

(24)

Współistnienie choroby Alzheimera oraz zespołu rzekomego złuszczenia PEX

Coexistence of Alzheimer's disease with pseudoexfoliation syndrom PEX

Barbara Reniewska, Małgorzata Mulak, Marta Misiuk-Hojło, Ewa Kostuś

Z Katedry i Kliniki Okulistyki Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Maria Hanna Niżankowska

Summary: Alzheimer disease is a type of cerebral amyloidosis, which is most frequently recognized after the age of 80. In pathophysiology of Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis and age-related cataract changes in protein aggregation play important role, for that reason they form common group of diseases, called conformational diseases. Patients with Alzheimer disease have more common pseudoexfoliation syndrom (PEX), characterized by the accumulation of an abnormal pathognomonic material in the anterior segment of the eye. Regarding common feature of the structure of fibrillar pseudoexfoliation and amyloid material, it is considered that eye examination could be useful in the early diagnosis of Alzheimer disease.

Słowa kluczowe: Choroba Alzheimera, zaćma, zespół rzekomego złuszczenia (PEX).

Key words: Alzheimer disease, cataract, pseudoexfoliation syndrom (PEX).

Problem diagnostyki i terapii chorób występujących u starszych wiekiem pacjentów pojawił się wraz z rozwojem współczesnej medycyny, zwiększeniem długości życia i stopniowym starzeniem się społeczeństwa.

Zachowany wzrok, słuch, zmysł równowagi, możliwość swobodnego poruszania się oraz sprawność umysłu w starszym wieku warunkują niezależność i zdolność do samodzielnego życia. Niemniej wydłużenie się życia, zwłaszcza w krajach uprzemysłowionych, powoduje, że choroby otępienia wieku podeszłego występują coraz częściej. Jedną z nieuleczalnych chorób z objawami otępiennymi jest choroba Alzheimera.

Choroba Alzheimera jest procesem neurodestrukcyjnym mózgu i jest zaliczana do amyloidoz mózgowych. Pierwsze jej objawy mogą wystąpić już po 40. roku życia, chociaż najczęściej rozpoznaje się ją pomiędzy 80. a 85. rokiem życia (1,2,4,19). Charakteryzuje się ona powoli postępującym otępieniem umysłowym oraz narastającymi zaburzeniami pamięci i orientacji. Niekiedy dołączają się do tego objawy ogniskowe: afazja, apraksja, agnozja wzrokowa, jak również objawy pozapiramidowe i napady padaczkowe (1,2,4,19).

W patomechanizmie choroby Alzheimera, w chorobie Parkinsona oraz stwardnieniu zanikowym bocznym, podobnie jak zaćmie, ważną rolę odgrywają nieprawidłowości w agregacji białek (3). Przez wiele lat uważano, że białko α soczewki jest specyficzne tylko dla soczewki, ale później zidentyfikowano je w wielu narządach. Zwiększony poziom tego białka poza chorobą Alzheimera obserwowano także w innych chorobach neurodegeneracyjnych, takich jak: choroba Niemann-Picka i Creutzfelda-Jacoba. Przypuszcza się, że

zarówno w zaćmie, jak i w wyżej wymienionych chorobach OUN białko α występuje w zwiększonej ilości, co stanowi zabezpieczenie przed narastającą destrukcją.

W ostatnich latach znacznie poszerzyła się wiedza na temat przebiegu i etiopatogenezy choroby Alzheimera. Udowodniono, że przyczynami schorzenia są agregacja białek i odkładanie się nieprawidłowego amyloidu w tkance mózgowej podobnie jak w soczewce, tęczówce i ciele rzęskowym (3,8,9,12). Niewątpliwie w niektórych przypadkach choroba Alzheimera ma podłoże genetyczne i jest spowodowana mutacjami genowymi w chromosomach 14. i 21. Należy jednak pamiętać, że tylko w 5% przypadków stwierdza się takie uwarunkowania genetyczne. Pozostałe 95% są to przypadki sporadyczne (1).

Rozwój poradnictwa genetycznego pozwoli, być może, na wczesne wyodrębnienie pacjentów zagrożonych rozwojem choroby. Obecnie jednak wczesna diagnostyka choroby Alzheimera jest bardzo trudna. Nie można jednoznacznie postawić rozpoznania na podstawie badań neuropsychologicznych (2). W chorobie Alzheimera stwierdzono zmiany w neuronach cholinergicznym jąderek podkorowych kresomózgowia, związane ze spadkiem poziomu acetylocholino (Ach), zmniejszeniem aktywności neuroprzebieżników w korze mózgowej oraz w obrębie rogu Ammona, czyli hipokampa. Badania nad układami serotoninowym, noradrenergicznym oraz dopaminą wykazały obniżenie poziomu serotoniny, GABA, somatostatyny i norepinepriny (4).

Scinto i wsp. (14) obserwowali nadwrażliwość zrenic u pacjentów z chorobą Alzheimera po podaniu do oczu roztworu tropikami-

du, blokeru acetylocholin. Obecnie jednak „test oczny” zaproponowany przez Scinto nie jest powszechnie stosowany, ponieważ nie potwierdzono jego użyteczności we wczesnej diagnostyce choroby Alzheimera (6,11). Pewne nadzieje budzą badania elektrofizjologiczne (10,18). Badanie elektrookulograficzne (EOG), pozwalające na wykrycie zaburzeń ruchów gałek ocznych, może być czułym wskaźnikiem nieprawidłowego działania ośrodków kontroli ruchowej. W chorobie Alzheimera zaburzenia gałkoruchowe powstają w wyniku nieprawidłowego działania korowych ośrodków tylnociemiennowych i skroniowych. Badania EOG mogą zatem umożliwić wykrycie patologii gałkoruchowej we wczesnym okresie lub nawet w stadium przedklinicznym chorób zwyrodnieniowych ośrodkowego układu nerwowego (18). Partanen i wsp. (13), badając pacjentów z chorobą Alzheimera i stwardnieniem zanikowym bocznym za pomocą wzrokowych potencjałów wywołanych (VEP) wzorcem szachownicy, stwierdzili znaczne wydłużenie czasu latencji fal P i N w porównaniu z grupą osób zdrowych. Wyniki te w niektórych przypadkach są jednak trudne do interpretacji, a ponadto nie zawsze dostępne dla pacjenta, dlatego szersze ich zastosowanie nie jest obecnie możliwe.

Zaćma, ze względu na występowanie takich cech, jak: agregacja białek α , zwiększona glikolizacja, prawdopodobieństwo hamowania jej przez kwas acetylosalicylowy i przez estrogeny, uważana jest za chorobę konformacyjną (7). Do tej grupy należy również choroba Alzheimera. Uważa się, że wspólnym mianownikiem wyżej wymienionych chorób są aberracje w reakcjach metaloprotein. Nieprawidłowe reakcje pomiędzy białkiem a oksydoredukcyjnie aktywnym jodem metalu (zwłaszcza miedzi lub żelaza) sprzyjają powstawaniu wolnych rodników białek (3). Prowadzi to następnie do zmian w ich strukturze i chemicznej modyfikacji, a potem do akumulacji białek nieprawidłowo sfałdowanych lub rozprostowanych.

Zespoły demencyjne są częstym przedmiotem interdyscyplinarnych badań klinicznych. W pracach z zakresu okulistyki zwraca się uwagę na występujący po 60. roku życia zespół rzekomego złuszczenia (zespół pseudoeksfoliacji PEX). Zespół pseudoeksfoliacji cha-

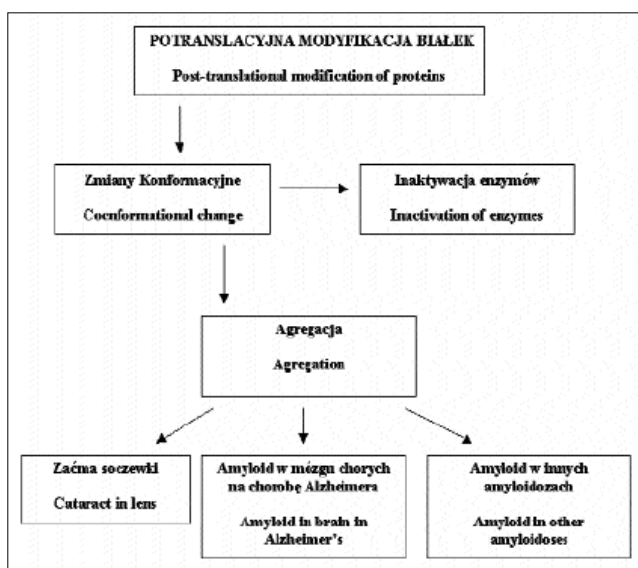
rakteryzuje się odkładaniem w obrębie przedniego odcinka oka patologicznego włóknisto-ziarnistego materiału wytwarzanego przez nieprawidłowe komórki błony podstawnej soczewki, tęczówki i ciała rzęskowego. Obecnie uważa się, że jest on wyrazem choroby ogólnoustrojowej, ponieważ obecność materiału pseudozłuszczeniowego wykryto też w innych tkankach ustroju: sercu, płucach, mózgu, wątrobie, nerkach i skórze oraz w naczyniach krwionośnych (4,5,8,9,12,14,15,16). Badania immunohistochemiczne wykazały podobieństwa w strukturze włókien materiału pseudozłuszczeniowego i amyloidu. Występowanie cech fibrylopatii złuszczeniowej w innych tkankach sugeruje, że zespół rzekomego złuszczenia PEX może być jej ocznym objawem (5,9) (ryc. 1).

Podczas gdy objawy dotyczące przedniego odcinka oka mogą być bezpośrednio badane w biomikroskopie, objawy ogólnoustrojowe mogą być obecnie diagnozowane tylko dzięki mikroskopii elektronowej. W skupiskach materiału pseudozłuszczeniowego stwierdzono między innymi glikoproteiny, zawierające amyloid-P, elastynę oraz enzymy lizosomalne (7). Miejscowe podwyższenie aktywności enzymów proteolitycznych może wpływać na zmiany prekursora β -amyloidu. Występuje on również w procesie starzenia się w innych chorobach neurodegeneracyjnych.

W ostatnich latach udało się zidentyfikować białko TGF-beta 1, które stanowi nowy marker dla ocznego i pozaocznego zespołu rzekomego złuszczenia. Posługując się panelem testowanych przeciwciał, stwierdzono, że immunoznakowane depozyty materiału pseudozłuszczeniowego są skierowane szczególnie przeciw ukrytemu TGF-beta, wiążącemu proteiny (LTBP-1) (12).

Przeciwciała przeciw LTBP-1 dostarczają nowego i stosunkowo specyficznego markera dla depozytów PEX zewnątrz- i wewnątrzgałkowych. Przedstawione doniesienia dotyczące występowania cech klinicznych zespołu rzekomego złuszczenia PEX w oczach u osób z chorobą Alzheimera sugerują możliwość wykorzystania tego w jej wczesnej diagnostyce.

Ze względu na podobieństwo etiopatogenetyczne schorzeń, nieinwazyjność i dostępność badania okulistycznego zwrócenie uwagi na istnienie objawów PEX może ułatwić wczesne rozpoznanie choroby Alzheimera lub wyodrębnienie grupy ryzyka zachorowania.



Ryc. 1. Prawdopodobne przyczyny zmian potranslacyjnych u ludzi z zaćmą oraz innymi chorobami konformacyjnymi.

Fig. 1. Postulated consequences of post-translational modification of proteins in cataract and other conformational diseases.

PISMIENICTWO: 1. Barcikowska M.: *Obraz kliniczny wczesnej fazy choroby Alzheimera*. Neurol. Neurochir. Pol., 1999, 33 (supl. 1), 29-34. 2. Bilikiewicz A.: *Problemy psychogeriatrici*. Psychiatr. Pol., 1995, 29, 579-592. 3. Bush A. I., Goldstein L. E.: *Specific metal-catalysed protein oxidation reactions in chronic degenerative disorders of ageing: focus on Alzheimer's disease and age-related cataracts*. Novart. Fdn. Symp., 2001, 235, 26-38, discussion 38-43. 4. Cummings J. L., Vinters H. V., Cole G. M., Khachaturian Z. S.: *Alzheimer's disease Etiologies, pathophysiology, cognitive reserve and treatment opportunities*. Neurology, 1998, 51, 2-17. 5. Garner A., Alexander R. A.: *Pseudoexfoliative disease: histochemical evidence of an Affinity with zonular fibres*. Br. J. Ophthalmol., 1984, 68, 574-580. 6. Growdon J. H., Graefe K., Tennis M., Hayden D., Schoenfeld D., Wray S. H.: *Pupil dilation to Tropicamide is not specific for Alzheimer disease*. Arch. Neurol., 1997, 54, 841-844. 7. Harding JJ.: *Cataract, Alzheimer's disease and other conformational diseases*. Curr. Opin. Ophthalmol., 1998, 9, 10-3. 8. Jamroz-Witkowska A.: *Zespół pseudoeksfoliacji (PEX) a jaskra, rozpoznanie i sposób leczenia*.

- Terapia, 2000, 8, 40-42. 9. Jannciauskiene S., Krakau T.: *Alzheimer's peptide: a possible link between glaucoma, exfoliation syndrome and Alzheimer's disease*. Acta Ophthalmol. (Scand.), 2001, 79, 328-329. 10. Kaźmierczak H., Pawlak-Osińska K., Zygmńska B., Osiński P., Przybyłowski P.: *Badania elektrofizjologiczne (ENG, EEG) w chorobie Alzheimer*. Otolaryngol. Pol., 1999, 53, 95-99. 11. Kurz A., Marquard R., Fremke S., Leipert K. P.: *Pupil dilation response to tropicamide: a biological test for Alzheimer disease?* Pharmacopsychiatry, 1997, 30, 12-15. 12. Linner E., Popowic V., Gottfries C. G., Jonsson M., Sjogren M., Wallin A.: *The exfoliation syndrome in cognitive impairment of cerebrovascular or Alzheimer's type*. Acta Ophthalmol. (Scand.), 2001, 79, 283-285. 13. Partanen J., Hartikainen P., Kanonen M., Jousmaki V., Saininen H., Riekinen P. Sr.: *Prolonged latencies of pattern reversal visual evoked early potentials in Alzheimer disease*. Alzheimer Dis. Associ. Disord., 1994, 8, 250-258. 14. Ringvold A., Blika S., Sandvik L.: *Pseudo-exfoliation and mortality*. Acta Ophthalmol. (Scand.), 1997, 75, 255-256. 15. Ringvold A.: *Epidemiology of the pseudoexfoliation syndrome*. Acta Ophthalmol. (Scand.), 1999, 77, 371-375. 16. Scholtzer-Schrehardt U., Kuchle M., Hofmann-Rummelt C., Keiser A., Kirchner T.: *Latent TGF-beta 1 binding protein (LTBP-1): a new marker for intra-und extraocular PEX deposits*. Klin. Monatsbl. Augenheilk., 2000, 216, 412-419. 17. Scinto L. F., Wu C. K., Firla K. M., Daffner K. R., Saroff D., Geula C.: *Focal pathology in the Edinger-Westphal nucleus explains pupillary hypersensitivity in Alzheimer's disease*. Acta Neuropathol., 1999, 97, 557-564. 18. Sienkiewicz J.: *Zaburzenia ruchów gałek ocznych w chorobach zwyrodnieniowych układu nerwowego*. Neurol. Neurochir. Pol., 1994, 28, 385-392. 19. Smith A. L., Whitehouse P. J.: *Postępy w leczeniu choroby Alzheimer*. Med. Dyplom., 1999, 8, 159-172.

Praca wpłynęła do Redakcji 20.03.2003 r. (243).

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr n. med. Barbara Reniewska
ul. Chałubińskiego 2a
50-368 Wrocław

Centrum Mikrochirurgii Oka

LASER

z Okulistyki 4/2003

str. 43