

(66)

Neuropatia jaskrowa i neuropatia w przebiegu stwardnienia rozsianego – wspólne elementy patogenezy?

Glaucoma neuropathy and neuropathy in multiple sclerosis – common elements of pathogenesis?

Irmina Jankowska-Lech¹, Barbara Terelak-Borys¹, Iwona Grabska-Liberek¹, Witold Palasik²

¹Z Kliniki Okulistyki Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

P.o. kierownik: dr n. med. Iwona Grabska-Liberek

²Z Kliniki Neurologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Kierownik: dr hab. n. med. U. Fiszer

Summary:

The optic neuropathy in multiple sclerosis and glaucoma neuropathy are very common ophthalmological diseases. Multiple sclerosis /MS/ is the chronic inflammatory central nervous system demyelination disease with an autoimmune etiology. The latest investigations of multiple sclerosis indicate the molecular and cellular autoimmunisation aspects. The role of vasoactive factors is underlined in its pathogenesis which also suggests the common elements of glaucoma and MS pathogenesis. The over expressed vasoconstrictive mechanisms in both diseases can conduct to optic nerve injury.

The aim of this study is evaluation of the optic disc morphological changes in sclerosis multiplex patients /MS/ with or without neuritis optica in anamnesis in glaucoma "remodeling" aspects.

Material and methods: We present two patients with coexist sclerotic multiplex and glaucoma neuropathy, which underwent retrobulbar neuritis.

Conclusion: Coexistence of glaucoma neuropathy and multiple sclerosis neuropathy may indicate common elements of glaucoma and SM pathogenesis. The authors recommend precise morphological optic disc evaluation in multiple sclerosis patients because glaucoma neuropathy may appear.

Słowa kluczowe:

neuropatia jaskrowa, stwardnienie rozsiane, mechanizmy naczynioskurczowe, endotelina-1.

Key words:

glaucoma neuropathy, multiple sclerosis, vasoconstrictive mechanisms, endothelin-1.

Wstęp

Neuropatie wzrokowe niezależnie od przyczyny są spowodowane przerwaniem komunikacji pomiędzy mózgiem a siatkówką. Jest ono wynikiem zaburzenia bądź całkowitego zahamowania przepływu aksoplazmy w aksonach tworzących nerw wzrokowy, czy to w kierunku wstępującym czy zstępującym. Istnieje cały szereg przyczyn, które prowadzą do uszkodzenia przewodnictwa w nerwie wzrokowym. Są wśród nich między innymi urazy mechaniczne, schorzenia o etiologii zapalnej, niedokrwiennej czy metabolicznej (1). Do neuropatii wzrokowych, z którymi najczęściej się spotykamy w praktyce okulistycznej, należą jaskra i neuropatia w przebiegu stwardnienia rozsianego (SR). Istnieje przypuszczenie, że niektóre elementy patogenezy mogą być wspólne dla tych neurodegeneracyjnych chorób ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Stwardnienie rozsiane jest chorobą zapalną, demielinizacyjną OUN, o autoimmunologicznej etiologii, uwarunkowaną genetycznie. Ostatnie odkrycia dotyczące patogenezy SR zwracają uwagę na komórkowe i molekularne aspekty autoimmunizacji (2). Podkreślana jest także rola czynników wazoaktywnych, co może wskazywać na wspólne elementy patogenezy jaskry i stwardnienia rozsianego (3,4).

U chorych na jaskrę normalnego ciśnienia (JNC) i na SR częściej niż u zdrowej populacji występują skłonności do nadmiernych reakcji naczynioskurczowych. Może mieć to związek z podwyższonymi poziomami endoteliny-1 (ET-1), najsilniejszej znanej obecnie substancji naczynioskurczowej (3,4,5,6). Peptyd endotelina-1 (ET-1) jest głównie produkowany przez komórki śródbłonna naczyń, występuje między innymi w narządzie wzroku, neuronach oraz gleju CUN (4). Komórki śródbłonna naczyń poprzez uwalnianie czynników relaksujących, takich jak między innymi tlenek azotu (NO), lub czynników wazokonstrykcyjnych, takich właśnie jak ET-1, mają możliwość modulowania lokalnego napięcia ściany naczyń (4). Opiswane są dwa subtypy receptorów ET-1: ET-A oraz ET-B receptory. Receptor ET-A jest zlokalizowany w różnych tkankach, z przewagą w mięśniach gładkich naczyń. Powoduje on aktywację specyficznej fosfolipazy C fosfatydyloinozytolowej, co skutkuje podniesieniem poziomu trójfosforanu inozytolu i uwolnieniem wewnątrzkomórkowego wapnia z retikulum endoplazmatycznego oraz napływem zewnątrzkomórkowego wapnia przez kanały wapniowe. Rezultatem tego jest skurcz mięśni gładkich ściany naczyń (4,7). Ponadto ET-1 podnosi także wrażliwość naczyń krwionośnych na działanie innych krążących wazokonstryktorów, takich jak: nore-

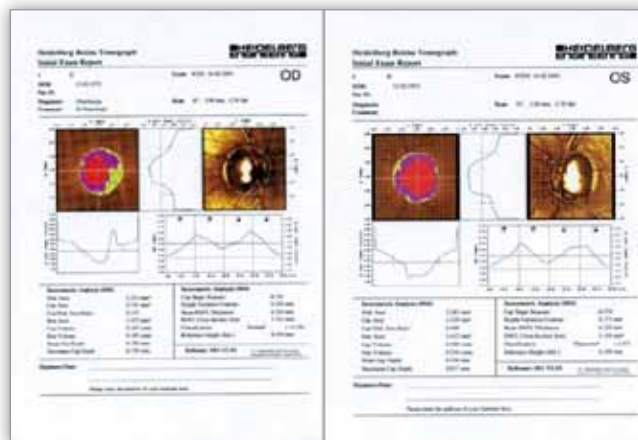
pinefryna, 5-hydroksytryptamina i angiotensyna (4). Poza spełnianiem funkcji regulującej napięcie ściany naczyń ET-1 może być także mediatorem procesu zapalnego, zarówno wpływając na adhezję molekuł zewnątrzkomórkowych, jak i przez bezpośrednie wzmaganie adhezji neutrofilów (8). U chorych na jaskrę normalnego ciśnienia (JNC) stwierdzono znacząco wyższy, niż u osób zdrowych, wzrost stężenia ET-1 we krwi po obwodowej ekspozycji na działanie zimna – teście prowokującym reakcje naczynioskurczowe. Podwyższony poziom ET-1 w surowicy krwi stwierdzono u pacjentów z SR, szczególnie w trakcie rzutu pozagałkowego zapalenia nerwu II (3,4). Uważa się, że reakcje naczynioskurczowe związane z działaniem ET-1 i czynnik niedokrwiczny mogą odgrywać rolę w patogenecie obu tych chorób. W przypadku zarówno jaskry, szczególnie normalnego ciśnienia, jak i SR notowano obniżenie wskaźników przepływu krwi w naczyniach zewnątrzgałkowych w badaniu metodą kolorowej ultrasonografii dopplerowskiej – CDI (4,6,9,10). Zwiększona produkcja ET-1 była stwierdzona również w różnych naczyniowych i autoimmunizacyjnych chorobach, takich jak nadciśnienie, hypercholesterolemia, choroba Kawasaki, migrena, reumatoidalne zapalenie stawów i olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (11,12,13,14,15). Obserwacje te sugerują, że w patogenecie neuropatii jaskrowej, szczególnie w postaci JNC, oraz w neuropatii wzrokowej w przebiegu SR dużą rolę odgrywać może czynnik niedokrwiczny wywołany przez mechanizmy naczynioskurczowe.

Cel pracy

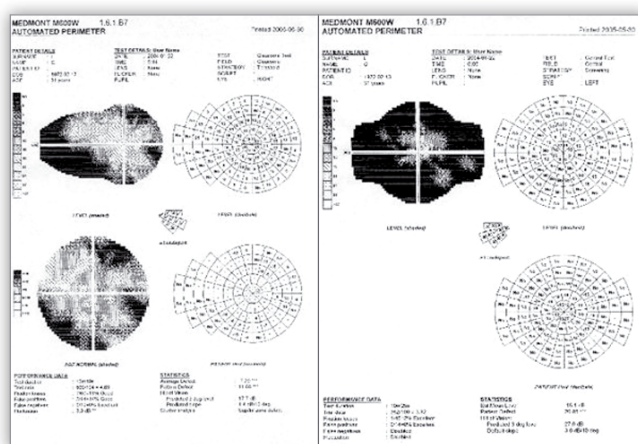
Celem naszej pracy jest zaprezentowanie dwóch chorych, którzy wykazywali cechy neuropatii jaskrowej i jednocześnie przebyli zapalenie jednogałkowe nerwu II w przebiegu SR potwierdzone badaniem płynu mózgowo-rdzeniowego oraz rezonansem magnetycznym mózgu (NMR).

Przypadek 1.

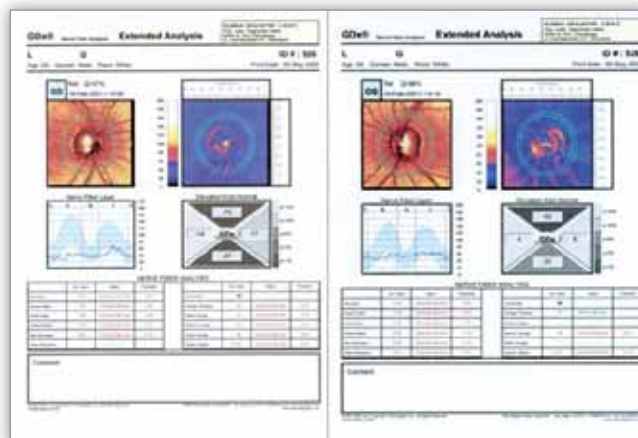
Pacjent lat 32, w 15. roku życia leczony był z powodu obustronnego zapalenia nerwu wzrokowego, po czym stwierdzono zanik nerwu II oka lewego. W 18. roku życia był diagnozowany w kierunku jaskry młodzieńczej. W Klinice Neurologii i Epileptologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie w 29. roku życia rozpoznano u niego stwardnienie rozsiane i wówczas był konsultowany okulistycznie w naszej klinice – rozpoznano jaskrę normalnego ciśnienia. Ostrość wzroku do dali wynosiła: v.o.d. – 5/5, v.o.s. – 5/5 bez korekcji. Maksymalne ciśnienie śródgałkowe bez leków wynosiło: t.o.d. – 13 mmHg, t.o.s. – 17 mmHg. Szerokość kąta przesączania – stopień Shaffera z małą ilością barwnika i regularną podstawą tęczęwki. Obserwowano także defekt aferentnego odruchu źrenicznego w oku lewym. Ponadto w oku lewym obserwowano upośledzenie rozpoznawania barw. Tarcze nerwów wzrokowych wykazywały cechy typowe dla neuropatii jaskrowej w postaci powiększenia wnęki naczyniowej i zmniejszenia powierzchni rąbka nerwowo-siatkówkowego. Liniowy stosunek C/D w oku prawym wynosił 0,6, natomiast w oku lewym – 0,8-0,9. W obojgu oczach tarcze nerwu II były blade, zwłaszcza w oku lewym. Cechy jaskrowego uszkodzenia potwierdzone zostały w tomografii laserowej tarczy nerwu II – HRT (ryc. 1). W polach widzenia występowały ubytki charakterystyczne dla neuropatii jaskrowej (ryc. 2). Obecne były także cechy uszkodzenia włó-



Ryc. 1. Pacjent 1. Morfometria tarczy nerwu II – HRT.
Fig. 1. Patient 1. Optic disc morphometry – HRT.



Ryc. 2. Pacjent 1. Pole widzenia – Octopus G2.
Fig. 2. Patient 1. Visual field – Octopus G2.

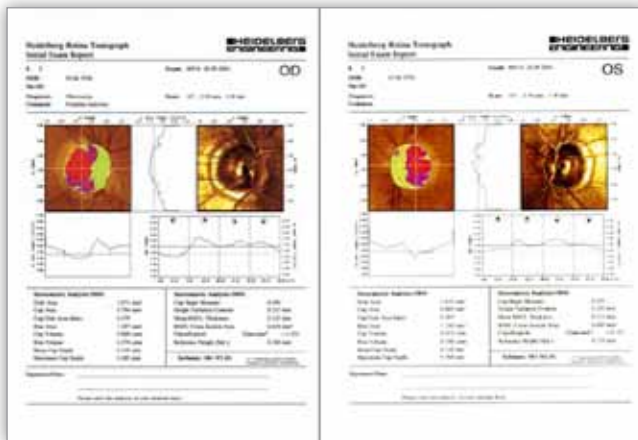


Ryc. 3. Pacjent 1. Badanie warstwy włókien nerwowych siatkówki – GDx– Vcc.
Fig. 3. Patient 1. Retinal nerves fiber layer examination – GDx – Vcc.

kien nerwowych, oceniane metodą skaningowej polarymetrii laserowej – GDx Fcc (ryc. 3).

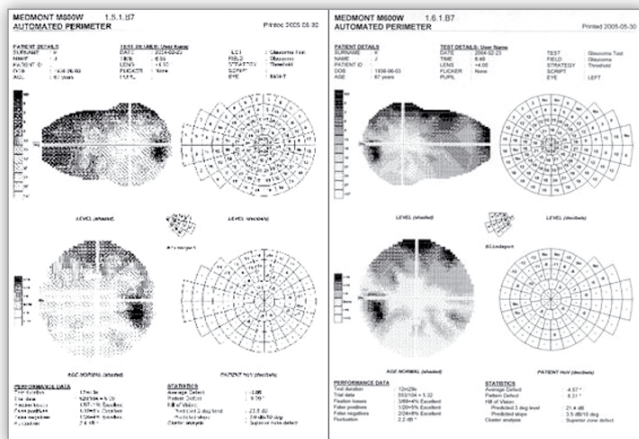
Przypadek 2.

Pacjent lat 69, w 22. roku życia rozpoznano u niego stwardnienie rozsiane. W 59. roku życia – rozpoznano jaskrę normalnego ciśnienia. Ostrość wzroku do dali wynosiła: v.o.d. – 5/5 cc + 2,0 Dsph, v.o.s. – 5/5 cc + 2,0 Dsph. Maksymalne ciśnienie



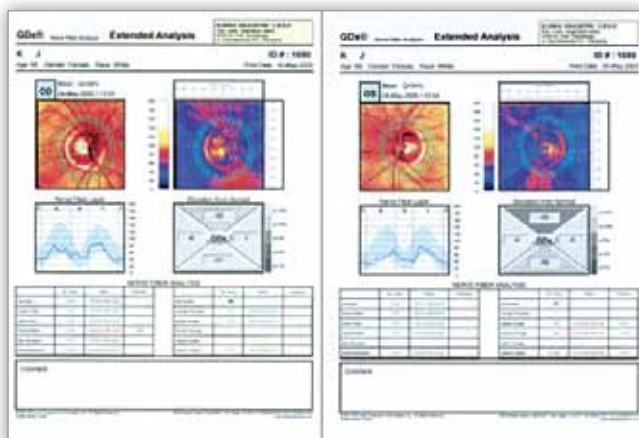
Ryc. 4. Pacjent 2. Morfometria tarczy nerwu II – HRT.

Fig. 4. Patient 2. Optic disc morphometry – HRT.



Ryc. 5. Pacjent 2. Pole widzenia – Octopus G2.

Fig. 5. Patient 2. Visual field – Octopus G2.



Ryc. 6. Pacjent 2. Badanie warstwy włókien nerwowych siatkówki – GDx – Vcc.

Fig. 6. Patient 2. Retinal nerves fiber layer examination – GDx – Vcc.

śródgławkowe wynosiło bez leków w obojgu oczach 21 mmHg. Kąt przesączania był obustronnie otwarty – 3 stopień Shaffera, z nierówną podstawą tęczęwki i umiarkowaną ilością barwnika. Reakcje źrenic na światło były prawidłowe w obojgu oczach. Również rozpoznawanie barw było w obojgu oczach prawidłowe. Liniowy stosunek C/D wynosił w oku prawym – 0,7, natomiast w oku lewym – 0,6. Konfiguracja rąbka nerwowo-

siatkówkowego (reguła ISNT) była zmieniona w sektorach skroniowych w badaniu tomograficznym tarczy nerwu II – w HRT obserwowano jego ubytek w obojgu oczach (ryc. 4). W polach widzenia występowały ubytki typowe dla neuropatii jaskrowej (ryc. 5). Uszkodzenie warstwy włókien nerwowych siatkówki wykazane zostało w badaniu GDx Fcc (ryc. 6).

Omówienie przedstawionych przypadków

Zestawienie w naszej pracy dwóch chorób neurodegeneracyjnych, prowadzących do uszkodzenia nerwu wzrokowego – jaskry i stwardnienia rozsianego, jest nieprzypadkowe nie tylko z tego powodu, że stanowią one jedne z najczęstszych neuropatii okulistycznych, ale również dlatego, że w ich patogeniezie mogą odgrywać rolę śródbłonkowopochodne reakcje naczynioskurczowe związane z oddziaływaniem ET-1. Dysfunkcja śródbłonka naczyń krwionośnych polega między innymi na przewodze mechanizmów naczynioskurczowych nad naczyniorozkurczowymi wskutek zwiększonej produkcji czynników wazokonstrykcyjnych (np. ET-1), a zmniejszeniu produkcji czynników wazorelaksacyjnych (np. tlenku azotu – NO (4,6,16)). W jaskrze normalnego ciśnienia może ona mieć charakter pierwotny (genetycznie uwarunkowany) lub wtórny – wskutek uszkodzenia komórek śródbłonka w przebiegu chorób układu krążenia, które stanowią czynniki ryzyka tej postaci jaskry (6,16,17). Dysfunkcja śródbłonka w przebiegu SR ma charakter najprawdopodobniej wtórny i może być związana z aktywacją limfocytów T. Aktywowane limfocyty T ulegają adhezji na komórkach śródbłonka. Metaloproteazy (MMP) wydzielane przez te limfocyty mają różnokierunkowe działanie patofizjologiczne (18,19). Doprowadzają one do uszkodzenia bariery krew-mózg, wynikiem czego jest aktywacja autoimmunologicznego procesu zapalnego i uszkodzenie mielin (2). Jedną z metaloproteinaz (MMP-2) ma właściwości konwertujące formę nieaktywną ET-1 do jej postaci czynnej, co w konsekwencji prowadzi do dysfunkcji śródbłonka i reakcji naczynioskurczowej (4). Mimo powyżej wymienionych możliwych wspólnych elementów patogenyzy obu tych neuropatii charakter zaniku nerwów wzrokowych w ich przebiegu ma inne cechy kliniczne. Patognomoniczną cechą neuropatii jaskrowej jest ubytek zarówno elementów nerwowych, naczyniowych, jak i glejowych tarczy nerwu II, w wyniku czego powstaje typowy obraz zagłębienia tarczy nerwu II. Natomiast w przebiegu zaników nerwu II w innych typach neuropatii wzrokowych, także w przypadku SR, następuje ubytek tkanek nerwowej i naczyniowej, który jest zastępowany tkanką glejową (aktywacja astrocytów), co powoduje powstanie zaniku prostego nerwu II. W przypadku dwóch chorych na SR, przedstawionych w tej pracy, doszło do powstania zagłębienia w tarczy nerwu II, co zostało potwierdzone badaniem morfometrycznym tarczy, metodą tomografii laserowej – HRT. Wydaje się prawdopodobne, że u tych chorych współistniały dwa procesy chorobowe, które mogły uszkadzać nerw wzrokowy – jaskra normalnego ciśnienia i SR. Pacjenci ci przeżyli najpierw zapalenie nerwu II w przebiegu SR, później dopiero stwierdzono u nich cechy uszkodzenia jaskrowego. Możliwe, że czynnikiem inicjującym powstanie zaniku jaskrowego mogła być wtórna dysfunkcja śródbłonka w konsekwencji procesu zapalnego w naczyniach krwionośnych nerwu w przebiegu SR. Niewykluczone jest także i to, że dla uszkodzonego nerwu w wyniku toczącego się proce-

su autoimmunologicznego ciśnienie wewnątrzgałkowe pacjenta mogło okazać się za wysokie, co uruchomiło apoptozę komórek zwojowych, a w konsekwencji rozwój neuropatii jaskrowej.

Z klinicznego punktu widzenia ważne jest, aby zwracać uwagę na pojawienie się cech neuropatii jaskrowej u chorych z zanikiem nerwu w przebiegu SR, ponieważ daje to możliwość wdrożenia leczenia przeciwjaskrowego lekami obniżającymi ciśnienie śródgałkowe. Niekiedy nawet prawidłowe ciśnienie śródgałkowe może być zbyt wysokie w stosunku do własnej oporności tkanki nerwu na jego działanie, co w istotnym stopniu wydaje się uwarunkowane stanem jego ukrwienia. Powodując zwiększoną podatność nerwu II na uszkadzające go ciśnienie śródgałkowe u pacjentów z neuropatią w przebiegu SR, ten czynnik mógłby odgrywać rolę w rozwoju neuropatii jaskrowej u tych chorych.

PIŚMIENNICTWO:

1. Stankiewicz A: *Neurookulistyka – regres czy nadzieja? Okulistyka polska początku XXI wieku*. Kępcik T. (red.), Oftal. Sp z o.o., Warszawa 2002, 1, 2-120.
2. Cook SD: *Experimental Allergic Encephalomyelitis and the Pathology and Pathogenesis of Multiple Sclerosis*. Handbook of Multiple Sclerosis 2002.
3. Haufschild T, Shaw SG, Kesselring J, Flammer J: *Increased endothelin-1 plasma levels in patients with multiple sclerosis*. J Neuroophthalmol 2001, 21, 37-38.
4. Pache M, Kaiser HJ, Akhmedashvili N, Lienert C, Dubler B, Kappos L, Flammer J: *Extraocular Blood Flow and Endothelin-1 Plasma Levels in Patients with Multiple Sclerosis*. Eur Neurol 2003, 49, 164-168.
5. Emre M, Orgul S, Haufschild T, Shaw SG, Flammer J: *Increased plasma endothelin-1 levels in patients with progressive open angle glaucoma*. Br J Ophthalmol 2005 Jan, 89 (1), 60-63.
6. Terelak-Borys B: *Badanie udziału mechanizmów naczynioskurczowych w patogenezie neuropatii jaskrowej*. Praca doktorska. Warszawa 2001.
7. Toriu N, Sasaoka M, Shimazawa M, Sugiyama T, Hara: *Effects of lomerizine, a novel Ca²⁺ channel blocker, on the normal and endothelin-1-disturbed circulation in the optic nerve head of rabbits*. J Ocul Pharmacol Ther 2001, 17, 131-149.
8. Zouki C, baron C, Fournier A, Filep JG: *Endothelin-1 enhances neutrophil: adhesion to human coronary artery endothelial cells Role of ET/A₁ receptors and platelet-activating factor*. Br J Pharmacol 1999, 127, 969-979.
9. Akarsu C, Tan F, Kendi T: *Color Doppler imaging in optic neuritis with multiple sclerosis*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2004 Jul, 15.
10. Grieshaber MC, Flammer J: *Blood flow in glaucoma*. Curr Opin Ophthalmol 2005 Apr, 16(2), 79-83.
11. Davenport AP, Ashby MJ, Easton P, Ella S, Bedford J, Dickerson C, Nunez DJ, Capper SJ, Brown MJ: *A sensitive radioimmunoassay measuring endothelin-like immunoreactivity in human plasma: Comparison of levels in patients with essential hypertension and normotensive control subjects*. Clin Sci (Colch), 1990, 78, 261-264.
12. Gallai V, Sarchielli P, Firenze C, Trequattrini A, Paciaroni M, Usai F, Palumbo R: *Endothelin-1 in migraine and tension-type headache*. Acta Neurol Scand 1994, 89, 47-55.
13. Haq A, El-Ramahi K, Al-Dalaan A, Al-Sedairy ST: *Serum and synovial fluid concentrations of endothelin-1 in patients with rheumatoid arthritis*. J Med 1999, 30, 51-60.
14. Morise T, Takeuchi Y, Takeda R, Karayalcin U, Yachie A, Miyawaki T: *Increased plasma endothelin levels in Kawasaki disease: A possible marker for Kawasaki disease*. Angiology 1993, 44, 719-723.
15. Pache M, Kaiser HJ, Haufschild T, Lubeck P, Flammer J: *Increased endothelin-1 plasma levels in giant cell arteritis: A report on four patients*. Am J Ophthalmol 2002, 133, 160-162.
16. Ishikawa K, Funayama T, Ohtake Y, Kimura I, Ideta H, Nakamoto K, Yasuda N, Fukuchi T, Fujimaki T, Murakami A, Asaoka R, Hotta Y, Kanamoto T, Tanihara H, Miyaki K, Mashima Y: *Association between glaucoma and gene polymorphism of endothelin type A receptor*. Mol Vis 2005 Jun, 23, 11, 431-437.
17. Logan JF, Chakravarthy U, Hughes AE, Patterson CC, Jackson JA, Rankin SJ: *Evidence for association of endothelial nitric oxide synthase gene in subjects with glaucoma and a history of migraine*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005 Sep, 46(9), 3221-3232.
18. Graesser D, Mahooti S, Madri JA: *Distinct roles for matrix metalloproteinase-2 and alpha 4 integrin in autoimmune T cell extravasation and residency in brain parenchyma during experimental autoimmune encephalomyelitis*. J Neuroimmunol 2000, 109, 121-131.
19. Leppert D, Lindberg RL, Kappos L, Leib SL: *Matrix metalloproteinases: Multifunctional effectors of inflammation in multiple sclerosis and bacterial meningitis*. Brain Res Rev 2001, 36, 249-257.

Praca wpłynęła do Redakcji 21.07.2006 r. (913)
Zakwalifikowano do druku 05.07.2007 r.

Adres do korespondencji (reprint requests to):
dr n. med. Irmina Jankowska-Lech
ul. Wileńska 16 m. 16
03-416 Warszawa