

Leber 遗传性视神经病变的误诊分析

卢毓敏 梁纳 顾欣祖

【摘要】 目的 分析 Leber 遗传性视神经病变(LHON)误诊为其它类型视神经病变的原因。方法 收集半年来在中山大学中山眼科中心神经眼科门诊及病房工作中发现的误诊为其它类型视神经病变,最后经基因检查确诊为 LHON 的患者共 10 例,对其临床资料进行回顾性分析。结果 10 例误诊病例中误诊为急性球后视神经炎 7 例,误诊为视神经视网膜炎 1 例,误诊为多发性硬化 1 例,误诊为正常眼压性青光眼 1 例。患者眼底表现为急性或亚急性视神经炎和视神经萎缩或无明显异常。FFA 检查均表现为视盘表面及周围毛细血管扩张,无一例荧光渗漏。行线粒体 DNA 基因突变检测,均为阳性。结论 对于病因不明的视神经病应谨慎排除 LHON,基因检测可迅速确诊 LHON。

【关键词】 遗传性; Leber 病; 诊断; 误诊

The causal analysis of misdiagnosing Leber's hereditary optic neuropathy LU Yu-min, LIANG Na, GU Xin-zu. Guangzhou Red Cross Hospital, Guangzhou 510220, China; State Key Laboratory of Ophthalmology, Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510060, China

【Abstract】 **Objective** To analyse the causes of misdiagnosing Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) as other types optic neuropathy diseases. **Methods** Ten cases of LHON misdiagnosing as other types optic neuropathy diseases and made the correct diagnosis finally based on the gene examine were collected. The clinical features were analysed by retrospective study. **Results** Seven cases of LHON misdiagnosing as acute retrobulbar neuritis, One case of LHON misdiagnosing as neuroretinitis, One case of LHON misdiagnosing as multiple sclerosis, One cases of LHON misdiagnosing as normal tension glaucoma. Ten cases's retina symptoms were like acute or subacute optic neuritis and optic atrophy or had no abnormality obvious and the ophthalmic fluorescent angiography showed that capillary were enlarged. The examination of mitochondrial DNA (mtDNA) mutations were positive reaction. **Conclusion** It should be considered as LHON for the optic neuropathy diseases with unsure pathogeny. LHON could be diagnosis by the examination of gence.

【Key words】 Hereditary; Leber's hereditary optic neuropathy; Diagnosis; Diagnostic errors

Leber 遗传性视神经病(Leber's, Hereditary Optic Neuroretinopathy, LHON)是一种以母系遗传为特征的线粒体 DNA(mtDNA)遗传病,该病临床表现为双眼急性或亚急性中心视力下降,主要累及青年男性,是青年人致盲的主要原因之一^[1]。临床上某些疾病如球后视神经炎、多发性硬化等的主要症状与其非常相似,若对这些患者忽略了询问家族史、视野、视觉电生理(FVEP)、眼底血管荧光造影(FFA)、线粒体 DNA 突变检测等检查,极易误诊为其它类型的视神经病变。本文对 10 例误诊为其他

疾病的 LHON 患者的临床资料进行回顾性分析,现报告如下。

对象和方法

10 例患者均为 2006 年 4 月~2006 年 9 月在中山大学中山眼科中心神经眼科门诊及病房工作中发现的误诊为其他类型视神经病变,最后经本院线粒体 DNA 突变检测确诊为 LHON。患者均因视力下降来本院就诊,其中男性 9 人,女性 1 人。发病年龄为 7~31 岁,平均年龄 18.2 岁。10 岁以下者 1 例,10~20 岁者 7 例,20 岁以上者 2 例。病程<6 月的 5 例,6 月~12 月 2 例,>1 年 3 例。患者多在国内各大医院反复就诊,最后辗转来到本科。接诊后完成对患者的病史、家族史的询问,常规行视力、裂隙灯、非接触性眼压、间接检眼镜眼底检查、PV-16 色觉检查。大多

基金项目:国家自然科学基金部分资助项目(NO.30471847)

作者单位:510220 广州,广州市红十字会医院眼科(卢毓敏,梁纳);中山大学中山眼科中心神经眼科(顾欣祖)

通讯作者:顾欣祖, E-mail:jxgu168@yahoo.com

数患者已在外院行眼底照相、眼底血管荧光造影检查、全自动视野计视野检查、视觉诱发电位检查、头颅 CT 或 MRI 等检查。结合外院病历记录,对于资料不全的患者补充以上检查,所有患者均利用聚合酶链反应(PCR)行外周血中 mtDNA 11778、3460 及 14484 位点的基因突变检测确诊。

结 果

所有患者的主诉均为双眼视力急性或亚急性无痛性下降,最佳矫正视力为光感~0.4。患者眼底表现为急性或亚急性视神经炎和视神经萎缩或无明显异常。FFA 检查均表现为视盘表面及周围毛细血管扩张或视盘荧光染色,无一例荧光渗漏。视野检查所有患者均出现中心视野光敏度下降,以中心暗点居多,并向周边扩展。FVEP 检查表现为患眼峰潜时延迟、振幅下降或正常。7 例头颅 CT 或 MRI 检查无异常,1 例头颅 MRI 示双侧基底节多个斑片状阴影。行线粒体 DNA 基因突变检测,11778 位点突变阳性者 9 例,3460 位点突变阳性者 1 例。

其中误诊为球后视神经炎 7 例。均为男性青少年,年龄最小 7 岁,最大 21 岁。发病时间为 2 月~12 月以上。眼底检查主要表现为无明显异常或视

盘颞侧变淡、小动脉变细或视盘苍白。按球后视神经炎常规治疗(大剂量激素辅以抗生素、营养神经、扩张血管药物),视力无好转。误诊为视神经视网膜炎 1 例。为男性,年龄 15 岁。双眼视力下降近 2~3 周,眼底检查表现为视盘充血、轻度水肿,视盘周围毛细血管扩张,黄斑区星形硬性渗出。按视神经视网膜炎常规行激素治疗未见好转。误诊为多发性硬化(Multiple Sclerosis,简称 MS)1 例。女性,17 岁。右眼视力突然严重下降半年,左眼视力又急剧下降 3 月伴四肢乏力,平时常诉头痛。当地医院查四肢腱反射亢进,双上肢霍夫曼征阳性,双下肢巴宾斯基征阳性。脑脊液蛋白 28mg/dL,寡克隆带阴性。头颅 MRI 示双侧基底节多个斑片状 T1 低信号, T2 高信号影,无增强效应。遂疑诊 MS,给予大剂量甲基强的松龙冲击治疗 1 个疗程无效。误诊为正常眼压性青光眼 1 例。患者为男性,31 岁。发现双眼视力下降 1 年多,有高度近视史,双眼戴镜矫正视力仅为 0.1。眼底检查见视杯/视盘扩大,约为 0.7,视盘颞侧色稍淡,眼压检查未见异常,外院疑诊为正常眼压性青光眼。追问家族史,患者述其舅舅年轻时亦出现类似病史,至今视力未能恢复(见表 1)。

表 1 10 例误诊病例的概况

| | 误诊病名 | | | |
|-------------|----------------------------------|----------------|------------|----------------|
| | 球后视神经炎 | 视神经视网膜炎 | 多发性硬化 | 正常眼压性青光眼 |
| 例数 | 7 例 | 1 例 | 1 例 | 1 例 |
| 性别 | 均为男性 | 男性 | 女性 | 男性 |
| 年龄(岁) | 7~21 | 15 | 17 | 31 |
| 病程 | 2 个月~1 年多 | 2~3 周 | 6 个月 | 1 年 |
| 家族史 | 3 例有, 4 例无 | 无 | 无 | 有 |
| 视力 | 右 | 0.1 | 0.01 | 0.1 |
| (矫正) | 左 | 0.4 | 0.08 | 0.1 |
| 眼底 | 无明显异常或视盘颞侧变淡或视盘苍白 | 视盘轻度充血水肿及黄斑区渗出 | 视盘颞侧色淡 | 视盘颞侧色淡 C/D=0.7 |
| 色觉 | 中-重度色盲 | 中度色盲 | 重度色盲 | 中度色盲 |
| 眼底荧光造影 | 均表现为视盘表面及周围毛细血管扩张或视盘荧光染色,无一例荧光渗漏 | | | |
| 视野 | 缩小/中心暗点 | 中心暗点 | 中心暗点 | 中心暗点 |
| 视诱发电位 | 均表现为患眼峰潜时延迟、振幅下降或正常 | | | |
| 头颅 CT 或 MRI | 无异常 | 无异常 | 双侧基底节斑片状阴影 | 无异常 |
| 其它 | 无 | 无 | 锥体束征等 | 双眼高度近视 |
| mtDNA 突变检测 | 11778 位点阳性 6 例 3460 位点阳性 1 例 | 11778 位点阳性 | 11778 位点阳性 | 11778 位点阳性 |

讨 论

自 1871 年德国医生 Theodor Leber 首次描述了

LHON 这种遗传性眼病以来,欧洲、北美、澳洲和亚洲陆续报道了许多 LHON 家系。现已证实该病是由于线粒体 DNA (mtDNA) 发生了突变,且 80%~

90%的LHON是由11778、3460、14484这三个位点突变引起的,其中又以11778位点突变的发生率最高^[2,3]。2000年Labalette提出:LHON是一种因母系遗传造成线粒体传递障碍引起的,多见于青年男性,以双眼急性或亚急性中心视力丧失为特征的遗传性视神经疾病^[4]。它占不明原因的视神经萎缩之25%~30%^[5]。

LHON有其典型的特征性临床表现,包括:①男性多见,青春期发病为主。我国报告发病年龄为10~25岁,低于国外统计的15~35岁。②双眼同时或先后(多在短期内)无痛性视力骤降,可降至0.1甚至更差,但罕见无光感者,小部分患者视力可缓慢回升。③多数患者瞳孔对光反射正常,此为LHON最特异的表现之一,甚至在那些视力已严重受损的患者,瞳孔反射依然灵敏。④眼底视神经乳头早期可轻度充血、水肿,神经纤维层肿胀(假性水肿),视网膜静脉迂曲、扩张或可完全正常,晚期则变淡苍白,神经纤维层失去光泽,微血管扩张逐渐消退,视盘血管明显减少。即LHON早期以类似视神经乳头炎、视神经视网膜炎或球后视神经炎为主,晚期则以视神经萎缩为特征。⑤眼底荧光血管造影可见视乳头周围的浅层毛细血管有明显的扩张,但这些扩张的毛细血管并不渗漏荧光,此为本科的特异性体征,可用于区分LHON视盘与真性水肿的视盘。⑥视野损害有中心暗点或中心盲点暗点。⑦其他检查:VEP可有异常,但多在中心视力出现障碍后才能查出;色觉早期即可出现异常(以红绿色盲常见);RNFL检查可见视网膜神经纤维层的改变。⑧可能存在的伴随症状:有的患者可伴多发性硬化症;可伴有痉挛性截瘫、痴呆、耳聋、共济失调等神经系统症状和心脏传导系统的缺陷;少数患者头颅MRI扫描可能发现脑白质损害表现。上述特征加上阳性家族史,可作临床诊断。线粒体DNA基因突变检测为阳性,则可确诊。但缺乏这些典型的临床表现并不能排除本病,LHON家系中存在mtDNA基因位点变异但无任何临床表现的成员^[6]。

分析本文资料,本例误诊为视神经视网膜炎的患者,其发病时间为疾病的早期,出现类似视神经视网膜炎的表现。但依据视乳头和视网膜充血水肿显著,眼底荧光血管造影见视乳头周围的毛细血管有明显的扩张,但这些扩张的毛细血管并无荧光素渗漏,激素治疗无效等特点仍可区别。

球后视神经炎的症状及病程进展与LHON相似,在早期眼部检查无病变,同时又缺乏家族史和

分子生物学检测条件时,LHON易被误诊为球后视神经炎。但两者有以下几点明显差别:①球后视神经炎患者多有眼球转动痛,LHON为无痛性视力下降。②LHON尽管视力已严重受损,其瞳孔反射仍可正常,球后视神经炎则常伴有与视力下降程度相应的瞳孔反射障碍。③视神经炎患者急性期图形VEP检查表现为潜伏期显著延长,振幅略下降;而LHON患者在急性期时,图形VEP却表现为潜伏期略延长,振幅显著下降,萎缩期时几乎为平坦型。④LHON激素治疗无效,球后视神经炎早期用药可见显效。韦企平等对83例首诊考虑为视神经炎的青少年患者进行基因检测,证实13例为LHON患者^[7]。提示对于病因不明的视神经病变,特别是怀疑球后视神经炎的男性青少年患者,用常规激素治疗无效,排除颅内或中枢神经系统疾病后,应考虑本病的可能,及时行线粒体DNA突变检测以明确诊断^[8]。也可先做基因检测,结果阴性后再做影像学检查。

有些LHON患者可出现轻微神经系统异常,尤其是女性,在发生视神经病变的同时,表现出与MS相符的症状和体征,致使两者极易混淆。LHON与MS有许多共同特点,包括:两者绝大多数呈急性或亚急性起病,两者大多数以视力下降为首发症状和常见症状,眼底视乳头也有相似改变,另外锥体束症和小脑性共济失调也均较常见。LHON与MS也有不同点:①发病年龄:LHON一般于青春期发病,而MS大多在青春后期20~50岁发病。②遗传因素:LHON已被肯定为线粒体遗传病,属母系遗传病,mtDNA的多个突变点分析有助于诊断。而MS的遗传易感性与多种弱基因相互作用有关。③性别:LHON男多于女,80%~85%为男性。而MS女性明显多于男性,男:女为1:1.5~2.0。④病程:LHON为单相病程,双眼同时或先后出现严重视力损害,间歇期一般不超过1年。而MS绝大多数为双相病程。⑤辅助检查:LHON眼底血管荧光造影检查为双侧视乳头及周围毛细血管扩张,无荧光素渗漏,而MS的视乳头炎有荧光素渗漏;色觉障碍为LHON常见症状(占83.5%),而MS无色觉障碍;LHON脑脊液寡克隆带为阴性,而MS80%以上阳性;头颅MRI:有学者对35例LHON进行MRI检查发现苍白球、壳核、内囊、黑质改变多见,但无增强效应,而MS大多为脑室周围白质改变且多数有增强效应。⑥治疗:LHON视力下降无特效治疗,而MS的视力下降经大剂量激素冲击治疗大多有效。

本例误诊为正常眼压性青光眼的患者,因有高

度近视史,眼底检查发现视神经乳头杯/盘比扩大,疑诊为青光眼。仔细追问家族史,才明确母系方已有发病者,行基因检测才发现基因突变。故在诊断正常眼压性青光眼等原因不明的视神经疾病时,也要考虑到 LHON 的晚期表现^[9]。

总结以上病例误诊的原因可能为:医生对本病临床特征不够熟悉,有时即使眼底血管荧光造影出现不伴荧光素渗漏的扩张性微血管病变等特异性体征仍未考虑到本病的可能;医生应诊时忽略询问家族史;患者为隐匿慢性发病,临床表现不典型;患者为家族中首先发病者,或家族史不明确。许多患者无视力丧失的家族史,在一些研究中,散发病例占分子生物学检测确诊病例的 50% 之多^[10]。故对于任何不能用其它原因解释的视神经病变,不论发病年龄、性别、家族史或眼底表现如何,都应考虑 LHON 的可能。

由于误诊而使患者重复进行多项检查,甚至多次行 CT 或 MRI 等昂贵检查,或滥用大量激素治疗引起全身其他并发症,加重了患者经济负担和精神压力。故此,我们建议临床医生重视掌握本病的临床特征,对于诊断为各种类型视神经病变的患者,在治疗的同时应密切观察病情,避免此病的误诊及漏诊。基因检测可迅速确诊 LHON,应列为 LHON 病及病因不明的视神经病变的常规检查项目。目前国内也急待普及可尽早确诊 LHON 的基因检测技

术,以便临床医生能够明确诊断,做出正确的处治和预后评价。

参 考 文 献

- 1 Leber T, Uber hereditare und congenital-angelegte Sehnervenleiden. Graefes Arch Ophthalmol. 1871;17:249-291
- 2 Mackey DA, Oostroy RJ, Rosenberg J, et al. Primary pathogenic mtDNA mutations in multigeneration pedigree with leber hereditary optic neuropathy. Am J Hum Genet. 1996;59:481-485
- 3 Mashima Y, Yamada K, Wakakura M, et al. Spectrum of pathogenic mitochondrial DNA mutations and clinical features in Japanese families with Lebers hereditary optic neuropathy. Curr Eye Res. 1998;17:403-408
- 4 Mulliez E, Blanckaert M, Blanckaert J. Acute manifestation of LHON and coincidental finding of a pituitary adenoma: a case report. Bull Soc Belge Ophthalmol. 2000;27(7):35-42
- 5 Hwang JM. A family with lebers hereditary optic neuropathy with mitochondrial 11778DNA and 4216NDI mutations. Korean J-Ophthalmol. 2000;14(1):45-48
- 6 LeoKottler B, ChristAdler M. Leber optic neuropathy in women and children. Ophthalmologie. 1999;96:698-701
- 7 韦企平, 孙艳红, 宫晓红, 等. 儿童视神经炎 83 例的病因和预后. 国际眼科杂志. 2005;2:123-125
- 8 郭莉, 贾小云. 原因不明的视神经炎线粒体 DNA 突变检测. 中华眼底病杂志. 2000;16:78
- 9 周和政, 宋艳萍, 王光洁. 高低眼压性青光眼的视野损害比较. 华南国防医学杂志. 2000;14(4):12-15
- 10 张新愉, 于强. Leber 视神经病变. 国外医学眼科学分册. 2003;27(6):358-361

(收稿时间: 2006-10)