

短篇报道

Leber遗传性视神经病变1例

冯雨润¹,牛丽霞²,刘 君²

(1.长治医学院研究生院,山西长治 046000;2.长治市人民医院眼科中心)

关键词: Leber遗传性视神经病变;视神经萎缩;线粒体疾病

中图分类号: R774.6

文献标志码: A

文章编号: 1004-6879(2024)06-0512-03

Leber遗传性视神经病变(Leber hereditary optic neuropathy, LHON)是一种由线粒体DNA(mtDNA)突变导致的以无痛性视力进行性下降或丧失为主要临床表现的遗传性神经系统疾病。我科于2021年收治1例,经基因检测后明确诊断为双眼Leber遗传性视神经病变,追踪其家族史,其母、弟弟、表弟均患有同一疾病。现将其诊疗过程报道如下,以希给予眼科医生参考,避免造成此病的漏诊、误诊等。

1 临床资料

患者女性,38岁,主因“双眼视力下降2年,加重1月”于2021年1月就诊。既往体健,无糖尿病、高血压等病史。体格检查:全身未见异常。专科检查:视力:右0.5,左0.5;矫正视力:右-1.50 DS/-0.25 DC $\times$ 65 $^{\circ}$ =0.6,左-1.50 DS/-0.75 DC $\times$ 59 $^{\circ}$ =0.6;眼压:右16 mmHg,左14 mmHg;双眼前节均未见异常,眼底检查见双眼视盘颞侧颜色苍白,余未见异常。光学相干断层扫描(OCT)提示双眼视盘神经纤维层弥漫性萎缩变薄,黄斑区见神经节细胞层变薄(图1A、图2A),荧光素眼底血管造影(FFA)双眼视盘在造影过程中始终呈弱荧光,未见荧光渗漏(图1B、图1C、图2B)。

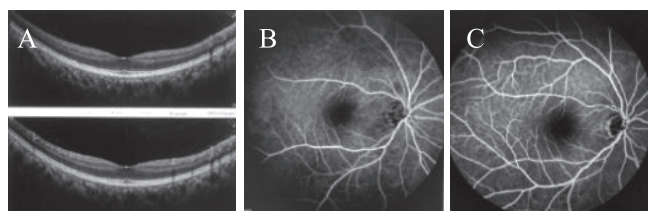


图1 断层扫描图

A.右眼黄斑区OCT神经节细胞层变薄;B.右眼FFA早期视盘呈弱荧光,无荧光渗漏;C.右眼FFA晚期视盘呈弱荧光,无荧光渗漏

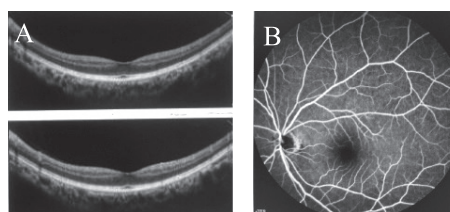


图2 荧光素眼底血管造影

A.左眼黄斑区OCT神经节细胞层变薄;B.左眼FFA晚期视盘呈弱荧光,无荧光渗漏

初步诊断:双眼视神经萎缩(原因待查)。行视野检查可见右眼30 $^{\circ}$ 视野生理盲点变大,旁中心暗点,左眼30 $^{\circ}$ 视野生理盲点变大,旁中心暗点。头颅MRI未见异常。图形VEP:双眼振幅下降。

追踪家族史,自诉其母亲、弟弟及姨表兄弟均有与其相似的症状,其中姨表兄弟曾在他院诊断为LHON。建议患者行基因检测。线粒体DNA测序:外周血中检出11778 G>A变异。最终诊断:Leber遗传性视神经病变。

对其母亲及表兄弟进行相应检查如下:

母亲:双眼视力0.05,矫正不能提高,双眼视盘颞侧色苍白,OCT扫描见双眼神神经纤维层萎缩,黄斑区神经节细胞层变薄(图3A、B)。

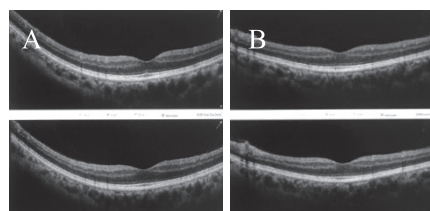


图3 双眼黄斑区OCT

A.右眼黄斑区神经节细胞层变薄;B.左眼黄斑区神经节细胞变薄

表弟:矫正视力右眼0.4,左眼0.6,双眼视盘色苍白,

视野检查右眼30°视野仅残存部分视岛,左眼30°视野颞侧、鼻下视野缺损。基因检测示11778阳性。图形VEP:双眼峰值延长,振幅下降。

弟弟:因视力丧失未来院检查,其姨表姐妹及女儿均未见异常。至此,该患者为一名典型的Leber遗传性视神经病变,其家族系谱如图4。第一代已去世,未能得知其是否患病。

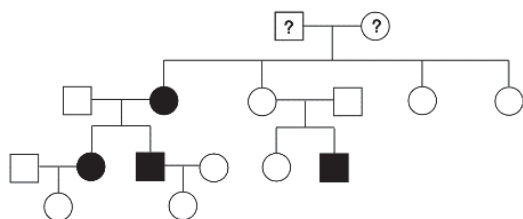


图4 患者家族系谱图

■为男性患者, ●为女性患者

2 讨论

LHON是一种由线粒体DNA(mtDNA)突变导致的遗传性神经系统疾病,超90%的LHON由mtDNA3460、11778和14484等3个位点突变所致。LHON是X性染色体隐性遗传病,少数是常染色体隐性遗传,具有母系遗传特性。此病具有明显的性别偏向,80%~90%的病例为男性^[1]。LHON携带者2~87岁均可发病,但发病高峰为30岁左右^[1]。对于家族中年龄低于18岁,未出现症状的,不提倡行基因检测,避免造成焦虑等不良影响。大多数LHON患者先后出现双眼视力下降,也可以同时出现双眼视力下降,几乎所有患者在发病6个月内均可见到视神经的萎缩,但有些患者也可以在长时间的无症状期后出现亚急性、急性视网膜病变和进行性双眼视力下降^[2]。LHON患者视力呈亚急性下降时,还伴有视盘充血、水肿、视盘周围毛细血管扩张迂曲,以及视网膜神经纤维层(RNFL)肿胀,但眼底荧光素钠造影检查显示荧光素无渗漏。随着疾病进展至慢性萎缩期,视盘颜色变苍白,意味着视网膜神经节细胞(RGC)的死亡^[3]。临床工作中,将病程时间在1年以内的称为急性期,1~5年称为早期慢性,>5年称为晚期慢性。LHON的临床诊断标准^[4]:(1)双眼同时或先后出现急性或亚急性无痛性视力下降;(2)急性期视盘充血、水肿,周围毛细血管扩张迂曲,神经纤维层肿胀,晚期视神经萎缩,尤其是颞侧;(3)视野缺损的常见类型为中心或旁中心暗点;(4)视觉诱发电位振幅和峰潜伏期延

缓,严重者熄灭;(5)母系家族遗传史或携带者,mtDNA检测证实有基因突变;(6)CT或MRI已排除颅内肿瘤等中枢神经系统疾病。

LHON的预后是复杂的,取决于各种因素,其中包括突变基因类型、发病年龄、性别和疾病进展速度等^[5]。LHON的视力预后通常较差,大多数患者的视力可以下降至0.1,甚至更低。mtDNA14484突变的患者通常具有最好的预后,而mtDNA11778突变患者相比于其它2种类型基因突变的患者预后最差。如果患者在较小的年龄(20岁以下)出现症状,疾病进展相对较慢,预后相对较好。与男性相比,女性患者的病程通常较轻。疾病进展越慢,显示出较好的预后。

对于LHON的治疗,尽量避免不良生活习惯,如吸烟、饮酒、压力过大等,急性期可全身应用类固醇激素、维生素B或氰拮抗剂,疗效尚不明确^[4]。辅酶Q衍生物艾地苯醌目前是欧盟唯一获得上市许可治疗LHON的药物,已被证实可改善视力,且停药后一段时间视力也未回退^[6]。目前,LHON的基因治疗研究仅针对mtDNA11778突变的患者。Lam等^[7]的11778 LHON基因治疗临床试验结果显示,玻璃体腔注射rAAV 2后24个月内随访,患者视力有一定的提高,且安全性尚可。Newman等^[8]的11778 LHON基因治疗临床试验结果显示,玻璃体腔注射rAAV 2/2-ND 4后6个月内密切随访,患者视力有一定的提高。目前,基因治疗正在研究中,初步结果显示有较好的治疗效果,安全性尚可,未来LHON患者有望可以改善视力。而骨髓源性干细胞仍在研究中,初步研究显示出良好的前景^[9]。

Leber遗传性视神经病变临床少见,多数呈现母系家族遗传性,少数因基因突变导致,晚期视神经萎缩为主要表现。临床中遇到无明显原因的双眼视神经萎缩的患者,应考虑到Leber遗传性视神经病变,以避免漏诊、误诊等。

参考文献

- [1] Sundaramurthy S, SelvaKumar A, Ching J, et al. Leber hereditary optic neuropathy-new insights and old challenges[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2021, 259(9): 2461-2472.
- [2] Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Howell N, et al. The Epidemiology of Leber Hereditary Optic Neuropathy in the North East of England[J]. Am J Hum Genet, 2016, 98(6): 1271.

- [3] Hwang TJ, Karanjia R, Moraes-Filho MN, et al. Natural History of Conversion of Leber's Hereditary Optic Neuropathy: A Prospective Case Series[J]. Ophthalmology, 2017, 124(6): 843-850.
- [4] 中华医学会医学遗传学分会遗传病临床实践指南撰写组. Leber遗传性视神经病变的临床实践指南[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(3): 284-288.
- [5] Mashima Y, Kigasawa K, Shinoda K, et al. Visual prognosis better in eyes with less severe reduction of visual acuity one year after onset of Leber hereditary optic neuropathy caused by the 11,778 mutation[J]. BMC Ophthalmol, 2017, 17(1): 192.
- [6] Kieninger S, Xiao T, Weisschuh N, et al. DNAJC30 disease-causing gene variants in a large Central European cohort of patient with suspected Leber's hereditary optic neuropathy and optic atrophy[J]. J Med Genet, 2022, 59(10): 1027-1034.
- [7] Lam BL, Feuer WJ, Davis JL, et al. Leber Hereditary Optic Neuropathy Gene Therapy: Adverse Events and Visual Acuity Results of All Patient Groups[J]. Am J Ophthalmol, 2022, 241: 262-271.
- [8] Newman NJ, Yu-Wai-Man P, Carelli V, et al. Efficacy and Safety of Intravitreal Gene Therapy for Leber Hereditary Optic Neuropathy Treated within 6 Months of Disease Onset[J]. Ophthalmology, 2021, 128(5): 649-660.
- [9] Zuccarelli M, Vella-Sziji J, Serracino-Inglott A, et al. Treatment of Leber's hereditary optic neuropathy: An overview of recent developments[J]. Eur J Ophthalmol, 2020, 30(6): 1220-1227.
- (收稿日期: 2023-12-18)

腹中部异位阑尾1例

何新泽, 王成刚, 高丽丽, 李玲玲

(滨州市中心医院急诊科, 山东滨州 251700)

关键词: 阑尾; 变异; 病理; 腹部

中图分类号: R656.8

文献标志码: A

文章编号: 1004-6879(2024)06-0514-02

1 临床资料

患者女, 43岁, 因“腹痛2小时”于2024年3月7日15时06分收入院。患者既往便秘病史; 否认传染病史, 否认传染病接触史; 剖宫产手术史13年, 无药物过敏史, 无食物过敏史。LMP: 2024-02-10。患者2小时前出现持续性腹痛, 无烧心、反酸, 恶心、呕吐2次, 为胃内容物, 无咖啡色物质呕出, 呕吐后腹痛缓解不明显, 无腹泻, 无心慌、胸闷、胸痛, 无头痛、头晕, 无咳嗽、咳痰, 无耳鸣, 无发热, 未处理, 来我院就诊, 急诊肌注“酮咯酸氨丁三醇”后以“腹痛待查”收入院。入院查体: 全腹软, 脐周有压痛, 无反跳痛, 肝脾肋下未及。移动性浊音(-), 肠鸣音4次/分。

辅助检查(3月8日): 白细胞 $7.42 \times 10^9/L$, 血小板 $244 \times 10^9/L$, 中性粒细胞计数 $5.97 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比80.5%, 血糖5.91 mmol/L, K^+ 4.4 mmol/L, Na^+ 135.5 mmol/L, 血淀粉酶42 U/L, 尿酮体2+, HCG <1 IU/L。12:00腹痛加重, 查体: 腹肌略紧张, 肠鸣音1次/分, 肛门停止排气排便,

腹部立位平片提示肠胀气, 给予胃肠减压治疗。22:00腹痛再次加重, 行腹部彩超检查: 考虑阑尾炎。

3月9日查: 白细胞 $8.9 \times 10^9/L$, 血小板 $233 \times 10^9/L$, 中性粒细胞计数 $6.84 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比76.9%, 降钙素原(PCT) <0.04 ng/mL, 血清淀粉样蛋白A(SAA)8.65 mg/L, 白介素6(IL-6)9.29 pg/mL。予全麻腹腔镜下探查, 见腹腔内有少量脓液, 阑尾被肠管、网膜、腹壁包裹形成团块, 阑尾长约8 cm, 直径约1 cm, 充血、水肿, 表面覆盖脓苔。病理报告提示急性化脓性阑尾炎及其周围炎, 经治疗后于2024年3月16日康复出院。

2 讨论

急性阑尾炎是引起腹部疼痛的常见疾病之一, 其发病与饮食习惯、遗传、胃肠道功能等因素有关, 腹泻、便秘等可引起内脏神经反射, 导致阑尾血管痉挛、血供障碍, 阑尾黏膜受损, 易受细菌入侵感染。该患者既往存在便秘病史, 阑尾有易感染因素^[1]。

该患者无停经史, HCG <1 IU/L, 可排除异位妊娠^[2];