



Dwojenie u pacjentki z zespołem Satoyoshi i miopatią mitochondrialną

Ewelina Jagiełło-Roszkowska¹, Dorota Białas-Niedziela¹, Monika Turczyńska¹, Joanna Brydak-Godowska¹, Anna Waśkiel-Burnat², Lidia Rudnicka², Dariusz Kęćik¹

¹Katedra i Klinika Okulistyki, Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

²Katedra i Klinika Dermatologiczna, Warszawski Uniwersytet Medyczny

STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono przypadek 42-letniej kobiety, która zgłosiła się do Poradni Strabologicznej w 2017 roku z powodu dwojenia. Dolegliwości w postaci zamazywania się obrazu i diplopii o zmiennej nasileniu pojawiły się u chorej w 2006 roku. W wywiadzie pacjentka podała przebieg bezobjawowo zapalenia naczyń siatkówki oka lewego. Ze względu na dolegliwości ogólne była diagnozowana

na oddziałach neurologii, dermatologii i kardiologii. Na podstawie objawów klinicznych i wykonanych badań dodatkowych u chorej rozpoznano zespół Satoyoshi, a w kolejnych latach również miopatię mitochondrialną.

SŁOWA KLUCZOWE: diplopia, zespół Satoyoshi, miopatia mitochondrialna.

WPROWADZENIE

Podczas przeprowadzania diagnostyki pacjenta z zaburzeniami ruchomości oczu należy dokładnie zebrać wywiad w kierunku chorób okulistycznych i ogólnych. Konieczne jest wykonanie pełnego badania okulistycznego i strabologicznego. Pacjent z dwojeniem często potrzebuje zlecenia badań laboratoryjnych, obrazowych oraz konsultacji innych specjalistów. Lekarze kierujący pacjenta do poradni strabologicznej oraz sami pacjenci z dwojeniem mogą nie wiązać zaburzeń okulistycznych z chorobami ogólnymi. Na przykładzie przedstawionego przypadku zwrócono uwagę na rzadkie choroby będące przyczyną dwojenia. Na początku postępowania diagnostycznego pacjenta z dwojeniem konieczne jest ustalenie przyczyny, a w drugiej kolejności włączenie właściwego leczenia. Najczęściej skuteczne leczenie choroby podstawowej lub zmniejszanie nasilenia jej objawów może pomóc pacjentowi. Zmienny charakter zaburzeń, okresy nasilenia podwójnego widzenia i okresy wycofywania się zmian zazwyczaj wskazują na przyczyny nieokulistyczne.

Celem pracy jest zwrócenie uwagi na złożoną etiologię zaburzeń widzenia na podstawie opisu przypadku.

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka, lat 42, zgłosiła się do Poradni Strabologicznej Szpitala Klinicznego Dzieciątka Jezus w Warszawie w 2017 roku. Przy przyjęciu podawała podwójne widzenie i bóle gałek

ocznych, które pojawiały się okresowo od 2006 roku i miały zmienne nasilenie. W ostatnich 6 miesiącach nastąpiło pogorszenie dolegliwości. Przez kilka lat z powodu różnorodnych objawów diagnozowana była w kierunku układowych chorób tkanki łącznej (między innymi tocznia rumieniowatego układowego), stwardnienia rozsianego i kardiomiopatii. Zgłaszanych problemów okulistycznych nie wiązała z chorobami ogólnymi.

Pacjentka od około 20. roku życia skarżyła się na zawroty głowy, bolesne skurcze mięśni kończyn górnych i dolnych, mięśni przykręgosłupowych, zmniejszenie tolerancji wysiłku, nasiloną męczliwość mięśni pozostających dłużej w skurczu, mimowolne ruchy kończyn, bóle palców rąk i stóp nasilające się w nocy, bóle w obrębie mięśni mostkowo-obończykowo-sutkowych i okolicy stawów mostkowo-żebrowych z towarzyszącym uczuciem duszności. Występowały nawracające biegunki i krwinkomocz oraz zaburzenia miesiączkowania. W dzieciństwie doznała wielokrotnych złamań kości kończyn w wyniku drobnych urazów, które u osób zdrowych zwykle nie powodują takich konsekwencji. Złamania w zespole Satoyoshi są związane ze skurczami ścięgien i mięśni, powodując niestabilność układu mięśniowo-kostnego. W wywiadzie pacjentka neguje urazy głowy. W roku 2011 pojawiło się łysienie. Od 2012 roku pacjentka pozostaje pod opieką Poradni Dermatologicznej. Na podstawie przeprowadzonych badań w Klinice Dermatologii, w Klinice Neurologii i w Klinice Kardiologii, wykluczono tocznię rumieniowatą układową, stwardnienie rozsiane oraz

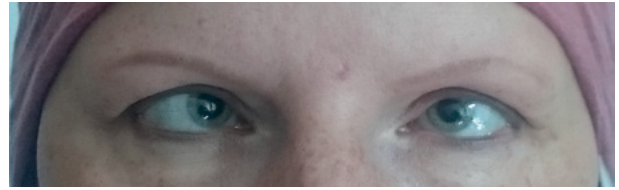
AUTOR DO KORESPONDENCJI

lek. Ewelina Jagiełło-Roszkowska, Katedra i Klinika Okulistyki, Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Lindleya 4, 02-005 Warszawa, email: ewelina.jagiello@mailplus.pl

kardiomiopatię. Dalsza diagnostyka w Klinice Dermatologii pozwoliła rozpoznać u chorej w 2016 roku rzadką chorobę autoimmunologiczną – zespół Satoyoshi. Z powodu występowania dolegliwości niecharakterystycznych dla zespołu Satoyoshi ponownie przeprowadzono diagnostykę neurologiczną i rozpoznano u pacjentki również chorobę genetyczną – miopatię mitochondrialną.

Pacjentka była pod opieką poradni okulistycznych w innych ośrodkach od 2006 roku. W dokumentacji medycznej opisywano: brak brwi i rzęs, prawidłowe osadzenie gałek ocznych, oczopląs oka prawego, ograniczenie odwodzenia oka lewego. Do Poradni Strabologicznej Kliniki Okulistyki skierowana została w 2017 roku, u pacjentki stwierdzono: zbieżne ustawienie gałek ocznych (rycina 1), osłabienie odwodzenia obu oczu, prawidłową ostrość wzroku oka prawego i lewego w korekcji, ciśnienie wewnątrzgałkowe po 16 mm Hg w obu oczach. W badaniu w lampie szczelinowej: odcinek przedni obu oczu – prawidłowy. Wykonane u pacjentki badanie na ekranie Hessa-Leesa przedstawiono na rycinie 2.

W badaniu oftalmoskopowym dna oka lewego widoczne były pochwłki wokół gałęzi skroniowej górnej tętnicy środkowej siatkówki (rycina 3A). Podejrzewano niedrożność tego naczynia, w związku z tym poszerzono diagnostykę o badanie angiografii fluoresceinowej (*fluorescein angiography* – FA), w którym stwierdzono prawidłowy przepływ przez naczynie z obecnymi pochwłkami, nie stwierdzono przecieku barwnika świadczącego o uszkodzeniu jego ściany (rycina 3B). W wykonanej FA z użyciem aparatu Spectralis z wykorzystaniem obiektywu szerokokątnego 102° zarówno w obszarze

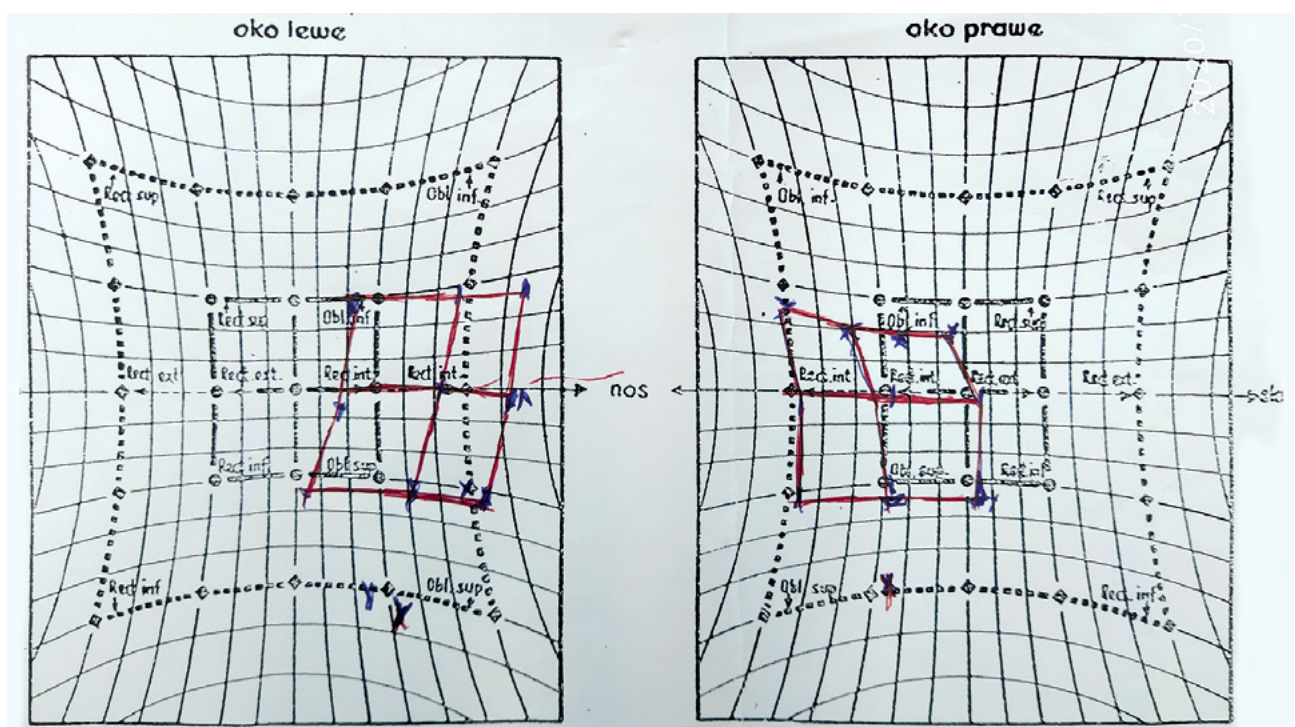


Rycina 1. Zbieżne ustawienie gałek ocznych

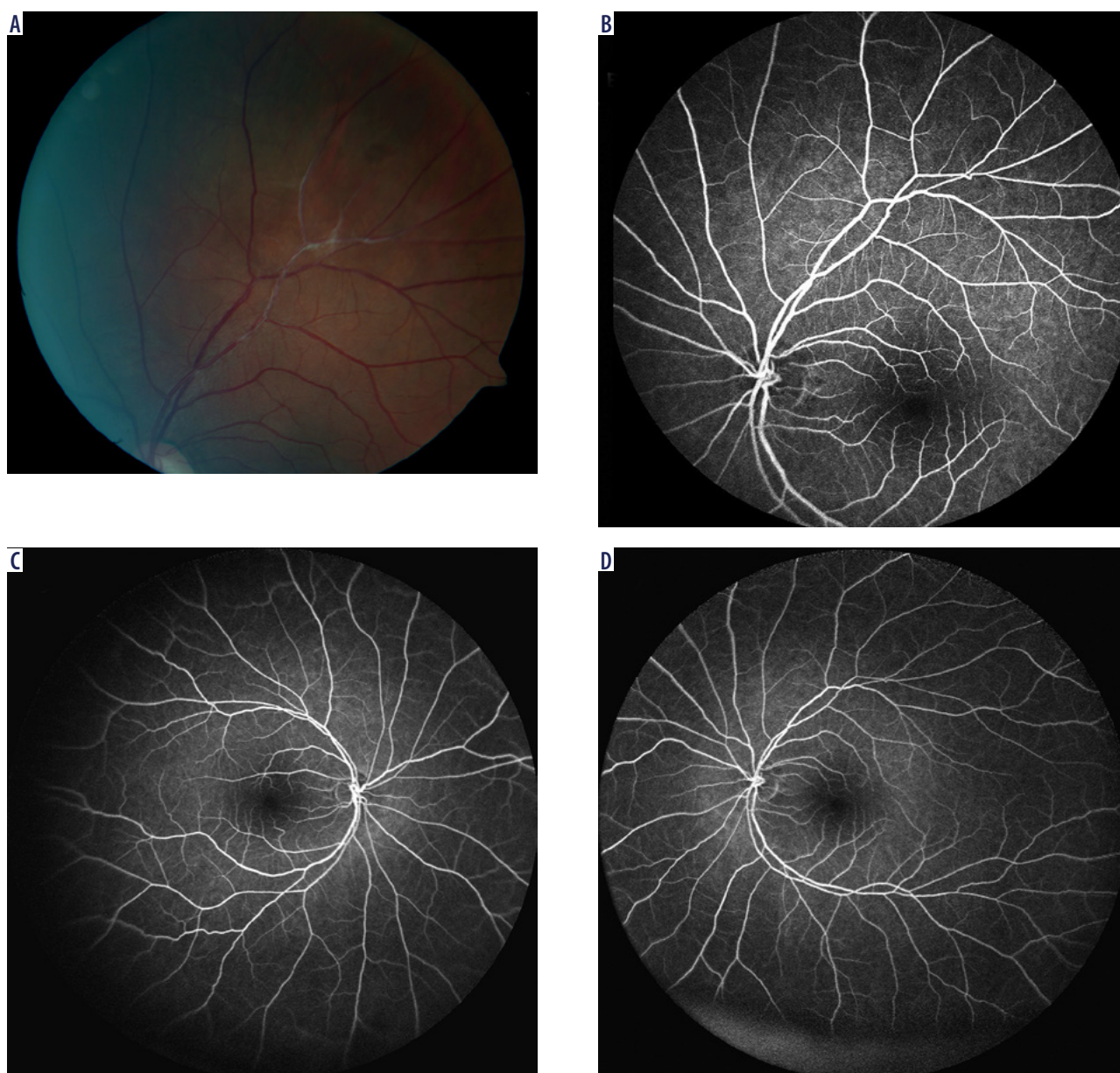
tylnego bieguna, jak i na obwodzie siatkówki nie stwierdzono nieprawidłowości w angiogramach (rycina 3C, D).

Dolegliwości ogólne i okulistyczne u pacjentki mają obecnie zmienne nasilenie, występują okresy remisji i zaostrzenia objawów. Leczona jest przewlekłe doustnie glikokortykosteroidami, w dawkach modyfikowanych w zależności od nasilenia dolegliwości. Z powodu nawracających biegunek i krwimoczu wymaga przyjmowania suplementów oraz stale korzysta z rehabilitacji narządu ruchu. Obecnie stan ogólny pacjentki jest dobry, jest samodzielna, nie wymaga pomocy innych osób. Niestety, pomimo leczenia nie uzyskano odrostu włosów na głowie, brwi i rzęs. Stan okulistyczny w okresie 5-letniej obserwacji przebiega z okresami zaostrzenia i remisji dwojenia. Pacjentka skarży się na stałe dwojenie, trudności przy patrzeniu w skrajnych kierunkach. Kąt odchylenia w ciągu 5-letniej obserwacji przedstawiono w tabelach I–IV.

Obecnie w badaniu okulistycznym stwierdzamy: zbieżne ustawienie gałek ocznych, trudności w odwodzeniu, ruchy mimowolne oczu pojawiające się przy skrajnych spojrzeniach związane prawdopodobnie z włóknieniem mięśni, prawidłowo-



Rycina 2. Badanie pacjentki wykonane na ekranie Hessa-Leesa – zbieżne ustawienie gałek ocznych



Rycina 3. A) Kolorowe zdjęcie dna oka lewego z widocznymi pochwankami na naczyniu tętniczym skroniowym górnym siatkówki. B) Angiografia fluoresceinowa ocenianego naczynia – w angiografii bez cech przecieku barwnika i prawidłowy przepływ. C) Prawidłowy angiogram (obiektyw 102°) oka prawego. D) Prawidłowy angiogram (obiektyw 102°) oka lewego

wą ostrość wzroku. Aktualne zaburzenia ruchomości oczu pacjentki w 9 kierunkach spojrzenia przedstawiono na rycinie 4. Próba przepisania szkieł pryzmatycznych nie powiodła się, pacjentka nie akceptuje korekty ze względu na zmienne nasilenie zaburzeń ruchomości oczu. Nie obserwujemy dodatkowych zmian okulistycznych niż te opisane powyżej.

OMÓWIENIE

Pacjent z dwojeniem zgłaszający się do lekarza okulisty wymaga przeprowadzenia dokładnego wywiadu. Należy zwrócić uwagę na czas pojawienia się dolegliwości (dwojenie o nagłym początku czy stopniowo nasilające się), kierunek (dwojenie poziome, pionowe, skośne), charakter (stałe, okresowe, pora dnia, kierunek, w którym się nasila). Należy

rozróżnić dwojenie jednooczne, obuoczne i fizjologiczne. W przypadku dwojenia jednoocznego gałki oczne ustawione są prawidłowo. Przyczynami dwojenia jednoocznego są najczęściej schorzenia okulistyczne: astygmatyzm, stożek rogówki, przymglenia rogówki, suche oko, podwichnięcie soczewki, zaćma początkowa, zmiany w ciele szklistym, błony nasiatkówkowe, zaburzenia psychiczne. Diplopia obuoczna może być objawem poważnych chorób ogólnoustrojowych lub dekompensacji zeza ukrytego.

Zespół Satoyoshi jest bardzo rzadkim schorzeniem wielonarządowym opisanym po raz pierwszy w 1967 roku w Japonii przez Eijiro Satoyoshi i Kaneo Yamadę [1, 2]. Inna nazwa tego zespołu to zespół Komura-Gaeri (choroba komuragaeri), nazwa pochodząca od słów *komura* – łydka i *gaeri* – skurcz [2].

Tabela I. Badanie na synoptoforze – ustawienie oczu w 9 kierunkach spojrzenia (2017 rok)

?	ET + 5° P=L	?
ET + 5° P=L	ET + 5° P=L	ET + 5° P=L
?	?	?

Tabela II. Badanie na synoptoforze – ustawienie oczu w 9 kierunkach spojrzenia (2018 rok)

?	ET + 20° P=L	?
ET + 15° P=L	ET + 23° P=L	?
?	?	?

Tabela III. Badanie na synoptoforze – ustawienie oczu w 9 kierunkach spojrzenia (2020 rok)

?	ET + 20° P=L	?
ET + 18° P=L	ET + 20° P=L	ET + 10° P=L
?	?	?

Tabela IV. Badanie na synoptoforze – ustawienie oczu w 9 kierunkach spojrzenia (2022 rok)

?	ET + 12° P=L	?
ET + 7° P=L	ET + 10° P=L	ET + 7° P=L
?	ET + 10° P=L	?

**Rycina 4.** Ruchomość oczu pacjentki w 9 kierunkach spojrzenia. Widoczne ograniczenie ruchomości obu oczu do skroni

Dotychczas opisano ponad 60 przypadków, głównie w Japonii, Indiach, Wielkiej Brytanii, Rosji, Argentynie oraz pojedyncze przypadki w innych państwach [3, 4]. Diagnostyka zespołu Satoyoshi jest trudna, ponieważ dolegliwości pojawiają się niejednocześnie. Pierwsze objawy mogą pojawić się we wczesnym dzieciństwie [2], najczęściej jednak ujawniają się w pierwszej lub drugiej dekadzie życia. Choroba dotyczy dwa razy częściej płci żeńskiej. Średni czas od wystąpienia pierwszych dolegliwości do ustalenia rozpoznania wynosi około 5 lat, ale są opisywane przypadki, że diagnozę postawiono po 30 latach od wystąpienia pierwszych objawów [3]. Przyczyna choroby najprawdopodobniej jest związana z zaburzeniami autoimmunologicznymi [2–5]. Przeciwciała przeciwjadrowe ANA wykrywane są u 60% chorych [3]. Opisano przypadki współwystępowania choroby z innymi chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak miastenia, zapalenie tarczycy czy płamica małopłytkowa. Nie odnotowano przypadków rodzinnego występowania choroby, toteż tło genetyczne jest mało prawdopodobne. Kryteria

diagnostyczne przedstawione w pracy Rudnickiej i wsp. zawierają [3]: kryterium obowiązkowe – łysienie całkowite lub częściowe oraz 3 inne kryteria dodatkowe – okresowe bolesne skurcze mięśni i biegunka oraz obecność krążących przeciwciał przeciwjadrowych. W diagnostyce uwzględnia się również badania histologiczne – bioptat skóry z obecnością limfocytów. Inne patologie, takie jak brak miesiączonej i nieprawidłowości szkieletowe, są najprawdopodobniej objawami wtórnymi. Częściowe lub całkowite wypadanie włosów z utratą brwi i rzęs dotyczy wszystkich pacjentów. Skurcze mięśni (przerywane, mimowolne, bolesne) występowały u wszystkich pacjentów opisanych w literaturze [3]. Skurcze trwają zwykle od 30 sekund do kilku minut, a ich częstość występowania wynosi od 5 do 15 razy na dzień, początkowo dotyczą kończyn dolnych, z biegiem czasu nasilają się i postępują, obejmując kończyny górne, tułów, mięśnie szyi i twarzy [3, 6]. Matsuura i wsp. pierwsi opisali skurcze mięśni brzucha jako manifestację choroby [7]. Merello i wsp. oraz Matsumura i wsp. opisali początkowe zaję-

cie mięśni żucia z upośledzeniem odżywiania i zaburzeniami mowy [8, 9]. Hegeri i wsp. przedstawili przypadek 14-letniej dziewczynki, u której skurcze zaczęły się od małych mięśni dłoni, następnie objęły mięśnie brzucha, języka, uda oraz mięśnie żucia [1].

Nieprawidłowości szkieletowe dotyczą około 66% chorych, najczęściej jest to niski wzrost czy deformacja stawów [3]. Biegunki z nietolerancją węglowodanów występują u 65% pacjentów, zaburzenia endokrynologiczne, głównie brak miesiączki, opisano u 50% dorosłych kobiet [3]. Ishihara i wsp. opisali przypadek pacjenta, u którego wystąpiły zaburzenia zuciowe [10].

Zespół Satoyoshi należy różnicować z takimi jednostkami chorobowymi, jak zespół Sjögrena, toczeń rumieniowy układowy, krzywica zależna od witaminy D, działania niepożądane leków, karłowatość przysadkowa oraz młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów [3]. Zdarza się, że pacjenci są leczeni niezależnie przez różnych specjalistów z powodu wielu zgłaszanych dolegliwości i objawów, które występują w tym zespole. Głównym lekarzem prowadzącym pacjenta jest lekarz dermatolog, do którego zwykle jako pierwszego zgłosi się pacjent z powodu wypadania włosów. W dostępnej literaturze nie znaleziono prac opisujących zmiany w narządzie wzroku.

Lekiem pierwszego rzutu w większości przypadków jest prednizolon w dawce 15–30 mg/dobę, rzadko stosowano większe dawki i wlewy dożylnie. Wydaje się, że skuteczność leczenia nie jest bezpośrednio związana z dawką glikokortykosteroidów. Osiągnano redukcję nasilenia skurczów i zmniejszenie biegunki zarówno przy dawkach mniejszych niż 15 mg/dobę, jak i większych niż 30 mg/dobę. Rzadko opisywano odrost włosów, a jeśli był obecny, to dopiero po 2–4 miesiącach terapii. Oprócz glikokortykosteroidów stosowano iniekcje śródskórne triamcynolonu oraz leczenie cyklosporyną. W pojedynczym przypadku stwierdzono skuteczność podania immunoglobulin, w innych leczenie to nie przynosiło efektu. U kilku pacjentów skuteczna okazała się terapia łączona glikokortykosteroidami, solą sodową dantrolenu, diazepamem lub fenytoiną [3].

Miopatie mitochondrialne obejmują dużą heterogenną grupę zaburzeń związanych z pierwotną dysfunkcją mitochondrialnego łańcucha oddechowego, objawiającą się chorobami mięśni [11–13]. Mogą one być spowodowane mutacjami genów kodowanych w mitochondrialnym DNA (mtDNA) lub genów jądrowych kodujących składniki mitochondriów [12]. Miopatie mitochondrialne charakteryzują się dysfunkcją wielu układów i narządów, szeroką zmiennością w obrazie klinicznym i słabą korelacją genotypowo-fenotypową. Częstość występowania zaburzeń mitochondrialnych wynosi 1 : 10 000, chociaż częstość nosicielstwa mutacji mtDNA to już nawet 1 : 200 [13]. Objawy chorób mitochondrialnych dotyczą głównie tkanek bogatych w mitochondria i prowadzących intensywne przemiany metaboliczne, takich jak mięśnie i mózg. Większość miopatii ma początek przed 20. rokiem życia i często zaczyna się od nietolerancji wysiłku lub osłabienia mięśni [13]. Do innych

objawów zalicza się niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca, otępienie, zaburzenia ruchowe, objawy udaropodobne, głuchotę, pogorszenie ostrości wzroku, opadanie powiek, ograniczenie ruchomości gałek ocznych [14, 15], wymioty, nudności, bóle głowy, duszność i drgawki [12, 13]. Nasilenie objawów różni się w zależności od typu miopatii. Najczęstsze typy miopatii to: zespół Kearnsa-Sayre'a, zespół MELAS (*myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes* – miopatia, encefalopatia, kwasica mleczanowa, epizody udaropodobne), zespół MERRF (*myoclonus, epilepsy and ragged red fibre* – padaczka miokloniczna z obecnością czerwonych poszarpanych włókien w mięśniach), zespół CPEO (*chronic progressive external ophthalmoplegia* – przewlekła postępująca zewnętrzna oftalmoplegia), zespół szpikowo-trzustkowy Pearsona. Diagnoza stawiana jest na podstawie wyniku badania histopatologicznego wycinka mięśnia, badań genetycznych, badania płynu mózgowo-rdzeniowego, badania echokardiograficznego. Obecnie nie ma specyficznego leczenia żadnej z miopatii mitochondrialnych [13]. Fizykoterapia może rozszerzyć zakres ruchu mięśni i poprawić sprawność. Terapie witaminowe z zastosowaniem ryboflawiny, koenzymu Q, karnityny mogą zapewnić subiektywną poprawę poziomu zmęczenia oraz poczucia energii u niektórych pacjentów [11, 13].

U opisywanej pacjentki nasilenie dolegliwości okulistycznych i zmienny charakter odchyłeń były związane z nasileniem chorób podstawowych. Zastosowanie większych dawek glikokortykosteroidów powodowało zmniejszenie zaburzeń ustawienia i ruchomości oczu.

PODSUMOWANIE

Objawy ze strony narządu wzroku często mogą być pierwszym symptomem wielu schorzeń autoimmunologicznych, degeneracyjnych czy rozrostowych. Diagnostyka zaburzeń ruchomości oczu i dwojenia wymaga dokładnego zebrania wywiadu co do czasu i dynamiki dolegliwości, przeprowadzenia pełnego badania okulistycznego i strabologicznego. Często konieczna jest współpraca wielu specjalistów, wykonanie badań laboratoryjnych, genetycznych i obrazowych. Ustalenie prawidłowego i ostatecznego rozpoznania może być trudne i długotrwałe. Należy pamiętać, że zdiagnozowanie jednej choroby nie wyklucza współistnienia innych schorzeń. Ustalenie dalszego postępowania i włączenie odpowiedniego leczenia okulistycznego możliwe jest po zdiagnozowaniu przyczyny dwojenia. Miopatia mitochondrialna jest jedną z chorób o podłożu genetycznym, która może powodować wystąpienie diplopii. W literaturze nie opisywano zaburzeń ruchomości oczu u pacjentów z zespołem Satoyoshi, charakterystyczne natomiast są skurcze drobnych mięśni poprzecznie prążkowanych, w tym często mięśni twarzy.

OŚWIADCZENIE

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Heger S, Kuester RM, Volk R i wsp. Satoyoshi syndrome: A rare multisystemic disorder requiring systemic and symptomatic treatment. *Brain Develop* 2006; 28: 300-304.
2. Mukhopadhyay D, Ghosh A, Mukhopadhyay M. Satoyoshi Syndrome. *Indian Pediatrics* 2011; 48: 729-731.
3. Rudnicka L, Kwiatkowska M, Rakowska A i wsp. Alopecia areata. How not to miss Satoyoshi syndrome? *J Dermatol* 2014; 41: 951-956.
4. Solís-García Del Pozo J, de Cabo C, Solera J. Treatment of Satoyoshi syndrome: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14: 146.
5. Montanaro VVA, Hora TF, Couto CM i wsp. Adult-onset Satoyoshi syndrome in young male. *Neuromuscular Disord* 2017; 27: 382-384.
6. Kamat D, Petry L, Berry S. A case of Satoyoshi syndrome: a multisystem disorder. *Clin Pediatr* 2003; 42: 745-748.
7. Matsuura E, Matsuyama W, Sameshima T i wsp. Satoyoshi syndrome has antibody against brain and gastrointestinal tissue. *Muscle Nerve* 2007; 36: 400-403.
8. Merello M, García H, Nogués M i wsp. Masticatory muscle spasm in a non-Japanese patient with Satoyoshi syndrome successfully treated with botulinum toxin. *Mov Disord* 1994; 9: 104-105.
9. Matsumura T, Yokoe M, Shinno S. A case of Satoyoshi syndrome complicating marginal gingivitis of the mandible and dislocation of the temporomandibular joint [in Japanese]. *Rinsho Shinkeigaku* 2002; 42: 889-891.
10. Ishihara M, Ogawa K, Suzuki Y i wsp. Adult-onset Satoyoshi Syndrome with Prominent Laterality of Clinical Features. *Internal Medicine* 2014; 53: 2811-2816.
11. Hassani A, Horvath R, Chinnery P. Mitochondrial myopathies: developments in treatment. *Curr Opin Neurol* 2010; 23: 459-465.
12. DiMauro S. Mitochondrial myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 636-641.
13. Pfeffer G, Chinnery P. Diagnosis and treatment of mitochondrial myopathies. *Ann Med* 2013; 45: 4-16.
14. Schoser BG, Pongratz D. Extraocular mitochondrial myopathies and their differential diagnoses. *Strabismus* 2006; 14: 107-113.
15. Sorkin JA, Shoffner JM, Grossniklaus HE i wsp. Strabismus and mitochondrial defects in chronic progressive external ophthalmoplegia. *Am J Ophthalmol* 1997; 123: 235-242.