G>A	S110N	Homoplásmico	2	50%	(2/4)	(1:1)		1	15		No										0,04	0,04	Bi2012 y Jia 2010			
GenMT-ND1	m.3635G>A	S110N	Homoplásmico	6	35,30%	(1:1)	(1:1)		1	18	Parcial	No										0,2	0,1	Bi2012 y Jia 2010			
GenMT-ND1	m.3635G>A	S110N	Homoplásmico	12	42,90%	(5:7)	(5:7)		5	7	15	Parcial	No									0,15	0,1	Zhang2014			
GenMT-ND1	m.3635G>A	S110N	Homoplásmico	6	33,30%	(2:1)	(2:1)		2	1	18	Parcial	No									0,1	0,1	Zhang2014			
GenMT-ND1	m.3635G>A	S110N	Homoplásmico	5	17,90%	(3:2)	(3:2)		3	2	24	No	No									0,15	0,2	Zhang2014			
GenMT-ND1	m.3635G>A	S110N	Homoplásmico	1	12,50%	(1:0)	(1:0)		1	14	Parcial	No										0,15	0,15	Zhang2014			
GenMT-ND1	m.3635G>A	S110N	Homoplásmico	2	10,00%	(2:0)	(2:0)		2	20	No	No										0,04	0,04	Zhang2014			
GenMT-ND1	m.3635G>A	S110N	Homoplásmico	3	17,70%	(1/2)	(1:1)		2	32	Parcial	No										0,2	0,2	Zhang2014			
GenMT-ND1	m.3635G>A	S110N	Homoplásmico	2	15,40%	(2/0)	(2:0)		2	15	No	No										0,04	0,04	Zhang2014			
GenMT-ND1	m.3635G>A	S110N	Homoplásmico	1	7,70%	(1/0)	(1:0)		1	20	No	No										0,2	0,2	Zhang2014			
GenMT-ND1	m.3635G>A	S110N	Homoplásmico																								
GenMT-ND1	m.3635G>A	S110N	Homoplásmico							21													0,04	0,04	Ji2016		
GenMT-ND1	m.3635G>A	S110N	Homoplásmico							22													0,1	0,06	Ji2016		
GenMT-ND1	m.3635G>A	S110N	Homoplásmico							16													0,01	0,02	Ji2016		
GenMT-ND1	m.3635G>A	S110N	Homoplásmico							15													0,0125	0,0125	Ji2016		
GenMT-ND1	m.3635G>A	S110N	Homoplásmico							18													0,08	0,08	Ji2016		
GenMT-ND1	m.3635G>A	S110N	Homoplásmico							24													0,04	0,02	Ji2016		
GenMT-ND1	m.3635G>A	S110N	Homoplásmico							14													0,05	0,06	Ji2016		
GenMT-ND1	m.3635G>A	S110N	Homoplásmico							20													0,0125	0,04	Ji2016		
GenMT-ND1	m.3635G>A	S110N	Homoplásmico							32													0,02	0,03	Ji2016		
GenMT-ND1	m.3635G>A	S110N	Homoplásmico							15													0,0125	0,04	Ji2016		
GenMT-ND1	m.3635G>A	S110N	Homoplásmico							20													0,02	0,02	Ji2016		
GenMT-ND1	m.3635G>A	S110N	Homoplásmico	11	57,89%	(11/19)	(11/19)			25																Stanikovskaya2019	
GenMT-ND1	m.3635G>A	S110N	Homoplásmico																								Wong2020
GenMT-ND1	m.3635G>A	S110N	Homoplásmico	1		(1/1)	(1/0)		1	50	No		Sí										0,0125	0,0125	Birnbaum2021		
GenMT-ND1	m.3635G>A	S110N	Homoplásmico	1		(1/1)	(1/0)		1	50	No				Pérdida subtotal											Lackey2022	
GenMT-ND1	m.3637G>A	G131S	Homoplásmico	1	25%	(1/4)	(0/1)		1	34		Sí	Tabac Hermano: Distonía espástica Atrofia Cerebelosa	Sí	Escotoma Central bilateral								0,025	0,025	Spruijt2007		
GenMT-ND1	m.3700G>A	A132T	Homoplásmico	1		(1/1)	(1/0)		1	19	No												0,02	0,02	Fauser2002		
GenMT-ND1	m.3700G>A	A132T	Homoplásmico	1		(1/2)	(1/0)		1	28	Parcial				Escotoma Central bilateral							0,1	0,05	Achilli2012 APÉNDICE			
GenMT-ND1	m.3733G>A	E143K	Homoplásmico	1		(1/0)	(1:1)		1	25	No	No alcohol, No tabaco, Dieta Hiperproteica			Escotoma Central Izq								0,01	0,01	Valentino2004		
GenMT-ND1	m.3733G>A	E143K	Homoplásmico	6	27,27%	(6/22)	(3/3)		3	3	30	No	Tabaco, Alcohol, Vapores de pintura		Escotoma Central Bilateral								0,0125	0,0125	Valentino2004		
GenMT-ND1	m.3733G>A	E143K	Homoplásmico	1		(6/22)	(3/3)		33	Sí		Vapores de pintura			Escotoma Central Bilateral							0,15	0,125	Valentino2004			
GenMT-ND1	m.3733G>A	E143K	Homoplásmico	1		(6/22)	(3/3)		7	Sí					Escotoma Central Bilateral							0,05	0,16	Valentino2004			
GenMT-ND1	m.3733G>A	E143K	Homoplásmico	1		(6/22)	(3/3)		17	Sí					Escotoma Central Bilateral							0,0125	0,1	Valentino2004			
GenMT-ND1	m.3733G>A	E143K	Homoplásmico	1		(6/22)	(3/3)		19	Sí					Escotoma Central Bilateral							0,1	0,2	Valentino2004			
GenMT-ND1	m.3733G>A	E143K	Homoplásmico							28													0,1	0,08	Ji2016		
GenMT-ND1	m.3733G>A	E143Q	Homoplásmico	2	20%	(2/10)	(0/2)		2	48	No				Escotoma Central Bilateral								0,025	0,02	Achilli2012 APÉNDICE		
GenMT-ND1	m.3890G>A	R195Q	Heteroplásmico	1	50%	(1/2)	(1/0)		1	31	No	No			Escotoma Central Bilateral							0,0125	0,0125	Caporali2013, Vacchiano2021			
GenMT-ND1	m.3890G>A	R195Q	Heteroplásmico	1	20%	(1/4)	(1/0)		1	15	Sí	No Tabac	Distrofia de Fuchs abuela	Sí	Escotoma Central Bilateral								0,02	0,3	Murray2017, Vacchiano2021		
GenMT-ND1	m.3890G>A	R195Q	Heteroplásmico	2	100%	(2/2)	(0/2)		2	63	Parcial	No Tabac	Diabetes Mellitus tipo II, Mig Sí	Sí	Escotoma Central Bilateral								0,03	0,03	Vacchiano2021		
GenMT-ND1	m.4160T>C	L285P	Homoplásmico	13	56,52%	(13/23)	(7/6)		7	6															Howell1995 APÉNDICE		
GenMT-ND1	m.4171C>A	L289M	Homoplásmico	4	30,76%	(4/13)	(2/2)		2	2	17	Sí			Escotoma Central Bilateral							0,1	0,03	Kim2002			
GenMT-ND1	m.4171C>A	L289M	Homoplásmico	1		(4/13)	(2/2)		27	Sí					Escotoma Central Bilateral							0,2	0,1	Kim2002			
GenMT-ND1	m.4171C>A	L289M	Homoplásmico	1		(4/13)	(2/2)		19	Parcial					Escotoma Central Bilateral												

GenMT-ND2	m.4852T>A	L128Q																				Kumar2010					
GenMT-ND2	m.5244G>A	G259S																				Brown1995					
GenMT-ND3	m.10197G>A	A47T	Homoplásmico	18	90%	(18/20)	(9/9)	9	9	14		Distonía Espástica	No									0	0,1	0,1	Wang2009		
GenMT-ND3	m.10197G>A	A47T	Homoplásmico			(18/20)	(9/9)			14		Distonía Espástica											0,1	0,1	Wang2009		
GenMT-ND3	m.10197G>A	A47T	Homoplásmico			(18/20)	(9/9)			8		Distonía Espástica											0,5	0,5	Wang2009		
GenMT-ND3	m.10197G>A	A47T	Homoplásmico			(18/20)	(9/9)			18		Distonía Espástica											0,1	0,1	Wang2009		
GenMT-ND3	m.10197G>A	A47T	Homoplásmico			(18/20)	(9/9)			8		Distonía Espástica											0,4	0,4	Wang2009		
GenMT-ND3	m.10197G>A	A47T	Homoplásmico			(18/20)	(9/9)			5		Distonía Espástica											0,3	0,3	Wang2009		
GenMT-ND3	m.10197G>A	A47T	Homoplásmico			(18/20)	(9/9)			14		No distonía, solo LHON													Wang2009		
GenMT-ND3	m.10197G>A	A47T	Heteroplásmico	1		(1/1) Esp:	(1/0)	1		23		Sí Tabaco. No alcohol	Sí	Esotoma Central Bilateral	Adelgazamiento mac	Palidez No							0	0,13	0,2	Huang2017	
GenMT-ND3	m.10197G>A	A47T	Heteroplásmico	1		(2/2)	(0/1)		1	48	Sí	Alcohol. Desencadenado episodio t	Sí	Esotoma Central Bilateral		Palidez Temporal Bilateral							60	0,3	0,1	Fantini2018	
GenMT-ND3	m.10197G>A	A47T	Heteroplásmico			(2/2)	(0/1)			58	Sí			Esotoma Central Bilateral		Palidez Temporal Bilateral							14	0,2	0,2	Solymann2019	
GenMT-ND3	m.10350C>A	L38M	Homoplásmico	1		(1/0)	(1/0)	1		40	Parcial	No		Esotoma Central bilateral e Infr	Adelgazamiento Bilat	Palidez Dircha							0,025	0,025	Peverelli2021		
Gen MT-ND4L	m.10663T>C	V65A	Homoplásmico	4	44,40%	(4/9)	(3/1)	3	1	18	Sí			Esotoma Central Bilateral	No edema macular	Palidez No							150	0,3	0,3	Brown2002	
Gen MT-ND4L	m.10663T>C	V65A	Homoplásmico			(4/9)	(3/1)			18																Brown2002	
Gen MT-ND4L	m.10663T>C	V65A	Homoplásmico			(4/9)	(3/1)			18																Brown2002	
Gen MT-ND4L	m.10663T>C	V65A	Homoplásmico			(4/9)	(3/1)			21		No		Esotoma Central Bilateral									365	0,1	0,0125	AbuAmro2006	
Gen MT-ND4L	m.10663T>C	V65A	Homoplásmico			(4/9)	(3/1)			18		No		Esotoma Central Bilateral									365	0,1	0	AbuAmro2006	
GenMT-ND4L	m.10663T>C	V65A	Homoplásmico	1	14,28%	(1/7)	(1/1)	1	1	17														0	0,4	0,4	Achilli2012 APÉNDICE
GenMT-ND4L	m.10663T>C	V65A	Homoplásmico	14	26,32%	(14/52)	(14/10)	14		15	No		Sí Ojo derecho											0	0,2	0,3	Behbehani2014
GenMT-ND4L	m.10663T>C	V65A	Homoplásmico			(14/52)	(14/10)			8																	Behbehani2014
GenMT-ND4L	m.10663T>C	V65A	Homoplásmico			(14/52)	(14/10)			12	No			Esotoma Central Bilateral	Adelgazamiento mac	Edema Papilar	Conservado							0,2	0,2	Behbehani2014	
GenMT-ND4L	m.10663T>C	V65A	Homoplásmico			(14/52)	(14/10)			12				Adelgazamiento mac	Palidez Papilar									0,2	0,1	Behbehani2014	
GenMT-ND4L	m.10663T>C	V65A	Homoplásmico			(14/52)	(14/10)			17		Tabaco		Adelgazamiento mac	Palidez Papilar									0,0125	0,0125	Behbehani2014	
GenMT-ND4L	m.10663T>C	V65A	Homoplásmico			(14/52)	(14/10)			14				Adelgazamiento mac	Palidez Papilar									0,5	0,7	Behbehani2014	
GenMT-ND4L	m.10663T>C	V65A	Homoplásmico			(14/52)	(14/10)			20				Adelgazamiento mac	Edema Papilar									0,5	0,5	Behbehani2014	
Gen MT-ND4	m.11778G>A	R340H																									MUTACIÓN CLÁSICA
GenMT-ND5	m.12848C>T	M237L	Heteroplásmico	1		(1/2)	(1/0)	1		19		No tabaco. No alcohol		Esotoma Central Bilateral	Atrofia macular	Hiperer Telangie Izq altera							150	0,0125	0,0125	Mayorov2005	
GenMT-ND5	m.13045A>C	M237L	Heteroplásmico	1		(1/1) Esp:	(1/0)	1		9		MELAS. Síndrome de Leigh			Atrofia macular bilateral									0			Lioltisa2003
GenMT-ND5	m.13046T>C	M237T	Heteroplásmico	1		(0/1)	(0/1)		1	12		MELAS				Palidez Papilar E Disminui								0	0,125	0,02	Kolarova2016
GenMT-ND5	m.13051G>A	G239S																									Howell2003
GenMT-ND5	m.13051G>A	G239S	Homoplásmico	4	44,44%	(4/9)	(1/3)	1	3	3		Síndrome de Leigh															Dombi2016
GenMT-ND5	m.13051G>A	G239S	Homoplásmico			(4/9)	(1/3)			3		Síndrome de Leigh															Dombi2016
GenMT-ND5	m.13051G>A	G239S	Homoplásmico	2	28,57%	(2/7)	(2/0)	2		2		Fenotipo Leigh-like															Dombi2016
GenMT-ND5	m.13094T>C	V253A	Heteroplásmico	1		(1/1)	(1/0)	1		10	Sí			Esotoma Central Bilateral		Palidez Telangie	Conservado							0,05	0,2	Emperador2018	
GenMT-ND5	m.13094T>C	V253A	Heteroplásmico	3	100%	(3/3)	(1/2)	1	2	18	No	MELAS												0			Ng2018 APÉNDICE
GenMT-ND5	m.13151T>C	L272P	Homoplásmico																								Kumar2010
GenMT-ND5	m.13259G>A	S308N	Heteroplásmico	1		(1/1) Esp:	(0/1)	1		23	No			Esotoma Central Bilateral	Adelgazamiento mac	Palidez Temporal Bilateral							60	0,05	0,05	Seong2017	
GenMT-ND5	m.13340T>C	F335S	Homoplásmico	2			50%		40	Parcial		Alcohol. No		Esotoma Central Bilateral	Normal	Edema Bilateral								0,0125	0,0125	Peverelli2021	
GenMT-ND5	m.13345G>A	A337T	Homoplásmico	2		(2/2)	(1/1)	1	1	49	No	Alcohol Moderado. Tabaco. Suplemento VitE12		Esotoma Central drcho. Escotor	Membrana Epiretínia	Palidez Tempora	Disminuido							0,13	0,025	Engvall2021	
GenMT-ND5	m.13345G>A	A337T	Homoplásmico			(2/2)	(1/1)			19	No	Tabaco. Uso de drogas recreativas (Cannabis)		Esotoma Central Bilateral	Normal	Palidez Temporal Bilateral								0,04	0,02	Engvall2021	
GenMT-ND5	m.13379A>G	H348R	Homoplásmico	2		(2/2)	(1/1)			40		No		Esotoma Central Bilateral	Normal	Edema Telangiectasias B								0,0125	0,0125	Peverelli2021	
GenMT-ND5	m.13513G>A	D393N	Heteroplásmico	1		(1/1)	(1/0)	1		17	No		Sí ES LHON + MELAS	Esotoma Central Bilateral		No								0	0,016	0,016	Pulkes1999
GenMT-ND5	m.13513G>A	D393N	Heteroplásmico	1		(1/1) Esp:	(1/0)	1		11	Sí	MELAS												0	0,0125	0,0125	Hsieh2011
GenMT-ND5	m.13513G>A	D393N	Heteroplásmico	1		(1/1) Esp:	(1/0)	1		22	Sí			Esotoma Central Bilateral	Adelgazamiento macular									0	0,52	0,27	Krylova2020
GenMT-ND5	m.13513G>A	D393N	Heteroplásmico	1		(1/1) Esp:	(1/0)	1	16	Parcial		No		Esotoma Central Bilateral	Edema Telangiectasias B								30	0,2	0,0125	Sun2021	
GenMT-ND5	m.13514A>G	D393G	Heteroplásmico	1		(1/2)	(0/2)		2	53		Enfermedad Tubulo-Intersticial Renal del Adulto		Esotoma Temporal y Perifoveol	Atrofia macular Bilateal	No								14			Bakis2020
GenMT-ND5	m.13730G>A	G465E	Heteroplásmico	1	14,28%	(1/7)	(1/0)	1		17	No			Esotoma Central Bilateral		Edema Telangie	Derecho							0	0,025	0,3	Howell1993
MEDIA MT-ND5			He: 12 Ho: 8	1,529412	46,82%			1,20	12	10	20,8	Sí: 3 No: 6 Parcial: 2:												26,167	0,092769231	0,0741	
MEDIANA MT-ND5				1	36,51%						17,5													0	0,04	0,02	

Anexo 1. Tabla Excel donde se ha recopilado toda la información clínica y calculado las medias y medianas de los casos LHON por mutaciones **no clásicas** para los genes *MT-ND3*, *MT-ND4L* y *MT-ND5* con sus respectivos cambios de aminoácidos: Homoplasma/heteroplasma, casos por familia, penetrancia de la enfermedad en la familia, tasa varón/mujer, edad de inicio de la enfermedad, presencia o no de recuperación, asociación de fenotipos adicionales, y características clínicas: discromatopsia, afectación del campo ocular, mácula y disco papilar, presencia o no de microvascularización, alteración del reflejo ocular, así como AV de cada ojo y tiempo de afectación entre cada ojo.

GenMT-ND6	m.14279G>A	S132L	Homoplásmico	1	12,50%	(1/8)	(1/0)	1	16	No	Escotoma Central Bilateral	Hemorragias	Edema Papilar Bilateral e I	0	0,04	0,09	Zhadanov2005	
GenMT-ND6	m.14459G>A	A72V	Heteroplásmico	3	11,76%	(2/17)	(1/2)	1	2	Trastorno Neurodegenerativo								Wong2020
GenMT-ND6	m.14459G>A	A72V	Heteroplásmico	2		(2/17)	(1/2)	2	32								Jun91934	
GenMT-ND6	m.14459G>A	A72V	Heteroplásmico	2		(2/2) Es	(0/2)	2	42	No	Tabaco. Alcohol	Escotoma Central Bilateral	Palidez Telangie Conserv.	30	0,05	0,025	Shoffner1995	
GenMT-ND6	m.14459G>A	A72V	Heteroplásmico	2		(2/2) Es	(0/2)	2	19	No	No	Escotoma Central Bilateral	Palidez No Conserv.	0	0,0125	0,0125	Shoffner1995	
GenMT-ND6	m.14482C>A	M64I	Homoplásmico	5	100%	(5/5)	(3/2)	3	2	10	No	Escotoma Central Bilateral	Palidez Telangiectasias B	0	0,06	0,1	Luberichs2002	
GenMT-ND6	m.14482C>A	M64I	Homoplásmico	2	33,33%	(2/6)	(2/0)	2	13	Sí	No	Escotoma Central Bilateral	Hiperer Telangiectasias B	0			Valentino2002	
GenMT-ND6	m.14482C>G	M64I	Homoplásmico	2		(2/6)	(2/0)	2	10	Sí	No	Escotoma Central Bilateral	Palidez Temporal Bilateral	5	0,04	0,2	Valentino2002	
GenMT-ND6	m.14482C>G	M64I	Heteroplásmico	9	10,34%	(9/87)	(8/1)	8	1	18		Escotoma Central Bilateral	Palidez Temporal Bilateral	14	0,1	0,05	Howell1998 APÉNDICE	
GenMT-ND6	m.14482C>G	M64I	Heteroplásmico			(9/87)	(8/1)		22			Escotoma Central Bilateral	Palidez Temporal Bilateral		0,033	0,016	Howell1998 APÉNDICE	
GenMT-ND6	m.14484T>C	M64V															MUTACIÓN CLÁSICA	
GenMT-ND6	m.14495A>G	L60S	Heteroplásmico	3	42,85%	(3/7)	(2/1)	2	1	30	No	Escotoma Central Bilateral	Atrofia Papilar Bilateral	90	0,016	0,016	Chinnery2001	
GenMT-ND6	m.14495A>G	L60S	Heteroplásmico			(3/7)	(2/1)		10	Sí	No	Escotoma Central Bilateral	Edema y Palidez Papilar B	0	0,66	0,66	Chinnery2001	
GenMT-ND6	m.14495A>G	L60S	Heteroplásmico			(3/7)	(2/1)		26	No	Tabaco. Alcohol	Escotoma Central Bilateral	Edema macular perip	150	0,0125	0,0125	Chinnery2001	
GenMT-ND6	m.14495A>G	L60S	Heteroplásmico	2		(2/2)	(2/0)	2	17	Sí		Escotoma Central Bilateral	Atrofia macular Bilateral	0	0,0125	0,0125	Chinnery2001	
GenMT-ND6	m.14495A>G	L60S	Heteroplásmico	4	25%	(4/16)	(2/1)	2	1	22	Parcial	Tabaco					Achilli2012 APÉNDICE	
GenMT-ND6	m.14495A>G	L60S	Heteroplásmico			(4/16)	(2/1)		29								Achilli2012 APÉNDICE	
GenMT-ND6	m.14495A>G	L60S	Heteroplásmico			(4/16)	(2/1)		22								Achilli2012 APÉNDICE	
GenMT-ND6	m.14495A>G	L60S	Heteroplásmico			(4/16)	(2/1)		30								Achilli2012 APÉNDICE	
GenMT-ND6	m.14495A>G	L60S	Heteroplásmico	18	48,84%	(18/37)	(7/11)	7	11	14	Sí	Escotoma Central Bilateral	Atrofia macular Bilate	7	0,0125	0,0125	Liz019	
GenMT-ND6	m.14498T>C	Y59C	Heteroplásmico	4	28,57%	(4/14)	(2/2)	2	2	46		Escotoma Central Bilateral	Palidez Telangie Conserv.				Wissinger1997	
GenMT-ND6	m.14538A>G	F46L	Homoplásmico	2		(2/2)	(2/0)	2	24		Sí	Escotoma Central Bilateral	Normal		0,2	0,1	Peverelli2021	
GenMT-ND6	m.14568C>T	G36S	Heteroplásmico	1	24%	(1/4)	(1/0)	1	20				Palidez Bilateral				Wissinger1997	
GenMT-ND6	m.14568C>T	G36S	Heteroplásmico	2	14,28%	(2/14)	(1/1)	1	1	13	Parcial	Escotoma Central Bilateral	Atrofia Temporal Bilateral		0,4	0,3	Achilli2012 APÉNDICE	
GenMT-ND6	m.14568C>T	G36S	Heteroplásmico			(2/14)	(1/1)		12	Sí		Escotoma Central Bilateral	Palidez Bilateral		0,8	0,5	Achilli2012 APÉNDICE	
GenMT-ND6	m.14568C>T	G36S	Heteroplásmico	2	18,18%	(2/11)	(2/0)	2	18	No		Escotoma Central Bilateral	Edema y Palidez Bilateral		0,0125	0,0125	Achilli2012 APÉNDICE	
GenMT-ND6	m.14568C>T	G36S	Heteroplásmico			(2/11)	(2/0)		62	Parcial	Sí	Escotoma Central Bilateral	Palidez Telangiectasias B	120	0,02	0,02	Achilli2012 APÉNDICE	
GenMT-ND6	m.14568C>T	G36S	Heteroplásmico	2	28,57%	(2/7)	(2/0)	2	42	No	Tabaco	Cuadro pseudo-gripal justo antes del episodio					Achilli2012 APÉNDICE	
GenMT-ND6	m.14597A>G	I26T	Heteroplásmico	1		(1/1)	(1/0)	1	33	Sí	Sí	Escotoma Central Bilateral	Adelgazamiento mac	0	0,32	0,57	Kylova2020	
GenMT-ND6	m.14597A>G	I26T	Heteroplásmico										Palidez Temporal Bilateral				Kishi2021	
GenMT-ND6	m.14596A>T	I26M	Homoplásmico	10	37,03%	(10/27)	(7/3)	7	3	22		Síntomas Neurológicos Bilaterales	Telangiectasias Bilaterales				DeVries1996	
MEDIA MT-ND6			He:23 Ho:6	4,055556	31,08%	1,769	46	26	24,3	No: 6 Sí: 7 Parcial: 3	Tabaco: 14 Alcohol: 8			29,714	0,155638889	0,1496		
MEDIANA MT-ND6				2	27%		22							2,5	0,04	0,035		
MEDIA TOTAL				136	3,22093	34%	1,585	130	82	22,2				61,768	0,118517693	0,1225		
MEDIANA TOTAL			He:42 Ho:121	2	29%		18							14	0,06	0,055		

Anexo 1. Tabla Excel donde se ha recopilado toda la información clínica y calculado las medias y medianas de los casos LHON por mutaciones **no clásicas** para el gen *MT-ND6* con sus respectivos cambios de aminoácidos, así como la media y mediana global para todos los genes (*MT-ND1*, *MT-ND3*, *MT-ND4L*, *MT-ND5* y *MT-ND6*): Homoplasmia/heteroplasmia, casos por familia, penetrancia de la enfermedad en la familia, tasa varón/mujer, edad de inicio de la enfermedad, presencia o no de recuperación, asociación de fenotipos adicionales, y características clínicas: discromatopsia, afectación del campo ocular, mácula y disco papilar, presencia o no de microvascularización, alteración del reflejo ocular, así como AV de cada ojo y tiempo de afectación entre cada ojo.