

Iwona Rościszewska-Żukowska¹, Halina Bartosik-Psujek²

Demielinizacyjna czy dziedziczna neuropatia nerwu wzrokowego? Porównanie wybranych jednostek chorobowych

Demyelinating or hereditary optic neuropathy? Comparison of selected disease entities

¹ Poradnia Neurologiczna, Oddział Neurologii, Szpital Specjalistyczny im. Świętej Rodziny, Rudna Mała, Polska

² Klinika Neurologii z Pododdziałem Leczenia Udaru Mózgu, Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 2 im. św. Jadwigi Królowej, Rzeszów, Polska; Wydział Medyczny, Uniwersytet Rzeszowski, Rzeszów, Polska

Adres do korespondencji: Iwona Rościszewska-Żukowska, Szpital Specjalistyczny im. Świętej Rodziny, Rudna Mała 600, 36-060 Głogów Małopolski, tel.: +48 508 376 898,

e-mail: iwona.roszczewska@op.pl

Streszczenie

W pracy omówiono pozagąłkowe zapalenie nerwu wzrokowego w przebiegu stwardnienia rozsianego, dziedziczną neuropatię nerwu wzrokowego Lebera oraz dziedziczną neuropatię nerwu wzrokowego z chorobą podobną do stwardnienia rozsianego – zespół Harding. Pozagąłkowe zapalenie nerwu wzrokowego o podłożu demielinizacyjnym jest najczęstszą chorobą (neuropatią) nerwu wzrokowego u młodych dorosłych i nierzadko stanowi pierwszą manifestację kliniczną stwardnienia rozsianego. Pomimo występowania charakterystycznej triady objawów – i obecności ognisk demielinizacyjnych w badaniu rezonansu magnetycznego mózgowia – zdarzają się błędne rozpoznania. Dziedziczna neuropatia (zanik) nerwu wzrokowego typu Lebera to genetycznie uwarunkowana choroba mitochondrialna, która manifestuje się jako podostra bezbolesna utrata wzroku, przez co może być mylona z pozagąłkowym zapaleniem nerwu wzrokowego. Kolejną trudnością diagnostyczną to współwystępowanie dziedzicznej neuropatii nerwu wzrokowego i zespołu Harding. We wszystkich trzech jednostkach chorobowych, w których szczyt zachorowań przypada na 2.–3. dekadę życia, początkowo obecne są wyłącznie objawy wzrokowe w przebiegu jedno- lub obustronnej neuropatii nerwu wzrokowego. W badaniu rezonansu magnetycznego mózgowia w każdej z wymienionych neuropatii mogą być stwierdzone zmiany demielinizacyjne, a w badaniu optycznej koherentnej tomografii dna oka może być obecne ścięcenie warstw włókien nerwowych siatkówki. W pracy przedstawiono różnice kliniczne, a także odmienności w badaniu optycznej koherentnej tomografii siatkówki i badaniu rezonansu magnetycznego między pozagąłkowym zapaleniem nerwu wzrokowego w przebiegu stwardnienia rozsianego, dziedziczną neuropatią nerwów wzrokowych Lebera oraz dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego z chorobą podobną do stwardnienia rozsianego.

Słowa kluczowe: pozagąłkowe zapalenie nerwu wzrokowego, dziedziczna neuropatia nerwu wzrokowego typu Lebera, dziedziczna neuropatia nerwu wzrokowego z chorobą podobną do stwardnienia rozsianego

Abstract

The paper discusses retrobulbar optic neuritis secondary to multiple sclerosis, Leber's hereditary optic neuropathy, and Leber's hereditary optic neuropathy with multiple sclerosis-like disease – Harding's syndrome. Retrobulbar optic neuritis secondary to multiple sclerosis is the most common disease (neuropathy) of the optic nerve in young adults and often the first clinical manifestation of multiple sclerosis. Despite a characteristic triad of symptoms and evident focal demyelination in brain magnetic resonance, misdiagnoses still occur. Leber's hereditary optic neuropathy (atrophy) is a genetic mitochondrial disease, which manifests as a subacute painless loss of vision, and thus can be mistaken for retrobulbar optic neuritis. The coexistence of hereditary optic neuropathy and Harding's syndrome is another diagnostic difficulty. All these three conditions, the peak of incidence of which occurs in the second to third decade of life, initially manifest only with visual symptoms due to uni- or bilateral optic neuropathy. Magnetic resonance imaging of the brain may show demyelination, while optical coherence tomography of the fundus may detect thinning of the retinal nerve fibre layers in all these neuropathies. We present clinical differences, as well as variances in retinal optical coherence tomography and magnetic resonance imaging between retrobulbar optic neuritis secondary to multiple sclerosis, Leber's hereditary optic neuropathy, and Leber's hereditary optic neuropathy with multiple sclerosis-like disease.

Keywords: retrobulbar optic neuritis, Leber's hereditary optic neuropathy, Leber's hereditary optic neuropathy with multiple sclerosis-like disease

WSTĘP

Pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego (*optic neuritis*, ON) jest częstą manifestacją stwardnienia rozsianego (*multiple sclerosis*, MS) i chorób ze spektrum *neuromyelitis optica (neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)*. Cechy różnicujące ON w przebiegu MS i NMOSD zostały już dość dobrze opisane, natomiast cechy kliniczne odróżniające ON w MS od innych neuropatii nerwu wzrokowego, takich jak dziedziczna neuropatia nerwu wzrokowego Lebera (*Leber's hereditary optic neuropathy, LHON*) i dziedziczna neuropatia nerwu wzrokowego z chorobą podobną do MS (*LHON with MS-like disease, LHON-MS*), nie są wystarczająco poznane, co często skutkuje opóźnieniem w ustaleniu właściwego rozpoznania.

POZAGAŁKOWE ZAPALENIE NERWU WZROKOWEGO (ON)

Pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego to ostra zapalna neuropatia demielinizacyjna, która bardzo często jest pierwszą manifestacją kliniczną MS i NMOSD.

Typowe ON występuje w aż 43% przypadków klinicznie izolowanego zespołu (*clinically isolated syndrome, CIS*) i pojawia się nawet u 70% pacjentów w przebiegu MS (Langer-Gould *et al.*, 2014). Patofizjologia ON w MS jest podobna do procesów prowadzących do uszkodzenia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. W fazie ostrej dochodzi do demielinizacji zapalnej z zaburzeniem przewodzenia impulsów elektrycznych, co klinicznie manifestuje się zaburzeniami widzenia. Następuje aktywacja limfocytów T: CD4 Th1, CD4 Th17 z uwalnianiem prozapalnych cytokin: IL-2, IL-17, INF- γ , TNF- α , cytotoksycznych limfocytów CD8+. Obserwuje się również aktywację limfocytów B i komórek mikrogleju (Toosy *et al.*, 2014) oraz zaburzone funkcjonowanie limfocytów regulatorowych: limfocytów Treg, Breg i komórek NK.

Kliniczną manifestacją ON jest podostro pojawiająca się triada objawów: pogorszenie ostrości wzroku, upośledzenie widzenia barw, ból gałki ocznej. Ból ma natężenie łagodne, towarzyszy ruchom gałki ocznej i najczęściej ustępuje po kilku dniach. U około 8% pacjentów ból związany z ruchem gałki ocznej może nie wystąpić, jeśli ognisko zapalne zlokalizowane jest w wewnątrzczaszkowym odcinku nerwu wzrokowego (Fazzone *et al.*, 2003). Pogorszenie ostrości wzroku pojawia się najczęściej w ciągu godzin lub dni (*The clinical profile of optic neuritis...*, 1991). Większość chorych podaje uczucie „rozmywania się obrazu” lub „widzenia jak przez mgłę”. U prawie 2/3 pacjentów nasilenie zaburzeń ostrości wzroku nie jest duże i narasta w okresie 2 tygodni. Najczęściej ostrość wzroku jest obniżona o 0,5 dioptrii, a u 11% osób – o 1 dioptrię lub więcej; tylko u 3% chorych można stwierdzić całkowitą ślepotę, która należy do czerwonych flag (*red flags*) w diagnostyce różnicowej MS. Większość pacjentów zgłasza zaburzenia w polu widzenia – w postaci mroczka centralnego. Zaburzenia widzenia

(dyschromatopsja) są objawem wczesnym i mają charakter mieszany (barwy czerwona i zielona oraz niebieska i żółta), przy czym zaburzenie widzenia barw niebieskiej i żółtej nieco częściej stwierdza się w fazie ostrej (Schneck i Haegerstrom-Portnoy, 1997). W ON możemy obserwować zjawisko Uhthoffa, polegające na nasilaniu się zaburzeń widzenia pod wpływem wzrostu temperatury (w upale, podczas gorączki czy gorącej kąpieli). U części osób może być obecny efekt Pulfricha – zaburzone postrzeganie stereoskopowe poruszających się przedmiotów, co wynika z asymetrii w przewodzeniu bodźców w obrębie nerwów wzrokowych. Rzadko obecne są również fosfeny, czyli błyski widziane przez pacjenta w trakcie ruchów gałki ocznej (Toosy *et al.*, 2014).

W badaniu neurookulistycznym stwierdza się zaburzenia źreniczne: w oku chorym zarówno reakcja bezpośrednia na światło (odruch źreniczny na światło), jak i reakcja konsensualna są wyraźnie zwolnione. Badanie perymetryczne wykazuje najczęściej centralne ubytki w polu widzenia, ale mogą też wystąpić ubytki obwodowe. U większości pacjentów obraz dna oka jest prawidłowy, u 1/3 osób obserwuje się cechy łagodnego obrzęku tarczy nerwu wzrokowego (Beck *et al.*, 1992). Pomocne w diagnostyce może być badanie optycznej koherentnej tomografii siatkówki (*optical coherence tomography, OCT*), w którym w ostrej fazie ON, m.in. u chorych z CIS, zwykle nie stwierdza się typowego dla MS ścięczenia warstw włókien nerwowych siatkówki (*retinal nerve fiber layer, RNFL*); u części pacjentów można wówczas odnotować niewielkie pogrubienie RNFL (Oreja-Guevara *et al.*, 2012). Rzadko obserwowane jest niewielkie (o około 5,4 μm) ścięczenie RNFL w zakresie kwadrantów skroniowych (Gelfand *et al.*, 2012). Istotne ścięczenie warstw włókien nerwowych siatkówki, typowo właśnie w kwadrantach skroniowych, najczęściej pojawia się w ciągu 6 miesięcy po przebytych ON i stabilizuje między 7. a 12. miesiącem (Costello *et al.*, 2008; Gabilondo *et al.*, 2015; Oberwahrenbrock *et al.*, 2012) (tab. 1). Co więcej, może być ono obecne w innych rejonach siatkówki (ścięczenie okołobrodawkowego RNFL, okołoplamkowego RNFL), a także w obrębie siatkówki oka zdrowego (*unaffected eye*) bez wcześniej przebitego ON (Gelfand *et al.*, 2012; Petzold *et al.*, 2017). Typowo w ostrym ON nie stwierdza się zmian całkowitej objętości plamki (*total macular volume, TMV*). Podobnie jak w pełnoobjawowym MS, już w stadium CIS przebiegającym w postaci ON można zauważyć ścięczenie warstwy komórek zwojowych siatkówki (*ganglion cell layer, GCL; ganglion cell-inner plexiform layer, GCIP*) (Gabilondo *et al.*, 2015; Petzold *et al.*, 2017). Wczesny zanik GCL koreluje z ubytkami ostrości wzroku stwierdzanymi po 6 miesiącach od przebitego ON (Gabilondo *et al.*, 2015). U ponad 60% pacjentów zaburzenia ostrości wzroku i widzenia barw wycofują się całkowicie. Tylko u około 6% chorych występuje trwałe upośledzenie ostrości wzroku, jednak o mniej niż 0,5 dioptrii.

Dotychczasowe dane wykazują, że nawet u 59,8% osób rozpoznanie ON jest ustalane błędnie. Najczęstszymi przyczynami błędnej diagnozy są: migrenowy ból głowy z bólem

	ON	LHON	LHON-MS – zespół Harding
Początek objawów [lata]	20–40	30–40	30
Płeć	Kobiety 3:1	Mężczyźni 4:1	Kobiety 2:1
Pogorszenie ostrości wzroku	Podostre	Przewlekłe	Podostre/przewlekłe
Poprawa ostrości wzroku po epizodzie	Tak	Nie	Nie
Pogorszenie ostrości wzroku	Łagodne	Ciężkie, włącznie ze ślepotą	Ciężkie, włącznie ze ślepotą
Jedno-/obustronne	Jednostronne	Obustronne	Obustronne
Liczba epizodów wzrokowych	2	≤2	2–3
Czas między epizodami [miesiące]	–	4–12	20–24
Ból gałki ocznej	Tak, za okiem, zwłaszcza przy spojrzeniu do boku	Nie	Nie
Utrata wzroku	Nie – poprawa	Tak – utrwalona	Tak – utrwalona
Średnia grubość RNFL w ostrej fazie (zakres normy: 87–100 μm)	Norma lub niewielkie pogrubienie, 101,6 μm	Pogrubienie, 109–124 μm	Brak danych
Średnia grubość RNFL w późnej fazie (12 tygodni po epizodzie)	Norma lub niewielkie ścieńczenie w kwadrancie skroniowym, 92,2 μm	Ścieńczenie, 84,7–113,5 μm	Brak danych
Średnia grubość RNFL w fazie przewlekłej (>24 tygodni)	Ścieńczenie w kwadrancie skroniowym, 80,3 μm	Znaczne ścieńczenie, 64,3–72,7 μm	56 μm

OC – optical coherence tomography, koherentna tomografia siatkówki; RNFL – retinal nerve fiber layer, warstwa włókien nerwowych siatkówki.

Tab. 1. Cechy kliniczne i zmiany w OCT w ON, LHON i zespole Harding (Costello et al., 2008; Hedges et al., 2016; Oreja-Guevara et al., 2012; Rościszewska-Żukowska i Bartosik-Psujek, 2020; Wang et al., 2020)

gałki ocznej i aurą wzrokową, zaburzenia widzenia niezależne od przyczyn organicznych (niedowidzenie czynnościowe), inne neuropatie nerwów wzrokowych, np. neuropatia typu Lebera lub częściowa przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego, czy retinopatie. Stąd niezmiernie ważne wydaje się różnicowanie objawów typowych i atypowych dla ON w przebiegu MS (tab. 2). Uważa się jednak, że jeśli występuje charakterystyczna triada objawów klinicznych, rozpoznanie ON jest pewne, a inne jednostki nozologiczne, takie jak przednia niedokrwienna neuropatia nerwu II, nie muszą być brane pod uwagę (Stunkel et al., 2018).

DZIEDZICZNA NEUROPATIA (ZANIK) NERWÓW WZROKOWYCH LEBERA (LHON)

Dziedziczna neuropatia (zanik) nerwów wzrokowych Lebera należy do grupy chorób mitochondrialnych, genetycznie uwarunkowanych, powodowanych przez punktowe mutacje mitochondrialnego DNA (mtDNA) dziedziczonego po matce. To choroba rzadka, występująca z częstością 3,7–7,6 na 100 000, wyraźnie częściej stwierdzana u mężczyzn (4:1) (Gorman et al., 2015; Yu-Wai-Man et al., 2003). Szczyt zachorowań na LHON przypada

na okres wczesnej młodości (2.–3. dekada życia) (Yu-Wai-Man et al., 2002). Prawie 95% chorych staje się niewidomych przed 50. rokiem życia. Około 90% przypadków LHON w Europie i USA wywołanych jest przez mutacje mitochondrialne w pozycjach m.3460A>G, m.11778A>G i m.14484T>C, kodujących kompleks I łańcucha oddechowego. Powoduje to zmiany w syntezie adenozyjno-5'-trójfosforanu (ATP) i produkcję wolnych rodników, odpowiedzialnych za uszkodzenie komórek zwojowych siatkówki i wtórnie postępującą degenerację nerwu wzrokowego (Bhatti i Newman, 1999; Kellar-Wood et al., 1994). Kliniczna manifestacja LHON to ostra lub podostra, stale postępująca, bezbolesna, duża utrata ostrości wzroku – do ślepoty włącznie. Zaburzeniom ostrości wzroku towarzyszą zaburzenia w polu widzenia z obecnością powiększającego się mroczka centralnego (Priglinger et al., 2019). U 25% pacjentów objawy pojawiają się jednocześnie obustronnie. U większości (75%) chorych zmiany są początkowo jednostronne, ale w krótkim, 2–3-miesięcznym okresie (maksymalnie 12 miesięcy) pojawiają się zmiany w drugim oku (Harding et al., 1995b). W fazie przewlekłej, najczęściej po 6 miesiącach, dochodzi do wtórnej ślepoty, niekiedy obuocznej, w przebiegu obustronnego zaniku nerwu wzrokowego (Macmillan et al., 1998). Epizody występują maksymalnie dwukrotnie.

Typowe ON	Atypowe ON
<ul style="list-style-type: none"> • Objawy jednostronne • Łagodny ból okolicy gałki ocznej nasilający się podczas ruchu • Łagodne lub umiarkowane jednooczne zaburzenia ostrości wzroku mające tendencję do samoistnego ustępowania • Obraz dna oka prawidłowy (75%) lub obrzęk tarczy nerwu II (25%) • Zjawisko Uhthoffa, efekt Pulfricha • Wcześniejsze występowanie innych objawów neurologicznych 	<ul style="list-style-type: none"> • Objawy obustronne lub szybkie zajęcie drugiego oka • Silny ból gałki ocznej wybudzający chorego ze snu, przebieg bezbólowy, ból utrzymujący się powyżej 2 tygodni • Duże zaburzenia ostrości wzroku (powyżej 6/60 lub 20/200), brak poprawy w ciągu 3 tygodni od początku objawów, narastanie ubytku ostrości wzroku przez ponad 2 tygodnie • Duży obrzęk tarczy nerwu II, wybroczyny, wysięki, objaw figury gwiazdy w plamce (<i>neuroretinitis</i>) • Pozytywny wywiad rodzinny, choroba nowotworowa w wywiadzie

Tab. 2. Cechy kliniczne ON typowego i atypowego dla MS (Toosy et al., 2014)

Najgorsze rokowanie dotyczy przypadków z mutacjami m.11778A>G oraz m.3460A>G.

W badaniu neurookulistycznym typowy jest ubytek w polu widzenia o charakterze mroczka centralnego, z prawidłowym widzeniem barw i prawidłowymi odruchami źrenicznymi (Yu-Wai-Man et al., 2002). W badaniu funduskopowym można stwierdzić przekrwioną tarczę nerwu II, kręte poszerzone naczynia włosowate, teleangiektazje, zwiększoną kruchość naczyń i obrzęk obwodowej warstwy włókien nerwowych siatkówki. Jednak u 20% pacjentów obraz dna oka jest prawidłowy (Riordan-Eva i Harding, 1995). Już po około 6 tygodniach od pierwszych objawów na dnie oka pojawia się zanik nerwu II.

W badaniu OCT w fazie ostrej neuropatii typu Lebera stwierdza się uogólnione pogrubienie warstw włókien nerwowych siatkówki, średnio do około 126 μm, z obecnością teleangiektazji zlokalizowanych okołoplamkowo (Hedges et al., 2016). Według niektórych danych pogrubienie RNFL w fazie ostrej dotyczy przede wszystkim kwadrantów skroniowych, a z czasem dochodzi do ścieńczenia RNFL obejmującego nie tylko części skroniowe, ale również kolejne kwadranty (Wang et al., 2020). Ścieńczenie RNFL ma charakter postępujący, stwierdzany już po 12 tygodniach, z jeszcze większą progresją w fazie przewlekłej, po >24 tygodniach (tab. 1). Maksymalne ścieńczenie RNFL obserwuje się po 24–60 miesiącach, później grubość RNFL ulega stabilizacji (Wang et al., 2020). Ponadto w OCT już od fazy ostrej stwierdza się zanik komórek zwojowych siatkówki, średnio do grubości 68,4 μm, który tylko nieco postępuje w czasie (Hedges et al., 2016). Postępującemu zanikowi RNFL, a zwłaszcza GCL, towarzyszy progresja niedowidzenia.

W badaniu rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging*, MRI) u 25% pacjentów z LHON stwierdza się w obrębie istoty białej zmiany hiperintensywne w obrazach T2-zależnych o charakterze demielinizacyjnym. Są to zmiany małe (2–5 mm), okrągłe, asymetryczne, zlokalizowane głównie przykomorowo, rzadziej przykorowo i w obrębie głębokiej istoty białej. Ogniska w ciele modzelowatym i pniu mózgu występują sporadycznie, nie obserwuje się zmian w obrębie mózdzku ani typowych dla MS palców Dawsona. Znacznie rzadziej niż w MS pojawiają się ogniska owalne i zmiany hipointensywne w obrazach T1-zależnych.

Nie stwierdza się zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu środka kontrastującego (Gd+) (tab. 3).

Wykazano, że jedynie u 6,5% chorych z LHON i nieprawidłowym obrazem rezonansowym zmiany demielinizacyjne spełniają kryteria rozsiania w przestrzeni (*dissemination in space*, DIS) według kryteriów McDonalda z 2010 roku, które są spójne z aktualnie obowiązującymi kryteriami McDonalda z 2017 roku (Pfeffer et al., 2013) (tab. 3).

DZIEDZICZNA NEUROPATIA NERWU WZROKOWEGO Z CHOROBA PODOBNĄ DO MS (LHON-MS) – ZESPÓŁ HARDING

Zdarza się, choć bardzo rzadko, że dziedzicznej neuropatii nerwu wzrokowego towarzyszy choroba podobna do MS. Najczęściej jest ona obserwowana w przypadku mutacji mitochondrialnych m.11778A>G, rzadziej – m.3460A>G, najrzadziej – m.14484T>C (Pfeffer et al., 2013). Pierwsze opisy koincydencji LHON i MS zaprezentowali Mauksch w 1926 oraz Lees i wsp. w 1964 roku (Harding et al., 1995a). Jednak do najczęściej cytowanych należy praca Harding i wsp. z 1992 roku, w której opisano 8 przypadków kobiet z obustronną neuropatią nerwu wzrokowego. U 6 chorych rozwinęły się objawy neurologiczne podobne do MS, a w badaniu mózgowia metodą MRI uwidoczniono typowe dla MS zmiany demielinizacyjne (Harding et al., 1992). Dlatego współwystępowanie LHON z chorobą podobną do MS nazywane jest zespołem Harding.

Dotychczasowe badania oceniające częstość nosicielstwa mutacji LHON w populacji brytyjskiej (Kellar-Wood et al., 1994), niemieckiej (Hanefeld et al., 1994; Mayr-Wohlfart et al., 1996), włoskiej (Leuzzi et al., 1997), amerykańskiej (Mojon et al., 1999) i kanadyjskiej (Venkateswaran et al., 2011) nie wykazały częstszego występowania mutacji wśród pacjentów z MS niż w populacji ogólnej. Natomiast dokładna analiza grupy kobiet z MS i dużym uszkodzeniem nerwu wzrokowego we wczesnym stadium choroby wykazała korelację z mutacjami m.11778 oraz m.3460. Obserwacje te potwierdzają, że mutacja LHON nie zwiększa ryzyka rozwoju MS. Współwystępowanie mutacji mitochondrialnych m.11778A>G, m.3460A>G i m.14484T>C u pacjentki z MS nasila ciężkość ON i prowadzi do nieodwracalnych zmian w przebiegu postępującego zaniku

	MS	LHON	LHON-MS
Częstość zmian demielinizacyjnych [%]	100	26	100
Ogniska w T2 [%]	100	26	100
Ogniska w T1 Gd+ [%]	77	13	82
Atrofia mózgu [%]	43	13	45
Kryteria McDonalda z 2010 i 2017 roku [%]	100	6,5	73
Lokalizacja i charakter zmian demielinizacyjnych			
Wielkość zmian demielinizacyjnych [mm]	2–25	2–5	2–25
Ogniska owalne	Bardzo często	Rzadko	Bardzo często
Ogniska okrągłe	Często	Bardzo często	Często
Palce Dawsona	Tak	Nie	Tak
Przykomorowa	Bardzo często	Często	Bardzo często
Przykorowa	Bardzo często	Często	Często
Głęboka istota biała	Często	Często	Często
Pień mózgu	Bardzo często	Bardzo rzadko	Bardzo często
Ciało modzelowate	Często	Bardzo rzadko	Często
Móźdżek	Często	Nigdy	Często

Tab. 3. Cechy zmian demielinizacyjnych w MRI mózgowia w MS, LHON i zespole Harding (Pfeffer et al., 2013, modyfikacja własna)

nerwu wzrokowego. Uważa się, że obecna w LHON dysfunkcja kompleksu I powoduje wzrost produkcji wolnych rodników, który zaburza transport glutaminianu, co z kolei prowadzi do uszkodzenia i apoptozy komórek zwojowych siatkówki. Podobne zjawiska obserwowane są w procesach demielinizacyjnych i neurodegeneracyjnych w przebiegu MS – tu również notuje się uszkodzenie mitochondriów prowadzące do dysfunkcji łańcucha oddechowego i ekscytotoksyczności wywołanej przez glutaminian. W LHON-MS procesy te mogą się na siebie nakładać (Bargiela i Chinnery, 2019). Mimo że koincydencja LHON z chorobą podobną do MS zdarza się bardzo rzadko, w pracy Pfeffera i wsp. (2013), oceniającej największą jak dotąd grupę chorych z zespołem Harding ($n = 46$), wykazano, że LHON-MS rozwija się znamiennej częściej u kobiet (2:1) i osób młodych.

Manifestacja objawów ocznych w zespole Harding różni się zarówno od ON, jak i od typowego LHON. Fenotyp zaburzeń wzroku ma symptomatologię bardziej podobną do LHON i jest określany jako nietypowy LHON. W przebiegu nietypowego LHON zaburzenia widzenia występują najczęściej jednostronnie, bez bólu gałki ocznej, z obecnością mroczka centralnego. Zaburzenia ostrości wzroku mają duże nasilenie i powodują ślepotę nawet u 50% pacjentów. Epizody wzrokowe powtarzają się 2–3-krotnie i dotyczą obu oczu, ale czas między zajęciem pierwszego i drugiego oka jest dłuższy niż w typowym LHON – około 20 miesięcy.

Zaburzenia widzenia są u większości pacjentów z zespołem Harding pierwszym objawem choroby, a czas do wystąpienia innych objawów typowych dla MS wynosi średnio 3,9 roku. Objawy typowe dla MS (zaburzenia czucia, objaw Lhermitte'a, ataksja, niedowład, zaburzenia zwieraczy, objawy piramidowe) jako pierwsze pojawiają się tylko u 26,1% osób (Harding et al., 1992). U ponad 71% pacjentów przebieg choroby przypomina postać rzutowo-remisyjną MS, rzadziej – pierwotnie postępującą.

W badaniu neurookulistycznym obserwuje się duże zaburzenia ostrości wzroku, z obecnością mroczka centralnego w początkowej fazie choroby. W krótkim czasie od pojawienia się objawów wzrokowych w badaniu dna oka stwierdza się zanik nerwu wzrokowego. W badaniu OCT uwagę zwraca wyraźny spadek grubości RNFL, nawet do 56 μm (Rościszewska-Żukowska i Bartosik-Psujek, 2020).

U wszystkich pacjentów z LHON-MS w MRI występują ogniska demielinizacyjne typowe dla MS (Kellar-Wood et al., 1994; Pfeffer et al., 2013) – zarówno hiperintensywne w obrazach T2-zależnych, jak i hipointensywne w obrazach T1-zależnych. Nie stwierdza się ognisk Gd+ (tab. 3). Zmiany demielinizacyjne są asymetryczne, owalne i okrągłe, zlokalizowane głównie przykomorowo, w pniu mózgu, móźdżku i ciele modzelowatym, rzadziej – przykorowo czy w głębokiej istocie białej. Często przybierają postać palców Dawsona. Wykazano, że ogniska demielinizacyjne spełniają kryteria DIS według kryteriów McDonalda z 2010 roku

występują aż u 73% pacjentów z LHON-MS (Pfeffer *et al.*, 2013). U 45% chorych z zespołem Harding stwierdza się również atrofię mózgu (Matthews *et al.*, 2015; Pfeffer *et al.*, 2013) (tab. 3).

WNIOSKI

Przypadki występowania LHON-MS nie są częste. Jednak u pacjenta z nietypowym ON i zmianami demielinizacyjnymi w badaniu MRI, zwłaszcza u kobiet, zespół Harding powinno się zawsze brać pod uwagę. W ustaleniu właściwego rozpoznania pomocne są odrębności kliniczne, rezonansowe i w badaniu OCT typowe dla neuropatii nerwu wzrokowego w poszczególnych jednostkach chorobowych. Współwystępowanie choroby mitochondrialnej (LHON) i choroby podobnej do MS, a także niemal identyczna morfologia zmian rezonansowych w MS i LHON-MS sugerują częściowo wspólny patomechanizm.

Konflikt interesów

Autorki nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Bargiela D, Chinnery PF: Mitochondria in neuroinflammation – multiple sclerosis (MS), leber hereditary optic neuropathy (LHON) and LHON-MS. *Neurosci Lett* 2019; 710: 132932.
- Beck RW, Cleary PA, Anderson MM Jr et al.: A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med* 1992; 326: 581–588.
- Bhatti MT, Newman NJ: A multiple sclerosis-like illness in a man harboring the mtDNA 14484 mutation. *J Neuroophthalmol* 1999; 19: 28–33.
- Costello F, Hodge W, Pan YI et al.: Tracking retinal nerve fiber layer loss after optic neuritis: a prospective study using optical coherence tomography. *Mult Scler* 2008; 14: 893–905.
- Fazzone HE, Lefton DR, Kupersmith MJ: Optic neuritis: correlation of pain and magnetic resonance imaging. *Ophthalmology* 2003; 110: 1646–1649.
- Gabilondo I, Martínez-Lapiscina EH, Fraga-Pumar E et al.: Dynamics of retinal injury after acute optic neuritis. *Ann Neurol* 2015; 77: 517–528.
- Gelfand JM, Goodin DS, Boscardin WJ et al.: Retinal axonal loss begins early in the course of multiple sclerosis and is similar between progressive phenotypes. *PLoS One* 2012; 7: e36847.
- Gorman GS, Schaefer AM, Ng Y et al.: Prevalence of nuclear and mitochondrial DNA mutations related to adult mitochondrial disease. *Ann Neurol* 2015; 77: 753–759.
- Hanefeld FA, Ernst BP, Wilichowski E et al.: Leber's hereditary optic neuropathy mitochondrial DNA mutations in childhood multiple sclerosis. *Neuropediatrics* 1994; 25: 331.
- Harding AE, Riordan-Eva P, Govan GG: Mitochondrial DNA diseases: genotype and phenotype in Leber's hereditary optic neuropathy. *Muscle Nerve Suppl* 1995a; 3: S82–S84.
- Harding AE, Sweeney MG, Govan GG et al.: Pedigree analysis in Leber hereditary optic neuropathy families with a pathogenic mtDNA mutation. *Am J Hum Genet* 1995b; 57: 77–86.
- Harding AE, Sweeney MG, Miller DH et al.: Occurrence of a multiple sclerosis-like illness in women who have a Leber's hereditary optic neuropathy mitochondrial DNA mutation. *Brain* 1992; 115: 979–989.
- Hedges TR, Gobuty M, Manfreedy RA et al.: The optical coherence tomographic profile of Leber hereditary optic neuropathy. *Neuroophthalmology* 2016; 40: 107–112.
- Kellar-Wood H, Robertson N, Govan GG et al.: Leber's hereditary optic neuropathy mitochondrial DNA mutations in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994; 36: 109–112.
- Langer-Gould A, Brara SM, Beaber BE et al.: The incidence of clinically isolated syndrome in a multi-ethnic cohort. *J Neurol* 2014; 261: 1349–1355.
- Leuzzi V, Carducci C, Lenza M et al.: LHON mutations in Italian patients affected by multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1997; 96: 145–148.
- Macmillan C, Kirkham T, Fu K et al.: Pedigree analysis of French Canadian families with T14484C Leber's hereditary optic neuropathy. *Neurology* 1998; 50: 417–422.
- Matthews L, Enzinger C, Fazekas F et al.; MAGNIMS Network: MRI in Leber's hereditary optic neuropathy: the relationship to multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 537–542.
- Mayr-Wohlfart U, Paulus C, Henneberg A et al.: Mitochondrial DNA mutations in multiple sclerosis patients with severe optic involvement. *Acta Neurol Scand* 1996; 94: 167–171.
- Mojon DS, Herbert J, Sadiq SA et al.: Leber's hereditary optic neuropathy mitochondrial DNA mutations at nucleotides 11778 and 3460 in multiple sclerosis. *Ophthalmologica* 1999; 213: 171–175.
- Oberwahrenbrock T, Schippling S, Ringelstein M et al.: Retinal damage in multiple sclerosis disease subtypes measured by high-resolution optical coherence tomography. *Mult Scler Int* 2012; 2012: 530305.
- Oreja-Guevara C, Noval S, Alvarez-Linera J et al.: Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis: an optical coherence tomography study. *PLoS One* 2012; 7: e33907.
- Petzold A, Balcer LJ, Calabresi PA et al.; ERN-EYE IMSVISUAL: Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2017; 16: 797–812.
- Pfeffer G, Burke A, Yu-Wai-Man P et al.: Clinical features of MS associated with Leber hereditary optic neuropathy mtDNA mutations. *Neurology* 2013; 81: 2073–2081.
- Priglinger C, Klopstock T, Rudolph G et al.: [Leber's hereditary optic neuropathy]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2019; 236: 1271–1282.
- Riordan-Eva P, Harding AE: Leber's hereditary optic neuropathy: the clinical relevance of different mitochondrial DNA mutations. *J Med Genet* 1995; 32: 81–87.
- Rościszewska-Zukowska I, Bartosik-Psujek H: Optic nerve atrophy and whole and regional brain atrophy in Leber's hereditary optic neuropathy with multiple sclerosis-like disease with m.11778G>A mutation. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 42: 102071.
- Schneck ME, Haegerstrom-Portnoy G: Color vision defect type and spatial vision in the optic neuritis treatment trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 2278–2289.
- Stunkel L, Kung NH, Wilson B et al.: Incidence and causes of overdiagnosis of optic neuritis. *JAMA Ophthalmol* 2018; 136: 76–81.
- The clinical profile of optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. Optic Neuritis Study Group. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1673–1678.
- Toosy AT, Mason DF, Miller DH: Optic neuritis. *Lancet Neurol* 2014; 13: 83–99.
- Venkateswaran S, Zheng K, Sacchetti M et al.; Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network: Mitochondrial DNA haplogroups and mutations in children with acquired central demyelination. *Neurology* 2011; 76: 774–780.
- Wang D, Liu HL, Du YY et al.: Characterisation of thickness changes in the peripapillary retinal nerve fibre layer in patients with Leber's hereditary optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 2020; bjophthalmol-2020-316573.
- Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Brown DT et al.: The epidemiology of Leber hereditary optic neuropathy in the North East of England. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 333–339.
- Yu-Wai-Man P, Turnbull DM, Chinnery PF: Leber hereditary optic neuropathy. *J Med Genet* 2002; 39: 162–169.