

RETINALIS IDEGROSTRÉTEG ÉS LÁTÁSFUNKCIÓK AZ MTDNS COMMON DELÉCIÓJA ÁLTAL OKOZOTT PROGRESSZÍV OPHTHALMOPLÉGIA EXTERNA ESETÉBEN

Farzaneh NAGHIZADEH¹, VARGA Edina Tímea², MOLNÁR Mária Judit², HOLLÓ Gábor¹

¹Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete, Budapest

RETINAL GANGLION CELL LAYER AND VISUAL FUNCTION IN PATIENTS WITH PROGRESSIVE EXTERNAL OPHTHALMOPLÉGIA CAUSED BY COMMON MTDNA DELETION

Naghizadeh F, MD; Varga ET, MD; Molnár MJ, MD; Holló G, MD

Ideggyogy Sz 2014;67(9–10):335–341.



Célkitűzés – A mitochondriális betegségek olyan multisztémás kórképek, amelyek gyakran eredményeznek neurooftalmológiai tüneteket is. Azt vizsgáltuk, hogy a progresszív externalis ophthalmoplegia (PEO), a látórendszer érintettsége és a mitochondriális DNS (mtDNS) gyakori mutációi között fennáll-e kapcsolat 55 évesnél fiatalabb betegek esetében.

Módszer – Öt 35 és 53 év közötti, mitochondriális betegségben szenvedő nőbeteget vizsgáltunk. Automata küszöbperimetriával (Octopus G2 teszt), szkennung lézer polarimetriával (GDx-VCC és GDx-ECC) és Fourier-domén optikai koherenciavizsgálattal (RTVue-100 OCT) kiegészített, részletes szemészeti vizsgálatot végeztünk, és elemeztük a vizuális kiváltott válasz (VEP) jellemzőit. A betegektől vett vér- és izommintában az mtDNS gyakori mutációit vizsgáltuk.

Eredmények – Fizikális vizsgálattal minden betegen PEO igazolódott, aminek súlyossága változó volt. A genetikai analízis minden esetben az mtDNS common delécióját igazolta. A szemészeti funkcionális és képalkotó vizsgálatok négy beteg mindkét szemén normális eredménnyel zárultak. Egy betegen ép papilla és látótér mellett csökkent látóélességet, csökkent idegrostréteg-vastagságot és bal oldalon megnyúlt L3 VEP-latenciát észleltünk.

Következtetés – Az mtDNS common deléciója következtében kialakult PEO esetén öt vizsgált betegből négy betegen ép látásfunkciók voltak észlelhetők, és a retinalis ganglionsejtek sokáig épek maradtak.

Kulcsszavak: *ophthalmoplegia externa progressiva (PEO), mtDNS common deléció, Fourier-domén optikai koherencia tomográfia, szkennung lézer polarimetria*

Aim – Mitochondrial (mt) disorders are metabolic conditions with multiorgan involvement, which often cause neuroophthalmological symptoms. The aim of the study was to investigate the relation between progressive external ophthalmoplegia (PEO), visual pathway and mitochondrial DNA (mtDNA) mutations in patients younger than 55 years of age.

Methods – Five female patients (35 to 53 years of age) with mitochondrial disease were investigated. Automated threshold perimetry (Octopus G2 test), scanning laser polarimetry (GDx-VCC and GDx-ECC) and Fourier-domain optical coherence tomography (RTVue-100 OCT) were used in addition to detailed ophthalmological examination and evaluation of visually evoked potentials (VEP). Frequent mutations of the mtDNA were investigated in the patients' blood and muscle samples.

Results – PEO of various severity levels was found in all patients, using clinical tests. Genetic testing showed "common deletion" of mtDNA in all cases. For both eyes of 4 patients functional and structural ophthalmic tests had normal results. In one patient decreased visual acuity, reduced retinal nerve fiber layer thickness and prolonged L3 VEP latency time were found without optic disc damage and visual field deterioration.

Conclusion – In 4 of our 5 patients with PEO due to common deletion of mtDNA retinal ganglion cells and visual function remained normal for a long period of life.

Keywords: *progressive external ophthalmoplegia (PEO), common deletion of mitochondrial DNA (mtDNA), Fourier-domain optical coherence tomography, scanning laser polarimetry*

Levelező szerző (correspondent): Dr. HOLLÓ Gábor; Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika; 1083 Budapest, Tömör u. 25–29. E-mail: hgbudapest@gmail.com

Érkezett: 2012. szeptember 4. Elfogadva: 2013. június 4.

www.elimed.hu

Amitochondriális betegségek olyan multiszisztémás kórképek, amelyek főként a nagy energiaigényű szöveteket (ideg, izom, endokrin szervek, gastrointestinális rendszer, vese, szem) érintik. Prevalenciájuk hozzávetőlegesen 1:5000¹. Energetikailag minél aktívabb az érintett szövet, annál több benne a mitochondriális DNS (mtDNS). Az emberi sejtekben a mitochondriumok működését részben a nukleáris DNS (nDNS), részben a mitochondriális genom (mtDNS) szabályozza. Az emberi mtDNS cirkuláris, kettős szálú molekula, mely 16 569 bázispárból áll és 37 ismert gént tartalmaz. Az mtDNS javító (repair) rendszere fejletlen, mivel az nDNS-sel szemben nem rendelkezik protektív hatású hisztonokkal, így a mutagén ágensekkel szemben kifejezetten fogékony. Bármely szabályozó rendszer hibája a maternalisan öröklődő mitochondriális betegségek kialakulásához vezethet. A mitochondriális genom patogén mutációinak naprakész listája a www.mitomap.org honlapon érhető el.

A mitochondriális betegségek diagnosztikájában a genetikai vizsgálatokon kívül kiemelendő az izombiopszia. Szövettanilag tipikus, bár nem patognomikus eltérés, a „ragged red” rostok jelenléte az izomban Gömöri-trikróm festéssel, amit a mitochondriumok kóros subsarcolemmalis és interfibrillaris felhalmozódása okoz².

A mitochondriális betegségek gyakori megnyilvánulása a szem érintettsége. Az ocularis érintettség (a mitochondriális betegség jellegétől függően) megnyilvánulhat a n. opticus, az extraocularis szemizmok, a retina vagy a retrochiasmális látópálya károsodásában, illetve ezek kombinációjában³. A látórendszer érintettségével járó leggyakoribb mitochondriális betegségek a Leber-féle hereditær opticus neuropathia (LHON), a progresszív externalis ophthalmoplegia (PEO), a retinitis pigmentosa, valamint az opticus atrophia, melynek autoszomális domináns, X-hez kötött és a recesszív módon öröklődő típusa ismert. Az utóbbi két csoport is mitochondriális funkciózavar következtében alakul ki, bár a háttérben álló genetikai hibák a nukleáris genomban vannak. A mitochondriális betegségek között gyakori az átfedés, így overlap szindrómák alakulhatnak ki.

A PEO gyakran sporadikus, öröklődhet maternalisan vagy a nukleáris genom károsodása következtében³. Az utóbbi esetén ismert mind domináns, mind recesszív módon öröklődő típus. Tünetei fiatal korban jelentkeznek. A ptosis fokozatosan, évek során alakul ki, mindkét oldalon, az összes extraocularis szemizmot érinti, de nem jár fájdalommal vagy proptosissal. Multiszisztémás érintettség esetén társulhat endokrinológiai eltéréssel, myopathiá-

val (váz- vagy szívizom-érintettség), neuropathiával, sensorineurális halláskárosodással, ataxiával, spasticitással, encephalopathiával, gastrointestinális érintettséggel vagy gerincdeformitással⁴.

A PEO differenciáldiagnosztikájában fontos, hogy az LHNO esetén elsődleges a mitochondriális DNS pontmutációja (a pontmutáció az esetek 69%-ában a 11 778., 14%-ban a 14 484., míg 13%-ban a 3460. pozícióban van). A betegség 80–90%-ban férfiakat érint, és majdnem minden esetben egy éven belül mindkét szem érintettségéhez vezet. Az opticus neuropathiák egyéb típusaival szemben jellemző, hogy LHNO-ban a pupilla fényreflexe megtartott, és típusos a scotoma centrális elhelyezkedése. A retinitis pigmentosa diagnosztikájában a szemfenék vizsgálata alapvető. Ennek során észlelhetők a retina középperifériáján és a fő erek mentén kialakuló csontsejt alakú pigmentrögök, a papilla jellegzetes viaszszárga decoloratiója és a kórosan elvékonyodott retinalis artériák. A betegség progresszív, a látótér koncentrikus beszűkülésével, hemeralopiával, végül a centrális látóélesség (visus) fokozatos romlásával jár. Genetikai háttérben több mint 30 gén több mint 100 mutációja ismert, melyek közül leggyakoribb az autoszom domináns retinitis pigmentosa⁵. Retinitis pigmentosa más betegségek részjelensége is lehet (például maternalisan öröklődő Leigh-szindróma, neurogén izomgyengeséggel, ataxiával járó retinitis pigmentosa). Ezek esetében azonban adott genetikai eltérés áll a háttérben. Az opticus atrophia leggyakoribb típusa az autoszom opticus atrophia³. Bár genetikailag heterogén, az esetek többségének háttérben az OPA-1 gén mutációja áll. Egyforma gyakran érint férfiakat és nőket, tünetei az első két életévben kezdődnek, és fokozatosan progrediálnak. Látásromlás ebben a betegségben jelentkezik legkorábban az említettek közül: a betegek 58–84%-ában már 11 éves korra kialakul. A betegség ugyan az esetek 50–75%-ában tovább progrediál, prognózisa azonban még ezt figyelembe véve is jobb, mint LHNO esetén. Hasonló klinikai képet mutat, de eltérő genetikai háttérű az X-hez kötött és a recesszív módon öröklődő opticus atrophia.

Arra kerestünk választ, hogy a külső szemizmok érintettsége mellett károsodnak-e a retinalis ganglionsejtek is olyan, viszonylag fiatal betegek esetében, akik a PEO korai stádiumában vannak, ezért multiszisztémás tünetegyüttesük klinikai manifestációja még nem szükségszerűen teljes. A retinalis ganglionsejtek és axonjuk állapotát több, egymást kiegészítő módszerrel vizsgáltuk azért, hogy esetleges korai károsodásukat kimutathassuk. A *Fourier-domén optikai koherencia tomográfia* révén a macula lutea területén lévő ganglionsejtek mennyi-

sége és a ganglionsejtaxonokból álló retinalis idegrostréteg vastagsága határozható meg nagy pontossággal és reprodukálhatóan⁶⁻⁸. Ez a módszer olyan morfometriai vizsgálatot tesz lehetővé, melyben a normatív adatbázishoz viszonyított kóros eredmény a ganglionsejtek számának csökkenéséből ered. *Szkenning lézer polarimetriával* (GDx-VCC és GDx-ECC) a retinalis idegrostréteg vastagsága mérhető annak polarimetrás tulajdonsága alapján⁹⁻¹¹. A retinalis ganglionsejt kettősen törő axonja lassulást okoz a megvilágító polarizált lézertény terjedésében, ami lineárisan arányos az idegrostréteg vastagságával. Noha ezt a módszert is a noninvazív morfometriás módszerek közé soroljuk, nem csupán az anatómiai állapotról ad pontos képet. Az axonok polarimetrás tulajdonsága a bennük lévő cilindrikus intracelluláris organellumok (elsősorban a microtubulusok) mennyiségétől és rendezettségétől függ^{12, 13}. Ha tehát az axon beteg, de még nem tűnt el, a polarimetrás jel csökkenhet, azaz szkenning lézer polarimetriával a ganglionsejtaxonok „egészségességéről” kapunk információt. A szkenning lézer polarimetria és az optikai koherencia tomográfia eredménye disszociálhat: például kolchicinnel kezelt szemeken a retinalis idegrostréteg optikai koherenciával ép, szkenning lézer polarimetriával viszont kóros képet mutat¹⁴. A nem retinalis idegrostréteg eredetű zavaró polarimetrás jeleket a GDx-VCC (Glaucoma Diagnostics-Variable Cornea Compensation) módszer csak a szem elülső szegmentumából szűri ki, a GDx-ECC (Glaucoma Diagnostics-Enhanced Corneal Compensation) technika viszont a retina mögötti rétegekből eredő polarimetrás zajt is semlegesíti⁹. Az automata küszöbperimetriás vizsgálat és a VEP-vizsgálat a retinalis ganglionsejtek funkciójának feltérképezésére alkalmas.

Anyag és módszer

Vizsgálatunkba öt olyan felnőtt (életkor 35–53 év) nőbeteget választottunk be, akiknél a vérből vagy izomból izolált DNS vizsgálata során az mtDNS common deléciója igazolódott. A betegek részletes neurológiai és szemészeti vizsgálaton estek át. Érvényes kutatásetikai engedély (TUKEB32-1/2004) alapján, a Helsinki Deklaráció előírásainak megfelelően, a résztvevők önkéntes, írásos beleegyezését követően a standard szemészeti vizsgálatok (visusvizsgálat, a szemmozgások vizsgálata, réslámpás vizsgálat, tágított pupillán át végzett binocularis fundus- és látóidegfő-vizsgálat, az intraocularis nyomás mérése) mellett a következő speciális vizsgálatokat végeztük:

FOURIER-DOMÉN OPTIKAI KOHERENCIA TOMOGRAFIA

A Fourier-domén optikai koherencia (OCT) vizsgálatot az RTVue-100 készülékkel (Optovue Inc., Fremont, CA, USA) végeztük (szoftver verzió: 4.0)⁶⁻⁸. A készülék 50 nm sáv szélességű infravörös-höz közeli (840 nm hullámhosszúságú) fényforrást használ. Működési elve interferometrián alapul. A „Glaucoma protocol” segítségével megmértük a macula lutea belső rétegeinek vastagságát (Ganglion Cell Complex, GCC; a retinalis ganglionsejtek mennyiségét jellemző paraméter) és az idegrostréteg vastagságát a papilla körüli 3,45 mm átmérőjű kör mentén. A készülék normatív adatbázisa több mint 800 egészséges, különböző rasszba tartozó, 19–82 év közötti személy adatait foglalja magában. A felvételek minden mérés után minőség-ellenőrzésen estek át: csak megfelelő jelerősségű (signal strength index, SSI >45) regisztrátumot értékelünk.

SZKENNING LÉZER POLARIMETRIA

A szkenning lézer polarimetrás felvételeket a GDx-VCC/ECC készülék (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA, USA) felhasználásával végeztük (szoftver verzió: 5.5.1)⁹⁻¹¹. A műszer működési elve a szembe vetített, polarizált lézertény lassulásán alapul (retardáció). Ez arányos az adott pont (pixel) területén a retinalis idegrostréteg vastagságával, amit a retardáció mértéke alapján a szoftver automatikusan meghatároz. A retinalis idegrostréteg az axonok intracelluláris organellumai miatt okozza a polarizált fény lassulását, így a kalkulált vastagság az axon hiánya (a retinalis ganglionsejt pusztulása) és szerkezetének pusztulás előtti károsodása esetén egyaránt csökkent lehet. A nem invazív mérés a papilla nervi optici körüli 3,2 mm átmérőjű ellipszis mentén történik. A GDx-VCC módban a szoftver neutralizálja a szem elülső szegmentumából érkező polarimetrás zajt, a GDx-ECC módban pedig emellett a retina mögött érkező polarimetrás zajt is kiszűri⁷. GDx-ECC használatára főként nagyfokú rövidlátó és glaucomás szemek esetében van szükség. Kizárólag optimális minőségű felvételeket (quality score, QS >8) elemeztünk. Minden vizsgált szem esetében a készülék mindkét szoftverét (GDx-VCC és a GDx-ECC) használtuk.

AUTOMATA KÜSZÖBPERIMETRÁS VIZSGÁLAT

A látótér vizsgálatát az Octopus 101 perimeter (Haag-Streit AG, Koeniz-Berne, Switzerland) G2 programjával, Dinamic stratégiával végeztük a

centrális 30 fokban a gyártó által meghatározott optikai korrekció alkalmazása mellett. Kizárólag megbízható eredményt (téves pozitív válaszok aránya <20%, téves negatív válaszok aránya <20%) értékeltünk. Ha az első teszt megbízhatósága nem volt megfelelő, ismételt tesztet végeztünk standard körülmények között. Ha a külső szemizmok működési zavara miatt szükséges volt, a felső szemhéjat kiragasztottuk, műkönnyecseppet alkalmazunk, és a fejet speciális állásban rögzítettük a fejtartóban.

VIZUÁLIS KIVÁLTOTT VÁLASZ

A vizsgálatok az International Society for Clinical Neurophysiology of Vision 2009-es ajánlása alapján készültek Keypoint Dantec elektrofiziológiai rendszerrel¹⁵. A felületes regisztráló elektródákat (ezüst/ezüst-klorid) a Nemzetközi 10/20-as Rendszer alapján helyeztük az occipitalis cortex fölé O1 és O2 pozícióban, Fz referenssel, Cz földelektrodával, az impedancia 5 kOhm alatt volt. 12×16 mm és 24×32 mm-es fekete/fehér sakktáblamintát alkalmaztunk monocularis ingerléssel az oldalkülönbség kimutatása céljából (1 Hz stimulusfrekvencia, 2×64, reprodukálható válasz átlagolása). A beteg szeme és a monitor közötti távolság 50–150 cm volt. A kapott kiváltott válasz elemzése off-line történt. A VEP-válasz háromkomponensű (N75-P100-N135). Mindhárom hullám latenciáját (L) és az N75-P100 komponens csúcstól csúcsig (paek-to-peak) mért amplitúdóját mértük.

Eredmények

Az öt nőbeteg életkora 33–53 év közötti (átlag: 40,8 év) volt vizsgálatunk idején. A diagnózis felállításkor 37 éves betegünk (1. beteg) a multisztémás érintettséggel járó Kearns–Sayre-betegség tüneteit már hosszabb ideje mutatta: jobb oldali dominanciával ptosis, PEO, testszerte hypotoniás izomzat 4/5-e proximális paresissal, melyhez renyhe reflexek társultak. A klinikai képet bal oldali centrális facialis paresis és a bal oldali végtagok hypaesthesia színezte. Mindehhez kognitív hanyatlás, epilepszia és súlyos vashiányos anaemia társult. Egyik beteg ptosisa 25 éves korában, születést követően jelentkezett (2. beteg). Ennek hátterében sem a repetitív ingerléses vizsgálat, sem a Tensilon-teszt nem talált myasthenia gravisra utaló eltérést. Kiemelendő, hogy a beteg édesanyjának szintén ptosisa volt. A ptosishoz proximális túlsúlyú tetraparesis, alsó végtagi, térdtől distalis vibrációs hypaesthesia, valamint urge-incontinentia társult. A

mitochondriális myopathiákra jellegzetes neurológiai tüneteket találtunk 3. betegünkénél: micrognathia, hypacusis, ptosis, distalis izomatropia. A 4. beteg neurológiai tünetei 40 éves korában jelentkeztek: ophthalmoplegia externa bal oldali ptosis formájában. Vizsgálatunk idején mindkét szem minden irányban jelentősen csökkent szemmozgás és a korábbi ptosis elleni műtét ellenére a pupillát részben takaró ptoticus szemhéjak voltak észlelhetők. Mindehhez dysphagia, distalis túlsúlyú izomatropia, anxietas, depresszió társultak. A multisztémás érintettségre vegetatív tünetek és váltakozó hypo-/hyperthyreosis utaltak. Egy másik, 40 éves betegünkénél (5. beteg) szintén kiemelendő a multisztémás érintettség (anaemia, obesitas, nephrosis, diabetes mellitus, rheumatoid arthritis), melynek neurológiai manifesztációjaként myopathia, a neuromuscularis junctio működészavara és polyneuropathia jelentkezett. Valamennyi beteg vér- és izombiopsziás mintájában mitochondriális myopathiára jellegzetes eltéréseket találtunk.

Minden betegnek volt a külső szemizmokat érintő diszfunkciója és ptosisa. Két betegen korábban műtéti ptosiskorrekció történt. A részletes, pupillatágításban végzett szemfenékvizsgálattal a retinitis pigmentosát minden esetben kizártuk. Valamennyi beteg mindkét szemén normális intraocularis nyomást mértünk. Négy beteg látóélessége, látóidegfője, retinalis idegrostrétege (**1. ábra**), a macula területén mért belső retinalis vastagsága (azaz a retinalis ganglionsejtek mennyisége) és retinalis küszöbszenzitivitása az életkori normáltartományban helyezkedett el mindkét szemén. Egyikükénél a vizuális kiváltott válasz (VEP) -vizsgálat nem megfelelő együttműködés miatt nem volt értékelhető. A másik három beteg esetében normális latenciájú és amplitúdójú válaszokat kaptunk szignifikáns oldalkülönbség nélkül.

Egy beteg mindkét szemén csökkent látóélességet, ép papillát és körjelző eltérés nélküli látóteret találtunk. Esetében a retinalis ganglionsejtek mennyiségét jellemző GCC paraméter mindkét szemén normális volt. Jobb szemén Fourier-domén optikai koherencia tomográfiával superonasalisan csökkent idegrostréteg-vastagságot találtunk, míg a bal szemén ezzel a módszerrel nem mutatkozott eltérés. Szkennig lézer polarimetriával (mind GDx-VCC, mind GDx-ECC módszerrel) mindkét szemén csökkent jelerősséget és számos idegrostnyaláb elvékonyodását tapasztaltuk (**2. ábra**). Az idegrostréteg-károsodás szkennig lézer polarimetriával súlyosabb és diffúzabb volt, mint Fourier-domén optikai koherencia tomográfiával. A VEP-vizsgálat a latenciák normális abszolút értéke mellett oldalkülönbséget (a bal oldalon megnyúlt L3 latenciát) mutatott ki.

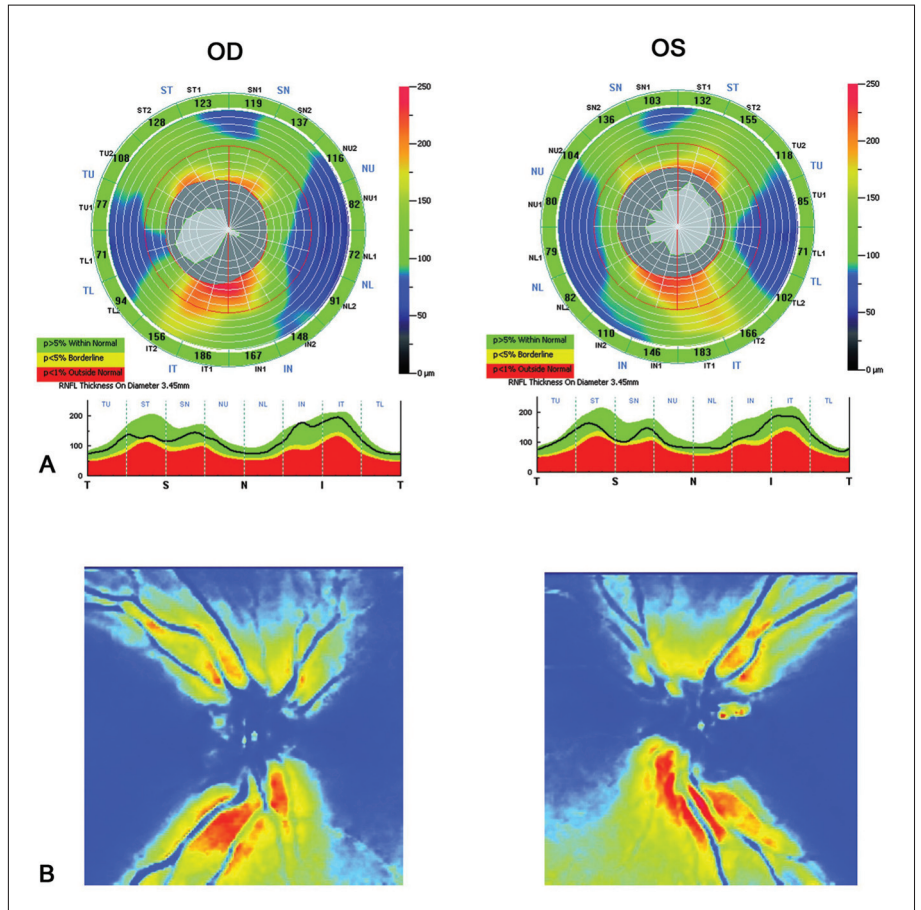
Megbeszélés

Azt vizsgáltuk, hogy a látórendszer érintettsége és az mtDNS gyakori mutációi között fennáll-e kapcsolat 55 évesnél fiatalabb PEO-betegek esetében. E kérdésfelvetés háttérét az adta, hogy korábbi multimodális neurofiziológiai vizsgálataink során a látórendszer érintettségét találtuk olyan mitochondrialis betegek esetében is, akik klinikailag nem panaszkodtak látászavarra¹⁶. Az irodalmi adatok alapján PEO esetén a progresszív externalis ophthalmoplegia mellett a leggyakoribb szemészeti tünet a retinitis pigmentosa³. A ganglionsejtek károsodását korábban csak egyes olyan mitochondrialis betegségekkel kapcsolatban írták le, amelyek a látóélesség folyamatos, fájdalommentes csökkenését és azt követően opticus atrophia kialakulását eredményezték¹⁷. A mitochondrialis betegségek klaszifikációja és a betegség progressziójának megítélése szempontjából fontos, hogy kimutassuk a látópálya azon érintettségét is, melyre a rutin neurológiai vizsgálat nem derít fényt. Ehhez szükséges lehet a vizsgálatok későbbi megisméltése. Fontos, hogy egy adott betegségfenotípus kialakításában a genotípuson kívül a környezeti tényezők is jelentős szerepet játszanak. Erre utal *Kirkman* vizsgálata, melyben kimutatták, hogy *Leber-féle* hereditaer opticus neuropathiában a látásvesztés korábban jelentkezik dohányzó és alkoholt rendszeresen fogyasztó betegek esetében¹⁸. A táplálkozással kapcsolatos súlyosbító környezeti tényezők közül kiemelendő a B_{12} -vitamin hiánya¹⁹. Ez az 1. beteg esetében szerepet játszhatott a súlyos anaemia kialakulásában, bár retinalisidegrostréteg-károsodása és retinalisganglionsejt-károsodása ennek a betegnek a vizsgálat idején nem volt.

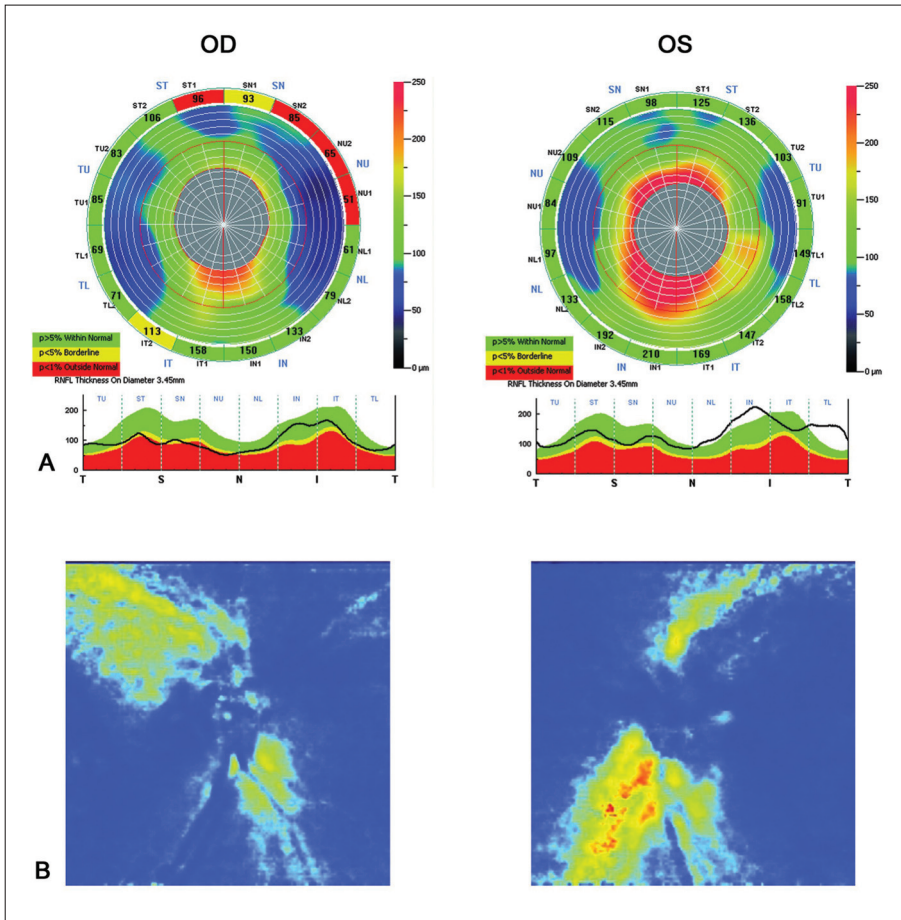
A retinalis ganglionsejt hosszú axonjának működéséhez megfelelő energiaellátásra van szükség, ennek hiányában apoptózis következik be, és a látás károsodik^{14, 20}. Az mtDNS mutációi éppen ezért kockázatot jelenthetnek a retinalis ganglionsejt túlélése szempontjából. A környezeti súlyosbító hatások elkerülése érdekében fontos felhívni a betegek figyelmét a mitochondriumot károsító hatások

(dohányzás, alkohol, cianidtartamú ételek) kerülésére. Az 1335 forrásmű alapján készült, 2012-ben publikált Cochrane-tanulmány alapján bizonyíték ugyan nincs az állapotromlást lassító táplálékkiegészítő készítmények hatékonyságára, de egyesek potenciálisan ígéretesek lehetnek. Ilyenek a nagy dózisú koenzim Q10, a szabadgyök-fogók és az α -liponsav²¹. Természetesen elengedhetetlen és a betegek életminőségét jelentősen javítja a ptosis vagy strabismus műtéti korrekciója, diabetes mellitus esetén a megfelelő diéta betanítása és az anti-diabetikus kezelés beállítása is.

Noha vizsgálatunkban mind az öt nőbetegen ptosis és a külső szemizom mozgáskorlátozottsága mutatkozott, négyen mindkét szemem normális korrigált látóélességet és látóteret, ép látóidegfőt, idegrostréteget és belső macularis vastagságot mutattak. Hármuk esetében a VEP-vizsgálat is negatív eredményt adott (egy beteg VEP-vizsgálata az együttműködés zavara miatt nem volt értékelhető). Ez a négy beteg tehát a retinalis ganglionsejtek, valamint



1. ábra. Ép retinalis idegrostréteg mindkét szemem (3. beteg). **A** Fourier-domén optikai koherencia vizsgálat (RTVue-OCT), **B** Szkenning lézer polarimetriás vizsgálat (GDx-ECC)



2. ábra. Károsodott retinalis idegrostréteg (5. beteg). **A** Mérsékelt retinalis idegrostréteg-károsodás a jobb szemén és normális idegrostréteg a bal szemén Fourier-domén optikai koherencia tomográfiával (RTVue-OCT). **B** Diffúz és jelentős idegrostréteg-károsodás mindkét szemén szkennig lézer polarimetriával (GDx-ECC). A jobb szemén a károsodás kiterjedtebb és súlyosabb, mint a bal szemén

a látópálya további szakasza szempontjából károsodásmentes volt.

Egy beteg ezzel szemben csökkent látóélességet és a retinalis idegrostréteg károsodását mutatta mindkét szemén. Noha esetében sem a papilla, sem a látótér nem mutatott körjelző eltérést, és a ganglionsejtek mennyisége sem csökkent kimutathatóan, a VEP-vizsgálat szignifikáns oldalkülönbséget (bal oldalon megnyúlt latenciát) mutatott. Az idegrostréteg károsodása lényegesen súlyosabb és kiterjedtebb volt szkennig lézer polarimetriával, mint Fourier-domén optikai koherencia tomográfiával, ami arra utal, hogy a károsodás nem elsősorban az axonok (és sejttestük, a retinalis ganglionsejt) elvesztése, hanem az axon belső szerkezetének megváltozása miatt következett be. Szkennig lézer polarimetria során a mérési információt (a retardációt) az axon intracelluláris organellumainak meny-

nyisége és rendezettsége biztosítja. Ennek fenntartása energiaigényes folyamat²⁰. Ha a retinalis ganglionsejtben bármilyen okból energiadeficit keletkezik, a normális intracelluláris szerkezet az axonban felbomlik, ami polarimetriával a mért retardáció csökkenését eredményezi¹⁰⁻¹⁴. Úgy véljük, ezen PEO-betegünk esetében is ez a helyzet állt fenn, amiben a mitochondrialis betegség eredetű diabetes mellitus is szerepet játszhatott. A diabeteses látóideg-károsodás ugyanis független a diabeteses retinopathia kialakulásától, és időben megelőzheti azt²². A tisztán anatómiai információt biztosító optikai koherencia tomográfiás vizsgálat eredménye arra utal, hogy a retinalis ganglionsejtek és axonjaik nagy része még megtartott volt. Ezzel szemben a szkennig lézer polarimetriával talált kétoldali kiterjedt jelcsökkenés és a VEP eltérése a ganglionsejtek és az axonok károsodására utal. Az optikai koherencia tomográfiás és a szkennig lézer polarimetriás eredmény ellentmondása csupán látszólagos: az utóbbi eljárással a retinalis ganglionsejt diszfunkciója korán, még a mérhető axonvesztés kialakulása előtt kimutatható¹⁴, ezért a jelen esetben értékesebb információt biztosít. Ma még nem lehet véleményt kialakítani arról,

hogy a kép idővel progrediál-e, és az idegrostréteg károsodása axonvesztéshez vezet-e, avagy hullámzó állapotként időszakos javulás mutatkozik-e axonvesztés nélkül, ingadozó polarimetriás mérési eredmények mellett.

Eredményeink összefoglalóan azt mutatják, hogy az mtDNS egyes gyakori mutációi által kiváltott progresszív externalis ophthalmoplegia 55 éves kor előtt nem feltétlenül jár a látórendszer érintettségével. Amennyiben azonban a retinalis ganglionsejtek károsodnak, a károsodás nem elsősorban sejtpusztulásban, hanem az energiaellátás zavarának betudható intracelluláris struktúraváltozásban nyilvánulhat meg. Bár betegeink közül csupán egy személyen mutattunk ki retinalis axonkárosodást, a további obszervációt szükségesnek tartjuk. PEO-ban ugyanis az anaemia, a diabetes és az egyéb szervi manifesztáció kapcsán létrejövő anyagcsere-

és energiaellátási zavar következtében az axonkárosodás a későbbiekben kialakulhat.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozunk Boldizsár Józsefné neurofiziológiai asszisztensnek a vizuális kiváltott válasz vizsgálatok elvégzéséért. Varga Edina Tímea és

Molnár Mária Judit munkáját a Magyar–Szingapúri TÉT pályázat támogatta.

ÉRDEKÜTKÖZÉS

Holló Gábor a Zeiss Inc. és az Optovue Inc. konzulense. A többi szerzőnek nincsen vonatkozó CR viszonya.

IRODALOM

1. Schaefer AM, Taylor RW, Turnbull DM, Chinnery PF. The epidemiology of mitochondrial disorders – past, present and future. *Biochim Biophys Acta* 2004;1659:115-20.
2. Reichmann H, Vogler L, Seibel P. Ragged red or ragged blue fibers. *European Neurology* 1996;36:98-102.
3. Fraser JA, Bioussé V, Newman N. The neuro-ophthalmology of mitochondrial disease. *Surv Ophthalmol* 2010;55:299-334.
4. McFarland R, Turnbull DM. Batteries not included: diagnosis and management of mitochondrial disease. *J Intern Med* 2009;265:210-28.
5. Rossmiller B, Mao H, Lewin AS. Gene therapy in animal models of autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Mol Vis* 2012;18: 2479–2496.
6. Garas A, Vargha P, Holló G. Reproducibility of retinal nerve fiber layer and macular thickness measurement with the RTVue-100 optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2010;117:738-46.
7. Garas A, Vargha P, Holló G. Diagnostic accuracy of nerve fiber layer, macular thickness and optic disc measurements made with the RTVue-100 optical coherence tomograph to detect glaucoma. *Eye* 2011;25:57-65.
8. Kim NR, Lee ES, Seong GJ, et al. Structure – function relationship and diagnostic value of macular ganglion cell complex measurement using Fourier-domain OCT in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:4646-51.
9. Tóth M, Holló G. Enhanced corneal compensation for scanning laser polarimetry on eyes with atypical polarization pattern. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1139-42.
10. Tóth M, Holló G. Increased long-term measurement variability with scanning laser polarimetry employing enhanced corneal compensation: an early sign of glaucoma progression. *J Glaucoma* 2008;17:571-7.
11. Bowd C, Tavares IM, Medeiros FA, Zangwill LM, Sample PA, Weinreb RN. Retinal nerve fiber layer thickness and visual sensitivity using scanning laser polarimetry with variable and enhanced corneal compensation. *Ophthalmology* 2007;114:1259-65.
12. Zhou Q, Knighton RW. Light scattering and form birefringence of parallel cylindrical arrays that represent cellular organelles of the retinal nerve fiber layer. *Appl Opt* 1997; 36:2273-85.
13. Huang XR, Knighton RW. Microtubules contribute to the birefringence of the retinal nerve fiber layer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:4588-93.
14. Fortune B, Wang L, Cull G, Cioffi GA. Intravitreal colchicine causes decreased RNFLT birefringence without altering RNFL thickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49:255-61.
15. Deuschl G, Eisen A (eds). Recommendation for the practice of clinical neurophysiology: Guidelines of the International Federation of Clinical Neurophysiology 1999. Chapter 1.1 and 1.2 (pp. 3-14) and Chapter 2.2 (pp. 53-61).
16. Molnár M, Hidasi E, Gulyás B, Valikovics A, Molnár S, Mechler F. Correlative multimodal functional assessment of mitochondrial disorders. A potential tool for prognosis. *Muscle & Nerve* 1998;21(S7):S176.
17. Mattman A, Sirrs S, Mezei MM, Salvarinova-Zivkovic R, Alfadhel M, Lillquist Y. Mitochondrial disease clinical manifestations: An overview. *BCM J* 2011;53:183-7.
18. Kirkman M, Yu-Wai-Man P, Korsten A, et al. Gene-environment interactions in Leber hereditary optic neuropathy. *Brain* 2009;132:2317-26.
19. Pott JWR, Wong KH. Leber's hereditary optic neuropathy and vitamin B12 deficiency. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:1357-9.
20. Nickels RW. The cell and molecular biology of glaucoma: mechanisms of retinal ganglion cell death. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:2476-81.
21. Pfeffer G, Majamaa K, Turnbull DM, Thorburn D, Chinnery PF. Treatment for mitochondrial disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;18:CD004426.
22. Adams AJ, Barse MA. Retinal neuropathy precedes vasculopathy in diabetes- based opportunity for early treatment intervention. *Clin Exp Optom* 2012;95:256-65.