

## ТОНИЧНА ЗЕНИЦА

*С. Черникова*

*Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска“ – София*

**Резюме.** При 20 болни е наблюдавана изолирана (локална) тонична зеница, резултат от лезия на цилиарния ганглий и/или на постганглионарните парасимпатикови влакна. Симптоматиката на тоничната зеница включва: 1) мидриатична зеница с неефективна или липсваща зенична реакция на светлина, 2) съхранена, силно изразена и тонична реакция на близки стимули с тонична и забавена редилатация след зенична констрикция, 3) пареза на акомодацията, 4) денервационна хиперсензитивност към холинергични препарати. Предполагаемата генеза на тоничната зеница при 7 болни е вирусна инфекция (грип, варицела, респираторни инфекции), при 2 – закрыта орбитална травма, при 1 – локална анестезия, при 1 – лазерен серкляж, при 1 – болест на Hodgkin, като появата на тоничната зеница е по време на ремисия на болестта, при 1 – вероятна исхемия на цилиарния ганглий или постганглионарните парасимпатикови фибри. При 7 пациенти етиологията е неясна, т.е. налице е идиопатична тонична зеница. При 10 болни е осъществено динамично проследяване.

**Ключови думи:** *постганглионарна парасимпатикова лезия, тонична зеница*

## TONIC PUPIL

*S. Cherninkova*

*Clinic of Neurological Diseases, University Hospital Aleksandrovskia – Sofia*

**Abstract.** Twenty cases with isolated (local) tonic pupil due to involvement of the postganglionic parasympathetic fibers are reported. The typical syndrome of a tonic pupil with the following clinical signs is described: (1) a mydriatic pupil with a poor or absent reaction to light, (2) a normal, strong and tonic reaction to near stimuli with tonic and delayed redilation after constriction, (3) accommodation paresis, and (4) denervation supersensitivity to cholinergic drugs. The presumable cause of tonic pupil syndrome in 7 of our patients is a viral infection (grippe, varicella, respiratory infections), in 2 – blunt orbital trauma, in 1 – local anesthesia, in 1 – laser cerclage, in 1 – Hodgkin's disease, as the appearance of a tonic pupil is during remission, in 1 – probable ischemia of the ciliary ganglion or short ciliary nerves. In 7 patients etiology is unclear, i.e., idiopathic tonic pupil is present. In 10 patients a dynamic follow-up was performed.

**Key words:** *postganglionic parasympathetic lesion, tonic pupil*

Тоничната зеница може да се наблюдава като изолиран клиничен симптом или в съчетание и с друга неврологична симптоматика и в зависимост от това са общоприети 4 типа тонична зеница:

- 1) тонична зеница, асоциирана с генерализирана периферна или автономна невропатия
- 2) тонична зеница като част от синдрома на Holmes-Adie (известен в нашата литература като синдром на Adie)

3) локална тонична зеница, резултат от изолирана увреда на цилиарния ганглий и/или на късите постганглионарни цилиарни нерви

4) идиопатична тонична зеница (изолирана уни- или билатерална тонична зеница без съпътстваща патология).

При синдрома на **тонична зеница, асоциирана с генерализирана периферна или автономна невропатия**, зеничната патология е израз на автономна дисфункция и

може да се наблюдава като рядък феномен при диабетна, алкохолна полиневропатия, при херeditарни сензомоторни невропатии, акутна пандизавтономия, при синдром на Guillain-Barre, синдром на Fisher, синдром на Ross, синдром на Shy-Drager, при системна амилоидоза [2, 5, 8, 15, 17]. При тези случаи клиничната картина се владее от основното заболяване и по правило тоничната зеница е билатерална.

**Синдромът на Holmes-Adie** (или синдром на Adie), състоящ се от унилатерална или по-рядко билатерална тонична зеница в съчетание при около 80-90% от болните с колянна и/или ахилова арефлексия, но без прояви на изразена дисфункция на периферната нервна система, по-чест при жени в млада и средна възраст, е добре познат и в нашата литература. Въпреки популярността на синдрома и до днес етиологията му остава неясна. Известна е хипотезата за ролята на невротропен вирус, увреждащ селективно освен цилиарния ганглий и постганглионарните парасимпатикови влакна, така също и клетъчните тела в дорзалните спинални колони, обясняваща колянната и ахилова арефлексия при болшинството болни. При синдрома на Holmes-Adie след време е налице тенденция тоничната зеница да намалява по размер, въпреки че неефективната до липсваща зенична реакция на светлина продължава да персистира [2, 5, 15, 19]. По правило ходът на заболяването е бенигнен и не се налага терапия.

При синдрома на **локална тонична зеница** (local tonic pupil), резултат на изолирана увреда на цилиарния ганглий и/или на късите постганглионарни цилиарни нерви от инфламаторно, травматично, исхемично и друго естество, неврологичната симптоматика се изчерпва само със зеничната патология.

Увредата на ganglion ciliare и/или на постганглионарните парасимпатикови влакна (nn. ciliares breves) клинично се проявява със синдрома на тонична зеница (local tonic pupil). В началните стадии на този синдром може да се наблюдава картина на изолирана ophthalmoparesis oculomotoria interna с неефективна зенична реакция на светлина и близък отговор, но по-късно се оформя харак-

терната клинична констелация на тоничната зеница:

- мидриаза;
- неефективна директна зенична реакция на светлина;
- пареза на акомодацията с различна степен на проява;
- сегментна пареза на ирисовия сфинктер, видима при биомикроскопското изследване на предния очен сегмент;
- съхранена, дори необичайно силно изразена и тонична зенична реакция на близки стимули;
- забавена тонична редилатация на зеницата при смяна на погледа отблизо на по-далечни разстояния;
- холинергична хиперсензитивност на денервираните мускули, която се проявява с изразена миоза на зеницата при инстилиране в конюнктивалния сак на десетократно разреден пилокарпинов разтвор (0,1 % Pilocarpini hydrochlorici), който не води до промяна в диаметъра на нормални зеници.

По данни на редица автори последният клиничен симптом от синдромокомплекс на тоничната зеница, а именно денервационната холинергична хиперсензитивност, не е достатъчно надежден, защото е описван и при болни с доказана преганглионарна парасимпатикова лезия, а не само при пациенти с постганглионарна парасимпатикова увреда [14, 15].

Според други автори в някои случаи и нормални зеници могат да реагират на разреден пилокарпинов разтвор [16]. Въпреки оспорваната надеждност на този симптом, в контекста на цялата клинична симптоматика на тоничната зеница той има своята диагностична стойност.

В обобщен вид, най-характерна за тоничната зеница е дисоциацията между неефективната или липсваща директна зенична реакция на светлина и напълно съхранената реакция на зеницата за близък отговор (light-near dissociation).

Патогенетичното обяснение на този клиничен феномен е в нееднаквото разпределение на парасимпатиковите постганглионарни влакна по отношение на инервираните цили-

арен мускул и ирисов сфинктер. Известно е, че 93-97% от постганглионарните фибри инервират *m. ciliaris*, отговорен за акомодацията, а останалите едва 3-7% от влакната инервират *m. sphincter pupillae*, осъществяващ зеничната констрикция. При настъпилата увреда на *ganglion ciliare* от оцелелите ганглийни клетки се формират реинервационни колатерали, които в много по-голяма степен обслужват акомодацията и съответно зеничната реакция при поглед наблизко (близък отговор), отколкото зеничната реакция на светлина [2, 11, 15].

В повечето случаи на изолирана (локална) уни- или билатерална тонична зеница генезата е инфламаторна – наблюдава се при грип, респираторни вирусни инфекции, при варицела, херпес зостер, синуит, скарлатина, морбили, пертусис, дифтерия, хепатит [5, 6, 11, 13].

Други етиологични фактори са орбиталната травма – закрыта или пенетрираща, орбитални тумори, хориоидити, понякога ятрогенно – например при трансконюнктивална криотерапия или диатермия, при лазерна фотокоагулация, орбитална хирургия, като паранеопластична проява [7, 18, 20, 21].

Описани са редки случаи на исхемия на *ganglion ciliare* и *nn. ciliares breves* с поява на тонична зеница при болни с гигантоклетъчен артериит, полиартериитис нодоза, хематологични и други заболявания [3, 4, 9, 10, 12]. При тези случаи клиничната картина се владее от основното заболяване, а тоничната зеница присъства като изолиран неврологичен симптом или в съчетание и с друга неврологична симптоматика.

Като казуистика тонична зеница е описана и след локална анестезия с лидокаин при дентална манипулация [15].

Въпреки че синдромът на изолирана (локална) тонична зеница не е рядък, той понякога се пропуска или се интерпретира неправилно, а в нашата литература е описан в единични съобщения [1]. Познаването на специфичната клинична картина на тоничната зеница, отличаваща се в болшинството случаи със своя бенигнен характер, както и локализацията на лезията (орбитални структури), би спестило в много случаи скъпо струващи или инвазивни методи на изследване.

**Цел** на настоящото съобщение е клинична оценка на симптоматиката на изолираната (локална) тонична зеница, установена при група болни.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Представяме група от 20 болни с типична клинична симптоматика на изолирана (локална) тонична зеница, диагностицирана след невроофтальмологична консултация в Клиника по нервни болести, УМБАЛ “Александровска” или в СОБАЛ “Вижън”. Част от болните са проследявани амбулаторно в продължение на няколко месеца, а отделни случаи и до години. Разпределението по възраст и пол на болните е следното: 16 жени и 4 мъже; възрастта им варира от 11 до 55 години. Седемнадесет болни са били насочени за невроофтальмологична консултация в близките няколко дни или седмици след появата на зеничната патология, а 3 болни – в по-късен период след развитие на клиничната симптоматика.

При всички болни е проведено невроофтальмологично изследване, включващо определяне на зрителна острота с корекция, изоптерна кинетична/автоматизирана статична периметрия, офталмоскопия, биомикроскопия на преден очен сегмент, измерване диаметъра на зениците с пупилометър на Нааб, изследване на зенични реакции на светлина и близък отговор (акомодация и конвергенция), реакция на зениците на локално поставен в конюнктивалния сак разреден десетократно пилокарпинов разтвор (0,1 % *Pilocarpini hydrochlorici*). При всички болни бе изследван неврологичният статус и при всички бяха проведени невроизобразяващи методи на изследване като магнитнорезонансно изследване на главен мозък (МРТ) и магнитнорезонансна ангиография (МР ангиография). По преценка при някои амбулаторни болни се проведеха и рутинни лабораторни изследвания, включително и микротест за луес.

## РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

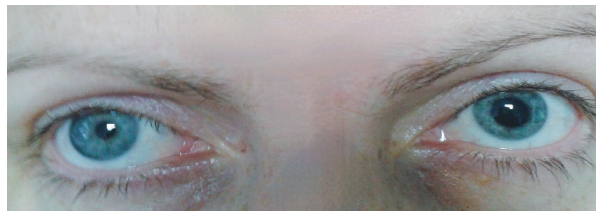
В резултат на проведеното невроофтальмологично изследване при 20 болни бе диагностицирана тонична зеница, като при 18 тя бе

унилатерална, а при 2 – билатерална. Оплакванията при болшинството болни, накарали ги да потърсят лекарска помощ, бяха еднотипни – внезапно появило се “разширяване” на зеницата, “леко замъглено зрение със същото око”, особено при четене, понякога лека светлостобоязън. Разпределението на болните в зависимост от етиологичния фактор е следното:

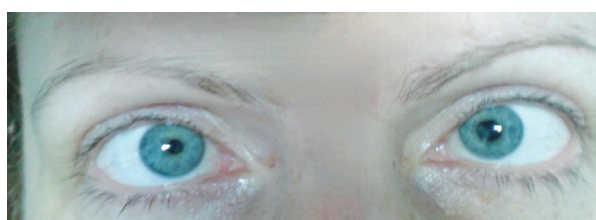
- при 2 болни тоничната зеница се явява непосредствено след вирусна инфекция с висока температура, преценена като “грип” по време на грипна епидемия;
- при 4 – след остра респираторна инфекция, но без изразени интоксикационни прояви;
- при 1 – след варицела;
- при 2 – след закрыта травма на орбитата;
- при 1 – след локална анестезия с лидокаин и адреналин по повод екстракция на зъб;
- при 1 болна – след химиотерапия по повод болест на Hodgkin, като в момента на появата на тонична зеница е в ремисия;
- при 1 болна – след лазерен серкляж;
- при 1 болен с вроден сърдечен порок след сърдечна операция (клапно протезиране) – предполагаема исхемична (микроемболична) генеза;
- при 7 болни – без явен провокиращ момент.

Клиничната картина при всички 20 болни включваше гореизброените отделни симптоми, съставлящи цялостната констелация на тоничната зеница. При повечето болни анизокорията бе манифестна, като разликата в диаметъра на двете зеници бе от порядъка на 2 до 4 mm. Само при две болни с по-голяма давност на заболяването анизокорията бе по-дискретна – от 1,0 до 1,5 mm разлика в диаметъра на двете зеници. При всички 20 болни бе налице характерната дисоциация между неефективната до липсваща зенична реакция на светлина на тоничната зеница и напълно съхранената ѝ и тонична реакция на близък отговор (фиг. 1а, б). При всички болни бе намерен характерният “тоничен” компонент – забавена редилатация на тоничната зеница при промяна на погледа отблизо на по-далечни разстояния, като само при една болна той бе по-дискретно проявен. При всички болни

реакцията на разреден пилокарпинов разтвор бе положителна за тоничната зеница и отрицателна за нормалната зеница, като при болните с билатерална тонична зеница реакцията бе двустранно положителна.



*Фиг. 1а. Пациентката Т.Б.Р., 38 г., с тонична зеница вляво (лява зеница в мидриаза, с липсваща зенична реакция на светлина)*



*Фиг. 1б. Пациентката Т.Б.Р., 38 г., с тонична зеница вляво при изследване на близък отговор (зеницата вляво реагира с констрикция)*

Освен тонична зеница не се установиха други отклонения от офталмологичния статус.

Неврологичният статус бе нормален при всички, включително напълно съхранените сухожилни рефлексии. Само при една болна с травматична генеза на тоничната зеница се намериха данни за лекостепенна спастична парализа, преценени след проведеното стационарно изследване като израз на съдова миелопатия. Невроизобразяващите методи на изследване – МРТ, МР ангиография, бяха в граници на нормата при изследваните болни. Допълнително проведените изследвания при отделни болни, като рутинни лабораторни, ликворологични и други, също не показаха патологични отклонения.

При 7 от общо 20-те наши болни с данни за локална тонична зеница етиологията бе несъмнено предшестващата вирусна инфекция. При единични болни установихме ролята и на други, описани в литературата етиологични фактори като травма на орбитата, локална анестезия, предполагаема микроемболизация и др.

По-специален интерес представляват останалите 7 болни, при които не се установи

определен провокиращ (етиологичен) фактор. При тях липсваха анамнестични и клинични данни за системно заболяване, проведените рутинни лабораторни и невроизобразяващи изследвания не показаха отклонения от нормата. Неврологичният статус бе напълно нормален, включително не се установиха данни за колянна и/или ахилова хипо- или арефлексия. От анамнезата при двама от болните "разширената зеница" е открита "случайно", те не са имали манифестни оплаквания и трудно могат да определят точното време на появата ѝ. Поради това при тях не може категорично да се изключи ролята на предшестваща вирусна инфекция. Въпреки тази възможност поради липсата на категоричен причинен фактор при тези 7 болни приемаме вероятността да е налице идиопатична тонична зеница.

Динамично проследяване за срок от 6 месеца до 1-2 години бе осъществено при 10 болни със следните резултати:

– Подобрение на симптоматиката (отзвучаване на субективните оплаквания, намаляване диаметъра на тоничната зеница до степен на нормализация) – при 7 пациенти, от които 3 с вирусна етиология на тоничната зеница, 1 – след локална анестезия по повод екстракция на зъб, 1 – с предполагаема микроемболична генеза, 1 – със закрыта орбитална травма, 1 – с неясна етиология на тоничната зеница.

– Без промяна – при 3 пациенти, от които 1 – с неясна етиология на тоничната зеница, 1 – с вирусна етиология, 1 – с травматична етиология.

При типична картина на тонична зеница без данни за добавена неврологична симптоматика трябва да се предполага наличие на локална тонична зеница (local tonic pupil), резултат от изолирана лезия на ganglion ciliare и/или nn. ciliares breves. Въпреки спецификата на тоничната зеница, в диференциално-диагностичен план следва да се обсъди следната патология:

– Преганглионарна лезия на парасимпатиковите фибри на n. oculomotorius, протичаща с картината на ophthalmoplegia oculomotoria interna. Характерна е абсолютна зенична неподвижност – липса на зенични реакции

както на светлина (директна и индиректна), така също и на близък отговор (акомодация и конвергенция). Липсва тоничен компонент. По правило не се наблюдава зенична реакция при инстилация на разреден пилокарпинов разтвор, въпреки че са описани изключения от това правило.

– Зенична патология при дорзален мезенцефален синдром. Характерна е дисоциацията между реакция на светлина и близък отговор, налице са двустранно широки зеници, нереагиращи на светлина, но със съхранена реакция на близки стимули (акомодация и конвергенция). Липсва тоничен компонент. Зеничната патология може да бъде начален симптом, но обикновено бързо се добавят и останалите клинични симптоми като супрануклеарна лезия на вертикалните верзионни очни движения, пареза на конвергенцията, ретракция на клепачите. Не се наблюдава зенична реакция на разреден пилокарпинов разтвор.

– Синдром на Argyll Robertson. Характерна е също дисоциация между реакция на светлина и близък отговор – липса на зенична реакция на светлина при съхранена реакция на близък отговор, но липсва мидриаза, а е налице двустранна миоза. Зениците са разкръглени, налице е атрофия на ириса. Липсва тоничен компонент. Налице са и други белези на неврулуес.

– Симпатикова иритация. Налице са едностранна или двустранна мидриаза, съчетана с лек лагофталм. Зеничните реакции на светлина и близък отговор са съхранени или леко отслабени. Не се наблюдава зенична реакция на разреден пилокарпинов разтвор. Обикновено картината на симпатикова иритация за кратко време се заменя с отпадна симпатикова лезия, т.е. с поява на синдрома на Horner.

Синдромът на локална тонична зеница при голяма част от пациентите е с инфламаторна генеза и с бенигнен ход. Налице е тенденция за подобряване на симптоматиката до степен на нормализация на размера на зеницата при динамичното проследяване на болните.

При повечето болни не се налага лечение. При наличие на зрителен дискомфорт (фото-

фобия, затруднение при четене) или поради козметични съображения (светли ириси) се препоръчва ежедневно прилагане на разреден десетократно пилокарпинов разтвор (0,1%).

#### КНИГОПИС

1. Черникова С, Търнев И, Оскар А, Бужов Б. Клинична характеристика на тоничната зеница. *Бълг Неврол*, 2005, 5(2), 89-92.
2. Balcer L. Pupillary Disorders. In: Liu, Volpe and Galetta's *Neuro-ophthalmology: Diagnosis and Management*, 2019, 3rd Ed., Liu G, Volpe N, Galetta S Eds. Elsevier, 417-448.
3. Bennett J, Pelak V, Mourelatos Z et al. Galetta. Acute sensorimotor polyneuropathy with tonic pupils and an abduction deficit: an unusual presentation of polyarteriitis nodosa. *Surv Ophthalmol*, 1999, 43(4), 341-344.
4. Bowie E, Givre S. Tonic pupil and sarcoidosis. *Am J Ophthalmol*, 2003, 135(3), 417-419.
5. Bowling B. *Neuro-ophthalmology*. In: Kanski's *Clinical Ophthalmology*. 8th ed., Sydney, Australia, Elsevier, 2016, 773-849.
6. Bremner F, Smith S. Bilateral tonic pupils: Holmes Adie syndrome or generalised neuropathy? *Br J Ophthalmol*, 2007, 91, 12, 1620-1623.
7. Brooks-Kayal A, Liu G, Menacker S et al. Bilaniuk. Tonic pupil and orbital glial-neural hamartoma in infancy. *Am J Ophthalmol*, 1995, 119(6), 809-811.
8. Chakravarty A, Mukherjee A, Roy D. Ross syndrome – a case documentation. *Acta Neurol Scand*, 2003, 107(1), 72-73.
9. Currie J, Lessell S. Tonic pupil with giant cell arteriitis. *Br J Ophthalmol*, 1984, 68, 1, 135-138.
10. Foroozan R, Buono L, Savino P et al. Tonic pupils from giant cell arteriitis. *Br J Ophthalmol*, 2003, 87(4), 510-512.
11. Gurwood A, Lehn L. Tonic pupils. *Optometry today*, 1999 Jul 2, 37-39.
12. Haider S. Tonic pupil in lymphomatoid granulomatosis. *Neuroophthalmol*, 1993, 13(1), 38-39.
13. Heger T, Kolling G, Dithmar S. Atypical tonic pupil as a complication of chickenpox infection. *Ophthalmologie*, 2003, 100(4), 330-333.
14. Jacobson D, Vierkant R. Comparison of cholinergic supersensitivity in third nerve palsy and Adie's syndrome. *J Neuroophthalmol*, 1998, 18(3), 171-175.
15. Kawasaki A. Disorders of Pupillary Function, Accommodation and Lacrimation. In: Walsh and Hoyt's *Clin. Neuro-ophthalmology*, Eds. N. Miller, N. Newman, 6th Ed., Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, 740-805.
16. Leavitt J, Wayman L, Hodge D et al. Pupillary response to four concentrations of pilocarpine in normal subjects: application to testing for Adie's tonic pupil. *Am J Ophthalmol*, 2002, 133(3), 333-336.
17. Misu K, Yoshihara T, Yamamoto M. Two families of Charcot-Marie-Tooth disease with Adie's pupil, axonal neuropathy and the Thr 124 Met mutation in the peripheral myelin protein zero gene. *Rinscho-Schinkeigaku*, 2000, 40(2), 149-154.
18. Patel J, Jenkins L, Benjamin L et al. Dilated pupils and loss of accommodation following diode panretinal photocoagulation with sub-tenon local anaesthetic in four cases. *Eye*, 2002, 16(5), 628-632.
19. Rodriguez-Bamounevo A, Herrero-Hernandez A, Vazques-Martin Z. Holmes-Adie syndrome Clinical case. *Rev Neurol*, 1998, 160(27), 1019-1020.
20. Wabbels B, Elflein H, Lorenz B et al. Bilateral tonic pupils with evidence of anti-Hu antibodies as a paraneoplastic manifestation of small cell lung cancer. *Ophthalmologica*, 2004, 218(2), 141-143.
21. Yamane M, Perez E, Moonis G et al. Tonic pupil caused by adenoid cystic carcinoma versus post-radiation changes to the ciliary ganglion. *BMJ Case Rep*, 2020, Jul 16;13(7):e232755. doi: 10.1136/bcr-2019-232755.